

令和3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	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学皮膚科学分野 教授
	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 特任講師（常勤）
	沖山 奈緒子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学分野 臨床教授
	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 雄成	熊本大学大学院生命科学研究部 特任准教授
	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	磯村 洋平	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 医員
	金谷 泰宏	東海大学医学部臨床薬理学 教授
	金子 詩子	新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 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
	牧 尚孝	自治医科大学医学部総合医学第一講座循環器内科 講師
	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 准教授
	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 技士長
	安岡 秀剛	藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 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しての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、個々の患者に応じて、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、予後を予測しう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(クリニカルクエスション)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・サポートが担当する。倫理審査の承認を得て、一次調査のアンケートの全国発送を行い、一次調査が返送された施設で患者数1以上の施設に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集した。今後詳細な解析を行う予定である。

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、倫理審査の承認を得た。全身性強皮症と同一施設に、一次調査のアンケートの全国発送を行い、一次調査が返送さ

れた施設で患者数1以上の施設に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集した。今後詳細な解析を行う予定である。

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

資料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。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れうる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Asano Y, Okiyama N, Koderu 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.
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. 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(2); 386-393, 2021.
4. Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, Distler JHW, Steen VD, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Volkman ER, Miede C, Gahlemann M, Quaresma Lic M, Alves M, and Distler O. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analyses by autoantibody status and skin score. *Arthritis Rheumatol* 74(3); 518-526, 2022.
5. Yomono K and Kuwana M. Outcomes in patients with systemic sclerosis undergoing early versus delayed intervention with potential disease-modifying therapies. *Rheumatology (Oxford)* 10.1093/rheumatology/keab931; Epub ahead of print.

2. 学会発表

1. Yomono K, Kuwana M. Early Intervention with Immunomodulators Leads to Better Outcomes in Patients with Systemic Sclerosis. The American College of Rheumatology Convergence 2021.11
2. Yomono K, Kuwana M. OUTCOMES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS UNDERGOING EARLY VERSUS DELAYED INTERVENTION WITH POTENTIAL DISEASE-MODIFYING THERAPIES. 7th Systemic Sclerosis World Congress. 2022.3
3. Munkhtuul Purevsuren, Masae Uehara, Masato Ishizuka, Rie Kishikawa, Nobutaka Kakuda, Taeko Tsuji, Tadashi Yamazaki, Masaru Hatano and Issei

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。

資料1 新臓器別 CQ 案

全身性強皮症診療ガイドライン

1. 皮膚

- CQ1. 皮膚硬化によって生じる症状は何か？
- CQ2. SSc と鑑別を要する疾患は何か？
- CQ3. 皮膚硬化の判定に Modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は有用か？
- CQ4. どのような時期や程度の皮膚硬化を積極的な全身療法の適応と考えるべきか？
- CQ5. 皮膚硬化に対して有用な外用療法は何か？
- CQ6. 皮膚硬化に対して光線療法は有用か？
- CQ7. 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドは有用か？
- CQ8. 皮膚硬化に対して D-ペニシラミンは有用か？
- CQ9. 皮膚硬化に対してシクロホスファミドは有用か？
- CQ10. 皮膚硬化に対してメトトレキサートは有用か？
- CQ11. 皮膚硬化に対してそのほかの免疫抑制薬は有用か？
- CQ12. 皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法は有用か？
- CQ13. 皮膚硬化に対してリツキシマブは有用か？
- CQ14. 皮膚硬化に対してトシリズマブは有用か？
- CQ15. 皮膚硬化に対してイマチニブは有用か？
- CQ16. 皮膚硬化に対してその他の薬剤で有用なものがあるか？
- CQ17. 皮膚硬化に対して血漿交換療法は有用か？
- CQ18. 皮膚硬化に対して造血幹細胞移植は有用か？

2. 肺

- CQ1. SSc の診断時に間質性肺疾患 (ILD) のスクリーニングをすべきか？
- CQ2. ILD の経過観察、治療効果の評価に有用な項目にはどのようなものがあるか？
- CQ3. SSc-ILD の進行予測にはどのようなものがあるか？
- CQ4. 間質性肺疾患 (ILD) に対するファーストライン治療にはどのようなものがあるか？
- CQ5. ファーストライン治療でも進行する間質性肺疾患 (ILD) に対する治療にはどのようなものがあるか？

3. 消化管

- CQ1. 胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善は有用か？
- CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？
- CQ3. 胃食道逆流症に対してプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、ボノプラザンは有用か？
- CQ4. 上部消化管病変の症状に対して六君子湯は有用か？
- CQ5. 胃食道逆流症に対して手術療法は有用か？
- CQ6. 上部消化管の通過障害に対してバルーン拡張術は有用か？
- CQ7. 上部消化管の通過障害に対して経管栄養は有用か？
- CQ8. 小腸内細菌異常増殖症 (SIBO) に対して抗菌薬は有用か？
- CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？
- CQ10. 腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？
- CQ11. 腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドは有用か？

- CQ12. 腸の蠕動運動低下に対して大建中湯は有用か？
- CQ13. 腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸は有用か？
- CQ14. 腸の蠕動運動低下に対して酸素療法は有用か？
- CQ15. 腸管嚢腫様気腫症に対して酸素療法は有用か？
- CQ16. 腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬は有用か？
- CQ17. 重篤な下部消化管の通過障害に対して手術療法は有用か？
- CQ18. 重篤な下部消化管病変に対して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) に対して内視鏡治療は有用か？
- CQ20. 腸の蠕動運動低下に対してエロピキシバットは有用か？
- CQ21. 腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールは有用か？
- CQ22. 腸の蠕動運動低下に対してラクツロースは有用か？
- CQ23. 腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドは有用か？
- CQ24. 腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンは有用か？

4. 腎

- CQ1. SSc の腎障害には強皮症腎クリーゼ (SRC) 以外の病態も存在するか？
- CQ2. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の発症を予測する因子にはどのようなものがあるか？
- CQ3. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予防する薬剤は何か？
- CQ4. 副腎皮質ステロイドは強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？
- CQ5. カルシニューリン阻害薬投与は強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？
- CQ6. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の重症度や予後を決定する因子は何か？
- CQ7. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は有用か？
- CQ8. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は有用か？
- CQ9. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に治療抵抗性を示す強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して有用な治療薬は何か？
- CQ10. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して血液透析は有用か？
- CQ11. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して腎移植療法は有用か？

5. 心臓

- CQ1. SSc における心臓の拡張障害の頻度はどの程度か？
- CQ2. SSc に伴う心臓病変にはその他どのようなものがあるか？
- CQ3. SSc に伴う心臓病変の血清学的指標はどのようなものがあるか？
- CQ4. SSc に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？
- CQ5. SSc に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

6. 肺高血圧症

- CQ1. SSc における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度はどのようになっているか？
- CQ2. SSc による PAH (SSc-PAH) をきたすリスク因子にはどのようなものがあるか？
- CQ3. SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？
- CQ4. SSc-PAH の予後を規定する因子にはどのようなものがあるか？
- CQ5. 右心カテーテルを施行する基準は何か？
- CQ6. PH の鑑別に生食負荷試験は有用か？
- CQ7. SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

- CQ8. SSc-PAH に対して免疫抑制療法は有用か？
- CQ9. 肺動脈圧が境界域高値（21-24mmHg）、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入をするべきか？
- CQ10. WHO 機能分類（FC）II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ11. WHO 機能分類（FC）III 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ12. WHO 機能分類（FC）IV 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ13. SSc-PAH の治療目標は何か？
- CQ14. Group 2 PH に対して肺血管拡張薬は有用か？
- CQ15. 間質性肺病変に伴う PH（ILD-PH）に肺血管拡張薬を使用すべきか？
- CQ16. SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？
- CQ17. SSc-PAH に対してバルドキシロンメチルは有用か？

7. 血管

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

8. 関節

- CQ1. SSc 患者に骨密度評価は有用か？
- CQ2. SSc に伴う骨粗鬆症に対して活性型ビタミン D 製剤は有用か？
- CQ3. SSc に伴う骨粗鬆症に対してカルシウム投与は有用か？
- CQ4. SSc に伴う骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤は有用か？
- CQ5. SSc に伴う骨粗鬆症に対して PTH 製剤は有用か？
- CQ6. SSc に伴う骨粗鬆症に対して抗 RANKL 抗体、抗スクレロスチン抗体は有用か？
- CQ7. SSc の関節症状にはどのようなものがあるか？
- CQ8. 関節炎を示す SSc 患者に対して SSc 特異的抗体以外の自己抗体の測定は有用か？
- CQ9. SSc の関節炎に対してメトトレキサート（MTX）は有用か？
- CQ10. SSc の関節炎に対して生物学的製剤は有用か？
- CQ11. SSc の関節炎に対して副腎皮質ステロイドは有用か？

- CQ12. SSc の関節炎に対して JAK 阻害薬は有用か？
- CQ13. SSc に合併する関節リウマチに対してメトトレキサート (MTX) は有用か？
- CQ14. SSc に合併する関節リウマチに対して生物学的製剤は有用か？
- CQ15. SSc に合併する関節リウマチに対して JAK 阻害薬は有用か？
- CQ16. SSc 患者に関節可動域、関節機能の評価を行うことは有用か？
- CQ17. SSc の関節可動域低下に対して作業療法は有用か？
- CQ18. SSc の関節可動域低下に対して理学療法は有用か？

9. リハビリテーション

- CQ1. 全身性強皮症の機能障害や QOL を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？
- CQ2. リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？
- CQ3. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？
- CQ4. 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？
- CQ5. 全身性強皮症の骨格筋の障害に対してリハビリテーションは有用か？
- CQ6. 生活指導 (患者教育) は有用か？

10. 小児

- CQ1. 小児 SSc の診断に成人の診断基準は有用か？
- CQ2. 小児 SSc の頻度はどのくらいか？
- CQ3. 小児 SSc に特徴的な病態は何か？
- CQ4. 小児 SSc の重症度、および予後は成人と異なっているか？
- CQ5. 小児 SSc の治療に用いられる薬剤は何か？
- CQ6. 移行期の小児 SSc の診療における留意点 (ステロイドによる成長障害、公費負担制度、進学、就労など) は何か？