

201231170A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 智徳

平成 25（2013）年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス に対する低出力体外衝撃波治療法	-----	1
石井智徳		

### II. 分担研究報告

全身性強皮症患者の指尖部潰瘍に関する研究		
川口鎮司	-----	27

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物、別冊	-----	35
-----------------	-------	----

V. 参考資料	-----	103
---------	-------	-----

資料 1	-----	103
------	-------	-----

資料 2	-----	111
------	-------	-----

## I. 総括研究報告

## 研究要旨

強皮症(SSC)、混合性結合組織病(MCTD)、全身性エリテマトーデス(SLE)においては、重症レイノー症候群にともなって虚血性の難治性皮膚潰瘍が出現することがある。こうした潰瘍に対する治療として、免疫抑制療法の効果は極めて限定的であり、各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬を中心とした加療が行われる。しかし、多くの症例でこれら血流増加を目的とした薬剤による治療では十分な効果が得られず、潰瘍に対する外用剤を使用しての加療、対症的な疼痛対策に頼った加療とならざるを得ない。また、頻用されるプロスタグランジン製剤静脈内投与法は連日通院が必要で多大な社会生活の犠牲を伴い、更に薬剤が非常に高価であるため患者個人のみならず社会的にみても経済的コストが問題となる。このように種々の大きな問題をはらんだ難治性病態であり、新しい加療方法が早急に必要とされる。

一方、尿路結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1という弱い出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子などが産生され、毛細血管数を増加させる事が基礎研究よりわかっており、この原理を利用し、難治性潰瘍など虚血性病変に対する低出力衝撃波療法が欧州では認可されている。当院では虚血性疾患の代表として重症狭心症患者を対象に同療法の臨床試験、更に高度医療として現在12例の患者に加療が行われ有効性が示されている。更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質(QOL)、筋酸素需給の改善が認められた。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で潰瘍の縮小効果を認めている。これら虚血が病態の主体をなす疾患での研究より強皮症などの膠原病に伴う虚血性潰瘍病変に対しても同療法は優れた効果を示す事が予測される。また、この治療法は、麻酔や侵襲を伴う操作が不要である事、必要ならば繰り返し実施可能である事、副作用が極めて少ない事などが利点であり、末梢血流障害に対して本治療法を確立することにより、SSC、MCTD、SLEに伴う潰瘍性病変の予後・QOL・社会経済的状況の改善が期待され、医学的意義は大きい。

本研究は平成25年度、26年度に実際の治験を行うにあたって、今年度(平成24年度)は東北大学臨床治験推進センターに治験調整事務局を設置し、ここを中心に治験実施体制の構築をおこなった。また、同時に衝撃波の有効性を評価検討するための基礎的データとなる潰瘍の自然歴に関するレジストリーを東北地方6県の20施設と共同で構築、更に治験プロトコルの妥当性を検討する臨床研究を開始した。これらをもとに治験実施のための概要書を作成、PMDA治験事前相談を実施し、治験プロトコル、患者説明文章、同意文章、CRF等治験に必要な各種文章を作成に着手した。平成25年度は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実際の臨床治験を行い、同時に同治験と並行して本年度より開始した自然歴レジストリーの継続調査、及び本年度臨床研究の結果をもとにして高度医療の

申請を行う。

- ・研究のロードマップ（研究期間、中期的（5年後）、長期的（10年後））

図1で示した通り、2013年（平成25年度）から2014年（平成26年度）まで今回申請している治験をPOC試験としておこない、結果における総括報告書を作成する。今回治験により一定の治療効果に対する結論が得られたら、その後、2-3年で検証試験をおこない薬事承認を目指す。

同時に、自然暦のレジストリーによる膠原病潰瘍自然暦に関する情報の収集は継続する。また、POC試験の前に行われる臨床研究の結果をもとに高度医療に申請し、承認されれば、その後高度医療として加療を実施する。

## 研究分担者

川口鎮司	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	教授
張替秀郎	東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野	教授
下川宏明	東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野	教授
伊藤健太	東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野	准教授
石澤賢一	東北大学病院 臨床試験推進センター	特任教授
齋藤真一郎	東北大学病院 血液・免疫科	講師
藤井博司	東北大学病院 血液・免疫科	講師
井上彰	東北大学病院 臨床試験推進センター	助教

## 研究協力者

佐々木毅	NTT 東日本東北病院	院長
平林泰彦	光ヶ丘スペルマン病院リウマチ科	部長
小林仁	岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病科	准教授
小林浩子	福島県立医科大学リウマチ膠原病内科	准教授
今田恒夫	山形大学医学部腎臓膠原病科	教授
竹森弘光	青森県立中央病院リウマチ膠原病内科	部長
浦田幸朋	つがる西北五広域連合西北中央病院 リウマチ科	科長
小松田敦	秋田大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科学講座	准教授
高井修	大崎市民病院 内科	副院長
畠山明	東北労災病院リウマチ膠原病科	部長
泉山朋政	医療法人泉山会東仙台リウマチ科内科クリニック	院長
宮田昌之	総合病院福島赤十字病院 内科	副院長
小寺隆雄	東北厚生年金病院リウマチ膠原病センター	主任部長
宗像靖彦	医療法人美瑛太白さくら病院内科	理事長
鈴木陽子	いずみ向日葵クリニック	院長
村井千尋	村井内科クリニック	院長
中屋来哉	盛岡県立中央病院腎臓内科	
高橋裕一	ゆうファミリークリニック	院長
無量井泰	無量井内科クリニック	院長

## A. 研究目的

膠原病では小動脈から毛細血管レベルの血管に変化が生じ虚血性病変を起こすが病態は複雑で複数の機序でおこる。SSC、MCTD、SLE においては、しばしば重症レイノーに伴い指尖を中心として血管炎によらない虚血性難治性潰瘍が出現する。こうした潰瘍は炎症性病態が中心ではなくステロイドホルモン等の免疫抑制療法の効果は極めて限定的で、血流増加のための薬物療法、外用剤を使用しての加療、交感神経ブロック等の外科的加療に加え、対症的な疼痛対策等、姑息的な加療とならざるを得ない 1, 2)。現在薬物内服療法として、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬が使われているが、ほとんどの症例で内服療法の効果は不十分で、プロスタグランジン製剤頻回点滴や、時にプロスタグランジン製剤の動脈内投与がなされる。しかし、これら加療でも潰瘍の改善は容易ではなく数か月単位で強い疼痛、潰瘍が消失しないままプロスタグランジン製剤の頻回投与を余儀なくされる症例が存在する。同加療のための連日通院は社会生活の犠牲を伴い、更にこれら薬剤は高価で患者個人のみならず社会的にみても大きな経済的コストがかかる。このように、同病態は、いくつかの点で大きな問題を持ち、膠原病において新しい加療方法が早急に必要とされる病態の一つである。

一方、尿路結石破碎治療に用いられている出力の約 10 分の 1 という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子が産生される 3, 4)。欧州では、この作用を利用した難治性潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性が示され薬事承認されている。当院でも虚血性疾患として重症狭心症患者を対象に加療が行われ有効性が示されており、更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質 (QOL)、筋酸素需給の改善を認めた。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で潰瘍の縮小効果を認めている 5)。

今回の臨床研究で行われる新規治療法である衝撃波療法による血管新生を企図とした治療法には、これまでの治療法では認められない下記の 3 つの大きなアドバンテージが期待できる。①血管新生を目的とした治療法であり、既存の治療法のように既にダメージを受けた血管に対する治療ではないため、これまでの治療法では効果が限定されていた病状を劇的に改善させる可能性がある。②薬剤投与でみられる各種副作用がほとんどなく、安全な治療を提供できる。また、その性質上、効果が不十分であれば何度も追加しての加療が可能と考えられる。③プロスタグランジン製剤などの高価な薬剤を頻回に使用する必要がなくなることによって、患者の利便性のみならず、患者に対する経済的負担、さらには保険診療における高額な薬剤費の軽減を図ることができる。これら 3 点により罹患患者における QOL など長期的予後の改善に寄与し、社会経済的コストを下げる事ができ厚生労働行政にも貢献できる。さらに膠原病にもなう血管病変として末梢血管病変のみでなく内臓病変への応用の可能性ができ、生命予後を改善させる新規治療への応用の可能性が広がる。

今回の研究では平成 25 年度に SSC、MCTD、SLE における虚血性潰瘍病変に対する医師主導治験を行いその効果・安全性を検討する事を目標としている。衝撃波療法は当院オリジナルな治療法だが、多くの虚血性病変における実績を持ち、これまでの治療法に比較して最も安全性に優れた治療法 6) で、膠原病皮膚病変に対する加療として画期的であり治療法として確立すれば臨床的意義は極めて大きい。



## B. 研究方法

### 平成 24 年度

A)本研究は平成 25 年度以降に「難治性潰瘍を伴う強皮症に対する低出力体外衝撃波治療法」の医師主導治験を行うことを目指している。この医師主導治験は東北大学臨床研究推進センターを中心に行う予定である（図 2）。まず同センター内、開発部門を中心に治験調整事務局を設置した。また当センターでは現在専任のプロトコール作成、治験実施に携わるスタッフが勤務しており、専任 CRC も配置している。平成 24 年度は、平成 25 年度に医師主導治験が速やかに開始できるよう、以下のことを行った。

- 1) 治験調整事務局の設置
- 2) 治験概要書の作成及び PMDA 事前相談を受けた
- 3) 1) と同時に治験実施体制を構築
- 4) プロトコール・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form)作成・治験薬概要書作成をおこなった

B) 膠原病合併皮膚潰瘍の自然歴のレジストリー構築（東北 6 県 20 施設、目標 60 症例）（資料 1）

### 研究概要

#### （1）目的

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおいては、重症レイノー症候群に伴って指尖を中心とした虚血性の難治性皮膚潰瘍が出現することがある。血管炎と関連しない潰瘍に対するステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果は極めて限定的で、血流改善のための薬物療法、潰瘍への外用剤、交感神経ブロックなどの外科的加療等の対症的な対策に限られる。これらの加療は社会生活の犠牲を伴ううえに薬剤は非常に高価であり患者個人および社会的にも大きな経済的負担となる。

こうした潰瘍は冬期、気温の低下と共に悪化し、春になると軽快する傾向がある事が分かっているが、その自然歴の理解は、これら皮膚潰瘍に対する中長期的な治療方針を立てるにあたって重要である。そこで本研究では、東北地区における難治性皮膚潰瘍を合併した膠原病患者の潰瘍を継時的に 2 年にわたって観察し、通常治療を行った状況での潰瘍の数の変動、また潰瘍によっておこる痛み等の随伴症状、更にはそれに伴って障害される日常生活動作などの状況の実態を把握する事を目的とした。

#### （2）研究デザイン

調査目標症例数は、60 例とする。調査方法は、関連施設で新規に発症した潰瘍を生じた強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス症例において、通常治療を行いながら調査表にて、潰瘍の数、大きさ、主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）を継時的に評価する。

#### （3）被験者の選択基準

東北大学病院及び共同研究施設において診断が確定している強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス患者において、既存治療にも関わらず指尖を中心に潰瘍が新たに出現した患者で本研究に同意がえられた患者。

(4) 観察、評価項目

観察開始後、一か月ごとの潰瘍の数、大きさ (5 mm以上、または 5 mm未満)

主観的疼痛評価(VAS)

機能障害程度評価(HAQ)

(5) 研究・調査期間 (追跡調査を含む) :

調査対象期間 : 2012 年 12 月 ~ 2015 年 3 月

(6) 解析目標症例数

評価対象目標症例数を各機関 3 例程度 (実施予定医療機関 20 施設) として、解析目標症例数 (調査時症例数) を 60 例とする

実施機関

NTT 東日本東北病院

光ヶ丘スペルマン病院

岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病科

福島県立医科大学リウマチ膠原病内科

山形大学医学部内科学第一講座 (循環・呼吸・腎臓内科学)

青森県立中央病院リウマチ膠原病内科

つがる西北五広域連合西北中央病院 リウマチ科

秋田大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科学講座

大崎市民病院 内科

東北労災病院リウマチ膠原病科

医療法人泉山会東仙台リウマチ科内科クリニック

総合病院福島赤十字病院 内科

東北厚生年金病院リウマチ膠原病センター

医療法人美瑛太白さくら病院内科

いずみ向日葵クリニック

村井内科クリニック

盛岡県立中央病院腎臓内科

ゆうファミリークリニック

無量井内科クリニック

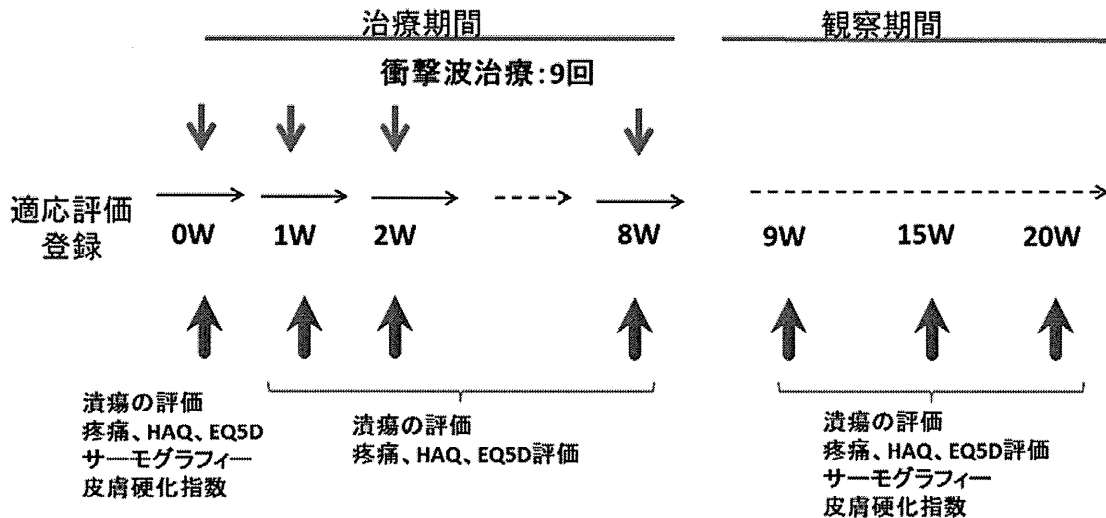
### C) 小規模臨床研究

治験プロトコールの妥当性を検討するための、小規模臨床研究を平成 24 年度より開始した。(資料 2)

#### 試験概要

##### 1) 研究デザイン

単施設、非盲検、無作為化試験



##### 2) 研究目的

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに伴う難治性皮膚潰瘍に対する低出力の衝撃波療法の効果・安全性を検討する。

##### 3) 対象者適格基準

###### (1) 対象患者

登録時に選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者

###### (2) 選択基準

- ① 同意が可能な患者
- ② 同意取得時に 20 歳以上の患者
- ③ 強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス患者で、2012 年 9 月以降に新規に皮膚に潰瘍が出現した患者

###### (3) 除外基準

- ① 同意を得られない患者
- ② 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者
- ③ 衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者
- ④ 妊娠中、授乳中、本試験の衝撃波照射治療期間中に妊娠を希望する患者
- ⑤ 他の臨床試験に参加中の患者
- ⑥ 担当医師が本試験の対象として、好ましくないと判断した患者

#### 4) 研究計画

##### (1) 治療期間

体外衝撃波治療装置を用い、週 1 回ずつ 9 回(0W-8W)、両手足計 70 か所に衝撃波（照射回数は 1 か所につき 100 回、最大毎秒 4 回。出力は 0.08～0.25 mJ/mm<sup>2</sup>）を照射する。

##### (2) 観察期間

衝撃波治療後、経過観察を行う(9W、15W、20W)

#### 5) エンドポイント

主要評価項目及び副次評価項目について 2012 年 12 月より開始予定の自然歴研究「膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関するプロスペクティブ疫学調査」と比較し効果を判定する。

##### (1)主要評価項目

観察開始後 20 週時での潰瘍の数、大きさ（5 mm以上、または 5 mm未満）

##### (2)副次評価項目

- ・観察開始後 20 週時での主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）、サーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度

- ・観察開始後 0～8、9、15 週時での潰瘍の数、大きさ、主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）

- ・観察開始後 9、15 週時でのサーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度

- ・有害事象発現率

#### 6) 目標症例数

10 例

#### 7) 実施予定期間

2013 年 1 月（倫理委員会承認後）～2013 年 12 月

## 平成 25 年度以降

平成 24 年度からの継続で治験開始にあたっての以下の項目をおこなう。(図 3)

- A)PMDA 対面助言(治験相談)を受ける。
- B)東北大学病院、東京女子医大における IRB 承認を取得する。
- C)治験届を提出する。
- D) 治験実施

以下の概要にしたがって治験を実施する。

<対象>SSC、MCTD、SLE 患者において既存治療にも関わらず指尖を中心に新たな潰瘍が出現した患者。目標症例数は 2 年で 30 名。

(選択基準)

- ① 20 歳以上の患者
- ②強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス患者で潰瘍が存在する。
- ③外用剤による加療、経口プロスタグランジン製剤、抗血小板剤投与にもかかわらず潰瘍が消失しない。

(除外基準)

- ① 同意を得られない患者
- ② 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併する患者
- ③ 衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者
- ④ 妊娠中、授乳中の患者

(治療プロトコール)

図 4 に示す通り、

(主要評価項目)

治療開始後 10 週後での、潰瘍の数、大きさ

(副次評価項目)

各観察ポイントにおける潰瘍の数、大きさ、患者疼痛スコア、HAQ

治療開始後 10 週、21 週でのサーモグラフィー、Skin Perfusion Pressure による血流の改善

有害事象発現率

- 1) 登録後 2 週間以内にプロトコル治療を開始する。
- 2) プロトコル治療は通院または入院で行う。
- 3) 体外衝撃波治療装置を用い、両手、両足に低出力衝撃波を照射する。
  - ①出力：0.08～0.25 mJ/mm<sup>2</sup>
  - ②照射数と部位：1 ヶ所につき 100 回(最大毎秒 4 回)、片手 20 ヶ所、片足 15 か所で総計 80 か所。所要時間は調整、休憩時間を入れ最大 90 分間程度。
  - ③毎回、最少エネルギーから開始し、疼痛の有無を観察し可能であれば最大まで上げ

る。

④週1回を1クールとし、1週間の間隔をあげ最大9クルールの照射を行う。

4) 前治療歴は問わない。

E)膠原病合併皮膚潰瘍の自然歴のレジストリー構築（東北6県 20施設、目標60症例）

平成24年度に開始した疾患における自然歴の解析を目的としたレジストリーによる、前方視的に観察を平成25年度、平成26年度も継続する。（資料1）

F)高度医療の申請

本治験の継続と同時に、平成24年度に行った小規模臨床試験の結果をもとに高度医療へ申請をおこない実施する。

#### （倫理面への配慮）

本研究はH25年度以降に医師主導治験を行うことを目指しており、これは厚生労働省の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」に準拠して行う予定である。

具体的には以下のように行う。

- 1) 東北大学および治験参加施設の治験審査委員会（IRB）の承認を得る。
- 2) 被験者については連結可能匿名化を行う。
- 3) 被験者に対しては説明文書を用いて試験の意義、目的、方法等の内容を説明し、文書による同意を得てインフォームドコンセントを行う。

なお、以下の点を明記し人権擁護に配慮する。

- ・参加は自由意志に基づくこと、
- ・同意の撤回は可能であること、
- ・同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと、
- ・試料等の取り扱いについて、
- ・結果の公表について

また、治験に先立ち潰瘍性病変の自然歴の前方視的観察を行う観察研究と治験実施前のプロトコルの妥当性を検討する臨床研究を平成24年度に開始しているが、観察研究に関しては平成24年12月1日に倫理委員会の承認を得、また臨床研究に関しては平成24年12月28日に承認を得た。

## C. 結果

### 平成25年度開始予定の治験準備

平成24年度においては平成25年度に治験を始めるにあたっての準備を中心に以下の4点を行った。

#### ①平成25年度開始の医師主導治験体制の確立：

東北大学臨床試験推進センター内、開発部門に、治験調整事務局を設置した。ここを中心に当院臨床治験推進センターデータ部門、実施部門の間で実施体制を調整し、一部モニタリング業務等に関しての外部委託をおこなった。

これにより、平成25年度秋季より実際にはじまる、本臨床治験に対する実施体制ができあがった。(図2)

#### ②東北地区におけるSSC、MCTD、SLEに出現した指尖潰瘍に対して通常加療を行ったときの自然暦を見るためのレジストリーの確立：

今回対象としている皮膚潰瘍は、冬季に悪化するなど季節性があり治療前後の効果判定のみでは正確な当治療方法の治療効果を判定する事が困難である。従って通常治療を行った患者における季節変動などについての自然暦を統計的に判定できる情報が必要であり、そのために自然暦レジストリーの構築が必要であった。来年度から始まる治験を前に、東北地方リウマチ膠原病専門20施設（目標60症例）において、SSC、MCTD、SLEに出現する指尖潰瘍に対して通常に加療を行ったときに認められる自然歴を前方視的にみる観察研究を、当院倫理委員会の承認を得て平成24年12月より開始した。(資料1)

現時点で各施設の倫理委員会を通し、一部施設より登録が開始されている。平成24年3月31日現在の登録患者数は18人である。

#### ③治験プロトコール・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form) 作成・治験薬概要書作成：

平成25年度より開始となる治験の治験概要を作成し、これをもとにPMDAにおける本治験に関する一回目の事前相談を1月に行なった。2回目の事前相談を4月に行う予定となっている。これと同時に東北大学臨床試験推進センター データセンターを中心に治験プロトコール、患者同意文章、同意書、CRF等の作成業務を開始した。

#### ④SSC、MCTD、SLEに出現する指尖潰瘍に対する衝撃波療法に関する治療プロトコールの妥当性を検討する小規模臨床試験の設定：

一般的な皮膚潰瘍性病変に関する低出力衝撃波治療はヨーロッパにおいて承認を受け確立しているが、基礎疾患としてSSC、MCTD、SLEを持った症例に対す

る衝撃波療法の知見はほとんどないため、実際の治験開始前にプロトコルの妥当性を検討するための臨床試験を来年度治験開始前に行うこととし本年度当院倫理委員会の審査を受け、承認を受けた。本臨床試験は平成25年1月より開始とし対象、選択基準、除外基準、評価項目、プロトコル等は来年度治験と基本的に同一とし、本臨床試験での成果を治験に反映させる事を目的とした。なお、本臨床試験の実施体制も治験と同一とし、データ管理なども治験と同一とし、本臨床試験でえられたデータは来年度の治験のデータの参考として精度の高いデータとすることとした。

(資料2)

また、これらの成果は高度医療申請のためのデータとしても使用する。



## (臨床試験の結果のサマリー)

### 1)患者背景

図5に本試験に参加した皮膚潰瘍患者の背景をまとめた。本試験に参加した患者は男性1人、女性8人で、年齢は26歳から79歳(平均50.6歳)、皮膚潰瘍の基礎疾患としては9人全員が強皮症であった。喫煙歴は2例にのみあったが、いずれも衝撃波治療開始時には禁煙されていた。

潰瘍出現から衝撃波療法導入までの期間は56~150日(平均9.25日)で治療開始まで種々の加療がなされていたが、改善を認めず潰瘍が持続的に存在していた。衝撃波療法治療までに行われていた治療として、全例が潰瘍部位の洗浄など局所療法を行われていた。内服薬として最も使用されていたものは、経口プロスタグランジン製剤及び抗血小板剤であり9例中5例に使用されていた。その他内服薬としてカルシウム拮抗薬、抗凝固薬を使用された患者が存在した。経口プロスタグランジン製剤使用患者の中では、既存治療では効果不十分なために標準治療として認められてはいない薬剤ではあるが、3例にエンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン:2例、アンブリセンタン:1例)が、また1例にPDE5阻害剤(シルデナフィル)が併用療法として投与されていた。また、5例はプロスタグランジンの点滴製剤(全例アルプロスタジル注射液:週3-7回投与)が投与され、うち2例は潰瘍の重篤化により入院加療を必要とした。

### 2)衝撃波療法の治療効果

#### i)潰瘍の数の変化(図6)

治療における経過が6週目まで終了した症例は3月31日時点において3例のみで現在研究経過の途中であるため十分な結果を解析する事はできていないが、現時点でも潰瘍に対する良好な成績を確認できている。具体的には、治療開始後6週間という比較的短い期間にて9例中3例にておいて、潰瘍の消失をみた。また、開始後より期間終了時に潰瘍数の減少を認めていない症例は1症例のみである。9週間経過後も潰瘍の消失しなかった症例は9例中2例であったが、これら症例においても1例では潰瘍数の大きな減少を認めた。また潰瘍が残存した残り1例に関しては、最終的な潰瘍数の減少は認めなかったが、点滴プロスタグランジン製剤(アルプロスタジル注射液)投与を週3回投与していたものを治療開始直後より中止する事ができおり実質的には潰瘍数の増加を抑制したと考えられる。

#### ii)大きな潰瘍の縮小効果(図7)

大きな潰瘍の存在は疼痛、日常生活において数が少なくても多大な影響を与える。本研究においては全体としての潰瘍数の変化のみでなく、5mm以上の直径の潰瘍の改善状況を検討している。結果として、全体的な潰瘍数の減少のみでなく、大きな潰瘍における潰瘍縮小効果を認めている。特に直径1cmを超えるような重篤な潰瘍においても、1カ月という短時間で潰瘍の著明な改善を認めている。図7に代表

的症例の治療効果を示した。本症例においては3週間投与後に大きな潰瘍の一つがほぼ消失している。

### iii)疼痛の改善効果

潰瘍の大きさ、数と、患者が感じる疼痛が、必ずしも相関をもって改善するとは限らない。本研究においては疼痛の評価を患者によるVisual analog scale(VAS)による評価とPainVisionを使用した評価で確認している。

現時点で評価可能なデータはVASでの測定結果のみであるが、このデータについて図8に症例ごとの時間による変化をまとめた。多くの症例において治療と共にVASの改善を認め、治療期間とVASの間に負の相関を認めた。

### 3)現時点での結果に対する考察

ほとんどの症例において、強皮症にともなう潰瘍の数の減少、潰瘍の大きさの縮小、更に潰瘍によってもたらされる患者VASで示される疼痛等の状態、更に、これら効果に加えて、一部症例ではプロスタグランジン使用量の減量効果を認め、全ての症例で衝撃波の潰瘍に対する良好な効果を確認できた。

確かに強皮症における潰瘍は季節性の変化をみせる場合があり、その効果判定に関しては自然経過による改善との関連を慎重に検討しなければならない。この点に関して、本研究は二重盲検試験ではないので確実に確認はできないが、①本研究における症例は、全例、今回の治療に入る前に各種治療強化がなされているにも関わらず改善せず、更に30日以上を時期を経てより登録された症例であったこと、②潰瘍の改善効果は、治療開始より6週以内という自然経過での改善に要する期間に比べ短期間で認めていること、③ほとんどの症例で治療による改善効果は、外部的要因としての重要である気候としては、むしろ寒さがひどくなっていく過程で潰瘍の改善を認めていることの3点より、自然経過ではなく衝撃波治療法による効果が潰瘍改善に関して最も重要な要素であったことは明らかであると考えられる。

## 研究目的の達成度及び今後の予定

今年度は次年度以降に行う医師主導治験のための準備が整えられ、平成25年度に治験を開始する事が目的であった。

その点を踏まえ、今年度において達成できた当初目標、及び今後の予定も含めての進捗状況について以下に示す。

### 1. 治験実施体制の構築及びプロトコール・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form)作成

東北大学臨床試験推進センターを中心に、同センター開発部門に治験調整事務局を設置し、同センター実施部門での実施体制、同センター検証・データ管理部門でのデータマネジメント、統計解析等の体制を確立した。これと同時に、治験概要書を作成し、PMDA事前相談、治験実施者間との相談により概要書のブラッシュアップ中であるが、こちらはほぼ完成している。これをもとに治験実施計画書、患者説明同意文書及び同意書、CRF (Case Report Form)を作成中である。治験実施計画の骨子はほぼ確定できていると考えているが、現在進行中のフィージビリティ試験の結果によって、また最終的にはPMDA対面助言等で修正を求められる可能性がある。

### 2. PMDA対面助言を受け治験届の提出をおこなう。

現在PMDAとの相談に関しては事前相談の段階であり、現在作製された治験の概要書をもとに平成25年1月21日一度目の事前相談を受けた。平成25年4月2度目の事前相談等の結果をもとに、5～6月中には開発前相談を受け、6月に当院IRB、7月に治験届の提出を目標としている。

### 3. 東北大学病院、東京女子医科大学病院において共同治験の体制を構築しIRB承認を取得

治験概要作成を2施設合同で事前に行い、また共同治験体制を東京女子医科大学と確認中である。IRB承認については、当院での承認が平成25年度6月になる予定であり、東京女子医科大学では治験届提出後の8月になる予定としている。

### 4. 潰瘍自然暦に関する観察研究の実施

膠原病性非炎症性皮膚潰瘍に対する衝撃波療法の治験における潰瘍の改善の結果評価にあたって、膠原病性皮膚潰瘍の一般診療下における自然暦（発症時期、発症期間、潰瘍数の変遷など）の確認が必要とされる可能性がある。この自然暦を確認するために、東北6県においてリウマチ膠原病専門病院20施設を選択し、これら施設において潰瘍病変をもつ膠原病患者に対する前向き研究を平成24年12月より開始した。この研究は本年度のみでなく、継続的に平成25年度、平成26年度とおこない、各症例に

おける2年間にわたっての自然暦を調査する。

#### 5. 治験前のフィジーディビリティ研究としての臨床研究の開始

平成25年度より行われる実際の治験において使用される衝撃波のプロトコールについて、衝撃波の強さ、回数、衝撃波をあてる場所などに関して、最も適切な条件を確認するための臨床試験を行うこととし、この臨床研究の実施のため平成24年12月末の東北大学倫理委員会にて研究の承認を得た。本臨床研究は通常の臨床研究として開始しているが、治験レベルのデータの質を得るために、東北大学治験センター内に治験調整事務局をおき、CRFの作製、CRC業務、モニタリング業務、データ解析を当院治験センターにておこなうこととした。この臨床研究のための実施体制は完全に整い、平成25年1月15日より臨床研究における症例組み入れ開始し、現在9例の患者に臨床研究を実施中である。

なお、この臨床試験によって得られた結果は、平成25年度開始の本治験のためのプロトコール最適化におけるデータとして使用すると同時に、平成26年度に申請を予定している高度医療のためのデータとしても使用を予定している。