

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^{3,4)}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^{1,2)}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- β 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關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⁹⁾。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¹⁰⁾、IVIG が線維芽細胞の活性化に關与するマクロファージや単球からの MCP-1 及び TGF- β 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¹¹⁾。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關与する type I procollagen、TGF- β 受容体及び α -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¹²⁾。

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而して『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^{1,2)}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

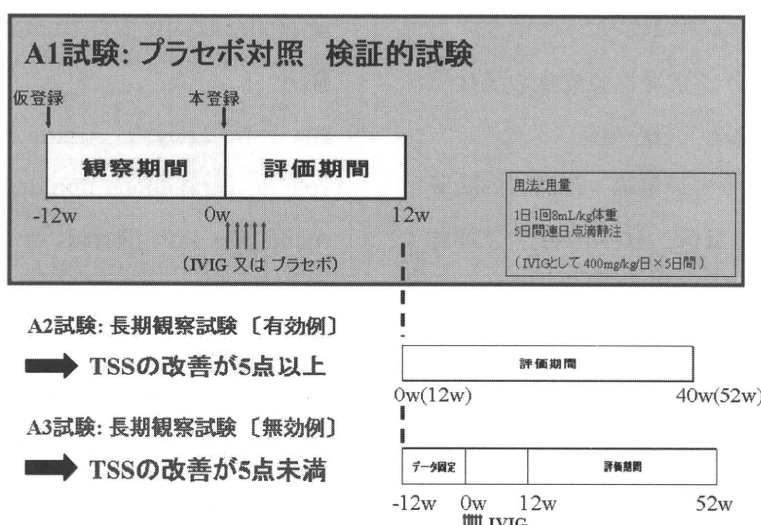


図1: 試験デザイン。

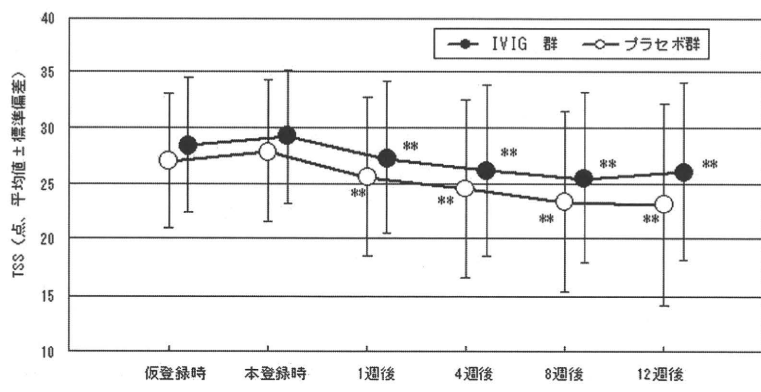


図2: TSSの推移。
** : P<0.01 (対 本登録時、Wilcoxon の符号付き順位検定)
平均値 ± 標準偏差

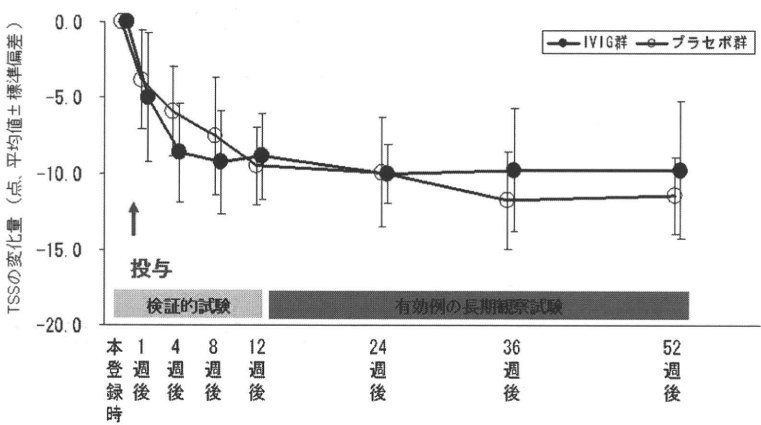


図3: TSSの変化量の推移 (有効例の長期観察試験移行例)。
投与: IVIG (400mg/kg/日) or プラセボ 5日間連日点滴静注

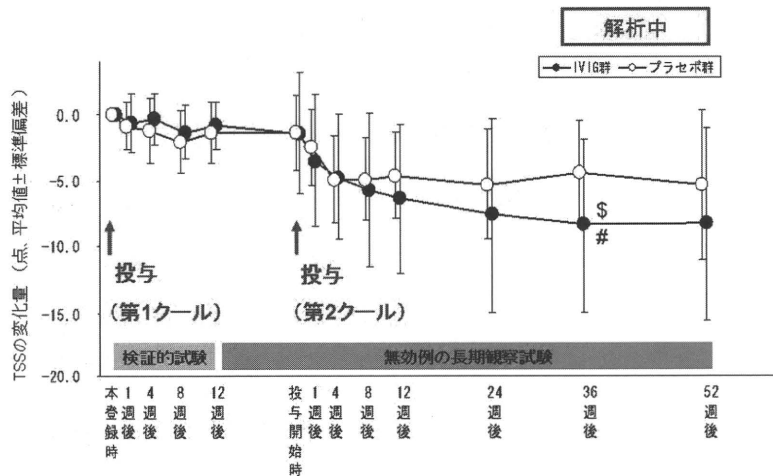


図4：TSSの変化量の推移（無効例の長期観察試験移行例）。
 投与（第1クール）：IVIG（400mg/kg/日）or プラセボ 5日間連日点滴静注
 投与（第2クール）：IVIG（400mg/kg/日） 5日間連日点滴静注
 \$：p<0.05（2標本 Wilcoxon 検定） 対 プラセボ群（第2クール投与前との比較）
 #：p<0.05（t 検定） 対 プラセボ群（第2クール投与前との比較）

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			
			平均値 ± 標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
%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			
		平均値 ± 標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
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			
		平均値 ± 標準偏差	差の t 検定	中央値	Wilcoxon 検定
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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Ogawa F, Hara T, Muroi E, Takenaka M, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Sato S	CD19 regulates skin and lung fibrosis via Toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma.	Am J Pathol	172(6)	1650-1663	2008
2	Komura K, Fujimoto M, Yanaba K, Matsushita T, Matsushita Y, Horikawa M, Ogawa F, Shimizu K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S	Blockade of CD40/CD40 ligand interactions attenuates skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse.	Ann Rheum Dis	67(6)	867-872	2008
3	Komura K, Yanaba K, Horikawa M, Tedder TF, Sato S	CD19 associated B cell recruitment regulates bleomycin-induced lung fibrosis.	Arthritis Rheum	58(11)	3574-384	2008
4	Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, Sumida T, Hara N.	Muscarinic-3 Acetylcholine Receptor Autoantibody in Patients with Systemic Sclerosis: Contribution to Severe Gastrointestinal Tract Dysmotility	Ann Rheum Dis	68(5)	710-4	2009
5	Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M	Association study of a polymorphism of the CTGF gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population	Ann Rheum Dis	68(12)	Apr.21	2009
6	Kawai M, Masuda A, Kuwana M	A CD40-CD154 interaction in tissue fibrosis.	Arthritis Rheum		3562-3573	2009
7	Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N	Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms	Arthritis Rheum	58	826-834	2008
8	Hasegawa M, Matsushita Y, Horikawa M, Higashi K, Tomigahara Y, Kaneko H, Shirasaki F, Fujimoto M, Takehara K, Sato S	A novel inhibitor of Smad-dependent transcriptional activation suppresses tissue fibrosis in mouse models of systemic sclerosis.	Arthritis Rheum	60(11)	3465-3475	2009
9	Tsuchiya N, Kawasaki A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Hara M, Sato S	Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population.	Ann Rheum Dis	68(8)	1375-1376	2009
10	T Satoh, O Ishikawa, H Ihn, H Endo, Y Kawaguchi, T Sasaki, D Goto, K Takahashi, HTakahashi, Y Misaki, TMimori, Y Muro, NYazawa, S Sato, KTakehara M Kuwana	Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay	Rheumatology	48(12)	1570-1574	2009
11	Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, Tsuchiya N	Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis	Arthritis Rheum	62(3)	890-895	2010
12	Yoshizaki A, Yanaba K, Iwata Y, Komura K, Ogawa A, Akiyama Y, Muroi E, Hara T, Ogawa F, Takenaka M, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Sato S	Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 Cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model	J Immunol	185(4)	2502-2515	2010
13	Yoshizaki A, Yanaba K, Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Ogawa F, Takenaka M, Shimizu K, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S	Treatment with rapamycin prevents fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis	Arthritis Rheum	62(8)	2476-2487	2010
14	Tanaka C, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Sato S, Takehara K, Hasegawa M	Inducible costimulator ligand (ICOSL) regulates bleomycin-induced lung and skin fibrosis independently of the ICOS-ICOSL pathway	Arthritis Rheum	62	1723-1732	2010
15	Asano Y, Stawaski L, HantF, Highland K, SilverR, SzalaiG, Watson DK, TrojanowskaM.	Endothelial FLil deficiency impairs vascular homeostasis-arole in scleroderma vasculopathy.	AmJ Pathol	176	1983-1998	2010

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 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

発行日 平成 23 年 3 月
発行所 強皮症調査研究班事務局
東京大学医学部附属病院皮膚科内
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
TEL03-5800-8661, FAX 03-3814-1503

