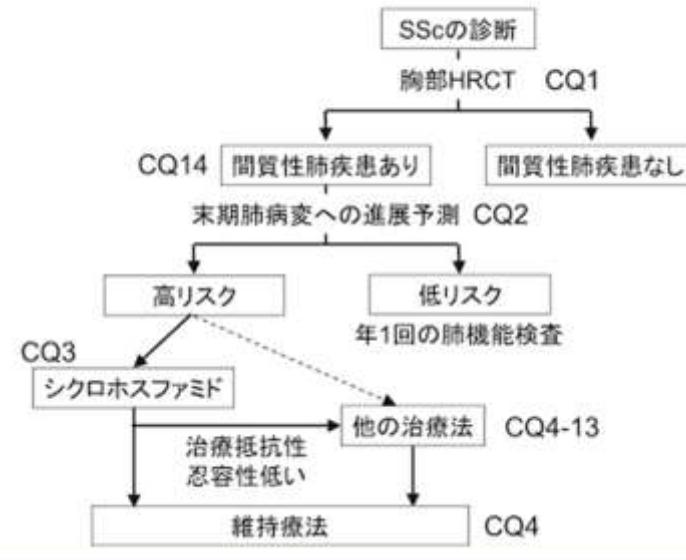


各論 SSc-ILD

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm
- SLS1 (poCY), SLS2 (poCY vs MMF), SLS3 (MMF vs MMF+Pirfenidone ピ レスパ)
- faSScinate, focuSSced (TCZ)
- SENSCIS (Nintedanib オフェブ)
- HSCT

日本皮膚科学会ガイドライン(2016)

図6 間質性肺疾患の診療アルゴリズム



推奨度	薬剤名
1A	CYC
2A	自己血幹細胞移植
2C	AZP, MMF, イマチニブ(ゲリベック), RTX
2D	Pirfenidone[ピレスパ], (Tac/CyA)
使用しないことを推奨	エンドセリン受容体阻害薬
エビデンス無し	生物学的製剤

表7 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 SSc 診断時に ILD のスクリーニングをすべきか?	1C	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。
CQ2 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は?	1C	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。
CQ3 シクロホスファミドは有用か?	1A	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。
CQ4 アザチオプリンは有用か?	2C	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。
CQ5 ミコフェノール酸モフェチルは有用か?	2C	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。
CQ6 カルシニューリン阻害薬は有用か?	2D	SSc-ILD に対してタクロリムス、シクロスボ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。
CQ7 副腎皮質ステロイドは有用か?	2D	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、バ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。
CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は有用か?	2B	SSc-ILD に対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタンを使用しないことを提案する。
CQ9 イマチニブは有用か?	2C	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。
CQ10 生物学的製剤 (TNF阻害薬、アバタセプト、トリシリズマブ) は有用か?	なし	SSc-ILD に対して TNF 阻害薬、アバタセプト、トリシリズマブの有用性は明らかでない。
CQ11 リツキシマブは有用か?	2C	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。
CQ12 ピルフェニドンは有用か?	2D	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用いることを提案する。
CQ13 自己未梢血造血幹細胞移植は有用か?	2A	CYC 抗抵抗性の SSc-ILD に対する選択肢の一つとして自己未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。
CQ14 プロトンポンプ阻害薬は有用か?	2D	SSc-ILD ではプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

BSR and BHP guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Lung fibrosis

Up to 80% of SSc patients will develop interstitial lung disease, but this may be mild and stable. Immunosuppression should be considered when extensive or progressive disease is confirmed.

Recommendations for lung fibrosis in SSc

- (i) All SSc cases should be evaluated for lung fibrosis. Treatment is determined by the extent and severity and the likelihood of progression to severe disease (I, A).
- (ii) CYC by i.v. infusion is recommended (I, A/B), and MMF may also be used as an alternative or after CYC (II, B).
- 治療対象は (mild/stableもある)
severeで進行傾向のある例.
- IVCYが1st推奨, MMFがalternative.

- 肺合併症はSScの最もcommonな死因.
- SSc-ILDの中でdsSScとlcSScは同等の頻度.
- anti-Scl70 Ab, anti-U11/U12 RNP Ab, anti-Th/To RNP AbがよりILDを起こしやすい.
- SScの80%以上でILDを認め, 約1/3に臨床的に有意な所見がある.
- 呼吸機能の悪化は発症早期におこる傾向がある (早期 : Raynaud現象以外の症状が初めて出現してから5年以内).
- Steenらのコホート研究によると, 3年で SSc患者の50%以上が%FVC<55%になる [J Rheumatol 2007;34:2230-5.].

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

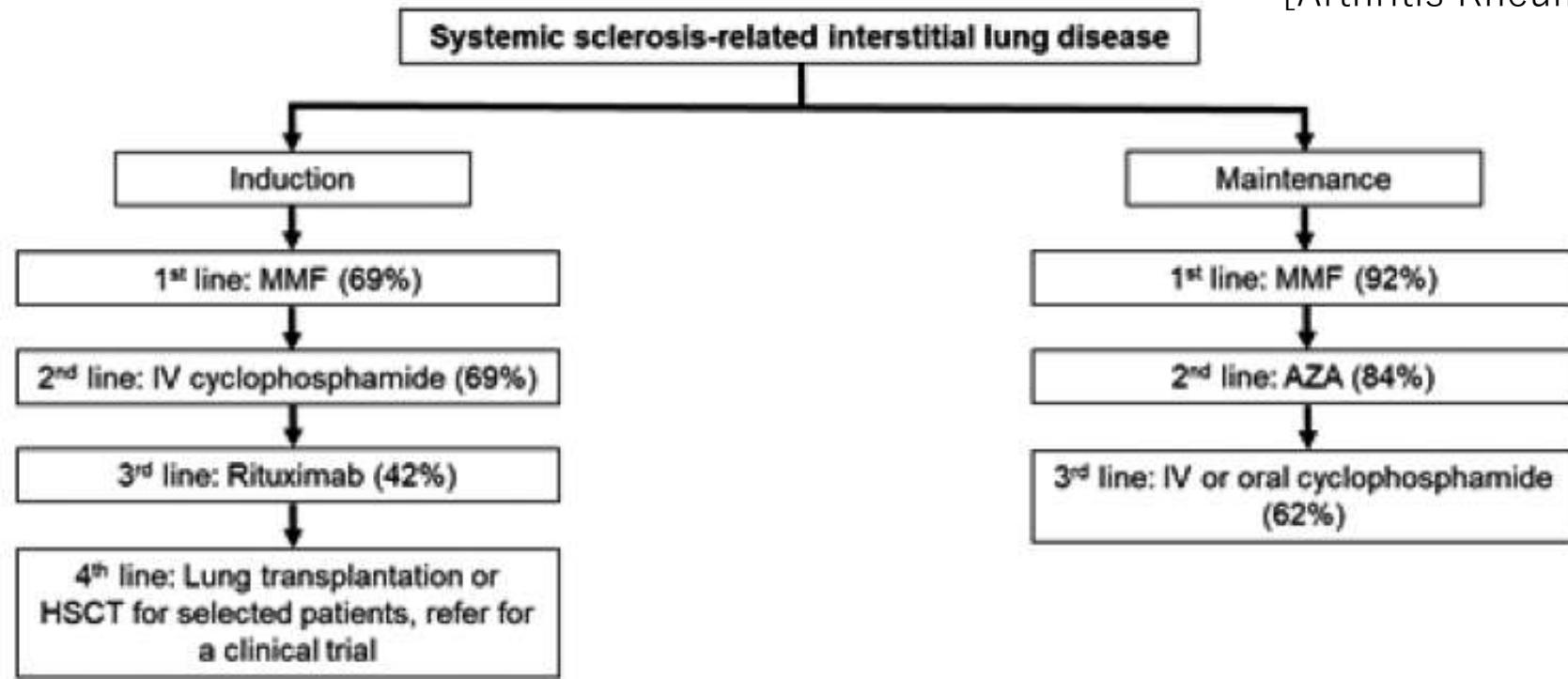
[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

IV. Skin and lung disease	Two RCTs and their re-analysis have shown that methotrexate improves skin score in early diffuse SSc. Positive effects on other organ manifestations have not been established. Methotrexate may be considered for treatment of skin manifestations of early diffuse SSc.	A	7.42
	In view of the results from two high-quality RCTs and despite its known toxicity, cyclophosphamide should be considered for treatment of SSc-ILD, in particular for patients with SSc with progressive ILD.	A	7.84
	Regarding HSCT, two RCTs have shown improvement of skin involvement and stabilisation of lung function in patients with SSc and one large RCT reports improvement in event-free survival in patients with SSc as compared with cyclophosphamide in both trials. HSCT should be considered for treatment of selected patients with rapidly progressive SSc at risk of organ failure. In view of the high risk of treatment-related side effects and of early treatment-related mortality, careful selection of patients with SSc for this kind of treatment and the experience of the medical team are of key importance.	A	8.03

- 2つのRCTの結果と副作用の観点から, CYはSSc-ILDの治療として考慮される(特に進行性ILDに対して).
- 幹細胞移植は, 2つのRCTが皮膚病変改善と呼吸機能安定を示した。1つの大規模RCTでCYと比較してevent-free survivalの改善を認めた。急速進行性ILDの選ばれた患者に幹細胞移植を考慮すべきである。治療関連有害事象と, 早期治療関連死の高リスクの観点から, 慎重な患者選択と医療チームの経験が重要である。

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]

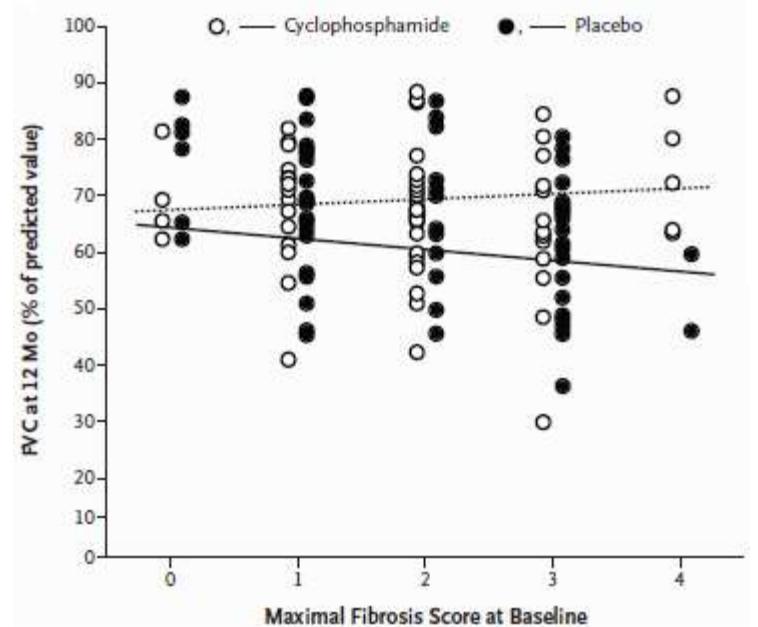
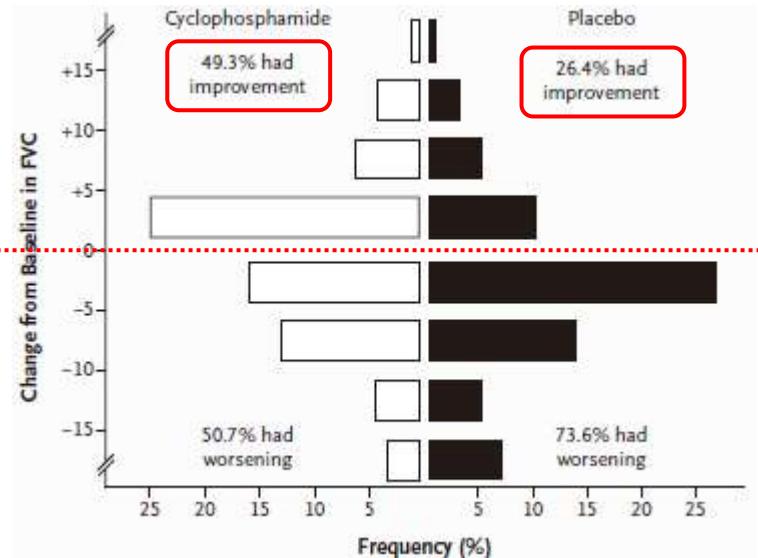


- 寛解導入: 1st MMF, 2nd IVCY, 3rd RTX, 4th HSCT/肺移植
- 維持: 1st MMF, 2nd AZA, 3rd IVCY
- GCsの使用は一般的ではない(expertの11%使用, 28% sometimes, 24% occasionally, 37% never).
- GC使用量は、ILD寛解時は41% <7.5mg, 46% 7.5~20mg, 13% >20mg.

Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease

SLS I (2006)

[N Engl J Med 2006;354:2655-66.]

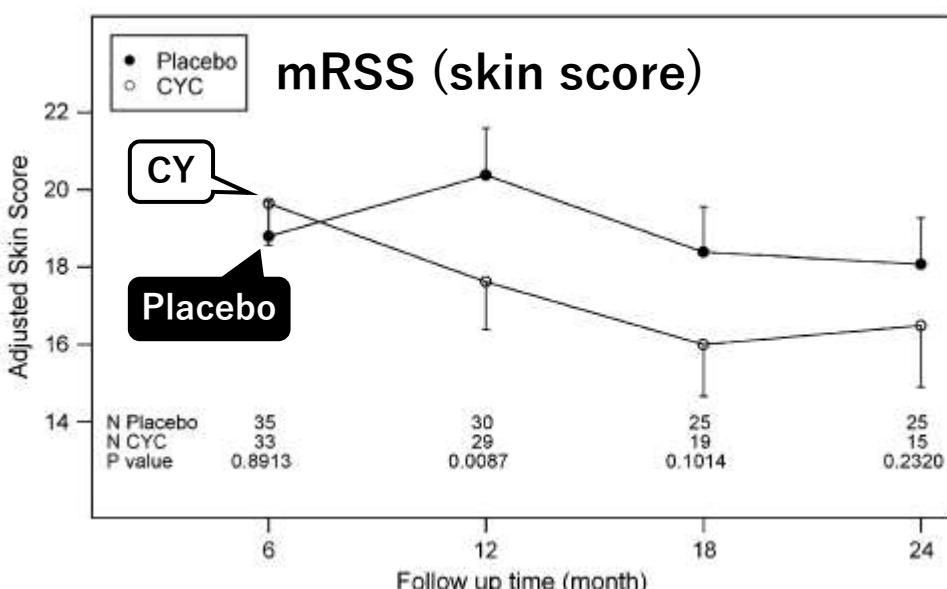
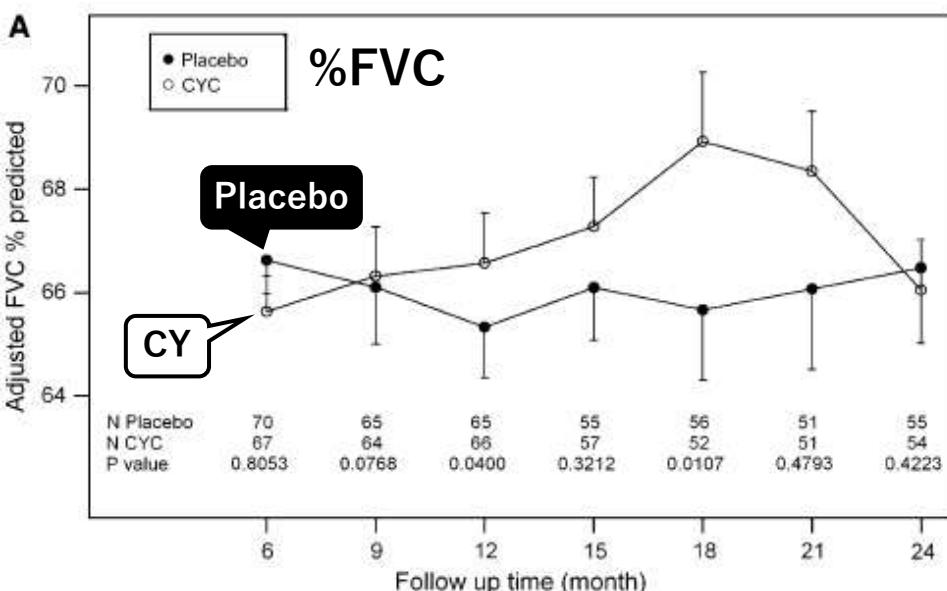


- SLS = Scleroderma Lung Study
- Double-blind, multicenter, RCT(1年観察)
- 対象: 有症状のSSc-ILD 158人
 [組入基準] dcSSc/IcSSc, BALFでactive (Neu>3% or Eos>2%) or HRCTでGGOあり. Raynaud以外のSSc症状発症して7年以内, %FVC 85%~45%, Mahler Baseline Dyspnea Index ≥ 2 , HRCTでGGOあり.
 [除外基準] %DLco<30%, PSL 10mg以上内服, 4週以上poCY歴あり, IVCY 2回以上, 6M以内の喫煙歴.
- 介入: poCY群 ($n=79$, CY(<2mg/kg/d) 1年内服), Placebo群 ($n=79$, Placebo 1年内服)
- 結果: poCY群より Placebo群が12MでFVC 2.53%低く ($p<0.03$), 24M続く (1.95%).
 SF36, skin scoreもpoCY群が良い
- poCY群の有害事象多いが有意差なし
- 結論 : CYは有意に呼吸機能/皮膚症状を改善する.

Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease

SLS I長期 (2007)

[Am J Respir Crit Care Med, 2007;176:1026-34.]

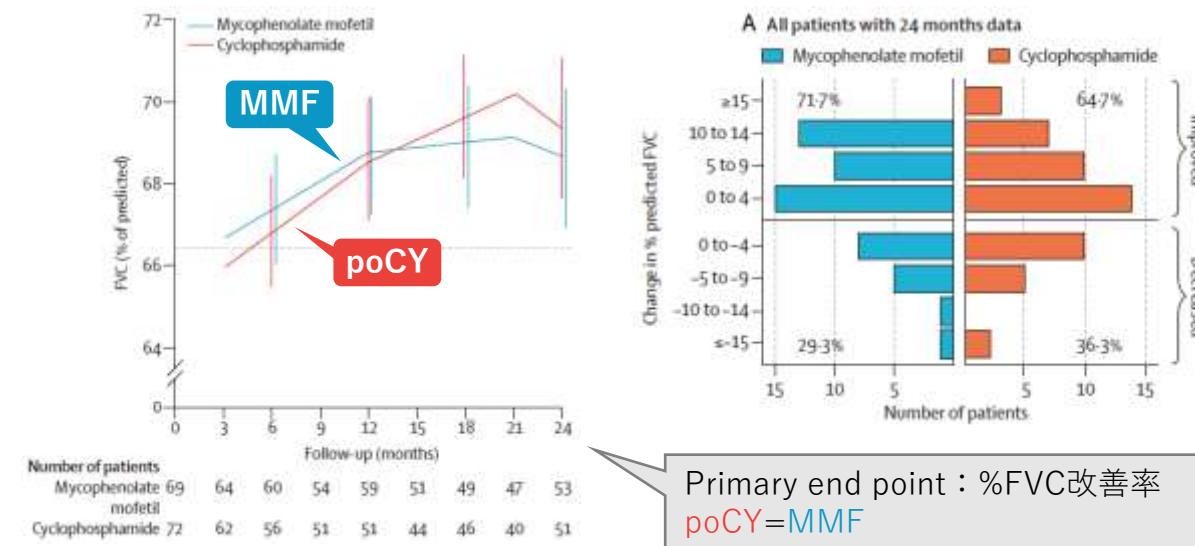


- SLS I (1年) 介入終了後1年追跡した観察研究
- 対象: 有症状のSSc-ILD 158人
- poCY群57人 [CY(<2mg/kg/d)**1年間内服**]とPlacebo群56人が24M観察可能だった.
- 結果: 呼吸機能と健康状態のCYの治療効果は**18Mまで持続するが24Mで消失する.**
- 皮膚に対するCYの治療効果は**12Mで消失する.**
- 呼吸苦症状のみ24Mも治療効果が継続.
- 結論 : **1年間のpoCYによる呼吸機能と皮膚の治療効果は中止後1年で消失しており、維持療法の必要性が示された.**

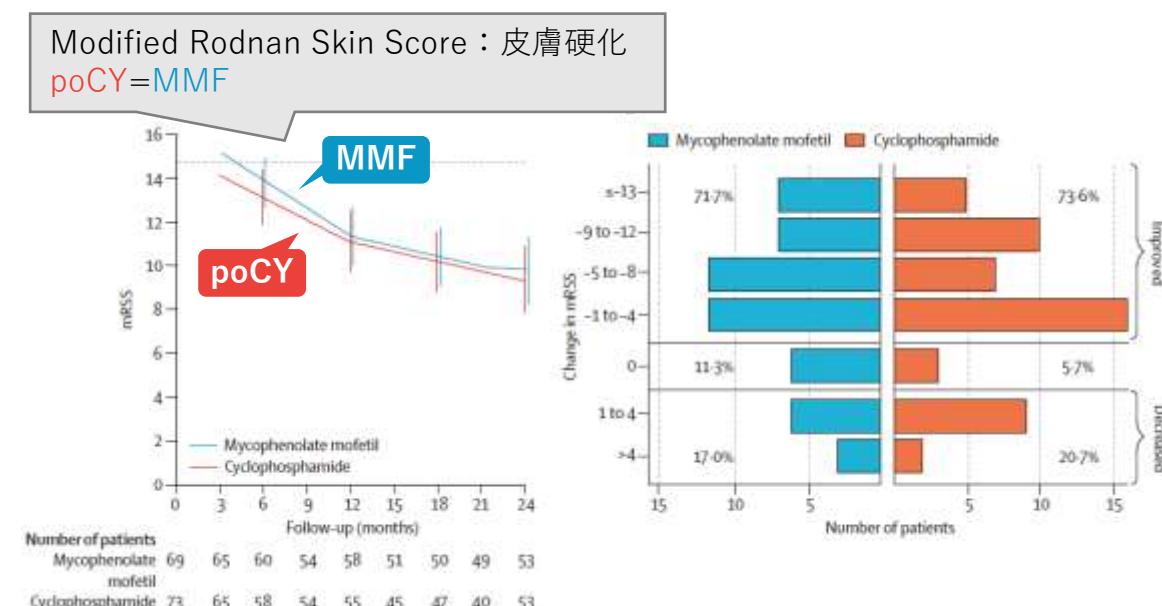
Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial

SLS II (2016)

[Lancet Respir Med. 2016;4(9):708-719.]

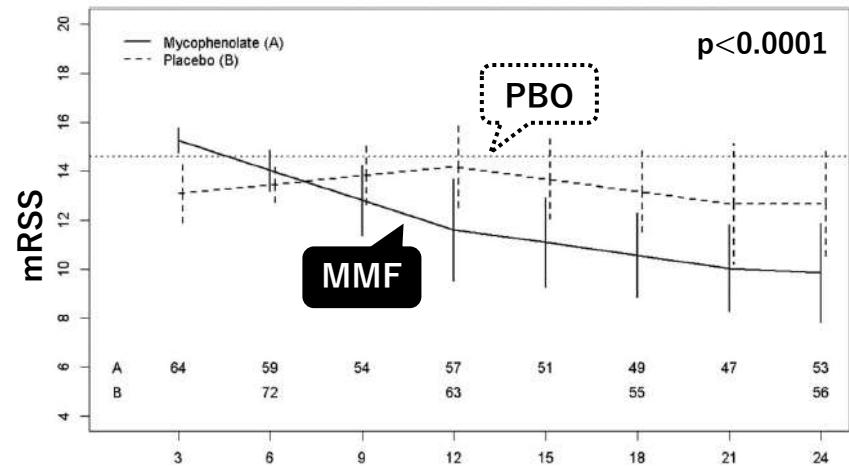
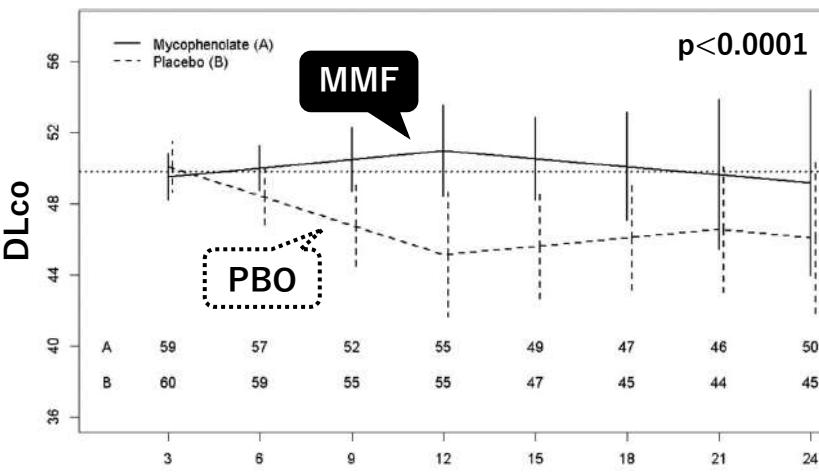
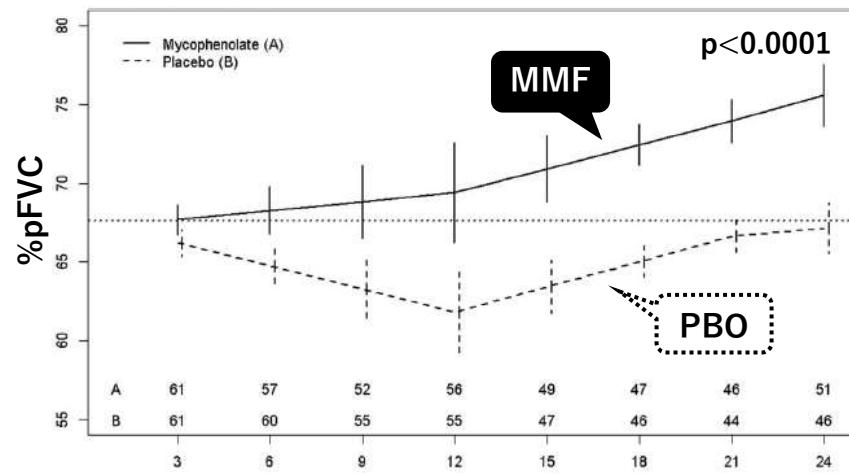


- Double-blind, multicenter, RCT(2年)
- 12MのpoCYがPCよりSSc-ILDを改善するが、その毒性が課題。1年poCYしても中断したら2年で効果消失(?)
- 対象: 有症状のSSc-ILD (dcSSc/IcSSc, %FVC 80%～45%, Mahler Baseline Dyspnea Index ≥ 2 , HRCTでGGOあり, Raynaud以外のSSc症状発症して7年以内).
- 除外基準: %FVC<45%, 1秒率65%以下, %DLco<40%, 8週以上MMF/poCY歴あり, IVCY 2回以上.
- Primary end point: MMFがpoCYより2年後%FVC有意に改善
- poCY群 (n=73, 2mg/kg***1Y**後PC***1Y**): %FVC 2.19%改善
- MMF群 (n=69, 1.5g BID***2Y**): %FVC 2.88%改善 ($p=0.24$)
- 結果: MMFとpoCYで%FVC変化有意差なし(end point未達). 各群内の治療前後比較は%FVC, Transition Dyspnea Index (TDI), mRSS(皮膚硬化)とも有意に改善. 治療効果は主に9から24ヶ月に現れる (遅い)
- MMF 5人/poCY 11人ILD悪化で死亡. 治療中止はMMF少ない
- 結論: MMFもpoCYも2年後の呼吸機能は有意に改善する. MMFはpoCYより有害事象少なく継続率高いが2年後の有効性は勝らない. MMFは継続性と有害事象の点で優れる.



SLS IとII解析 (2017)

[Arthritis Rheumatol. 2017;69(7):1451-60.]

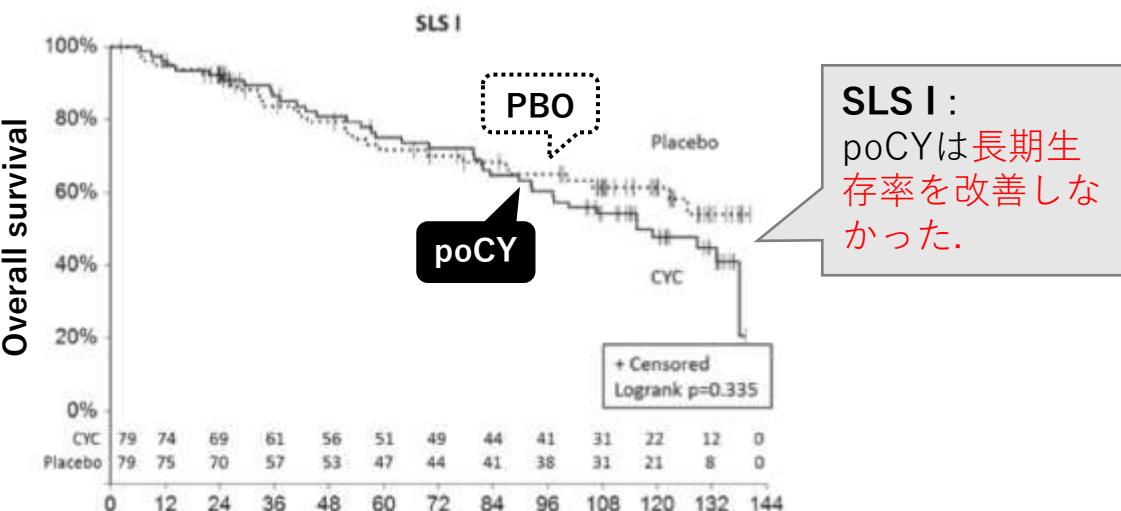


- SLS I = PBO vs poCY
- SLS II = poCY vs MMF
- PBO vs MMFの研究はないのでMMFはSSc-ILDに効果があるか?を別群を調整して解析した.
- SLS IのPBO群(n=79)とSLS IIのMMF群(n=69)を比較
- SLS II-MMF群のほうがSLS I-PBO群よりage/skin score/SScのsubtype/%VCは同様, %DLcoのみ年上で少し良い→調整.
- 結論: 2年間のMMF投与は%pFVC ($p<0.0001$), %pDLco ($p<0.0001$), mRSS ($p<0.0001$), 呼吸苦症状($p=0.0112$)を有意に改善する.

Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts

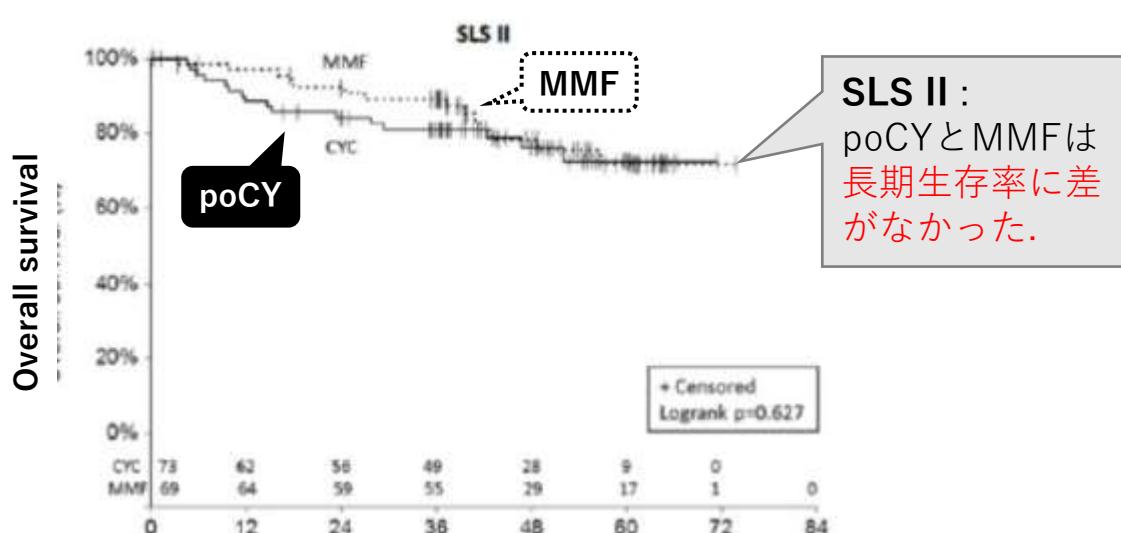
SLS IとII長期 (2019)

[Ann Rheum Dis 2019;78:122–130.]



- SLS I [PBO vs poCY 1年], SLS II [poCY 1年 vs MMF 2年]を median 8年 followし予後因子を抽出した.

- SLS I: 8年で42%死亡 [大部分SSc由来].
- SLS IでもSLS IIでも, 死亡までの期間に群間の差がなかった.
- SLS Iの死亡リスク因子: mRSSが高値, 高齢, 2年間のFVC低下, DLco低下が独立因子
- SLS IIでも同じ因子抽出
- 結論: 従来のSScの死亡リスク (Skin score, 年齢)に加えて2年間のFVCとDLco低下が優れた死亡予測因子と判明した.

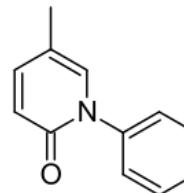


SLS II:
poCYとMMFは
長期生存率に差
がなかった.

Scleroderma Lung Study III - Combining Pirfenidone With Mycophenolate (SLSIII)

Pirfenidone=ピレスパ;抗線維化薬。

TGF- β 産生抑制作用とTNF- α 産生抑制作用がある。成長因子分泌抑制やI型・II型プロコラーゲン産生抑制等により肺の線維化を低減させる。BLM肺線維化モデルで有意に線維化抑制。光線過敏が主要副作用。CYP1A2を阻害する薬剤はPirfenidoneの毒性発現を助長し得るので併用は避ける。



- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221257>
- [MMF+Placebo] vs [MMF+Pirfenidone [ピレスパ]]
- MMF 1500mg BID
- ピレスパ 801mg TID
- Primary outcome: %FVC base to 18M (3Mごと)
- Other outcome: %DLco, mTSS, Mahler Modified Transitional Dyspnea Index (TDI)

Inclusion Criteria:

- Age \geq 18 yrs, SSc [ACR2013]
- Grade \geq 2 on the Magnitude of Task component of the Mahler Modified Dyspnea Index
- FVC-% of \leq 85% at screening
- Onset of the first non-Raynaud manifestation of SSc within the prior 84 months.
- Presence of any ground-glass opacification (GGO) on thoracic HRCT
- Repeat FVC-% at the baseline visit within 10% of the FVC-% value measured at screening.

SLS III (ongoing)

[NCT03221257]

Exclusion Criteria:

- RA/SLE/MCTD/SS等を満たす
- FVC-% of <45% at either screening or baseline.
- 1秒率 <0.65 at either screening or baseline.
- DLCOHb-% of <30% at screening or <25% at baseline.
- Txを要するPAH
- Uncontrolled CHF, unstable ischemic heart disease, 肺塞栓の既往, unstable cardiac arrhythmia requiring chronic anticoagulation.
- SSc以外の要因によるHRCT異常
- WBC<4000, Plt<12万, Hb<10
- 肝機能異常/T.bil>上限2倍
- Cr> 2.0mg/dl
- Uncontrolled GERD, アカラシア
- 妊娠, 授乳, 避妊できない妊娠可能女性
- 6ヶ月以上のpoCY/MMF/DMARDs, 3回以上のIVCY, 1回以上のRTX, 他の経静脈DMARDs
- 30日前のCY/MMF/AZA/RTX/DMARDsの使用
- Active infection, Other serious concomitant medical illness (e.g., active malignancy within the past 5 years other than surgically-removed local skin cancer such as a basal cell carcinoma), chronic debilitating illness (other than SSc), unreliability or drug abuse that might compromise the patient's participation in the trial.
- PSL>10mg 使用(30日以内)
- 喫煙 (6ヶ月以内)
- その他CYP1A2関連併用禁止薬

Randomized, Prospective, Placebo-Controlled Trial of Bosentan in Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis

BUILD-2 (2010)

[Arthritis Rheum. 2010;62:2101-8.]

Table 3. Summary of treatment effects in the all-treated set of patients*

End point	Bosentan (n = 71)	Placebo (n = 81)	Placebo-controlled treatment effect
Change in 6MWD Median (95% CI), meters	+16 (-2, 21)	+13 (3, 26)	-8 (-27, 9) 0.404†
P			
Worsening PFT scores No. (%) [95% CI]	16 (22.5) [13.5, 34.0]	20 (25.6) [16.5, 36.8]	0.88 (0.50, 1.56) 0.705‡
P			
Improved PFT scores No. (%) [95% CI]	6 (8.5) [3.2, 17.5]	11 (14.1) [7.3, 23.8]	0.6 (0.23, 1.54) 0.313‡
P			

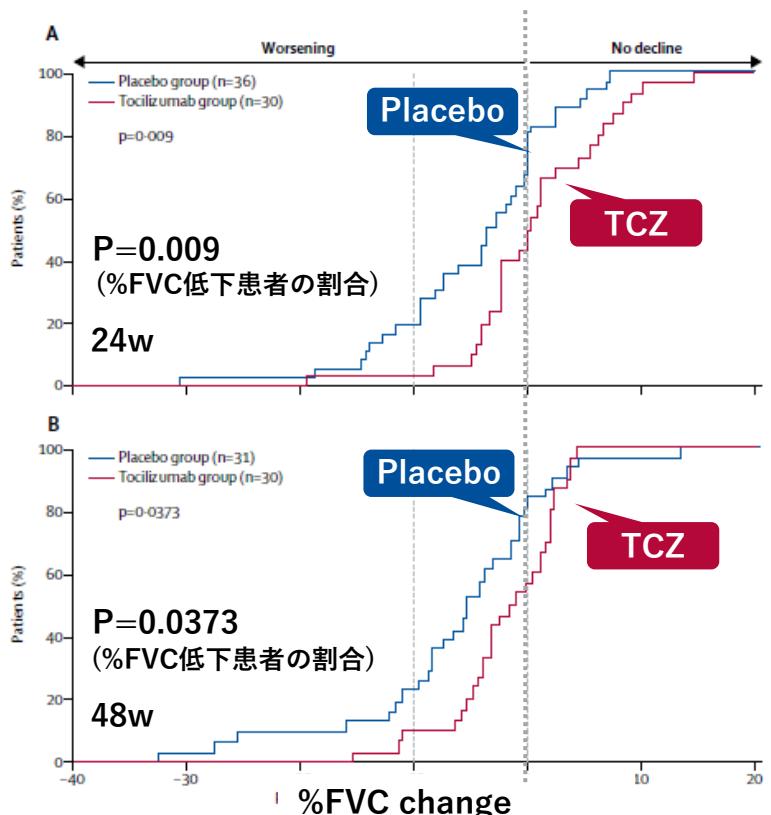
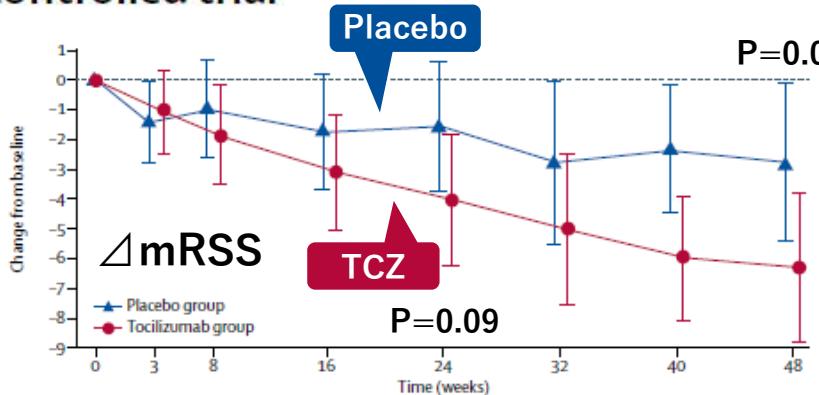
- Double-blind, multicenter, RCT(12M)
- 対象: 活動性/進行性SSc-ILD (dcSSc or lcSSc, PAH除外).

- 条件: %DLco<80%, 6MWT 150-500m or 6MWT>500mだがSpO₂ 4%以上低下.
SSc発症3年未満, 発症3年以上の場合active sign $\geq 2/4$. [1)呼吸苦悪化, 2)PFT悪化(FVC>7% and/or DLco>10%), 3)HRCTでILD(5%全体or 15%葉), 4)BALでNeu>5% or Eos>4%]
- 介入: Bosentan群 (n=77, 62.5mg BID→4wで 125mg BIDに增量), Placebo群 (n=86)
- Primary end point: 6MWTの12M後の改善
- Secondary end point: 死亡までの時間とPFT
- 結果: Bosentan群とPlacebo群で12M後の6MWT有意差なし. 死亡者なし. DLcoとFVC有意差なし(PFT悪化 Bosentan群 22.5%, Placebo群 25.6%).

Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial

faSScinate (2016)

[Lancet. 2016;387(10038):2630-40.]

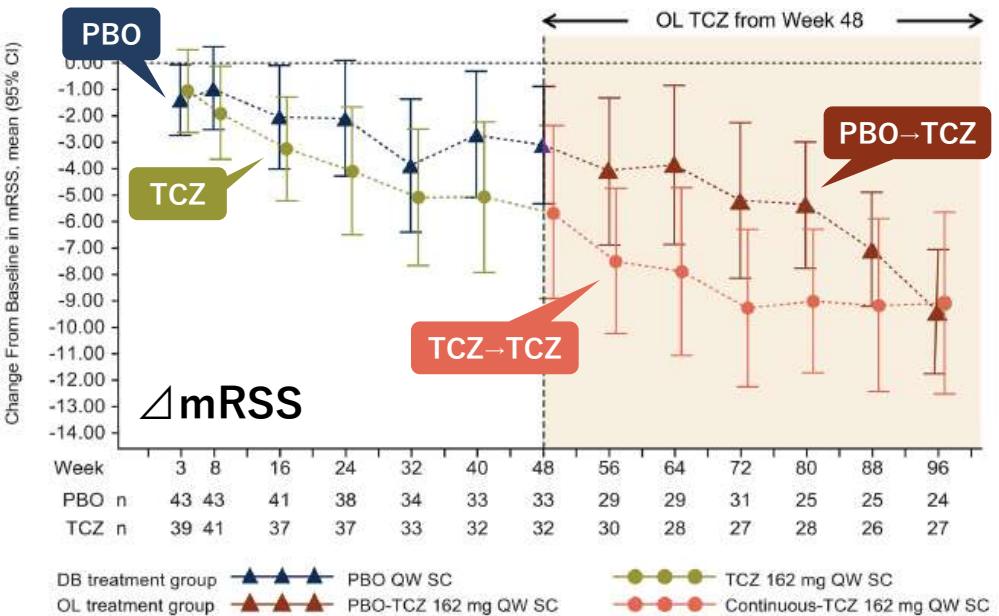


- 背景: IL-6はB細胞Th17分化/fibroblast→myoblast(細胞外matrix産生)に働く。SSc血清/皮膚IL6発現↑。線維化とIL6の関連は未解明。
 - CD14⁺MΦ mRNAがSSc病像と関連, M2MΦがfibrosis促進
 - BLMマウスのILDをTCZが改善
 - IL6関連gene (ENPP2, COMP, CLL18)とfibrosisの関連
- Double-blind, multicenter, RCT(2年), phase2
- 対象: 進行性のSSc患者 (dcSSc/IcSSc, non-RP症状発症5年以内で mRSS 15-40, かつ1-6M以内でmRSS 3以上増加 or 診断<1年)
- 介入: TCZ群 (n=43, 162mg/週sc), Placebo群 (n=44).
- Primary end point: mRSSの改善 (24w後)
- Secondary end point: %FVC変化, 症状など
- 結果: mRSS; TCZ -3.92 to Placebo -1.22 (24w, p=0.09), TCZ -6.33 to Placebo -2.77 (48w, p=0.0579)と**有意差なし**。
- FVC(mL)は24w有意差あるが**48w有意差なし**(24w p=0.0368, 48w p=0.0990)。%FVC低下患者の割合は有意差あり(24w p=0.009, 48w p=0.03)。
- TCZで重症感染症多い。1名死亡。Serum CCL18は有意に低下。
- 結論: TCZの皮膚硬化改善は24wで有意差ない[改善の傾向はあり]。
- TCZでFVC低下がより軽い傾向は認めPhase 3を企画する。

Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate)

faSScinate (2018)

[Ann Rheum Dis 2018;77:212–220.]



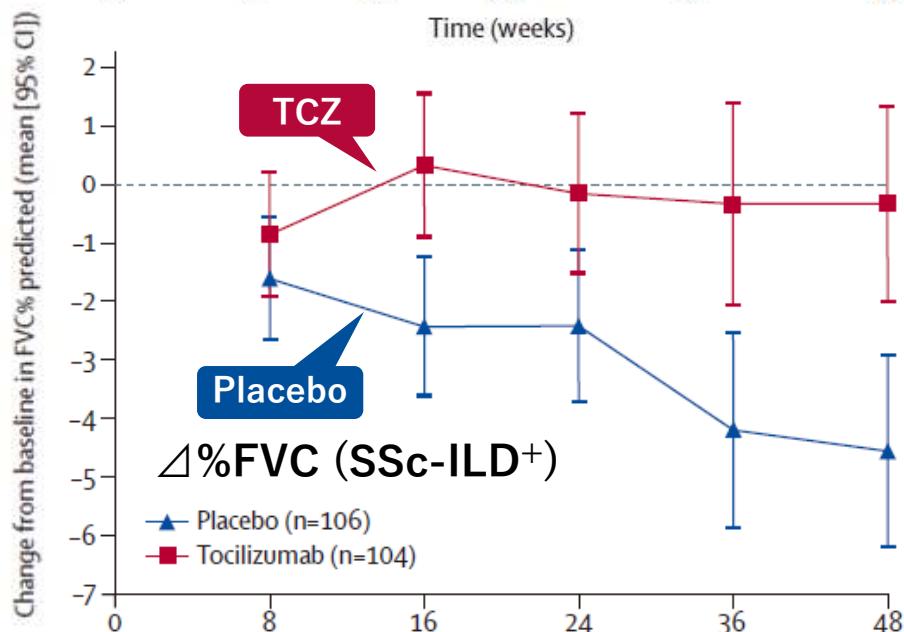
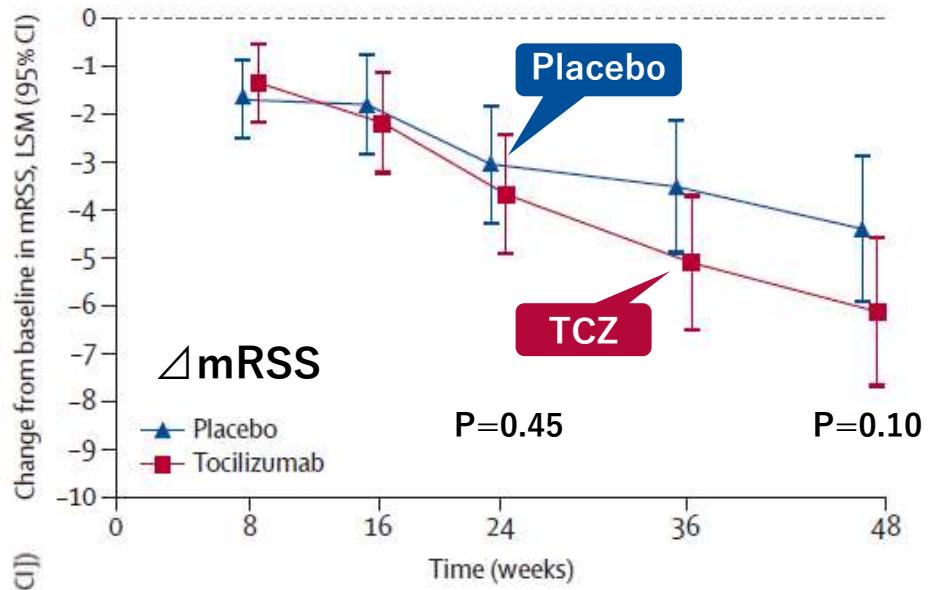
- fascinate (phase 2, 2年)のOpen-label後 (4年後)
- TCZ48週→TCZ48週 or Placebo48週→TCZ48週 162mg/w[sc]
- 対象: 有症状のSSc患者 (dcSSc/IcSSc, non-RP症状発症5年以内でmRSS 15-40, 1-6M以内でmRSS3以上増加もしくは診断1年以内)
- End point: mRSSの改善(baseと96w), %pFVC 变化(96w)
- mRSS: PBO→TCZ群(n24): -3.1(48w), -9.4(96w).
TCZ→TCZ群(n27): -5.6(48w), -9.1(96w)
- %pFVC: 何等かの低下は96wで42%のPt(PBO-TCZ) vs 46%のPt (TCZ), 10%以上低下した人がいなかった.
- 重症感染 10.9/100人年(PBO), 34.8/100人年(TCZ) [0-48w]
Open期 19.6/100人年(PBO-TCZ), 0/100人年(TCZ)
- 結論: **TCZによる皮膚硬化改善はOpen-label投与(PBO-TCZ)でも示された.** TCZ-TCZではmRSS改善は-48, -96wで持続的に示された. 重症感染はTCZでみられる.
- TCZによるFVC安定化が示されたが, %FVCが10%>変化したPtがおらず比較が難しい.** 対象患者にILDが悪い患者が少ないためか? [primary end pointが皮膚mRSS変化だったので]

	Weeks 0-48 (DB)		Weeks 48-96 (OL)	
	PBO QW SC (n = 24)	TCZ 162 mg QW SC (n = 26)	PBO-TCZ 162 mg QW SC (n = 24)	Continuous-TCZ 162 mg QW SC (n = 26)
%pFVC change from baseline, n (%) [95% CI]				
Absolute decrease >0	20 (83) [63, 95]	14 (54) [33, 73]	10 (42) [22, 63]	12 (46) [27, 67]
Absolute decrease >10%	3 (13) [3, 32]	1 (4) [0, 20]	0 (0) [0, 14]	0 (0) [0, 13]

Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

focuSSced (2020)

[Lancet Respir Med. 2020;8:963-974.]

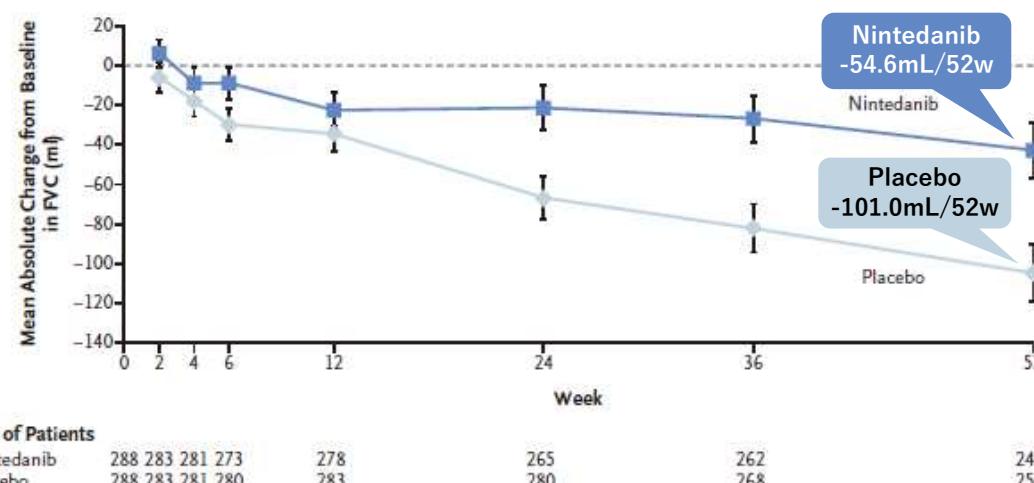
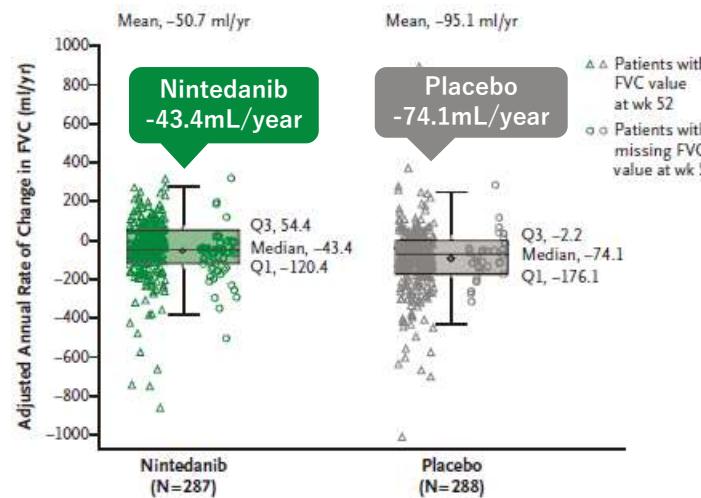
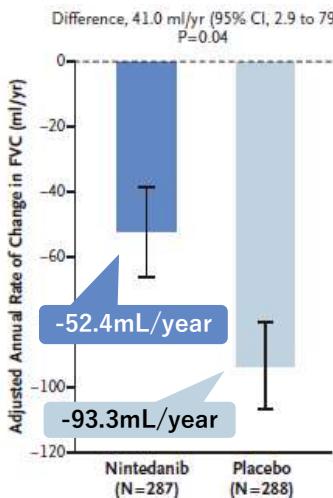
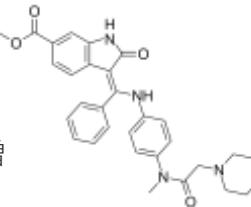


- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study (Phase 3).
- 対象: 発症5年以下でmRSS 10-35のdcSSc患者210人。
 $\text{CRP} \geq 6\text{mg/L}$ or $\text{ESR} \geq 28\text{mm/h}$ or $\text{Plt} \geq 330 * 10^9/\text{L}$
65%にSSc-ILDを認める。
- 介入: TCZ群 ($n=106$, 162mg/週sc), Placebo群 ($n=106$), 48週後にopen-labelとなり両群ともTCZ投与。ランダム化時にbaseline IL-6 (cut off 10pg/ml)で群間調整。
- Primary end point: baselineから48wの Δ mRSS
- Secondary end point: 48wの%FVC, 増悪までの期間, PRO
- 結果: LSM in mRSS: TCZ -6.1, PBO -4.4 ($p=0.10$),
 - %FVC difference in LMS 4.2 ($p=0.0002$)
 - 増悪までの期間のHR 0.63 (nominal $p=0.08$)
 - PROに有意差なし
 - 有害事象は感染症が多い
- 結論: Primary end point (mRSS)は達成せず。
- %FVCに関する結果は、発症早期で炎症があるSSc-ILDに対するTCZの有用性を示唆するかもしれない。

Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Nintedanib=オフェブ；チロシンキナーゼ阻害薬。

VEGFR 1-3/FGFR 1-3/PDGFR α ・ β に結合し活性化を阻害。肺胞上皮細胞は上皮間葉転換を経て線維芽細胞や筋線維芽細胞へ分化するがオフェブはPDGF/FGF/VEGF刺激による肺線維芽細胞の増殖/遊走とTGF- β 2が誘導する線維芽細胞の形質転換を抑制する



SENCIS (2019)

[N Engl J Med 2019;380:2518-28.]

- Double-blind, multicenter, RCT(52w)
- 対象: 有症状のSSc-ILD患者 (dcSSc/IcSSc, Raynaud以外のSSc症状発症して7年以内, HRCTで10%以上に線維化あり, %VCが40%以上, %DLco 30-89%. PSL <10mgやMMF 6M固定量なら参加可能).
- 参加群: dcSSc 51.9%/IcSSc 48.1%, MMF 48.4%で使用, 平均%FVC 72.5%, %DLco 53%. 肺野36%でHRCT線維化像.
- Primary end point: FVC減少/52w
- Nintedanib群 (n=287, 150mg BID 52w): FVC -52.4 mL/ year (p=0.04)
- Placebo群(n=288, 52w): FVC -93.3 mL/year
- Secondary end point: mRSS(皮膚硬化), SGRQ 52w. これは両者で有意差なし.
- 有害事象: 下痢が75.5%で出現
- 結論: NintedanibはFVC低下を軽減させる(年間FVC 40mL程度)が, その他の臨床症状は改善しない. IPFと同率で下痢副作用あり.

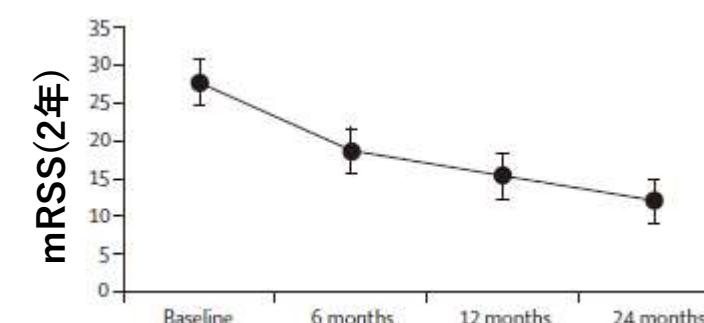
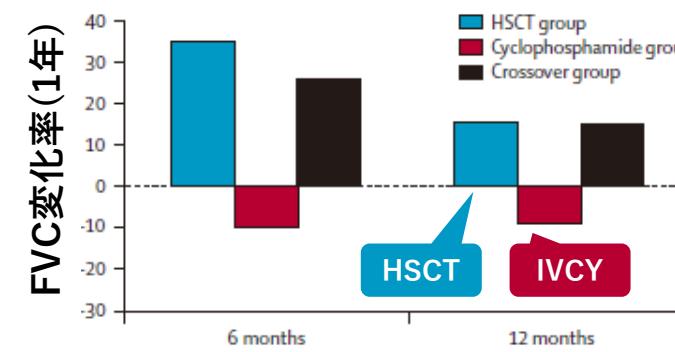
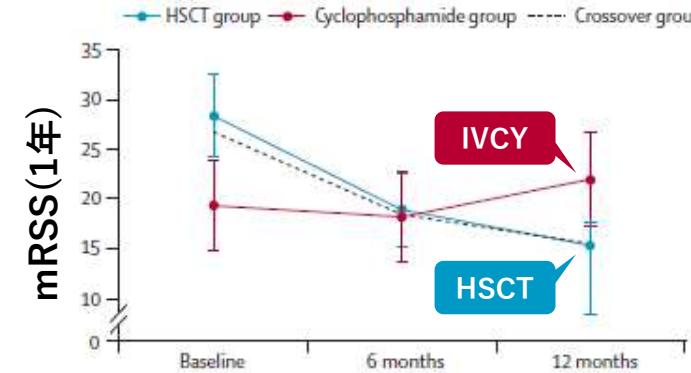
Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial

HSCT=haemopoietic stem-cell transplantation

ASSIST (2011)

[Lancet 2011;378:498–506.]

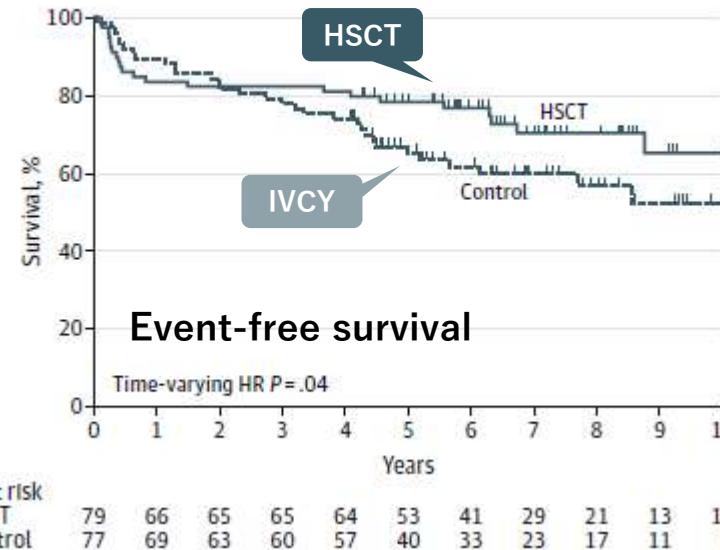
Non-myeloablative HSCT RCT



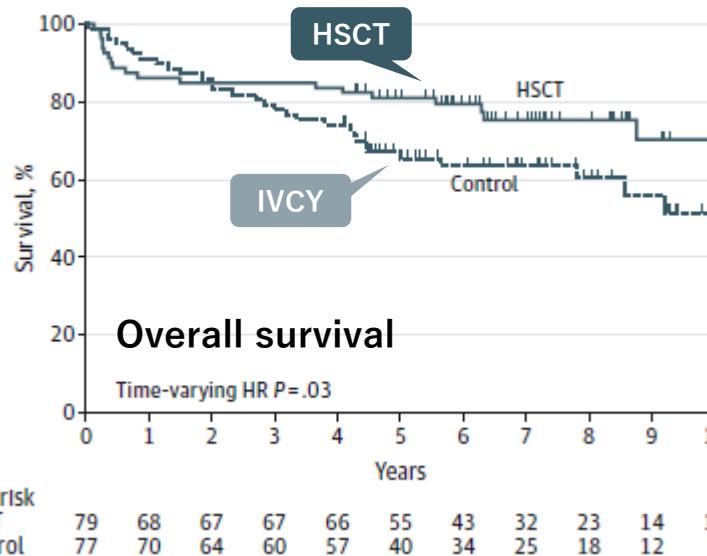
- Open-label, randomized, controlled phase 2 trial, single center (12M)
- 以前のnon-randomized studyでHSCTは肺機能と皮膚を改善するもTx関連死が高すぎたので、移植前non-myeloablative HSCTでRCTを行うこととした。
- 対象: 60歳未満のdcSSc, mRSS>14かつ内臓障害有, もしくはmRSS<14だが肺機能障害有り。
- 介入: 1:1ランダム化
- HSCT群(n10): IVCY 200mg/kg, 6.5mg/kg ATG(rabbit antithymocyte globulin)
- Control群(n9): IVCY 1000mg/m²を月1回6ヶ月. 12Mで悪化[mRSS>25% or FVC<90%]時はHSCTに変更。
- Primary end point: 12M後の改善(mRSS>25%改善 or FVC>10%改善)
- 結果: HSCT 0/10悪化なし. Control 8/9悪化し[p=0.0001], 7人HSCTに変更. HSCTの2年後followでもmRSS改善 (p<0.0001)とFVC改善(p<0.03)維持された。
- 結論: Non-myeloablative autologous HSCTはSScの皮膚と肺を改善し効果は2年は持続する。

HSCT=haemopoietic stem-cell transplantation

A Event-free survival



B Overall survival



ASTIS (2014)

[JAMA 2014;311:2490-8.]

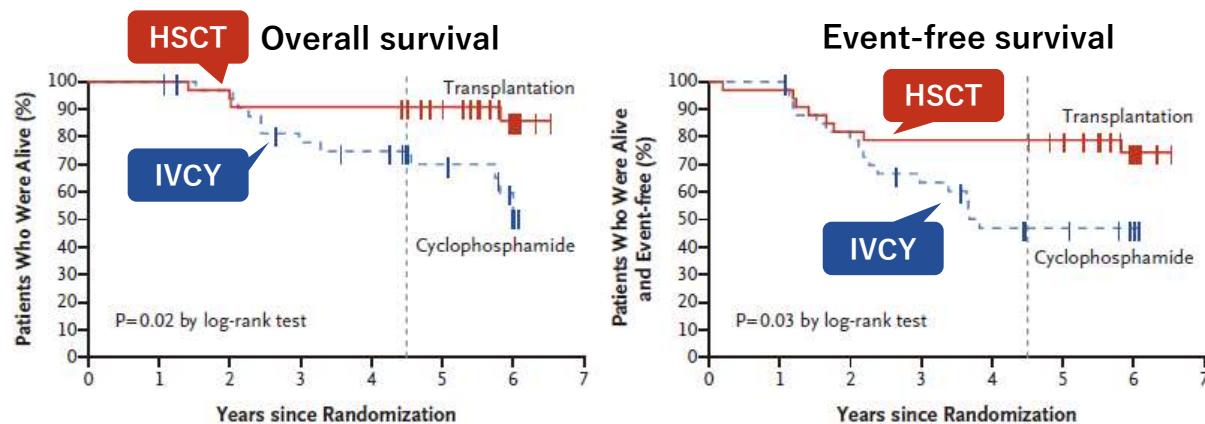
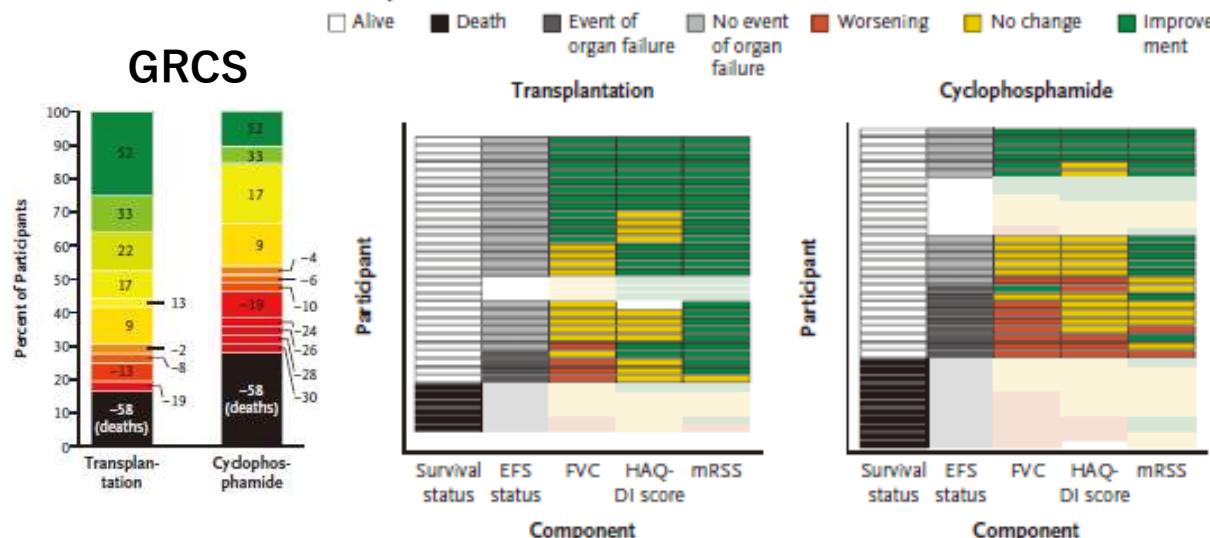
Non-myeloablative HSCT RCT

- Open-label, randomized (1:1), controlled phase 3 trial, multi center (10Y)
- 対象: dcSSc早期患者156人. [発症<4年, 最小mRSS 15/51, 肺腎心合併症+]. IVCY歴はtotal 5gまで許容. poCYは2mg/kg 3M以内. 重症(mPAP>50)は除外.
- HSCT群(**n79**): PBSCT= harvest後, IVCY 200mg/kg total (4日以上)+ 7.5mg/kg rbATG total(3日)+ mPSL 1mg/kg → CD34⁺ stem cell (>2x10⁶/kg).
- IVCY(Control)群(**n77**): IVCY 750mg/m²/M, 12月連續
- Primary end point: Event-free survival
- 結果 : HSCT群(**n79**): 22 event(19死亡)/total年, IVCY群(**n77**): 31event(23死亡)/total年
- HSCTは1年後のeventはIVCYより多いが2/4年後ではHSCTの方がevent少ない [2Y hazard ratio 0.35, 4Y 0.34]
- 結論: 早期dcSScでは**HSCT**は1年後eventは多いものの**long term**では有意にevent-freeにする.

Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma

GRCS: global rank composite scores

HSCT: hematopoietic stem-cell transplantation



SCOT (2018)

[N Engl J Med 2018;378(1):35-47.]

Myeloablative HSCT RCT

- Open-label, randomized, controlled phase 2 trial, single center (4.5年観察)
- 過去の2RCT(Non-myeloablative)は有用だったが有効性持続と安全性への懸念があり現実的に広がらない→ **Ablative HSCT** (Total-body irradiation 後の移植)
- 対象: 18-69歳のSSc, ILDあり(%FVC<70% or %DLco<70%). 腎病変ありも含む. %FVC<45%や%DLco<40%, LVEF<50%は除外.
- HSCT群(n36): PBSCT= harvest後, 800cGy照射, CY 120mg/kg + 90mg/kg equine ATG→ CD34⁺ stem cell (5.6×10^6 /kg).
- IVCY群(n39): IVCY 500mg/m²を月1回12回投与, mesna 750mg/m²を併用.
- Primary end point: 54M(4.5Y)後のGRCS[総合スコア], event-free survival, FVC, HAQ, mRSSなど
- 結果: GRCSはHSCTが有意に良い($p=0.001$), Event-free survival (74 vs 47%), Overall survival (85 vs 51%)も有意に良い. DMARDs追加率もHSCTが低い (9 vs 44%).
- 治療関連死: IVCYは0, HSCTは54Mで3%, 72Mで6%
- 結論: **Myeloablative autologous HSCTはSScのsurvivalを改善する**. 治療関連死とDMARDs導入率はnon-myeloablative HSCTより低い.