

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 11 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790884

研究課題名（和文）重症虚血下肢に対する低侵襲型血管新生療法の確立

研究課題名（英文）Non-invasive therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia

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）：

難治性末梢動脈疾患に対する低侵襲治療として、低出力体外衝撃波による血管新生治療の安全性と有効性を検討した。血流改善の指標として、経皮酸素分圧 (TcPO₂)、皮膚組織灌流圧 (SPP)、RI (99mTcTF) を用いた血流指数を治療前後で測定し比較検討した。TcPO₂、RI を用いた血流指数で、治療後に有意な改善を認めた。SPP は、改善傾向を認めたものの、有意差は認めなかった。また、施行された患者は全例、1種類以上の抗血小板薬が投与されていたが、出血や痛みなどの副作用は認めなかった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the safety and efficacy of a low-energy shock waves therapy in order to develop a non-invasive method for intractable peripheral arterial disease. To assess microcirculation blood flow, transcutaneous oxygen tension (TcPO₂), skin perfusion pressure (SPP) and ^{99m}technetium-tetrofosmin (^{99m}Tc-TF) scintigraphy were performed before and after therapy. The value of TcPO₂ and perfusion index using ^{99m}Tc-TF increased significantly. SPP tended to increase after therapy, but there was no significant difference. There was no adverse event such as bleeding and pain, despite all the patients in this study were taking one or more antiplatelet agents.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,900,000	570,000	2,470,000

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：重症虚血肢、血管新生、体外衝撃波

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国において、末梢動脈疾患の罹患率が著しく増加し、また、予後不良な疾患であることが示され、その加療の重要性が注目されている。我々は、多くの治療抵抗性（現行の内科的、外科的治療無効の症例）の末梢動脈疾患患者の診察・治療に携わり、自己骨髄単核球細胞筋肉内投与による血管新生治療（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血管新生治療（先端医療特区採択課題）を確立、良好な成績を検証し特に自己骨髄単核球細胞筋肉内投与による血管再生治療実施症例45例の86.4%がエンドポイントである疼痛の徐去、自立歩行での退院を実現した。しかし、全身への影響の可能性から、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. 研究の目的

内科的治療が無効で、血行再建術が適応とならない難治性末梢動脈疾患に対する低侵襲治療として、これまでに低出力体外衝撃波による血管新生治療を施行した。治療の前後で、その安全性と有効性を確認したが、単回施行では治療効果の継続に限界がある。本治療法は低侵襲であることから反復施行が可能であり、継続施行により治療効果の維持が期待できる。本研究では、中期的な血流、症状、QOLの改善効果を有しているか検証する。

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につき300発当て、計6spots施行する。これを1日おきに合計6回施行する。各クールの間隔を2週間を空けて合計4クール施行、治療開始6か月後に再度、各評価項目を測定し各群を比較する。

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：

初回実施後6か月のQOLの改善、最大歩行距離の改善、虚血肢での組織血流改善とする。血流回復の評価は、中大動脈レベルでの血流表としてABI (ankle-brachial index)、微小循環レベルでの皮膚血流評価として経皮酸素分圧測定(TcPO₂)、皮膚組織環流圧(SPP)

を用いて行う。また、筋肉内での微小血流評価として、 ^{99m}Tc -TF 血流指数を用いる。

4. 研究成果

研究期間において、複数回施行による中・長期的な効果の持続を評価する予定であった。しかし、単回施行の安全性・有効性評価のための症例数に達しなかったため、まずは、単回施行の安全性・有効性評価を優先評価項目として、研究を行った。

単回施行の症例数は、全体で10例であった。過去に、衝撃波を高出力で使用した場合、出血性の合併症を来すリスクが高まるとの報告があり、本試験においても、全症例が1種類以上の抗血小板薬を内服していたため、出血合併症を中心に安全性評価を行った。超音波を用いて、筋肉内、皮下出血を評価、問診で痛みの評価、血液検査で炎症の増悪などを評価した。結果、全症例で合併症は認めなかった。この結果から、衝撃波を低出力で用いる限り、安全であることが示された。

血流評価は、中大動脈レベルでの血流を反映するABIでは、治療前後で変化を認めなかった($0.98 \pm 0.15 \rightarrow 0.95 \pm 0.15$, $p = 0.45$)。皮膚微小血流を評価する TcPO_2 では、酸素負荷前の測定値で腓腹部、前脛骨部で治療後に改善傾向を認めたものの、統計学的有意差は認めなかった(腓腹部: $37.6 \pm 17.8 \rightarrow 46.8 \pm 11.3$ mmHg, $p = 0.064$; 前脛骨部: $42.3 \pm 17.1 \rightarrow 50.5 \pm 10.1$ mmHg, $p = 0.11$)、一方、足背部では有意に改善した($35.9 \pm 17.7 \rightarrow 51.1 \pm 9.12$ mmHg, $p = 0.014$)。同様の傾向は、酸素負荷後の TcPO_2 でも認められ、腓腹部・足背部で治療後の有意な改善が示された(腓腹部: $57.3 \pm 28.4 \rightarrow 71.0 \pm 14.5$ mmHg, $p = 0.044$; 前脛骨

部: $64.5 \pm 24.3 \rightarrow 75.3 \pm 16.9$ mmHg, $p = 0.10$; 足背部: $52.2 \pm 21.8 \rightarrow 76.1 \pm 17.9$ mmHg, $p = 0.012$)。皮膚微小血流を評価するもう一つの方法であるSPPは、足背部、足底部共に改善傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった(足背部: $32.8 \pm 13.2 \rightarrow 47.1 \pm 15.6$ mmHg, $p = 0.07$; 足底部: $38.0 \pm 18.1 \rightarrow 48.8 \pm 17.8$ mmHg, $p = 0.24$)。筋肉内での微小血流評価として、我々が提唱しているRIを用いた ^{99m}Tc -TF 血流指数は、下腿部では変化がなかった($1.00 \pm 0.21 \rightarrow 1.23 \pm 0.40$, $p = 0.15$)一方、足部で有意に改善した($0.48 \pm 0.092 \rightarrow 0.61 \pm 0.12$, $p = 0.0013$)。

これらの結果より、本治療により皮膚・筋肉内の微小循環の増加が引き起こされており、過去の基礎研究などから血管新生が寄与していることが考えられる。しかし、単回施行では、その効果の持続に問題があり、今後、中長期的なフォローアップと共に、反復施行や他の非侵襲的な治療との組み合わせにより長期的な予後改善を目標としていく必要がある。また、微小循環血流は客観的評価が難しい。そのため、より再現性のある評価法を確立する必要もある。

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)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

Shuhei Tara et. al., “Non-invasive Therapy for Peripheral Arterial Disease: Potential of Low-energy Extracorporeal Shock Wave”, Annual Scientific Session of

the Japanese College of Cardiology 2011,
September, 2011, Kobe

Shuhei Tara et. al., “Potential of
Non-invasive Therapeutic Angiogenesis for
Peripheral Arterial Disease, Applied by
Extracorporeal Shock Wave”, Annual
Scientific Meeting of the Japanese
Circulation Society 2011, August, 2011,
Yokohama

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 :