

II. 分担研究報告

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))

分担研究報告書

狭心症に対する体外衝撃波治療：薬事承認申請に向けた研究体制について

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・准教授
研究分担者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授

研究要旨

私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた低侵襲でかつ有効性の高い新し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・臨床試験を行ってきた。そして、その有効性と安全性を世界で最初に論文発表してきた。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)として承認された。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しており、その研究体制について検討を行った。

A. 研究目的

重症虚血性心疾患患者や高齢患者の増加に対応すべく、私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた低侵襲性の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世界で最初に論文報告してきた(Nishida et al. *Circulation*. 2004;110:3055-61, Fukumoto Y et al. *Coron Artery Dis*. 2006;17:63-70)。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を行っている。

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に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

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)の適応とし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1)。

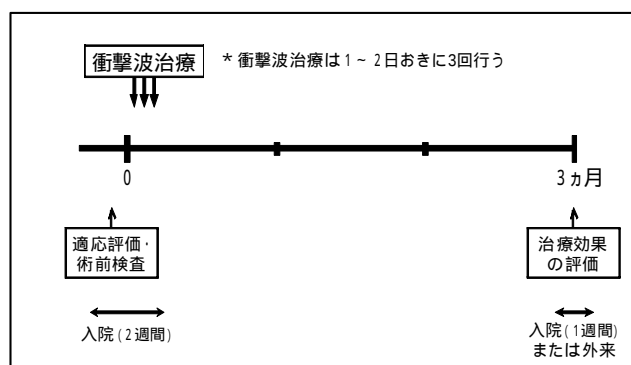


図1. 本研究のプロトコル

(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を行っている。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。さらに、現在、関東の1施設が協力医療機関の申請中である。データの解析は、東北大学病院臨床試験推進センターのサポートの下、データセンター（東北大学大学院公衆衛生学分野）および画像データ解析センター（東北大学病院放射線診断科）で多施設のデータを扱う（図2）。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。

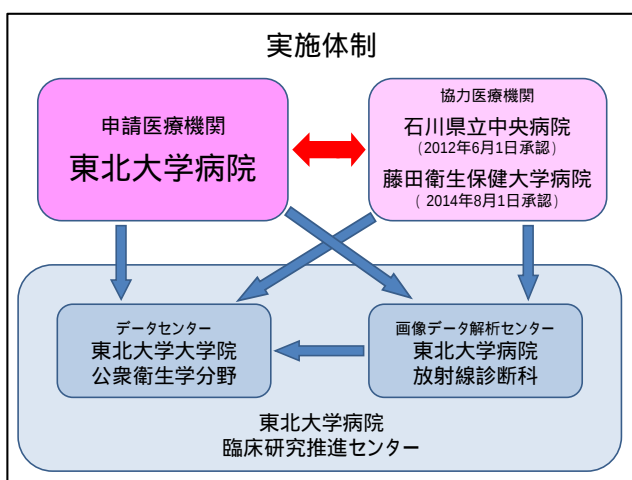


図2. 研究体制

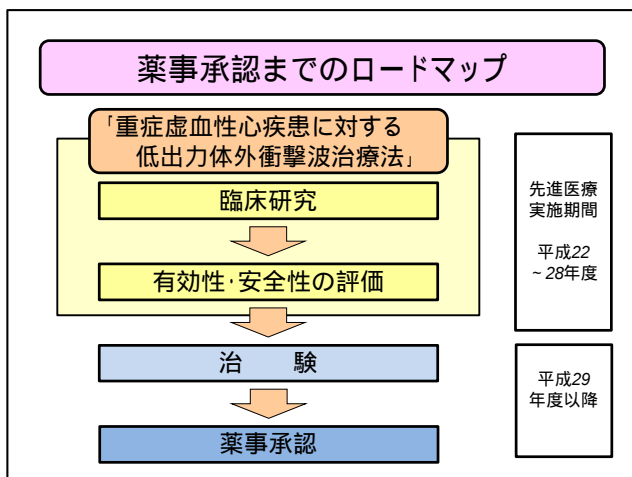


図3. ロードマップ

D. 考察

症例登録数を目指して、協力医療機関の追加を進めている。平成27年度には、もう1施設の追加を予定している。今後、施設数の増加により、症例登録数の増加が見込まれる。今後、薬事戦略相

談などPMDAの助言を受けながら、薬事承認申請に向けた準備を進めていく（図3）。

E. 結論

協力医療機関の追加、および、研究機関の延長を行った。さらにもう1施設追加することにより、症例登録数の増加が見込まれる。今後は、PMDAの助言も受けながら薬事承認申請に向けて研究を進める。

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！『アカデミョシズミ』」
（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

分担研究報告書

狭心症に対する体外衝撃波治療：治療の実施

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・准教授
研究分担者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授

研究要旨

【背景】私達は、低侵襲性でかつ有効性の高い新しい血管新生療法として、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた新しい治療法を開発してきた。そして、大型動物を用いた基礎研究で認めた有効性・安全性をもとに、重症狭心症を対象として、2つの臨床試験を行い、有効性と安全性を論文発表してきた。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。

【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($3.8 \pm 1.1 \rightarrow 0.7 \pm 0.5$, $P < 0.01$)。

【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。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。

A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により心血管疾患患者数が増加しており、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が増加しつつある。そのような症例の中には、従来の治療法では十分な治療効果が得られない症例や合併症のため治療法の選択肢が限定される症例も少なくない。また、重症例では、入院期間の延長が医療経済的にも国民の負担となっている。そこで、低侵襲性で、かつ有効性の高い治療法の開発が期待されている。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。

本研究では、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行い、薬事承認に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

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カ
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1）。

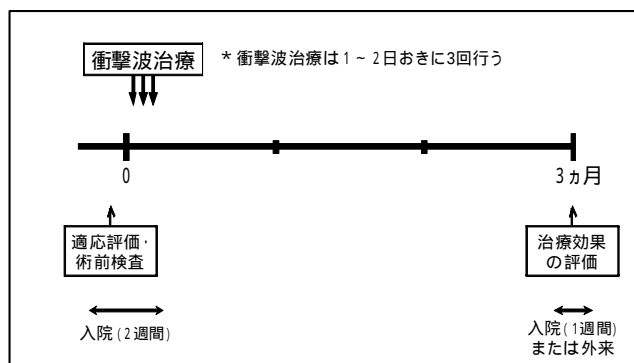


図1．本研究のプロトコール

（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カ
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。

患者背景

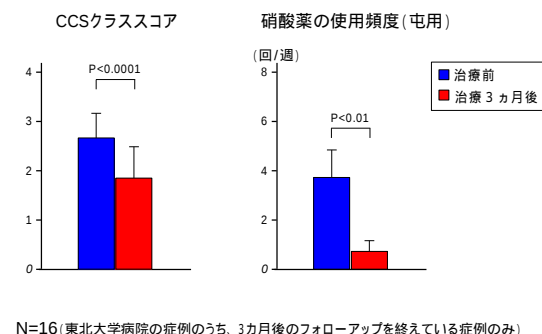
年齢	65 ± 14 歳 (37 ~ 81 歳)
性別 (M/F)	14/3
PCI既往	13 例
CABG既往	7 例
心肺停止既往	1 例
CCSクラススコア (/ /)	5 / 12 / 0
平均	2.7 ± 0.5
硝酸薬の使用頻度 (屯用)	3.6 ± 1.0 回/週

N=17 (東北大学病院の症例のみ)

Mean ± SD

図2．患者背景

自覚症状に対する効果



N=16 (東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後のフォローアップを終えている症例のみ)

図3．自覚症状に対する効果

D．考察

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カ
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。

E . 結論

先行する2つの臨床試験と同様、重症狭心症に対する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。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。

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）.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）