

全身性強皮症における早期治療介入の意義に関する研究

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 教授
研究協力者 四茂野恵奈 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 大学院生

研究要旨

単施設後ろ向きコホートをを用いて、びまん皮膚硬化型全身性強皮症 (dcSSc) および全身性強皮症 (SSc) による間質性肺疾患 (ILD) を対象とし、早期治療介入が予後に及ぼす影響を検討した。治療導入時の罹患期間が 18 カ月を基準として early intervention 群と delayed intervention 群に分類し、アウトカムを臨床的悪化イベントの発生とした。early intervention 群 24 名と delayed intervention 群 20 名では、臨床的悪化のない患者の累積率は early intervention 群で有意に高かった。SSc 患者にも治療の“window of opportunity”が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) に対する疾患修飾療法は、臓器障害の安定化と潜在的な改善効果をもたらし、疾患経過に良好な影響を与え、その結果として患者の QOL を改善させると共に死亡率を低下させる治療法である [Nagaraja V, et al. Arthritis Rheumatol 2020.]。シクロフォスファミド (CYC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、トシリズマブ (TCZ) などの免疫抑制薬は、対照群と比較して努力性肺活量 (FVC) の年間減少率を低下させ、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)、QOL 指数や American College of Rheumatology Composite Response Index in Systemic Sclerosis (ACR-CRIS) に対して効果的な結果を示した [Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2006. Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016. Khanna D, et al. Lancet Respir Med 2020.]。しかし、これらの治療薬が実際に疾患修飾効果を発揮し、長期的な転帰を改善するかどうかは不明である [Volkman ER, et al. Ann Rheum Dis 2019.]。

関節リウマチ (RA) では、疾患修飾療法がより成功する初期段階である“window of opportunity”が提唱されており [van Nies JA, et al. Ann Rheum Dis 2014.]、早期診断と抗リウマチ薬による治療導入が重要な治療戦略である [Aletaha D, et al. JAMA 2018.]。SSc では、皮膚硬化は早期に進行し [Wirz EG, et al. Ann Rheum Dis 2016. Maurer B, et al. Ann Rheum Dis 2015.]、European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) コホートの観察研究では、10 年の観察期間で生じた臓器病変の約半数が発生したのはレイノー現象の発症後 2 年以内であった [Jaeger VK, et al. PLoS One 2016.]。

SSc の病態生理は、初期の血流障害と炎症により進行性の線維化が生じ、その結果、正常な組織構造の歪

みと不可逆的な臓器障害を引き起こす [Lescoat A, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2021. Cutolo M, et al. Expert Rev Clin Immunol 2019.]。不可逆的な線維化の症状が現れる前の SSc 早期の段階で治療介入を行えば、疾患の自然経過を修飾して機能障害を未然に防ぐ効果が高いという仮説を立て、単施設後ろ向きコホートをを用いて検証した。

B. 研究方法

1. 対象

- 2014年8月から2021年2月に当院に受診歴があり、以下を満たす症例を対象とした。
- i) 2013年 ACR/EULAR SSc 分類基準を満たす dcSSc もしくは SSc-ILD [van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheumatol 2013.]
 - ii) 疾患修飾療法として CYC, MMF, メトトレキサート (MTX) もしくは TCZ を使用し、レイノー現象以外の症状の出現から 6 年以内 [Spiera R, et al. Clin Exp Rheumatol 2021.]
 - iii) 治療開始後に 1 年以上の観察が可能

組み入れた症例は、過去の臨床試験における早期 dcSSc の定義や組み入れ基準に従い [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol 2020. Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016. Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020.]、罹病期間が 18 か月以内で治療を開始した場合、Early intervention 群に、18 か月以降に治療を開始した場合、Delayed intervention 群に分類した。

2. 臨床評価項目

SSc データベースでは、病歴、身体所見、検査所見、臓器病変、治療内容を初診時から前向きに登録し、臓器病変や治療内容も定期的に記録されている。

SSc の活動性・重症度指標は、EUSTAR activity index[Valentini G, et al. Ann Rheum Dis 2017.]および Medsger's disease severity scale[Harel D, et al. J Rheumatol 2016.]を用いて評価した。

mRSS および FVC の変化に関するカテゴリー分類では、ベースラインから 52 週までの mRSS [Khanna D, et al. Arthritis Res Ther 2019. Khanna D, et al. Mod Rheumatol 2021.] および FVC [Khanna D, J Rheumatol 2015.] の変化は、既報の基準を用いて、悪化、安定、改善に分類した。

臨床的悪化は ACR-CRISS Step1 イベント [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol 2016]、revised ACR-CRISS Step 1 イベント [Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020]、または 進行性線維化を伴う ILD (PF-ILD) の最初の発症と定義した [Khanna D, et al. Lancet Respir Med 2020.]。

3. 統計学的解析

連続変数は、平均値±標準偏差または中央値および四分位範囲で示した。パラメトリック変数とノンパラメトリック変数の比較には、それぞれ両側 t 検定または Mann-Whitney U 検定を使用した。二値変数に対して、Fisher の正確検定またはカイ二乗検定を使用した。連続変数のベースラインから 1 年後までの変化については、Paired t test を用いた。悪化、安定、改善の各カテゴリーに分類した患者の割合は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて治療群間で比較し、その結果を 95%信頼区間 (CI) およびオッズ比 (OR) で示した。臨床的悪化累積イベントフリー割合を Kaplan-Meier 生存解析を用いて評価、群間比較では Log-rank 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取得済である。

C. 研究結果

SSc データベースに登録された 411 名のうち、適格性を満たした 46 名を対象とした。early intervention 群 25 名と delayed intervention 群 21 名のベースライン臨床特徴を比較すると、努力肺活量は early intervention 群で高かったが、他に差はなかった。

皮膚硬化と肺機能の 1 年間の変化では、early intervention 群で 1 年間に肺機能が安定する頻度が delayed intervention 群より低かった (オッズ比 0.087, 95%信頼区間 0.0079~0.51, $P=0.003$)。

EUSTAR activity index による活動性のある患者の割合は early intervention 群では 1 年間で 79%から

42%へと有意に減少したが ($P = 0.007$)、delayed intervention 群では 68%から 42%へと低下したが、統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.11$)。

Kaplan-Meier 法による解析では revised ACR-CRISS および PF-ILD で定義した臨床的悪化のない患者の累積率は early intervention 群で有意に高かった ($P = 0.03, 0.003, \log\text{-rank 検定}$)。

D. 考察

本研究では、dcSSc または SSc-ILD 患者において、最初の非レイノー現象以外の症状の発症後、18 カ月以内に開始した CYC、MMF、MTX、TCZ による疾患修飾療法は、18 カ月後に開始した同じ介入よりも、その後の臨床的悪化の防止に有益であることを示した。

18 カ月以内に疾患修飾療法を受けた患者では、1 年間で皮膚硬化や肺機能の改善・悪化が起こりやすく、18 カ月後に疾患修飾療法を受けた大多数の患者では不変であったことから、時間の経過とともに罹患部の可逆性が低下することが示唆された。また、early intervention 群では delayed intervention 群に比べ、疾患活動性指数の改善がより顕著であった。

最近の臨床試験の結果は、早期介入による治療効果の可能性を示唆しており [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol. 2020. Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020.]、本研究結果から SSc にも疾患修飾療法が効きやすい治療上の "window of opportunity" が存在する可能性が示唆された。今後、より大きな集団での対照試験で検証されることが期待される。

E. 結論

SSc にも治療の "window of opportunity" が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yomono K, Kuwana M. Rheumatology. doi: 10.1093/rheumatology/keab931. [Epub ahead of print] PMID: 34919668

2. 学会発表

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

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

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

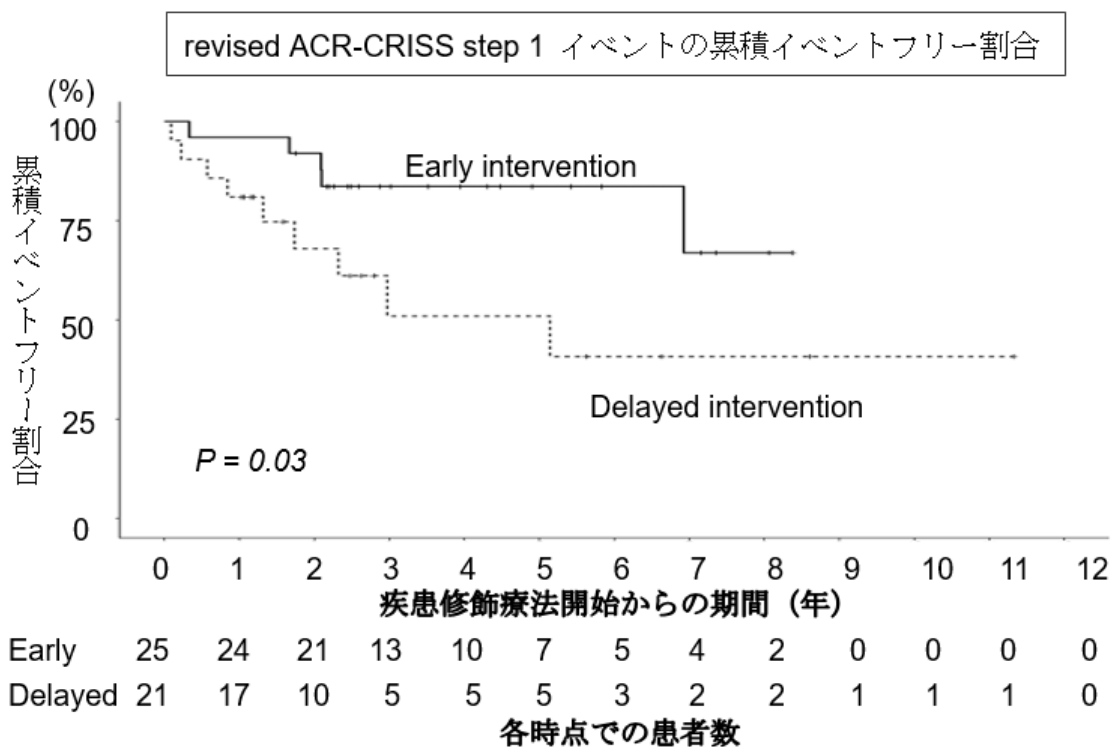
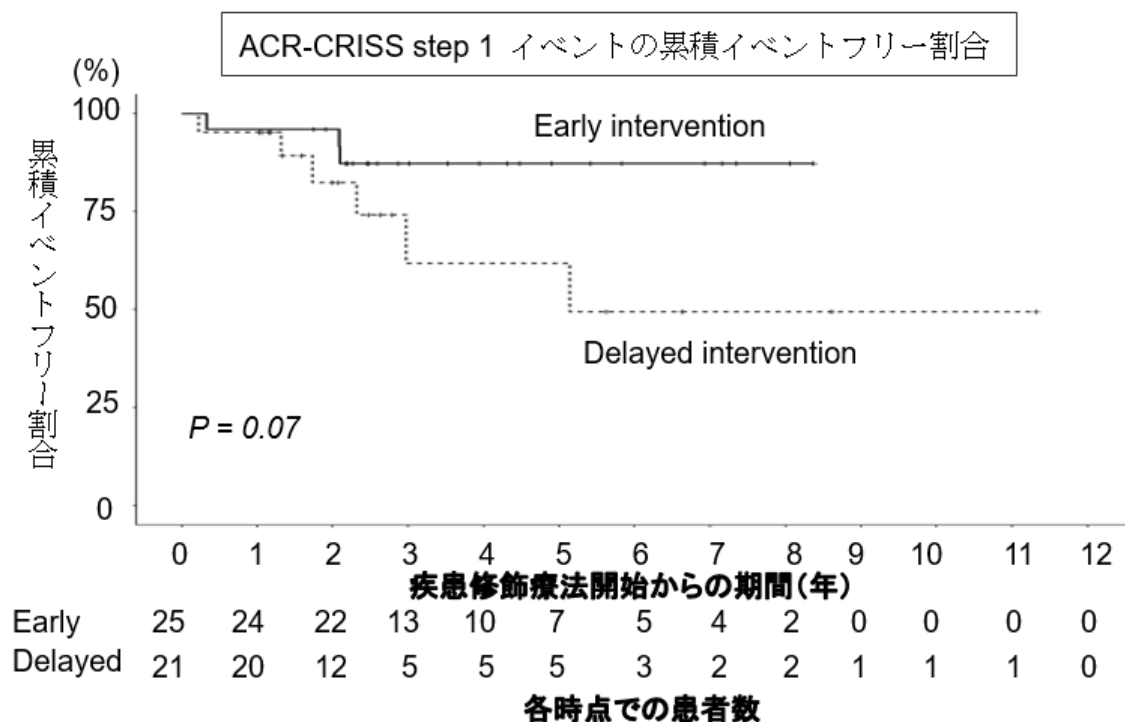
3. その他

なし

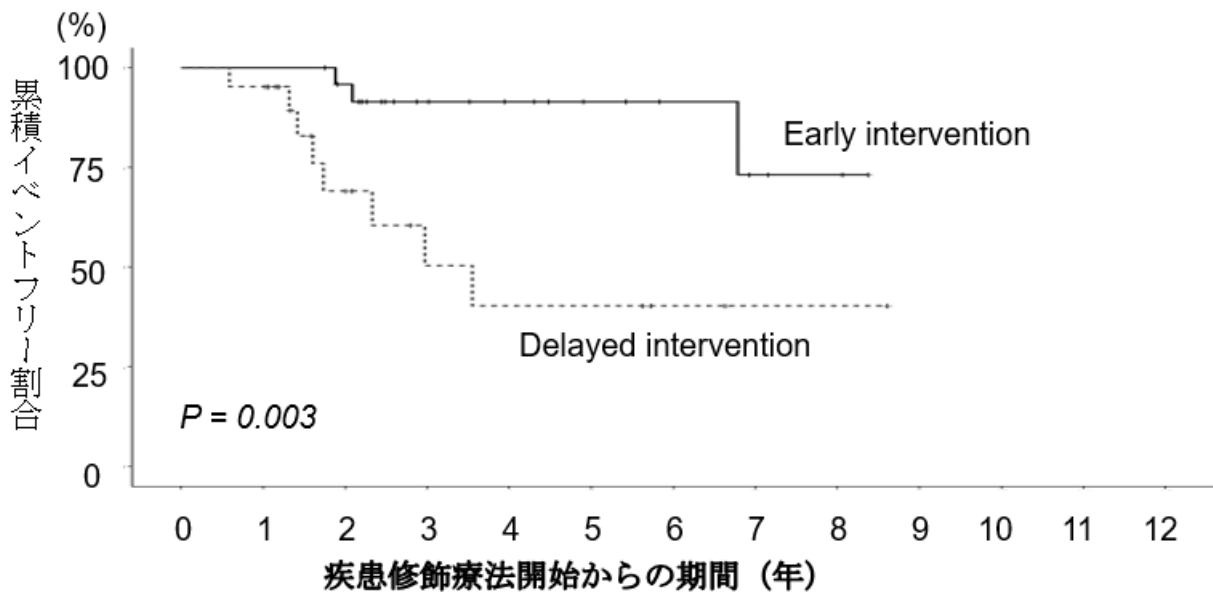
図の説明

図：臨床的悪化の各イベントに関する累積イベントフリー割合

(Kaplan-Meier 生存解析にて評価、群間比較は Log-rank 検定を用いた。)



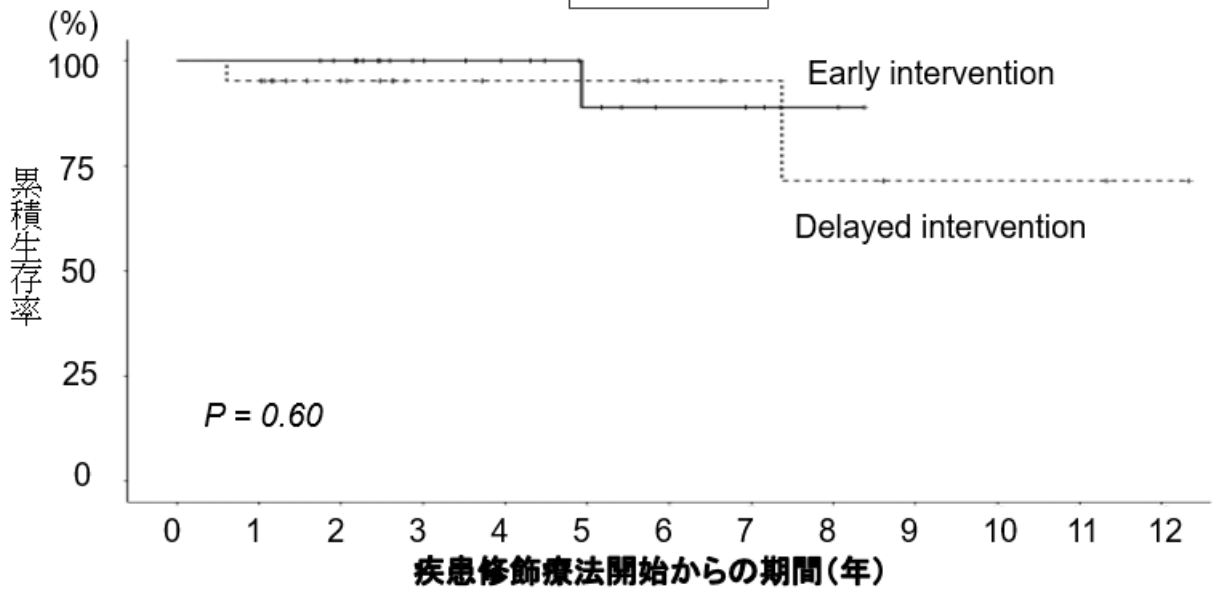
PF-ILDの累積イベントフリー割合



Early	25	25	22	13	10	7	5	3	2	0	0	0	0
Delayed	21	20	10	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0

各時点での患者数

累積生存率



Early	25	25	23	15	12	8	5	4	2	0	0	0	0
Delayed	21	20	14	8	7	7	5	4	3	2	2	2	1

各時点での患者数