

各論 I

主に急性期の治療

副腎皮質ステロイド薬

CQ 1-1

副腎皮質ステロイド薬は急性増悪期の治療に有効か

推奨

副腎皮質ステロイド(corticosteroid ; CS)は多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)の急性増悪後の短期における機能回復を促進する。したがってMSの急性増悪ではCSによる治療を考慮してよい(グレードA)。

背景・目的

MSは中枢神経の炎症性脱髄疾患であり、ミエリンに対する自己免疫応答がその病態に重要ではないかと考えられている。1950年代以降、MSの急性増悪に対する治療として、抗炎症作用や免疫抑制作用を有するCSおよび副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone ; ACTH)が用いられてきた。

CSはさまざまな機序による抗炎症作用や免疫抑制作用を有する¹⁾。CSは、リンパ球の増殖や細胞性免疫応答を抑制し、免疫細胞のアポトーシスを促進して血液中のヘルパーT細胞や好酸球、単球などを減少させる。また炎症性サイトカインの遺伝子発現を低下させプロスタグランジンやロイコトリエンの合成を阻害する。インターロイキン(interleukin ; IL)-1によるT細胞の活性化を抑制しマクロファージのクラスII組織適合性抗原の発現を抑制する。さらには免疫細胞が血液脳関門を通過して中枢神経組織内に浸潤するのを阻害し、一酸化窒素(NO)や腫瘍壊死因子(TNF) α の細胞傷害作用を間接的に減弱させる。

過去20年間にわたって短期間の高用量のメチルプレドニゾロン(methylprednisolone ; MP)静注療法がMSの急性増悪の治療に用いられてきたが、それは即効性が期待されたためである。

わが国で使用されている主なCSの商品名は、ソル・メドロール[®](静注用MP)、プレドニン[®]およびプレドニゾロン[®](経口プレドニゾロン)、デカドロン[®](静注用および経口デキサメタゾン)などである。

解説・エビデンス

FilippiniらによるCochrane reviewでは、MPあるいはACTHのMSの急性増悪に対

する治療効果を検討したランダム化二重盲験プラセボ対照試験として6つの試験(MP 4試験, ACTH 2試験)を解析している(エビデンスレベルI)²⁾。そして全体として治療後5週間以内の段階では実薬投与群(MP または ACTH)のほうがプラセボ投与群に比べて, Kurtzke 総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke; EDSS)で評価した重症度が治療開始前より増悪あるいは不変だった症例の割合が有意に少なかった(オッズ比0.37, 95% 信頼区間0.24~0.57)。MPの投与日数が5日と15日では治療効果に有意の差はみられなかった。治療後1年以上の時点でCSやACTHが病気の進行に影響を及ぼすかどうかについてはデータが得られていない。またMillerらのランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)のメタアナリシスでも, MPを少なくとも500 mg/日を5日間, 経口あるいは静注投与すればMSの再発からの改善を促進することが示された(エビデンスレベルI)³⁾。米国神経学会治療技術評価小委員会でも, CSがMSの急性増悪に対して短期的な機能改善を促進し, 再発時の妥当で確立した治療であると結論している⁴⁾。

文献

- 1) Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11(4): 425-432.
- 2) Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4): CD001331.
- 3) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000; 6(4): 267-273.
- 4) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002; 58(2): 169-178.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01~2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Adrenal Cortex Hormones or Corticosteroids or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or Steroids) AND acute exacerbat* AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 35 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND(副腎皮質ステロイド or 副腎皮質ホルモン or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or コルチコステロイド or Steroids or Steroid/AL or ステロイド/AL or Methylprednisolone or メチルプレドニソロン) AND(急性 or 増悪 or 悪化 or 病勢悪化) AND (PT = 会議録除く) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 100 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ 1-2

副腎皮質ステロイド薬は急性増悪期の治療にどのように使用するか

推奨

副腎皮質ステロイド(corticosteroid ; CS) [特にメチルプレドニゾロン(methylprednisolone ; MP)] の高用量静注療法, いわゆるステロイドパルス療法が広く用いられており, 通常, MP 500 mg/日以上を3~5日間使用することが望ましい。

ただし, 少なくとも今まで検討されてきたCSの投与量においては, CSの投与経路, 特定のCS製剤, CSの投与量の違いによる臨床効果への影響は明らかではない。

また多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)の急性増悪時のステロイドパルス療法は, 現時点では健康保険の適用がない(グレードB)。

背景・目的

これまでに実施されたMSの急性増悪に対するCSの治療効果を評価する治験において, CSの投与経路, 製剤の種類や投与量はさまざまであった。しかし診療現場でMSの急性増悪にどのようにCSを投与するかは重要な問題であり, 最良の治療プロトコルが見出されることが望ましい。

解説・エビデンス

先にも述べた Miller らのメタアナリシスでは¹⁾, 3つのランダム化二重盲験プラセボ対照試験すなわち, 15 mg/kg/日を静注にて3日間投与し, その後12日間で減量(3日ごとに10, 5, 2.5, 1 mg/kg/日と漸減)(Durelli)(エビデンスレベルⅡ)²⁾, 500 mg/日を静注にて5日間投与(Milligan)(エビデンスレベルⅡ)³⁾, 500 mg/日を5日間経口投与しその後10日間投与量を減量(Sellebjerg)(エビデンスレベルⅡ)⁴⁾, におけるベースラインからの Kurtzke 総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS)スコアの変化をまとめて分析し, 5日あるいは7日後はEDSSが0.76低下し, 15日, 21日あるいは28日後はEDSSが0.85低下していた(エビデンスレベルⅠ)。これらの変化は統計学的に有意であり, 著者らは結論としてMPを少なくとも500 mg/日を5日間, 経口あるいは静注投与すればMSの再発からの臨床的改善を促進すると結論している。またFilippiniらのCochrane review(エビデンスレベルⅠ)で解析されたMPあるいは副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone ; ACTH)のMSの急性増悪に対する治療効果に関する6つのランダム化二重盲験プラセボ対照試験(合計377症例, うち199症例が実薬群, 178症例がプラセボ群)のなかで4つのMPの試験では, 先に述べたDurelli, Milligan, Sellebjergの投与方法のほか, 1,000 mg/日を静注にて5日間投与(Filipovic)が行われた。それらの結果からは, MPの投与日数が5日と15日では治療効果に有意な差はみられなかった⁵⁾。

また投与量や投与経路の違いに関しても治療効果に有意な影響はみられなかった。これに関しては、米国神経学会治療技術評価小委員会でも、同様の結論をしている⁶⁾。ただし Oliveri らは、MP 2 g/日の5日間投与は MP 0.5 g/日の5日間投与に比べて EDSS の改善には有意差がないものの、脳 MRI のガドリニウム造影病変は高用量群で有意な改善がみられたと報告している(エビデンスレベル II)⁷⁾。

一方、実際の CS の投与方法について具体的な提案も出されている。オーストリア、ドイツ、スイスの MS 治療コンセンサスグループは、MS の急性増悪時には速やかに CS パルス療法(一般には MP 1 g を3日間点滴静注、臨床的改善がみられなければ5日間まで延長する)を実施するが、この第1クールの治療で2週間以内に改善が得られない場合は、第2クールの治療として倍量の2 g を5日間投与することを推奨している(エビデンスレベル VI)⁸⁾。しかしながら、第1クールの CS パルス療法が無効の場合に第2クールの治療が有効であるかどうかについてのエビデンスはない。

なおステロイドパルス療法の後療法として、経口プレドニゾロンを漸減投与することもあるが、その意義は明確ではなく長期投与しないようにすべきである。

文献

- 1) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000 ; 6(4) : 267-273.
- 2) Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis : clinical-immunologic correlations. *Neurology.* 1986 ; 36(2) : 238-243.
- 3) Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis : 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987 ; 50(5) : 511-516.
- 4) Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology.* 1998 ; 51(2) : 529-534.
- 5) Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 ; (4) : CD001331.
- 6) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al ; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002 ; 58(2) : 169-178.
- 7) Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS : a clinical and MRI study. *Neurology.* 1998 ; 50(6) : 1833-1836.
- 8) Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al ; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis—new aspects and practical application. *J Neurol.* 2004 ; 251(11) : 1329-1339.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Adrenal Cortex Hormones or Corticosteroids or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or Steroids) AND acute exacerbat* AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 35 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(副腎皮質ステロイド or 副腎皮質ホルモン or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or コルチコステロイド or Steroids or Steroid/AL or ステロイド/AL or Methylprednisolone or メチルプレドニソロン)AND(急性 or 憎悪 or 悪化 or 病勢悪化)AND(PT=会議録除く)AND(IDAT=1983/1/1：2008/9/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト)=100件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

CQ 1-3

副腎皮質ステロイド薬は再発予防や障害の進行防止に有効か

推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の急性増悪期の治療としての副腎皮質ステロイド (corticosteroid ; CS) の短期間の投与による長期的な機能改善作用は明らかではない。

一方、定期的な CS パルス療法は再発寛解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) の長期治療として有用な可能性もあるが、現時点では十分な科学的根拠がない(グレード C2)。

急性視神経炎 (optic neuritis ; ON) においては、CS の静注あるいは経口投与により視覚機能が正常化する治療効果について確証は得られていない。

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) においては、CS 投与を中止したら再発した症例が報告されており、また長期的な CS の内服投与により再発が減少する傾向がみられる。しかしこれに関するランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) は行われていない(グレード C1)。

背景・目的

MS の急性増悪期に対して CS の短期間の投与を行った場合、長期的な機能改善作用があるかどうかは臨床上重要な点である。

また MS における CS の長期投与の有効性も明らかにする必要がある。特にわが国では、2009 年の時点では MS の再発予防および病状進行抑制に有効な病態修飾薬 (disease modifying drug ; DMD) は 2 種類のインターフェロン β (interferon- β ; IFN β) のみであり、CS の長期投与が DMD としての作用を持つならば治療の選択肢となりうるため重要である。

ON は MS の初発あるいは再発の症状であることもあるが、MS とは別に ON における CS の治療効果に関する治験が行われてきた。

一方、以前からわが国において CS の内服を中止すると再発する傾向のある CS 依存性の症例が各地で経験されてきた。しかしこれまでそれらの症例の特徴は明らかではなかった。

解説・エビデンス

Filippini らの Cochrane review で解析されたメチルプレドニゾロン (methylprednisolone ; MP) あるいは副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone ; ACTH) の MS の急性増悪に対する治療効果に関する 6 つのランダム化二重盲験プラセボ対照試験では、1 年を超える長期的な機能予後についてはデータがない¹⁾。

Ciccone らの Cochrane review では、MS の臨床経過にかかわらず 6 か月以上の CS 投与による RCT (盲験あるいは非盲験) を解析している。その結果 3 つの試験 (Miller 1961, BPSM 1995, Zivadinov 2001) (合計 183 症例、うち 91 症例が実薬群) がこれに該当した²⁾。

CS 治療は観察期間終了時の重症度を改善しなかった(オッズ比 0.51, 95% 信頼区間 0.26~1.02). しかし, 試験によりかなり結果のばらつきがみられた. 高用量 MP 静注療法では, 再発寛解型 MS において 5 年経過時の障害度の進行が有意に減少した(オッズ比 0.26, 95% 信頼区間 0.10~0.66)が, 一方低用量のプレドニゾロンの低用量継続内服療法では 18 か月の時点での障害度の進行は減少しなかった(オッズ比 1.23, 95% 信頼区間 0.43~3.56). また CS 治療では観察期間終了時までの 1 回以上の再発のリスクを減少させなかった(オッズ比 0.36, 95% 信頼区間 0.10~1.25). したがって定期的な CS パルス療法は再発寛解型 MS の長期治療として有用な可能性もあるが, 著者らは現時点では CS の長期投与が MS における長期的な障害度の進行を遅らせるか否かについて十分なエビデンスがないと結論している.

Vedula らによる Cochrane review では, CS の製剤, 投与量や投与経路にかかわらず ON における CS の治療効果に関する 5 つの RCT(合計 729 症例)が解析されている [Kapoor 1998, ONMRG(Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group)1999(日本の治験), ONTT(Optic Neuritis Treatment Trial)1992~2004, Sellebjerg 1999, Tubingen 1993]. CS の投与法が試験により異なるためすべての試験のメタアナリシスは行われていないが, CS の静注あるいは経口投与により視力, 視野あるいはコントラスト感度が正常化する治療効果について確証は得られなかったと結論している. しかし 1 つの試験(ONMRG 1999)では, 1 か月後の時点ではコントラスト感度の改善がプラセボ群より優っていた. また ONTT 1992~2004 における解析結果に基づいて, CS の経口投与は ON の再発を増加させる可能性があることを指摘している.

NMO 症例の低用量の CS 長期投与の年間再発率に関する後ろ向き研究では, CS 内服期の年間再発率は 0.49(0~1.31)で, CS を内服していない期間の再発率 1.48(0.65~5.54)に比べて有意に再発が少なかった⁴⁾. また 1 日当たりのプレドニゾロンの投与量としては 10 mg 以下の期間は 10 mg 以上の期間に比べて有意に再発が多かった(オッズ比 8.75). 実際わが国において経験されてきた CS 依存性の症例は多くは NMO であることがわかってきており, 欧米でも同様の症例がある. しかし RCT はない.

文献

- 1) Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 ; (4) : CD001331.
- 2) Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, et al. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ; (1) : CD006264.
- 3) Vedula SS, Brodney-Folse S, Gal RL, et al. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; (1) : CD001430.
- 4) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica : a retrospective analysis. *Mult Scler.* 2007 ; 13(8) : 968-974.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Adrenal Cortex Hormones or Corticosteroids or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or Steroids) AND ((recurrence or relapse) OR (disability AND (progression or progressi* or development or develop*))) AND ((modifying or delayed) or (chemoprevention or prophylaxis or prevention or preventive or prevent*)) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 66 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND (副腎皮質ステロイド or 副腎皮質ホルモン or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or コルチコステロイド or Steroids or Steroid/AL or ステロイド/AL or Methylprednisolone or メチルプレドニソロン) AND (再発 or 進行 or 悪化) AND (予防 or 防止 or 抑制) AND (IDAT=1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA=日本語, 英語 CK=ヒト) = 21 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

CQ 1-4

副腎皮質ステロイド薬にはどのような副作用があるか

回答

副腎皮質ステロイド(corticosteroid；CS)の主な副作用を以下に列挙する¹⁾。

a. 治療中に起こるもの

不眠，多幸症，不安，精神病，異常味覚(金属味)，食欲増進および体重増加，発汗と顔面紅潮，頭痛，筋肉痛，短期記憶の障害，胃部不快感あるいは胃痛^{*1}。

b. 副作用のリスクファクターのある患者で早期に起こるもの

消化性潰瘍，糖尿病，高血圧，痤瘡，うつ状態。

c. 長期あるいは反復投与で起こるもの^{*2}

骨粗鬆症，骨壊死，白内障，脂肪肝，クッシング症候群，易感染性，創傷治癒遅延。

(^{*1}：経口投与でより高頻度，^{*2}：長期の連日あるいは隔日投与でより高頻度)

背景・目的

副腎皮質から産生・分泌される主要な糖質ステロイドがコルチゾールである。コルチゾールは、糖や脂肪の代謝系に作用したり、体液の維持、免疫系の調整などに重要な役割を果たしている。医学ではコルチゾールの関連物質を一般にCSと呼んでおり、治療には作用を増強した合成CSが使用される。この合成CSを医薬品として一定量以上投与すると、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用などの治療効果を発揮する。しかしCSにはさまざまな副作用があることが知られている。したがって、常にこの副作用を予防あるいは軽減するような処置を考え実施する必要がある。

CSの副作用は1日投与量、総投与量や投与頻度などに関連していると考えられる。一般的には短期間のメチルプレドニゾロン(methylprednisolone；MP)の高用量静注パルス療法ではCSの毒性は少ないと考えられる。上記のごとく、経口投与あるいは長期の連日あるいは隔日投与でより高頻度に見られる副作用もある。経口CS投与が3か月以上に及ぶ場合はCS性骨粗鬆症を想定してその予防と治療を行う必要がある。わが国のガイドラインを参考に一般的指導(生活および栄養指導や運動療法)と薬物治療(ビスホスフォネート製剤を第一選択薬、活性化ビタミンD₃、ビタミンK₂は第二選択薬とする)を行う²⁾。CSの副作用の多くは一時的あるいはそれぞれに適切な薬剤の投与などにより治療可能であるが、ときにCSの減量や投与中止が必要な場合もある。

文献

- 1) Fox RJ, Kinkel RP. High-dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In : Cohen JA, Rudick RA, editors. Multiple Sclerosis Therapeutics, 3rd ed. London : Informa Healthcare ; 2007. p. 515-533.

- 2) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al : Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). J Bone Miner Metab. 2005 ; 23 (2) : 105-109.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Adrenal Cortex Hormones or Corticosteroids or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or Steroids) AND (“adverse effects” or “side effects”) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 144 件
重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (副腎皮質ステロイド or 副腎皮質ホルモン or corticosteroid or corticoid or adrenocorticoid or コルチコステロイド or Steroids or Steroid/AL or ステロイド/AL or Methylprednisolone or メチルプレドニソロン) AND (副作用 or SH = 毒性・副作用) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 64 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。