

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業))

統括研究報告書

重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の開発

研究代表者 伊藤 健太

東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学寄附講座・准教授

研究要旨

【目的】我が国では、高齢化や生活の欧米化のため、従来の治療法では十分な効果が得られない重症例や複数の疾患を合併する症例が増えている。そのため低侵襲で身体的負担が少なく、かつ有効性の高い新しい治療法が期待されている。私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に第3項先進医療(現在の先進医療B)として承認され、同年10月から先進医療としての治療(臨床試験)を行っている。今回の申請では、治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

【方法】冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)や冠動脈バイパス手術(CABG)の適応とならない重症安定狭心症患者、いわゆる『No-option症例』を対象に低出力体外衝撃波治療を行い、3ヵ月後に評価を行う。予定症例数は50名とする。

【結果】平成26年度は、東北大学病院と石川県立中央病院に加えて、藤田保健衛生大学病院が協力医療機関として承認され、実施施設は3施設となった。3施設において、重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、平成26年度までの総数は32例となった。東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後の評価を終了している16例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し($2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.7$, $P < 0.0001$)、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した($3.8 \pm 1.1 \rightarrow 0.7 \pm 0.5$, $P < 0.01$)。研究期間については、当初、平成27年3月までであったが、東日本大震災の影響もあり症例登録が遅れているため、平成29年3月まで2年間の延長を厚生労働省へ申請し承認された。【結論】初期症例の成績から、低出力体外衝撃波治療の有効性が示唆された。低出力体外衝撃波治療が、PCIやCABGの適応とならない、いわゆる『No-option』の狭心症症例に対する新しい治療法として期待される。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

下川宏明 東北大学大学院医学系研究科・教授

A．研究目的

我が国では、高齢化や生活の欧米化のため動脈硬化性疾患の患者数が急速に増加してきており、従来の治療法では十分な効果が得られない重症例や複数の疾患を合併する症例も増えている。そのため低侵襲で身体的負担が少なく、かつ有効性の高い新しい治療法が期待されている。私達は、低出力（尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に第3項先進医療（現在の先進医療B）として承認され、同年10月から先進医療としての治療（臨床試験）を行っている。

また、急性心筋梗塞、下肢虚血、リンパ浮腫、難治性皮膚潰瘍、脊髄損傷など様々な疾患モデルを用いた基礎研究において、有効性を論文報告している。さらに、間歇性跛行を有する下肢末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、最大歩行距離の延長や末梢循環の改善を論文報告している。また、強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する医師主導治験も行っている。

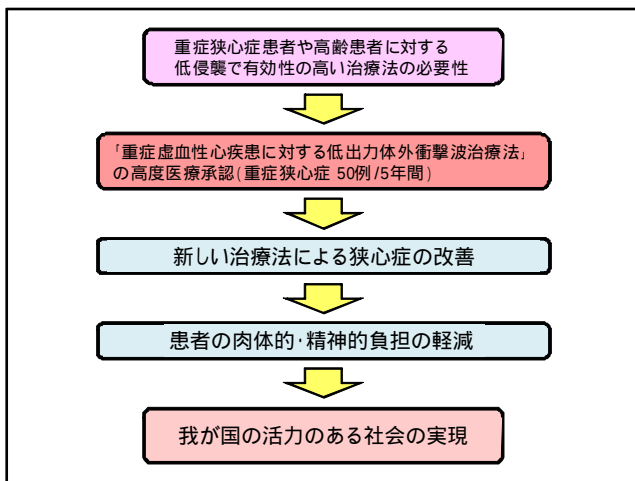


図1．本研究の流れ図

本研究課題では、重症狭心症患者に対する低出力体外衝撃波治療法の治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的とする。低出力の体外衝撃波を用いたこの治療法は、麻酔や手術操作が一切不要で非侵襲性であ

ること、必要ならば繰り返し実施可能であること、副作用がないこと、コストが安く医療費の大幅な削減につながるなど数多くの利点がある。本研究により、患者の肉体的・精神的負担の軽減や医療費の大幅な削減により、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することが期待される（図1）。

B．研究方法

対象：冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とならない重症安定狭心症患者。

（いわゆる『No-option症例』）

症例数：50名。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm²）を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。衝撃波治療の3ヵ月後に画像診断や運動負荷試験心電図検査などを行い、効果を評価した（図2）。

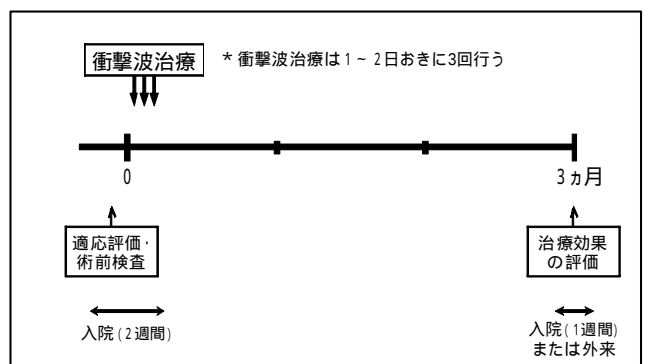


図2．本研究のプロトコル

（倫理面への配慮）

臨床試験については、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上でやっている。臨床試験の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得ており、また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮がなされている。

C．研究結果

平成26年度は、東北大学病院と石川県立中央病院に加えて、藤田保健衛生大学病院が8月に協力医療機関として承認され、実施施設は3施設となった。3施設において、重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、平成26年度までの総数は32例となった。東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後の評価を終了している16例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコ

アは有意に改善し ($2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.7$, $P < 0.0001$)、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した ($3.8 \pm 1.1 \rightarrow 0.7 \pm 0.5$, $P < 0.01$) (図3、4)。シンチグラムなどの画像診断データについては、50例終了後に画像データ解析センター(東北大学病院放射線診断科)で解析予定である。本年度治療を行った症例において、有害事象は認めなかった。

研究期間については、当初、平成27年3月までであったが、東日本大震災の影響もあり症例登録が遅れているため、平成29年3月まで2年間の延長を厚生労働省へ申請し承認された。

患者背景	
年齢	65 ± 14 歳 (37 ~ 81 歳)
性別 (M/F)	14 / 3
PCI既往	13 例
CABG既往	7 例
心肺停止既往	1 例
CCSクラススコア (/ /)	5 / 12 / 0
平均	2.7 ± 0.5
硝酸薬の使用頻度 (屯用)	3.6 ± 1.0 回/週
N=17(東北大学病院の症例のみ) Mean ± SD	

図3．患者背景

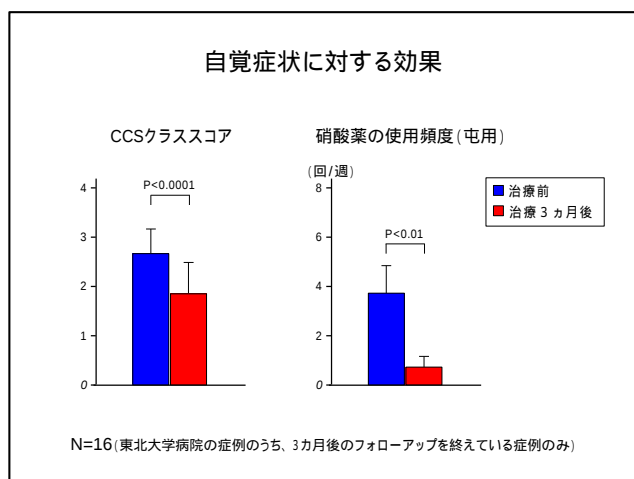


図4．自覚症状に対する効果

D．考察

平成26年度までに、予定の50症例のうち、32例が終了した。初期の症例において、自覚症状に関する項目 (CCSクラススコア、ニトログリセリン使用頻度) についてのみ解析を行い、先行する2つの臨床試験同様、有効性・安全性を示唆する結果が得られている。現在、1施設が先進医療の協力医療機関として申請中であり、平成27年度は

症例数の増加が期待される。

E．結論

低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を示唆する結果が得られている。低出力体外衝撃波治療が、PCIやCABGの適応とならない、いわゆる『No-option』の狭心症症例に対する新しい治療法として期待される。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

Abe Y, Ito K, Hao K, Shindo T, Ogata T, Kagaya Y, Kurosawa R, Nishimiya K, Satoh K, Miyata S, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal low-energy shock wave therapy exerts anti-inflammatory effects in a rat model of acute myocardial infarction. *Circ J*. 78:2915-2925, 2014.

伊藤健太、芹澤玄、河村圭一郎、後藤均、館正弘、下川宏明：救肢のための非血行再建療法「低出力体外衝撃波治療」．日本下肢救済・足病学会誌 6:132-136, 2014.

伊藤健太、下川宏明：近未来に向けて - 冠動脈治療の将来「低出力体外衝撃波治療」．*medicina* 51:713-716, 2014.

伊藤健太、下川宏明：虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療 —低侵襲性の新しい治療法— 循環器レビュー&トピックス 赤石 誠，北風政史（編）：pp.72-76, 2014. 医学書院（東京）．

2. 学会発表

進藤智彦、伊藤健太、阿部譲、尾形剛、羽尾清貴、西宮健介、宮田敏、川上和義、下川宏明．低出力体外衝撃波治療は抗炎症作用を介して左室リモデリングを抑制する - ラット急性心筋梗塞モデルにおける検討 - ．第53回日本生体医工学会大会（仙台）（2014年6月24日～26日、仙台）．

伊藤健太、進藤智彦、尾形剛、畠中和明、芹澤玄、河村圭一郎、高橋潤、松本泰治、圓谷隆治、羽尾清貴、西宮健介、二瓶太郎、小鷹悠二、塙健一郎、長谷部雄飛、宇塚裕紀、平野道基、後藤均、下川宏明：心血管疾患に対する非侵襲性再生医療の開発：低出力体外衝撃波治療。第53回日本生体医工学会大会（仙台）（2014年6月24日～26日、仙台）。

Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy. Computer-Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2014（2014年6月25日～28日、Fukuoka, Japan）。

伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療と心臓リハビリテーション。第20回日本心臓リハビリテーション学会学術集会＜シンポジウム7：ハイブリッド心臓リハビリテーション：デバイス全盛時代でのあり方＞（2014年7月19日～20日、京都）。

Shimokawa H. Patients with refractory angina - novel therapies -. European Society Congress 2014 <Symposium: Non-invasive treatment approaches to stable angina in different clinical scenarios>（2014年8月30日～9月3日、Barcelona, Spain）。

伊藤健太、下川宏明：重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の開発。第62回日本心臓病学会学術集会＜特別企画10「循環器領域における非(低)侵襲性治療の進歩」＞（2014年9月26日～28日、仙台）。

松原隆夫、金谷法忍、下川宏明、伊藤健太：第62回日本心臓病学会学術集会＜特別企画10「循環器領域における非(低)侵襲性治療の進歩」＞（2014年9月26日～28日、仙台）。

上坂裕充、松原隆夫、大野聡恵、片田圭一、金谷法忍、伊藤健太、下川宏明：重症虚血性心疾患患者の運動耐容能に対する低出力衝撃波治療の効果。第62回日本心臓病学会学術集会（2014年9月26日～28日、仙台）。

高桑蓉子、皿井正義、元山貞子、椎野憲二、河合秀樹、伊藤 創、永原康臣、高田佳代子、宮城芽衣子、成瀬寛之、奥村雅徳、村松 崇、伊藤健太、下川宏明、尾崎行雄：重症心筋虚血に対する低出力体外衝撃波治療のCT perfusionによる検討。第62回日本心臓病学会学術集会（2014年9月26日～28日、仙台）。

松原隆夫、安田敏彦、三輪健二、井上 勝、役田洋平、油尾 亨、松井崇生、東 慶之介、金谷法忍、伊藤健太、下川宏明：重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療の臨床効果と内皮細胞機能への影響。第62回日本心臓病学会学術集会（2014年9月26日～28日、仙台）。

伊藤健太、高橋潤、松本泰治、圓谷隆治、羽尾清貴、西宮健介、二瓶太郎、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。第55回日本脈管学会総会（2014年10月30日～11月1日、倉敷）。

3. TV報道

伊藤健太、下川宏明：「モーニングバード！『アカデミヨシズミ』」（2014年5月26日 テレビ朝日）

伊藤健太、下川宏明：「ワールドビジネスサテライト」（2014年5月30日 テレビ東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし