

### Ⅲ. こんな副作用に注意

## 1. ステロイドのよくある副作用

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 諏訪 昭

ステロイド薬は、多彩な生理作用を有するが、一方で目的とする作用以外はすべて副作用となる。ステロイドによる副作用の種類や重症度、起こしやすい状況を理解し、適切なモニタリングと対策を行うことが重要である。

### ステロイドの作用と副作用

ステロイドホルモンは、生体内における生命活動の維持に必須の生理活性物質であり、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンがある。糖質コルチコイドは、副腎皮質から分泌され、糖・蛋白代謝に関与するとともに、抗炎症効果をもつ。合成ステロイド薬には、生理作用である糖新生、蛋白異化、下垂体・副腎皮質系の抑制、男性化、抗精神神経作用、脂質代謝異常、電解質代謝異常と、抗炎症作用や免疫抑制作用などの薬理作用がある。目的とする薬理作用以外は副作用となる(表1)。

ステロイドの副作用は、生命予後を左右する重篤なもの(大症状)と比較的軽症なもの(小症状)に分けられる。後者は前者の約4倍多くみられる(表2)。副作用の発現は、原疾患と薬の種類、量によるが、個人差も大きい。

ステロイドの副作用はきわめて多彩であり、一般に投与量と期間に依存して頻度と重症度が増す。したがって、必要量を最短期間使用するとともに、十分なモニタリングを行い、適切な予防および治療を行う(表3)。

本稿では、ステロイドによくある副作用(感染症、骨粗鬆症・大腿骨頭壊死、糖尿病、高脂血症を除く)についてまとめる。

### 外観上の変化(図1)

ステロイド服用患者では特徴的な外観上の変化を認める。こうした変化はクッシング症候群と同様である。外観上の変化はステロイド開始後比較的早期に出現するが、ステロイドの生理作用を反映し、ステロイドの吸収および薬理効果を確認できる症状となる。

一方で、外観上の変化は、しばしば女性患者において、ステロイドの継続や増量の受容を困難にする一因となる。患者の自己判断による服薬中止は、原病の悪化を招くばかりでなく、副腎不全を引き起こすこととなる。これらの変化は、服用量減少に伴って消失することを十分に説明し、理解を求めらる。

①満月様顔貌(ムーンフェイス)、頬部紅潮：浮腫により顔は丸顔となり、皮膚萎縮のため毛細血管が浮き出て顔面は赤くなる。

表1：ステロイドの作用と副作用

生理作用・薬理作用		副作用
糖代謝	糖新生促進	耐糖能異常 糖尿病
アミノ酸代謝	蛋白異化促進	筋力低下, 筋萎縮 皮膚萎縮(皮下出血, 皮膚線条) 骨粗鬆症
脂質代謝	脂肪分解促進(脂肪組織) コレステロール合成促進(肝)	高脂血症 中心性肥満 満月様顔貌 野牛肩
骨・Ca代謝	腸管Ca吸収低下, 尿中Ca排泄増加 骨形成低下	骨粗鬆症
水・電解質代謝	鈣質コルチコイド作用	高血圧 浮腫 電解質異常(血清Na↑, K↓)
血球系	好中球の生成・骨髄からの動員 赤血球増加	白血球増多 (好中球↑, 好酸球↓, 好塩基球↓, リンパ球↓)
血管系	凝固因子増加 抗プラスミン作用	血栓形成
内分泌系	下垂体・副腎の抑制 男性化作用	副腎不全 成長障害 月経異常 多毛
精神神経系	中枢神経興奮性促進, 抑制	精神症状
消化器系	胃酸分泌亢進	消化性潰瘍
炎症系	アラキドン酸カスケード抑制 肉芽形成抑制 炎症性サイトカイン抑制	消化性潰瘍
免疫系	抗体産生抑制 細胞性免疫抑制	易感染性

表2：ステロイド療法の主な副作用(大症状と小症状)

重篤なもの(大症状)	比較的軽症なもの(小症状)
感染症の誘発と増悪	満月様顔貌(ムーンフェイス)
骨粗鬆症, 病的骨折	中心性肥満, 野牛肩
無菌性骨壊死	痤瘡(にきび)
糖尿病の誘発と増悪	頬部紅潮
高脂血症, 動脈硬化	多毛
精神障害	皮膚線条
消化管障害(潰瘍, 出血, 穿孔, 閉塞)	皮下出血, 紫斑
副腎不全, 離脱症候群	発汗異常
高血圧, 心不全	月経異常(周期異常, 無月経, 過多・少異常)
不整脈	筋症(ミオパチー)
血栓症	食欲亢進, 体重増加
血管炎	浮腫, 電解質異常
肺炎	
緑内障, 白内障	

■高頻度のものを赤字で示す。

表3：ステロイドの一般的副作用のモニタリングと対処法（感染症、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、糖尿病、高脂血症を除く）

副作用	モニタリング	主な対処法
●消化管障害	便潜血検査、末梢血検査、消化管内視鏡検査	抗潰瘍薬、プロスタグランジン製剤、粘膜保護薬
●肺炎	血清アミラーゼ、腹部超音波検査、腹部CT検査	蛋白分解酵素阻害薬
●浮腫、電解質異常	体重、ナトリウム、カリウム	利尿薬
●高血圧、うっ血性心不全、不整脈	心電図、心エコー検査、胸部X線、血清BNP	降圧薬、抗不整脈薬
●副腎不全・離脱症候群	血清コルチゾール、ACTH試験	ステロイド補充療法（ステロイドカバー）
●成長障害	身体計測	
●ステロイド筋症（ミオパチー）	徒手筋力テスト	ステロイド減量、理学療法
●血栓症	凝固・線溶系検査、心電図、CT検査	抗血小板薬、血栓溶解薬
●白血球増多	末梢血検査	
●精神障害	精神科診察	ステロイド減量、向精神薬
●白内障、緑内障	眼科診察	
●月経異常、更年期症状促進	婦人科診察	
●多毛、皮下出血、痤瘡（にきび）、皮膚線条、皮膚萎縮、発汗増大	皮膚科診察	皮膚外用薬
●食欲亢進、異常脂肪沈着（中心性肥満、満月様顔貌、野牛肩）	体重、BMI	食事療法、運動療法

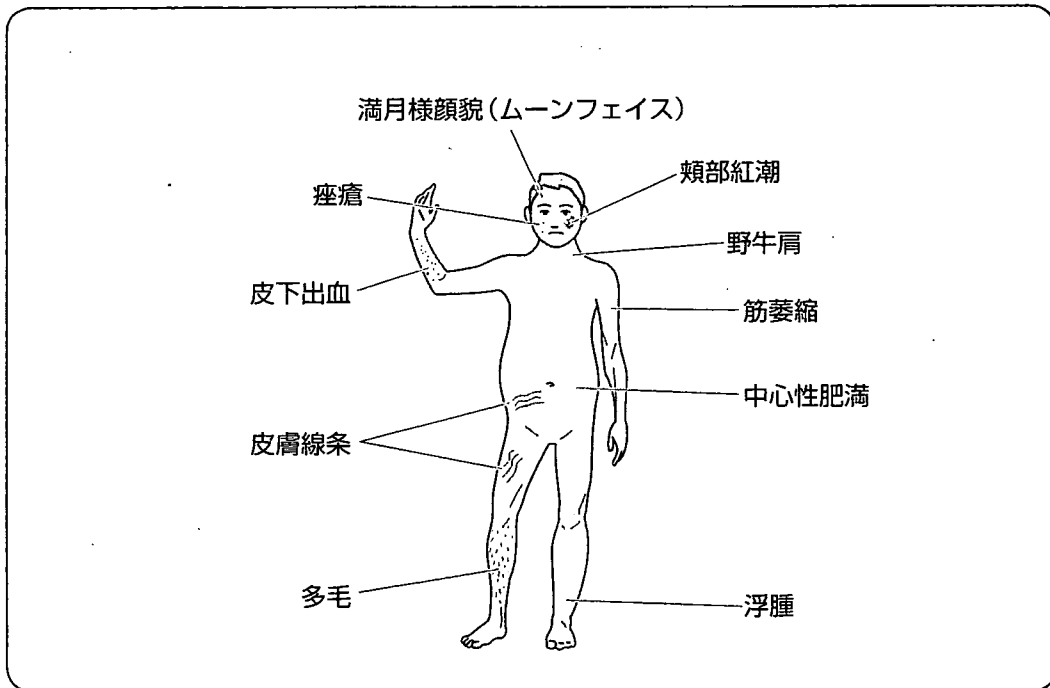


図1：ステロイドによる外観上の変化

- 
- ▶ ステロイドの投与量と期間に依存して副作用の頻度と重症度が増える。症例に適した「量と期間」を考えよう。
  - ▶ ステロイドによる副作用は、患者さんによく説明しよう。
- 

- ②野牛肩(バッファローハンブ)：脂肪沈着により頸部や肩が太くなる。
- ③中心性肥満，筋萎縮：腹部を中心に脂肪沈着がみられる。相対的に四肢は細く見える。
- ④皮膚線条：肥満により皮下組織の断裂が起こり，毛細血管が浮き出る。下腹部や腰部，大腿部に出やすい。
- ⑤皮下出血：血管の脆弱性により出血が著明となる。
- ⑥浮腫：鉱質コルチコイド作用による。
- ⑦痤瘡(にきび)，多毛：アンドロジェン作用による。

**Check!**

クッシング症候群

副腎過形成あるいは副腎腫瘍からコルチゾールが過剰分泌される疾患である。原因には、副腎腫瘍として副腎皮質腺腫および副腎皮質癌，副腎過形成として下垂体腺腫および異所性ACTH産生腫瘍(肺癌，胸腺腫瘍，肝癌など)がある。

## ステロイド筋症(ミオパチー)

蛋白の異化作用によって筋力低下や筋萎縮が起こり，これらはステロイド筋症(ミオパチー)と呼ばれる。高用量のステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現することが多いため，多発性筋炎・皮膚筋炎などでは減量中の再燃との鑑別が問題となるが，ミオパチーでは筋原性酵素上昇がみられないことが特徴である。対処法としては，ステロイド減量と適度な運動を行う。

## 精神障害

### 1. 種類と特徴

ステロイドによる精神障害は，不眠，不安，躁・うつ状態，など多彩である。頻度が多いのはうつ状態であり，重症例では食事摂取不良による栄養失調や自傷行為，自殺企図を認めることもある。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus：SLE)患者では，ステロイド性精神障害が約5%程度の頻度で認められるとされ，背景因子として，不安神経症の既往歴や精神症状の家族歴，低アルブミン血症，低補体血症などが指摘されている。ステロイドの種類や量との関連は明らかでないが，デキサメタゾンで起こしやすいとの報告もある。高用量ステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現する。

- ▶ 精神障害は、高用量ステロイド投与1～2ヵ月後に出現し、減量により改善する。
- ▶ ストレス、低酸素血症、NSAIDs併用は、ステロイドによる消化管障害のリスクとなるので注意しよう。

## 2. 診断

SLE患者では、原病と関連するCNSループスといわれる中枢神経症状が認められるが、ステロイドによる精神障害との鑑別が困難なことがある。意識障害のない精神障害は、ステロイド投与1～2ヵ月後に遅れて出現し、減量により改善することから、ステロイドの関与が考えられる。一方、意識障害を伴う錯乱やせん妄などの器質脳症候群は、SLE活動期にみられ、ステロイド増量前あるいは直後にみられ、しばしばステロイド増量または高用量継続により改善することから、原病によるものと考えられる。しかし、ステロイド投与が、器質脳症候群における精神症状増悪の誘因となった可能性も指摘されている。診断にあたっては、精神科専門医の診察、免疫血清学的検査、脳脊髄液検査、脳MRI検査、脳血流シンチグラフィ、脳波検査、などの所見も参考にする。

## 3. 対処法

精神障害の発現時には、必要に応じて向精神薬による治療を行いつつ、速やかにステロイドを減量する。疾患活動性を抑え、ステロイド減量を補助する目的で、免疫抑制薬併用も考慮する。

# 消化管障害

## 1. 成因と特徴

ステロイドによる消化管障害（潰瘍、出血、穿孔、閉塞）は、胃・十二指腸に多いが、小腸や大腸にもみられる。胃酸分泌亢進、粘液ムチン分泌低下による粘膜保護作用の抑制、粘膜プロスタグランジン合成抑制、肉芽形成抑制、抗炎症作用などの関与が考えられている。性別では男女に差がなく、胃では、小彎側、ついで胃角部、前庭部に多い点など通常の消化性潰瘍と異なる特徴をもつ。潰瘍面は鋭く、打ち抜き性で、潰瘍周囲の炎症細胞浸潤や線維性増殖が乏しい例が多い。自覚症状を認める例は半数以下と少なく、ステロイド開始後1～3ヵ月以内に突然に吐血・下血をきたし、はじめて診断されることも多い。

## 2. 診断、対処法

ステロイド投与前後には定期的に便潜血反応検査や上部消化管内視鏡検査を行い、早期発見に努めるとともに、プロトンポンプ阻害薬、H<sub>2</sub>拮抗薬、プロスタグランジン製剤や粘膜保護薬の併用を行う。ストレス、低酸素血症、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）併用は潰瘍発症のリスクとなるので注意する。

- ▶ ステロイド長期投与患者の副腎皮質機能は低下している。
- ▶ ステロイドの急激な減量、中止は副腎クリーゼによる離脱症候群をおこすので注意しよう。

## 副腎不全・離脱症候群

ステロイド療法は、視床下部、下垂体および副腎系に抑制的に働く。長期投与により、副腎は萎縮をきたし、その結果、副腎皮質機能は低下する。ステロイドの急激な減量・中止は副腎クリーゼによる離脱症候群を呈する。

### 1. 副腎機能低下とステロイドの減量・離脱

プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 換算10mg/日以上ステロイドを3年間以上投与した場合、または総投与量1,500～7,000mgの場合にはほぼ全例で視床下部、下垂体機能の抑制が起こるとされている。

急激な減量は症状の再燃、増悪など反跳現象 (リバウンド) を招くこともあり、1～2週間で10%程度を減量の目安とする漸減投与法が最も一般的に行われている。症例によりステロイド維持量は異なるが、抗炎症作用はPSL換算量5～10mg以上でもたらされることから、この量が維持量の目安となる。維持量投与は、副腎皮質からの糖質コルチコイド分泌低下の代償と下垂体抑制からの回復をもたらす。維持量から完全離脱までは、慎重に少量ずつ時間をかけて減量を進める。下垂体機能の回復は副腎機能の回復に先行し、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌が早くみられ、遅れてヒドロコルチゾン分泌が認められる。下垂体および副腎機能の回復までには1年以上を要する。副腎皮質予備能を調べる目的で、ACTH刺激試験を行うこともある。

### 2. ステロイド補充療法(ステロイドカバー)

外科手術は、生体にとって大きな侵襲であり、ステロイド服用中で副腎機能低下が推定される患者の周術期には、ステロイド補充療法を行う。詳細はp66「ステロイド使用中の患者が手術を受けるときの注意点」参照。

### 3. 離脱症候群

長期のステロイド療法中の患者が、ステロイドを急に中止、あるいは事故、急性合併症などでコルチゾール需要が増大した際に、副腎クリーゼにより本症候群を発症する。本症候群では、全身倦怠感、脱力感、食思不振、悪心、嘔吐、下痢、不穏、頭痛、筋痛、関節痛を呈し、ショックや意識障害などから死の転帰をとることもある。本症候群が疑われた際には、速やかにステロイドの大量静注を行う。

## ●新人研修医へひとこと●

ステロイドにより病気を治しても、患者さんが副作用のために苦しむようでは臨床医として失格です。両刃の剣であるステロイドを十分に使いこなせるようになってください。

*Further Reading*

- ① 実地医家のためのステロイドの上手な使い方，川合眞一編，永井書店，2004
- ☞ 基礎的な内容から最新の情報までを含んだ内容を専門家がわかりやく解説し，臨床現場において大いに役立つ書籍です。

## ■著者プロフィール

諏訪 昭・Suwa Akira



1984年，山形大学卒業。慶應義塾大学内科で研修を行い，水戸赤十字病院，Yale大学，Georgia医科大学，都立大塚病院，慶應義塾大学内科を経て，現在は東海大学内科学系に勤務。趣味はガーデニングと旅行。膠原病。リウマチ性疾患の多くは難病とされ，診断や治療法の開発から病因追究などの基礎研究まで多くの課題があります。多くの人がこの領域を専門としてくれることを歓迎します。