

課題番号 : 27 指 1203

研究課題名 : 糖尿病を有する重症下肢虚血に対する低出力体外衝撃波を用いた新たな治療法の開発

主任研究者名 : 原 久男

分担研究者名 : 廣井透雄、山本正也

キーワード : 低出力体外衝撃波、糖尿病、末梢血管障害、重症下肢虚血、OrthospecTM

目的 :

### (1) 研究目的

糖尿病を有する末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease:PAD) の治療法として、薬物療法、血管内治療、バイパス術による血行再建術が行われるが、これらの治療法では十分な効果が得られず、生活の質が低下する症例や下肢切断術を行わざるを得ない症例がある。このような症例に対して、患肢に低出力の衝撃波を照射する事で血管新生を図る治療法が行われ、その有用性が報告されてきている。当施設においても、薬物療法や血行再建術で十分な効果を認めない患者群 (重症下肢虚血:clinical limb ischemia:CLI) に本邦初となる新しい低出力体外衝撃波装置 (OrthospecTM:FDA 認可) を使用し、その有効性をアンモニア PET で科学的に評価し、先進医療とすることを目的とする。

### (2) 必要性

糖尿病を有する PAD は、近年の日本において心臓疾患・脳血管疾患とともに増加してきている。一般集団における PAD 罹患者の正確な把握は難しいが、症候性の PAD 患者では推定で 60 万人、無症候性 PAD 患者を含めると数百万人いるとされている。特に糖尿病の合併群において有病率は増加する (PAD の約 50%に糖尿病を合併)。PAD は日常臨床において思いがけずにその合併が発見されることも多いが、軽症から四肢切断に到る CLI まで多彩な症状を有し、本来の機能を失い QOL が著明に悪化する。治療可能な病態であれば、適切な治療を行う事が優先されるが、特にびまん性の末梢血管病変を有し、侵襲的な治療の適応外と判断された No option PAD に対して、血管新生療法に大きな期待が寄せられている。しかしながら血管新生の遺伝子治療、薬物治療や自己幹細胞移植は高額な医療であり、その適応は自ずと制限され、一般的な治療とはいえない。下肢虚血に対する低出力体外衝撃波による血管新生の効果は、すでに多くの動物実験で示されており、更に今回用いる OrthospecTM での効果がヒトでも科学的に示されれば、今後増加していく糖尿病を有する PAD 患者の新たな治療選択肢となる。糖尿病センターを有する当センターにあっては、糖尿病の重篤な合併症の治療法を開発することはミッションであり、他に先駆けて行う必要性の高い課題の一つと考える。そしてその評価の中でアンモニア PET での絶対的血流評価を行うことで治療の有効性を確認する。

### (3) 期待される成果

Orthospec™ を使用し治療を行うことで CLI 患者の症状改善、各下肢血流指標の改善が予想され客観指標によって科学的に評価出来ると思われる。またアンモニア PET で血流の評価が行えれば、血流の絶対評価が可能となる。先進医療の許可を取得し、更に CLI に悩む多くの患者が集まり、治験、保険適応と拡大して、本邦における CLI の治療法及び評価法の幅が広がるものと考えられる。

研究方法とその成果：

#### (1) 倫理審査

初年度は、倫理申請とその承認を得た（本製品は、日本で医療機器としての認可を受けているものではないため、さらには実際の使用目的とは異なる方法で使用するため NCGM での倫理委員会での検討を行っていただき承認を得た）。

#### (2) 知財管理の締結

この機器は海外の product であり、臨床研究支援センターの助言をもとに直接海外メーカーと折衝を行い企業と NCGM の間で契約の取り交わしを行った（日本での代理店を挟まず直接本社との契約締結が必要である旨、助言・指導をいただいたため）。Orthospec を所有する Medispec 社と機器の使用、消耗品の購入と機器レンタルに関して契約を締結。2015 年度末には使用機器を病院に搬入することができた（薬監証明済）。

#### (3) 臨床研究に関する保険契約

東京海上日動火災保険株式会社と臨床研究にかかわる保険契約を行った（2016. 5. 31～）。

#### (4) 患者選定

平成 22 年からの Foot Care & Cure (FCC) という当センター院内連携のチーム（循環器内科・内分泌代謝科・皮膚科・リハビリ科・整形外科・形成外科・血管外科）を中心として、入院、外来の重症下肢虚血の患者を選出する。膝上の病変があれば、従来の薬剤治療、カテーテルとステントによる動脈形成術、外科的バイパス術を行い、経過を観察する。膝下動脈下の血管病変が重症下肢虚血の原因であると考えられる場合は、以下のパラメーターを術前後に評価する。

- ① ABI (Ankle Brachial Pressure Index)
- ② TCP02 (経皮酸素分圧)
- ③ SPP (Skin Perfusion Pressure : SPP)
- ④ SF36 (質問指標) による QOL
- ⑤ 血管造影(CT angiogramによる)。血管造影は術前の病態評価の目的が main。  
腎機能障害などがあれば術後の検査は積極的には施行しない方針。
- ⑥ アンモニア PET 検査 (アンモニア PET 検査による患肢状況の確認)

## ⑦ 最大歩行距離 (AbsoluteWalkingDistance : AWD)

### (5) 施術方法

患肢腓腹筋 40 カ所の 1 カ所あたり 200 発の衝撃波を Orthospec™ により照射し (1 回の治療時間は約 1 時間)、週に 3 回、3 週間行う。術後 2 4 週で、同様にパラメーターを評価する。ただし、腎機能障害などがあれば血管造影検査は施行しない。

また、患者情報としては、年齢、性別、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、血管疾患(虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病性網膜症)、慢性閉塞性肺疾患などの病歴および治療歴(薬剤内服状況など)、既往歴、家族歴(血管疾患)、生活歴(喫煙、飲酒)、日常生活動作(ADL)、血算、生化学(AST, ALT,  $\gamma$ GTP, Cre, UA, TC, TG, HDL-C, LDL-C, HbA1c, CRP)、尿一般、身長、体重、血圧などの観察項目を診療録調査により取得して統計解析し、どのような患者で下肢虚血の危険性が高いのか、Orthospec™ の効果が見られるのかを検討。

### (6) 本調査とデータベースの作成・解析

計画どおり被験者に施術を行い、各種パラメーターの測定・収集を進めた。順次、統合データベースの作成を進めた。また、本研究で得られたデータを用い、治療の有効性を検討している。

Issue number: 27 - 1203

Title of the Project: Development of a new therapy using low output extracorporeal shock wave for severe Clinical limb ischemia with diabetes

Primary researcher name: Hara Hisao

Participating researchers Name: Yuio Hiroi, Masaya Yamamoto

Key words: low power extracorporeal shock wave, diabetes, peripheral vascular disease, severe lower limb ischemia, Orthospec <sup>TM</sup>

### ( 1 ) AIM

Medical therapy, endovascular treatment, bypass surgery are available as a treatment for PAD having diabetes. However, there are some groups whose effects are not sufficient with these treatments. For such cases, a treatment method for angiogenesis is performed by irradiating the affected limb with a low power shock wave, and its usefulness has been reported. Also at our facility, we will use clinical limb ischemia, which is not adequate for drug therapy or revascularization, to evaluate its effectiveness by using the new low-output extracorporeal shock wave device (Orthospec <sup>TM</sup>: FDA approved) It aims.

### ( 2 ) necessity

PAD with diabetes has been increasing in recent years with heart disease and cerebrovascular disease. Especially prevalence increases in diabetic complicated group (about 50% of PAD is associated with diabetes). Although PAD often unexpectedly finds the merger in daily clinic, it has various symptoms ranging from mild to CLI reaching limb amputation, losing its original function and the quality of life is markedly worsened. In case of a disease condition that can be treated, it is given priority to perform appropriate treatment, but especially for No option PAD which has diffuse peripheral vascular lesion and is judged to be not applicable for invasive treatment, blood vessels There is great expectation for neonatal therapy. However, angiogenesis gene therapy and autologous stem cell transplantation are expensive medical treatments, their indications are limited and can not be said to be general treatment. The effect of angiogenesis due to low power extracorporeal shock wave on lower limb ischemia has already been demonstrated in many animal studies and furthermore if the effect of Orthospec <sup>TM</sup> used this time is shown scientifically in humans, diabetes As a new therapeutic option for patients with PAD.

### ( 3 ) Expected results

Improvement of the symptoms of CLI patients and improvement of each lower limb blood flow index are expected by using Orthospec <sup>TM</sup> and it seems that it can be evaluated scientifically by objective index. Also, if blood flow can be evaluated with ammonia PET, absolute evaluation of blood flow becomes possible. A lot of patients suffering from CLI gather permission for advanced medicine and it is thought that the

range of treatment methods and evaluation methods of CLI in Japan will expand as clinical trials and insurance adaptation expand.

Research method and result :

( 1 ) Ethics review

In the first year, we got an ethics application and its approval (Since this product is not approved as medical equipment in Japan, furthermore because it is used in a way different from the actual purpose of use, We approved by the Ethics Committee and got approval).

( 2 ) Conclusion of intellectual property management

This instrument is an overseas product and negotiated directly with overseas manufacturers based on the advice of the Clinical Research Support Center and exchanged contracts between the company and NCGM. Concluded a contract with Medispec, which owns Orthospec, on the use of equipment, purchase of consumables and equipment rental. At the end of 2015 we were able to bring the equipment to be used to the hospital.

( 3 ) Insurance contract on clinical research

I made insurance contracts related to clinical research with Tokio Marine & Nichido Fire Insurance Co., Ltd. (2016.5.31 ~).

( 4 ) Patient selection

Foot Care & Cure (FCC) We focus on the in-house collaboration team, select hospitalized patients and outpatient severe lower limb ischemia patients. If the vascular lesion under the subtenomal artery is considered to be the cause of severe lower limb ischemia, the following parameters are evaluated before and after surgery.

- ① ABI(Ankle Brachial Pressure Index)
- ② TCPO2
- ③ SPP (Skin Perfusion Pressure : SPP)
- ④ SF36
- ⑤ CT angiogram
- ⑥ PET
- ⑦ AbsoluteWalkingDistance : AWD

( 5 ) Treatment method

Affected limbs 200 shock waves are irradiated per Oracospec™ at 40 gastrocnemius muscles. 3 times a week for 3 weeks. At 24 weeks postoperatively, parameters are evaluated in the same way. In addition, as patient information, medical history such as age, sex, diabetes, dyslipidemia, hypertension, hyperuricemia, vascular disease (ischemic heart disease, cerebral infarction, diabetic retinopathy), chronic obstructive pulmonary disease and the like (AST, ALT,  $\gamma$ GTP, Cre, UA,  $\gamma$ , GTP, Cre, UA), medical history (such as drug oral status), past history, family history (vascular disease), life history (smoking, drinking) TC, TG, HDL-C, LDL-C, HbA1c, CRP), urine general, height, weight, blood pressure and other observation items by statistical survey and perform statistical analysis.

( 6 ) This survey and database creation / analysis

As planned, we performed treatment on subjects and measured and collected various parameters. We proceeded to create a consolidated database sequentially. In addition, using the data obtained in this study, we are studying the effectiveness of treatment.

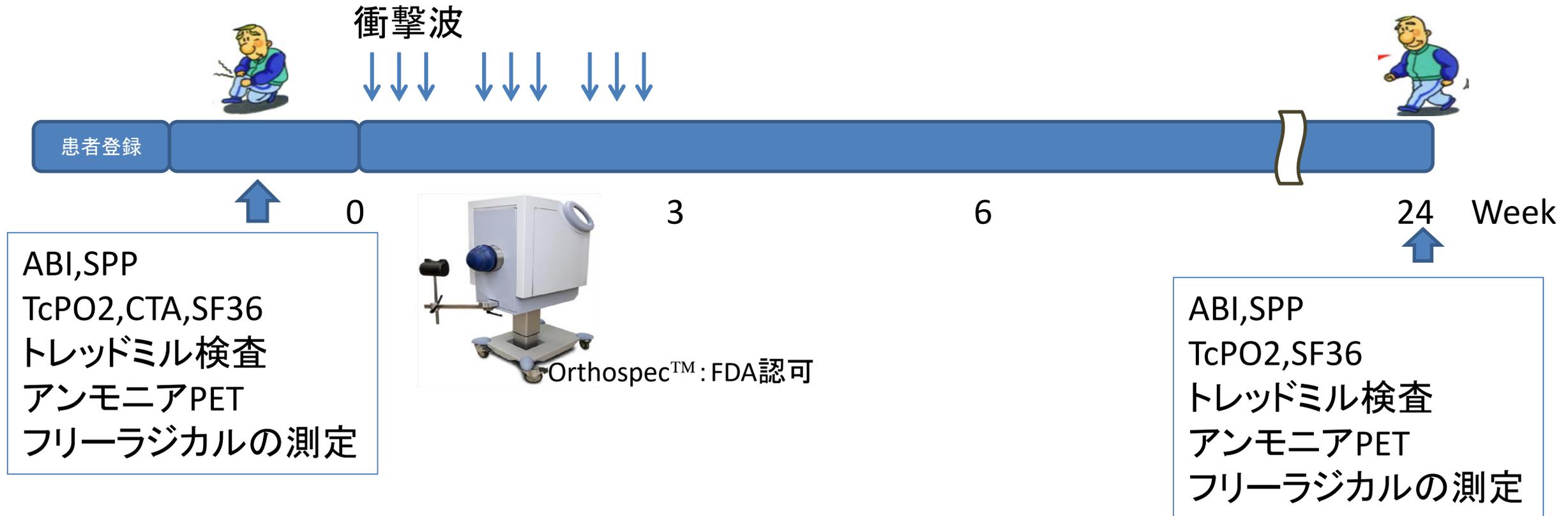
# 糖尿病を有する重症下肢虚血に対する低出力体外衝撃波を用いた新たな治療法の開発

## <目的>

糖尿病を有する末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease: PAD) の治療法として、薬物療法、血管内治療、バイパス術による血行再建術が行われるが、これらの治療法では十分な効果が得られず、生活の質が低下する症例や下肢切断術を行わざるを得ない症例がある。このような症例に対して、患肢に低出力の衝撃波を照射する事で血管新生を図る治療法が行われ、その有用性が報告されてきている。当施設においても、薬物療法や血行再建術で十分な効果を認めない患者群 (重症下肢虚血: clinical limb ischemia: CLI) に本邦初となる新しい低出力体外衝撃波装置 (Orthospec™: FDA認可) を使用し、その有効性を科学的に評価し、先進医療とすることを目的とする。

# 方法

患肢の腓腹筋をターゲットとし3回/weekを3週連続で照射する。治療後24week後に各パラメータを治療前値と比較検討する。(研究費取得より2年間で患者登録を行う。)



(膝下動脈以下が病変の主体であることを確認するために事前にCT angiogramで評価を行う。血管造影は術前の病態評価の目的がmain。腎機能障害などがあれば術後の検査は積極的には施行しない方針。)

# Case

60代 男性

重症下肢虚血のため左第一足趾を切断している。

また下肢動脈に対して経皮的バルーン拡張術の既往がある。糖尿病(+)、糖尿病性腎症(+)

Orthospec

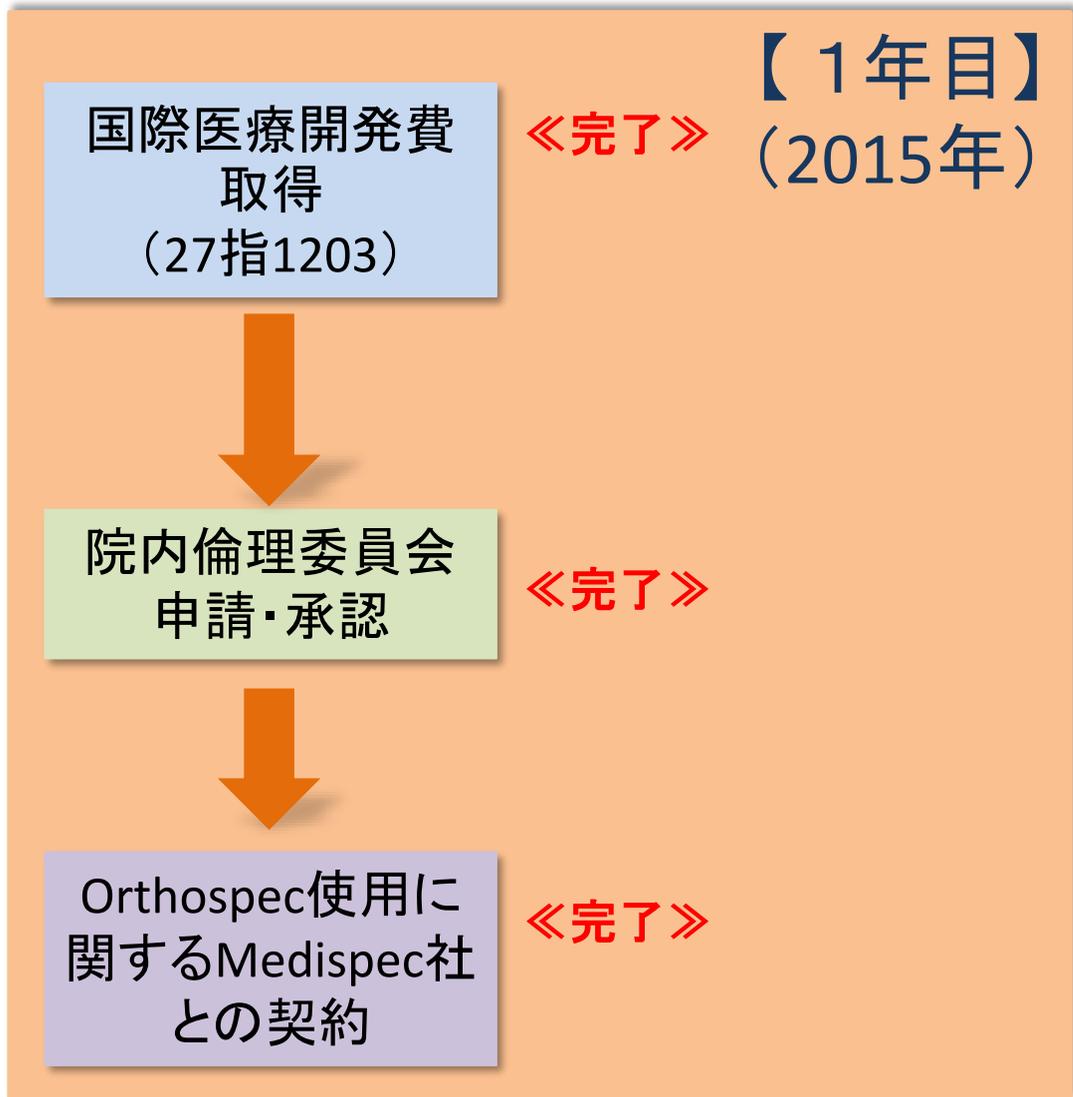
出力2、160ppm、1回200発、左下腿に6 x 3カ所(右の写真)

Total6回施行。

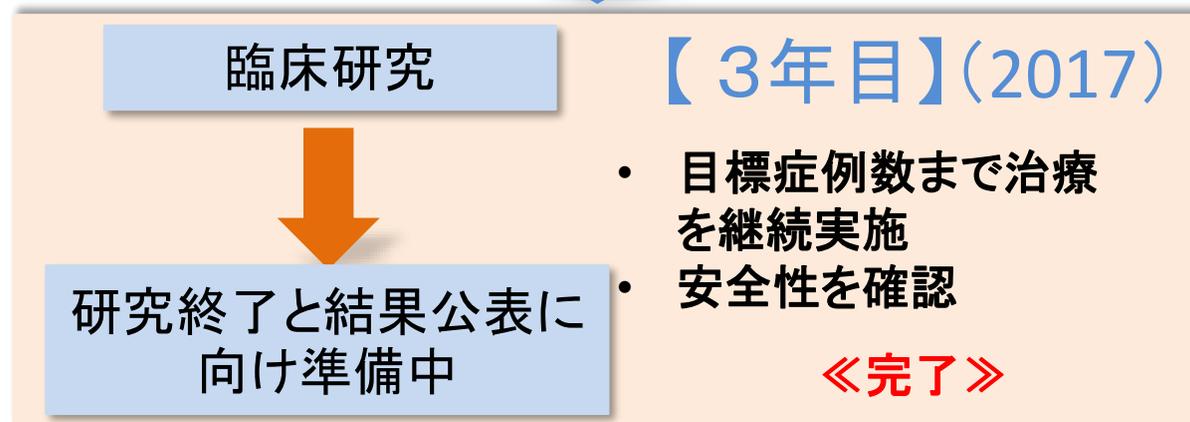
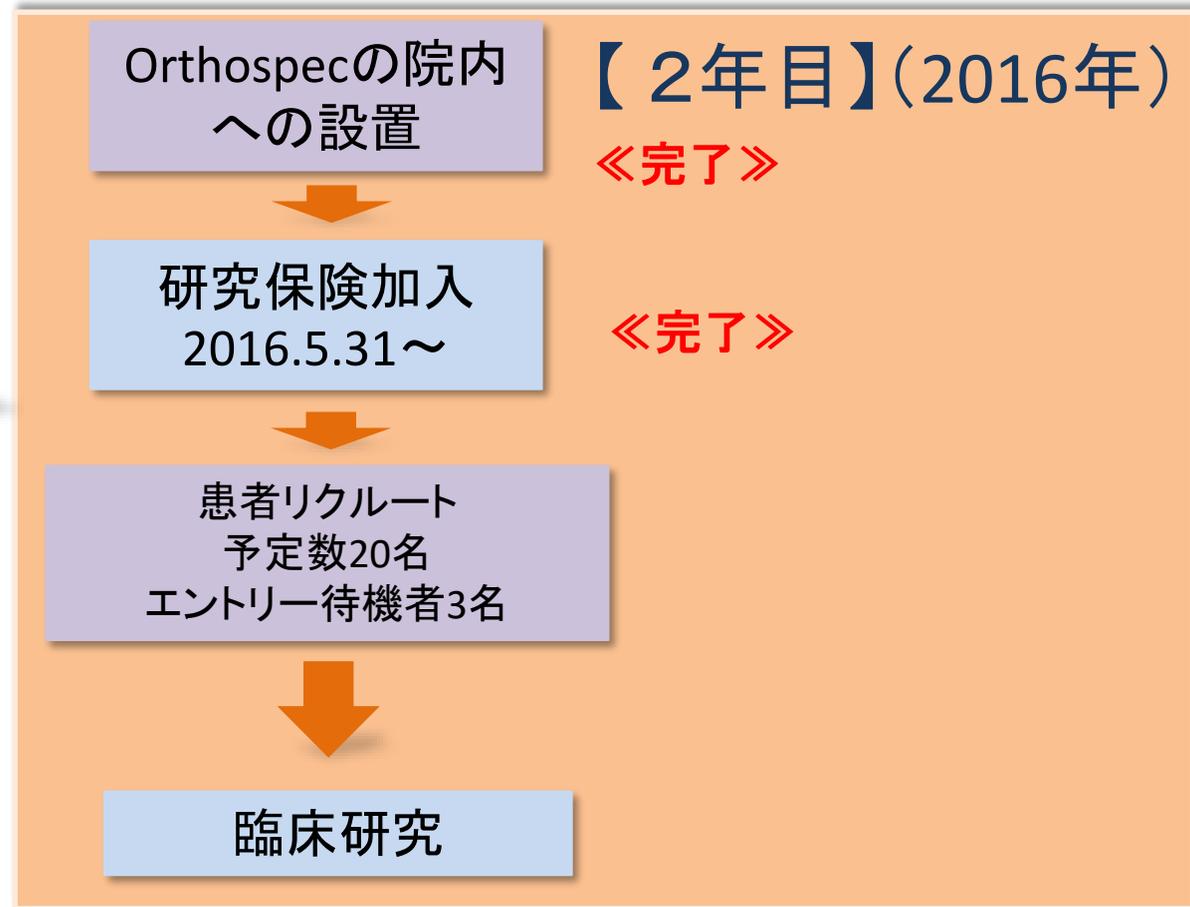
	トレッドミル歩行負荷 試験(施術前)	トレッドミル歩行負荷 試験(施術後)
中等度の痛み	13min(533m)	18min(960m)
最大の痛み	16min(660m)	21min(1100m)



## <研究から申請までの流れ>



各種パラメーターの測定・収集を進めた。順次、統合データベースの作成を進めた。また、本研究で得られたデータを用い、治療の有効性を検討している。



課題番号 : 27 指 1203

研究課題名 : 糖尿病を有する重症下肢虚血に対する低出力体外衝撃波を用いた新たな治療法の開発

-質問紙法での主観的アウトカム評価-

分担研究者名 : 廣井 透雄

キーワード : 質問紙法、低出力体外衝撃波、糖尿病、末梢血管障害、重症下肢虚血、OrthospecTM

## 研究の目的と成果

### (1) 研究目的

糖尿病を有する末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease: PAD) の治療法として、薬物療法、血管内治療、バイパス術による血行再建術が行われるが、これらの治療法では十分な効果が得られず、生活の質が低下する症例や下肢切断術を行わざるを得ない症例がある。このような症例に対して、患肢に低出力の衝撃波を照射する事で血管新生を図る治療法が行われ、その有用性が報告されてきている。当施設においても、薬物療法や血行再建術で十分な効果を認めない患者群 (重症下肢虚血: clinical limb ischemia: CLI) に本邦初となる新しい低出力体外衝撃波装置 (OrthospecTM: FDA 認可) を使用し、その有効性と主観的アウトカムの改善を質問紙法を用い検討することを目的としている。いくつかの質問紙法があるが、我々は SF36 と Borg score を用い術前後の変化を検討評価する。

### (2) 必要性

糖尿病を有する PAD は、近年の日本において心臓疾患・脳血管疾患とともに増加してきている。一般集団における PAD 罹患者の正確な把握は難しいが、症候性の PAD 患者では推定で 60 万人、無症候性 PAD 患者を含めると数百万人いるとされている。特に糖尿病の合併群において有病率は増加する (PAD の約 50% に糖尿病を合併)。PAD は日常臨床において思いがけずにその合併が発見されることも多いが、軽症から四肢切断に到る CLI まで多彩な症状を有し、本来の機能を失い QOL が著明に悪化する。治療可能な病態であれば、適切な治療を行う事が優先されるが、特にびまん性の末梢血管病変を有し、侵襲的な治療の適応外と判断された No option PAD に対して、血管新生療法に大きな期待が寄せられている。しかしながら血管新生の遺伝子治療、薬物治療や自己幹細胞移植は高額な医療であり、その適応は自ずと制限され、一般的な治療とはいえない。下肢虚血に対する低出力体外衝撃波による血管新生の効果は、すでに多くの動物実験で示されており、更に今回用いる OrthospecTM での効果がヒトでも科学的に示されれば、今後増加していく糖尿病を有する PAD 患者の新たな治療選択肢となる。糖尿病センターを有する当センターにあっては、糖尿病の重篤な合併症の治療法を開発することはミッションであり、他に先駆けて行う必要性の高い課題の一つと考える。

### (3) 施術方法

患肢腓腹筋 40 ヲ所の 1 ヲ所あたり 200 発の衝撃波を OrthospecTM により照射し (1 回の治療時間は約 1 時間)、週に 3 回、3 週間行う。術後 2 4 週で、同様にパラメーターを評価する。ただし、腎機能障害などがあれば血管造影検査は施行しない。

また、患者情報としては、年齢、性別、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、血管疾患(虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病性網膜症)、慢性閉塞性肺疾患などの病歴および治療歴(薬剤内服状況など)、既往歴、家族歴(血管疾患)、生活歴(喫煙、飲酒)、日常生活動作(ADL)、血算、生化学(AST, ALT,  $\gamma$ GTP, Cre, UA, TC, TG, HDL-C, LDL-C, HbA1c, CRP)、尿一般、身長、体重、血圧などの観察項目を診療録調査により取得して統計解析し、どのような患者で下肢虚血の危険性が高いのか、Orthospec™の効果が見られるのかを検討。

#### (4) 期待される成果

Orthospec™を使用し治療を行うことでCLI患者の症状改善、各下肢血流指標の改善が予想され客観指標によって科学的に評価出来ると思われる。また質問紙法を用いる事で患者の主観的状況の把握を行う。その結果と各種パラメーターの関連を検討する事により Orthospec™の効果を確認する。

#### (5) 本調査とデータベースの作成・解析

計画どおり被験者に施術を行い、各種パラメーターの測定・収集を進めた。順次、統合データベースの作成を進めた。また、本研究で得られたデータを用い、治療の有効性を検討している。

課題番号 : 27 指 1203

研究課題名 : 糖尿病を有する重症下肢虚血に対する低出力体外衝撃波を用いた新たな治療法の開発  
-アンモニアPETでの血流評価-

分担研究者名 : 山本 正也

キーワード : アンモニア PET、低出力体外衝撃波、糖尿病、末梢血管障害、重症下肢虚血、OrthospecTM

## 研究の目的と成果

### (1) 研究目的

糖尿病を有する末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease:PAD) の治療法として、薬物療法、血管内治療、バイパス術による血行再建術が行われるが、これらの治療法では十分な効果が得られず、生活の質が低下する症例や下肢切断術を行わざるを得ない症例がある。このような症例に対して、患肢に低出力の衝撃波を照射する事で血管新生を図る治療法が行われ、その有用性が報告されてきている。当施設においても、薬物療法や血行再建術で十分な効果を認めない患者群 (重症下肢虚血:clinical limb ischemia:CLI) に本邦初となる新しい低出力体外衝撃波装置 (OrthospecTM:FDA 認可) を使用し、その有効性をアンモニア PET で科学的に評価し、先進医療とすることを目的とする。

### (2) 必要性

糖尿病を有する PAD は、近年の日本において心臓疾患・脳血管疾患とともに増加してきている。一般集団における PAD 罹患者の正確な把握は難しいが、症候性の PAD 患者では推定で 60 万人、無症候性 PAD 患者を含めると数百万人いるとされている。特に糖尿病の合併群において有病率は増加する (PAD の約 50%に糖尿病を合併)。PAD は日常臨床において思いがけずにその合併が発見されることも多いが、軽症から四肢切断に到る CLI まで多彩な症状を有し、本来の機能を失い QOL が著明に悪化する。治療可能な病態であれば、適切な治療を行う事が優先されるが、特にびまん性の末梢血管病変を有し、侵襲的な治療の適応外と判断された No option PAD に対して、血管新生療法に大きな期待が寄せられている。しかしながら血管新生の遺伝子治療、薬物治療や自己幹細胞移植は高額な医療であり、その適応は自ずと制限され、一般的な治療とはいえない。下肢虚血に対する低出力体外衝撃波による血管新生の効果は、すでに多くの動物実験で示されており、更に今回用いる OrthospecTM での効果がヒトでも科学的に示されれば、今後増加していく糖尿病を有する PAD 患者の新たな治療選択肢となる。糖尿病センターを有する当センターにあっては、糖尿病の重篤な合併症の治療法を開発することはミッションであり、他に先駆けて行う必要性の高い課題の一つと考える。そしてその評価の中でアンモニア PET での絶対的血流評価を行うことで治療の有効性を確認する。

### (3) 施術方法

患肢腓腹筋 40 カ所の 1 カ所あたり 200 発の衝撃波を OrthospecTM により照射し (1 回の治療時間は約 1 時間)、週に 3 回、3 週間行う。術後 2 4 週で、同様にパラメーターを評価する。ただし、腎機能障害などがあれば血管造影検査は施行しない。

また、患者情報としては、年齢、性別、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、血管疾患(虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病性網膜症)、慢性閉塞性肺疾患などの病歴および治療歴(薬剤内服状況など)、既往歴、家族歴(血管疾患)、生活歴(喫煙、飲酒)、日常生活動作(ADL)、血算、生化学(AST, ALT,  $\gamma$ GTP, Cre, UA, TC, TG, HDL-C, LDL-C, HbA1c, CRP)、尿一般、身長、体重、血圧などの観察項目を診療録調査により取得して統計解析し、どのような患者で下肢虚血の危険性が高いのか、Orthospec™の効果が見られるのかを検討。

#### (4) 期待される成果

Orthospec™を使用し治療を行うことでCLI患者の症状改善、各下肢血流指標の改善が予想され客観指標によって科学的に評価出来ると思われる。またアンモニアPETで血流の評価が行えれば、血流の絶対評価が可能となる。先進医療の許可を取得し、更にCLIに悩む多くの患者が集まり、治験、保険適応と拡大して、本邦におけるCLIの治療法及び評価法の幅が広がるものと考えられる。

#### (5) 本調査とデータベースの作成・解析

計画どおり被験者に施術を行い、各種パラメーターの測定・収集を進めた。順次、統合データベースの作成を進めた。また、本研究で得られたデータを用い、治療の有効性を検討している。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 27 指 1203

研究課題名： 糖尿病を有する重症下肢虚血に対する低出力体外衝撃波を用いた新たな治療法の開発

主任研究者名：原 久男

### 論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

### その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。