

# ステロイド内服薬の使い方と留意点

川合眞一

キーワード ●膠原病治療、ステロイド、用法・用量、リスク/ベネフィット比

## ■はじめに

グルココルチコイド（以下、ステロイド）は近代医学に最も貢献した代表的薬物の1つである。その臨床応用は、1948年にHenchが合成コルチゾンを関節リウマチ（rheumatoid arthritis；RA）患者に用いて以来、膠原病治療の中心であった。しかし、ステロイドには顕著な有効性と共に、一方では重篤な副作用があり、これらをどうしても切り離せないという最大の問題点がある。本稿では、**膠原病に対するステロイド内服薬のリスク/ベネフィット比を最小とするための使い方と留意点をまとめたい。**

## I 臨床薬理学的な特性

臨床で使われる主な合成ステロイドには表1のような種類があるが、相互の違いは用量当たりの作用の力価である<sup>1)</sup>。また、ステロイドはミネラルコルチコイド作用も有しているが、相対的な力価が相互に異なっている。コルチゾールとコルチゾン、またプレドニゾロン（prednisolone；PSL）とプレドニゾンは、 $11\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（ $11\beta$ -HSD）を介して平衡関係にあり、それぞれ後者はステロイド活性がないプロドラッグである。

表1のメチルプレドニゾロン以下のステロイドはミネラルコルチコイド作用が相対的に弱

表1 合成ステロイドの特徴

ステロイド	血漿消失半減期(時間)	GC作用	MC作用	1錠中の量(mg)
コルチゾール (ヒドロコルチゾン)	1.2	1	1	10
コルチゾン	1.2	0.7	0.7	25
プレドニゾロン	2.5	4	0.8	1/5
プレドニゾン*	3.3	4	0.8	5
メチルプレドニゾロン	2.8	5	<0.01	2/4
トリアムシンロン	—	5	<0.01	4
パラメタゾン	—	10	<0.01	2
デキサメタゾン	3.5	25	<0.01	0.5
ベタメタゾン	3.3	25	<0.01	0.5

\*プレドニゾロンに転換するプロドラッグ（欧米で使用）

GC：グルココルチコイド、MC：ミネラルコルチコイド

（浦部晶夫他編：今日の治療薬 2011. 南江堂、東京、2011;244より引用、改変）

く、パルス療法などの超大量ステロイド療法に適している。また、**内服のコルチゾール錠剤は1錠中に健常人副腎皮質から分泌されるコルチゾール1日量相当の10mgと同等、ないし2倍程度の作用を発揮するように作られている。**合成ステロイドには錠剤のほかに散剤やシロップなどがあるが、いずれも吸収率はほとんど100%である。現在使われている水溶性注射薬はリン酸またはコハク酸エステル製剤で、血中ですみやかにエステラーゼにより分解される。そのため、**病態が変わらず用法も同じであれば、内服薬と注射薬の相互の切り替えには用**

How to Use Systemic Glucocorticoid for Autoimmune Diseases

Shinichi Kawai : Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine(Omori), Toho University School of Medicine 東邦大学医学部教授 [内科学講座(大森) 膠原病科]

量の調整は無用である。

## II 膜原病における使い方

膜原病および膜原病類縁疾患には、一般にステロイド療法が行われているが、これらの疾患は一般に対象患者数が少ないのでランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) を行うのは困難である。また、ステロイドについては長い歴史があり、その間にそれぞれの医師や施設の経験によって使い方が決められてきた。以下、過去の報告を参考に、私見を含めて具体的な膜原病治療におけるステロイドの使い方をまとめた。

### 1. 高用量～中等量投与

(1) 初期用量：全身性エリテマトーデス (SLE) 患者に対して高用量ステロイド療法が行われるようになったのは、Pollak らの報告(図 1)<sup>2)</sup>によるところが大きい。この研究は高用量ステロイドの有効性を示唆しているが、RCT ではなく、症例数も高用量群 21 例、低用量群 13 例の成績であり、統計学的有意差がなかった。それでもかかわらず、その後の高用量ステロイド療法確立に大きく影響を与えた。

標準的教科書の 1 つである『ハリソン内科学』<sup>3)</sup>には、図 2 のような初期治療アルゴリズムが掲載されている。用量についても、増殖性ループス腎炎などの重症臓器障害を有する例には PSL 換算で 0.5～1mg/kg/日、漿膜炎、関節炎、発熱などを認めるが重症臓器障害のない患者には 0.07～0.3mg/kg/日を勧めている。なお、筆者らは前者に対しては 50～60mg/日、後者には 15～30mg/日で PSL 治療を開始することが多い。  
Pollak らの報告当時は、初期用量を 4～6 か月間にわたって継続投与していたが、最近の欧米の臨床試験では 4～6 週を初期用量継続期間としていることが多い。また筆者らは、一般に 2～4 週で漸減を開始している。SLE 以外の膜原病についても、RA を除けばほとんどこの原

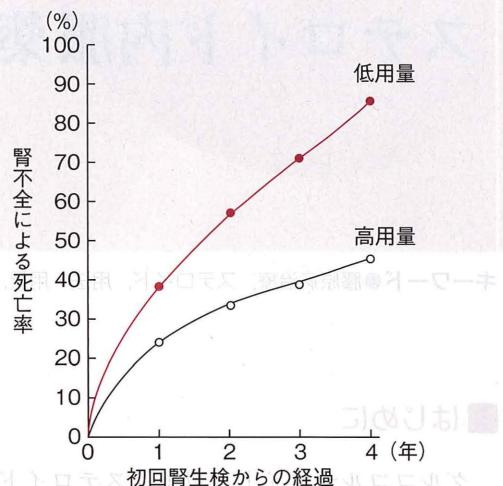
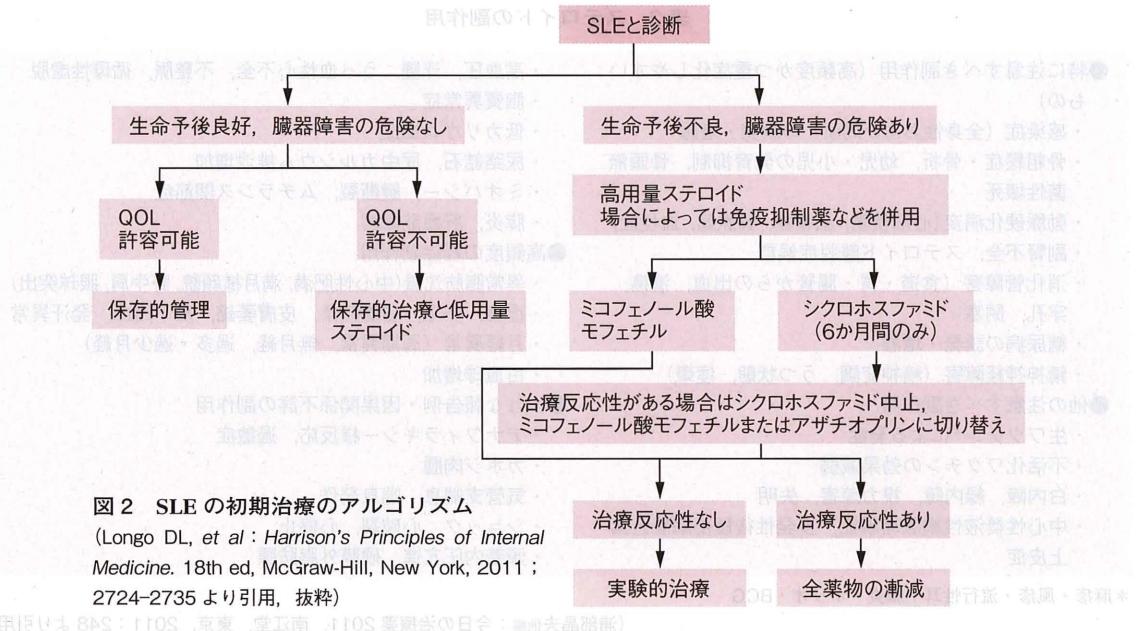


図 1 ループス腎炎患者に対するステロイド療法の投与量による腎不全死亡率への影響

(Pollak VE, et al : J Lab Clin Med 1964 ; 63 : 537-550 より引用)

(2) 減量法：ステロイド初期治療後は、1～2 週ごとに 10% 程度漸減するのが一般的であったが、この漸減法も経験に基づいて決められてきたというが現状であろう。専門家意見の集約としてステロイド漸減法を検討した報告<sup>4)</sup>がある。SLE 患者を対象とした新薬の臨床試験を仮定して、その際に併用するステロイド療法にどう対応するかについて専門医に調査したところ、体重 70kg として、重症 SLE 患者の初期用量の中央値は PSL 換算で 60mg/日、中等症患者では 35mg/日であった。次いで重症患者では 1 週目から中央値で 10mg、中等症患者では 5 mg の減量が始まり、その後の漸減速度もおおむね 1 週ごとに約 10～20% であった。この調査の前提はステロイドの単独治療ではないが、近年のより早めの減量という臨床的実態にも合っている。なお、筆者らは 1 週ごとに 10% 以上となるような早い減量は通常行っていない。

(3) 維持量：『ハリソン内科学』<sup>3)</sup>では、PSL 5～10mg/日または 10～20mg/隔日投与を維持療法として紹介している。これに対し、ステロイド漸減法の調査<sup>4)</sup>によると重症患者では 11 週



以降、中等症患者では6週以降にステロイドを中止とした医師も少なくない。一方、この調査でも教科書的な維持量を継続しているとした医師もあり、専門医間でも一定していないことがうかがえる。わが国で本間らが行った1,407例のSLEの調査でも、PSL 5mg/日未満あるいは中止した例の生命予後は、5~10mg/日で維持していた例よりも有意に悪かった<sup>5)</sup>。また、Walshらは抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎における再燃に関わる因子を検討したところ、ステロイド中止例の再燃率が43%であったのに対し、維持投与例では14%と有意に良好であった<sup>6)</sup>。これらの成績を併せると、膠原病での実際的な対応としては、ステロイド漸減後もPSL換算で5~10mg/日の維持量を続けたほうが良いことが示唆される。ただし、リスク/ベネフィットを考慮すれば、患者の病態が年単位で安定していた場合、ステロイドの中止を計画すべきであろう。

## 2. 超大量投与（ステロイドパルス療法）

ステロイドパルス療法は、超大量的ステロイドを点滴静脈注射で投与する治療法であり、有

用性を主張するオープン試験の報告が多い。Mackworth-Youngらの原法はメチルプレドニゾロン1,000mgを1時間以上かけて静脈注射し、それを3日間続けることを1クールとする<sup>7)</sup>。通常の高用量ステロイド群を対照とした二重盲検のRCTで、パルス療法群は2週後の全般改善度が優れ、低補体血症の改善が早かつたが、全経過でみると有用性は証明できなかった。わが国でも本間らによりループス腎炎でのRCTが行われているが、パルス療法上乗せ群は高用量ステロイド群に比べて血清学的な改善が早く、主治医による全般改善度が有意に優れていた<sup>8)</sup>。しかし、長期的予後に良いというエビデンスは、他の報告<sup>9)</sup>を含めて明らかではない。一部の急性病態に対して、ステロイドの即効性を引き出すという意味でパルス療法を行うことを否定するものではないが、急性・慢性にかかわらず十分なエビデンスがない治療法であることは認識すべきである。一方で、後述するステロイド療法の副作用は明らかに用量依存性であることから、特に慢性病態に対しては、一的な適用はすべきでない。

表2 ステロイドの副作用

●特に注意すべき副作用（高頻度かつ重症化しやすいもの）	・高血圧、浮腫、うっ血性心不全、不整脈、循環性虚脱 ・脂質異常症 ・低カリウム血症 ・尿路結石、尿中カルシウム排泄増加 ・ミオパシー、腱断裂、ムチランス関節症 ・脾炎、肝機能障害
●高頻度の軽症副作用	・異常脂肪沈着（中心性肥満、満月様顔貌、野牛肩、眼球突出） ・痤瘡、多毛、皮膚線条、皮膚萎縮、皮下出血、発汗異常 ・月経異常（周期異常、無月経、過多・過少月経） ・白血球増加
●まれな報告例・因果関係不詳の副作用	・アナフィラキシー様反応、過敏症 ・カポジ肉腫 ・気管支喘息、喘息発作 ・ショック、心破裂、心停止 ・頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫
●他の注意すべき副作用	・生ワクチンによる発症 ・不活化ワクチンの効果減弱 ・白内障、緑内障、視力障害、失明 ・中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症

\* 麻疹・風疹・流行性耳下腺炎・ポリオ・BCG

(浦部晶夫他編：今日の治療薬 2011. 南江堂、東京、2011 : 248 より引用)

3. 低用量投与

一般的に、低用量ステロイドが初期用量として使われることが多い代表的疾患は RA であろう。いくつかの臨床試験の成績<sup>9)</sup>から、PSL 5～7.5mg/日は、少なくとも 1～2 年間については明らかに RA の炎症症状を抑え、関節破壊進行を阻害する効果がある。しかし、ステロイドの長期投与では、たとえ低用量でも骨粗鬆症などの副作用が問題になる。RA 治療では抗リウマチ薬を基礎とすべきであり、ステロイドは可能であれば中止を目指すのが望ましい。

### III 副作用（有害反応）と留意点

ステロイドの副作用はきわめて多様である（表2）<sup>10)</sup>。最も有効な対策は、当然のことだがステロイドを使わないことである。すなわち、その適応を十分に考えて開始しなければならない。また、仮にステロイドの使用を開始した場合でも、常に適応を考えつつ用量を調節すべきである。以下、いくつかの留意すべき事項<sup>9,10)</sup>を挙げ、対策を述べる。

1. 感染症

高用量ステロイドの継続投与による免疫抑制状態では、一般細菌感染症から日和見感染症に至るあらゆる感染症を合併する。通常、PSL 相当量で 20mg/日以上では、用量依存性に種々の感染症合併率が増加する。近年の免疫抑制薬や生物学的製剤との併用では、低用量でも感染リスクは増加するので注意を要する。

2. 骨粗鬆症・骨頭壞死・低身長

「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が公表されており、PSL 5mg/日以上の投与ではビスホスホネート製剤の併用が勧められている。一方で、近年、本剤が関連した頸骨壞死が注目されている。そのため、日本口腔外科学会は抜歯などの歯科的処置の 3か月前から本剤を中止するように勧告している。また、ビスホスホネート製剤服用者には骨吸収の過度の阻害による非典型骨折の合併例が報告されていることから、本剤を 5～10 年服用した後は、1 年かそれ以上の休薬を推奨する報告もある。ステロイドが骨頭壞死に関係していることは明らかであるが、ビスホスホネートにそれを予

防する効果があるか否かについての十分なエビデンスはない。また、小児ではしばしばステロイド治療による低身長が問題となり、一部に成長ホルモンの投与が試みられている。

### 3. 動脈硬化病変

ステロイドは、冠動脈疾患の危険因子である高血圧、糖代謝異常、脂質異常症を誘導するため、動脈硬化には促進的に働くものと理解されてきた。しかし、ステロイド性脂質異常症では、**動脈硬化の独立した危険因子であるリポ蛋白**(a)濃度が低下する。また、低比重リポ蛋白(LDL)濃度も増加するが、一方で高比重リポ蛋白(HDL)濃度も増加するため動脈硬化指数は悪化しない。膠原病における動脈硬化病変または前病変には疾患自体の関与が大きく、ステロイドの影響は少ないとする報告もあるが、今後もさらなる検討を要する課題である。

### 4. 妊婦・授乳

動物実験では、ステロイド超大量投与で口蓋裂の先天異常を生じさせるが、臨床用量では妊娠および胎児に明らかな危険性の懸念はないと言われている。また、胎盤にはPSLを不活性型のプレドニゾンに転換する2型の11 $\beta$ -HSDが豊富に存在するため胎児移行が少ない。そのため、妊娠時には他のステロイドよりPSLを選択すべきである。

母乳中のPSL濃度は血中濃度の1~3%である。PSL 30mg/日服用中のSLE患者で検討した筆者らの成績によると、母乳中には0.2~0.6 $\mu$ g/dlのPSLが検出された。すなわち、仮に乳児が1lの母乳を摂った場合、多く見積もっても1日6 $\mu$ gが移行するにすぎない。患者ごとの違いや安全域を考慮しても、PSL 20mg/日以下の服用患者であれば授乳は問題ないと考えられる。

### 5. 相互作用

抗てんかん薬のジエノバルビタール、ジエニ

トイン、カルバマゼピンの併用により肝臓の薬物代謝酵素であるCYP3A4が誘導され、PSLの代謝が亢進する。また、抗結核薬のリファンピシンもCYP3A4を強く誘導する。これらの薬物を併用すると、PSL代謝はおおむね2倍程度亢進することから、これらを中止・変更できない場合、同様の効果を得るためにPSLならば2倍量を投与しないと併用前と同様の効果が得られない。一方、デキサメタゾンでは5倍程度代謝が亢進するため、調節困難である。また、CYP3A4誘導作用を有する薬物を誘導作用のない薬物に変更してもよい。

### ■ おわりに

膠原病に対するステロイド内服薬の使い方についてまとめた。ステロイドの短期的効果は臨床医なら必ず体験するところであるが、中等量以上の長期投与では副作用対策が必須である。ステロイドのリスク/ベネフィットを考慮した適正使用が重要である。

参考文献

- 川合真一編：研修医のためのステロイドの使い方のコツ。文光堂、東京、2009。
- Pollak VE, et al : *J Lab Clin Med* 1964 ; 63 : 537-550.
- Longo DL, et al : *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed, McGraw-Hill, New York, 2011 ; 2724-2735.
- Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in Lupus : *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3427-3431.
- 本間光夫他：SLEの臨床経過と治療。昭和56年度厚生省特定疾患膠原病治療調査研究（班長：本間光夫）研究業績、1982；301-313。
- Walsh M, et al : *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 62 : 1166-1173.
- Mackworth-Young CG, et al : *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 496-502.
- 本間光夫他：リウマチ 1994 ; 34 : 616-627.
- 川合真一：臨検 2011 ; 55 : 1333-1342.
- 浦部晶夫他編、今日の治療薬 2011。南江堂、東京、2011；242-264。