

図1：これまでの登録症例数。197例の登録のうち、87例は少なくとも3年まで経過を追えており、今回はこの87例に関して解析した。

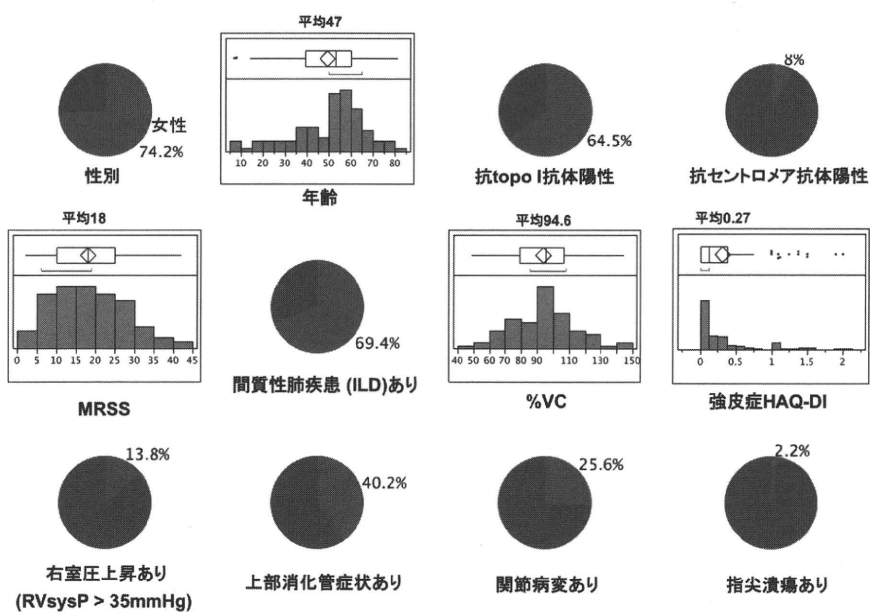


図2：初回登録時の87例の主要なプロフィールを示す。

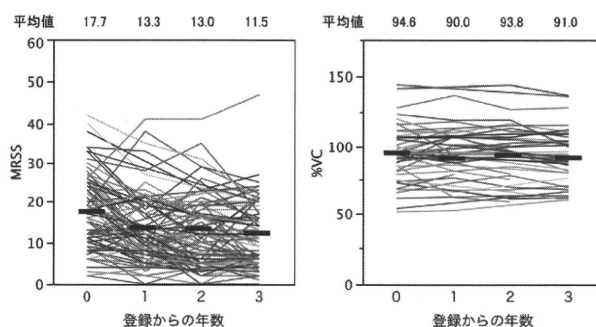


図3：3年間の全症例の経過。(A) MRSSの経時的な変化。(B) %VCの経時的な変化。短い太い横線は平均値を示す。

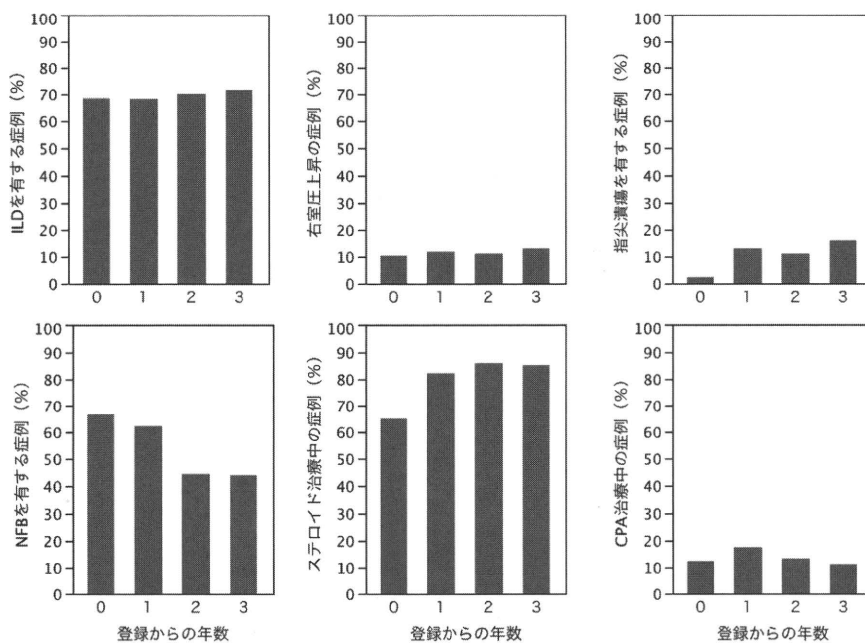


図4：3年間の臨床所見の頻度や治療内容の頻度の変化。

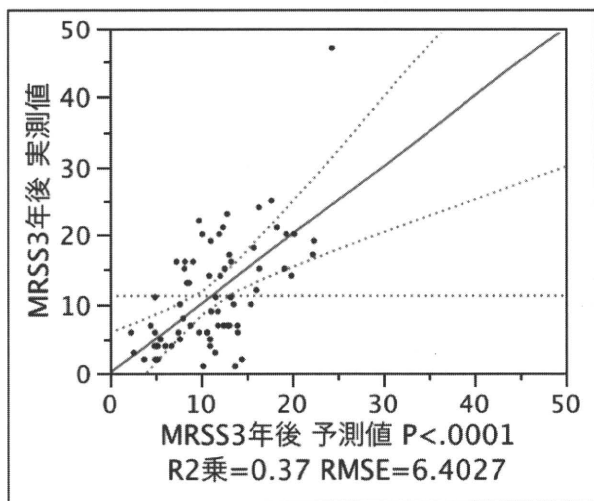


図5：初回登録時の因子から3年後のMRSSを予測する重回帰式のあてはまり具合を示す予測値と実測値のプロット。

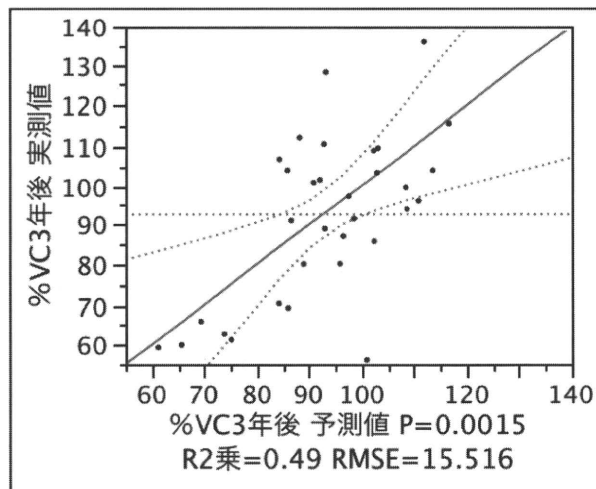


図6：初回登録時の因子から3年後の%VCを予測する重回帰式のあてはまり具合を示す予測値と実測値のプロット。

## びまん型全身性強皮症に対する IVIG の二重盲検比較試験

研究分担者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野 教授

研究代表者 佐藤伸一 東京大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の進行を抑制する治療薬としてこれまで数多くの薬剤が検討されてきたが、皮膚硬化の改善を目的として有効性が多施設共同無作為化二重盲検比較試験にて明確に証明された治療薬はない。今回、びまん型全身性強皮症における IVIG の皮膚硬化に対する効果について、国内で初めて多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（検証的試験）を実施した。

TSS 20 点以上のびまん型全身性強皮症患者に対し、IVIG（400 mg/kg/日 の 5 日間連日点滴静注：1 クール）あるいはプラセボを静脈内投与した。投与 12 週後又は中止時の TSS 変化量を主要評価項目として比較した結果、TSS の変化量（点：平均値±標準偏差）は、IVIG 群では  $-3.3 \pm 4.2$ （31 例、中央値：-2.0、95% 信頼区間：-5.0~0.0）であり、プラセボ群では  $-4.2 \pm 4.6$ （31 例、中央値：-3.0、95% 信頼区間：-7.0~-2.0）であった。両群間を Wilcoxon 検定にて比較したが、統計学的な差は認められなかった（ $p=0.3257$ ）。一方、皮膚の厚さの変化率（%：平均値±標準偏差）は、IVIG 群では  $-2.23 \pm 34.48$ （21 例）、プラセボ群では  $7.51 \pm 25.55$ （22 例）であり、IVIG 群にはプラセボ群に比べて差のある傾向はみられたが、Wilcoxon 検定にて有意差は認められなかった（ $p=0.0985$ ）。その他、関節可動域等の副次評価項目においても両群間に差は認められなかった。

以上のように、検証的試験ではびまん型全身性強皮症の皮膚硬化に対する IVIG 1 クール投与の有用性は現時点では確認できなかった。しかしながら、無効例の長期観察試験の結果から、IVIG を 2 クール投与した群（検証的試験でも IVIG 投与）では、IVIG を 1 クール投与した群（検証的試験ではプラセボ投与）と比較して、投与 36 週後に TSS の改善が認められた。したがって、IVIG の有用性については、複数クール投与等による更なる検討が必要と考えられた。

### A. 目的

全身性強皮症は皮膚や内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患であり、I 型コラーゲンを中心とする細胞外マトリックスが過剰沈着している。その成因は不明であるが、自己免疫現象、コラーゲン代謝、細胞成長因子及びサイトカイン、血管障害、遺伝的背景、発症を誘発する環境因子などが複雑に絡み合っ

て病態が形成されると考えられている<sup>1-4)</sup>。

全身性強皮症における線維化病変は可逆性に乏しいため、本症の治療の目標は臓器障害を未然に防ぎ、既に存在する場合には進行を抑制することに主眼が置かれている。しかしながら、これまで数多くの薬剤が全身性強皮症の進行を抑制する治療薬として検討されてきたが、皮膚硬化の改善を目的として有効

性が多施設共同無作為化二重盲検比較試験にて明確に証明された治療薬はないのが現状である。

静注用人免疫グロブリン（以下、IVIG）は、重症感染症に対して用いられるほか、自己免疫機序を介した特発性血小板減少性紫斑病における血小板破壊、ギランバレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経炎における神経軸索障害の治療に用いられている。また、IVIGは、炎症性サイトカイン過剰発現による免疫系全般の活性化が原因となり全身性血管炎を呈する川崎病の治療に用いられている。このような疾患においてIVIGは免疫制御系の失調に対する免疫調節作用を示すことにより、その病態を改善していることが推察される。

Levyら<sup>5,6)</sup>は、びまん型全身性強皮症患者に対し、IVIGを400mg/kg/日の5日間連日点滴静注/月を1クールとして3~6クルールのIVIG療法を施行することにより、皮膚スコアの改善を認めたと報告した。また、Ihnら<sup>7,8)</sup>は、びまん型全身性強皮症患者5例を対象に、400mg/kg/日の5日間連日点滴静注のIVIG療法を1クール施行した結果、投与開始2週後から効果がみられ、12週後の時点で全例に皮膚スコアの改善を確認し（平均値±標準偏差：-8.2±4.0）、その後も4例に改善の持続を認めたと報告した。

強皮症の病態には何らかの免疫学的機序が関与することにより、コラーゲン代謝機能の破綻に至っている可能性があることから、免疫機能を正常化させることが重要であると考えられIVIG療法が有効性を示すことが期待される。また、IVIGは免疫能を過度に抑制しないため、従来使用されてきた経口ステロイド剤やシクロスポリン等の免疫抑制剤で懸念される易感染状態は誘発しないと考えられる。

そこで、我々はびまん型全身性強皮症における皮膚硬化に対するIVIGの有効性と安全性を確認する

ために多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（検証的試験）及び長期観察試験を実施した。

## B. 方法

ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して患者から同意を取得し、以下の全17施設にて試験を実施した。

- ・札幌医科大学附属病院
- ・群馬大学医学部附属病院
- ・筑波大学附属病院
- ・獨協医科大学病院
- ・東京女子医科大学附属青山病院
- ・東京女子医科大学附属

膠原病リウマチ痛風センター

- ・東京医科大学病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・北里大学病院
- ・金沢大学附属病院
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・京都大学医学部附属病院
- ・長崎大学病院
- ・佐賀大学医学部附属病院
- ・熊本大学医学部附属病院
- ・名古屋市立大学病院

性別を問わず同意取得時の年齢が16歳以上で、肘関節より近位に皮膚硬化が認められるびまん型全身性強皮症患者かつmodified Rodnan total skin thickness score（TSS）の合計が20点以上の患者を仮登録時の登録条件とした。更に、副腎皮質ステロイド剤あるいは疾患修飾薬の治療効果が不十分である及び合併症などで使用できない、あるいは症状や病歴などから判断して使用時期を逸した患者を選択した。

また、仮登録時、仮登録6週後及び本登録時に TSS を測定し、仮登録から12週間の TSS 変化が不変(2点以内の変動)または3点以上悪化した TSS 20点以上の被験者を本登録した。

重篤な肝、腎、心疾患や悪性腫瘍を合併している患者、脳梗塞の既往又はその症候がある、あるいは過去に IgA 欠損症と診断された患者などを仮登録時に除外した。また、有効性評価に影響を及ぼすと考えられるため、仮登録前12週以内に副腎皮質ステロイド剤が増量あるいは新規・追加投与された患者も除外した。仮登録時の除外基準に加え、仮登録時の臨床検査で血清 IgA 値が5 mg/dL 未満である、あるいは仮登録日以降に併用禁止薬を投与若しくは併用禁止療法を施行された患者を本登録時に除外した。

治験期間中は、副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾン換算で15 mg/日を超える用量)や免疫抑制剤など有効性は証明されていないが、有効な可能性があるとしてされている薬剤による治療、ステロイドパルス療法、造血幹細胞移植療法、紫外線療法の施行を禁止した。さらに、治験期間中の副腎皮質ステロイド剤使用については、減量は可能であるが増量は不可とした。

IVIg (Venoglobulin-IH<sup>®</sup>, Benesis Corporation, Osaka, Japan) 又はプラセボのいずれかを、1日1回8 mL/kg 体重で5日間連日点滴静注(1クール)にて投与した。Venoglobulin-IH<sup>®</sup>は1バイアル(50 mL)中に human intact IgG として2,500 mg を含有する注射剤であり、投与量は400 mg/kg/日に相当する。プラセボにはリン酸バッファーに界面活性剤及び糖類を添加し、IVIg と外観などにおいて識別不能な注射剤を用いた。

被験者は、本登録時に副腎皮質ステロイド剤治療

の有無、TSS 及び性別に基づき、最小化法を用いて2つの治療群に無作為に割付けられた。

有効性の評価のうち、投与開始12週後又は中止時における TSS の本登録時からの変化量を主要評価項目とした。また、関節可動域(手首・肘・膝)、開口度、手の伸張度、手指の屈曲度、Health Assessment Questionnaire (HAQ) 合計点、HAQ-DI (機能障害指数)、呼吸機能(%VC、%DLco)、肺線維症(胸部CT)及び皮膚線維化層の厚さ(皮膚の厚さ)を副次評価項目とした。

更に、検証的試験で TSS に5点以上の改善がみられた有効例を対象に経過観察を行い、安全性及び有効性を検討する長期観察試験(有効例の長期観察試験)及び検証的試験で TSS の改善が5点未満であった無効例を対象に、IVIg (1クール)を投与した時の安全性及び有効性を検討する長期観察試験(無効例の長期観察試験)を実施した。尚、検証的試験のデータを保証するために、無効例の長期観察試験にてIVIgを投与する前に12週間のデータ固定期間を設けた。また、長期観察試験における観察期間は直前の治験薬投与後52週間とした(図1)。

## C. 結果

治験参加の同意を得た71例全例が検証的試験に仮登録され、64例が本登録(無作為化)された。治験薬投与に至った被験者のうち、最終的に最大の有効性解析対象集団として採用された被験者数は62例(IVIg群31例、プラセボ群31例)であった。

主要評価項目である本登録時と投与開始12週後又は中止時の TSS の変化量(平均値±標準偏差)は、IVIg群では $-3.3 \pm 4.2$ 点、プラセボ群では $-4.2 \pm 4.6$ 点であり、群間を比較したが統計学的な差は認められなかった(Wilcoxon 検定:  $p=0.3257$ 、表1)。一

方、TSSの推移について群内をWilcoxon符号付き順位検定で比較したところ、両群ともに投与開始1週後以降のすべての時点で有意な改善がみられた(図2)。

本登録時と投与開始12週後又は中止時との比較において、副次評価項目のうち関節可動域、開口度、手の伸張度、手指の屈曲度、HAQ合計点、HAQ-DI及び呼吸機能の変化量並びに肺線維症の改善度について比較した結果、統計学的に有意な差は認められなかった(表2~9)。

投与開始12週後又は中止時における皮膚の厚さの変化量及び変化率を表10及び表11に示した。皮膚の厚さの変化量及び変化率ではWilcoxon検定にてp値がそれぞれ0.1320、0.0985と統計学的な差は認められなかったが、差のある傾向がみられた。投与前後の皮膚組織の採取は皮膚科では必ず、内科では可能な限り実施することとしていたため採取できた症例数は他の評価項目と比べて少なく、IVIG群では21例、プラセボ群では22例であった。

安全性評価のうち自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は、IVIG群74.2%(23/31例)、プラセボ群65.6%(21/32例)で、両群間をFisherの直接確率法で比較したところ、統計学的な差は認められなかった。一方、副作用の発現率は、IVIG群32.3%(10/31例)、プラセボ群12.5%(4/32例)であり、有意差は認められなかった(表12)。2件以上発現した副作用は、IVIG群の発熱(4件)、頭痛(2件)であったが、添付文書にも記載されている事象であった。また、臨床検査値の異常変動における有害事象発現率は、IVIG群45.2%(14/31例)、プラセボ群31.3%(10/32例)で、副作用の発現率は、IVIG群25.8%(8/31例)、プラセボ群12.5%(4/32例)であった(表13)。以上のように、びまん型全身性強皮症に対するIVIG

の安全性には大きな問題はなかった。

有効例の長期観察試験に移行した症例は20例(検証的試験でのIVIG群9例、プラセボ群11例)であったが、本試験移行後の有効性評価項目データがまったくなかった症例を除いた最大の有効性解析対象集団は19例(検証的試験でのIVIG群8例、プラセボ群11例)であった。検証的試験の投与開始時と比較して、両群ともに各評価時点でTSSの変化量に有意な改善が認められ、投与開始52週後まで効果が持続していた(図3)。

無効例の長期観察試験に移行した症例は39例であったが、IVIGが投与され最大の有効性解析対象集団に該当する症例は36例(検証的試験でのIVIG群18例、プラセボ群18例)であった。IVIGを2クール投与した群(検証的試験でもIVIGを投与された群)には、IVIGを1クール投与した群(検証的試験ではプラセボを投与された群)と比較して、投与36週後に改善が認められ、現在解析中である(図4)。

## D. 考案

びまん型全身性強皮症に対する効果について検討したが、主要評価項目であるTSSの変化量ではIVIG群とプラセボ群との間に差がみられなかった(表1)。一方、投与前後の群内比較では、両群ともに有意なTSS低下が認められた(図1)。IVIG群が群内比較にて有意なTSS低下を示した結果は、程度の差はあるがIhnら<sup>3,4)</sup>によるびまん型全身性強皮症に対するIVIGのオープン試験で投与12週後のTSSが有意に低下した結果と同様であった。また、投与前後比較におけるIVIGの有効性は、Levyら<sup>1,2)</sup>によるオープン試験でも確認されている。

動物を用いた試験では、Tight Skinマウスに対してプラセボを対照にIVIGを週2回、4週間投与(総

量 2 g/kg) した結果、皮膚組織におけるコラーゲンの発現低下及び type I コラーゲン遺伝子の発現低下と、脾細胞からの TGF- $\beta$ 1 及び IL-4 の有意な産生低下を認め、IVIG により皮膚線維化に関与するこれらのパラメーターに改善がみられたことが報告されている<sup>9)</sup>。また、ブレオマイシンの皮下投与によるマウス皮膚線維症モデルではコラーゲン産生を伴う皮膚線維化を誘発することが知られており<sup>10)</sup>、IVIG が線維芽細胞の活性化に関与するマクロファージや単球からの MCP-1 及び TGF- $\beta$  の産生を抑えることによりコラーゲン産生を抑制することが報告されている<sup>11)</sup>。さらに、ヒトの皮膚線維芽細胞機能解析においても、びまん型全身性強皮症患者の皮膚線維芽細胞では、健常人と比較して線維化に関与する type I procollagen、TGF- $\beta$  受容体及び  $\alpha$ -SMA の発現が高く、線維化部位を破壊する MMP-1 の発現がみられないが、IVIG の 1 クール投与 12 週後では、すべての因子の発現が正常レベルにまで改善することが確認されている<sup>12)</sup>。

これらのことから、IVIG は免疫機能に作用することにより線維化を抑制することが示唆され、今回の試験ではサイトカインの測定は実施しなかったものの、IVIG がサイトカインレベルで抑制作用を発現している可能性が推察される。皮膚硬化に至る成因として『サイトカインの働き⇒皮膚線維化 (皮膚の厚さ)⇒皮膚硬化 (TSS)』が想定され、今回の試験では TSS 改善効果は確認できなかったが皮膚の厚さについては IVIG 群で薄くなる傾向がみられたことから (表 10、11)、びまん型全身性強皮症に対して IVIG の効果を群間で立証するためには 1 クールでは足りなかった可能性も考えられる。

今回の試験では仮登録から本登録までの間に TSS が 2 点以上改善する被験者を除外するエント

リー基準を設けたことから、当初のプラセボ効果を約 2 点の改善と想定した試験計画を立案したが、実際には 4 点以上の改善であった。IVIG の 5 日間大量投与に際して、安全性を確保するために 1 週間の入院を必須としたわけであるが、プラセボ群でも一部奏効した可能性として日常生活に何らかの支障を来たしている被験者に入院加療による安静効果があらわれたことが考えられる。

本疾患に対してはこれまでにオープン試験などで TSS 改善効果を示す薬剤が報告されているが、皮膚硬化の改善を目的として実施された二重盲検比較試験にて有効性が明確に証明された治療薬は報告されていない。全身性強皮症の病因は複雑であり heterogeneity が高いことから、比較試験にて薬剤の有効性を証明するには難しい疾患であるのかもしれない。

海外では Levy らの報告<sup>1,2)</sup>でみられるように自己免疫疾患に対して IVIG を 1 クール/月×6ヶ月間投与するなどの複数クール投与による治療がなされている。現在、無効例の長期観察試験の結果を解析中であるが、IVIG を 2 クール投与することにより TSS 改善効果が強くみられたことから、IVIG の有用性については、複数クール投与等による更なる検討が必要と考えられた。

## E. 結 論

びまん型全身性強皮症における皮膚硬化に対する IVIG 療法の 1 クール投与での有用性は、現時点では確認しえなかった。一方、皮膚の厚さについては、IVIG 群で薄くなる傾向がみられた。長期観察試験を実施し、その結果を解析中であるが、IVIG の有用性については、複数クール投与等による更なる検討が必要と考えられた。

## F. 文 献

1. 竹原和彦、菊池かな子、汎発性強皮症の発症機序. 臨床分子医学 1993; 1: 805-10.
2. 竹原和彦. 医学と医療の最前線；皮膚、内臓硬化における線維化の機構. 日本内科学会雑誌 2001; 90: 145-50.
3. 竹原和彦. 皮膚の線維化疾患；その発症機構と治療. 現代医療 2003; 35: 409-14.
4. 竹原和彦. 第1章 病因・病態、1 総論、竹原和彦編. よくわかる強皮症のすべて 第1版、永井書店 2004: 3-5.
5. Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, Lorber M, Rotman P, Fabrizzi F, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. Clin Rheumatol 2000; 19: 207-11.
6. Levy Y, Amital H, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. Arthritis Rheum 2004; 50: 1005-7.
7. 尹浩信、三村佳弘、矢澤徳仁、神人正寿、浅野善英、山根謙一、他. 汎発性強皮症における免疫グロブリン大量療法について. 竹原和彦ら. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成16年度 総括・分担研究報告書 2005: 251-4.
8. Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. Br J Dermatol 2007; 156: 1058-60.
9. Blank M, Levy Y, Amital H, Shoenfeld Y. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. Arthritis Rheum 2002; 46: 1689-90.
10. Yamamoto T, Kuroda M, Nishioka K. Animal model of sclerotic skin. III: histopathological comparison of bleomycin-induced scleroderma in various mice strains. Arch Dermatol Res 2000; 292: 535-41.
11. M. Kajii, C. Suzuki, J. Kashihara, F. Kobayashi, Y. Kubo, H. Miyamoto, et al. Prevention of excessive collagen accumulation by human intravenous immunoglobulin treatment in a murine model of bleomycin-induced scleroderma. Clin Exp Immunol 2011; 163: 235-41.
12. Asano Y, Ihn H, Asashima N, Yazawa N, Mimura Y, Jinnin M, et al. A case of diffuse scleroderma successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin infusion. Rheumatology. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 824-6.

## 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

なし



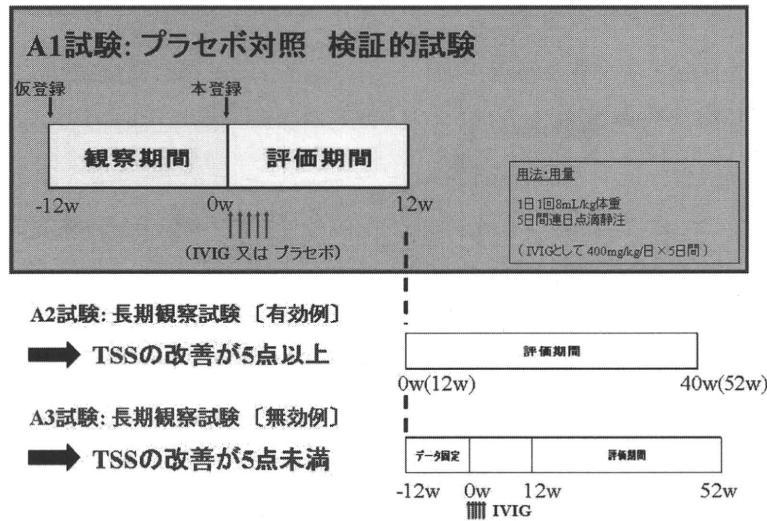


図1: 試験デザイン。

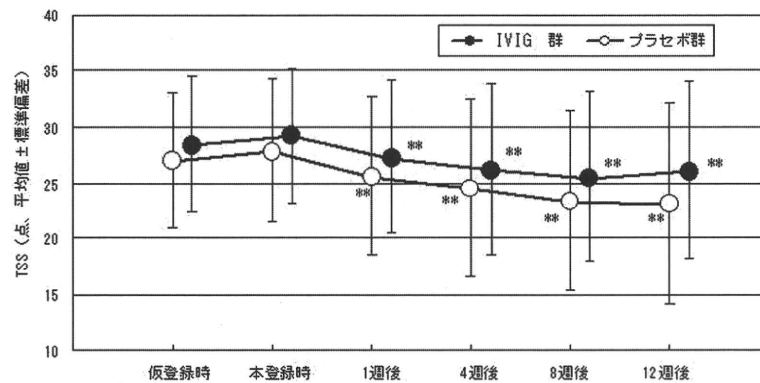


図2: TSSの推移。

\*\* :  $P < 0.01$  (対 本登録時、Wilcoxon の符号付き順位検定)  
平均値 ± 標準偏差

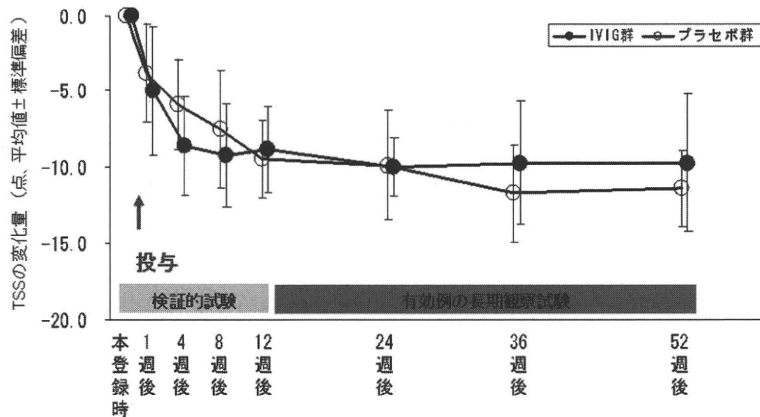


図3: TSSの変化量の推移 (有効例の長期観察試験移行例)。

投与: IVIG (400mg/kg/日) or プラセボ 5日間連日点滴静注

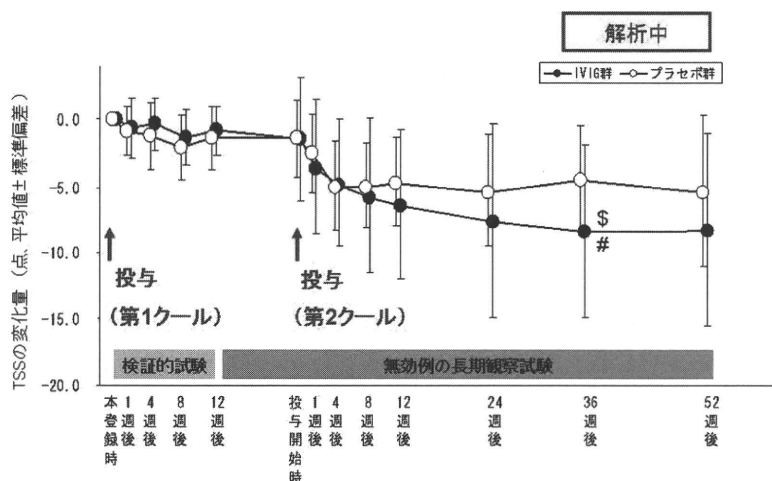


図4：TSS の変化量の推移（無効例の長期観察試験移行例）。  
 投与（第1クール）：IVIG（400mg/kg/日）or プラセボ 5日間連日点滴静注  
 投与（第2クール）：IVIG（400mg/kg/日） 5日間連日点滴静注  
 \$：p<0.05（2標本 Wilcoxon 検定） 対 プラセボ群（第2クール投与前との比較）  
 #：p<0.05（t 検定） 対 プラセボ群（第2クール投与前との比較）

表1. TSS の変化量

単位：点

群	例数	変化量					
		平均値±標準偏差	95% 信頼区間	t 検定	中央値	95% 信頼区間	Wilcoxon 検定
IVIG 群	31	-3.3±4.2	-4.8～-1.7	t=0.87	-2.0 (-13～2)	-5.0～0.0	$\chi^2=0.97$
プラセボ群	31	-4.2±4.6	-5.9～-2.6	p=0.3879	-3.0 (-14～3)	-7.0～-2.0	p=0.3257

表 2. 関節可動域の変化量

単位：%

項目	群	例数	変化量			
			平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
手首	IVIG 群	31	2.48±10.24	t = -1.59	0.00 (-18.8~26.3)	$\chi^2 = 2.85$
(右)	プラセボ群	31	6.67±10.55	p = 0.1176	6.25 (-18.8~37.5)	p = 0.0912
手首	IVIG 群	31	-0.56±11.69	t = -0.39	0.00 (-40.6~18.8)	$\chi^2 = 0.16$
(左)	プラセボ群	31	0.54±10.55	p = 0.6964	0.00 (-21.9~25.0)	p = 0.6908
肘	IVIG 群	31	2.13±12.10	t = 0.23	0.00 (-20.0~56.7)	$\chi^2 = 0.20$
(右)	プラセボ群	31	1.46±10.52	p = 0.8177	0.00 (-20.0~36.7)	p = 0.6583
肘	IVIG 群	31	3.10±12.33	t = 0.97	0.00 (-20.0~56.7)	$\chi^2 = 0.52$
(左)	プラセボ群	31	0.26±10.74	p = 0.3376	0.00 (-26.7~26.7)	p = 0.4707
膝	IVIG 群	31	0.74±7.90	t = 0.56	0.00 (-15.4~23.1)	$\chi^2 = 0.46$
(右)	プラセボ群	31	-0.57±10.55	p = 0.5806	0.00 (-30.8~26.9)	p = 0.4994
膝	IVIG 群	31	0.94±7.19	t = 1.15	0.00 (-23.1~19.2)	$\chi^2 = 1.84$
(左)	プラセボ群	31	-1.51±9.53	p = 0.2565	0.00 (-30.8~20.0)	p = 0.1754

表 3. 開口度の変化量

単位：mm

群	例数	変化量			
		平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
IVIG 群	31	2.4±6.6	t = 1.00	3.0 (-8~26)	$\chi^2 = 0.95$
プラセボ群	31	1.0±4.6	p = 0.3209	0.0 (-5~13)	p = 0.3288

表 4. 手の伸張度の変化量

単位：mm

項目	群	例数	変化量			
			平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
手	IVIG 群	31	0.5±9.0	t = -1.69	0.0 (-20~15)	$\chi^2 = 1.94$
(右)	プラセボ群	30	4.5±9.4	p = 0.0965	4.5 (-15~35)	p = 0.1635
手	IVIG 群	31	1.9±8.4	t = 0.58	0.0 (-17~17)	$\chi^2 = 0.55$
(左)	プラセボ群	31	0.6±9.1	p = 0.5652	0.0 (-18~25)	p = 0.4590

表 5. 手指の屈曲度の変化量

単位：mm

項目	群	例数	変化量			
			平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
手指	IVIG 群	31	-2.6±10.2	t = 0.54	0.0 (-38~15)	$\chi^2 = 0.66$
(右)	プラセボ群	30	-4.0±9.2	p = 0.5888	-1.5 (-35~13)	p = 0.4174
手指	IVIG 群	31	0.8±6.8	t = 0.72	0.0 (-13~25)	$\chi^2 = 0.43$
(左)	プラセボ群	31	-0.6±8.9	p = 0.4745	0.0 (-20~25)	p = 0.5105

表 6. HAQ 合計点の変化量

単位：点

群	例数	変化量			
		平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
IVIG 群	31	-0.4±4.1	t = -0.19	0.0 (-18~5)	$\chi^2 = 1.24$
プラセボ群	31	-0.2±4.1	p = 0.8518	0.0 (-7~11)	p = 0.2661

表 7. HAQ-DI の変化量

群	例数	変化量			
		平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
IVIG 群	31	-0.01±0.22	t = 0.25	0.00 (-0.8~0.4)	$\chi^2 = 0.56$
プラセボ群	31	-0.03±0.28	p = 0.8044	0.00 (-0.5~0.6)	p = 0.4545

表 8. 呼吸機能の変化量

単位：%

項目	群	例数	変化量			Wilcoxon 検定
			平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	
%VC	IVIG 群	30	-0.36±7.15	t = -0.05	0.00 (-22.3~15.4)	$\chi^2 = 0.01$
	プラセボ群	30	-0.28±4.87	p = 0.9631	-0.70 (-11.9~7.2)	p = 0.9293
%DLco	IVIG 群	28	1.62±8.64	t = 1.62	1.95 (-18.1~17.3)	$\chi^2 = 1.93$
	プラセボ群	27	-3.38±13.77	p = 0.1112	-1.90 (-54.8~14.9)	p = 0.1648

表 9. 肺線維症の改善度

N (%)

群	例数	著明改善	改善	不変	悪化	Wilcoxon 検定
IVIG 群	23	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (95.7)	1 (4.3)	$\chi^2 = 0.05$
プラセボ群	17	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (94.1)	1 (5.9)	p = 0.8279

表 10. 皮膚の厚さの変化量

単位：μm

群	例数	変化量			Wilcoxon 検定
		平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	
IVIG 群	21	-91.0±444.8	t = -1.25 p = 0.2200	-127.0 (-1063~875)	$\chi^2 = 2.27$ p = 0.1320
プラセボ群	22	64.6±372.8		72.0 (-760~580)	

表 11. 皮膚の厚さの変化率

単位：%

群	例数	変化量			Wilcoxon 検定
		平均値±標準偏差	差の t 検定	中央値	
IVIG 群	21	-2.23±34.48	t = -1.06 p = 0.2975	-8.83 (-50.6~111.0)	$\chi^2 = 2.73$ p = 0.0985
プラセボ群	22	7.51±25.55		7.05 (-37.2~63.9)	

表 12 有害事象 / 副作用 (自覚症状・他覚所見)

	群	例数	発現 例数	発現率 (%)	発現率 95% 信頼区間	Fisher exact 検定
有害事象	IVIG 群	31	23	74.2	55.4~88.1	p = 0.5850
	プラセボ群	32	21	65.6	46.8~81.4	
副作用	IVIG 群	31	10	32.3	16.7~51.4	p = 0.0746
	プラセボ群	32	4	12.5	3.5~29.0	

表 13 有害事象 / 副作用 (臨床検査値)

	群	例数	発現 例数	発現率 (%)	発現率 95% 信頼区間
有害事象	IVIG 群	31	14	45.2	27.3~64.0
	プラセボ群	32	10	31.3	16.1~50.0
副作用	IVIG 群	31	8	25.8	11.9~44.6
	プラセボ群	32	4	12.5	3.5~29.0

## 皮膚硬化が急速に進行する全身性強皮症に対する シクロホスファミド大量静注療法の有効性と安全性

研究分担者 川口鎮司 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授  
協力者 西間木江美 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター  
協力者 高木香恵 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター  
協力者 深澤千賀子 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター  
協力者 栃本明子 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター  
協力者 大田ゆう子 東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター

### 研究要旨

全身性強皮症の10-20%に急速に皮膚硬化が進行する症例がある。ほとんどの症例は、びまん皮膚硬化型であり、内臓病変の合併も多いことがわかってきている。皮膚硬化が重症化すれば、それだけでも日常生活が不自由になり、ADLは低下する。皮膚硬化に対しての治療として、シクロホスファミドの点滴静注療法を試みた。26症例において、皮膚硬化の改善が認められた。副作用と考えられた症状としては、SIADHが1例にみられたが、経過観察で改善した。シクロホスファミドと副腎皮質ステロイド併用療法は、皮膚硬化に有用な治療方法であることが示唆された。

### A. 研究目的

全身性強皮症は、線維化が皮膚や内臓に認められる疾患である。原因は不明であるが、皮下に細胞外マトリックスが過剰に蓄積している。そのため、線維化が進行すれば、関節の可動制限や関節痛、また、関節拘縮が生じてくる。手指の関節拘縮がある症例では、拘縮部の背側に皮膚潰瘍が生じやすくなる。従来、皮膚硬化が重度でも、間質性肺病変が無いか軽度であれば、強力な免疫抑制療法は行われてこなかった。しかし、皮膚硬化が広範囲におよべば、患者のADLは低下する。また、急速に皮膚硬化が進行する症例では内臓病変の合併が多いことは、報告されている。そこで、今回は、急速に進行する皮膚の線維化に対して前向きにシクロホスファミドの点滴

静注療法を行い、その有効性と安全性について検討した。

### B. 研究方法

東京女子医科大学に入院した全身性強皮症患者を対象とした。全身性強皮症の診断は、厚生労働省の強皮症研究班の診断基準を用いた。皮膚硬化が確認されてから1年以内にmodified Rodnan total skin thickness score (MRSS)が15以上に増加する症例を急速進行型(rapid progressive systemic sclerosis, RPSSc)と定義した。治療方法は、全例にシクロホスファミド点滴静注療法を行った。投与量は、0.4 g/対表面積(m<sup>2</sup>)を4週間間隔で2回行った。同時に、プレドニソロンを0.8 mg/体重(kg)/日の内

服を開始した。プレドニソロンに関しては、投与1ヶ月後より漸減を行い、3-4ヶ月後には、10 mg/日以下の内服量にした。副作用が生じた場合、および、皮膚硬化などの臨床症状の悪化により他の治療薬への変更や追加療法を行った場合は、研究中止とした。

### C. 研究結果

RPSScの基準を満たした24症例が研究に組み込まれた。表1に患者の背景を示す。全例がびまん性皮膚硬化型全身性強皮症であった。図1に示すように、12ヶ月までは、全例、観察を継続できた。その間のMRSSは、治療開始時と比較して有意 ( $P < 0.0001$ ) に低下した (図2)。12ヶ月から24ヶ月の間に6症例が脱落となった。その理由は、2例が皮膚硬化の進行のためイムノグロブリン大量療法を行った。また、間質性肺病変の悪化、心病変の悪化、腎症状の新規合併がそれぞれ1例ずつに発症した。1例は外来での追跡不可能となった。1例の追跡不可能症例を除いた23症例では、24ヶ月まで、有意に皮膚硬化が改善した。脱落例では、脱落時のMRSSを24ヶ月のデータとして記載した。

臨床症状として、肺高血圧症、間質性肺病変、心病変、消化器病変、筋病変を皮膚症状と同様に観察したところ、間質性肺病変と筋病変では改善がみられた (表2)。副作用として、1例に点滴静注療法終了後すぐに低Na血症が生じ、SIADHと診断された。経過観察で改善した。

### D. 考察

シクロホスファミド点滴静注療法 (IVCY) は、全身性強皮症における皮膚硬化に有効であった。また、今回用いた投与量では重篤な副作用はみられなかった。同時に認められた全身性強皮症に合併した症状

においては、間質性肺病変は改善傾向を示した。また、筋炎症状は、全例で改善した。一方、肺高血圧症、心病変、消化器病変は、改善が認められなかった。さらに、新規に1症例では、高レニン血症を伴う強皮症腎症が発症した。線維化病変には有効性が認められたが、血管病変に関して有効性は示さなかった。

皮膚硬化がゆっくりと進行する症例に比較して、RPSScでは内臓病変の合併が多いことが我々の研究で明らかとなっている<sup>1)</sup>。皮膚硬化が急速に進行する徴候は、内臓病変の出現を予測している可能性がある。その点からは、今回の症例群では、新たな内臓病変の出現は1例のみであった。しかしながら、2例で間質性肺病変の悪化が認められた。この治療では、間質性肺病変の抑制効果は少ないと考えられる。

我々の以前の報告では、1ヶ月間隔で行うIVCYによる間質性肺病変への有効性が認められており<sup>2)</sup>、その時に同時に皮膚硬化への有効性も認められた。その時の治療方法は、IVCYを2回以上6回以下で施行したが、今回は、それよりは少ない2回だけの治療で行っている。この少量においても、早期に治療を行えば、24ヶ月まで9割の症例で皮膚硬化に対しては有効性が認められた。

### E. 結論

全身性強皮症に伴う皮膚硬化に関して、急速に進行する症例では関節拘縮や皮膚潰瘍が高頻度に認められる。早期の段階で、IVCY間欠療法を2回行うことにより、皮膚症状の悪化が抑制できることが示された。このIVCY少量の治療方法では、副作用の危険性は少ないと考えられることより、RPSScの症例では、IVCY療法とプレドニソロン内服治療の併



用療法が有用と考えられる。

## F. 文献

1. Nishimagi E, Kawaguchi Y, Tanaka E, Hara M, Kamatani N. Classification of systemic sclerosis in the Japanese population based on rapid progression of skin thickening. *Mod Rheumatol* 14: 216-221, 2004
2. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and

safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: four-year follow-up. *Modern Rheumatol* in press

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

表 1. Clinical profile of 24 patients with rapidly progressive systemic sclerosis

Characteristics	Value
Age, mean (range) years	53.0 (26-79)
Female, number (%)	22 (91.7)
MRSS, mean (range)	24.8 (15-39)
Anti nuclear antibody, number (%)	23 (95.8)
Anti topoisomerase-I antibody, number (%)	8 (33.3)
Anti centromere antibody, number (%)	3 (12.5)
Anti U1-snRNP antibody, number (%)	5 (20.8)

MRSS: Modified Rodnan's total skin score

表 2. Changes in frequencies of organ involvements developed before treatment

	0 M (n=24)	12 M (n=24)	24 M (n=18)	Patients withdrawn (n=6)
Pulmonary hypertension	2	2	1	1
Interstitial lung disease	16	14	10	4
Cardiac involvement	4	3	0	1
Intestinal involvement	4	4	3	1
Muscular involvement	6	0*	0*	0

Frequencies were evaluated by Fisher's exact test. M: month

\*: P<0.05 compared to 0 month

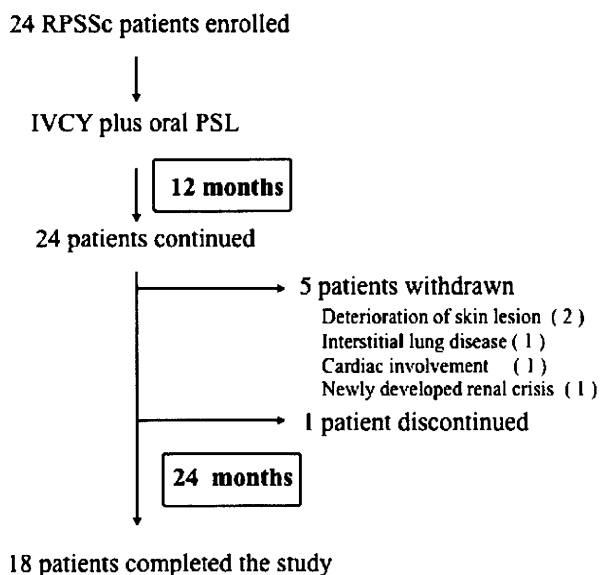


図 1: 観察症例の経過

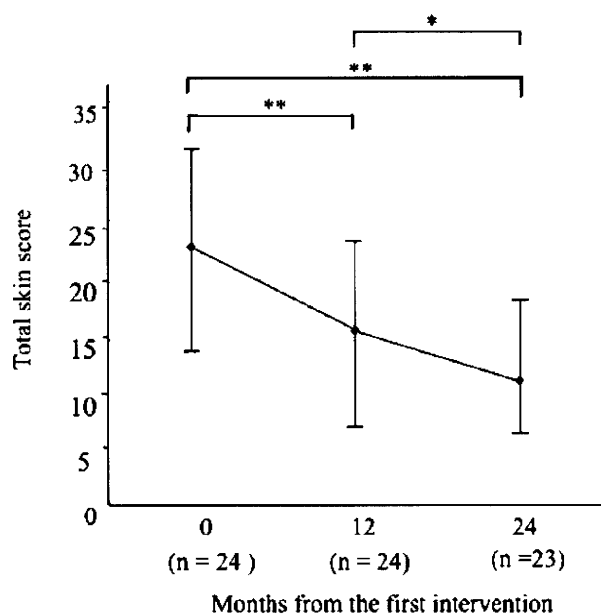


図 2: スキンスコアによる皮膚硬化の推移

\* P<0.01, \*\* P<0.001

## 全身性強皮症の皮膚硬化に対するシクロホスファミド投与例の検討

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 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  
協力者 神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 講師  
協力者 梶原一亨 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学  
協力者 牧野貴充 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学

### 研究要旨

全身性強皮症に対してシクロホスファミドを内服または静脈投与した6例を対象とし、皮膚硬化の変化について検討した。投与時の年齢は56歳から85歳、強皮症症状出現から投与開始までの期間は平均4.3年であった。男性5例、女性1例、いずれも diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) である。4例には皮膚硬化の加療目的で投与し、2例には合併した間質性肺疾患の加療目的で投与した。投与開始時の平均 mRSS (modified Rodnan skin score) は 22.7 点、平均観察期間は 10.7 ヶ月、観察期間後の平均 mRSS は 12.5 点であった。2 例で mRSS は良好な経過を辿り、別の 2 例では副作用のためシクロホスファミド投与を中止した。シクロホスファミドの皮膚硬化に対する長期経過後の有用性には否定的な報告があるが、個別には良好な経過を辿る症例は存在するため今後どのような症例に投与を考慮すべきか検討が必要である。

### A. 研究目的

全身性強皮症の皮膚硬化に対する加療としてシクロホスファミド (cyclophosphamide) 投与が知られているが、皮膚硬化の加療を目的としたシクロホスファミドのランダム化試験はまだ報告されていない。全身性強皮症の間質性肺疾患 (interstitial lung disease ; ILD) に対するシクロホスファミド投与については様々な報告がなされ<sup>1)</sup>、その中で皮膚硬化について報告のある論文がある。

Tashkin らは ILD に対するシクロホスファミド内服群とプラセボ群で double-blind、randomized、placebo-controlled trial を行い、シクロホスファミド群では 12 週で mRSS (modified Rodnan total skin

score) は有意に低下していたが 24 週ではプラセボと差がなかったと報告している<sup>2-3)</sup>。

Nadashkevich らはシクロホスファミド内服にプレドニゾン内服を併用した群とアザチオプリンにプレドニゾン内服を併用した群でランダム化試験を行い、シクロホスファミド群でのみ加療開始 12 週、18 週での有意な mRSS 低下を報告している<sup>4)</sup>。

また Domiciano らはシクロホスファミド大量静注群と、シクロホスファミド大量静注にプレドニゾン内服併用した群でランダム化試験を行い、プレドニゾン内服併用群でのみ 12 週後有意に mRSS 低下しており、さらに 12 週から 36 週で mRSS に差がなかったと報告している<sup>5)</sup>。

皮膚硬化に対するシクロホスファミドの有効性を明らかにした報告はない。しかし本邦からは多数例で検討した報告はまだないため症例の集積が必要である。今回全身性強皮症にシクロホスファミドを投与した6例の皮膚硬化の経過について検討した。

## B. 対象

2009年4月から2010年12月の間に、当科にて全身性強皮症に対してシクロホスファミドを投与した6例を対象とした。6例のシクロホスファミド投与開始時の年齢は56歳から85歳で平均68.2歳であった。レイノー症状など強皮症関連症状出現から投与開始までの期間は9ヶ月から10年で平均4.3年であった。男女内訳は男性5例、女性1例、いずれもdiffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc)であった。

6例中4例には皮膚硬化の加療目的でシクロホスファミドを投与し、2例には強皮症に伴う間質性肺疾患 (ILD) の加療目的で投与した。本研究はDeclaration of Helsinkiに基づき、対象となった全患者に対してインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

## C. 方法

### 1) 投与量

シクロホスファミド内服は100 mg/日連日内服から開始し、シクロホスファミド大量静注療法は750 mg/体表面積(m<sup>2</sup>)を4週間に1度点滴静注し、4週1回を1クールとして最長6クールまで行った。

### 2) 評価項目

皮膚硬化についてはmRSS (modified Rodnan total skin score) の変化量で評価した。ILDについてはCT所見、%FVC、%DLCO、KL-6で評価した。

### 3) その他の治療

皮膚硬化に対してシクロホスファミドを投与した4例は、いずれも加療前よりプレドニゾロンを内服しておりシクロホスファミド加療後もプレドニゾロン内服を継続した。その4例の内1例では投与前よりボセンタンを内服していた。ILDに対してシクロホスファミドを投与した2例の内、1例ではシクロホスファミド投与時からアザチオプリン内服を併用した。

## D. 結果

6例のシクロホスファミド投与開始時のmRSS、観察期間、観察期間後のmRSSを図1に示した。投与開始時の平均MRSSは22.7点、平均観察期間は10.7ヶ月、観察期間後の平均mRSSは12.5点であった。2例では副作用のためシクロホスファミド投与を中止した。

またシクロホスファミド投与開始から観察期間中に生じた有害事象とその発症人数を表1に示した。免疫抑制剤一般に頻度の高い感染症や骨髄抑制、消化器症状が主であった。シクロホスファミドに必要な出血性膀胱炎は認めていない。

## E. 症例

症例を供覧する。

症例1 (図2) 86歳男性。平成20年より四肢の浮腫・硬化出現。心筋梗塞、肺気腫の既往があり、肺高血圧を合併している。抗RNAポリメラーゼⅢ抗体が陽性である。MRSS 50点と急速に進行する皮膚硬化に対してプレドニゾロンとトラクリア内服するも硬化は不変でありシクロホスファミド静注療法を行った。投与時の輸液負荷により胸水、心不全を呈したためシクロホスファミド内服に変更。以後皮膚