



7. 全身性強皮症に伴う肺線維症に対する抗線維化薬ニ ンテダニブ

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2022-12-16
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 榎本, 紀之, 須田, 隆文
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004241

7. 全身性強皮症に伴う肺線維症に対する抗線維化薬ニンテ ダニブ

榎本紀之 MD., PhD.^{1,2}, 須田隆文 MD., PhD.¹

- 1: 浜松医科大学内科学第2 講座
- 2: 浜松医科大学保健管理センター
- 住所: 〒431-3129 静岡県浜松市東区半田町1-20-1
- 電話: 053-435-2263
- FAX : 053-435-2449
- E-mail : norieno@hama-med.ac.jp

英文題名: Anti-fibrotic agent, nintedanib, for systemic sclerosis-related interstitial lung disease.

はじめに

難治性かつ慢性進行性である特発性肺線維症(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis)では、長年に渡りステロイドおよび免疫抑制剤を用いた治療による予 後の改善効果が認められなかった。しかし近年、抗線維化薬であるニンテダニ ブおよびピルフェニドンが開発され、世界的な第3相臨床試験においても経年 的な肺活量低下の抑制効果が示された(1,2)。これらの臨床試験およびその後 の継続試験(3)の結果などから、現在ではこれらの抗線維化療法が IPF におけ る標準治療となっている(4)。一方、全身性強皮症(SSc: systemic sclerosis) にも 50~80%という高い確率で肺線維症が合併すると報告されており、予後不 良となる最も重要な合併症として注目されている(5,6)。全身性強皮症に伴う 肺線維症(SSc-ILD: SSc-related interstitial lung disease)は慢性発症例が多 く、肺病変は線維化が主体であるという特徴は IPF との共通点であり、SSc-ILD にも抗線維化薬が有効ではないかと以前から研究が進められていた。そし て、SSc-ILD に対するニンテダニブ治療の有効性が、世界的な第3相試験によ って証明され 2019 年に報告された(7)。これまで免疫抑制療法の限定的な効 果しか示されていなかった SSc-ILD 治療において、抗線維化薬であるニンテダ ニブという作用機序の異なる薬剤の投与も可能となり、SSc-ILD 治療は正に新 たな時代へと突入した。しかし、SSc-ILD におけるニンテダニブ治療において は未だに多くのクリニカルクエスチョンが存在するため、実臨床における今後 の症例の蓄積が重要である。本稿では、SSc-ILD 治療におけるニンテダニブの 治療効果および副作用、そして未解決の疑問点などについて、長く使用実績の ある IPF と比較することにより概説する。

ニンテダニブの作用機序と特徴

ニンテダニブは主に線維芽細胞上の血小板由来増殖因子(PDGF)、血管内皮 細胞増殖因子(VEGF)および線維芽細胞増殖因子(FGF)のレセプターに対す るチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)であり、主な作用機序としては線維芽細胞の 増殖と遊走の抑制、筋線維芽細胞への形質転換の抑制が重要であると考えられ る。その他にも線維化メディエータの放出抑制、細胞外マトリクスの産生抑制と 分解促進、単球の M2 マクロファージへの分化の抑制、ファイブロサイトの遊 走・分化の抑制、血管平滑筋細胞の増殖抑制なども報告さているが、やはり線維 芽細胞の抑制効果が最も重要であると考えられる。IPF と SSc-ILD の発症メカ ニズムにおいて、肺障害のトリガーは恐らく異なるものの、進行期における筋線 維芽細胞への形質転換とコラーゲン産生は共通の ILD 進行機序であると推察さ れる (8)。この両疾患に共通の ILD 進行機序を抑制することにより、ニンテダ ニブは有効性を示したものと考えられる。

IPF における治療の歴史とニンテダニブ

IPF における治療は古くからステロイド、免疫抑制剤投与が中心であった が、その治療効果は乏しいことが次第に明らかになった。このような状況で、 プレドニゾロン、アザチオプリン、N-アセチルシステインによるコンビネーシ ョン治療が死亡や入院を有意に増加させたと報告された(PANTHER-IPF) (9)。この報告以降、IPFにおけるステロイド、免疫抑制剤投与はむしろ有害と 考えられ、IPF ガイドライン 2017 でもステロイド単独あるいは両者は併用し ないことが強く推奨されている(4)。IPFの肺病変は、膠原病関連 ILD のよう な炎症所見に乏しく、むしろ線維化病変が主体であることが大きな要因と考え られた。このような状況において、抗線維化薬であるニンテダニブ(2)とピル フェニドン(1)が登場した。両薬剤は世界的規模の第3相試験において IPFの 進行抑制効果を示したため、現在では IPF における標準治療と位置付けられて いる (4)。IPF 症例に対しニンテダニブを投与した INPULSIS 試験でも、プラ セボ群と比較し1年間の FVC 低下を有意に抑制した(図1)(2)。また、これ ら抗線維化薬投与のタイミングとして、両薬剤は診断時の%FVCによらずどの 進行度でも同様の治療効果を認めた(3,10)。しかし、一度失われた FVC が回 復することは期待できないため、できるだけ早期の抗線維化薬開始が望ましい と考えられる。さらに、ニンテダニブはピルフェニドンと異なり、間質性肺炎 の急性増悪(AE-IP)の累積発症率を有意に減少させることが報告されている (11)。AE-IP は IPF 症例の第一の死因であるため、予後の改善にも貢献してい ると考えられる。副作用に関して、ニンテダニブは下痢などの消化器症状や肝 障害に注意が必要である。下痢は61.6%に合併したが、多くは軽度の下痢であ りロペラミド等の止痢剤の投与、またはニンテダニブの減量(150 mg x2 から

100 mg x2 へ)等によりコントロール可能であった。肝障害は 17.7%の頻度で あったが、ときに上腹部痛を伴い肝・胆道系酵素の上昇が著しい症例も認める ため注意が必要である。上述のとおり、抗線維化薬とくにニンテダニブは IPF 治療において有効な薬剤であるが、経年的な FVC 低下を完全に阻止すること はできないため、更なる薬剤の開発が求められている。

SSc-ILD における治療の歴史とニンテダニブ

SSc 症例では 50~80%という高い確率で ILD が合併することが報告されてお り(5,6)、ILD 合併例は非合併例と比較し有意に予後不良である(6)(図 2)。 さらに SSc 症例における死因の第一位は ILD であり 35%を占めている(12)。 従って、ILD をコントロールすることにより予後の改善に繋がることが推察さ れる。SSc-ILD 治療においては、以前よりシクロフォスファミド(CY)および ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有効性が報告されているが、その治療 効果は限定的である(13)。ステロイドに関しては腎クリーゼのリスクもあるた め、中等量以下のプレドニゾロン(15mg/日以下)の併用が望ましいとされて いるが、その治療効果について否定的な意見も多い。

経ロシクロフォスファミド (POCY) はプラセボ群と比較し、12ヶ月後の FVC 低下を有意に減少させた (SLS-1: scleroderma lung study-1) (14)。この 研究において、12ヶ月の治療後に POCY を中止したところ、18ヶ月まで治療 効果は持続したが、その後 FVC は徐々に低下し、24ヶ月の時点でプラセボ群 と同レベルまで低下したため、12ヶ月間の治療では不十分であり継続治療が必 要であることが判明した (15) (図 3)。しかし、CY には血液毒性や発癌性など 多くの副作用があり、特に CY の継続投与 (12ヶ月以上あるいは総投与量 36g 以上) による膀胱癌など悪性腫瘍の合併が深刻な問題となる (13)。この点 において静注シクロフォスファミド (IVCY) の間欠投与は総投与量を POCY の約 1/5 に減量することが可能であり、一定の治療効果も報告されている (16)。しかし、POCY と比較し IVCY の高い治療エビデンスは認められていな い。次に MMF の 24ヶ月投与は POCY の 12ヶ月投与と比較し、%FVC の変 化量および生存率での非劣性が証明された (SLS-2) (17) (図 4)。この研究にお いて、MMF 群は POCY 群と比較し血球減少の出現が少なかったため、副作用 の観点から海外では MMF による SSc-ILD 治療が主流となっている。しか し、本稿執筆時点の日本において、SSc 治療における MMF は保険収載されて いない。CY と MMF のコンビネーション治療では、monthly-IVCY 12 ヶ月投 与後に MMF 内服を継続し、3 年以上肺機能が安定していたとの報告も認めら れる (18)。さらに、重症例においては末梢血幹細胞移植が、54 ヶ月に渡り肺 機能検査および生存率を改善したという良好な治療成績が報告された (19)。し かし、治療関連死も多く認められたため、注意深い症例選択が必要である。以 上のように、SSc-ILD 治療においては主に CY および MMF 治療の有効性が報 告されているが、著明な治療効果は認めず限定的であるため、新たな治療薬の 開発が望まれている (13)。

近年、SSc-ILD に対する抗線維化薬ニンテダニブの世界的な第3相試験結果 が報告された (SENSCIS 試験) (7)。SSc-ILD 症例のうち、非レイノー症状の 発症から7年以内の症例、胸部 high-resolution computed tomography (HRCT)において線維化病変の拡がりが10%以上、%FVC≥40%、

30%≤%DLCO≤89%の症例を対象とした。また、プレドニゾロン≤10mg/日お よび MMF、メトトレキサートの併用は許容された。患者背景としては、びま ん性皮膚硬化型(dcSSc)が平均 51.9%、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例が 60.8%と高値であった。また、48.4%の症例に MMF の先行治療実施されてい た。さらに HRCT での線維化病変の拡がりは平均 36%、%FVC

72.6%、%DLco 53.1%と多くは ILD の進行例であった。主要評価項目とし て、52週(1年)の時点において、ニンテダニブ(150mgx2/day)はプラセボ 群と比較し FVC 低下を有意に抑制した(7)(図5)。しかし、SSc-ILD と IPF のプラセボ群を比較すると、SSc-ILD での FVC 低下速度は IPF の約 1/2 であ ることがわかる(図1Aと図5A)。また、この試験では約半数の症例に MMF の先行投与が行われていたが、MMF 投与の有無によらずニンテダニブは FVC 低下を抑制する傾向が認められた(図6)。しかし FVC 低下量は、MMF 不使 用のニンテダニブ群・63.9 mL/年と比較し、ニンテダニブ+MMF 群・40.2 mL/ 年と併用群において FVC 低下量が最も抑制されていた(統計的有意差なし,図 6)。びまん性と限局性皮膚硬化型、さらには抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性群 と陰性群ではどちらの群でも同様にニンテダニブは有効であった。しかし、皮 膚テスト(mRSS)および呼吸器疾患を有する症例における QOL (SGRQ)の1 年間の変化量に有意差は認められなかった。有害事象に関して、ニンテダニブ

 $\mathbf{5}$

群において下痢が 75.7%と最多であったが軽度なものが多く、ロペラミド等の 処方や減量等により多くは継続投与可能であった。また肝障害は 17.4%に認め られた。IPF の INPULSIS 試験と比較するとプラセボ群でも既に下痢(31.6% vs. 18.4%) や悪心(13.5% vs. 6.6%)などの消化器症状が SSc-ILD 症例に多い ため、SSc の特性であると考えられた。

上述の様に、SSc-ILD の治療においては、MMF、CY およびニンテダニブに 関する高いエビデンスが示されており、専門家による国際的コンセンサスステ ートメントでもこの3剤の投与が推奨されている(20)。しかし、ほぼ全例が進 行する IPF とは異なり、SSc-ILD 症例のうち実際に ILD が進行するのは約 30%ほどであり、特に診断から5年以内の症例に進行例が多いとされている。 したがって治療を考慮するためには、SSc-ILD の進行予測が非常に重要であ る。SSc-ILDの進行予測因子 (21)として、びまん性皮膚硬化型、抗トポイソ メラーゼ I 抗体陽性、血清 KL-6 (22)・SP-D 高値、高齢、診断時の FVC・ DLCO 低値、HRCT における ILD の広範な拡がり等が挙げられる。ILD 進行 を予測するモデルとして、SADL (smoking, age, DLCO) モデル (23) および APAR (6 分間歩行試験での最低 SpO2, 関節炎の既往) モデル (24)なども提案 されている。実臨床において特に有用であるのは HRCT における ILD の拡が りと肺機能検査である。診断時の HRCT での拡がりが 20%以上(6, 25)、%FVC<70% (6,25) は extensive disease (広範型) として予後不良因子 と報告されているため(図7)、ILDが進行性であれば limited disease (限局 型)の段階から早期の治療導入を考慮すべきである。さらに相対的変化量とし て、%FVC≥10%の低下または%DLco≥15%の低下も ILD 進行と判断し、早期 の治療開始を考慮すべきである(21)。

SSc-ILD における抗線維化薬治療の今後の課題

前述のように、IPF と SSc-ILD は慢性発症や線維化主体の肺病変など共通 点もあるが、多くの部分においてその特徴が異なる。したがって、ニンテダニ ブが追加された SSc-ILD 治療では、今後の実臨床において以下に挙げるクリニ カルクエスチョンを解決しなければならない。1)治療薬投与の順序は? 免疫 抑制療法を先行するべきかどうか?、2) SSc の発症 7 年以降の症例におけるニ ンテダニブの効果は?、3)1年以上の長期投与の有効性と安全性は?、4)長期 投与における ILD 急性増悪や肺高血圧症,他臓器病変への治療効果は?、5) ILD 進行例でもニンテダニブは継続すべきか?継続するべきであれば効果が 実感できない薬剤であるため患者教育が重要、6) MMF 以外の薬剤併用におけ るニンテダニブの安全性は?、7) SSc に多い消化器症状悪化時の対処法は? 8) 150mg x2 から 100mg x2 へ減量しても有効なのか?

以上のように、SSc-ILD 症例における新たなニンテダニブ治療では解決しな ければならないクリニカルクエスチョンが多く存在するため、少しでも予後を 改善するための今後の新たなエビデンス構築が重要である。

文献

- King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.
- Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. Lancet Respir Med. 2019;7(1):60-8.
- 4. 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会 厚び班. 特発性肺線維症の 治療ガイドライン 2017. 2017.
- Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):754-63.
- Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):1258-66.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-28.
- 8. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis Rheumatol. 2014;66(8):1967-78.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366(21):1968-77.
- 10. Maher TM, Lancaster LH, Jouneau S, Morrison L, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone Treatment in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact

of Timing of Treatment Initiation. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(7):927-30.

- 11. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. Respir Med. 2016;113:74-9.
- 12. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1809-15.
- 13. 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・ 治療指針 2020. In: メディカルレビュー社, editor. 2020.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354(25):2655-66.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, 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(10):1026-34.
- 16. Airo P, Danieli E, Rossi M, Frassi M, Cavazzana I, Scarsi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(2):293-6.
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. 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(9):708-19.
- 18. van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, Knaapen-Hans HKA, van den Hoogen FHJ, Fransen J, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective openlabel study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. Clin Rheumatol. 2018;37(10):2715-22.
- Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. N Engl J Med. 2018;378(1):35-47.
- 20. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus

statements. Lancet Rheumatology. 2020;2:e71-e83.

- Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. Eur Respir J. 2020;55(5).
- 22. Kuwana M, Shirai Y, Takeuchi T. Elevated Serum Krebs von den Lungen-6 in Early Disease Predicts Subsequent Deterioration of Pulmonary Function in Patients with Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease. J Rheumatol. 2016;43(10):1825-31.
- Morisset J, Vittinghoff E, Elicker BM, Hu X, Le S, Ryu JH, et al. Mortality Risk Prediction in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease: The SADL Model. Chest. 2017;152(5):999-1007.
- Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1326-32.
- 25. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(11):1248-54.

図の解説

図1: IPF 症例におけるニンテダニブの治療効果. 52 週(1年)に渡るニンテ ダニブ 150mg x2/日の内服治療は、プラセボ群と比較し有意に努力性肺活量 (FVC)の低下を抑制した (A, B) (INPULSIS-1 試験、*Richeldi L. NEJM 2014 370: 2071* (2) から引用). 略語; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, FVC: forced vital capacity.

図 2:SSc 症例における肺線維症の有無による生存曲線. ノルウェーでの 815 例 の SSc 症例を前向きに検討した。%FVC 80-100%により補正すると、肺線維症 (lung fibrosis) を有する症例は有意に生存率が低値であった (p<0.001) (*Hoffmann-Vold, AJRCCM, 2019, 10:1258*(6) から引用).

図3:SSc 症例における経ロシクロフォスファミド治療効果の持続期間.SSc-ILD 158 例に経ロシクロフォスファミド (POCY) $\leq 2 \text{mg/kg}$ またはプラセボ を 12 ヶ月間投与した.12 ヶ月後以降の POCY 群の 10 名は平均 PSL 14mg/day を内服した.18 ヶ月をピークに%FVC は低下し、24 ヶ月後にはプラセボ群と同 等のレベルまで低下した. (SLS-1: scleroderma lung study-1 とその後の経過観 察; *Tashkin DP, AJRCCM 2007, 176: 1026.* (15) から引用).略語; POCY: peroral cyclophosphamide, CYC: cyclophosphamide.

図4: ミコフェノール酸モフェチルとシクロフォスファミドの比較. SSc-ILD 142 例にミコフェノール酸モフェチル (MMF) 3000mg/日 24 ヶ月 または 経 ロシクロフォスファミド (POCY) 12 ヶ月とその後のプラセボ 12 ヶ月を投与し た. %FVC 改善効果において MMF は POCY との非劣性を証明した (p=0.24). さらに MMF 群では POCY 群よりも白血球減少 (20 例 vs. 32 例) および血小 板減少 (0 例 vs. 2 例) の副作用が出現した症例数が少なかった. (SLS-2: scleroderma lung study-2; *Tashkin DP, Lancet 2016, 4(9): 708.* (17) から引用). 略語; MMF: mycophenolate mofetil, POCY: peroral cyclophosphamide.

図 5 : SSc-ILD 症例におけるニンテダニブの治療効果. SSc-ILD 症例においてニ ンテダニブ 150mg x2/日 またはプラセボを 52 週間 (1 年間) 投与した. ニンテ ダニブ群はプラセボ群と比較し FVC 低下を有意に抑制した (A, B) (SENSCIS 試験; *Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26) : 2518-2528.* (7) から引 用).

図6:MMF (ミコフェノール酸) 併用の有無によるニンテダニブ治療効果の比較. SSc-ILD における SENSCIS 試験では 48.4%の症例に MMF の先行投与が行われていたが、MMF 併用の有無によらずニンテダニブは FVC 低下を抑制する傾向が認められた.しかし FVC 低下量は、MMF 不使用のニンテダニブ群・63.9 mL/年と比較し、ニンテダニブ+MMF 群・40.2 mL/年と併用群においてFVC 低下量が最も抑制されていた(統計的有意差なし).(SENSCIS 試験; *Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26) : 2518-2528.*(7) のデータを基に作成).略語; MMF: mycophenolate mofetil.

図7:HRCT における ILD の拡がりと%FVC による予後予測.SSc-ILD 215 例 を後向きに検討した.HRCT における ILD の拡がり>20% または %FVC<70% を extensive disease (広範型) とした.Extensive disease を有する症例は有意 に予後不良であった.進行性であれば limited disease (限局型) の段階から早期 の治療開始を考慮すべきである.(*Goh NS, AJRCCM, 2008, 177: 1248* (25) か ら引用).略語; HRCT: high-resolution computed tomography, ILD: interstitial lung disease, FVC: forced vital capacity.

図1. IPF症例におけるニンテダニブの治療効果



図2.SSc症例における肺線維症の有無による生存曲線



図3.SSc-ILD症例における経口シクロフォスファミド治療効果の持続期間



図4.ミコフェノール酸モフェチルとシクロフォスファミドの比較



図5.SSc-ILD症例におけるニンテダニブの治療効果

Β

Α





図6. MMF併用の有無によるニンテダニブ治療効果の比較



図7. HRCTにおけるILDの拡がりと%FVCによる予後予測

