2015 年 11 月 12 日放送

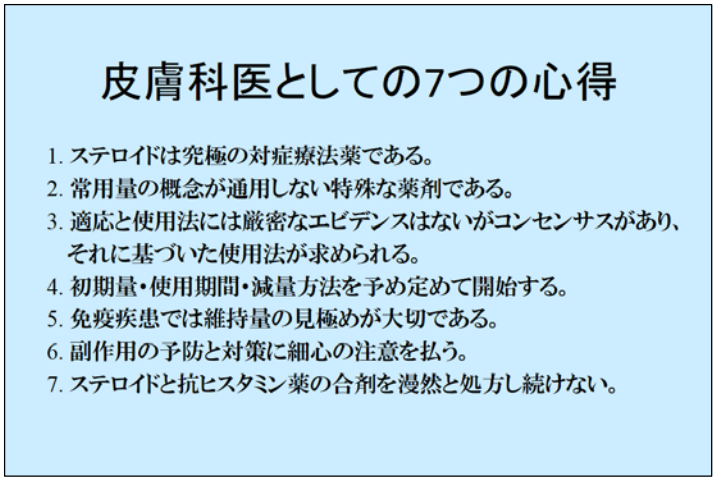
「第 114 回日本皮膚科学会総会⑤　教育講演２０-２

ステロイド全身投与法再考：皮膚科医としての７つの心得」

聖路加国際病院　皮膚科
衛藤　光

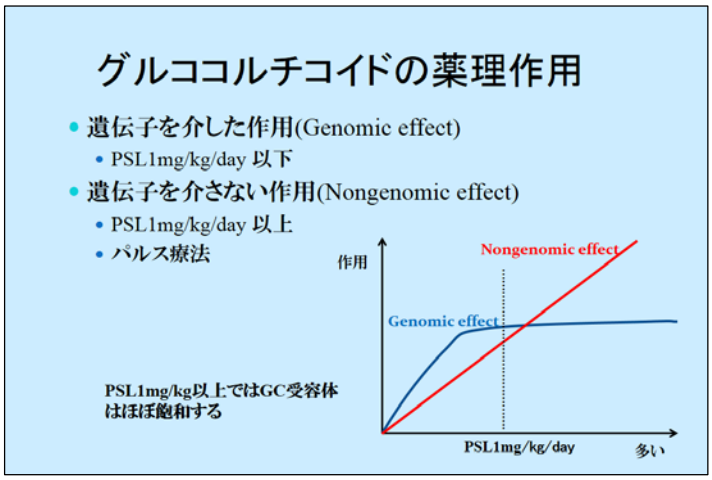
はじめに

ステロイドは、強力な抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、免疫抑制作用を有する薬剤として、多くの疾患の治療に使用されています。しかし、さまざまな副作用も明らかにされており、使用法を誤ると患者の予後に重大な影響を与えます。ステロイドの使用法は疾患や診療科により違いがありますが、本日は皮膚科領域におけるステロイドの全身投与法について、7 つの心得としてまとめてみました。



1. ステロイドは究極の対症療法薬である

ステロイドは強力な臨床的作用を有しますが、原因治療とは成り得ず、あくまでも対症療法薬であります。したがって症状が治まっても、原因の追及や病態の究明をおろそかにしてはいけません。ステロイドの薬理作用には、遺伝子を介した作用と、遺伝子を介さない作用があります。遺伝子を介した作用では、細胞質内のグルココルチコイ



ド受容体と結合して核内に移行、転写因子を抑制して、治療効果を発揮します。一方、同時に糖代謝、脂質代謝、骨代謝を活性化し、こちらが副作用に関与します。遺伝子を介さない作用では、細胞膜上の受容体を介した作用と、受容体を介さない細胞膜への直接作用により、細胞膜を安定化させ、細胞活性の低下、活性化刺激に対する反応性の低下を来します。薬理作用は、プレドニゾロン換算プロキロ 1mg 以下では遺伝子を介した作用が主体で、それ以上では遺伝子を介さない作用が中心になります。

2. 常用量の概念が通用しない特殊な薬剤である

通常の薬剤では常用量はせいぜい標準量の数倍の幅ですが、ステロイドはプレドニゾロン換算で 1 mg から 1250mg と 1000 倍のレンジで使用量が変化する、特殊な薬剤であります。一般に、プレドニゾロン換算 10mg 以下は低用量、10mg から 30mg 未満を中等量、30mg 以上を高用量に分類します。メチルプレドニゾロン 1000mg を 3 日間点滴静注する使用法をステロイドパルス療法といい、強力な治療効果のため、多くの難治性疾患に用いられています。主な疾患に、SLE、皮膚筋炎などの膠原病、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡などの自己免疫水疱症、中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群、DIHS などの重症薬疹があります。

3. 適応と使用法には厳密なエビデンスはないがコンセンサスがあり、それに基づいた使用法が求められる

適応と使用法に厳密なエビデンスがないことは、決して安易な使用が許されている訳ではなく、臨床的なコンセンサスに基づいて必要最小限の使用が求められます。多くの皮膚疾患において、急性炎症を抑制する目的では少量から中等量を 2、3 日使用し、亜急性炎症では中等量を 1 から 2 週間、慢性炎症では増悪時に限って少量を 1 から 2 週間使用します。一方、膠原病や自己免疫水疱症などの免疫疾患に対しては大量から中等量で開始し、慎重に漸減して、最終的には維持量を継続します。

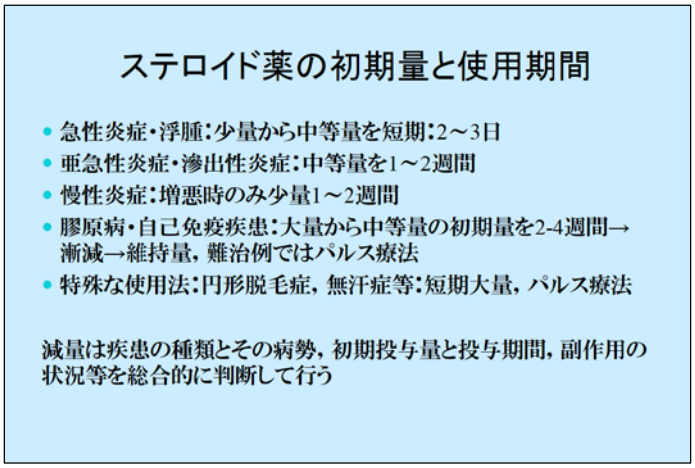
4. 初期量・使用期間・減量方法を予め定めて開始する必要がある

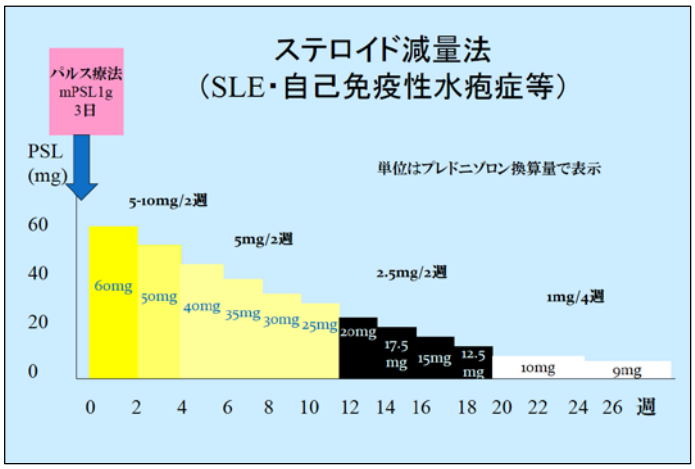
ステロイドの効果発現までにかかる時間は作用により異なり、ホルモン作用と抗ショック作用は数分、抗炎症作用は数時間、組織構築改変作用と免疫抑制作用は数日から数週間といわれています。したがってステロイドの、どの作用に期待して使用するかにより、使用期間が異なってきます。例えば、膠原病や自己免疫水疱症では病勢を完全に抑える量として、プレドニゾロン換算プロキロ 1mg 程度で開始し、2 から 4 週間程度は初期量を継続します。そして減

ステロイド薬の初期投与量と効果発現までの期間

- ホルモン作用：効果発現までに数分
- 抗ショック作用：効果発現までに数分
- 抗炎症作用：効果発現までに数時間
- 組織構築改変作用(remodeling)・免疫抑制作用：効果発現までに数日から数週間

量の目安は、プレドニゾロン換算で 1 日量が 40mg 以上では 1、2 週に 5 から 10mg、20mg から 40mg では 1、2 週に 5mg、10mg から 20mg では 2 週間で 2.5mg または 4 週間で 5mg、そして 10mg 以下では 4 週間で 1mg です。もし減量に失敗したら前のステップに戻るだけでは不十分なことが多く、倍量または 5 割増しに増量します。中止に当たっては、2 週間以内の短期使用では漸減しないでいきなり中止が可能です。一方長期投与例では徐々に減量し、1 日量が 5mg を切ったら、副腎抑制に注意して、より慎重に減量してから中止します。





5. 免疫疾患では維持量の見極めが大切である

維持量に関しては、まず最終的維持量をプレドニゾロン換算で 1 日量 5mg 以下にすることを目標とします。もし 10mg 以下に減量出来ない場合、免疫抑制薬や他の治療法との併用を検討する必要があります。副作用を避けたり軽減したりする目的で隔日投与、または週 2、3 回の投与などの間欠投与法も用いられます。中等量以上のステロイドを漫然と長期投与しないようにすることが大切です。

6. 副作用の予防と対策に細心の注意を払う

ステロイドを処方する医師は副作用に精通して、その予防と対策に細心の注意を払う必要があります。主な副作用を列挙して見ます。筋骨格系では骨粗鬆症・無菌性骨壊死・ステロイド筋症、消化器系では消化性潰瘍・膵炎・脂肪肝、免疫系では感染症・遅延型反応の抑制、心血管系では体液貯留・高血圧・動脈硬化・不整脈、眼では緑内障・白内障、皮膚では皮膚萎縮・皮膚線条・紫斑・創傷治癒不全・ざ瘡様発疹、ムーンフェース・バッファローハンプ・多

ステロイドの主な副作用

筋骨格系	骨粗鬆症、無菌性骨壊死、ステロイド筋症
消化器系	消化性潰瘍、膵炎、脂肪肝
免疫系	感染症、遅延型反応の抑制
心血管系	体液貯留、高血圧、動脈硬化、不整脈
眼	緑内障、白内障
皮膚	皮膚萎縮、皮膚線条、紫斑、創傷治癒不全、ざ瘡、バッファローハンプ、多毛
内分泌・代謝	クッシング様外観、糖尿病（PSL10mgで危険度3.0、20mg で5.8、30mgで10.3）、脂質代謝異常、電解質異常、HPA－Axis抑制、性ホルモン抑制
精神神経系	不眠、精神病、鬱、躁、情緒不安定、認知、記憶障害

（Rhen T & Cidlowski JA. N Engl J Med 2005;353:1711-23より引用）

毛、内分泌代謝系では糖尿病・脂質代謝異常・電解質異常・下垂体副腎系の抑制・性ホルモン抑制、精神神経系では不眠・精神病・うつ病・躁病・情緒不安定・認知・記憶障害があります。感染症に関しては、プレドニゾロン換算 20mg 以上では風邪を含めた感染症の確率が 2 倍になります。

小児では小児特有の副作用として成長障害があり、これは成長ホルモンの投与では克服できません。その境界量は幼児ではプレドニゾロン換算で 1 日 3 から 4mg、学童では 5mg といわれ、それ以下で使用することが望まれます。妊婦では、プレドニゾロン換算で 20mg までは胎児への影響は少ないと考えられています。なお妊婦では胎盤通過性の高いデキサメタゾンとベタメサゾンは避け、胎盤を通過しないプレドニゾロンまたはメチルプレドニゾロンを選択します。高齢者への投与では、ありとあらゆる副作用が出現しやすく、とくに陳旧性結核の再活性化を含めた各種感染症と骨粗鬆症の予防には細心の注意が必要であります。

7. ステロイドと抗ヒスタミン薬の合剤を漫然と処方し続けない

ステロイドと抗ヒスタミン薬の合剤は先発品のセレスタミン錠®のほか、多くのジェネリック製品があり、難治性の湿疹皮膚炎・蕁麻疹・痒疹などに広く使用されています。この薬剤は 1 錠中に、ベタメサゾン 0.25mg とマレイン酸クロルフェニラミン 2mg を含有しています。つまり 4 T でプレドニゾロン換算 10mg に相当するため、長期投与により副作用や副腎抑制を来しやすくなります。ベタメサゾンの生物学的半減期は 36 時間と長く、これはプレドニゾロンの 12 時間の 3 倍に当たります。したがって減量時はなるべく早く代謝の早い薬剤に変更するか、隔日投与にするなどの工夫が必要です。またマレイン酸クロルフェニラミンは第一世代の抗ヒスタミン薬ですので、高齢者では尿閉や、眼圧上昇などの抗コリン作用に注意が必要です。

以上、ステロイド全身投与法について、皮膚科医としての 7 つの心得についてお話しいたしました。