

# 循環器領域における衝撃波の臨床応用

○下川宏明 (東北大)

## Clinical Application of Shock Wave in Cardiovascular Medicine

SHIMOKAWA Hiroaki, MD, PhD

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine  
1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

### Abstract

With rapid aging of the society and westernization of lifestyle, the prevalence of patients with severe ischemic heart disease is increasing. We have reported that low-energy shock wave (SW) therapy induced angiogenesis in a pig model of chronic myocardial ischemia through up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelial NO synthase (eNOS). Based on the promising results in animal studies, we have conducted a series of clinical studies in patients with refractory angina pectoris without indication of percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). Low-energy SWs were applied from the body surface to ischemic myocardium. Since the energy of the SW is very low, no anesthesia is needed. In the first open study, the SW therapy significantly improved symptoms and myocardial perfusion. In the second double-blind and placebo-controlled study, symptoms and cardiac function were significantly improved by the SW therapy but not by placebo therapy. No serious adverse effects were noted in both studies. Based on these positive results, the SW therapy was approved as a highly-advanced medical technology for refractory angina pectoris in 2010 in Japan. We also demonstrated that the SW therapy significantly improved symptoms, walking ability, and peripheral perfusion in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. In addition, we found that the SW therapy improved Raynaud's syndrome in patients with collagen diseases. Also, low to medium energy levels of SW are widely used for the treatment of certain orthopedic conditions, such as bone non-unions, tendinosis calcarea, epicondylitis, and calcaneal spur. These results suggest that the low-energy SW therapy is promising, non-invasive and effective regenerative option for not only cardiovascular disorders but also a wide range of health problems.

Key Words: Shock Wave, Angiogenesis, Ischemic Heart Disease, A Highly-Advanced Medical Technology

## 1. はじめに

わが国では、人口の高齢化に伴い、重症な動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、下肢閉塞性動脈硬化症、脳梗塞）の患者数が増加してきており、生活の質（QOL）の低下・生命予後の悪化・医療費増加の原因となっている。虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）の治療は、食生活を含めた生活習慣の改善を基本に、①薬物療法、②カテーテル治療（percutaneous coronary intervention : PCI）、③バイパス手術（coronary artery bypass grafting : CABG）の3本柱から成る。しかし、高度な動脈硬化が合併する疾患のため、PCIやCABGを行うことが困難な患者も少なくない。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。近年、遺伝子治療や未分化細胞移植治療が試みられているが、それらは骨髄穿刺や手術など侵襲的な処置を必要とし、また安全性・有効性がまだ十分に確立しているとはいえない。

我々は、身体への負担が少ない非侵襲的な血管新生療法として、低出力衝撃波の可能性に着目した。ヒト培養血管内皮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、結石破碎治療に用いる出力の約10分の1という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て心筋血流や心機能が改善することを報告してきた<sup>(1-6)</sup>。そして、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<sup>(7,8)</sup>、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。

## 2. 基礎研究

### 2-1 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、水と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、我が国でも約30年前から標準的治療の1つとなっている。

我々は基礎実験において、ヒ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）およびその受容体であるFlt-1（Fms-like Tyrosine Kinase）の発現が亢進することを確認した（Fig.1）<sup>(6)</sup>。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/mm<sup>2</sup>）のときに最大になることを明らかにした。

## 2-2 慢性心筋虚血に対する低出力体外衝撃波治療

末期重症狭心症患者への治療応用を念頭に、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<sup>(6)</sup>。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。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 (Western blot) のいずれにおいても亢進していた (Fig.2)。また、毛細血管数の増加 (Fig.2) と冠血流の有意な改善、それに伴う左室壁運動 (左室駆出率: LVEF) の改善を認めた (Fig.3)。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。以上の結果から、低出力の衝撃波を用いた体外衝撃波治療は、末期重症狭心症患者に対する安全で有効な血管新生療法になり得ると考えられた。

## 2-3 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療

PCIによる再灌流療法が広く行われるようになったことで、急性心筋梗塞急性期の院内死亡率は劇的に低下してきた。しかし十分な薬物療法を受けているにもかかわらず、慢性期に左室リモデリング (左心室の拡大と収縮力の低下) が進行し、重篤な心不全へ進行する例も少なくない。急性期に再灌流療法が成功した後にも梗塞境界領域では組織の浮腫や炎症により微小循環障害が遷延しており、これが左室リモデリング進行の一因と考えられている。そこで、我々は、PCIによる再灌流療法成功後に低出力体外衝撃波治療を追加することで、心筋梗塞慢性期の左室リモデリングを抑制できるか、ブタ急性心筋梗塞モデルを用いて検討した<sup>(9,10)</sup>。ブタ左冠動脈前下行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された、つまり、左室リモデリングが抑制された。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。これら結果をもとに、現在、我々は、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。

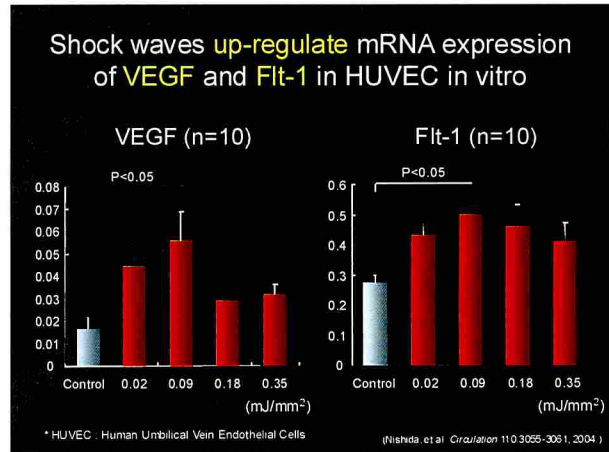


Fig. 1 The effects of SW treatment on mRNA expression of VEGF and Flt-1 in HUVECs in vitro.<sup>(6)</sup>

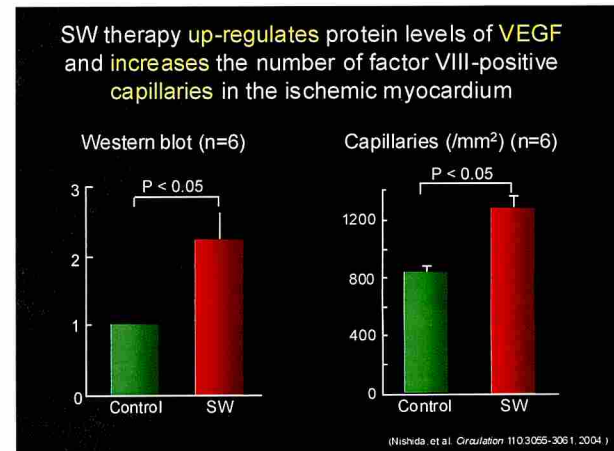


Fig. 2 The effects of SW therapy on protein levels of VEGF and capillary density in a pig model of myocardial ischemia in vivo.<sup>(6)</sup>

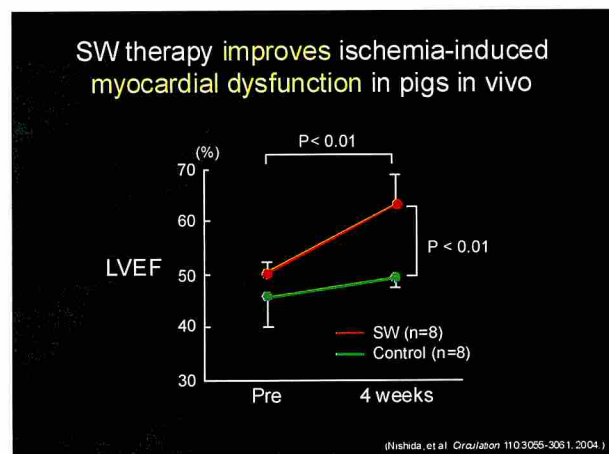


Fig. 3 The effects of SW therapy on contractile function in a pig model of myocardial ischemia in vivo.<sup>(6)</sup>



### 3. 臨床応用: 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、私達は、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。ガイドラインに沿っ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労作性狭心症患者（いわゆる“*No-option* 症例”）を対象とした。実際に対象となった症例は、CABG 後慢性期にバイパスグラフトが閉塞した症例やびまん性冠動脈病変症例が多かった。

衝撃波発生ヘッドを患者の胸壁にあてて、装置に内蔵された心臓超音波プローブで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 (Fig.4)。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。低出力の衝撃波を用いる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、全例で狭心症の重症度 (CCS class score) が改善し、ニトログリセリン (NTG) の使用量が減少し、その効果は 1 年以上にわたって持続した (Fig.5) (7)。また、負荷心筋シンチグラフィで評価した心筋血流（血流が良い部分は、黄色や赤で示される）も、衝撃波を照射した部位においてのみ改善を認めた（図中の点線で囲まれた領域） (Fig.6)。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 次臨床試験では衝撃波治療とプラセボ治療との比較を行ったが、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 (Fig.7) (8)。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 月付けで先進医療に承認され、現在、東北大学病院を含めた国内数施設で治療を行っている。衝撃波治療の費用は、3 日間の治療で 265,500 円である。既に世界で 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。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。

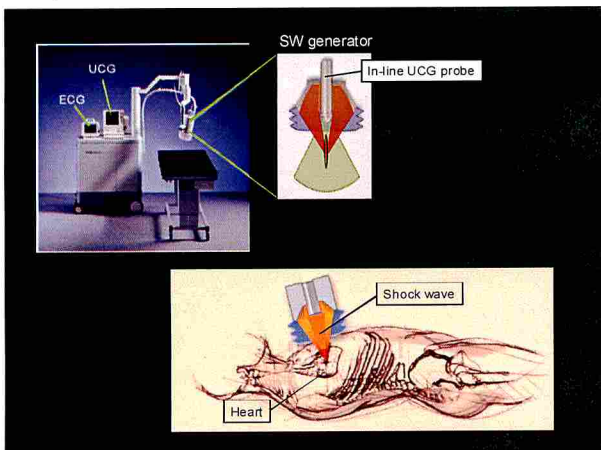


Fig. 4 Extracorporeal cardiac SW therapy.

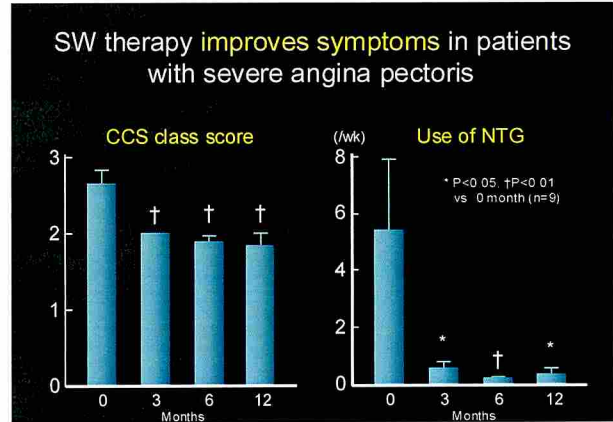


Fig. 5 The effects of SW therapy on symptoms in patients with angina pectoris. (7)

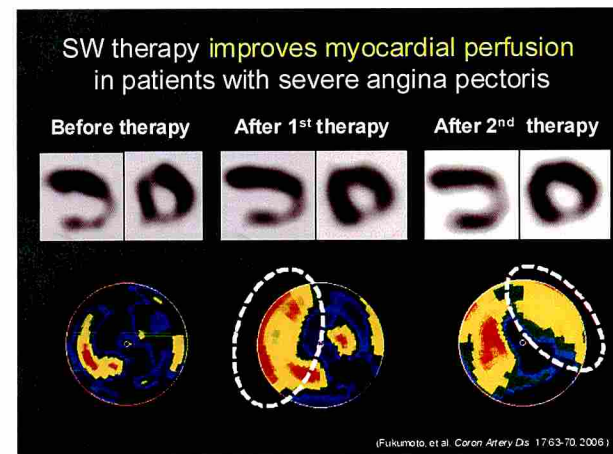


Fig. 6 The effects of SW therapy on symptoms in patients with angina pectoris. (7)

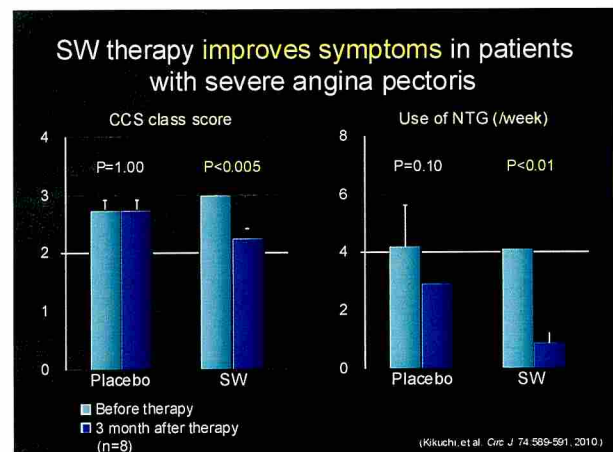


Fig. 7 The effects of SW therapy on symptoms in patients with angina pectoris: Placebo vs. SW therapy. (8)

#### 4. 今後の展開:心疾患以外への適応拡大

私達は、虚血性心疾患に加えて、ウサギ下肢虚血モデル<sup>(11)</sup>、ラットリンパ浮腫モデル<sup>(12)</sup>、マウス難治性皮膚潰瘍モデル<sup>(13)</sup>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も、最大歩行距離の改善と末梢循環の改善を認めている<sup>(14)</sup>。さらに、膠原病に伴うレイノー症候群に対しても有効性を確認している。整形外科領域では、炎症性疾患や難治性骨折の治療にも衝撃波治療が応用されており、今後、幅広い疾患への応用が期待される (Fig.8)。

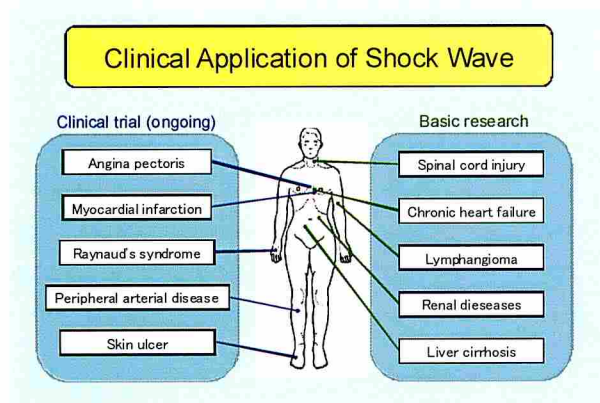


Fig. 8 Clinical application of shock wave.

#### 参考文献

- (1) Shimokawa H, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Shock Waves* 17:449-455, 2008.
- (2) Ito K, et al. 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, et al. Cardiac shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs.* 11:295-302, 2011.
- (5) <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/index.html> 「体外衝撃波治療：狭心症・急性心筋梗塞や下肢閉塞性動脈硬化症に対する新しい治療法」ウェブサイト
- (6) Nishida T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 110:3055-3061, 2004.
- (7) Fukumoto Y, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 17:63-70, 2006.
- (8) Kikuchi 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.
- (9) Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis.* 18:397-404, 2007.
- (10) Ito Y, 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.
- (11) Oi K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med.* 214:151-158, 2008.
- (12) Serizawa F, 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.
- (13) Hayashi D 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.* 20:887-95, 2012.
- (14) Serizawa F, 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.