炎症とステロイド

その新しい問題点

京極方久*

medical topics

*New problems about steroid (glucocorticoid) treatment
—modification of pathological picture of collagen
disease, especially SLE—
Masahisa Kyogoku*

ステロイド剤, glucocorticoid が薬品として使われだしたときには、まさに万病に効く魔法の薬としてもてはやされた。実際、激しい痛みとむくみの炎症に用いると一夜にして浮腫は引き、痛みも軽くなる。難治性の皮膚病も、喘息もスーッとよくなる。さらには癌や白血病にもよく効くとなると、まったく“魔法の薬”である。ところが、これが広くかつ大量に使われるようになると、その効果はかなり対症的で、根本治療にはなっていないことや、いろいろな副作用があらわれてくるにつれて、神話はしだいに色あせてきた。しかしなお、これによってどれだけ多くの命が救われたかわからないし、現在でも薬物治療の一つの中心になっている。

炎症にステロイドを使う場合は、主として慢性炎であって、不良肉芽の抑制、不良滲出物の除去と抑制、そして慢性炎の一つの指標であるリンパ球形質球などの免疫担当細胞の機能を抑制するために用いられる。特に、慢性炎の一つの極限型とも考えられる免疫病にはこのステロイドはきわめてドラマチックに効果を発揮する。

glucocorticoid は、本来生体内で自然に産生されるホルモンで、作用は mild で、かつ多作用点をもっている。そのため、その中の一つの作用点を治療の目的で用いると、必ず他の作用点の影響が副作用としてあらわれてくる。最近、製品の改良によって、使用せんとする作用点を強調して他の働きを抑えたものが主となり、初期のように使いがたいものはなくなったが、これとても長期大量投与を行うと、副作用は必ずあらわれる。

新しい glucocorticoid 製剤で、最近もっとも多く使われているのは、prednisolone 系のものであろう。これが一番よく用いられるのは抗腫瘍剤としてであるが、慢性炎症、特に免疫病に使用されることも少なくない。当然これら炎症性疾患に用いる 1 回の用量は少ないが、問題は長期投与である。リウマチ性の疾患、特に SLE などには大量の pulse 療法にひきついて、少量の維持量を長年月つづける必要がある。ステロイドの副作用の主なものは、高血糖・糖尿、消化管潰瘍、脂肪肝・肥肝症、骨粗鬆症、筋症、感染症、特に結核の散布や敗血症である。この中で死に結びつくことの多いのは潰瘍と感染症である。しかし炎症性疾患でステロイドのお世話になる疾患、すなわち肝硬変、腎炎ネフローゼの一部、肺線維症、いわゆる膠原病特に SLE, PSS などでは、最近では相当長期間使用しても潰瘍や敗血症は普通起こらないよ

うな使いかたになってきている。もっともいまだに、薬の本質と対象疾患の本質を知らない、無茶な医師のいることも事実である。膠原病の中でも、RA にはステロイドは禁忌とまでいかなくとも少なくとも 1st, 2nd choice の中にはないのだが、これがまだ十分に徹底していない。第一線の医師、特に開業医師の間に薬の正しい上手な使いかたを徹底してほしいものである。

ステロイドの意外な副作用として、血管系への影響が注目されてきたのは、最近のことである。系統的フィブリノイド動脈炎を合併する悪性関節リウマチ (MRA) が注目を浴びた 7~8 年前はちょうど RA に大量ステロイド療法が行われていたすぐ後だったので、これが疑いの目をもってみられた。統計的処理の結果は灰色で黒とはならなかったが、その後、RA 治療の第一線からステロイドが退却するにつれて、MRA も減ってきたので、皆なんとなくやはり黒だったのではないかと思った。その後、動脈実験でウサギに大量のプレドニゾロンを投与して、動脈中腹筋層の変性壊死を主にした動脈炎をつくることに成功したとの小泉らの報告もある。他の膠原病、たとえば PSS や SLE にもときどき壊死性動脈炎が合併するが、これらとステロイドの関係ははっきりしない。

SLE はステロイドがもっとも効果を発揮する疾病で治療薬の 1st choice と聞く。事実、腎症にはたいへんよく効いて、最近の生検・剖検例でステロイド治療を受けているものには、例的特徴的といわれた wire loop lesion はほとんどなく、mesenchymal proliferation も程度の軽いものが多くなった。

ところが思いがけない現象がでてきた。SLE の患者にステロイドを与えると、中に極端に血中 lipid の上昇する症例があり、そのような人は若いのに、冠動脈に強い atherosclerosis がくる。そして 20 歳代で心筋梗塞が起こる。いま一つの現象は腎の動脈に起こる。前述のごとくステロイドの効果で糸球体病変で腎機能不全になることはほとんどなくなったが、最近そのように長期間ステロイドで上手にコントロールできていた患者の中に、急激に悪性高血圧様症状を呈して腎不全になる症例がでてきた。このような症例では腎小葉間動脈の内膜が強度に浮腫性肥厚をきたし、ときどきはほとんど閉塞しているのがみられる。腎流血量のいちじるしい低下による腎不全が起こったもので、これもステロイド治療による寿命延長に従って起こった新しい現象と考えられる。この内膜肥厚がステロイドとどのようにつながっているかは、これから解析されるべきものであろう。

治療による病像の修飾は、最近の病理学者にとっては避けられない勉強課題となっている。事実、剖検時には本来の病気は影も形もなくなっていて、解剖診断書に“治療後状態”と記入する場合が増えているが、これにさらに上記のようなまったく新しい病像を書き加える必要がでてきたのである。

*Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine 東北大学医学部病理学教室