

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2015年1月1日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑦ 教育講演 30-1

成功例と失敗例から学ぶ：

皮膚疾患に対する副腎皮質ステロイド薬の全身投与法

および副作用対策」

岡山大学大学院 皮膚科
准教授 青山 裕美

はじめに

ステロイド剤はその強い抗炎症作用と免疫抑制作用のため、様々な疾患の治療に使用されます。しかしながらその特徴ゆえ、投与中や減量中に重篤な副作用や合併症を生じることがあり、使いこなすには知識、経験、判断力が必要です。時に、成功だけでなく失敗経験も必要といえます。社会的には、ステロイド剤はその効用以上に副作用が過大に報じられており、常に患者さんは不安を抱きリスクを知りながら使っていることを考慮すると、副作用を回避することは重要です。この諸刃の剣を上手に使いこなす、皮膚科の職人技を磨きたいものです。そのポイントは「適切な処方をする」ことにつきますが、難しく考えず「不適切な処方を避ける」ようにすればよいでしょう。

それでは不適切な処方とは、どんなことでしょうか。3つあります。(1) 不適切な治療対象に処方してしまう。(2) 不適切な投与法をしてしまう。(3) モニタリングを怠ってしまう。これら3つの行動を回避するように心がけましょう¹⁾。

治療目標を意識した効果と副作用のモニタリング

治療効果のモニタリングには定量性のある指標を選びます。天疱瘡では、pemphigus disease area index (PDAI)、新生水疱数や抗体価のような数値でモニタリングしながら治療効果を判定しています。効果があれば、ステロイドの減量を試みましょう。例えば外用で

全く制御できない汎発型全身性湿疹にやむを得ずステロイド投与をします。目的は外用治療でコントロールできない汎発型であることが使用する理由なので、皮疹の面積が減少したら外用を併用しながら内服ステロイドを減量することを、はじめに患者さんに話す必要があります。減量中に再発したら、再発しない下限の量で維持しますが、副作用のモニタリングは欠かさず行います。漫然と投与するのを避け、常に併用療法を併用しステロイド量を減量するように努力しましょう。

実際に困ることとして、内服ステロイドにより皮疹が消失してしまうと、患者さんは外用をしなくなり、減量や中止に伴う皮疹の再燃に不満をもちやすくなることをしばしば経験します。ステロイド依存性ともいえる、ステロイド剤の甘い罠です。罠に引っ掛からないようにするには、適切な治療対象を選ぶことに尽きます。運悪くステロイド依存性がでたら、他の治療法に切り替えるようにしましょう。

適切な疾患 不適切な疾患とは

このような理由に基づき、抗アレルギー剤や外用療法が第一選択となる蕁麻疹や湿疹皮膚炎群に内服ステロイドを併用することは、なるべく避けるべきでしょう。またステロイド剤を使うべき症例を見逃さないことも大切です。例えば、電撃性瘡瘍のような全身性炎症性疾患をともなっている場合は、皮膚症状が瘡瘍であっても内服ステロイドを使用すべきです³⁾。皮膚症状以外の随伴症状を見逃さないようにしましょう。

内服ステロイド投与量の決め方

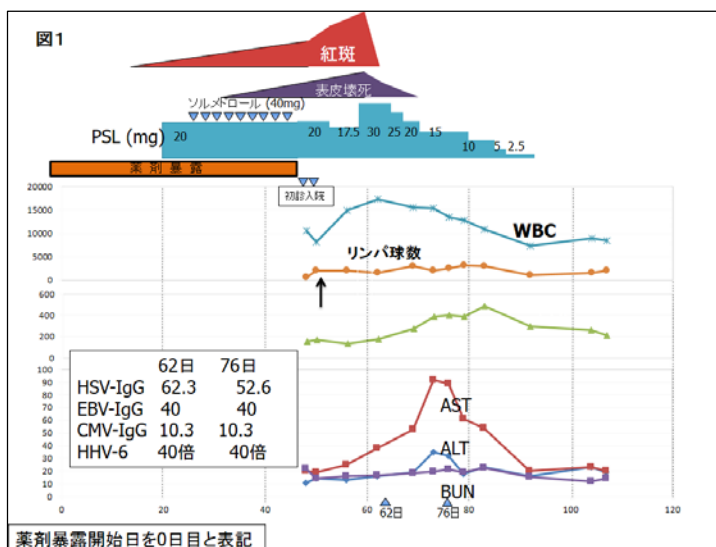
ステロイド剤は臨床用量に幅を持つ薬剤です。高用量では 1g、低容量では 5mg 以下まで、臨床用量の幅が広いことは他剤にはない特徴です。効果は用量依存性です。自己免疫性水疱症を例にとると、抗体産生を強く抑えるために免疫の変調を期待してステロイドパルス療法 (1g×3 日) を使用します。抗体価が下がる程度に B 細胞の抗体産生能を抑制するために 30mg 以上のステロイド量が必要です。20mg 以下になると抗体価が増加しない程度の抗体産生抑制効果と抗炎症作用を期待します。初期治療の効果がない場合は 2 倍に増量するのが原則ですが、60mg から初期治療を開始する場合に比べると、一度 20mg の投与において 60mg に増やす場合は治療効果が下がります。いわゆるステロイド抵抗性を作るので、重症になるかもしれないと思ったら、20mg 程度のステロイドを外来で開始せず、入院の上、高用量から開始するのが望ましいと考えます。しかし実際にはどんな重症例も軽症から始まるので、初診時に適切な投与量を決定するのは非常に難しいと思います。

ステロイド減量の落とし穴

急にステロイド量を減らすことによって予期せず T 細胞のリバウンド的な活性化を誘導することがあります。ステロイドをたった 5mg 減量するだけで多形紅斑が TEN 型に移行した症例もあります (図 1)¹⁾。また治療中に感染症が生じた時にやむを得ず減量をするこ

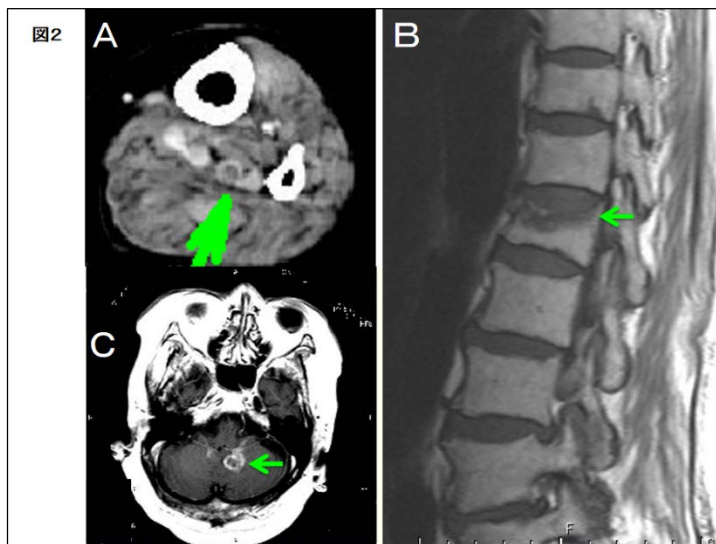
ともありますが、それがきっかけで免疫再構築症候群を誘導し、皮疹の悪化を生じてしまうこともあるので、減量のタイミングや減量の量には注意が必要です。

ステロイド剤を毎日反復投与、長期継続していくと徐々に投与直後の効果を感じられなくなる現象（タキフィラキシス）が生じます。同じ用量でも製剤の種類を変更することによって治療効果が高まる場合もあります。



副作用対策

ステロイド剤を使いこなすためには、副作用を早期発見し合併症を最小限にとどめるように気を配ることが大切です。感染症（肺炎、敗血症、膿瘍形成等）、ステロイド性糖尿病、血栓形成による疾患（深部静脈血栓症 図2 A、脳梗塞等）、骨粗鬆症、圧迫骨折（図2 B）、大腿骨頭壊死、ステロイド性精神病、ステロイド性白内障、非常に稀であるがリンパ腫（図2 C）など、高用量のステロイドを使用し比較的早期に発現するものもあれば、低用量長期投与中に発現する疾患もあります。



4年間に岡山大学病院皮膚科にて加療された天疱瘡31例のうち、8例に合併症を生じていました。ご紹介しますと45才～56才の患者さん3名では表在性皮膚感染症、カポジ水痘様発疹症、帯状疱疹、口腔内カンジダ症といった比較的制御可能な疾患で、68才～85才の患者さんでは肺炎（サイトメガロウイルス、*MRSA*、*Pneumocystis*

- 図3
- II 治療開始後
強く推奨される項目
- 定期的に末梢血（分画を含む）、糖尿病関連（空腹時血糖、HbA1c）、肝・腎機能、電解質、脂質レベル、熱型、CRP、免疫グロブリン（IgG）
 - PDAI**による病勢評価
 - ELISA法*による定期的に血中抗体価を測定する（治療開始後は可能なら1回/1～2週間の頻度、安定期では1回/月）
 - 治療導入期から維持前期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日投与まで）まで定期的（例えば1回/1～2ヶ月）にβ-D glucan, CMV アンチゲネミア***を測定し、特にニューモシスティス肺炎、また他の真菌感染症（アスペルギルスなど）にも十分注意する
 - 治療導入期から維持前期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日投与まで）まで、感染症予防目的の抗菌薬予防投与（例えばバクタなど）
 - ステロイド副作用に注意する（ステロイド精神障害・神経障害など）
- 推奨される項目
- 症例重症度より、定期的に胸部X線を行う
 - 口腔内カンジダ症予防の為に抗真菌薬の含嗽を行う
 - 必要に応じ定期的各種培養（皮膚、尿、便）を提出する
 - CMV*** 検査結果により、抗ウイルス剤投与について検討する
 - 粘膜病変を有する患者は歯科医に口腔内清掃、菌磨き方法の指導をうけ、口腔内の清潔を保つようにする

jirovecii)、*Nocardia*による脳膿瘍などがありました。なかでもステロイド 30mg から始めた症例でも脳梗塞の既往があった症例では脳膿瘍を生じています。これらのことより、特に高齢者ではステロイド投与前にスクリーニング検査を行い、リスクをあらかじめ医師が把握しておくだけでなく、本人や家族に感染症のリスクなどがあることを外来通院中から長期にわたり存在することなども含めて説明しておきましょう (図3) 2)。使用前チェックリストを参考にして下さい。一般的にプレドニゾロン 5mg 以下になれば急性感染症や高血糖のリスクは減少しますが、骨粗鬆症や深在性真菌症発症のリスクは残りますので注意が必要です。

おわりに

ステロイド剤は使い方によっては、難治性皮膚疾患を制御しうる有効な治療法ですが、その効果の高さゆえ、つい安易に頼りたくなる時があります。しかし多くの副作用を経験し、その甘い罠の恐ろしさを経験すると使いこなす難しさも同時に痛感します。ステロイドと知らされずにベタメタゾンと d-クロルフェニラミンマレイン酸塩の合剤を処方されている患者さんに会うたびに大変複雑な気持ちになります。皮膚科医としての腕を上げるためにはこのような薬剤を使用せず、使うならばプレドニゾロンをきちんと患者さんに説明した上、苦心して使用していくところで診療治療技術の向上があるのではないかと考えています。

図1 二酸化チオ尿素による皮膚炎に対してステロイド減量がきっかけで表皮壊死が進行した症例の経過。

近医にてステロイド投与をうけていたことを知らずに入院加療をした。入院直後はリンパ球が減少していた。入院で外来注射分のステロイドを中止したことになる。結果的にリンパ球数が増加している時期(矢印)に一致して表皮壊死が出現した。さらに 20 mg から 17.5 mg へのステロイド減量と共に WBC が増加している。免疫再構築症候群と同じ機序で免疫反応が回復していく過程で、皮膚症状が進展したと考えた。

図2 さまざまな合併症が治療中に生じることがある。

A. 深部静脈血栓症 B. 圧迫骨折 C. リンパ腫

図3 天疱瘡治療における検査・治療チェック項目一覧

この他、ステロイド治療前に参照するチェック項目もある。

参考文献

- 1) 改訂版ステロイドの選び方使い方ハンドブック 山本和彦編集 羊土社 2012 年
- 2) Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. 71(1):5-13. 1996
- 3) 天疱瘡診療ガイドライン日皮会誌 120 巻 7 号、1443-1460、2010 年