

令和2年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 学

令和3（2021）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・ 疾患レジストリに関する研究	-----	1
研究代表者：藤本 学		
研究分担者：浅野善英、植田郁子、沖山奈緒子、川口鎮司、熊ノ郷淳、 桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、高橋裕樹、長谷川稔、波多野将、 濱口儒人、牧野貴充、茂木精一郎、山本俊幸		
研究協力者：金谷泰宏、金子詩子、嶋良仁、清水正樹、田中住明、松下貴史、 宮前多佳子、麦井直樹、安岡秀剛、山崎宜興		
(資料) 表1 全身性強皮症診療ガイドライン (第3版) CQ案		

### II. 分担研究報告

1. 全身性強皮症診療ガイドライン 血管病変の改訂作業	-----	11
研究分担者：浅野善英、神人正寿		
2. 自己免疫反応後に誘導される皮膚線維化機構に関する研究	-----	13
研究分担者：沖山奈緒子		
3. 全身性強皮症の診療指針・腎病変に関する研究	-----	16
研究分担者：川口鎮司		
研究協力者：田中住明、松枝佑、高木香恵、樋口智昭、栃本明子		
4. 全身性強皮症のレイノー現象に対する 使い捨てカイロの部位別使用感・安全性を調査する研究	-----	18
研究協力者：嶋良仁		
研究分担者：熊ノ郷淳		
5. プロトンポンプ阻害薬抵抗性逆流性食道炎を有する強皮症患者に対する ボノプラザンの有効性と安全性に関する研究	-----	20
研究分担者：桑名正隆		
研究協力者：白井悠一郎		
(資料) 表1 研究登録時の背景因子		
6. 全身性強皮症における消化管病変診療ガイドライン改訂に関する研究	-----	24
研究分担者：後藤大輔		
7. 全身性強皮症における骨格筋量に関する研究	-----	26
研究分担者：高橋祐樹		
研究協力者：鈴木知佐子		
8. 多施設共同による全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、 治療反応性の解析	-----	28
研究分担者：長谷川稔、浅野善英、植田郁子、沖山奈緒子、川口鎮司、 熊ノ郷淳、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、高橋裕樹、波多野将、 濱口儒人、牧野貴充、茂木精一郎、山本俊幸、		
研究協力者：松下貴史、金谷泰宏、嶋良仁、安岡秀剛、田中住明、麦井直樹		
研究代表者：藤本学		
(資料) 別添資料1：全身性強皮症レジストリ 登録票		
別添資料2：情報公開文書 (福井大学の例)		

9.	全身性強皮症患者における心臓MRIによる初期心臓病変の検出に関する研究	-----	40
	研究分担者：波多野将、浅野善英		
	研究協力者：ムフートルプレブスソ、上原雅恵、佐藤伸一、小室一成		
10.	小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査	-----	42
	研究分担者：濱口儒人、川口鎮司、浅野善英、植田郁子		
	研究協力者：宮前多佳子、金子詩子、清水正樹		
	研究代表者：藤本学		
	(資料) 図1 <小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症 一次調査>		
	図2 <二次調査個人票>		
	図3 <二次調査個人票>		
11.	多施設患者登録システムによる、全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、 病因、治療反応性の解析	-----	48
	研究分担者：牧野貴充、長谷川稔		
	研究協力者：牧野雄成、澤村創一郎、宮村智裕		
	研究代表者：藤本学		
12.	「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」における 「皮膚硬化」の改定に関する研究	-----	50
	研究分担者：茂木精一郎		
13.	本邦における好酸球性筋膜炎患者に関する研究	-----	52
	研究分担者：山本俊幸		
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	54

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
総括研究報告書

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究

研究代表者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	浅野 善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 特任講師
	沖山 奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
	川口 鎮司	東京女子大学医科大学医学部膠原病リウマチ科 准教授
	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 教授
	桑名 正隆	日本医科大学大学院医学系研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
	後藤 大輔	筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授
	神人 正寿	和歌山県立医科大学皮膚科 教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 教授
	長谷川 稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
	波多野 将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
	濱口 儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 准教授
	牧野 貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師
	茂木 精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
	山本 俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科学講座 教授
研究協力者	金谷 泰宏	東海大学医学部臨床薬理学 教授
	金子 詩子	新潟大学医学部医学科小児科 助教
	嶋 良仁	大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授
	清水 正樹	東京医科歯科大学小児科小児地域育成医療学講座 講師
	田中 住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学 准教授
	松下 貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
	宮前 多佳子	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 講師
	麦井 直樹	金沢大学附属病院整形外科リハビリテーション班 技師長
	安岡 秀剛	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授
	山崎 宜興	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 准教授

### 研究要旨

全身性強皮症について、2003年以降の20000例以上の特定疾患個人調査票を用いた後ろ向き大規模疫学調査、移行期医療の充実を目指して小児期発症例に関する医療機関へのアンケート方式による後ろ向き全国疫学調査、前向き研究として、以前に本研究班で行った早期患者登録事業を改変して再開する疾患レジストリの構築といった疫学研究を

行っている、また、本領域の近年の進歩を取り入れるために本症の診療ガイドラインの3回目の改訂作業を行っている。限局性強皮症については、小児に好発し小児例は重症化する例も少なくないことから、小児期発症例に関して、全身性強皮症と同様のアンケート方式による全国疫学調査を行っている。

## A. 研究目的

全身性強皮症や皮膚線維化疾患は、自己免疫機序を中心とした病態によって、皮膚の硬化や関節の拘縮などにより日常生活に支障を来し、QOLやADLも低下する疾患群である。特に、全身性強皮症では、皮膚硬化に加えて肺などの種々の臓器においても線維化や血管障害に基づく症候を伴い生命をも脅かす。このような強皮症・線維化疾患に対する治療法は確立しておらず、個々の患者に応じた、よりよい治療を考えていく必要がある。しかしながら、これらの疾患は稀少疾患であることから、専門家の数も決して多くはなく、また多診療科におけるマネジメントが必要となることも少なくなく、受診する医療機関において担当する医師がその治療に習熟しているとは限らない。そのため、本邦における患者実態を正確に把握し、診療ガイドラインなど診療の指針となるものをタイムリーにアップデートして、その普及を通じてこれらの疾患の診療の均てん化を図ることが必要である。

全身性強皮症やその他の皮膚線維化疾患は、海外に比べて本邦の疫学的な情報はやや不足しているといえる。したがって、疫学調査や患者レジストリ事業によりこれらの疾患の本邦における実態を把握することは喫緊の課題と考えられる。特に小児例の実態の把握は、現在国内外で大きな課題となっている移行期医療の充実を図る上でも重要である。

また、全身性強皮症は根治的治療法がない難病であるが、その診断、評価、個々の症候に対する治療に関しては近年著しい進歩が見られている。また、その他の皮膚線維化疾患においても同様に進歩が見られる。本研究班では、これまで全身性強皮症、限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診療ガイドラインをそれぞれ作成してきた。この中で、全身性強皮症の診療ガイドラインは前回作成してから5年以上が経過しており、情報をアップデートし、また十分に客観的エビデンスに基づいたものにしていくことが必要と考えられる。

そこで、全身性強皮症及び皮膚線維化疾患の前向きおよび後ろ向きの各種疫学調査及び全身性強皮症の診療ガイドラインの改訂を主たる研究目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 個票を用いた全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査

2003年から2013年に特定疾患指定を受けた全身性強皮症患者を抽出し、データクリーニングをした後、個

票に記載されたデータを基に特性解析を行う。治療薬に関する分析も行う。

### 2. アンケート方式による小児期発症全身性強皮症の全国疫学調査

後ろ向き観察研究として、2016年1月1日から2020年12月31日に受診歴のある、18歳未満で発症した全ての年齢の全身性強皮症患者を抽出する。全国病院データを基に病床数により層別化して、大学病院・こども病院・500床以上の病院は100%の抽出率、400~499床の病院層は80%、300~399床の病院層は40%、200~299床の病院層は20%の抽出率とし、全体で20%の抽出率とする(無作為抽出)。

一次調査と二次調査を行い、一次調査では患者数の把握を目的とし、一次調査が返送された施設から順に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集する。

### 3. アンケート方式による小児期発症限局性強皮症の全国疫学調査

小児期発症全身性強皮症の調査と同様の方法により、小児期発症(18歳未満発症)の限局性強皮症患者についても後ろ向き観察研究として全国疫学調査を行う。

### 4. 全身性強皮症の疾患レジストリ研究

本症の国内の診療拠点である多施設を受診した患者を対象とした前向きコホート研究を行う。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、各施設の症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は各施設で保管するが、1年毎に福井大学に送付して、まとめて保管する。蓄積された臨床データの総合的解析は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測する因子の抽出を試みる。

### 5. 全身性強皮症の診療ガイドライン改訂

まず、各臓器病変の担当委員を中心に、前版のガイドラインのCQ(クリニカルクエスチョン)の見直しを行い、診療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙する。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれのCQに回答と解説を作成する。作成にあたって

は、今回からは日本医学図書館協会に依頼して各種文献データベースを用いて国内外の文献や資料を網羅的に収集する。

次に、文献のエビデンスレベルに基づいて客観的基準により文献を取捨選択し、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文と解説を作成する。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を A から D までに分類するとともに、解説においては、根拠となる文献の要約や説明を記載する。

### (倫理面への配慮)

これらの研究は、本邦における法律や指針を遵守し、所属機関の倫理審査委員会の承認を受けて実施している。また、全国疫学調査は、厚生労働省の疫学研究班のまとめた「全国疫学調査マニュアル」に従って施行し、患者情報を取得する上で倫理的な問題が生じないように細心の配慮をする。

## C. 研究結果

### 1. 個人調査票を用いた全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査

2003 年以降に厚生労働省の特定疾患（現在の指定難病）指定を受けた全国の全身性強皮症患者の個票（2015 年改定前のもの）より、27,556 例のデータが得られ、そのうち適合性を確認することができた 22,224 例を対象とした。すでに全データの入力作業は完了し、現在そのデータを解析中である。発症年齢、性別、発症から申請までの期間、臨床病型、臨床所見、検査所見、治療とその反応性などについて、各種統計手法を用いた解析を行っているところである。予備的な結果ではあるが、これまでに明らかでなかった本症の本邦例の特色といえる点もいくつも認められており、今後詳細な解析を行う予定である。

### 2. アンケート方式による小児期発症全身性強皮症の全国疫学調査

本邦において 18 歳未満で全身性強皮症、限局性強皮症を発症した患者を調査対象とし、研究方法に述べたように医療機関を抽出する。一次調査（患者数の把握）とそれに続く二次調査（臨床像の把握）の二部から構成される調査を行う。初年度は、18 歳未満発症全身性強皮症、18 歳未満発症限局性強皮症の全国頻度推定値を主要調査項目とする一次調査票と、患者背景、臨床所見、検査所見、合併疾患、既往歴、家族歴、治療内容、転帰などについて調査する二次調査票を作成した。厚生労働省の疫学班を務め「全国疫学調査マニュアル」をまとめておられる自治医科大学公衆衛生学の中村好一教授と阿江竜介講師、京都府立医科大学創薬センター（分子標的予防医学）の石川秀樹特任教授とも連携して、調査および解析のシステムを構築した。データセンターは有限会社メディカル・リサーチ・レポートが担当する。現在提出済みの倫理審査について施設承認が得られ次

第、一次調査のアンケートの全国発送を行う予定である。

### 3. アンケート方式による小児期発症限局性強皮症の全国疫学調査

2 の小児期発症全身性強皮症と同じ手順で調査の準備を進めている。一次調査票と二次調査票（内容は、全身性強皮症とは異なるものである）の作成を行い、現在倫理審査の結果待ちの段階である。一次調査は全身性強皮症と同一施設に同時に発送する予定である。

### 4. 全身性強皮症の疾患レジストリ研究

以下の基準をすべて満たす患者を対象とすることとした。

- ・ 年齢：不問。
- ・ 性別：不問。
- ・ 入院／外来：不問。
- ・ 承認日～2030 年 12 月 31 日に当施設を受診し、全身性強皮症と診断された患者。
- ・ 発症（レイノー現象または全身性強皮症による他の症状の出現）後 3 年以内。
- ・ びまん皮膚硬化型の皮膚硬化または間質性疾患あり。
- ・ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

調査項目として、以下のものを収集する。

- ・ 患者背景：イニシャル、年齢、性別、罹病期間
- ・ Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) とそれに基づく subset 分類
- ・ 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- ・ 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、赤沈
- ・ 血液生化学検査：CRP、KL-6、SP-D、疾患特異抗体
- ・ 胸部 X 線
- ・ 心電図
- ・ 肺機能検査
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 胸部 CT 検査

倫理審査委員会の承認を得て、すでに登録事業を開始している。

### 5. 全身性強皮症の診療ガイドライン改訂

表 1 のように CQ 案を作成した。大きなカテゴリーとして「関節」と「小児」を加え、また既存のカテゴリーに関しても多くの CQ を見直すことにしたため、大規模な改訂となることになった。現在、文献を収集し、回答と解説の草案を作成中である。

## D. 考察

全身性強皮症は古くから厚生労働省の特定疾患に指定されており、個票データは存在していた。特に、指定

難病としての新制度となる前までは、診断基準を満たす全例が対象となっていたため、重症例に偏らない包括的なデータであるといえる。しかしながら、全身性強皮症の患者は本邦に20,000人以上いると推定されているが、これらを全国規模でまとめた疫学的研究は本研究班でもその他でも実施できておらず、本邦における実像は完全にはわかっていなかった。今回、20,000例以上のデータを基にした解析が行えることで、本邦の患者像の解明が期待できる。

全身性強皮症では小児例は稀であるが、成人例とは臨床像がやや異なることが以前より指摘されている。本研究班では、特に小児科領域の先生方にメンバーに加わって頂き、小児期発症例の全国調査を開始した。膠原病領域では、近年移行期医療の重要性が強調されているが、本調査が本症の移行期医療の充実のための貴重な資料となることが期待される。

限局性強皮症は、皮膚および下床の線維性硬化性変化を呈し、小児に好発することから、成長障害や機能障害（関節拘縮など）をはじめとする種々の問題を抱える疾患である。本症は、いまだに指定難病にも含まれていないこともあり、本邦での患者実態は明らかになっていなかった。今回、小児期発症の全身性強皮症と同時に全国医療機関に対してアンケート調査を行うことで、別々に依頼をかけた場合に比べて、医療機関の負担を若干減らすことが出来ると同時に回答率も上がることが期待でき、また調査にかかる費用も別々に調査した場合に比べて削減することができるため、同時に調査を行うことは有意義であると考えられる。また、本邦における小児期発症の限局性強皮症の実像が明らかになることが、本症のアンメットニーズを解消するためのドライビングフォースとなることが期待される。

本研究班においては15年以上前から診療ガイドライン策定に取り組み、それぞれの時期における最新のエビデンスに準拠して、すでに初版（佐藤伸一班長）と改訂第2版（尹浩信班長）を発表してきた。特に第2版は英文化したのもも国際誌に発表しており、欧米でまとめられたレコメンデーションに比べても圧倒的に詳しい内容となっている。このように、これまでの本邦ガイドラインは本邦はもちろん諸外国においても活用されて、本症の診療の向上に重要な役割を果たしてきた。しかしながら、近年の医療の進歩はめざましく、現ガイドラインが公表されて以後にも多くのエビデンスが発表され、新薬も承認されるに至っている。そのため、ガイドラインの改訂は喫緊の課題であり、現在研究班の全力を挙げて改訂作業に取り組んでいる。最新のエビデンスに基づくガイドラインの更なる改訂とその公表によって、本症の標準的治療のさらなる周知に努め、その診療が少しでも向上していくことに貢献したいと考えている。

## E. 結論

全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査により、本

邦の疫学データを示すことができる。また、小児期発症の全身性強皮症と限局性強皮症のアンケート方式の後ろ向き疫学調査を行うことで、両疾患の小児期発症例の特徴や問題点を明らかにでき、移行期医療に活用できると期待される。前向き研究としての疾患レジストリの構築により、今後患者データの活用の道を拓くことができると考えら得れる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T, Kodera M, Abe M, Amano M, Ikegami R, Isei T, Isogai Z, Ito T, Inoue Y, Irisawa R, Ohtsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kaneko S, Kanoh H, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Koga M, Sakai K, Sakurai E, Sarayama Y, Shintani Y, Tanioka M, Tanizaki H, Tsujita J, Doi N, Nakanishi T, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Hirosaki K, Fujita H, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Motegi SI, Yatsushiro H, Yamasaki O, Yoshino Y, Pavoux AJL, Tachibana T, Ihn H; Japanese Dermatological Association Guidelines. Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers. *J Dermatol* 47;1071-1109, 2020.
2. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol* 31;162-170, 2021
3. Yamamoto T, Ito T, Asano Y, Sato S, Motegi S, Ishikawa O, Matsushita T, Kazuhiko Takehara K, Makino T, Okiyama N, Fujimoto M, Jinnin M, Ihn H. Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: a multicenter brief study. *J Dermatol* 47; 1391-e1394, 2020.
4. Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Hirose H, Harigai M, Kawaguchi Y. Characteristics of Japanese patients with systemic sclerosis complicated with calcinosis. *Int J Rheum Dis* in press
5. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan. *Mod Rheumatol* 31;386-393, 2021

## 2. 学会発表

1. 浅野善英 教育講演 1 限局性強皮症 第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2020 年 11 月、東京 (WEB)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) 特になし

## 1. 特許取得

特になし

## 2. 実用新案登録

特になし

## 3. その他

特になし



## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。  
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年厚生労働省告示第48号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 全身性強皮症診療ガイドライン 血管病変の改訂作業

研究分担者 浅野善英 東京大学 皮膚科 (准教授)

研究分担者 神人正寿 和歌山県立医科大学 皮膚科 (教授)

### 研究要旨

2016年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、本年度は clinical question (CQ)を設定した。今後、最新のエビデンスを調査し推奨文や解説の作成作業を行う予定である。

### A. 研究目的

全身性強皮症は難治性で予後の悪い疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状の完成した症例ではそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

強皮症研究班では2004年11月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに2002年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを2007年改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに3年後の2010年、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況を見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ)に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

前研究班において、我々は最新のエビデンスに基づく2010年度版ガイドラインの改訂を3年間かけて行い、英文化も果たした。そして本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づくガイドラインの更なる改訂を3年間かけて行い、標準的治療のさらなる周知に努めたい。本研究分担者らは血管病変を担当する。

### B. 研究方法

#### ①2016年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取舍選択したあと、それぞれのCQに解答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集し、「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベルIからVIまでの6段階に分類した。

続いて、レベル分類した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQに対する推奨文を作成した。さらに、Minds診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした」などといった注釈を付けている。

最終的に各主要臓器病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。原則として判断に関する項目は○印、治療行為に関する項目については□印で示している。

②2016年度版ガイドラインのCQは以下の通りである。

- CQ1.禁煙は血管病変に有用か?。
- CQ2.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?。
- CQ3.抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?。
- CQ4.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?。
- CQ5.アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は血管病変に有用か?。
- CQ6.抗トロンビン薬は血管病変に有用か?。
- CQ7.ボセンタンは血管病変に有用か?。

- CQ8.シルデナフィルは血管病変に有用か?
- CQ9.高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ10.手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?。
- CQ11.交感神経切除術は血管病変に有用か?。 CQ12.交感神経ブロックは血管病変に有用か?。 CQ13.スタチンは血管病変に有用か?。
- CQ14.皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は?

### (倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

## C. 研究結果

### (1) CQ作成

本研究分担者らは血管病変のCQ改訂を担当した。各委員から集められた意見をもとに、以下のようなCQ案を作成した。

- CQ1.血管病変の出現を予測する指標は何か?
- CQ2.生活指導は血管病変の予防・改善に有用か?
- CQ3.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ4.抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?
- CQ5.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?
- CQ6.アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ7.抗トロンビン薬は血管病変に有用か?
- CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤は血管病変に有用か?
- CQ10. 可溶性グアニル酸シクラーゼは血管病変に有用か?
- CQ11. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ12. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?
- CQ13. 交感神経切除術は血管病変に有用か?
- CQ14. 神経ブロックは血管病変に有用か?
- CQ15. スタチンは血管病変に有用か?
- CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤は?
- CQ17. 上記以外で血管病変に有用な治療法にはどのようなものがあるか?
- CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか?

## D. 考察

本ガイドラインでは、現在の強皮症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提

示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である **evidence based medicine (EBM)** を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に **EBM** の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものとする。本研究班の班員は、業績の豊富な強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、全身性強皮症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

## E. 結論

3年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 **QOL** や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

## 自己免疫反応後に誘導される皮膚線維化機構に関する研究

研究分担者 沖山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師

### 研究要旨

強皮症は自己免疫疾患であり、皮膚線維化疾患であるが、自己免疫反応と線維化とのつながりは明らかでない。移植片対宿主病は、血液悪性疾患の治療で行われる骨髄移植の副作用で、ドナー骨髄細胞がレシピエント臓器組織を攻撃することで起こる、人工的な自己免疫反応であり、慢性化すると強皮症様皮膚線維化を起こす。この症状は、炎症後のリモデリング（組織の再構築）と考えられてきたが、詳細は不明である。

本研究では、慢性移植片対宿主病では、急性の場合と比べ、表皮を構成する角化細胞において、線維化を誘導するサイトカインの一つであるトランスフォーミング増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ ) が強く発現していることを見出した。移植片対宿主病様自己免疫皮膚炎モデルマウスでは、皮膚内に広がるドナー細胞傷害性T細胞が角化細胞死を誘導し、TGF $\beta$ を強発現して、皮膚線維化が惹起された一方、インターフェロン $\gamma$ 欠損ドナーT細胞では線維化は起こらなかった。そこで、培養角化細胞に様々な形態の細胞死を誘導したところ、プログラムされた細胞死であるアポトーシスに陥った角化細胞からTGF $\beta$ が最も多く産生され、この産生はIFN $\gamma$ 添加により増強された。

このことは、角化細胞が、アポトーシスに陥る際にインターフェロン $\gamma$ の刺激を受けて線維化を誘導する細胞であることを示唆している。皮膚粘膜疾患には、線維化が進むものとそうでないものがあり、本研究結果に基づくと、その違いを、角化細胞がアポトーシスに陥ることと、インターフェロン $\gamma$ の豊富な環境にあることの2つの条件が揃うかどうかで説明することができる。本研究成果から、皮膚線維化を起こす一群の皮膚粘膜疾患に対する特異的な治療法の開発が期待される。

### A. 研究目的

全身性強皮症は自己免疫を基盤とした皮膚線維化疾患の代表である。一方、移植片対宿主病は、血液悪性疾患に対する治療として行われる同種異系骨髄移植の副作用であり、ドナー骨髄細胞が、異なる主要組織適合遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex, MHC) を持つレシピエント臓器組織を非自己と認識して攻撃することで起こる、人工的な自己免疫疾患であり、その対象臓器は主に皮膚粘膜、肝臓、腸管で、急性期には皮膚粘膜では時にびらん化する丘疹・紅斑が生じ、表皮に多数のアポトーシスが観察される、苔癬反応 (Interface dermatitis) と呼ばれる、自己免疫性皮膚炎に共通する病理組織像を呈する。慢性期に移行した、もしくは慢性期になってから発症した症例では、扁平

苔癬様と称される、病理学的には苔癬反応を呈する角化性紅斑や口腔内びらんに加え、斑状または強皮症様びまん性の皮膚線維化が混じる症状となる。

この皮膚線維化は、炎症後のリモデリングであると一般に理解されているが、その詳細は不明である。同様に表皮・上皮に生じる炎症性皮膚粘膜疾患であっても、苔癬反応を呈さない接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎、乾癬などでは、皮膚線維化は大きな問題にならないこと、また、II度熱傷では、表皮が欠損しても線維化を残さず治癒する現象を鑑みると、表皮傷害によるリモデリングで皮膚線維化を残す場合の機構は明確ではない。本研究では、その分子生物学的機序の解明を目的とした。

## B. 研究方法

慢性または急性移植片対宿主病症例の皮膚生検検体を用い、免疫組織学的染色にてトランスフォーミング増殖因子 (Transforming growth factor, TGF)  $\beta$  発現解析を行った。

ケラチン 14 プロモーター下卵白アルブミントランスジェニックマウス (K14-mOVA Tg マウス) へ卵白アルブミン特異的 CD8 T 細胞の OT-I 細胞を移入して惹起する、皮膚粘膜移植片対宿主病モデルマウスを解析した。

新生児マウス皮膚より単離した角化細胞培養系を用いて、角化細胞に様々な形態の細胞死を誘導し、その培養上清中の TGF  $\beta$  を ELISA 法にて測定した。

### (倫理面への配慮)

ヒト検体を用いた検討は、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けている。

動物実験は、「動物の保護および管理に関する法律」と「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針」に準じて、筑波大学動物実験委員会にて承認を得た。また、遺伝子組換え実験に際しては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」をもとに筑波大学遺伝子組換え実験安全委員会にて承認を受けている。

## C. 研究結果

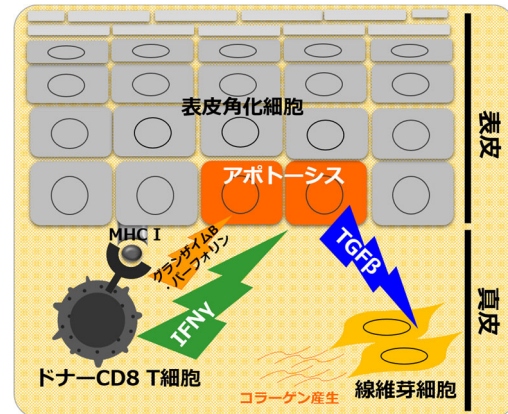
急性移植片対宿主病症例の検体と比べて、慢性移植片対宿主病症例の検体では、表皮角化細胞が、代表的な線維化誘導サイトカインである TGF  $\beta$  を強く発現していた。

モデルマウスでは、OT-I 細胞移入後 2 週間以内には、びらん化する急性移植片対宿主病様皮膚粘膜疾患を発症し、移植後 28 日目にはびまん性皮膚硬化により、強皮症様の慢性移植片対宿主病様皮膚線維化を呈してることが判明した。この過程で、皮膚に浸潤する OT-I 細胞は、細胞傷害因子グランザイム B や代表的な炎症性サイトカインであるインターフェロン (interferon, IFN)  $\gamma$  を産生しており、一方、角化細胞は TGF  $\beta$  を強く発現していた。グランザイム B 欠損 OT-I 細胞移入時には、レシピエント K14-mOVA Tg マウスは急性移植片対宿主病様皮膚粘膜傷害も、そのあとの慢性移植片対宿主病様皮膚線維化も起こさず、一方、IFN $\gamma$  欠損 OT-I 細胞移入時には、レシピエントマウスは急性移植片対宿主病様皮膚粘膜傷害は起こすものの、そのあとの慢性移植片対宿主病様皮膚線維化は起こさなかった。

培養角化細胞において、ネクローシス、アポトーシス、ネクロプトーシスを誘導したところ、アポトーシスとなった角化細胞が、最も多くの TGF  $\beta$  を産生した。またこの産生は IFN $\gamma$  添加によって増強され、アポトーシス阻害薬添加によって抑制された。

## D. 考察

以上のことから、慢性移植片対宿主病においては、皮膚に浸潤してきた病原性 CD8 T 細胞が IFN $\gamma$  を産生しながら、パーフォリン-グランザイム経路を使って角化細胞をアポトーシスに陥らせると、その角化細胞が TGF  $\beta$  を産生し、真皮の線維芽細胞に働きかけて皮膚線維化を誘導していることが示唆された (下図)。つまり、角化細胞がアポトーシスに陥るときに、皮膚線維化を引き起こしてしまうことが、この病態における「リモデリング」の本態と考えられた。



## E. 結論

自己免疫的機序を基盤として皮膚線維化を呈する疾患においては、線維化進展阻止のためには IFN $\gamma$  やアポトーシスが治療標的となり得ると示唆される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Saito A, Ichimura Y, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Ishitsuka Y, Fujimoto M, Okiyama N\*. Interferon- $\gamma$ -stimulated apoptotic keratinocytes promote sclerodermatous changes in chronic graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol*. Online ahead of print

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特願 2019-144490、PCT/JP2020/02655

細胞傷害アッセイ法 (出願日: 2019 年 8 月 6 日、出願人: 国立大学法人筑波大学)

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

## 全身性強皮症の診療指針・腎病変に関する研究

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	臨床教授
研究協力者	田中住明	北里大学メディカルセンター内科	准教授
研究協力者	松枝 佑	北里大学医学部膠原病・感染内科	助教
研究協力者	高木香恵	東京女子医科大学東医療センター	講師
研究協力者	樋口智昭	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	講師
研究協力者	柄本明子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	助教

### 研究要旨

2016 年に全身性強皮症診療ガイドラインを作成した。その後、新規の治療方法が開発されており、この研究班にて改訂を行う方針となった。我々は、腎病変に対する診療ガイドラインを検討し、新規の Clinical Question を作成した。

### A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)は、全身の線維化と血管障害を引き起こす原因不明の難病である。SSc に対する根本的な治療方法はいまだに開発されていない。また、臨床症状は、症例によってさまざまであり、間質性肺疾患を合併する症例、肺動脈性肺高血圧症や強皮症腎を合併する症例がある。そこで、現在の治療は、それぞれの臨床症状に合わせた対症療法が行われている。合併している臓器により治療方法が異なってくるのが現状の治療方法である。そこで、今回の臨床ガイドラインは、臓器別に治療指針を作成することとした。我々は、腎病変に関する Clinical Question (CQ)を作成することを本年度の研究目的とした。

### B. 研究方法

2016 年に作成された診療ガイドラインの CQ を改訂して、6 名の SSc 診療の専門家による討議を行なった。この強皮症腎(SRC)の診断、治療の分野における新たな研究は少ないが、3 回の会議を行い、11 の CQ を作成した。

#### (倫理面への配慮)

特になし

### C. 研究結果

表に示すような 11 の CQ を作成して、研究班の全ての分担者の同意を得ることができ、今後は、この CQ に関する systematic review を開始することとした。

### D. 考察

現段階では、SRC あるいは、SSc に関連した腎障害に対する新規のエビデンスが存在するかどうかは不明であるが、systematic review による文献検索により、2016 年に作成した診療ガイドラインの改善を行えると考えている。それにより、重篤な合併症である SRC の診療が EBM に則った治療となっていくことが期待できる。

### E. 結論

CQ の作成が完了したため、今後、systematic review を行い、新規のエビデンスの構築に移行していく。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Hirose H, Harigai M, Kawaguchi Y. Characteristics of Japanese patients with systemic sclerosis complicated with calcinosis. **Int J Rheum Dis** in press
2. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan. **Mod Rheumatol** 31:386-393, 2021
3. Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A,

Harigai M, Kawaguchi Y. Single nucleotide polymorphisms of the *HIF1A* gene are associated with susceptibility to pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis and contribute to SSc-PAH disease severity. **Int J Rheum Dis** 23:674-680, 2020

4. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **Mod Rheumatol** 31:162-170, 2021
5. Yamashita K, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Okiyama N, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Katayama M, Hirohata S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Setoguchi K, Migita K, Sumida T, Tohma S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Sato S, Kawaguchi Y, Takehara K, Tsuchiya N. Association of functional (GA)<sub>n</sub> microsatellite polymorphism in the *FLII* gene with susceptibility to human systemic sclerosis. **Rheumatology** 59:3553-3562, 2020

## 2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし



## 全身性強皮症のレイノー現象に対する 使い捨てカイロの部位別使用感・安全性を調査する研究

研究協力者 嶋 良仁 大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授  
研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学講座 教授

### 研究要旨

全身性強皮症に高頻度に発生する血行障害であるレイノー現象に対して、使い捨てカイロを用いて後頸部や肘、手首など身体各所を加温し、レイノー現象が緩和されるかどうか、効果が有るとすれば指尖部で何が起こっているかを探索した。この結果、後頸部や肘部加温期間中はレイノー現象が緩和され、手指指尖部血では毛細血管伸展因子 Angiopoietin-1 の増加を認めた。

### A. 研究目的

レイノー現象は全身性強皮症(SSc)に高頻度に発生する血行障害である。経口血管拡張剤は効果不十分あるいは不必要な血管拡張が発生し、適切な治療法がない。患者が日常的に行い得る対策として、手を湯に浸ける、使い捨てカイロを握るなどがある。しかし、湯に浸けたりカイロを把持したままでは業務ができない。そこで、手以外の部位を加温してもレイノー現象に有効か、また適切な加温部位はどこか、加温にレイノー現象に対してどのような効果があるのかを探索する。

### B. 研究方法

単施設のシングルアームのオープンラベル介入試験。大阪大学医学部附属病院通院中の手指にレイノー現象が発生するSSc患者に対して、文書での同意後、使い捨てカイロ(以下カイロ)を用いて後頸部、肘関節上部、手関節部を夫々1週間ずつ指示された順に加温した。各部位加温の間に夫々1週間のインターバルを設けた。インターバル期間を含めて連日レイノー現象に対する自己採点を10cmスケール Visual Analog Scale(VAS)で記録した。各部位加温終了翌日来院し、アンケート質問を行った。1週間加温の治療効果を観る目的で、加温終了翌日の来院時に手のサーモグラフィを24℃室温20分間順応条件で撮影した。2回目以降の各Visit時に肘静脈および指尖部より血液をサンプリングし、毛細血管の新陳代謝に関わるvascular endothelial growth factor(VEGF), endostatin, angiopoietin-1, および-2をEnzyme-Linked Immuno Sorbent Assay(ELISA)法およびBioPlex™法で測定した。

### (倫理面への配慮)

研究計画書は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して作成され、大阪大学医学部附属病院介入研究倫理審査委員会での承認を得た後、大学病院医療情報ネットワークセンター(UMIN)に研究計画を公表して研究を開始した。(倫理審査承認番号18218、18219、UMIN公開番号000035332、000035333)

### C. 研究結果

アンケート調査では、いずれの部位でも半数を超える被験者がレイノー現象の持続時間が「減った」、「やや減った」と回答したが、発生回数については後頸部、肘部の加温後に50%の被験者が「減った」、「やや減った」と回答した。インターバル期間中連日のレイノー現象に対するVAS平均値に対して、後頸部、肘部の加温期間中のVAS平均値は対応あるt検定の結果、有意な低下が観察された。

いずれの部位の加温後でも、指尖部血サンプルにおいてAngiopoietin-1の濃度上昇が観察された。特に肘関節加温後、手関節加温後に増加が強かった。

加温終了翌日のサーモグラフィでは、有意な上昇はみられなかった。5件の軽度の熱傷が観られた。いずれも加療を要さず軽快した。

### D. 考察

加温によってレイノー現象は緩和されるが、部位によってその効果は異なった。同時に、手指のレイノー現象は手指を加温しなくても緩和できると期待できる結果であった。Angiopoietin-1は毛細血管の直線的伸展因子であるが、頸部や上肢加温中に末梢の指尖におい

て増加する結果が観られたことから、加温によって手指末梢ではダイナミックな変化が発生していると予想される。

本試験は単施設の探索的研究であり、サンプルサイズをさらに拡大して観察する必要があると考えられた。

## E. 結論

手指のレイノー現象に対して、手指以外の部位を加温してもレイノー現象を緩和させることができた。その効果は加温部位によって異なっていた。

## F. 健康危険情報

重篤な有害事象の発生はなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

投稿中

## 2. 学会発表

2020年 第64回日本リウマチ学会、「全身性強皮症のレイノー現象に対する使い捨てカイロの部位別使用感・安全性を調査する臨床研究」

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

新聞報道：日本経済新聞 2020年2月28日夕刊

## プロトンポンプ阻害薬抵抗性逆流性食道炎を有する強皮症患者に対する ボノプラザンの有効性と安全性に関する研究

研究分担者 桑名正隆 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 大学院教授

研究協力者 白井悠一郎 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 講師（教育担当）

### 研究要旨

単施設後ろ向きコホートをを用いてPPI抵抗性の逆流性食道炎を有する強皮症患者に対するボノプラザンの有効性と安全性を治療前後で検討した。10例のうち6例で逆流性食道炎の内視鏡所見が改善した。FSSGで評価した自覚症状も、合計スコア、酸逆流症状スコアともに改善した。全例が継続し、有害事象は認められなかった。PPI抵抗性の逆流性食道炎に対してボノプラザンは有効な治療選択肢になりうる。

### A. 研究目的

強皮症（SSc）において食道病変は最も高頻度の臓器病変の一つである。中でも胃食道逆流症（GERD）は逆流性食道炎と関連し、QOLの低下、食道狭窄、食道癌のリスクになりうる[Pakozdi A, et al. Clin Exp Rheumatol 2009]。

欧州のSScの診療ガイドラインでは、プロトンポンプ阻害薬（PPIs）がSScにおけるGERDの第一選択薬とされている[Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017]。PPIは有効性が高いものの、中には最大用量のPPIを使用してもGERDが改善しない治療抵抗例も存在する。[Shreiner AB, et al. J Scleroderma Related Dis 2016]。SSc患者におけるGERDの治療抵抗性の理由として、SSc患者の食道における酸曝露時間が対照患者と比較して長いことが報告されている[Stern EK, et al. Neurogastroenterology 2017]。そのため、PPI抵抗性GERDはSScでの難治性臓器病変として取り残されていた。

近年、従来PPIに比べて酸抑制時間が長い新規のカリウム競合的酸抑制薬、ボノプラザンが上市され、PPI治療抵抗性GERDに対しても粘膜障害の改善に有効であることが多数報告されている[Sakurai Y, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015. Hoshino S, et al. Digestion 2017]。しかし、SSc患者では十分検証されていなかった。

本研究では、プロトンポンプ阻害薬（PPI）抵抗性の逆流性食道炎を有するSSc患者に対するボノプラザンの有効性と安全性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

2014年8月以降に当科に受診歴のあるSSc患者を連続的かつ前向きに登録したSScデータベースの中から、以下の症例を選択した。すなわち、①2013年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の分類基準を満たし、②上部消化管内視鏡で逆流性食道炎と診断され、③PPI抵抗性のためボノプラザンに切り替えを行い、④10ヶ月以内に上部消化管内視鏡で治療後の評価を行うことができた10例を本研究の対象とした。

#### 2. 臨床評価項目

SScデータベースには、病歴、身体所見検査所見、臓器病変、治療内容を初診時から前向きに登録し、臓器病変や治療内容も定期的に記録されている。

逆流性食道炎の粘膜障害の程度はLos Angeles (LA) 分類で評価した。治療の反応は粘膜治癒（LA分類M or N）と定義した。自覚症状は問診票（FSSG）[Kusano M, et al. Gastroenterology 2004]を用いて治療前後で比較した。さらにFSSGスコアは、酸逆流症状スコアと運動不全症状スコアに分けて解析した。食道機能は高解像度マノメトリー（Starlet, Star Medical, Inc, Tokyo, Japan）を用いて、下部食道括約筋（LES）静止圧と食道蠕動の積算遠位収縮（DCI）を測定し、食道蠕動の程度はシカゴ分類3.0に基づいて、無蠕動、無効蠕動、正常の3段階に分類した。

#### 3. 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差で表示した。対応のある連続変数の2群間の比較にはWilcoxon testを用いた。

### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取得済である。

## C. 研究結果

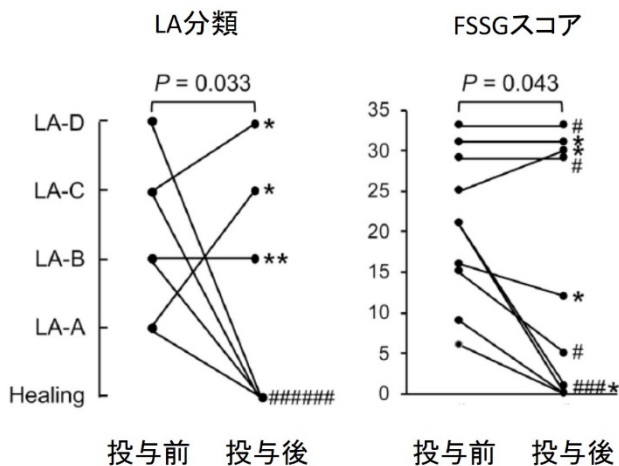
当施設の強皮症データベースに登録された260例のうち、15例がPPI抵抗性逆流性食道炎を有し、PPIからボノプラザンへの切り替えを要した。うち、5例が治療後の評価を行えなかったか、追跡不能であり、10例が3.4±2.7ヶ月後に内視鏡とFSSGによる治療後評価を実施した。

背景因子を表1に示す。10例中、女性が9例、びまん皮膚硬化型が5例、登録時年齢は57±12歳、非レイノー症状からの罹病期間は11±8年で、5例がびまん皮膚硬化型SScであった。全例でランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール最大用量のいずれかを内服していた。LA分類ではGrade A, B, C, Dがそれぞれ2, 3, 3, 2例見られた。食道機能は1例を除き無蠕動であった。

ボノプラザンへの切り替え後、内視鏡所見は有意に改善し(P = 0.033)、6例(60%)が粘膜治癒を達成し、反応例に分類された(図1)。FSSGも合計スコアが21±9から14±15に有意に改善し(P = 0.043)、それは運動不全症状スコアよりも酸逆流症状スコアの改善が寄与していた。反応例6例と非反応例4例のベースラインでの臨床特徴を比較したところ、下部消化管病変は非反応例3例でのみみられた(75% vs 0%)。

全例で18±11ヶ月の観察期間内にボノプラザンを継続し、有害事象は認められなかった。

(図1)



## D. 考察

PPI抵抗性逆流性食道炎を有する症例に対するボノプラザン(20mg or 10mg/日)の高い粘膜治癒率が複数報告されている[Hoshino S, et al. Digestion 2017. Yamashita H, et al. Digestion 2017. Iwakiri K, et al. Ther Adv Gastroenterol 2017. Akiyama J, et al. Digestion 2018]。一方、SSc患者におけるPPI抵抗性逆流性食道炎を対象にした本研究では粘膜治癒率は60%と一般集団に比べ低い成績であった。改善例と非改善例の背景因子を比較したところ、非改善例で下部消化管病変を高率に伴っていた。酸分泌以外に、消化管全体の蠕動運動低下が酸分泌抑制薬に対する抵抗性に関与する可能性が考えられた。

今回は治療群のみの少数例の観察研究であるため、今後無作為化比較試験での検証が必要である。

## E. 結論

PPI抵抗性逆流性食道炎を有するSScに対してボノプラザンは有用な治療選択肢になりうる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Shirai Y, Kawami N, Iwakiri K, Kuwana M. ボノプラザン, a novel potassium-competitive acid blocker, for treatment of proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis. The 84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Atlanta). 2019.

白井悠一郎、五野貴久、岳野光洋、桑名正隆. プロトンポンプ阻害薬抵抗性逆流性食道炎を有する強皮症患者に対するボノプラザンの有効性と安全性の検討. 第64回日本リウマチ学会. 2020年4月.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

なし

## 3. その他

表1 研究登録時の背景因子

	n = 10
性別 (女性)	9 (90%)
開始時年齢 (歳)	56.9 ± 12.1
非レイノー症状からの罹病期間 (年)	11.3 ± 7.5
病型分類 (びまん皮膚硬化型 : dcSSc)	5 (50%)
自己抗体	
抗 topoisomerase I 抗体	3 (30%)
抗セントロメア抗体	4 (40%)
抗 U1RNP 抗体	2 (20%)
SSc 関連臓器病変	
手指潰瘍	6 (60%)
上部消化管病変	10 (100%)
下部消化管病変	3 (30%)
間質性肺疾患	7 (70%)
心病変	2 (20%)
肺動脈性肺高血圧症	1 (10%)
腎クリーゼ	0 (0%)
研究開始前に投与されていた PPI	
Lansoprazole	4 (40%)
Rabeprazole	5 (50%)
Esomeprazole	1 (10%)
LA 分類	
A	2 (20%)
B	3 (30%)
C	3 (30%)
D	2 (20%)
食道内圧検査	
蠕動 無蠕動	9 (90%)
無効蠕動	0 (0%)
正常	1 (10%)
下部食道括約筋静止圧 (mmHg)	18.6 ± 12.3
FSSG スコア	
合計スコア	20.6 ± 9.1
酸逆流症状スコア	13.1 ± 5.4
運動不全症状スコア	7.5 ± 4.9

## 図の説明

図1 ボノプラザン治療前後の LA 分類と FSSG の変化

#は内視鏡的反応例を示し、\*は非反応例を示す。統計学的解析は Wilcoxon test を用いた。

## 全身性強皮症における消化管病変診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 後藤大輔 筑波大学医学医療系内科 (准教授)

### 研究要旨

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つであり、今回、全身性強皮症の診療ガイドラインを改訂することを目的に、消化管病変のCQを見直し、修正/追加をした。その結果、最終的に24項目のCQを策定した。今後、これらの各CQに対して、文献検索を行い、推奨の決定と、推奨文の作成を行う。

### A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。前回、2017年に、治療の指針となる消化管病変の重症度分類、クリニカルクエスチョン(CQ)、診療アルゴリズムを作成し、全身性強皮症における消化管病変に関するCQに対して、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを完成させた。そこから3年経過し、希少疾患であるが故に相変わらずエビデンスは乏しいものの、新たな消化管病態に対する薬剤が使用されるようになっており、診療ガイドラインを改訂することを目的とした。

### B. 研究方法

2017年に発表された全身性強皮症の消化管病変の診療ガイドライン改訂にあたり、前回のCQに関して、藤田医科大学のリウマチ・膠原病内科の安岡秀剛先生とともに見直しを行い、新規薬剤に関するCQ追加や、より適切な文言への修正を行った。これに対して、本研究班のメンバー間でのWebディスカッションを行い、今後、推奨文を作成する際にコメントすべき内容も含めて意見交換し、最終的なCQを作成した。

### (倫理面への配慮)

今回は診療ガイドライン改訂のためのCQの作成が主たる研究であり、倫理面への配慮は特に必要ない。

### C. 研究結果

- CQ1. 上部消化管病変の症状に生活習慣の改善は有用か？
- CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？(ドンベリドン、モサプリド、エリスロマイシン、メトクロプラミド、イトプリド、アコチアミド、トリメブチンなど具体的な薬剤名で検討)
- CQ3. 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬(PPI)、ポノプラザンは有用か？(上部内視鏡検査はもちろん、マノメトリーやCTで検出されうることも記載予定)
- CQ4. 上部消化管症状に六君子湯は有用か？
- CQ5. 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か？
- CQ6. 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か？
- CQ7. 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か？
- CQ8. 小腸内細菌異常増殖症(SIBO)に抗菌薬は有用か？
- CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に食事療法は有用か？
- CQ10. 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？
- CQ11. 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か？
- CQ12. 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？
- CQ13. 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か？
- CQ14. 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か？
- CQ15. 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か？
- CQ16. 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？
- CQ17. 重篤な下部消化管病変に手術療法は有用か？
- CQ18. 重篤な下部消化管病変に在宅中心静脈栄養は有用か？
- CQ19. 胃前庭部毛細血管拡張症(gastric antral vascular ectasia; GAVE)に内視鏡治療は有用か？(PPIなどの内服が基礎となるが、その点は文章中で記載予定)

CQ20. 腸の蠕動運動低下にエロビキシバット（グーフィス®）は有用か？

CQ21. 腸の蠕動運動低下にポリエチレングリコール（モビコール®）は有用か？

CQ22. 腸の蠕動運動低下にラクツロース（ラグノス®）は有用か？

CQ23. 腸の蠕動運動低下にリナクロチド（リンゼス®）は有用か？

CQ24. 腸の蠕動運動低下にルビプロストン（アミティーザ®）は有用か？

## D. 考察

以前の診療ガイドライン作成時には承認されていなかった腸管蠕動に関与しうる薬剤を含めて、今回、エロビキシバット（グーフィス®）、ポリエチレングリコール（モビコール®）、ラクツロース（ラグノス®）、リナクロチド（リンゼス®）、ルビプロストン（アミティーザ®）のCQを追加した。（CQ. 20～24）

また、他の臓器における診療ガイドラインでのCQの文言を統一する意味で、前回の診療ガイドラインから一部の文言を修正した。（CQ. 1、4、9、17、18）

CQ. 8 は、元々は「腸内細菌叢異常増殖」という言葉で表現していたが、より適切な「小腸内細菌異常増殖症（SIBO）」の用語を使用した文言に改訂した。

さらに消化管病変の中には、原発性胆汁性胆管炎（PBC）も含めるべきか検討したが、合併率はそれほど多い状況でもなく、また、全身性強皮症に合併した症例での特別な治療はなく、一般的なPBCの治療ガイドラインに従って治療する以外にないことから、今回、全身性強皮症の消化管病変の診療ガイドラインのCQには入れないこととした。

## E. 結論

全身性強皮症の診療ガイドライン改訂にあたって、以前のCQを見直し、修正／追加することにより、合計24のCQを策定した。

今後文献検索を行い、推奨の決定と推奨文の作成を行う予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 全身性強皮症における骨格筋量に関する研究

研究分担者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 (教授)  
研究協力者 鈴木知佐子 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 (助教)

### 研究要旨

当科通院中の全身性強皮症 (SSc) におけるサルコペニアの有病率, 臨床所見との関連について検討を行った. 女性例 55 例 (年齢中央値 65 歳) 中, 低骨格筋量は 43.6% と一般集団の 6~12% に比べて明らかに高値であった. 低骨格筋量群のリスクとして高年齢, 低い体重, BMI, 脂肪量・除脂肪量, 腰椎骨密度, 長い罹病期間, 限局皮膚硬化型が抽出された一方, ステロイド服用量には差がみられなかった. 今後, これらリスク因子に対する介入がサルコペニアの改善につながるかどうかについては検討が必要である.

### A. 研究目的

サルコペニアは骨格筋量減少に伴う筋力や身体機能低下と定義され, QOL の低下や死亡リスクとの関連が問題視されている. サルコペニアは加齢に伴う一次性と, 活動不足, 栄養不良, 疾患 (生活習慣病, 臓器不全, 悪性腫瘍など) による二次性に大別される. 全身性強皮症 (SSc) では, その病態より二次性サルコペニアの有病率が高いことが想定されるが, SSc とサルコペニアの関連についての検討は少数しかない. そこで, 当科通院中の SSc におけるサルコペニアの有病率, 臨床所見との関連について検討を行い, サルコペニアの発症・進行抑制につながる診療上のポイントを明らかにすることを目的とした.

### B. 研究方法

対象は札幌医科大学附属病院免疫・リウマチ内科通院で, 2016 年 4 月以降に DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 法で骨格筋量を測定した SSc 61 例. AWGS 2019 (Asian Working Group for Sarcopenia) のサルコペニア診断基準に準じ, DXA 法で測定された骨格筋指数 (skeletal muscle index: SMI, 四肢除脂肪量/身長<sup>2</sup>) が男性 7.0 kg/m<sup>2</sup> 未満, 女性 5.4 kg/m<sup>2</sup> 未満を低骨格筋量とし, その頻度や臨床所見との関連について後ろ向きに解析した.

### (倫理面への配慮)

患者個人情報に関わる検討については, 各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した.

### C. 研究結果

1) 対象の 61 例中, SMI は男性 7.49 (n=6), 女性 5.50 (n=55), 低骨格筋量は 61 例中 26 例 (42.6%), なお, 以後の解析は女性 55 例で行った.  
2) 女性の年齢中央値は 65 歳 (閉経後 83.6%), 低骨格筋量は 43.6%, BMI 18.5 未満の低体重は 14.5%. プレドニゾロン (PSL) 内服は 58.2% (中央値 3 mg/日). 病型では限局皮膚硬化型が 8 割を占めた.  
3) 低骨格筋量の有無 (有り 24 例/なし 31 例) で比較したところ, 低骨格筋量群で高年齢, 体重と BMI, 脂肪量・除脂肪量, 腰椎骨密度が有意に低く, 罹病期間が長く, 限局皮膚硬化型が多い一方, PSL 服用量には差がみられなかった.

### D. 考察

一般人口における 65 歳以上のサルコペニアの有病率は 6~12% と報告されている. SSc におけるサルコペニアの有病率については, サルコペニアの基準の相違も影響しているものの, 20~42% と一般人口よりも高く報告されている. 今回の検討でも SSc の低骨格筋量は 42.6% であり, 同様の結果であった. サルコペニアのリスク因子としては, 低 BMI・低肺拡散能・低骨塩量, 重症な皮膚硬化・長期の罹病期間 (Caimmi C. Clin Rheumatol 2018), 高年齢, 低栄養, 高スキンスコア (Corallo C. Rheumatol Int 2019) などが報告されており, 今回の検討でも, 低 BMI・低体重・低骨塩量, 高年齢・長期の罹病期間が抽出された. 一方, リスク因子として懸念されたステロイドとの有意な関連は指摘できなかった. 今後, これらリスク因子に対する介入がサルコペニアの改善に

つながるかどうかについては検討が必要である。

## **E. 結論**

当科の SSc 患者において、低骨格筋量例が高率にみられた。今後、SSc におけるサルコペニアのリスク因子や予後との関連、治療介入の要否など検討を要すると思われた。

## **F. 健康危険情報**

なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

鈴木知佐子. 第 30 回日本リウマチ学会北海道・東北

支部学術集会 2021 年 2 月 秋田市  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書

多施設共同による全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性の解析

研究分担者	長谷川 稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	植田郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 特任講師
研究分担者	沖山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科 准教授
研究分担者	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学皮膚科 教授
研究分担者	高橋裕樹	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学講座 教授
研究分担者	波多野 将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 准教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科学 教授
研究協力者	金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学 教授
研究協力者	嶋 良仁	大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授
研究協力者	安岡秀剛	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授
研究協力者	田中住明	北里大学医学部 膠原病・感染内科学/北里メディカルセンター リウマチ・膠原病内科 准教授
研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院整形外科リハビリテーション部 技師長
研究代表者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 教授

**研究要旨**

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は、皮膚硬化が四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) と生涯にわたって四肢末端や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) の2型に大きく分類される。dcSSc では発症から3年以内などの早期に皮膚硬化や間質性肺炎に代表される重篤な内臓病変が進行し、予後不良のことが少なくない。このため、臨床上問題となることが多いのは、発症早期で、かつ dcSSc あるいは間質性肺炎を有する SSc である。しかしながら、このようなサブセットの中でも個々の症例によって経過や治療反応性は多様であり、人種による違いもみられる。このため、国内の多施設で発症3年以内で、かつ広範な皮膚硬化 (dcSSc) または間質性肺炎を有する症例を登録し、1年ごとに経過を追跡することで、本邦の SSc 重症例の臨床像、自然経過、進行予測因子、治療反応性の検討を行うこととする。本年度はまず研究計画を作成し、18施設で倫理委員会の承認を申請した。また、2021年1月より、承認が得られた施設から登録を開始している。

## A. 研究目的

### 研究の背景

全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は皮膚のみならず、全身の諸臓器の線維性変化と血管障害を特徴とする慢性疾患であり、厚生労働省の特定疾患に指定されている<sup>1)</sup>。現在患者数は本邦で2万人以上と推計されている。強い皮膚硬化による関節拘縮、重度の臓器病変、指尖潰瘍などは、身体機能を大きく損なう。また、間質性肺炎、肺動脈性肺高血圧症、心筋病変、腎クリーゼ、消化管病変などから、予後不良の症例も少なくない。SScに伴う間質性肺疾患 (interstitial lung disease, ILD) に対して、抗線維化薬のニンテダニブが承認された<sup>2)</sup>が、適応症例や使用時期についての明確な基準はなく、SSc全体の治療法は確立されていない。

SScは、皮膚硬化の範囲によって、四肢末端や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) と四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の2型に大きく分類される<sup>3)</sup>。lcSScは年余にわたって緩徐にしか皮膚硬化が進行しないが、dcSScでは発症から3年以内などの早期に皮膚硬化や間質性肺炎に代表される重篤な内臓病変が進行しうる。このため、臨床上問題となることが多いのは、発症3年以内の早期で、かつ dcSSc あるいは ILD を有する SSc である。

欧米において早期 SSc の臨床経過を追跡した検討は多数みられるものの<sup>4)6)</sup>、SScの臨床症状やその経過は人種によって異なることを示唆する報告が少なくなく、本邦の SSc 患者にそのまま当てはめることは必ずしも適切ではない。しかしながら、本邦 SSc 患者については過去にいくつかの疫学的研究がなされているが、その予後、自然経過、進行の予測因子などを詳細に長期に解析した報告は乏しいのが現状である。

### 研究の目的/意義

SScの臨床症状や経過には人種差があることが知られているため、本邦 SSc 患者における臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などの解析を行うことを目的とする。毎年各施設を受診した新規患者を登録し、主要な臨床症状、検査結果、治療内容などを詳細に収集する。そして、登録患者について1年に一度ずつ同様の臨床情報を10年間収集する。研究結果は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜解析を行う。本研究によって、本邦 SSc の自然経過、進行や予後を規定する因子、治療反応などの詳細な臨床症状の把握が期待される。さらに、これにより早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると考えられる。

## B. 研究方法

以下に福井大学医学部附属病院倫理委員会で承認された研究計画書の内容を記載する。

### 研究デザイン

・侵襲の有無：侵襲なし

- ・介入の有無：介入なし
- ・研究の種類：レジストリ研究

### 研究の概要

国内の SSc の診療拠点である多施設を受診した SSc 患者を対象とした前向きコホート研究である。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、各施設の症例登録ファイル (別添資料1) に初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は各施設で保管いただくが、1年毎に福井大学医学部皮膚科学教室に送付いただき、同教室で保管する。蓄積された臨床データの総合的解析は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測しうる因子の抽出なども明らかにする。

### 試験薬(研究用薬)/医療機器/治療法・術式の概要

該当せず。本研究では特に試験薬は使用せず、通常の保険診療範囲内の検査、治療のみを行う既存の試料や情報を用いた観察コホート研究である。

### 研究対象者および選択・除外基準

#### 【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- ① 年齢：不問。
- ② 性別：不問。
- ③ 入院/外来：不問。
- ④ 承認日～2030年12月31日に当施設を受診し、SScと診断された患者。
- ⑤ 発症 (レイノー現象または SSc の他の症状の出現) 後3年以内。
- ⑥ dcSSc または ILD あり。
- ⑦ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

#### <設定理由>

- ① 対象疾患は小児発症も知られており、侵襲性もないことから不問とした。
- ② 対象疾患は男女ともに発症するため不問とした。
- ③ 対象とする疾患を有する患者は外来・入院いずれも有りうるため不問とした。
- ④ 本研究は前向きコホート研究のため、新たに全身性強皮症と診断された患者を対象とするために設定した。

**【除外基準】**

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- ① 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者。
- ② 本研究への患者登録拒否を申し出た患者。
- ③ 既に他施設や他診療科で登録された患者（複数の施設や診療科にかかっている場合は、指定難病の書類を記載した診療科、指定難病の認定を受けていない場合には全身性強皮症の治療を主体に行っている診療科が登録する）。

**<設定理由>**

- ① 研究対象者の安全性を確保する上で、また適正に研究を実施する上で、不適格な患者を担当医が除外できる余地を残すために設定した。
- ② 研究対象者の権利を保護するために設定した。
- ③ 重複登録を避けるために設定した。

**登録・割付**

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録ファイルに研究対象者を登録する。症例登録ファイルにおける研究対象者登録番号は、患者 ID とは別に設定する。本研究では連結可能な匿名化を行う。研究対象者番号と患者氏名および ID の対応表は、各施設の個人情報管理者（当診療科では長谷川 稔）が、施錠可能な場所に一括して厳重に管理する。

**研究実施期間**

・医学系部門長承認日～2040年12月31日（登録締切日2030年12月31日）

**スケジュール**

各受診日は±60日の範囲を許容範囲とする。

※1 有害事象は、副作用など好ましくないすべての事象の事で、薬との因果関係は問わない。

※2 血液学的検査として、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、赤沈を測定する。

※3 血液生化学検査としてCRP、KL-6、SP-Dを測定する。初回は、疾患特異抗体も測定する。

※4 初回登録・経過登録時に日常診療行為として必要と認められた際に適宜施行する。

**観察・検査項目**

- ・ 患者背景：イニシャル、年齢、性別、罹病期間
- ・ Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) とそれに基づく subset 分類
- ・ 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- ・ 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、赤沈
- ・ 血液生化学検査：CRP、KL-6、SP-D、疾患特異抗体
- ・ 胸部 X 線
- ・ 心電図
- ・ 肺機能検査
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 胸部 CT 検査

**併用禁止薬／併用禁止療法**

規定なし

**併用制限薬／併用制限療法**

規定なし

**減量および休薬のついての規定**

規定なし

**研究終了後の対応**

本研究終了後も、研究責任者および研究分担者は研究対象者に対して引き続き最も適切と考える医療を提供する。

**表 スケジュールの例**

項目	登録日	初回登録用紙記入	経過登録用紙記入		
			12 か月	24 か月	以降も同様に 12 か月毎に受診
時期	0 日	0 日	12 か月	24 か月	以降も同様に 12 か月毎に受診
受 診	受診 1	受診 1	受診 2	受診 3	受診 4
患者背景の確認	○				
同意取得	○				
採血	○		○	○	○
臨床検査	血液学的検査 <sup>※2</sup>	○	○	○	○
	血液生化学検査 <sup>※3</sup>	○	○	○	○
胸部 X 線 <sup>※4</sup>	○		○	○	○
心電図 <sup>※4</sup>	○		○	○	○
肺機能検査 <sup>※4</sup>	○		○	○	○
CT 検査 <sup>※4</sup>	○		○ 30	○	○
心臓超音波検査 <sup>※4</sup>	○		○	○	○

## 研究の中止基準

### 研究対象者ごとの中止基準

研究責任者および研究分担者は、当該研究対象者について下記の基準に該当した場合は研究を中止する。その際には必要に応じて研究対象者へ説明する。

- ・研究対象者または代諾者から中止の申し出があった場合
- ・その他、研究責任者および研究分担者が当該研究対象者に対して研究の継続が不適当と判断した場合

### 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任者は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任者は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく医学系部門長に報告する。

- 1) 代表研究機関の倫理審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
  - 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
  - 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場
  - 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合
- 中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないように対応する。

### 評価項目（エンドポイント）

#### 主要評価項目（Primary endpoint）

- ・追跡期間中の mRSS の変化
- ・追跡期間中の FVC や DLco の変化

#### 副次的評価項目（Secondary endpoint）

- ・追跡期間中の各臓器病変の変化
- ・その後の mRSS、FVC、DLco の変化を予測する指標の検索

### 安全性評価項目

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため該当せず

### 目標症例数

【目標症例数】

目標症例数：①当科 30 例 ②全体 600 例

【設定根拠】

当科における 2019 年の本研究の研究対象者は 3 例であった。したがって、本研究実施期間は 10 年より、当科の目標症例数は 30 例とした。18 施設が参加し、当科よりも症例の多い施設も多いと思われるため、全体で 600 例を目標とする。

### 統計解析方法

前向きコホート研究を行う。将来の mRSS、FVC、DLco の変化を予測する指標の検索においては、多変量解析を行う。

### インフォームド・コンセント

#### 同意取得の方法

該当なし

#### 同意撤回時の対応

該当なし

## オプトアウト

本研究は、新たに試料を取得することはなく、既存の情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（医学研究支援センターホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- ・研究の概要
- ・研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ・実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
- ・研究対象者等の個人情報の開示に係る手続
- ・研究対象者等の個人情報について、その利用目的の通知を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく通知されること
- ・研究対象者等の個人情報について、開示（保有する個人情報にその研究対象者が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。）を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく、該当する個人情報が開示されること
- ・研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

### 予想される利益および不利益（副作用）

#### 予想される利益

本研究は既存の試料や情報を用いた研究であり、研究対象者に経済上の利益はない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

#### 予想される不利益及びそれらを最小化する対策

本研究で行われる検査などは全て日常診療の一環として行われるものである。本研究は既存の試料や情報を用いた研究であり、本研究の対象者となることによる負担やリスクは生じないと考えられる。

#### 予測される副作用/合併症

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため該当せず

#### 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、以下の項目に該当する場合には、文書により医学系部門長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ② 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ③ プロトコールの変更を行う場合
- ④ 終了若しくは中止する場合
- ⑤ 研究責任者あるいは分担者の変更を行う場合
- ⑥ 研究の進捗状況
- ⑦ その他

### **有害事象発生時の取扱い**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **有害事象発生時の対応**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **重篤な有害事象の定義**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **重篤な有害事象時の対応**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **重篤な有害事象時の医学系部門長等の対応**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **研究対象者の健康被害への対応と補償**

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### **個人情報、試料及び情報等の取扱い**

#### **個人情報の保護**

本研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、個人情報の保護に関する法律、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省 平成16年12月24日制定）、国立大学法人福井大学の保有する個人情報の保護に関する規則、福井大学医学部附属病院の患者様の個人情報に関するプライバシーポリシーを遵守して、以下に従い個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らさない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

①本研究に関与する者はすべて、同意文書、症例報告書、原資料等の取り扱い及び研究結果の公表に際し、研究対象者の人権及びプライバシーの保護について十分配慮する。

②個々の研究対象者の識別・特定は研究対象者識別コードを用い、対応表を作成、管理する。

③研究対象者の身元を明らかにする可能性のある記録の取り扱いについては、研究対象者の秘密保全に配慮する。

#### **試料及び情報等の保管方法、保管期間、保管場所**

研究責任者、研究分担者、データ管理者は、本研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を、本研究結果の最終の公表について報告された日から10年間、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行い適切に保管する。

#### **保管期間終了後の廃棄方法**

保存期間終了後の情報の破棄について紙媒体は細断し焼却する。

#### **試料及び情報等の他施設への提供方法**

各施設で入力されたデータファイルは、パスワードをかけたうえで、1年毎に福井大学医学部皮膚科のデータ管理者（長谷川 稔）にメールで送付する。福井大学医学部皮膚科では、管理者（長谷川 稔）

が電子データを厳重に管理する。

### **試料及び情報等の将来利用について**

本研究において得られた情報等は実施計画書に従って適切に保管後廃棄し、将来別の研究に利用しない。

### **研究計画書等の変更**

本研究の研究計画書や同意説明情報公開文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を必要とする。倫理審査委員会の承認を得るまでは、研究計画を変更しての研究実施及び、変更された内容の説明は行わない。

### **研究対象者の費用負担等**

本研究に伴う試験薬の処方、診察・検査等は通常の保険診療に準じて行うため、新たな費用負担は発生しない。したがって、研究実施による発生する医療費は研究対象者負担にて行う。また研究参加に対する謝金および負担軽減費も支払わない。

### **研究計画の登録と研究結果の公表**

#### **研究計画の登録**

本研究は既存の試料や情報を用いた研究であり、公開データベースに登録しない。

#### **研究結果の公表**

研究責任者は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で当該研究の結果を公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。当該研究の研究結果は英文誌にて公表する。

#### **研究対象者に対する開示**

研究機関の長は研究対象者またはその代諾者より研究対象者等に係る個人情報についての開示を求められた場合は速やかに対応する。

#### **研究対象者に関連して重要な知見が得られる可能性がある場合の取扱い**

当初は想定していなかった、患者及び患者の家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究代表者、研究事務局、研究責任医師等で開示すべきかどうかを協議して決定する。偶発的所見を開示することとなった場合には、開示を希望した患者に対してのみ知らせることとする。研究責任医師及び研究分担医師は、偶発的に発見された医療上の問題点に関する専門医を紹介するなど適切に対応する。

#### **研究成果の帰属**

本研究で知的所有権が発生した場合、原則として、その権利は国立大学法人福井大学に帰属し、研究対象者には帰属しない。

#### **研究資金および利益相反**

##### **研究資金**

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため、特別な研究資金は発生しない。事務的作業などに費用が発生する場合は、各施設の研究費を利用して実施する。

##### **利益相反**

本研究は、特定の企業や団体から研究資金や給与・謝金など、特別な便宜を受けていないことを福井大学臨床研究利益相反審査委員会に全て報告し、利益相反状態でないと判定されている。研究を公正に遂行し、研究対象者に不利益になることや、研究結果を歪曲することはしない。

#### モニタリング・監査

##### モニタリング

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため該当せず

##### 監査

本研究は既存の試料や情報を用いた研究のため該当せず

#### 共同研究施設

- ・大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
- ・東京大学医学部附属病院皮膚科
- ・筑波大学医学医療系皮膚科
- ・東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科
- ・大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学
- ・日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
- ・筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学
- ・和歌山県立医科大学皮膚科
- ・札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学
- ・東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座
- ・金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学
- ・熊本大学病院皮膚科・形成再建科
- ・群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学
- ・福島県立医科大学医学部皮膚科学講座
- ・大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座
- ・藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学
- ・北里大学医学部 膠原病・感染内科学/北里メディカルセンター リウマチ・膠原病内科

#### C. 研究成果、D. 考察

今年度は研究計画書を作成し、参加する各施設で倫理審査委員会の承認を得て、登録を開始したとことである。このため、現時点で報告できる成果はまだ有していない。

#### E. 結論

国内の多施設共同で、発症早期のSScのレジストリ登録を開始している。今後の解析結果が待たれる。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

#### 文献

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
2. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
4. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1207-18.
5. Maurer B, Graf N, Michel BA, Müller-Ladner U, Czirják L, Denton CP, Tyndall A, Metzger C, Lanius V, Khanna D, Distler O; EUSTAR co-authors. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1124-31.
6. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Denton CP, Khanna D, Distler O; EUSTAR Collaborators. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-656.



別添資料 1 : 全身性強皮症レジストリ 登録票

各施設での ID	
登録番号	
登録経過 (初回からの年数)	年 (初回の場合は 0 と記載)
イニシャル (名字名前の順で)	
年齢 (歳)	
性	男 ・ 女
登録時期 (西暦と月の 6 桁)	
罹病期間 (月, レイノー以外の SSc の 症状出現からの期間)	
mRSS	
Subset	dcSSc ・ lcSSc
腱摩擦音	+ ・ -
爪郭部毛細血管異常 1)	+ ・ -
毛細血管拡張 (爪郭部以外)	+ ・ -
指尖潰瘍 (1 年以内)	+ ・ -
間質性肺疾患 (CT/HRCT による)	+ ・ -
肺高血圧 (右心カテによる)	+ ・ -
心病変 (伝導ブロック、拡張障害、 または心室駆出率低下)	+ ・ -
上部消化管病変 (嚥下障害または逆流)	+ ・ -
下部消化管病変 (下痢、膨満、または便秘)	+ ・ -
腎病変 (高血圧性腎クリーゼまたは 蛋白尿)	+ ・ -
関節炎	+ ・ -
筋炎	+ ・ -

自己抗体	ACA・Topo・RNAP・U1RNP・ Others・Unknown
赤沈 (mm/h)	
CRP (mg/L)	
KL-6 (U/ml)	
SP-D (ng/ml)	
%FVC	
%DLco	
ステロイド 2)	＋ ・ －
シクロフォスファミド	＋ ・ －
MMF	＋ ・ －
MTX	＋ ・ －
ニンテダニブ	＋ ・ －
IL-6 阻害薬	＋ ・ －
抗 CD20 抗体	＋ ・ －
エンドセリン受容体拮抗薬	＋ ・ －
PDE5 阻害薬	＋ ・ －
可用性グアニル酸シクラーゼ 刺激薬	＋ ・ －
プロスタサイクリン薬	＋ ・ －
その他の免疫・線維化抑制薬 名	
その他の循環改善薬名	
薬剤の重篤な有害事象が あれば記載	
*以下は死亡例のみ記載	
死因	
死亡年月 (西暦と月の6桁)	

1) 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる, または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる。

2) 治療については過去1年の主な治療を記載

#### 別添資料2：情報公開文書(福井大学の例)

## 医学研究に関する情報公開および 研究協力へのお願い

福井大学医学部附属病院皮膚科では、福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認および医学系部門長の許可を得て、下記の医学研究を実施しています。

こうした研究では、対象となる方に関して既に存在する試料や情報、あるいは今後の情報や記録などを調査しますが、対象となる方にとって新たな負担や制限が加わることは一切ありません。

このような研究では、国が定めた倫理指針に基づき、対象となる方お一人ずつから直接同意を得るかわりに、研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開することが必要とされています。

ご自身の試料や情報を研究に使用してほしくないという場合や利用目的の詳細など研究に関するお問い合わせなどがある場合は、以下の「問い合わせ窓口」へご照会ください。研究への参加を希望されない場合、研究結果の公表前であれば、研究期間内にご連絡いただいた時点より対象から除外いたします。なお研究不参加を申し出られた場合でも、なんら不利益を受けることはありませんのでご安心ください。

福井大学医学部附属病院 皮膚科

### 【研究課題名】

多施設共同による全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性の解析

### 【研究期間】

医学系部門長承認日～2040年12月31日（登録締切日2030年12月31日）

### 【研究の意義・目的】

全身性強皮症の皮膚や内臓の病変が発症後どのように進行するのか、進行を予測できる症状や検査項目はあるのか、ある特定の治療が有効であるのかなど、全身性強皮症の臨床像を詳細に明らかにすることが目的です。これにより、将来、より正確な、そしてより早期の診断やより有効な治療ができるようになると期待されます。

### 【研究の内容】

#### 1. 研究の対象となる方

以下の条件（基準）を満たす患者さんが対象になります。

- ①性別は問わない
- ②年齢は問わない
- ③承認日～2030年12月31日に強皮症と診断された方
- ④発症から3年以内の方
- ⑤皮膚硬化の範囲が広い（びまん皮膚硬化型）、または間質性肺疾患のある方

以下の条件（基準）に当てはまる患者さんは研究に参加できません。

① 登録に同意頂けない方(担当医師に申し出て下さい)

② 研究責任者が不相当と判断した方

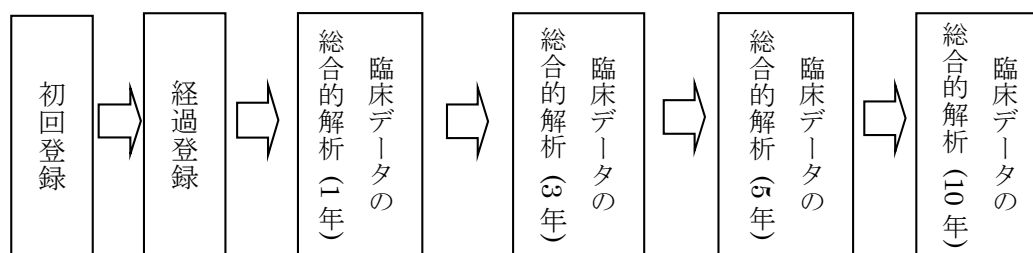
以上の項目を含め、担当医師が総合的に判断して参加可能かを判断します。

### 2. 研究に用いる試料・情報

診療の過程で取得されたカルテ番号 (ID)、イニシャル、診断名、年齢、性別、身体所見、検査結果 (血液検査、画像検査、生理機能検査など)、治療内容、副作用の発生状況、等。なお、研究成果は学会や雑誌等で発表されますが、個人を識別できる情報は削除し、公表しません。また、取り扱う情報は厳密に管理し、漏洩することはありません。

### 3. 研究の方法

年に一回の診察中に、臨床症状や身体所見について問診および診察を行いその結果を記録します。検査所見については、その年に普段の診療の一環として行っている結果を記録します。同様のことを最低 10 年間行い、各年の臨床症状、検査所見、行われた治療などを集計し、これらの情報が 10 年の間にどのように変化したか、行われた治療が有効であったかどうかなどについて、様々な角度から総合的に解析します。



#### 【利益相反について】

利益相反とは、外部との経済的な利益関係（資金提供など）によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）と第三者から懸念されかねない事態のことをいいます。

この研究は、特定の企業や団体から研究資金や給与・謝金など、特別な便宜を受けていないことを福井大学臨床研究利益相反審査委員会に全て報告し、利益相反状態でないと判定されています。研究を公正に遂行し、対象となる方に不利益になることや、研究結果を歪めることは一切いたしません。

#### 【研究計画書及び研究の方法に関する資料の入手・閲覧方法】

本研究では、研究計画書及び研究の方法に関する資料に関しては、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限り入手又は閲覧が可能です。その入手・閲覧をご希望される際には下記「問い合わせ窓口」までご連絡下さい。

## 【個人情報の開示等に関する手続き】

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。詳しくは下記ホームページをご覧ください。

《福井大学における個人情報保護について》

[http://www.u-fukui.ac.jp/cont\\_about/disclosure/privacy/](http://www.u-fukui.ac.jp/cont_about/disclosure/privacy/)

## 【研究組織】

### 1. 研究代表施設および研究統括者

福井大学医学部附属病院皮膚科

長谷川 稔

### 2. 共同研究施設等およびその研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室教授 藤本 学

東京大学医学部附属病院皮膚科准教授 浅野 善英

筑波大学医学医療系皮膚科講師 沖山 奈緒子

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科准教授 川口 鎮司

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学教授 熊ノ郷 淳

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野教授 桑名 正隆

筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学准教授 後藤 大輔

和歌山県立医科大学皮膚科教授 神人 正寿

札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学教授 高橋 裕樹

東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座特任准教授 波多野 将

金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授 松下貴史

熊本大学病院皮膚科・形成再建科講師 牧野 貴充

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授 茂木 精一郎

福島県立医科大学医学部皮膚科学講座教授 山本 俊幸

大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座特任教授 嶋 良仁

藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学教授 安岡 秀剛

北里大学医学部 膠原病・感染内科学/北里メディカルセンター リウマチ・膠原病内科准教授

田中 住明

## 【本学における研究責任者】

長谷川 稔 福井大学医学部附属病院 皮膚科 教授

## 【本研究に関する問い合わせ窓口など】

○問い合わせ窓口

福井大学医学部附属病院皮膚科教授 長谷川 稔

住 所：福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

電話：0776-61-3111（内線：5469）

FAX：0776-61-8112

メールアドレス：minoruha@u-fukui.ac.jp

○ご意見・苦情窓口

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

福井大学医学部附属病院医学研究支援センター

電話：0776-61-8529

受付時間：平日 8：30～17：15（年末年始、祝・祭日除く）

## 全身性強皮症患者における心臓MRIによる初期心臓病変の検出に関する研究

研究分担者 波多野 将 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座 特任准教授  
研究協力者 ムフトーヴ・ヴラスン 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 大学院生  
研究分担者 上原 雅恵 東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教  
研究協力者 浅野 善英 東京大学医学部附属病院 皮膚科 准教授  
研究協力者 佐藤 伸一 東京大学医学部附属病院 皮膚科 教授  
研究協力者 小室 一成 東京大学医学部附属病院 循環器内科 教授

### 研究要旨

全身性強皮症(SSc)患者48名(びまん皮膚硬化型 dcSSc 22名、限局皮膚硬化型 lcSSc 26名)に対して心臓造影MRIを施行した。この結果、Native T1値は心基部中隔、中部中隔のいずれにおいても、dcSScの方がlcSScよりも優位に高値であった(順に  $p=0.012$ ,  $p=0.029$ )。また、心基部、中部のいずれにおいても、lcSScではNative T1値と心エコー上のE/e'とは相関を認めなかったが、dcSScではいずれも正の相関を認めた(順に  $r=0.645$ ,  $p=0.002$ ,  $r=0.486$ ,  $p=0.03$ )。同様に、dcSScではBNPとも正の相関を認めた(順に  $r=0.573$ ,  $p=0.005$ ,  $r=0.474$ ,  $p=0.0263$ )。心臓MRIは低侵襲で行える検査であり、初期の心筋障害の検出が可能であることから、SSc患者における心臓病変検出のスクリーニングに有用であると考えられた。

### A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)患者における心筋障害を評価する方法としては心筋生検が最も有用な検査であるが、侵襲度の高い検査である事、サンプリングエラーが生じやすい事から、最近では心臓MRI検査による心筋評価が注目されている。遅延造影MRIは、心筋線維化病変を高信号に描出する方法であり、SSc患者の約2/3に心筋の線維化を認めたとの報告もある。また、長期間(15年以上)レイノー現象を認める症例ほど、線維化の領域が大きいともいわれる。最近では、より鋭敏に心筋線維化を検出する撮影法として、ECV(Extracellular volume; 細胞外液分画)とT1mappingの有用性について、様々な疾患での報告がなされている。SSc患者においてもより初期段階の心筋線維化や心筋内の炎症を検出できる可能性があるため、様々な重症度のSSc患者において心筋病変の進行度把握に有用となり得るかどうかを検討した。

### B. 研究方法

SSc患者48名(びまん皮膚硬化型 dcSSc 22名、限局皮膚硬化型 lcSSc 26名)に対して心臓造影MRIを施行した。患者背景は表1の通りで、dcSScとlcSScの間で年齢、女性の割合、病脳期間に差は認めなかった(順に

$59.7 \pm 10.9$ 歳 vs  $60.4 \pm 12.4$ 歳,  $81.8\%$  vs  $96.1\%$ ,  $3.5 \pm 6.8$ 年 vs  $4.4 \pm 8.9$ 年)。dcSScにおいて抗Scl 70抗体陽性患者及びILD合併患者が多く、lcSScにおいて抗セントロメア抗体陽性患者が有意に多かった。また、心エコー所見において、両群においてE/e'に差は認めなかったが、E波はdcSScで大きい傾向にあった(表2)。

### (倫理面への配慮)

本研究は東大病院倫理委員会の承認を得て施行した(審査番号2019193NI)。対象患者に対してはオプアウト形式で周知を行った。

### C. 研究結果

心臓MRI所見において、LVEFやLVEDVI、LVESVIなどに両群で有意差は認めなかったが、左房容積指数はdcSScで有意に大きかった( $25.3 \pm 6.7$  vs  $20.8 \pm 4.2$ ,  $p=0.007$ ) (表3)。Native T1値は心基部中隔、中部中隔のいずれにおいても、dcSScの方がlcSScよりも優位に高値であった(順に  $p=0.012$ ,  $p=0.029$ ) (図1)。ECVやT2値には両群で差を認めなかった。心基部、中部のいずれにおいても、lcSScではNative T1値と心エコー上のE/e'とは相関を認めな

かったが、dcSSc ではいずれも正の相関を認めた(順に  $r=0.645$ ,  $p=0.002$ ,  $r=0.486$ ,  $p=0.03$ ) (図 2)。同様に、dcSSc では BNP とも正の相関を認めた(順に  $r=0.573$ ,  $p=0.005$ ,  $r=0.474$ ,  $p=0.0263$ ) (図 3)。

## D. 考察

今回の対象患者は強皮症の罹病期間が平均 4 年程度と比較的短く、MRI でも遅延造影が陽性であったのは 48 名中 7 名と少数にとどまっており、明らかな線維化病変を呈する以前の患者がほとんどであった。それにも関わらず、dcSSc 患者の Native T1 値は lcSSc 患者よりも有意に高値であり、さらには dcSSc 患者における Native T1 値が E/e' や BNP と有意な相関を示したことは、Native T1 値が SSc 患者における初期の心筋障害を反映していることを示唆するものと考えられた。心臓 MRI は低侵襲で行える検査であり、初期の心筋障害の検出が可能であることから、SSc 患者における心臓病変検出のスクリーニングに有用であると考えられる。

## E. 結論

SSc 患者において、dcSSc の患者は lcSSc 患者に比して心臓造影 MRI における Native T1 値が有意に高値であり、かつ dcSSc 患者における Native T1 値は E/e' や BNP と有意な相関を認めた。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 85<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. Munkhtuul Purevsuren, Masae Uehara, Masato Ishizuka, Toru Hara, Nobutaka Kakuda, Masaru Hatano and Issei Komuro

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査

研究分担者	濱口 儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	准教授
研究分担者	川口 鎮司	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科	准教授
研究分担者	浅野 善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准教授
研究分担者	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	特任講師
協力者	宮前 多佳子	東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科	准教授
協力者	金子 詩子	新潟大学小児科	病院講師
協力者	清水 正樹	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科	講師
研究代表者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	教授

### 研究要旨

本邦における小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の疫学的データは乏しいことから、頻度や臨床像、治療内容、予後を明らかにすることを目的に全国疫学調査を計画した。本研究は「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象は本邦において18歳未満で全身性強皮症、限局性強皮症を発症した患者で、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成する。本年度は、18歳未満発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国頻度推定値を主要評価項目とする一次調査票と、患者背景、臨床所見、検査所見、合併疾患、既往歴、家族歴、治療内容、転帰などについて調査する二次調査票を作成した。次年度以降、アンケート調査を行う予定である。本研究により我が国の小児期発症全身性強皮症および限局性強皮症の現状と短長期的な予後が明らかになることが期待される。

### A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚硬化および内臓諸臓器の線維化を特徴とする膠原病であり、皮膚病変だけでなく肺や腎臓、心臓などの臓器障害を合併し、これらの重症度で予後が規定される。本邦の患者数は2万人以上と推定され、30～50代の女性に好発し、小児期発症例は稀とされているが、実際には本邦小児での疫学的データは乏しく、発症頻度や臨床像、予後も明らかでない。

一方、限局性強皮症は、限局した領域の皮膚および皮下脂肪織の線維化と萎縮を特徴とする自己免疫疾患であり、全身性強皮症とは病態が異なる。深部軟部組織や骨、関節にまで病変が及ぶため、関節拘縮による機能障害を来すほか、成長期に罹患することで、患側の骨の成長障害により健側との脚長差が生じるなど、小児特有の問題が存在する。また、機能障害以外にも、皮膚の萎縮や陥凹などの整容的な問題が残存する。

本研究では両疾患の本邦小児期発症例の頻度や臨床

像、治療内容、予後を明らかにすることを目的とし、結果をもとに小児期発症強皮症患者に対する適切な治療選択や管理方針の確立と予後の改善を目指す。

### B. 研究方法

#### 1) 研究のデザイン

本研究は後ろ向き観察研究であり、疫学的頻度調査と既存の情報をを用いた臨床医へのアンケート調査により行う。本研究は厚生労働省の難治性疾患政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究」の分担研究として行われ、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班と連携して行う全国疫学調査である。

#### 2) 対象

① 2016年1月1日～2020年12月31日に受診歴のある、

18歳未満で発症した全ての年齢の全身性強皮症、限局性強皮症の通院・入院患者(初診、再診は問わない)を対象とする。

- ② 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者を除外する。

### 3) 方法

- ① 本研究は「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象は本邦において18歳未満で全身性強皮症、限局性強皮症を発症した患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。
- ② 調査対象診療科は、小児科、皮膚科、内科(膠原病内科、リウマチ内科)とする。各診療科それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層別化する。大学病院・こども病院・500床以上の病院層は100%の抽出率、400~499床の病院層は80%、300~399床の病院層は40%、200~299床の病院層は20%の抽出率とし、全体で20%の抽出率とする(無作為抽出)。疾患の特殊性より、199床以下の病院層は調査対象としない。この抽出作業は自治医科大学の研究室にて行う。
- ③ 一次調査の対象患者は2016年1月1日から2020年12月31日に対象施設を受診した全患者(入院・外来、新規・再来のすべて)を対象とする。この調査では、患者の数のみ(男女別)を把握する。はがきで対象施設となる医療機関(協力機関)へ送付し回収する。患者数1以上の対象施設に順次、二次調査票を発送する。
- ④ 返送された調査票は京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 大阪研究室内のデータセンターに集積し、データはExcelファイルへパスワードを設定した上でデータ集積施設から研究事務局にE-mailにて送付する。

### 4) 研究・調査項目

一次調査と二次調査は互いに独立した調査とする。一次調査では患者の数だけを把握する目的で実施するため(患者個人を対象とした調査ではない)、倫理指針が適用される調査ではない。一方で、二次調査は診療録の情報をベースにしたアンケート調査であり、倫理指針が適用される。

### 5) 測定スケジュール

本研究について医の倫理委員会承認後ただちに一次調査票を送付し、2か月後を目処に回収する。未回収施設には3か月後に一次調査再依頼状を送付し督促を行う。一次調査票が返送された施設から順に二次調査票の発送を行う。

### 6) 解析の概要

- ① 主要評価項目：一次調査による18歳未満発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国頻度推定値
- ② 副次評価項目：二次調査の項目すべてを評価項目

とする。

### (倫理面への配慮)

本研究は、オプトアウト(拒否できる権利を保障)で同意を得たこととする。本研究は「既存試料・情報を自機関利用又は他機関へ提供、他機関から取得する場合」に相当する。本研究で扱うデータは、一次調査・二次調査ともに匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームド・コンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、新医学系指針第5章第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

研究の目的を含む研究の実施についての情報を大阪大学医学部附属病院のホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与える。その情報公開用文書は、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で承認を得たものを使用する。

### C. 研究結果

図1に一次調査票を示す。一次調査票では、全身性強皮症と限局性強皮症についてそれぞれの施設における症例の有無を調査する。症例を経験した場合は症例数と診断基準を満たす症例数を記載する。

全身性強皮症の二次調査票を図2に示す。患者背景、臨床所見、検査所見、合併疾患、既往歴、家族歴、治療内容、転帰について調査する。また、全身性強皮症の臨床所見の記載に関する補足を作成した。限局性強皮症の二次調査票を図3に示す。二次調査票では患者背景、病型、病変の分布、重症度、臨床所見、検査所見、合併症、家族歴、治療内容、転帰について調査する。

### D. 考察

小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症は、これまで全国的な疫学的調査がなされておらず、総患者数や臨床像、予後などの情報が皆無である。とくに限局性強皮症は長期にわたって診療を要する症例がありながら、小児慢性特定疾患の対象外であり、本邦小児での疫学的データが乏しい一因といえる。小児期発症全身性強皮症では、重度の心肺合併症が急速に進行する予後不良な群が存在するという諸外国の報告があるが、本邦における実態は明らかでない。限局性強皮症における下肢罹患側の成長障害による脚長差や機能障害は成長期の小児特有の重大な問題であるが、これらの頻度や予後、外科治療を要する例の実態も不明である。予後の改善には患者の重症度に応じて発症早期に適切な治療介入をすることが重要であるが、そのためには現状と問題点を把握することが必須である。本研究により我が

国の小児期発症全身性強皮症および限局性強皮症の現状と短長期的な予後が明らかになることが期待される。

## E. 結論

小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査を計画し、一次調査票と二次調査票を作成した。次年度以降、アンケート調査を行う予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

【図1】

<小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症一次調査>

記載年月日 西暦 年\_\_月\_\_日

貴施設名: \_\_\_\_\_ 貴診療科名: \_\_\_\_\_

ご回答医師名: \_\_\_\_\_

貴診療科において2016年1月1日～2020年12月31日に受診歴のある18歳未満で発症した全身性強皮症、限局性強皮症の全症例数(現在の年齢は問わず)を記載して下さい。添付する診断基準を参考に、基準を満たさない臨床診断例も含めて記載して下さい。

- 全身性強皮症 1. なし 2. あり → \_\_\_\_\_例  
※ありの場合 女性 \_\_\_\_\_ 例、 男性 \_\_\_\_\_ 例  
診断基準を満たす症例 \_\_\_\_\_ 例
- 限局性強皮症(モルフェア) 1. なし 2. あり → \_\_\_\_\_例  
※ありの場合 女性 \_\_\_\_\_ 例、 男性 \_\_\_\_\_ 例  
診断基準を満たす症例 \_\_\_\_\_ 例

※記入上の注意事項  
1. 初診・再診・通院・入院は問いません。  
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者がない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。

3. 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2021年●月●日(●)までにご返送いただけますと幸いです。

〒541-0042  
大阪府中央区高麗橋3-1-14 高麗橋山本ビル6F  
京都府立医科大学 分子標的予防医学  
大阪研究室内  
有限会社メディカル・リサーチ・サポート

「小児期発症強皮症に関する全国疫学調査」  
事務局 行

【図2】

<二次調査個人票> 記載年月日(西暦 年 月 日)

小児期発症全身性強皮症全国疫学調査

施設名( ) 診療科名( ) 記載者ご氏名( )

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当項目を選択、又は御記入下さい。

<患者基本情報>		調査対象者番号 (T- ) ※別紙から転記して下さい	
小児慢性/指定難病承認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		病型分類 <input type="checkbox"/> 限局皮膚硬化型 <input type="checkbox"/> びまん皮膚硬化型	
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	現居住地( 都・道・府・県)		
生年月日 西暦 年 月 日	発症日 西暦 年 月 日	診断日 西暦 年 月 日	
<臨床所見> 経過中で最も悪い状態の所見を記載してください(別紙の補足を参照してください)			
皮膚 皮膚硬化(口手指に限局 <input type="checkbox"/> 口手指を越える <input type="checkbox"/> 手指腫脹のみ <input type="checkbox"/> 毛細血管拡張 末梢 <input type="checkbox"/> レイノー現象 <input type="checkbox"/> 爪上皮出血点 <input type="checkbox"/> 爪郭部毛細血管異常 <input type="checkbox"/> 手指陰間性癩痕 <input type="checkbox"/> 指尖潰瘍 呼吸 <input type="checkbox"/> 間質性肺疾患( <input type="checkbox"/> X線異常 <input type="checkbox"/> HRCT異常) <input type="checkbox"/> FVC低下 <input type="checkbox"/> DLco低下 <input type="checkbox"/> KL-6上昇 心臓 <input type="checkbox"/> 肺高血圧症 <input type="checkbox"/> 心嚢液貯溜 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 左心不全 筋骨格 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> 筋炎 <input type="checkbox"/> 関節炎 <input type="checkbox"/> 関節拘縮 消化器 <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 <input type="checkbox"/> 食道蠕動運動低下 <input type="checkbox"/> 嚥下障害 <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 偽性腸閉塞 腎 <input type="checkbox"/> eGFR低下 <input type="checkbox"/> 蛋白尿 <input type="checkbox"/> Renal crisis <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> その他( )			
<検査所見> 経過中に認めた全ての所見を記載してください			
ANA 倍 <input type="checkbox"/> 均質型 <input type="checkbox"/> 斑状型 <input type="checkbox"/> 散在斑状/セントロメア型 <input type="checkbox"/> 核小体型 <input type="checkbox"/> その他( ) セントロメア <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検、 Scl-70 <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検、 U1-RNP <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検 RNPポリメラーゼIII <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検、 SS-A <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検、 SS-B <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検 RF <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未検、 その他( )			
<合併疾患、既往歴、家族歴>			
<input type="checkbox"/> 自己免疫疾患の家族歴あり(続柄 疾患名) <input type="checkbox"/> 合併疾患・既往歴なし 合併・既往: <input type="checkbox"/> 炎症性筋疾患 <input type="checkbox"/> JIA/RA <input type="checkbox"/> SLE <input type="checkbox"/> その他自己免疫疾患(疾患名: )			
<治療内容> <input type="checkbox"/> 内科的治療あり <input type="checkbox"/> 内科的治療なし			
ステロイド内服 使用歴 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用) (最大量PSL換算 mg/日)			
ステロイドパルス療法 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効			
メトトレキサート 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
タクロリムス 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
シクロスポリン 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
シクロホスファミド 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
アザチオプリン 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
ミコフェノール酸モフェチル 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
カルシウム拮抗薬 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
アンプリセンタン 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
ボセンタン 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			
シルデナフィル 使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)			

●臨床所見の記載に関する補足

1. 間質性肺疾患:胸部レントゲンあるいはHRCTで網状影、スリガラス状陰影あるいは蜂巣影を認めるもの
2. FVC低下: %VCが80以下
3. DLco低下: %DLcoが75以下
4. KL-6上昇: 16歳未満 250 U/ml以上、16歳以上 500 U/ml以上
5. 肺高血圧症: 右心カテーテルで安静時平均肺動脈圧25mmHg以上
6. 心嚢液貯溜: 右心不全によるものを除く
7. 不整脈、左心不全: 薬物療法を必要とするもの
8. 筋炎: 近位筋優位の筋力低下に加え、筋原性酵素の上昇、筋電図における筋源性変化、炎症筋疾患に矛盾しない筋生検所見のいずれか1つ以上を満たすもの
9. 胃食道逆流: LA分類のグレードA以上
10. 食道蠕動運動低下: 食道造影あるいは食道内圧検査で確認されたもの
11. eGFR低下: 推定糸球体濾過量が90 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満
12. Renal crisis: 急速あるいは亜急性に進行する腎障害で、常にはないがしばしば加速型高血圧と微小血管障害性溶血性貧血のどちらか、あるいはその両者を伴うもの
13. 高血圧: 下記の表を参考にして下さい

		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼時		≧120	≧70
小学校	低学年	≧130	≧80
	高学年	≧135	≧80
中学校	男子	≧140	≧85
	女子	≧135	≧80
高等学校		≧140	≧85

タダラフィル	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
ベラプロスト	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
エボプロステノール	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
ビルフェニドン	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
ニンテダニブ	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
マシテンタン	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
リオシグアト	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
生物学的製剤 (薬剤 )	使用歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 継続中 <input type="checkbox"/> 中止 ( <input type="checkbox"/> 無効のため <input type="checkbox"/> 副作用)
末梢血幹細胞移植	<input type="checkbox"/> 実施 ( <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効)
紫外線療法	<input type="checkbox"/> 実施 ( <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効)
リハビリテーション	<input type="checkbox"/> 実施 ( <input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効)
その他 (薬剤 )	
<転帰>	<input type="checkbox"/> 自院通院中 <input type="checkbox"/> 他院へ紹介/転科 <input type="checkbox"/> 死亡(原因 診断からの期間 年)

さらに詳細な調査が必要な場合、ご協力をお願いします。( はい いいえ)

以上です。ご協力いただき有難うございました。

【病型分類】

- 限局皮膚硬化型 (limited cutaneous SSc): 皮膚硬化の範囲が四肢遠位(肘あるいは膝を超えない)、および顔面に限局する場合、限局皮膚硬化型に分類する
- びまん皮膚硬化型 (diffuse cutaneous SSc): 皮膚硬化が四肢近位(肘あるいは膝を超える)、または体幹に及ぶ場合、びまん皮膚硬化型に分類する

【図3】

<二次調査個人票> 記載年月日(西暦 年 月 日)  
 小児期発症限局性強皮症全国疫学調査  
 貴施設名( ) 診療科名( ) 記載者ご氏名( )  
 この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当項目を選択、又は御記入下さい。

<患者基本情報> 調査対象者番号 (Tー ) ※別紙から転記して下さい

診断基準(別紙参照) 満たす 満たさない

性別 男 女 生年月日 西暦 年 月 日 現居住地( 都・道・府・県)

発症日 西暦 年 月 日 診断日 西暦 年 月 日

<病型>

Circumscribed morphea (斑状強皮症)  表在性  深在性  
 Linear scleroderma (線状強皮症)  体幹/四肢  顔面(剣創状強皮症)  
 Generalized morphea (汎発性限局性強皮症)  
 Pansclerotic morphea  
 Mixed morphea

<重症度> 経過中で最も悪い状態の内容を記載してください

食事 介助が必要 支障はあるが独力で可能 支障なし  
 歩行 介助が必要 支障はあるが独力で可能 支障なし  
 階段昇降 介助が必要 支障はあるが独力で可能 支障なし  
 着替え 介助が必要 支障はあるが独力で可能 支障なし

<検査所見> 経過中で最も悪い状態の内容を記載してください

CK IU/L アルドラーゼ U/L 抗核抗体 陽性 倍(染色型: ) 陰性 未検  
 ssDNA 陽性 陰性 未検 リウマトイド因子 陽性 陰性 未検  
 その他の自己抗体( )

<合併症、家族歴>

自己免疫疾患の家族歴あり(続柄 疾患名)  
以下の合併症なし  
脂肪組織・筋・腱・骨の障害・線維化による関節・筋症状  
関節拘縮(部位: ) 腓長差あり  
脳病変による症状 眼症状 脱毛 関節痛・関節炎 他の自己免疫疾患(疾患名: )

<治療内容> 内科的治療あり 内科的治療なし

ステロイド外用薬 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 タクロリムス外用薬 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 ステロイド内服 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 (最大量 PSL 換算 mg/日)  
 ステロイドパルス療法 使用歴 なし あり 有効 無効  
 メトトレキサート 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 ヒドロキシクロロキン 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 シクロスポリン 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 ミコフェノール酸モフェテル 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 アザチオプリン 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)

シクロホスファミド 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 タクロリムス 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 トシロズマブ 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 アバタセプト 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 紫外線療法 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 拘縮に対するリハビリ 使用歴 なし あり 有効 無効 継続中 中止 ( 無効のため 副作用)  
 外科的治療 あり(内容 )  
 その他(薬剤 処置 )

<転帰> 自院通院中 他院へ紹介/転科 経過中の再燃( なし あり)  
死亡(原因 診断からの期間 年)

【病変の分布】

- 下記の18領域について、最重症時の皮疹の分布について該当するものに○をつけて下さい
- 皮疹が斑状型か線状型かの判断が難しい場合、一番右の「分類は分らないが皮疹あり」の欄に○をつけて下さい

	皮疹なし	斑状型の皮疹あり	線状型の皮疹あり	斑状型、線状型の両者の皮疹あり	分類は分らないが皮疹あり
頭部/顔面					
顔部					
胸部					
腹部					
上背部					
腰部					
右					
上腕					
前腕					
手					
大腿					
下腿					
足					
左					
上腕					
前腕					
手					
大腿					
下腿					
足					

限局性強皮症の診断基準(限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 2016)

以下の三項目をすべて満たす。

- 境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- 病理組織学的に真皮の膠原繊維の膨化・増生がある
- 以下の疾患を除外できる(ただし、合併している場合を除く)  
 全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、(肥厚性)癬癩、硬化性脂肪筋炎

限局性強皮症の分類(限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 2016)

- Circumscribe morphea (斑状強皮症)  
 1〜数個までの類円形から楕円形の境界明瞭な局面が軀幹ないし四肢に散在性に生じる。紅斑局面から硬化局面まで様々な様態を呈するが、初期の皮疹は中央が象牙様光沢を有し、辺縁にはライラック輪と呼ばれる炎症を反映した発赤を伴う。
- Linear scleroderma (線状強皮症)  
 四肢、顔面、頭部に境界が比較的不明瞭で陥凹した片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面として分布する。
- Generalized morphea (汎発性限局性強皮症)  
 以下の2項目の両方を満たした場合、generalized morphea と分類する。  
 1. 直径 3cm 以上の皮疹が4つ以上ある(皮疹のタイプは斑状型でも線状型のどちらでもよい)  
 2. 体を7つの領域(頭頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、体幹前面、体幹後面)に分類したとき、皮疹が2つ以上の領域に分布している
- Pansclerotic morphea  
 Generalized morphea (汎発性限局性強皮症)のうち、高度にかつ進行性に病変が深部に及び、筋、腱、骨を侵すもの
- Mixed morphea  
 Circumscribe morphea (斑状強皮症)、Linear scleroderma (線状強皮症)、Generalized morphea (汎発性限局性強皮症)、Pansclerotic morphea のうち2つ以上の病型が共存するもの

## 多施設患者登録システムによる、全身性強皮症の臨床像、 自然経過、進行予測、病因、治療反応性の解析

研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	長谷川 稔	福井大学学術研究院医学系部門医学領域感覚運動医学講座皮膚科学分野 教授
協力者	牧野雄成	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 特任准教授
協力者	澤村創一郎	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 診療助手
協力者	宮村智裕	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 大学院生
代表研究者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 教授

### 研究要旨

国内の全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) の診療拠点である多施設を受診した SSc 患者を対象とした前向きコホート研究である。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は本施設で保管し、1年毎に福井大学医学部皮膚科学教室に送付する。蓄積された臨床データの総合的解析は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測しうる因子の抽出なども明らかにする。

### A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は皮膚のみならず、全身の諸臓器の線維性変化と血管障害を特徴とする慢性疾患であり、厚生労働省の指定難病とされている。現在患者数は本邦で2万人以上と推計されている。強い皮膚硬化による関節拘縮、重度の臓器病変、指尖潰瘍などは、身体機能を大きく損なう。また、間質性肺疾患 (interstitial lung disease, ILD)、肺動脈性肺高血圧症、心筋病変、腎クリーゼ、消化管病変などから、予後不良の症例も少なくない。SScに伴うILDに対して抗線維化薬であるニンテダニブが承認されたが、適応症例や使用時期についての明確な基準はなく、SSc全体の治療法は確立されていない。

SScは、皮膚硬化の範囲によって、四肢末端や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) と四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の2

型に大きく分類される。lcSScは年余にわたって緩徐にしか皮膚硬化が進行しないが、dcSScでは発症から3年以内などの早期に皮膚硬化や間質性肺炎に代表される重篤な内臓病変が進行しうる。このため、臨床上問題となることが多いのは、発症3年以内の早期で、かつdcSScあるいはILDを有するSScである。

欧米において早期SScの臨床経過を追跡した検討は多数みられるものの、SScの臨床症状やその経過は、人種によって異なることを示唆する報告が少なくなく、本邦のSSc患者にそのまま当てはめることは必ずしも適切ではない。しかしながら、本邦SSc患者については過去にいくつかの疫学的研究がなされているものの、その予後、自然経過、進行の予測因子などを詳細に長期に解析した報告は乏しいのが現状である。

本邦SSc患者における臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などの解析を行うことを目的とする。毎年

各施設を受診した新規患者を登録し、主要な臨床症状、検査結果、治療内容などを詳細に収集する。そして、登録患者について1年に一度ずつ同様の臨床情報を10年間収集する。研究結果は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜解析を行う。本研究によって、本邦SScの自然経過、進行や予後を規定する因子、治療反応などの詳細な臨床症状の把握が期待される。さらに、これにより早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. 方法

SSc患者を対象とした前向きコホート研究である。後述の登録要件を満たした被験者の臨床情報を、症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入し福井大学医学部皮膚科学教室へ報告する。得られた臨床情報は本施設で保管する。

内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測する因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測する因子の抽出なども明らかにする。

### 2. 登録要件

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- ①年齢：不問。
- ②性別：不問。
- ③入院／外来：不問。
- ④承認日～2030年12月31日に当施設を受診し、SScと診断された患者。
- ⑤発症（レイノー現象またはSScの他の症状の出現）後3年以内。
- ⑥dcSScまたはILDあり。
- ⑦本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

#### （倫理面への配慮）

口頭および文書にて説明を行い、同意書を取得する。個人名と検体および診療情報を結びつけられないよう、匿名化を行う。また同意の撤回が可能であることを説明する。

## C. 研究結果

福井大学で承認された、研究計画書、同意書を元に熊本大学での研究計画書、同意書を作成し、倫理委員会へ申請を行った。

## D. 考察

すでに疾患の説明を受け、病名が本人に告知されているSSc患者を被験者とする。登録例は熊本大学皮膚科で毎年約3例、10年間の累積で30例を目標としている。多施設で各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、日本人SSc患者での臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などが明らかになる。さらに、これにより病因の解明、早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると期待される。

## E. 結論

本邦の多施設で、同じ形式の症例登録ファイルを用いた観察研究を行う。

## F. 健康危険情報

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、健康危険の発生はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記なし



## 「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」における 「皮膚硬化」の改定に関する研究

研究分担者 茂木 精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 (教授)

### 研究要旨

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を開始した。まず、これまでの Clinical question を基盤として、前回の改定後に報告された新たな治療法や評価法などを考慮して、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を含めた新たな Clinical question を追加した。

### A. 研究目的

前回の「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定後に数多くの新たな治療法や評価法などの知見が報告されている。そのことを考慮して、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を提供する目的で「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定を開始した。我々は「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を担当した。

### B. 研究方法

前回の「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目の Clinical question を基盤として、前回の改定後に報告された新たな治療法や評価法などを検索し、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を含めた新たな Clinical question を策定した。

**(倫理面への配慮)** 本研究は、群馬大学附属病院研究倫理委員会にて承認を受けている。臨床データの研究目的での使用については、患者から文書による同意を取得する。ただし、同意取得が困難な場合は、この研究の内容をホームページに掲載し、情報公開を行う。研究に同意されない場合はご連絡いただく。

### C. 研究結果

前回の「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目の Clinical question を下記に示す。

- CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か?
- CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか?
- CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか?
- CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?
- CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?
- CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?
- CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か?
- CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か?

この中で、CQ4 は腎臓の CQ に含まれるため削除した。また、CQ10 は、皮膚硬化に対する生物学的製剤の有用性についての項目であったが、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブを用いた大規模臨床試験の結果が得られたため、今回は、具体的に、トシリズマブの皮膚硬化に対する有用性を問う CQ に変更した (CQ14)。さらに、皮膚硬化によって生じる症状は何か? (CQ1)、全身性強皮症と鑑別を要するものは何か? (CQ2)、皮膚硬化に有

用な外用療法はあるか？ (CQ5)、免疫グロブリン大量静注療法は皮膚硬化の治療に有用か？ (CQ12)、血漿交換療法は皮膚硬化の治療に有用か？ (CQ17) を新たに追加した。

そこで、今回の改定では以下の 18 項目の CQ に変更した。

- CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何か？
- CQ2 全身性強皮症と鑑別を要するものは何か？
- CQ3 modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か？
- CQ4 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？
- CQ5 皮膚硬化に有用な外用療法はあるか？
- CQ6 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ7 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ8 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ9 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ10 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ11 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？
- CQ12 免疫グロブリン大量静注療法は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ13 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ14 トシリズマブは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ15 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ16 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？
- CQ17 血漿交換療法は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ18 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

## D. 考察

皮膚硬化がピークに達する頃に機能障害が顕在化することが多く、皮膚硬化のピークを下げる、もしくはピークを早めることは強皮症の臓器障害の進行を阻止する効果を持つと考えられる。しかし、皮膚硬化を標的とした治療の適応は、皮膚硬化の進行が予測される dcSSc に限定される。

2017 年に発表された SSc の治療に関する EULAR Recommendations では、発症早期の dcSSc の皮膚硬化に対してメトトレキサートが推奨されているが、日本皮

膚学会のガイドラインでは、皮膚硬化に対する治療としてステロイドが有用であり、ステロイド無効例や投与が難しい症例に対してはシクロホスファミドを投与してもよいとされている。紫外線療法は複数の有効性の報告があり、重篤な副作用がないため行ってもよいと示されている。

近年では、TNF 阻害薬や抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブなどの生物学的製剤や可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (リオシグアト)、選択的 2 型カンナビノイド受容体アゴニスト (レナバサム) などの治験の結果も報告されており、これらの新しい知見を含めて、今後の文献検索、文章の追加改定を進めていく。

## E. 結論

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目における Clinical question を改定した。今後、文献検索とレビューを行い、エビデンスのある知見を追加し文章の改定を行う。

## F. 健康危険情報

本研究における健康危険情報は特にありません。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## 本邦における好酸球性筋膜炎患者に関する研究

研究分担者 山本 俊幸 福島県立医科大学医学部医学科 教授

### 研究要旨

本邦における好酸球性筋膜炎の実態調査を目的に、多施設共同研究を施行した。7つの大学病院で過去5年間に本症と診断された症例は30例で、男女比は2.3:1で男性に多く、平均年齢は47.7歳であった。3例は20歳未満で発症していた。誘因は運動などの身体的負荷がみられたが、同定できないものも少なからずあった。斑状強皮症の合併は3割にみられた。悪性腫瘍の合併は3例にみられた。血清学的には、抗核抗体、リウマチ因子、IgG高値、アルドラーゼ上昇、などが認められた。治療は副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサート、シクロスポリンなどが主に使用されていた。重症例にはメチルプレドニゾロンパルス療法が施行されていた。

### A. 研究目的

好酸球性筋膜炎は比較的稀な疾患であり、一施設で多数例を経験することは少ない。そこで、国内の7つの大学（熊本大学、東京大学、金沢大学、群馬大学、筑波大学、和歌山県立医科大学、福島県立医科大学）で過去5年間に本症と診断された患者についての多施設共同研究を施行した。

### B. 研究方法

患者の年齢、性別、罹病期間、誘因、職業、併存症、臨床検査、治療について調査した。

### （倫理面への配慮）

倫理委員会での承認済

### C. 研究結果

本邦で提唱された診断基準を満たした30例の男女比は2.3:1で男性に多く、平均年齢は47.7歳であった。3例は20歳未満で発症していた。誘因は運動などの身体的負荷がみられたが、同定できないものも少なからずあった。斑状強皮症の合併は3割にみられた。悪性腫瘍の合併は3例にみられた。血清学的には、抗核抗体、リウマチ因子、IgG高値、アルドラーゼ上昇、などが認められた。治療は副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサート、シクロスポリンなどが主に使用されていた。重症例にはメチルプレドニゾロンパルス療法が施行されていた。

### D. 考察

本邦患者の特徴として、男性優位、小児発症は稀、免疫異常を示唆するパラメーターが陽性、斑状強皮症との合併が多いこと、などが挙げられた。

### E. 結論

本症の発症誘因として運動負荷が以前より知られているが、本研究の結果からは従来考えられていたほど多くはなく、薬剤や悪性腫瘍、あるいは未知の要因が本症の発症に関与している可能性が考えられた。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. [Yamamoto T](#), Ito T, Asano Y, Sato S, Motegi S, Ishikawa O, Matsushita T, Kazuhiko Takehara K, Makino T, Okiyama N, Fujimoto M, Jinnin M, Ihn H. Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: a multicenter brief study. *J Dermatol* 47; 1391-e1394, 2020.
2. [Watanabe Y](#), Yamamoto T. A case of eosinophilic fasciitis and generalized morphea overlap. *Dermatology Online J* 26; 13030, 2020.

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
茂木精一郎	SSc指尖潰瘍治療アップデート	宮地良樹, 常深祐一郎, 鶴田大輔	Whats new? in 皮膚科学 2020-2021	メディカルレビュー社	日本	2020	pp. 168-169

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T, Koder M, Abe M, Amano M, Ikegami R, Isei T, Isogai Z, Ito T, Inoue Y, Irisawa R, Ohtsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kaneko S, Kanoh H, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Koga M, Sakai K, Sakurai E, Sarayama Y, Shintani Y, Tanioka M, Tanizaki H, Tsujita J, Doi N, Nakanishi T, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Hirosaki K, Fujita H, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Motegi SI, Yatsushiro H, Yamasaki O, Yoshino Y, Pavoux AJL, Tachibana T, Ihn H; Japanese Dermatological Association Guidelines.	Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers.	J Dermatol.	47(10)	1071-1109	2020
Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H.	Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: A multicenter, prospective, observational study.	Mod Rheumatol	31 (1)	162-170	2021
Chunyan Zhao, Takashi Matsushita, Vinh Thi Ha Nguyen, Momoko Tennichi, Manabu Fujimoto, Kazuhiko Takehara, Yasuhiro Hamaguchi	CD22 and CD72 contribute to the development of scleroderma in a murine model	J Dermatol Sci	97(1)	66-76	2020
Toyama S, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Fukui Y, Omatsu J, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Decreased serum cathepsin S levels in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	J Dermatol.	47(9)	1027-1032	2020
Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Asano Y, Oba K, Sato S.	Rapid decrease of serum surfactant protein-D levels predicts the reactivity of rituximab therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	J Dermatol.	47(7)	796-800	2020
Aozasa N, Hatano M, Saigusa R, Nakamura K, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Tamaki Z, Maki H, Minatsuki S, Komuro I, Sato S, Asano Y.	Clinical significance of endothelial vasodilatory function evaluated by EndoPAT in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol.	47(6)	609-614	2020
Miyagawa T, Taniguchi T, Saigusa R, Fukayama M, Takahashi T, Yamashita T, Hirabayashi M, Miura S, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Fli1 deficiency induces endothelial adipsin expression, contributing to the onset of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford)	59(8)	2005-2015	2020
Yamamoto T, Ito T, Asano Y, Sato S, Motegi SI, Ishikawa O, Matsushita T, Takehara K, Makino T, Okiyama N, Fujimoto M, Jinnin M, Ihn H.	Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: A brief multicenter study.	J Dermatol.	47(12)	1391-1394	2020
Maki H, Kubota K, Hatano M, Minatsuki S, Amiya E, Yoshizaki A, Asano Y, Morita H, Sato S, Komuro I.	Characteristics of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis and Anticentriole Autoantibodies.	Int Heart J.	61(2)	413-418	2020
Fukui Y, Miyagawa T, Toyama S, Omatsu J, Hirabayashi M, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Serum delta-like 4 levels: A possible association with interstitial lung disease in systemic sclerosis.	J Dermatol.	47(4)	e136-e137	2020
Asano Y, Sato S.	Localized scleroderma-like lesions induced by the Köbner phenomenon in a patient with systemic sclerosis positive for anticentromere antibody.	Eur J Dermatol.	30(4)	431-432	2020
Aozasa N, Miyazaki M, Hayakawa J, Tamaki T, Hamaguchi Y, Sato S, Asano Y.	Case of systemic sclerosis with multiple primary malignancies in whom anti-RNA polymerase III antibody was detected by immunoprecipitation.	J Dermatol.	47(7)	e269-e270	2020
Nakamura K, Sato S, Asano Y.	Overlapping systemic sclerosis and sarcoidosis with mutually exclusive disease activities: a case report and analysis of previous studies.	Eur J Dermatol.	30(1)	50-52	2020
Toyama S, Sato S, Asano Y.	Localized scleroderma histologically characterized by liquefaction degeneration and upper dermis fibrosis: a possible association with chemotherapy.	Clin Exp Dermatol.	45(5)	632-634	2020
Nakamura K, Ichimura Y, Tamaki Z, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Acute exacerbation of interstitial lung disease with onset of myositis in systemic sclerosis patients: a report of two cases.	Scand J Rheumatol.	49(3)	247-248	2020
Asano Y.	The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies.	J Clin Med.	9	E2687	2020

Asano Y, Varga J.	Rationally-based therapeutic disease modification in systemic sclerosis: Novel strategies.	Semin Cell Dev Biol.	101	146-160	2020
Omatsu J, Saigusa R, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Serum S100A12 levels: possible association with skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis.	Exp Dermatol.	30(3)	409-415	2021
Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Association of serum CXCL12 levels with arthropathy in patients with systemic sclerosis.	Int J Rheum Dis.	24(2)	260-267	2021
Kotani H, Yoshizaki A, Matsuda KM, Norimatsu Y, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S.	Serum calponin 3 levels in patients with systemic sclerosis: possible association with skin sclerosis and arthralgia.	J Clin Med.	10(2)	280	2021
Kuzumi A, Yoshizaki A, Ebata S, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S.	Serum TARC levels in patients with systemic sclerosis: clinical association with interstitial lung disease.	J Clin Med.	10(4)	660	2021
Matsuda KM, Yoshizaki A, Kotani H, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S.	Clinical significance of anti-U1 ribonucleoprotein antibody in anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis patients: a retrospective observational study.	Arch Clin Biomed Res.	5(1)	76-84	2021
Matsuda KM, Yoshizaki A, Kotani H, Norimatsu Y, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S.	Serum heat shock protein 27 levels in patients with systemic sclerosis: a possible biomarker of skin sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	35(2)	e157-e159	2021
Yuki F, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Serum vasohibin-1 levels: a potential marker of dermal and pulmonary fibrosis in systemic sclerosis.	Exp Dermatol.	doi: 10.1111/exd.14321.	Online ahead of print.	2021
Awaji K, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Norimatsu Y, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	A potential contribution of decreased serum galectin-10 levels to systemic inflammation and pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis.	Exp Dermatol.	doi: 10.1111/exd.14320.	Online ahead of print.	2021
Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Hatano M, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis.	Int J Rheum Dis.	24(5)	711-718	2021
Saigusa R, Toyama T, Ichimura Y, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	A case of systemic sclerosis complicated with portal hypertension.	J Clin Rheumatol.	doi: 10.1097/RHU.0000000000001633.	Online ahead of print.	2020
Norimatsu Y, Miyagawa T, Fukui Y, Omatsu J, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Serum levels of tissue factor pathway inhibitor: potential association with Raynaud's phenomenon and telangiectasia in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol.	doi: 10.1111/1346-8138.15893.	Online ahead of print.	2021
Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S.	Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: a double-blind, parallel-group comparison, investigators initiated clinical trial (DESIREs).	Lancet Rheumatol.	in press		2021
Ly NTM, Ueda-Hayakawa I, Nguyen CTH, Huynh NM, Kishimoto I, Fujimoto M, Okamoto H.	Imbalance toward TFH 1 cells playing a role in aberrant B cell differentiation in systemic sclerosis.	Rheumatology	60(3)	1553-1562	2021
Nomura Y, Ueda-Hayakawa I, Yamazaki F, Ozaki Y, Hamaguchi Y, Takehara K, Okamoto H	A case of anti-RuvBL1/2 antibody-positive systemic sclerosis overlapping with myositis	Eur J Dermatol.	30(1)	52-53	2020
Saito A, Ichimura Y, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Ishitsuka Y, Fujimoto M, Okiyama N.	Interferon-g-stimulated apoptotic keratinocytes promote sclerodermatous changes in chronic graft-versus-host disease.	J Invest Dermatol.	141(6)	1473-1481	2020
Yamashita K, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Okiyama N, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Katayama M, Hirohata S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Setoguchi K, Migita K, Sumida T, Tohma S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Sato S, Kawaguchi Y, Takehara K, Tsuchiya N.	Association of functional (GA)n microsatellite polymorphism in the FLI1 gene with susceptibility to human systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford)	59(11)	3553-3562	2020
Shimizu T, Saito C, Watanabe M, Ishii R, Kawamura T, Nagai K, Fujita A, Kaneko S, Kai H, Morito N, Usui J, Yokosawa M, Kondo Y, Inoue S, Okiyama N, Yamagata K.	Anti-PM/Scl Antibody-positive Systemic Sclerosis Complicated by Multiple Organ Involvement.	Intern Med.	60(7)	1101-1107	2020
Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Harigai M, Kawaguchi Y.	Single nucleotide polymorphisms of the HIF1A gene are associated with susceptibility to pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis and contribute to SSc-PAH disease severity.	Int J Rheum Dis	23	674-680	2020
Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, Amano H, Atsumi T, Fujimoto M, Kanda T, Kawaguchi Y, Kawakami A, Mimori T, Minura T, Muro Y, Sano H, Shimizu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Sumida T, Kohsaka H	First external validation of sensitivity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort.	Ann Rheum Dis	79	387-392	2020

Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H	Diagnostic rate of autoinflammatory diseases evaluated by fever patterns in pediatric- and adult- onset patients	J Clin Rheumatol	26	60-62	2020
Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H	The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis.	Clin Rheumatol	39	841-845	2020
Hirahara S, Katsumata Y, Kawasumi H, Kawaguchi Y, Harigai M	Serum levels of soluble programmed cell death protein 1 and soluble programmed cell death protein ligand 2 are increased in systemic lupus erythematosus and associated with the disease activity	Lupus	29	686-696	2020
Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allamore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov N, De Paulis A, Denton CP, Distler O, Fox D, Furst DE, Khanna D, Krieg T, Kuwana M, Lee EB, Li, Pillai S, Wang Y, Zeng X, and Taliani G	Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management	Ann. Rheum. Dis	79(6)	724-726	2020
380. Nagaraja V, Matucci-Cerinic M, Furst DE, Kuwana M, Allamore Y, Denton CP, Raghu G, McLaughlin V, Rao PS, Seibold JR, Pauling J, Whitfield ML, and Khanna D	Current and future outlook on disease modification and defining low disease activity in systemic sclerosis	Arthritis Rheumatol	72(7)	1049-1058	2020
Yamasaki Y, and *Kuwana M	Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Expert Rev. Clin. Immunol	16(6)	547-559	2020
383. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, Kuwana M, and Brown KK	Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype	Chest	158(2)	646-659	2020
Ota Y and *Kuwana M	Endothelial cells and endothelial progenitor cells in pathogenesis of systemic sclerosis	Eur. J. Rheumatol	7(suppl 3)	S139-146	2020
Hamaguchi Y, Kuwana M, and Takehara K	Performance evaluation of a commercial line blot assay system for detection of myositis- and systemic sclerosis-related autoantibodies	Clin. Rheumatol	39(11)	3489-3497	2020
388. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, Allamore Y, Matucci-Cerinic M, Distler O, Shima Y, van Laar J, Spotswood H, Wagner B, Siegel J, Jahreis A, and Denton CP	Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Lancet Respir. Med	8(10)	963-974	2020
*Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A, Ugai H, Gahlemann M, Takehara K, and Azuma A	Nintedanib in patients with systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial	Mod. Rheumatol	31(1)	141-150	2021
Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allamore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beaty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, and Maher TM on behalf of the SENSICIS trial investigators	Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: subgroup analysis of the SENSICIS trial	Lancet Respir. Med	9(1)	96-106	2021
Nawata T, Shirai Y, Suzuki M, and *Kuwana M	Chest wall muscle atrophy as a contributory factor for forced vital capacity decline in systemic sclerosis-interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford)	60(1)	250-255	2021
Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsuzino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, and the Japan PH Registry (JAPHR) Network	Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: A subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR)	BMC Pulm. Med	21(1)	28	2021
*Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, and Takehara K	Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: results from a multicentre prospective cohort in Japan.	Mod. Rheumatol	31(2)	386-393	2021
Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, Okamoto M, Swarnakar RN, Zeng X, Zou H, Meng L, Gahlemann M, Alves M, and Kuwana M on behalf of the SENSICIS trial investigators	Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analysis of the SENSICIS trial.	Respir. Invest	59(2)	252-259	2021
Orlandi M, Landini N, Bruni C, Colagrande S, Pignone AM, Matucci-Cerinic M, and Kuwana M	Infection or autoimmunity? The clinical challenge of interstitial lung disease in systemic sclerosis during COVID 19 pandemic	J. Rheumatol	48(5)	790-792	2021
Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi S, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara T, Ihn H.	Clinical course and treatment outcome of Japanese patients with early progressive systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study	Mod Rheumatol	31(1)	162-170	2021
Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K.	Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicentre prospective cohort in Japan	Mod Rheumatol	31(2)	386-393	2021
Tani S, Kaminaka C, Nishiyama K, Yariyama A, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Yamamoto Y, Makino K, Makino T, Jinnin M.	yRNA3 up-regulation in cultured dermal fibroblasts and yRNA4 down-regulation in the sera of scleroderma patients.	J Dermatol Sci.	102(1)	68-71	2021

Tabata K, Jinnin M, Furukawa K, Tani S, Okuhira H, Mikita N, Fujii T.	Finger sweating levels evaluated by video capillaroscopy system are increased in patients with systemic sclerosis compared to pre-clinical stage patients.	Drug Discov Ther.	14(6)	325-329	2021
Shimada S, Makino K, Jinnin M, Sawamura S, Kawano Y, Ide M, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Ihn H.	CXCL17-mediated downregulation of type I collagen via MMP1 and miR-29 in skin fibroblasts possibly contributes to the fibrosis in systemic sclerosis.	J Dermatol Sci.	100(3)	183-191	2020
Utsunomiya N, Utsunomiya A, Chino T, Hasegawa M, Oyama N.	Gene silencing of extracellular matrix protein 1 (ECM1) results in phenotypic alterations of dermal fibroblasts reminiscent of clinical features of lichen sclerosus.	J Dermatol Sci.	100(2)	99-109	2020
Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K.	Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicentre prospective cohort in Japan.	Mod Rheumatol.	31(2)	386-393	2021
Utsunomiya A, Oyama N, Hasegawa M.	Potential Biomarkers in Systemic Sclerosis: A Literature Review and Update.	J Clin Med.	9(11)	3388	2020
Kawabata K, Makino T, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	IL-16 expression is increased in the skin and sera of patients with systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford).	59(3)	519-523	2020
Oshikawa Y, Makino T, Nakayama M, Sawamura S, Makino K, Kajihara I, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.	Increased CD27 expression in the skins and sera of patients with systemic sclerosis.	Intractable Rare Dis Res.	9(2)	99-103	2020
Sekiguchi A, Inoue Y, Yamazaki S, Uchiyama A, Ishikawa O, Kuribayashi S, Uraoka T, Hara K, Yamaguchi K, Maeno T, Uchida M, Koyama H, Motegi S.	Prevalence and clinical characteristics of earlobe crease in systemic sclerosis: Possible association with vascular dysfunction.	Journal of Dermatology	47(8)	870-875	2020
Yamamoto T, et al.	Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: a multicenter brief study.	J Dermatol	47	1391-1394	2020
Watanabe Y, Yamamoto M, Yamamoto T.	A vase of eosinophilic fasciitis and generalized morphea overlap.	Dermatol Online J	26	13030	2020
長谷川 稔	【臓器線維症を科学する-病態解明と治療法開発への展望】 臓器特異性と共通性、全身性強皮症の皮膚線維化の機序と治療標的	週刊医学のあゆみ	275(10)	1143-1148	2020
尾山徳孝、宇都宮夏子、長谷川 稔	白斑や抗甲状腺抗体などの自己免疫異常を伴った外陰部硬化性苔癬	皮膚病診療	42(4)	310-331	2020
長谷川 稔	診療の秘訣 膠原病の診断 “爪のまわりをみる”	Modern Physician	40(3)	290	2020
波多野将	心筋障害の評価とその管理	リウマチ科	第63巻第5号	515-523	2020
牧野貴充	【冬の皮膚病】治療 全身性強皮症の皮膚潰瘍に対するボセンタン治療の効果と実際	皮膚病診療	42(12)	1046-1052	2020
茂木 精一郎、石川 治	難治性指尖潰瘍の評価とその管理	リウマチ科	63	493-499	2020
茂木 精一郎	全身性強皮症に伴う末梢循環障害に対するボツリヌス毒素局所注入療法	月刊BIO INDUSTRY	37	95-103	2020



令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 藤本 学 ・ フジモト マナブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人大阪大学医学部 附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・准教授  
(氏名・フリガナ) 浅野 善英・アサノ ヨシヒデ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任講師(常勤)  
(氏名・フリガナ) 植田 郁子 ・ ウエダ イクコ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人大阪大学医学部 附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

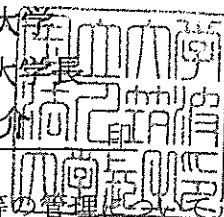
#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学  
 所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長  
 氏名 永田 恭介



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理は以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・講師  
 (氏名・フリガナ) 沖山奈緒子・オキヤマナオコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	筑波大学 附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

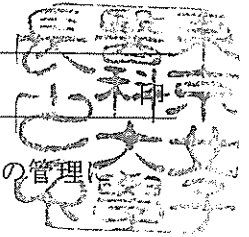
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部膠原病リウマチ内科学・臨床教授  
(氏名・フリガナ) 川口 鎮司・カワグチ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年2月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 熊ノ郷 淳・クマノゴウ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

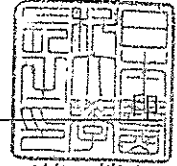
2021年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 桑名 正隆 (クワナ マサタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

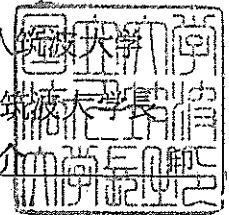
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学  
 所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長  
 氏名 永田 恭介



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・准教授  
 (氏名・フリガナ) 後藤 大輔・ゴトウ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮下和久 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 和歌山県立医科大学皮膚科・教授  
(氏名・フリガナ) 神人正寿・ジンニンマサトシ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	和歌山県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年2月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道公立大学法人札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司

印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 免疫・リウマチ内科学・教授  
(氏名・フリガナ) 高橋 裕樹・タカハシ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

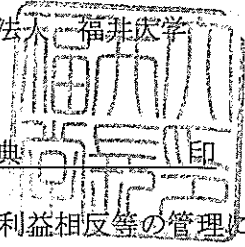
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 福井大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上田 孝典



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医学系部門 教授  
(氏名・フリガナ) 長谷川 稔 (ハセガワ ミノル)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
			審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福井大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

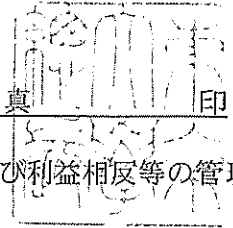
令和3年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任准教授  
(氏名・フリガナ) 波多野 将・ハタノ マサル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診察ガイドライン・疾患レジストリに関する研究3. 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学・准教授(氏名・フリガナ) 濱口 儒人・ハマグチ ヤスヒト

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

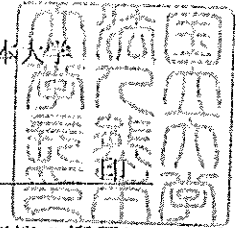
## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 原田 信志



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 病院・講師  
 (氏名・フリガナ) 牧野 貴充・マキノ タカミツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

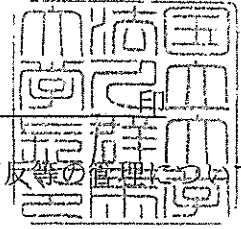
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 浩士



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授  
(氏名・フリガナ) 茂木 精一郎・モテギ セイイチロウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	群馬大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 山本 俊幸・ヤマモト トシユキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。