

	<p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの欧米等 6 カ国における適応症をまとめると、全身性エリテマトーデス（4 カ国：米国・仏国・加国・豪州）、多発性筋炎（2 カ国：米国・豪州）、皮膚筋炎（2 カ国：米国・豪州）、全身性血管炎の 1 つとされる側頭動脈炎（1 カ国：米国）、特定の壊死性血管炎（1 カ国：仏国）が 1 カ国もしくは、複数の国において承認されています。また、欧米等 6 カ国の本剤における適用外疾患の保険適応の調査においては、要望されている効能・効果を満たすものは確認されませんでした。</p> <p>小児におけるメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの使用実態を海外および国内の文献、教科書、ガイドライン等により調査したところ、要望のあったいくつかの疾患に対しては、必ずしも第一選択薬としては位置づけられていないと考えられます。小児に対するメチルプレドニゾロン（遊離塩の特定はされていません）の有効性および安全性を確認できる比較試験は海外におけるループス腎炎が 1 件該当いたしました。その他、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病等の小児における二重盲検比較試験は確認できませんでしたが、全身性エリテマトーデス、顕微鏡的多発血管炎において非盲検試験を確認することができました。</p> <p>成人については、全身性エリテマトーデス／ループス腎炎、全身性血管炎の比較試験が海外において 8 件報告されております。国内においては、比較試験はないものの、数百報を超える豊富な国内症例報告があることから、本要望に代表される、治療抵抗性難治性疾患に対するパルス療法は公知の療法であり、重篤な症状からの離脱という意味において、リウマチ専門医から一定の評価を与えられ、古くから汎用されていると考えられます。また、本薬剤は「膠原病・免疫性疾患」(http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/jirei117.pdf)、「Churg-Strauss 症候群」(http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/jirei169.pdf) および「皮膚筋炎・多発性筋炎」(http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/jirei169.pdf) に対して、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例において使用事例が審査上認められていることから十分な使用実態がすでにあると考えられます。</p> <p>以上により、要望されている効能・効果における本剤の開発は、小児のみならず成人の豊富な症例報告データを加えることで、追加の臨床試験等を実施することなく、公知申請を行うことが可能であると判断しました。メチルプレドニゾロンのパルス療法は、重症例の初期治療、急性憎悪期の初期治療における寛解導入を目的とした緊急使用される薬剤であり、すでに多くの使用実態があることから公知申請により、学会からの要望にもありますように、可及的速やかな承認が得られるものと考えています。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当する)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない

<p>ものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>要望書にも記載されているように、自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要です。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患））と判断いたしました。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは上述のように、欧米等において本要望の効能・効果におけるいくつかの疾患の承認を取得しており、本剤パルス療法が標準的に使用されていると考えられます。小児に関しては、本要望の疾患のうち、全身性エリテマトーデス（SLE）に対してメチルプレドニゾロンが用いられている例が見られ、その他の疾患においても、成人および小児において複数報の比較試験および非盲検試験が実施されており、本剤パルス療法が用いられています。国内において、小児のこれらの疾患の治療に関してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムと既存の治療法との比較試験はありませんでしたが、メチルプレドニゾロンが用いられた使用実績（1例～数例の症例報告）は、全身性エリテマトーデス（SLE）／ループス腎炎、顕微鏡的多発血管炎で複数報が該当しました。一方、成人においては数百報を超える豊富な国内症例報告があることから、重篤な症状からの離脱という意味において、リウマチ専門医から一定の評価を与えられ、古くから汎用されていると考えられます。また、本薬剤とエステルが異なるメチルプレドニゾロン錠（メドロール）などの品目において、本要望の適応の大部分をすでに有していることから、成人のエビデンスを加えることで、国内における有用性が期待できると判断し、有用性の区分はウといたしました。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書または見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>
-----------------------	---

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	<p>販売名 (企業名) SOLU-MEDROL (methylprednisolone sodium succinate for injection、USP) (Pharmacia & Upjohn Co)</p> <p>効能・効果</p> <p>本剤は、経口治療が不可能で、本剤の含量、剤形、および投与経路が症状の治療法として適切な場合に、静注または筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p><i>アレルギー状態</i>：喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬物過敏症反応、通年性または季節性アレルギー性鼻炎、血清病、輸血反応の適切な通常療法に対して難治性を示す重度または身体機能を損なうアレルギー症状のコントロール</p> <p><i>皮膚疾患</i>：水疱性疱疹状皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、重症多形紅斑（ステーブンス・ジョンソン症候群）</p> <p><i>内分泌疾患</i>：原発性または続発性副腎皮質機能不全（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾン）を第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。乳児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である）、先天性副腎過形成、癌に伴う高カルシウム血症、非化膿性甲状腺炎</p> <p><i>消化器疾患</i>：限局性腸炎（全身療法）および潰瘍性大腸炎の重篤時における緩和</p> <p><i>血液学的障害</i>：後天性（自己免疫性）溶血性貧血、先天性（赤血球）再生不良性貧血（ダイヤモンド・ブラックファン貧血）、成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌）、赤芽球癆、続発性血小板減少症</p> <p><i>その他</i>：神経学的または心筋障害を伴う旋毛虫症、適切な抗結核化学療法を併用した場合のくも膜下ブロックまたは切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎</p> <p><i>腫瘍性疾患</i>：白血病およびリンパ腫の一時的管理</p> <p><i>神経系</i>：多発性硬化症の急性増悪；原発性または転移性脳腫瘍、または開頭に伴う脳浮腫</p>

		<p><i>眼疾患</i>：交感性眼炎、外用副腎皮質ステロイドに効果を示さないブドウ膜炎や眼炎症疾患</p> <p><i>腎疾患</i>：特発性ネフローゼ症候群またはエリテマトーデスによる利尿作用および蛋白尿の緩和</p> <p><i>呼吸器疾患</i>：ベリリウム症、適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症または播種性肺結核、特発性好酸球性肺炎、症候性サルコイドーシス</p> <p><i>リウマチ障害</i>：急性痛風関節炎、急性リウマチ性心臓炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチを含む関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）における短期間投与の補助療法（患者の急性発作または増悪緩和のため）</p> <p><u>皮膚筋炎、側頭動脈炎、多発性筋炎および全身性エリテマトーデスの治療</u></p>	
	用法・用量		<p>注意：本製剤の中にはベンジルアルコールを含む製剤がある（組成・性状、警告、使用上の注意、小児への投与の項参照）。</p> <p>物理的な非親和性のため、本剤を他の溶液で希釈したり、混合したりしないこと。</p> <p>本剤を溶解する場合には、添付溶解溶液またはベンジルアルコールを付与した静菌性注射用水のみを使用すること（「組成・性状」の項を参照）。混合後 48 時間以内に使用すること。</p> <p>溶液および容器の確認が可能な場合は常に本剤投与前に目視検査を行って、微粒子状物質および変色の有無を確認すること。</p> <p>本剤は、静脈内注射、点滴静注または筋肉内注射によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。初期救急治療後は、本剤より長時間作用する注射剤または経口剤の使用を検討すること。</p> <p>本剤の急速な高用量静脈内投与（0.5 g を超える用量を 10 分未満で投与）において、不整脈および心停止、またはこのいずれかが報告されている。高用量のメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムの投与中または投与後に徐脈が報告されているが、注入</p>

			<p>速度または注入時間とは無関係であると考えられる。<u>高用量の治療が必要な場合は、本剤 30 mg/kg が推奨用量であり、最低 30 分かけて静脈内投与する。</u>本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間に限って継続できる。通常 48～72 時間を超えない。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする治療疾患に応じて、メチルプレドニゾロンとして 10～40 mg とする。しかし、急性期の生命を脅かす致死的な状況下では、常用量を超える用量を投与しても差し支えない。この場合、経口投与量の複数回単位での投与になることもある。</p> <p>必要投与量はさまざまであり、治療対象疾患および患者の反応によって個別に設定する必要があるという点が特に重要である。好ましい効果が認められた後に、十分な臨床効果を維持することができる最低用量に到達するまで、適切な時間間隔で初回投与量を少量ずつ漸減して、適切な維持量を決定すること。用量調節が必要な状況とは、疾患経過中の寛解または増悪、個々の薬剤に対する患者の反応性のほか、治療対象疾患とは直接関係のない、ストレスの多い状況に患者を曝露することによる影響によって臨床状態が変化したときである。この後者の状況では、患者の状態に合わせて、一定期間コルチコステロイドを増量する必要がある。長期間投与した後本剤の投与を中止する予定であれば、急に中止するのではなく、徐々に中止することを推奨する。</p> <p>本剤は静脈内または筋肉内注射、または点滴静注によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。静脈内注射（または筋肉内注射）する場合、指示通りに溶液を調製すること。数分かけて静脈内投与すること。必要に応じて、注射用水または他の適切な希釈剤（以下を参照）を Act-O-Vial 瓶に加えて希釈し、適切な量を抜き取る。</p> <p>点滴静注用に溶液を調整する場合は、まず指示通りに注射用の溶液を調整する。次に本溶液に規定量の 5%ブドウ糖液、生理食塩液、または 5%ブドウ糖生理食塩液を加えるこ</p>
--	--	--	--

			<p>と。</p> <p>小児患者では、メチルプレドニゾロンの初回量は治療対象疾患によって異なり、0.11～1.6 mg/kg/日を3～4回に分割して投与する（3.2～48 mg/m²bsa/日）。</p> <p>国立心肺血液研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute：NHLBI）は、吸入ステロイド剤および長時間作用型気管支拡張薬によってコントロールされていない喘息患児にプレドニゾン、プレドニゾロンまたはメチルプレドニゾロンを全身投与するときの推奨用量を1～2 mg/kg/日の単回投与または分割投与としている。さらに、ピークフロー値が自己最高値の80%になるまでかまたは症状が回復するまで、短期投与または「バースト」投与を継続することを推奨している。これには通常、3～10日間の投与が必要になるが、これより長引くこともある。改善後に用量を漸減すると再燃の予防になるという科学的根拠はない。</p> <p><u>乳児および小児では投与量を減量させるが、年齢または体格よりも、むしろ症状の重症度および患者の反応により調節する。投与量は、24時間ごと0.5 mg/kg未満にならないようにする。</u></p> <p>数日以上投与を行う場合は、投与量を減少させるか漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後2時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査および胸部X線を定期的実施する。潰瘍歴または重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器X線撮影を行うことが望ましい。</p> <p>多発性硬化症の急性増悪時の治療には、メチルプレドニゾロン1日160 mgを1週間投与してから、64 mgを1ヵ月間、隔日投与すると効果的であることが明らかにされている（「使用上の注意」の「神経精神系」の項を参照）。</p> <p>比較のために、さまざまなグルココルチコイドの相当する用量をmg単位で以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="810 1966 1343 2029"> <tr> <td data-bbox="810 1966 1099 2029">コルチゾン、25</td> <td data-bbox="1099 1966 1343 2029">トリアムシノロン、4</td> </tr> </table>	コルチゾン、25	トリアムシノロン、4
コルチゾン、25	トリアムシノロン、4				

			<table border="1"> <tr> <td>ヒドロコルチゾン、20</td> <td>パラメタゾン、2</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン、5</td> <td>ベタメタゾン、0.75</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン、5</td> <td>デキサメタゾン、0.75</td> </tr> <tr> <td>メチルプレドニゾン、4</td> <td></td> </tr> </table> <p>以上の用量関係は、経口投与時または静脈内投与時にのみ適用できるものである。上記物質またはその誘導体を筋肉内または関節腔内に注射する場合には、その相対特性は大きく変化すると考えられる。</p>	ヒドロコルチゾン、20	パラメタゾン、2	プレドニゾン、5	ベタメタゾン、0.75	プレドニゾン、5	デキサメタゾン、0.75	メチルプレドニゾン、4	
ヒドロコルチゾン、20	パラメタゾン、2										
プレドニゾン、5	ベタメタゾン、0.75										
プレドニゾン、5	デキサメタゾン、0.75										
メチルプレドニゾン、4											
		備考	側頭動脈炎は、今回の要望内容に含まれている全身性血管炎の1種と考えられるため、下線を付した。								
英国	販売名（企業名）	① Solu-Medrone 40 mg、Solu-Medrone 125 mg、Solu-Medrone 500 mg、Solu-Medrone 1 gram (Pharmacia Limited) ② Solu-Medrone 2 gram (Pharmacia Limited)									
	効能・効果	① 本剤は迅速かつ強力なコルチコステロイド効果を必要とする次の状態のあらゆる症状の治療を適応とする。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚疾患 重症多形紅斑（ステューブンス・ジョンソン症候群） 2. アレルギー状態 気管支喘息 重度の季節性および通年性アレルギー性鼻炎 血管神経性浮腫 アナフィラキシー 3. 消化器疾患 潰瘍性大腸炎 クローン病 4. 呼吸器疾患 胃内容吸引 劇症または播種性結核（適宜抗結核化学療法を併用すること） 5. 神経障害 脳腫瘍に続発する脳浮腫 再発寛解型多発性硬化症の急性増悪 6. その他 結核性髄膜炎（適宜抗結核化学療法を併用すること） 									

			<p>移植</p> <p>② 本剤は迅速かつ強力なコルチコステロイド効果を必要とする次の状態のあらゆる症状の治療を適応とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚疾患 重症多形紅斑（ステイブンス・ジョンソン症候群） 2. アレルギー状態 気管支喘息 重度の季節性および通年性アレルギー性鼻炎 血管神経性浮腫 アナフィラキシー 3. 消化器疾患 潰瘍性大腸炎 クローン病 4. 呼吸器疾患 胃内容吸引 劇症または播種性結核（適宜抗結核化学療法を併用すること） 5. 神経障害 脳腫瘍に続発する脳浮腫 6. その他 結核性髄膜炎（適宜抗結核化学療法を併用すること） <p>移植</p> <p>7. 急性脊髄損傷。本治療は脊髄損傷後 8 時間以内に開始すること。</p>
	用法・用量		<p>① 本剤を静脈内または筋肉内投与し、緊急時では適切な間隔で静脈内注射することが望ましい。高用量の本剤を静脈内投与する場合には、少なくとも 30 分間かけて投与する。投与量 250 mg までは少なくとも 5 分間かけて静注する。</p> <p>点滴静注する場合には、予め調整した溶液を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、または 5%ブドウ糖生理食塩液で希釈する。本剤と他の薬剤との親和性に関する問題を回避するため、本剤はここで述べている溶液のみに希釈して、他の薬剤とは別々に投与すること。</p>

			<p>最小有効用量を最小期間投与することによって望ましくない効果を最小化することができる（他の警告および使用上の注意参照）。</p> <p>投与前に粒子状物質、変色の有無を目視で確認すること。</p> <p>成人：症状の重症度に応じて投与量を変え、初回投与量は10～500 mgとする。移植に伴う移植片拒絶反応の治療には、1 g/日まで増量することができる。移植片拒絶反応の治療におけるメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを用いた試験の投与量およびプロトコルは様々であるが、公表文献では急性拒絶反応に対しても500 mg～1 gの投与量が一般的である。長期間にわたる高用量のコルチコステロイド療法はコルチコステロイドに起因する重篤な副作用（副作用および特別な警告および使用上の注意を参照）を引き起こす場合があるため、これらの投与量での治療は患者の状態が安定するまでの48～72時間までと制限している。</p> <p><u>小児：血液学的、リウマチ、腎性および皮膚状態のような高用量を適応とする治療の場合には、30 mg/kg/日から最大1 g/日までの投与量が推奨される。</u>この投与量は連日または隔日のいずれかでパルス療法により3回投与可能である。移植に伴う移植片拒絶反応の治療では、10～20 mg/kg/日を3日まで、最大1 g/日投与することが推奨される。喘息発作重積状態の治療では、1～4 mg/kg/日の1～3日投与することが推奨される。</p> <p>高齢者：本剤は主に急性の短期間の症状に用いられる。高齢者における投与量の変更に関する報告はない。しかし、高齢者における一般的なコルチコステロイドの副作用において、より重篤になりうる</p>
--	--	--	--

			<p>こと、および注意深い臨床的観察が必要であるということを踏まえ、高齢者への投与を計画する必要がある（特別な警告および使用上の注意を参照）。</p> <p>成人の推奨用量に関する詳細は以下の通りである：</p> <p>アナフィラキシー反応において、即時的な血行力学的効果のためにアドレナリンまたはノルアドレナリンを最初に投与し、続いて他の適切な処置と共に本剤（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）を静脈内注射する。コルチコステロイドは、持続的な血行力学的効果により急性アナフィラキシー反応の再発性発作を予防するのに有効であるというエビデンスがある。</p> <p>過敏反応においては、本剤は30分から2時間以内に症状を軽減することが可能である。喘息重積状態の患者では、本剤40mgを静注し、患者の反応に応じて反復投与する。一部の喘息患者において、本剤を数時間かけて緩徐に点滴静注することが有効となる場合がある。</p> <p>移植に伴う移植片拒絶反応において、拒絶反応の危機抑制に対しては、本剤を1g/日まで投与し、急性拒絶反応には本剤500mg～1gを一般的に用いる。投与の継続は患者の状態が安定化するまでとし、通常48～72時間を超えないようにする。</p> <p>脳浮腫において、コルチコステロイドは脳腫瘍（原発性または転移性）に伴う脳浮腫の軽減または予防のために用いられる。</p> <p>腫瘍による浮腫を有する患者において、コルチコステロイドの用量の漸減は、頭蓋内圧のリバウンド上昇を避けるために重要と考えられる。用量を減少させたときに脳腫脹がおこる場合は（頭蓋内出血は除外する）、用量および頻度を上げて投与を再開する。特定の悪性腫瘍を有する</p>
--	--	--	--

患者によっては、経口によるコルチコステロイド療法を数ヵ月、または生涯にわたって続けることが必要となる場合がある。放射線療法中の浮腫管理に対しては同様またはより高用量の投与が有効となる場合がある。

以下は、脳腫瘍による浮腫に対する本剤の投与スケジュールである。

スケジュール A (1)	用量 (mg)	投与方法	投与間隔 (hr)	投与期間 (hr)
手術前	20	筋注	3-6	—
手術中	20-40	静注	1	—
手術後	20	筋注	3	24 hr
	16	筋注	3	24 hr
	12	筋注	3	24 hr
	8	筋注	3	24 hr
	4	筋注	3	24 hr
	4	筋注	6	24 hr
	4	筋注	12	24 hr
スケジュール B (2)	用量 (mg)	投与方法	投与間隔 (hr)	投与期間 (day)
手術前	40	筋注	6	2-3
手術後	40	筋注	6	3-5
	20	経口	6	1
	12	経口	6	1
	8	経口	8	1
	4	経口	12	1
	4	経口	—	1

成人における**多発性硬化症の急性増悪**の治療に対して、推奨投与量は 3 日間、1 日 1 g である。本剤は、少なくとも 30 分間かけて点滴静注する。

他の適応症において、初回投与量は対象とする臨床的問題に応じて 10～500 mg とする。重度の急性症状の短期間治療には、高用量が必要になる場合がある。250 mg までの初回投与には少なくとも 5 分間以上かけて静注し、250 mg を超える用量の場合には、少なくとも 30 分間以上かけて静注する。以後の用量は、患者の反応と

			<p>臨床症状に応じた間隔で静注または筋肉内注射する。コルチコステロイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p>② 本剤を静脈内または筋肉内投与し、緊急時では適切な間隔で静脈内注射することが望ましい。高用量の本剤を静脈内投与する場合には、少なくとも 30 分間かけて投与する。投与量 250 mg までは少なくとも 5 分間かけて静注する。</p> <p>点滴静注する場合には、予め調整した溶液を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、または 5%ブドウ糖生理食塩液で希釈する。本剤と他の薬剤との親和性に問題がある場合があるため、本剤はここで述べている溶液のみに希釈して、他の薬剤とは別々に投与すること。</p> <p>最小有効用量を最小期間投与することによって望ましくない効果を最小化することができる（他の警告および使用上の注意参照）。</p> <p>投与前に粒子状物質、変色の有無を目視で確認すること。</p> <p>成人：症状の重症度に応じて投与量を変え、初回投与量は 10～500 mg とする。移植に伴う移植片拒絶反応の治療には、1 g/日まで増量することができる。移植片拒絶反応の治療におけるメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムを用いた試験の投与量およびプロトコルは様々であるが、公表文献では急性拒絶反応に対しても 500 mg～1 g の投与量が一般的である。長期間にわたる高用量のコルチコステロイド療法はコルチコステロイドに起因する重篤な副作用（副作用および特別な警告および使用上の注意を参照）を引き起こす場合があるため、これらの投与量での治療は患者の状態が安定する</p>
--	--	--	--

			<p>までの 48～72 時間までと制限している。</p> <p><u>小児：血液学的、リウマチ、腎性および皮膚状態のような高用量を適応とする治療の場合には、30 mg/kg/日から最大 1 g/日までの投与量が推奨される。</u>この投与量は連日または隔日のいずれかでパルス療法により 3 回投与可能である。移植に伴う移植片拒絶反応の治療では、10～20 mg/kg/日を 3 日まで、最大 1 g/日投与することが推奨される。喘息発作重積状態の治療では、1～4 mg/kg/日の 1～3 日投与することが推奨される。</p> <p>本剤の小児における脊髄損傷への使用は推奨されていない。</p> <p>高齢者：本剤は主に急性の短期間の症状に用いられる。高齢者における投与量の変更に関する報告はない。しかし、高齢者における一般的なコルチコステロイドの副作用において、より重篤になりうること、および注意深い臨床的観察が必要であるということを踏まえ、高齢者への投与を計画する必要がある（特別な警告および使用上の注意を参照）。</p> <p>成人の推奨用量に関する詳細は以下の通りである：</p> <p>アナフィラキシー反応において、即時的な血行力学的効果のためにアドレナリンまたはノルアドレナリンを最初に投与し、続いて他の適切な処置と共に本剤（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム）を静脈内注射する。コルチコステロイドは、持続的な血行力学的効果により急性アナフィラキシー反応の再発性発作を予防するのに有効であるというエビデンスがある。</p> <p>過敏反応においては、本剤は 30 分から 2 時間以内に症状を軽減することが可能である。喘息重積状態の患者では、本剤 40 mg を静注し、患者の反応に応じて反復投与する。一部の喘息患者において、本剤</p>
--	--	--	---

を数時間かけて緩徐に点滴静注することが有効となる場合がある。

移植に伴う移植片拒絶反応において、拒絶反応の危機抑制に対しては、本剤を 1 g/日まで投与し、急性拒絶反応には本剤 500 mg～1 g を一般的に用いる。投与の継続は患者の状態が安定化するまでとし、通常 48～72 時間を超えないようにする。

脳浮腫において、コルチコステロイドは脳腫瘍（原発性または転移性）に伴う脳浮腫の軽減または予防のために用いられる。

腫瘍による浮腫を有する患者において、コルチコステロイドの用量の漸減は、頭蓋内圧のリバウンド上昇を避けるために重要と考えられる。用量を減少させたときに脳腫脹がおこる場合は（頭蓋内出血は除外する）、用量および頻度を上げて投与を再開する。特定の悪性腫瘍を有する患者によっては、経口によるコルチコステロイド療法を数ヵ月、または生涯にわたって続けることが必要となる場合がある。放射線療法中の浮腫管理に対しては同様またはより高用量の投与が有効となる場合がある。

以下は、脳腫瘍による浮腫に対する本剤の投与スケジュールである。

スケジュール A (1)	用量 (mg)	投与方法	投与間隔 (hr)	投与期間 (hr)
手術前	20	筋注	3-6	—
手術中	20-40	静注	1	—
手術後	20	筋注	3	24 hr
	16	筋注	3	24 hr
	12	筋注	3	24 hr
	8	筋注	3	24 hr
	4	筋注	3	24 hr
	4	筋注	6	24 hr
	4	筋注	12	24 hr
スケジュール B	用量	投与	投与間隔	投与期間

(2)	(mg)	方法	隔 (hr)	(day)
手術前	40	筋注	6	2-3
手術後	40	筋注	6	3-5
	20	経口	6	1
	12	経口	6	1
	8	経口	8	1
	4	経口	12	1
	4	経口	—	1

急性脊髄損傷の治療に対しては、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg を 15 分間以上かけて静脈内注射する。その後 45 分投与を停止した後、1 時間当たり 5.4 mg/kg の持続静注を 23 時間行う。点滴ポンプは静脈内注射の投与部位とは別の部位に使用すること。本治療は脊髄損傷後 8 時間以内に開始すること。

他の適応症において、初回投与量は対象とする臨床的問題に応じて 10～500 mg とする。重度の急性症状の短期間治療には、高用量が必要になる場合がある。250 mg までの初回投与には少なくとも 5 分間以上かけて静注し、250 mg を超える用量の場合には、少なくとも 30 分間以上かけて静注する。以後の用量は、患者の反応と臨床症状に応じた間隔で静注または筋肉内注射する。コルチコステロイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。

	備考	要望効能・効果は承認されていない。 (用法・用量の項目にのみ、リウマチの記載が見受けられた。)
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	本剤は独国で承認されていない(マーケット上の理由によりファイザー社は本剤の承認を取り下げた)。
仏国	販売名 (企業名)	① SOLUMEDROL 500 mg、poudre pour solution injectable (PFIZER HOLDING FRANCE) ② SOLUMEDROL 1 g、poudre et solvant pour

			<p>solution injectable (PFIZER HOLDING FRANCE)</p> <p>①、②とも同様の効能・効果、用法・用量のため、SOLUMEDROL 500 mg、poudre pour solution injectable より効能・効果、用法・用量を抜粋した。</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>コルチコステロイド全身療法の適応症で、次の場合は高用量で投与すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 従来の投与量でのコルチコステロイド療法が無効な播種性エリテマトーデスなどの特定の全身疾患の腎外症状 ● 通常の治療法が無効な全身性疾患の合併を問わない特定の糸球体症の初期治療 ● 血漿交換療法との併用の可能性がある特定の壊死性血管炎 ● 臓器移植および同種造血幹細胞移植： <ul style="list-style-type: none"> ● 臓器拒絶反応の治療 ● 移植片対宿主反応の治療 ● 通常の治療法や従来の投与量でのコルチコステロイドが無効な関節リウマチの急性症状 ● 特定の重篤な免疫性血小板減少性紫斑病 ● 多発性硬化症の急性増悪期
		<p>用法・用量</p>	<p>プレドニゾン 5 mg と同等の抗炎症作用(同力価)：メチルプレドニゾン 4 mg。</p> <p>本剤は、ネブライザーによる吸入投与には適していない。</p> <p>本剤は、高用量コルチコステロイド療法が必要な場合に用いる。</p> <p>用量は適応症によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 関節リウマチの急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体症の初期治療：1日 500 mg～1 g ● 臓器移植、臓器拒絶反応：10～15 mg/kg/日 ● 移植片対宿主反応：10～20 mg/kg/日、48時間で6時間ごとに500 mg/m²まで <p>静脈内投与で行う：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最低注射時間が20～30分間の直接低速注射（副作用の項参照） ● 等張食塩水またはブドウ糖溶液に溶かした直接点滴

		この高用量コルチコステロイド療法は一般に3～5日間に限定して行う。
	備考	<u>特定の壊死性血管炎</u> は、今回の要望内容に含まれている全身性血管炎の1種と考えられるため、下線を付した。
加国	販売名（企業名）	SOLU-MEDROL SOLU-MEDROL ACT-O-VIALS (Pfizer Canada Inc.)
	効能・効果	<p>以下に示すような急速かつ強力なホルモン作用を必要とする場合に、本剤を静脈内投与する：</p> <p>過敏症および皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> - 喘息重積状態 - アナフィラキシー反応（本文参照） - 薬物反応 - 接触性皮膚炎 - 蕁麻疹 - 全身性神経皮膚炎 - 虫刺されに対する反応 - 落葉状天疱瘡および尋常性天疱瘡 - 剥脱性皮膚炎 - 多形紅斑 <p>補助療法として</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>急性全身性エリテマトーデス</u> - 急性リウマチ熱 - 急性痛風 <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>上記疾患に加え、潰瘍性大腸炎患者における補助療法として、停留浣腸を用いた本剤の結腸点滴注入、または本剤の持続点滴が有用であることが示されている。</p> <p>アナフィラキシー反応において、即時的な血行力学的効果のためにエピネフリンまたはノルエピネフリンを最初に投与し、続いて本剤の静脈内注射およびその他の認められた方法を用いる。コルチコイドは、持続的な血行力学的効果により急性アナフィラキシー反応の再発性発作を予防するのに有効であるというエビデンスがある。</p> <p>血清病、アレルギー性皮膚病（蕁麻疹）および虫刺されに対する反応などの過敏症反応において、本剤は30分から2時間以内に症状を軽減することが可能である。一部の喘息患者において、本剤を数時間かけて緩徐に点</p>

			<p>滴静注することが有効である場合がある。</p> <p>劇症型の急性全身性エリテマトーデスおよび急性リウマチ熱における補助療法、および急性痛風の発現中の疼痛緩和のための補助療法として、本剤を数分かけて緩徐に静脈内注射することができる。その後、持続的な症状緩和のために、必要に応じて筋注療法または経口療法を行う。これらの疾患では、その他の承認された治療法も行う。</p> <p>ショック 重篤な出血性または外傷性ショックにおいて、本剤の静脈内投与による補助的な使用は、血行力学的回復に有用な場合がある。コルチコイド療法は、ショックに対する通常療法の代替療法ではないが、その他の方法と併用した高用量コルチコイドの使用は生存率を上昇させる場合があることを示唆するエビデンスがある。</p> <p>臓器移植 高用量コルチコステロイドは、非経口および経口ともに、拒絶現象を軽減する多角的な試みの一環として臓器移植後に用いられている。本剤は、このような適応症に適している。</p> <p>非外傷性脳浮腫 頭蓋内手術直前および術直後期における本剤の投与は、脳浮腫に関連する術後合併症の期間を短縮させる。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量および投与量の調節 <u>生命を脅かす状態（ショック状態など）における補助療法として、推奨用量は、本剤 30 mg/kg を 30 分以上かけて静脈内注射する。</u> 高用量では、48 時間までは 4～6 時間ごとに反復投与できる。</p> <p>その他の適応症においては、初回投与量は対象とする臨床的問題に応じて、10～500 mg の範囲とする。重度、急性症状の短期間の治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。本剤を少なくとも 5 分（250 mg 以下の用量）～30 分（250 mg を超える用量）以上かけて静脈内注射することで、治療を開始できる。以後の用量は、患者の反応と臨床症状に応じた間隔で静脈内または筋肉内注射する。コルチコステロイド療法は通常療法の補助療法であり代替療法ではない。</p>

		<p>一部の潰瘍性大腸炎患者における補助療法として、本剤 40～120 mg を停留浣腸または持続点滴により週 3～7 回、2 週間以上投与することが有効であると示されている。多くの患者が、結腸粘膜の炎症病変の程度によるが、水 1～10 液量オンス中の本剤 40 mg の投与で症状をコントロールできる。当然ながら、その他の認められた治療法も行うこと。</p> <p>投与 本剤は、静脈内または筋肉内注射、点滴静注のいずれでも投与できるが、初回緊急時の投与方法は静脈内注射が望ましい。静脈内（または筋肉内）注射により投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	SOLU-MEDROL Powder for Injection (Pfizer Australia Pty Ltd)
	効能・効果	<p>本剤は、経口療法が不可能で、本剤の含量、剤形、および投与経路が症状の治療法として適切な場合に、本剤は次の疾患における静注または筋肉内注射に対してのみに適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原発性または続発性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと併用して用いることができる。乳児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である。） ● 急性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾンまたはコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を用いる場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある。） ● 既知の副腎機能不全の患者、または副腎皮質予備力に疑いがある場合における術前、および重傷または重病時 ● 副腎皮質不全が認められる、または疑われる場合において、通常療法に対して無反応なショック ● 先天性副腎過形成 ● 非化膿性甲状腺炎 ● 癌に伴う高カルシウム血症 <p>2. リウマチ性疾患</p>

			<p>以下の疾患における短期間投与の補助療法（患者の急性発作または増悪緩和のため）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 強直性脊椎炎 ● 乾癬性関節炎 ● 急性および亜急性滑液包炎 ● 上顎炎 ● 変形性関節炎における滑膜炎 ● 急性痛風関節炎 ● 急性非特異的腱滑膜炎 ● 外傷後の変形性関節炎 ● 若年性を含む関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある） <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における増悪期間中または維持療法中：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>全身性エリテマトーデス</u> ● <u>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</u> ● 急性リウマチ性心臓炎 <p>4. 皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 水疱性疱疹状皮膚炎 ● 天疱瘡 ● 重症乾癬 ● 重症脂漏性皮膚炎 ● 剥脱性皮膚炎 ● 菌状息肉症 ● 重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群） <p>5. アレルギー状態</p> <p>以下の疾患の適切な通常療法に対して難治性を示す重度または身体機能を損なうアレルギー症状のコントロール：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 気管支喘息 ● 薬物過敏症反応 ● 接触性皮膚炎 ● 輸血時の蕁麻疹様反応 ● アトピー性皮膚炎 ● 血清病 ● 季節性または通年性アレルギー性鼻炎 ● 急性非感染性喉頭浮腫（アドレナリンを第一選択薬とする） <p>6. 眼疾患</p> <p>以下の眼に関する重度急性および慢性のアレルギーおよび炎症性疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アレルギー性角膜辺縁潰瘍 ● アレルギー性結膜炎 ● 脈絡網膜炎 ● 前眼部炎症
--	--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ● 眼帯状疱疹 ● 虹彩炎、虹彩毛様体炎 ● びまん性後部ブドウ膜炎および脈絡膜炎 ● 角膜炎 ● 視神経炎 ● 交感性眼炎 <p>7. 消化器疾患</p> <p>以下疾患の重篤時における緩和：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 潰瘍性大腸炎（全身療法） ● 限局性腸炎（全身療法） <p>8. 呼吸器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 症候性サルコイドーシス ● ベリリウム症 ● 嚥下性肺炎 ● 他の方法では管理できないレフレル症候群 ● 適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症または播種性肺結核 <p>9. 血液疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌） ● 成人における続発性血小板減少症 ● 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 ● 赤芽球減少症（赤血球貧血） ● 先天性（赤血球）再生不良性貧血 <p>10. 腫瘍性疾患</p> <p>以下疾患の一時的療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人における白血病およびリンパ腫 ● 小児における急性白血病 <p>11. 浮腫性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 特発性またはエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用と蛋白尿の緩和 <p>12. 神経系</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 多発性硬化症の急性増悪 <p>13. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 適切な抗結核化学療法を併用した場合のくも膜下ブロックまたは切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎 ● 神経学的または心筋障害を伴う旋毛虫症 ● 本剤は、中等度から重度のニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）のエイズ患者の補助療法として、初回抗ニューモシスティス治療の最初の72時間以内に投与し
--	--	--

			<p>た場合に有用である</p> <p>用法・用量</p> <p>本剤は、静脈内または筋肉内注射、点滴静注のいずれでも投与できるが、初回緊急時の投与は静脈内注射が望ましい。静脈内（または筋肉内）注射により投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。250 mg 以下の用量は 5 分以上かけて静脈内注射することが望ましい。筋肉内注射（250 mg 以下）は、大きな筋肉に緩徐に投与する。必要に応じて、注射用水またはその他の適切な希釈剤（以下を参照）を ACT-O-VIAL 瓶に加えて希釈し適切な量を抜き取る。</p> <p><u>高用量療法（250 mg を超える用量）が必要な場合の推奨用量は、本剤 30 mg/kg を 30 分以上かけて静脈内注射する（使用上の注意、副作用、および過量投与の項を参照）。</u>本用量を 48 時間までは 4～6 時間ごとに反復投与してもよい。</p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間（通常 48～72 時間を超えない）に限り継続する。</p> <p>短期間の高用量コルチコイド療法に伴う副作用はまれであるが、消化性潰瘍がおこる可能性がある。予防的制酸薬療法が適応となる場合がある。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする臨床的障害に応じて、メチルプレドニゾンとして 10～500 mg の範囲とする。重度、急性期の短期間の治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。250 mg 以下の初回投与は、5 分以上かけて静脈内投与し、250 mg を超える場合は 30 分以上にかけて投与すること。以後の用量は患者の反応および臨床状態に応じた間隔で静脈内または筋肉内注射する。コルチコイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p><u>乳児では投与量を減量するが、年齢または体格よりも、むしろ症状の重症度および患者の反応により調節する。投与量は、24 時間毎 0.5 mg/kg 未満にならないようにする。</u></p> <p>警告—ベンジルアルコール（500 mg、1 g および 2 g バイアルの希釈剤に添加物として含有される）は、未熟児において死に至る「Gaspig 症候群」が発現したとの報告があ</p>
--	--	--	---

			<p>る。</p> <p>数日間以上の投与を行った場合は、投与量を減少、または漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後2時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査および胸部 X 線を定期的実施する。潰瘍歴または重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器の状態を観察すること。</p> <p>ニューモシスティスカリニ肺炎 ニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）と診断された患者では、室内気吸入時の PaO₂（動脈血酸素分圧）が 55 mmHg を下回る場合、または呼吸不全の可能性が高いと考えられる場合、以下の投与方法を行うこと：</p> <p>本剤 40 mg を、6 時間毎に 5～7 日間静脈内注射する。改善がみられたら、以下の漸減投与方法を用いてプレドニゾロンの経口投与を行うこと：</p> <p style="padding-left: 40px;">60 mg（1 日 4 回）を 2 日間 50 mg（1 日 2 回）を 2 日間 40 mg（1 日 2 回）を 2 日間 30 mg（1 日 2 回）を 2 日間 20 mg（1 日 2 回）を 2 日間 15 mg（1 日 2 回）を 2 日間 10 mg（1 日 2 回）を 2 日間 5 mg（1 日 2 回）を 2 日間 投与して中止する。</p> <p>プレドニゾロンの投与期間は最長で 21 日間またはニューモシスティス治療の終了時までとする。</p> <p>AIDS 関連の PCP に対してコルチコステロイドの補助療法を行う場合、以下の 4 点を考慮すること：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. コルチコステロイドの補助療法は早期（ニューモシスティス治療開始後72時間以内）に開始すること。 2. 未治療の感染症の症状が隠されている可能性があるため、PCPの診断を確定し、他の肺病原体を除外すること。 3. 最近の PPD 検査が陽性の患者またはその他の高リスク患者では、ニューモシスティス治療と並行して抗微生物治療を開始すること。 4. コルチコステロイドの補助療法は最大推
--	--	--	--

奨投与量で開始すること。この用量での投与期間は、疾患の重症度と治療に対する臨床反応に応じて決定すること。十分な臨床反応が得られたら、漸減投与法を開始すること。漸減投与法を実施することによって、コルチコステロイド療法中止時の再発の可能性が低減する。

多発性硬化症

多発性硬化症の急性増悪の治療において、プレドニゾロン 1 日 200 mg を 1 週間投与後、1 ヶ月間にわたり 80 mg を隔日投与することが有効であることが示されている（メチルプレドニゾロン 4 mg は、プレドニゾロン 5 mg に相当）。

用法用量での推奨事項の要約

1. 静脈内注射

用 量	注射時間
≥ 2 g	30 分以上
1 g	30 分以上
500 mg	30 分以上
250 mg	5 分以上
125 mg	5 分以上
≤ 40 mg	5 分以上

2. 筋肉内注射

筋肉内注射（250 mg以下）を行う場合は、大きな筋肉にゆっくり注射すること。

ACT-O-VIAL の使用法

1. 粉末がバイアルの基部に位置し、中央の栓から離れるように軽くたたく。
2. 安定した平面にAct-O-Vialを置き、片手で持つ。
3. もう一方の手のひらでプラスチック製のアクティベーターに強く押し付け、希釈剤を下部に押し込む。
4. バイアルを数回上下反転させて溶液をゆっくり攪拌する。この際バイアルを振らないこと。
5. 栓の中央を覆うプラスチック製のタブを外す。
6. アルコール消毒綿でストッパーの上部を滅菌する。
7. 平面に置いたまま、先端が見えるまでニードルを栓の中央からまっすぐに挿入する。バイアルを逆さまにして溶液が上部に流れ込むようにし、投与する分量を引き抜く。

			<p>本剤の調製 希釈剤が添付されている場合、添付の希釈剤を用いて本剤を調製すること。 希釈剤が供給されていない場合、ベンジルアルコールを添加した静菌性注射用水または滅菌注射用水を用いて滅菌粉末を調製すること。非経口製剤は、溶液の粒子状物質と変色の有無を目視検査してから投与すること。</p> <p>本剤を調製後は速やかに使用すること。</p> <p>推奨される希釈剤の容量と調製後の濃度は以下の通り：</p> <table border="1" data-bbox="778 757 1369 1019"> <thead> <tr> <th>製品重量</th> <th>推奨される希釈剤の容量</th> <th>調製後の濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500 mg</td> <td>4 または 8 mL</td> <td>125 または 62.5 mg/mL</td> </tr> <tr> <td>1 g</td> <td>8 または 16 mL</td> <td>125 または 62.5 mg/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>静脈内注射用溶液の調製 静脈内注射用溶液を調製するには、まず上述の指示通りに溶液を調製する。その後、この溶液をグルコース静注 5%、塩化ナトリウム静注 0.9%または塩化ナトリウム 0.9%、グルコース 5%静注に添加し、得られた混合物を速やかに使用する。この溶液は再利用不可とする。</p> <p>適合性および安定性 適合性と安定性に関する問題を回避するため、本剤は可能な限り他の薬剤とは別に、IV 投薬チャンバー、マイクロビュレットによる静注を行うかまたは「ピギーバック」溶液として静脈内投与で注射することが望ましい。本剤の静脈内注射時の適合性と安定性は、溶液で単独投与する場合、また他剤との混合物として投与する場合も、pH、濃度、時間、温度、およびメチルプレドニゾロンの可溶化能力に左右される。</p>	製品重量	推奨される希釈剤の容量	調製後の濃度	500 mg	4 または 8 mL	125 または 62.5 mg/mL	1 g	8 または 16 mL	125 または 62.5 mg/mL
製品重量	推奨される希釈剤の容量	調製後の濃度										
500 mg	4 または 8 mL	125 または 62.5 mg/mL										
1 g	8 または 16 mL	125 または 62.5 mg/mL										
欧米等 6 か国での標準的使用状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	備考	〔欧米等 6 カ国での標準的使用内容〕									

<p>(欧米等 6 カ国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)</p>	<p>欧米等 6 カ国で要望内容に関する承認がない適応外薬について、各国の標準的使用方法を確認したが、メチルプレドニゾンに関する明確な記載を確認することはできなかったため、以下「該当なし」とした。また、欧米等と汎用されている ACR および EULAR のガイドラインに関しては、後段の「(4) 学会または組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に示す。</p>		
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	米国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	<p>公的医療保険適用状況 調査した範囲では、米国において承認内容以外 で認められている効能・効果および用法・用量 はない。</p>
	英国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	<p>公的医療保険適用状況 調査した範囲では、英国において承認内容以外 で認められている効能・効果および用法・用量 はない。</p>
	独国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 （または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	公的医療保険適用状況 調査した範囲では、仏国において承認内容以外で認められている効能・効果および用法・用量はない。
	加国	ガイドライン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	公的医療保険適用状況 調査した範囲では、加国において承認内容以外で認められている効能・効果および用法・用量

			はない。
	豪州	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	公的医療保険適用状況 調査した範囲では、豪州において承認内容以外 で認められている効能・効果および用法・用量 はない。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等
>

<小児に係る公表文献について>

以下に文献の検索方法を示した。

要望のあった疾患〔全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg - Strauss症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病および難治性リウマチ性疾患〕に対するメチルプレドニゾロンの使用実態を調査するため、海外文献についてはPubmedおよびEMBASEのデータベースを、国内文献については医中誌を用いて検索した。

<海外における臨床試験等>

①Pubmed：1974年1月1日～2011年11月30日現在

Methylprednisolone 17,463

+ Systemic Vasculitis（全身性血管炎） 484

+ Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎） 54

+ Wegener Granulomatosis（ヴェゲナ肉芽腫症） 133

+ Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎） 89

+ Churg - Strauss syndrome（Churg - Strauss症候群） 81

+ Aortitis syndrome（大動脈炎症候群） 21

+ Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス） 882

+ Polymyositis（多発性筋炎） 163

+ Dermatomyositis（皮膚筋炎） 131

- + Scleroderma (強皮症) 86
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 43

②EMBASE : 1974年～2011年11月30日現在

Methylprednisolone 64,418

- + Systemic Vasculitis (全身性血管炎) 494
- + Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 311
- + Wegener Granulomatosis (ヴェゲナ肉芽腫症) 849
- + Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 435
- + Churg - Strauss syndrome (Churg - Strauss症候群) 429
- + Aortitis syndrome (大動脈炎症候群) 3
- + Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 3,134
- + Polymyositis (多発性筋炎) 449
- + Dermatomyositis (皮膚筋炎) 763
- + Scleroderma (強皮症) 355
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 111

①および②の検索結果に“Human (ヒト) ”、“Randomized Controlled Trial (ランダム化比較試験) ”、“Child (小児) ”で絞込みをかけたところ、以下の1件が補足された。

企業-1) Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis

Karyl S et al. J Pediatr. 1982; 101(1):137-41.

重度のびまん性増殖性ループス腎炎患者を対象に、経口プレドニゾン群 (n=15、2 mg/kg/日から開始) とメチルプレドニゾン群 (n=7、30 mg/kg/日、但し1 g/日を超えない量で6日間、その後経口プレドニゾンで維持) に割付けた。両群で投与後、C3の上昇および抗核抗体の顕著な減少が認められた。また、感染症や白内障などの有害事象の発現について両群で差はなかった。

なお、Randomized Controlled Trial (ランダム化比較試験) もしくは Child (小児) の、ループス腎炎に関する文献報告を参考までに以下に記載する。

企業-2) Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high-dose methylprednisolone

Ponticelli C et al. Q J Med. 1982;51 (201):16-24.

びまん性増殖性ループス腎炎患者 27名 (うち6名の小児を含む) を対象に、メチルプレドニゾン (1 g/日を3日間) をパルス投与後、0.5 mg/kg/日の経口プレドニゾンで維持した。正常な腎機能患者においては、悪化した症例はなかった。4名のびまん性糸球体硬化症の患者を除き、投与1ヶ月後から血清クレアチニンの著明な改善が認められた。びまん性増殖性ループス腎炎患者において、短期間のメチルプレドニゾン静注および低用量での維持療法は安全で効果があると考えられた。

企業-3) Beneficial effects of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis

Cathcart ES et al. Lancet. 1976; 1 (7952):163-6.

びまん性増殖性ループス腎炎患者 7名 (うち少なくとも1名の小児を含む) を対象に、メ

チルプレドニゾロン (1 g/日を3日間)を投与した。全被験者において、C3の減少が認められた。

要望-1) Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis.

Illei GG et al. Annals of Internal Medicine. 135 (4): pp 248-257、 2001.

ループス腎炎と診断された82名の患者(試験開始時の中央値年齢19歳~32歳)に対する、シクロホスファミド単独、メチルプレドニゾロン単独、両者の併用の有効性及び安全性を検討した。治療脱落率(追加の免疫抑制治療が必要、血清クレアチニンが2倍上昇、死亡のいずれか)は、シクロホスファミド単独およびメチルプレドニゾロン単独と比較して両者の併用群で有意に低かった。併用群およびシクロホスファミド単独群の有効性及び有害事象発現率は統計的に差が無かった。以上より、シクロホスファミドはメチルプレドニゾロンのパルス療法と比較して高い有効性を示すことが明らかになった。また、併用することにより、シクロホスファミド単独と比較してベネフィットがあると言えた。

<日本における臨床試験等>

医中誌：1983年~2011年

メチルプレドニゾロン 9,403

- + Systemic Vasculitis (全身性血管炎) 404
- + Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 71
- + Wegener Granulomatosis (ヴェゲナ肉芽腫症) 1
- + Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 120
- + Churg - Strauss syndrome (Churg - Strauss症候群) 117
- + Aortitis syndrome (大動脈炎症候群) 0
- + Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 539
- + Polymyositis (多発性筋炎) 216
- + Dermatomyositis (皮膚筋炎) 186
- + Scleroderma (強皮症) 76
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 36

以上の検索結果に“Human (ヒト)”, “Randomized Controlled Trial (ランダム化比較試験)”, “Child (小児)”で絞込みをかけたところ、文献は補足されなかった。そのため、小児の少数症例を対象にした文献を以下のとおり報告する。

要望-2) Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome を発症した全身型若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告)

和合正邦 他. 小児科臨床 60:439-46, 2007

症例は8歳男児。6歳時に全身型若年性特発性関節炎を発症。プレドニゾロン、シクロスポリン、メソトレキセートなどで治療中、平成17年5月に疾患活動性が増強したため、メチルプレドニゾロンパルス療法を2クール施行した。パルス療法2クール目終了2日後の夕方から頭痛・嘔吐が持続し、高血圧(170/98 mmHg)を認めた。翌朝突然全身強直発作が約1分間出現したため、抗けいれん剤、降圧剤などを直ちに開始し、意識レベルは徐々に正常に回復した。シクロスポリンは即刻中止した。けいれん出現当日の頭部CTで後頭部に低吸収域を認め、頭部MRIのFLAIR画像で後頭部~頭頂部を中心に多発性の高信号域を認めたが、拡散強調像では高信号を認めなかった。2週間後の頭部MRIで病変部がほぼ消失し

たことから、今回認められた神経障害をReversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS)と診断した。今回のRPLSの発症には、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロスポリンの併用が関連した可能性が強く示唆された。

要望-3)メチルプレドニゾロンパルス・シクロホスファミドパルス併用療法を行った全身性エリテマトーデスの男児 3 例のまとめ(原著論文/症例報告)

中島章子 他. 日本臨床免疫学会会誌 28 (5):343-8, 2005

当科で経験した全身性エリテマトーデス(SLE)の男子 3 例について経過をまとめた。発症時年齢は 12~14 歳。シェーグレン症候群(SS)合併が 2 例、SS および抗リン脂質抗体症候群(APS)合併が 1 例で、治療前の腎組織所見は、3 例とも進行型の WHO 分類 IV 型であった。初期治療としてメチルプレドニゾロン(mPSL)パルスおよびシクロホスファミド(IVCY)パルス併用療法(NIH 推奨法、1 年コース)を行い、維持療法としてプレドニゾロン(PSL)とアザチオプリン(AZA)を併用した。1 例は併用療法終了 3 ヶ月後に再燃し mPSLパルスやシクロスポリン(CsA)の導入を行ったが、他の 2 例では約 2.5 年間再燃なく、抗核抗体以外の各種自己抗体は陰性化し低用量の PSL(5 mg/日)と AZA(50 mg/日)で寛解維持が可能となった。mPSLパルス・IVCY パルス併用療法後の腎組織所見は、再燃のなかった 2 例で WHO 分類 I、III 型と改善し、再燃を起こした 1 例は WHO 分類 IV 型であったものの、初診時に比較しメサングウム細胞の増生や基質の増加の改善を認めた。すなわち mPSLパルス・IVCY パルス併用療法にて全例で腎の組織所見は改善し、2 例では低用量の PSL と免疫抑制薬の併用で再燃なく寛解維持が可能となった。予後不良のリスク因子である男児において、また他の併発症(SS、APS)をもつ SLE においても、病初期から mPSLパルス・IVCY パルス併用療法による積極的な治療を選択することで予後が改善される可能性が示唆された。

要望-4) メチルプレドニゾロンパルス・シクロホスファミドパルス併用療法を行った抗リン脂質抗体症候群・シェーグレン症候群合併型全身性エリテマトーデスの 1 男児例(原著論文/症例報告/特集)

中島章子 他. 小児科臨床 57 (6): 1115-20, 2004

抗リン脂質抗体症候群(APS)およびシェーグレン症候群(SS)を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)の1男児例を経験した。症例は13歳男児。左下腿痛、両下肢の紫斑、顔面紅斑を認め、血液検査にて白血球・血小板減少、APTT延長、低補体血症を認めた。抗核抗体、抗DNA抗体陽性、PAIgG高値、抗カルジオリピン(CL) β_2 GPI抗体、抗CLiGg抗体、ループスアンチコアグラント、抗SS-A抗体、SS-B抗体陽性と口唇生検の結果からAPS、SS合併のSLEと診断した。腎組織所見はWHO分類IVa型。APS、SS合併、男児であるため難治例と考え、消炎のための寛解導入法としてメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法・シクロホスファミド(IVCY)パルス併用療法(NIH推奨法、1年コース)を行い、維持療法としてプレドニゾロン(PSL)とアザチオプリン(AZA)を併用した。治療開始1年後に腎組織はWHO分類IIa型まで改善した。予後不良のリスク因子である男児で、他の併発症(APS、SS)をもつSLEに、病初期からmPSLパルスおよびIVCYパルス併用療法による積極的治療を行うことで、予後改善の可能性が示唆された。

要望-5) 小児期発症ループス腎炎寛解維持の改善 メチルプレドニゾロンパルス療法後の寛解維持療法における免疫抑制剤導入の効果(原著論文)

宮前多佳子 他. リウマチ 39(6):829-35, 1999

小児期発症のSLEに対し、これまで寛解導入法としてメチルプレドニゾロンパルス療法を実施し、その後一定量の経口プレドニゾロンで寛解維持を図る方法を採用してきた。しかし、肥満、成長障害、帯状疱疹の合併など経口PSLの累積に由来する副作用は解消できなかった。そこで、寛解維持期における経口PSLの減量を図る目的で、小児SLE13例を対象にメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス後プレドニン(PSL)単独で治療を行った群(PSL単独群)、PSLと免疫抑制剤を併用した群(PSL+免疫抑制剤併用群)についてパルス後の2年間の経過を比較した。PSL単独群は全例再燃を来した一方でPSL+免疫抑制剤併用群では1例も再燃なく経過しており、PSLの減量もスムーズでステロイド積算量も約70%に抑えられた。経過中の副作用は帯状疱疹罹患、肝機能障害等がみられたが両群での頻度に明らかな差はなかった。以上より、mPSLパルス後の維持療法としてのPSL+免疫抑制剤併用療法はPSL単独の場合と比較し再燃なく維持していく意味でより有効であり、またより速やかなステロイド剤の減量を図ることが可能である。

要望-6) メチルプレドニゾロンパルス療法およびシクロホスファミドパルス療法により症状の鎮静化をみた顕微鏡的多発動脈炎の1男児例(原著論文/症例報告)

森 雅亮 他. リウマチ 39(4): 664-9, 1999

顕微鏡的多発動脈炎は、細小動脈レベルの血管をおかす血管炎症候群の一つで、病理組織学的には壊死性半月体形成性腎炎像を呈し、臨床的には急速進行性腎炎症候を示す予後の悪い疾患である。壊死性半月体形成性腎炎を伴った、ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の顕微鏡的結節性多発動脈炎の1男児例が報告された。急速に進行する腎機能障害と著しい糸球体組織の崩壊のため、メチルプレドニゾロン療法およびシクロホスファミドパルス療法を施行した。血清クレアチニン値の進行性の悪化は緩和され、血管炎に伴う臨床症状・検査所見は著明な改善をみた。本例では治療効果の判断および病勢の把握にMPO-ANCA値が有用であった。

要望-7) 伊部正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としてのC3、CH50の有用性について. リウマチ 34(4): 715-24, 1994.

ネフローゼ症候群を合併し治療に難渋した2例が報告された。12歳男児(診断は7歳時): 7回目の再燃を認め、メチルプレドニゾロン (15 mg/kg/日、3日間を1クール)を3クール施行し、血清補体価は正常化した。尿蛋白は1.5 g/日前後持続した。15歳女児(診断は8歳時): 5回目の再燃を認め、メチルプレドニゾロンを4クール施行し、低補体血症および抗DNA抗体高値は改善したが、尿蛋白は3.0~5.0 g/日と持続した。

要望-8) 心膜炎を発症した2例の若年性関節リウマチに対するパルス療法(英語)(原著論文/症例報告)

国富泰二 他. 臨床リウマチ 2:150-7, 1989

症例1は6歳11カ月の男児、症例2は14歳11カ月の女児。いずれも若年性関節リウマチ(JRA)に、心膜炎を発症して入院した。経口的なステロイド剤の大量投与では効果がなく、胸部レ写で心陰影の拡大が認められ、心エコーでは多量の心膜液の貯留がみられ、心タンポナーデへの進展が危惧された。心膜炎および急性期の全身的治療を目的として、1週間に3日間Methylprednisolone 30 mg/kgを連続静注するパルス療法を3週間施行した。パルス療法開始当日から解熱しだし、心膜液は3週間で消失した。軽度の満月様顔貌以外には副作用

はみられなかった。経口的なステロイド大量療法が無効なJRAの心膜炎にはパルス療法が有効であると考えられた。

要望-9) [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis]. [Japanese]

Honma M. et al. Ryumachi. 34(3):616-27, 1994

ループス腎炎患者を対象に、水溶性メチルプレドニゾロン注射薬 400 mg[U群：メチルプレドニゾロンの新しい水溶性注射薬（U-67,590A、スレプタン酸メチルプレドニゾロン）のパルス療法]と経口プレドニゾロン 50 mg（P群：プレドニゾロン経口投与療法）の3日間投与の治療効果および安全性について、二重盲検群間比較試験により検討した。総投与症例は102例であり、有効性、有用性の評価から11例が除外された。安全性は全例で評価した（15～19歳：6例を含む）。

項目別評価のうち抗DNA抗体価は1週後に順位和検定で有意差が、「軽度改善」以上の改善率でU群62.5%、P群33.3%と傾向差が認められた。CH50値は2週後の順位和検定ならびに「軽度改善」以上の改善率でU群51.9%、P群26.2%と傾向差が認められ、また、投与前値からの変動においても1、2週後にU群で有意な上昇が認められた。

総コレステロール値はU群ではP群に比し上昇が小さく、有意差が認められた。

副作用はU群で37.5%、P群で38.5%に認められた。U群では高血圧、口腔カンジダ症が多くP群では高脂血症が多かった。

最終全般改善度では順位和検定および「著明改善」の改善率(U群 25.6%、P群 7.7%)で両群間に有意差が認められた。概括安全度では両群間に有意差は認められなかった。有用度では「有用」以上の有用率に、U群 56.4%、P群 36.5%と傾向差が認められ、順位和検定において両群間に有意差が認められた。

なお、要望-10)～要望-14)は今回の要望の疾患に含まれていないこと、また要望-15)は小児の論文ではないことを確認したため、本企業見解書では引用していないが、以下にそれらを示す。

要望-10) A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl [重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対する血漿交換療法の1成功例(原著論文/症例報告)]

Nakakura H et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis 13:71-76, 2009

要望-11) 川崎病として治療を開始し、マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告/特集)

下島圭子 他. 小児科臨床 59:455-462, 2006

要望-12) 治療に苦慮した若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告)

森井志歩 他. トヨタ医報 13:34-38, 2003

要望-13) シクロスポリンとプレドニゾロンの併用が有効であったマクロファージ活性化症候群の1例(原著論文/症例報告)

西村直子 他. 小児科 43: 254-257, 2002.

要望-14) 小児膠原病における Hemophagocytic syndrome の 2 例(原著論文/症例報告)
和田靖之 他. 小児科診療 57:991-997, 1994

要望-15) [Methylprednisolone pulse therapy for SLE patients with CNS disorder]. [Japanese]
Ichikawa Y. et al. Ryumachi. 34:733-43, 1994

<成人に係る公表文献について>

以下に文献の検索方法を示した。

[全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg - Strauss症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病および難治性リウマチ性疾患] に対する メチルプレドニゾロンの使用実態を調査するため、海外文献についてはPubmedおよびEMBASEのデータベースを、国内文献については医中誌を用いて検索した。なお、医中誌では該当論文が補足されなかった。

<海外における臨床試験等>

①Pubmed

Methylprednisolone+ Randomized Controlled Trial 1348 件
+ Systemic Vasculitis（全身性血管炎）8件
+ Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎）4件
+ Wegener Granulomatosis（ヴェゲナ肉芽腫症）3件
+ Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎）0件
+ Churg Strauss（Churg Strauss症候群）0件
+ Aortitis syndrome（大動脈炎症候群）0件
+ Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス）27件
+ Polymyositis（多発性筋炎）0件
+ Dermatomyositis（皮膚筋炎）0件
+ Scleroderma（強皮症）0件
+ Mixed Connective Tissue Disease（混合性結合組織病）0件

②EMBASE

Methylprednisolone+ Randomized Controlled Trial 2185 件
+ Systemic Vasculitis（全身性血管炎）8件
+ Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎）17件
+ Wegener Granulomatosis（ヴェゲナ肉芽腫症）27件
+ Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎）6件
+ Churg Strauss（Churg Strauss症候群）16件
+ Aortitis syndrome（大動脈炎症候群）0件
+ Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス）57件
+ Polymyositis（多発性筋炎）5件
+ Dermatomyositis（皮膚筋炎）8件
+ Scleroderma（強皮症）6件
+ Mixed Connective Tissue Disease（混合性結合組織病）2件

①および②の検索結果において、二重盲検試験の文献が、2件補足された。

企業-14) A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus

Doria A et al. Ann Rheum Dis. 1988;47:496-502.

SLE患者25名を対象に、盲検下で、12名にメチルプレドニゾロン静注（1g）を3日間、13名にプラセボを投与し、6ヶ月間経過観察を行った。また、全被験者に40-60 mg/日の経口プレドニゾロンを投与した。投与2週間後においては、プラセボ群と比較してメチルプレドニゾロン群で改善傾向が認められたが、投与1ヶ月以降は、両者で違いが無かった。よって、メチルプレドニゾロン静注はループス腎炎を一時的に抑制するが、効果は持続しないと考えられる。

企業-15) A double blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment

Edwards JC et al. Ann Rheum Dis. 1987;46:773-6.

重度SLEの患者21名に対し、盲検下にて、100 mg/日もしくは1g/日のメチルプレドニゾロンを3日間静注投与した。投与後、両群で臨床状態に有意な差はなかった。

また、参考までに、①および②の検索で補足されたランダム化比較試験の結果を以下に示す。

企業-16) Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus

L Barile-Fabris et al. Ann Rheum Dis. 2005;64:620-5.

SLEに伴う重度の中樞神経障害を持つ患者32名に対し、まず、メチルプレドニゾロン静注（1gを3日間）した後、13名はメチルプレドニゾロン静注（1gを3日間）を毎月1回（4ヵ月間）、その後同用量を2ヶ月に1回（6ヵ月間）、その後3ヵ月に1回（1年間）投与し、残りの19名はシクロスポリン0.75 g/m²（体表面積）を毎月1回（1年間）、その後3ヵ月に1回（1年間）投与した。メチルプレドニゾロン群13名のうち7名、シクロスポリン群19名のうち18名が有効性を示し、シクロスポリン群で有意に有効性を示した。

企業-17) Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W et al. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2180-8.

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連全身性血管炎の患者137名に対し、70名に血漿交換療法を、67名にメチルプレドニゾロン3000 mg/日の静注を行った。血漿交換療法群70名のうち48名（69%）、メチルプレドニゾロン群67名のうち33名（49%）が透析不要となり、血漿交換療法群で有意に有効性を示した。被験者生存率は、血漿交換療法群およびメチルプレドニゾロン群でそれぞれ73%、76%であり、重篤な有害事象の発現率は血漿交換療法群およびメチルプレドニゾロン群でそれぞれ50%、48%であり、安全性は両者で類似していた。

企業-18) Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis

Gourley MF et al. Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):549-57.

増殖性ループス腎炎の患者82名に対し、27名にメチルプレドニゾロン静注（ $1\text{g}/\text{m}^2$ 、体表面積）を、27名にシクロホスファミド（ $0.5\text{-}1.0\text{g}/\text{m}^2$ 、体表面積）を、28名にメチルプレドニゾロンおよびシクロホスファミドの静注を行った。1年後の腎臓寛解率はメチルプレドニゾロン群で29%、シクロホスファミド群で62%、併用群で85%であり、併用群はメチルプレドニゾロン群と比較して有意に高い有効性を示した。また、併用群とシクロホスファミド群では有意差はなかった。

企業-19) Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis
Illei GG et al. Ann Intern Med. 2001 Aug;135:248-57.

ループス腎炎の患者82名に対し、27名にシクロホスファミド（ $1\text{g}/\text{m}^2$ 、体表面積）を、28名にメチルプレドニゾロンおよびシクロホスファミドの静注を行った。このうち治療の不成功症例（死亡、血清クレアチニン濃度が2倍、他の免疫抑制剤の投与が必要と定義）は、メチルプレドニゾロン群と比較して、シクロホスファミド群および併用群で有意に低かった。また、併用群とシクロホスファミド群では有効性および安全性において有意な差はなかった。

企業-20) Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis

Boumpas DT et al. Lancet. 1992 Sep 26;340(8822):741-5.

重度ループス腎炎の患者65名に対し、（A）25名にメチルプレドニゾロン静注（ $1\text{g}/\text{m}^2$ 、体表面積）を、（B）20名に月1回のシクロホスファミドパルス療法を、（C）20名に月1回のシクロホスファミドパルス療法、6ヵ月後より4ヵ月に1回のシクロホスファミドパルス療法を行った。メチルプレドニゾロン群はシクロホスファミド群と比較して、血清クレアチニン値が2倍になった症例が有意に多かったが、シクロホスファミド群のB群およびC群で有意な差はなかった。

企業-21) A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis

Sesso R et al. Lupus. 1994 Apr;3:107-12.

重度ループス腎炎患者29名に対し、14名にシクロホスファミド静注（ $0.5\text{-}1.0\text{g}/\text{m}^2$ 、体表面積）を、15名にメチルプレドニゾロン静注（ $10\text{-}20\text{ mg}/\text{kg}$ ）を投与した。累積予測（血清クレアチニン値が2倍に達しない症例の割合）はシクロホスファミド群およびメチルプレドニゾロン群で同程度であった。

また、成人における国内の症例報告を以下のとおり報告する。

国内における成人での本剤の使用・報告状況を調べるために、医中誌を使用して検索したところ（要望のあった疾患+メチルプレドニゾロン+症例報告）、数百報が該当した。これらの報告の多くは、メチルプレドニゾロン $500\text{-}1000\text{ mg}/\text{日}$ の用量で使用し、有効性が認められている。該当報告論文のうち、報告年の新しいものから各疾患ごと5報告ずつ報告する。

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg - Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法用量	転帰
企業-22)	59	女	顕微鏡的多発血管炎	1 g/日×3 日間	改善
企業-23)	70	男	Churg-Strauss 症候群	1 g/日×3 日間	改善
企業-24)	35	男	Wegener 肉芽腫症	1 g/日×3 日間	改善
企業-25)	65	男	顕微鏡的多発血管炎	500 mg/日×3 日間	改善
企業-26)	79	男	結節性多発動脈炎	500 mg/日×3 日間	改善

全身性エリテマトーデス（SLE）

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法用量	転帰
企業-27)	54	女	SLE	500 mg/日×3 日間	改善
企業-28)	73	女	SLE	1 g/日×3 日間	改善
企業-29)	28	女	SLE	1 g/日×3 日間	改善
企業-30)	30	女	SLE	1 g/日×3 日間	改善
企業-31)	16	女	SLE	1 g/日×3 日間	改善

多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法用量	転帰
企業-32)	63	女	多発性筋炎	1 g/日×3 日間	改善
企業-33)	49	男	皮膚筋炎	1 g/日×3 日間	改善
企業-34)	32	女	皮膚筋炎	1 g/日×3 日間	改善
企業-35)	57	女	多発性筋炎	1 g/日×3 日間	改善
企業-36)	54	女	強皮症	1 g/日×3 日間	改善

混合性結合組織病

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法用量	転帰
企業-37)	27	女	MCTD	1 g/日×3 日間	改善
企業-38)	54	女	MCTD	750 mg/日×3 日間	改善
企業-39)	19	女	MCTD	1 g/日×3 日間	改善
企業-40)	31	女	MCTD	500 mg/日×3 日間	改善
企業-41)	40	男	MCTD	500 mg/日×3 日間	改善

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Cochran Review

Cochran library にて「methylprednisolone and pulse and pediatric」で検索したところ、18 件の論文がヒットしたが、急性喘息や移植に関する論文が多く、要望のあった疾患 [全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg - Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、SLE、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病および難治性リウマチ性疾患] に対する評価はなかった。

小児に関する評価ではないが、参考として成人に関する報告があった。

企業-4) Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). Trevisani VFM, et al.

中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロン静注と比較して有用性が高いことが示唆されているが、明確な結論を得るには大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<成人における教科書等>

—メルクマニュアル（日本語 Web 版）—

筋骨格および結合組織疾患のセッション中の自己免疫リウマチ性疾患として：1) 全身性エリテマトーデス（SLE）、2) 混合結合組織病、3) 多発性筋炎および皮膚筋炎、4) 全身性硬化症（強皮症）。また、筋骨格および結合組織疾患のセッション中の脈管炎として：5) 結節性多発動脈炎、6) 顕微鏡的多発血管炎、7) ウェゲナ肉芽腫症、8) チャーグ-ストラウス病の記載を以下に示す。

1) 全身性エリテマトーデス（SLE）

全身性エリテマトーデス（SLE）は、慢性、多臓器性、自己免疫性病因の可能性の高い炎症性疾患であり、主に若い女性に発病する。一般によくある徴候は、関節痛および関節炎；頬部およびその他の皮膚発疹；胸膜炎または心膜炎；腎障害または中枢神経系障害；血液学的な血球減少などである。診断には、臨床的および血清学的な判定基準が必要である。重症の進行中の活動性疾患の治療には、コルチコステロイドが必要であり、しばしばヒドロキシクロロキン、ときに免疫抑制薬を必要とする。

軽度または弛張性の場合：ほとんどまたは全く治療が必要ないことがある。関節痛は通常、NSAID によりコントロールする。アスピリン（80～325 mg を 1 日 1 回）は、抗カルジオリピン抗体と関連する血栓傾向の患者と血栓事象がこれまでにない患者に有用であるが、SLE 患者に大量投与すると肝毒性を起こしうる。抗マラリア薬は、特に関節と皮膚症状が著明であるときに有用である。ヒドロキシクロロキン 200 mg の 1 日 1 回または 1 日 2 回の経口投与がよく行われる。その他の選択肢には、クロロキン 250 mg、1 日 1 回の経口的投与や、キナクリン 50～100 mg、1 日 1 回の経口的投与などがある。これらの薬物の併用もときに行われる。ヒドロキシクロロキンは、網膜毒性を発生しうる。眼を 6 ヶ月毎に検査すべきである。

重度の場合：コルチコステロイドは、第一選択の治療法である。プレドニゾンと免疫抑制薬の併用は、活動性で重篤な CNS ループス、特に内臓または神経を侵す脈管炎、活動性で可逆性のループス腎炎に推奨される。プレドニゾンは通常 40～60 mg を 1 日 1 回経口投与するが、用量は SLE の症状に応じて変わりうる。経口アザチオプリン 1～2.5 mg/kg、1 日 1 回投与または経口シクロホスファミド 1～4 mg/kg、1 日 1 回投与を、免疫抑制薬として使用しうる。CNS ループスまたはその他の危機的状況には、3 日連続でメチルプレドニ

ゾロン1gの緩徐な（1時間）静注がしばしば初期の治療法であり、その後、前述のように静注シクロホスファミドを静注する。ミコフェノール酸モフェチル 500～1000 mg の1日1回または1日2回の経口投与は、腎性 SLE に対するシクロホスファミドに代わるものである。5日間連続の免疫グロブリン G (IgG) 400 mg/kg、1日1回静注は、抵抗性血小板減少症に有用でありうる。幹細胞の動員後のシクロホスファミド 2 g/m² の静注を伴った幹細胞の移植は、抵抗性 SLE の患者に試験的に施行されている。移植は、末期腎疾患に適用しうる。

2) 混合結合組織病

混合結合組織病は、SLE、全身性硬化症、多発性筋炎または皮膚筋炎、RA の臨床的特徴と、リボ核蛋白 (RNP) 抗原に対する非常に高力価の循環性抗核抗体とによって特徴づけられるまれな症候群である。手の腫脹、レイノー現象、多発性関節痛、炎症性筋疾患、食道運動の減弱、肺機能不全はよくみられる。診断は、臨床像、RNP に対する抗体、その他の自己免疫疾患に特異的な抗体を欠くことを組み合わせて行う。治療は、SLE に対する治療と同様であり、疾患が中等度または重度であればコルチコステロイドで治療する。混合結合組織病 (MCTD) は世界中の全ての人種に発生し、発生率が最も高いのは10代と20代である。原因は不明である。患者によってはこの疾患が典型的な全身性硬化症または SLE に徐々に進行する。

10年生存率は全体で80%であるが、予後は症状によって大いに異なる。死因には、肺高血圧症、腎不全、心筋梗塞、結腸穿孔、播種感染、脳出血などがある。患者によっては治療なしで長年にわたって寛解状態を維持する。

一般的な治療と初回の薬物療法は、SLE の場合と類似している。中等度または重度の疾患をもつ患者のほとんどは、特に早期に治療すれば、コルチコステロイドに反応する。軽度の疾患は、サリチル酸塩、その他の NSAID、抗マラリア薬、またはときに低用量のコルチコステロイドによりしばしば治療する。主要臓器の重度の障害は、通常、高用量のコルチコステロイド（例、プレドニゾン 1 mg/kg、1日1回経口投与）または免疫抑制薬を必要とする。患者が筋炎または全身性硬化症の特徴を示す場合、治療はそれらの疾患に関して行う。

3) 多発性筋炎および皮膚筋炎

多発性筋炎および皮膚筋炎は、筋肉（多発性筋炎）、皮膚と筋肉（皮膚筋炎）の炎症性変化および変性変化で特徴づけられるまれな全身性リウマチ性疾患である。最も特異的な皮膚徴候は、ヘリオトロープ疹である。特徴的な症状は、主として近位肢帯の筋肉の、対称性の筋力低下、何らかの圧痛、その後の萎縮を含む。合併症には、内臓障害や悪性腫瘍がありうる。診断は、臨床所見および筋肉の検査における異常（筋肉酵素を含みうる）、MRI、筋電図検査、筋生検により行う。治療は、コルチコステロイド、ときに免疫抑制薬または静注免疫グロブリンを組み合わせて投与する。

患者の男女比は2対1である。これらの疾患はどの年代にも発生しうるが、最も多くは

40～60歳と、小児では5～15歳である。

炎症が鎮静化するまで患者の身体活動は制限すべきである。コルチコステロイドは、最初を選択する薬物である。急性疾患にはプレドニゾンを1日1回40～60 mg以上経口投与する。CKの連続的な測定は早期の治療効果を最もよく示し、ほとんどの患者で6～12週間のうちに正常値に向かうか正常値に到達し、その後筋力が回復する。一旦酵素レベルが正常値に戻ったら、プレドニゾンを最初は1週間毎に約2.5 mg/日減らし、その後さらに徐々に減らし；筋肉の酵素レベルが上昇したら用量を増加する。回復しているように見える患者は、綿密に監視しながら治療を徐々に中止させることができるが、しかし、ほとんどの成人はプレドニゾン（最高10～15 mg/日）の長期間にわたる維持を必要とする。小児では、最初に1日1回、30～60 mg/m²の用量のプレドニゾンが必要である。小児では、1年以上の寛解の後、プレドニゾンの投与を中止できることもある。

大量のコルチコステロイドを慢性的に投与された患者は、コルチコステロイド筋障害が重なって、ときにますます筋力低下をきたしていることがある。

患者がコルチコステロイドに反応できないか、コルチコステロイド筋障害またはプレドニゾンの中止または減少を余儀なくさせる別の合併症を発症する場合、免疫抑制薬（メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン）を試みるべきである。患者によっては、メトトレキサートのみの投与（一般にRAに使用するよりも高用量）を5年以上受けている。静注免疫グロブリンは薬物療法に抵抗性の患者に有効でありうるが、極端に高い価格が比較試験の実施を妨げている。

腫瘍、転移性疾患、封入体筋炎と関連している筋炎は、通常コルチコステロイドに対して抵抗性を示す。悪性腫瘍に関連する筋炎は、腫瘍を除去すると寛解することがある。

4) 全身性硬化症（強皮症）

全身性硬化症は、びまん性線維症、変性変化ならびに皮膚、関節および内部臓器（特に食道、下部消化管、肺、心臓、腎臓）の血管異常によって特徴づけられる原因不明の慢性疾患である。一般によくある症状はレイノー現象、多発性関節痛、嚥下障害、胸やけ、腫脹などであり、最終的には皮膚硬結や手指の拘縮が起こる。肺、心臓、腎臓の障害は、ほとんどの死亡の原因である。診断は臨床的であるが、臨床検査は役に立つ。特異的な治療は困難であり、合併症の治療にしばしば重点が置かれる。

全身性硬化症は、男性より女性に4倍多くみられる。全身性硬化症は20～40代に最も多く、小児にはまれである。全身性硬化症は混合性結合組織の一部として発病することがある。

全身性硬化症の自然経過に全体的に有意な影響を及ぼす薬物はないが、様々な薬物は特定の症状や器官系の治療に価値がある。NSAIDは、関節炎に有用である。頸性の筋炎または混合性結合組織病があれば、コルチコステロイドは有用でありうる。皮膚の肥厚の治療に長く使用されているペニシラミンは、最近の試験で効果がないことが示されている。

メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミドなどの様々な免疫抑制薬は、肺胞炎に有用でありうる。肺移植の成功例が報告されている。エポプロステノール（プロス

タサイクリン) やボセンタンは、肺高血圧症に有用でありうる。ニフェジピン 20 mg、1 日 3 回経口投与のような徐放剤としてのカルシウムチャンネル拮抗薬、あるいはロサルタン 50 mg、1 日 1 回経口投与のようなアンギオテンシン受容体遮断薬は、レイノー現象に有用でありうる。患者は暖かい服装をすべきである。プロスタグランジン E1 (アルプロスタジル) またはエポプロステノールまたは交感神経遮断薬の静注が、指の虚血に使用しうる。逆流性食道炎は、少量の食事の頻回摂取、高用量プロトンポンプ阻害薬の投与、頭部側を高くして寝ることにより軽減する。食道狭窄症には定期的な拡張術が必要であることがあり、胃食道逆流は、胃形成術を必要とする可能性がある。テトラサイクリン 500 mg、1 日 2 回の経口投与または別の広域スペクトル抗生物質は、腸内菌叢の異常増殖を抑制し、吸収不良症状を軽減する可能性がある。理学療法は筋力の維持に有用でありうるが、関節性拘縮の予防には効果がない。石灰沈着症に効果を示す治療はない。

急性の腎クリーゼには、ACE 阻害薬による迅速な治療により生存を劇的に長引かせることができる。血圧は、常にではないが通常はコントロールされる。末期腎疾患に進行した場合、透析と移植を適用しうるが、死亡率は高いままである。

5) 結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎、すなわち一種の全身性壊死性脈管炎は、中程度の大きさの筋動脈の部分的な炎症と壊死からなり、組織の二次的虚血を伴う。症状と徴候は非特異性であり(例、発熱、体重減少、腹痛、多発性単神経炎、高血圧、浮腫)、急性または慢性でありうる。症状の異常な組み合わせが手がかりとなりうる。診断には生検または動脈造影を必要とする。コルチコステロイドおよび免疫抑制薬による治療はしばしば有効である。

結節性多発動脈炎 (PAN) はまれであり; 発症は 40~50 歳の間に最も多くみられるが、あらゆる年齢に起こりうる。男性により多くみられる。

未治療の疾患(急性または慢性)は通常致命的であり、しばしば心臓、腎臓、その他の重要な臓器の機能不全、または胃腸管の壊滅や破裂性大動脈瘤という結果になる。治療しない場合、67%の患者は 1 年以内に死亡し、88%は 5 年以内に死亡する。乏尿と高血圧は悪い所見であり; 腎不全は患者の 65%の死因である。死亡する可能性のある院内感染や日和見感染がよくみられる。

多くの患者は、積極的な治療で長期的な寛解を得る。治療は精力的かつ多面的に行わなくてはならない。有害である疑いのある物質(薬物を含む)を調べ、避けるべきであり、関連する感染症を治療する。

高用量コルチコステロイド(例、プレドニゾン 60 mg、1 日 1 回経口投与)は病状の進行を防ぎ、患者の約 30%に部分的または完全に近い寛解をもたらしうる。長期間の治療が必要であるために、既に存在する腎障害を増悪する可能性のある高血圧を含め、副作用がしばしば現れ、感染が起こる危険性が高まる。改善がみられれば日用量を減らすべきである(例、解熱、ESR の低下、心機能および腎機能の改善、神経障害の改善、皮膚病変の消失、痛みの軽減)。長期的な副腎皮質機能亢進症は隔日の朝 1 回のコルチコステロイド投与により最小限に抑えられるので、この投与法は維持療法として適切でありうるが、早期の治

療法として成功することはまれである。

免疫抑制薬は、治療の最初の2～3週間にコルチコステロイドに反応しない患者、または疾患をコントロールするために極端に高用量のコルチコステロイドの投与が必要と思われる患者に、ごく一般的に用いられる（これらの判断基準によると、患者の大部分が適格である）。シクロホスファミド2～3 mg/kg、1日1回経口投与を処方しうる。その用法に精通した医師による管理が重要である。その用量は末梢血の白血球数を3000/μL以上に保つように調整すべきである。膀胱出血、膀胱炎、膀胱癌の危険性を減らすために注意深い水分補給が必要である。静注シクロホスファミドのパルス療法は毒性が少ないことがあるが、効果も少ないことがある。

症状および合併症の治療は、抗高血圧療法、注意深い輸液管理、腎不全および貧血の治療を含みうる。胃腸障害の結果、腸重積症または腸間膜動脈血栓症、腸や内臓の梗塞がみられたら、外科的介入が必要とされる。B型肝炎またはC型肝炎に関連する脈管炎の患者には、インターフェロンαとラミブジンのような新しい抗ウイルス剤は何らかの望みがある。

6) 顕微鏡的多発血管炎

顕微鏡的多発血管炎は、小血管に関与し、肺および腎臓を侵すことのある、免疫関与の少ない全身性壊死性血管炎である。診断は、生検および抗好中球細胞質抗体の測定により行う。治療は、結節性多発動脈炎の場合と同様である。

顕微鏡的多発血管炎は、動脈を侵すが、さらに細動脈、毛細管、細静脈も侵す。免疫複合体は関与しない。顕微鏡的多発血管炎は結節性多発動脈炎よりも多くみられるが、それでもまれである（約2.4例/100万人）。結節性多発動脈炎とは異なり、顕微鏡的多発血管炎は肺毛細管を侵すことがあり、糸球体腎炎を好発する。

予後と治療は、結節性多発動脈炎と同様である。肺出血のあるような非常に重篤な患者には、高用量の静注または経口のコルチコステロイドと静注シクロホスファミド500～750 mg/m²、1ヵ月1回6ヵ月間投与を行う。

7) ヴェゲナ肉芽腫症

ヴェゲナ肉芽腫症は、通常上部または下部の気道粘膜の限局性肉芽腫性炎に始まるまれな疾患であり、全身性壊死性肉芽腫性血管炎や糸球体腎炎に進行することがある。患者は、反復性の鼻汁分泌または鼻出血、肺浸潤または肺小結節、高血圧症、糸球体腎炎、全身性血管炎の症状などを有することがある。診断には生検を必要とする。治療はシクロホスファミドおよびコルチコステロイドで行う。

原因は不明であるが、免疫機構が役割を演じることがある。ヴェゲナ肉芽腫症は25,000人に約1例発生し、白人に最も多いが、あらゆる人種のどの年齢にも起こりうる。平均発症年齢は約40歳である。

比較的限局性の疾患の患者は、鼻および肺に病変があるが全身性の障害はほとんどまたは全くない。肺症状は改善するか、または自然に増悪することがある。完全な症候群は通常、

一旦びまん性脈管炎が始まると、急速に腎不全に進行する。未治療のびまん性脈管炎は急速に死に至る。

予後は、免疫抑制薬を用いた治療により劇的に改善されている。現在では高い寛解率が可能となり、腎疾患の合併を避けるかまたは抑えられるようになったので、早期の診断と治療が重要である。

シクロホスファミド（約 2 mg/kg、1 日 1 回経口投与）が第一選択薬である。膀胱出血、膀胱炎、膀胱癌のリスクを減少させるために注意深い水分補給が必要である。コルチコステロイド（血管炎性浮腫を減らす）を同時に投与する（プレドニゾン 1 mg/kg、1 日 1 回経口投与）。2～3 ヶ月後、プレドニゾンの投与量を漸減していき、患者がシクロホスファミドの経口投与のみによって維持されるようにする（シクロホスファミドの長期の静脈内投与は寛解の維持には効果が低いようである）。シクロホスファミドは、臨床的寛解の後、1 年以上投与する。その後、日用量を 2～3 ヶ月毎に 25 mg ずつ減らす。疾患の活動性は、症状、徴候、胸部 X 線、尿検査、腎機能によって評価しうる。c-ANCA は正常化しうるが、追跡すべき最も重要な測定対象ではない。シクロホスファミドで寛解を得る患者は、20～25 mg 以下のメトトレキサートの 1 週間 1 回経口投与による治療で維持しうる。アザチオプリンはあまり有効な選択肢ではない。

二次性のニューモシスチス肺炎を予防するために、長期的予防薬のトリメトプリム-スルファメトキサゾール（160/800 mg、1 日 1 回経口投与）がよく使用される。

進行した活動性疾患でさえも長期的な完全寛解は達成しうる。腎移植は腎不全の患者に好結果を示しているが、死体腎の移植を受けた患者がヴェゲナ肉芽腫症の典型的な腎病変を移植腎に生じたという報告がある。長い年数を経た後、充実性腫瘍と膀胱癌の発生率が増加するのは、高用量のシクロホスファミドの使用を反映しているようである。

8) チャージ-ストラウス病

チャージ-ストラウス病は肉芽腫を伴う全身性壊死性脈管炎であり、しばしば肺を侵す。症状は、肺症状に加えて典型的な結節性多発動脈炎の場合と類似していることがある。診断は生検により行う。治療は、結節性多発動脈炎の場合と類似している。

チャージ-ストラウス病（CSD）は肺をしばしば侵すという点で結節性多発動脈炎と異なり、小血管および大血管を侵し、肉芽腫を引き起こすことがあり、喘息および好酸球増加症と強く関連している。原因は不明であるが、チャージ-ストラウス病は喘息でロイコトリエン受容体拮抗薬を服用している患者でコルチコステロイドの用量を減らすことによって誘発されている。しかし、好酸球増加症と、喘息との関連は、その病態生理に過敏症が関与していることを示唆する。チャージ-ストラウス病はまれであり、100 万人に約 3 例の発生率である。発症の平均年齢は 44 歳である。

チャージ-ストラウス病では、血管と組織に肉芽腫を形成する。好酸球は組織と血液に蓄積する。一般に影響を受ける臓器および臓器系には、肺、皮膚、心血管系（例、冠状動脈の脈管炎、高血圧）、腎臓、末梢神経系、消化管がある。

—ハリソン内科学（第3版）—

全身性エリテマトーデス（SLE）

生命にかかわる SLE（増殖性ループス腎炎）

SLE の炎症症状のうち、生命にかかわるものや主要臓器を損傷するようなものに対しては、おもにグルココルチコイドの全身投与による治療が行われる（0.5～2 mg/kg/日の経口投与、あるいは1,000 mg/日のメチルプレドニゾロンの静注を3日間行った後0.5～1 mg/kg/日のプレドニゾンの経口投与またはその等価を投与）。

全身性強皮症

病初期の患者において、グルココルチコイドはこわばりと痛みを減じる可能性があるが、皮膚硬化や内臓病変の進行に影響を与えることはできない。それどころか、高用量グルココルチコイドの使用は強皮症腎クリーゼのリスク上昇と相関する。したがって、可能であればグルココルチコイドの使用は避けるべきである。

多発性筋炎、皮膚筋炎

多発性筋炎、皮膚筋炎の治療のための経験的なアプローチは、以下のような順序になっている。1) プレドニゾロンの大量投与。2) アザチオプリン、ミコフェノール酸、メソトレキサート。3) 免疫グロブリン静注。4) リツキシマブ、シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスのいずれかの試験的投与。

混合性結合組織病

全身性強皮症と対照的に MCTD 患者はグルココルチコイドに対して良好な反応を示すことが多く、長期予後は全身性強皮症よりも良好である。

ウェゲナー肉芽腫

本疾患に最も効果的な治療法は、グルココルチコイドとシクロホスファミドの併用である。この治療法により、本疾患の予後はきわめて良好となる。

Churg-Strauss 症候群

グルココルチコイドは、多くの患者に有効であると考えられている。

結節性多動脈炎

プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法がきわめて有効であったとする報告がある。比較的軽症な結節性多動脈炎では、グルココルチコイドの単独投与でも寛解を誘導できた。B 型肝炎ウイルスに関連した結節性多動脈炎については、グルココルチコイド、血漿交換と抗ウイルス療法の併用療法が有効であったとする報告がある。

顕微鏡的多発血管炎

直ちに生命にかかわるような重症患者に対しては、プレドニゾロンとシクロホスファミド投与を組み合わせた治療を行うべきである。

大動脈炎症候群

急性の症状に対して、グルココルチコイド療法と狭窄血管に対する積極的な外科的治療や血管形成術と組み合わせることで、予後は著明に改善する。

<小児における教科書等>

Textbook of Pediatric Rheumatology 6th Edition (小児リウマチテキストブック第6版)

小児リウマチ疾患のテキストブックにおいて、①顕微鏡的多発血管炎、②ヴェゲナ肉芽腫症、③結節性多発動脈炎、④Churg - Strauss 症候群、⑤大動脈炎症候群、⑥全身性エリテマトーデス、⑦多発性筋炎、⑧皮膚筋炎、⑨強皮症、⑩混合性結合組織病に関する記載があったので、以下に示す。

①顕微鏡的多発血管炎 (p534)

多くの小児患者はグルココルチコイドおよび/またはシクロホスファミドの静注もしくは経口で治療を開始する。患者によっては血漿交換療法が必要となる場合もある。シクロホスファミドはコルチコステロイド単剤投与と比較して有効性が高い傾向がある。

②ヴェゲナ肉芽腫症 (p526、 528)

シクロホスファミド (2 mg/kg/日) とプレドニゾロン (1 mg/kg/日) の4週間投与 (その後減量) により 97%の小児患者が寛解に至る。

重症患者については、メチルプレドニゾロンの静注を開始すべきである。

③結節性多発動脈炎 (p501)

経口プレドニゾロン (1-2 mg/kg/日) を4週間投与し、その後6-8週間は0.3-0.7 mg/kgを必要に応じて投与する。もしくは、メチルプレドニゾロンを30 mg/kg (最大1 gまで) を3日間投与し、経口プレドニゾロン投与 (徐々に減量) する。

④Churg - Strauss 症候群 (p532)

高用量のグルココルチコイドで治療を開始する。疾患の重症度に応じて免疫抑制剤の追加を検討すべきである。

⑤大動脈炎症候群 (p536)

高安病は通常、コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロホスファミドで治療を行う。6名の小児患者を対象に行ったレトロスペクティブなコホート研究において、限局した患者には経口コルチコステロイドおよびメトトレキサート、疾患が広範囲にわたる場合は加えて経口シクロホスファミドを投与した。1名が肺血管炎で死亡したが、残りの患者は寛解に至った。

⑥全身性エリテマトーデス (p337)

グルココルチコイドは SLE の主要な治療薬である。90%を超える小児 SLE 患者に使用さ

れている。用法・用量や使用期間は疾患の重症度や治療に対する反応によってさまざまであり、適量を決定するための試験は小児では行われていない。

重症ループス腎炎の被験者でシクロホスファミドを使用する場合は、コルチコステロイドと併用すべきである。

⑦多発性筋炎 (p393)

多くの小児患者が慢性的な経過をたどり、グルココルチコイドには比較的反応性がない。

⑧皮膚筋炎 (p408)

小児皮膚筋炎の初期治療として、プレドニゾロン、メトトレキサート、メチルプレドニゾロンのパルス療法を含む併用療法を行い、その後シクロスポリンや静注イムノグロブリンを投与することで、寛解率の上昇や石灰沈着症の発現率の低下が期待される。

⑨強皮症 (p445)

局部強皮症に関しては、症状が深部にわたる場合、メトトレキサートとコルチコステロイドの併用を検討すべきである。また、経口プレドニゾロン (0.5-1 mg/kg/日) もしくは静注メチルプレドニゾロン (20-30 mg/kg/日の3日間投与) とメトトレキサート (経口もしくは皮下、10-15 mg/m²/週) が通常使用される。

⑩混合性結合組織病 (p453)

重症筋炎、腎障害、内臓障害を呈する場合、高用量のグルココルチコイドや細胞傷害性の薬剤 (シクロホスファミド) を使用する。

(4) 学会または組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<日本におけるガイドライン等>

今回の要望のあった疾患に関して、小児に関する治療ガイドラインを確認することはできなかった。

参考までに、日本循環器学会における「血管炎症候群」、日本皮膚科学会における「全身性強皮症」、「血管炎・血管障害」のガイドラインを記載する。

企業-5) 血管炎症候群の診療ガイドライン

—循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) —
Circulation Journal, 2008;72(Suppl. IV):1319-46

血管炎症候群は罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。大型血管炎は大動脈および四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝の血管炎で、「高安動脈炎」と「側頭動脈炎」が含まれる。中型血管炎は各内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝の血管炎で、「結節性多発動脈炎」と「川崎病」が含まれるが、「バージャー病」もこの範疇に入る。小型血管炎は細動脈・毛細血管・細静脈の血管炎で、ときに小動脈も障害の対象となる。非免疫複合体性の血管炎の中に、「顕微鏡的多発血管炎」、「ヴェゲナ肉芽腫症」、「アレルギー性肉芽腫性血管炎」の3疾患があるが、これらは抗好中球細胞質抗体 (ANCA) という共通の疾患標識抗体に基づきANCA関連血管炎と総称される。

大型血管炎に分類される「高安動脈炎」の内科的治療においては、ステロイド療法がゴー

ルドスタンダードであり、一般にステロイド治療の反応性は良好である。初期投与量は、プレドニゾロンで20～30 mg/日程度である。ステロイド抵抗例、副作用の場合には、シクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンが併用される。さらに近年では、ミコフェノール酸モフェチル、TNF- α 阻害剤が試みられている。「側頭動脈炎」に対する治療においてもプレドニゾロン1 mg/kg/日の投与が選択される。なお、ステロイドパルス療法の側頭動脈炎に対する有効性に関しては、効果は認められないという報告と効果ありとの報告が含まれている。

中型血管炎に分類される「結節性多発動脈炎」では、プレドニゾロン0.5～1 mg/kg/日（40～60 mg/日）を重症度に応じて経口投与する。臓器障害を認めるような重症例では、パルス療法（メチルプレドニゾロン大量点滴静注療法：500～1000 mg/日を2～3時間かけて点滴静注、3日間連続）を行う。ステロイド治療に反応しない場合には、シクロホスファミド療法が行われる。その他の免疫抑制薬としてアザチオプリン、メトトレキサートも用いられる。

小型血管炎の治療には、寛解導入療法と寛解維持療法がある。寛解導入療法は、血管炎の活動性を完全に抑制する治療で、腎臓や肺などの重要臓器に血管炎による障害がみられる場合、大量のステロイド薬と免疫抑制薬のシクロホスファミドが併用される。診断後速やかに開始されれば約3～6ヵ月で寛解に至ることが期待される。さらに重症な場合は血漿交換療法も併用される。寛解に至った場合、ステロイドは急速に減量され、副作用の弱い他の免疫抑制薬に切り替え1～2年間維持療法を継続する。

企業-6) 血管炎・血管障害ガイドライン

[日本皮膚科学会ガイドライン．日皮会誌 2008;118(11): 2095-187]

本邦では結節性多発動脈炎（PN）の治療については、厚生労働省調査研究班より示された治療指針や診療マニュアルがある。それに基づく、現在、結節性多発動脈炎の急性炎症期の治療としては、副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制薬の併用療法が標準的治療として推奨されている。本邦の1998年の全国調査の結節性多発動脈炎患者28例における後ろ向き研究で、免疫抑制薬使用群と非使用群との間で生命予後との関連で χ^2 検定を行い、治療開始後から6～12ヵ月目まで、使用群の方が非使用群に比べて有意に生命予後が優れていることが報告されている。

厚生労働省難治性血管炎研究班によるMPO-ANCA関連血管炎に対する標準的治療プロトコール（2004）でも、初期治療にはステロイドとシクロホスファミド併用で6ヵ月以内に寛解導入するのが標準的な方法とされている。ステロイド単独よりも、ステロイドとシクロホスファミドの併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ、five-factor score（FFS）2以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる。しかし、ステロイドとシクロホスファミドの併用では特に65歳以上で感染症との関連が強く、シクロホスファミドは用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ、また用量依存性に生殖機能不全を誘発するので、投与期間と総投与量の少ないシクロホスファミドパルス療法が多く試みられるようになった。重要な臓器疾患のない全身性血管炎患者に対しては、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートが推奨されている。寛解率はシクロホスファミドで93.5%、メトトレキサートで89.8%と差はないが、再発率はシクロホスファミドで46.5%、メトトレキサートで69.5%とメトトレキサートで高くなる。

企業-7) 全身性強皮症・診療ガイドライン

[竹原和彦他 日本皮膚科学会ガイドライン. 日皮会誌 2007; 117(14): 2431-43]

全身性強皮症に対してはプレドニゾロン（初期量：20～30 mg/日）での治療が基本となるが、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。なお、シクロホスファミド内服は全身性強皮症に伴う肺線維症に対する二重盲検試験において、皮膚硬化に対する有効性が示されている。

<海外におけるガイドライン等>

小児に限定した記載はなかった。

参考までに、以下の ACR、EULAR 等の記載を示す。

企業-8) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults

米国リウマチ学会が作成したSLEの診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。軽度のSLE患者の治療として、外用ステロイド、NSAIDs、抗マラリア薬、経口ステロイドが使用される。経口ステロイドによる治療の際、副作用を最小化するためにステロイド治療開始と同時に、ステロイド減量薬や骨粗鬆症および感染の抑制の方策を施行することが導入療法として推奨されます。

重篤で生命予後不良、臓器障害の危険のある SLE 患者の治療として、高用量のステロイド剤が使用されてきた。活動性を有するループス腎炎、ループス脳炎およびループス血管炎の治療には、40～60 mg/日の経口ステロイド剤の治療、メチルプレドニゾロン 1 g/日を3日間の静注パルス療法が必要となる。

メチルプレドニゾロン高用量の1ヵ月毎の静脈内注射のパルス療法(経口ステロイド薬の投与に追加)は経口ステロイド剤とシクロホスファミドの間欠的静脈内注射の併用時ほどではないものの、重篤なループス腎炎患者に有効性が認められた。薬剤の選択は、重症度や疾患の経過だけでなく、個々の好みにも依存する。

企業-9) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

欧州リウマチ学会が作成した SLE の診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。増殖性のループス腎炎患者でグルココルチコイドは免疫抑制剤との併用で終末期の腎疾患への進行に対して効果的であった。長期投与時の有効性は考慮すべき副作用の発現したシクロホスファミドをベースにした投与方法のみに認められた。短期および中期の試験では、ミコフェノール酸モフェチルはシクロホスファミドパルス療法と少なくとも同様の有効性が認められた。6ヵ月までに有効性が認められなかった症例に対しては、治療法の検討を考慮すべきである。寛解後の再燃は通常認められ、入念なフォローアップを必要とする。

企業-10) Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis

ヴェゲナ肉芽腫症に対する静注パルス療法（メチルプレドニゾロン）の用法・用量は 10 mg/kg とした。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績および臨床使用実態（上記（１）以外）について

難病情報センターHP（2011.12.8 現在）

小児に限定した記載はなかった。

参考までに、成人に関する記載を示す。

①全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg - Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）

シクロホスファミドとステロイド併用により、多くの中小型血管炎患者が寛解導入されるようになった。しかし、再燃率が高いこと、シクロホスファミドによる長期的安全性の懸念から、シクロホスファミドに代わる他の免疫抑制薬の可能性について欧州を中心に検討されている。

ANCA 関連血管炎（Wegener 肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、腎限局型急速進行性腎炎）に対し、シクロホスファミドとステロイド併用で寛解導入し、3～6 ヶ月間に寛解導入された症例（実に 93%が寛解導入された）を、シクロホスファミドをさらに 1 年間継続する群とアザチオプリンに切り替える群とにランダムに分けて、寛解維持率や副作用発現率を比較した。アザチオプリンはシクロホスファミドと同等に再燃を抑制し、重篤な副作用は少ない傾向にあった。現在、寛解維持療法としてアザチオプリンを対照としてミコフェノール酸（セルセプト）の有用性がランダム化対照比較試験で検討されている。

②全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行い、疾患の重症度により初回量を決定する。軽症例ではプレドニゾロン換算で 1 日 15～30 mg、腎症のあるものは 40 mg 以上、治療抵抗性のあるものは 60～80 mg が用いられる。初回量は 2～4 週間前後継続した後、臨床症状、理学的所見、検査所見などの改善を指標として 2～4 週毎に 10%を目安に漸減する。疾患活動性の指標としては、血清補体価、C3、C4、抗 DNA 抗体価（特に抗体 dsDNA 抗体）が有用であるほか、血沈、尿蛋白、尿沈渣、血算などの検査所見が参考となる。ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾロン 1 日 500～1000 mg を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法が用いられる。ステロイド剤の維持量としては、プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下が望ましい。

③多発性筋炎、皮膚筋炎

主に副腎皮質ステロイド薬が使用され、効果的である。一般に大量ステロイド療法（体重 1 kg あたりプレドニゾロン換算で 1 mg/日）が 4～6 週間行われ、筋力の回復、検査所見の改善を見ながらゆっくりと（数ヵ月かけて）、最小必要量（維持量）にまで減量する。急速な減量は再発をきたすことがあるので、慎むべきである。一般に、筋力の回復は発病後の治療開始が早いものほど良好とされている。しかし、ステロイドが無効であったり、薬の副作用が著しく出てしまう場合には、免疫抑制薬と一緒に投与されることがある。また、最近これらの治療でも効果が得られない場合に、ガンマグロブリンの静脈内注射療法

が有効であるとの報告があるが、今後の検討が必要である。

④強皮症

現在のところ、全身性強皮症を完全によくする薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服（皮膚硬化に対して）、(2)シクロホスファミド（肺線維症に対して）、(3)プロトンポンプ阻害剤（逆流性食道炎に対して）、(4)プロスタサイクリン（血管病変に対して）、(5)ACE阻害剤（強皮症腎クリーゼに対して）、(6)エンドセリン受容体拮抗剤（肺高血圧症に対して）などが挙げられる。

⑤混合性結合組織病

出血傾向を伴う血小板減少症、ネフローゼ症候群、重症筋炎、急性間質性肺炎、中枢神経症状などの重篤な症状はまれですが、ときに認めることがあり、ステロイド大量投与（PSL 40～60 mg）が行われる。経口大量投与で十分な効果が得られない場合には、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500～1000 mg 点滴静注 3日間）が有効である。ステロイド剤の効果が充分でない場合、重篤な副作用のためにステロイド大量投与ができない場合には、免疫抑制薬（アザチオプリンまたはシクロホスファミド）を併用することがある。

厚生労働科学研究費補助金

小児期のリウマチ・膠原病の難治療病態の診断と治療に関する研究が実施されているものの、具体的な治療に関する記載はない。

参考までに、小児に限定した記載ではないが、以下研究が実施されている。

企業-11) 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究」（平成17年～19年度 総合研究報告書）
膠原病は多臓器病変を特徴とし、長期に亘り生活に著しい支障をきたすが、治療は、ステロイド薬、免疫抑制薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、これら既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要な因子である。しかし、既存治療法の評価や合併症対策は、各施設の裁量に委ねられ、エビデンスの少ない治療法を選択しているのが現状である。これら多岐に亘る課題を解決するために、多施設間での共同臨床研究を介して多数症例を集積し、疾患制御、臓器障害、長期予後、QOL向上などの観点から解析が行われている。

本研究では、特に、生命予後に直結する臓器障害に対する既存治療の評価、並びに、既存治療に伴う合併症に関する評価に焦点を絞り報告されている。有効性に関しては、経口ステロイド、シクロホスファミド、ステロイドパルス療法の有用性が確認された一方で、膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症は、免疫抑制療法を受けている患者に多く、転帰不良のものも多かった。その予後には、臨床症状あり、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、メチルプレドニゾロンパルスを用いた治療が影響していた。

企業-12) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」(2002年3月)

難治性血管炎の診療マニュアルとして、結節性多発動脈炎の診断、治療に関するマニュアルが作成されており、治療として、メチルプレドニゾロン 1.0 g/日の点滴を3日間施行することが記載されている。

その他：

論文、テキスト、厚生労働科学研究以外の情報として、以下書籍に今回の要望に関する記載があったので、参考までにする。

企業-13) 小池隆夫、住田孝之。「GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版—治療ガイドラインをどう読むか」 診断と治療社. 2010:16-26, 50-89, 144-62

<小児>

1) 小児全身性エリテマトーデス (SLE)

小児 SLE に対する治療ガイドライン試案を以下表に示す。小児 SLE に対するエビデンスのある治療ガイドラインはまだ存在せず、これからの課題とされている。

表 小児SLEの治療ガイドライン試案

軽症例	寛解導入 寛解維持	経口PSL 1 mg/kg/日 (上限50 mg/日) 経口PSL 0.2 mg/kg/日+必要に応じて経口免疫抑制薬 (MZR+AZP)
中等症例	寛解導入 寛解維持	<u>メチルプレドニゾロン</u> パルス療法 2~3クール→後療法：経口PSL 0.7~0.8 mg/kg/日) 経口PSL 0.2 mg/kg/日+経口免疫抑制薬 (MZR、AZP、CsA、Tac)
重症例	寛解導入 寛解維持	<u>メチルプレドニゾロン</u> パルス療法 3クール→後療法：経口PSL 0.8~1 mg/kg/日+IVCY療法* *Ⅲ(c)型腎炎、Ⅳ型腎炎、CNSループス、肺出血、多発性皮膚潰瘍例 経口PSL 0.2~0.3 mg/kg/日+経口免疫抑制薬 (CsA、Tac、MMF)

内服PSL 0.3 mg/kg/日以下で寛解維持できない例、再燃反復例では重症度を一つ上げた治療を行う。腎炎例、抗リン脂質抗体症候群では、抗凝固療法を併用する。

PSL：プレドニゾロン、MZR：ミゾリビン、AZP：アザチオプリン、CsA：シクロスポリンA、Tac：タクロリムス、MMF：ミコフェノール酸モフェチル

中等症例の治療

中等症例は、腎生検で国際分類Ⅱ型～Ⅲ型であって、Ⅲ型では活動性病変はあっても良いが、慢性化病変のある例は含みません。中枢神経・末梢神経症状がなく、まれな臓器症状もなく（軽度胸膜炎や心膜炎は含む）、オーバーラップ疾患はない例とする。当初、寛解導入療法としてメチルプレドニゾロンパルス療法2~3クール後、後療法は経口プレドニゾロン0.7~0.8 mg/kg/日とします。ただし、発症時に中等症であっても1年経過中に病状

の進行する例はしばしばあるので、血液・血清学的検査と諸臓器の検索を定期的に行うことは必須である。

重症例の治療

重症例では、将来的に腎不全のリスクがある例、生命予後を脅かす病態をもつ例、多量のステロイドでしか寛解を維持できない例、あるいはそれらが組み合わさった症例が含まれる。具体的には、国際分類で慢性病変をもつⅢ(c)型、Ⅳ型全般、Ⅴ型、Ⅳ型やⅢ型病変を示すもの(Ⅴ+Ⅲ型、Ⅴ+Ⅳ型)、けいれんや意識障害などの神経症状を伴う例、肺出血や多発性皮膚潰瘍など血管炎病態が顕著な例、長期投与可能なプレドニゾン量(0.2~0.3 mg/kg/日)では寛解維持が困難な症例などを指す。

これらの重症例では、寛解導入療法として抗凝固療法とともにメチルプレドニゾンパルス療法を3クール行い、後療法としては経口プレドニゾン0.8~1 mg/日を開始する。また、その後プレドニゾンを減量しながら、寛解維持を図るために免疫抑制薬としてCsA、Tac、ミコフェノール酸モフェチルを順次併用する。

メチルプレドニゾンパルス療法に引き続き、シクロホスファミドパルス療法を開始した例では、寛解維持に必ずしも経口免疫抑制薬の併用を必要としない。

2)若年性皮膚筋炎および多発性筋炎

若年性皮膚筋炎は、病名が示すように成人とは異なる小児特有の発症病理が想定されている。その特徴は横紋筋内の血管炎に続発する筋線維の壊死・萎縮であり、細小血管炎を基礎とする皮膚組織の変化にある。

若年性皮膚筋炎の治療は、発症時の筋炎の程度により決定する。ただし、血清筋原性酵素の上昇が必ずしも筋炎の程度を的確に示すわけではないため、筋痛、筋把握痛、Gowers徴候の程度などの臨床所見やMRI、筋電図などの検査所見を併用して総合的な判断をすることが重要である。若年性皮膚筋炎にはいくつかの病型が知られており、個々の病型に沿った治療法が選択される。

最も一般的なBrunsting型(約90%)の治療は、抗炎症薬である副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用が基本となる。経口プレドニゾン10~15 mg/日程度に加えて、アザチオプリン25~100 mg/日、またはメトトレキサート4~8 mg/週を用いる。ステロイドが開始されるとCK値やミオグロビンは速やかに正常化していき、CK値は活動性標識には使用できなくなる。この時点でアルドラーゼ、赤沈値、FDP-E値の正常化が目標になる。ただし皮膚所見の改善は、この治療法では通常は得られない。

全身に及ぶ血管炎の著しい例、劇症型(約10%)や消化管出血を伴うBanker型(まれ)、ステロイドでは1~3年以内に再燃を繰り返す例などでは、シクロホスファミドパルス療法の選択が必須である例がある。このような例については、シクロホスファミドパルス療法についての了解を得るためにも専門医への相談が欠かせない。治療の実際は、速効的効果を得るためにまずメチルプレドニゾンパルス療法2クールを行い、その後シクロホスファミドパルス療法へ移行する。寛解維持には経口プレドニゾン10~20 mg/日とアザチオプリン、メトトレキサートなどの併用を行う。

CK値が数万mg/dLに及ぶ劇症型では、ステロイドの速効性効果を狙ってメチルプレドニゾンパルス療法を2クール行い、引き続いてシクロホスファミドパルス療法に移行する。

劇症型、Banker型、再燃を繰り返す例、間質性肺炎進行例などには、寛解導入療法としてメチルプレドニゾンパルス療法(2クール)+シクロホスファミドパルス療法(1年コ

ース) の併用を行い、寛解維持療法として少量プレドニゾロンと免疫抑制薬を併用する。このような例に遭遇した場合には、専門医との連絡を密にするべきである。

<成人>

3) 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE の治療において大切なことは、急性期か慢性期かの判断である。急性期の場合には、罹患臓器病変の有無と程度 (病型分類)、疾患活動性の程度などの判定が重要であり、寛解導入が第一目標となる。慢性期の場合には、障害臓器の機能保存、薬剤の副作用対策、憎悪防止を含む患者の日常管理指導などが重要となる。

疾患活動性が低く、重症臓器病変を有しない場合は、皮疹に対してはステロイド外用、関節痛・関節炎に対しては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の内服が用いられる。これらの治療で軽快しない場合には、少量のステロイド (プレドニゾロン換算で 20mg/日以下) が使用される。

疾患活動性が高く、重症臓器病変を有する場合には、中程度のステロイド (プレドニゾロン 0.5 ~ 1.0 mg/kg/日) が使用される。さらに、精神神経症状、溶血性貧血、出血傾向を伴う血小板減少症、急性間質性肺炎、全身性血管炎の場合には、大量のステロイド (プレドニゾロン \geq 1.0 mg/kg/日) が使用される。治療が奏効しない場合、あるいは早急にステロイドの効果発現を期待する場合にはステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 ~ 1000 mg を 3 日間点滴静注) を行う。また、治療反応性が不良の場合には、シクロホスファミドパルス療法を含む免疫抑制薬を併用する。

慢性期の治療目標は、ステロイドの漸減と維持量の決定、さらには障害臓器の機能維持・改善である。維持量はプレドニゾロン換算で 15 mg/日以下で、できれば 10mg/日以下とする。プレドニゾロン換算で 15 mg/日以上投与が必要な場合には、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミゾリビンなどの免疫抑制剤が併用される。

4) 強皮症

強皮症は皮膚硬化を主症状とし、内臓の硬化病変による障害も呈する原因不明の疾患である。強皮症は皮膚硬化が広範囲に及ぶ、びまん皮膚硬化型と四肢の末端に局限する局限皮膚硬化型に分類される。その治療法は疾患の自然経過を改善しうる疾患修飾薬と各種臓器病変に対する対症療法薬に大別される。なお、大量ステロイドは強皮症腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており、プレドニゾロン 20mg を超える投与は勧められない。

5) 多発性筋炎/皮膚筋炎

多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に対する明確な治療ガイドラインは提唱されていないが、難治性病態を除いて、治療の第一選択薬はプレドニゾロンである。難治性の場合には、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、シクロスポリンなどの治療法の記載がある。

6) 混合性結合組織病

混合性結合組織病は、抗 U1 RNP 抗体高値の血清学的所見に加えて、Raynaud 現象、手指もしくは手背の腫脹、さらに、全身性エリテマトーデス、全身硬化症、および多発性筋炎/皮膚筋炎の各疾患の症状をあわせもつ疾患である。したがって、個々の症例の病態には多様性を認め、その治療はそれぞれの症状が有する臓器病変と重症度により異なっていく

る。一般にはステロイドに対して全身性エリテマトーデスおよび多発性筋炎/皮膚筋炎様病変は良好な反応を示すが、全身性硬化症様病変は治療に抵抗して残存する傾向がある。

7) 血管炎症候群

2008年に、それまでのガイドラインおよび欧米における臨床試験を参考として、日本循環器学会よりまとめられている「循環器病の診療と治療に関するガイドライン」の一つとして、「血管炎症候群の診療ガイドライン」が発表されている（企業-5 参照）。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの欧米等6カ国における適応疾患においては、要望されている効能・効果をまとめると、全身性エリテマトーデス（4カ国：米国・仏国・加国・豪州）、多発性筋炎（2カ国：米国・豪州）、皮膚筋炎（2カ国：米国・豪州）、全身性血管炎の1つとされる側頭動脈炎（1カ国：米国）、特定の壊死性血管炎（1カ国：仏国）が1カ国もしくは、複数の国において承認されていました。また、欧米等6カ国の本剤における適用外疾患の保険適応の調査においては、要望されている効能・効果を満たすものは確認されていません。

小児においては、メチルプレドニゾロンの使用実態を海外および国内の文献、教科書、ガイドライン等により調査したところ、本剤は「全身性エリテマトーデス」に対して一般的に用いられている実態が認められました。

他の効能・効果に関しては、教科書等において、ステロイドの使用が推奨されている場合が多く、メチルプレドニゾロンの投与を指す例がいくつか示されています。

文献においては、小児における本要望の疾患に対して、メチルプレドニゾロンを使用したという本邦での報告例は、「顕微鏡的多発血管炎」、「全身性エリテマトーデス（ループス腎炎を含む）」で複数報でした。

しかしながら、成人における使用実態を国内の文献で調査したところ、数百報の豊富な症例報告があり、本薬剤の要望されている効能・効果に対する有効性が示されています。

なお、本要望に含まれる疾患は小児、成人の区別なく発症し、治療法もほぼ同じであると考えられることから、本疾患の成人、小児の区別は特段必要ないと考えます。

以上のことから、成人における使用実態も加えて考慮することによって、要望されている効能・効果は妥当であると判断いたしました。

【効能・効果】

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

なお、本要望の効能・効果は「治療抵抗性」のリウマチ性疾患であるため、通常ステロイド治療で効果がないリウマチ性疾患に対しての使用が妥当と考えます。したがって、以下の文章を効能・効果に関連する使用上の注意として追記することとしました。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療で十分な効果がみられない場合に使用すること。

< 要望用法・用量について >

用法・用量については成人と小児で同じ用量を使用している例がある一方で、小児に関しては体重換算の用量も報告されていることなどから、成人と小児を書き分けることが妥当と判断いたしました。

成人においては、国内症例報告の使用実績から、報告文献の大部分が 500～1000 mg/日×3 日間のパルス療法で使用されており、その有効性が示されていることから 500～1000 mg/日が妥当と考えます。

小児においては、国内および海外のガイドラインや教科書、症例報告から 30 mg/kg/日×3 日間のパルス療法で使用されており、最大 1000 mg までとしているものが多く見られました。なお、米国および豪州の用法・用量において「乳児および小児では投与量を減量させるが、年齢または体格よりも、むしろ症状の重症度および患者の反応により調節する。」との記述があることから、この内容を追記することとしました。

以上の理由により、下記用法・用量が妥当と判断いたしました。

【用法・用量】

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30 mg/kg（最大 1000 mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状や患者の反応に応じて適宜増減する。

< 臨床的位置付けについて >

小児 SLE 患者に対する治療法には、選択肢として経口プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンパルス療法、シクロホスファミド静注療法、その併用などがあります。病態によっては、抗凝固療法、血漿交換療法、二重濾過血液浄化療法などのオプションもあります。また、重症例にはメチルプレドニゾロンが使用されることがあります。

若年性皮膚筋炎（多発性筋炎）の治療は、発症時の筋炎の程度により決定されます。本疾患にはいくつかの病型が知られており、SLE と同様、症状により異なります。その他、自己免疫性リウマチ疾患、血管炎症候群に関しても、経口ステロイド剤、ステロイドパルス、シクロホスファミドパルス、その他免疫抑制剤が使用されていますが、いずれの疾患に対しても、小児に対する臨床的位置付けについては明確になっておりません。

しかしながら、成人においては、「膠原病・免疫性疾患」、「Churg-Strauss 症候群」および「皮膚筋炎・多発性筋炎」において保険適用が認められていること、豊富な国内症例報告があり有効性が認められていること、本薬剤とエステルが異なるメチルプレドニゾロン錠（メドロール）などの品目が、本要望の適応を有していることから、古くから臨床現場で汎用されていると考えられます。また、これら疾患は、臓器障害等複数の合併症を有し、重症な場合もあることから、通常経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療で十分な効果がみられない場合には、メチルプレドニゾロンが有用と考えられ、重篤な症状からの離脱という意味においても、リウマチ専門医から一定の評価を与えら

れ、実際に使用されている薬剤と考えられます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当しない。

5. 備考

該当しない。

6. 参考文献一覧

<小児>

要望-1) Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis.
Illei GG et al. Annals of Internal Medicine. 135 (4): pp 248-57, 2001.

要望-2) Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome を発症した全身型若年性特発性関節炎の 1 例(原著論文/症例報告)
和合正邦 他. 小児科臨床 60(3):439-46, 2007

要望-3) メチルプレドニゾロンパルス・シクロホスファミドパルス併用療法を行った全身性エリテマトーデスの男児 3 例のまとめ(原著論文/症例報告)
中島章子 他. 日本臨床免疫学会会誌 28 (5):343-8, 2005

要望-4) メチルプレドニゾロンパルス・シクロホスファミドパルス併用療法を行った抗リン脂質抗体症候群・シェーグレン症候群合併型全身性エリテマトーデスの 1 男児例(原著論文/症例報告/特集)
中島章子 他. 小児科臨床 57 (6): 1115-20, 2004

要望-5) 小児期発症ループス腎炎寛解維持の改善 メチルプレドニゾロンパルス療法後の寛解維持療法における免疫抑制剤導入の効果(原著論文)
宮前多佳子 他. リウマチ 39(6):829-35, 1999

要望-6) メチルプレドニゾロンパルス療法およびシクロホスファミドパルス療法により症状の鎮静化をみた顕微鏡的多発動脈炎の 1 男児例(原著論文/症例報告)
森 雅亮 他. リウマチ 39(4): 664-9, 1999

要望-7) 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について。
伊部正明. リウマチ 34 (4): 715-24, 1994

要望-8) 心膜炎を発症した 2 例の若年性関節リウマチに対するパルス療法(英語)(原著論文/症例報告)
国富泰二 他. 臨床リウマチ 2:150-7, 1989

要望-9) [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis]. [Japanese]

Honma M. et al. Ryumachi. 34(3):616-27, 1994

要望-10) A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl [重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対する血漿交換療法の1成功例(原著論文/症例報告)]

Nakakura H et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis 13:71-76, 2009

要望-11) 川崎病として治療を開始し、マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告/特集)

下島圭子 他. 小児科臨床 59:455-462, 2006

要望-12) 治療に苦慮した若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告)

森井志歩 他. トヨタ医報 13:34-38, 2003.10

要望-13) シクロスポリンとプレドニゾロンの併用が有効であったマクロファージ活性化症候群の1例(原著論文/症例報告)

西村直子 他. 小児科 43: 254-257, 2002.

要望-14) 小児膠原病における Hemophagocytic syndrome の2例(原著論文/症例報告)

和田靖之 他. 小児科診療 57:991-997, 1994

要望-15) [Methylprednisolone pulse therapy for SLE patients with CNS disorder]. [Japanese]

Ichikawa Y. et al. Ryumachi. 34:733-43, 1994

企業-1) Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis

Karyl S et al. J Pediatr. 1982; 101(1):137-41.

企業-2) Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high-dose

methylprednisolone

Ponticelli C et al. Q J Med. 1982;51 (201):16-24.

企業-3) Beneficial effects of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis

Cathcart ES et al. Lancet. 1976; 1 (7952):163-6.

企業-4) Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). Trevisani VFM, et al.

企業-5) 血管炎症候群の診療ガイドライン

－循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）－
Circulation Journal, 2008;72(Suppl. IV):1319-46

企業-6) 血管炎・血管障害ガイドライン

[日本皮膚科学会ガイドライン. 日皮会誌 2008;118(11): 2095-187]

企業-7) 全身性強皮症・診療ガイドライン

[竹原和彦他 日本皮膚科学会ガイドライン 日皮会誌 2007; 117(14): 2431-43]

企業-8) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults.

企業-9) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

企業-10) Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis

企業-11) 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究」（平成17年～19年度 総合研究報告書）

企業-12) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」（2002年3月）

企業-13) 小池隆夫、住田孝之. 「GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版－治療ガイドラインをどう読むか」 診断と治療社. 2010:16-26, 50-89, 144-62

<成人>

企業-14) A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus

Mackworth-Young CG et al. Ann Rheum Dis. 1988;47:496-502.

企業-15) A double blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment

Edwards JCW et al. Ann Rheum Dis. 1987;46:773-6.

企業-16) Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus

L Barile-Fabris et al. Ann Rheum Dis. 2005;64:620-5.

企業-17) Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.WJ et al. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2180-8.

企業-18) Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis

Gourley MF et al. Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):549-57.

企業-19) Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis

Illei GG et al. Ann Intern Med. 2001 Aug;135(4):248-57.

企業-20) Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis

Boumpas DT et al. Lancet. 1992 Sep 26;340(8822):741-5.

企業-21) A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis

Sesso R et al. Lupus. 1994 Apr;3:107-12.

企業-22) 再発性多発性軟骨炎様症状にて発症した顕微鏡的多発血管炎の1例

伊藤大介 他. 内科. 2011;108(5):927-30

企業-23) 中等量ステロイドでは好酸球数増多が残存し複数臓器に障害をみた Churg-Strauss Syndrome(CSS)の一例 ステロイド反応性の検討

仲地真一郎 他. 関東リウマチ. 44号 Page62-71

企業-24) 視野障害を呈した Wegener 肉芽腫症の一例

大石裕子 他. 関東リウマチ. 44号 Page48-54

企業-25) MPO-ANCA 関連血管炎に C 型肝炎ウイルス関連混合型クリオグロブリン血症を合併した一例

高木純子 他. 重井医学年報. 2010;32:39-46

企業-26) 急激な腎機能低下をきたした高齢発症古典的結節性多発動脈炎の1例

松田潤 他. 日本透析医学会雑誌. 2011;44(4):307-11

企業-27) 経過中に pauci-immune 型半月体形成性腎炎を発症した重複症候群の一例

坂本真裕子 他. 関東リウマチ. 44号 Page192-9

企業-28) 中枢神経ループス、ループス肺臓炎、血球貪食症候群で発症した高齢発症 SLE の一例

細矢匡 他. 関東リウマチ. 44号 Page107-15

企業-29) 全身性エリテマトーデス患者におけるヒトパルボウイルス B19 に関連した心膜炎および胸膜炎(Pericarditis and pleuritis associated with human parvovirus B19 infection in a systemic lupus erythematosus patient)

Seishima M et al. Modern Rheumatology. 2010;20:617-20

企業-30) さまざまな眼合併症による視力低下を呈した全身性エリテマトーデスの1例
杉本昌彦 他. 日本眼科学会雑誌. 2011;115:27-33

企業-31) 著明な胸腹水と脾腫を伴った SLE の一例
小黒邦彦 他. 愛媛県立病院学会誌. 2010;44(1):25-30

企業-32) 球麻痺症状を呈した多発筋炎の一例
萱谷紘枝 他. 岡山医療センター年報 3 巻 Page217-8

企業-33) 【膠原病 自己抗体を中心に】 浸潤性胸腺腫を合併した抗 p155/140 抗体陽性皮膚筋炎
大石京介 他. 皮膚科の臨床. 2008;50(3):287-91

企業-34) 全身性エリテマトーデスの維持治療中に皮膚筋炎を発症した一例
村上修一 他. 中部リウマチ. 2007;38(2):102-3

企業-35) タクロリムスが有効であった多発筋炎の1例
上木英人 他. 臨床神経学. 2005;45(2):121-4

企業-36) 病理組織学的検討にて腎障害を認めず、MPO-ANCA 陽性の肺胞出血を呈した強皮症の一症例
山田徹 他. リウマチ. 2003;43(4):690-5

企業-37) 血管炎によると思われる中枢神経病変を発症した全身性エリテマトーデスの一例
西和男 他. 臨床リウマチ. 2007;19:241-6

企業-38) 繰り返すびまん性肺胞出血を、HFA-BDP でコントロールできた混合性結合組織病の1例
上出庸介 他. 呼吸. 2006;25(12):1170-3

企業-39) アトピー性皮膚炎とバセドウ病を合併した混合性結合組織病の1例
山田陽三 他. 皮膚科の臨床. 2006;48(3):383-6

企業-40) 【膠原病】 心筋炎を併発し急速に進行した混合性結合組織病(MCTD)の1例
神田憲子 他. 皮膚科の臨床. 2005;47(2):203-6

企業-41) 経過中にループス胸膜炎およびループス腎炎を伴った MCTD 抗 Sm 抗体価が病勢を反映した1例
小村一浩 他. 臨床皮膚科. 2003;57(8):692-4

