

ステロイド薬の長期使用における注意点と副作用

聖マリアンナ医科大学内科客員教授

市川 陽一

(聞き手 池田志孝)

ステロイド薬の長期使用に対する注意点と副作用についてご教示ください。

<北海道開業医>

池田 ステロイドの長期使用に対する注意点と副作用についてご教示くださいとのことですが。

市川 ステロイドの、特に全身投与のときの、長期投与の注意点と副作用ということでお話ししたいと思います。結局、少量の投与であっても、長期間、投与を続けていますと、重篤な副作用が出る可能性があるということをまず申し上げたいと思います。それから、治療の対象疾患によって、維持量を継続するような疾患と離脱が可能な疾患があるので、その目標に向かって投与量を調節する必要があると考えています。

まず長期使用における副作用ですが、重篤な感染症の頻度が上昇することがあります。

ステロイド大量投与について見ますと、全身性エリテマトーデスにおいては、ステロイド投与量と感染症の頻度

の関係が正相関し、プレドニゾロンを1日に20mg以上投与すると、1カ月間に4.4%の患者さんが重篤な感染症に罹患する。そして、40mg以上では1カ月間に14%、60mg以上、こういう大量を投与することは少ないのですが、それ以上投与しますと、1カ月間に実に20%の方が重篤な感染症に罹患するというデータがあります。

一方、ステロイド少量投与はどうかということで、これは関節リウマチを中心に検討されてきましたが、Wolfeらの成績によりますと、関節リウマチ患者全体で入院を要する肺炎の頻度は1カ月間に0.13%でしたが、プレドニゾロン5mg以下の投与を受けていた期間では1.4倍に有意に増えています。また、5～10mgの投与で2.1倍に増加していました。同時に検討したメトトレキサートあるいは生物学的製剤、いずれ

も免疫抑制薬の代表的なものですが、その投与期間よりもステロイド少量投与期間のほうが危険であったという成績でした。

結局、ステロイドは大量投与のときは当然感染症の危険があるわけですが、プレドニゾロン5mg、いわゆる1錠前後の少量投与でも重篤な感染症の危険を冒していることとなりますので、不必要に長期投与を行うのは避けなくてはならないと言うことができます。

2番目に注意しなくてはいけないのが骨粗鬆症です。ステロイド服用者の骨折率は非服用者の1.9倍ということがいわれてまして、主に脊椎骨、大腿骨頸部、肋骨などに起こります。骨折は、累積投与量より毎日の投与量が関係するとされまして、プレドニゾロンで1日2.5mgでも骨折のリスクが1.5倍に増えるという報告もあります。

ステロイド投与によって椎体の骨密度は3カ月で急速に減少し、6カ月以後は緩やかに低下します。また、椎体骨折も、服用開始後3～6カ月で最大になり、以後、その率が続きます。すなわち、早期から骨粗鬆症をきたすので、日本骨代謝学会のガイドラインでは、一次予防ということですが、プレドニゾロン5mg以上を3カ月以上使用する予定のあるときは、ステロイド骨粗鬆症の薬物療法を行うというふうになっています。

薬物療法としては、ビスホスホネートが第一選択とされまして、活性型ビタミンDとカルシウムを補助的に投与することになります。ビスホスホネートは骨吸収を抑制する薬剤ですが、ステロイド骨粗鬆症の骨折抑制の有効性がはっきり証明されているのはこのビスホスホネートと最近使われ始めたテリパラチドであるとされています。米国のガイドラインにおいても、ビスホスホネートが第一選択とされています。ビスホスホネートの投与によりまして、新規の椎体骨折は最初の1年間では約50%、2年間では約90%抑制されると報告されています。

もう一つの最近使われ始めました有効な薬剤としてテリパラチドがあります。これは副甲状腺ホルモンの生物学的活性部位であるPTH1-34であります。ビスホスホネートが骨吸収を抑制するのに対しまして、テリパラチドは骨形成を促進することによって骨密度を改善します。両者の比較研究では、骨密度の改善および骨折頻度抑制の両面でテリパラチドがより強力であるようです。アメリカリウマチ学会のガイドラインでは、ハイリスクの患者においては第一選択の薬剤にビスホスホネートとともにテリパラチドが推奨されています。

3番目の長期投与で注意しなくてはならない副作用として、動脈硬化性の病変、これは心筋梗塞、脳梗塞につな

がるわけですが、それがありません。ステロイドは少量投与でも脂質代謝を介して、あるいは直接的に動脈硬化を促進している可能性が考えられています。すなわち、ステロイド投与が頸動脈プラークの形成と関係し、さらに心筋梗塞の頻度と累積ステロイド投与量に関連することが報告されています。このときの累積プレドニゾロン投与量は20gで、プレドニゾロン5mgを約10年間投与した場合の投与量といえます。

こういったことから、それ以外にも多くの副作用があることは言うまでもありませんが、少量、たとえばプレドニゾロン1錠であっても、長期にわたると副作用につながるという点は十分注意しなくてはいけないと考えています。

次に、やはりステロイドを使っていると、今申し上げたように、長期投与に伴っていろいろな重篤な副作用が起こり得ますので、投与している先生方は常にステロイド離脱の具体的な方法について考えておく必要があるかと思えます。

副腎皮質から生理的に分泌されるコルチゾール量は、プレドニゾロンに換算して3～4mgというふうに報告されています。ご存じのように、プレドニゾロンは1錠が5mgで、以前は1錠5mgがだいたい生理的分泌量といわれていたのですが、実際はそれよりも6～8割と、少ない量であります。したがって、プレドニゾロンを1錠投与して

いれば、生理量であるから副作用はないだろうという思い込みはちょっと危険なようでありまして、そのことは上述したとおりです。

離脱の具体的な方法ですが、私はプレドニゾロン1mg錠というものを使いまして、最終的に朝1回3mgを投与するまで減量しまして、そこで副腎皮質機能が回復していることを確かめて、さらに漸減し、離脱しています。

ご存じのように、副腎機能検査にはACTH試験、CRH試験、インスリン試験など、様々なものがあります。ACTH試験は副腎の機能を見ます。CRH試験ですと、下垂体、副腎の機能を見ることができます。したがって、視床下部の機能はなかなか見るのが難しいわけでして、インスリン試験であれば、視床下部も含めた視床下部・下垂体・副腎系のいわゆるストレスに対する反応性を検査することができますが、何分インスリンの低血糖を起こさせるわけで、リスクもあるので、あまり使いたくない方法です。

私は、一番簡単な方法として、来院の当日、朝のステロイドを服用せずに来ていただいて、そのときの血中コルチゾール濃度を測定し、それを3回繰り返すようにしています。3回のうちの1回でも10 μ g/dlを超えていけば、視床下部・下垂体・副腎機能が十分回復していると考え、ステロイド投与量をさらに漸減し、最終的に中止してい

ます。ステロイド非服用日の血中コルチゾール濃度は、いわばコルチゾール分泌の日内変動を見ているわけで、当然視床下部・下垂体・副腎の機能全部が関与しているわけですので、一番簡単であり、なおかつ全体の機能をみるのによい方法ではないかと考えているわけです。

また、3回測定するのは、コルチゾールが断続的に、パルス様に分泌されているため、1回の測定では必ずしもピークをとらえられないということで、3回繰り返し、その中で1回でも $10\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えていれば、視床下部・下垂体・副腎皮質機能は正常に戻っているというふうに考えて、中止に持っていくこ

とにしています。

池田 よく糖尿病に関して質問がありますけれども、そのあたりはいかがでしょうか。

市川 ステロイドは、いわゆる糖新生を促進しますが、それ以外に食欲を亢進して肥満をきたしやすいということがありまして、糖尿病を悪化させます。ステロイドを服用しているときは体重が増えないように注意する。また、糖尿病が悪化したときは、いわゆる糖尿病治療薬を追加して使い、必要があればインスリンを使うということによってよいのではないかと考えています。

池田 どうもありがとうございます。