

フイラピー® フットケア の新しい形

■ フイラピーが血液透析患者の末梢動脈疾患に対するABIの改善

ABI測定を行った側/時間	ABI		
	FIR治療無し	FIR治療後6ヶ月	P値
右側/HD前	0.77±0.19	0.81±0.20	0.027
右側/ HD40分目	0.73±0.23	0.83±0.19	<0.001
右側/△ (40分-HD前)	-0.04±0.14	0.02±0.13	0.007
左側 / HD前	0.79±0.20	0.81±0.17	0.049
左側/HD40分目	0.77±0.21	0.83±0.18	<0.001
左側/△ (40分-HD前)	-0.02±0.13	0.02±0.14	0.012

結果のまとめ:

本研究において、1回40分、週3回、6ヶ月間持続してFIR治療(Firapy)を行うと、両下肢のABIが改善されることを証明した。これはHD患者のPAD治療に対して、一つの新治療法を提供することになる。

データ出典元

Chih-Ching Lin, FIRAPY Improves Ankle Brachial Index In Hemodialysis Patients With Peripheral Artery Disease.
(第62回日本透析医学会学術集会・総会、2017、横浜、口演)

■ 血液透析(HD)患者の末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease:PAD)に対する遠赤外線療法 (Far Infrared Therapy) の評価

【結果】SPPの平均値は、フイラピー開始前38.0±16.1mmHgであったが、3ヶ月後には56.7±25.5mmHgへと改善した。また、下腿潰瘍の悪化はみられず治癒した。

データ出典元

順天堂大学医学部附属順天堂医院腎・高血圧内科 井尾 浩章等「シャント狭窄に対する遠赤外線療法 (Far Infrared radiation Therapy) の有用性」
(第60回日本透析医学会学術集会・総会、2015、横浜、口演)

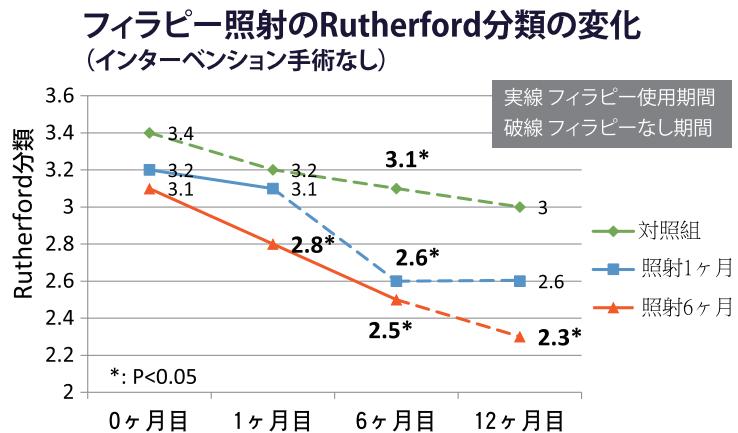
【結論】PADをもつ透析患者にフイラピーを施行することにより下肢血流が増加することで、下肢潰瘍は改善し創傷治癒は早くなったと考えられた。

■ フイラピーを下肢虚血患者の補助療法として利用する

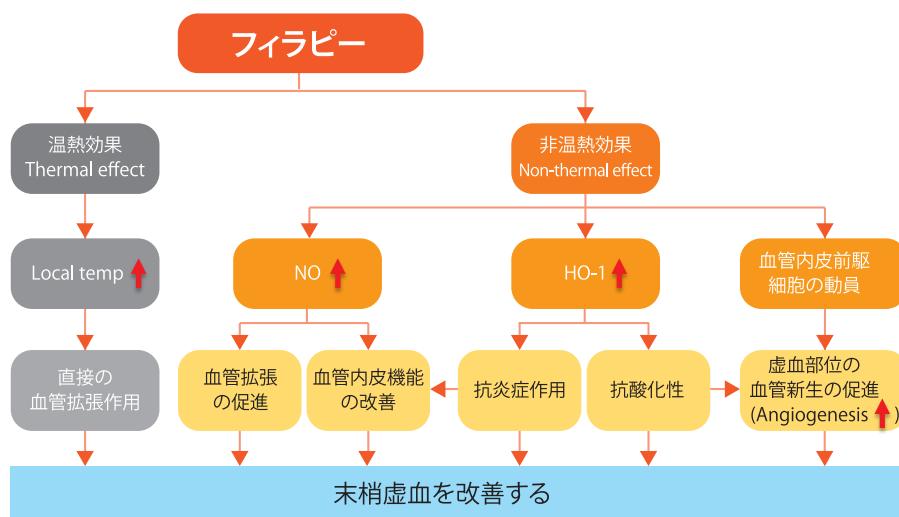
【結果】6ヶ月のフイラピー照射がRutherford分類を改善できる。

データ出典元

台湾生技医薬国家型科技計画
(National Research Program for Biopharmaceuticals, NRPB)
参加施設:台湾大学病院など11軒の病院



メカニズム



創傷治療実例 I

背景: 糖尿病による足底部の創傷は半年以上治癒できなかった。

治療対策: デブリードマン後、フィラピーは補助療法として、毎日2回、毎回40分に創部を照射した。二ヶ月半後、傷口は治癒した。



創傷治療実例 II

背景: エクモで心膜炎を治療した原因で下肢への血流障害になって、左第1-5趾先端は黒く変色（壊死）していた。足を切断したくないように、2010年10月3日にフィラピーを始めた。

治療対策: 毎週3回、毎回40分にフィラピーで照射した。二ヶ月半後、傷口は治癒した。



創傷治療実例 III

背景: 糖尿病による透析患者の下肢潰瘍。

治療対策: 毎週3回、毎回40分にフィラピーで創部を照射した。
三ヶ月後、傷口は治癒した。



株式会社 フィラピーメディカル

TEL:050-3136-2017

遠赤外線治療が血液透析患者の末梢動脈疾患に対するABIの改善

第62回日本透析医学会学術集会・総会 (2017 JSDT)

The Committee of International Communication for Academic Research (CICAR)
Free Communication 2 June 16(Fri) 14:50-15:50 Room 10 (Conference Center 3F 315)

氏名: ²Chun-Fan Chen, ^{1,3}Chih-Ching Lin

機構: ¹台湾国立陽明大学医学部、²台湾国立陽明大学附属病院腎臓科、³台湾台北榮民総医院腎臓科

背景: 足関節上腕血圧比 (Ankle brachial index, ABI) は末梢動脈疾患 (peripheral artery disease, PAD) の診断ツールであるとともに、血液透析 (hemodialysis, HD) 患者の重要テーマでもある。私たちの目標は、遠赤外線治療 (far infrared therapy, Firapy, フィラピー) のPADのある透析患者に対するABIの影響を評価することにある。

方法: 今回の研究は198名の血液透析患者を対象にして行った。そのうち、PADの定義は $ABI \leq 0.90$ とした。PAD患者だけに対して各HD期間において、WS TY101 FIR (フィラピー、Firapy) の治療を40分、週3回、6ヶ月間かけて行った。本研究は両下肢に対してABI測定を4回行った [実験前 (0日目) と6ヶ月後、上記二回の透析開始後の0分目と40分目]。

結果: 今回の研究対象者198名中51名は、PAD患者であった。その平均年齢は 70.7 ± 11.9 歳、血液透析期間 68.6 ± 68.4 ヶ月、糖尿病患者の割合47%、高血圧82%、冠動脈疾患35%だった。FIR治療 (Firapy) を6ヶ月行った後、51例のPAD患者の両下肢のABIは、透析前と透析後40分で明らかな改善が現れた (下表に示す通り)。

ABI測定を行った側/時間	FIR治療無し	FIR治療後6ヶ月	P値
右側/HD前	0.77 ± 0.19	0.81 ± 0.20	0.027
右側/HD40分目	0.73 ± 0.23	0.83 ± 0.19	<0.001
右側/△ (40分-HD前)	-0.04 ± 0.14	0.02 ± 0.13	0.007
左側 / HD前	0.79 ± 0.20	0.81 ± 0.17	0.049
左側/HD40分目	0.77 ± 0.21	0.83 ± 0.18	<0.001
左側/△ (40分-HD前)	-0.02 ± 0.13	0.02 ± 0.14	0.012

ディスカッション:

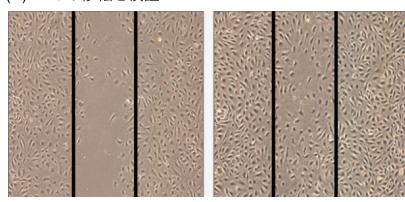
FIRのHD患者に対するABIの改善は抗炎症、抗酸化、内皮機能の効果によるものと推定される。

結論:

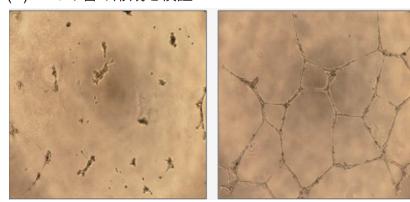
本研究において、1回40分、週3回、6ヶ月間持続してFIR治療 (Firapy) を行うと、両下肢のABIが改善されることを証明した。これはHD患者のPAD治療に対して、新しい治療法を提供する事になる。

フィラピーにより上皮細胞(EPC)の機能が回復し、また血管新生も改善した。

(A) EPCの移転を検証



(B) EPCの管の形成を検証

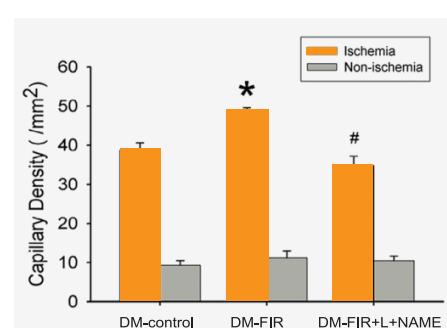
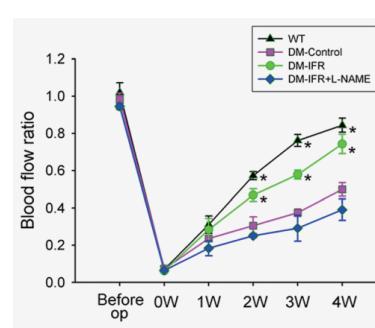
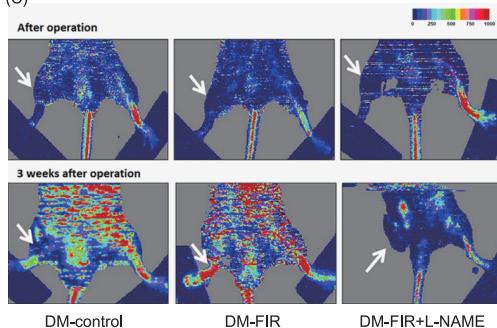


註) 高糖環境下のFIR組とFIRを受けていない対照組の顕微鏡ビュー

- FIRが体外での高糖環境により傷ついたEPC機能、EPCの移転と管の形成を回復した。

- STZ誘発糖尿病マウス右下腿虚血手術 (白矢印) 4週後、ドップラー灌流画像でFIR治療組の虚血肢/正常肢の血液灌流比は、明らかに対照組より高く、FIR治療組の中でも毛細血管の密度が明らかに高くなることが観察された。

(C)

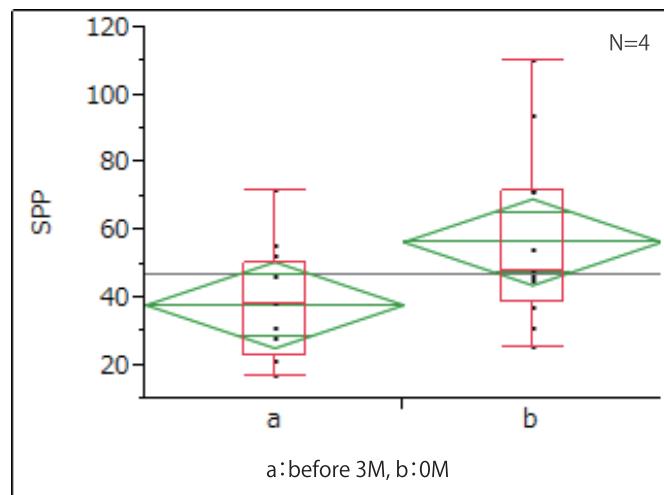
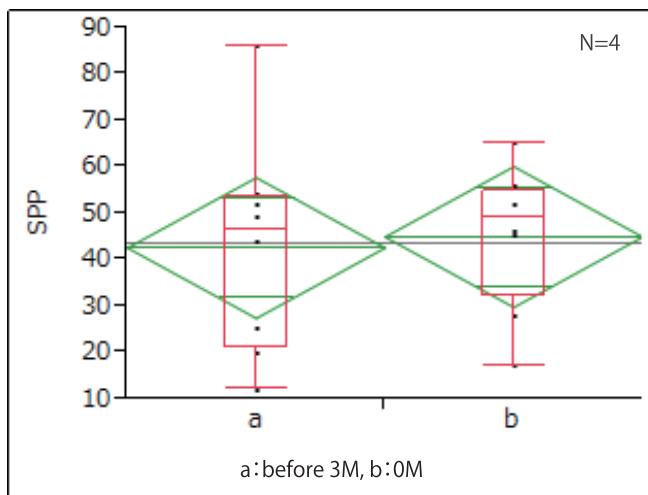


データ出典元

Huang PH, et al. Far infra-red therapy promotes ischemia-induced angiogenesis in diabetic mice and restores high glucose-suppressed endothelial progenitor cell functions. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Aug 15;11:99.

血液透析患者の末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease:PAD) に対する遠赤外線療法 (Far Infrared Therapy:Firapy) の評価

FIR照射前後のSPP値の変化



FIR開始前3ヵ月

$42.7 \pm 7.07 \text{mmHg}$ (Mean ± SD)

FIR開始前

$45.1 \pm 7.06 \text{mmHg}$ (Mean ± SD)

FIR開始時

$38.0 \pm 6.15 \text{mmHg}$ (Mean ± SD)

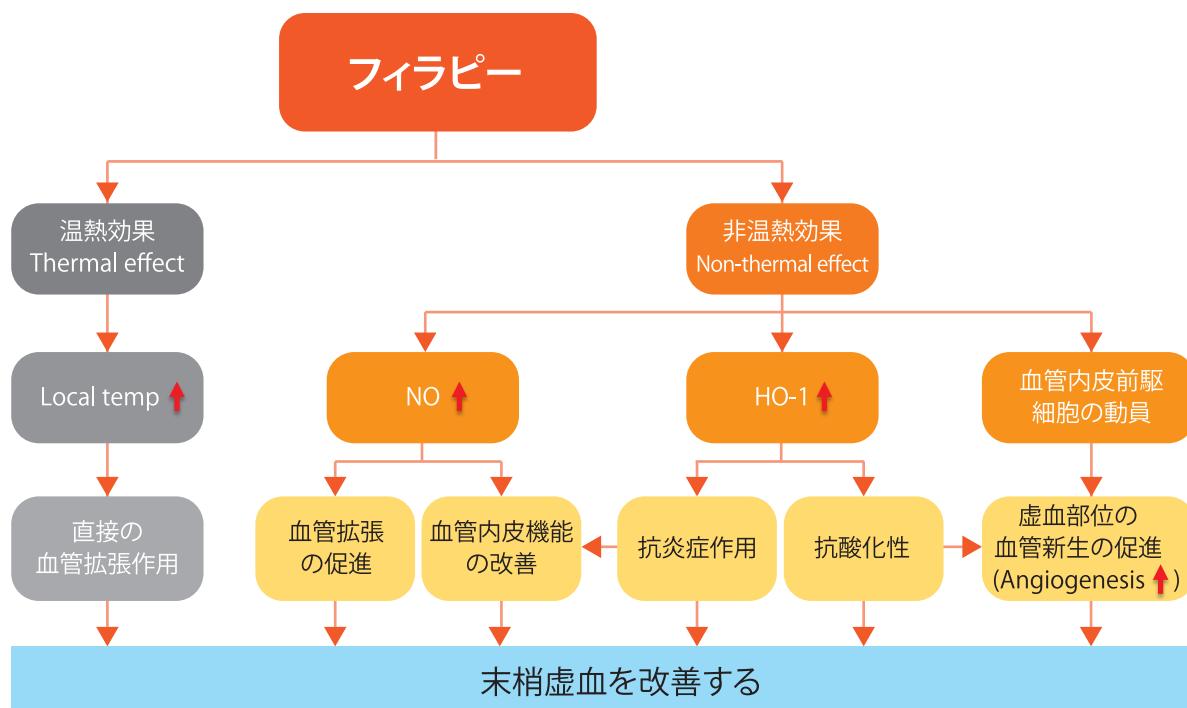
FIR 照射 3 カ月後

$56.7 \pm 6.15 \text{mmHg}$ (Mean ± SD)

データ出典元

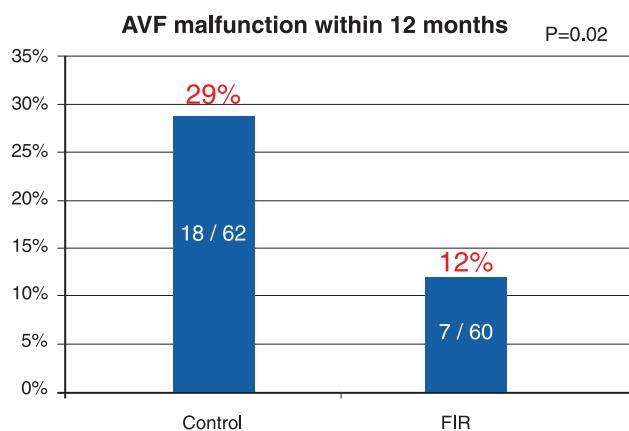
順天堂大学医学部附属順天堂医院腎・高血圧内科 井尾 浩章等「シャント狭窄に対する遠赤外線療法(Far Infrared radiation Therapy; FIT)の有用性」(第60回日本透析医学会学術集会・総会、2015、横浜、口演)

メカニズム



新設シャントの発達と開存率に対する作用

12ヵ月以内における新設シャントの機能不全が効果的に減少された (ARR*: 17%, RRR**: 59%)



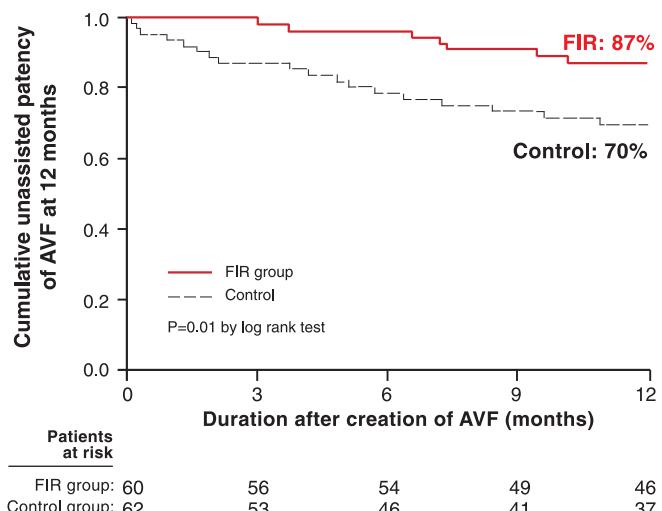
12ヵ月以内のAVF機能不全とは、

1. 血栓閉塞によりシリルが無く、血液透析(HD)が出来ない状況。
2. 血液透析患者の透析量が低下($Kt/V < 1.2$)しており、侵襲処置(手術、血管形成術等)を受ける状況。

* 絶対リスク減少率 (absolute risk reduction)

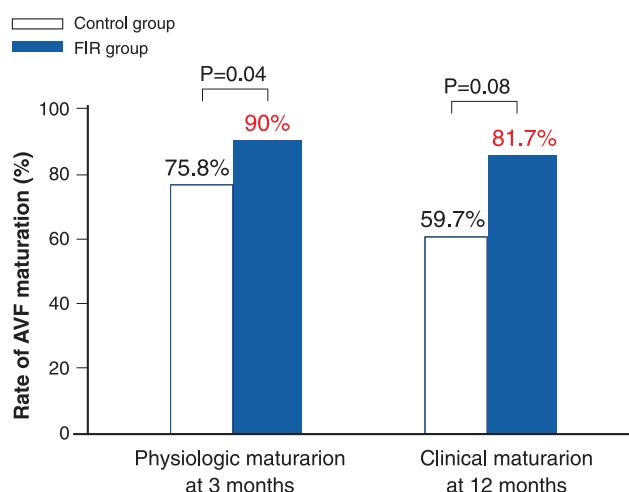
** 相対リスク減少率 (relative risk reduction)

12ヵ月後、AVFの無治療一次開存率 (primary unassisted patency) が17%増加



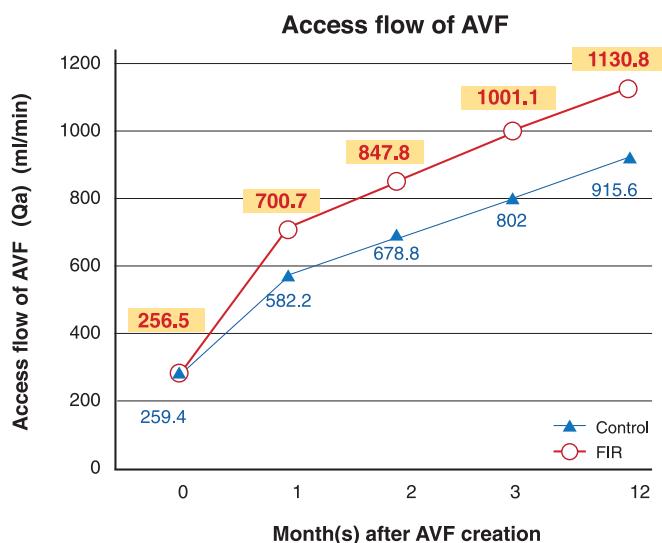
累積AVFの無治療一次開存率: AVF新造設から以下の患者を除く(AVF機能正常のままにおける死亡、腎臓移植、腹膜透析に変更)。

生理学的な発達が14%増(3ヵ月) 臨床的な発達が22%増(12ヵ月)



- 生理学的な発達: AVF $Q_a \geq 500 \text{ mL/min}$ 、また、3ヵ月後AVFの直径 $\geq 4 \text{ mm}$
- 臨床的な発達(1年以内のHD患者に適応): HDするため、AVFに針2本が穿刺可能で、30日間に8~12回HDが可能で、透析装置への血流量 $\geq 200 \text{ mL/min}$ が可能である。

新規シャント発達をより速く、より良く



Q_a0 はAVF新造設術後の2日目に測定される。

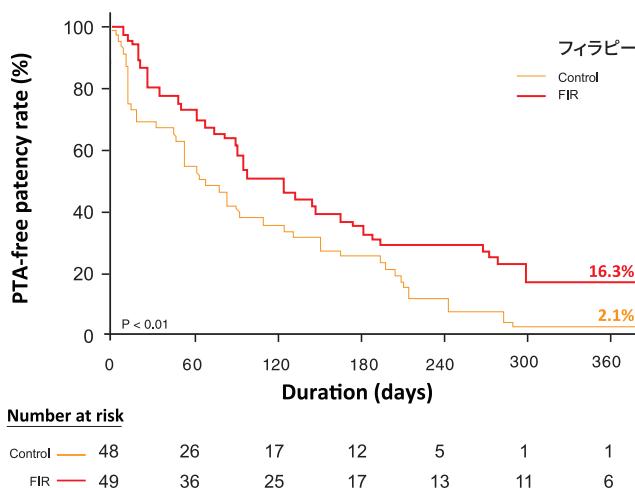
データ出典元

Lin CC, et al. Effect of Far-infrared therapy on arteriovenous fistula maturation: an open-label randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2013 Aug;62(2):304-11.

PTA治療間隔に対する作用

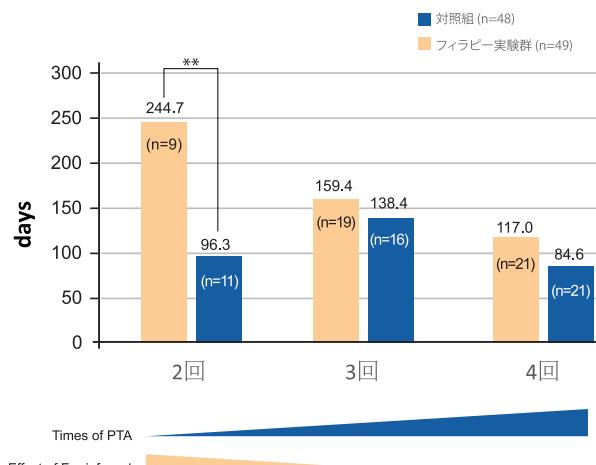
AVGの場合

■ 経皮的血管形成術(PTA)術後、一年間フィラピーを照射すると、開存率は対照群より14.2%高い。



AVG使用患者の開存性の年間発生率を Kaplan-Meier 分析に基づいて行います。インデックスPTA後でPTAを必要としない年間発生率についてFIRAPY群の方がFIRAPYなしの対照群より優位に高い。

■ 経皮的血管形成術(PTA)術後の開存時間の延長



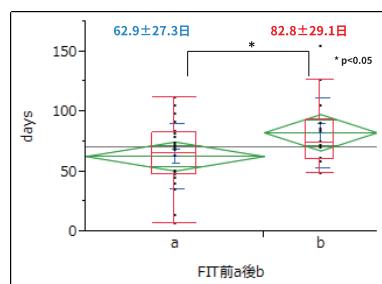
経皮的血管形成術(PTA)を複数回受けたAVGに対して、フィラピー実験群は良好結果を得た。特に2回目のPTA経験者。(平均開存期間は、244.7日と96.3日と差があった)

データ出典元

Lai CC, et al. Post-angioplasty Far Infrared Radiation Therapy Improves 1-Year Angioplasty-Free Hemodialysis Access Patency of Recurrent Obstructive Lesions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Dec;46(6):726-32.

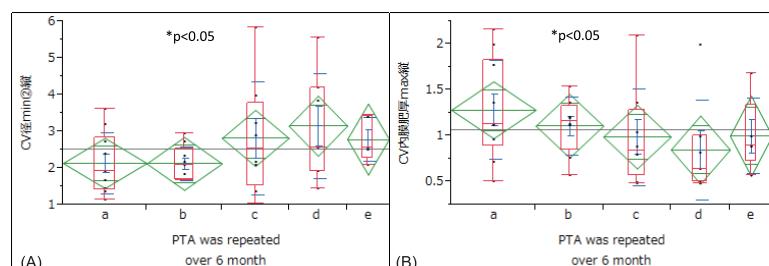
AVFの場合

■ f-VAT(年3回以上PTA)群におけるPTA間隔



- r-VATでは、再治療なく経過した。
- f-VATでは、治療間隔は 62.9 ± 27.3 日から 82.8 ± 29.1 日に有意に改善した。

■ r-VAT(年2回以内)群におけるシャント血管径(A)と血管内膜肥厚(B)



- r-VATではシャント静脈血管径が拡大し、内膜肥厚は有意に改善した。

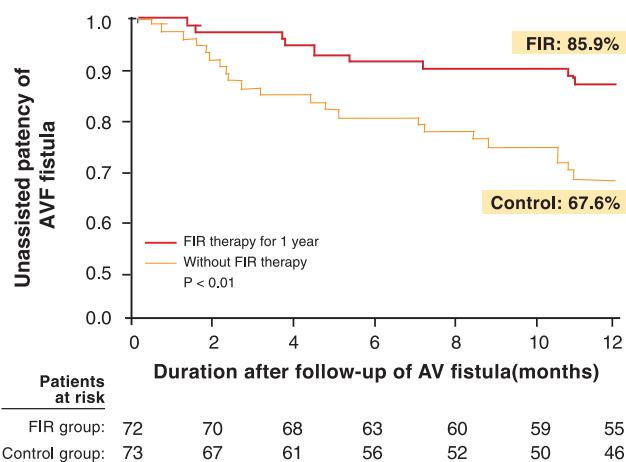
データ出典元

順天堂大学医学部附属順天堂医院腎・高血圧内科 井尾 浩章等「シャント狭窄に対する遠赤外線療法(Far Infrared radiation Therapy:FIT)の有用性」(第60回日本透析医学会学術集会・総会、2015、横浜、口演)

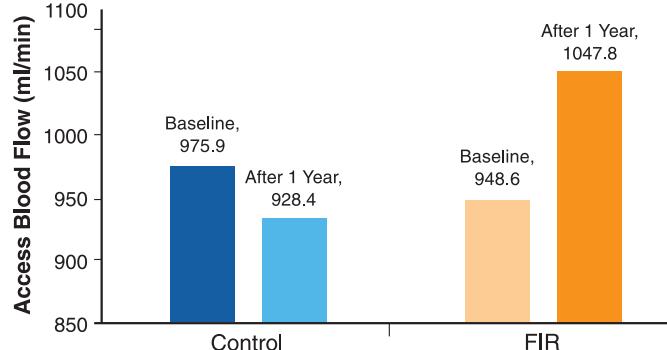
既存シャントの長期間の開存と血流量に対する作用

■ 1年後、AVFの一次開存率(unassisted patency)が

18.3%増



■ 1年後、連続使用における変化はシャント血流量の増加

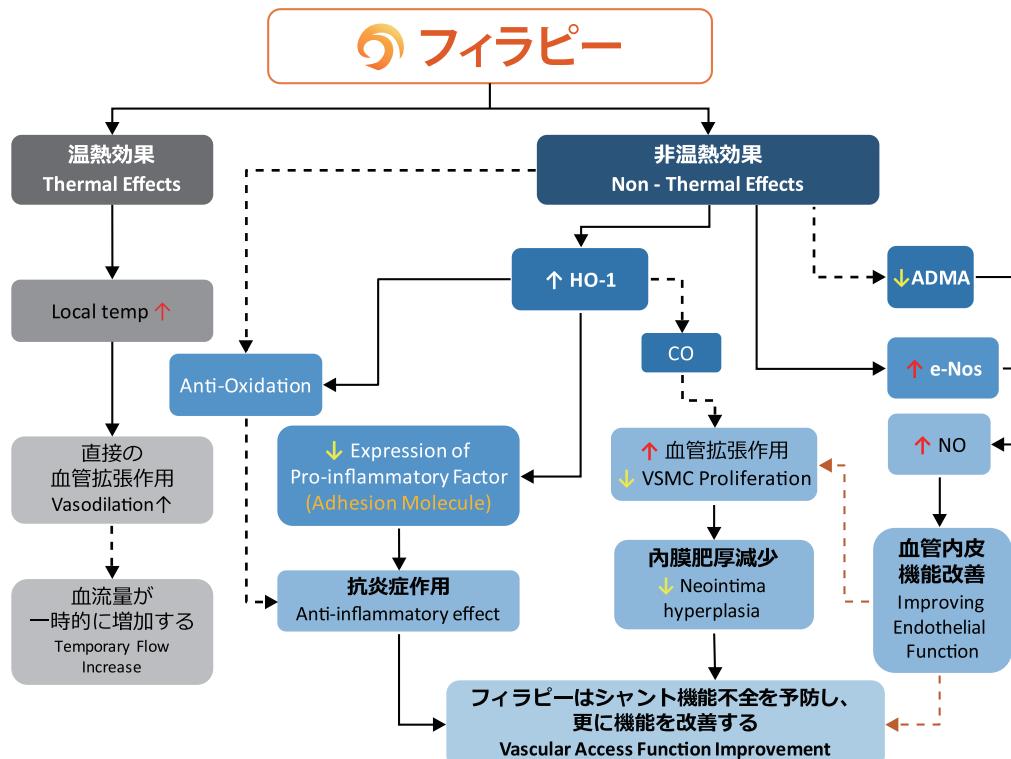


- 使用しなかった患者(Control)は、1年後シャント血流量が47.5ml/min減少した。
- 使用した患者(FIR)は、1年後シャント血流量が99.2ml/min増加した。

データ出典元

Lin CC, et al. Far Infrared Therapy: A Novel treatment to Improve Access Blood Flow and Unassisted Patency of Arteriovenous Fistula in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;18(3):985-92.

メカニズム

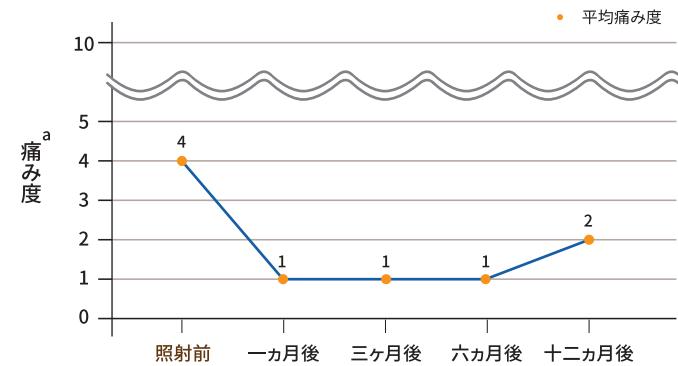


- ADMA: 非対称性ジメチルアギニン /Asymmetric dimethylarginine
- eNOS: 内皮型 NO 合成酵素 / Endothelial nitric oxide synthase
- CO: 一酸化炭素 /Carbon monoxide

- NO: 一酸化窒素 /Nitric oxide
- HO -1: ヘム酸素添加酵 /Heme oxygenase-1
- TNF- α : 肿瘍壞死因子 α /Tumor necrosis factor α

穿刺痛と血腫の緩和

■ 韓国・順天郷大学富川病院の臨床実験



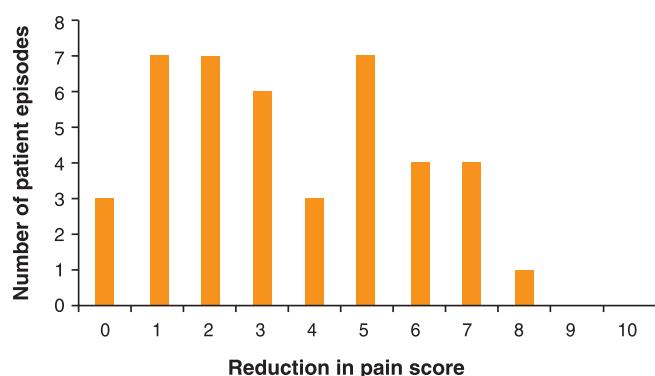
a. 痛み度の評価は0~10までの11段階で、0は全く痛くないです。10は想像できる最高の痛みです。
b. 受検者は25名。痛み度範囲は受検者が感じた痛みの最高及び最低値を表したものです。

フィラピーは明らかに1か月内の針刺しの痛みを減少した。痛みは4例（中度痛み）から1例（軽微痛み）に減少した。継続して1年治療を受けると、痛みの評価は1-2を維持する。

データ出典元

Choi SJ, et al. Clinical utility of far-infrared therapy for improvement of vascular access blood flow and pain control in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2016 Mar;35(1):35-41.

■ イギリス、サンダーランド病院の臨床実験(穿刺痛、血腫)



2011年1月から2012年4月まで、139名の患者に計1272回のフィラピーの治療を実施した。そのうち血液透析患者は903回、腹膜透析患者は369回だった。一人あたりの治療回数は10回未満で、特定看護師の指導の元、外来透析室で治療を受けた。

- フィラピー治療を実施した42人の血液透析患者に対して、穿刺時の疼痛の度合いをペインスケールで把握し、穿刺時の疼痛改善があることをより客観的なデータによって明らかにした。
- フィラピーを5ヶ月間使用すると、67%(34の23)の患者は血腫が早く消える。

データ出典元

Moore I, et al. Far Infrared Therapy-a novel treatment for AV Fistula Maturation and Maintenance? 2011 BRS poster.

■ 台湾、台北榮民総医院のケースレポート(手の虚血)

症例情報

性別:男性

年齢:80

バスキュラーアクセス:左上腕AVG

病歴:手術後数日中に患者さんが左上肢遠位部の漸進性麻痺、浮腫み、手の冷えに苦しめられた。

フィラピー:毎回40分、1日3回

治療結果:

- 数日中に麻痺と浮腫みが消えた。
- 超音波ドプラ法でフォローアップした結果、フィラピーを実施した4ヶ月後、左腕の橈骨動脈の拡張期血流が下がりました。

	Peak systolic velocity	Diastolic velocity	Resistive index
Before	20.0 cm/s	9.6 cm/s	1.48
After 4-months	41.9 cm/s	7.4 cm/s	1.18

データ出典元

Chen YW, et al. Far Infrared Therapy as a Novel Treatment for Hand Ischemia Following Arteriovenous Graft for Hemodialysis. *EJVES Short Reports.* 2015 Aug;28:30-33.

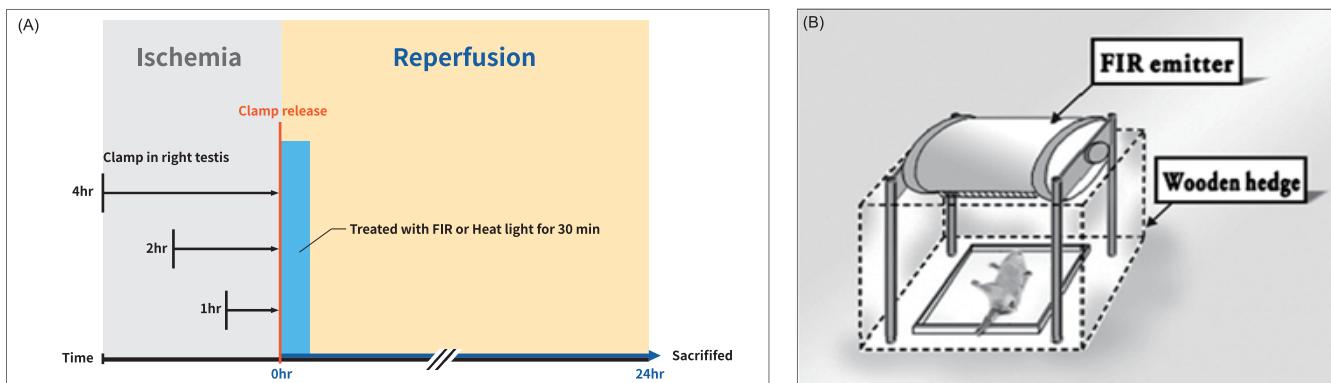
非温熱効果と温熱治療を探究するリサーチ ①

論文題名 Postconditioning with far-infrared irradiation increases heme oxygenase-1 expression and protects against ischemia / reperfusion injury in rat testis.

出所 Tu YP, et al. *Life Sci.* 2013 Jan 17;92(1):35-41.

虚血再還流損傷はストレスを増加させ、組織細胞に対して重大な傷害を引き起こす。そしてHO-1は細胞を過度なストレスから保護する。その他の研究では、フィラピーはHO-1の発現量を誘導することを観察した。ラットの睾丸虚血再還流様式でフィラピーにおける損傷に対する効能を探究し、単純な温熱治療と比較する事で、フィラピーの非温熱効果を明確にした。

プロトコル



クリップを利用してラットの右側睾丸部位に虚血再灌流を作る実験様式を設計し、クリップを外した後、直ちに遠赤外線(FIR)或いは光熱(heating light)治療を30分行った(図A)。フィラピー或いは光熱に限らず、照射時の照射部位の表皮温度は38~39°Cを維持し、且つ照射距離は25 cmだった。(図B)

実験結果

フィラピーはHO-1の発見量を誘導することで虚血/再灌流の傷害を緩和し、温熱治療は逆に障害を深めた

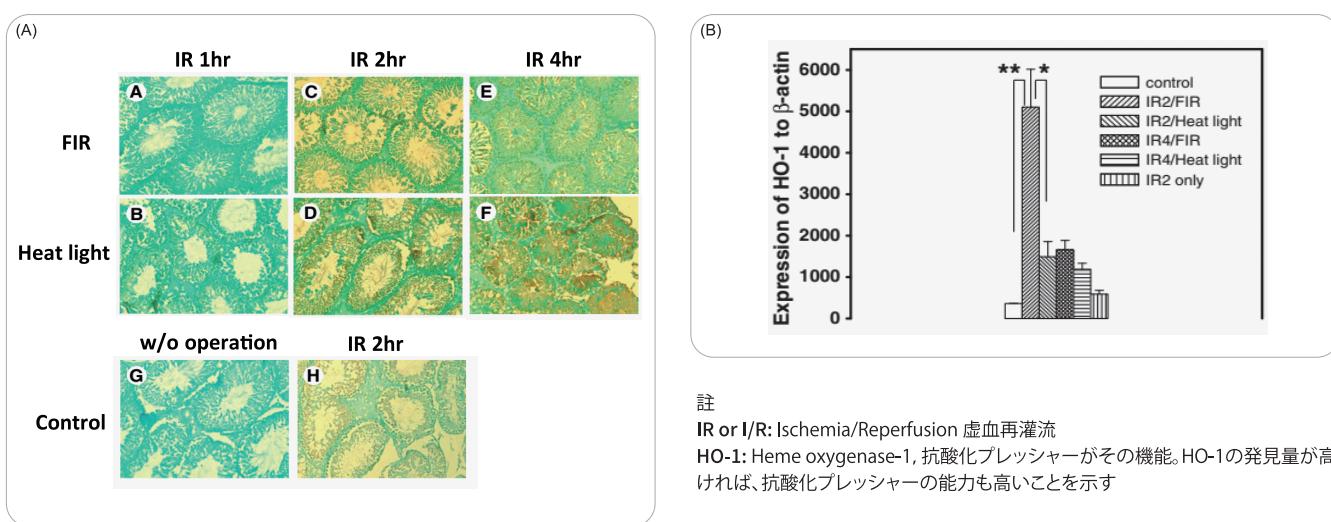


Fig. (A) TUNELでラットの睾丸切片を検査。(褐色:凋亡した細胞、管状構造:細精管) (B) 異なるグループ別のHO-1表現量

結論

フィラピーグループと単純加熱グループの実験結果を比較し、フィラピーは細胞を虚血/再灌流が誘導する酸化プレッシャー損傷から保護するが、単純熱治療にはこの効果がない。

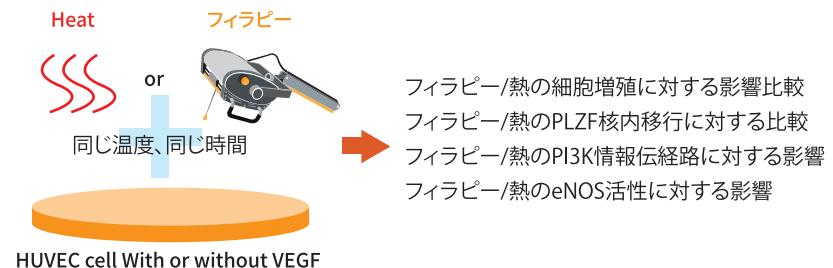
非温熱効果と温熱治療を探るリサーチ ②

論文題名 Far-Infrared Therapy Induces the Nuclear Translocation of PLZF Which Inhibits VEGF-Induced Proliferation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

出所 Hsu YH, et al. **PLoS One.** 2012;7(1):e30674.

これまでの研究では、AVGの造設でVEGFが発現増加することにより、静脈狭窄が引き起こされたことが示された。フィラピーは透析患者の自己動静脈瘻の血液を改善し、その期間の延長をもたらす。この研究はフィラピーのシャントの作用機序を探る。

プロトコル



備考

HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
VEGF: Vascular endothelial growth factor, 血管内皮成長因子
PLZF: Promyelocytic leukemia zinc finger, 転写因子で、タンパク質合成を始める
eNOS: Endothelial nitric oxide (NO) synthase, 下流のNOは内膜増生を抑制する機能がある
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase, はeNOSの上流のタンパク質

実験結果

フィラピーはVEGFが誘発する細胞増殖を抑制でき、単純熱は逆に細胞増殖を促進する

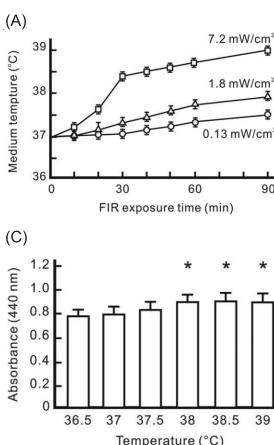
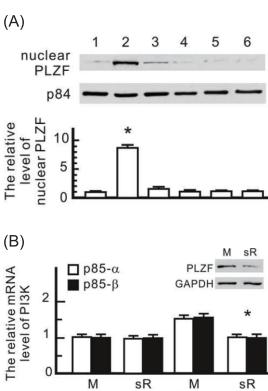


図1 (A) フィラピー照射後、細胞培養基の温度が変化した。(B) VEGFを前処理した細胞は指示した強度でFIRを30分照射した後、フィラピーの細胞増殖に対する影響を観察した。(C) HUVECはVEGFを前処理した後指定温度で30分培養し、熱の細胞増殖に対する影響を観察した。

フィラピーはPLZFの核内移行を促進し、PI3Kの発見量を増加する。単純加熱ではこの現象が観察できない



左図の1~6はそれぞれHUVECに以下の処理をした:
 - 無処理
 - FIR照射30分
 - FIR曝露30分、その後30分培養
 - VEGF(10ng / ml)処理30分
 - 38°Cで30分培養
 - 39°Cで30分培養

図3 (A) FIR照射(2)PLZFを大量に入核させたが、他のグループではこの現象がなかった(B)入核後のPLZFはPI3K mRNAの量を増加した(M: Mock; sR: PLZF siRNA; p85-α &p85-β: PI3K subunit)

フィラピーはeNOSのリン酸化(活性化)を促進でき、単純熱はeNOSの活性化に明確な影響がない

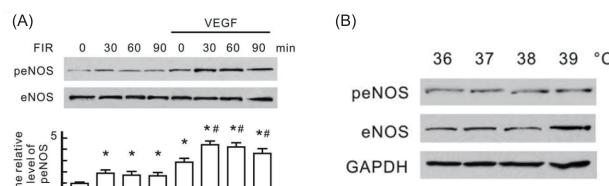
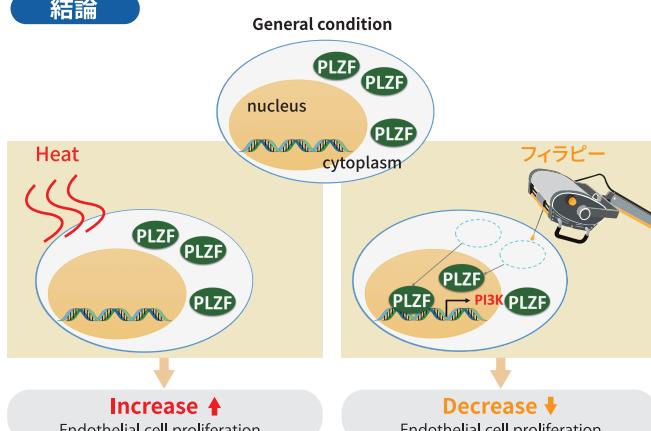


図2 (A) HUVECはVEGFを使用または使用せずに前処理した後、異なる時間フィラピー照射した。VEGF前処理した細胞の中でフィラピーによるeNOSのリン酸化促進を観察した。(B) HUVECはVEGFで前処理した後30分培養したが、eNOSリン酸化に明らかな影響がなかった。

結論



備考: 青色楕円形はVEGF処理を経たHUVEC細胞を表す

前述の実験から、フィラピーは平時の細胞質の中にある転写因子PLZFを誘導して細胞核内に移動させ、細胞を起動してさらに多くのPI3Kを作製する。増加したPI3Kは下流のeNOSリン酸化等を含む一連の情報伝達ルートを開き、細胞増殖を抑制するが、単純加熱の同様の温度に達したグループ別ではこの抑制現象が観察できず、逆に内皮細胞の増殖を促進した。