トピックス

I. ステロイド・非ステロイド抗炎症薬

1. ステロイド

大島 久二¹⁾ 牛窪 真理¹⁾ 遠藤 隆太¹⁾ 秋谷久美子¹⁾
田中 郁子²⁾

要 旨

ステロイドは代替薬の無い必須の薬剤として広く用いられている。近年その作用機序、副作用の理解と対処法には新たな知見が加わってきており、これらをもとにしたステロイド療法が求められている。

〔日内会誌 100:2881~2887, 2011〕

Key words 作用機序, ステロイド, 副作用, 抗リウマチ薬

はじめに

ステロイド（副腎皮質ステロイドを指す）は膠原病・リウマチ性疾患をはじめ多くの疾患・病態の治療に欠くことのできない薬剤である。ステロイドには広範囲な作用経路による強力な抗炎症作用と免疫抑制作用があり、且つ投与量に応じた幅広い効果を期待できるのが特徴である。一方ステロイドの副作用も依然として大きな臨床課題である。しかし、ステロイドの作用機構解明並びに副作用への対処については着実な進歩があり、臨床での使用法についても応用されてきている^{1~7)}。

本稿では、ステロイドの作用機構、エビデンスに基づいた使用法、副作用への対処につき、

現状と将来の展望を述べたい。

1. ステロイドの種類と代謝（表）

ステロイドの多くは経口あるいは注射薬として用いる。ステロイド自体は脂溶性であり、注射薬では水溶性にするために種々の側鎖が加わっているが、体内で直ちに代謝されて側鎖が外れて活性型となる。薬剤による違いは膠質コルチコイド作用の有無と半減期であり、抗炎症効果を元に各薬剤使用量を換算して使用するが、通常はプレドニゾロンを用いる。

ステロイドの体内代謝はほとんどは肝臓で起こるが臨床的には肝・腎障害での投与量の調整はない。一方、各臓器の細胞内でコルチゾールと不活性体であるコルチゾンの代謝を担う 11 β -

¹⁾ 国立病院機構東京医療センター膠原病内科, ²⁾ 藤田保健衛生大学医学部臨床検査科

Treatment of rheumatic diseases: current status and future prospective. Topics: I. Steroid/nonsteroid anti-inflammatory drugs; 1. Corticosteroids.

Hisaji Oshima¹⁾, Mari Ushicubo¹⁾, Ryota Endo¹⁾, Kumiko Akiya¹⁾ and Ikuko Tanaka²⁾: ¹⁾Department of Connective Tissue Diseases, Tokyo Medical Center, National Hospital Organization, Japan and ²⁾Department of Clinical Laboratory, Fujita Health University School of Medicine, Japan.

トピックス

表. 各種ステロイドと対応量

ステロイド (化学構造)	抗炎症 作用	Na貯留 効果	対応量 (mg)	1錠中の 含有量 (mg)	血中 半減期 (時間)	生物学的 半減期 (時間)
短時間作用型 コルチゾール	1	1	20	10	1.5	8～12
中間作用型 プレドニゾン	4	0.8	5	1と5	3～4	12～36
メチルプレドニゾン	5	0	4	4	3～4	12～36
長時間作用型 デキサメタゾン	25	0	0.75	0.5	5～6	36～54
ベタメタゾン	25	0	0.75	0.5	5～6	36～54

hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) が近年報告されているが、ステロイド治療での役割は明らかでない。

ステロイドは小分子であり、ステロイド本体によるアレルギーはほぼないといってよい。しかし、注射薬では水溶性にするための側鎖が付随しており、それに対する即時型アレルギーは時にみられる。投与開始早期の発熱、喘息発作等即時型アレルギーが疑われるときには側鎖の異なるステロイド(コハク酸塩からリン酸塩等)を使用する。

2. ステロイドの作用機序

ステロイドは生命の維持に必須のホルモンであり、薬剤として応用する強力な抗炎症作用と免疫抑制作用(薬理作用)の他にも多彩な作用がある。

ステロイドはその細胞内受容体(glucocorticoid receptor: GR)を介したゲノム機序と受容体を介さない非ゲノム機序により抗炎症・免疫抑制作用を表すことが明らかとなってきた。さらにその下流(第二段階)の作用機序として、多くの炎症性サイトカイン並びに免疫活性化機構への直接および間接的抑制が知られてきている。

1) 細胞質GRを介したゲノム機序(図1)

ステロイドが結合したGRは活性化され、核内に移行して転写因子として作用する。その際、標的遺伝子の転写活性を亢進する古典的転写活性亢進機序、転写活性を直接抑制する機序、転写に必要な転写共役因子枯渇作用、クロマチンのヒストン活性調節作用、RNA合成酵素活性抑制作用がある。このうち副作用に直結する代謝には1番目の転写活性亢進作用が、抗炎症・免疫抑制作用には2つ目以降の作用が主体と考えられている。

2) 細胞質GRを介さない非ゲノム機序(図1)

細胞質GR以外を介した作用機序であるが、分単位という短時間での作用発現がみられるのが特徴である。

この作用には、T細胞の膜結合型GRを介してFYNとLCKをTCRから遊離させることによる刺激伝達抑制作用がある。一方ステロイドパルス療法での高濃度ステロイドでは、細胞膜に対する非特異的作用によりマクロファージや好中球等の貪食作用抑制・活性化酸素産生抑制・細胞膜カルシウム抑制作用がある。

3) 抗炎症・免疫抑制作用の概略(図2)

第二段階としてのステロイドの薬理作用には、大きく分けて4つの経路が知られている。

(1) NF- κ B(nuclear factor- κ B)の抑制

NF- κ BはI κ Bと複合体を形成する事により非活

図 1. ステロイドの分子作用機序

A：細胞質ステロイド受容体（GR）を介したゲノム機序，B：細胞質GRを介さない非ゲノム機序

図 2. ステロイドの抗炎症作用・免疫抑制作用の作用機序

トピックス

性型で存在する。ステロイドは、ゲノム作用によるI κ Bの産生亢進、NF- κ BのGR結合による抑制によりNF- κ Bの活性を抑制する事により、NF- κ B依存性の多くのサイトカインの抑制により炎症反応、免疫応答を低下させる。

(2) AP-1 (activator protein-1) の抑制

ステロイドはゲノム機序によりJun N末端キナーゼ (Jun N-terminal kinase : JNK) を抑制するMAPK (mitogen activated protein kinase) 脱リン酸酵素Iの産生を亢進させること、ならびにAP-1 へのGRの直接結合によりAP-1 活性を抑制し、AP-1 依存性の炎症反応、免疫応答を低下させる。

(3) プロスタグランディン (prostaglandins : PG) とロイコトリエン (leukotrienes : LT) 産生抑制

ステロイドは、細胞質フォスホリパーゼA2 α (cytosolic phospholipase A2 α : cPLA2 α) を抑制するアネキシンI (annexin I) (リポコルチンIとも呼ばれる) のゲノム機序による産生亢進とともに、NF- κ B・AP-1 の抑制からCOX-2 の抑制も働き、PG・LTにより惹起される炎症を多方面から強力に抑制する。

(4) その他

ステロイドは、phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K) の活性を亢進させる事によりAkt のリン酸化を促進し、血管内皮細胞一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthetase : eNOS) の活性を増加させてNO産生を亢進させる。このステロイドを介したNO産生は血管内皮細胞の修復に働くとされている。

その他、ステロイドは炎症性サイトカイン (TNF- α 等)、COX-2、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) のmRNAの安定性を低下させることにより産生量を低下させる。

3. ステロイドの臨床効果

1) 関節リウマチに対するステロイド治療

近年少量ステロイド治療が関節リウマチの骨関節破壊を予防することが報告されて以来、積極的にステロイドを使用するという考えもでてきている。生物製剤等強力な抗リウマチ薬が臨床応用された現在、最近の欧州リウマチ学会並びにアメリカリウマチ学会からの提言でもステロイド少量治療が取り入れられている⁸⁾。

(1) ステロイド少量療法

欧米でプレドニゾロン 7.5 から 10 mg/日の少量ステロイド治療に骨関節破壊抑制効果があることは確立してきている。これには、発症2年以内の早期ならびにそれ以降の時期でもほぼ同様の成績である。

しかし、少量ステロイド単独では十分な骨関節破壊を止める、あるいは完全緩解を得ることは難しいことも知られている。従って、ステロイドは治療早期に他の抗リウマチ薬の効果が得られるまでの骨関節破壊を抑制するため、ならびにその他の治療で効果が十分でない場合の薬剤として使用することが一般的と考えられる。

ステロイドは生理的分泌にあわせて朝1回で投与されることが多い。実際にそれで関節リウマチの活動性を押さえられることも多いが、夕方以降あるいは早朝に症状が強い症例もある。その場合には、同じステロイド量を朝昼あるいは朝夕に分割する投与方法が有用である。これにより副腎不全の発症率が変化するかどうかの実証はないが、少なくともステロイド治療を行うという点では、まずは効果を確実に出すという点も重要であると考えられる。

(2) 初期ステロイド大量療法 (ステップダウン療法/ブリッジング療法)

関節リウマチの治療には、早期治療の重要性が強調されてきている。この考え方を元に、治

療初期に複数の抗リウマチ薬あるいは免疫抑制薬とともにステロイドを中等量から大量投与し早期に減量（中止）する治療法がステップダウン療法として行われ、臨床症状並びに骨関節破壊に対する有効性が報告されている。また、即効性のあるステロイドを他剤の効果が現れるまでのブリッジング療法として使用する方法もある。

ステップダウン療法の原型はCOBRA療法として報告され、早期関節リウマチに対してメトトレキサート、スルファサラジンとともにプレドニゾロン 60 mg/日で治療を開始するものである。プレドニゾロンは1週ごとに減量し、7週目以降は7.5 mg/日とし、半年以降漸減して中止するものであった。長期的にもステロイド大量併用群では骨破壊の進展度が有意に少なかった⁹⁾。

この治療法を直ちに日常臨床に応用するには躊躇があるが、発症早期に強力に活動性を押さえることの重要性が認識される。

2) 関節リウマチ以外の膠原病・リウマチ性疾患に対するステロイド治療

関節リウマチ以外では、ステロイドの投与量は様々である。原則は、初期に十分量のステロイドにより疾患の活動性を抑制し、その後徐々に減量するというやり方である^{10, 11)}。

(1) 初期投与量

一般的には、腎臓、肺、中枢・末梢神経など重要臓器病変、39度を超える発熱など強い全身症状がある場合にはプレドニゾロンで40 mg/日以上的大量療法を行い、数日から数週で効果がない場合には1.5倍程度以上の増量あるいはステロイドパルス療法を行う。一方、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)使用では不十分な関節炎、リウマチ性多発筋痛症などでは10 mg/日以下の少量で開始する。その他漿膜炎、発熱、消化器病変には中間量が用いられる。

(2) 投与方法

経口投与では、通常は1日3分割で行う。正

確に分割できない場合は、夕方、次に昼を少なめにする。炎症病態の強い疾患では3分割でも早朝に発熱を認めることもあり、その場合には就寝前も含めて4分割が有効であることが多い。また、経口ステロイドは食後に服用させるのが一般的である。

初期投与量は、通常1から4週間継続する。初期投与が順調にいけば、減量を試みる。減量初期には、通常2週間で10%ずつ減量する。減量中でも症状の再燃が無いこと、あるいは少しずつでも改善傾向であることを確認しつつ、検査でも再燃がないことと改善傾向を確認して減量をする。2~3カ月して減量が順調に進めば、その後は減量の間隔を少しずつ延ばし、プレドニゾロン10 mg/日程度からは数カ月かけて10%ずつ減量を試みる。この時期では、もし原病が悪化するとしても徐々に現れることが多いので、検査所見も参考にして焦らずに減量を試みるが、増悪傾向が見られれば一段階あるいは2段階前のステロイド量に戻すのが再発を防止する上で有用である。

4. ステロイドの副作用の予防と対処

ステロイドの副作用には、医学的には軽微であるが服用者にとってはつらいものもある。しかし、これらはステロイド減量に伴い改善するものであり、そのことを十分理解してもらえよう努めるしかない。一方、その他重篤な副作用も多くあり、近年その対処法も進歩してきている^{12, 13)}。

1) 骨粗鬆症

ステロイド性骨粗鬆症は最も重篤な二次性骨粗鬆症であり、かつては予防策がなかったがビスホスフォネート製剤により予防・治療が可能となってきた。近年さらに重症例では副甲状腺ホルモ製剤が臨床応用可能となった。

本邦の管理指針¹⁴⁾では、成人でステロイドを

トピックス

3カ月以上投与している又は投与予定の患者で、脆弱性骨折(単純X線上での脊椎圧迫骨折を含む)の存在、骨塩定量で若年成人(YAM)の80%未満、プレドニゾロンで5mg/日以上いずれかに当てはまる場合は、薬物による予防・治療が推奨されている。治療薬としては、ビスホスフォネート製剤が第一選択薬とされている。本剤は若年者並びに妊娠での安全性は確立しておらず、第二選択薬としてビタミンK2製剤と活性型ビタミンD製剤がある。一方、欧米では既存骨折例や骨密度著明低下例(YAMで約70%以下)では副甲状腺ホルモン製剤が推奨されている¹⁵⁾。なお、副甲状腺ホルモン製剤ではビスホスフォネート製剤とは併用しない。

2) 高脂血症・動脈硬化

近年の臨床研究からステロイドによる直接的な動脈硬化の進展には疑問が投げかけられた。CTによる冠動脈石灰化または超音波検査による内頸動脈のプラーク形成を全身性エリテマトーデス患者で分析すると、これらの動脈硬化に関連する指標は年齢や病勢と関連し、ステロイド投与との関連は見られなかったとしている。

現時点では、まだステロイド投与時における動脈硬化を想定して対処する必要があると考えられ、HMA-CoA還元酵素阻害薬の併用が望ましいと思われる。

3) 消化性潰瘍

消化性潰瘍とステロイドの関連は古くから有名であるが、メカ解析でも有意差は認められない。しかし、ステロイドと共にNSAIDsを併用する場合には異なり、プロトンポンプインヒビターの併用が推奨される。

4) 易感染性

実際の感染症の頻度としては、病気そのものの影響を除外すると、プレドニゾロン20mg/日以上の投与例で、約2倍から3倍の頻度である。それ以下の投与例では、十分な解析は無いが、投与量に比例してわずかに頻度が上昇すると考

えられる。

感染症の臨床症状がステロイドにより抑制されることが多いので、感染症が疑われた場合には、早期に抗菌薬治療を開始する。

特に呼吸器の慢性炎症性疾患(間質性肺炎、気管支拡張症等)がある場合には、バクタあるいはクラリスロマイシンの予防投与を行うことが推奨される。

5) 緑内障と白内障

ステロイド投与による緑内障・白内障の発生頻度は詳細には検討されていない。眼圧については、ステロイド投与により約35%の患者で眼圧が上昇するといわれているので、眼科医による定期的観察も考慮することが必要であろう。

6) 糖尿病・耐糖能異常

ステロイド治療開始直後から血糖値が上昇することがある。すでに糖尿病がある患者では、ステロイド治療開始後血糖のモニターをし、適宜糖尿病治療を強化する必要がある。治療法は通常の糖尿病と変わらない。

7) 高血圧症

ステロイド開始後の高血圧症に対しては、塩分制限の他、通常の高血圧症と同じく降圧剤で対処する。

8) 精神障害・不眠・食欲亢進

ステロイド精神病としては、様々な症状が報告されている。多い症状は躁状態であり、それと関連して不眠もよく見られる。一方、鬱状態になることもある。しかし、けいれんや意識障害はみられない。原病による精神症状との鑑別が必要になることも多いが対症的に対処する。

9) 二次性副腎不全

プレドニゾロン10mg/日半年で副腎不全がおこるといわれる。また、プレドニゾロンで3mg/日前後が生理的ステロイド分泌量とされ、それ以下に減量する場合は数カ月から年単位で徐々に減量するとともに、ステロイド投与を朝にする。手術等のストレスがある場合は副腎不全の

予防としてステロイド補充療法（ステロイドカバー）として、コルチゾンとして 100 から 200 mg/日の点滴補充を行う。

10) 無菌性骨頭壊死

壊死部にMRIでT2 高信号の虚血性変化が現れる「発生」と、その後単純X線上で圧壊像が認められるあるいは自覚的に痛みがでる「発症」とに分けて考えるようになった。発生の観点からは、同じ部位の再発はないといえる。「発生」してしまえばステロイド減量の意味はなく、治療は安静・加重軽減と安定期の外科手術となる。

11) ステロイド筋症

ステロイドの異化作用により、筋自体の量が減少する。対処法はないが、ステロイド大量投与時に筋力トレーニングしても無効と考えられる。ステロイド減量後通常の生活で徐々に筋量回復を図る。臨床的にはQOLの面から大きな問題となっており、今後の予防対策が望まれている。

12) その他の医学的に軽微な副作用

満月様顔貌はステロイド中等量以上では必発であるが、減量とともに軽減し消失する。ざ瘡は出やすい例もあるが減量とともに軽快する。

おわりに

ステロイドは主要な治療薬剤である。膠原病・リウマチ性疾患に対する生物製剤の登場により使用法は若干変わってきているが、依然としてステロイドに替わる薬剤がないため、二重盲検法等によるステロイドのエビデンスが少ないのが現状である。しかし、対照研究等とステロイドの基礎研究の成果から、論理的にステロイド治療を行うことが求められている。さらに、副作用の予防についても進歩が見られ、臨床家にとってステロイドをいかにうまく使用するかが

求められている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 大島久二, 他：膠原病入門. 医療 65 (1): 43-50, 2011.
- 2) 大島久二, 他：ステロイド薬. 総合臨床 57(12): 2883-2888, 2008.
- 3) 大島久二, 田中郁子：ステロイドの抗炎症作用. 日本臨床 66 (1): 77-82, 2008.
- 4) 大島久二, 他：ステロイドをいかに使うか. 日本内科学会雑誌 98 (10): 2486-2492, 2009.
- 5) Barnes PJ: Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 120 (2-3): 76-85, 2010.
- 6) Revollo JR, Cidlowski JA: Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. Annals of the New York Academy of Sciences 1179: 167-178, 2009.
- 7) Beck IME, et al: Crosstalk in inflammation: The interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. Endocr Rev 30: 830-882, 2009.
- 8) Gorter SL, et al: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 69: 1010-1014, 2010.
- 9) Landewe RBM, et al: Cobra Combination Therapy in Patients with early theumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 46 (2): 347-356, 2002.
- 10) 大島久二, 他：ステロイドの使い方と副作用. カレントセラピー 28 (10): 642-948, 2010.
- 11) 大島久二, 他：ステロイドの使い方, ステロイドの使い分け. 山本一彦, 鈴木洋司編. 羊土社, 東京, 2010, 23-29.
- 12) 大島久二, 他：副作用とその予防, ステロイドの使い分け. 山本一彦, 鈴木洋司編. 羊土社, 東京, 2010, 33-43.
- 13) 大島久二, 他：副作用—いかに対応すべきか, 改訂版ステロイド薬の選び方・使い方ハンドブック. 山本一彦編. 羊土社, 東京, 2011, 35-44.
- 14) Nawata H, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). J Bone Miner Metab 23: 105-109, 2005.
- 15) Grossman JM, et al: American Coegee of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care & Research 62 (11): 1515-1526, 2010.