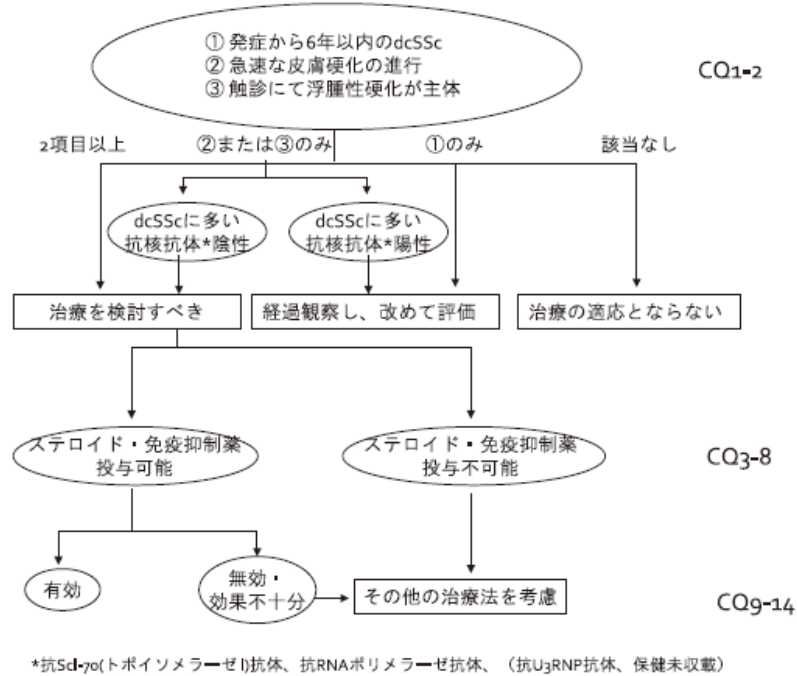


各論 SSc-皮膚

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm
- mRSS

日本皮膚科学会ガイドライン(2016)

図5 皮膚硬化の診療アルゴリズム



- 以下の2項目以上を満たす例を治療対象とする。
 - 皮膚硬化出現6年以内のdcSSc
 - 急速な皮膚硬化の進行(数カ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行)
 - 触診にて浮腫性硬化が主体
- 治療: PSL, MTX, MMF, CY, CyA, Tac, AZA, TCZ
- 使わないことを推奨: D-PC, イマチニブ(グリーベック), MINO
- HSCTは有用だが慎重に

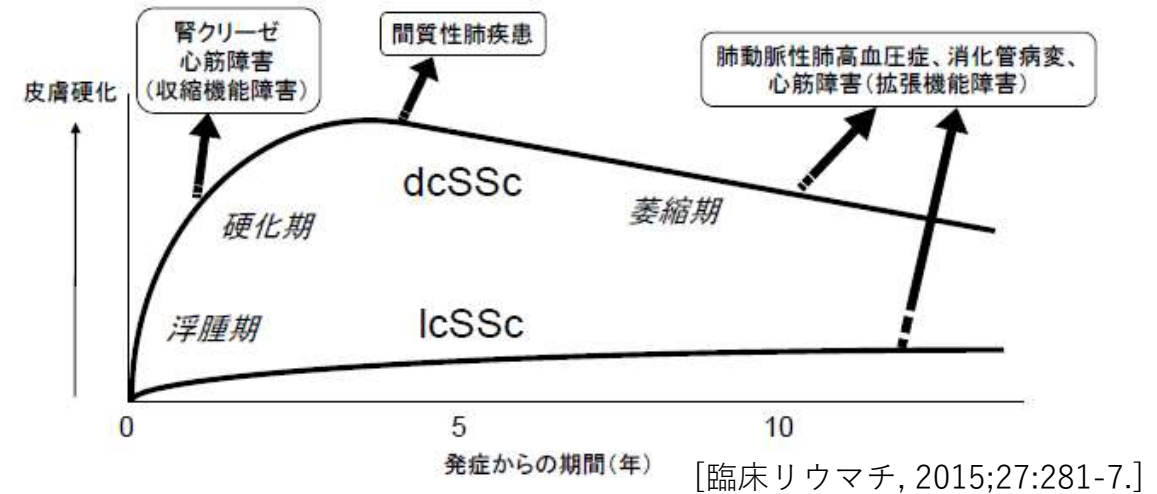
表6 Clinical Questionのまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か?	1B	mRSSは皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。
CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか?	2D	①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行(数カ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行)が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきと提案する。強皮症特異抗核抗体も参考にする。
CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か?	2C	副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用であり、投与することを提案する。
CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか?	1C	副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。
CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か?	2B	D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。
CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か?	2A	シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の1つとして考慮することを提案する。
CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か?	2D	メトトレキサート(MTX)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。
CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	シクロスポリン: 2C, タクロリムス: 2C, MMF: 2C, アザチオプリン: 2D	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1つとして提案する。
CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か?	2B	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ながら投与することを提案する。
CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	1A, TNF阻害薬: なし, トシリズマブ: なし, IFNγ: なし, IVIG: なし	IFNαは使用しないことを推奨する。TNF阻害薬、トシリズマブ、IFNγ、IVIGの有用性は明らかでない。
CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か?	2A	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。
CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	ミノサイクリン: 1A, トラニラスト: なし, ボセンタン: なし, シルデナフィル: なし	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推奨する。トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。
CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か?	2A	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。
CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か?	2C	長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

亜分類と皮膚硬化

- SSc の皮膚硬化は浮腫期，硬化期，萎縮期という経過をとる．
- dcSSc：四肢近位（上腕，大腿）または体幹に硬化が及ぶ
- lcSSc：四肢遠位（前腕，下腿まで）および顔面に硬化が限局

- dcSScでは，発症6年以内に皮膚硬化が進行し，肺/消化管/腎/心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行．
- 重篤な皮膚硬化の70％が発症3年以内に生じ，6年以降の皮膚硬化の再増悪は稀．



- lcSScでは長期間（数年～数十年）のRaynaud現象の後に緩徐に皮膚硬化．
- dcSScの進行した皮膚硬化は治療の対象となり，lcSSc の皮膚硬化は積極的な治療の対象とはならない（進行急速の場合は検討）．

modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)

[J Rheumatol, 1993;20:1892-6]

- 身体を17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）に分けて評価.
- 皮膚を両拇指で挟み, 皮膚の厚さと下床との可動性を評価.
- 皮膚硬化を4段階で評価 (0: 正常, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度).
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, その中間を2とする. 総計 0~51.
- 手指: PIP 関節とMP 関節の間の指背で評価.
- 前腕・上腕: 屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価.
- 顔: 前額部ではなく頬部（頬骨弓から下顎の間）で評価.
- 前胸部: 坐位で, 胸骨上端から下端まで, 胸を含めて評価.
- 腹部: 背臥位で, 胸骨下端から骨盤上縁までを評価.
- 大腿・下腿・足背: 背臥位で膝を立てた状態で評価.
- 欧米mRSS (Medsger) : 0: normal, 1~14: mild, 15~29: moderate, 30~39: severe, 40≧ end-stage.
- 厚労省研究班: 0: normal, 1~9: mild, 10~19: moderate, 20~29: severe, 30≧ very severe.

(右)					(左)				
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
					顔	0	1	2	3
					前胸部	0	1	2	3
					腹部	0	1	2	3
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3
合計 (m-Rodnan TSS) _____					検者名 _____				

[強皮症研究会議ホームページより]

皮膚硬化	
mRSS	
0 (normal)	0
1 (mild)	1~9
2 (moderate)	10~19
3 (severe)	20~29
4 (very severe)	>30

[日本皮膚科学会ガイドライン, 2016]

二段階つまみ法による皮膚硬化スコア

- 従来から行われている二段階つまみ法(two-step pinching method)をもとにしたおおよその基準

1: Large pinchもとれるが厚い

2: Small pinchだけとれない

3: Large pinchもSmall pinchもとれない

	皮膚硬化	大きくつまみ上げる	小さくつまみあげる	大きくつまみ上げた時の皮膚の厚み
0	なし	できる	できる	厚くない
1	軽度	できる	できる	厚い
2	中等度	できる	できない	さらに厚い
3	高度	できない	できない	-

[強皮症研究会議ホームページより]

スコア1

大きくも小さくもつまみ上げられるが、大きくつまみあげた時の皮膚が厚い



スコア2

大きいつまみ上げができる

小さいつまみ上げができない



スコア3

大きいつまみ上げができない

小さいつまみ上げができない



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

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Skin manifestations

Management of skin disease is an intrinsic aspect of management of SSc. Pruritus is common and particularly troublesome in early stage dcSSc and becomes less intrusive once the disease plateaus. Cutaneous telangiectasia may be widespread, especially over the hands and face, and may present as a major cosmetic problem [31, 32]. Immunosuppression that aims to modify the disease is also likely to impact on skin involvement, but it is also important to consider the evidence-based management for cutaneous manifestations of SSc per se. The evidence base and treatment options for individual skin manifestations are outlined below.

Recommendations for skin manifestations in SSc

- (i) Practical approaches, in particular maintaining adequately moisturized skin, are essential, especially with moisturizers that are lanolin based. It is strongly recommended to avoid frequent bathing with harsh deodorant soaps, and non-soap cleansers should be used where possible (III, C). Final consensus 100%.
- (ii) Antihistamines are often used for itch (III, C). Final consensus 90%.
- (iii) Current treatment options for telangiectasia include skin camouflage and laser or intense pulsed light therapy (III, C) [33, 34]. Final consensus 100%.

- 掻痒はdcSSc早期で多いがplateausになると改善傾向になる
- 皮膚毛細血管拡張は特に手と顔に多い
- Recommendation
 - i. Practicalには十分な保湿（特にラノリンbase）。石鹸での頻回の洗浄は避けnon-soap cleanserを用いる.
 - ii. かゆみに対しては抗ヒスタミン剤
 - iii. 皮膚毛細血管拡張はレーザーか光線療法

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

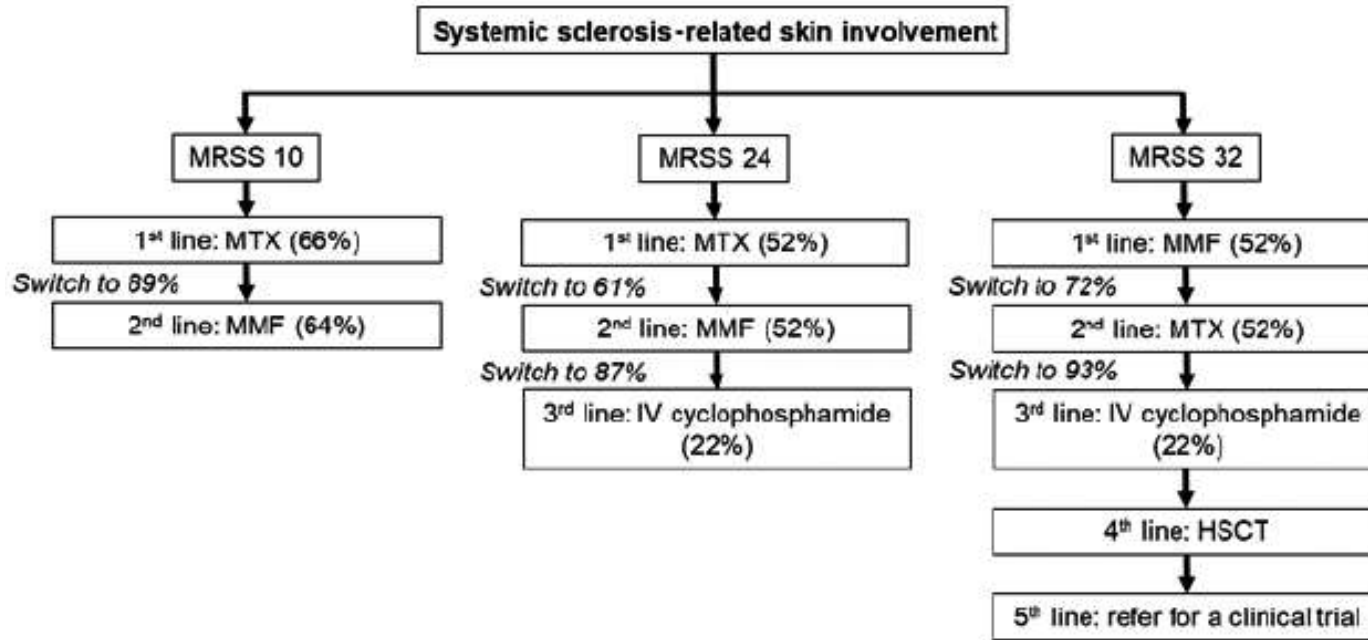
[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

IV. Skin and lung disease	Two RCTs and their re-analysis have shown that <i>methotrexate</i> 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, <i>cyclophosphamide</i> should be considered for treatment of SSc-ILD, in particular for patients with SSc with progressive ILD.	A	7.84
	Regarding <i>HSCT</i> , 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と再解析によるとMTXは早期dcSScの皮膚スコアを改善する。MTXの他臓器への効果は証明されていない。
- MTXは早期dcSScの皮膚病変への治療として考慮されうる。

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

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



- mRSS 10: mild
- mRSS 24: moderate
- mRSS 32: severe
- mRSS24までMTX→MMF
- mRSS32ではMMF→MTX
- IVCY, HSCTは3rd/4th

- GCについて: 13%のexpertが常に使用, 19%が時々, 33%がたまに, 35%が不使用.
- GC使用expertの 49%がPSL<7.5 mg/day, 51%がPSL 7.5–20 mg/day.

各論 SSc-血管

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm
- RAPIDS (DU-Bosentan), DUAL (DU-Macitentan)
- SEDUCE (DU-Sildenafil)

ERA (エンドセリン受容体拮抗薬)

- **Ambrisentan** (ヴォリブリス) 【GSK】
- **Bosentan** (トラクリア) 【アクテリオン】
- **Macitentan** (オブスミット) 【アクテリオン】

PDE5i (フォスフォジエステラーゼ5阻害薬)

- **Sildenafil** (レバチオ) 【ファイザー】 = [バイアグラ]
- **Tadalafil** (アトシルカ) 【イーライリリー】 = [シアリス]

PGI₂ (プロスタグランジンI₂誘導体)

- **Epoprostenol Na** (フローラン) 【GSK】
- **Beraprost Na** (トルナー/プロサイリン) 【アステラス】
- **Beraprost Na** (ケアロートLA/ベラサスLA) 【アステラス/科研】
- **Iloprost** (ベンディビス吸入液) 【バイエル】

選択的プロスタサイクリン受容体作動薬

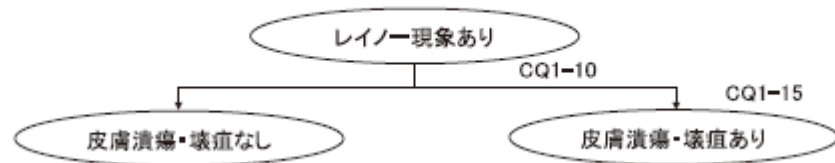
- **Selexipag** (ウプトラビ) 【アクテリオン/日本新薬】

sGC (可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬)

- **Riociguat** (アデムパス) 【バイエル】

日本皮膚科学会ガイドライン(2016)

図 11 血管病変の診療アルゴリズム



- Ca拮抗薬をRPに対し1st choiceで推奨(1A)
- 抗血小板・ペラプロストNa(トラー・プロサイロン)はRPに有用.
- 塩酸サルボグレラート(アンブラーグ)はDUに有用.
- アルプロスタジル(リプ注)はRP/DUに有用.
- ACEiは使用しないことを推奨.
- Bosentan(トラクリアERA)は新規潰瘍予防として推奨(1A).
- Sildenafil(バイチオPDE5i)はRPの緩和として提案, 潰瘍治療に期待(2B).

表 12 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 血管病変の出現を予測する指標はあるか?	2C	指尖潰瘍のリスクファクターとして, 若年発症, 広範な皮膚硬化, 抗トポイソメラーゼI抗体陽性などを考慮する事を提案する.
CQ2 禁煙は血管病変の予防・改善に有用か?	1C	喫煙は血管病変の危険因子であり, その予防・改善に禁煙を推奨する.
CQ3 カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?	1A	カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する.
CQ4 抗血小板あるいはペラプロストナトリウムは血管病変に有用か?	1C	抗血小板あるいはペラプロストナトリウムはSScのレイノー現象に有用であり推奨する. 塩酸サルボグレラートは皮膚潰瘍に対しても有用である.
CQ5 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?	1C	アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する.
CQ6 アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬は血管病変に有用か?	2D	アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく, 使用しない事を提案する.
CQ7 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?	1C	抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する.
CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?	ボセンタンの指尖潰瘍新生予防: 1A, その他は 2C	ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する. 症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小, 他の部位の潰瘍にも効果が期待できる. アンプリセンタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の一つとして提案する.
CQ9 ホスホジエステラーゼ5阻害薬は血管病変に有用か?	シルデナフィルのレイノー現象に対する治療: 2B, その他は 2C	ホスホジエステラーゼ5阻害薬のうち, シルデナフィルをレイノー現象の緩和のための治療として提案するが, 適応を慎重に考慮する必要がある. 症例によっては指尖潰瘍の治療にも効果が期待できる. タダラフィルやバルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する.
CQ10 高圧酸素療法は血管病変に有用か?	2D	高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられ, 治療の選択肢の一つとして提案する.
CQ11 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?	1D, 1D	皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する. 皮膚潰瘍・壊疽に対し, 安易な切断術は行わない事を推奨する.
CQ12 交感神経切除術は血管病変に有用か?	2D	交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず, 手術後の合併症の問題もあり, 行わない事を提案する.
CQ13 交感神経ブロックは血管病変に有用か?	2D	交感神経ブロックを血管病変に対する治療として選択肢の一つとして提案する.
CQ14 スタチンは血管病変に有用か?	2B	スタチンを血管病変に対する治療として提案するが, 適応を慎重に考慮する必要がある.
CQ15 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は?	1D	トラフェルミン, プロスタグランジンE1軟膏, 白糖・ポリドニョード配合軟膏, プラデシナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する.
CQ16 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか?	硝酸グリセリンおよびボツリヌス毒素は 2C, その他は 2D	血管病変に対する効果が期待されている治療として, 陰圧閉鎖療法, 局所的空気圧迫治療, 濃厚血小板血漿, 硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており, 難治例では治療の選択肢の一つとして提案するが, 適応を慎重に考慮する必要がある.

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

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Recommendations for RP in SSc

- (i) Although there is no evidence base to support general measures, most clinicians believe that patient education, specifically general/lifestyle measures, including keeping warm, the avoidance of cold ambient environments and smoking cessation, are key aspects of management. Final consensus 100%.
 - (ii) First-line treatments are calcium channel blockers (Ia, A) and angiotensin II receptor antagonists (Ib, C). Final consensus 100%.
 - (iii) Other treatments that may be considered if these are either ineffective or not tolerated are: selective serotonin reuptake inhibitors, α -blockers and statin therapy (III, C). Final consensus 100%.
 - (iv) Phosphodiesterase type 5 inhibitors are being used increasingly for SSc-related RP (IIa, C). Intravenous prostanoid (e.g. iloprost; Ia, B) and digital (palmar) sympathectomy (with or without botulinum toxin injection) should be considered in severe and/or refractory cases (III, D). Final consensus 100%.
- RPは温度変化や感情ストレスに暴露されることで四肢末梢にみられるvasospasmである.
 - RPは三相性: 血管収縮によるpallor→ cyanotic blue phase→ painful reactive hyperemic phase.
 - Primary RPとsecondary RPの区別が重要.
 - SScはCTD中で最もRPの頻度が高くしばしば初発症状となる.
 - RPから他のSSc症状の発症までの間隔は一般的にdcSScよりlcSScの方が長い.
 - 1st line 治療はCCBとARB.
 - 他の治療は SSRI, α blocker, statin.
 - PDE5iの使用が増えている. IV prostanoidと交感神経幹切断は重度・難治のときに検討する.

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

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Recommendations for DUs in SSc

- (i) DUs require integrated management by a multidisciplinary team; management includes local and systemic treatment. Final consensus 100%.
 - (ii) Oral vasodilator treatment should be optimized and (for those patients progressing to DU) analgesia should be optimized and any infection promptly treated (III, C). Final consensus 100%.
 - (iii) Sildenafil should now be used before considering i.v. prostanoids and bosentan, in line with the current National Health Service (NHS) England Clinical Commissioning policy [17].
 - (iv) In severe active digital ulceration, patients should receive i.v. prostanoid (Ia, B). In patients with recurrent, refractory DUs, a phosphodiesterase type 5 inhibitor (IIa, B) or i.v. prostanoid (Ia, B), an endothelin receptor antagonist (ERA) including bosentan; Ia, B) should be considered. Final consensus 100%.
 - (v) Digital (palmar) sympathectomy (with or without botulinum toxin injection) may also be considered in severe and/or refractory cases (III, D). Final consensus 90%.
- Digital ulcers (DUs) は血流低下により指尖部や爪周囲, 指や足趾伸側にみられる. 時に石灰化と関連.
 - SSc患者の約半分にDU歴があるとされる. しばしば発症1年以内にみられる.
 - 血管拡張剤, 鎮痛, 迅速な感染治療が必要.
 - Sildenafilを使うべき (iv prostanoid or bosentanの前に).
 - Severe DUではiv prostanoid使うべき. 再発や難治例ではPDE5i, iv prostanoid, bosentanなどのERAを考慮する.
 - 交感神経幹切断も重症例では検討.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

I. SSc-RP

A meta-analysis of RCTs on *dihydropyridine-type calcium antagonists* indicates that nifedipine reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. A meta-analysis of RCTs indicates that *PDE-5 inhibitors* reduce the frequency and severity of SSc-RP attacks. Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be considered as first-line therapy for SSc-RP. PDE-5 inhibitors should also be considered in treatment of SSc-RP.

A

8.19

A meta-analysis of RCTs on *prostanoids* indicates that *intravenous iloprost* reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. Intravenous iloprost should be considered for severe SSc-RP.

A

8.29

Experts recommend that intravenous iloprost should be used for treatment of SSc-RP attacks after oral therapy.

One small study indicates that *fluoxetine* might improve SSc-RP attacks. Fluoxetine might be considered in treatment of SSc-RP attacks.

C

6.06

- RP: CCB (Dihydropyridineタイプ ; ニフェジピン)はRP頻度減らし重症度改善する. RCTメタ解析はPDE5iがRPの頻度と程度を下げる と示す.
- 1st lineとしてニフェジピンなどのCCBを投与し, PDE5iも考慮する.
- Iv iloprostはRPの頻度と程度を下げる とRCTメタ解析が示しており, 重症例で検討する. Expertはoral治療しても認めるRP発作にiv iloprost勧める.
- Fluoxetineが改善させるかもしれない小さなstudyはある.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

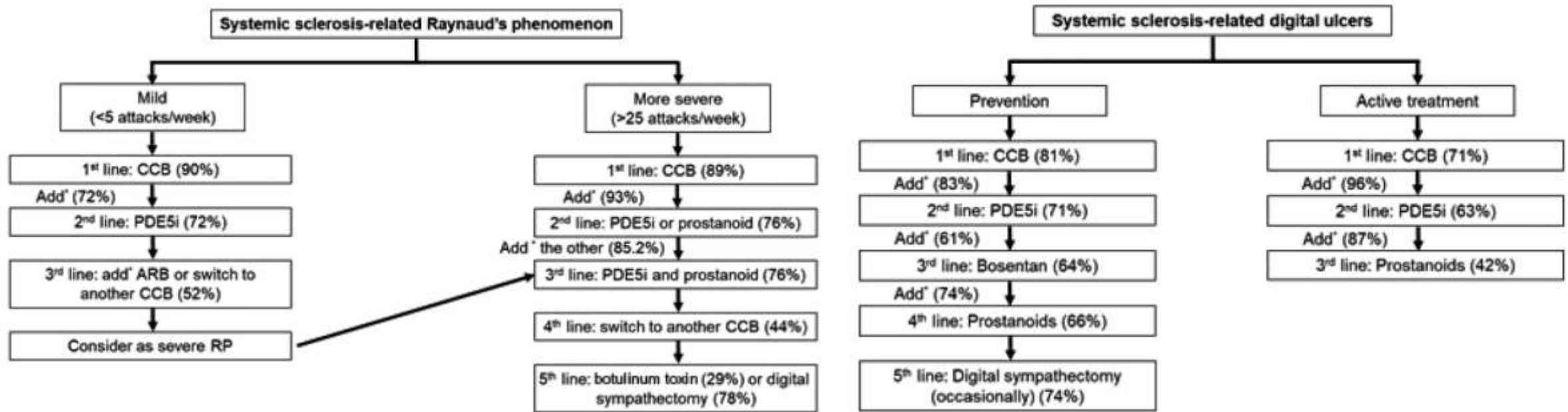
[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

II. Digital ulcers in patients with SSc	Two RCTs indicate that <i>intravenous iloprost</i> is efficacious in healing digital ulcers in patients with SSc. Intravenous iloprost should be considered in the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	8.39
	A meta-analysis of RCTs and results of an independent RCT indicate that <i>PDE-5 inhibitors</i> improve healing of digital ulcers in patients with SSc. Moreover, the results of one small RCT indicate that PDE-5 inhibitors may prevent development of new digital ulcers in SSc. PDE-5 inhibitors should be considered in treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	8.03
	<i>Bosentan</i> has confirmed efficacy in two high-quality RCTs to reduce the number of new digital ulcers in patients with SSc. Bosentan should be considered for reduction of the number of new digital ulcers in SSc, especially in patients with multiple digital ulcers despite use of calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors or iloprost therapy.	A	8.19

- DU: iv iloprostがDUの治療に有効と2つのRCTが示す.
- RCTメタ解析はPDE5iがDUの治療を改善させると示す.
- 1つの小規模RCTがPDE5iが新規DUを防ぐと示す.
- Bosentanは2つの良質RCTで新規DUの数を減らすと示された. Bosentanは新規DUの数を減らすときに考慮される(特にCCB/PDE5i/iloprost抵抗性のとき).

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

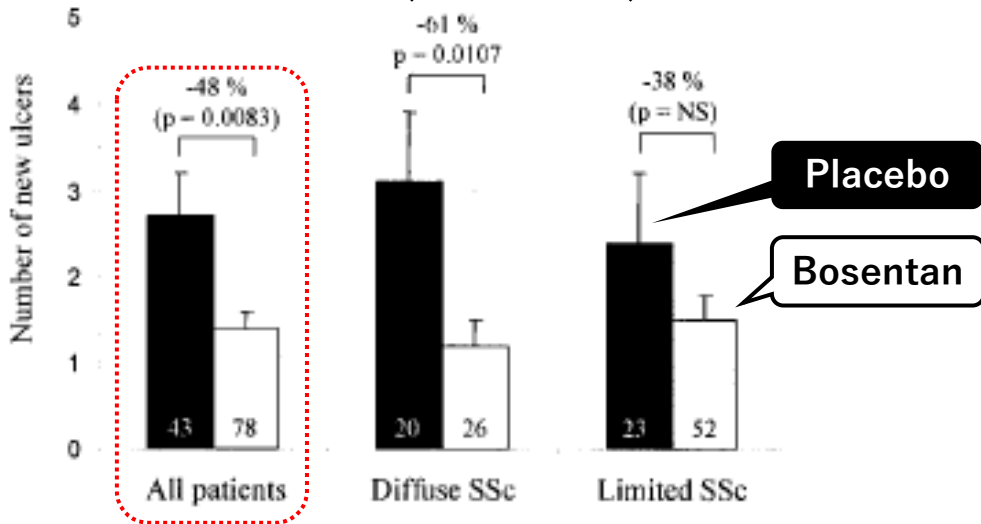
[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]



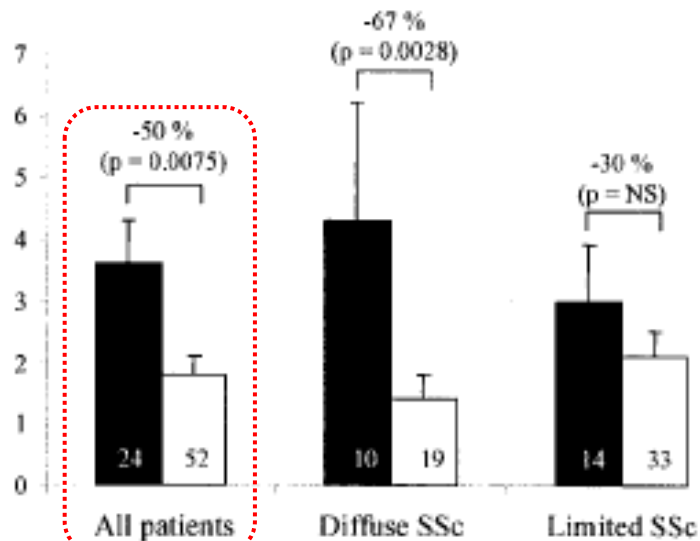
- **RP** : Mild RPも3rd line(CCB ± PDE5i add ARB or switch別のCCB)で効果なければ severe RPとする.
- ボツリヌス毒素注射や交感神経幹切除は5th lineだがcontroversialだった.
- 他の治療: aspirin (75% of experts), statin (29%), fluoxetine (21%), pentoxifylline (7%) .
- **Digital ulcers** : Preventionアルゴリズムは2012とかわらず. Active 治療の3rd lineに incorporated prostanoids.

[Arthritis Rheumatol. 2004;50:3985-93.]

新規DU(指尖潰瘍)数



新規DU数 (既にDUがある群)

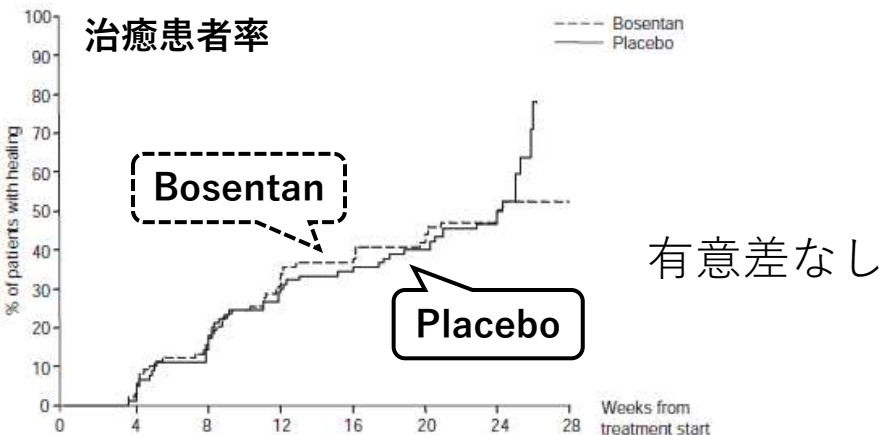
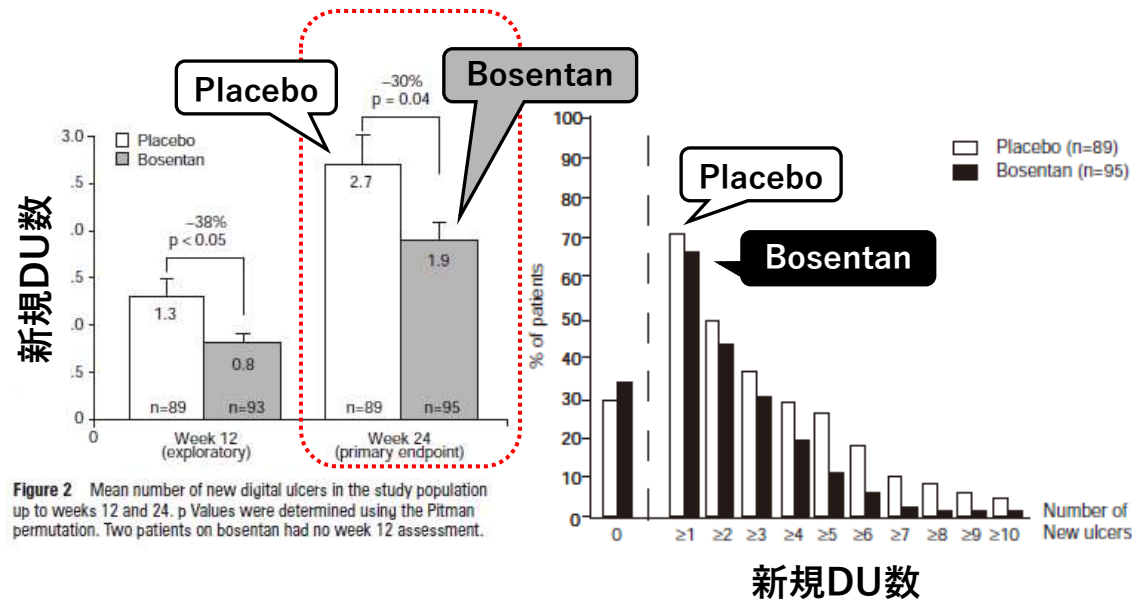


- Double-blinded, multicenter, placebo-controlled, randomized, controlled study.
- 122人のSSc-DU新規発生に対するRCT
- 対象: dcSSc 37.7%, lcSSc 62.3%. 16週観察
- Primary endpoint : 新規DU数
- Secondary endpoint : DUの治癒期間と手の機能.
- Bosentan群(n=79): 初めの4週を62.5mg BID, 続く12週を125mg BID, Placebo群(n=43)
- 結果: **Bosentanは48%新規DU数を減らす** (1.4 vs 2.7, p=0.0083). 既にDUがある群では新規DU数が減る (3.6 to 1.8, p=0.0075). 手の機能も良くなる. 既存のDUの治癒期間に差はない.
- RTX vs Ctrlでも有意差あり [10.25% vs 5.04% (P=0.002)].
- 副作用: Bosentanで肝機能上昇

Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial

RAPIDS-2 (2011)

[Ann Rheum Dis 2011;70:32–38.]



- Double-blinded, multicenter, placebo-controlled, randomized, controlled study.
- 対象: 188人の少なくとも1個のDUがあるSSc
- 24週観察
- Primary endpoint: 新規DU数とDU治癒までの時間, 2nd: 疼痛, 手の機能.
- Bosentan群(n=98): 初めの4週を62.5mg BID, 続く20週を125mg BID, Placebo群(n=90)
- 結果: Bosentanは30%新規DU数を減らす(1.9 vs 2.7, p=0.04). この効果は既にDUがある群で高い.
- 既存のDUの治癒率に有意差なし. 疼痛や手の機能も有意差なし.
- 副作用: 末梢の浮腫と肝機能上昇
- 結論: Bosentanは新規DU発生を有意に減らす. 既存のDU治癒には効果は認めない.

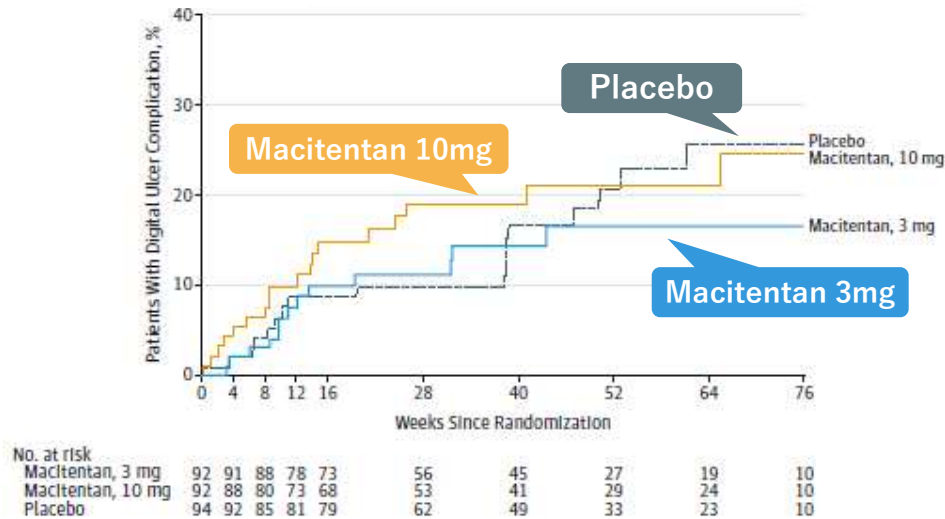
Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis

DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials

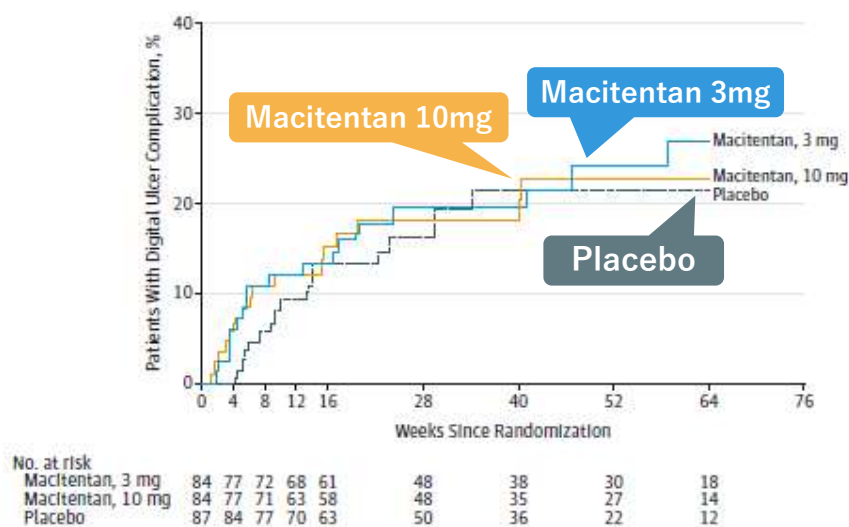
DUAL-1, 2 (2016)

[JAMA 2016;315:1975–88.]

DUAL-1



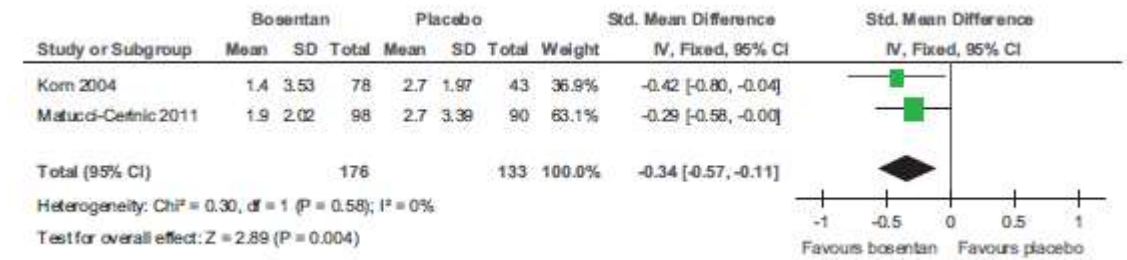
DUAL-2



- Double-blind, multicenter, Placebo-controlled, randomized, controlled study.
- Active DUのあるSSc患者を対象, 16週
- DUAL-1; SSc 289人を1:1:1に分けて Macitentan 3mg, 10mg, Placeboにわけると新規DU 0.94 vs 1.08 vs 0.85 [有意差なし]
- DUAL-2; SSc 265人を1:1:1に分けて Macitentan 3mg, 10mg, Placeboにわけると新規DU 1.44 vs 1.46 vs 1.21 [有意差なし]
- 副作用: Macitentanでは頭痛, 末梢浮腫, 皮膚潰瘍, 貧血, 上気道感染, 下痢.
- 結論: 活動性DUのあるSScではMacitentanは16週で新規DU発生減少効果はなかった.



PDE5iでDUが有意に改善する



Bosentanで新規DU発生数が抑制される

- SSc-DUのRCTをメタ解析
- 31RCTを解析
- PDE5iは有意にDU治癒させる (RR 3.28 [95%CI 1.32-8.13, p=0.01]).
- Bosentanは新規DU数を有意に減らす (standard mean difference 0.34 [95%CI -0.57~-0.11, p=0.004]).
- 経口プロスタクリンはPlaceboと有意差ない, IV iloprostは新規DUを有意に減らす (SMD 0.77 [95%CI -1.46~-0.08, p=0.03]).
- Negative trials: 抗血小板薬, oral N-acetylcysteine, heparin, dimethyl sulfoxide, ketanserin, prazosin, prostaglandin E1, cyclofenil, quinapril, topical nitroglycerin formulation.
- 結論：PDE5iがDU治癒させる。Bosentan・IV iloprostが新規DU発生を予防する。

Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study

SEDUCE (2016)

[Ann Rheum Dis 2016;75:1009–1015.]

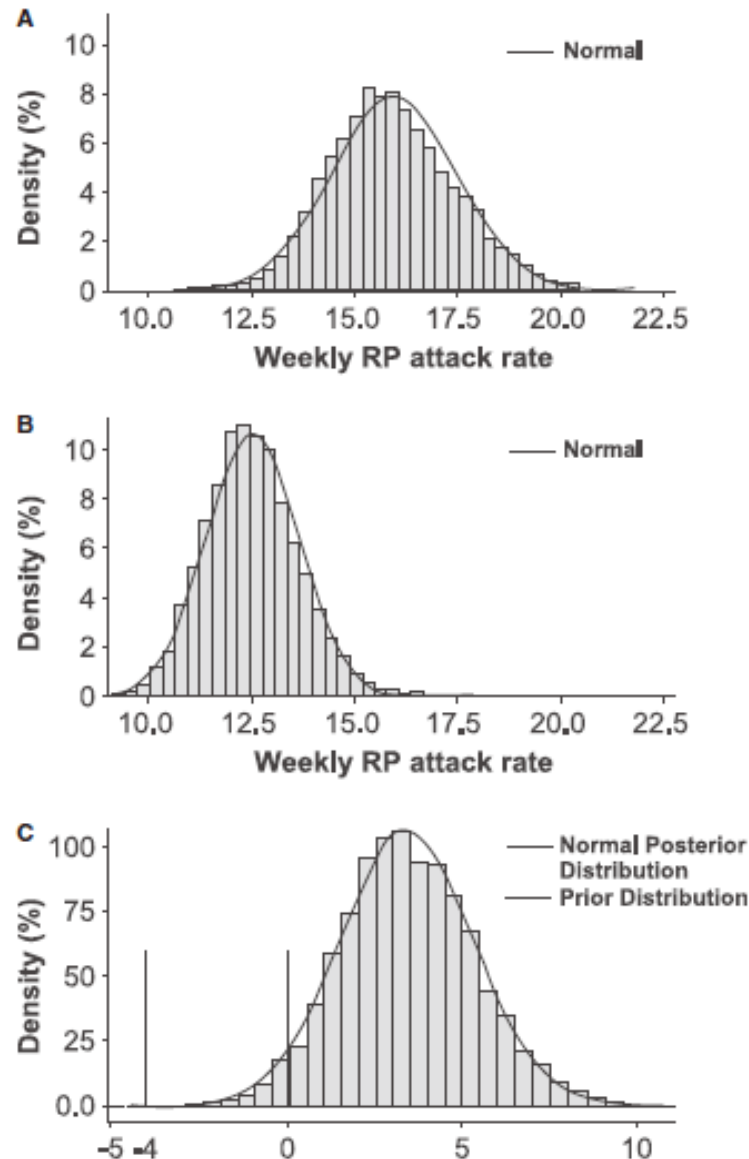
Table 3 Secondary end points—intention-to-treat analysis

	Sildenafil N=42	Placebo N=41	p Value
<u>Number of DUs per patient</u>			
W0	2.1±1.4	2.5±2.1	0.24*
W4	1.5±1.2	1.9±2.0	0.22*
W8	1.2±1.6	1.8±2.4	0.04*
W12	0.9±1.6	1.5±2.7	0.01*
Patients with complete healing of DUs that were present at entry			
W12	26 (70.3%)	23 (60.5%)	0.45*
Patients with no DUs at W12 (N; %)			
W12	25 (67.6%)	18 (48.7%)	0.10*
Patients with ≥1 new DU having occurred between W4 and W12 (N; %)			
	8 (21.6%)	15 (39.5%)	0.10*

Results are expressed as mean±SD or N (%). Continuous variables are compared between groups with Student's t test, χ^2 test or Fisher's exact test.

* χ^2 test comparing the distribution of the three categories between the two groups. DU, digital ulcer; W, week.

- Double-blinded, multicenter, placebo-controlled, randomized, controlled study.
- 83人, 192個のDU(SSc)
- Primary endpoint=DU治癒までの時間
- Sildenafil群(DU 89個): 20mg x3, 12週
- Placebo群(DU 103個):
- 結果: SildenafilはDU治癒期間を変えない (HR 1.33 (p=0.06), adjusted HR 1.27(p=0.25)).1.9 vs 2.7, p=0.04).
- DUの数は減らす. 8W; 1.23 vs 1.79個 (p=0.04). 12W; 0.86 vs 1.51 (p=0.01).
- 結論: **SildenafilのDU治癒期間に有意差なく primary end point達成しなかった.**
- 理由: PC群で予想外にDU治癒がよかったため.
- **DUの数はSildenafilは有意に少なくする.**



- Double-blinded, multicenter, placebo-controlled, randomized, controlled study.
- SSc関連RPのある患者
- Primary end point : 週あたりのRP attack
- Selexipag群(n=27): 個別, max 1600 μ g x2/日, 3週間, 維持量は平均 $\leq$ 800 μ gx2/日
- Placebo群(n=32)
- 結果: 週あたりのRP attackに有意差がなかった.
- Placebo はじめ21.5, 維持で14.2
- Selexipag はじめ22.4, 維持で18.0
- 結論: SelexipagはSSc-RPの発作数を変えない.