

# 炎症と免疫

別刷

---

発行：株式会社 先端医学社

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル

# 全身性エリテマトーデスと microRNA

石井智徳\* 張替秀郎\*

免疫担当細胞において、microRNA(miRNA)が種々の messengerRNA(mRNA)の発現量を調節し免疫反応を調整する重要な役割を担っていることが判明してきた。さまざまな自己免疫疾患で、免疫担当細胞における miRNA の発現異常が病態と関連することが報告されてきているが、全身性エリテマトーデス(SLE)は、最近とくにその報告が急速に増え注目される疾患である。いくつかの miRNA で、SLE 患者由来免疫担当細胞における発現異常と、それに伴って起こる免疫反応に関連する蛋白質の量的変化をもとにした現象が、疾患との関連で詳細に解析されている。今後も SLE の病因、病態の解明を目的に miRNA の解析が進むと考えられるが、さらに SLE の診断、病状の把握、活動性判定などに用いられる新規バイオマーカーとして、あるいは免疫異常の是正をする新規治療薬として種々の臨床応用も期待されている。

## はじめに

ヒトにおいても DNA 配列のすべてが解読され、DNA から RNA が転写され、その RNA が蛋白質に翻訳されヒトの形質が発現するというセントラルドグマだけでは、ヒトの多様性を説明できないことが明らかになった。そんな中、蛋白質に翻訳されない non-coding RNA(ncRNA)が、さまざまな生理活性をもち蛋白発現に重要な役割を担っていることが判明してきた。約 20 塩基の小分子 ncRNA である microRNA(miRNA)は、DNA メチル化やヒストン修飾などとともに、epigenetic に遺伝子発現を調節する機能をもち、細胞増殖、

分化などの生理的機能に大きくかかわっている<sup>1)2)</sup>。免疫応答においても免疫担当細胞の遺伝子発現に影響を与え免疫反応の調整などに深く関連していることが、つぎつぎと明らかにされてきている。

## 1. SLE の病態

SLE は、多彩な自己抗体産生とその各種臓器への沈着によって引き起こされる炎症性疾患であり、自己免疫疾患の最も代表的な疾患の 1 つとして多くの研究がなされている。近年全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)においても、遺伝子配列の違いとならんで、遺伝子発現の調整異常を検討する研究が注目されており、その対象の 1 つが miRNA 発現である。SLE は臓器障害性自己抗体の出現が本態であるが、抗体産生細胞以外の免疫担当細胞にも多彩な異常が報告されている。樹状細胞、T 細胞、B 細胞、NK 細胞などそれぞれにサブセットの異常や、各種刺激への応答の異常があることが報告されている。

### [キーワード]

microRNA  
SLE  
バイオマーカー  
インターフェロン  
メチル化

\* ISHII Tomonori, HARIGAE Hideo/東北大学大学院医学系  
研究科血液免疫疾患制御分野

表 1. SLE における miRNA の発現異常(機能が解析されているもののみ抜粋) (文献 7~13 を参考に作成)

発現する細胞	Micro RNA の発現		掲載論文
	SLE で上昇	SLE で低下	
全血		miR-31, miR-146a	8)
PBMC	miR-21, miR-198	miR-184	7)
	miR-21		11)
T 細胞		miR-31	9)
		miR-125a	10)
CD4 陽性 T 細胞	miR-21		11)
	miR-21, miR-148a		12)
	miR-126		13)

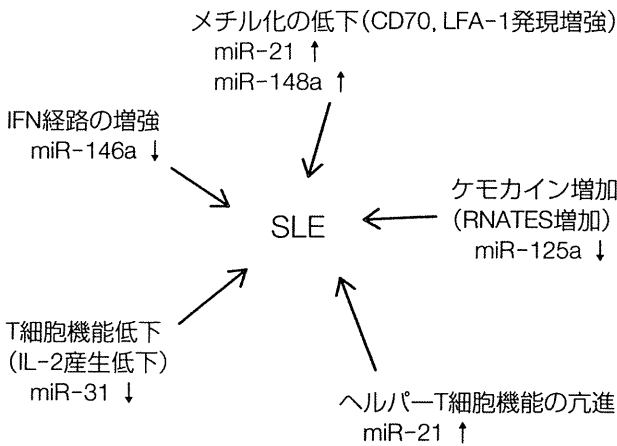


図 1. SLE 病態と miRNA 発現異常の関係

また、細胞の活性化やアポトーシスの異常<sup>3)</sup>、DNA メチル化の異常<sup>4)</sup>なども報告されている。最近、最も注目されている SLE の病態はインターフェロン (IFN) 関連シグナルの異常である<sup>5)6)</sup>。SLE においては typeI IFN の発現が亢進しており自己抗体産生に大きく関与しているとされ、いくつかの IFN シグナルを抑制する薬剤の治験がはじまっている。

## 2. SLE の病態における miRNA の関与

miRNA の主要な機能は特定の遺伝子発現を制御することであるが、細胞の種類、また細胞のおかれた状態によってその発現は変わり役割も変わる。SLE での miRNA の発現異常も、どの細胞でどんな状況下で起こっているかは重要である。多くの研究で miRNA array による解析がおこなわれ、多数の miRNA が SLE において変動することが報告されているが、本稿ではヒト SLE に限定し、さらにその機能について明らかにされている miRNA を中心に最新の研究の成果を紹介する(表 1, 図 1)。ヒト SLE において miRNA の発現異常に関する報告の口火を切ったのは Dai ら<sup>7)</sup>の報告であった。彼らは SLE 患者から得られた末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)における miRNA の発現を、正常人および同様の自己抗体産生疾患である血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)患者由来の PBMC と array により比較し SLE において 7 つの miRNA の発現抑制、9 つの miRNA の発現増加を見出し、さらに、疾患活動性に

より発現量の変動する8つのmiRNAを同定した。

### 1) 全血でのmiRNAの変動

全血でSLEに発現低下が認められるmiRNAとしてTangら<sup>8)</sup>がmiR-146aを報告した。miR-146aはSLEで発現が低下しているのみでなく、その発現量はsystemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)などの疾患活動性とも逆相関していた。miR-146aはSLEの病態で重要な役割をしているとされるIFN関連のシグナルに深く関与している。miR-146aの発現はToll-like receptor (TLR)やIFN受容体からのシグナルで誘導される。一方で誘導されたmiR-146aの標的はIRAK1, TRAF6, IRF5などのtype 1 IFNを誘導する際に重要な分子で、さらにINF受容体からの細胞内へのシグナルに重要であるSTAT1も標的である。このためmiR-146aにはIFNシグナルを負に制御する生理的役割がある。したがって、SLEにおけるmiR-146aの発現低下は、IFN経路の活性化というSLEの病態を説明できる現象として注目される。

### 2) T細胞でのmiRNAの変動

分離精製したT細胞において、正常人に比較しSLEで発現低下を認めたmiRNAとして、miR-31<sup>9)</sup>とmiR-125a<sup>10)</sup>が挙げられる。miR-31の標的の1つはRhoAである。RhoAはT細胞の活性化において、nuclear factor of activated T-cells (NFAT)を介したIL-2産生を抑制する機能があるが、SLE患者T細胞においてはmiR-31の発現低下とともに、RhoAの発現の上昇があり、これにより刺激後起こるNFATを介したIL-2産生が抑制されることが示された<sup>9)</sup>。これは、SLE T細胞における代表的な機能異常であるIL-2産生能の低下を説明する現象であり、実際SLE T細胞へのmiR-31の過剰発現によりIL-2産生能の回復が認められた。miR-125aは、T細胞で産生されるRANTESの転写を正に調節する

Kruppel-like factor 13 (KLF13)を標的とするmiRNAである。正常人T細胞では、活性化によりmiR-125aが誘導されKLF13の発現が減少しRANTESが減少するという負の制御が成立している。一方、SLE T細胞ではmiR-125aの減少とそれに伴うKLF13、およびRANTESの発現上昇が認められ、SLEの病態との関連が推察された<sup>10)</sup>。

### 3) CD4陽性T細胞

SLE CD4陽性T細胞において発現が上昇するmiRNAとしてmiR-21が挙げられる<sup>11)12)</sup>。さらにmiR-21の発現量はSLEDAIと正の相関を示す。SLE病態に影響するmiR-21の機能的な役割が2つ報告されている。Stagakisら<sup>11)</sup>は、miR-21のSLEと関連した標的としてprogrammed cell death protein 4 (PDCD4)を候補として挙げた。筆者らはmiR-21の発現上昇により、SLE T細胞刺激時のIL-10の産生増強、T細胞上のCD40Lの発現上昇、T細胞補助によって起こるB細胞の抗体産生細胞への分化促進と抗体産生の増加、さらにそれらがPDCD4の発現低下と連動していることを示し、SLEにおける抗体産生異常とつながるとした。一方Panら<sup>12)</sup>はmiR-21とDNAメチル化との関連を報告している。彼らはmiR-21の標的としてRAS guanyl-releasing protein 1 (RASGRP1)を挙げ、miR-21の上昇によるRASGRP1の低下が間接的にDNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1)の発現低下を引き起こしSLEにみられるDNAメチル化の低下とかがわっていることを示した。Panら<sup>12)</sup>は同時にmiR-148aのSLE CD4陽性T細胞における発現上昇と、その発現量とSLEDAIの正の相関を報告している。miR-148aは直接DNMT1遺伝子のcoding sequenceに結合しその発現を低下させメチル化を抑制する。このメチル化の低下はT細胞におけるCD70やLFA-1の発現を上昇させSLEの病態の一部を形成することが以前より報告されている。Zhaoら<sup>13)</sup>はSLE CD4陽性細胞で

表 2. 疾患活動性パラメーターと各サンプル中 miRNA の関係

相関のタイプ	パラメーター	血球	血漿	尿沈渣
正の相関	SLEDAI	21, 25, 106b, 148a, 148b		155
	GFR		146a, 155, 192, 200b, 200c, 205, 429	146a
	尿蛋白		146a	155
負の相関	SLEDAI	196a, 146a, 379	146a, 200a	
	GFR			
	尿蛋白		146a, 200a, 429	

GFR：糸球体濾過量 (glomerular filtration rate)

のメチル化低下の機序として miR-126 の関与を報告した。miR-126 の標的は DNMT1 であり、SLE CD4 陽性細胞においては miR-126 の発現上昇に伴い DNMT1 発現の抑制からメチル化の低下が起こり SLE の病態の一部に関与する。一方 miR-126 は SLE CD4 陽性細胞での発現量が SLEDAI と相関していない点に 1 つの特徴がある。

#### 4) B 細胞

SLE B 細胞においてもいくつかの miRNA の増減が認められている。たとえば T 細胞と同時に B 細胞で増加するものとして miR-21, miR-25, B 細胞のみで増加が認められるものとして miR-155, B 細胞のみで減少する miR-15a, miR-16, miR-150 などが報告されているが<sup>11)</sup>、その及ぼす機能はいずれも不明で今後の研究が待たれる。

#### 5) 腎組織

SLE 腎組織と健常腎組織とのあいだで発現に違いが認められる miRNA が報告されている<sup>14)15)</sup>。血球系細胞で検討された結果は腎組織のそれとは大きく異なり、たとえば miR-146a など血球系では SLE で低下を認めた miRNA が腎糸球体においては発現上昇を認めていた。Lu ら<sup>15)</sup> は腎組織をさらに糸球体と尿細管間質に分けて検討してい

るが、糸球体、尿細管間質のあいだでも発現に差異を認めている。今後、miRNA の局所分布は ISN/RPS 分類などと違った観点で腎局所での病態把握に役立つ可能性はあるが現時点では断片的なデータでしかない。

### 3. SLE におけるバイオマーカーとしての miRNA

免疫担当細胞における miRNA のいくつかは上述のように SLE により増減し、さらに多くの miRNA において疾患活動性とその発現量に影響し SLEDAI と相関を示すため活動性を判定するバイオマーカーの候補となる。一方活動性に影響を受けない miR-126 の発現は逆に興味深い。SLE における特異性についてはほとんど検討されておらず今後の課題である。またバイオマーカーとしては血清、血漿、尿を使用するの検討が重要になるが、これらの検討はいまだ報告は少ない。Wang ら<sup>16)</sup> は正常人、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA), SLE のプール血漿から得た RNA を使用して microarray をおこない miR-126 が SLE 特異的に増加していることを報告した。同報告では、SLE 血漿で miR-125a, 155, 146a が減少、miR16, 21, 223, 451 が増加していたが、これらは RA においても同様の変化を認め

た。Wangらは血清のみでなく尿沈渣、尿上清におけるmiRNA発現について検討し、いくつかの報告をしているが<sup>17)~19)</sup>とくに尿沈渣におけるmiR-146aとmiR-155のバイオマーカーとしての可能性を示唆している。疾患活動性パラメーターと各種サンプルとの関連について、現時点で有用と報告されているものを表2に示す。ただし、これらの中には統計的には有意な変化であるが変化量は微小であるものも多く、実際臨床検査としての活用はまだ難しい。

### おわりに—治療薬としてのmiRNA—

SLEで発現異常を認めるmiR-21, 31, 125a, 126, 146a, 148aに関しては、miRNA発現異常の是正により*in vitro*におけるリンパ球反応の正常化が示されており、治療への可能性が示唆されている。しかしながら、現時点ではそれぞれの細胞における部分的な反応が改善されたことが示されただけであり、疾患全体としての免疫反応をどれだけ制御できるかは未知である。遺伝子導入による治療となりえ、また、まったく新しい機序の薬剤として今後の研究が待たれる分野である。

### 文 献

- 1) Baulcombe D : DNA events. An RNA microcosm. *Science* **297** : 2002-2003, 2002
- 2) Friedman RC *et al* : Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* **19** : 92-105, 2009
- 3) Elkon KB : Apoptosis and SLE. *Lupus* **3** : 1-2, 1994
- 4) Javierre BM *et al* : A new epigenetic challenge : systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* **711** : 117-136, 2011
- 5) Chugh PK : Lupus : novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med* **23** : 212-218, 2012
- 6) Elkon KB *et al* : Type I interferon and systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* **31** : 803-812, 2011
- 7) Dai Y *et al* : Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* **16** : 939-946, 2007
- 8) Tang Y *et al* : MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* **60** : 1065-1075, 2009
- 9) Fan W *et al* : Identification of microRNA-31 as a novel regulator contributing to impaired IL-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **64** : 3715-3725, 2012
- 10) Zhao X *et al* : MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **62** : 3425-3435, 2010
- 11) Stagakis E *et al* : Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis : miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann Rheum Dis* **70** : 1496-1506, 2011
- 12) Pan W *et al* : MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J Immunol* **184** : 6773-6781, 2010
- 13) Zhao S *et al* : MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum* **63** : 1376-1386, 2010
- 14) Dai Y *et al* : Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int* **29** : 749-754, 2009
- 15) Lu J *et al* : Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* **17** : 346-351, 2012
- 16) Wang H *et al* : Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus. *Transl Res* **160** : 198-206, 2012
- 17) Wang G *et al* : Serum and urinary free microRNA level in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **20** : 493-500, 2011

- 18) Wang G *et al* : Serum and urinary cell-free MiR-146a and MiR-155 in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **37** : 2516-2522, 2010
- 19) Wang G *et al* : Expression of miR-146a and miR-155 in the urinary sediment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* **31** : 435-440, 2012

## V. 參考資料



資料 1

## 医師主導型研究

# 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 実施計画書

研究タイトル：

膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関する前向き研究

研究期間：2012年12月～2015年3月

調査対象期間：同上

## 目 次

1. 研究概要	3
2. 実施体制	3
3. ヘルシンキ宣言の遵守	5
4. 背景および目的	5
5. 被験者の選択および除外基準	6
6. 被験者の同意および被験者への情報提供	6
7. 研究デザイン	6
8. 日常診療実態下における観察項目および時期	6
9. 安全性の確保および健康被害補償	7
10. 研究実施計画書の変更の処置	7
11. 緊急時の連絡先	7

## 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5例程度 (実施予定医療機関13施設) として、解析目標症例数 (調査時症例数) を60例とする。

## 2. 実施体制

### (1) 東北地区膠原病性皮膚潰瘍研究会

実施責任者 石井智徳 : 東北大学病院 血液免疫科

研究会委員 佐々木毅：NTT 東北病院 院長  
高井修：大崎市民病院 内科  
平林泰彦：スペルマン病院 内科  
斎藤真一郎：東北大学病院 血液免疫科

## 事務局

東北大学病院 血液免疫科  
住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1  
電話：022-717-7165  
FAX：022-717-7479  
斎藤真一郎

### 【研究会の役割】

- 1) 研究の進行とともに発生する問題点に対して協議の上、科学的かつ真摯な対応を実施する。また、必要に応じて実施計画書を改訂する。
- 2) 研究報告書を作成し、記載内容に関する全責任を負う。また、必要に応じて、学会および論文等にて、研究成果を公表する。

### (2) 実施医療機関、担当医師

研究担当医師については、膠原病治療の専門性を確認するため、以下の項目について確認する。

- 1) 免疫抑制剤の使用歴
- 2) 自己免疫疾患患者数
- 3) 卒業大学・卒業年
- 4) 専門分野
- 5) 所属学会
- 6) 治験や臨床研究実施の有無
- 7) その他

### (3) 実施医療機関一覧

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  
盛岡県立中央病院呼吸器科  
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

### 3. ヘルシンキ宣言の遵守

本研究は「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする生物学的研究に携わる医師のための勧告）」に基づく倫理的原則、第三者の治験審査委員会の承認を得た「臨床研究実施計画書」に準拠して実施するものとする。

### 4. 背景および目的

膠原病では小動脈から毛細血管レベルの血管に対して変化が生じ多くの虚血性病変を起すすが、その病態は複雑で様々な機序が推定される。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。各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等の薬物療法は効果が限定的なうえ、数か月単位で強い疼痛、潰瘍の消失をみないままのプロスタグランジン製剤の連日投与を余儀なくされる症例が稀でない。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、実際に多症例での潰瘍の通常診療下における自然歴に関する報告は世界的にも少なく、日本人における日本の気候下での潰瘍の状態の変動に関する報告は存在しない。こうした、自然歴の理解は、これら皮膚潰瘍に対する短期的な治療薬剤の選択のみならず、中長期的な治療方針を立てるにあたっても重要である。本研究は、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年にわたって観察するプロスペクティブ研究である。この研究では、通常治療を行った状況での膠原病に合併する非炎症性皮膚潰瘍の数の変動、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。

## 5. 被験者の選択および除外基準

### (1) 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

### (2) 除外基準

- ① 同意を得られない患者
- ② 現在、新規潰瘍治療薬の臨床試験に参加中の患者
- ③ 担当医師が本研究の対象として、好ましくないと判断した患者

## 6. 被験者の同意および被験者への情報提供

被験者には研究説明書を口頭で説明し、承諾を得る。対象患者集団への周知は、参加施設におけるポスター表示やホームページでの表示で行う。ただし、対象患者はいつでも担当医師を通して本研究への参加を拒否することができる。

## 7. 研究デザイン

### (1) 目標症例数

調査目標症例数は、60例とする。

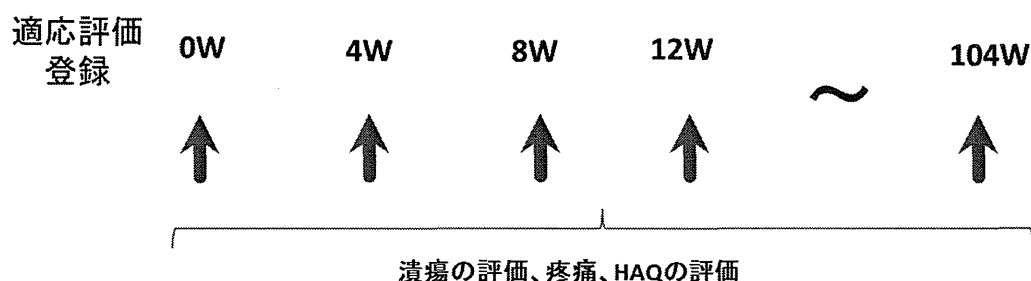
### (2) 患者登録時評価項目

生年月日、性別、疾患名、既往歴・合併症、血液、尿、生化学検査、併用薬。

### (3) 調査方法

別紙アンケート表を事前配布し、診察時医師が手、足における皮膚潰瘍の状態、治療内容を用紙に記入する。患者は以前に疼痛自己評価の Visual Analog Scale (VAS) と、裏面の日常生活困難度 (HAQ) 評価項目を記載し提出する。

### 観察期間



観察スケジュールは上記のとおり4週に一回104週まで評価する。

## 8. 日常診療実態下における観察項目

別紙調査表を用い以下の項目を検討する。

潰瘍の数、大きさの季節変動

潰瘍数と治療内容との相関  
潰瘍の平均出現期間  
VASによる患者評価の変動  
HAQによる日常生活への潰瘍の影響

**9. 安全性の確保および健康被害補償**

本研究は非介入での観察研究であり、不利益はもたらさない。

**10. 研究実施計画書の変更の処置**

研究の途中で研究実施計画書に変更が生じた場合は、研究依頼者は担当医師に報告する。

**11. 緊急時の連絡先**

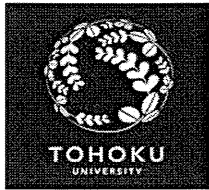
東北地区膠原病性皮膚潰瘍研究会事務局  
研究会代表： 石井智徳

東北大学病院 血液免疫科  
住所：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1  
電話：022-717-7165  
FAX：022-717-7479  
斎藤真一郎

以上



## 資料 2



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

研究代表者

石井智徳

東北大学病院血液免疫科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail tishii@med.tohoku.ac.jp

研究事務局

斎藤真一郎

東北大学病院血液免疫科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail saitos01@yahoo.co.jp

臨床試験実施計画書番号：C-13

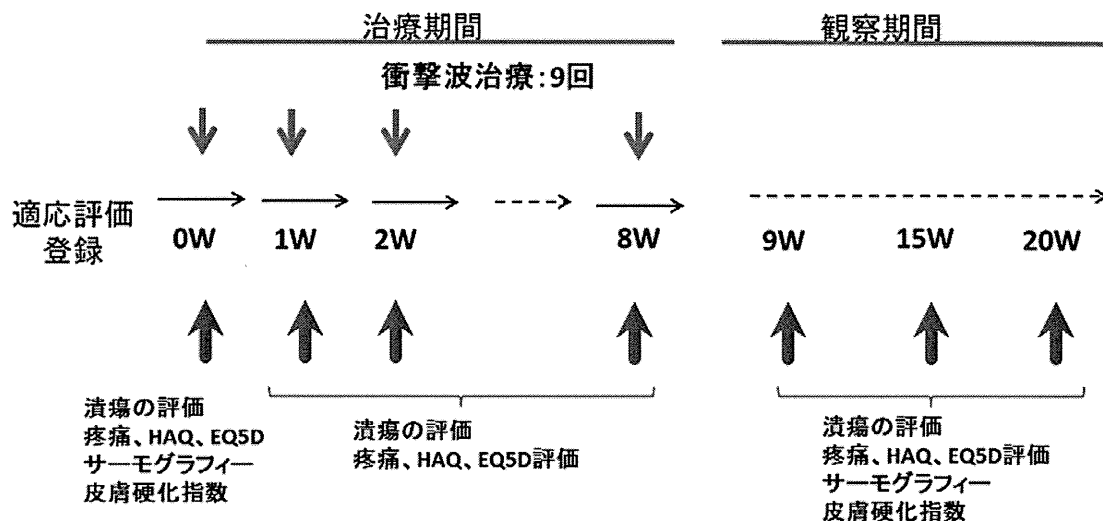
実施計画書：第4版

作成日：2013年2月15日

## 0 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 0.05~0.25 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

## 8) 問い合わせ先

(研究代表者)

東北大学病院 血液免疫科 石井智徳

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail tishii@med.tohoku.ac.jp

## 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、こうした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が治療法として選択されているが、現時点では満足できる効果があげられていない。今回の臨床試験では、これら疾患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・安全性を検討する事を目的とした。

## 2. 背景

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおける血管炎と関連しない皮膚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、血流改善のための各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等の薬物療法は効果が小さい割に高価であり、頻用されるプロスタグランジン静脈内投与に関しては頻回に来院しての投与が必要で社会生活、経済的