

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

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 | ----- | 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 |
|----------------------|-------|----|

| | | |
|-----------------|-------|----|
| I . 研究成果の刊行物、別冊 | ----- | 41 |
|-----------------|-------|----|

. 参考資料

| | | |
|------|-------|-----|
| 資料 1 | ----- | 77 |
| 資料 2 | ----- | 95 |
| 資料 3 | ----- | 175 |
| 資料 4 | ----- | 185 |
| 資料 5 | ----- | 267 |

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、治療プロトコルプロトコ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ルに関する協議を行い、最終的な治験プロトコルを作成、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。

疾患を強皮症に限定したこと。

評価する潰瘍の場所は手指に限定すること。

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。

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。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。

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。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、これまでの治療法と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、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)を継続的に評価する。

(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(5mm以上、または5mm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

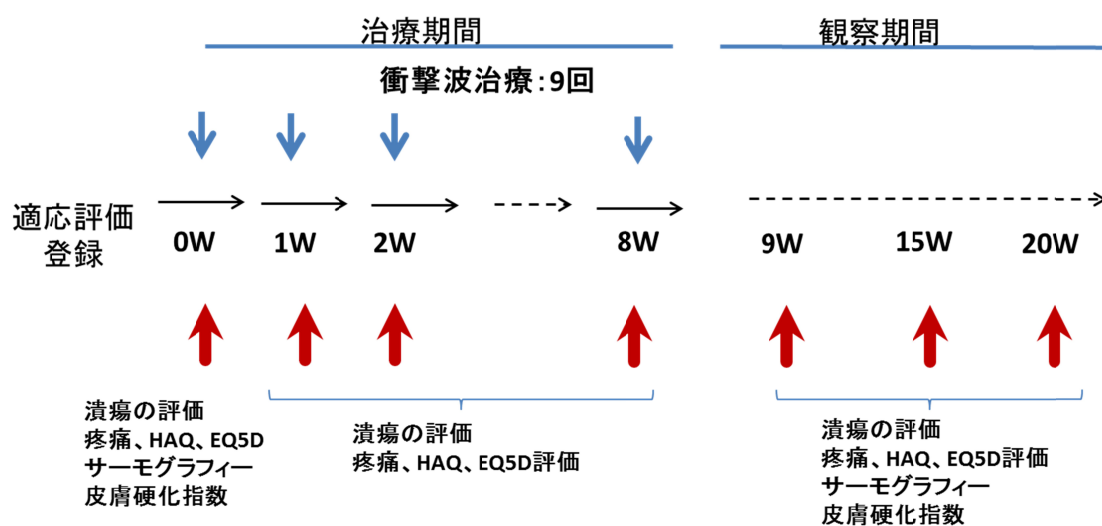
C) 小規模臨床研究 (POC 試験)

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

同意が可能な患者

同意取得時に 20 歳以上の患者

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

同意を得られない患者

重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者

衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者

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

他の臨床試験に参加中の患者

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 $0.08 \sim 0.25 \text{ mJ/mm}^2$)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 承認を受け、治験届提出後、東京女子医科大学病院にて IRB 承認を受ける。

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)

同意が可能な患者

同意取得時に 18 歳以上の患者

強皮症に関して基準を満足する患者

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

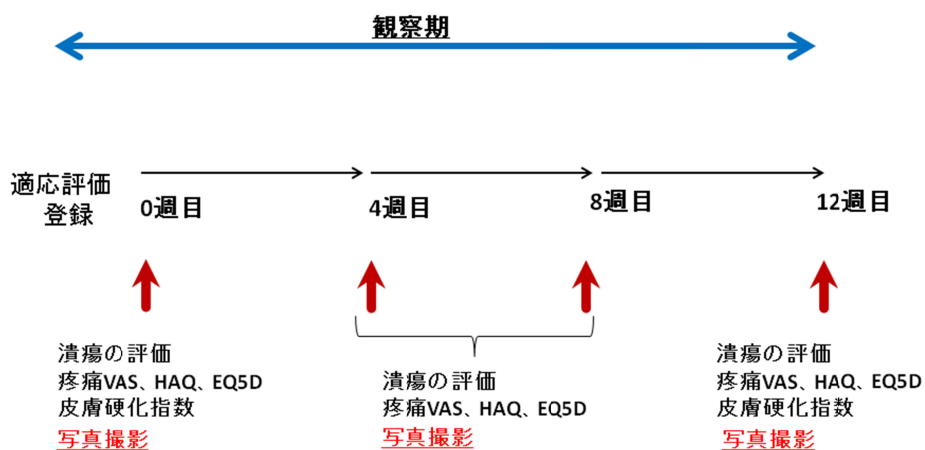
い患者

(プロトコル)

通常治療群におけるプロトコルデザイン

治験デザイン

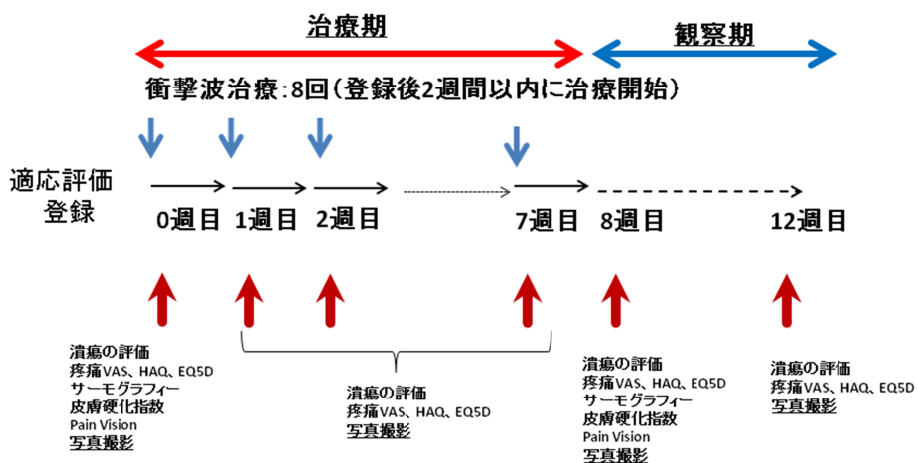
通常治療群 観察プロトコル



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。

出力 : 0.08 ~ 0.25 mJ/mm²

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。

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。

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

平成 25 年度開始した低出力衝撃波療法治験を継続

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) 治験体制の整った病院への協力の申し出、) 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。

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。

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)

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

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

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。

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。

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。

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。

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。

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

1) 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、アンプリセンタン: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

1) 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。

2) 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。

)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、

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、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、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

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。

<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

）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。

）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。

)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)

<治験プロトコール・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。

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。

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。

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。

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。（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。

）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 各施設へのインセンティブを研究費から支出出来ない 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、 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、 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、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たの先進医療の申請 >

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、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 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。

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。

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。

現在、皮膚潰瘍に頻用されているプロスタグランジ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。

更に、上記よって高価な薬剤であるプロスタグランジ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

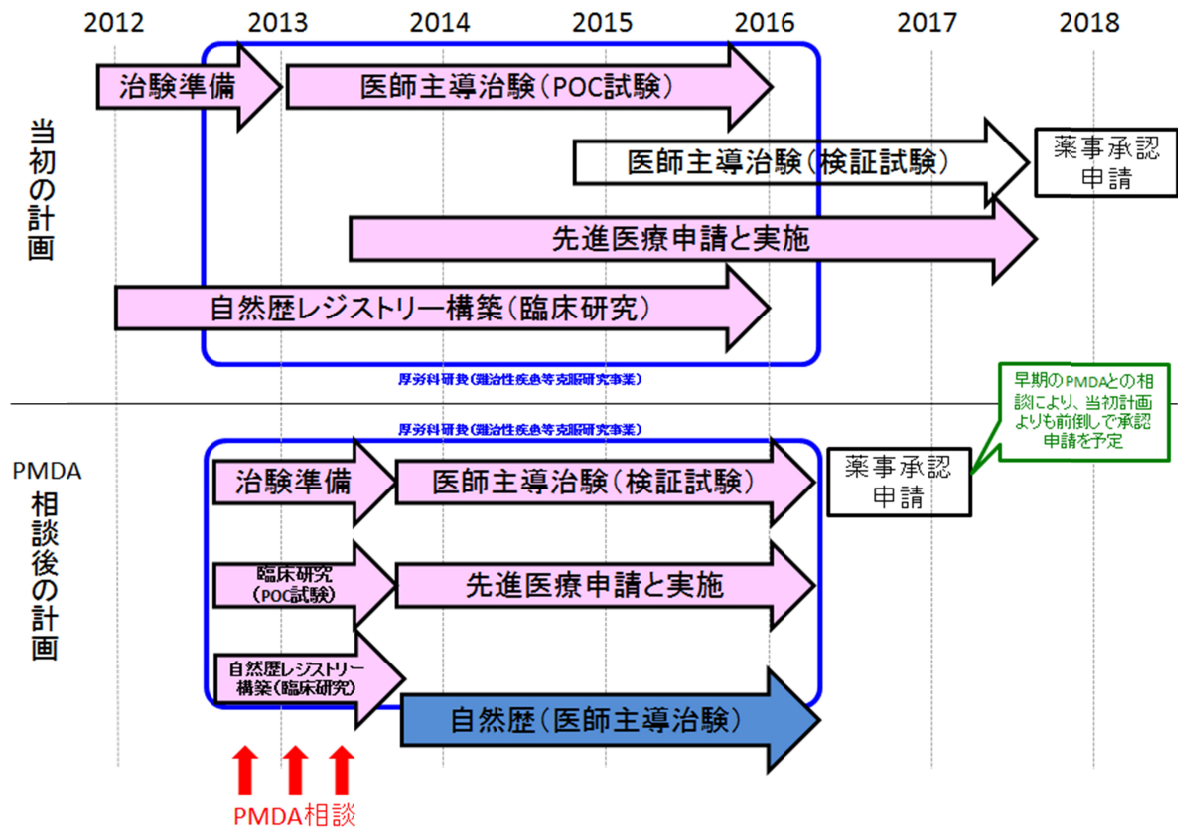


図2 治験実施体制

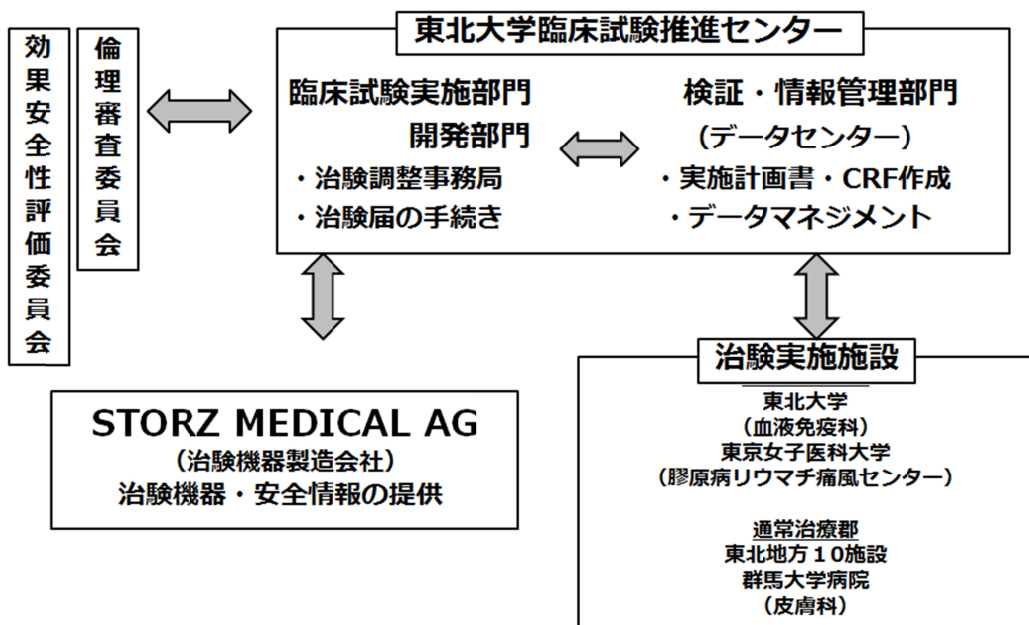


図1 POC試験 患者背景

| | |
|--------------|-------------------|
| 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

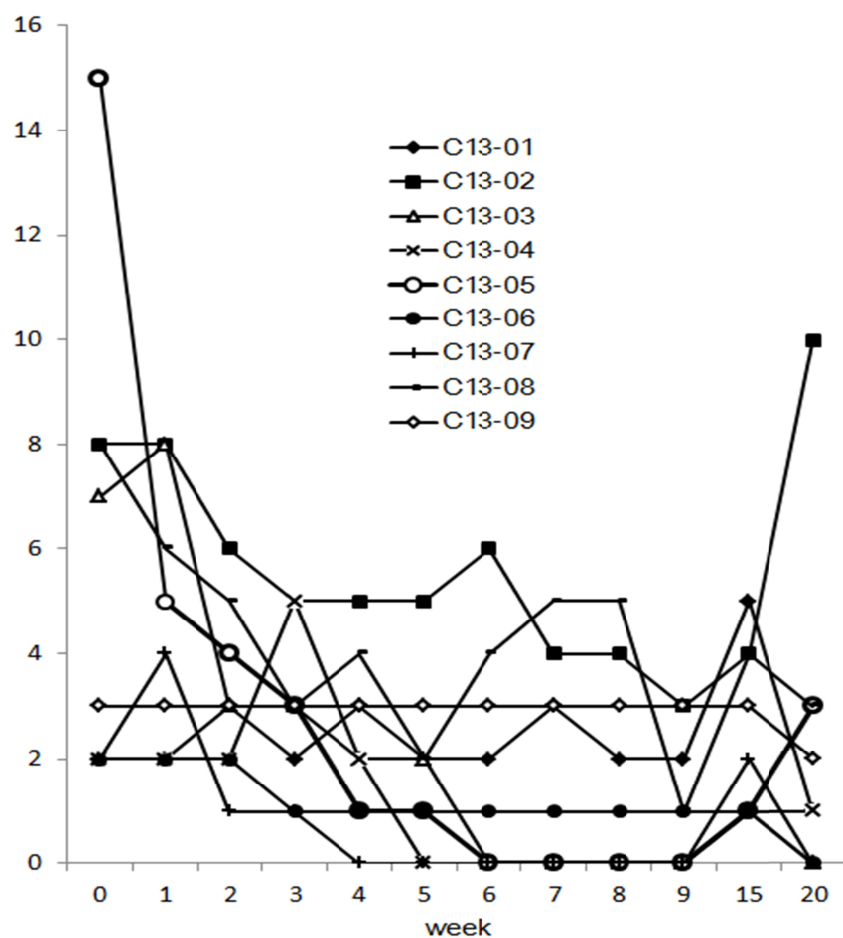
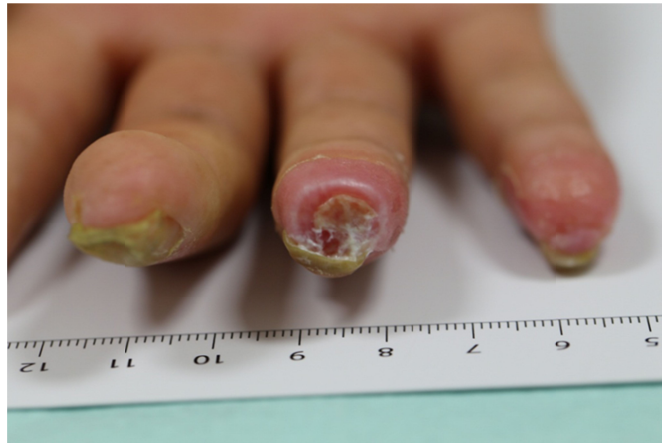


図3 大きい潰瘍の縮小効果

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

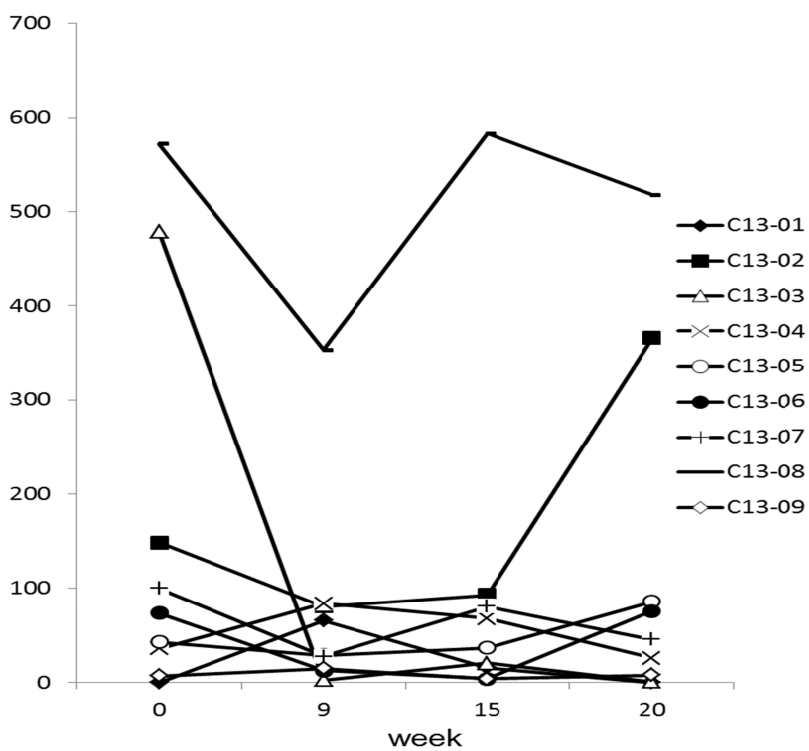


図5 自然歴レジストリー登録患者背景

| 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

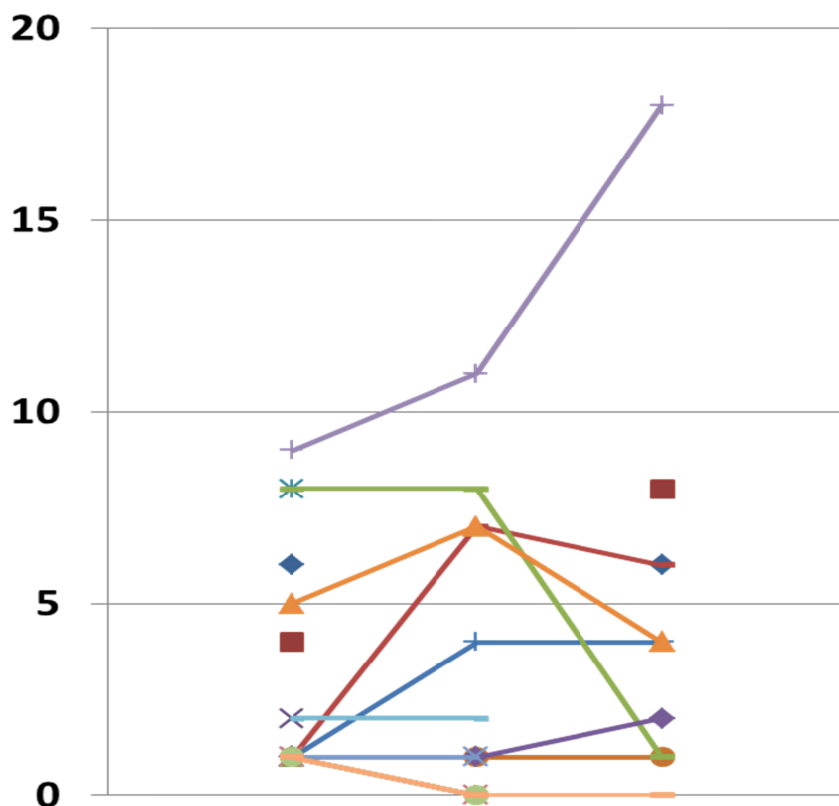


図7 自然歴レジストリー 痛みに関する VAS の変化

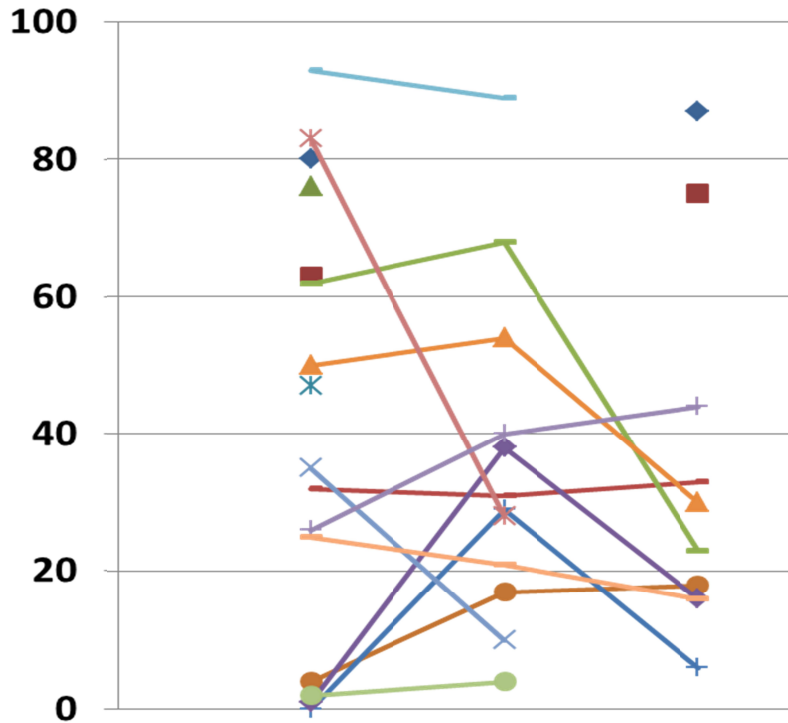


図8 自然歴レジストリーと POC 試験における潰瘍改善速度の違い
(観察・治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数の平均値)

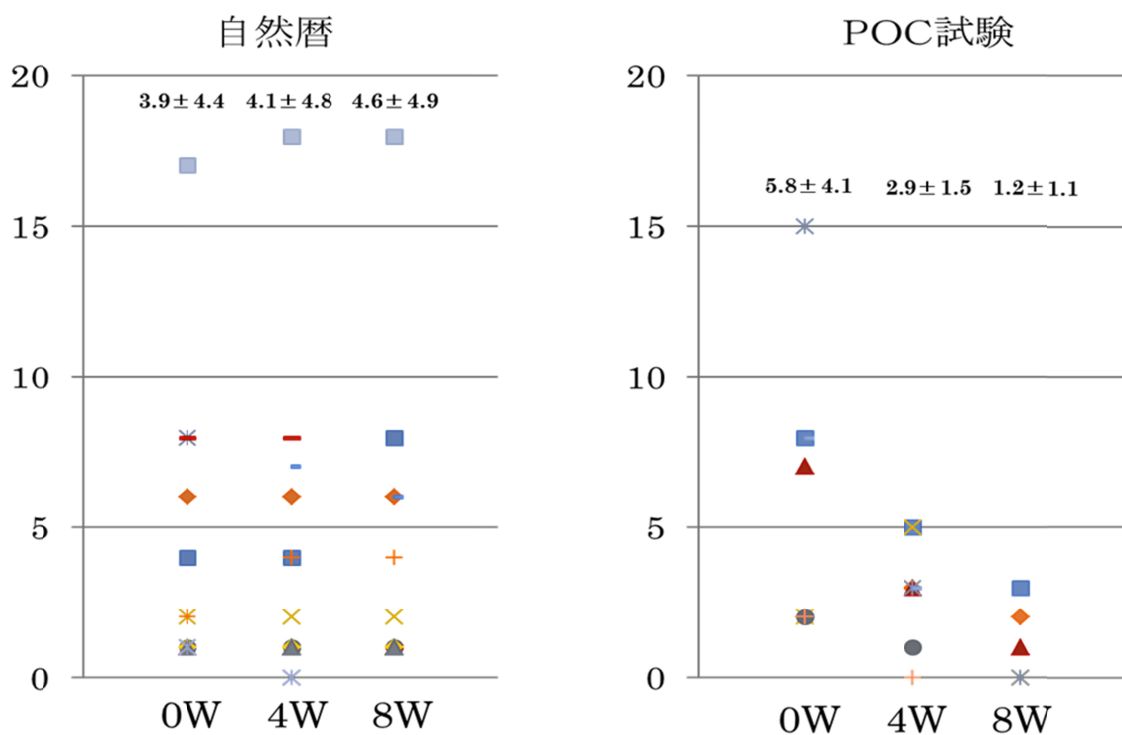


図9 治験進行状況のまとめ（含む平成26年度以降の予定）

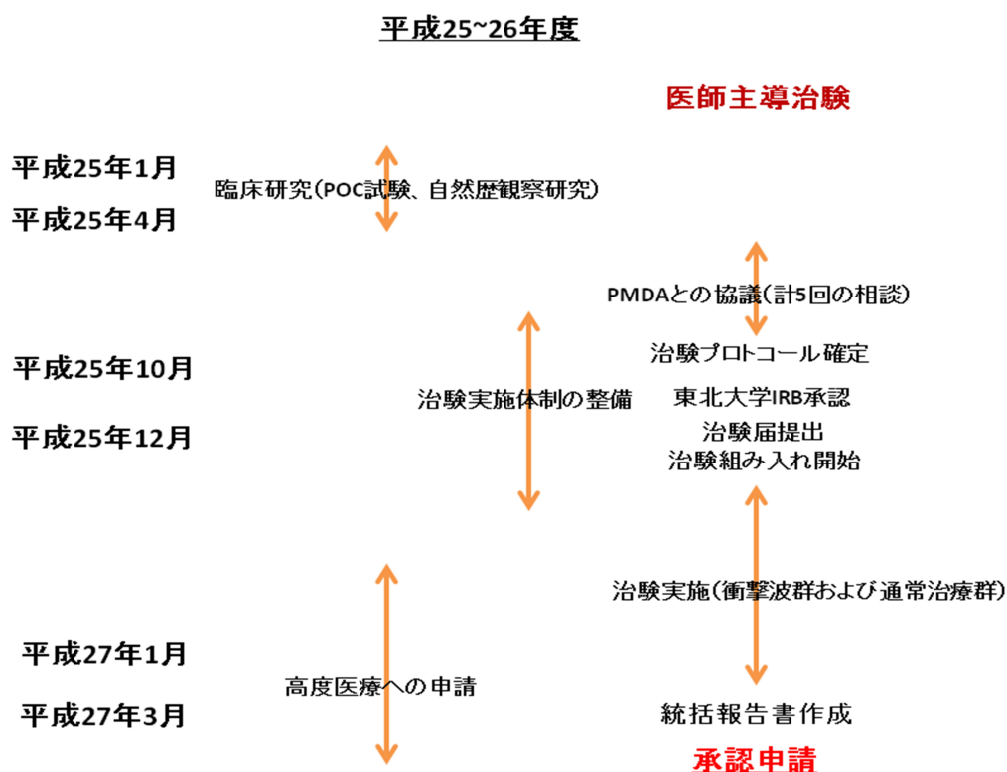
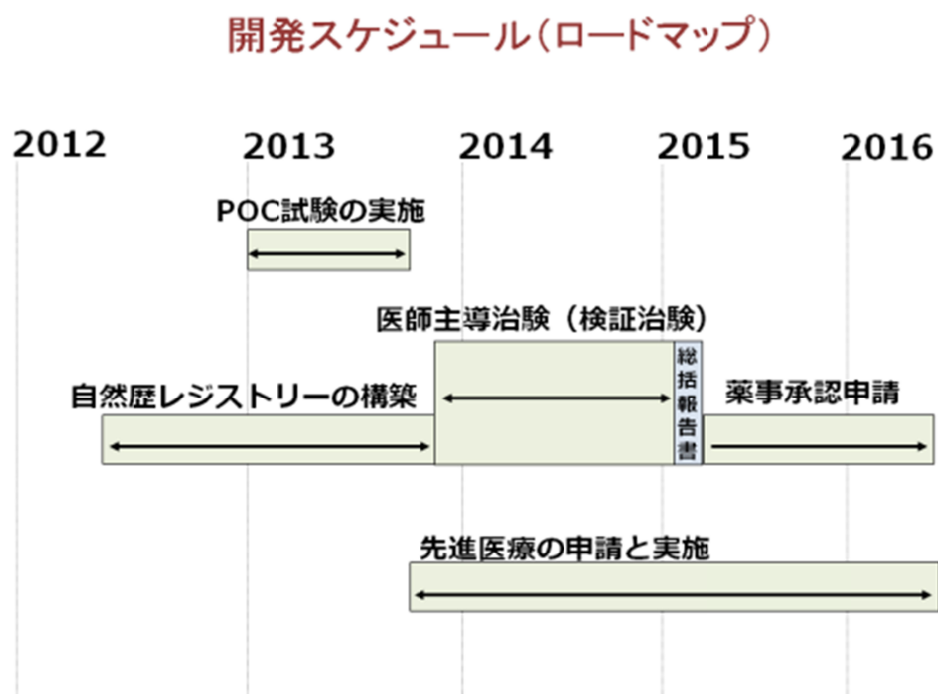


図10 本研究全体を通しての開発スケジュール



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 in comparison with systemic lupus erythematosus. **Modern Rheumatol** in

- press
4. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, [Kawaguchi Y](#), Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **PLOS One** in press
 5. Ichida H, [Kawaguchi Y](#), Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting with Erosive Arthritis: Association with Low Levels of Ferritin and IL-18. **Arthritis Res Care** in press
 6. Ota Y, [Kawaguchi Y](#), Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H. Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** 147:71-78, 2013
 7. Hanaoka M, Gono T, [Kawaguchi Y](#), Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, Kaneko H, Takagi K, Ichida H, Nitta K, Yamanaka H. Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. **Rheumatology** 52:2149-2157, 2013
 8. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, [Kawaguchi Y](#), Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **Mod Rheumatol** 23:1076-1084, 2013
 9. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, [Kawaguchi Y](#), Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. **Am J Hum Genet** 93:289-297, 2013
 10. Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, Tazaki J, Kinoshita H, Kimura A, Akizuki M, [Kawaguchi Y](#), Yamanaka H, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Mimori T, Matsuda F. Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. **Rheumatology** 52:1769-1774, 2013
 11. Terao C, Ohmura K, [Kawaguchi Y](#), Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.

- Arthritis Rheum** 65:472-480, 2013
12. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M. Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. **Mod Rheumatol** 23:71-80, 2013
 13. Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. **Mod Rheumatol** 23:200-202, 2013

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当無

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】欧文

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|---------------------|-----|-----------|------|
| Ota Y, Kawaguchi Y , Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H | Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis. | Clinical Immunology | 147 | 71-78 | 2013 |
| Katsumata Y, Kawaguchi Y , Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M | Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. | Modern Rheumatology | 23 | 71-80 | 2013 |
| Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y , Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, Kaneko H, Takagi K, Ichida H, Nitta K, Yamanaka H | Urinary free light chain kappa is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. | Rheumatology | 52 | 2149-2157 | 2013 |

【雑誌】和文

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|----------------------------|---------------------------|------|-------|---------|------|
| 浦田幸朋、石井智徳、張替秀郎、佐々木毅 その他12名 | 東北地方におけるB型肝炎再活性化前向き研究について | 最新医学 | 68(3) | 395-402 | 2013 |