

## V. 參考資料

資料 1

## 医師主導型研究

# 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 実施計画書

研究タイトル：

膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関する前向き研究

研究期間：2012年12月～2015年3月

調査対象期間：同上

## 目 次

1. 研究概要	3
2. 実施体制	3
3. ヘルシンキ宣言の遵守	5
4. 背景および目的	5
5. 被験者の選択および除外基準	6
6. 被験者の同意および被験者への情報提供	6
7. 研究デザイン	6
8. 日常診療実態下における観察項目および時期	7
9. 安全性の確保および健康被害補償	7
10. 研究実施計画書の変更の処置	7
11. 緊急時の連絡先	7

## 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も重要である。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)、QOL自己評価(EQ-5D)を経時的に評価する。

### (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得られた患者。

### (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)、QOL自己評価(EQ-5D)

### (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・診療科5例程度(実施予定医療機関21施設22診療科)として、解析目標症例数(調査時症例数)を100例とする。

## 2. 実施体制

### (1) 東北地区膠原病性皮膚潰瘍研究会

実施責任者 石井智徳：東北大学病院 血液免疫科  
研究会委員 佐々木毅：NTT 東日本東北病院 院長  
高井修：大崎市民病院 内科  
平林泰彦：スペルマン病院 内科  
斎藤真一郎：東北大学病院 血液免疫科

#### 事務局

東北大学病院 血液免疫科  
住所：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1  
電話：022-717-7165  
FAX：022-717-7479  
斎藤真一郎

#### 【研究会の役割】

- 1) 研究の進行とともに発生する問題点に対して協議の上、科学的かつ真摯な対応を実施する。また、必要に応じて実施計画書を改訂する。
- 2) 研究報告書を作成し、記載内容に関する全責任を負う。また、必要に応じて、学会および論文等にて、研究成果を公表する。

#### (2) 実施医療機関、担当医師

研究担当医師については、膠原病治療の専門性を確認するため、以下の項目について確認する。

- 1) 免疫抑制剤の使用歴
- 2) 自己免疫疾患患者数
- 3) 卒業大学・卒業年
- 4) 専門分野
- 5) 所属学会
- 6) 治験や臨床研究実施の有無
- 7) その他

#### (3) 実施医療機関一覧

東北大学病院  
東北厚生年金病院リウマチ膠原病センター  
NTT 東日本東北病院  
東北労災病院リウマチ膠原病科  
光ヶ丘スペルマン病院  
医療法人泉山会東仙台リウマチ科内科クリニック  
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  
ゆうファミリークリニック  
無量井内科クリニック

大崎市民病院 内科  
弘前大学医学部付属病院  
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  
村井内科クリニック  
岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病科  
岩手県立中央病院 呼吸器科  
岩手県立中央病院 腎臓内科  
秋田大学医学部付属病院 血液・腎臓・膠原病内科  
福島県立医科大学リウマチ膠原病内科  
山形大学医学部付属病院 循環・呼吸・腎臓内科  
日本赤十字社福島赤十字病院 内科

### 3. ヘルシンキ宣言の遵守

本研究は「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする生物学的研究に携わる医師のための勧告）」に基づく倫理的原則、第三者の治験審査委員会の承認を得た「臨床研究実施計画書」に準拠して実施するものとする。

### 4. 背景および目的

膠原病では小動脈から毛細血管レベルの血管に対して変化が生じ多くの虚血性病変を起こすが、その病態は複雑で様々な機序が推定される。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。各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等の薬物療法は効果が限定的なうえ、数か月単位で強い疼痛、潰瘍の消失をみないままのプロスタグランジン製剤の連日投与を余儀なくされる症例が稀でない。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、実際に多症例での潰瘍の通常診療下における自然歴に関する報告は世界的にも少なく、日本人における日本の気候下での潰瘍の状態の変動に関する報告は存在しない。こうした、自然歴の理解は、これら皮膚潰瘍に対する短期的な治療薬剤の選択のみならず、中長期的な治療方針を立てるにあたっても重要である。本研究は、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年にわたって観察するプロスペクティブ研究である。この研究では、通常治療を行った状況での膠原病に合併する非炎症性皮膚潰瘍の数の変動、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。

## 5. 被験者の選択および除外基準

### (1) 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

### (2) 除外基準

- ① 同意を得られない患者
- ② 現在、新規潰瘍治療薬の臨床試験に参加中の患者
- ③ 担当医師が本研究の対象として、好ましくないと判断した患者

## 6. 被験者の同意および被験者への情報提供

被験者には研究説明書を口頭で説明し、承諾を得る。対象患者集団への周知は、参加施設におけるポスター表示やホームページでの表示で行う。ただし、対象患者はいつでも担当医師を通して本研究への参加を拒否することができる。

## 7. 研究デザイン

### (1) 目標症例数

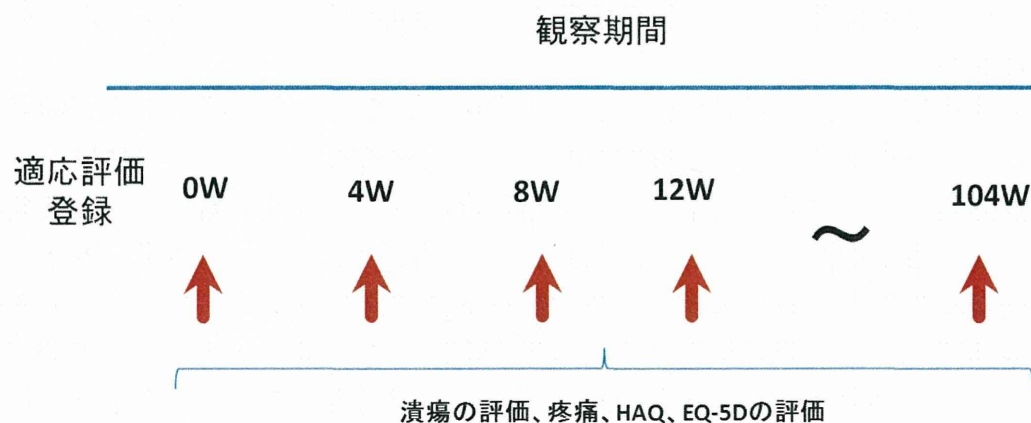
調査目標症例数は、100例とする。

### (2) 患者登録時評価項目

生年月日、性別、疾患名、既往歴・合併症、血液、尿、生化学検査、併用薬。

### (3) 調査方法

別紙アンケート表を事前配布し、診察時医師が手、足における皮膚潰瘍の状態、治療内容を用紙に記入する。患者は事前に疼痛自己評価の Visual Analog Scale (VAS)、QOL 自己評価 (EQ-5D) と、裏面の日常生活困難度 (HAQ) 評価項目を記載し提出する。



観察スケジュールは上記のとおり、4週に1回、104週まで評価する。



**8. 日常診療実態下における観察項目**

別紙調査表を用い以下の項目を検討する。

潰瘍の数、大きさの季節変動

潰瘍数と治療内容との相関

潰瘍の平均出現期間

VASによる患者評価の変動

HAQによる日常生活への潰瘍の影響

EQ-5DによるQOL自己評価

**9. 安全性の確保および健康被害補償**

本研究は非介入での観察研究であり、不利益はもたらさない。

**10. 研究実施計画書の変更の処置**

研究の途中で研究実施計画書に変更が生じた場合は、研究依頼者は担当医師に報告する。

**11. 緊急時の連絡先**

東北地区膠原病性皮膚潰瘍研究会事務局

研究会代表：石井智徳

東北大学病院 血液免疫科

住所：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

電話：022-717-7165

FAX：022-717-7479

齋藤真一郎

以上

## 資料 2

患者さんへ

「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」

についてのご説明

平成 24 年 12 月

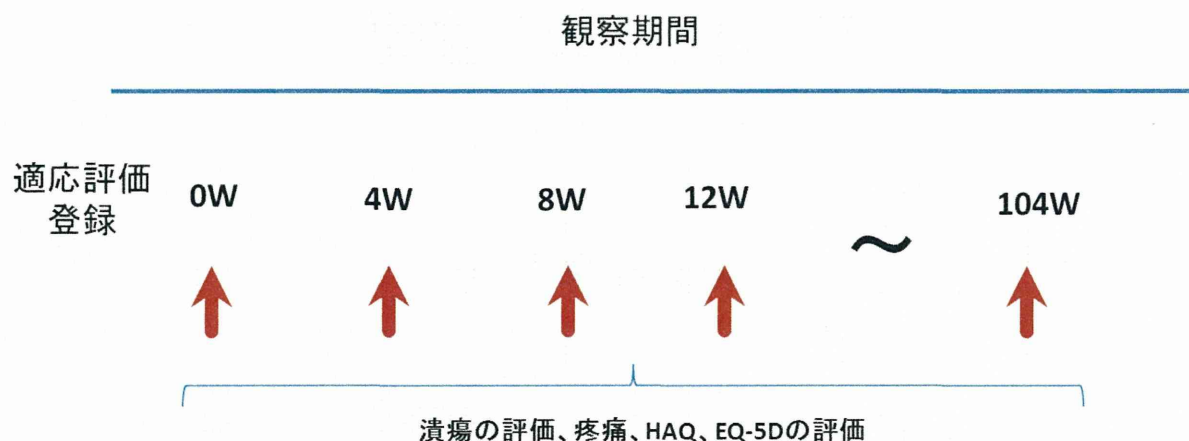
## 「膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関するプロスペクティブ疫学調査」についてのご説明

### 1. 目的

あなたは重症のレイノー症状、皮膚潰瘍に対してこれまで薬物療法を行ってきましたが、十分な改善が見られるまでには至っていません。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りますが実際にこうした皮膚潰瘍の推移を観察した報告はありませんでした。新しい治療法を開発したり、個々の患者さんで治療方針を決める上でもこうした情報は重要です。今回は3年にわたり多施設の患者さんで膠原病の皮膚潰瘍を観察する疫学調査を行います。

### 2. 方法

通常の治療を行いながら皮膚潰瘍の数、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します。アンケート表を事前配布しますので患者さんは事前に疼痛自己評価（VAS）、QOL自己評価（EQ-5D）にチェックを入れ、裏面の日常生活困難度評価項目（HAQ）を記載し提出してください。診察時医師が手、足における皮膚潰瘍の状態、治療内容を用紙に記入します。



観察は上記のとおり4週に一回の通常の診療の際に行い104週まで評価します。

### 3. 本研究の利点・有効性と安全性について

今回の研究はこれまでの診療を継続したうえでの観察研究で、病気の状態には影響は与えないので直接的な利点はありませんが将来の新しい治療法の開発につながる可能性があります。

また観察のみの研究ですので不利益や有害事象も生じません。

### 4. 本疫学調査に関する倫理面の審査・評価について

本臨床試験は、平成 24 年～26 年度の厚生労働省科学研究費の支援をうけて 24 年度の東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得た上で行われます。

#### 5. 個人情報の保護・試験結果の取り扱い

全ての個人情報は保護されます。また、あなたの求めに応じて、本臨床試験の計画に関する資料を、他の被験者への個人情報保護や本試験の独創性の確保に支障のない範囲内で、開示することができます。試験結果は、被験者が特定できない方法で、学会・論文等に発表します。

個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床試験の結果を他の機関へ提供する可能性があります。また、本臨床試験の結果により特許などが生み出された場合は、その帰属先は東北大学になります。

#### 6. 利益相反について

本臨床試験の実施責任者・研究分担者のいずれも、本治療に関係する企業等法人との利益相反や特許申請、その他の利害関係はありません。

#### 7. 費用の負担について

観察は通常の保険診療の範囲で行われるので新たな費用の負担はありません。

#### 8. 同意（インフォームドコンセント）をいただくにあたって

上記の内容を理解され、本疫学調査を貴方の自由意志で受けることに同意していただきましたならば、別紙の同意書に署名・捺印をお願い申し上げます。もし本疫学調査へ参加しなくても不利益な対応を受けることはありません。また、本疫学調査期間中、いつでも同意を撤回することができますし、そのことによってその後不利益を被ることは一切ありません。

#### 9. 緊急時には 24 時間体制で対応

緊急時には 24 時間体制で対応いたします。平日夜間や休日は日当直医が対応いたします。

お問い合わせ先

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学病院 血液免疫科

電話；022-717-7165

Fax ; 022-717-7156

E-mail: cswt@cardio.med.tohoku.ac.jp

担当 ; 石井智徳 (准教授)、斎藤真一郎 (講師)

苦情等の連絡先

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1 - 1

東北大学病院 ご意見窓口

電話 ; 022-717-7701

Fax ; 022-717-7132

担当 ; 目黒 英子、丸岡 良子、小野 秀子 (専属相談員)

(患者用)

「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」への同意文書

東北大学病院病院長 殿

私は、「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」について、説明者より、目的や方法、費用負担等について説明文書を用いて説明を受けました。私が理解し納得した項目は以下のレを付けた項目です(□の中にご自分でレを付けて下さい)。

- 1. 本疫学調査の目的について
- 2. 本疫学調査の方法について
- 3. 本調査の利点・有効性と安全性について
- 4. 本疫学調査に関する倫理面の審査・評価について
- 5. 個人情報の保護・試験結果の取り扱いについて
- 6. 利益相反について
- 7. 費用の負担について
- 8. 同意をいただくにあたって
- 9. 緊急時の対応について

平成 年 月 日

本人氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 ( )

同席者氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

(本人との関係)

平成 年 月 日

説明者(医師)氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

説明者職名

(医師用)

「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」への同意文書

病院長 殿

私は、「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」について、説明者より、目的や方法、費用負担等について説明文書を用いて説明を受けました。私が理解し納得した項目は以下のレを付けた項目です（口の中にご自分でレを付けて下さい）。

- 1. 本疫学調査の目的について
- 2. 本疫学調査の方法について
- 3. 本調査の利点・有効性と安全性について
- 4. 本疫学調査に関する倫理面の審査・評価について
- 5. 個人情報の保護・試験結果の取り扱いについて
- 6. 利益相反について
- 7. 費用の負担について
- 8. 同意をいただくにあたって
- 9. 緊急時の対応について

平成 年 月 日

本人氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 ( )

同席者氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

(本人との関係)

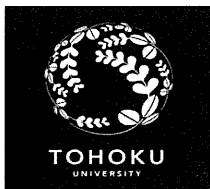
平成 年 月 日

説明者(医師)氏名 \_\_\_\_\_ (自署) (印)

説明者職名 \_\_\_\_\_



### 資料 3



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

研究代表者

石井智徳

東北大学病院血液免疫科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail tishii@med.tohoku.ac.jp

研究事務局

斎藤真一郎

東北大学病院血液免疫科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail saitos01@yahoo.co.jp

臨床試験実施計画書番号：C-13

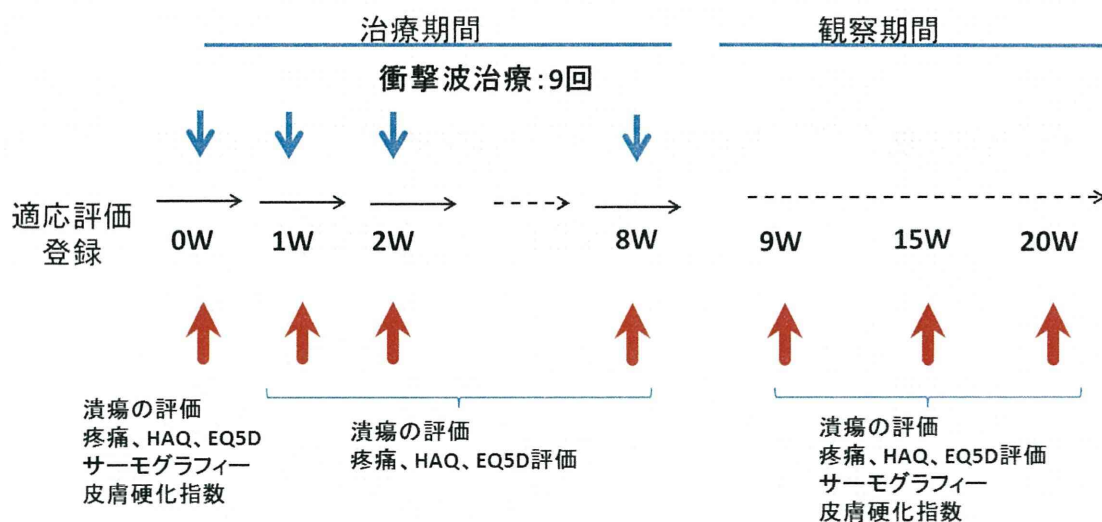
実施計画書：第4版

作成日：2013年2月15日

## 0 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

- ① 同意が可能な患者
- ② 同意取得時に20歳以上の患者
- ③ 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

- ① 同意を得られない患者
- ② 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者
- ③ 衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者
- ④ 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
- ⑤ 他の臨床試験に参加中の患者
- ⑥ 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0.05~0.25 mJ/mm<sup>2</sup>)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、mRodnan 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、mRodnan 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

## 8) 問い合わせ先

(研究代表者)

東北大学病院 血液免疫科 石井智徳

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

TEL022-717-7165

FAX 022-717-7497

E-mail tishii@med.tohoku.ac.jp

## 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、こうした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が治療法として選択されているが、現時点では満足できる効果があげられていない。今回の臨床試験では、これら疾患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・安全性を検討する事を目的とした。

## 2. 背景

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおける血管炎と関連しない皮膚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、血流改善のための各種血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等の薬物療法は効果が小さい割に高価であり、頻用されるプロスタグランジン静脈内投与に関しては頻回に来院しての投与が必要で社会生活、経済的