

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 雄成 熊本大学大学院生命科学研究部免疫アレルギー血管病態学寄附講座 特任准教授

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

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

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。

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旨を説明する。

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

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