

高度医療の名称	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
適応症	コレステロール塞栓症 (CCE)
内容	<p>(先進性)</p> <p>コレステロール塞栓症の生命予後は不良とされており、欧米での死亡率は 21~81%と報告されている。主たる病像は急性進行性腎障害であり、救命し得た症例においても維持透析が必要になるか、もしくは高度の腎不全と他臓器にわたる障害が残る。従って、本症の治療目的は生命予後を改善させることに加え、さらに後遺症としての臓器障害をいかに軽減させるかという2点になる。また、腎臓に関しては透析を免れるか否かに加え、残された腎不全の程度を通常の治療で経過をみた場合と比べ、より軽くさせ、透析導入までの腎生存期間を延長させることも重要である。</p> <p>国内では、論文、学会におけるコレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の症例報告から、安全性・有効性を示すことが報告されている。一方、海外における報告は、これまでには認められていない。</p> <p>血液浄化療法を行うことにより、上述した目的が達せられると我々は考えており、それを証明する為にこの研究を行いたい。</p> <p>(概要)</p> <p>動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、他臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15 を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。</p> <p>(効果)</p> <p>インターベンションを契機として発症した CCE35 例のうちステロイドなどの薬物治療を行った 15 例と薬物治療に加え血液浄化療法を行った 20 例とを後ろ向きに調査した。両群での背景因子には特別の有意差を認めていない。透析導入率は血液浄化療法併用群2例(10%)に対し、薬物治療群は6例(40%)で統計的にも有意であった(p=0.046)。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>一症例あたりの費用:約 94 万円</p> <p>注:治療デバイスは株式会社カネカが負担し、血液浄化療法に使用する薬剤、臨床検査に関わる保険適用外の臨床検査費用等は財団法人宮城県腎臓協会の研究費を用いるため、患者負担はありません。</p>
申請医療機関	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
協力医療機関	なし

【別添】「コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

(1) 選択基準

以下の(i)～(iv)を全て満たす患者を対象とする。

- (i) 同意取得時から遡り、24 週以内に血管内操作、血管外科的手術を施行した。
- (ii) 下記の a～c の全ての臨床症状を示しコレステロール塞栓症(CCE)と診断された、あるいは生検(皮膚生検、腎生検)により CCE と診断された。
 - a. 数週間から数ヶ月の経過で急速に腎機能障害が進行している^{注1}。(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)
- (iii) 同意取得時に 20 歳以上、85 歳以下である。

〈高齢者を入れる理由〉

本臨床研究が対象とする症例は、高齢であることが危険因子の一つとなっており、仙台社会保険病院における CCE 症例(49 例)の平均年齢は、67.0±7.6 歳(75 歳以上: 29%(14 例/49 例)、最高齢:83 歳)である。

また、国内における CCE 症例の年齢は、平均 69±7 歳(75 歳以上:16%(4 例/25 例)、JACC 2003; 42:211-6)、平均 71±8 歳(75 歳以上:30%(3 例/10 例)、最高齢:86 歳、Circ J 2010; 74: 51-58)等の報告がある。

以上の背景をもとに、本臨床研究の登録期間内に対象患者を集めるため、高齢者(85 歳以下)を加えた。

- (iv) 本人あるいは代諾者が本臨床研究の内容を理解し、文書同意が得られた。

(2) 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外する。

- (i) 抗凝固薬(メシル酸ナファモスタット)の投与が禁忌である。
- (ii) 重症の心不全、急性心筋梗塞、重症の不整脈、急性脳卒中、または重症の管理困難な高血圧又は低血圧などを有し、実施責任医師、または分担医師が血液浄化療法の実施が困難と判断した。
- (iii) 同意取得時の体重が 40 kg 以下である。
- (iv) 血液浄化療法に対してアレルギーの既往症や過敏反応の経験がある。
- (v) アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE 阻害薬)の休薬ができない。
- (vi) CCE の治療に使用する薬物(副腎皮質ステロイド薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬等)の投与が禁忌とされる疾患を有する。
- (vii) 同意取得時に、他の臨床研究または治験に参加している。
- (viii) 維持血液透析患者である。
- (ix) その他、実施責任医師、または分担医師が臨床研究の対象として不適切と判断した。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 今回先進技術として 35 症例について行われる結果が、これまでの論文で発表された薬物療法のみでの結果を有意に優っていることが必須条件になると思われる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 否 コメント:

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

平成 24 年 7 月 27 日

「コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法（高度医療整理番号043）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法	
適応症：コレステロール塞栓症（CCE）	
内容： （先進性） コレステロール塞栓症の生命予後は不良とされており、欧米での死亡率は21～81%と報告されている。主たる病像は急性進行性腎障害であり、救命し得た症例においても維持透析が必要になるか、もしくは高度の腎不全と多臓器にわたる障害が残る。従って、本症の治療目的は生命予後を改善させることに加え、さらに後遺症としての臓器障害をいかに軽減させるかという2点になる。また、腎臓に関しては透析を免れるか否かに加え、残された腎不全の程度を通常の治療で経過をみた場合と比べ、より軽くさせ、透析導入までの腎生存期間を延長させることも重要である。 国内では、論文、学会におけるコレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の症例報告から、安全性・有効性を示すことが報告されている。一方、海外における報告は、これまでには認められていない。 血液浄化療法を行うことにより、上述した目的が達せられると我々は考えており、それを証明するためにこの研究を行いたい。	
（概要） 動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、多臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。	
（効果） インターベンションを契機として発症したCCE 35例のうちステロイドなどの薬物治療を行った15例と薬物治療に加え血液浄化療法を行った20例とを後ろ向きに調査した。両群での背景因子には特別の有意差を認めていない。透析導入率は血液浄化療法併用群2例（10%）に対し、薬物治療群は6例（40%）で統計的にも有意であった（ $p=0.046$ ）。	
（高度医療に係る費用） 一症例当たりの費用：約94万円 注：治療デバイスは株式会社カネカが負担し、血液浄化療法に使用する薬剤、臨床検査に関わる保険適用外の臨床検査費用等は財団法人 宮城県腎臓協会の研究費を用いるため、患者負担はありません。	
申請医療機関	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年5月21日(水) 16:30～17:40
(第31回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第31回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第31回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 043)

評価委員 主担当：山本
副担当：林 副担当：田島 技術委員：一色

高度医療の名称	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法
申請医療機関の名称	社団法人 全国社会保険協会連合会 仙台社会保険病院
医療技術の概要	動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、多臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能障害を示した患者を対象とし、リポソームLA-15を用いた血液浄化療法と薬物治療の併用により、腎機能を改善させられるかを検証する。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施医療機関の体制について、特に問題はない。対象疾患の治療経験も十分有していると思われる。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施医療機関の体制について、特に問題はない。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 患者相談の対応は整備されている。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 研究計画書の上記項目についての疑問点について回答が得られ、適と判断した。ただし、本申請研究の研究デザインは対照のない血液浄化療法単群試験であり、2007年に発表された後ろ向き研究と同様に、薬物療法のみでのヒストリカル・コントロールとするものである。そのため、研究計画書「研究背景」の最終行で申請者が述べる「しかし、それぞれの治療方法を前向きで比較した報告がないため、血液浄化療法を併用することがどの程度有効なのか正確にわかっていない。」といった状況について、本申請研究からは答えることはできない。評価者らは、対照群を設ける、ベストメディカル治療不応例を対象とする、高度医療としての研究ではなく治験を行う等の代替案について質問したが、申請者はいずれも否定的なものであった。既存情報を前向き研究で確認することが、高度医療の試験において意義があり倫理的観点から妥当と判断されるのであれば、プロトコールは適とする。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例	予定試験期間	3 年 6 ヶ月	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
特になし				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				
<p>研究デザインが非対照単群試験であるため、本治療方法の有効性を十分検証できるかについて、担当委員より申請者の考え方を確認したが、デザイン変更はなかった。対象疾患が腎不全に至る重篤な疾患であること、患者数がかなり少なく症例集積があまり見込めないこと、現時点で標準治療といえるものがなく、既存治療の有効性も確立していないこと、本試験が医療機器の有効性を検討する目的であることなどを考え合わせ、現時点の研究計画で「適」とした。</p>				

高度医療 043 に対する第 31 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 6 月 18 日

高度医療技術名：コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

説明文書

「1 回の治療で約 3 リットルの血漿を浄化し、所要時間は 2～3 時間程度です。」と記載されているが、1 度に 3 リットルの血漿が体外で処理されるという誤解を与える可能性があるため、「透析の総時間 2～3 時間かけて合計約 3 リットルの血漿を浄化する。」など、患者によりわかりやすい説明となるよう記載を変更すること。

(回答)

説明文書「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について」の血液浄化療法の説明（該当箇所）の記載を以下の通り変更致しました（下線部分）。また、第 31 回高度医療評価会議にて、血液浄化療法の処理量についてご質問頂きましたので、括弧書きで補足説明を加えました。

「3. 今回の臨床研究で使用していただく医療機器について

リポソーパーカラムは 2 本用意されており、一方が飽和して吸着力が低下する前に、自動的にカラムを他方に切替え、その間に使用済みカラムは再生されません。治療は 2～3 時間かけて、合計約 3 リットルの血漿を循環し、浄化します。
（体重 65kg の人の全血漿量は約 3 リットルです。治療では、ほぼ全血漿量に当たる血漿を処理しますが、実際には、患者様の体重や状態で調節を行います。）
治療は、最大 6 回実施します。」

コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究 (試験デザイン：単群前向き介入多施設共同研究)

コレステロール塞栓症(CCE)は大動脈プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢の小動脈に塞栓症を起し、腎機能障害などの重篤な障害が発生する疾患である。ステロイド治療が奏功する場合があるなどのことから、発症機序に炎症も関与すると考えられている。

本研究は、炎症抑制効果も報告されているリポソバーLA-15を用いた血液浄化療法とステロイドなどの薬剤の併用治療のCCEに対する有効性を確認することを目的としている。

コレステロール塞栓症(CCE)

血管内操作、血管外科的手術を受け、CCEによる腎機能低下と診断された患者



薬物治療 + 血液浄化療法 (3~6回/月)

症例数：35例

主要評価項目：透析導入率

試験期間：3年6ヶ月

(登録期間：3年、フォローアップ：6ヶ月)

高度医療技術：血液浄化療法

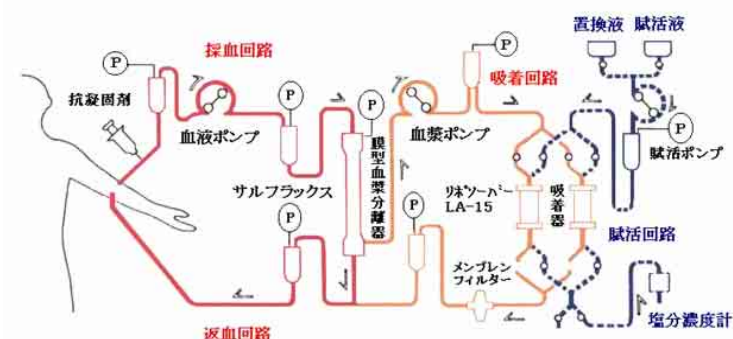
リポソバーLA-15システムを用いて、体外循環による血液浄化療法を施行する。

リポソバーLA-15システムについて

心血管疾患の原因となるLDL等のリポ蛋白を吸着除去します。さらに、炎症性サイトカインやフィブリノーゲン等を吸着することも報告されています。

適用疾患

- 家族性高コレステロール血症(1回/1週あるいは2週、継続)
- 閉塞性動脈硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に10回まで)
- 巣状系球体硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に12回まで)



リポソバーLA-15を2本使用し、吸着、賦活を交互に繰り返すことにより、連続して血漿処理が可能である。

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名:リポソーバー LA-15

適応疾患:コレステロール塞栓症による腎機能低下ならびに下肢壊疽

