



既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍の 治療における活性化 PRP と 非活性化 PRP の臨床効果の比較検討

東京医科大学 形成外科学分野 主任教授

松村 一

● 要旨

多血小板血漿療法 (Platelet-Rich Plasma : PRP 療法) は血小板に含まれる各種成長因子の作用により、創傷治癒を促進させる治療である。PRP 療法には、PRP にトロンビン、塩化カルシウムを添加することで、血小板から成長因子を強制的に放出させ、高濃度の成長因子を作用させる「活性化 PRP」療法と、薬剤による活性化を行わない「非活性化 PRP」療法があるが、難治性皮膚潰瘍に対する両者の臨床効果の比較研究は十分に行われていない。本報告では、日本で糖尿病性潰瘍に適応可能な PRP 療法の臨床試験成績を基に、活性化 PRP と非活性化 PRP の臨床効果の比較を行った。結果として、活性化 PRP は非活性化 PRP に比べて治癒率が高く、治癒に至る期間は短かった。糖尿病性潰瘍は感染による重症化により、下肢切断に至る可能性があるため、速やかな潰瘍の上皮化が必要であることから、薬剤により活性化した PRP を用いた PRP 療法は糖尿病性潰瘍に対する有用な治療選択肢と考えられる。

1. はじめに

1-1. PRP の概略

多血小板血漿療法 (Platelet-Rich Plasma : PRP 療法) は、再生医療の一つとして臨床応用されている。整形外科領域では腱・靭帯の再生、変形性膝関節症の治療、歯科領域では歯周組織の再生、形成外科・皮膚科領域では難治性皮膚潰瘍や脱毛治療といったように幅広い領域でその可能性が検討されている。

PRP は、末梢血を遠心分離して得られる血小板を豊富に含んだ血漿分画であり、末梢血を上回る血小板を有している¹⁾。血小板の α 顆粒の中には PDGF (platelet derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), EGF (epidermal growth factor) 等の創傷治癒を促進させる成長因子が含まれている²⁾。創傷治癒とは、損傷した組織が細胞増殖を主体とした組織反応によって再生または

修復される過程 (「炎症期」, 「増殖期」, 「成熟期・再構築期」) であり、それぞれの段階で様々な成長因子やサイトカイン (TGF- α , β , EGF, PDGF, FGF (fibroblast growth factor), TNF (tumor necrosis factor) - α , IL (interleukin) -1,2,6 等) が関与している³⁾。難治性皮膚潰瘍では各種細胞の機能障害や基礎疾患などによる炎症環境により、各種成長因子の産生が低下することが、創傷治癒の遅延要因の一つと考えられている⁴⁾。PRP は創傷内に成長因子を補給することで、創傷治癒の機転のスイッチを入れ、創傷治癒を促進させる役割を有する。また、成長因子の作用に加えて、PRP 中のフィブリン網が組織再生の足場としての役割を果たす⁵⁾。

難治性皮膚潰瘍の治療コンセプトである TIMERS⁶⁾ では、4 週間の標準治療で改善が得られない場合に行う Advanced therapy の一つとして PRP 療法が推奨され、米国では、難治性皮膚潰瘍治療の一部として外来で PRP 療法が一般的に施行されている。また、日本でも、形成外科診療ガイド

表1 PRPの調製方法

PRP調製機器	採血量	遠心分離	PRP量	血小板濃縮率
A	20 ml	2回遠心 (200 g × 15分, 1200 g × 15分)	2 ml	—
B	26 ml, 52 ml	1回遠心 (3200 rpm × 15分)	3 ml, 6 ml	約6～9倍
C	55 ml	2回遠心 (3200 rpm × 15分, 2000 rpm × 2分)	2.5 ml	—
D	30～32 ml	2回遠心 (3200 rpm × 4分, 3300 rpm × 3分)	1～5 ml	約9倍
E	18 ml	2回遠心 (600 g × 7分, 2000 g × 5分)	—	約3倍
F	15 ml	1回遠心 (1500 rpm × 5分)	4～7 ml	約2～3倍
G	27 ml, 54 ml	1回遠心 (— × 1分)	3 ml, 6 ml	約8倍
H	30～60 ml	2回遠心 (—)	3～10 ml	血小板濃縮率は設定可能
I	5 ml, 10 ml	1回遠心 (4236 g × 30秒)	3～6 ml	約1.3倍

ライン⁷⁾, 重症化予防のための足病診療ガイドライン⁸⁾において難治性皮膚潰瘍に対する治療の一つとしてPRP療法があげられている。

PRPは、一般的にクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として患者から採取した血液の遠心分離を行い、採取する。遠心分離には1回遠心分離法 (single spin) と2回遠心分離法 (double spin) があり、それぞれ回転条件、遠心時間によって、血小板濃縮率が異なる。一般的にsingle spinでは血小板濃縮率は高くないが均一な血小板濃縮率が得られ、手間が少なくといった特徴があり、double spinは手間と時間がかかるが、血小板濃縮率は高くなる⁹⁾。

PRPのメカニズムにおいて、血小板は重要な要素である。*in vitro*では、PRPの血小板濃度に対する生体反応はベルシェイプを示すと報告されており¹⁰⁾¹¹⁾, 高すぎる血小板濃度は細胞増殖にネガティブな影響を与える。臨床応用に際しては、PRPに含まれる血小板数は100万個/ulまたは血小板濃縮率として約5倍が望ましいという報告もあるが¹⁾, 低濃度の血小板濃縮率 (約1.3倍) でも難治性皮膚潰瘍に対する臨床効果が報告されており¹²⁾¹³⁾, 治療効果に対する最適なPRPの血小板数および血小板濃縮率について、一定のコンセンサスは得られていない。現在、様々なPRPの調製機器が市販されているが、調製機器によって遠心力、遠心時間、遠心の回数等が異なり、それぞれの調製機器でPRPの組成 (血小板濃縮率) が異なる (表1)。したがって、難治性皮膚潰瘍に対する有効性および安全性に対する評価は、個々の機器で調製されたPRPでの評価が重要と考えられる。

1-2. 活性化PRPと非活性化PRPの現状の知見

難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法では、PRPに塩化カルシウム、トロンビンを添加することでPRPを活性化する方法がある。PRPを活性化することで血小板の α 顆粒から強制的に各種成長因子を放出させ、創部により高い濃度の成長因子を誘導することができる¹⁴⁾。難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法では、活性化したPRP療法を行うことを推奨する報告は多い¹⁵⁾¹⁶⁾。難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法と標準治療の有効性を比較したシステマティックレビュー¹⁷⁾の中で、活性化PRPと非活性化PRPの有効性も評価され、糖尿病性潰瘍では活性化PRPの創傷面積縮小 (−1.85 cm² 95%信頼区間: −3.03 ~ −0.67) は、非活性化PRPの創傷面積縮小 (−0.10 cm² 95%信頼区間: −0.15 ~ −0.06) より大きかったと報告されている。しかし、その他に薬剤による活性化PRPと非活性化PRPの治療効果を比較した臨床研究報告はほとんどなく、十分な検証はなされていない。

2. 本邦で適応可能な難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法について

2-1. J003-4 多血小板血漿処置

J003-4 多血小板血漿処置は先進医療での臨床試験を経て2020年4月に医療技術として保険収載され、「トラフェルミン (遺伝子組換え) を用いた治療または局所陰圧閉鎖処置を28日以上行っても効果が得られない難治性皮膚潰瘍」に対して保険請求が可能である。なお、PRPは第三種の再生医療に該当するため、再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (以下、再生医療等安全性確保法) に従う必

表2 試験概要

	治験 (活性化 PRP) 糖尿病性潰瘍患者を対象とした TKKT01 の 一般臨床試験 (UMIN000035042)	先進医療 (非活性化 PRP) 多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療 (UMIN000023969)
対象患者	糖尿病性潰瘍患者 4週間以上、既存治療 (医薬品、創傷被覆剤) を行っても創傷面積縮小傾向を認めない創傷 (創傷面積縮小率 50%未満)	褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍患者 28日以上 of 常法的保存療法 (FGF-2療法, 陰 圧閉鎖療法) を行い, 創傷面積が保存療法開始 前に比べ拡大するか, 創の縮小を認めるも上皮 化に至らない潰瘍
投与期間・方法	最長 8 週間 (2 回 / 週)	最長 8 週間 (1 回 / 週)
PRP 調製方法	1 回遠心 毎回採血し PRP を調製 薬剤による PRP 活性化あり (塩化カルシウム, トロンビン)	2 回遠心 1 回の採血で 4 回投与分の PRP を調製 薬剤による PRP 活性化なし
実施症例 (解析対象)	54 例 (47 例)	23 例 (22 例)
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 最終評価時の創半径縮小率が 50%以上となっ た症例 (有効例) の割合 達成基準: 有効例の割合が 60%以上 副次評価項目 (1) 最終評価時の創面積縮小率 (2) 最終評価時の創体積縮小率 (3) 対象創部位の長径の推移 (4) 対象創部位の創傷スコア (医師評価, 第三者評価) (5) 二次治癒または比較的簡単な手術手技 (植 皮・縫合等) による閉鎖が可能と判断され るまでの期間 (医師評価, 第三者評価) 	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 PRP 治療期間の最終来院時の面積縮小割合が 50%を超えた症例を奏効と定義し, 奏効割合 を算出した 副次評価項目 PRP 治療期間の最終来院時の潰瘍面積縮小率
安全性	有害事象および不具合の発現率	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 (1) 有害事象の分類 (2) 発生頻度および発生割合

要がある。J003-4 多血小板血漿処置は、各社から販売されている PRP の調製機器を用いて行う治療であり、薬剤による PRP の活性化は含まない PRP 療法である。当該 PRP 療法は 1 回の採血で調製した PRP を 4 分割し、凍結保管した上で週 1 回投与となる。

2-2. PRP の創傷治療システム (オートロジェルシステム[®])

PRP の創傷治療システム (オートロジェルシステム[®]) は 2022 年 11 月に医療機器として薬事承認された (米国でも承認済)。当該機器は治験¹⁸⁾¹⁹⁾ が実施され、「既存治療が奏効しない創傷に対する、自己多血小板血漿ゲルを用いた創傷治癒の促進」の薬事承認を有している。PRP は一般的に第三種の

再生医療に該当するが、厚生労働省から発出された通知※により、薬事承認の範囲で当該機器を用いた PRP 療法を行う場合、再生医療等安全性確保法による規制の対象外とされている。当該機器による PRP 療法は、つど採血、PRP 調製、塩化カルシウム、トロンビンによる PRP の活性化を行い、週 2 回投与が目安となる。

※医薬品医療機器等法下で適応症を含む承認を取得した医療機器で調製された細胞加工物を用いる再生医療等技術の取扱いについて (医政研発 1005 第 1 号 令和 4 年 10 月 5 日)

2-3. 本邦で適応可能な薬剤による活性化 PRP と非活性化 PRP の臨床成績の比較

J003-4 先進医療の総括報告書〔以下、先進医療

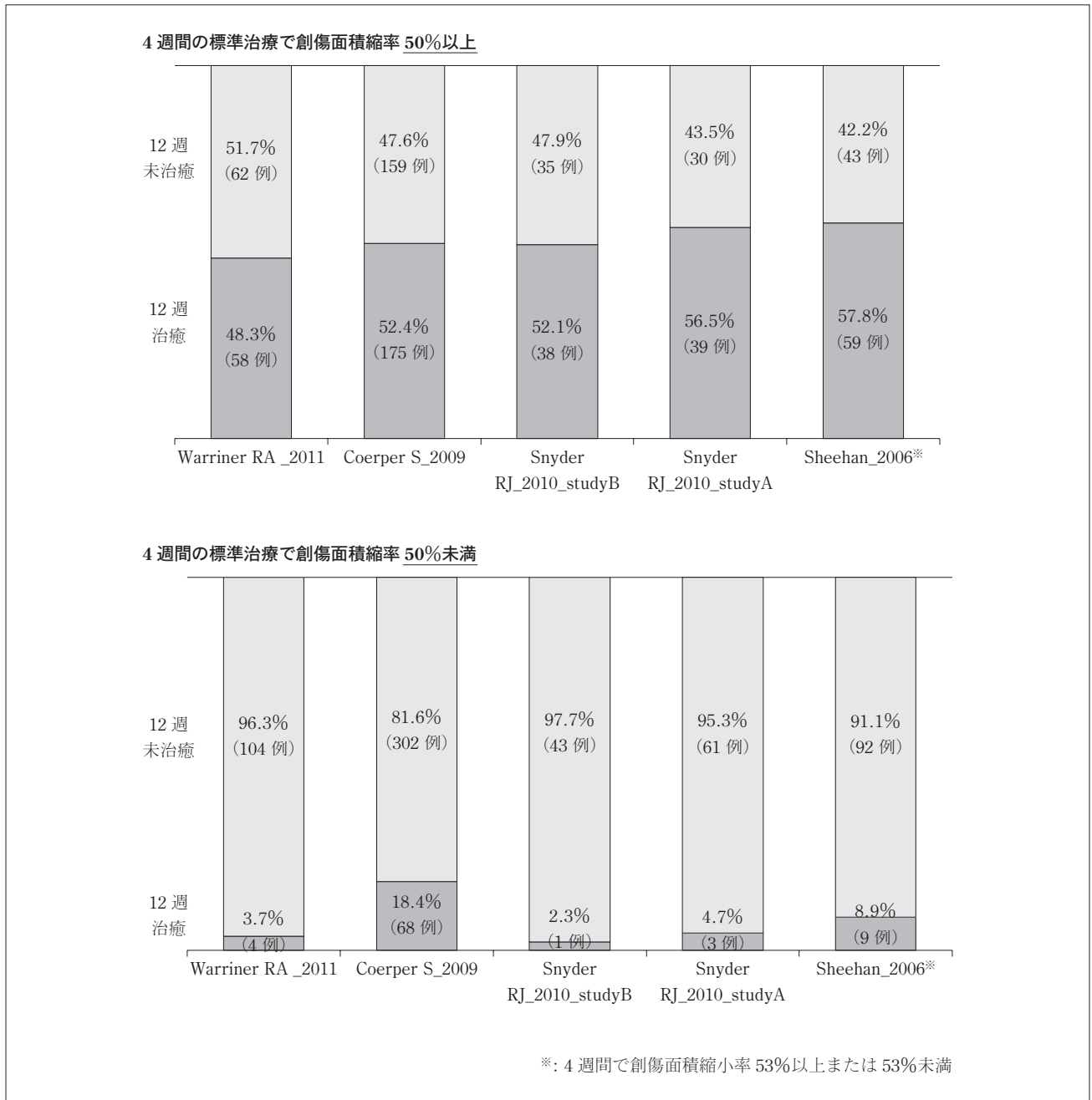


図1 糖尿病性潰瘍の4週の創傷面積の変動と12週の治癒率に関する臨床試験報告^{22)~25)}

(非活性化PRP)]とオートロジェルシステム[®]の治験総括報告書〔以下、治験(活性化PRP)]を情報公開請求等により入手し、両試験の臨床成績の比較・分析を行った。

(1) 試験概要について

両試験概要の主な差異として、治験(活性化PRP)は糖尿病性潰瘍を対象とし、先進医療(非活性化PRP)は褥瘡を含む難治性皮膚潰瘍を対象としていた(表2, 選択・除外基準は付表1参照)。代表的な難治性皮膚潰瘍は糖尿病性潰瘍, 褥瘡, 静

脈うっ滞性潰瘍であり、「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標」²⁰⁾では、これらの疾患の創傷治癒過程は同等とみなされている。難治性皮膚潰瘍の標準治療に対する12週の治癒率を比較したシステムティックレビュー²¹⁾では糖尿病性潰瘍の治癒率が30.5%, 褥瘡が29.6%, 静脈うっ滞性潰瘍が44.1%と報告されており、治験(活性化PRP)は糖尿病性潰瘍のみが対象であることから、比較的難治な皮膚潰瘍を対象としていたと考えられる。

表3 患者背景

		治験 (活性化 PRP)	先進医療 (非活性化 PRP)
性別	男性	30 (63.8%)	12 (52.2%)
	女性	17 (36.2%)	11 (47.8%)
年齢 (歳)	n (%)	47 (100%)	23 (100%)
	平均 ± 標準偏差	63.3 ± 10.20	61.6 ± 15.0
	最小値 - 中央値 - 最大値	37-63.0-89	32-63.0-87
身長 (cm)	n (%)	47 (100%)	22 (95.7%)
	平均 ± 標準偏差	165.26 ± 11.728	159.97 ± 14.01
	最小値 - 中央値 - 最大値	131.5-165.00-186.4	132.8-158.95-184.0
体重 (kg)	n (%)	47 (100%)	23 (100%)
	平均 ± 標準偏差	72.74 ± 22.821	60.60 ± 16.73
	最小値 - 中央値 - 最大値	42.9-72.00-158.7	36.0-61.60-107.0
区分	入院	20 (42.6%)	11 (47.8%)
	外来	20 (42.6%)	12 (52.2%)
	入院 ↔ 外来	7 (14.9%)	—
既往歴の有無	無	23 (48.9%)	9 (39.1%)
	有	24 (51.1%)	14 (60.9%)
合併症の有無	無	0 (0%)	3 (13.0%)
	有	47 (100%)	20 (87.0%)
細菌検査の有無	無	—	15 (65.2%)
	有	—	8 (34.8%)
対象疾患	n (%)	47 (100%)	23 (100%)
		糖尿病性潰瘍	難治性皮膚潰瘍
創傷面積 (cm ²)	n (%)	47 (100%)	22 (100%)
	平均 ± 標準偏差	3.05 ± 2.76	12.51 ± 18.49
	最小値 - 中央値 - 最大値	0.30-1.837-12.51	0.34-5.48-79.64

また、4週間の標準治療で50%以上の創傷面積が改善しない患者は、その後の治療を継続しても治癒しにくいことが各種臨床試験で報告されている。具体的には、4週間の標準治療で創傷面積縮小率が50%以上の患者の12週時の治癒率は48.3～57.8%、50%未満の患者の治癒率は2.3～18.4%と報告されている(図1)^{22)～25)}。このような背景から「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標」²⁰⁾では、適切な標準療法を実施し4週間経過しても、創傷面積の縮小率が50%未満の患者を臨床試験の対象とすることが推奨されている。治験(活性化PRP)は4週間の既存治療による創傷面積縮小率が50%未満の患者を対象としていた。先進医療(非活性化PRP)では、対象患者の創傷面積の変動に関する規定はなかった。

上記の差異はあるものの、両試験はいずれも単腕の多施設共同試験で、難治性皮膚潰瘍を対象とし、

PRPの治療期間も最長8週間、有効性も創傷面積等で評価されており、同じデザインの臨床試験であった。

(2) 対象患者について

一般的に患者背景に大きな差異はなかったが、患者のベースラインの創傷面積は、先進医療(非活性化PRP)が治験(活性化PRP)より大きい傾向が認められた(表3)。

(3) 有効性および安全性の結果

有効性は、面積縮小率50%以上、75%以上、治癒の割合、最終時の面積縮小率はいずれも治験(活性化PRP)のほうが治療成績は良好であった(表4)。安全性は両試験ともに因果関係がある有害事象は認められず同様であった。

(4) 部分集団(ベースライン創傷面積～25 cm²)の結果

難治性皮膚潰瘍の評価においては、日欧米のガイ

表4 有効性および安全性の結果

		治験 (活性化 PRP)	先進医療 (非活性化 PRP)
実施例 (有効性の解析対象)		54 例 (47 例)	23 例 (22 例)
有効性	面積縮小率が 50%以上の症例の割合	87.2% (41 例 /47 例)	72.7% (16 例 /22 例)
	面積縮小率が 75%以上の症例の割合*	80.9% (38 例 /47 例)	54.5% (12 例 /22 例)
	最終時の面積縮小率 平均値 (中央値)	72.8% (100.0%)	66.4% (77.7%)
	治癒の割合	57.4% (27 例 /47 例)	18.2% (4 例 /22 例)
安全性	有害事象発現率	59.3% (32 例 /54 例)	34.8% (8/23 症例)
	重篤な有害事象発現例	6 例 因果関係がある有害事象なし 不具合 3 件	2 例 因果関係がある有害事象なし

* : 治験 (活性化 PRP) の主要評価項目である創半径縮小率 50%に相当
半径 : $r \rightarrow 0.5r$ 面積 : $\pi r^2 \rightarrow 0.25\pi r^2$ ($0.5r \times 0.5r \times \pi$)

ドライン²⁰⁾²⁶⁾²⁷⁾で治癒が最も重要な評価指標と考えられている。両試験の治癒率は、治験 (活性化 PRP) では 57.4%、先進医療 (非活性化 PRP) 18.2%であった。ただし、患者背景からベースラインの創傷面積は両試験での差が大きく、治験 (活性化 PRP) では、 $3.05 \pm 2.76 \text{ cm}^2$ 、先進医療 (非活性化 PRP) では $12.51 \pm 18.49 \text{ cm}^2$ であった。ベースラインの創傷面積は、治療効果 (創傷面積の推移、縮小率) に影響するという報告もあるため²⁸⁾、創傷面積を治験 (活性化 PRP) の組み入れ患者 (~ 25 cm^2) と同様の集団で比較を行ったところ、治癒率は治験 (活性化 PRP) が 57.4% (95%信頼区間 : 43.3 - 71.6)、先進医療 (非活性化 PRP) が 22.2% (95%信頼区間 : 3.0 - 41.4) であり、治験 (活性化 PRP) の 95%信頼区間の下限は、先進医療 (非活性化 PRP) の 95%信頼区間の上限を上まわっていた (表 5)。また、ベースラインの創傷面積と治癒の関係においても、先進医療 (非活性化 PRP) は治験 (活性化 PRP) と比較してベースラインの創傷面積が小さい症例で治癒する傾向がみられた (図 2)。治癒に至るまでの期間を比較したところ、先進医療 (非活性化 PRP) の 8 週時点の治癒率 22.2% に至るのは、治験 (活性化 PRP) では 25 日目 (治癒率 : 21.3%) ~ 28 日目 (治癒率 : 29.8%) であり、治験 (活性化 PRP) のほうが治癒に至る期間が短い傾向であった (図 3)。

2 つの治療を比較する場合、一般的にランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial : RCT) に

よる比較が望ましいが、医療機器の臨床試験では盲検化が困難であり、比較試験では多くの症例数が必要になる。難治性皮膚潰瘍に対する臨床試験の実施については、「難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標」²⁰⁾において、「難治性創傷においては、組み入れ患者の背景の複雑性、個々の創傷の大きさ、部位、状態等の多様性を考慮して対象機器の有効性を示すために相当数の症例が必要となる。また、標準療法 (比較対照) 群に組み入れられる患者への倫理的配慮等から、RCT の実施が困難となる場合も想定される。」とあり、比較試験が難しいことが指摘されており、本邦では、難治性皮膚潰瘍に対する医療機器の比較試験は実施されていない。本研究は異なる試験同士の比較であるが、両試験はいずれも難治性皮膚潰瘍を対象とし、同じ投与期間、同じ評価方法で PRP 療法の治療効果を評価しており、両試験の比較には意義があるものと考えられる。本比較の結果からは、治験 (活性化 PRP) が先進医療 (非活性化 PRP) よりも治療成績が優れていることが示された。

(5) 治験 (活性化 PRP) が先進医療 (非活性化 PRP) より治療成績が良好であった要因

治験 (活性化 PRP) の治療成績が優れていた要因として、薬剤により PRP を活性化したことが考えられる。両試験で PRP の投与回数に違いがあるものの、ラットで治験の活性化 PRP と先進医療の非活性化 PRP を直接比較した非臨床試験の結果では、単回投与でも活性化 PRP が、非活性化 PRP よ

表5 有効性の結果 (部分集団: ベースライン創傷面積 ~ 25 cm²)

該当症例		治験 (活性化PRP)	先進医療 (非活性化PRP)
ベースライン面積 (cm ²) _ 平均 ± 標準偏差 最小 - 中央 - 最大		3.05 ± 2.76 0.30-1.837-12.51	5.35 ± 4.34 0.34-4.61-15.92
有効性	面積縮小率が50%以上の症例の割合 95%信頼区間	87.2% (41例/47例) 77.7-96.8	72.2% (13例/18例) 51.5-92.9
	面積縮小率が75%以上の症例の割合 95%信頼区間	80.9% (38例/47例) 69.6-92.1	50.0% (9例/18例) 26.9-73.1
	最終時の面積縮小率 平均値 (中央値)	72.8% (100.0%)	64.0% (73.6%)
	治癒の割合 95%信頼区間	57.4% (27例/47例) 43.3-71.6	22.2% (4例/18例) 3.0-41.4

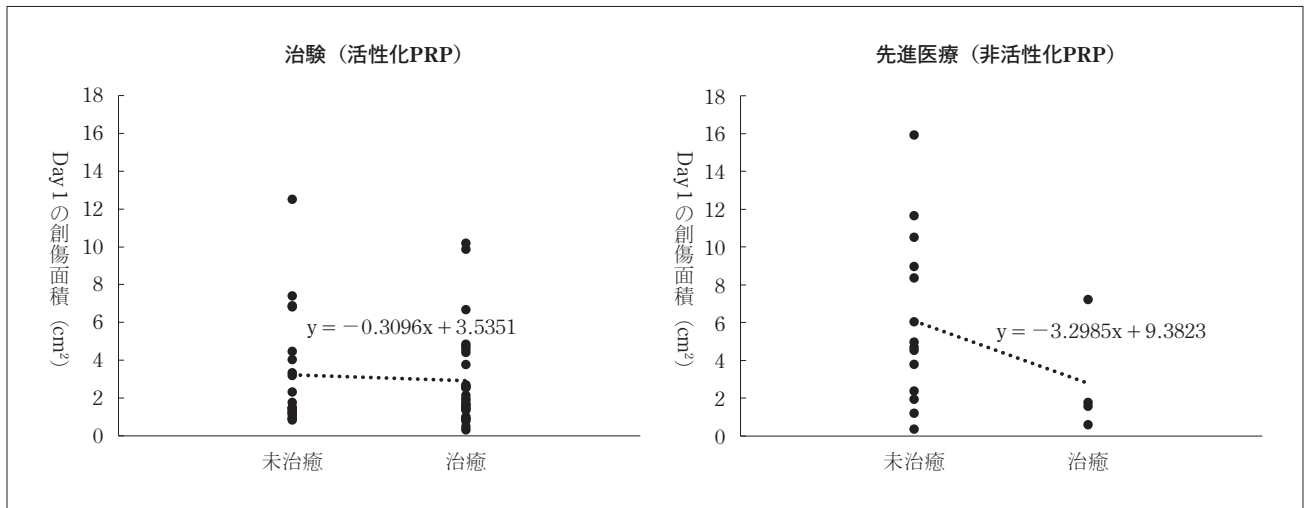


図2 ベースラインの創傷面積と治癒

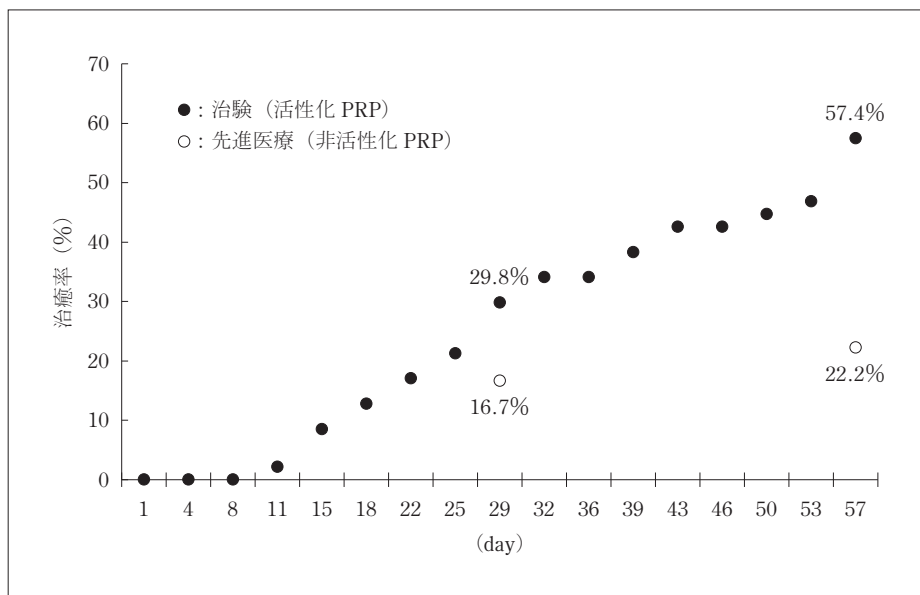


図3 治癒率の推移

りも創傷面積の縮小が大きかった(未発表データ)。また、PRPの活性化の有無による難治性皮膚潰瘍への治療効果を厳密に評価した研究はないものの、Quらのシステマティックレビュー¹⁷⁾では、糖尿病性潰瘍では活性化PRPが非活性化PRPよりも創傷面積縮小が大きいとの報告もあり、活性化PRPの治療効果が高いことが示唆されている。このような点から、薬剤によりPRPを活性化することで、高濃度に放出された成長因子が作用することで活性化PRPは、非活性化PRPよりも治療効果が高くなると推察される。難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法の直近のシステマティックレビュー4報^{17)29)~31)}では、自己PRPで外用治療を行っている報告の約68%(17文献/25文献)で塩化カルシウム、トロンピンで活性化したPRPを用いた治療が行われていた。直近10年の文献に限定したところ、88.2%(15文献/17文献)、直近5年間の文献では、100%(6文献/6文献)が活性化PRPを用いていた。これらは、難治性皮膚潰瘍に対するPRP療法が、活性化PRPを用いる方向にシフトしている傾向が示唆される。また、治験の活性化PRPは、米国で糖尿病性潰瘍を対象として、標準治療と比較したRCTが実施されている¹²⁾。12週時の治癒率はPRP群が48.5%、標準治療群が30.2%であり、PRP群は統計的に有意に優れることが報告されている。

3. 糖尿病性潰瘍の治療において、PRP療法に期待される位置づけ

難治性皮膚潰瘍の中でも糖尿病性潰瘍は糖尿病による易感染性のため感染防御能力が低下しており、糖尿病性潰瘍患者の50%~60%で感染が発生すると報告されている³²⁾。感染を発症した糖尿病性潰瘍患者は入院リスクが55.7倍となり、また、下肢切断リスクも154.5倍になるとの報告もある³³⁾。糖尿病性潰瘍患者が下肢切断した場合の5年後の死亡率は、小切断で46.2%、大切断で56.6%であり、これらは報告された複数のガンの平均死亡率31.0%と比べても非常に高い死亡率である³⁴⁾。したがって、糖尿病性潰瘍の治療では感染リスクを低減させ、感染による下肢切断や死亡を回避することが重要である。そのため、治癒率が高く、治癒に至る期間が短い治療を早期に行うことで下肢切断や入院治療のリスクを低減すると考えられる。また、入院治

療であれば早期の退院が可能であり、自宅での生活や、より速やかな社会復帰・職場復帰も期待され、患者のQOL向上にもつながると考えられる。欧米では、かつて創傷治療は入院治療が主流であったが、現在では重症感染症を伴う場合を除き、外来治療が主流となっている。一方、本邦では、糖尿病性潰瘍は入院での治療が主流である。本邦で既存の治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に適応があり、保険適用できる治療は、局所陰圧閉鎖処置、ヒト羊膜使用組織治癒促進用材料、多血小板血漿処置がある。局所陰圧閉鎖処置は入院でも外来でも利用可能であるが、厚生労働省が公開している令和4年の社会医療診療行為別統計によると約96%が入院で使用されている。ヒト羊膜使用組織治癒促進用材料は、初回は入院のみに保険適用可能であること、特定生物由来製品であるため20年の記録保持が必要なことから、幅広い外来患者に適用するにはハードルがあると考えられる。多血小板血漿処置は入院でも外来でも利用可能であるが、第3種の再生医療に該当し再生医療等安全性確保法の規制の対象であるため、多くの施設での実施は可能ではない。このように既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に対して外来で適応可能な治療は十分に普及していないのが現状である。

薬剤で活性化したPRP治療は、再生医療等安全性確保法の規制対象ではなく、治療効果も確認されているため、糖尿病性潰瘍の特に外来治療における有用な治療選択肢の一つになると考えられる。外来での治療選択肢が増えることは患者ベネフィットの向上とともに、入院治療コストの削減も期待できるものと考えられる。

4. まとめ

日本で糖尿病性潰瘍に適応可能なPRP療法の臨床試験成績を基に、薬剤による活性化PRPと非活性化PRPの臨床効果の比較を行った。薬剤による活性化PRPは非活性化PRPに比べて治癒率が高く、治癒に至る期間は短かったことから、既存治療が奏効しない糖尿病性潰瘍に対する有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

5. 利益相反

松村 一はロート製薬株式会社より保険に関するアドバ
イス等業務委託費を受領している。

6. 謝 辞

本論文の執筆にご助言いただきました杏林大学医学部形
成外科 大浦紀彦 教授には深く感謝申し上げます。

7. 参考文献

- Marx RE: Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; **10**: 225-8.
- Eppley BL, Woodell JE, Higgins J: Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; **114**: 1502-8.
- 茂木精一郎, 有馬 豪, 一木稔生, 他: 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン (2023) - 1: 創傷一般ガイドライン (第3版). *日皮会誌* 2023; **133**: 2519-2564.
- Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P, et al: Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg* 1994; **219**: 688-91.
- 楠本健司: PRPの基礎理論. *In*: 楠本健司 編: 多血小板血漿 (PRP) 療法入門 - キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで. pp. 1-8, 全日本病院出版会, 東京, 2010.
- Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, et al: Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2019; **23** (Sup3a): S1-S50.
- 水野博司, 他: CQ58 サイトカイン成長因子局所投与は有用か?. *In*: 日本形成外科学会: 形成外科診療ガイドライン「慢性創傷」. pp. 255-257, 金原出版, 東京, 2021.
- 東 信良, 他: CQ9 足病において創傷治療を促進するためにはどのような創傷管理が有効か?. *In*: 日本フットケア・足病医学会: 重症化予防のための足病診療ガイドライン. pp. 30-32, 南江堂, 東京, 2022.
- 東田隆治: 多血小板血漿を用いた下肢難治性創傷治療. *日本下肢救済・足病学会誌* 2014; **6**: 49-55.
- Zhou Y, Zhang J, Wu H, et al: The differential effects of leukocyte-containing and pure platelet-rich plasma (PRP) on tendon stem/progenitor cells - implications of PRP application for the clinical treatment of tendon injuries. *Stem Cell Res Ther.* 2015; **6**: 173.
- Reese RJ. Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery. *International Society of Hair Restoration Surgery* 2010; **20**: 14-17.
- Gude W, Hagan D, Abood F, et al. Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Adv Skin Wound Care* 2019; **32**: 416-26.
- de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, et al: The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care* 2011; **24**: 357-68.
- 楠本健司: PRPの調整原理. *In*: 楠本健司 編: 多血小板血漿 (PRP) 療法入門 - キズ・潰瘍治療からしわの美容治療まで. pp.14-17, 全日本病院出版会, 東京, 2010.
- 渡邊英孝, 中馬隆広, 上村哲司: 下肢慢性創傷関連に対するPRPの使用経験. *PEPARS* 2023; **204**: 13-17.
- 光井俊人: 褥瘡に対するPRPの使用. *PEPARS* 2023; **204**: 29-34.
- Qu W, Wang Z, Hunt C, et al: The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021; **96**: 2407-17.
- 大浦紀彦, 木村 中, 安藤弘, 他: 糖尿病性足潰瘍に対するPRPゲルの有効性—多施設臨床試験より—. *PEPARS* 2023; **204**: 1-12.
- Ohura, N: Clinical efficacy of autologous platelet-rich plasma gel in patients with hard-to-heal diabetic foot ulcers in a multi-center study in Japan. *J wound care* [in press]
- 次世代医療機器評価指標の公表について (薬生機審発0925 第1号令和2年9月25日) 別紙2 難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標
- Fife CE, Eckert KA, Carter MJ: Publicly Reported Wound Healing Rates: The Fantasy and the Reality. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2018; **7**: 77-94.
- Sheehan P, Jones P, Giurini JM, et al: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 2006; **117** (7 Suppl): 239S-244S.
- Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, et al: A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage.* 2010; **56**: 44-50.
- Coerper S, Beckert S, Küper MA, et al: Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009; **23**: 49-53.
- Warriner RA, Snyder RJ, Cardinal MH: Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50 % percent area reduction at 4 weeks. *Int Wound J* 2011; **8**: 632-7.
- Gottrup F, Apelqvist J, Price P; European Wound Management Association Patient Outcome Group:

- Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; **19**: 237-68.
- 27) Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment (FDA-2000-D-0037) *Wound Repair Regen* 2001; **9**: 258-68.
- 28) Cukjati D, Rebersek S, Miklavcic D: A reliable method of determining wound healing rate. *Med Biol Eng Comput* 2001; **39**: 263-71.
- 29) Li S, Xing F, Yan T, et al: The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med* 2023; **13**: 430.
- 30) Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrovszky F, et al: Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Med* 2022; **11**: 7532.
- 31) Qu S, Hu Z, Zhang Y, et al: Clinical Studies on Platelet-Rich Plasma Therapy for Chronic Cutaneous Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022; **11**: 56-69.
- 32) Edmonds M, Manu C, Vas P: The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma* 2021; **17**: 88-93.
- 33) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1288-93.
- 34) Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al: Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* 2020; **13**: 16.

付表 1 選択・除外基準

	治験 (活性化 PRP)	先進医療 (非活性化 PRP)
選択基準	<p>(1) 年齢が 20 歳以上の者 (入院外来不問※) ※糖尿病治療や適切な免荷が実施できない等の理由により指導等が必要な場合は、治療初期は入院させることが望ましい</p> <p>(2) 4 週間以上の既存治療で奏効しない糖尿病性潰瘍患者で以下の創を有する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・面積: 1 cm² 以上, 25 cm² 以下 (面積は長径×短径により算出する) ・深さ: 最小 0.2 cm, 最大 1.5 cm <p>(3) デブリードマンによる感染組織の除去、局所的抗菌剤または全身的な抗生物質の投与等により、創およびその周囲の感染症 (蜂窩織炎等) が制御されている者</p> <p>(4) デブリードマン実施後、ポケット形成や瘻孔がない創傷を有する者</p> <p>(5) SPP (Skin Perfusion Pressure) 値が 40 mmHg 以上の者</p> <p>(6) HbA1c 値が 10% 以下の者 (HbA1c 値が 10% を超える場合、教育入院を経て空腹時血糖値が 150 mg/dL 以下になった場合、登録可能とした)</p> <p>(7) 妊娠・授乳中または妊娠している可能性がない者で、治験中に妊娠を希望していない者</p> <p>(8) 治験の内容に関する説明を理解し、文書により同意した者</p>	<p>(1) 潰瘍面に対し 28 日以上の常法的保存療法 (FGF-2 治療、陰圧閉鎖療法) を行い、潰瘍面積が保存療法開始前に比べ拡大するか、創の縮小を認めるも上皮化に至らない難治性皮膚潰瘍を有する患者</p> <p>(2) 切断・植皮術等の外科的処置を患者自身が拒否する症例もしくは麻酔科医が手術不応と判断する程度の全身状態不良患者</p> <p>(3) PRP の調整のための採血が可能な患者</p> <p>(4) 20 歳以上の成人であること</p> <p>(5) PRP 調整のための採血を行うまでに被験者本人 (または代諾者) から書面による同意が得られている患者</p>
除外基準	<p>(1) 重篤な免疫疾患・肝疾患・心疾患・血液疾患・内分泌疾患・精神疾患等を有する者</p> <p>(2) 下記に該当する疾患がある者 免疫不全症、各種の血小板異常、悪性腫瘍、膠原病、各種の血液疾患</p> <p>(3) ウシ由来の成分 (トロンピン、フィブリノリジン、幼牛血液抽出物等) およびラテックスに対し過敏症を有する者</p> <p>(4) 全身性の感染症状がある者</p> <p>(5) 出血傾向のある者</p> <p>(6) 骨髄炎を起こしている者</p> <p>(7) デブリードマン以外の外科的処置を必要とする者</p> <p>(8) 治療開始日前 30 日以内に血行再建術 (下肢バイパス手術および血管拡張術等) を受けた者</p> <p>(9) 創底に露出した血管を認める等の吻合血管または切断血管がある者</p> <p>(10) 壊疽がある者</p> <p>(11) 適切な免荷ができない者 (ただし、入院等による指導によって、適切に免荷ができると判断される場合は除く)</p> <p>(12) PRPゲルの調製に必要な末梢静脈からの採血が困難な者 (創傷面積が 12.5 cm² 未満は 5 mL の採血, 12.5 cm² 以上は 10 mL の採血が目安)</p> <p>(13) 血液検査で下記のいずれかに該当する者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血清アルブミン 2.5 g/dL 未満 2) 血小板数 10 万 / μL 未満 3) ヘモグロビン 8.5 g/dL 未満 <p>(14) 治療開始日の 4 週間以内に対象創部位に対して、PRP による治療を行っている者</p> <p>(15) 全身性の免疫抑制剤および全身性の副腎皮質ホルモン剤を使用している者</p> <p>(16) 凝血促進剤 (ヘモコアグラージェ)、抗プラスミン剤 (トラネキサム酸)、アプロチニン製剤を服用している者</p> <p>(17) 治療開始日の 3 カ月以内に、他の医薬品、医療機器、再生医療等の治験に参加した経験のある者</p> <p>(18) その他、治験責任 (分担) 医師が治験対象として適当ではないと判断した者</p>	<p>(1) 創傷面の感染を制御できない患者 (創部の色、膿汁の色、臭いで感染が疑われる場合に、菌培養を行い感染の有無を判定)</p> <p>(2) 創傷面 (潰瘍部) に悪性腫瘍を合併している患者</p> <p>(3) 著しい貧血症例 (男女とも Hb 7 g/dL 未満)</p> <p>(4) 白血病</p> <p>(5) 再生不良性貧血</p> <p>(6) 血小板減少症</p> <p>(7) 血液凝固異常と診断された患者</p> <p>(8) 医師の指示に従うことができない患者</p> <p>(9) 当該治療に同意が得られない患者</p>