

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」における 「皮膚硬化」の改定に関する研究

研究分担者 茂木精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究分担者 山本俊幸 福島県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を行った。新たな項目を追加し全部で18のClinical questionを策定した。日本図書館協会による文献検索を活用して文献レビューを行い、推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成した。また、診療アルゴリズムの改定版も作成した。全体会議にて意見を交換し、修正を加えた。その後、パネル会議にて合意度を出し、全員の承認を得た。

A. 研究目的

前回(2016年)の「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定後に数多くの新たな治療法や評価法などの知見が報告されている。そのことを考慮して、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を提供する目的で「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定を開始した。我々は「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を担当した。前回の改定後に報告された新たな治療法や評価法などを検索し、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を含めた全部で18の新たなClinical questionを策定した。今回は策定したClinical questionに対する推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

前回の本ガイドラインで設定したCQを吟味し新たな設問も加え、18のClinical questionを策定した。日本図書館協会による文献検索を活用して文献レビューを行い、Clinical questionに対する推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成した。日本図書館協会でも検索した2021年6月分までを原則採用期間都とし、それ以降に発行されたものについては重要な文献であれば引用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、群馬大学附属病院研究倫理委員会にて承認を受けている。臨床データの研究目的での使用については、患者から文書による同意を取得する。ただし、同

意取得が困難な場合は、この研究の内容をホームページに掲載し、情報公開を行う。研究に同意されない場合はご連絡いただく。

C. 研究結果

新たに策定した「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目のClinical questionを下記に示す。

- CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何があるか？
- CQ2 全身性強皮症と鑑別を要するものは何があるか？
- CQ3 modified Rodnan total skin thickness Score (mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か？
- 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 皮膚硬化に有用な外用療法はあるか？
- CQ6 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ7 副腎皮質ステロイド内服は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ8 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ9 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？
- 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他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？
上記の CQ に対し、下記に示すような推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説を作成した。その後、パネル会議にて合意度を出し、全員の承認を得た。

CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何があるか？

推奨文：手指の屈曲障害（拘縮）、伸展障害、下肢の突っ張り感、手足の皮膚が乾燥・角化、前腕の多毛、仮面様顔貌、開口障害、口囲の皺、顎部の陥凹、胸郭の拡張障害による息切れなどがみられる。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：全身性強皮症の皮膚症状は、大きく、皮膚硬化、末梢循環障害・血管症、色素異常（び漫性の色素沈着と部分的な色素脱失）、その他（骨吸収による指の短縮など）、に分けられる。

手指の皮膚硬化が高度になると、屈曲拘縮が生じ、伸展障害、屈曲障害がみられる。下肢の皮膚硬化が高度になると突っ張り感や正座がしにくいなどの症状がみられる。また、手足の皮膚が乾燥、角化してきたり、前腕の多毛がみられることもある。

顔面の皮膚が硬化してくると、表情に乏しくなり（仮面様顔貌）、開口障害などが生じ、口囲の皺や、顎部の陥凹がみられることもある。また体幹に高度の皮膚硬化が及ぶと胸郭の拡張障害による息切れがみられる。

CQ2 全身性強皮症と鑑別を要するものは何があるか？

推奨文：palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema、Wells 症候群、指趾炎、強皮骨膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群、POEMS 症候群、scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病、ヒトアジュバント病、化学物質や薬剤による皮膚硬化、レイノー現象を呈する疾患、などとの鑑別を要する。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：全身性強皮症に類似するいくつかの観点から鑑別に挙がる疾患はいくつもある。

手指の腫脹がみられる疾患としては、palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)、Wells 症候群（前腕まで腫脹がみられることもある）、指趾炎（乾癬性関節炎やサルコイドーシス、Still 病など）、強皮骨膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、などが鑑別に挙がる。

四肢や体幹の皮膚硬化がみられる疾患としては、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群

、POEMS 症候群(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin change)、

Scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、Nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病(GvHD)、ヒトアジュバント病などがある。

環境中や仕事で扱う化学物質や、ある種の薬剤によっても強皮症に類似した皮膚硬化が誘導されることがある。化学物質としては、塩化ビニル、エポキシ樹脂、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、トリクロロエチレンなど）、シリカなどが以前より知られている。薬剤としては、プレオマイシン、ペプレオマイシン、シスプラチン、タキソール、タキソテル、ゲムシタビンなどの抗癌剤、ペンタゾシン、最近は免疫チェックポイント阻害剤などが知られている。

レイノー現象は全身性強皮症の初発症状として重要であるが、全身性エリテマトーデスを始めとする他の膠原病でもしばしばみられる。一次性のレイノー病か、膠原病、閉塞性動脈疾患、血管攣縮性疾患、内分泌疾患や悪性腫瘍などに伴う二次性のレイノー現象かを鑑別する必要がある。

CQ3 modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)は皮膚硬化の判定に有用か？

推奨文：mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度：1 エビデンスレベル B

合意度 8.5

解説：皮膚硬化を正確に定量する方法は確立したものではなく、機器を用いた定量法はこれまでいくつか報告されているが再現性に乏しく、広く普及されたものはない。触診で皮膚硬化を半定量的にスコア化した modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)が国際的にも広く用いられており、現在最も有用な皮膚硬化の判定方法である¹⁾。これは、身体を 17 の部位（両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背）に分け、皮膚硬化を 0~3 の 4 段階で評価する（0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度）。総計は 0~51 となる。スコアをとる際は、被検者の皮膚を検者の両拇指で挟み、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚が下床との可動性をまったく欠く場合を 3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを 1 とし、その中間を 2 と判定する。

mRSS による部位毎の皮膚硬化の判定は以下のように行う。

手指：近位指節間関節（PIP 関節）と中手指節間関節（MP 関節）の間の指背で評価する。

前腕・上腕：屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

顔：前額部ではなく頬部で評価する。

前胸部：坐位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて

評価する。

腹部：背（仰）臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

大腿・下腿・足背：背臥位で膝を立てた状態で評価する。

mRSS は検者の主観が入りうる判定法であるが、米国および英国の 3 施設における mRSS の検者間変動では、各施設ではほぼ同程度であったことから、国や施設が異なってもその正確性は維持できると考えられている。また、Clements らによれば、mRSS の検者間変動が 25%、検者内での変動が 12%であったと報告されている²⁾。前者は正確性、後者は再現性を示しており、十分許容できる指標と考えられている。

Furst らは、前腕からの皮膚生検の重量は、前腕部の生検部のスキンスコアに相関するのみならず、全身の mRSS とも相関することを報告している³⁾。この結果は mRSS が SSc の病理組織学的な線維化を反映することを示しており、mRSS の妥当性を示している。

以上のように、mRSS は国際的な臨床試験にも広く用いられているが、例えば、同じ前腕でも部位によってスコアが異なることがある。そういう場合の評価法には、i)最も高いスコアを採用する(maximum score)、ii)最も代表的な部位のスコアを採用する(representative area)、iii)平均を算出したものを採用する(global average)、の 3 つがあり、ii)と iii)が推奨されている⁴⁾。

また、Medsgger らによる欧米人を対象とした mRSS による皮膚硬化の重症度分類は、0=normal, 1~14=mild, 15~29=moderate, 30~39=severe, 40 以上=endstage とされている⁵⁾。しかしながら本邦においては、全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドラインで、0=normal, 1~9=mild, 10~19=moderate, 20~29=severe, 30 以上=very severe とされており、これに従うのが適当であると考える。

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？

推奨文：①皮膚硬化出現から 6 年以内の症例、②急速な（数か月から 1 年以内）皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む 2 項目以上を満たす症例を対象とすべきと提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: D

合意度 8.1

解説：SSc の皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとる。SSc は皮膚硬化の範囲によって、四肢近位（上腕、大腿）または体幹に硬化の及ぶ dcSSc と、四肢遠位（前腕、下腿）および顔面に硬化が限局する lcSSc の 2 型に分類される⁶⁾。dcSSc 患者では、発症 6 年以内に皮膚硬化が進行し、この時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。重篤

な皮膚硬化の 70%が発症 3 年以内に生じると報告されている。一方、発症 6 年以降に皮膚硬化が再び悪化することは稀である。これに対して lcSSc では、長期間（数年から数十年）レイノー現象がみられた後に皮膚硬化が緩徐に生じる。従って、進行している時期の dcSSc の皮膚硬化が積極的な治療の対象となる。しかし lcSSc であっても、進行が急速で今後広範囲に皮膚硬化をきたす可能性がある場合には同様の治療を考慮すべきである。

以上より、①皮膚硬化出現から 6 年以内の症例、②急速な（数か月から 1 年以内）皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む 2 項目以上を満たす症例に、早期に積極的な全身療法を導入すべきと考える。

なお、lcSSc で今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、強皮症特異的自己抗体も参考にすべきである^{7,8)}。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70)抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性的の場合や、抗 U3RNP 抗体の存在が疑われる場合は、dcSSc に進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体が陽性的の場合には lcSSc のままで皮膚硬化が肘を超えて進行しない可能性が高い。

CQ5 皮膚硬化に有用な外用療法はあるか？

推奨文：皮膚硬化を改善させる外用剤はない。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：皮膚硬化に対して有効な外用剤はない。Mizutani らは 4 例の SSc 患者に、0.25%トコレチナート軟膏を 2~3 年間 1 日 2 回単純塗布し、うち 3 例で有効性を認めた⁹⁾。しかし二重盲検プラセボ比較試験での有効性を検討した報告はなく、エビデンスレベルは低い。SSc ではなくモルフェア・線状強皮症 12 例では 0.005%カルシポトリエン軟膏の単純塗布で 3 か月後に全例改善したとする報告がある¹⁰⁾。また、カルシポトリオール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル合剤を 6 名のモルフェア患者に単純塗布した検討では、3 か月後の時点で著明改善 1 例、改善 4 例、不変 1 例であった¹¹⁾。最近の報告では、SSc17 例に β カテニン/Wnt シグナル伝達を阻害する作用機序を有する外用剤を塗布したが、4 週後では mRSS の有意な改善はみられず、プラセボとの比較でも差がなかった¹²⁾。

CQ6 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用な場合があり、行うことを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: C

合意度 7.7

解説：皮膚硬化に対する紫外線療法は、UVB よりも深達性の UVA が用いられてきた。古くは UVA、最近では UVA1 の有用性の報告が、小人数を対象とした case report, case series レベルでみられる。

Psolaren+UVA (PUVA)療法は、psolaren 外用または内服後に topical PUVA, Bath PUVA 療法が奏効した報告が散見される。症例数が 10 例以上の報告を紹介する。PUVA 療法に関しては、Luftl らが 12 名の SSc 患者 (lcSSc7 名、dcSSc5 名)に Bath PUVA 療法を施行し、最小光毒量(minimal phototoxic dose)の 25%を 32~45 回 (合計 68~151 J/cm²) 照射し、9 名に皮膚硬化の改善、1 例で半年後に皮膚硬化の消失 (内服薬との併用あり)、2 例で不変であった¹³⁾。また、Usmani らは、12 名の SSc 患者 (lcSSc6 名、dcSSc5 名)に内服 PUVA (8 名)、外用 PUVA (2 名)、Bath PUVA (1 名) (1 名は不明)を週 2 回施行した¹⁴⁾。MPD の 70%を 19~30 回 (合計 17~225.13 J/cm²) 照射後、11 名で皮膚硬化は改善し、mRSS は平均 21.5 から 14.5 へと低下した。

UVA1 に関しては、El-Mofty らは 15 名の SSc 患者 (lcSSc10 名、dcSSc5 名)に UVA1 を 5~20J/cm² で 20 回照射したが、1 例が中等度改善、9 例が軽度改善にとどまった¹⁵⁾。Kreuter らも 18 例の SSc 患者 (lcSSc 15 例、dcSSc 3 例)の手指硬化に対し、30J/cm²を週に 4 回 8 週間、ついで週 3 回 6 週間の計 50 回 (合計 1,500 J/cm²) 照射を行い、16 例で皮膚硬化が有意に改善し、平均約 25%のスコアの改善を認めた¹⁶⁾。Tuchinda らは 12 例の SSc 患者に low-dose (20-30 J/cm²)から High-dose (130 J/cm²)までの UVA1 照射を行い、41.7%に中等度改善を認めた¹⁷⁾。Connolly らは、16 例の SSc 患者に UVA1 照射を行い、low-dose 群(20~40 J/cm²)では 5 例中 1 例に改善、medium-dose 群(40~80 J/cm²)では 6 例中 5 例に改善、high-dose 群(80~120 J/cm²)では 5 例全てに改善がみられた¹⁸⁾。

CQ7 副腎皮質ステロイド内服は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド薬内服は、発症早期で進行している症例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル:C

合意度 8.1

解説：SSc の皮膚硬化に副腎皮質ステロイド薬内服が有用であるとするエビデンスは少ないが、Sharada らによる 35 例を対象とした無作為二重盲検試験では、デキサメサゾン静注パルス療法 (月 1 回 100mg、6 か月間) の有効性を示した報告がある¹⁹⁾。治療群(n=17)では mRSS が 28.5±12.2 から 25.8±12.8 に低下したが、対照群(n=18)では 30.6±13.2 から 34.7±10.0 へ増加したと報告されている。また Takehara は、対照群のない後ろ向き研究ではあるが、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している 23 例に対して低用量のプレドニゾロン (初期量 20 mg/日) 内服を行った結果、mRSS が 20.3±9.3 から 1 年後には 12.8±7.0 に低下したと報告している²⁰⁾。

このように、副腎皮質ステロイド薬の皮膚硬化に対する有効性を示す十分なエビデンスには欠けるが、発症早期で皮膚硬化が進行している症例に限っては、少なくとも本邦では有効と考えられており、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て推奨度を 2C とした。CQ4 に示した、治療の対象となる SSc 患者に対して、プレドニゾロン 20~30mg/日を初期量の目安として投与する。初期量を 2~4 週継続し、皮膚硬化の改善の程度を確認しながら、その後 2 週~数か月ごとに約 10% ずつゆっくり減量し、5mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進行が長期間みられない、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。また、副腎皮質ステロイド薬の投与にあたっては、腎クリーゼの発症に十分注意が必要である。

CQ8 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンは SSc の皮膚硬化を改善しないと現在考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル:B

合意度 8.6

解説：D-ペニシラミンは 1966 年に SSc の皮膚硬化を改善すると報告されて以来²¹⁾、その有用性について多くの報告があり²²⁾、SSc の治療にしばしば用いられてきた。しかしながら、1999 年に dcSSc 早期例を対象として、D-ペニシラミンの大量投与群 (750~1000 mg/日) と少量投与群 (125 mg/隔日) を比較した二重盲検試験の結果では、両群間には皮膚硬化の変化に有意差は認められなかった²³⁾。この試験はプラセボとの比較は施行していないが、D-ペニシラミンは皮膚硬化に有効ではないと考えられるようになった。一方 2008 年に Derk らは、後ろ向きの無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの有効性を報告している²⁴⁾。しかし D-ペニシラミンは副作用も高頻度にみられ、現在多くの専門家が皮膚硬化に対する有用性に否定的な立場であることから、積極的に使用すべきではないと考える。

CQ9 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の一つとして考慮することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル:A

解説：Tashkin らは、シクロホスファミド内服(1 mg/kg/日)は肺線維症に対する多施設二重盲検試験において、12 か月後の評価時における皮膚硬化の有意な改善が認められたことを報告している²⁵⁾。シクロホスファミド投与を受けた 54 例では mRSS が 15.5±1.3 から 11.9±1.3 へと改善したが、プラセボを投与された 55 例では 14.6±1.4 から 13.7±1.4 に変化したのみであった。シクロホスファミド投与群のうち、dcSSc 群では 21.7±10.1 から 15.9±11.0 と比較的大きな変化が認められたのに対し、lcSSc 群では 6.1±3.6 から 5.0±4.3 への変化にとどまっ

た。dcSSc 群においても、24 か月後の時点での評価では mRSS の有意な改善は認められなくなった²⁶⁾。

145 名の SSc 患者および 142 名の SSc 患者を対象に行われた大規模試験 (SLS-I, SLS-II) では、シクロホスファミド投与群において、12 か月後、18 か月後、24 か月後のいずれにおいてもプラセボ群に比較して mRSS の低下が有意に認められた²⁷⁾。また、Herrick らによる dcSSc に対しての前向き観察コホート研究では、シクロホスファミドを経口 (1~2 mg/kg/日) または静注 (>500 mg/m²、月一度) 投与した群 (n=65) では、12 か月後に免疫抑制薬非投与群と比較し有意に mRSS の改善を認めた²⁸⁾。

シクロホスファミドは主に SSc の肺病変に対して用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、副作用に注意しながら投与してもよいと考える。

CQ10 皮膚硬化に対してメトトレキサートは有用か？

推奨文:メトトレキサート (MTX) を皮膚硬化の治療の選択肢の一つとして提案するが、使用を慎重に考慮することを提案する。

推奨度: 2, エビデンスレベル: C

合意度 8.3

解説:MTX に対する二重盲検試験は過去に 2 報ある。Van den Hoogen らによる 29 例を対象にした試験では、MTX 筋注 (15 mg/週, 24 週) により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった ($p=0.06$)²⁹⁾。MTX 投与群 (n=19) では mRSS は 0.7 の低下が認められたが、プラセボ投与群 (n=12) では 1.2 の上昇であった。一方、Pope らによる 73 例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX 経口投与 (10 mg/週, 12 カ月) によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった³⁰⁾。mRSS は MTX 投与群 (n=35) では 27.7 ± 2.4 から 12 カ月後に 21.4 ± 2.8 に、プラセボ投与群 (n=36) では 27.4 ± 2.0 から 26.3 ± 2.1 に、それぞれ推移した ($p < 0.17$)。しかしながら、このデータをベイズ統計学によって解析すると、mRSS やその他の指標に関して MTX 群において有意な改善が認められた³¹⁾。これらの結果より、2017 年の海外の治療ガイドライン (EULAR recommendation) では、発症早期の dcSSc の皮膚硬化の治療として MTX を考慮することが推奨 (推奨度 A) されている³²⁾。また、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、中等度までの皮膚硬化に対して MTX が第一選択として推薦されている。高度の皮膚硬化においても MMF に次いで推薦されている³³⁾。

しかしながら、MTX では間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよいが、使用にあたっては注意が必要

である。MTX は本症に対する保険適応はない。

CQ11 皮膚硬化に対してその他の免疫抑制薬は有用か？

推奨文:シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を皮膚硬化に対する治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度:

シクロスポリン

推奨度: 2 エビデンスレベル: D **合意度** 8.0

タクロリムス

推奨度: 2 エビデンスレベル: C **合意度** 8.0

アザチオプリン

推奨度: 2 エビデンスレベル: D **合意度** 7.7

MMF

推奨度: 2 エビデンスレベル: B **合意度** 8.3

解説:シクロスポリン内服 (2 mg/kg/日) は 1 年後に皮膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている³⁴⁾。これによれば、mRSS は 15.2 ± 2.0 から 1 年後に 11.3 ± 1.8 ($p=0.008$) に改善した。しかしながら、これは単一施設での 10 例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{35,36)}、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服 (平均 0.07 mg/kg/日) は少人数 (8 例) のオープン試験のうち 4 例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている³⁶⁾。しかしながら、この報告には mRSS などの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevich らはシクロホスファミド (2 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 1 mg/kg/日, 6 カ月) とアザチオプリン (2.5 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 2 mg/kg/日, 6 カ月) を各々 30 例に投与し、シクロホスファミド投与群では mRSS の改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している³⁷⁾。Poormoghim らは、21 例にシクロホスファミド (2 mg/kg/日) を、15 例にアザチオプリン (1.5-2 mg/kg/日) を投与し、両群とも 16 週間後に mRSS の有意な変化がみられなかったことを報告している (シクロホスファミド: -1.4 ± 4.5 , $p=0.16$ アザチオプリン: -2.9 ± 3.7 , $p=0.09$)³⁸⁾。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、皮膚硬化についてはいくつかの報告がある。Derk らのオープン試験では、早期の dcSSc 15 例に MMF (1,000 mg/日より

開始し 2,000 mg/日に増量, 可能なら 3,000 mg/日に増量) を 12 カ月以上にわたって投与し, 前向きに観察した³⁹⁾. mRSS は 22.4 から, 6 カ月後に 13.6, 試験終了時に 8.4 に低下した. Mendoza らは, 早期で未治療の SSc 25 例に MMF を疾患修飾薬としては単独で使用し (中央値 2,000 mg/日), 前向きに観察した. 18.2±8.73 カ月後に mRSS は 24.56±8.62 から 14.52±10.9 へと有意に低下した ($p=0.0004$)⁴⁰⁾. また, Stratton らは, 早期 SSc 13 例を対象としたパイロット研究で, 抗胸腺細胞グロブリン投与後, MMF 0.5 g を 1 日 2 回投与で開始し, 1 g を 1 日 2 回投与に増量して 11 カ月継続した. この治療によって mRSS が 28±3.2 から 12 カ月後には 17±3.0 と皮膚硬化の有意な改善が認められた ($p<0.01$)⁴¹⁾. また, Vanthuyne らは, 16 例に対して, MMF とステロイドパルス, ステロイド少量内服の組み合わせによって, 皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している⁴²⁾. 一方, Nihtyanova らは, 109 例の MMF 投与群と 63 例の他の免疫抑制薬投与群を比較した 5 年間の経過の後ろ向き研究で, mRSS の変化には差がなかったと述べている⁴³⁾. さらに, Tashkin らは, ランダム化二重盲検試験にて MMF 投与がシクロフォスファミド投与と同様の皮膚硬化改善効果が得られたことを報告している⁴⁴⁾. 63 例の MMF 投与群と 63 例のシクロフォスファミド投与群を比較したところ, 24 か月後に mRSS は MMF 投与によって 71.7% (-4.90) に改善し, シクロフォスファミド投与によって 73.6% (-5.35) に改善したとしている. Volkman らもランダム化二重盲検試験にて MMF 投与がプラセボ群と比較して 24 か月間にわたって mRSS が有意に改善する ($p<0.0001$) ことを報告している⁴⁵⁾. 海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては, 高度の皮膚硬化においては, MMF が第一選択として推薦されている. 中等度までの皮膚硬化に対しても MTX に次いで推薦されている³³⁾. なお, シクロスポリン, タクロリムス, および MMF は本症に対する保険適応はない.

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?

推奨文: 皮膚硬化に対する有用性は明らかではない.

推奨度: 5

解説: 皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の効果を検討した症例やランダム化比較試験が報告されている. Levy らは, 3 例の dcSSc に投与し, 全例で mRSS の低下を報告している⁴⁶⁾. Levy らは, 15 例に投与し, 14 例で投与後に mRSS が低下 (10 ± 5.9 の低下, $p<0.001$) したことを報告している⁴⁷⁾. 本邦では, Ihn らの 5 例の dcSSc に対する使用経験で, 全例で mRSS が低下したとの報告がある⁴⁸⁾. さらに, Nacci らは 7 例の SSc に投与し, 6 カ月後に mRSS が 29.2±8.3

から 21.1±4.6 に有意に低下し ($p<0.005$), 関節症状も改善したと報告している⁴⁹⁾. また, Poleman らの後ろ向き研究では, mRSS が投与前の 29.6±7.2 から 6 カ月後に 24.1±9.6 ($n=29$, $p=0.0011$), 12 カ月後に 22.5±10.0 ($n=25$, $p=0.0001$), 18 カ月後に 20.6±11.8 ($n=23$, $p=0.0001$), 24 カ月後に 15.3±6.4 ($n=15$, $p<0.0001$) に低下し, 12 カ月では他臨床試験のコントロール群と比較しても有意な改善がみられた⁵⁰⁾. しかしながら, 国内で行われたプラセボ対照ランダム化比較試験 (400mg/kg/日×5 日間, 単クール投与) では, mRSS の変化は IVIG 群で -3.3±4.2 であり, プラセボ群の -4.2±4.6 と比較して有意差はなかった⁵¹⁾. Sanges らも IVIG を使用した 46 例を後ろ向きに検討した結果, 皮膚硬化に効果が得られていないことを報告している⁵²⁾. なお, 免疫グロブリン大量静注療法は本症に対する保険適応はない.

CQ13 皮膚硬化に対してリツキシマブは有用か?

推奨文: リツキシマブは皮膚硬化に対して有用であり推奨する.

推奨度: 1, エビデンスレベル: A

合意度 8.4

解説: リツキシマブ (RTX) については, 最初に報告された Lefyatis らによる 20 例を対象としたオープン試験においては, 皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている⁵³⁾. その後, Daoussis らはオープン試験を行い, RTX を 6 カ月間隔で 2 クールの投与を受けた 14 例で, mRSS が 13.5±6.84 (投与前) から 1 年後に 8.37±6.45 へと有意に低下し⁵⁴⁾, 4 クールの治療を受けた 8 例で投与前からの mRSS が 2 年後に有意に改善した (4.87 ± 0.83 vs. 13.5 ± 2.42 , $p<0.0001$) と報告している⁵⁵⁾. 同様に, Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で, RTX を 6 カ月間隔で 2 クール投与し, mRSS が 24.8±3.4 から 24 週後に 14.3±3.5, 24 カ月後には 13 へと有意に低下したと報告している⁵⁶⁾. また, Bosello らは, 20 例に RTX を 1 クール投与し, 8 例では再投与を行った. mRSS は投与前の 22.3±9.5 から 6 カ月後に 14.4±8.4 ($p<0.001$), 12 カ月後に 11.2±7.5, 24 カ月後に 9.95±6.9, 36 カ月後に 8.1±5.2, 48 カ月後に 9.8±7.2 ($p<0.0001$) と有意に低下した⁵⁷⁾. さらに, EUSTAR のグループによる 63 例の前向き研究⁵⁸⁾ では, RTX 治療群ではコントロール群に比べて mRSS の改善率が有意に大きく ($-24.0\pm 5.2\%$ vs. $-7.7\pm 4.3\%$; $p=0.03$), mRSS の平均も有意に低下した (26.6 ± 1.4 vs. 20.3 ± 1.8 ; $p=0.0001$). 江畑らは 9 例に RTX を投与したところ, mRSS は 6 か月目から有意な改善を認め, 24 カ月後には 7.7 点の減少が得られた⁵⁹⁾. さらに, 江畑らは, プラセボ対照二重盲検試験を実施し, RTX 投与によって mRSS と %FVC の有意な改善が得られたことを報告

している⁶⁰⁾。mRSSによる皮膚硬化の重症度が2 (moderate)以上の患者56人を対象に、RTX(1回量375mg/m²)とプラセボを1クール投与し、RTX治療群(28例)ではmRSSが14.4±3.7から24週後に8.3±4.0へと有意に低下したと報告している(コントロール群(26例)は、15.7±5.5から18.2±8.7であり、プラセボ群との差は、-8.4[95%信頼区間 -11.0, -5.9] p<0.001)。第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。以上から、RTXは皮膚硬化の治療に有効であることが示唆されるが、重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましい。上記の臨床試験によって、RTXは2021年から本症に対する保険適応を有している。

CQ14 皮膚硬化に対してトシリズマブは有用か？

解説：トシリズマブは皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していないため、使用を慎重に考慮することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: D

合意度 8.3

解説：抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブについては、これまでに皮膚硬化が改善したとする症例および症例集積研究が報告されている⁶¹⁻⁶³⁾。海外の35施設においてレイノー現象以外の症状が出現してから5年以内の早期の患者に対する二重盲検試験(phase 2試験)が行われた⁶⁴⁾。トシリズマブ群(43例, 162mg/週・皮下注射)では投与24週間後にmRSSがベースラインより3.92低下したのに対し、プラセボ群(44例)では1.22の低下であった(p=0.0915)。また、投与48週後では、プラセボ群の2.77低下に比較して、トシリズマブ群では6.33の低下であり、皮膚硬化が改善する傾向が得られた(p=0.0579)⁶⁴⁾。また、上記のphase 2試験において、患者の皮膚生検組織からの培養線維芽細胞を用いた遺伝子発現解析では、トシリズマブ投与24週後の線維芽細胞でコラーゲン産生、遊走能、増殖能などのTGFβで制御される機能の抑制がみられた⁶⁵⁾。しかし、引き続いて行われたphase 3試験⁶⁰⁾では、トシリズマブ群(104例, 162mg/週・皮下注射)では投与48週間後にmRSSがベースラインより6.14低下したのに対し、プラセボ群(106例)では4.41の低下であり、明らかな改善効果は得られなかった(p=0.10)⁶⁶⁾。したがって、現時点では、その有効性は立証されていない。なお、トシリズマブは本症に対する保険適応はない。

CQ15 皮膚硬化に対してイマチニブは有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する

推奨度：3, エビデンスレベル: A

合意度 8.7

解説：イマチニブの有用性については、mRSSが改善したとする症例報告や症例集積研究が報告されており⁶⁷⁻⁶⁹⁾、Gordonらによる17例のオープン試験では、24カ月後にmRSS(中央値)が21から16に低下したと報告されている(p=0.002)⁷⁰⁾。また、KhannaらやSpieraらによるオープン試験でも、mRSSの低下が報告されている^{71,72)}。一方、Popeらによる10例を対象とした6カ月間の二重盲検試験(200mg/日)およびFratlicelliらによる30例を対象とした6カ月間のオープン試験(200mg/日)では、mRSSに有意な改善はみられなかった^{70,71)}。さらに、Preyらによる28例のランダム化二重盲検コントロール比較試験でも、イマチニブ400mg/日かプラセボが6カ月投与されたが、mRSSの改善に有意差はみられなかった⁷²⁾。Liakouliらは、上記の臨床試験^{71,75)}を用いて系統的レビューとメタ解析をおこなったところ、mRSSの有意な改善(中央値が3.091低下, 95%信頼区間: -6.081~-0.102, p=0.043)を報告している⁷⁶⁾。一方、忍容性の面では、浮腫をはじめとする有害事象がイマチニブ群で有意に多くみられた。

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？

推奨文：ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを提案する。

推奨度：3, エビデンスレベル: A

トラニラスト, ボセンタン, シルデナフィル, ニンテダニブの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。

トラニラスト 推奨度: 5, ボセンタン 推奨度: 5, シルデナフィル 推奨度: 5, ニンテダニブ 推奨度: 5

合意度 8.7

解説：皮膚硬化に対するミノサイクリン内服は、1998年に、11例のオープン試験において4例で内服1年後に皮膚硬化が完全に消退したと報告された⁷⁷⁾。その後dcSSc早期例36例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服1年後の皮膚硬化の改善率とD-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった⁷⁸⁾。トラニラストはケロイド・肥厚性瘢痕に対して有効であることから、SScの皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討した研究の報告はなされていない。エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの皮膚硬化に対する有用性に関しては、3報の報告がある。Funauchiらは、24カ月後にdcSScにおいてmRSSが21.0±5.9から11.5±3.9に低下し、lcSScにおいて17.0±6.5から9.5±4.5に低下したことを報告している⁷⁹⁾。Kuhnら

は、10 例のオープン試験において、ボセンタンを 125 mg/日を 4 週間、次いで 250 mg/日に増量して 20 週間投与した⁸⁰⁾。mRSS は、12 週と 24 週の時点で投与前に比べて有意に低下した。Giordano らの後ろ向き研究でも、24 週と 48 週の時点で mRSS の有意な低下が認められた⁸¹⁾。なお、ボセンタンは本症の皮膚硬化に対する保険適応はない。PDE5 阻害薬のシルデナフィルに関しては、mRSS が低下したとする症例報告がみられる⁸²⁾。なお、シルデナフィルは本症に対する保険適応はない。抗線維化薬であるニンテダニブは、血管内皮増殖因子受容体 (VEGF 受容体)、血小板由来増殖因子 (PDGF 受容体)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGF 受容体) を標的とした低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。間質性肺疾患を合併した強皮症患者 580 例に対して無作為化二重盲検試験 (SENSCIS 試験: 第 III 相) が行われており、副次評価項目で mRSS について検討しているが、投与 52 週後のベースラインからの変化量はニンテダニブ群が -2.17、プラセボ群が -1.96 と有意差は得られなかった (群間差; -0.21, 95%CI: -0.94~0.53, $p=0.5785$)⁸³⁾。さらに、Kuwana らは SENSCIS 試験においてサブグループ解析を行い、日本人患者において 52 週目の mRSS のベースラインからの変化量はニンテダニブ群 -2.4、プラセボ群 -1.2、治療差は -1.19 (95% CI, -3.26~0.89) であり、日本人においても有意差はみられないことを報告している⁸⁴⁾。

CQ17 皮膚硬化に対して血漿交換療法は有用か？

推奨文: 皮膚硬化に対する有用性は明らかではない

推奨度: 5

解説: これまでに、血漿交換療法を使用して皮膚硬化の改善が得られたという報告がいくつかある。Cozzi らは、D-ペニシラミン単独治療と約 33 か月間の長期の血漿交換療法と D-ペニシラミンの併用療法をオープン比較試験で比較検討し、血漿交換療法併用群 (mRSS が 34.6 ± 7.8 から 30.6 ± 9.8) では、D-ペニシラミン単独 (20.4 ± 5.4 から 21.0 ± 6.1) と比べて軽度皮膚硬化が改善したことを示した⁸⁵⁾。Suga らは副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と二重膜ろ過療法 (double filtration plasmapheresis ; DFPP) を併用して、dcSSc 患者 8 例に治療を行った結果、mRSS が約 1 か月後に有意に改善した (27.0 ± 3.3 vs. 15.8 ± 3.5 , $p=0.03$) と報告している⁸⁶⁾。同様に副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と血漿交換を併用して 15 例に治療を行った結果、14 例で皮膚硬化の改善がみられたことが報告されているが mRSS の記載はない⁸⁷⁾。他にも、14 例に対して血漿交換とシクロホスファミド静脈投与、間葉系幹細胞移植を併用し、12 か月後に皮膚硬化が改善したとの報告もある (20.1 ± 3.1 から 13.8 ± 10.2 ($P < 0.001$))⁸⁸⁾。なお、血漿交換療法は本症に対する保険適応はない。

CQ18 皮膚硬化に対して造血幹細胞移植は有用か？

推奨文: 皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度: 2, エビデンスレベル: A

解説: 1990 年代より重症の SSc 症例に対して造血幹細胞移植による治療の試みが行われている。初期の臨床試験においては、皮膚硬化の有意な改善が認められたものの、高率な移植関連死が問題となった⁸⁹⁾。そのため、それ以後、有効性と安全性に関して、対象症例の選択とプロトコールの検討が行われてきた。同種幹細胞移植による皮膚硬化の改善も報告されているが、近年は自己幹細胞移植が主に行われており、これまでに第 II 相試験と第 III 相試験の結果が報告されている。

第 II 相試験 (ASSIST)⁹⁰⁾ は、骨髄非破壊的自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法のランダム化オープン比較試験であり、主な組み入れ基準は dcSSc, 60 歳未満, mRSS 15 以上かつ臓器障害あり, または mRSS 14 以下肺病変あり, 主な除外基準は %VC < 45%, LVEF < 40%, 症候性心病変あり, 血清 Cre 値 177 mmol/l 以上, 6 回以上のシクロホスファミドパルス療法の既往, 4 年より長い罹病期間で, 19 例が組み入れられた。G-CSF およびシクロホスファミド投与により幹細胞を分離し、シクロホスファミドと抗胸腺細胞グロブリンによる移植前処置の後、幹細胞移植を行った。最初に幹細胞移植に割り付けられた 10 例は mRSS が 28 (治療前) から 15 (1 年後) に改善したが、コントロール群の 9 例では 16 から 22 に悪化した。コントロール群のうち悪化した 7 例は 1 年後に幹細胞移植群に再割り付けされ、27 から 15 (1 年後) に改善した。幹細胞移植群全体では、mRSS は治療前の 29 から 12 か月後に 15, 24 か月後に 12 に低下した。死亡例はなかった。

もう一つの第 II 相試験 (SCOT)⁹¹⁾ は、北米の 26 施設で行われたランダム化比較試験であり、自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法 (月 1 回, 全 12 クール) を比較した。シクロホスファミドを用いず G-CSF 単独で末梢血幹細胞を分離し、CD34 陽性細胞を純化した。移植群は 36 例でシクロホスファミド群は 39 例であった。54 か月時点で幹細胞移植群では有意な皮膚硬化の改善と無再発生存の延長がみられた。シクロホスファミド使用量が少ないことや心病変・肺高血圧症の合併患者を除外していることなどによって、移植後 1 年間での死亡例はなく、治療関連死も 54 か月で 3% と少なかった。

第 III 相試験 (ASTIS)⁹²⁾ は、ヨーロッパとカナダの全 28 施設によるほぼ同様のプロトコールによる自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法 (月 1 回, 全 12 クール) のランダム化オープン比較試験で、

156 例が組み入れられた。mRSS の変化は、幹細胞移植群で-19.9、コントロール群で-8.8 と有意差がみられた ($p < 0.001$)。幹細胞移植群における 1 年以内の治療関連死は 79 例中 8 例であった。

Van Bijnen らは mRSS が 26 (治療前, $n=69$) から 6 (5 年後, $n=35$) に改善したことを報告している⁹³⁾。本邦でも自己幹細胞移植のオープン試験が行われており、11 例に自己造血幹細胞移植を行ったところ、36 週間後には mRSS が 72%まで改善し、有意な皮膚硬化の改善が得られた⁹⁴⁾。また、CD34 陽性細胞の純化を行った 11 例と非純化の 8 例を比較すると、CD34 純化群のほうが皮膚硬化に対する有効性が高かった⁹⁵⁾。

以上のように、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるが、移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、現時点では、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。なお、本治療は本症に対する保険適応はない。

また、診療アルゴリズムの改定版も作成した (図 1)。

D. 考 察

2017 年の海外の治療ガイドライン (EULAR recommendation) では、発症早期の dcSSc の皮膚硬化の治療として MTX を考慮することが推奨 (推奨度 A) されている。また、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、中等度までの皮膚硬化に対して MTX が第一選択として推薦されていることを追加記載した。

MMF についても、ランダム化二重盲検試験によって mRSS が有意に改善することが報告されており、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいても、高度の皮膚硬化においては、MMF が第一選択として推薦されている。中等度までの皮膚硬化に対しても MTX に次いで推薦されていることを追加記載した。

RTX は 2021 年から本症に対する保険適応が追加されたため、治験のデータを追加記載した。重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましいことも記載した。

抗線維化薬であるニンテダニブは、間質性肺疾患に対して適応を有する薬であることと、治験においては皮膚硬化に対する効果はみられなかったことについて解説した。血漿交換療法についても新たに行われた第 III 相試験の結果を追加記載した。

また、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるとする臨床試験を追加した。移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要があることも記載した。

E. 結 論

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目における Clinical question を改定した。文献検索とレビューを行い、エビデンスのある知見を追加し文章の改定も行った。全体会議にて意見を交換し、追加、修正をおこなった。その後、パネル会議にて合意度を出し、全員の承認を得た。

F. 健康危険情報

本研究における健康危険情報は特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

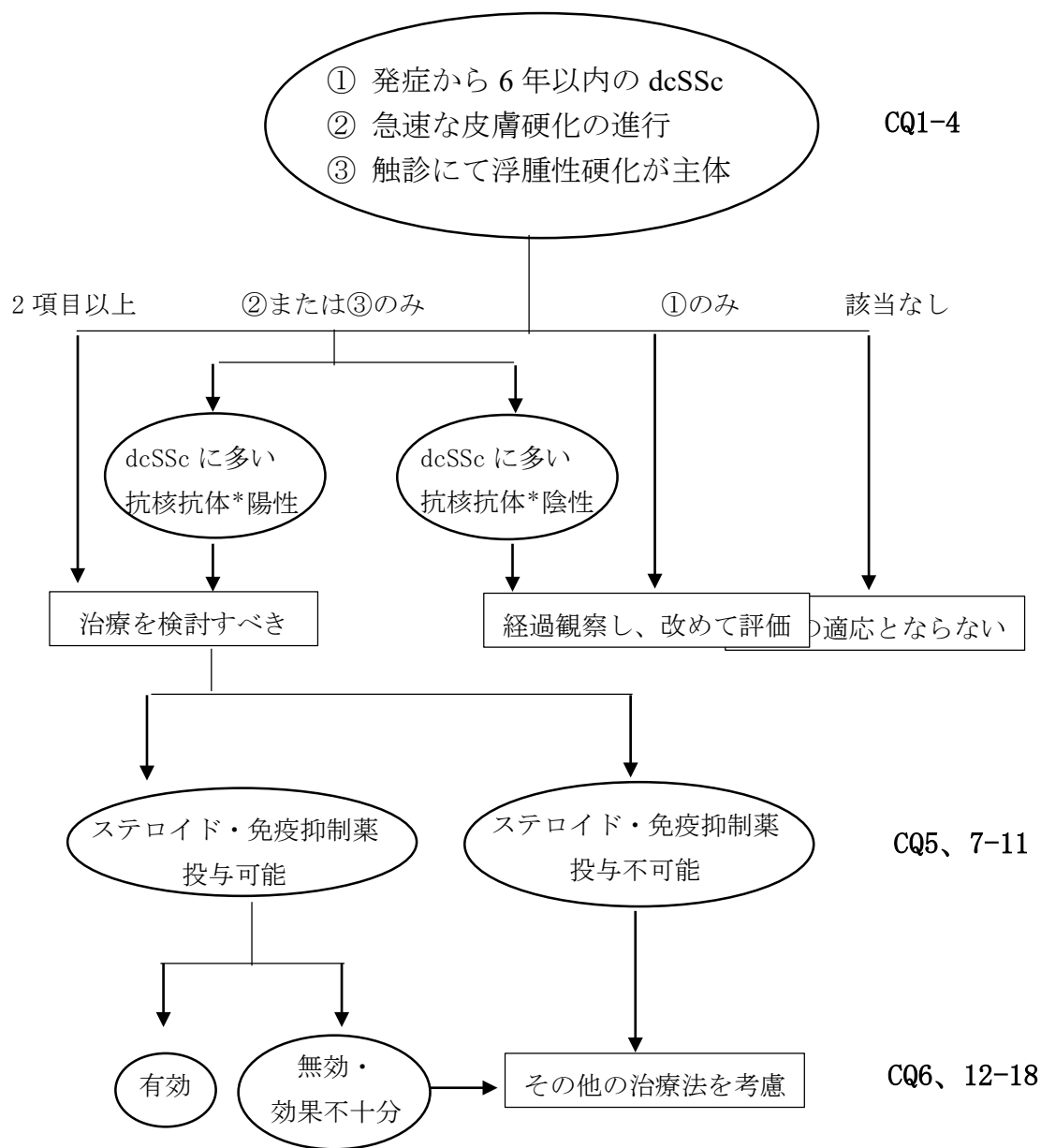
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

図1 皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体、(抗 U3RNP 抗体、保健未収載)

<文 献>

- 1) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1892-1896.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
- 3) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 84-88.
- 4) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 11-18.
- 5) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-2167.
- 6) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
- 7) Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 112-116.
- 8) Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-732.
- 9) Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, et al. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol* 1999; 26: 11-17.
- 10) Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-215.
- 11) Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 615-618.
- 12) Lafyatis R, Mantero JC, Gordon J, et al. Inhibition of β -catenin signaling in the skin rescues cutaneous adipogenesis in systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of C-82. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2473-2483.
- 13) Luftl M, Degitz K, Plewig G, Rocken M. Psoralen bath plus UV-A therapy: possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1597-1603.
- 14) Usmani N, Murphy A, Veale D, et al. Photochemotherapy for systemic sclerosis: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 608-613.
- 15) El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 148-156.
- 16) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 740-747.
- 17) Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 247-253.
- 18) Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 289-295.
- 19) Sharada B, Kumar A, Kakker R, et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994; 14: 91-94.
- 20) Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 33): S87-89.
- 21) Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966; 2: 996-999.
- 22) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 652-659.
- 23) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
- 24) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1063-1068.
- 25) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
- 26) 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: 1026-1034.

- 27) Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from the Scleroderma Lung Study I and II. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 439-444.
- 28) Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1207-1218.
- 29) van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 364-372.
- 30) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1351-1358.
- 31) Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*, 2009; 36: 323-329.
- 32) Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1327-1339.
- 33) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70: 1820-1828.
- 34) 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: 992-996.
- 35) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 90-92.
- 36) Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 865-869.
- 37) 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: 205-212.
- 38) Poormoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement—a retrospective study. *Rheumatol Int*. 2014 Dec;34(12):1691-9.
- 39) Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective openlabel study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1595-1599.
- 40) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1241-1247.
- 41) Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 84-88.
- 42) 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: 287-292.
- 43) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 442-445.
- 44) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 708-719.
- 45) Volkman ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1451-1460.
- 46) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol*, 2000; 19: 207-211.
- 47) Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 1005-1007.
- 48) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 1058-1060.
- 49) Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 977-979.
- 50) Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy

- for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2015; 42: 236-342.
- 51) Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31 (Suppl 76) : 151-156.
 - 52) Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 377-384.
 - 53) Lafyatis
 - 54) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* . 2010; 49: 271-280.
 - 55) Daoussis D, Liossis 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 (Suppl 71) : S17-22.
 - 56) 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: 193-197.
 - 57) Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2015; 44: 428-436.
 - 58) 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*, 2015; 74: 1188-1194.
 - 59) Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol* 2019; 46: 1006-1013.
 - 60) Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs) : a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatology* 2021; 3: E489-497.
 - 61) Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2010; 49: 2408-2412.
 - 62) Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2015; 54: 371-372.
 - 63) Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32: 563-571.
 - 64) Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 2630-2640.
 - 65) Denton CP, Ong VH, Xu S, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1362-1371.
 - 66) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 963-974.
 - 67) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* , 2008; 47: 735-737.
 - 68) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 94-99.
 - 69) 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: 1395-1400.
 - 70) Gordon J, Udeh U, Doobay K, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open label, extension phase, single-centre trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32 (Suppl 86) : S-189-193.
 - 71) Khanna D, Saggarr 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: 3540-3546.
 - 72) 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, singlearm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1003-1009.
 - 73) Pope J, McBain D, Petrlich L, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3547-3551.

- 74) 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: R144.
- 75) Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1138-1144.
- 76) Liakouli V, Ciaffi J, Ursini F, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in systemic sclerosis. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16: 931-942.
- 77) Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet*, 1998; 352: 1755-1756.
- 78) Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, et al. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an openlabel multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 553-557.
- 79) Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int*. 2009; 29: 769-775.
- 80) Kuhn A, Haust M, Ruland V, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1336-1345.
- 81) Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2010; 23: 1185-1194.
- 82) Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA. Potential effect of Sildenafil beyond pulmonary hypertension in a patient with diffuse systemic sclerosis and cryoglobulinemic vasculitis. *Springer Plus*, 2014; 3: 559.
- 83) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2518-2528.
- 84) Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 141-150.
- 85) Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci*. 2001; 25: 25-31.
- 86) Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double-filtration plasmapheresis for skin sclerosis in diffuse systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(10): e19301.
- 87) Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1981; 24: 1128-1136.
- 88) Zhang H, Liang J, Tang X, et al. Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 165.
- 89) 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: 577-584.
- 90) 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, randomized phase 2 trial. *Lancet*, 2011; 378: 498-506.
- 91) Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 35-47.
- 92) 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: 2490-2498.
- 93) 7van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 1084-1089.
- 94) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 944-952.
- 95) Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 30.