

平成 22 年 4 月 21 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890238

研究課題名（和文）低侵襲型血管新生治療法確立のための臨床研究

研究課題名（英文）Low-energy extracorporeal shock wave therapy improves blood flow of ischemic tissue in patients with peripheral arterial disease

研究代表者

太良 修平（TARA SHUHEI）

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：80465319

研究成果の概要（和文）：

末梢動脈疾患患者に対して、新規治療法として低侵襲型体外衝撃波を用いた血管新生療法を施行、その初期成績を検討した。6名に施行しその安全性と、局所血流（足背部での酸素負荷後最大経皮酸素分圧と足部での<sup>99m</sup>Tc-TF血流指数の改善を認めた。

研究成果の概要（英文）：

In the initial stage of a novel angiogenic therapy for the patients with peripheral arterial disease, we demonstrated that low energy shock wave therapy was safe, and improved blood flow of ischemic tissue indicated by maximum TcPO<sub>2</sub> at dorsum and <sup>99m</sup>Tc-TF perfusion index in the foot.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：末梢動脈疾患、血管新生療法、微小循環障害、低侵襲型体外衝撃波、経皮酸素分圧、核医学検査

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 末梢動脈疾患 (PAD) 患者の長期予後は悪く、その加療の重要性が注目されている。当大学では、全国から紹介・来院される数多くの治療抵抗性（現行の内科的、外科的治療無効の症例）の PAD 症例の診察・治療に携わり、自己骨髄幹細胞筋肉内投与による血管新生療法（先進医療承認）、徐放性 b-FGF（塩基性繊維芽細胞増殖因子）ハイドロゲルによる臨床血管新生療法を確立、良好な成績を得ている。しかし、現行の血管再生治療の除外規定である年齢制限（80 歳未満）、その他の合併症（治療後 5 年以内の悪性新生物の既往、未治療の増殖型糖尿病網膜症等）、さらに並存する他の疾患の重症度等により治療を断念せざるを得ない症例が多く存在することを実感した。

(2) 我々は、音波の一種としての出力の高いシグナルパルスの圧力波が、1980 年代から尿管結石症や胆石症の破砕治療に広く使用され、健康保険に収載されている衝撃波に注目した。Medispec 社製 VASCUSPEC を用いた低出力体外衝撃波の心筋、下肢への臨床効果が報告されている。結石破砕用の約 10% の低出力衝撃波が、血管内皮局所の細胞内に多数の「キャビテーション（空泡）効果」による血管内皮細胞へのずり応力として作用し、NO、VEGF の発現亢進から血管新生を引き起こすのではないかと推測されている。

## 2. 研究の目的

そこで、我々は低出力体外衝撃波の血管新生効果に期待し、高齢、担癌等の理由で従来の血管再生治療を受けることが出来ない難治性 PAD 患者に対して、低出力体外衝撃波が有効な治療法になり得ると考えた。

## 3. 研究の方法

対象：

適応基準：末梢動脈疾患 (PAD) で、内科的治療が無効な Fontaine 分類ステージ II 以上或いは Rutherford 分類グレード I, カテゴリー 1 以上の症例。難治性血管炎、膠原病症例を含む。

年齢、性別：年齢制限はなし。男性および女性を対象とする

適応除外：

インフォームドコンセントを得られない患者、その他、主治医が不適当と判断した患者

方法：

麻酔など前処置は無く、Medispec 社製 VASCUSPEC 衝撃波発生装置で  $0.21\text{mJ}/\text{mm}^2$  の低出力衝撃波を 1spot に付き 300 発当て、計 6 spots 施行する。これを 1 日おきに合計 6 回施行する。

エンドポイント

主要エンドポイント：安全性確認のため有害事象出現の有無。有害事象は本治療により被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事である。身体所見の変化、検査値異常、臨床的に意味のある症状及び兆候、原疾患の進行或いは増悪と考える。

副エンドポイント：血流回復の評価

ABI (ankle-brachial index)、経皮酸素分圧測定(TcPO<sub>2</sub>)、皮膚組織環流圧 (SPP) を用いて行う。

#### 4. 研究成果

(1)平成20年度は、血流評価法確立のため、従来から施行している「自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法」において、予後予測となり、また、治療効果判定に有用な血流評価法を検討した。その結果、酸素負荷後の最大経皮酸素分圧と足部の<sup>99m</sup>Tc-TF 血流指数が予後予測に有用であった。そのため、本研究ではこの2つの指標に、皮膚組織灌流圧(SPP)を加えて、血流評価項目とした。さらに、経皮酸素分圧は足背部のみでなく、腓腹部、前脛骨部を加えて測定した。

(2)2年間で合計7名のPAD患者に本治療を施行した。全例で治療による合併症は認めなかったが、1例は、施行前から存在する骨髄炎から敗血症に至り、救命目的で施行後2週間目に膝下切断を行った。

(3)血流評価は、ABI、SPP、TcPO<sub>2</sub>、<sup>99m</sup>Tc-TF 血流指数を用いて行った。ABI、SPPは治療前後で変化なし(ABI; 0.98 ± 0.12 → 0.89 ± 0.14, p = 0.08, SPP; 28.8 ± 14.4 → 45.0 ± 13.1, p = 0.15)。酸素負荷前の足背部ベースライン TcPO<sub>2</sub>は治療後に増加傾向を認めたが統計学的に有意差がなかった(35.2 ± 19.1 → 54.3 ± 7.71, p = 0.05)のに対して、酸素負荷後の最大 TcPO<sub>2</sub>は足背部で治療後に有意に増加(49.3 ± 24.4 → 86.5 ± 12.4 mmHg, p = 0.007)した。<sup>99m</sup>Tc-TF 血流指数は下腿

部では変化がなかった(1.13 ± 0.29 → 1.28 ± 0.37, p = 0.17)が、足部で有意に改善(0.50 ± 0.12 → 0.61 ± 0.13, p = 0.002)した。

(4)現段階では、当初予定症例数には達していないため、今後も症例数を増やし、初期安全性と有効性を評価する必要がある。そして、学会発表や論文投稿により研究成果を公表していく予定である。その後は、倫理委員会の再承認を得た後、更に症例を増やし詳細な検討を行いながら、施行回数や施行方法、他治療との組み合わせなど、治療方法の改善も行っていく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

①太良 修平「Non-invasive Prediction of Limb Salvage of Therapeutic Angiogenesis by Bone Marrow Cells Implantation to the Patients with Critical Limb Ischemia」日本循環器学会・学術集会、平成22年3月7日、京都

②太良 修平「末梢動脈疾患(PAD)に対する低出力体外衝撃波による血管新生療法」循環器再生研究会、平成21年5月27日、東京

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

太良 修平 (TARA SHUHEI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：80465319

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：