

体外衝撃波治療事始め —基礎知識から臨床応用まで—

[Extracorporeal Shock Wave Therapy : From Basic Knowledge to Clinical Application]

見目智紀* Tomonori Kenmoku

Key words : 体外衝撃波 / 運動器疼痛 / 痙縮 / 集束型衝撃波 / 拡散型圧力波

はじめに

運動器に対する治療法には薬物、手術、リハビリテーション治療が中心となりうる。近年、治療器具の発展や治療メカニズムの解明に伴い物理療法が、物理的エネルギーとさまざまな組織や細胞要素との相互作用を相関させる治療として mechanobiology が大きく進歩している^{1,2)}。そして、今回のトピックスである体外衝撃波療法はこの mechanobiology の1つと考えられる。本稿ではまず、体外衝撃波とは何か？について記載し、つづいて体外衝撃波療法を行う上で有用となる基礎研究や臨床研究について紹介する。

体外衝撃波とは何か？

体外衝撃波とは波源の動くスピードが音速を超えた時に発生する圧力波とされ、10ミリ秒ごとの間欠的な連続波である。間欠的な連続波といわれてもなんだろう？となるかと思われるので、超音波との違いを説明する。2つの違いは、超音波は連続波で、衝撃波は非連続波であることだ。連

続波では圧力を上げると熱効果 (thermal effect) が働いて組織が熱をもち傷害のリスクとなる。一方、衝撃波は圧力が上がっても熱の発生が少ない。そのため熱変性を起こすことは考えにくく安全性が高いと考えられている。

現在、体外衝撃波の発生装置には2つの種類がある。1つはエネルギーが1点に集束する集束型体外衝撃波 (focused shock wave : fSW) で、もう一方はエネルギーが拡散する拡散型圧力波 (radial pressure wave : rPW) である。体外衝撃波を人体に用いた最初の報告は1980年に腎結石を破碎した fSW の報告である³⁾。その後 rPW が開発された。ではなぜ衝撃波が腎結石の破碎を行えるのか、そのメカニズムを解説する。

体外衝撃波が体内でエネルギーを発生するメカニズム

衝撃波が腎結石を破碎するメカニズムは音響インピーダンスの変わる境界 (位相差) で発生するエネルギー⁴⁾とキャビテーション (cavitation) 効果⁵⁾の2つの原理で説明されている。衝撃波は音響インピーダンスの変わる境界でエネルギーが発生する (図1)。大きく分けると、空気と水の境、水と骨などの硬い組織の間でエネルギーが発生する。そのため、人体を通過中硬い結石や骨に当たることでエネルギーが発生し、エネルギー量を調節することで結石を壊すこともできれば、エ

* 北里大学病院リハビリテーション科
【連絡先】〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1 北里大学病院リハビリテーション科
見目智紀
E-mail : kenmoku@med.kitasato-u.ac.jp
DOI : 10.2490/jjrmc.62.57



組織	インピーダンス	気体 (体外・肺・腸管内)
肺	0.26~0.4	液体 (軟部組織)
脂肪	1.37	
水	1.49	硬組織 (結石・骨)
海綿骨	1.45	
筋肉	1.72	
皮質骨	7.38	

図1 人体組織の音響インピーダンス

エネルギー量を減らして骨刺激による骨癒合促進や運動器疼痛軽減が可能となる。もう1つのキャビテーション効果とは、連続した衝撃波によって生じる陰圧が境界面近くで気泡を発生させ、膨張のち境界面で破裂することで境界面に二次的なエネルギーを発生させることである。こちらはfSW, rPWともに確認されている^{5,6)}。

体外衝撃波による治療効果

体外衝撃波の照射により、関節の可動域の改善や筋緊張の緩和による動作の改善が多数報告されている^{7,8)}。これらの即時効果はマッサージガンによっても得られる。この効果は体外からかかる圧力刺激によって発生するチキソトロピー(thixotropy)で説明ができ⁹⁾、マッサージや体外衝撃波両方で発生することが考えられる。しかし、マッサージガンなどによる治療との大きな違いは、微小損傷(microinjury)による組織修復機転の刺激^{5,6)}、機械的シグナル伝達(mechanotransduction)の誘導による抗炎症、組織修復効果^{10,11)}、神経への影響¹²⁻¹⁶⁾が挙げられる。

Microinjuryは先述の通り体内で発生するエネルギーによって説明できる。

Mechanotransductionとは細胞間の機械的なシグナル伝達のことを指す¹⁷⁾。力学的ストレスが身体に加わると、細胞内の核や細胞外基質、細胞膜などで生化学的シグナルに変換される。これに

より細胞が活性化(増殖・分化・遊走)されることで、各種成長因子などの産生増加が起こり、消炎鎮痛効果や、組織修復の誘導が行われる。体外衝撃波では腱組織への照射に伴い、MMP-1, 13, interleukin (IL)-6が有意に低下¹⁸⁾、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)やtransforming growth factor (TGF)- β などの組織修復に関与する因子の増加^{19,20)}が報告されている。また、衝撃波照射によりコラーゲン合成の促進効果が起こり、損傷腱の修復促進の可能性についても確認されている^{21,22)}。このようなmechanotransductionの効果の時系列変化は体外衝撃波照射後では報告されてない。しかし、Yamamotoらが高気圧酸素療法(hyperbaric oxygenation: HBO)で詳細に報告しているため引用する²³⁾。HBO介入3時間後にはVEGFの有意な発現の上昇が確認され、血管内皮細胞は1日後、幼弱な血管は3日後、そして成熟した血管は1週間後に有意に形成される。この報告から推察すると、体外衝撃波照射による遺伝子発現レベルの反応は数時間以内に起こり、組織の合成については数日から数週間以内に起こることが考えられた。軟部組織の修復は大きく分けると1:止血期, 2:炎症期, 3:修復期, 4:リモデリング期を経て^{24,25)}、それぞれの時期で細胞活性と相互作用が媒介している²⁶⁾。体外衝撃波療法は、抗炎症と組織修復両方の効果があるため、受傷早期からの治療、そして修復期での複数回の治療が有効であることが示唆される。

体外衝撃波治療では即時効果として疼痛の軽減が得られるが、そのメカニズムの1つは自由神経終末の破壊で説明されている。Ohtoriらの報告でfSWをラット足底に0.08 mJ/mm² 1,000発照射すると一過性に知覚神経線維数の減少が確認された¹²⁾。しかし、自由神経終末が体外衝撃波によって破壊された理由は不明であった。その後筆

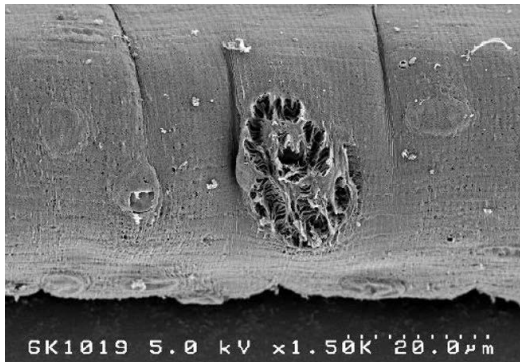


図2 衝撃波照射後の終板と筋線維の走査電子顕微鏡像

終板の破壊像は認められるが、筋線維に損傷所見は認められない。

者らはrPWをラット下腿三頭筋筋腹に0.18 mJ/mm² 2,000発を照射し、神経筋接合部の終板が部分的に破壊されていることを免疫染色、電子顕微鏡で確認した(図2)^{15,16)}。この際、プレシナプスや周囲の筋線維には電子顕微鏡レベルで明らかな損傷や破壊像がなかったことから、終板に集簇するアセチルコリン受容体(acetylcholin receptor)が周囲細胞との間で位相差を生み、終板部のみが破壊されたものと考えられる¹⁵⁾。

体外衝撃波の適応と禁忌

国際衝撃波治療学会(ISMST)では2008年に体外衝撃波治療の推奨される適応症と禁忌疾患について公表後2016年に改訂し、現在ホームページで公開している²⁷⁾。禁忌事項に関してはfocused extracorporeal shock wave (fESW)を低出力と高出力に分類した上で、「rPWと低出力fESW」と「高出力fESW」と分けて記載されている。「照射域内の悪性腫瘍、胎児」はどちらにも含まれ、「肺、骨端線、脳脊髄、重度な凝固異常」は「高出力fESW」のみ禁忌となった。骨端線への影響については骨端線閉鎖のリスクが危惧されてきたが、基礎研究や臨床効果の検証により低エネルギーであれば骨端線への有害事象は起こらな

いことが判明し²⁸⁾、「rPWと低出力fESW」の禁忌から除外された。体外衝撃波治療は安全性の高い物理療法であるが、照射にあたり強いエネルギーでは痛みを伴う。特に骨や石灰など硬い部分に当たると強いエネルギーが発生するため痛みによって迷走神経反射なども起こることがある。そのため、照射の際には説明のうえ患者とのコミュニケーションをしっかりとることが大切である。

臨床への応用

体外衝撃波は運動器疼痛への有効性が確認されており、我が国において難治性足底腱膜炎に対して保険収載がされている。世界では痙縮においてボツリヌストキシン療法と同等以上の臨床成績が報告されるなど多くの可能性がある²⁹⁾。本章では運動器疼痛への治療効果と痙縮に対する治療効果のメカニズムについて記載する。

1. 運動器疼痛に対する治療効果

先述の通り体外衝撃波照射後に自由神経終末の減少が起こる¹²⁾。これが体外衝撃波の即時効果のメカニズムの1つと考えられている。この効果は複数回の照射によって知覚神経線維数の回復が有意に遅くなることがTakahashiらによって報告されており、複数回の治療の方が鎮痛効果においては有用と考えられる¹³⁾。また、筋損傷においてもハムストリングスの損傷でこれまでより修復が早く、トップアスリートの運動復帰後の再発率の低下が確認され、スポーツ整形の分野で注目されている³⁰⁾。

2. 痙縮に対する治療効果

痙縮に対する治療効果は2000年代より報告されてきたが、そのメカニズムは不明であった。筆者らはrPWによりラットの下腿三頭筋にある神経筋接合部が一部破壊されていることを報告し、

体外衝撃波がボツリヌストキシンと同様に神経筋接合部に影響していることを報告した^{15, 16)}。rPW照射後の複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) を計測すると、照射直後より有意に振幅の低下が認められ、照射後2週で健側の約40%まで減少し、その後徐々に改善され、照射後8週で健側と同じになることを確認した¹⁵⁾。一方、潜時は照射直後から8週までの間健側とほぼ同じであった。このことから、rPWを筋肉に照射すると一部の神経筋接合部が破壊されることで筋収縮力は減少しうが、神経から筋肉までの神経伝達は障害されないことが確認された。しかし、過去のヒトに対するrPW照射の報告においてrPW照射後にCMAPで振幅の有意な低下は報告されていなかったため、この効果の真偽は不明であったが、近年、単一線維筋電図の計測によってJitterの確認が報告された³¹⁾。この報告により、やはりヒトに対するrPWの照射によっても神経筋接合部に影響が及んでいると考えられた。すると、どのくらいのエネルギーが神経終末部や終板のレセプターの破壊に必要なかが気になる。体外衝撃波の総エネルギー量は1回の照射エネルギー集束密度 (energy flow density: EFD) に照射発数をかけたもので総エネルギー量が計算される³²⁾。我々はrPWのEFD (0.045 mJ/mm², 0.09 mJ/mm², 0.18 mJ/mm²) と総エネルギー量 (360 mJ と 180 mJ) を分けてCMAPによる6群の下腿三頭筋の筋力の比較を行ったところ、0.18 mJ/mm² も含め180 mJ照射した群では健側との間に振幅の有意差を認めなかった。一方、360 mJ照射した群では、0.09 mJ/mm², 0.18 mJ/mm² で照射した群では健側よりも有意に振幅の低下を認めたが、0.045 mJ/mm² で健側との間に振幅の有意差を認めなかった³³⁾。この結果から、体外衝撃波療法においては総エネルギー量だけではなくEFDも治療に大きく影響すると考えられ

た。一部の機種では照射頻度 (Hz) を上げるとEFDが保てなくなることが報告されている³⁴⁾。治療上、鎮痛効果や痙縮への治療の際には、使用機種の特性を見極め、照射頻度を含めた適切な照射方法を選ぶ必要がある。

体外衝撃波療法におけるコントロール因子

体外衝撃波療法において治療者側でコントロールできる因子は以下の4点、1: 治療装置 (fSW, rPW), 2: 照射方法 (EFD, 照射発数, Hz), 3: 治療回数, 4: 照射部位である。

治療装置に関しては、fSWはエネルギーが強いが、効果範囲が狭い。一方rPWは、エネルギーは弱い効果範囲は広い。rPWはエネルギーの減衰が早く、皮下3 cm以降はほとんどエネルギーが届かないと考えられていたが、近年位相差の出現する部位で再度エネルギーが再上昇することが報告されている³⁵⁾。そのため、痙縮など筋肉に対する治療においてはfSWと比べrPWの方が同等以上の臨床成績が得られているものと考えられる³⁶⁾。

照射方法に関して現在推奨されている体外衝撃波療法のプロトコールでは週に1度を3回、1回2,000発、照射エネルギーは患者の耐えられる最大のEFDが良いとされている³⁷⁾。これに、上述の基礎研究データを加味すると、照射のタイミングは受傷早期でも有益と考えられ、複数回の治療が有効¹³⁾、そして鎮痛や痙縮に対する治療においては照射エネルギーとして可能であれば0.09 mJ/mm²以上が望ましいと考えられる³³⁾。

また、照射部位に関しては、腱炎に対しては疼痛自覚部位に^{38, 39)}、骨折偽関節では偽関節部に直接照射するのが望ましく⁴⁰⁾、この場合にはfSWが有効である。痙縮では筋腱移行部か、筋腹かが議論されている^{41, 42)}。治療メカニズムを

考えると、筋腱移行部にはGolgi器官への影響、筋腹に対しては神経筋接合部への影響が期待される。2つの報告を比較すると症例数が多い報告では照射部位による治療効果に有意差がなくなっていた。上肢に対しては筋腱移行部でも筋腹でも有効性は変わらない結果であったが、下肢に対しては筋腹の方がより早期から効果が得られている⁴²⁾。近年の報告においては筋腹を中心に照射するものが多く、照射部位は筋腹の方が有効と考えられる⁷⁾。

まとめ

体外衝撃波療法の基礎研究から臨床応用における知見についてまとめた。物理療法は有益な治療法であるが、その名の通り原理原則から外れた用法では望んだ治療効果は得られない。そのため、基礎臨床ともにデータを重ね、適切な用法による体外衝撃波療法の発展を願う。

本論文内容に関して申告すべきCOIはなし。

文献

- Goldmann WH : Mechanosensation : A basic cellular process. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014 ; **126** : 75-102
- Jansen KA, Donato DM, Balcioglu HE, Schmidt T, Danan EH, Koenderink GH : A guide to mechanobiology : Where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta* 2015 ; **1853** : 3043-3052
- Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E : Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980 ; **2** : 1265-1268
- Shrivastava SK, Kailash : Shock wave treatment in medicine. *J Biosci* 2005 ; **30** : 269-275
- Coleman AJ, Kodama T, Choi MJ, Adams T, Saunders JE : The cavitation threshold of human tissue exposed to 0.2-MHz pulsed ultrasound : Preliminary measurements based on a study of clinical lithotripsy. *Ultrasound Med Biol* 1995 ; **21** : 405-417
- Császár NB, Angstman NB, Milz S, et al : Radial shock wave devices generate cavitation. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0140541
- Dymarek R, Ptazzkowski K, Ptazzkowska L, et al : Shockwaves as a treatment modality for spasticity reduction and recovery improvement in post-stroke adults—Current evidence and qualitative systematic review. *Clin Interv Aging* 2020 ; **15** : 9-28
- 小林佑介, 佐竹勇人, 杉岡辰哉, 他 : 拡散型圧力波の関節可動域改善効果に関する研究—第1報 : 超音波エコーを用いた評価—. *日本臨床スポーツ医学会誌* 2022 ; **30** : 191-197
- Horslen BC, Milburn GN, Blum KP, Simha SN, Campbell KS, Ting LH : History-dependent muscle resistance to stretch remains high after small, posturally relevant pre-movements. *J Exp Biol* 2023 ; **226** : jeb245456
- Sugioka K, Nakagawa K, Murata R, et al : Radial shock waves effectively introduced NF-kappa B decoy into rat achilles tendon cells *in vitro*. *J Orthop Res* 2010 ; **28** : 1078-1083
- d'Agostino MC, Craig K, Tibalt E, Respizzi S : Shock wave as biological therapeutic tool : From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *Int J Surg* 2015 ; **24** (Pt B) : 147-153
- Ohtori S, Inoue G, Mannoji C, et al : Shock wave application to rat skin induces degeneration and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neurosci Lett* 2001 ; **315** : 57-60
- Takahashi N, Ohtori S, Saisu T, Moriya H, Wada Y : Second application of low-energy shock waves has a cumulative effect on free nerve endings. *Clin Orthop Relat Res* 2006 ; **443** : 315-319
- Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, et al : Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2007 ; **15** : 1093-1096
- Kenmoku T, Ochiai N, Ohtori S, et al : Degeneration and recovery of the neuromuscular junction after application of extracorporeal shock wave therapy. *J Orthop Res* 2012 ; **30** : 1660-1665
- Kenmoku T, Nemoto N, Iwakura N, et al : Extracorporeal shock wave treatment can selectively destroy end plates in neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2018 ; **57** : 466-472
- Di X, Gao X, Peng L, et al : Cellular mechanotransduction in health and diseases : From molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2023 ; **8** : 282
- Han SH, Lee JW, Guyton GP, Parks BG, Courneya JP, Schon LC : Effect of extracorporeal shock wave therapy on cultured tenocytes. *Foot Ankle Int* 2009 ; **30** : 93-98
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al : Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003 ; **21** : 984-989
- Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, et al : Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-

- induced Achilles tendinitis and increase TGF- β 1 and IGF-I expression. *J Orthop Res* 2004 ; 22 : 854-861
- 21) Vetrano M, d'Alessandro F, Torrisi MR, Ferretti A, Vulpiani MC, Visco V : Extracorporeal shock wave therapy promotes cell proliferation and collagen synthesis of primary cultured human tenocytes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011 ; 19 : 2159-2168
 - 22) Leone L, Vetrano M, Ranieri D, et al : Extracorporeal Shock Wave Treatment (ESWT) improves *in vitro* functional activities of ruptured human tendon-derived tenocytes. *PLoS One* 2012 ; 7 : e49759
 - 23) Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, et al : VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 2744
 - 24) Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH : Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res* 1999 ; 367 (Suppl) : S312-S323
 - 25) Forcina L, Cosentino M, Musarò A : Mechanisms regulating muscle regeneration : Insights into the interrelated and time-dependent phases of tissue healing. *Cells* 2020 ; 9 : 1297
 - 26) Xiong Y, Mi BB, Lin Z, et al : The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration : From mechanism to therapeutic opportunity. *Mil Med Res* 2022 ; 9 : 65
 - 27) International Society for Medical Shockwave Treatment. Shockwave Indications. Available from : <https://www.shockwavetherapy.org/about-eswt/indications/> (2024年8月19日引用)
 - 28) Oztumur Z, Ozturk H, Ozyurek S, Kaloglu C, Golge UH, Bulut O : The long-term effects of extracorporeal shock waves on the epiphysis of the adolescent rat. *J Orthop Sci* 2013 ; 18 : 159-164
 - 29) Vidal X, Martí-Fàbregas J, Canet O, et al : Efficacy of radial extracorporeal shock wave therapy compared with botulinum toxin type A injection in treatment of lower extremity spasticity in subjects with cerebral palsy : A randomized, controlled, cross-over study. *J Rehabil Med* 2020 ; 52 : jrm00076
 - 30) Crupnik J, Silveti S, Wajinstein N, et al : Is radial extracorporeal shock wave therapy combined with a specific rehabilitation program (rESWT+RP) more effective than sham-rESWT+RP for acute hamstring muscle complex injury type 3b in athletes? Study protocol for a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled single centre trial. *J Orthop Surg Res* 2019 ; 14 : 234
 - 31) Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florin MJ, Casique-Bocanegra LO, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS : Radial shock waves modify post-synaptic neuromuscular transmission in the medial spastic gastrocnemius muscle : Case report, neurophysiological evaluation, and review. *SN Compr Clin Med* 2020 ; 2 : 1914-1921
 - 32) Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, Schwitalle M, Krischek O : Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br* 1998 ; 80 : 546-552
 - 33) Kenmoku T, Iwakura N, Ochiai N, et al : Influence of different energy patterns on efficacy of radial shock wave therapy. *J Orthop Sci* 2021 ; 26 : 698-703
 - 34) Reinhardt N, Wegenaer J, de la Fuente M : Influence of the pulse repetition rate on the acoustic output of ballistic pressure wave devices. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 18060
 - 35) Liu Y, Chen X, Guo A, Liu S, Hu G : Quantitative assessments of mechanical responses upon radial extracorporeal shock wave therapy. *Adv Sci (Weinh)* 2017 ; 5 : 1700797
 - 36) Wu YT, Chang CN, Chen YM, Hu GC : Comparison of the effect of focused and radial extracorporeal shock waves on spastic equinus in patients with stroke : A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018 ; 54 : 518-525
 - 37) Schmitz C, Császár NB, Milz S, et al : Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions : A systematic review on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull* 2015 ; 116 : 115-138
 - 38) 高橋謙二 : 膝疾患に対する体外衝撃波治療. *関節外科* 2022 ; 41 : 21-32
 - 39) 岩堀祐介 : 上肢の軟部組織障害に対する集束型衝撃波療法. *Monthly Book Orthopaedics* 2021 ; 34 : 11-20
 - 40) 落合信靖 : 骨折後遷延癒合・偽関節に対する体外衝撃波治療. *関節外科* 2022 ; 41 : 14-20
 - 41) Bae H, Lee JM, Lee KH : The effects of extracorporeal shock wave therapy on spasticity in chronic stroke patients. *J Korean Acad Rehab Med* 2010 ; 34 : 663-669
 - 42) Yoon SH, Shin MK, Choi EJ, Kang HJ : Effective site for the application of extracorporeal shock-wave therapy on spasticity in chronic stroke : Muscle belly or myotendinous junction. *Ann Rehabil Med* 2017 ; 41 : 547-555