

CyclophosphamideはNPSLE の治療においてステロイドの 代替療法となりうるか

Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 2005;64:620–625.

天理よろづ相談所病院
総合内科
長野広之、石丸裕康

45歳女性 主訴：頭痛

【現病歴】

- 入院1週間前から頭痛を認め、髄液検査上、単核細胞数増加、蛋白増加を認めた。
- 一般/抗酸菌培養陰性、HSV/VZV-DNA、クリプトコッカスAg陰性であった。ADAの上昇も認めずウイルス性髄膜炎としてインドメタシン内服にて症状・髄液所見改善し、2週間で退院となった。
- しかし、再度頭痛が増悪し髄液検査で単核細胞数、蛋白の再上昇を認め、1ヶ月後に再入院となった。

45歳女性 主訴：頭痛

【既往歴】

- 37歳時にSLEと診断（発熱、顔面紅斑、関節痛、光線過敏症、腎炎、ANA 320倍、抗DsDNA抗体陽性）
- 両側大腿骨頭壊死
- 子宮内膜症（子宮全摘＋右付属器切除術）

【内服薬】 プレドニゾロン 7mg、タクロリムス 2mg、アレンドロン酸ナトリウム、ランソプラゾール

45歳女性 主訴 頭痛

【身体所見】

- Vital sign : BT 36.7°C, PR 88/min, RR 12/min, BP 124/86 mmHg, SpO2 98%
RA
- 全身状態：良好
- 頸部：項部硬直(+)、Jolt accentuation 陽性、神経診察に特記事項無し。
- 動作時の両股関節痛あり。

症例 45歳女性

【Labo data & 髄液検査】

- CRP 0.3mg/dl、ANA 1280倍
- 髄液一般培養、抗酸菌培養陰性

単核/3	35 /3ul	オリゴグロー ナルバンド	陰性
分葉核/3	0 /3ul	IgG	76.2 mg/dl
LDH	24 IU/l	ADA	3.7 U/l
乳酸	2.1 mmol/l	Il-6	5.7
TP	324 mg/dl	HSV DNA	(-)
Alb	191 mg/dl	VZV DNA	(-)
Glu	52 mg/dl	クリプトAg	(-)

入院後経過

- MRIでは髄膜炎の像のみで、海綿静脈洞部の造影不良や硬膜の肥厚などは認めなかった。
- 免疫抑制状態の無菌性髄膜炎の鑑別は尽くしたと考え、SLEに伴う髄膜炎として治療を開始する方針とした。
- PSL 20mgに増量したが、髄液所見や症状の改善に乏しかった。大腿骨頭壊死を考えるとこれ以上の増量は避けたいと考え、シクロフォスファミドの使用を考慮した。

疾患背景

- SLEに伴う髄膜炎は症例報告レベルしか無く、治療についてのまとまった比較試験は存在しなかった。
- 代替としてSLEに伴う中枢神経症状 (NPSLE) を調べてみることにした。

Clinical question

Cyclophosphamideは
SLEに伴う中枢神経症状の治療として
PSLの代替療法と成りうるか？

EBMの5 Step

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化

P : SLEに伴う中枢神経症状に対して

I : Cyclophosphamide併用は

C : Steroid単剤使用と比較して

O : 中枢症状の改善/ステロイドの減量
を見込めるか

Step 2 論文の検索

(("Cyclophosphamide"[Mesh]) AND "Lupus Vasculitis, Central Nervous System"[Mesh]) AND "Prednisolone"[Mesh]

[Edit](#)

[Clear](#)

Builder

	All Fields	"Cyclophosphamide"[Mesh]	⊖	Show index list
AND	All Fields	"Lupus Vasculitis, Central Nervous System"[Mesh]	⊖	Show index list
AND	All Fields	"Prednisolone"[Mesh]	⊖	Show index list
AND	All Fields		⊖ ⊕	Show index list

[Search](#) or [Add to history](#)

- Pubmedにて「Cyclophosphamide(Mesh)」 AND 「Lupus Vasculitis, Central Nerve System(Mesh)」 AND 「Prednisolone (Mesh)」で検索を行った→ 17論文がHitした。

Step 2 論文の検索

[Similar articles](#)

- [Systemic lupus erythematosus with organic brain syndrome: serial electroencephalograms accurately evaluate therapeutic efficacy.](#)

9.

Kato T, Shiratori K, Kobashigawa T, Hidaka Y.

Intern Med. 2006;45(2):95-9. Epub 2006 Feb 15.

PMID: 16484747 **Free Article**

[Similar articles](#)

- [Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus.](#)

10.

Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A,

Miranda-Limón JM, Fuentes de la Mata J, Clark P, Vargas F, Alocer-Varela J.

Ann Rheum Dis. 2005 Apr;64(4):620-5.

PMID: 15769918 **Free PMC Article**

[Similar articles](#)

- [\[Systemic lupus erythematosus\].](#)

11.

Hirohata S.

Nihon Rinsho. 2004 Jan;62 Suppl:429-34. Review. Japanese. No abstract available.

PMID: 15011400

[Similar articles](#)

17論文のうち、唯一のRCTである上記論文を選択した。

EXTENDED REPORT

Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus

L Barile-Fabris, R Ariza-Andraca, L Olgún-Ortega, L J Jara, A Fraga-Mouret, J M Miranda-Limón, J Fuentes de la Mata, P Clark, F Vargas, J Alcocer-Varela

Ann Rheum Dis 2005;**64**:620–625. doi: 10.1136/ard.2004.025528

論文のPICO Patient

- 1998年7月から1999年7月までMexico cityの2つの3次病院で行われた。

<Inclusion criteria>

- ACRのSLEの基準を満たす。
- 18歳以上。
- 以下の神経精神症状のうち、1つを満たす。（末梢性/中枢性神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎、脳幹病変、昏睡、難治性痙攣）

論文のPICO Patient

<Exclusion Criteria>

- CNS or systemic infectionあり
- 抗リン脂質抗体症候群が関連している
- Study drugにアレルギーが有る
- 代謝性脳症
- 3ヶ月以内にMethylprednisolone(以下MP) or Cyclophosphamide (以下Cy)の点滴を受けている。

論文のPICO Intervention & Comparison

Methylprednisolone 1g×3daysの後

- MP群: MP 1g×3daysをmonthlyに4ヶ月、bimonthlyに6ヶ月、3ヶ月起きに1年。
- Cy群: Cyclophosphamide 0.75g/m²をmonthlyに1年、3ヶ月おきに1年。
- 両者ともPSL 1mg/kg/dayを4日目より内服。病勢に合わせてTaperするが、増量は不可。

論文のPICO Outcome

- Primary endpoint

Improvement: 4ヶ月治療して20%、臨床/血清/検査上改善している

Worsening: 4ヶ月治療して20%以上悪くなっている。

- 悪化した場合は治療を中止し主治医のすすめる治療を継続する。

→定義がややあいまい？臨床上の改善を同評価するの？

論文の批判的吟味

- ランダム割り付けされているか
- Baselineは同等か
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか
- ITT解析か
- 盲検化されているか
- 症例数は十分か
- 結果の評価

患者はランダム割り付け？ & 隠蔽化？

- Patients were prestratified by centre and by NP manifestation and then randomised in blocks of 10 patients by a random number computer generated program.
- ランダム化はされているが、隠蔽化は不明。

Baselineは同等か？

- The demographic characteristics were similar in both groups (table 1).

Table 1 Demographic characteristics and basal immunological tests at baseline

Characteristic	Cy (n = 19)	MP (n = 13)
Age (years)	33 (17-48)	26 (19-44)
Disease evolution (years)	4.2 (.11-16)	2.5 (.0-12)
Mean number of ACR criteria	6	6
C3 (g/l)	0.4 (0.3)	0.5 (0.3)
C4 (g/l)	0.1 (0.1)	0.2 (0.08)
CSF proteins (g/l)	0.29 (0.13)	0.28 (0.15)
CSF Glucose (mmol/l)	3.6 (1.6)	3.6 (1.4)
Basal prednisone dose (mg/day)	45 (15-60)	45 (15-60)

同等と書いてあるがAgeやDisease evolutionに差あり？

Follow upはされていたか ITT解析は？

- In which case these patients were only considered in the intention to treat analysis and were subsequently treated according to the recommendations of their attending physician.

→ITT解析されている。

- 脱落はなく、全例フォローアップされている。

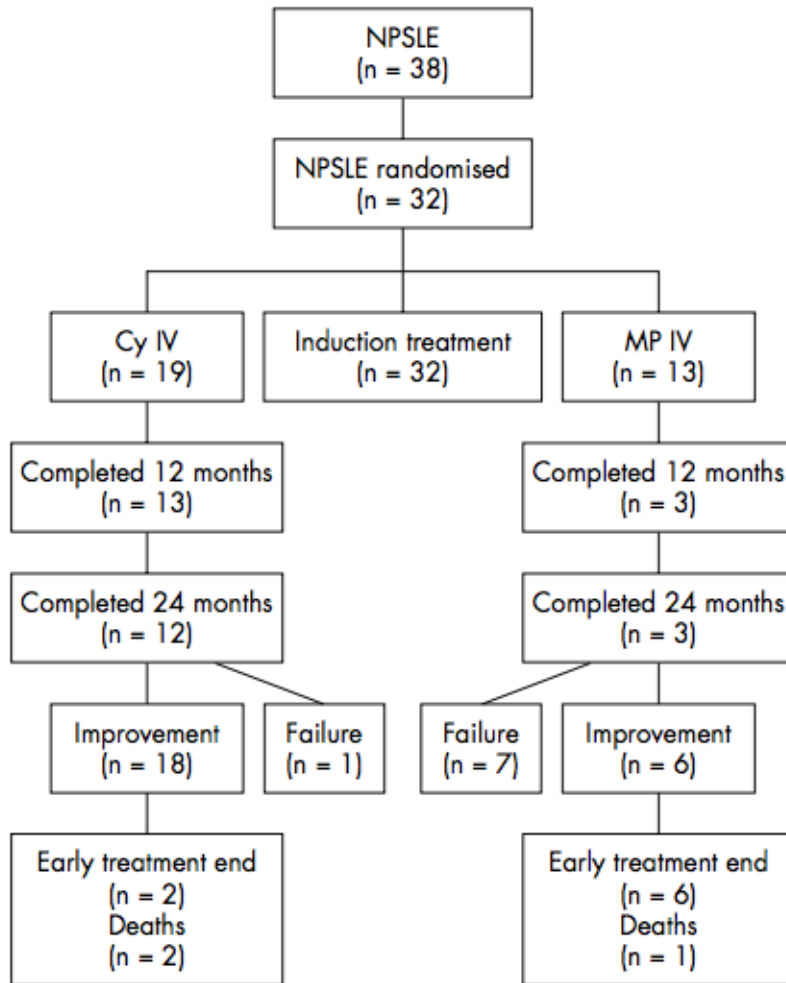
盲検化されているか？

- 記載なく、不明である。

症例数は十分であったか

- Statistical analysisには記載なし。
- 各々の結果に有意差は出ており、症例数は十分であったと考えられる。

結果1



Treatment Failureは
Cy群で1/19, MP群で7/13
であった ($p < 0.001$)

Figure 1 Patient's outcome throughout follow up.

結果2 Seizure群

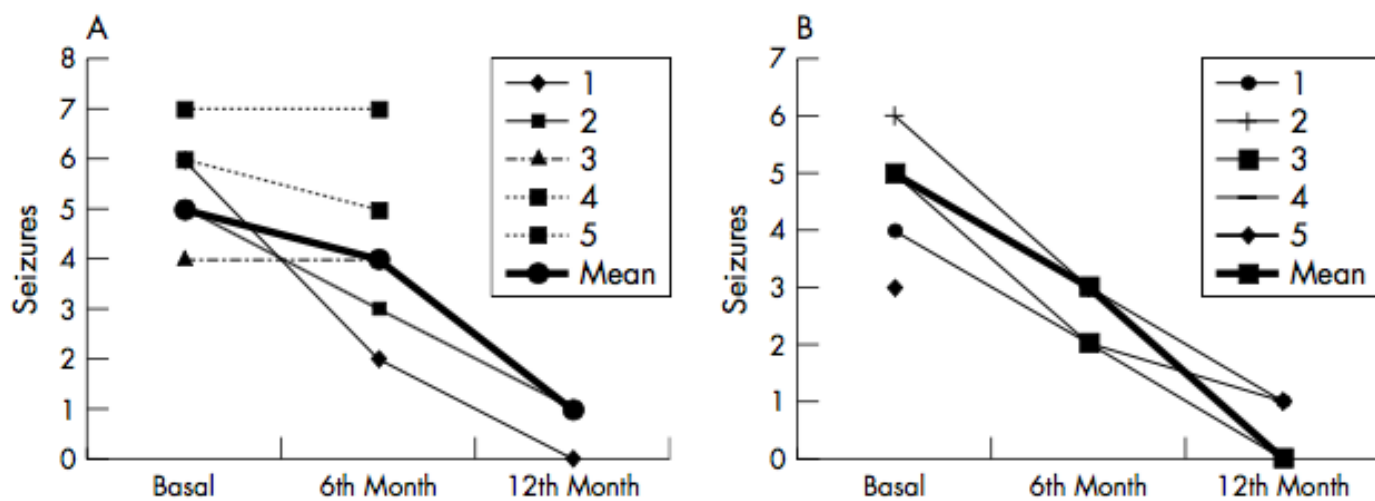


Figure 2 Mean number of seizures/month in (A) MP group; (B) Cy group.

- Cy群でSeizureの回数の低下を認めている。
- 全例で検査所見の改善が見られた。
- MP群では2/5例のみ。

結果3

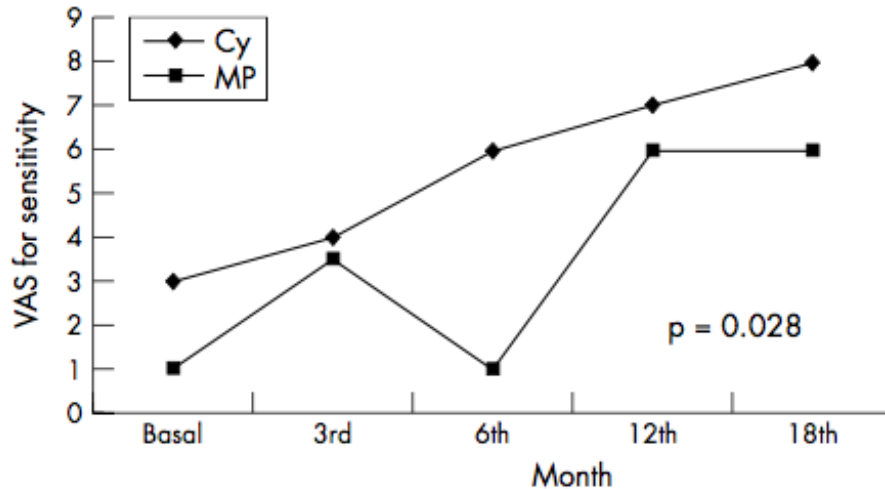


Figure 3 Changes in visual analogue scale for sensitivity in transverse myelitis and peripheral neuropathy.

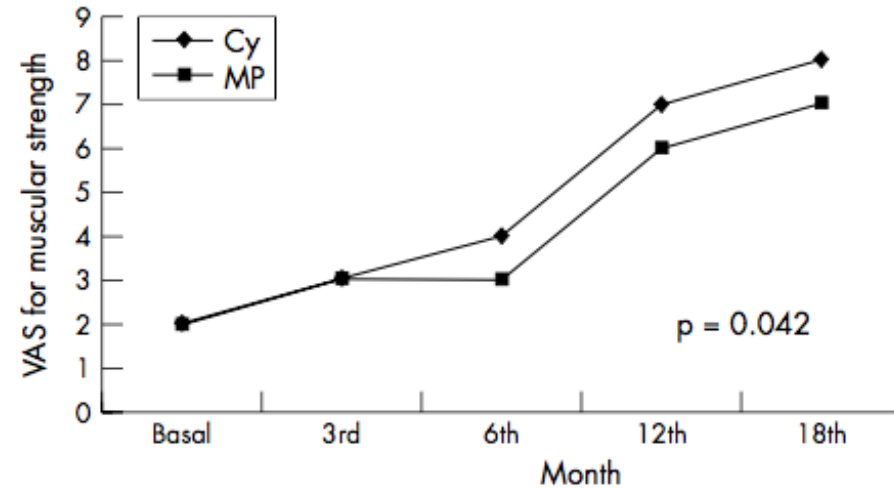


Figure 4 Changes in visual analogue scale for muscular strength in transverse myelitis and peripheral neuropathy.

- 横断性脊髄炎、末梢神経障害両者で電気生理の sensitivity, muscular strength について Cy 群の方が MP 群より有意差をもって改善している。

結果4

Table 4 Changes in study variables during follow up

Variable	Month	Cy	MP	p Value (Friedman's)
Leucocytes (cells $\times 10^6/l$)	1	6.11(4-7.6)	9.6 (9-10.3)	0.745
	6	6.4 (5.9-7)	6.4 (5.5-7.3)	
	12	6.2 (4.3-69)	5.1 (4.3-6)	
Lymphocytes (cells $\times 10^6/l$)	1	1.4 (0.67-1.4)	1.2 (0.75-1.7)	0.670
	6	1.4 (0.67-1.6)	1.4 (0.9-1.2)	
	12	12.2 (11.8-14.9)	12.1 (11-15.3)	
SLEDAI	1	10 (8-23)	14 (7-23)	0.007*
	6	2 (0-8)	5 (1-8)	
	12	1 (0-5)	4 (0-30)	
SLICC	1	0.88 (0-2)	0.82 (0-1)	0.071
	6	0.79 (0-1)	0.81 (0-1)	
	12	0.72 (0-1)	0.80 (0-1)	
Prednisone (mg/day)	1	60 (30-60)	45 (20-60)	0.001*
	6	15 (10-35)	27.5 (5-45)	
	15 (10-35)	11.2 (5-20)	15.6 (5-30)	

Values are expressed as median (minimum-maximum).

*Significant.

- PSL量はMP群よりCy群が少ない。SLEDAIも低い。（有意差あり）

副作用

Table 5 Adverse events in both treatments during follow up

Event	MP	Cy
Urinary tract infections	8	10
Respiratory	4	6
Oropharyngeal candidiasis	0	2
Herpes zoster	0	2
Systemic hypertension	1	0
Hyperglycaemia	1	0
Pancreatitis	1	0
Death	1	3

- 副作用については大きな差がなかった。と書いてあるが、DeathがMP群で1、Cy群で3と差あり？
- MP群ではPancreatitisとUncontrolled HTでプロトコールが中止となった。Cy群では副作用で中止はなかった。

Step 4 症例への適応

- 本論文ではCy群もPSLを一定量内服しており、本症例に結果が当てはまるわけではない。
- しかし、Cy治療がMp治療と比較しSLEの中枢神経症状の治療効果があると考え、Cyclophosphamideの点滴治療の併用を開始した。

Step 4 症例への適応

- Cyclophosphamideの点滴治療を開始し、髄液所見と症状の改善を認めた。
- 現在、本論文のプロトコールに従い点滴治療を長期間継続中である。

Step 5 Step1-4の見直し

Step 1

- SLEに伴う神経症状に対してステロイド増量以外の選択肢でCyclophosphamideの効果はあるのか疑問に思った。

Step 2

- Pubmedを用いて適切な論文を検索できた。

Step 5 Step1-4の見直し

Step 3

- Cy群でMP群と比較し、治療効果・SLEDAIの改善、PSL量の抑制が得られた。
- 一方で、評価の定義、副作用の吟味や症例数の設定に問題があるように感じられた。

Step 4

- PSLの内服量はプロトコールと異なったが、Cyclophosphamideの効果はあると考え、治療を行った。

論文のまとめ

- PSL内服併用下でCy群はMP群と比較し、有意に治療効果、SLEDAIの改善、PSL量の抑制を認めた。
- 評価の定義、症例数の確保、副作用の吟味には問題があった。