# 強皮症関連間質性肺炎にシクロフォスファミドは有効なのか

A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine for the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Scleroderma

天理よろづ相談所病院
総合内科 長野 広之、石丸裕康

# 症例：61歳男性

- 抗Scl-70抗体陽性の全身性強皮症：SSc（レイノー症状、手指硬化、逆流性食道炎）の患者。

- 強皮症関連の間質性肺炎を指摘されている。
- CT所見や呼吸機能検査に緩徐な悪化を認めており、治療を考慮した。

- Up to dateによる検索ではIvでのcyclophosphamideとlow doseのGlucocorticoidの使用が推奨されていた。

# 呼吸機能検査

- VC： 3.13L （82.6%）
- TLC : 4.36L（76.1%）
- FVC： 3.07L（83.3%）
- FEV 1.0： 2.29L（76.2%）
- FEV1/VC： 73.4%
- DLCO/VA： 69.2%

- 1年前はFVC 3.25L（88.3%）、DLCO/VA 75.9%であり、低下を認めた。

# Clinical question

強皮症関連間質性肺炎の治療に
シクロフォスファミド
（グルココルチコイド併用）
は有効か

# 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: 強皮症に伴う間質性肺炎に対して

Ｉ：Glucocorticoid併用のCyclophosphamideによる治療は

C: Placeboと比較して

O: 呼吸機能の改善を認めるか

# STEP 2 論文の検索

**Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma)**

scleroderma interstitial pneumon Find

**Topic Outline**

SUMMARY & RECOMMENDATIONS


INTRODUCTION
TYPES OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE
INDICATIONS FOR TREATMENT
INITIAL THERAPY
- Cyclophosphamide
  - Intravenous cyclophosphamide
  - Oral cyclophosphamide
  - Duration
  - Adverse effects and contraindications
- Adjuvant glucocorticoids
- Alternative initial therapy
  - Mycophenolate mofetil
  - Azathioprine

SUBSEQUENT MAINTENANCE THERAPY
REFRACTORY DISEASE
- Rituximab
- Lung transplantation

MONITORING RESPONSE TO THERAPY
SUPPORTIVE CARE
INVESTIGATIONAL APPROACHES
- Hematopoietic stem cell transplantation
- Nintedanib
- Pirfenidone
- Tocilizumb
- Abatacept


three randomized trials and six open label studies did not confirm an improvement in pulmonary function (ie, forced vital capacity [FVC] and diffusing capacity for carbon monoxide [DLCO]) with cyclophosphamide after 12 months [23].

Many patients in studies of cyclophosphamide versus placebo in SSc-ILD have also been on a low dose glucocorticoid. It is for this reason that we usually use a low dose glucocorticoid in combination with cyclophosphamide. (See 'Adjuvant glucocorticoids' below.)

**Intravenous cyclophosphamide** — While the Scleroderma Lung Study used daily oral administration [19], we prefer monthly intravenous administration due to a lower cumulative dose, potentially less frequent adverse effects, and the ability to ensure adequate hydration prior to dosing. The effectiveness of intravenous cyclophosphamide used in combination with low dose glucocorticoid at preventing deterioration of lung function in patients with SSc-ILD has been studied in small observational studies and one randomized trial [21,24-28]. In the randomized trial, 45 patients were assigned to receive six monthly infusions of cyclophosphamide plus prednisolone (20 mg on alternate days) [21]. At 12 months, there was a modest improvement of FVC in the cyclophosphamide group after adjustment for baseline FVC, but this improvement did not achieve statistical significance. Neither DLCO nor measures of dyspnea showed improvement in either group.

Selection of the initial dose of cyclophosphamide for intravenous infusion is based upon estimated body surface area (BSA) expressed in square meters ($m^2$) and is adjusted for advanced age, obesity, and renal function. Subsequent doses are based on the white blood cell nadir and response to therapy. (See "General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases" and "General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases", section on 'Intermittent (pulse) cyclophosphamide'.)

**Oral cyclophosphamide** — Oral cyclophosphamide appears to be beneficial for some patients with symptomatic SSc-ILD [19,29,30], although not all studies have confirmed this finding as noted above. Improvement in pulmonary function was demonstrated in a double-blind, multicenter trial (the first Scleroderma Lung Study) that randomly assigned 158 patients with early SSc-ILD, dyspnea, an FVC between 45 and 85 percent of the predicted value, and evidence of active alveolar

# Step 2 論文の検索

## A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine for the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Scleroderma

Rachel K. Hoyles,[1] Ross W. Ellis,[1] Jessica Wellsbury,[1] Belinda Lees,[1] Pauline Newlands,[1] Nicole S. L. Goh,[1] Christopher Roberts,[2] Sujal Desai,[3] Ariane L. Herrick,[4] Neil J. McHugh,[5] Noeleen M. Foley,[5] Stanley B. Pearson,[6] Paul Emery,[6] Douglas J. Veale,[6] Christopher P. Denton,[7] Athol U. Wells,[1] Carol M. Black,[7] and Roland M. du Bois[1]

*Objective.* The lack of randomized controlled trials (RCTs) in pulmonary fibrosis in systemic sclerosis (SSc) has hampered an evidence-based approach to treatment. This RCT was undertaken to investigate the effects of intravenous (IV) cyclophosphamide (CYC) followed by azathioprine (AZA) treatment in pulmonary fibrosis in SSc.

*Methods.* Forty-five patients were randomized to receive low-dose prednisolone and 6 infusions (monthly) of CYC followed by oral AZA, or placebo. Primary outcome measures were change in percent predicted forced vital capacity (FVC) and change in single-breath diffusing capacity for carbon monoxide (DLco). Secondary outcome measures included changes in appearance on high-resolution computed tomography and dyspnea scores. An intent-to-treat statistical analysis was performed.

*Results.* At baseline, there were no significant group differences in factors linked to outcome, including severity of pulmonary fibrosis and autoantibody status. Sixty-two percent of the patients completed the first year of treatment. Withdrawals included 9 patients (6 from the placebo group) with significant decline in

# 論文のPICO Patient

- January 1999～March 2003でUKの5 centersでの調査

<Inclusion criteria>

- 18-75歳、ACRのSScの診断基準を満たす
- HRCT or 胸腔鏡下肺生検でPulmonary fibrosisと診断

# SScの診断基準

**表1　アメリカリウマチ協会の分類予備基準**

| | |
|---|---|
| 大基準 | 近位皮膚硬化（指先あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化） |
| 小基準 | ①手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化<br>②手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは手指の萎縮<br>③両側性の肺基底部の線維症 |

大基準あるいは小基準２項目以上を満たせば全身性強皮症と診断
（限局性強皮症とpseudosclerodermatous disorderを除外する）

- 現在使用される診断基準（ACR/EULAR、厚生労働省）とは若干異なる。

# 論文のPICO Patient

<Exclusion Criteria>

- 過去に3ヶ月以上のAZA or CYC
- 過去に3ヶ月以上のPSL30mg以上
- Study entryの3ヶ月以内にPSL10mg以上
- PSL導入にcontraindication（重度のDM, 骨粗鬆症など）
- 1年以内に肺移植が必要
- 他の重度の全身疾患 or 精神疾患
- 妊娠、授乳中、アルコール、違法薬物
- インフォームド・コンセントを取れない

# 論文のPICO Intervention＆Comparison

- Intervention (治療群):PSL 20mg隔日投与に加え600mg/$m^2$のIvCyを４週間おきに６回、その後AZA 2.5mg/kg/day内服を続ける
- Comparison (Placebo群): 同様のプロトコールのPleceboを行う。

- AZAは50mgより開始し１ヶ月後に副作用なければMax doseに上げる。
- 他の免疫抑制剤は使用しない。

# 論文のPICO Outcome

<u>Primary endpoint</u>

- % predicted FVC, 補正DLCoの変化

<u>Secondary endpoint</u>

- 2回の測定期間中継続するDyspnea scoreの変化
- 1年でのHRCTの変化

# Follow Up

- 最初の6ヶ月間は毎月、その後は9ヶ月、12ヶ月でフォロー。採血/検尿は毎回。

- 肺機能検査、血液ガスは3、6、12ヶ月でHRCTは1年おきに。

# その他

- FVCが10%落ちる、補正DLCOが15%落ちることが１ヶ月以上あけて２回続けば、治療/盲検化を中止し、適切な治療を行う。

# 論文の批判的吟味

- ランタ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？

- Investigators were blinded to the treatment allocation. Randomization was undertaken at the Royal Brompton Hospital by members of the Clinical Trials and Evaluation Unit, who were not involved in the analysis of data.

- ランダム化、隠蔽化されている。

# Baselineは同等か？

- The patient groups were similar in age, sex, ethnicity, and smoking status.

| Characteristic | Active treatment group (n = 22)† | Placebo group (n = 23) |
|---|---|---|
| Center | | |
| Royal Brompton/Royal Free | 17 (77.3) | 13 (56.6) |
| Bath | 1 (4.5) | 6 (26.0) |
| Salford | 2 (9.1) | 0 (0) |
| Leeds | 2 (9.1) | 4 (17.4) |
| Sex | | |
| Male | 5 (22.7) | 8 (34.8) |
| Female | 17 (77.3) | 15 (65.2) |
| Ethnicity | | |
| White | 20 (90.9) | 21 (91.4) |
| Black | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Asian | 2 (9.1) | 1 (4.3) |
| Smoking status | | |
| Current smoker | 3 (13.6) | 3 (13.0) |
| Ex-smoker | 7 (31.8) | 5 (21.8) |
| Nonsmoker | 12 (54.6) | 15 (65.2) |
| Days to outcome assessment, mean (range)‡ | 364.4 (305–439) | 358.7 (223–414) |

- 他にLcSSC/dcSSCの比、肺線維症の診断からの介入の期間は同等。
- SScの診断から介入は治療群33ヶ月、Placebo 66ヶ月

# Baselineは同等か？

**Table 2.** Baseline factors linked to outcome*

| | Treatment group | Placebo group |
|---|---|---|
| DTPA clearance, minutes† | 29.4 (13.3–55.5) [13] | 36.5 (14.0–115.0) [11] |
| Bronchoalveolar lavage | | |
| Neutrophils, % total cells | 11.7 (2.0–45.5) [16] | 13.9 (4.0–28.6) [10] |
| Eosinophils, % total cells | 6.9 (0.4–31.0) [16] | 8.18 (0.0–24.3) [10] |
| Lymphocytes, % total cells | 11.1 (1.7–24.0) [16] | 11.7 (2.6–30.3) [10] |
| Arterial blood gases | | |
| $P_{O_2}$, KPA | 11.22 (10.00–13.50) [20] | 11.53 (8.76–13.43) [15] |
| $P_{CO_2}$, KPA | 5.49 (4.05–6.00) [20] | 4.97 (4.23–6.61) [15] |
| Antitopoisomerase antibody positivity, no. (%) | 10 (45.5) | 8 (34.8) |

* Except where indicated otherwise, values are the mean (range) [number of patients].
† DTPA = diethylenetriaminepentaacetic acid.

- HRCT patternやgas exchange value、BALの組成、DTPA clearanceに差なし。

# その他

<自己抗体>

- 抗セントロメア抗体4.5% in both groups
- 抗RNA PolymeraseⅠⅡⅢ抗体 4.5% in active group
- 抗RNP抗体 4.5% in both groups
- Anti-PM-scl抗体：4.5% in active group
- P-ANCA: 4.5% in active group
- Anti-Jo-1抗体：4.5% in placebo group

# Follow upはされていたか
# ITT解析は？

- 脱落者あり
- ITT解析されている。

# 結果に影響をおよぼす脱落は

- ACTIVE groupで追跡率 86.4%、Placebo groupで78.3%
- 80%を切っており、やや不十分か。

# 盲検化されているか？

- Double-blindである。

# 症例数は十分であったか

- α-level 0.05, β power 90%に設定し、症例数は各々のGroupで22patientsと計算している。

# 結果

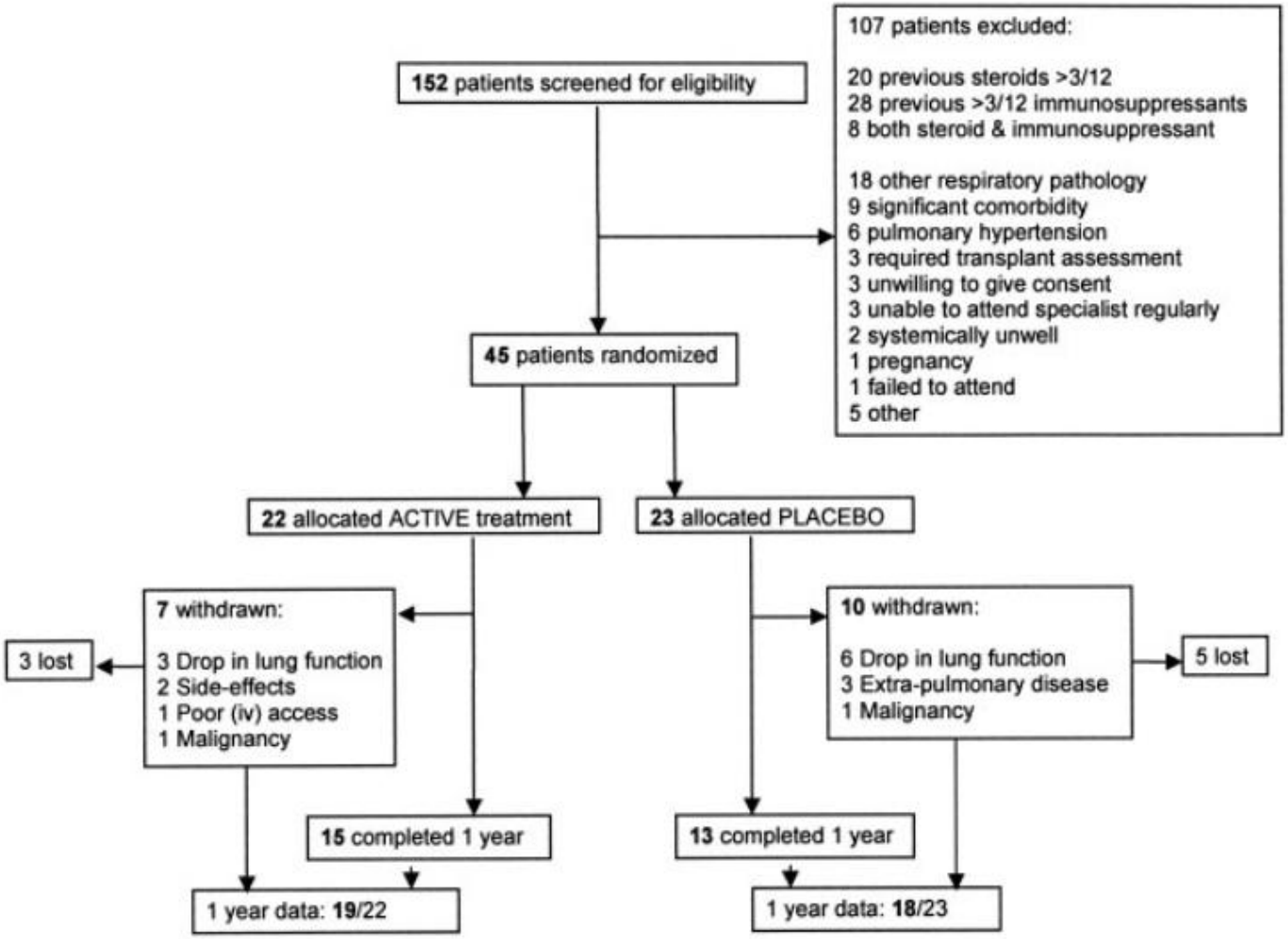
152 patients screened for eligibility
107 patients excluded:
20 previous steroids >3/12
28 previous >3/12 immunosuppressants
8 both steroid & immunosuppressant
18 other respiratory pathology
9 significant comorbidity
6 pulmonary hypertension
3 required transplant assessment
3 unwilling to give consent
3 unable to attend specialist regularly
2 systemically unwell
1 pregnancy
1 failed to attend
5 other
45 patients randomized
22 allocated ACTIVE treatment
23 allocated PLACEBO
7 withdrawn:
3 Drop in lung function
2 Side-effects
1 Poor (iv) access
1 Malignancy
3 lost
10 withdrawn:
6 Drop in lung function
3 Extra-pulmonary disease
1 Malignancy
5 lost
15 completed 1 year
13 completed 1 year
1 year data: 19/22
1 year data: 18/23

**Table 3.** Efficacy end point variables*

| | Baseline | | 1-year followup | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Treatment group (n = 22) | Placebo group (n = 23) | Treatment group (n = 19) | Placebo group (n = 18) | *P*† |
| Lung function, % predicted | | | | | |
| FVC | 80.1 ± 10.3 | 81.0 ± 18.8 | 82.5 ± 11.3 | 78.0 ± 21.6 | 0.08 |
| $DLCO_c$ | 52.9 ± 11.5 | 55.0 ± 12.9 | 49.6 ± 10.7 | 51.8 ± 14.9 | 0.64 |
| TLC | 81.8 ± 10.1 | 76.8 ± 16.9 | 80.2 ± 9.8 | 74.4 ± 16.7 | 0.61 |
| $FEV_1$ | 79.6 ± 11.5 | 79.7 ± 19.1 | 81.3 ± 12.5 | 77.0 ± 21.3 | 0.16 |
| Kco | 71.3 ± 13.4 | 82.7 ± 19.1 | 71.5 ± 13.9 | 77.9 ± 23.3 | 0.32 |
| Baseline HRCT‡ | | | | | |
| Disease extent, mean (range) % | 20 (6–40) | 19 (5–40) | – | – | – |
| Ground-glass attenuation, mean (range) % | 50 (15–91) | 47 (0–95) | – | – | – |
| Improvement on serial HRCT, no (%)‡ | – | – | 6 (40) | 3 (20) | 0.39 |
| Dyspnea score, mean (range)§ | 7.7 (2–14) | 7.2 (0–18) | 8.75 (0–14) | 7.80 (2–14) | 0.23 |

- 治療を行うことで4.19% FVCが改善される結果となった（P=0.08で有意ではない)
- 治療群は2.4%改善、Placebo群は3.0%低下。
- 他のパラメーターに有意 or marginal(0.05<P<0.10)な差はなかった。

# 結果

- HRCTは両群で15人取られていた。
- 治療群で6人(40%)、Placebo群で2人(20%）改善が見られた。
- 有意差はなかった（P=0.39)

- Serial dyspnea score(0-20で数字が大きくなると悪化)に改善は無かった。

# 合併症

- 治療群で1名嘔気の為、1名肝酵素上昇で中止。

- 肺感染症が治療群3名(13.6%), Placebo群4名(17.4%)

# 結果の評価

- IvCyとPSL併用でFVCの有意な改善はなかった（P=0.08）
- 他のスコアに有意差はなく、呼吸苦も改善されなかった。

- 効果検証は1年であり、長期間の効果は不明である。

# Step 4 症例への適応

- 患者は年齢や自己抗体、呼吸機能などで本研究の対象と合致すると考えられた。

- 呼吸機能が改善する可能性があるが、自覚症状の改善はなく長期間の効果は不明であると説明した。

- 軽度腎機能低下やDMもあり、今回は治療導入せず経過を見る方針とした。

# Step 5 Step1-4の見直し

Step 1

- 強皮症に伴う間質性肺炎の悪化に対する治療の効果について疑問に思った。

Step 2

- Up to dateの元論文より適切な論文を検索した。

# Step 5 Step1-4の見直し

Step 3

- IvCyとPSL併用でFVCの改善を認めたが、P=0.08と統計学的有意差はなかった。
- 他のスコアに有意差はなく、自覚症状も改善されなかった。
- 効果検証は1年であり長期間の効果は不明である。

Step 4

- 本症例は研究対象と条件が合致すると考え、結果を説明し今回は治療を行わない方針とした。

# まとめ

- 強皮症に伴う間質性肺炎についてIvCyとPSL併用でFVCの有意な改善はなかった（P=0.08）
- 他のスコアに有意差はなく、呼吸苦も改善されなかった。
- 効果検証は1年であり、長期間の効果は不明である。