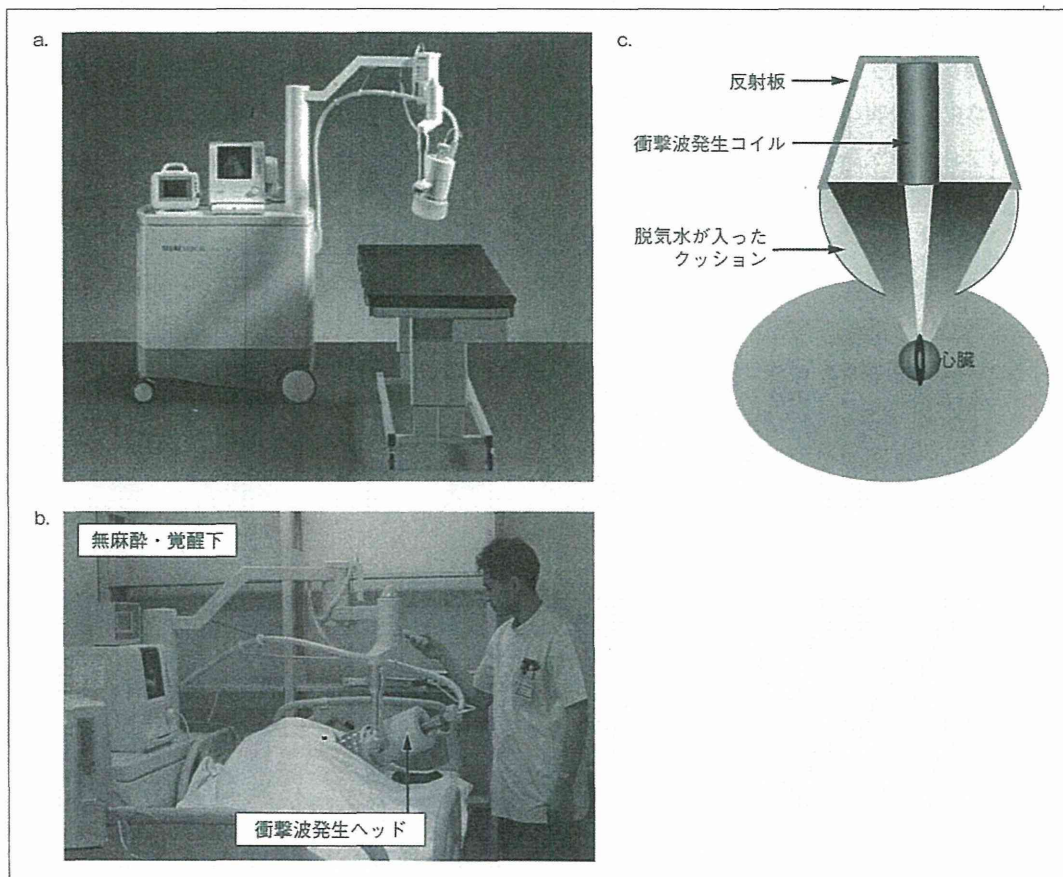


枝を経カテーテル的にバルーンで閉塞することにより急性心筋梗塞を作成した。そして、90分間のバルーン閉塞の後、バルーンをデフレートして再灌流させた3時間後から1日おきに梗塞境界領域に低出力の衝撃波を照射し、4週間後に評価を行った。その結果、低出力体外衝撃波治療を行った群では、左室容積の増大および左室駆出率の低下が軽減、つまり、左室リモデリングが抑制された⁹⁾。また、梗塞周囲領域において、eNOSの発現亢進と毛細血管数の増加を認めたことから、低出力体外衝撃波治療により梗塞境界領域における血管拡張や血管新生が促進されて左室リモデリングの進行が抑制されたと考えられた。これらの結果をもとに、現在、われわれは、慢性期の左室リモデリングや心不全の予防目的に、急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行っている。

Topics >>> 低出力体外衝撃波治療に関する最近の話題

1 狭心症症例に対する低出力体外衝撃波治療

基礎研究で得られた良好な結果をもとに、われわれは、重症狭心症症例を対象に低出力体



図II-23 治療装置と治療風景

a. 心臓用衝撃波治療装置, b. 治療風景, c. 概念図.

外衝撃波治療の臨床試験を行ってきた。十分な薬物治療下でも狭心症発作を有し、かつ PCI や CABG による治療が困難な安定労作性狭心症患者を対象とした。具体的には、CABG 後慢性期のバイパスグラフト閉塞症例やびまん性冠動脈病変症例が対象となった。一方、3 か月以内に急性心筋梗塞を発症した患者や心不全が安定していない患者は除外としている。また、血管新生療法の特性上、コントロールのできていない糖尿病性網膜症(活動性の眼底出血を認める症例)や悪性腫瘍が併存する場合あるいは過去 5 年以内に悪性腫瘍の手術を受けている場合も除外としている。

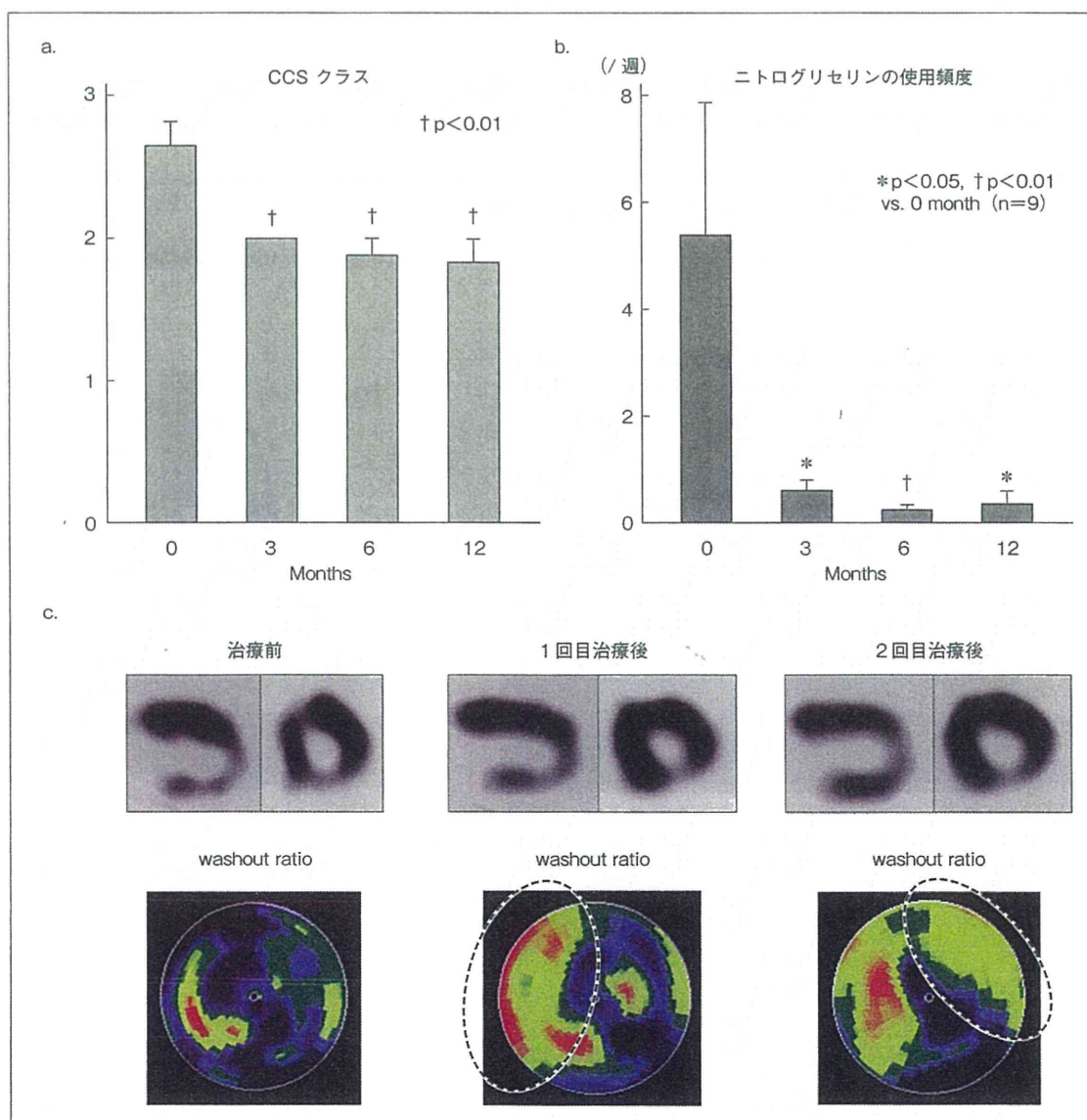


図 II-24 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第1次臨床試験)〔文献6〕より引用〕

a. CCS 分類による狭心症の重症度, b. ニトログリセリンの使用頻度, c. 負荷心筋シンチグラムによる心筋血流。重症狭心症症例において、低出力体外衝撃波治療により、自覚症状の改善を認めた(a, b)。また、衝撃波を照射した領域(破線で囲まれた領域)でのみ血流の改善を認めた(c)。

衝撃波発生ヘッドを患者の前胸壁に当て、装置に内蔵された超音波診断装置で心臓を観察しながら虚血領域に照準を合わせ、衝撃波を照射した(図Ⅱ-23)。1か所につき200発の衝撃波を虚血領域の約40か所に照射する治療を、隔日で計3回行った。痛みや苦痛を伴わないため麻酔や鎮静薬の投与は不要である。2003年から重症狭心症患者9名を対象に実施した第1次臨床試験では、全例で狭心症症状が軽減し、ニトログリセリンの使用量が減少するなどの効果を認め、その効果は1年以上にわたって持続した(図Ⅱ-24)⁶⁾。また、負荷心筋シンチグラムで評価した心筋血流も、衝撃波を照射した部位においてのみ改善を認めた(図Ⅱ-24)。この結果から、衝撃波を照射した部位のみで血管新生が生じ、心筋血流が改善したと考えられた。一方、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。さらに、2005年から実施した第2次臨床試験(低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較)では、低出力体外衝撃波治療後には、狭心症の重症度、ニトログリセリンの使用頻度、6分間歩行距離が有意に改善し、MRIで測定した左室一回拍出量、左室駆出率も有意に増加した⁷⁾。これらの効果はプラセボ治療後では認められなかった。

以上の良好な結果により、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療は、2010年7月付けで厚生労働省の高度医療(現在の先進医療B)として承認され、東北大学病院において治療を行っている。衝撃波治療の費用は、3日間の治療で265,500円である。2012年6月には石川県立中央病院が協力医療機関として承認されている。既に世界で5,000例以上の狭心症患者に対して治療が行われているが、重篤な合併症の報告はない。本治療法で用いる衝撃波の出力は弱いため麻酔は不要であること、また、体外から衝撃波を照射する非侵襲的な治療法であることから、重症例や高齢者にとっても肉体的負担が少ないという点でも優れている。

2 その他の疾患に対する低出力体外衝撃波治療

われわれは、虚血性心疾患に加えて、ウサギ下肢虚血モデル¹⁰⁾、ラットリンパ浮腫モデル¹¹⁾、マウス難治性皮膚潰瘍モデル¹²⁾においても、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を確認している。また、間歇性跛行を有する下肢末梢動脈疾患症例を対象とした臨床試験において、自覚症状の改善、最大歩行距離の改善、末梢循環の改善を認めている¹³⁾。さらに、整形外科領域では、関節の炎症や難治性骨折の治療にも低出力体外衝撃波治療の有効性が報告されており¹⁴⁾、今後、幅広い疾患への応用が期待される。

◎ 文献(★印は重要文献)

- 1) Takii T, Yasuda S, Takahashi J, et al: Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 74:93-100, 2010
- 2) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med* 219:1-9, 2009
- 3) 伊藤健太, 下川宏明: 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. *日内会誌* 99:2846-2852, 2010
- ★ 4) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 11:295-302, 2011
〔低出力体外衝撃波治療に関する総説〕
- ★ 5) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs *in vivo*. *Circulation* 110:3055-3061, 2004

[慢性心筋虚血に対する有効性を示した世界初の基礎論文]

- ★ 6) Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 17:63-70, 2006
[狭心症症例に対する有効性を示した世界初の臨床論文]
- ★ 7) Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al: Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J* 74:589-591, 2010
[狭心症症例に対する二重盲検プラセボ比較試験]
- ★ 8) Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis* 18:397-404, 2007
[急性心筋梗塞後リモデリングに対する抑制効果を示した世界初の基礎論文]
- 9) Ito Y, Ito K, Shiroto T, et al: Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis* 21:304-311, 2010
- 10) Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al: Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med* 214:151-158, 2008
- 11) Serizawa F, Ito K, Matsubara M, et al: Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42:254-260, 2011
- 12) Hayashi D, Kawakami K, Ito K, et al: Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen* 20:887-895, 2012
- 13) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, et al: Extracorporeal Shock Wave Therapy Ameliorates Walking Ability of Patients with Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. *Circ J* 76:1486-1493, 2012
- 14) Wang CJ: Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res* 7:11, 2012

低出力体外衝撃波治療

伊藤 健太^{1,2)}, 芹澤 玄³⁾, 河村圭一郎⁴⁾, 後藤 均⁴⁾, 館 正弘⁵⁾, 下川 宏明^{1,2)}1) 東北大学大学院循環器先端医療開発学, 2) 東北大学大学院循環器内科学,
3) JCHO 仙台病院外科・移植外科, 4) 東北大学大学院先進外科学, 5) 東北大学大学院形成外科学

要旨：人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患患者が増加してきている。特に、糖尿病を合併した重症下肢虚血では治療抵抗性の症例も多く、下肢切断の原因となっている。我々は以前、ブタ慢性心筋虚血モデルおよび重症狭心症患者において、低出力体外衝撃波治療が、血管内皮増殖因子の発現亢進や血管新生の促進を介して、自覚症状や心機能を改善することを報告した。また、間歇性跛行を有する下肢末梢動脈疾患患者において、衝撃波治療が自覚症状や歩行能力を改善することを報告した。さらに、糖尿病マウスを用いた皮膚潰瘍モデルにおいて、衝撃波治療が創傷治癒を促進することを報告した。本治療法で用いる衝撃波の出力は、結石破碎治療の約10分の1と弱く、副作用も認めていない。このように、低出力体外衝撃波治療は、非侵襲的で有効な血管新生療法と考えられ、下肢の血行再建不可能症例や血行再建後遷延する創傷治療遅延に対する応用が期待される。

キーワード：衝撃波治療／血管新生療法／非侵襲性／重症下肢虚血

Low-energy extracorporeal shock wave therapy

Kenta Ito,^{1,2} Fukashi Serizawa,³ Keiichiro Kawamura,⁴ Hitoshi Goto,⁴ Masahiro Tachi,⁵
and Hiroaki Shimokawa^{1,2}

¹Department of Innovative Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Surgery, Japan Community Health care Organization Sendai Hospital, ⁴Division of Advanced Surgical Science and Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract: In Japan, aging of the population and Westernization of lifestyle lead to increased morbidity of atherosclerotic diseases. Especially, the prognosis for patients with critical limb ischemia complicated with diabetes mellitus is poor and lower limb amputation is needed in some of those patients. We have previously reported that low-energy extracorporeal shock wave (SW) therapy induces neovascularization, and improves myocardial ischemia in a pig model of chronic myocardial ischemia and in patients with severe angina pectoris, without any adverse effects. We also reported that the SW therapy improves walking ability in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Fontaine stage II) and that the SW therapy facilitate wound healing in a mouse model of skin ulcer. Thus, the low-energy extracorporeal SW therapy appears to be an effective, safe, and non-invasive angiogenic approach in cardiovascular medicine and its indication could be extended to refractory critical limb ischemia (Fontaine stage III and IV).

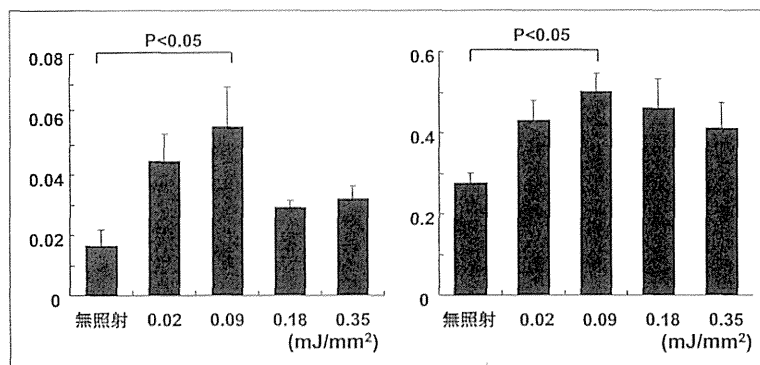
Key words: shock wave therapy / angiogenesis / non-invasive / critical limb ischemia

はじめに

近年、人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、糖尿病や動脈硬化性疾患患者が増加してきている。特に、糖尿病を合併した重症下肢虚血(critical limb ischemia; CLI)症例の中には治療抵抗性の症例も少なくなく、足壊疽・下肢切断の大きな原因となっている。そこで、新しい治療法の開

発が期待されている。

衝撃波とは音速を超えて伝わる圧力波で、同じような音響的特性を持つ媒体内を直線的に伝播していくことから、体外で発生させた衝撃波を、体表面から脂肪や筋肉などの組織を通して体内深部の一点に収束させることができる。尿路結石に対する衝撃波治療は、約30年前から標準的治療の一つとなっている。我々は基礎実験において、ヒ



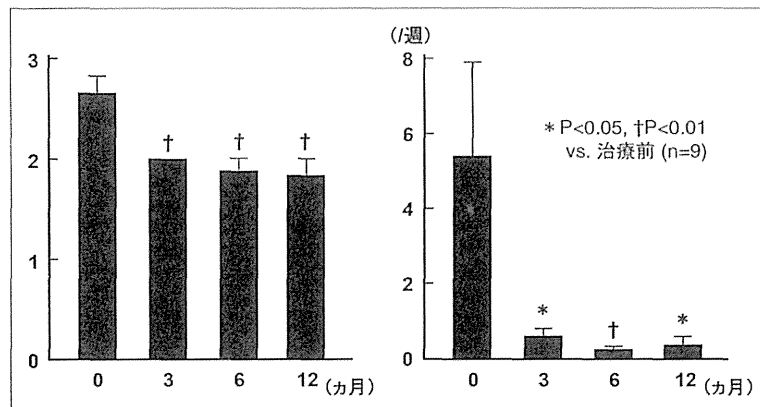
A B

図1 衝撃波による血管増殖因子と受容体の発現亢進
横軸は、照射した衝撃波の出力を示す。HUVECに衝撃波を照射すると、VEGFとFlt-1の発現が有意に亢進した。その効果は、尿路結石破碎に用いる出力の約10分の1という弱い出力(約0.1 mJ/mm²)の時に最大であった。

A: VEGF (n=10)

B: Flt-1 (n=10)

(文献1より引用)



A B

図2 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の効果
(第1次臨床試験)

低出力体外衝撃波治療により自覚症状は有意に改善し、1週間あたりのニトログリセリンの使用頻度は有意に減少した。また、その効果は少なくとも1年間持続していた。

A: CCS分類による狭心症の重症度

B: ニトログリセリンの使用頻度

(文献2より引用)

ト臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cells; HUVEC)に衝撃波を照射すると、主要な血管新生因子の一つである血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)およびその受容体の一つである Flt-1(Fms-like tyrosine kinase)の発現が亢進することを確認した(図1)¹⁾。そして、その効果は、結石破碎治療に用いる出力の約10分の1という弱い出力(約0.1 mJ/mm²)のときに最大になることを明らかにした。そこで、心血管疾患への臨床応用を目指して、心病治療用の衝撃波治療装置をスイスの企業と共同で開発した。以下で述べる動物実験および臨床試験は、すべて東北大学医学部医学系研究科動物実験委員会、または倫理審査委員会の審査・承認を受けている。

狭心症症例に対する低出力体外衝撃波治療

重症狭心症患者への応用を念頭に、前臨床試験として、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いた検討を行った。培養細胞を用いた基礎的検討の結果をもとに、ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、虚血心筋領域に低出力の衝撃波を1日おきに3回照射し、4週間後に衝撃波治療の効果を検討した¹⁾。その結果、低出力体外衝撃波治療により、虚血心筋組織における VEGF の発現が遺伝子レベル・蛋白レベルのいずれにおいても亢進していた。また、毛細血管密度の増加と冠血流の改善、それに伴う左室壁運動の改善を認めた。一方、衝撃波治療中および治療後3日間のホルター心

電図では不整脈の増加や突然死を認めず、組織学的検討においても明らかな組織損傷は認めなかった。

大型動物(ブタ)を用いた基礎研究で得られた良好な結果をもとに、我々は、重症狭心症症例を対象に低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行ってきた。十分な薬物治療下でも狭心症発作を有し、かつ、冠動脈カテーテルインターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)や冠動脈バイパス手術(coronary artery bypass grafting; CABG)による治療が困難な安定労作性狭心症患者を対象とした。具体的には、CABG 後慢性期のバイパスグラフト閉塞症例やびまん性冠動脈狭窄病変を持つ症例が主な対象患者となった。一方、血管新生療法という特性上、コントロールのできていない糖尿病性網膜症(活動性の眼底出血を認める症例)や悪性腫瘍を併存する場合あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けている場合は除外としている。衝撃波発生ヘッドを患者の前胸壁に当て、装置に内蔵された超音波診断装置で心臓を観察しながら虚血領域に照準を合わせ、衝撃波を照射した。1カ所につき200発の衝撃波を虚血領域の約40カ所に照射する治療を、隔日で計3回行った。痛みや苦痛を伴わないため麻酔や鎮静薬の投与は不要である。2003年から重症狭心症患者9名を対象に実施した1次臨床試験では、全例で狭心症症状が軽減し、ニトログリセリンの使用量が減少するなどの効果を認め、その効果は1年以上にわたって持続した(図2)²⁾。また、負荷心筋シンチグラムで評価した心筋血流も、衝撃波

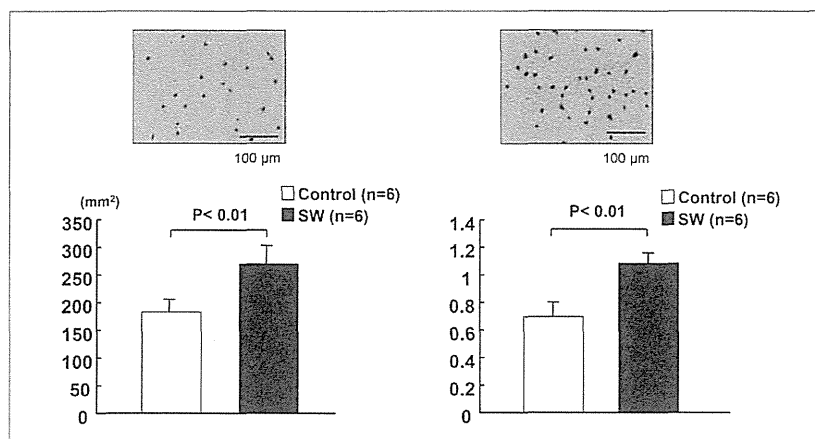


図3 ウサギ下肢虚血モデルにおける低出力体外衝撃波治療の効果(毛細血管密度)
低出力体外衝撃波治療により、毛細血管密度が有意に亢進した。

A: 対照群の1例
B: 衝撃波治療群の1例
C: 単位面積あたりの毛細血管密度
D: 毛細血管数と筋線維数の比率
(文献6より引用)

を照射した部位においてのみ改善を認めた。この結果から、衝撃波を照射した部位のみで血管新生が生じ、心筋血流が改善したと考えられた。一方、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。さらに、2005年から実施した第2次臨床試験(低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較)では、低出力体外衝撃波治療後には、狭心症の重症度、ニトログリセリンの使用頻度、6分間歩行距離が有意に改善し、MRIで測定した左室1回拍出量、左室駆出率も有意に増加した³⁾。これらの効果はプラセボ治療後では認められなかった。以上の良好な結果により、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療は、2010年に厚生労働省より先進医療として承認された。すでに世界で5000例以上の狭心症患者に対して治療が行われているが、重篤な合併症の報告はない^{4,5)}。

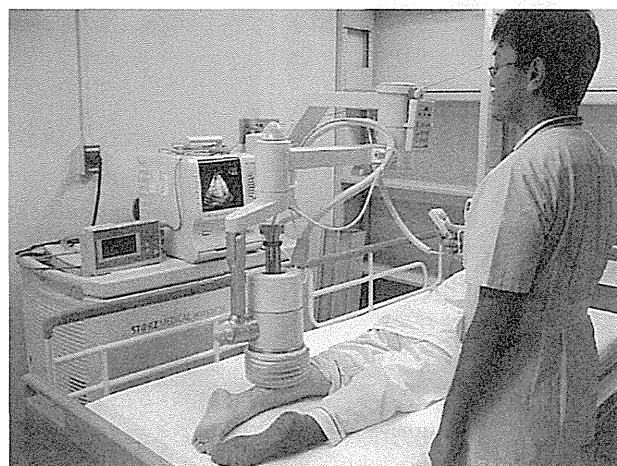


図4 下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療の風景
下腿後面に、低出力衝撃波を照射する。

下肢末梢動脈疾患症例に対する 低出力体外衝撃波治療

動脈硬化性疾患に対する治療は、生活習慣の改善、薬物療法、カテーテルインターベンション、バイパス手術、リハビリテーションなどからなるが、下肢末梢動脈疾患(特に膝下病変)においては、カテーテルインターベンションやバイパス手術の長期成績は十分とはいえないのが現状である。そこで我々は、下肢末梢動脈疾患への臨床応用を念頭に、ウサギ下肢虚血モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療の効果を検討した。ウサギの大腿動脈を片側のみ摘出して下肢虚血を作成した。摘出手術1週間後に血管造影を行いモデルの完成を確認した上で、虚血肢に低出力体外衝撃波治療を3週間連続で週3日施行した。血管造影施行後に組織を保存し、組織学的検討を行った。その

結果、対照群に比して、衝撃波治療群において、側副血路の発達促進、毛細血管密度の亢進を認めた(図3)⁶⁾。

基礎研究で得られた良好な結果をもとに、2007年から、間歇性跛行を有する下肢末梢動脈疾患患者12例(19肢)を対象に臨床試験を開始した。腹臥位とした患者の下腿後面に、低出力衝撃波を1日に8000発、3週連続で週3日照射し、24週間経過観察した(図4)⁷⁾。その結果、歩行障害質問票(日本版)で評価した自覚症状は、「痛み」と「歩行距離」のスコアが有意に改善した。一方、「歩行スピード」と「階段を上がる能力」のスコアは有意な改善を認めなかった。客観的な評価として、トレッドミル歩行負荷試験(傾斜12%、速度2.4 km/h)を行った。その結果、最大歩行距離の延長を認めた(図5)。歩行負荷試験の際、組

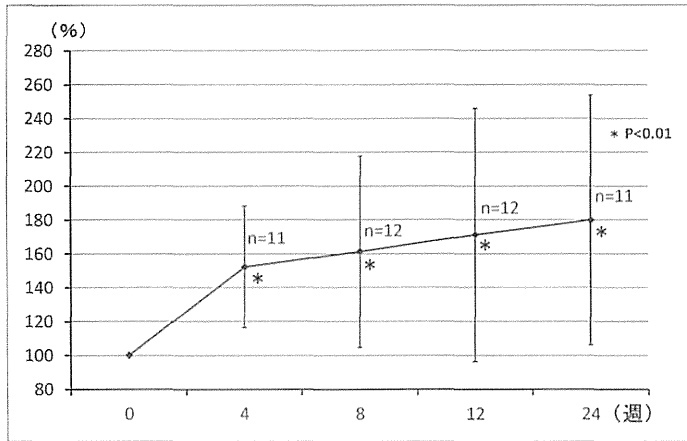
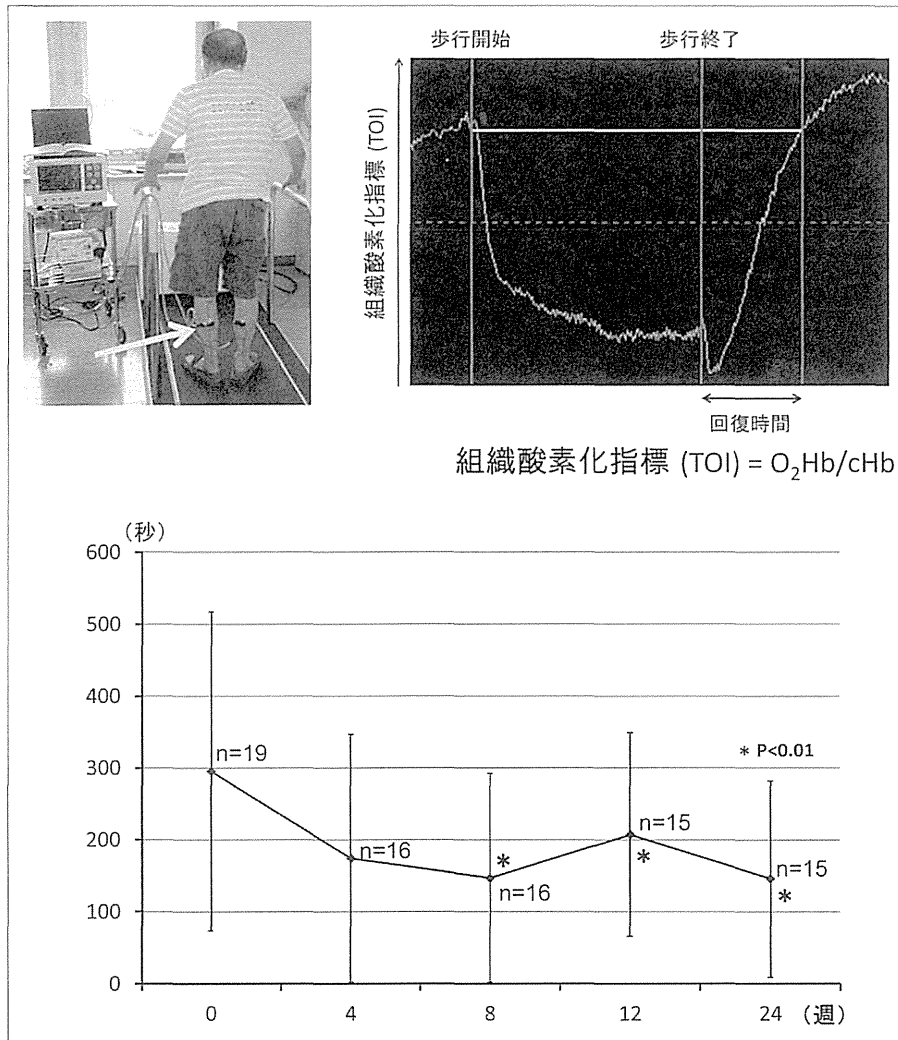


図5 下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療の効果(最大歩行距離)
縦軸は、治療前を100として表した最大歩行距離を示す。低出力体外衝撃波治療により、最大歩行距離が有意に延長した(文献7より引用)。



A | B
C

図6 下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療の効果
組織酸素化指標(tissue oxygenation index; TOI)は、酸素化ヘモグロビン(O₂Hb)と総ヘモグロビン(cHb)の比として求められる。患者の下腿後面で測定した組織酸素化指標は、歩行開始により低下し、歩行終了に改善する。歩行終了から歩行前の値に回復するまでの時間を回復時間とする。低出力体外衝撃波治療により、組織酸素化指標の回復時間が有意に短縮した(文献7より引用)。

A: 検査風景
B: 歩行時の組織酸素化指標の変化
C: 組織酸素化指標の回復時間

組織酸素化指標(tissue oxygenation index; TOI)についても検討を行ったところ、低出力体外衝撃波治療により、組織酸素化指標の回復時間の短縮を認めたことから、局所の血液循環の改善が示唆された(図6)。組織傷害などの副作用は認めなかった。以上のように、Fontaine II度の下肢末梢動脈疾患症例に対する有効性・安全性が示唆されたが、今後、CLI症例においても有効性の評価が必要と考えられる。

難治性潰瘍に対する低出力体外衝撃波治療

ストレプトゾトシン腹腔内投与により作成した糖尿病マウスの背側皮膚に、直径8 mmのデルマパンチを用いて潰瘍創を作成した。3日目に潰瘍創に低出力衝撃波治療を施行し、10日後に評価を行った。その結果、対照群に比して、衝撃波治療群において、創傷治癒の促進、毛細血管

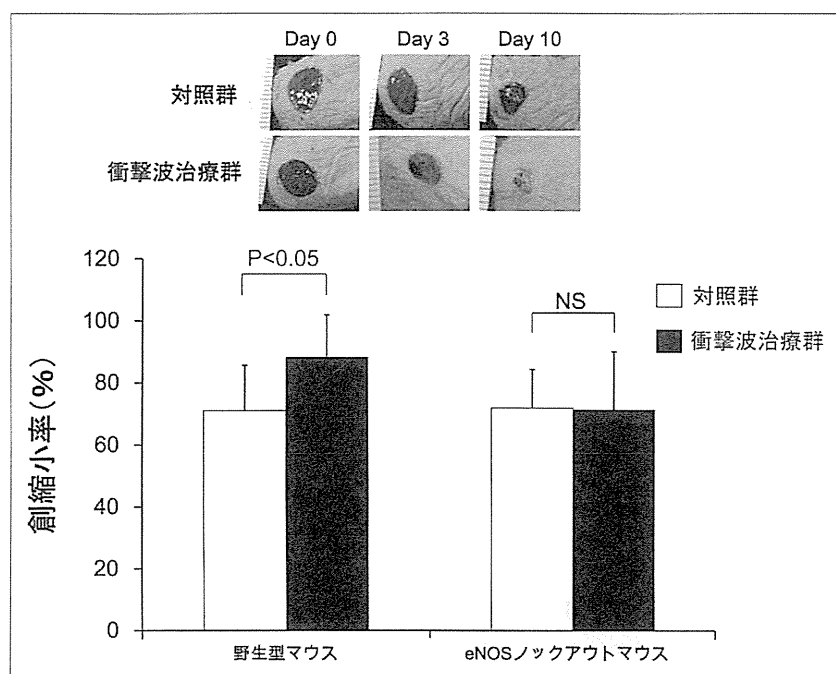


図7 マウス皮膚潰瘍モデルに対する低出力体外衝撃波治療の効果

野生型マウスでは、低出力体外衝撃波治療により創傷治癒が有意に促進された。一方、eNOSノックアウトマウスではその効果が認められなかった(文献8より引用)。

A: 野生型マウスの実例

B: 10日目における創縮小率

密度の亢進、VEGFの発現亢進を認めた(図7)⁸⁾。これら衝撃波治療の効果は、eNOSノックアウトマウスでは認められなかったことから、機序としてeNOSの関与が示唆された。

以上の結果から、CLI症例においては、前項で述べた下腿への衝撃波照射に加えて、潰瘍創に対する直接照射も有効である可能性が示唆された。

まとめ

本治療法で用いる衝撃波の出力は弱いため麻酔は不要であること、また、体外から衝撃波を照射する非侵襲的な治療法であることから、重症例や高齢者にとっても肉体的負担が少ないという点でも優れている。また、最近では、動物実験において、リンパ浮腫の軽減効果⁹⁾や脊髄損傷による歩行障害の改善効果¹⁰⁾も確認されている。下肢末梢動脈疾患、特にCLIは、下肢切断によるQOLの低下のみならず、生命予後にも大きな影響を与えることから、高齢化や糖尿病患者が増加している現在、多診療科・多職種が協同して集学的治療に取り組むことが益々重要になってきている。低出力体外衝撃波治療は、非侵襲的で有効な血管新生療法と考えられ、下肢の血行再建不可能症例や血行再建後遷延する創傷治療遅延に対する応用が期待される。

利益相反：なし

文 献

- 1) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*, **110**: 3055-3061, 2004.
- 2) Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, **17**: 63-70, 2006.
- 3) Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al: Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*, **74**: 589-591, 2010.
- 4) 伊藤健太, 下川宏明: 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. 日内会誌, **99**: 2846-2852, 2010.
- 5) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*, **11**: 295-302, 2011.
- 6) Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al: Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med*, **214**: 151-158, 2008.
- 7) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, et al: Extracorporeal shock wave therapy improves the walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J*, **76**: 1486-1493, 2012.
- 8) Hayashi D, Kawakami K, Ito K, et al: Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Rep Reg*, **20**: 887-95, 2012.
- 9) Serizawa F, Ito K, Matsubara M, et al: Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **42**: 254-260, 2011.
- 10) Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, et al: Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes VEGF expression and neuroprotection and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg*, 2014 (in press).

低出力体外衝撃波治療

伊藤健太・下川宏明

ポイント

- ◎低出力の衝撃波を培養ヒト血管内皮細胞に当てると、血管増殖因子の発現が亢進する。
- ◎ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療は血管新生を促進し、心筋血流・心機能を改善する。
- ◎低出力体外衝撃波治療は、狭心症患者の症状、心筋血流、運動耐容能、心機能を改善する。
- ◎本治療は、下肢末梢動脈疾患や難治性皮膚潰瘍、整形外科疾患にも用いられている。低出力の衝撃波を用いるため、麻酔や手術を要しない非侵襲的な治療法である。

近年、薬物療法や治療技術の進歩に伴い、虚血性心疾患患者の予後は改善してきているが、食生活の欧米化と人口の高齢化により重症例や高齢患者が増加している。そのため、身体的負担の少ない新しい低侵襲性治療法の開発が望まれている。われわれは、培養細胞やブタ慢性心筋虚血モデルを用いた基礎研究において、低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると、血管新生が促進され心筋血流や心機能が改善することを報告してきた¹⁻⁶⁾。これら基礎研究で得られた良好な結果に基づいて施行した臨床試験においても有効性・安全性が確認され^{1,2)}、現在、重症狭心症患者を対象にした低出力体外衝撃波治療は先進医療に承認されている。

基礎研究：低出力体外衝撃波による血管新生作用

衝撃波とは音速を超えて伝わる圧力波で、脂

肪や筋肉などの体組織にまっすぐ伝わることから、体外で発生させた衝撃波を、体表面から体内深部の一点に収束させることができる。尿路結石に対する衝撃波治療は、30年以上前から標準的治療の1つとなっている。

われわれは、培養ヒト血管内皮細胞に衝撃波を照射すると、主要な血管新生因子の1つである血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)およびその受容体 Flt-1 の発現が亢進することを確認した(図1)³⁾。そして、その効果は、結石破碎治療に用いる出力の約10分の1という弱い出力(約0.1 mJ/mm²)で最大になることを明らかにした。そこで、ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、虚血心筋領域に低出力の衝撃波を隔日で3回照射し、4週間後に衝撃波治療の効果を検討した。その結果、低出力体外衝撃波治療により、虚血心筋における VEGF の発現が遺伝子レベルおよび蛋白レベルで亢進していた。また、毛細血管密