

長期間ステロイド内服治療後の離脱困難症候群

東邦大学内科学講座膠原病学分野教授

川合 眞一

(聞き手 池脇克則)

長期間ステロイド内服治療後の離脱困難症例についてご教示ください。

6年前から慢性じんましんで他医にてセレスタミン3錠、デカドロン1.5mgを連日約6カ月にわたり内服していた20代女性。内服経過に問題があると思われる、ステロイド内服用量の調整ないし離脱を考慮する方針とし、デカドロンから0.5mg/月ずつ減量し、セレスタミン3錠→メドロール4錠分2→メドロール3錠/4錠隔日、メドロール3錠(2-1-0)→メドロール2錠(1-1-0)まで減量しましたが、朝1錠のみでは嘔気や体調不良を訴えるなど、なかなか離脱できず、コルチゾール/ACTH値も改善しないままです。これまで5年程度かけていますが、ここ一年はコルチゾール1.5~2.4 μ g/mL、ACTH 1~2 pg/mLのあたりで経過。離脱に向けてよい取り組みなどがありましたらご教示ください。

<東京都勤務医>

池脇 今回の症例に関して、先生のご意見をうかがいたいのですけれども、慢性じんましんということで、セレスタミン、たしかこれはステロイドがちよっと含有されている配合剤、それからデカドロンを半年近くのまわっていた若い女性ということでした。その後、最終的に離脱するというので、デカドロンを調整する、セレスタミンをメドロールに代えていく等々やってこられ

た。なかなか難しいということですが、どうでしょうか。

川合 この患者さんの場合は、まずセレスタミンを1日3錠、セレスタミンには0.25mgのベタメタゾンが入っているので、それがまず0.75mg。加えてデカドロン、デキサメサゾンですけれども、1.5mgを使われているということなので、プレドニゾロンに換算するとおそらく20mgぐらいを6カ月にわたっ

て服用していたということになります。そのくらいの量のステロイドをのむと、副腎機能はかなり抑制される例が多い。特に長期間ということもあるので、この患者さんの場合、副腎萎縮がどこまで来ていたかはちょっとわかりませんが、副腎機能はかなり抑制されていたことが予想されます。

その方を、なるべく離脱させようということで、デカドロンをまずやめ、セレスタミンも半減期の短いメドロールに代えて、徐々に減らされているので、離脱するためのやり方としてはいい方法だと思います。メドロールはおそらく2mg錠を使われていると思うのですが、2錠から1錠にすると軽度の副腎不全の症状を訴える、そういう離脱困難例だと思います。

池脇 デカドロンを減量して、やめるところまではうまくいって、その後、セレスタミン、ここにベタメタゾンで0.75mg含まれているのを、メドロールの2mg錠が4錠ですから8mgです。プレドニゾロンではなくてメドロールというのは、何か意図があるのでしょうか。

川合 おそらくベタメタゾンも、メドロール、メチルプレドニゾロンも、ともに電解質コルチコイド作用がないので、同じ系統の薬で力価の少ないものを選ばれたのではないかと思います。

池脇 比較的力価の強いベタメタゾンを含んでいるセレスタミンから、比

較的力価の低いものに代えるというやり方は、先生としてはよいと。

川合 やめる場合はそれが必須で、デキサメサゾンもベタメタゾンも、グルココルチコイド受容体との結合親和性が非常に強いのです。本当にやめにくい。それから、副腎萎縮に至る例も多いステロイドだと思います。ですからこの先生のように、まず血中半減期が短くて、結合親和性もちょっと弱いステロイドに代えるのが離脱の第一歩だと私も思います。

池脇 より力価の低い、例えばコルチゾール、ヒドロコルチゾンが一般名でしょうか、そういったものに代えて、さらに微調整していくのはあまり現実的ではないのでしょうか。

川合 それで行われることもありまじ、内因性ステロイドなので使いやすいというのはあるのですけれども、臨床医はメドロールとかプレドニゾロンのような力価のあたりが一番使いやすいので、おそらくこの先生も使いやすいステロイドに代えて、何とか減量を試みたということではないかと思います。

池脇 減量の経緯としては、メドロール2錠、これは朝と昼1錠から朝1錠まで減量したところで、嘔気、体調不良を訴える。この自覚症状は何を予想させるのでしょうか。

川合 これが副腎不全の症状かどうかわかりませんが、おそらくこ

の先生は、こういった症状を訴えられるので、血中のコルチゾール／ACTHを測られたのだと思います。

池脇 そういったステロイド製剤が効いている場合には、基本的にはコルチゾール／ACTHは下がっているのでしょうか。

川合 下垂体—副腎機能が抑制されている場合には下がっているということです。

池脇 改善しないままだと書かれているのは、おそらくその数値がまだ低いレベルにあるということなのでしょうけれども、正直なところ、こういったステロイド製剤を減量していく、離脱しているときに、コルチゾール／ACTHを測定して指標にすることを知らなかったのですが、一般的なのでしょうか。

川合 ごくゆっくり減らす場合は、基本的にはこれを特に測定しなくても離脱できる例はけっこう多いのです。おそらくこの患者さんの場合は嘔気、体調不良などを訴えられたので、主治医が副腎不全ではないかと疑われて測ったのだと思います。

池脇 長期のステロイドで副腎機能が抑えられているので、通常の日内変動などはないかもしれませんが、採血とか薬をのむタイミングによって数値はちょっと変わってくるのでしょうか。

川合 通常、コルチゾール濃度は朝

が高く、しだいに下がってきます。しかし、この患者さんの場合は低かった。ACTHも低かったということなので、一つちょっと心配なのは、もしこの患者さんが朝ステロイドをのんで測定したとなると、すぐ下がるので、見かけ上の抑制をみている可能性がないとはいえません。それから、ほかの要素でもけっこうコルチゾール／ACTHは変動も大きい指標なので、実際の副腎機能を正確に測ろうと思ったら、CRH試験とかACTH試験のような視床下部—下垂体—副腎軸をきちんと評価しないと、うまくいかないことになります。

池脇 臨床実地の医師がそういった負荷試験を行うのは、なかなかたいへんかもしれませんが、厳密に正確になると、そういう試験になる。

川合 はい。

池脇 最後のところでうまくいかない場合に、もし先生が主治医でしたら、今後どうしていくのがいいのでしょうか。

川合 なかなか難しいのですが、この方は5年間かけて離脱ができなかった訳です。実は離脱については、かつてLiddleという有名な副腎の学者がいたのですが、彼のグループが1965年のJ Clin Endocrinol Metab (1965; 25: 11) にすごくよい臨床研究を発表しています。大量ステロイドとか、クッシング症候群のアデノーマで、完全に病

変部の反対側の副腎が萎縮した例を長期にフォローアップし、その後、どのくらいで回復するかというのをみた研究があるのです。それによると、だいたい9カ月経つと、ほとんど全例で回復しているのです。そう考えると、5年はやはり長すぎるので、この方が本当に抑制されたままかどうかは再検討したほうがいいかもしれません。例外も当然ありますから、1年以内で回復しなかった例かもしれないですけども、意外にこの方は回復されるのかも知れない。

そうすると、今後どうしたらいいかというと、ステロイドはなるべく投与回数を減らせば、それだけ残りの時間は自分の副腎が働くようになるので、今2回で投与されているものはなるべく1回、同じ量でいいのですけれども、2錠を朝1回にして、次の段階ではさ

らにそれを減量する。さらに次の段階は隔日投与で、全く薬なしの日も設ける。そういったかたちで少しずつ副腎を刺激してあげるようなステップを取れば、より離脱しやすいかと思います。

池脇 先生が診ておられる膠原病の中でも、特にSLEはこういったことで苦労されていると思うのですけれども、一般的に5mg、10mgまで来たら維持量という考えは、今は変わってきているのでしょうか。

川合 昔は維持量が必須とされていたのですが、最近は免疫抑制薬を積極的に併用するようになったために、ステロイドは必ずしも維持量を投与しなければいけないとはなっていません。やめられる例もけっこうありますので、患者さんと十分合意のうえで離脱を試みるのがいいように思います。

池脇 ありがとうございます。