

このたび、『スタートアップ！ステロイド』が出版の運びとなりました。
本書は、中部ろうさい病院リウマチ膠原病科部長・滝澤直歩医師を中心に、当科が実地臨床の現場で積み重ねてきた経験と知見をもとに編まれたものです。

ステロイドという薬剤は、的確に用いれば時に劇的な治療効果をもたらす一方で、使用を誤れば深刻な転帰を招きうることから、「諸刃の剣」と称されることもあります。

本書は、そのような強力な薬剤と向き合ううえでの実践的な判断のあり方を、研修医や総合診療医の皆さまに向けて、わかりやすく、かつ誠実に伝えることを目指した貴重な一冊であります。

私たち中部ろうさい病院では、長年にわたり腎臓内科および感染症診療を基盤に、地域の内科医療を担ってまいりました。

しかし約三十年前、地域におけるリウマチ・膠原病診療へのアクセスが極めて限られているという現実を前に、「そこに患者がいる限り、医師として応えるべき責任がある」との信念に立ち、診療領域を拡大し、本分野への挑戦を始めました。

当初、私たちのリウマチ・膠原病診療は、まさに初心者としての出発でした。

それでもなお私たちは、「患者さんの訴えに耳を傾け、可能な限り応える努力を惜しまないこと」「診療における透明性を保ち、常に誤謬の可能性を自覚し続けること」こそが、臨床に携わる者の責務であると信じ、日々の実践に励んでまいりました。

自らの未熟さを直視しつつ、できることとできないことを正確に認識し、そのうえで誤りを見つけては修正し、学び続ける。そのような姿勢が私たちの礎となっております。

幸運にも、米国で研鑽を積まれた高名な師匠方と出会う機会に恵まれました。その厳しくも温かいご指導のもと、診療の姿勢・内容の両面において多くを学び、今日に至るまで私たちの成長を導いてくださいましたことは、筆舌に尽くしがたい喜びであり、感謝に堪えません。

1948年、関節リウマチの重症患者に初めてコルチゾンが投与され、数日で顕著な臨床改善を示した出来事は、ステロイド療法の歴史的幕開けとして広く知られています。

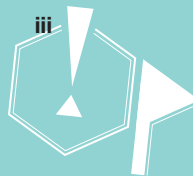
以降、ステロイドは数多くの疾患に対する中核的治療薬として用いられてきましたが、その強力な作用ゆえに、慎重な使用と深い理解が求められ続けています。

本書は、そのような薬剤と三十年にわたり向き合い続けてきた私たちの、試行錯誤と研鑽、そして成長の軌跡を一冊にまとめたものです。

尊敬する師匠方に幾度となく診療を点検いただき、自らの誤りと限界を見つめ直す営みを繰り返してきた日々の中から生まれたこの書が、現場で判断に迷う若手医師や総合診療医の方々にとって、確かな道標となることを、心より願っております。

中部ろうさい病院 副院長+臨床研修センター長+リウマチ・膠原病科+腎臓内科

藤田 芳郎



——なぜ今回改めて「ステロイドの本」を企画したか？

それは私の個人的な経験が基になっています。最初に自分でステロイドを処方したのは、リウマチ性多発筋痛症の患者さんに対してでした。ステロイドを処方した翌日には痛みが激減、笑顔でバンザイをしてくれたことを覚えています。とても印象的な、あたかも自分が若くして優秀な医者になったかと勘違いするほどの成功体験でした。しかし、その後その患者さんは、緑内障や転倒後の圧迫骨折といったステロイドの有害事象に悩まされることになりました。

その後も多くの患者さんにステロイドを投与し、その有効性を実感するとともに、頻発する有害事象についても経験してきました。そして、「ステロイドを始めるということは、同時に有害事象、そして最終的に漸減・中止にもっていく出口戦略まで考えなければいけない」ということを実感するようになりました。

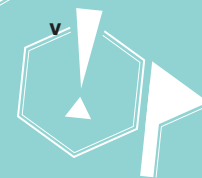
本書はステロイドを使う状況にある、主にレジデント、ジェネラリスト、開業医の先生方を対象としています。ステロイドに関する良書はこれまでもたくさん登場しており、私自身もそれらの書籍・教科書で学んできました。しかし、今回対象としている先生方に過不足なくステロイドの使い方をお伝えできる本は、まだ多くはないと思います。

本書の特徴として、ステロイドの総論・副作用対策に加え、より実践的なものにするために主に若手医師、開業医をはじめとした非専門医の先生が診療することが予想される領域に焦点を絞って、ステロイドの使い方をまとめている点が挙げられます。逆に言えば、ANCA 関連血管炎、全身性エリテマトーデス、炎症性筋疾患をはじめとした様々な免疫抑制薬や生物学的製剤の併用が必須の膠原病、専門性の高いネフローゼ症候群、血液悪性腫瘍、神経疾患、炎症性腸疾患などは本書では対象外としています。

本書は、大きく分けて、総論（ステロイドの概要、副作用について）と各論（疾患別のステロイドの使い方）で構成されています。総論では出口戦略を意識したステロイドの使い方、各副作用についての概要と対策、疾患各論では具体的な投与方法や患者さんへの説明について記載しました。

1940 年代に関節リウマチに使用されてから 70 年以上になります。皆さんにとってこの本が、いまだに重要な薬剤であり続けるステロイドと——最後にはお別れとなる宿命を見定めつつ——上手に付き合っていくための一助となれば幸いです。

中部ろうさい病院 リウマチ・膠原病科
滝澤 直歩



監修の序	藤田 芳郎	ii
まえがき	滝澤 直歩	iv
執筆者一覧		vi
略語一覧		x

1 総論 First Up!

1 ステロイドはいつ使うのか?	滝澤 直歩	002
2 ステロイドはどのように効くか?	滝澤 直歩	012
3 ステロイドの種類と使い分け	滝澤 直歩	018
4 ステロイドの出口戦略	滝澤 直歩	028

2 副作用 Manage Up!

0 ステロイドと副作用	滝澤 直歩	034
1 ステロイドと感染症	渡邊 剛史	042
2 ステロイドと骨粗鬆症・骨壊死	猪飼 浩樹+滝澤 直歩	062
3 ステロイドと糖尿病・高血糖・脂質異常症	岩崎 慶太	082
Step Up! 甲状腺機能低下症の合併時の注意点	滝澤 直歩	097
4 ステロイドと白内障・緑内障	滝澤 直歩	098
5 ステロイドと消化性潰瘍	伊東 悠貴	104
6 ステロイドと精神症状	國領 和佳	110
7 ステロイドと副腎不全	滝澤 直歩	122
Step Up! グルココルチコイド (GC) と水吸収ホルモン (ADH) の関係	滝澤 直歩	136
8 ステロイドとアスピリン不耐症	伊東 悠貴	138

3 疾患各論 Detail Up!

0 ステロイド各論	滝澤 直歩	146
1 関節炎	滝澤 直歩	148
痛風・偽痛風+ピロリン酸カルシウム二水和物 (CPPD) 結晶沈着症 + 関節リウマチ (RA) + リウマチ性多発筋痛症 (PMR)		
2 呼吸器疾患	高橋 一臣	170
気管支喘息+慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪+急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)		
3 薬疹	永瀬 宏哉	194
Stevens-Johnson 症候群 (SJS) + 中毒性表皮壊死 (TEN) + 薬剤性過敏症候群 (DIHS) + 血清病様反応 (SSLR)		
4 感染症	山本 真理	206
髄膜炎+ニューモシスチス肺炎 (PCP) + 重症肺炎 + 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)		
5 敗血症性ショック	永瀬 芙美香	222
Step Up! アナフィラキシーのステロイド	永瀬 宏哉	231
6 腎疾患	村井 由香里	232
急性間質性腎炎 (AIN) + ネフローゼ症候群 + IgA 腎症		
Step Up! 抗菌薬アレルギーの対応	村井 由香里	260
Step Up! 腎生検なしで診断できる!? 抗 PLA2R 抗体について	村井 由香里	262
7 緩和ケア	高橋 一臣	264
8 ステロイド外用薬	前久保 理恵	276
Step Up! 妊娠・授乳中のステロイド	滝澤 直歩	290
Step Up! 小児・高齢者のステロイド	滝澤 直歩	294

▶ 附録 Appx

ステロイド治療の疾患別一覧表	300
索引	306

ステロイドはいつ使うのか?

How should we think about the application of steroids?

Upshot

- 1 ステロイドは、急いでいる状況で、効果が期待できるのであればさっさと使う。
- 2 数日以内の高用量ステロイド (PSL 1 mg/kg 程度) に害はほとんどない。
- 3 ステロイド投与は、副腎不全に対する補充、非内分泌疾患 (炎症疾患、免疫疾患、アレルギー) に対して行う。
- 4 ステロイドを始めるときは、どのように減らして中止するかという「出口戦略」を意識する。

1 はじめに

副腎皮質 (adrenal cortex) では、主に 3 つのステロイドが産生されています。①グルココルチコイド (糖質コルチコイド | GC)、②ミネラルコルチコイド (鉱質コルチコイド | MC)、③副腎アンドロゲンです。

これらステロイドはコレステロールを原料として作られるホルモンです。また、GC と MC を合わせて「コルチコステロイド (副腎皮質ホルモン)」と呼びます。臨床で「ステロイド」と言う場合、多くは GC を指しますが、混同されやすいので注意が必要です。別項で改めて述べますが、GC と MC はそれぞれ特徴的な活性を有しており、それらの活性を GC 活性、MC 活性と呼びます [p.18]。また、薬剤によって、活性の強さは異なります。

GC 活性は、抗炎症・免疫抑制作用を中心とした薬効で、ステロイド治療の「主目的、となる作用」です。一方で MC 活性は、水とナトリウムの再吸収を促進し、カリウムの排泄を促す作用、つまり、電解質と血圧の調節に関与しています。

MC 活性が強いステロイド薬 (コルチゾール、ヒドロコルチゾンなど) は、浮腫や高血圧、低カリウム血症を引き起こすリスクがあります。一方で、デキサメタゾンなど MC 活性がほとんどない薬は、強い免疫抑制が必要な場面や脳浮腫、化学療法の支持療法など、MC 活性を極力減らしたい状況で選択されます。

1-1 ステロイドのこれまで

先程述べた通り、一般的に我々が使う「ステロイド」の名称は、「合成グルココルチコイド」のことを指します。1948 年に関節リウマチ (RA) 患者へ初めて投与されると、寝たきりの状態から劇的な改善がみられ、「奇跡の薬」と称されたものがいわゆるステロイドです。この RA 患者へのステロイド投与を初めて行った Mayo Clinic の Philip S. Hench 先生は 1950 年にノーベル医学・生理学賞を受賞しています。

このように速やかな有効性を発揮したステロイドは、一躍有名になりました。ですが、その後、消化管出血や感染症といった有害事象の報告が相次ぎ、強い効果の背後には、数多くの有害事象があることが判明しました。

ステロイドは、すべての免疫担当細胞を一様に抑制し、強い抗炎症効果を発揮しますが、それは感染リスクの増加も意味します [表 1-1-1]¹⁾。また、他に、高血糖、高血圧、白内障、緑内障、骨粗鬆症、精神症状など、感染症以外の様々な副作用も増加します。

近年、ステロイド以外の様々な免疫抑制薬、生物学的製剤、分子標的治療薬が登場しています。これらの薬剤は、各々の免疫担当細胞、あるいは各々の炎症性サイトカインや補体をより特異的に抑制することで、必要十分な、「ちょうどよい免疫抑制状態」を目指すことができます。さらに、これらの各薬剤にも副作用はありますが、ステロイドのような「見境のない副作用」はありません。

細胞の種類	影響
適応（獲得）免疫細胞	
ヘルパー T 細胞 (Th 細胞)	・ Th1 細胞・Th17 細胞の分化とサイトカイン産生の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ T 細胞のシグナル伝達の減少 ・ Th2 細胞の分化およびサイトカイン産生の増加
細胞傷害性 T 細胞 (CTL)	・ サイトカイン産生の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ T 細胞シグナル伝達の減少 ・ 細胞傷害能力の減少
B 細胞	・ B 細胞受容体シグナル伝達の減少 ・ TLR7 シグナル伝達の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ BLIMP1 と IL-10 のアップレギュレーション
自然免疫細胞	
肥満細胞	・ TLR シグナル伝達の減少 ・ ヒスタミン放出の増加
マクロファージ	・ 炎症性サイトカインの減少 ・ 炎症収束促進サイトカインの増加 ・ 死細胞や病原体の貪食の増加 ・ M2 マクロファージの増加 ・ TLR シグナルの減少
好中球	・ 産生増加 ・ 血管外遊走の減少
好塩基球 または 好酸球	・ TLR シグナル伝達の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ CXCR4 の発現の増加，脾臓，骨髓，リンパへの遊走の増加

(➡へ続く)

表 1-1-1 免疫細胞に対するステロイドの効果

(Firestein, GS, et al. : Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology 12th ed. Elsevier, 2024 を基に作成)
TLR : Toll 様受容体, BLIMP : B lymphocyte-induced maturation protein, IL : インターロイキン, CXCR : ケモカイン受容体

細胞の種類	影響
適応（獲得）免疫と自然免疫を繋ぐ細胞	
ナチュラルキラー 細胞 (NK 細胞)	・ 活性化の増加
樹状細胞	・ サイトカイン産生の減少 ・ 成熟の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ 抗原提示の減少

(表 1-1-1 続き)

1-2 ステロイド使用の目的

では「ステロイドは使われなくなったか？」と言えば、もちろんそんなことはなく、日常診療では非常に多くの場面で使われています。

ステロイドが登場した当初と異なる点として、ステロイドの副作用が広く知られるようになり、予防策が浸透してきたこと、また、ステロイドは、**必要最低限の量を目指して、なるべく早く減らす、**という目標が共通認識として広がったことが挙げられます。

というわけで、我々はステロイドの使用にあたって、**効果を最大限に出して、副作用を最小限にする、**ことを意識する必要があります。忘れがちですが、もう一つ重要な点として、**たとえ高用量であっても数日間の投与であれば危険はほとんどない、**ということを意識することが挙げられます〔例えば、プレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/ 日〕。

おそらくステロイドが必要で、かつ有効だと思われる状況。では、躊躇する必要はありません。たとえ、結局、無効だった場合でも——後に不要であったとわかった場合でも——数日のステロイド投与にはほとんど悪影響はありません。「どうやら不要であった」とわかれば、数日のうちに中止すればよいだけです。

ステロイドはいつ使うのか？

First up!

2 ステロイドを使う場面

ステロイドを使用する場面は、主に「**内分泌疾患**」への対処と「**非内分泌疾患**」への対処の2つの場面に分かれます。

- ・ **内分泌疾患**：副腎不全に対する補充として使います。
- ・ **非内分泌疾患**：炎症疾患，免疫疾患，アレルギー疾患に対して使います。

2-1 内分泌疾患のステロイド

副腎不全は、視床下部からの**副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）分泌低下**，下垂体からの**副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下**，**原発性副腎皮質機能低下**に大別されます。

視床下部，下垂体が問題の場合には、「**続発性副腎不全**」と呼びます。この場合は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系は保たれているため、RAA系により制御されるMCへの影響は少なく、重度の電解質異常は生じづらいとされます。

一方、結核をはじめとした感染症や悪性腫瘍の転移、出血などによる原発性副腎機能低下（つまり原発性副腎不全）では、GC、MCがともに抑制されます【図 1-1-1】³⁾。

本書でも後述しますが、敗血症性ショックで使用するステロイドは、主に相対的副腎不全に対する治療の意味合いで使用されています⁴⁾ [p.222]。

2-2 非内分泌疾患のステロイド

次に非内分泌性疾患について考えていきます。こちらは主に**過剰な炎症を抑えたい**、**異常な免疫を抑えたい（自己免疫疾患）**、**過剰なアレルギー反応を抑えたい**、**好酸球を減らしたい**、という状況で用いられます。

- ・ 客観的な治療効果が文献上確認されている症状や診断に対してのみ使用する
- ・ より特異的な治療法が不十分、無効、あるいは禁忌である場合に限り使用する
- ・ 患者にとって利益を最大化し、リスクを最小化するような製剤、投与経路、用量を選択する
- ・ GCに対する反応は、特定の治療目標に関連する客観的な基準でモニタリングする
- ・ 望ましい効果を得るのに必要な期間は投与を継続するが、それ以上は延長しない
- ・ 最大限の治療効果が得られた場合、合併症が生じた場合、または期待される時点で目的とする効果が得られない場合には、中止する
- ・ GCに関連する副作用についてモニタリングを行う

表 1-1-2 ステロイド開始にあたっての基準

(Furst DE, et al. : Overview of the pharmacologic use of glucocorticoids. UpToDate, 2024 を基に作成)

GC：グルココルチコイド

1-3 ステロイド使用の判断基準

一方で、**緊急性が低い状況でのステロイド投与は、より慎重になるべきです**。本当にその疾患・病態にステロイドが有効であるのか（エビデンスはあるか）、適切な投与量、治療効果をどのように評価するか、その指標はどうか、を慎重に検討したうえで開始する必要があります。数日で終わらないステロイド投与は、必ず副作用を伴うからです。

表 1-1-2²⁾ に長期投与が予想される状況でのステロイド投与開始の基準を示します。

治療効果の指標には、**自覚症状ではなく客観的基準を必ず用います**。どのような治療にもプラセボ効果があるからというだけでなく、ステロイドは気分の高揚（さらには不眠も）をきたすので、主観的な改善はあまりあてにしてはいけません。

喘息患者の呼吸機能、ループス腎炎の尿蛋白や腎機能、筋炎患者のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）やアルドラーゼ、自己免疫性肝炎患者のトランスアミナーゼといった客観的かつ定量化可能なエンドポイントをもって、ステロイドが期待される効果を発揮しているかどうかを判断すべきです。

ステロイドの種類と使い分け

◆ Using steroids properly, making sense of that types

Upshot

- 1 ヒドロコルチゾンを基本として、グルココルチコイド (GC) 活性を強く、ミネラルコルチコイド (MC) 活性を少なくする方向に開発が進んだ。
- 2 GC 活性, MC 活性, 非ゲノム作用 (non-genomic effect) の有無, 作用時間を考えて使い分ける。
- 3 内服が基本だが, 必要に応じて, 静脈注射を, また特殊な状況では筋肉注射も考慮する。
- 4 相互作用に注意が必要な薬剤 (特にリファンピシン) がある。

1 ステロイドの種類

「1 ステロイドはいつ使うのか？」の項で述べた通り, 今日, 治療薬として用いられる合成ステロイドの始まりは, 1948 年に関節リウマチ (RA) 患者に使用された「compound E」 (後にコルチゾンと命名) という物質に遡ります。これを参考にコルチゾール (ヒドロコルチゾン) が合成されると, 抗炎症効果, 免疫抑制効果をより強化し, ミネラルコルチコイド (MC) 活性を少なくしたステロイド〔合成グルココルチコイド (合成 GC)〕がさらに開発されていきます。

初期のステロイド治療では, 抗炎症作用 (GC 活性) とともに, MC 活性による副作用 (高血圧・浮腫・低カリウム血症など) もよくみられたと考えられます。そこで, 临床上, 抗炎症作用 (GC 活性) は欲しいが, MC 活性による副作用は避けたいというニーズが出てきたことで, プレドニゾロン (PSL), メチルプレドニゾロン (mPSL), デキサメタゾンといった「次世代の合成ステロイド」の開発に繋がったというわけです。

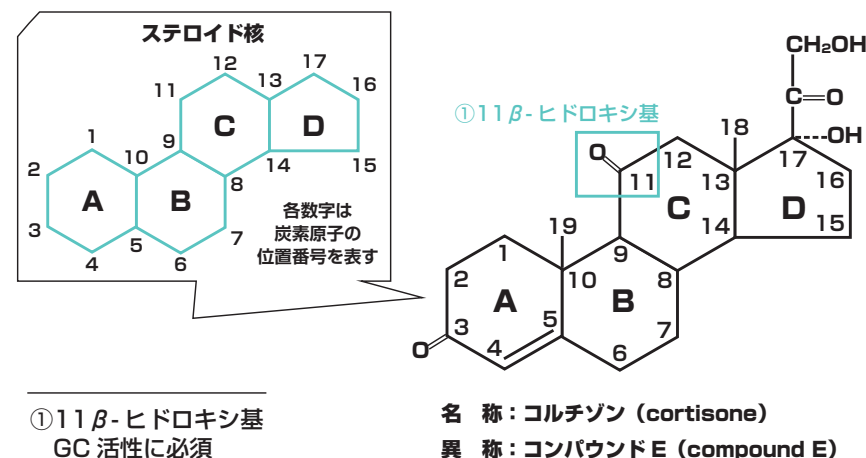


図 1-3-1 グルココルチコイド (GC) の構造①

(Hochberg MC, et al., eds.: Rheumatology, 8th ed. Elsevier, 2022 を基に作成)

1-1 ステロイドの化学構造

図 1-3-1 ~ 1-3-3¹⁾ に GC の化学構造を示します。

GC を含むすべてのステロイドホルモンは, 「**ステロイド核** (ステラン骨格)」、=炭素で構成された 4 つの環 (A ~ D 環) をもちます。この骨格をベースに, 官能基の位置や種類の違いで GC 活性や MC 活性が変化します。

以下では, GC 活性や MC 活性に影響を与える代表的な構造的特徴を紹介します。

▶①11 β -ヒドロキシ基 (11 β -OH)

11 β -ヒドロキシ基 (11 β -OH) の存在は **GC 活性に必須**です。コルチゾール (ヒドロコルチゾン) や PSL などの活性型 GC にはこの基が存在します。一方, コルチゾンやプレドニゾンにはこの基がなく, 体内 (主に肝臓) の 11 β -HSD1 酵素によって 11 β -OH 型に変換してから活性を示します。したがって, これらはプロドラッグとされます。

ステロイドはいつ使うのか?

How should we think about the application of steroids?

Upshot

- 1 ステロイドは、急いでいる状況で、効果が期待できるのであればさっさと使う。
- 2 数日以内の高用量ステロイド (PSL 1 mg/kg 程度) に害はほとんどない。
- 3 ステロイド投与は、副腎不全に対する補充、非内分泌疾患 (炎症疾患、免疫疾患、アレルギー) に対して行う。
- 4 ステロイドを始めるときは、どのように減らして中止するかという「出口戦略」を意識する。

1 はじめに

副腎皮質 (adrenal cortex) では、主に 3 つのステロイドが産生されています。①グルココルチコイド (糖質コルチコイド | GC)、②ミネラルコルチコイド (鉱質コルチコイド | MC)、③副腎アンドロゲンです。

これらステロイドはコレステロールを原料として作られるホルモンです。また、GC と MC を合わせて「コルチコステロイド (副腎皮質ホルモン)」と呼びます。臨床で「ステロイド」と言う場合、多くは GC を指しますが、混同されやすいので注意が必要です。別項で改めて述べますが、GC と MC はそれぞれ特徴的な活性を有しており、それらの活性を GC 活性、MC 活性と呼びます [p.18]。また、薬剤によって、活性の強さは異なります。

GC 活性は、抗炎症・免疫抑制作用を中心とした薬効で、ステロイド治療の「主目的、となる作用」です。一方で MC 活性は、水とナトリウムの再吸収を促進し、カリウムの排泄を促す作用、つまり、電解質と血圧の調節に関与しています。

MC 活性が強いステロイド薬 (コルチゾール、ヒドロコルチゾンなど) は、浮腫や高血圧、低カリウム血症を引き起こすリスクがあります。一方で、デキサメタゾンなど MC 活性がほとんどない薬は、強い免疫抑制が必要な場面や脳浮腫、化学療法の支持療法など、MC 活性を極力減らしたい状況で選択されます。

1-1 ステロイドのこれまで

先程述べた通り、一般的に我々が使う「ステロイド」の名称は、「合成グルココルチコイド」のことを指します。1948 年に関節リウマチ (RA) 患者へ初めて投与されると、寝たきりの状態から劇的な改善がみられ、「奇跡の薬」と称されたものがいわゆるステロイドです。この RA 患者へのステロイド投与を初めて行った Mayo Clinic の Philip S. Hench 先生は 1950 年にノーベル医学・生理学賞を受賞しています。

このように速やかな有効性を発揮したステロイドは、一躍有名になりました。ですが、その後、消化管出血や感染症といった有害事象の報告が相次ぎ、強い効果の背後には、数多くの有害事象があることが判明しました。

ステロイドは、すべての免疫担当細胞を一様に抑制し、強い抗炎症効果を発揮しますが、それは感染リスクの増加も意味します [表 1-1-1]¹⁾。また、他に、高血糖、高血圧、白内障、緑内障、骨粗鬆症、精神症状など、感染症以外の様々な副作用も増加します。

近年、ステロイド以外の様々な免疫抑制薬、生物学的製剤、分子標的治療薬が登場しています。これらの薬剤は、各々の免疫担当細胞、あるいは各々の炎症性サイトカインや補体をより特異的に抑制することで、必要十分な、「ちょうどよい免疫抑制状態」を目指すことができます。さらに、これらの各薬剤にも副作用はありますが、ステロイドのような「見境のない副作用」はありません。

細胞の種類	影響
適応（獲得）免疫細胞	
ヘルパー T 細胞 (Th 細胞)	・ Th1 細胞・Th17 細胞の分化とサイトカイン産生の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ T 細胞のシグナル伝達の減少 ・ Th2 細胞の分化およびサイトカイン産生の増加
細胞傷害性 T 細胞 (CTL)	・ サイトカイン産生の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ T 細胞シグナル伝達の減少 ・ 細胞傷害能力の減少
B 細胞	・ B 細胞受容体シグナル伝達の減少 ・ TLR7 シグナル伝達の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ BLIMP1 と IL-10 のアップレギュレーション
自然免疫細胞	
肥満細胞	・ TLR シグナル伝達の減少 ・ ヒスタミン放出の増加
マクロファージ	・ 炎症性サイトカインの減少 ・ 炎症収束促進サイトカインの増加 ・ 死細胞や病原体の貪食の増加 ・ M2 マクロファージの増加 ・ TLR シグナルの減少
好中球	・ 産生増加 ・ 血管外遊走の減少
好塩基球 または 好酸球	・ TLR シグナル伝達の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ CXCR4 の発現の増加，脾臓，骨髓，リンパへの遊走の増加

(➡へ続く)

表 1-1-1 免疫細胞に対するステロイドの効果

(Firestein, GS, et al. : Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology 12th ed. Elsevier, 2024 を基に作成)

TLR : Toll 様受容体, BLIMP : B lymphocyte-induced maturation protein, IL : インターロイキン, CXCR : ケモカイン受容体

細胞の種類	影響
適応（獲得）免疫と自然免疫を繋ぐ細胞	
ナチュラルキラー 細胞 (NK 細胞)	・ 活性化の増加
樹状細胞	・ サイトカイン産生の減少 ・ 成熟の減少 ・ アポトーシスの増加 ・ 抗原提示の減少

(表 1-1-1 続き)

1-2 ステロイド使用の目的

では「ステロイドは使われなくなったか？」と言えば、もちろんそんなことはなく、日常診療では非常に多くの場面で使われています。

ステロイドが登場した当初と異なる点として、ステロイドの副作用が広く知られるようになり、予防策が浸透してきたこと、また、ステロイドは、**必要最低限の量を目指して、なるべく早く減らす、**という目標が共通認識として広がったことが挙げられます。

というわけで、我々はステロイドの使用にあたって、**効果を最大限に出して、副作用を最小限にする、**ことを意識する必要があります。忘れがちですが、もう一つ重要な点として、**たとえ高用量であっても数日間の投与であれば危険はほとんどない、**ということを意識することが挙げられます〔例えば、プレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/ 日〕。

おそらくステロイドが必要で、かつ有効だと思われる状況。では、躊躇する必要はありません。たとえ、結局、無効だった場合でも——後に不要であったとわかった場合でも——数日のステロイド投与にはほとんど悪影響はありません。「どうやら不要であった」とわかれば、数日のうちに中止すればよいだけです。

ステロイドはいつ使うのか？

First up!

2 ステロイドを使う場面

ステロイドを使用する場面は、主に「**内分泌疾患**」への対処と「**非内分泌疾患**」への対処の2つの場面に分かれます。

- ・ **内分泌疾患**：副腎不全に対する補充として使います。
- ・ **非内分泌疾患**：炎症疾患，免疫疾患，アレルギー疾患に対して使います。

2-1 内分泌疾患のステロイド

副腎不全は、視床下部からの**副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）分泌低下**，下垂体からの**副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下**，**原発性副腎皮質機能低下**に大別されます。

視床下部，下垂体が問題の場合には、「**続発性副腎不全**」と呼びます。この場合は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系は保たれているため、RAA系により制御されるMCへの影響は少なく、重度の電解質異常は生じづらいとされます。

一方、結核をはじめとした感染症や悪性腫瘍の転移、出血などによる原発性副腎機能低下（つまり原発性副腎不全）では、GC、MCがともに抑制されます【図 1-1-1】³⁾。

本書でも後述しますが、敗血症性ショックで使用するステロイドは、主に相対的副腎不全に対する治療の意味合いで使用されています⁴⁾ [p.222]。

2-2 非内分泌疾患のステロイド

次に非内分泌性疾患について考えていきます。こちらは主に**過剰な炎症を抑えたい**、**異常な免疫を抑えたい（自己免疫疾患）**、**過剰なアレルギー反応を抑えたい**、**好酸球を減らしたい**、という状況で用いられます。

- ・ 客観的な治療効果が文献上確認されている症状や診断に対してのみ使用する
- ・ より特異的な治療法が不十分、無効、あるいは禁忌である場合に限り使用する
- ・ 患者にとって利益を最大化し、リスクを最小化するような製剤、投与経路、用量を選択する
- ・ GCに対する反応は、特定の治療目標に関連する客観的な基準でモニタリングする
- ・ 望ましい効果を得るのに必要な期間は投与を継続するが、それ以上は延長しない
- ・ 最大限の治療効果が得られた場合、合併症が生じた場合、または期待される時点で目的とする効果が得られない場合には、中止する
- ・ GCに関連する副作用についてモニタリングを行う

表 1-1-2 ステロイド開始にあたっての基準

(Furst DE, et al. : Overview of the pharmacologic use of glucocorticoids. UpToDate, 2024 を基に作成)

GC：グルココルチコイド

1-3 ステロイド使用の判断基準

一方で、**緊急性が低い状況でのステロイド投与は、より慎重になるべき**です。本当にその疾患・病態にステロイドが有効であるのか（エビデンスはあるか）、適切な投与量、治療効果をどのように評価するか、その指標はどうか、を慎重に検討したうえで開始する必要があります。数日で終わらないステロイド投与は、必ず副作用を伴うからです。

表 1-1-2²⁾ に長期投与が予想される状況でのステロイド投与開始の基準を示します。

治療効果の指標には、**自覚症状ではなく客観的基準を必ず用います**。どのような治療にもプラセボ効果があるからというだけでなく、ステロイドは気分の高揚（さらには不眠も）をきたすので、主観的な改善はあまりあてに はいけません。

喘息患者の呼吸機能、ループス腎炎の尿蛋白や腎機能、筋炎患者のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）やアルドラーゼ、自己免疫性肝炎患者のトランスアミナーゼといった客観的かつ定量化可能なエンドポイントをもって、ステロイドが期待される効果を発揮しているかどうかを判断すべきです。

ステロイドの種類と使い分け

◆ Using steroids properly, making sense of that types

Upshot

- 1 ヒドロコルチゾンを基本として、グルココルチコイド (GC) 活性を強く、ミネラルコルチコイド (MC) 活性を少なくする方向に開発が進んだ。
- 2 GC 活性, MC 活性, 非ゲノム作用 (non-genomic effect) の有無, 作用時間を考えて使い分ける。
- 3 内服が基本だが, 必要に応じて, 静脈注射を, また特殊な状況では筋肉注射も考慮する。
- 4 相互作用に注意が必要な薬剤 (特にリファンピシン) がある。

1 ステロイドの種類

「1 ステロイドはいつ使うのか？」の項で述べた通り, 今日, 治療薬として用いられる合成ステロイドの始まりは, 1948 年に関節リウマチ (RA) 患者に使用された「compound E」 (後にコルチゾンと命名) という物質に遡ります。これを参考にコルチゾール (ヒドロコルチゾン) が合成されると, 抗炎症効果, 免疫抑制効果をより強化し, ミネラルコルチコイド (MC) 活性を少なくしたステロイド〔合成グルココルチコイド (合成 GC)〕がさらに開発されていきます。

初期のステロイド治療では, 抗炎症作用 (GC 活性) とともに, MC 活性による副作用 (高血圧・浮腫・低カリウム血症など) もよくみられたと考えられます。そこで, 临床上, 抗炎症作用 (GC 活性) は欲しいが, MC 活性による副作用は避けたいというニーズが出てきたことで, プレドニゾロン (PSL), メチルプレドニゾロン (mPSL), デキサメタゾンといった「次世代の合成ステロイド」の開発に繋がったというわけです。

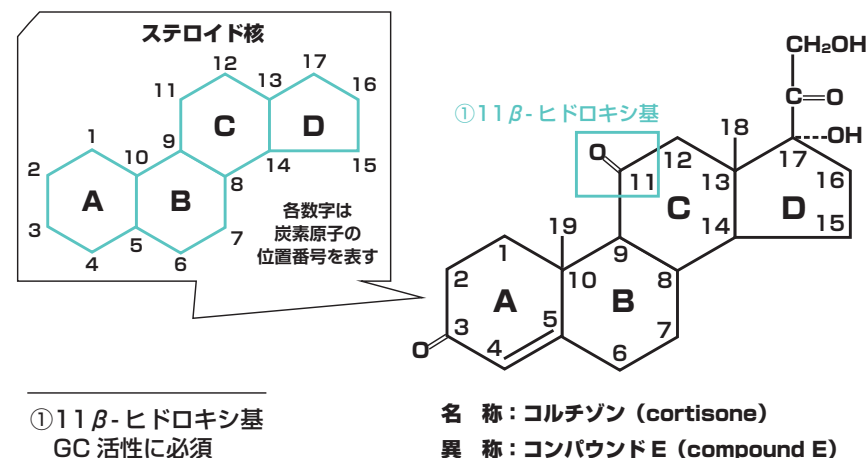


図 1-3-1 グルココルチコイド (GC) の構造①

(Hochberg MC, et al., eds.: Rheumatology, 8th ed. Elsevier, 2022 を基に作成)

1-1 ステロイドの化学構造

図 1-3-1 ~ 1-3-3¹⁾ に GC の化学構造を示します。

GC を含むすべてのステロイドホルモンは, 「**ステロイド核** (ステラン骨格)」、=炭素で構成された 4 つの環 (A ~ D 環) をもちます。この骨格をベースに, 官能基の位置や種類の違いで GC 活性や MC 活性が変化します。

以下では, GC 活性や MC 活性に影響を与える代表的な構造的特徴を紹介します。

▶①11 β -ヒドロキシ基 (11 β -OH)

11 β -ヒドロキシ基 (11 β -OH) の存在は **GC 活性に必須**です。コルチゾール (ヒドロコルチゾン) や PSL などの活性型 GC にはこの基が存在します。一方, コルチゾンやプレドニゾンにはこの基がなく, 体内 (主に肝臓) の 11 β -HSD1 酵素によって 11 β -OH 型に変換してから活性を示します。したがって, これらはプロドラッグとされます。

ステロイドと副作用

Side effects: an introduction

Upshot

- 1 副作用は、投与量、投与回数、投与期間、によって異なる。
- 2 副作用は、投与開始からの時系列、によって発現しやすいものが異なる。
- 3 副作用の予防・対策のために、開始時のスクリーニングを全例で検討する。

1 はじめに

ステロイドの副作用は、軽度の不眠や血糖上昇を含め、特に長期使用ではほぼ必発です。表 2-0-1¹⁾ に組織・臓器ごとの副作用の一覧を示します。

副作用を生じさせないためには、もちろん、可能な限り少量・短期間の使用に留めることが基本です。しかし、なかには早期発見で対応可能なものや、予防法が確立されているものもあるため、この章ではそうした副作用への対応について中心に述べます。

▶ 投与回数

ステロイドの副作用は、投与量が多いほど顕著になるのは明らかですが、投与回数にも注意が必要です。一般にステロイドは分割投与の方が抗炎症効果などの有効性は高まりますが、一方で、満月様顔貌（ムーンフェイス）や副腎不全などの有害事象が増加することが知られています。

したがって、同じ量であっても、1日3回の分割投与よりも、1日1回（朝など）の単回投与の方が望ましく、さらに言えば、連日投与よりも隔日投与の方が副作用は少ないとされています。

組織・臓器	副作用
副腎	副腎萎縮, Cushing 症候群
心血管系	脂質異常症, 高血圧, 血栓症, 血管炎
中枢神経系	行動, 認知, 記憶, 気分の変化 (例: グルココルチコイド誘発性精神病), 脳萎縮
消化管	消化管出血, 膵炎, 消化性潰瘍
免疫系	広範な免疫抑制, 潜在ウイルスの活性化
皮膚	萎縮, 創傷治癒遅延, 紅斑, 多毛, 口囲皮膚炎, 点状出血, グルココルチコイド誘発性痤瘡 (にきび), 赤色線状皮膚萎縮, 毛細血管拡張
筋骨格系	骨壊死, 筋萎縮, 骨粗鬆症, 骨の長軸方向への成長の抑制
眼	白内障, 緑内障
腎臓	ナトリウム貯留とカリウム排泄の増加
生殖系	思春期遅延, 胎児発育遅延, 性腺機能低下

表 2-0-1 高用量または長期グルココルチコイド (GC) 療法による臓器特異的な副作用

(Rhen T, et al.: Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353: 1711-1723 を基に作成)

▶ 内因性ステロイドの日内変動と副作用

私たちの身体では、副腎皮質から内因性ステロイドであるコルチゾールが分泌されていますが、コルチゾールの分泌にははっきりとした日内変動（サーカディアンリズム）があります。図 2-0-1²⁾ にサーカディアンリズムの特徴を示します。

通常、朝早く（4～6 時頃）から分泌が急速に増加し、起床する頃（8 時頃）にピークを迎えます。その後、日中にかけて徐々に低下し、夜間（特に 0 時～深夜）には最も低い値になります。

ステロイドを投与する場合も、できるだけ身体のリズムに合わせて、朝にまとめて投与すると、内因性リズムを乱しにくいとされています。逆に言うと、分割投与などで昼以降に内服すると、不眠といった副作用が出やすくなります。

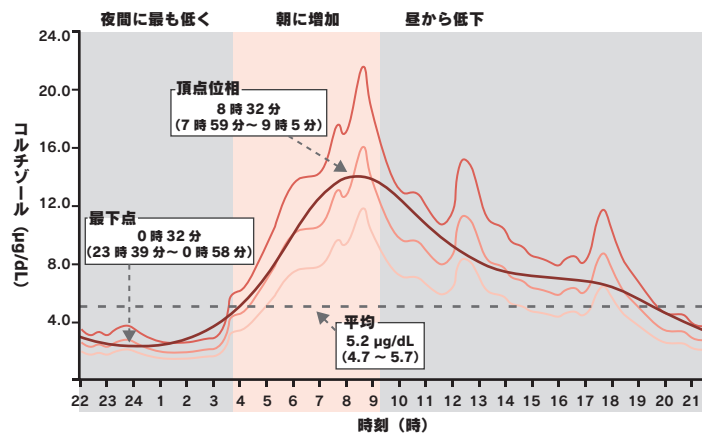


図 2-0-1 コルチゾールの日内変動

(Arshad MF, et al. : Current and future treatment options for adrenal insufficiency. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021 ; 28 : 303-311 を基に作成)

▶ 投与期間と累積投与量

投与期間もまた重要です。たとえ低用量であっても、長期投与となれば、副作用の頻度は増加します。累積投与量も、副作用のリスク増加に関与します³⁾。

ステロイドの累積投与量と副作用についての報告は様々ありますが、巨細胞性動脈炎（GCA）患者に対する累積ステロイド量と副作用をみた研究では、**プレドニゾロン（PSL）9 g を超えると有意に心血管系イベント、骨粗鬆症性骨折、白内障、体重増加、感染症が増えることが報告されています【表 2-0-2】**⁴⁾。また、関節リウマチ（RA）患者さんに対する累積ステロイド量と副作用をみた別の研究でも、**累積投与量が PSL 9 g を超えると全死亡・心血管系イベントによる死亡、いずれも増加する傾向が報告されており、これらの結果から「累積 PSL 9 g、」**が一つの指標となると考えます⁵⁾。

累積 GC 投与量	心血管系 イベント	骨粗鬆症 性骨折	白内障 の発症	体重増加	感染症
9 g 未満	40%	5%	11%	42%	52%
9 g 超	61%	22%	26%	59%	73%

表 2-0-2 グルココルチコイド（GC | PSL 換算）の累積投与量と有害事象

(Castan P, et al. : Impact of Glucocorticoid Cumulative Doses in a Real-Life Cohort of Patients Affected by Giant Cell Arteritis. J Clin Med 2022 ; 11 : 1034 を基に作成)

▶ 累積プレドニゾロン（PSL）9 g の考え方

「累積 PSL 9 g、」がどの程度の量かという点、**PSL 5 mg/日**で投与すると**5年間で累積 9.125 g**となります。いかがでしょうか？ 思ったよりすぐ 9 g に達してしまうと思いませんか？

確かに 1 日あたり PSL 5 mg はそう多くない用量という印象はあるかもしれませんが、「累積投与量、」という視点を入れることで、いかにステロイドを減らす努力が必要か実感できると思います。

▶ ステロイドの種類

次に、投与するステロイドの種類について考えます。「1-3 ステロイドの種類と使い分け」^[p.18]でも説明したとおり、種類を検討する際には、ミネラルコルチコイド（MC）活性の強さ、グルココルチコイド（GC）活性に対する比率、作用時間、非ゲノム作用などを考慮します【表 2-0-3】⁶⁾。これらの要素のうち、**副作用の観点からは「MC 活性の有無、と「作用時間、」の 2 点が特に重要です。**

MC 活性が強いステロイドは、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高血圧、浮腫などの副作用を引き起こします。また、長時間型ステロイドでは、副腎不全への注意が必要です。

したがって、副作用の観点からは**MC 活性が相対的に低く、かつ短時間型のステロイドが望ましく、プレドニゾロン（PSL）やメチルプレドニゾロン（mPSL）が頻用される理由の一つでもあります。**

ステロイドと精神症状

Side effect: psychiatric symptoms

Upshot

- 1 ステロイド投与後、睡眠障害、気分障害（多幸感、躁病、うつ病など）、精神病、記憶障害、せん妄など多彩な症状が起こりうる。
- 2 ステロイド減量や中止で改善することが多い。
- 3 自殺リスクが上昇する副作用であり、ステロイド誘発性精神障害（CIPD）リスクがあると思われる患者には特に本人・家族によく説明を行う。
- 4 神経内科・精神科医と連携し対応する。

1 はじめに

ステロイドの投与を受けると、睡眠障害、気分障害（多幸感、躁病、うつ病など）、精神病、記憶障害、せん妄など多彩な症状が起こります¹⁾。

従来は「ステロイド精神病（steroid psychosis）」とされていましたが、**現在は精神病以外の多幸感などの症状も含めて、「ステロイド誘発性精神障害（corticosteroid-induced psychiatric disorder：CIPD）」と呼ばれる**ようになりました。

ステロイドは、精神的・身体的ストレスなどにより、視床下部－下垂体－副腎系（HPA axis）を介して副腎皮質からの産生量が調整されます²⁾。脳内では海馬などに多くみられるミネラルコルチコイド（MC）受容体や、脳内に広く分泌しているグルコルチコイド（GC）受容体に結合することで、セロトニン、ドパミンなどの様々な神経伝達調整を経て気分や感情に影響を及ぼし、他にも学習や記憶、空腹感、睡眠覚醒サイクルの調整など様々な機能維持に関係しています³⁾。

クッシング症候群による内因性高コルチゾール血症患者では、約 50

～80%が大うつ病の DSM-IV 基準を満たしており、精神症状は血中コルチゾールレベルと相関することが知られています^{4,5)}。

なぜステロイド投与中に CIPD を発症するのか、明確な機序はわかっていませんが、ステロイド投与により脳脊髄液中のノルアドレナリンやβエンドルフィン濃度の低下、グルタミン酸放出増加による神経毒性、扁桃体における神経細胞死、海馬萎縮など、様々な変化が脳内で起こることが報告されています^{3,6)}。

2 発症時期・発症率・症状

CIPD の多くはステロイド開始から 5～11.5 日と比較的早期に発症します⁷⁾。89%は 6 週間以内に、62%は 2 週間以内に、39%は開始後 1 週間以内に発症するとされています³⁾。

経口投与や静脈内投与に限らず、関節注射、硬膜外注射、筋肉注射、局所注射など様々な投与経路によって CIPD が誘発されることが報告されています³⁾。

2-1 ステロイド誘発性精神障害（CIPD）発症リスク因子

低用量ステロイドによる CIPD の報告もみられますが、特に、高用量でのステロイド投与が CIPD 発症リスクとして報告されています⁵⁾【表 2-6-11】。

高用量ステロイドが CIPD のリスクになるため、ステロイドの血中濃度上昇作用がある薬剤を併用する場合にも注意が必要です。

2-2 ステロイド誘発性精神障害（CIPD）として起こりうる症状

イギリスの一般診療患者 37 万 2,696 人を対象とした研究では、ステロイド投与を受けた患者におけるステロイド非投与の同様の疾患をもつ患者と比較した各精神症状のハザード比（HR）は、躁病 4.35 倍、せん妄・錯乱・意識障害 5.14 倍、うつ病 1.83 倍、パニック障害 1.45 倍、自殺／自殺企図は 6.89 倍でした⁴⁾。

ステロイドとアスピリン不耐症

◆ Side effect: aspirin intolerance

Upshot

- 1 「アスピリン不耐症」は、アスピリンのもつシクロオキシゲナーゼ 1 (COX-1) 阻害作用に誘発される非免疫学的機序による過敏症 (不耐症) のことであり、アレルギー反応とは異なる。
- 2 近年は NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) と呼ばれることが多い。
- 3 日本においては、N-ERD 患者に対するリン酸エステル型ステロイドの急速静注は禁忌と考えられている。
- 4 コハク酸エステル型ステロイドも添加物による過敏症状の懸念があり、N-ERD の患者さんにステロイドを使用しなければならない状況では、可能な限り、内服ステロイドを使用するのが無難。

1 はじめに

慣用的に「アスピリン不耐症」「アスピリン喘息」などの言葉がよく用いられていますが、いずれもシクロオキシゲナーゼ 1 (COX-1) 阻害作用を有する非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) によって、非アレルギー性の過敏症 (不耐症) を起こすことが本態です。

アスピリンだけではなく、NSAIDs 全般で症状が誘発されるため、近年、ヨーロッパアレルギー・臨床免疫学会 (EAACI) が主体のタスクフォースで **NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)**、という用語が提唱されました¹⁾。【アスピリンなどの COX-1 阻害作用を有する NSAIDs によって上下気道症状が誘発される後天的過敏体質】と定義され、今後は世界的に統一化されていくようです。本項でも N-ERD の語を用いて記述していきます。

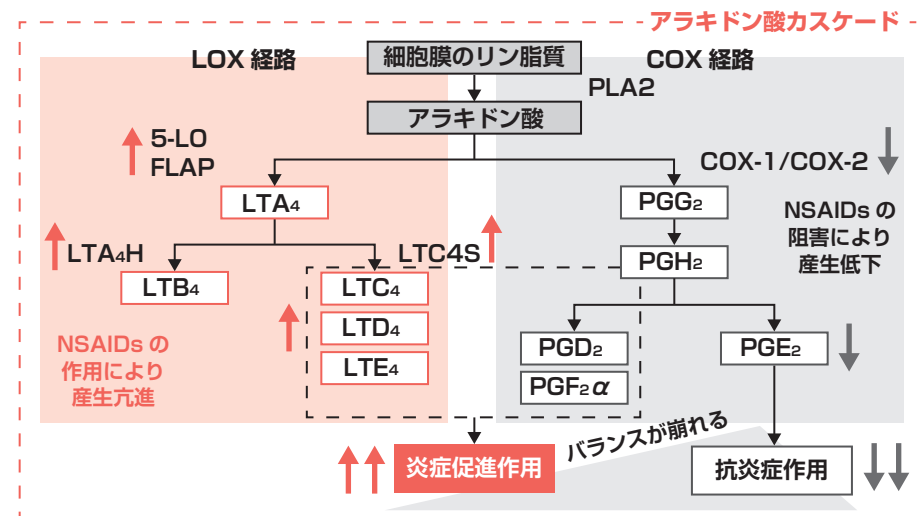


図 2-8-1 NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) におけるエイコサノイド不均衡仮説

N-ERD では、NSAIDs による COX-1/COX-2 阻害により抗炎症性プロスタグランジン (特に PGE₂) の産生が低下し、代償的にロイコトリエン産生経路 (LOX 経路) が亢進する。これにより LTC₄、LTD₄、LTE₄ などの炎症促進性ロイコトリエンが過剰に生成され、気道収縮や過敏性亢進を引き起こす。PGE₂ の抑制とロイコトリエンの増加によるバランスの崩れが病態形成に関与するとされる。

5-LO: 5-リボキシゲナーゼ, COX: シクロオキシゲナーゼ, FLAP: 5-リボキシゲナーゼ活性化蛋白質, LOX: リボキシゲナーゼ, LT: ロイコトリエン, NSAIDs: 非ステロイド抗炎症薬, PG: プロスタグランジン, PL: ホスホリパーゼ

〔谷口正実: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 日内会誌 102: 1426-1432, 2013 を基に作成〕

2 病態生理

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害して薬理作用を発揮しますが、COX にはアイソザイムが存在します。COX はいずれもプロスタグランジン (PG) を産生する作用をもちますが、COX-1 は多くの組織で恒常的に発現し生体の生理学的作用を調節している一方、COX-2 は炎症性サイトカインなどの刺激によって炎症部位のマクロファージやリンパ球などで大量に発現し、局所の過剰 PG 産生に関係するとされます²⁾ 【図 2-8-11】³⁾。

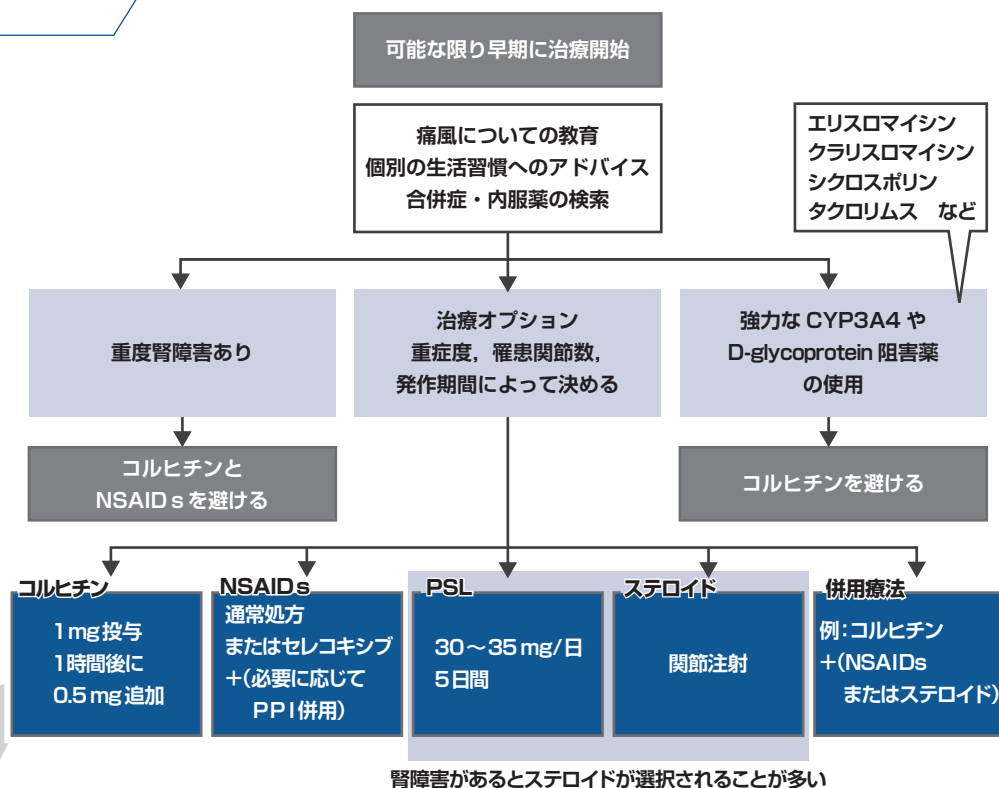


図 3-1-3 2016 年ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) 痛風発作のマネジメント

(Richette P, et al.: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017; 76: 29-42 を基に作成)
NSAIDs: 非ステロイド抗炎症薬, PSL: プレドニゾロン

▶ 痛風・偽痛風のガイドライン

痛風については、治療推奨が各学会から出されています。一方で偽痛風（急性 CPPD 結晶関節炎）は、出会う頻度が高いものの、ガイドラインなどはありません。基本的に痛風発作に準じて治療していることが多いです。

ただし、痛風発作は数日から 1 週間程度で自然に改善することが多いのに比べて、偽痛風は数週から数か月遷延する可能性があることは覚えておいてよいと思います⁴⁾。痛風よりも少し長めに治療することを考えます。

2-2 治療

痛風・偽痛風発作の治療としては、**非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)、コルヒチン、ステロイドから腎障害の有無や併用薬剤の種類によって選択します**【図 3-1-3】⁵⁾。

腎障害があると NSAIDs、コルヒチンが使いづらく、ステロイドを使用することが多いです。ステロイドを選択する場合は、プレドニゾロン (PSL) 0.5 mg/kg/ 日内服で開始し、7~10 日で減量・中止します⁶⁾。

【図 3-1-3】⁵⁾にあるように PSL 30~35 mg/ 日を 5 日間という、より短期間の推奨もあります。先述のように偽痛風は少し長引くことがあるので、2~3 週間かけて漸減・中止することもあります。

治療戦略

tactics

痛風・偽痛風に対するステロイド投与の具体的な例を示します。

投与例

①スタンダードな投与例

	薬剤	用量	服用方法	投与期間
1	PSL	30 mg	1 日 1 回	2 日間
2	PSL	20 mg	1 日 1 回	2 日間
3	PSL	10 mg	1 日 1 回	2 日間
4	PSL	5 mg	1 日 1 回	2~4 日間

②スタンダードな投与例

	薬剤	用量	服用方法	投与期間
1	PSL	35 mg	1 日 1 回	5 日間

③高齢者の偽痛風+低体重の場合など

	薬剤	用量	服用方法	投与期間
1	PSL	20 mg	1 日 1 回	5 日間
2	PSL	10 mg	1 日 1 回	5 日間
3	PSL	5 mg	1 日 1 回	5 日間
4	PSL	2.5 mg	1 日 1 回	5 日間

▶入院の場合

入院の場合、SABA のネブライザー吸入を反復し、ステロイド全身投与も継続します。本邦ではメチルプレドニゾロン（mPSL）点滴静注がよく用いられ、初回に mPSL 40～125 mg 点滴静注後、40～80 mg を 4～6 時間ごとに投与します¹⁾。ヒドロコルチゾンを用いる場合は初回に 200～500 mg 点滴静注後、100～200 mg を 4～6 時間ごとに投与します¹⁾。いずれも点滴回数が多いため、状況によっては 1 日 3 回程度の投与とします。

以前はアスピリン喘息と呼ばれたシクロオキシゲナーゼ 1（COX-1）阻害作用を有する非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）への過敏症（不耐症）は⁶⁾、喘息症状の他に鼻閉や流涙などを認めることもあるため、近年では **“aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)”**、と呼ばれます⁷⁾。また、アスピリン以外にも NSAIDs 全般が関与するため、**“NSAIDs-exacerbated respiratory disease (N-ERD)”**、と呼ばれることもあります⁸⁾。この病態に対しては、コハク酸エステル型ステロイドの使用は避けて、リン酸エステル型ステロイドを使用します。

具体的には、ベタメタゾン 4～8 mg あるいはデキサメタゾン 6.6～9.9 mg を 6 時間ごとに投与します¹⁾。ただし、これらの薬剤に含まれる保存剤（パラベンなど）や添加物でも喘息が増悪するケースがあるため、点滴は 1 時間以上かけてゆっくり滴下させます。

ステロイドは症状が緩和するまで継続しますが、通常なら数日～2 週間程度で終了できるため、ステロイドを漸減する必要はありません⁹⁾。

▶外来の場合

外来の場合、帰宅先で症状が再燃した際に吸入薬をすぐ使えるように SABA を処方します。ステロイド全身投与は再増悪や入院頻度を減らす効果があるため¹⁰⁾、投与可能な症例には PSL 0.5 mg/kg/ 日で 3～5 日間の経口投与を併用します（steroid short burst）¹⁾。

OCS はエステル化されていないため、AERD であったとしても安全に使用ができます。

治療戦略

喘息発作に対するステロイドの具体例を示します。

facts

投与例

①入院の場合

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	mPSL	40～125 mg/ 回	点滴静注	（初回投与）
2	mPSL	40～80 mg/ 回	点滴静注 4～6 時間ごと	数日～2 週間

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	ヒドロコルチゾン	200～500 mg/ 回	点滴静注	（初回投与）
2	ヒドロコルチゾン	100～200 mg/ 回	点滴静注 4～6 時間ごと	数日～2 週間

②AERD が疑われるとき

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	ベタメタゾン	4～8 mg/ 回	点滴静注 6 時間ごと	数日～2 週間

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	デキサメタゾン	6.6～9.9 mg/ 回	点滴静注 6 時間ごと	数日～2 週間

③外来の場合

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	PSL	0.5 mg/kg/ 日	経口	3～5 日間

▶解説

通常は短期間でステロイド投与は終了するため、漸減は必要ありませんが、臨床経過がよければ点滴を早めに終了して、ステロイドを減量したうえで経口投与にスイッチすることも可能です。

患者説明

line

喘息発作に対してステロイドはとても重要な治療薬です。できるだけ短い期間で症状を改善するため、ステロイドは十分な量を短期間、集中的に投与します。

ステロイド治療中は感染症の合併、消化管潰瘍、高血糖、不眠などに注意してください。

病状が改善したら投与は速やかに中止しますので、ステロイドの長期使用に伴う副作用の心配はほぼありません。

▶解説

ステロイドは短期間の投与のため、副作用のリスクはそれほど高くない点を説明して、患者さんに安心してもらえるといいでしょう。

1-7 フォローアップ

急性増悪を脱しても喘息の治療は終わりません。 長期管理薬の導入や強化を行い外来にて治療を継続します。しかし、症状が改善すると、通院を自己中断したり、アドヒアランスが低下する患者は珍しくありません。

慢性期の治療は再入院や症状による QOL 低下を防ぎ、さらには喘息死亡を回避するために重要であることを説明しましょう。 また、喫煙などの増悪リスクは避けるよう指導します。しっかり病識がもてるように患者の意識を上手く誘導することがポイントです。

なお、治療は不十分もしくは過剰にならないように 3～6 か月ごとに内容を見直し、適宜、治療のステップアップ・ステップダウンを図ります。

2 慢性閉塞性肺疾患(COPD)急性増悪のステロイド

2-1 概要

COPD 急性増悪に用いるステロイドの全身投与には、気道や全身性の炎症抑制、気道粘膜の浮腫の軽減、気管支拡張薬への反応性の亢進などの目的があります。ステロイドにより、呼吸機能（1 秒量：FEV₁）が改善して低酸素血症がより早期に是正され、病状回復までの期間が短縮されます¹¹⁻¹³。一方、安定期の COPD 治療は気管支喘息と同様に吸入薬が主ですが、ICS の位置づけより低く、LABA や LAMA ではコントロール不十分な症例への上乗せや ACO 症例に対して用います¹⁴。

2-2 疫学・病態

COPD の死亡率は世界的に高いレベルにあり、2019 年の WHO 調査では**世界全体の死因のうち、第 3 位**と報告されました¹⁵。我が国における COPD の主な原因は喫煙です。近年では男女ともに喫煙率は低下していますが、高喫煙率であった人口の高齢化により COPD の有病率は高く、また未診断である潜在的な COPD 症例も多数いると推測されています。

COPD とは、「**タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入することで生じた肺疾患**」と定義されます¹⁴。気流閉塞と動的肺過膨張を特徴とする病態ですが、その原因は単一ではなく、気腫性病変が優位な肺病変（気腫型）と、末梢気道病変が有意な肺病変（非気腫型）が複合的に関与しています。

また、「**息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感や違和感の出現または増強を認め、安定期の治療の変更が必要となる状態**」を「**COPD 急性増悪**、と言います¹⁴。COPD 急性増悪では、気流閉塞の悪化、気道や全身性の炎症の悪化、換気血流不均等の悪化や換気量低下による低酸素血症の進行、気道分泌物の増加などの病態が生じています。症状は必ずしも急性発症ではなく、緩徐に進行するケースもあります。

▶ 解説

成人の細菌性髄膜炎の死亡率は 20%（肺炎球菌性髄膜炎の場合は 30%）と報告されており，死亡率が高い疾患であることは説明が必要です。また，生存者の 30% に神経学的後遺症が出現するとの報告もあります²⁾。

1-3 フォローアップ

細菌性髄膜炎を疑ってデキサメタゾン投与するときには起因菌がわかっていないことが一般的です。ガイドラインでは，肺炎球菌以外の起因菌である場合や，髄膜炎が否定された場合は，デキサメタゾン投与を中止することが推奨されています。

また，神経学的後遺症は髄膜炎発症後から起こることもあるため，経過中に**神経症状が増悪しないか注意**してみていくことが必要です。

2 ニューモシスチス肺炎 (PCP) のステロイド

2-1 概要

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は免疫不全者にみられる肺病変です。HIV 感染者のなかでも，CD4 値が低い場合に高リスクで発症します。また，臓器移植後のレシピエント，担がん患者，ステロイドや抗がん剤，免疫抑制薬投与を受けている患者は発症リスクとなります。HIV 患者では数日から数週間かけて緩徐に進行する呼吸不全を呈しますが，非 HIV 患者の場合は乾性咳嗽を伴う劇症型呼吸不全を呈することも多いです。

PCP 治療におけるステロイド投与は，臨床経過の改善と死亡率の低下が得られることから，低酸素を伴う中等度または重度の患者で推奨されます。**抗真菌薬と同時に使用することが推奨されますが，抗真菌薬治療中に臨床的悪化がみられた場合も，ステロイド開始を検討すべきです。**

2-2 治療

治療戦略

tactics

投与例⁹⁾

①低酸素血症を伴う PCP の場合

	薬剤	用量	投与方法	投与期間
1	PSL	40 mg	1 日 2 回	5 日間
2	PSL	40 mg	1 日 2 回	5 日間
3	PSL	20 mg	1 日 2 回	11 日間

※内服困難な場合は，経口 PSL の代わりに mPSL 静注を PSL 投与量の 75% で代用することも可能。

▶ 解説

このステロイド投与量のレジメンは，1990 年に California Collaborative Treatment Group にて行われたランダム化比較試験 (RCT) にて実施された投与方法を反映しています¹⁰⁾。

この試験では，低酸素比（動脈酸素圧と吸入酸素量の比）が 75 以上であり，PCP の治療を 36 時間以内に受けている HIV 患者を対象にしています。ステロイド投与群はプラセボ群と比較して，3 つのエンドポイント（低酸素血症，人工呼吸器の使用，死亡）の発生率が約半分に減少したことが示されています。

患者説明 line

ニューモシスチス肺炎は免疫抑制患者に発症する肺炎で，重症な呼吸不全を呈することも多いです。死亡率も高い疾患ですが，抗真菌薬に併せてステロイド投与を行うことで症状改善と死亡率の低下を期待することができます。