

201324107A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 智徳

平成 26（2014）年 5 月

平成26年吉日

皆様へ

## 本報告書における訂正のお知らせ

本報告書におきまして誤りがございましたので下記の通り訂正いたします。

### V. 参考資料の扉ページについて

誤 p69 → 正 p77 の前

これに伴い、目次における「V. 参考資料」のページ数は表記されません。

以上になります。大変お手数ですが上記のように訂正をお願いいたします。  
また、不手際を心よりお詫び申し上げます。

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  
外衝撃波治療法班  
研究代表者 石井智徳

## 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 -----	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	39
IV. 研究成果の刊行物、別冊 -----	41
V. 参考資料 -----	69
資料 1 -----	77
資料 2 -----	95
資料 3 -----	175
資料 4 -----	185
資料 5 -----	267

# 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24年度、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い、同時に平成25年度開始、平成26年度終了の医師主導治験を行うための、基礎的データを収集するためのPOC試験及びその対照群となる通常治療を行う自然歴レジストリーを東北地方6県の20施設と共同で構築した。

平成25年度は、上記POC試験を終了し低出力衝撃波療法の強皮症潰瘍に対する効果を確認、また自然歴レジストリーにおいて低出力衝撃波の効果の特異

性を検討した。その結果POC試験により低出力衝撃波療法の強皮症潰瘍に対する効果が確認され、治療プロトコールプロトコールの妥当性が確認された。また、自然歴レジストリーの結果より、通常治療による潰瘍の治癒に比較しても低出力衝撃波療法の有効性の有意性を予想させる結果となった。これらの結果をもとにPMDAと検証試験としての医師主導治験の実施のためプロトコールに関する協議を行い、最終的な治験プロトコールを作成、患者説明文章、同意文章、CRF等治験に必要な各種文章作成をおこなった。本プロトコールは、当初予定されていたものと比較し次の4点が異なっている。

- ① 疾患を強皮症に限定したこと。
- ② 評価する潰瘍の場所は手指に限定すること。
- ③ 対照群としての通常治療群の評価は自然歴レジストリーという独自の研究ではなく、治験の中に組み込んで評価すること。
- ④ 治験対象となる患者は、新しく潰瘍が出現した患者ではなく、現在行われている治療に抵抗性のある難治例を組み込むこと。

本プロトコールにて東北大学病院IRBにて医師主導治験の承認を得、これをもって10月7日治験届を提出、「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開始した。12月2日より治験、1例目の組み入れをおこない、現在治療群17例、対象群15例の組み入れが行われた。

#### ・研究のロードマップ（研究期間）

図1で示したとおり、当初の予定では、2013年（平成25年度）から2014年（平成26年度）までPOC試験を行い結果における総括報告書を作成し、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予定であったものを、平成25年度でPOC試験を終了し、今年度、来年度にて検証試験をおこない薬事承認を目指している。

同時に、POC試験の結果などをもとに、今回Pivotal試験に組み入れることができなかつた全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病などに対する本治療法を高度医療に申請し、承認されれば、その後先進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
石川治	群馬大学皮膚科	教授

## 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。さらに膠原病にと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 24～25 年度にかけて行った SSC、MCTD、SLE における虚血性潰瘍病変に対する POC 試験にて、その効果・安全性を検討した。この結果得られた評価をもとに平成 25 から 26 年度にかけて検証試験としての医師主導治験をおこない承認申請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施行中である。(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に、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

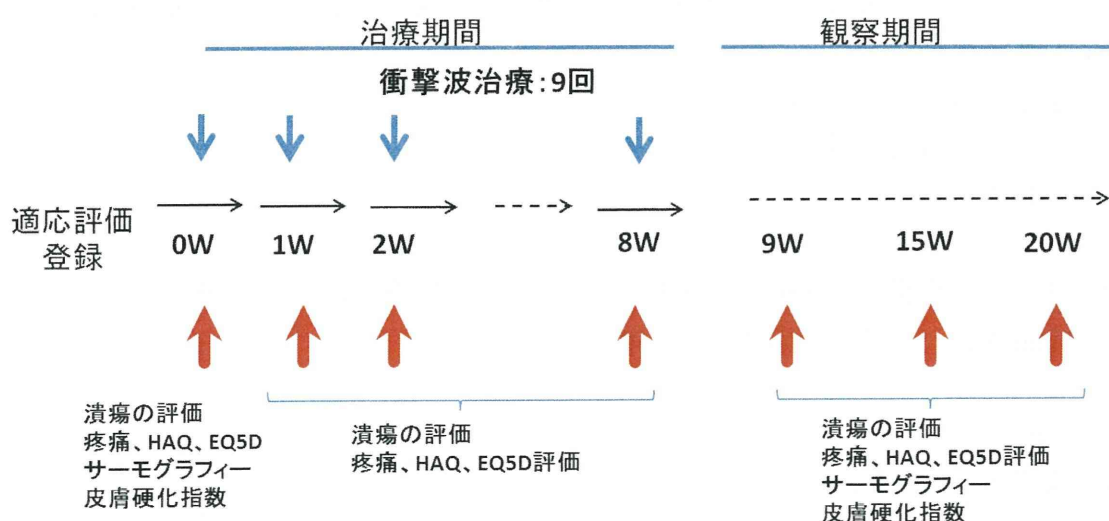
### C) 小規模臨床研究 (POC 試験)

治験プロトコ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(5mm以上、または5mm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

平成 25 年度は下記をおこなった。

A)平成 24 年度から行われた POC 試験の結果の統括

(POC 試験の結果に関する詳細は結果の項を参考)

B)自然歴レジストリーの結果の統括

(自然歴レジストリーの結果の詳細は結果の稿を参考)

C)PMDA 対面助言 (開発前相談、治験相談) を受ける。

A)および B)の結果をもとに助言をうけた。

D)東北大学病院、東京女子医大における IRB 承認を取得する。

東北大学病院においてまず IRB 承認をうけ、治験届提出後、東京女子医科大学病院にて IRB 承認をうける。

E)当局に治験届を提出する。

F) 治験実施

PMDA と開発前相談、治験相談を行い確定したプロトコールから作成した各種資料に沿って治験を開始。

下記に本治験概要を示す。

### Pivotal 試験概要

<対象>SSC の手指において既存治療にも関わらず指尖を中心に潰瘍が存在している患者。目標症例数は平成 25 年度からの 2 年で衝撃波療法群 30 名 (東北大学 15 例、東京女子医科大学 15 例) 通常治療群 30 例 (東北地区 15 施設)。

(選択基準)

①同意が可能な患者

②同意取得時に 18 歳以上の患者

③強皮症に関して基準を満足する患者

④以下の 2 項目のうちいずれかを満足する患者

1) 潰瘍改善を目的とした薬剤\*を使用しながら新しい潰瘍が出現した患者

2) 潰瘍出現後、新たに 1 種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を 1 カ月使用しても消失していない潰瘍が存在する患者

(除外基準)

1)同意を得られない患者

2)本研究登録 28 日以内に新規の潰瘍改善薬を投与開始した患者

3)重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者

4)衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者

5)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

6)他の臨床試験に参加中の患者

7)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同意を得られな

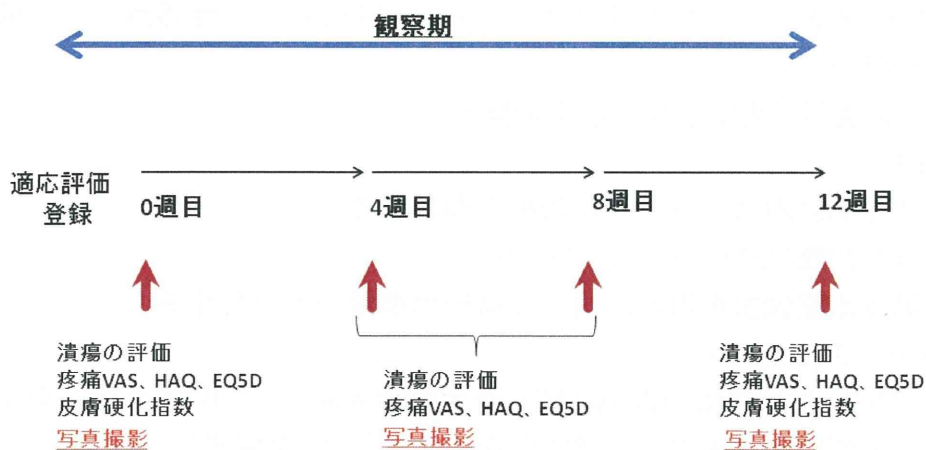
い患者

(プロトコール)

①通常治療群におけるプロトコールデザイン

## 治験デザイン

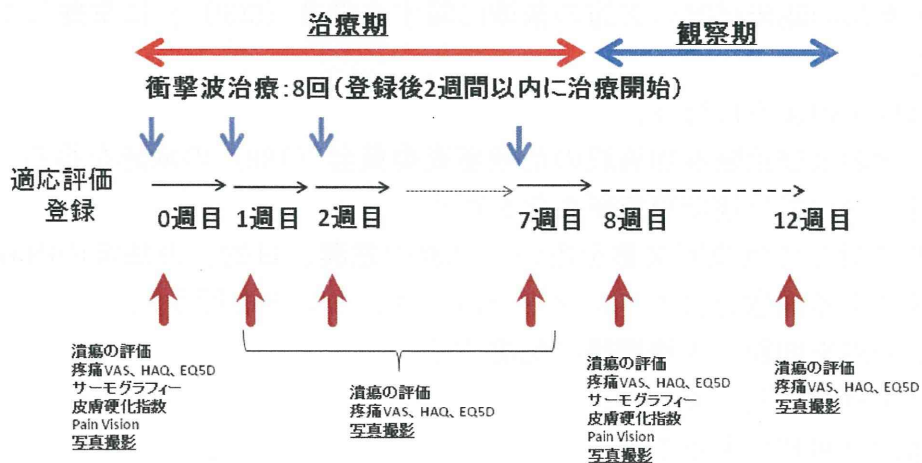
### 通常治療群 観察プロトコール



②衝撃波療法群におけるプロトコールデザイン

## 治験デザイン

### 衝撃波療法 治療観察プロトコール



(主要評価項目)

観察・治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数の平均値 (衝撃波群、通常治療群)

(副次評価項目)

- a) 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 (衝撃波群、通常治療群)
- b) 治療開始後 8 週、サーモグラフィー、pain vision による疼痛評価、皮膚効果指数 (衝撃波群)
- c) 有害事象発現率 (衝撃波群、通常治療群)

(治療方法)

- 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、両手で総計 40 か所。所要時間は調整、休憩時間を入れ最大 60 分間程度。
  - ③初回、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 週間の間隔をあけ 8 クールの照射を行う。
- 4) 衝撃波療法群においては前治療歴を継続する。
- 5) 通常治療群においては、最善と主治医が考える治療を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は H25 年度から平成 26 年度にかけて医師主導治験を行う。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)」に準拠して開始されている。

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

平成 26 年度

A)Pivotal 試験として医師主導治験の継続

①平成 25 年度開始した低出力衝撃波療法治験を継続

②通常治療群に対する医師主導治験協力施設の拡充

平成 25 年度治験開始にあたって通常治療群は当院以外の病院での観察が必要になるが、医師主導治験を行うための体制が多くの東北地方の病院で整っておらず、特に財政的な裏付けがないため協力施設としての組み入れが困難となっていた。本年度は i) 治験体制の整った病院への協力の申し出、ii) 施設に対する財政的援助を行う、の 2 点をもって協力施設を増やす予定である。

③試験の終了、データ固定を行い、データ解析に関しては当院データセンターに依頼して統計学的解析を行い最終的に効果安全性に関する統括報告書の作成をおこなう。

④本医師主導治験データを機器メーカーであるストルツメディカルと共有し、メーカーから当局へ承認申請を行う。

B)低出力衝撃波療法の難治性潰瘍に対する効果の基礎的検討

(背景)

これまで当院循環器科を中心とした基礎研究により、低出力衝撃波療法が血管内皮細胞に対して VEGF を誘導することより血管新生を促し、虚血性病変を改善させることが報告されてきた。しかしながら、潰瘍の改善状態などから臨床的にみると、血管新生のみで潰瘍の改善を説明できない所見も認められる。そこで、低出力衝撃波療法による潰瘍改善効果の基礎的検討をするため以下の実験をおこなう。

(研究計画の概要)

- ① 血管内皮細胞、皮膚ケラチノサイト、線維芽細胞の 3 種類の細胞を通常培養
- ② 培養細胞に対して低出力衝撃波を本治験で行うのと同等の出力、時間、振動数で照射
- ③ 照射後、時間経過で照射細胞および培養上清を回収、対照として照射しない細胞および培養上清を同様に回収する。
- ④ 照射細胞および対照細胞から totalRNA を抽出。これら RNA を使用して microarray を行い低出力衝撃波を照射した細胞に特異的に発現する遺伝子のスクリーニングをおこなう。
- ⑤ ④で得た遺伝子を解析、細胞内蛋白、細胞表面抗原、分泌蛋白での増加する蛋白質を得る。更に転写因子に関するパスウェイ解析を行う。

- ⑥ ⑤でスクリーニングした蛋白の中で実際に発現が上昇する蛋白を mRNA レベル及び蛋白レベルで、それぞれ RT-PCR、ウェスタンブロットを用いて確認する。
- ⑦ ⑥で得られた蛋白の中で分泌蛋白に関して健常人における血清中の蛋白レベルの変化を確認する。
- ⑧ ⑥で得られた蛋白のなかで分泌蛋白に関しては、本治験で得たサンプルを用いて実際の治療した患者血清中に増加する蛋白質についての発現レベルを確認する。

### C)先進医療の申請

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、特に今回の治験で PMDA と協議のうえ組み入れすることができなかった SLE、MCTD における難治性皮膚潰瘍に対する治療として先進医療へ申請をおこない実施する。

## C. 結果

### I) 検証試験としての医師主導治験準備に関する結果

#### <POC試験の結果>

##### 1)患者背景

図1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。潰瘍の出現は9例中8例が足に限局した潰瘍であった。

潰瘍出現から衝撃波療法導入までの期間は56～150日（平均93.25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2）

9例の患者にたいしてプロトコールに従って治療をおこなった。衝撃波療法による治療効果は早い段階より認められた。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2症例のみであった。9週間経過後の潰瘍の消失しなかった症例は9例中5例であったが、これら症例においても3例では潰瘍数は50%以下に減少した。また潰瘍が残存した残り2例に関しては、最終的な潰瘍数の減少は認めなかったが、1例は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ており実質的には潰瘍数の増加を抑制したと考えられる。一方、衝撃波療法施行後の15週、20週のデータでは潰瘍数はむしろ増加を示した症例が9例中5例存在した。

###### ii)大きな潰瘍の縮小効果（図3）

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 3 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 (図 4)

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。

VASでの測定結果について図 4 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後、潰瘍の改善と共に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)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、ほとんど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。特に特筆すべきは、その効果の即効性であり、4週以内にほとんどの症例で潰瘍に対する効果の出現を認めている。

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いけない。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日以上という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。

一方で衝撃波療法終了後、数週で効果の消失がみられ、潰瘍が増加した症例、潰瘍が大きくなった症例を認めた。従来の潰瘍改善効果の基礎的理論はVEGFの増加にともなう血管新生と血流改善効果と考えられていたが、この考え方に沿えば、こうした早期における潰瘍の再増悪の出現はおこりにくい。従来の機