

## 全身性強皮症肺病変（間質性肺疾患）の診療ガイドラインの作成

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分野 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 **川口鎮司** 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授  
研究分担者 **後藤大輔** 筑波大学医学医療系内科 准教授  
研究分担者 **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分野 准教授  
研究分担者 **竹原和彦** 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 **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 **藤本 学** 筑波大学医学医療系皮膚科 教授  
協力者 **佐藤伸一** 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授  
研究代表者 **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

### 研究要旨

間質性肺疾患（ILD）は全身性強皮症（SSc）の死因の第一位を占め、予後規定因子としてきわめて重要である。現状ではSSc-ILDの診断、進行予測、治療の適応と内容については主に各施設での経験に基づいて実施されている。そこで、診療の標準化を目指し、2015年5月時点で公表されている研究成果に基づいた重症度分類と診療ガイドライン案を作成した。日本皮膚科学会ホームページに掲載することでパブリックコメントを求めた上で最終版を作成した。

### A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。おもに支持療法の進歩によりSScの生命予後は改善傾向にあるが、死因に占めるILDの割合はむしろ増えている。ILDの経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。ただし、特発性肺線維症にみられる急性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に特に伴う急速進行性の経過を

呈することは通常ない。症例数が少なく、またエビデンスレベルの高い研究が少ないことから、診療における診断、予後予測による病型分類、治療法について、専門施設でも必ずしもコンセンサスが得られてないのが現状である。そこで、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成は、診療の標準化、均てん化の促進に役立つ。国際的には、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）の委員会（EULAR Scleroderma Trials and Research group; EUSTAR）により2016年にアップデートされ

た SSc 治療レコメンデーションがある。この中の ILD に関する記載では、進行性 ILD を有する例でのシクロホスファミド、急速進行性で臓器不全に陥るリスクの高い例での自己末梢血幹細胞移植が推奨されているにすぎない。これら限定的な推奨のみでは実際の診療における有用性は低い。そこで、今回は2015年5月時点で掲載された論文をもとに、SSc-ILD 重症度分類、診断・病型分類・治療を包括した診療ガイドライン案の作成し、パブリックコメントを求めた上で最終版とした。

## B. 研究方法

PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)を用いて2015年5月1日現在、systemic sclerosisまたはsclerodermaとinterstitial lung disease または interstitial pneumonia、pulmonary fibrosis、pulmonary interstitial fibrosisの両者をキーワードとして設定して論文を検索した。その上で、症例報告(case report)、言語が英語以外の論文を除外した。抽出されたすべての論文の抄録からSScにおけるILDの診断、評価法、予後予測因子、治療を扱ったものを選び、全文を入手した。個々の論文を上記カテゴリーに分類した上でエビデンスレベルを判断した。最終的には昨年度に設定した14のクリニカルクエスションに分けて各論文を落とし込み、推奨文、推奨度、さらに解説文を作成した。また、診療に関するアルゴリズムを作成し、各クリニカルクエスションの位置付けをその中に記載した。

また、重症度分類案も長期の機能、生命予後予測の観点から既報を元に作成した。

ガイドライン作成委員会での議論により修正した最終案を日本皮膚科学会のホームページで公開しパブリックコメントを求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は一般に公開されている情報をもとに実施したため、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究結果

### 1) 診療ガイドライン

2015年5月1日時点でPubMedを用いてキーワード検索でヒットした1441件の論文のうち、SSc-ILDの診断、評価法、予後予測因子、治療を扱った122件の論文を抽出した。それらの論文を14のクリニカルクエスションをカテゴリーとして分類し、推奨文、推奨度、さらに解説文を作成した(表1)。また、SScの診断からILDの評価、進行リスク評価、治療法について順を追って理解しやすいアルゴリズムを作成した。

### 2) 重症度分類

長期の生命予後の予測に有用な研究結果が豊富なGohらが提唱した分類を基本とした。この分類では、胸部HRCTにおけるSSc関連病変の広がりとFVCによりlimitedとextensiveに層別化する。病変の広がりが20%を越える、あるいはFVCが70%未満で死亡リスクが2.5-3倍高まる。すりガラス影が主体の早期例ではFVC低下を伴わないケースが多いことから、予後不良例の重症度

を高く分類することが必要と考え、FVC より HRCT 所見を上位に設定した（図1）。

### 3) パブリックコメント

ホームページ掲載期間にパブリックコメントはなく、委員会で作成した最終案をそのまま診療ガイドライン、重症度分類として採用した。

## D. 考 案

今回、文献検索から SSc-ILD の重症度分類と診療ガイドラインを作成した。SSc-ILD の治療薬の多くでエビデンスレベルの高い無作為二重盲検比較試験が実施されていない。そのため、高いエビデンスを有するシクロホスファミド以外は推奨度が 2 となっている。ガイドライン作成後に無作為二重盲検比較試験でミコフェノール酸モフェチルがシクロホスファミドと同等の FVC 低下阻止効果を有すること、トシリズマブがプラセボ対照に比べて 48 ヶ月の FVC 低下を有意に抑制することが報告された。また、リツキシマブ、ニンテダニブなど SSc-ILD に対し

て有用な可能性のある治療薬の臨床試験が実施中である。これら結果を踏まえ数年以内に本ガイドラインのアップデートが必要と考えられる。

## E. 結 論

文献検索から現状でのエビデンスに基づいた SSc-ILD の診療ガイドラインを作成した。

## G. 研究発表

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  
なし

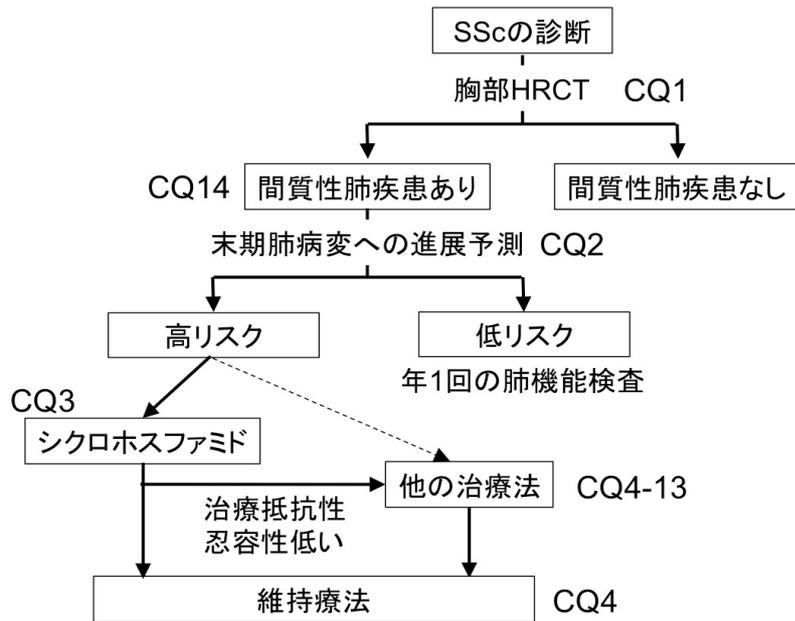


図 1. SSc-ILD の診療アルゴリズム

### 重症度分類(間質性肺疾患)

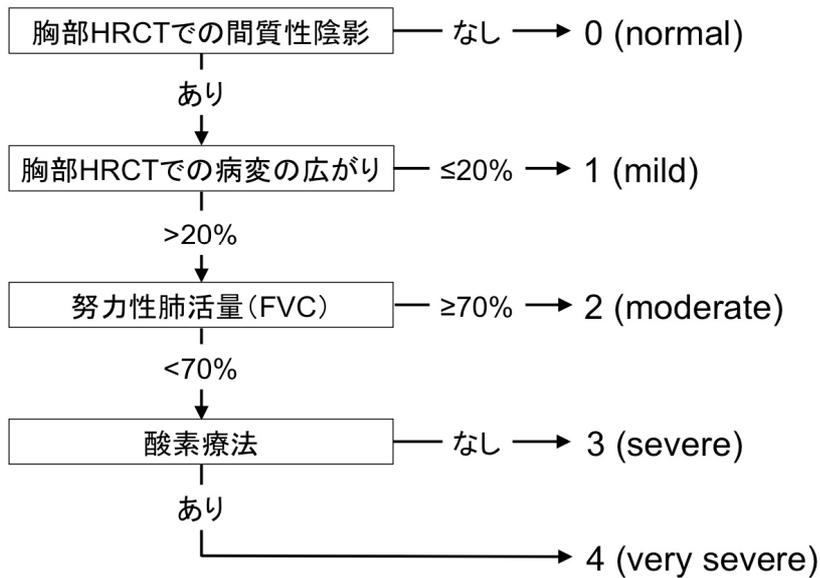


図 2. SSc-ILD の重症度分類

表 1. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の診療ガイドライン

-----  
CQ1. SSc 診断時に ILD のスクリーニングをすべきか？

推奨文： すべての例で高解像度 CT による ILD のスクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度： 1C

SSc における ILD の頻度は検出法により異なり、高解像度 CT (HRCT) では 50-60% で検出される<sup>1)2)</sup>。それに対して、自覚症状での息切れ、聴診所見、胸部単純 X 線、肺機能検査での拘束性換気障害 (努力肺活量 [FVC] < 80%) による検出感度は半分程度である<sup>2)</sup>。このことは、聴診や胸部単純 X 線のみでは ILD を見逃す場合があることを示す。ILD は SSc の死因として最多であることから<sup>3)4)</sup>、その有無に関する情報は予後を予測する上できわめて重要である。また、ILD は SSc 発症早期から存在することが多く、罹病期間が 3 年を過ぎてから新たに出現することはまれである。<sup>5)</sup>。したがって、SSc と診断した例では罹病期間を問わず ILD の有無を確認することが予後予測や治療適応の判断に有用と考えられる。仰臥位での撮影では重力効果で SSc-ILD の好発部位である下肺野背側の評価が難しい場合があるため、ILD の検出を目的とする場合は腹臥位での撮像が望ましい。HRCT による放射線被ばくが懸念されるが、HRCT のスライスを 9 まで減らすことで、検出感度や正確度を下げることなく放射線被ばくを約 1/25 に軽減できることが示されている<sup>6)</sup>。

CQ2. 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は？

推奨文： HRCT における線維化所見と病変あるいは病変全体の広がり、肺機能検査による努力肺活量 (FVC) 予測値により末期肺病変への進行リスクを予測し、治療適応を判断することを推奨する。

推奨度： 1C

SSc-ILD の経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。北米のコホートでは、ILD を有する例のうち全経過を通じて FVC が 75% 以下まで低下した例は 40%、50% 以下まで低下した例は 13% に過ぎない<sup>7)8)</sup>。特に SSc 発症から 4 年以内に進行する例が多く、その後は無治療でも多くの例で進行は緩徐になる<sup>7)</sup>。254 例の FVC の経時的変化を履歴的に調べた報告では、初回 FVC60%未滿がさらにゆ

つくり低下した例が 5.5%、60%未満から改善した例 13.8%、60-80%から低下した例 9.5%、60-80%から横ばいの例 19.7%、60%以上から改善した例 31.1%、80%以上から改善 16.1%、80%以上から横ばい 4.3%であった<sup>9)</sup>。FVC が経時的に低下した例は 15%に過ぎず、また初回到拘束性換気障害を認めてもそれ以降悪化するとは限らない。生命予後不良の進行例が存在するが、ILD を有する例全体の 5 年生存率は 85%、10 年生存率は 60-70%程度である<sup>7)10)</sup>。酸素療法や肺移植を必要とする末期肺病変へと進展し、予後不良な進行例はILD を有する SSc 症例の 13-15%程度である。したがって、SSc-ILD 全例で治療を必要とせず、進行が予測される例のみが治療の適応となる。そのため、SSc-ILD では進行予測がきわめて重要である。

SSc-ILD の生命予後不良因子として男性、心筋病変の併存が報告されているが<sup>7)</sup>、dcSSc/lcSSc の病型、modified Rodnan skin thickness score ( MRSS ) による皮膚硬化の程度、抗トポイソメラーゼ 抗体を含めた自己抗体の有無でILD の予後に差はない<sup>7)8)</sup>。抗U11/U12RNP 抗体陽性例が生命予後不良のILD と関連することを示す履歴的研究はあるが<sup>11)</sup>、本抗体の陽性率はSScの5%未満とまれで、一般診療で測定ができない。自覚的な息切れがある例はその後のFVC低下と関連するが<sup>9)</sup>、各種dyspnea index ( Mahler、Borg、Saint George、MMRC など )、HAQ-DI、SF-36、咳の頻度と程度はFVCと関連するものの、進行予測に有用とする報告はない<sup>12)-14)</sup>。6分間歩行試験における歩行距離は必ずしもILD重症度と相関せず、肺高血圧症、筋骨格系の障害など複合的要因を包括した評価である<sup>15)</sup>。一方、6分間歩行中の酸素飽和度の最低値は生命予後予測に有用であり、89%未満または4%以上の低下は死亡リスクを2.4倍高める<sup>16)</sup>。ただし、SScでは末梢循環障害のため手指での酸素飽和度測定の再現性に乏しく、前額部での測定が推奨される<sup>17)</sup>。FVCが70%未満の例ではその後の死亡リスクが2.1倍高く、FVCは生命予後予測に有用な指標であることが示されている<sup>18)</sup>。胸部HRCTではすりガラス影、網状影、肺泡間隔壁の肥厚、牽引性気管支拡張、蜂窩影、嚢胞影が様々な程度で混在し、通常型間質性肺炎 ( UIP ) または非特異的間質性肺炎パターン ( NSIP ) を呈する。牽引性気管支拡張など線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化はその後のFVCやDLCO低下を予測するよい指標とされるが<sup>19)</sup>、肺高血圧症がなければDLCOとの相関の方が強い<sup>20)</sup>。さらに、経時的な線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と相関し<sup>21)</sup>、肺機能低下の予測に有用である<sup>22)</sup>。一方、すりガラス影は肺機能や息切れの程度と相関せず、ILD進行を予測する指標とならない<sup>19)22)23)24)</sup>。ILDの予後を予測するための様々なHRCTスコアリングが提唱されてきたが<sup>25)26)</sup>、病変の広がり ( 面積比 ) が簡便かつ有用である。全てのパターンを包括した病変の広がりが20%以上、35%以上で死亡リスクがそれぞれ2.5-3.0、3.9倍高い<sup>4)18)27)</sup>。英国のグループが提唱したFVCとHRCT上の病変の広がりを組み合わせたステー

ジングが広く用いられている<sup>18)</sup>。HRCT 上の病変が 20%を越える、または FVC70%未満を extensive disease と呼び、それを満たさない limited disease に比べて死亡リスクが 3.5 倍高い。一方、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞数や分画では ILD 進行予測にならない<sup>28)-30)</sup>。血清 KL-6、SP-D は半数以上で基準値を越えるが、SP-D は FVC 低下の予測に有用でなく<sup>31)</sup>、KL-6 については長期の観察データはない。むしろ、これら指標の上昇は HRCT 上のすりガラス影や BALF 中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する<sup>32)</sup>。FVC 低下予測に有用な血中バイオマーカーとして CRP が報告されている<sup>33)</sup>。肺生検組織は予後予測に有用でないが、lcSSc に限定した報告では UIP の方が NSIP より予後不良の傾向が示されている<sup>34)</sup>。<sup>99m</sup>Tc-DTPA 肺クリアランス<sup>35)</sup>、呼気中の一酸化窒素濃度<sup>36)</sup>、肺エコーでの B line またはコメットサイン<sup>37)38)</sup>が FVC 低下の予測に有用との報告があるが、前向き観察データはない。ILD 進行と死亡を予測する因子を解析した統合的レビューでは、高齢、FVC 低下、DLCO 低下、HRCT における病変の広がり生命予後不良と関連し、男性、HRCT における病変の広がり線維化所見、KL-6 上昇が ILD 進行予測に有用な可能性が示された<sup>39)</sup>。ただし、ILD 進行と生命予後不良の両者と関連する独立因子は HRCT における病変の広がりのみであった。

### CQ3. シクロホスファミドは有用か？

推奨文： 進行が予測される SSc-ILD に対してシクロホスファミドの使用を推奨する。

推奨度： 1A

大規模コホートの履歴的研究でシクロホスファミド (CYC) 経口 (1-2 mg/kg) が SSc-ILD の進行を遅らせ、生命予後を改善する効果が示されている<sup>40)41)</sup>。また、履歴的研究で CYC 使用が FVC 低下を抑制する可能性が示されている<sup>9)</sup>。少数例を対象にした CYC 経口または間欠静脈投与 (IVCY) のオープン試験が多数実施された<sup>42)-51)</sup>。IVCY の投与量は報告により様々で、1 回量 0.4~1 g/m<sup>2</sup> または 0.5~1 g を 1~3 ヶ月間隔で 1~24 回実施しており、多くで少量~大量のプレドニゾン、一部でステロイドパルス療法が併用されている。最長 4 年まで経過観察され、54~93%の例で FVC の不変または改善が報告されているが、長期観察研究では 5 年以内に半数以上で ILD の悪化を認めている<sup>52)</sup>。アザチオプリン (AZ; 2.5 mg/kg) を対照薬とした比較試験では、CYC 投与群は AZ 群に比べて 18 ヶ月後の FVC 低下が有意に抑制された<sup>53)</sup>。これまで実施された唯一の CYC の多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が Scleroderma Lung Study (SLS) である<sup>54)</sup>。罹病期間 7 年以内で労作時息切れ、HRCT のすりガラス影または BALF 炎症細胞比率上昇を有する 158 例を組み入れ、CYC 経口 (2 mg/kg) とプラセボの 2 群に振り分け 1 年間観察した。その結果、CYC 群で

はプラセボ群に比べて FVC 低下が 2.53%抑制された。長期の観察研究では、CYC による FVC 進行抑制効果は投与中止 1 年後に消失しており、維持療法の必要性が示された<sup>55)</sup>。同時期に FVC が 70%以上の早期または軽症 SSc-ILD45 例を対象とした IVCY の効果を検討した無作為前向き比較試験が実施された<sup>56)</sup>。IVCY 群では、プレドニゾロン (PSL) 20mg 隔日を投与した上で CYC (600 mg/m<sup>2</sup>) を月 1 回で計 6 回投与し、CYC 終了後は AZ (2.5 mg/kg) による維持療法を行った。無治療の観察群と比較したところ、IVCY 群では観察群に比べて FVC 低下が 4.2%抑制されたが、両群間で統計学的な有意差はなかった。これらの結果をもとにヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) の推奨では、SSc-ILD に対して安全性に配慮しながら CYC の使用を考慮すべきと記載されている<sup>57)</sup>。SSc-ILD に対する CYC 療法のメタ解析では、CYC は FVC 低下を短期間阻止するものの、その効果は限定的かつ持続しない<sup>58)-60)</sup>。その結果、多くの例で肺機能は緩徐に低下する。また、CYC は感染症、血球減少などの有害事象が多く<sup>61)</sup>、長期的には膀胱癌、造血器腫瘍など悪性腫瘍のリスクを高める。そのため、リスク-ベネフィットに基づいた予測式では CYC 経口 1 年間の治療は質調整生存率 (QALY) を有意に改善しない<sup>62)</sup>。CYC の治療効果予測の指標として HRCT 上の線維化所見、高い MRSS、低い dyspnea index、治療前の FVC 軽度低下 (60-80%)、呼気中一酸化窒素濃度上昇が挙げられている<sup>9)22)29)54)63)64)</sup>。したがって、CYC 療法は ILD 進行が予測され (CQ2 を参照) かつ上記の特徴を有して有効性が期待できる例が適応となる。ただし、長期安全性に対する懸念から 1 年以内の期間限定もしくは総投与量 36g 以内で使用し<sup>65)</sup>、その後は維持療法として AZ などの安全性の高い他の免疫抑制薬にスイッチする。経口薬の方が高いエビデンスを有するが、IVCY は CYC 総投与量を減らすことで安全性が高い利点がある。

#### CQ4. アザチオプリンは有用か？

推奨文： SSc-ILD に対して CYC 治療後の維持療法として使用することを提案するが、ファーストラインとして単独で使用しないことを提案する。

推奨度： 2C

CYC との前向き比較試験において、AZ (2.5 mg/kg) 群は 18 ヶ月後に FVC、DLCO とともに 10%以上低下したことから<sup>53)</sup>、SSc-ILD に対するファーストライン治療として AZ は推奨されない。ただし、CYC 治療後の維持療法として用いることで FVC 低下を抑止した可能性が履歴的調査<sup>48)</sup>やオープン試験<sup>66)</sup>で示されている。

#### CQ5. ミコフェノール酸モフェチルは有用か？

推奨文：SSc-ILD に対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)を CYC の代替療法として使用することを提案する。

推奨度： 2C

CYC の効果が限定的である理由の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこで、ループス腎炎などで CYC と同等の効果(非劣勢)が示されている MMF の SSc-ILD における有用性が検討されている。履歴的あるいはオープン試験で MMF (2~3 g) による FVC の安定化と高い安全性が示されているが<sup>67)-70)</sup>、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。2 年を越える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高いことが示されている<sup>71)</sup>。一方、MMF にステロイドパルス療法を月 1 回計 6 回繰り返す治療を組み合わせたオープン試験では FVC と DLCO の改善が報告されている<sup>72)</sup>。MMF で治療した 10 例と背景因子を一致させた CYC 治療群 10 例の 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC の推移に差はなかったが、MMF 群でのみ HRCT スコアの悪化がみられた<sup>73)</sup>。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、ひとつの前向きオープン試験のメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例(62%は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり)で FVC、DLCO とともに 12 ヶ月間有意な変化はみられなかったが、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない<sup>74)</sup>。MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状でない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、MMF は SSc に対して保険適応はない。

#### CQ6. カルシニューリン阻害薬は有用か？

推奨文：SSc-ILD に対してタクロリムス、シクロスポリンをファーストライン治療薬として使用しないことを提案する。

推奨度： 2D

SSc に対してタクロリムス、シクロスポリンを使用したケースシリーズの報告はあるが<sup>75)76)</sup>、皮膚硬化や関節炎に対する使用がほとんどである。シクロスポリンを投与した膠原病に伴う ILD の履歴的研究では、SSc-ILD4 例のうち 1 例が死亡、1 例が一過性の効果、残りの 2 例は進行がみられなかったことが報告されている<sup>77)</sup>。ただし、カルシニューリン

阻害薬は腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており<sup>78)79)</sup>、dcSSc 早期など腎クリーゼの高リスク例では使用は避けるべきである。有効性に関する報告に乏しいことから、リスク-ベネフィットの観点から SSc-ILD に対するファーストライン治療としての使用は推奨されない。タクロリムス、シクロスポリンともに SSc に対して保険適応はない。

#### CQ7. 副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨文： SSc-ILD に対して CYC や MMF などの免疫抑制薬に中等量以下を併用することを提案するが、パルス療法を含むステロイドを単独で実施しないことを提案する。

推奨度： 2D

履歴的コホート研究ではパルス療法を含めた大量ステロイド単独で FVC 低下を抑制できなかったことが示されている<sup>7)</sup>。一方、SSc-ILD71 例を対象とした履歴的調査では、平均 30 mg の PSL 単剤治療群でも免疫抑制薬投与と同等の FVC 低下抑制効果が報告されている<sup>80)</sup>。FVC が低下する発症 4 年以内の早期 dcSSc では腎クリーゼのリスクが高いことから、腎クリーゼのリスクを上げる中等量 (15 mg) 以上のステロイド投与はリスク-ベネフィットの観点から推奨されない<sup>81)</sup>。ただし、オープン試験で中等量以下のステロイド (PSL 換算 25 mg 以下) を併用することで CYC の作用を増強する可能性が指摘されている<sup>45)68)</sup>。CYC や MMF など免疫抑制薬にステロイドパルス療法を組み合わせると FVC の改善や安定化を示したオープン試験もある<sup>72)82)-84)</sup>。ただし、いずれも比較群のないオープン試験であることから、ステロイド単独療法の効果に関する評価は困難である。なお、ステロイドパルス療法は SSc に対して保険適応はない。

#### CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は有用か？

推奨文： SSc-ILD に対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンプリセンタンを使用しないことを提案する。

推奨度： 2B

ボセンタンは肺高血圧症のない SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験で FVC 低下や症状悪化を抑制する効果がないことが示されている<sup>85)</sup>。また、CYC 使用後の進行例や安全性に対する懸念から CYC の使用が困難な例を対象とした単施設オープン試験でも FVC 低下を抑制せず、同様の背景因子を有する historical control に対する

優位性を示すことができなかつた<sup>86)</sup>。マシテンタン、アンブリセentanのSSc-ILDを対象とした臨床試験の報告はないが、両薬剤ともに特発性肺線維症を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験でプラセボ群に対してFVC低下、急性増悪、死亡を抑制する効果は実証されていない<sup>87)88)</sup>。アンブリセentanについては、アンブリセentan群の方がむしろ進行例(FVC低下、呼吸器症状悪化による入院・死亡)が統計学的に有意に多かつた<sup>86)</sup>。この結果を踏まえて、間質性肺炎の患者は慎重投与となっている。特発性肺線維症とSSc-ILDの病態は同一でないが<sup>89)</sup>、SSc-ILDの病態を悪化させる可能性が否定できないため、肺動脈性肺高血圧症を有する場合には薬剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を慎重に判断することが望ましい。なお、ボセンタン、マシテンタン、アンブリセentanはSSc-ILDに対して保険適応はない。

#### CQ9. イマチニブは有用か？

推奨文：CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対して少量イマチニブの使用を選択肢の一つとして提案する。

推奨度： 2C

TGF- $\beta$ /PDGFシグナル阻害活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブのSScへの効果が期待され、dcSScを対象としたオープン試験が実施され、そのうち2試験でSSc-ILDに関する評価が行われた。イマチニブ(400~600mg)を1年間投与したSpieraらによる報告では、dcSSc30例中6例が副作用で脱落したが、残りの症例は1年間の投与を完遂し、FVCが6.4%改善した<sup>90)</sup>。ただし、FVC改善は画像上ILDのない例でより顕著であったことから、胸郭皮膚硬化の改善を反映した可能性が指摘されている。Khannaらの報告ではSSc-ILD20例を対象として、そのうち7例が副作用で脱落し、FVC改善は1.74%にとどまった<sup>91)</sup>。いずれの試験でも消化器症状、末梢性浮腫など副作用が半数以上の例で見られ、有害事象による脱落例も多く、忍容性が課題となった。SScを対象としたイマチニブの5つのオープン試験のレビューでは、結果に大きなばらつきがあり、副作用による低い忍容性がその要因と考察されている<sup>92)</sup>。そこで、忍容性を考慮したイマチニブ少量投与(200mg)が試され、6例のケースシリーズではILDを有した2例でFVC低下はみられず、副作用も少なく2年に渡る長期投与が可能であったことが報告されている<sup>93)</sup>。さらに、CYC投与にもかかわらずILDが進行した26例に対してイマチニブ少量投与(200mg)の効果を検証するオープン試験が実施され、6ヶ月後にFVCが15%以上増加した改善例は15%、FVC15%以上低下した悪化例が27%、不変例が58%であった<sup>94)</sup>。ま

た、SSc-ILD5例に対してイマチニブ 200mg と IVCY の併用療法が行われ、忍容性は高かったが FVC 改善がみられたのはわずか 1 例であったことが報告されている<sup>95)</sup>。イマチニブが SSc-ILD の進行を抑制する可能性はあるが、これまでプラセボなど対照群を設定した比較試験が実施されておらず、効果に関する評価は困難である。SSc-ILD に対して通常用量のイマチニブは忍容性の点から推奨されないが、少量投与での忍容性は高く、CYC に対する不応または効果不十分な例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、イマチニブは SSc に対して保険適応はない。

#### CQ10. 生物学的製剤 (TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ) は有用か？

推奨文： SSc-ILD に対して TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブの有用性は明らかでない。

推奨度： なし

SSc の皮膚硬化や関節・腱病変に対して関節リウマチに効能を有する生物学的製剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アバタセプト、トシリズマブ) を投与した観察研究、オープン試験が報告されているが、治療経過中に FVC を含めた肺機能の有意な変化は報告されていない<sup>96)-98)</sup>。症例報告では、CYC、MMF、MTX、ステロイドなどの治療に上乗せしてアバタセプトを投与した dcSSc で FVC や HRCT 所見の改善が示されている<sup>99)</sup>。また、トシリズマブを投与された dcSSc で肺機能や HRCT 所見の悪化がなかったことも報告されている<sup>100)</sup>。ただし、現状では SSc-ILD に対する有用性に関する評価は困難なため、これら薬剤の使用を提案する根拠はなく、SSc に対して保険適応もない。

#### CQ11. リツキシマブは有用か？

推奨文： CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対してリツキシマブを使用することを提案する。

推奨度： 2C

SSc 病態形成における B 細胞の重要性、特に病初期からの肺組織への浸潤から ILD に対する B 細胞除去療法が検討されている<sup>101)</sup>。CYC 不応例に対して肺機能の安定化、軽度の改善が症例報告で示されている<sup>102)-104)</sup>。早期 dcSSc を対象としてリツキシマブ 1,000mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験では投与後 1 年間 FVC、DLCO の低下

を認めなかった<sup>105)106)</sup>。CYC 不応性の SSc-ILD9 例を対象としたリツキシマブ 1,000mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験でも 1 年後に FVC、DLCO が維持された<sup>107)</sup>。SSc-ILD に対する前向き比較試験が実施されている<sup>108)</sup>。この試験では、登録例を無作為に 2 群に分け、リツキシマブ群 8 例では 375 mg/m<sup>3</sup> を 1 週毎に計 4 回を 1 クールとして 24 ヶ月間隔をあけて 2 クール実施し、対照群 6 例では既存治療 (CYC、MMF、少量ステロイドなど) を継続した。1 年後の肺機能評価では、リツキシマブ群で FVC が 7.5%、DLCO が 9.75% 改善したのに対し、対照群では FVC が 4.3%、DLCO が 5.2% 悪化した。リツキシマブ群 8 例はさらに 6 ヶ月おきにリツキシマブを 2 クール追加して 2 年後まで観察し、投与前に比べて FVC が 9%、DLCO が 10.9% 改善した<sup>109)</sup>。これまでの報告例では感染症を含めた重篤な有害事象はきわめて少なく忍容性は高い。EULAR データベース参加施設でのリツキシマブ使用例を集積した報告では、FVC70%未満の 9 例で投与後 4-12 ヶ月後に FVC に変化なかったが (60.6 ± 2.4% から 61.3 ± 4.1%)、DLCO は軽度の改善を認めた (41.1 ± 2.8% から 44.8 ± 2.7%)<sup>110)</sup>。背景因子を一致させた対照群と比較すると、リツキシマブ群で FVC 低下が有意に抑制されていた。現時点でプラセボ対照の二重盲検比較試験は実施されていないが、CYC 不応例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、リツキシマブは SSc に対して保険適応はない。

#### CQ12. ピルフェニドンは有用か？

推奨文： CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対する選択肢の一つとしてピルフェニドンをを用いることを提案する。

推奨度： 2D

ピルフェニドンは特発性肺線維症で急性増悪や肺機能低下の抑制効果が報告されているが、SSc-ILD での報告はきわめて少ない。SSc-ILD5 例にピルフェニドン 600 mg を投与したケースシリーズでは、懸念されていた消化器症状については管理可能で忍容性は高く、全例で VC の改善が得られたことが示されている<sup>111)</sup>。現時点で有用性を評価できるだけのエビデンスはないが、CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して試みてもよい治療薬と考えられる。現在、北米で SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、ピルフェニドンは SSc-ILD に対して保険適応はない。

### CQ13. 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か？

推奨文： CYC 抵抗性の SSc-ILD に対する選択肢の一つとして自己末梢血造血幹細胞移植を提案するが、移植関連死が起こり得るため慎重に適応を選択する必要がある。

推奨度： 2A

生命予後不良が予想される重症 SSc に対する造血幹細胞移植が試みられている。これまで対象症例の選択とプロトコールの検討が行われ、現時点での主な適応は皮膚硬化が進行する早期 dcSSc、拘束性機能障害が進行する ILD (FVC70%未満)とされている。最近と同種移植や骨髄移植ではなく、自己末梢血造血幹細胞移植が主流になっているが、プロトコールは施設によって異なる。移植する細胞は CYC 投与と G-CSF により末梢血中に動員された造血幹細胞、造血前駆細胞を CD34 陽性細胞として回収するが、T 細胞除去操作を追加するプロトコールと追加しないプロトコールがある。また、コンディショニングも大量 CYC 単独または抗胸腺免疫グロブリンを併用する骨髄非破壊的 (non-myeloablative) なプロトコールと、大量 CYC に全身放射線照射やブスルファンを併用する骨髄破壊的 (myeloablative) なプロトコールがある。EMBT/EULAR が中心となって欧州で初期に行った第 1 相試験では、早期 dcSSc に加えて lcSSc でも進行性の ILD や肺高血圧症を有する 41 例を組み入れている<sup>112)</sup>。移植後に 69%で皮膚硬化の著明な改善 (MRSS が 25%以上改善) が得られたが、VC が 15%以上改善した例は 16%、15%以上悪化した例は 24%、不変例が 68%であった。ただし、移植関連死が 17%と高率にみられた。さらに 25 例を加えて再解析した追加報告でも肺機能の改善効果はみられなかったが、症例選択を厳格にしたことで移植関連死は 8.7%に減少した<sup>113)</sup>。米国で実施されたオープン試験では 34 例を組み入れ、同様に皮膚硬化に対する効果が得られたが、FVC は 2.11%改善したものの DLCO は 6.0%低下した<sup>114)</sup>。ただし、この試験における移植関連死は 23%に達した。これらはオープン試験として実施されたために比較群がなく、ILD 進行の抑制効果を評価することは困難であった。引き続き米国で骨髄非破壊的な末梢血自己造血幹細胞移植群と IVCY 群の無作為オープン比較試験が実施された<sup>115)</sup>。12 ヶ月後の FVC の変化は移植群 (10 例) で 15%改善、IVCY 群 (9 例) で 9%低下と統計学的な有意差を認め、改善例の 80%で移植後 2 年まで効果が維持した。一方、欧州とカナダで実施された末梢血自己造血幹細胞移植と IVCY (月 1 回計 12 回) を比較するランダム化オープン試験では 156 例とより多くの症例が組み入れられた<sup>116)</sup>。死亡もしくは臓器不全をエンドポイントとすると、1 年後は移植群でイベントが多い傾向にあったが、2 年後に両群間でイベント発生率が逆転し、7 年まで追跡したところ移植群で統計学的に有意に少なかった。2 年後の FVC の変化は移植群で 6.3%の改善、IVCY 群で 2.8%の低下で、その差は統計学的に有意であ

った。移植群における治療関連死は10%にみられ、感染症や心不全などの重篤な有害事象も有意に多かった。一方、疾患による死亡は移植群の11%に比べてIVCY群では25%と多かった。これら比較試験から自己末梢血造血幹細胞移植により肺機能の進行が抑制されることが示されたが、5-10%で移植関連死がみられるため適応となる症例を慎重に選択する必要がある。なお、本治療法はSScに対して保険適応はない。

#### CQ14. プロトンポンプ阻害薬は有用か？

推奨文： SSc-ILD では全例でプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

推奨度： 2D

古くからILDを有するSScでは食道拡張や胃食道逆流症（GERD）の頻度が高く<sup>117)118)</sup>、食道機能評価を行うと上部食道までの逆流が高頻度に見られることが示されている<sup>119)</sup>。また、HRCT上の小葉中心性の線維化所見、同部位の生検組織で塩基性物質の沈着が高率に検出されることから<sup>120)</sup>、胃内容物の微小誤嚥がILDの促進因子となる可能性が指摘されている<sup>121)</sup>。プロトンポンプ阻害薬がILD進行を抑制する前向きデータは現状でないが、SScでは病初期から高率に食道病変を併発することから、臨床的なGERDの有無にかかわらずSSc-ILD全例でプロトンポンプ阻害薬を使用してもよいと考えられる<sup>122)</sup>。ただし、すべてのプロトンポンプ阻害薬はSSc-ILDに対して保険適応はない。

#### 文献

1. Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(4): 519-24. (レベル b)
2. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 371-90. (レベル )
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7): 940-4. (レベル a)
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 201; 69(10): 1809-15. (レベル a)

5. Ostojic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(4): 453-7. (レベル b)
6. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TD, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2069-73. (レベル b)
7. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9. (レベル a)
8. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2): 146-50. (レベル a)
9. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modeling. *Rheumatology (Oxford)*. pii: kev016 [Epub ahead of print]. (レベル a)
10. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-90. (レベル a)
11. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7): 958-65. (レベル b)
12. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 592-600. (レベル a)
13. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(2): 296-301. (レベル b)
14. Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease:

- findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012; 142(3): 614-21. ( レベル a )
15. Buch MH, Denton CP, Furst DE, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 169-73. ( レベル b )
  16. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64(7): 626-30. ( レベル b )
  17. Wilsher M, Good N, Hopkins R, et al. The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology* 2012; 17(4): 647-52. ( レベル b )
  18. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1248-54. ( レベル a )
  19. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67. ( レベル a )
  20. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206076 [Epub ahead of print]. ( レベル a )
  21. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3078-85. ( レベル a )
  22. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136(5): 1333-40. ( レベル )
  23. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1317-21. ( レベル b )

24. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22(2): 120-4. ( レベル a )
25. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest* 2007; 131(3): 672-81. ( レベル b )
26. Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26-35. ( レベル b )
27. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 155-60. ( レベル a )
28. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2005-12. ( レベル a )
29. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 91-8. ( レベル a )
30. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(1): 73-88. ( レベル )
31. Elhaj M, Charles J, Pedroza C, et al. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1114-20. ( レベル a )
32. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36(4): 773-80. ( レベル b )
33. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res* 2013; 65(8): 1375-80. ( レベル a )

34. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134(3): 601-5. ( レベル b )
35. Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, et al. Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J* 2011; 38(1): 184-90. ( レベル b )
36. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al. Alveolar concentration of nitric oxide predicts pulmonary function deterioration in scleroderma. *Thorax* 2012; 67(2): 157-63. ( レベル b )
37. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11): 1382-7. ( レベル b )
38. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 390-5. ( レベル b )
39. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146(2): 422-36. ( レベル )
40. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1290-6. ( レベル a )
41. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-54. ( レベル a )
42. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993; 20(5): 838-44. ( レベル )
43. Várai G, Earle L, Jimenez SA, et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998; 25(7): 1325-9. ( レベル )
44. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 298-304. ( レベル )

45. Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2): 168-72. ( レベル )
46. Airò P, Danieli E, Rossi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(2): 293-6. ( レベル )
47. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J* 2008; 2: 39-45. ( レベル )
48. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35(6): 1064-72. ( レベル )
49. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, et al. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis* 2009; 12(3): 239-42. ( レベル )
50. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* 2011; 21(3): 296-301. ( レベル )
51. Abhishek A, Yazdani R, Pearce F, et al. Outcome of systemic sclerosis associated interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2011; 30(8): 1099-104. ( レベル )
52. Mittoo S, Wigley FM, Wise RA, et al. Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Open Rheumatol J* 2011; 5: 1-6. ( レベル )
53. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 205-12. ( レベル )

54. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006; 354(25): 2655-66. ( レベル )
55. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10): 1026-34. ( レベル )
56. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006; 54(12): 3962-70. ( レベル )
57. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 620-8. ( レベル )
58. Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. Arthritis Res Ther 2008; 10(5): R124. ( レベル )
59. Broad K, Pope JE. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. Med Sci Monit 2010; 16(9): RA187-90. ( レベル )
60. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 2012; 32(8): 2431-44. ( レベル )
61. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. Am J Med 2011; 124(5): 459-67. ( レベル )
62. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Oral cyclophosphamide for active scleroderma lung disease: a decision analysis. Med Decis Making 2008; 28(6): 926-37. ( レベル b )
63. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011; 63(9): 2797-808. ( レベル a )

64. Tiev KP, Rivière S, Hua-Huy T, et al. Exhaled NO predicts cyclophosphamide response in scleroderma-related lung disease. *Nitric Oxide* 2014; 40(8): 17-21. ( レベル b )
65. Faurichou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 100-5. ( レベル a )
66. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 613-6. ( レベル )
67. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102(1): 150-5. ( レベル )
68. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133(2): 455-60. ( レベル )
69. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29(10): 1167-8. ( レベル )
70. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30(11): 1393-8. ( レベル )
71. Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, et al. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(8): 923-8. ( レベル )
72. Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(2): 287-92. ( レベル )
73. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013; 191(5): 483-9. ( レベル b )

74. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637. ( レベル )
75. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(8): 865-9. ( レベル )
76. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10): 992-6. ( レベル )
77. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol* 2002; 12(4): 305-10. ( レベル )
78. Chen WS, Young AH, Wang HP, et al. Hemolytic uremic syndrome with ischemic glomerulonephropathy and obliterative vasculopathy in a systemic sclerosis patient treated with cyclosporine-A. *Rheumatol Int* 2009; 29(7): 821-4. ( レベル )
79. Nunokawa T, Akazawa M, Yokogawa N, et al. Late-onset scleroderma renal crisis induced by tacrolimus and prednisolone: a case report. *Am J Ther* 2014; 21(5): e130-3. ( レベル )
80. Ando K, Motojima S, Doi T, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig* 2013; 51(2): 69-75. ( レベル b )
81. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1): 110-6. ( レベル a )
82. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 731-36. ( レベル )
83. Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2371-8. ( レベル )

84. Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2007; 27(4): 357-61. ( レベル )
85. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(7): 2101-8. ( レベル )
86. Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2186-92. ( レベル )
87. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): 641-9. ( レベル )
88. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1622-32. ( レベル )
89. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 1967-78. ( レベル )
90. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 1003-9. ( レベル )
91. Khanna D, Saggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3540-6. ( レベル )
92. Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP. Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 377-90. ( レベル )

93. Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31(9): 1395-400. ( レベル )
94. Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R144. ( レベル )
95. Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, et al. A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(1): 49-52. ( レベル )
96. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34(7): 1636-7. ( レベル )
97. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1433-9. ( レベル )
98. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2012; 72(7): 1217-20. ( レベル )
99. de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, et al. Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43(4): 342-5. ( レベル )
100. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(2): 371-2. ( レベル )
101. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(2): 127-36. ( レベル )
102. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int*. 2012; 32(3): 795-8. ( レベル )

103. Haroon M, McLaughlin P, Henry M, et al. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(5): 299-304. ( レベル )
104. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4): 552-3. ( レベル )
105. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 193-7. ( レベル )
106. Layaftis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 578-83. ( レベル )
107. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R54. ( レベル )
108. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(2): 271-80. ( レベル )
109. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2 Suppl 71): S17-22. ( レベル )
110. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522 [Epub ahead of print] ( レベル a )
111. Miura Y, Saito T, Fujita K, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(3): 235-8. ( レベル )

112. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(6): 577-84. ( レベル )
113. Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(8): 974-81. ( レベル )
114. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007; 110(4): 1388-96. ( レベル a )
115. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378(9790): 498-506. ( レベル )
116. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(24): 2490-8. ( レベル )
117. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45(4): 346-54. ( レベル b )
118. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 850-8. ( レベル b )
119. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 408-13. ( レベル b )
120. de Souza RB, Borges CT, Capelozi VL, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009; 77(4): 389-97. ( レベル )
121. Christmann RB, Wells AU, Capelozi VL, et al. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic,

histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(3): 241-9. (レベル b)

122. Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(11-12): 1295-305. (レベル )