

201415024A

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 智徳

平成 27（2015）年 5 月

## 報告書の修正について

報告書に記載されている、内容に対し以下の通り修正しました。

文献番号 201415024A

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26年度 総括・分担研究報告書

### 修正箇所

P.75

「本治験実施計画書は、本治験関係者に限定して提供される秘密情報として取り扱う。

被験者に説明する場合を除き、「自ら治験を実施する者」の文章による同意なしに第三者に開示することはできない」

と記載があることについて、当時は非公開であったが、現在は公開可能な情報であるため公開することとする。

平成28年10月31日

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	-----	21

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物、別冊	-----	27
-----------------	-------	----

### V. 参考資料

資料 1	【衝撃波治験】実施計画書_20141125_1.9版	-----	75
資料 2	【衝撃波治験】同意説明文書_20141125_2.3版	-----	121
資料 3	【衝撃波治験】治験機器概要書_20131020_1.2版	-----	151

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。更に平成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、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等治験に必要となる各種文章作成をおこなった。これら作成した上記文書にて東北大学病院IRBにて医師主導治験の承認を得、これをもって平成25年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。平成25年12月2日より1例目の組み入れをおこない医師主導治験が開始された。本治験は、難治性皮膚潰瘍を持つ強皮症患者を通常治療群30例と衝撃波治療群30例の2群にわけ衝撃波治療の有効性をしめす検証試験であるが、治験患者の登録に関しては通常治療群30例を平成27年2月16日に満了、また衝撃波治療群30例を平成27年1月28日に満了した。今後の予定としては、平成27年5月に観察期間を終了し、12月までに統括報告書の作成まで終了を予定している。

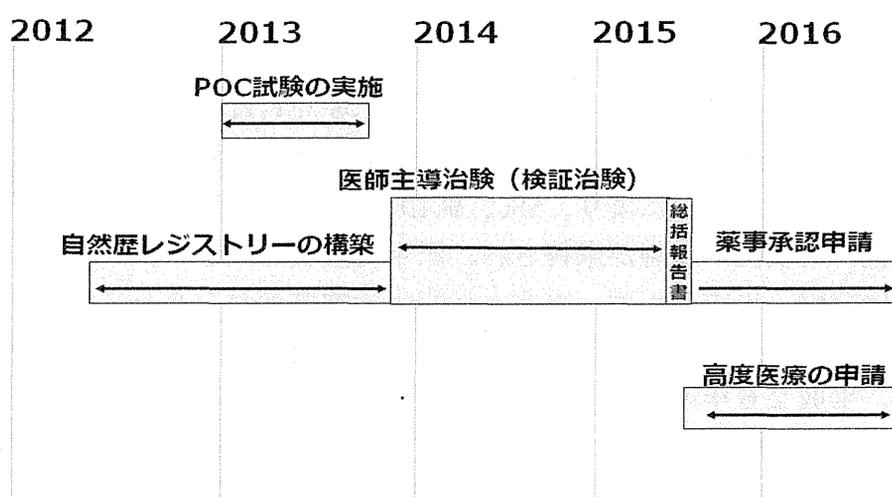
・研究のロードマップ（研究期間）

図1で示したとおり、平成25年度でPOC試験を終了し、平成25年度から平成27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っ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、その後高度医療として加療を実施する。

図 1

開発スケジュール(ロードマップ)



## 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 循環器先端医療開発学寄附講座	准教授
石澤賢一	山形大学大学院医学系研究科 血液・細胞治療内科学講座	教授
齋藤真一郎	イムス明理会仙台総合病院	第一内科部長
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 臨床研究推進センター	特任准教授
石川治	群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	教授
竹内勤	慶応義塾大学医学研究科 内科学教室 リウマチ内科	教授

## 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、尿路結石破砕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。

本研究では平成 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 27 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 26 年度

平成 26 年度は、平成 25 年度から継続の検証試験としての医師主導治験を下記に示した通りにおこなった。詳細プロトコールは資料 1 に示す。

#### 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

#### 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（当初予定：東北大学 15 例、東京女子医科大学 15 例）、通常治療群 30 例（当初予定；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）

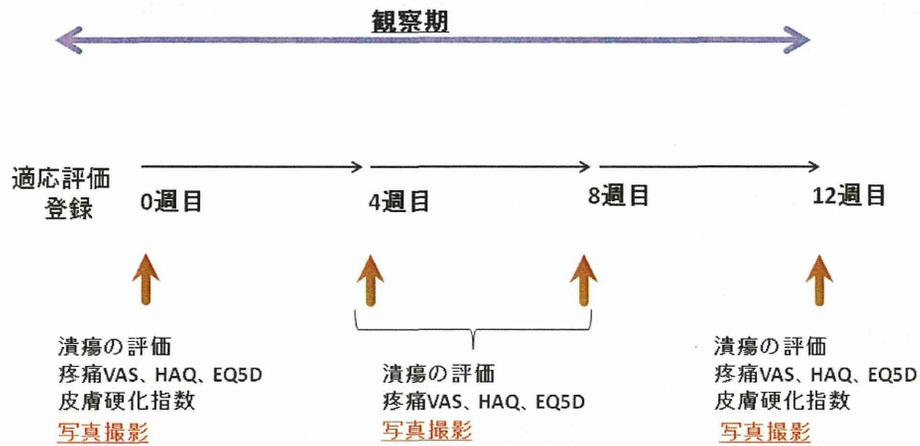
- 1)同意を得られない患者
- 2)本研究登録 28 日以内に新規の潰瘍改善薬を投与開始した患者
- 3)重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者
- 4)衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者
- 5)妊娠中、授乳中、本試験の衝撃波照射治療期間中に妊娠を希望する患者
- 6)他の臨床試験に参加中の患者
- 7)担当医師が本試験の対象として好ましくないと判断した患者、同意を得られない患者

(プロトコル)

①通常治療群におけるプロトコルデザイン

## 治験デザイン

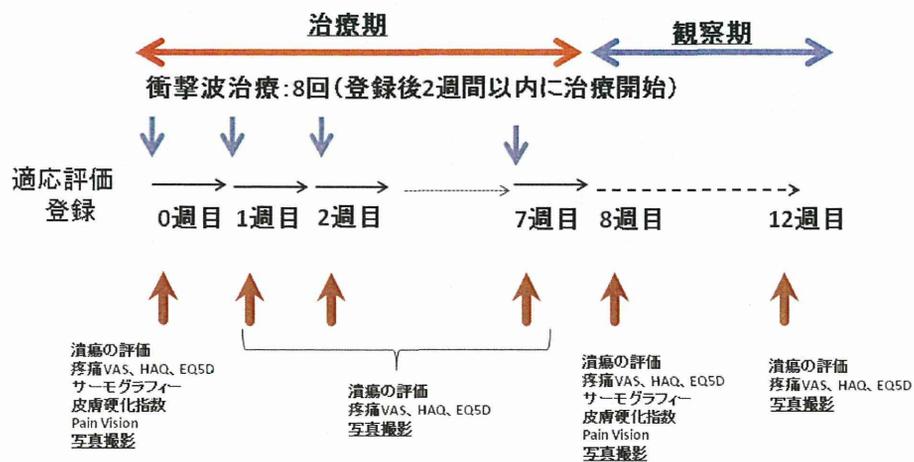
### 通常治療群 観察プロトコル



②衝撃波療法群におけるプロトコルデザイン

## 治験デザイン

### 衝撃波療法 治療観察プロトコル



(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 27 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

#### ②通常治療群に対する医師主導治験協力施設の拡充

衝撃波療法群治療施設である東北大学病院、東京女子医科大学病院においては、医師主導治験の体制が存在し、また、予定した患者数を確保することは問題なく行われ、ほぼ予定通りに治験を遂行することが可能であった。

一方、通常治療群施設は東北大学病院、東京女子医科大学病院以外の病院での登録観察が必要となるが、医師主導治験を行うための体制が多く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加させた。

③当初の予定では、平成26年度中に試験の終了、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平成26年度中におこなう予定となっていたが、②で示したように、特に通常治療群で患者の集積をおこなうのに困難があり、全症例を本年度中に終了させることができなかった。データ固定、データ解析、統括方向書の作成は平成27年度別財源を使用して行う予定となった。

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、平成27年度に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予定としていた。

(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 を行い低主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

本治験の終了、統括報告書の作成後、難治性潰瘍をともなう強皮症に対する承認申請を行うが、それと同時に本治験で薬事承認される範囲を確認後、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平成 27 年度に先進医療へ申請をおこなう準備をおこなった。

## C. 結果

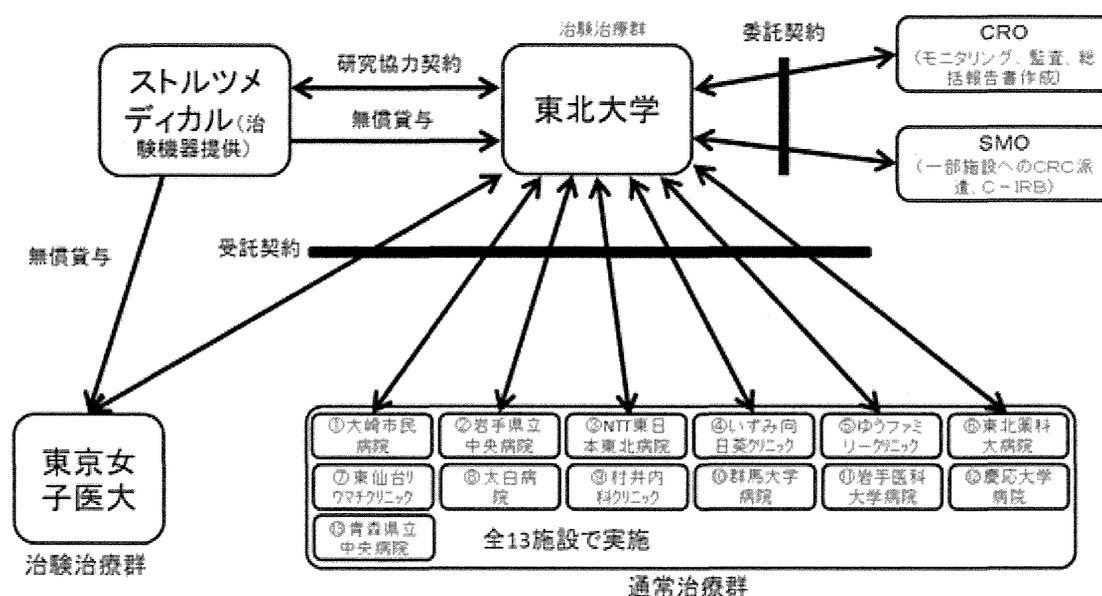
### I) 平成25年度開始の医師主導治験の経過

#### <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。

更に下記（II）で示すように治験施設の拡充を行い最終的な実施体制は図2で示す通りとなった。

図2



#### <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> (資料1、2、3)

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。

- 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ール骨子が確定し

た。

本プロトコー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ールを作成し、PMDAと最終確認をおこなった。プロトコー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ール、患者同意文章、同意書、CRF等の作成をした。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。

- 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）
- 治験最終患者登録終了（平成26年2月16日）

本年度は、医師主導治験の体制の整備、中でも実施施設の拡充を行った。通常治療群施設として、強皮症皮膚潰瘍を診療する実績を持った病院より、慶応大学病院リウマチ科、および群馬大学病院皮膚科と交渉、二つの病院が当医師主導治験の参加施設として加わった。また、一般病院としては青森県立中央病院に対して参加を依頼、医師主導治験の為の整備が十分ではなかった事から、各種手順書などの整備を、当院、臨床研究推進センター開発部門の協力を得ながら行い、平成26年11月より患者登録を行える体制を整えた。

## II) 研究目的の達成度及び今後の予定

平成26年度は平成25年度から開始した検証試験の医師主導治験を継続し、患者登録までは終了した。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。

### <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。

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UM I Nに臨床研究登録済みである。

E) 治験の進捗としては、通常治療群、衝撃波療法群共に平成26年2月16日までに登録を満了した。特に通常治療群としては新たに参加した上記3病院より11症例の登録があり、通常治療群の登録を満了した。

F) 現在、全ての症例が観察期間に移行している。平成27年5月に観察期間を終了、以後データ固定、統括報告書作成を平成27年9月終了を予定している。

### 治験実施体制の現在の問題点と解決

医師主導治験の多施設共同での実施に際して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。本研究においても平成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、平成26年度は昨年度11施設の治験（通常治療群）参加施設を13施設まで増やした。これにより、平成26年度中に治験患者登録のすべてを満了することができた。

#### <POC試験の結果を使用しての高度医療の申請>

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。薬事承認状況を見ながら、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。

### Ⅲ)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

#### (研究計画の進捗状況)

以下の基礎的研究を予定していた

- 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。

(結果)

今回使用したヒト細胞に対する衝撃波の効果は、衝撃波を細胞に照射する過程で、細胞に対する衝撃波の照射効率などの標準化が難しく、再現性をもった結果を導く実験系の確立に時間を要した。

平成26年度は実験系の確立ができ、VEGF mRNAの発現上昇を再現性をもって見ることが可能となった。現在、上記①から④までの研究課程が修了し実験の継続中である。

## 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、平成25年度から検証試験である医師主導治験を開始、登録満了し現在観察期間を残すのみとなり終了のめどがついている。本治療法は、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。