5. ステロイド治療

ステロイド治療で，筋力，歩行機能が改善するか（短期効果）

推奨

❶タイムドテスト（CQ 3-1 参照）で測定される運動機能および筋力テストでの評価では，ステロイド治療により，少なくとも 6 ヵ月から 2 年間は改善効果が持続することが確立している．このことからステロイド服用の機会を保証するため適切な時期にメリット・デメリットの説明を行うべきである（グレード A，エビデンスレベル 1）．

❷しかしながら，より長期の投与の有効性，歩行可能期間の延長については，まだエビデンスが十分ではない（グレード B，エビデンスレベル 3）．

背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）に対するステロイド治療の有効性は，1974 年 Drachman らにより最初に報告された[1]（エビデンスレベル 4）．以後，1980 年代後半から 1990 年代前半のエビデンスレベルの高い報告[2~7]により，ステロイド治療の有効性は世界的に認められるに至った[2~10]（エビデンスレベル 1）．日本国内でも 1990 年代よりステロイド治療が行われるようになり[11,12]（エビデンスレベル 4），DMD に対するステロイド治療は 2013 年 2 月より保険適用となった．

DMD の進行性の筋力低下に対して，臨床現場で使用可能で，かつ有効性のエビデンスが評価されている薬剤はステロイド以外に存在しない．ステロイドの投与機会はすべての DMD 患者に保証されるべきである．

解説・エビデンス

2008 年のコクラン・レビュー[10]で 6 つのランダム化比較試験がレビューされた[7,10]．歩行可能期間の延長を主要評価項目として，28 例の DMD 患者（ステロイド投与群 17 例，プラセボ群 11 例）において行われたランダム化比較試験[3]では，ステロイド投与群はプラセボ群よりも歩行不能になるまでの期間が有意に延長していた．また，4 つのランダム化比較試験[2,3,5,7]計 249 例の DMD 患者を対象にしたメタアナリシスの結果では，副次評価項目としての筋力と筋機能は，ステロイド治療によって 6 ヵ月以上の改善を認めた．28 例を対象にした 1 つのランダム化比較試験[3]では，ステロイド治療によって，最長 2 年間の筋力と筋機能の安定化を認めた．これらのランダム化比較試験の結果により，ステロイド治療は 6 ヵ月間から 2 年間の短期間において，筋力と筋機能を改善するエビデンスがあると結論づけられた（エビデンスレベル 1）．

わが国では，1990 年以降，DMD に対するステロイド治療が開始されるようになり，短期効果が報告されている[11,12]（エビデンスレベル 4）．また，日本小児神経学会総会において，日本

のエキスパートオピニオンによるステロイド使用推奨ガイドラインが発表された[13]（エビデンスレベル5）.

ステロイド治療が有効性を示す機序として，ジストロフィン蛋白発現の増加，細胞傷害性T細胞の減少，細胞内へのCa流入の減少と濃度の低下，ラミニン蛋白発現の増加と筋修復の促進，筋のアポトーシスの進行抑制などの説が提唱されているが，いまだ明らかではない.

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイド治療は，副作用も少なくないものの（CQ 5–3 参照），DMD の筋力増強，運動機能の改善に効果が認められた唯一の薬剤である．期待される効果（本 CQ および CQ 5–2 参照）と副作用（CQ 5–3 参照）．投与方法（CQ 5–4 参照）を十分説明し，すべての患者がステロイド治療を自律的に選択する機会が保証されるべきである.

文献

1) Drachman DB, Toyka KV, Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Lancet. 1974; **2** (7894): 1409–1412.
2) Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med. 1989; **320**: 1592–1597.
3) Angelini C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. Muscle Nerve. 1994; **17**: 386–391
4) Backmn E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromus Disord. 1995; **5**: 233–241.
5) Grrigs RC, Moxley RT, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized control trial defining the course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol. 1991; **48**: 383–388.
6) Beenakker EA, Fock JM, Van Tol MJ, et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized control trial. Arch Neurol. 2005; **62**: 128–132.
7) Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, et al. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. Bangladesh Med Res Counc Bull. 2001: **27**: 38–42.
8) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part1: diagnosis, pharmacological and psycosocial management. Lancet Neurol. 2010; **9**: 77–93.
9) Moxley Ⅲ RT, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2005; **64**: 13–20.
10) Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1): CD003725.
11) 炭田澤子，大澤真木子，池谷紀代子，ほか．Duchenne 型筋ジストロフィーのステロイド療法．厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成 8～10 年度，1999: p129–135.
12) 姜　進，野﨑園子，宮井一郎，ほか．Duchenne nuscular dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果．厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成 8～10 年度，1999: p439
13) 萩野谷和裕，杉江秀夫．Duchenne 型筋ジストロフィーに対する副腎皮質ステロイド療法．脳と発達. 2012; **44**: 234–238.

採択文献　59
議決結果　可 21　否 0　要修正 0

歩行不能後もステロイドを継続使用すべきか（長期効果）

推奨

❶ステロイドの歩行能喪失後に及ぶ長期使用に関してのランダム化比較試験は報告されていない．また，長期継続の適切な投与量に関しても，エビデンスレベルの高いデータはない．しかし，呼吸機能の温存や側弯の進行抑制に有用であるという複数の非ランダム化比較試験の報告があることから，患者および家族に説明のうえ，希望があれば副作用に留意して継続使用してもよい（グレード B，エビデンスレベル 3）．

背景・目的

ステロイドの使用による短期効果が以前から報告され，エビデンスレベルの高い論文が出ており，歩行能喪失後にわたる長期使用についても，最近になり有効性を示す報告がみられている．本 CQ では，そのような最近までの報告をもとに今後のわが国での長期使用に関する推奨を検討した．

解説・エビデンス

呼吸機能の温存に関して，Drafty らの症例対照研究によると，平均 8.2 年間のステロイド治療群（8～15 歳）10 人と非治療群の患者（10～17 歳）25 人の肺機能検査では，咳のピークフロー（cough peak flow：CPF）と最大呼気圧が有意に治療群で大きかった[1]（エビデンスレベル 4）．また，Bach ら[2]（エビデンスレベル 3）の後向きコホート研究によると，非侵襲的陽圧換気療法（non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）導入年齢の比較では，ステロイド非治療群 108 人の平均 NPPV 導入年齢は 19.2±3.7 歳であったが，そのうち 90 人は 21.9±4.5 歳で 24 時間 NPPV を使用することになった．一方，プレドニゾロン治療群（0.75 mg/kg/10 日内服，10 日休薬を繰り返す）17 人中，調査時生存の 11 人（平均服薬期間 51.7 ヵ月）の平均 NPPV 導入年齢は 22.9±5.3 歳（$p=0.05$）で，またそのうち 8 人は 28.9±7.3 歳で 24 時間 NPPV を使用することになった（$p=0.005$）．以上の結果からステロイドの使用は NPPV 導入の時期を有意に遅らせると判断された[2]．

側弯の進行抑制に関して，King ら[3]（エビデンスレベル 4）の症例対照研究では，75 人の 1 年以上のステロイド治療群（平均 8 年）［プレドニゾロン 0.75 mg/kg/日，またはデフラザコート（2013 年 3 月時点でわが国では未承認）0.9 mg/kg/日］と 68 人の非治療群について，Cobb 角は投与群で平均 11°，非投与群で平均 33 度と側弯の程度は治療群が有意に軽度であった．9 歳以上でみると，Cobb 角 10° 以上の側弯は非治療群で 91％の例にみられたが治療群では 31％であった（$p<0.0001$）．なお評価時年齢は，投与群 16.9 歳，非投与群 14.4 歳であった．9 歳以上の非投与群の 29％が側弯の外科的治療を受けたが，投与群は 15％であった[3]．また Alman らの，

DMD の診断後デフラザコート（0.9 mg/kg/日）内服を希望した治療群 30 人と希望しなかった非治療群 24 人を平均 7.3 年フォローした前向きコホート研究[4]（エビデンスレベル 3）では，フォローアップ期間中（フォロー開始は 7〜10 歳），非治療群では 16 人（67%）が Cobb 角が 20° 以上になったのに対し，治療群では 5 人（17%）のみであった．また，非治療群 24 人中 15 人が側弯の手術を受け，一方，治療群では 30 人中 5 人が側弯手術を受けた．Kaplan–Meier 分析でも，20° 以上の側弯の進行について治療群と非治療群を比較すると，治療群で有意に側弯の進行が遅れることが判明した（$p<0.001$）[4]．わが国での長期投与の後向きコホート研究[5]（エビデンスレベル 4）では，プレドニゾロン 0.5 mg/kg/隔日で平均治療期間 9.6 年の 10 人（平均 18 歳）と，非治療 13 人（平均 19 歳）を後方視的に比較している．脊椎変形の発生率は，治療群 53%，非治療群 50%と差がなかった．しかし Cobb 角は，治療群 30.3°（11〜47°）に対し，非治療群では 78.8°（25〜195°）と有意に非治療群にて大きかった[5]．

心機能の温存に関して，Silversides らは後向きコホート研究にて，平均 8.4 歳からデフラザコートを内服開始（0.9 mg/kg/日 + vitamin D + calcium を内服し，10 歳，15 歳，18 歳時点では次第に漸減）し，3 年以上経過した DMD 21 名と非治療群 12 名について，超音波検査での心機能，努力性肺活量（forced vital capacity：FVC）を検討した[6]（エビデンスレベル 3）．評価時年齢は非治療群 16 ± 2 歳（11〜18），治療群 14 ± 2 歳（10〜18）で有意差なし．左室駆出率（ejection fraction：EF）が 45%未満の割合が非治療群では 58%に対し治療群では 5%と，治療群で有意に（$p=0.001$）心機能が温存されていた．また，FVC，%FVC も治療群で有意に大きかった（$p=0.001$）．以上からデフラザコートは心肺運動機能の温存に効果がありとされたが，心機能と肺機能には正の相関がみられたことから，心機能の改善は肺機能の改善に依存する可能性もある[6]．また Markham らの後向きコホート研究では，これまで超音波検査を最低 3 回実施している，6 ヵ月以上のステロイド治療を受けている治療群 14 例（プレドニゾン 0.75 mg/kg/日 9 例，デフラザコート 0.9 mg/kg/日 5 例）と非治療群 23 例において，7 歳から 12 歳までフォローし，Kaplan–Meier 分析にて 1,500 日時点での心室機能正常である率は治療群にておいて有意に高く（93% vs. 53%），ステロイドが心機能温存に有用と報告している[7]（エビデンスレベル 3）．

歩行不能期まで継続使用する場合の適切なステロイド投与量についてのエビデンスのある研究は乏しいが，米国の DMD Care Consideration Working Group はプレドニゾン 0.3 mg から 0.6 mg/kg 連日投与を推奨している[8]（エビデンスレベル 5）．また，歩行能喪失後にはじめてステロイドを使用する場合の効果に関してのエビデンスは現時点で非常に乏しいが，歩行能喪失早期であれば肺機能の安定を示唆する報告があり，心機能が安定していれば連日服用を推奨している[8]．

また，副作用に対しては個別の対応が必要であり，椎体骨折など重篤なものもある．場合によってはステロイドの減量・中止も考慮する（CQ 5–3 参照）．

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイドの歩行能喪失後に及ぶ長期使用に関してのわが国での報告はまだ少ない．このため，投与にあたっては，国内の報告例を参照して至適投与量を検討する必要があるとともに，副作用軽減のための対処法を説明し，十分な理解を得る必要がある．

文献

1) Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, et al. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2007; **119**: e320–e324.
2) Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. Am J Phys Med Rehabil. 2010; **89**: 620–624.
3) King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2007; **68**: 1607–1613.
4) Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am. 2004; **86-A**: 519–524.
5) 村上てるみ，石垣景子，齊藤　崇，ほか．Duchenne 型筋ジストロフィー患者における脊椎変形へのステロイド療法の効果（会）．脳と発達. 2011; **43** (Suppl): S211.
6) Silversides CK, Webb GD, Harris VA, et al. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Cardiol. 2003; **91**: 769–772.
7) Markham LW, Kinnett K, Wong BL, et al. Corticosteroid treatment retards developmet of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disord. 2008; **18**: 365–370.
8) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; **9**: 77–93.

採択文献　68
議決結果　可 19　否 0　要修正 2

どのような副作用と対策があるか

推奨

❶ステロイド使用による副作用には，肥満，行動異常，骨折リスク増加，骨粗鬆症，成長障害，免疫機能低下，ステロイド痤瘡（にきび），満月様顔貌，高血圧，耐糖能低下，消化管潰瘍，白内障などがある．ステロイドの投与にあたっては，副作用予防のため，定期的なモニタリングが必要であるとともに，予防的な処置を講ずる必要がある（グレード B，エビデンスレベル 5）．

❷副作用が強いと判断した場合は，ステロイドの漸減を試みる．漸減を繰り返しても副作用の改善がみられず，ステロイドの効果を副作用が上回る場合は中止を考慮する．副腎不全を予防するため，ステロイドの減量・中止は段階的に行う（グレード A，エビデンスレベル 5）．

背景・目的

個々の副作用に対する対処法の多くは，DMD Care Consideration Working Group による勧告に基づいている[1,2]（エビデンスレベル 5）長期使用による副作用で最も注目されているのは，ステロイド骨粗鬆症・骨折と思われる．ステロイド骨粗鬆症ガイドラインに準拠しつつ，本症に適合した対策が望まれる．

解説・エビデンス

定期的なモニタリングには，身長・体重測定（来院時），眼科的検査（年 1 回），血中カルシウム・リン・アルカリホスファターゼ・骨代謝マーカー・25（OH）ビタミン D 濃度（2013 年 3 月時点で保険適用外），尿中クレアチニン・カルシウム・尿糖測定（年 1～2 回），骨密度測定（1～2 年に 1 回），骨折歴の聴取などが勧められる（エキスパートオピニオン）（CQ 3–2 参照）．

ステロイド開始前に，必要なワクチンは済ませておく（CQ 5–5 参照）．ステロイド開始前に，注意欠陥・多動性障害（attention deficit / hyperactivity disorder：ADHD）やその他の行動障害や精神障害が疑われる場合は，ステロイド投与による症状悪化の可能性があるため専門医に紹介してそのための治療が必要か判断を仰ぐ．尿糖が陽性の場合，空腹時血糖測定，食後血糖測定を行い，専門医に判断を仰ぐ．高血圧のある場合，塩分制限や減量などを勧めるが，無効の場合は循環器専門医に判断を仰ぐ．消化管潰瘍を疑う場合は，胃粘膜保護薬・プロトンポンプ抑制薬を使用し，無効であれば専門医の判断を仰ぐ．白内障が出現し，視力に影響が現れるとの眼科医の判断があれば，減量または中止する．身長の伸びがみられない場合には，内分泌専門医の判断を仰ぐ．

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）では長管骨の骨折

頻度が正常児に比して高いことが報告されている一方，長期間のステロイド治療では特に椎体骨折の頻度が高いことが複数の報告にて認められる[3]（エビデンスレベル 3）．骨塩量においても，DMD は正常児に比して全身・椎体で低下しているが，ステロイド治療患児では特に椎体の骨塩量が非治療児に比して低下している[4]（エビデンスレベル 3）．ステロイドによる骨折・骨粗鬆症の予防として，カルシウムの豊富な食事（栄養士の指導も仰ぐ）とビタミン D の投与（血中濃度の低下時）が勧められる[5]（エビデンスレベル 4）．尿中カルシウム/クレアチニン比が高値にならないよう配慮するが，筋量の低下した進行期では信頼性が劣るので注意が必要である．ビスホスホネートが有効との報告があるが，小児期での安全性は確認されておらず使用効果のエビデンスもまだ少ない[6,7]（エビデンスレベル 4）．予防策の詳細については，骨折の予防（CQ 8–5）を参照．

ステロイドによる運動量・活動量の増加により，ミオグロビン尿症を認めた報告があるので，注意を要する[8]（エビデンスレベル 5）．

肥満は，本症のステロイド治療中最もよく遭遇する症状である．歩行能喪失期前後では非治療例でも体重増加がみられるが，通常の体重増加を極端に超える場合は，食事療法を栄養士に相談する（CQ 10–2 参照）．

副作用が強い場合は，用量の 30％の減量を試みるか，投与方法を変更してみる．例として，連日投与から隔日投与・週末投与などがある．漸減を繰り返したり，投与方法を変更したりしても効果がない場合は中止を考慮する[2]（エビデンスレベル 5）．

文献

1) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010; **9**: 177–189.
2) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; **9**: 77–93.
3) King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2007; **68**: 1607–1613.
4) Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int. 2003; **14**: 761–767.
5) Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. Osteoporos Int. 201; **22**: 529–539.
6) Hawker GA, Ridout R, Harris VA, et al. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2005; **86**: 284–288.
7) Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2011; **127**: e353–e358.
8) Garrood P, Eagle M, Jardine PE, et al. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. Neuromusclar Disord. 2008; **18**: 71–73.

採択文献　70
議決結果　可 21　否 0　要修正 0

いつからどのように投与すべきか

推奨

❶運動機能が発達している段階ではステロイド治療を開始せず，運動機能の発達が止まった時期あるいは低下し始めた時期から開始することが勧められる（グレード B，エビデンスレベル 5）．2 歳以下の患者への投与開始は勧められない（グレード C，エビデンスレベル 5）．

❷ステロイド治療が始まると，用量によっては生ワクチンが禁忌となるので，ステロイド治療開始までにできるだけ必要な生ワクチンを済ませることが勧められる（グレード B，エビデンスレベル 5）．

❸投与量・投与方法には様々な方法が報告されている．有効性のエビデンスが最も高い投与方法は，プレドニゾロン 0.75mg/kg 連日投与である（グレード B，エビデンスレベル 1）．副作用のため低用量で治療する場合，有効性のエビデンスがある最低投与量は 0.3mg/kg 連日投与である（グレード B，エビデンスレベル 2）．有効性に関するエビデンスレベルは低いが，ステロイドの副作用を減らす目的で，隔日投与，10 日投与 10 日休薬，あるいは週末高用量投与などの方法も使われる（グレード B，エビデンスレベル 4）

背景・目的

ステロイド治療を開始するにあたり考慮すべきことは，①開始時期，②投与量，③投与方法，④終了時期である．また，効果判定としてのアウトカムをあらかじめ明確にしておかなければ，有効性・有益性が不明瞭となり，ステロイド治療の有効性に対する懐疑論を生じかねない．わが国ではステロイド治療のランダム化比較試験は行われていないが，欧米でのランダム化比較試験の結果や国内での臨床研究の結果をもとに，適切な時期に適切な投与量・投与方法でステロイド治療を行うことが求められる．

解説・エビデンス

ステロイド治療の開始は，治療の効果発現が自覚的にも他覚的にも最も評価されやすく，かつ副作用の影響がステロイドの有益性を超えるリスクが低い時期を選ぶのが合理的である．乳幼児期では，筋ジストロフィーの症状がまだないかあっても軽度であり，この時期に投与を開始すると治療の有益性より副作用のほうが勝る可能性が高い．したがって，少なくとも 2 歳以下での投与は勧められない[1]（エビデンスレベル 5）．4 歳以下での投与開始も報告例が少なく，有効性のエビデンスに乏しい[2,3]（エビデンスレベル 3）．一方，歩行能を喪失した時期からのステロイド治療の開始は，その有用性は否定できないものの（CQ 5-2 参照），投与開始時期として

は遅すぎると考えられる．したがって，最も合理的な投与開始時期は，運動能力の発達が止まった（プラトーに達した）時期ないし低下が始まった時期と考えられる[1]．いずれにせよステロイド治療の開始は，患者の運動機能の状態，当該患者のステロイドの副作用リスクの高さ，患者および保護者の意向などを総合的に考慮して行うべきである．ステロイド治療開始時期を決定するにあたり，生ワクチンの予防接種スケジュールも考慮する必要がある（CQ 5–5 参照）．

ステロイド（プレドニゾロン）の投与量，投与方法には様々なものがあり，より副作用が少なく有効性のある投与量・投与方法が現在も研究されている状況である．コクラン・レビューによると，4 つのランダム化比較試験をもとに 249 例のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）患者へのステロイド治療の効果に関するメタアナリシスを行った結果，6 ヵ月から 2 年間の短期投与において最も効果があった投与方法は，プレドニゾロンとして 1 日量 0.75 mg/kg の連日投与であった[4]（エビデンスレベル 1）．また，25 編のピアー・レビュー論文をもとに米国神経学アカデミーおよび米国小児神経学会が出した Practice Parameter[5]（エビデンスレベル 1）も，エビデンスレベルがクラス Ⅰ（前方視無作為比較でアウトカム評価が盲検のエビデンス）の 7 編の研究結果から，プレドニゾン（プレドニゾロンとほぼ等価）1 日量 0.75 mg/kg の連日投与を推奨しているが，副作用のため少量で治療する場合は，1 日量 0.3 mg/kg の連日投与でも 0.75 mg/kg の連日投与より効果は劣るがステロイド非治療群より有意に改善がみられると結論づけており，その根拠としてクラス Ⅰ のエビデンスレベルの 2 編の研究がそれぞれ 0.3 mg/kg および 0.35 mg/kg の連日投与で有意な有効性を示したことを揚げている[6,7]（エビデンスレベル 2）．

ステロイド開始以後，体重増加に応じてステロイドの投与量を増量すべきか，増量せずに開始量のままで続行すべきかについてのエビデンスのある研究はない．米国の DMD Care Consideration Working Group の推奨[1]では，増量に耐えられるなら体重 40 kg までは体重に応じて増量（1 日量 0.75 mg/kg の投与量なら 1 日量 30 mg まで）することを推奨しているが，すでに歩行能を喪失している例では 1 日量を 0.3〜0.6 mg/kg にすることを推奨している．またこの推奨では，開始時の投与量（0.75 mg/kg）を体重が増加してもそれに応じて増加させずに同量で維持する方法も記載しているが，どちらがよいかは不明としている．

わが国では 1 日量 0.75 mg/kg の連日投与の症例報告がほとんどなく，0.5〜1 mg/kg の隔日投与，10 日連続投与 20 日休薬などの報告があるが，いずれもランダム化比較試験ではない[8,9]（エビデンスレベル 4）．しかし，0.5 mg/kg の隔日投与で側弯の程度が非投与群より有意に軽度であったという報告もある[10]（エビデンスレベル 4）．なお 10 日投与 20 日休薬法では，20 日間の休薬中に筋力低下が出現する例があり好ましくないとの意見もあり（エキスパートオピニオン），オランダのガイドラインでは 10 日連続投与 10 日休薬の方法も記載されている[11]．また，週末に 5 mg/kg を 2 日間のみ内服させる方法も報告されているが，この方法が副作用が少ないと結論づけるエビデンスは乏しい[12]（エビデンスレベル 4）．

ステロイド治療の適切な終了時期について，高いエビデンスのある推奨を出すことは現時点では困難である．ステロイド治療の有効性に関する高いレベルのエビデンスは歩行可能期間における臨床試験の結果であり[4,5]，実際歩行可能期間のほうが臨床効果の評価も容易である．そのため，ステロイド治療の終了を考慮する最も一般的な時期は，歩行能を喪失した時期と考えられる（エキスパートオピニオン）．しかし，エビデンスは低いものの，歩行能喪失期以降であっても上肢機能，呼吸機能の維持や側弯進行予防などに対する有効性を示す臨床研究も少なからずある[1]（CQ 5–2 参照）．また，立位不能となったためステロイドを中止したところ，上肢機能

が低下し，再開で改善した症例の報告もある[8]．以上のことから，歩行能を喪失した時点で，それ以後も治療を続けるかリスク・ベネフィットを患者・保護者とともに十分検討し，決定することが勧められる．

［推奨を臨床に用いる際の注意点］

ステロイド治療を開始したら，できるだけ標準化された方法で筋力・筋機能・ADL（activity of daily living）などを定期的に測定（CQ 3–1 参照）して，有効性を客観的に評価するよう心がけるべきである．また，治療中は定期的な副作用のモニターも重要である．

文献

1） Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; **9**: 77–93.
2） Merlini L, Cicognani A, Malaspina E, et al. Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2003; **27**: 222–227.
3） Kinali M, Mercuri E, Main M, et al. An effective, low-dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early cases of Duchenne dystrophy. Neuromuscul Disord. 2002; **12** (Suppl 1): S169–S174.
4） Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003725.
5） Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2005; **64**: 13–20.
6） Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol. 1991; **48**: 383–388.
7） Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1995; **5**: 233–241.
8） 下村英毅，藤井達哉，宮嶋智子，ほか．Duchenne 型筋ジストロフィーのステロイド治療．脳と発達. 2011; **43**: 24–29.
9） 姜　進，野崎園子，宮井一郎，ほか．デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone 治療の長期成績．厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成 8～10 年度，1999: p359.
10） 村上てるみ，石垣景子，齊藤　崇，ほか．Duchenne 型筋ジストロフィー患者における脊椎変形へのステロイド療法の効果．脳と発達. 2011; **43** (Suppl): S211.
11） de Groot IJ. [Guideline on the use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006; **150**: 684–685.
12） Connolly AM, Schierbecker J, Renna R, et al. High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2002; **12**: 917–925.

採択文献　69
議決結果　可 18　否 0　要修正 3

ステロイド服薬中にワクチン接種してもよいか

推奨

❶不活化ワクチンは，ステロイドによる免疫抑制状態の患者に投与しても安全と考えられ，通常どおり投与してよい（グレード B，エビデンスレベル 5）．

❷生ワクチンはステロイド治療で免疫抑制状態にある患者に投与してはならない．具体的には，プレドニゾロンとして 1 日量 2mg/kg 以上，あるいは体重 10kg を超える患者では 1 日量 20mg 以上を 14 日以上連日投与されている場合，生ワクチンは禁忌である（グレード D，エビデンスレベル 5）．プレドニゾロン投与量が 1 日量 10mg 未満であれば，必ずしも禁忌ではないが，リスクと利益を考慮して接種する（グレード C，エビデンスレベル 5）．

❸デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）の診断後，将来のステロイド治療に備えて，水痘および麻疹のワクチン接種をステロイド導入までに済ませることが勧められる（グレード B，エビデンスレベル 5）．

背景・目的

ステロイド治療を開始すると，副作用としての免疫抑制が生ワクチンの投与上問題となる．多くのワクチン接種は乳幼児期に済まされるが，ステロイド治療が開始される 4〜8 歳頃以降も様々なワクチンを接種する時期であり，注意が必要となる．ステロイド治療で問題となるのは，生ワクチンである麻疹，風疹，ムンプス，水痘である．特に水痘と麻疹は，罹患した場合に重篤な症状をきたす可能性が高い疾患である．したがって，水痘，麻疹の予防接種はステロイド治療開始までにできるだけ済ませておく必要性が高い．

解説・エビデンス

免疫抑制状態においても不活化ワクチンは安全に投与できるが，ワクチンの効果は弱い可能性がある[1]（エビデンスレベル 5）．

生ワクチンは免疫抑制状態では投与すべきではないが，ステロイドの投与量・投与方法とそれによる免疫抑制との関連に対する明確な定量的エビデンスはない．米国の予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）の推奨によると，ステロイド投与が次の状況なら生ワクチンは禁忌ではないとしている：①ステロイドの投与期間が 14 日未満である，②ステロイド投与量が低ないし中等用量である（プレドニゾロンとして 1 日量 20 mg 未満である），③長期であっても short-acting なステロイドの隔日投与である，④ステロイド投与量が生理学的な維持量（補充療法）である，⑤皮膚や眼への外用，吸入，滑液包や腱内への注射投与である[1,2]（エビデンスレベル 5）．英国リウマチ学会の 2002 年のガイドラインでは，上記②の低用量の定義を 1 日量 10 mg として

いるが，エビデンスは記載されていない[3]（エビデンスレベル 5）.

ACIP の推奨や欧米のガイドラインでは，高用量，すなわちプレドニゾロン 1 日量 2 mg/kg 以上あるいは体重 10 kg を超える例では 1 日量 20 mg/日以上を 14 日以上連日投与されている場合，免疫抑制状態とみなして生ワクチンを投与しないことを推奨している[1~4]．しかし，その根拠となる明確なエビデンスはこれらの推奨には記載がなく，ACIP の推奨でも，プレドニゾロンの上記投与量は生ワクチンの安全性に危惧を抱くに足る免疫抑制があると多くの臨床家が考えていると記載されているのみである[1]（エビデンスレベル 5）.

ステロイド高用量を内服している患者に生ワクチンを投与する場合，どれくらいステロイドの休薬期間をおくべきかについては，ACIP の 1993 年のレポート[5]（エビデンスレベル 5）では 3 ヵ月間，2011 年のレポート[1]では 1 ヵ月間との記載があり，英国リウマチ学会のワクチンガイドライン[3]では 3 ヵ月間と記載されている．したがって，1～3 ヵ月間の休薬があれば生ワクチンの投与可能と考えられる．しかしながら，ワクチン投与を目的に 1 ヵ月以上休薬した場合，筋力低下が進行する可能性があることも考慮すべきであり（エキスパートオピニオン），その意味でもステロイド治療開始までに必要な生ワクチンを済ませておくことが望ましい（エキスパートオピニオン）.

ステロイド治療に関連して，どのワクチンをどのようなスケジュールで投与すべきかをエビデンスをもって示したガイドラインはない．予防接種の投与スケジュールは，近年新しいワクチンの導入などで頻繁に変更されているが，2013 年 3 月時点では，ステロイド治療が開始される可能性のある 4 歳から 8 歳の期間と推奨接種時期が重なる生ワクチンは，麻疹・風疹混合ワクチンの 2 回目，ムンプスワクチン 2 回目，水痘ワクチン 2 回目である．これらのワクチンのうち，ステロイド治療で免疫抑制状態にある場合や DMD の進行で呼吸不全状態にある場合に罹患すると重篤な症状をきたす可能性がある麻疹，水痘の予防接種を，ステロイド治療開始前に済ませることは合理的である（エキスパートオピニオン）．米国の DMD Care Considerations Working Group は，2 歳以上での 23 価多糖体肺炎球菌ワクチンも推奨している[6]（エビデンスレベル 5）.

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイド治療中であっても，プレドニゾロンの 1 日投与量が 10 mg 未満なら生ワクチンは必ずしも禁忌でないと推奨文に記載されているが，投与量と免疫抑制との明確な量的関係のエビデンスは乏しいので，低用量のステロイドであっても生ワクチンを投与するか否かは，リスクと利益を十分考慮する必要がある．また，生ワクチン投与目的にやむを得ずステロイドを休薬する場合は，段階的に減薬してから断薬する必要があり，またこの間の筋力低下の進行に注意すべきである.

文献

1） Anonymous. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; **60** (2): 1–64.

2） American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th Ed, Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds), Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.

3） Vaccinations in the immunocompromised person guidelines for the patient taking immunosuppressants,

steroids and the new biologic therapies. British Society for Rheumatology, 2002.
4) Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. J Allergy Clin Immunol. 2012; **130**: 25–43.
5) Anonymous. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep. 1993; **42** (RR-4): 1–18.
6) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010; **9**: 177–189.

採択文献　69
議決結果　可 21　否 0　要修正 0