

序以外にも潰瘍の改善効果に寄与する因子の存在が予測される。

②<東北地区におけるSCC、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結果>

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。

1)患者背景

平成24年3月31日現在の登録患者数は25人。うち症例ファイルを回収できた症例15例に関して解析した。

図5に本レジストリーに参加した患者背景をまとめた。本試験に参加した患者は男性0人、女性15人で、年齢は45歳から67歳（平均57歳）、皮膚潰瘍の基礎疾患として強皮症が12人、SLEが3人であった。喫煙歴は2例にのみあったが、いずれも登録時には禁煙されていた。登録時、種々の加療がなされていたが、全例が潰瘍部位の洗浄など局所療法を行われていた。内服薬として使用されていたものは、経口プロスタグランジン製剤が10例に、抗血小板剤が8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、1例にエンドセリン受容体拮抗薬が、また2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、3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）が投与されていた。患者背景としては、入院が必要とした患者がいないなど、衝撃波療法群に比較し比較的軽症の患者が選択されていた可能性が高い。

2)結果

i)潰瘍数の変化（図6）

潰瘍数の変化はLOCF法を用いて解析した。潰瘍数は治療開始時一人当たり平均3.12個であった。潰瘍数は通常治療施行において、個々人では減少する症例、増加する症例などあったが、全体的には8週目には平均3.76個とむしろ増加した。潰瘍数の変動は4週目で増加し、8週目には減少する傾向を示す症例が多かった。8週時点で潰瘍が消失した症例は15症例中3例のみであった。

iii)疼痛の改善効果（図7）

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)により確認した。

図7にVASによる疼痛評価の結果も潰瘍数と同様に4週で増加、8週で減少する症例がおおかった。VASの平均値は0週で42.4、8週で37.6であった。

3)考察

通常治療群においては、治療介入による効果がなかなか現れず、自然経過として4週目までは潰瘍の悪化が持続し、気候変動など、各種要素も一緒にゆっくりに潰瘍が改善傾向となり8週時点では、全体として研究開始前と同様の潰瘍数となることが考えられた。

<POC試験及び自然歴レジストリーにおける潰瘍の経過の比較>

今回のPOC試験と自然歴レジストリーは同じ選択基準、除外基準を使用し、患者を選択している。従って、RCTではないのでバイアスはあるが、直接比較することが可能であると考えられる。

今回の検討では平均潰瘍数の変化をPOC試験と自然歴レジストリーの間で比較した。(図8)自然歴レジストリーでは平均潰瘍数が3.9から4.6と増加したのに比較して、POC試験においては、平均潰瘍数は5.8から1.2へ大きく減少した。潰瘍数の分散が大きい事及び症例数が少ない事より統計学的有意差は示せなかったが、潰瘍の減少が低出力衝撃波療法で大きい事が示唆された。

II) 平成25年度開始の医師主導治験

<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)

<治験プロトコル・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form)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協議をおこなった。(資料3)

- PMDA薬事戦略事前相談 (平成25年2月15日)
- PMDA開発前相談事前面談 (平成25年3月21日)
- PMDA開発前相談対面助言 (平成25年6月6日)
- PMDA治験相談事前面談 (平成25年7月10日)
- PMDA治験相談対面助言 (平成25年8月8日)

POC試験の結果を踏まえPMDAとの協議においてプロトコル骨子が確定した。

本プロトコルにおいて当初予定から以下の4点を変更することとなった。

① 疾患を強皮症に限定したこと。

強皮症以外の全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病における潰瘍には強皮症でおきる潰瘍とは違った機序によっておこる種類の違った潰瘍が存在する可能性があり、強皮症に限定すべきである事とした。また、実際にPOC試験、自然歴レジストリーにおいても選択基準に沿った潰瘍を持つ症例を選択すると90%程度が強皮症になっており症例集積においても困難が生じにくいと考えられた。

② 評価する潰瘍の場所は手指に限定すること。

足におこる潰瘍は、手におこる潰瘍とは違った自然歴をたどる可能性が高いと協議のうえで判断された。また足におこる潰瘍は10%程度の症例にのみ存在し、無理に選択できるようにしたとしても治験をする上で統計学的解析が困難である事が予想された。

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。

当初の予定では最初に平成24年度に構築された自然歴レジストリーをそのまま治験の対照群として使用する予定であった。しかしながら、データの質の確保等の観点より、通常治療群も治験のデータ処理群として治験の中に組み込み解析することを要求された。

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。

全ての潰瘍性病変をもった患者を組み入れるのではなく、既存治療に抵抗性の患者（特にアロプロスタジル注射薬の効果が不十分な患者）に限定して治験を行う事となった。

上記4点を組み込んだ上で新たなプロトコルを作成し、PMDAと最終確認をおこなった。プロトコル作成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ル、患者同意文章、同意書、CRF等の作成をした。（資料4）

これら資料をもとに東北大学IRBの承認を得、治験届提出をおこなった。

平成25年12月2日より実際に医師主導治験を開始した。以下にそれぞれの日程を示す。（図9）

- 東北大学IRB（平成25年8月30日申請、9月30日承認）
- 治験届提出（平成25年10月7日）
- 治験開始（平成25年12月2日 1例目登録）

現在（平成26年3月31日）の治験の進行度としては、衝撃波療法群に東京女子医大3例、東北大学14例、計17例の症例が組み込まれている。また通常治療群は現在登録施設11施設において全部で15例の症例が組み込まれ試験が進行している。

Ⅲ) 研究目的の達成度及び今後の予定

今年度は検証試験の医師主導治験のための準備が整えられ、実際に治験を開始している。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。

<検証試験としての医師主導治験>

治験実施体制の構築、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IRB承認、治験届提出、各施設IRB承認、治験開始

A) 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。

B) 更に治験実施計画書、患者説明同意文書及び同意書、CRF (Case Report Form) を作成した（資料4）。

C) 作成したこれらの資料をもとに東北大学病院IRBの承認を得、更に治験届を提出した。

D) 各参加施設のIRB承認も終わり治験を開始している。なお治験概要についてはUMINに臨床研究登録済みである（資料5）。

治験実施体制の現在の問題点

現時点での最大の問題点として治験実施施設の選定の問題がある。医師主導治験は、多くの施設にとって、その実施の為のハードルが高く、通常治療群における実施施設として協力してもらえる施設が限られてしまっている。特に平成24年度に自然歴レジストリーへ協力頂いていた施設の多くの参加協力が得られていない。この大きな理由として①各施設へのインセンティブを研究費から支出出来ない②施設において医師主導治験の為の体制（各種手順書など）ができていない等の問題点があった。

本年度は、通常治療群の施設を増加させるため、①医師主導治験を積極的に行っている施設の選定をして協力を仰ぐ、②研究費よりインセンティブを

各施設につけることによって、前年度、協力を得られなかった施設に再度協力を呼び掛けること、③各施設の医師主導治験実施体制確立のサポートによって、現在11施設の治験（通常治療群）参加施設を15施設まで増やす事を計画している。

本研究における、最終的開発スケジュールを図10にしめす。

<POC試験の結果を使用しての先進医療の申請>

現在行われている検証試験としての医師主導治験においてはプロトコール上、①全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病が含まれていない②足の潰瘍が評価対象にふくまれていないなど当初の予定では組みこまれていない症例が除外されており、このまま承認申請された場合に上記2つの症例には適応が取得できない可能性が高い。こうした症例を中心に高度医療に申請し継続的に症例に対する治療を行う事を予定している。

D. 考察

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が、この病変の最大の問題点はステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果が極めて限定的で、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点である。しかも、これら対症療法的血流増加療法による加療は、多くの場合十分な効果を得ることができない。このため、この病変の存在は、患者に対し多くの苦痛と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。

今回の治験の結果として、衝撃波療法の膠原病性非炎症性皮膚潰瘍への治療が効果的であることが確認されれば、最終的に保険医療としての承認を得ることができる可能性がある。この治療法が保険医療として承認され多くの症例で病状を改善させることに成功すれば、現在、非常に難治であり治療法がなく苦しんでいる多くの患者にとって、次に示す4点で有用となる可能性がある。

- ① 皮膚潰瘍の改善により、病変部の疼痛を中心とした苦痛に対しての直接的な患者利益がある。
- ② 皮膚潰瘍及びその疼痛等により制限される患者の日常生活、仕事などが改善することにより、種々の制約が解除される事が予想され、これによって本人の利益のみならず、家族の利益、社会的利益が生じる。
- ③ 現在、皮膚潰瘍に頻用されているプロスタグランディン連日静脈内投与方法が、本治療法によりその回数等を減少させることができる可能性がある。これにより患者に対しては、頻回通院などによる社会的不利益を減らす事ができるうえ、病院に対しては薬剤連日投与のためのベット確保などの病院機能における各種リソースの消耗を抑えることができる。
- ④ 更に、上記よって高価な薬剤であるプロスタグランディンの使用を抑える事ができれば保険医療的な経済的メリットも出現する。

平成24年度から平成25年度にかけて行われたPOC試験、自然歴レジストリーの結果を用い、本年度から検証試験である医師主導治験を開始できている。実際の治験を進め、強皮症に合併する難治性潰瘍を治療するための治療法として保険診療に承認されることになれば多大な社会的貢献になるものと考えられる。

謝辞

最後に本研究で難治性潰瘍の自然歴に関して現在協力をいただいている各施設の先生方に深謝申し上げます。また、治験機器開発会社である STORTS MEDICAL 社 Marlinghaus 博士に潰瘍治療プロトコールに関する情報提供など多大なる協力をいただいた。改めて深謝申し上げます。

引用論文

- 1)Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;34:2423–30.
- 2)Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 48 suppl 3:19-24 2009
- 3)Ali A. Qureshi, Kimberly M. Ross, Rei Ogawa, Dennis P. Orgill. Shock Wave Therapy in Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery* 128(6)721-727,2011
- 4) Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 34, (8), pp. 1261–1271, 2008
- 5) D Hayashi¹, K Kawakami, K Ito, K Ishii, H Tanno¹, Y Imai¹, E Kanno, R Maruyama, H Shimokawa, M Tachi
Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase
Wound Repair and Regeneration 20(6):87-95 2012
- 6) N Sultan-Bichat, J Menard, G Perceau, F Staerman, P Bernard, MD, Z Reguiai
Treatment of calcinosis cutis by extracorporeal shock-wave lithotripsy
J Am Acad Dermatol 66(3):424-910 2010

E. 結論

難治性潰瘍を伴うSSC、SLE、MCTDは、治療困難かつ社会生活に多大な不利益をきたす難治性病態で、これまでの治療法の有効性は限定的なものであった。低出力衝撃波療法は、これまで対応に苦労したこれら病態に対する治療として、全く現存の加療と違った原理で働くものであり有効性と安全性に優れた治療法である。

平成25年度は、平成24年度から行われているPOC試験、自然歴レジストリーの結果を基礎にして、同治療法の保険収載を目指した検証試験の準備をおこない、実際に治験を開始した。本治験の結果で低出力衝撃波療法の強皮症難治性潰瘍に対する有効性が確認されれば、保険収載され大きな社会貢献となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

T ishii.

Efficacy evaluation of tocilizumab with the new ACR/EULAR remission criteria and DAS-ESR.

アメリカリウマチ学会 2012.

小林浩子、石井智徳、浦田幸朋、高橋裕一、平林泰彦、無量井泰、竹森弘光、浅野智之、齊藤理恵、岩館治代、渡辺浩志、張替秀郎、大平弘正、佐々木毅.

東北地方における免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化前向き調査研究.

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012年.

鴨川由起子、渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、齋藤真一郎、石井智徳、張替秀郎.

膠原病性肺高血圧症加療中に合併した血小板減少症の3例.

第一回日本肺循環学会学術集会 2012.

佐々木結実、中村恭平、渡部龍、白井剛志、藤井博司、高澤徳彦、石井智

徳、張替秀郎.

腎機能障害と血小板減少を呈し、レボレード投与、エンドキサンパルス療法が奏功した強皮症の一例.

日本リウマチ学会総会学術集会 2012.

2. 論文発表

An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.

K Shimane, Y Kochi, A Suzuki, Y Okada, T Ishii, K Yamamoto
Rheumatology 2013.

Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis.

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, H Fujii, S Saito, H Harigae
Modern Rheumatology 2013..

Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, Y Tajima, H Fujii, H Harigae
Modern Rheumatology 2012.

The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab.

Y Hirabayashi, T Ishii
Clinical Rheumatology 32(1):123-7 2012.

A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.

T Shirai, H Fujii, M Ono, K Nakamura, R Watanabe, Y Tajima, N Takasawa, T Ishii, H Harigae
Arthritis research & therapy 14(4):R157 2012.

A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.

Y Okada, K Shimane, Y Kochi, T Tahira, A Suzuki, K Higasa, A Takahashi,

T Horita, T Atsumi, T Ishii, K Yamamoto
PLoS Genetics 8(1):e1002455 2012.

小林浩子、石井智徳、大平弘正.
B型肝炎再活性化の現状と今後の展開 免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス
再活性化 東北地方における前向き調査研究. 肝臓. 53: A103. 2012.

石井智徳、藤原一男
今日の神経疾患治療指針 第2版
中枢神経ループス

石井智徳、張替秀郎
microRNA研究のトピックス 全身性エリテマトーデスとmicroRNA
炎症と免疫 21:14-19 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 研究ロードマップ 当初予定と現在の計画

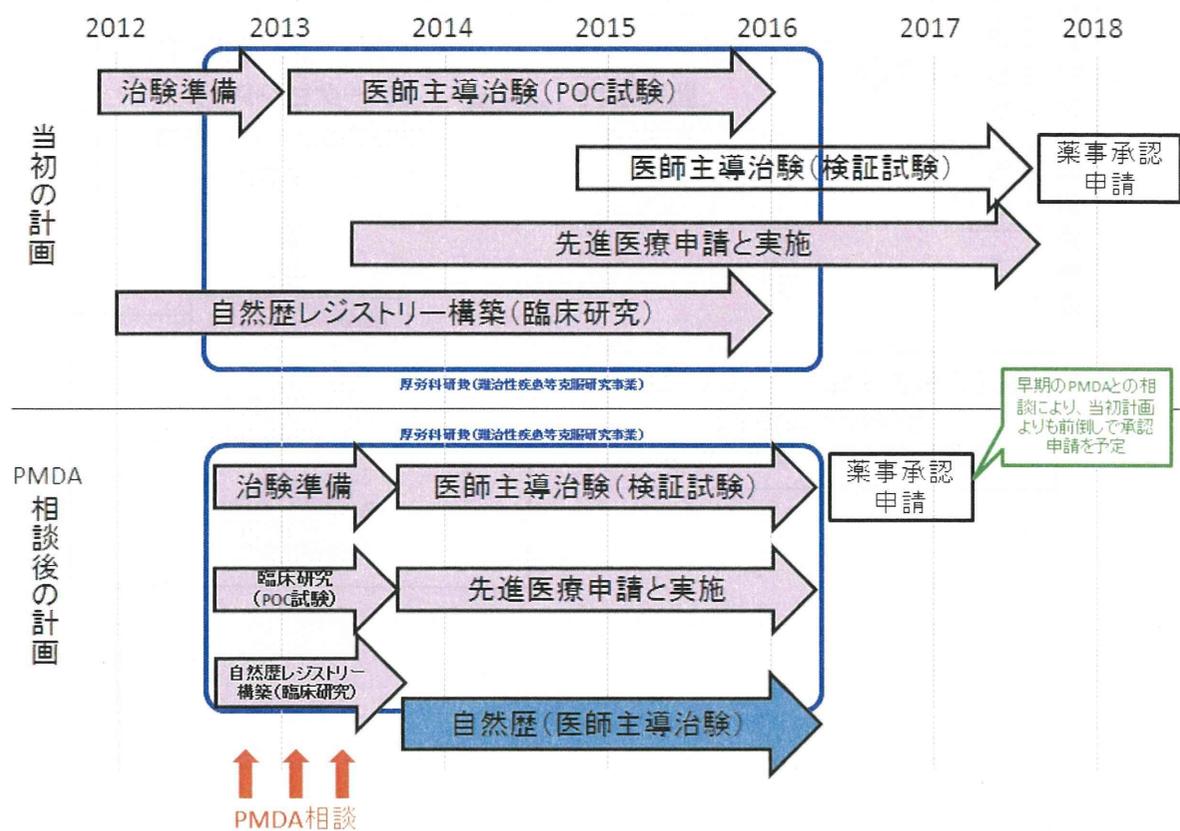


図2 治験実施体制

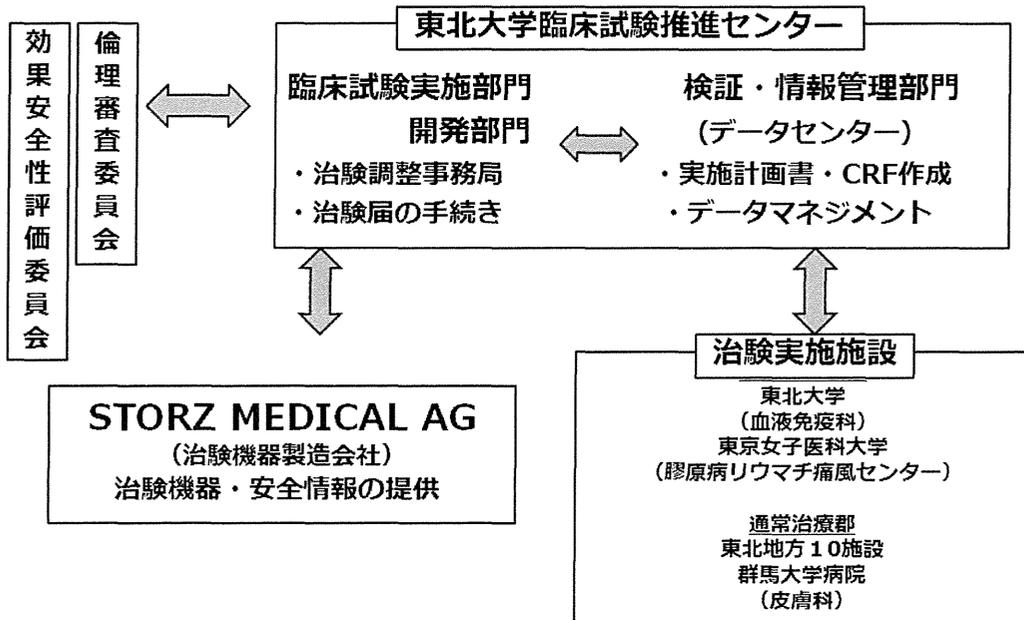


図1 POC 試験 患者背景

年齢	26~79 (平均50.625)
性別	男:女 1:8
原病	強皮症 9
潰瘍出現期間	56~150日(平均93.25日)
Ca拮抗薬	2例
経口PG剤	5例
抗血小板薬	5例
抗凝固薬	1例
点滴PG剤	5例
エンドセリン受容体拮抗薬	3例
PDE5阻害薬	1例
喫煙歴	2例(BI 95、560)

図2 POC 試験 潰瘍数の変化

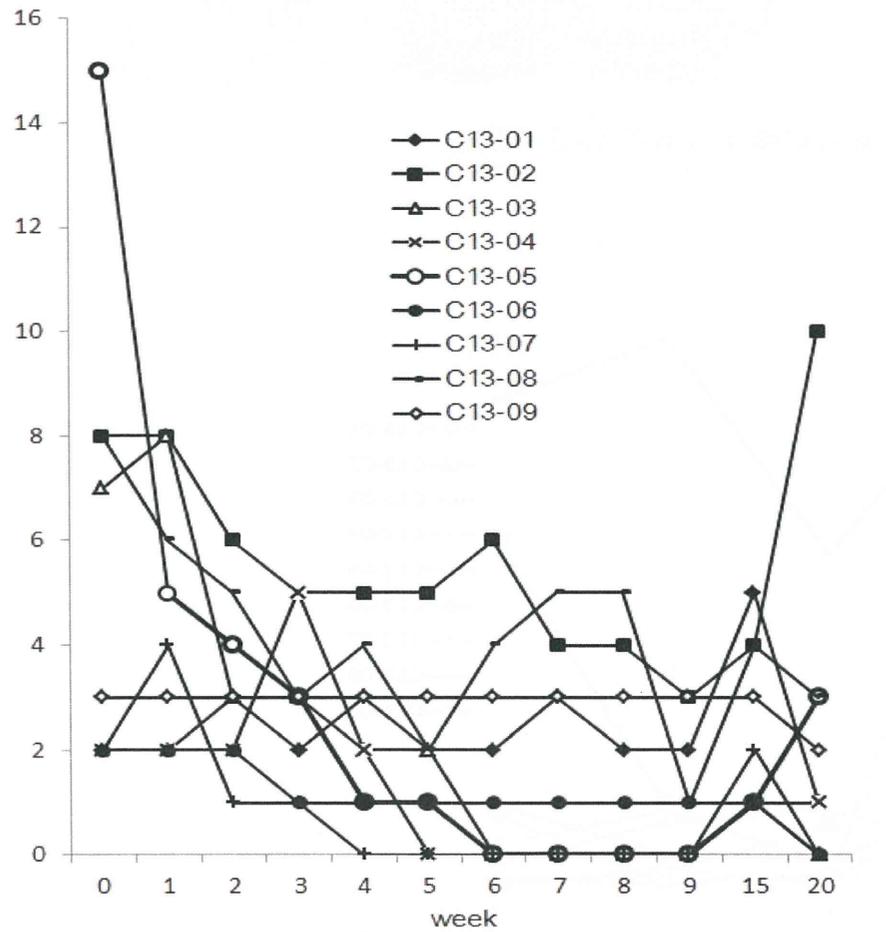


図3 大きい潰瘍の縮小効果

衝撃波照射前



照射3週後



図4 POC 試験 痛みに関する患者 VAS の変化

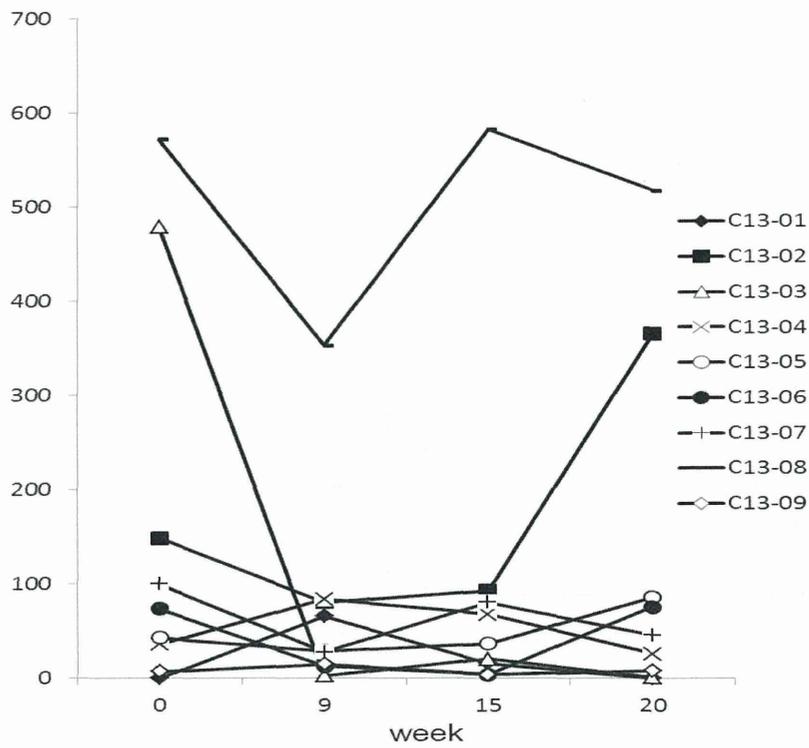


図5 自然歴レジストリー登録患者背景

登録患者背景	
年齢	45～67（平均57）
性別	男:女 0:15
原病	強皮症12 SLE 3
Ca拮抗薬	3例
経口PG剤	10例
抗血小板薬	8例
抗凝固薬	2例
点滴PG剤	3例
エンドセリン受容体拮抗薬	1例
PDE5阻害薬	2例
喫煙歴	2例(BI 50、800)

図6 自然歴レジストリー患者 潰瘍数の変化

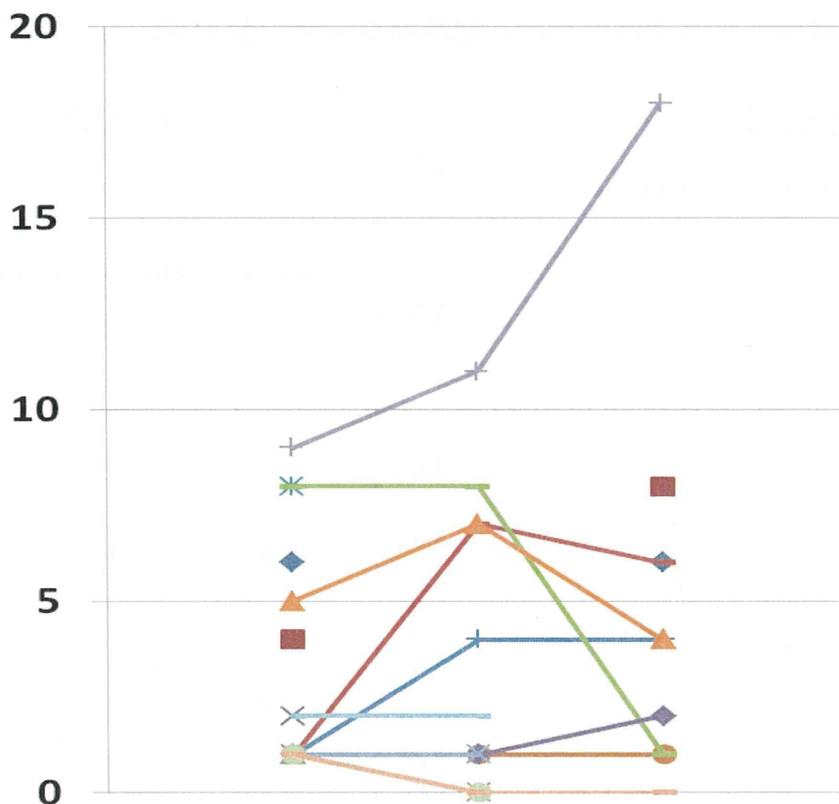


図7 自然歴レジストリー 痛みに関する VAS の変化

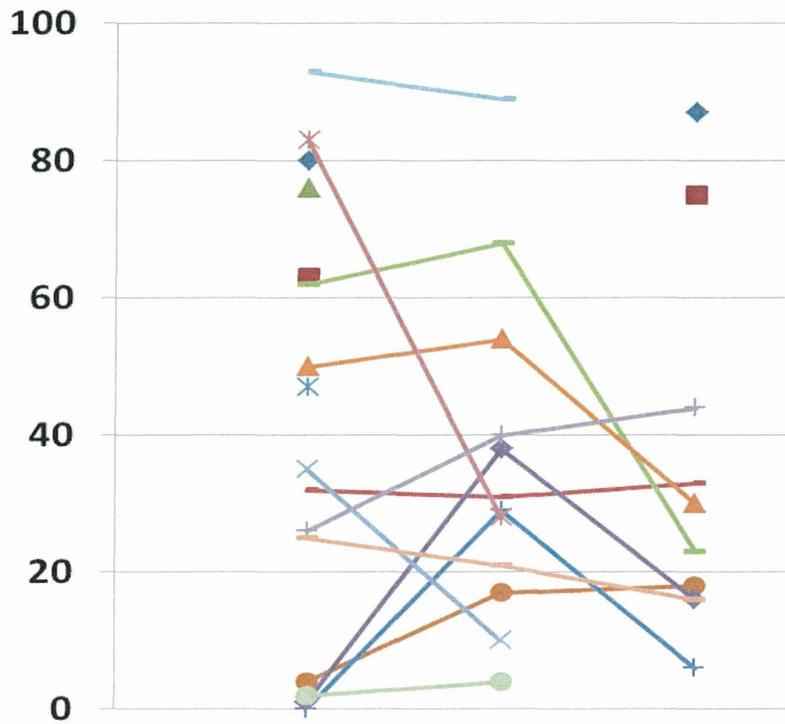


図8 自然歴レジストリーと POC 試験における潰瘍改善速度の違い
(観察・治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数の平均値)

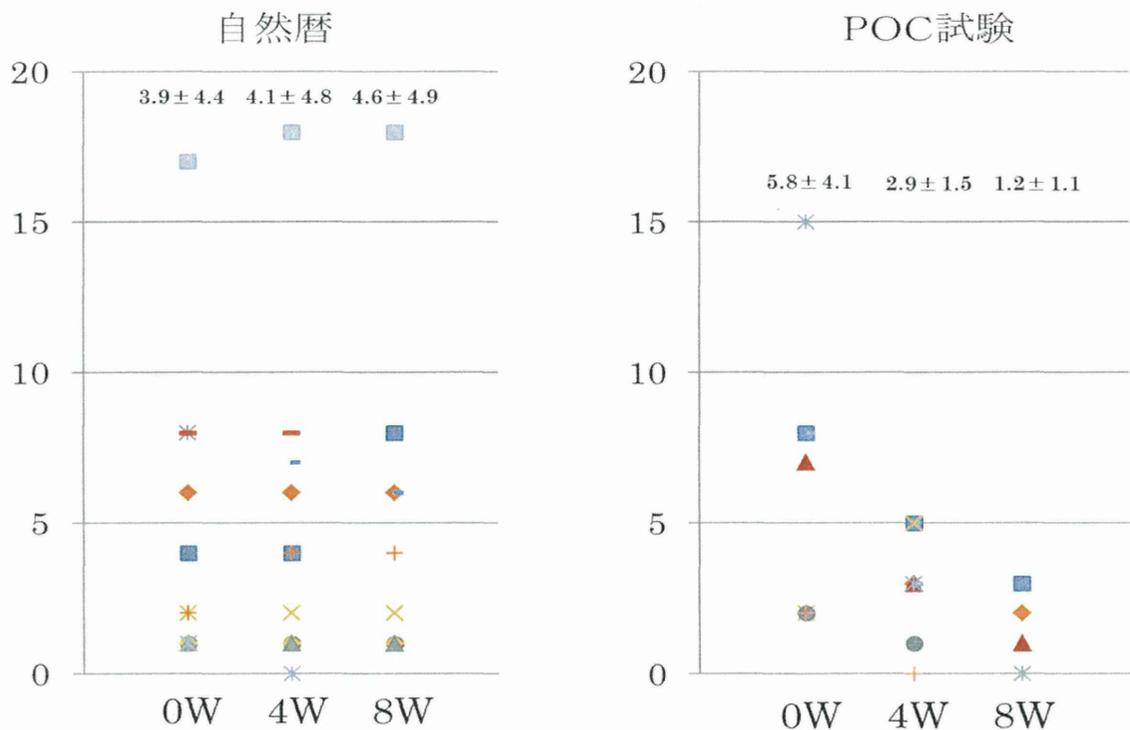


図9 治験進行状況のまとめ（含む平成26年度以降の予定）

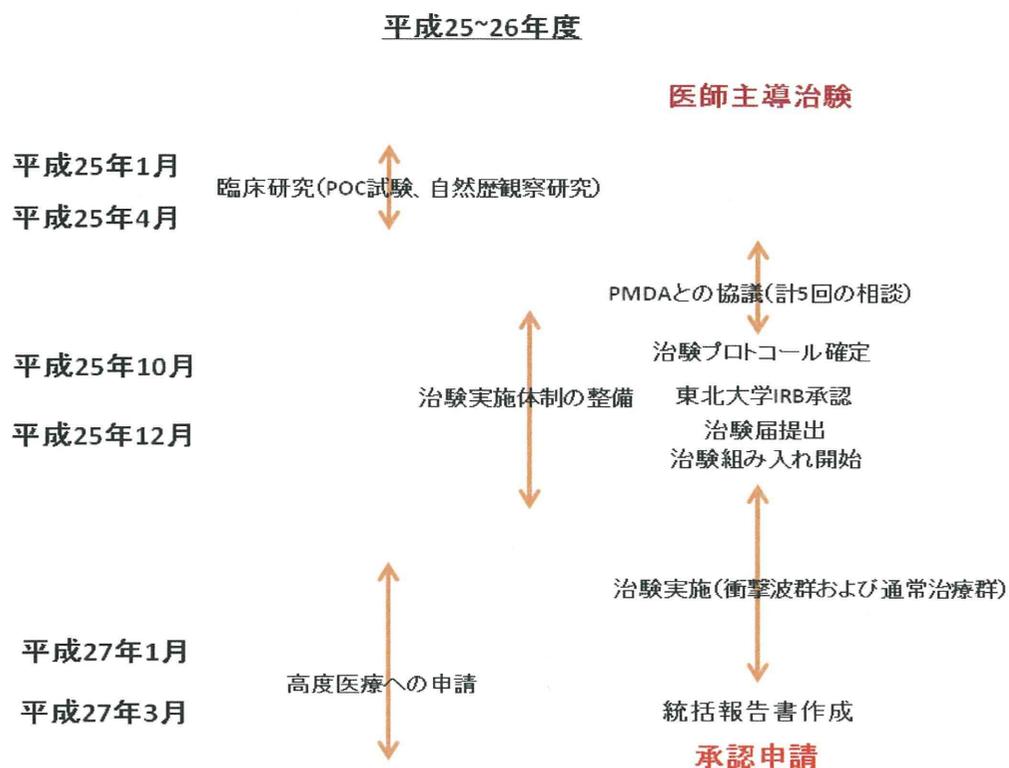
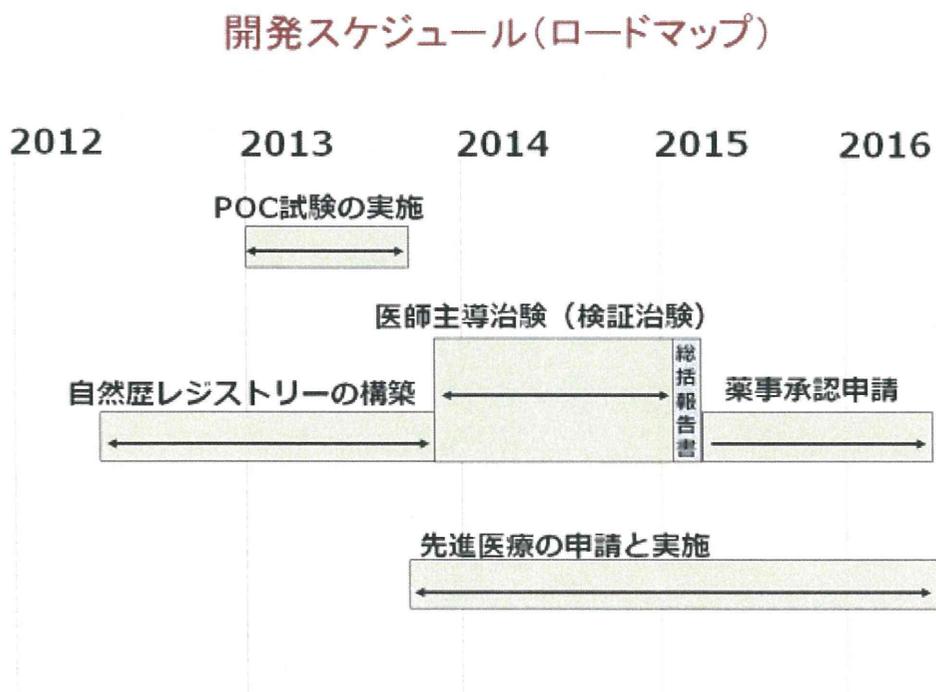


図10 本研究全体を通しての開発スケジュール



Ⅱ. 分担研究報告書

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)

分担研究報告書

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

全身性強皮症患者の指尖部潰瘍に関する研究

研究分担者 川口鎮司 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授

研究要旨：全身性強皮症の指尖部潰瘍に対して低出力衝撃波治療の有用性を前向きに検討する。現在、3名の全身性強皮症患者が登録中であり、1回以上の治療を行っている。全例、衝撃波治療を週に1回行い、8週続けて行う。患者の全般的評価は、Raynaud Condition Score (RCS)と潰瘍の数で評価した。RCSは、3例とも1回の治療後に改善が見られた。潰瘍の数は今のところ変化はない。有害事象は起きていない。RCSの改善が1回目の治療にて見られたことより、低周波衝撃波治療の指尖部潰瘍に対する有効性はあると考える。

A. 研究目的

末梢循環不全に伴う皮膚潰瘍は、全身性強皮症の5-10%に出現し、その半数程度は、難治性である。現在、我々が治療に用いているものは、薬物療法と保温に努めるという対症療法である。薬物療法では、もっとも有効と考えられるのは、プロスタグランジン E1 の静注療法である。この治療は、連日、行う必要があり、外来治療では患者の負担は大きい。内服治療では、プロスタサイクリン製剤であ

るベラプロストが最も有用性が高いと考えている。これらの治療を行いながらも、皮膚潰瘍が進行したり、手指あるいは足趾の壊疽に陥る症例が少なくない。低出力体外衝撃波治療により、末梢の循環改善が認められ、その結果、レイノー現象の改善、皮膚潰瘍の減少、壊疽の予防が可能になれば、全身性強皮症の治療として、患者への利益は大きいと考える。そこで、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の全身性強皮症の患者を対象にして低周波衝撃

波治療の有用性を検討した。

B. 研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の指尖部潰瘍を合併した全身性強皮症の患者とした。全例で15例を行う予定とする。低周波衝撃波の治療方法の詳細は、研究責任者の項を参照とする。レイノー現象の程度を Raynaud Condition Score (RCS) にて評価し、手指または足趾に生じている皮膚潰瘍の数または壊疽の数を測定した。

(倫理面への配慮)

研究計画は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。エントリーする患者には研究方法を十分に説明し、文書にて同意を得ている。

C. 研究結果

現在、3名の指尖部潰瘍を有する全身性強皮症患者をエントリーした。第1回目の低周波衝撃波が終わり、経過観察中である。1回目の治療終了後のRCSは、3例全例で改善が認められた。一方、潰瘍に関しては、1回の治療では消失も改善もみられなかった。

D. 考察

全身性強皮症では、末梢循環不全は90%以上の症例で認められるが、皮膚潰瘍に至る症例は10-15%である。それらの症例は既存の治療に抵抗性の症例が多い。今回の新規治療方法、低出力衝撃波治療は、著明に末梢循環不全を改善させる。今回の研究は、平成26年の2月より、

倫理委員会の承認を経て開始されたところであり、途中段階であるが、患者の自覚症状は、1回目の治療後より改善が認められた。今後、8回の治療によりさらに改善が得られる可能性があると考ええる。

E. 結論

全身性強皮症の指尖部潰瘍に対して、低出力衝撃波治療の有用性の研究を開始した。現在、第1回目の治療が終了したところであるが、有用性が確認された。今後、さらに症例を増やし検討していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between *C8orf13-BLK* polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population. **PLOS One** in press
2. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. **Rheumatology** in press
3. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females