

C. 結果

平成24年度

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。

I) 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。更に医師主導治験において実施できる施設の選定をおこなった。

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)

II) 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加療を行ったときに認められる自然暦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, 2)

III) 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。これと同時に東北大学臨床研究推進センター 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。

IV) SSC、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 (POC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SCC、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ールの妥当性を検討するための臨床試験を平成25年度治験開始前に行うこ

ととし平成24年度当院倫理委員会の審査を受け、承認のもと開始した。(資料3, 4)

これらの成果は先進医療申請のためのデータとしても使用する。

平成25年度

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3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例が手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4)

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5)

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6)

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6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歴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該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歴を統計的に判定できる情報が必要であり、そのために自然歴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7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8）

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9)

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9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。

③<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、除外基準を使用して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10)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。

<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> (資料5, 6, 7)

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) (資料8, 9)

- 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）（資料10. 11）

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。

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。

<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) 東北大学臨床研究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。実際の日程は下記の通りである。

- 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)

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に臨床研究登録した。

平成26年度

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。

平成25年12月2日より実際に医師主導治験を開始し、最終的に平成26年度中である平成26年2月16日に最終患者登録を終了した。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。

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。

平成26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。

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、統括報告書作成を行い、平成27年9月治験終了を予定している。

<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。薬事承認状況を見ながら、こうした症例を中心に先進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。

IV) 本研究ホームページの作成



上記ホームページアドレス <http://kogenbyo-kenkyu.com/>

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、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 Reguiat
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、これまで対応に苦勞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26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、治験患者の登録を満了した。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

S. saito, T ishii

Fate of collagen disease related digital skin ulcers treated only under currently approved therapies: A control study comparing with the new shockwave therapy toward digital ulcers of Scleroderma

ヨーロッパリウマチ学会 2014.

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.

石井智徳

難治性全身性エリテマトーデスに対する治療

日本リウマチ学会 2015, Meet the Expert22

石井智徳

次世代の膠原病治療

膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍に対する体外衝撃波療法

日本リウマチ学会 2015 シンポジウム

2. 論文発表

Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in tohoku area: a retrospective multicenter survey. *Tohoku J Exp Med.* 2014;233(2):129-33.

Watanabe R, Fujii H, Shirai T, Saito S, Hatakeyama A, Sugimura K, Fukumoto Y, Ishii T, Harigae H. Successful use of intensive immunosuppressive therapy for treating simultaneously occurring cerebral lesions and pulmonary arterial hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus.

Intern Med. 2014;53(6):627-31.

Watanabe R, Ishii T, Nakamura K, Shirai T, Tajima Y, Fujii H, Harigae H.
Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with
systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.
Mod Rheumatol. 2013 Nov;23(6):1094-100.

Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, Ishii T, Harigae H.
An innovative method to identify autoantigens expressed on the
endothelial cell surface: serological identification system for autoantigens
using a retroviral vector and flow cytometry .
Clin Dev Immunol. 2013;2013:453058.

Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A,
Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y,

Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K.
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.
Rheumatology (Oxford). 2013 Jul;52(7):1172-82.

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

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, H Fujii, S Saito, H Harigae
Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis.
Modern Rheumatology 2013..

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, Y Tajima, H Fujii, H Harigae
Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with
systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.
Modern Rheumatology 2012.

Y Hirabayashi, T Ishii The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab. *Clinical Rheumatology* 32(1):123-7 2012.

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

Y Okada, K Shimane, Y Kochi, T Tahira, A Suzuki, K Higasa, A Takahashi, T Horita, T Atsumi, T Ishii, K Yamamoto
A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genetics* 8(1):e1002455 2012.

石井智徳

活動性増殖型ループス腎炎に対するocrelizumab の有効性と安全性
リウマチ科 第52巻第1号 2014 科学評論社

石井 智徳

自己免疫性血液疾患:診断と治療の進歩 鑑別診断 膠原病における血球減少症
日本内科学会雑誌103巻7号 Page1586-1592 2014

石井 智徳

関節リウマチ患者を対象としたトシリズマブの長期安全性成績
リウマチ科51巻6号 Page695-704 2014

石井 智徳

最近の自己免疫疾患治療の進歩
宮城県医師会報817号 Page106-109 2014

石井智徳

膠原病における検査の目的と意義

T S K 希望 会報80号 平成25年

白井剛志、藤井博司、小野栄夫、石井智徳、張替秀郎

血管内皮細胞表面に対する抗FLRT2自己抗体.

増刊日本臨床 2月号 血管炎—基礎と臨床のクロストーカー 71,497-501

2013日本臨床社

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

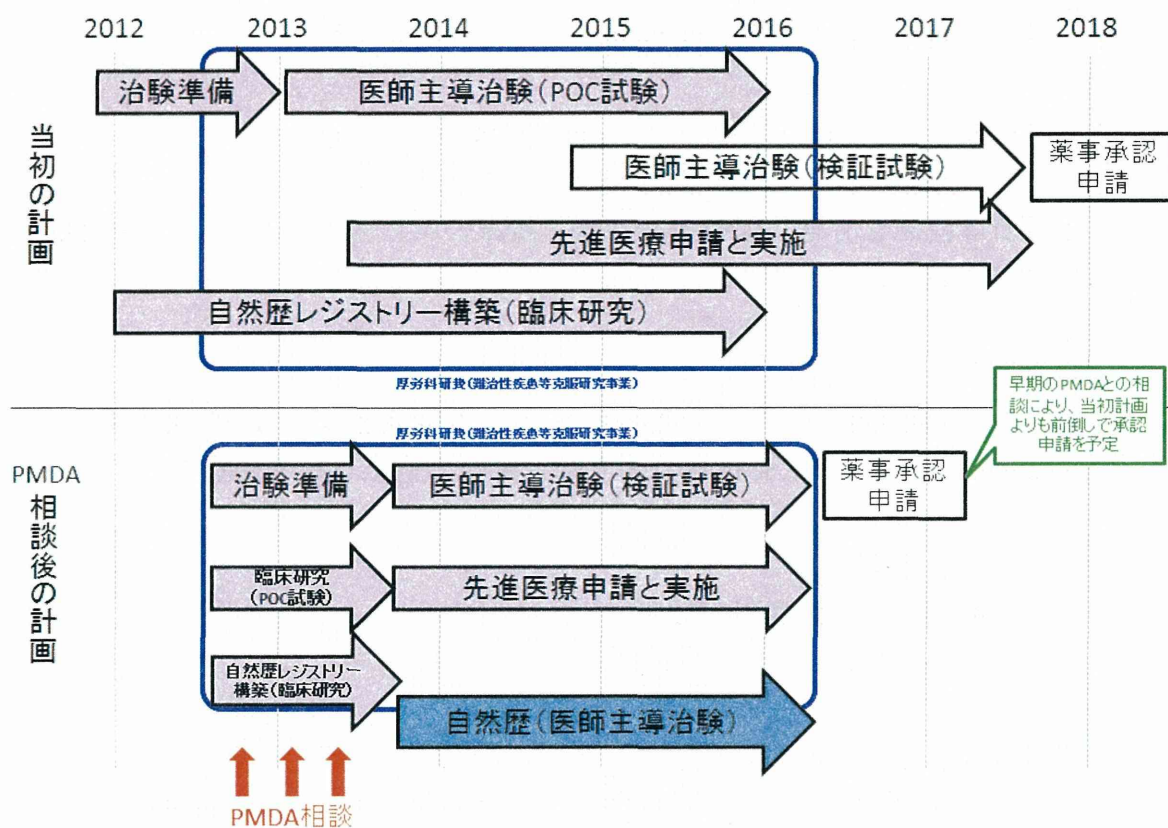


図 2

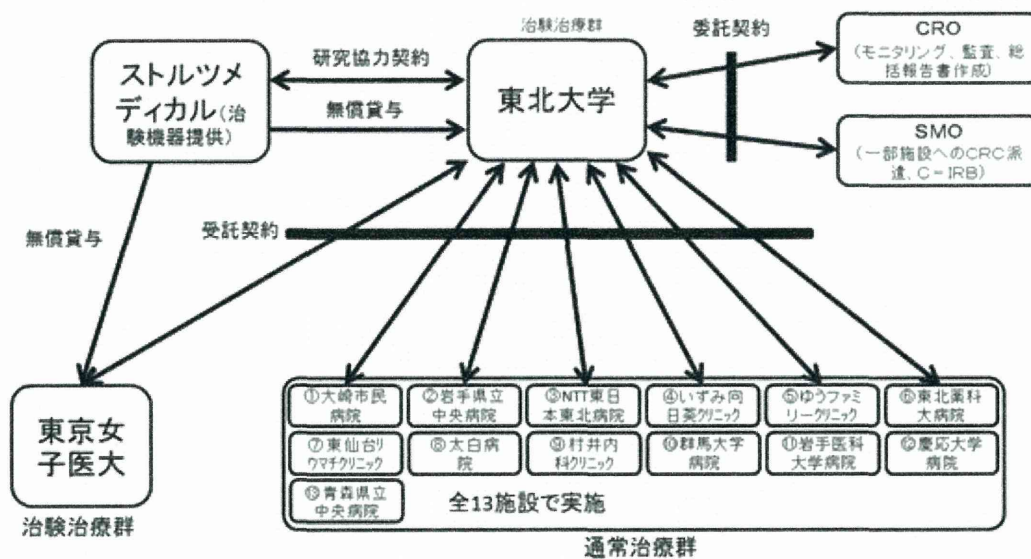


図3 POC 試験 患者背景

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4 POC 試験 潰瘍数の変化

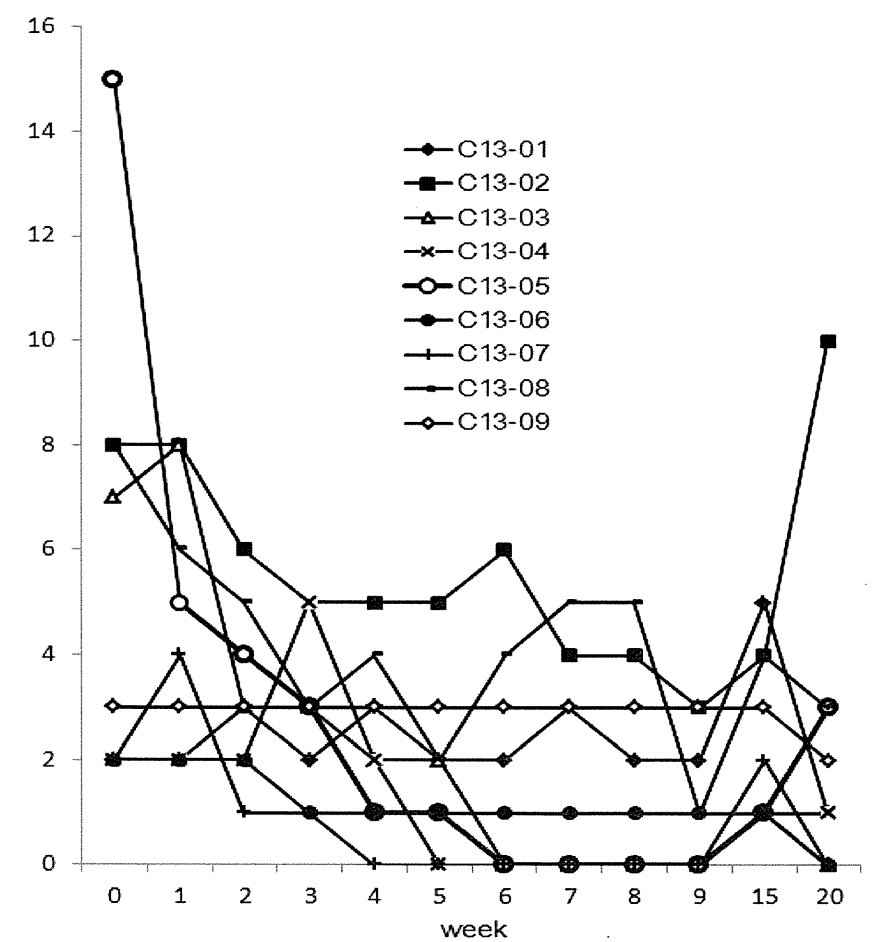


図5 大きい潰瘍の縮小効果



図6 POC 試験 痛みに関する患者 VAS の変化

