

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どうかなど、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

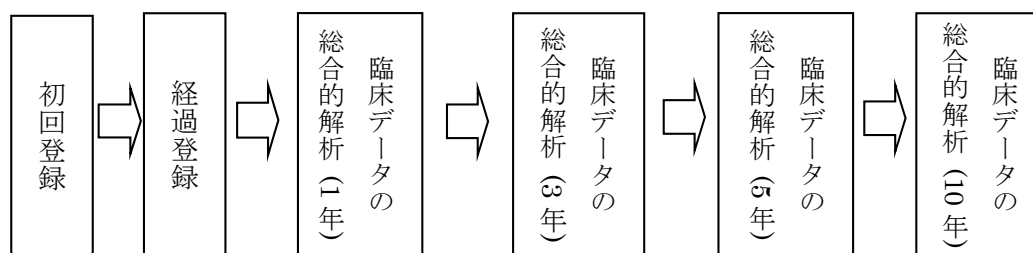
以上の項目を含め、担当医師が総合的に判断して参加可能かを判断します。

### 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）