

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590922

研究課題名（和文） 低出力体外衝撃波を用いた慢性心不全に対する非侵襲性治療法の開発

研究課題名（英文） Low-energy shock wave therapy for chronic heart failure

研究代表者： 伊藤 健太（ITO KENTA）

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号： 50375086

## 研究成果の概要（和文）：

慢性心不全に対する低出力体外衝撃波治療の効果を検討した。Dahl 食塩感受性ラットに 8% 高食塩食を負荷することにより心不全モデルを作成した。心エコーで心機能低下を確認後に、無作為に衝撃波治療群と対照群に振り分け、治療効果の検討を行った。ラット慢性心不全モデルにおいて、心不全発症早期に低出力体外衝撃波治療を行うことにより、心機能低下抑制効果や突然死抑制効果を認めた。最適な治療タイミングや回数について、さらなる検討が必要と考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

We have studied the effects of low-energy shock wave (SW) therapy on chronic heart failure. Chronic heart failure was induced in Dahl salt sensitive rats by high (8%) NaCl feeding. Animals were randomly divided into SW-treated group or control group. SW therapy ameliorated the depression of cardiac function and reduced sudden death when treated in the early phase of heart failure. To clarify the optimal therapeutic condition, further studies are needed.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：慢性心不全、低出力体外衝撃波治療、血管新生

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では、人口の高齢化や食生活の欧米化により、慢性心不全患者が大幅に増加しつつある。患者数の増加は、国民の生命予後や生活の質を悪化させ、活力ある社会の実現に障害となり、医療費増加の大きな原因にもなっている。また重症例も増加しており、最重症例は、左室補助循環装置(LVAS)を植え込み心移植を待っている。しかし心移植実施件数が少ない現状では、平均で2年近い移植待機期間中に死亡する例も少なくなく、医学的・社会的に大きな問題となっており、新しい治療法の開発が期待されている。

慢性心不全の原因として、虚血性・非虚血性の2つがある。近年、非虚血性心不全においても、心筋細胞の容積増大による相対的な虚血が心不全発症に関与しているとの報告が相次いでいることから、非虚血性心不全においても、血管新生療法が心不全の改善をもたらすことが期待される。

我々は、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を開発した。尿路結石破碎治療に用いられる出力の約10%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、血管新生が効率よく誘導され心筋虚血が著明に改善されることを、大型動物(ブタ)慢性虚血モデル、重症狭心症患者、ブタ急性心筋梗塞モデル、ウサギ下肢虚血モデルにおいて、世界で初めて論文発表した。さらに、これらの研究成果に基づき、東北大学病院において、重症狭心症(平成17年11月～;二重盲検試験)、急性心筋梗塞(平成19年2月～)、および下肢閉塞性動脈硬化症(平成19年10月～)の患者を対象に、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法の臨床試験を行っている。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の背景を基に、非虚血性の慢性心不全モデルを用いて、低出力体外衝撃波治療による心不全改善効果とその分子機序の解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

Dahl食塩感受性ラットに8%高食塩食を負荷することにより、心不全モデルを作成する。心エコーで心機能低下を確認後に、無作為に衝撃波治療群と対照群に振り分け、衝撃波治療群では、1日おきに3回低出力衝撃波

(約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>)を左心室全体に200発照射。この治療を1クールとして、治療を1～4クール行い、治療効果の検討を行う。

本研究は、東北大学動物実験専門委員会の承認を得た上で、実験動物に対する十分な動物愛護上の配慮の下、実験を行っている。

## 4. 研究成果

ラット慢性心不全モデルにおいて、心不全末期に低出力体外衝撃波治療を行った場合、心機能や死亡率の改善効果は明らかではなかった。

ラット慢性心不全モデルにおいて、14週齢(心不全発症直前)から低出力体外衝撃波治療を行うことにより、突然死抑制効果を認めた(図1)。一方、18週齢(心不全発症早期)から低出力体外衝撃波治療を行うことにより、心機能低下抑制効果を認めた。

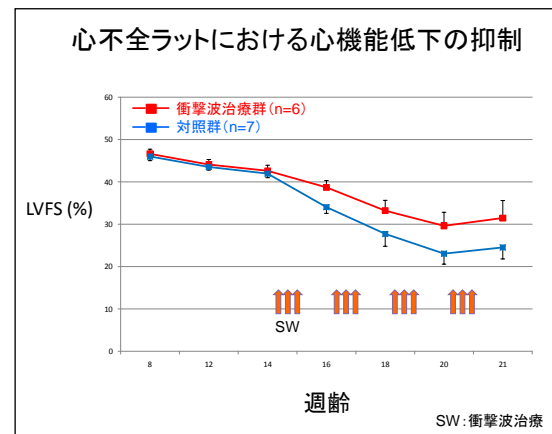


図1.

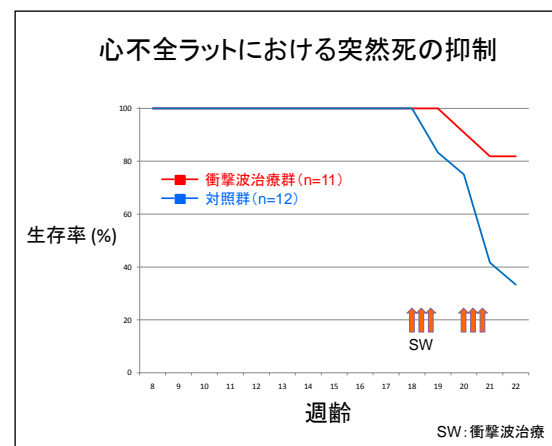


図2.

治療開始時期に依らず、心室における毛細血管密度の増加を認めた。今後、心臓における各種サイトカインの発現や組織像（炎症細胞浸潤、線維化など）、血清中のサイトカイン濃度の検討を追加で行う。

以上のとおり、低出力体外衝撃波治療は、非虚血性慢性心不全に対しても有効である可能性が示唆されたが、最適な治療タイミングや回数について、さらなる検討が必要と考えられた。

#### 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4件)

- ① Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 11:295-302, 2011. (査読あり)
- ② 伊藤健太, 下川宏明. 狭心症に対する低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法. 日本医事新報. 4549: 48-49, 2011. (査読なし)
- ③ 伊藤健太, 下川宏明. 低出力体外衝撃波治療. 臨床と研究. 88: 69-73, 2011. (査読なし)
- ④ 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療法. 日内学雑誌. 99: 188-194, 2010. (査読あり)

[学会発表] (計7件)

- ① 伊藤健太, 伊藤愛剛, 福本義弘, 下川宏明: 虚血性心血管疾患に対する低出力体外衝撃波治療. H23年度衝撃波シンポジウム (2012年3月7-9日、柏)
- ② 羽尾清貴, 伊藤健太, 芹澤玄, 福本義弘, 佐藤成, 下川宏明: 虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲的血管新生療法: 低出力体外衝撃波治療. 第59回日本心臓病学会学術集会 (2011年9月23-25日、神戸)
- ③ Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy

extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases. 第75回日本循環器学会学術集会 (2011年8月3-4日、横浜)

- ④ 伊藤健太, 伊藤愛剛, 菊地翼, 羽尾清貴, 円谷隆治, 相澤健太郎, 高橋潤, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 高木祐介, 福本義弘, 安田聡, 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20回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (2011年7月21-24日、大阪)
- ⑤ 伊藤愛剛, 伊藤健太, 菊地翼, 羽尾清貴, 円谷隆治, 相澤健太郎, 高橋潤, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 高木祐介, 福本義弘, 安田聡, 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17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2011年7月16-17日、大阪)
- ⑥ Ito K. Non-invasive revascularisation by cardiac shock wave therapy in chronic ischemia: Animal and clinical studies. World Congress of Cardiology 2010 (2010年6月16-19日、Beijing, China).
- ⑦ 伊藤健太: Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. 第74回日本循環器学会学術集会 (2010年3月5-7日、京都).

[図書] (計1件)

- ① 伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効、血行再建不适当患者に残された治療は何か?、小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏美 (編)、EBM 循環器疾患の治療 (2012-2013)、pp. 125-130, 2012.

[その他]

- ① 体外衝撃波治療のホームページ  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 健太 (ITO KENTA)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：50375086

### (2) 研究分担者

下川 宏明 (SHIMOKAWA HIROAKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00235681

武田 守彦 (TAKEDA MORIHIKO)  
国際医療福祉大学・病院・准教授  
研究者番号：30375084

### (3) 連携研究者

なし