

## 鎮痛薬・ステロイド

東邦大学名誉教授／医学部炎症・疼痛制御学講座教授

川合 眞一

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 膠原病・リウマチに非常に重要な「ステロイドと鎮痛薬」についてうかがいます。

まず、ステロイドは、どういうことで使われるようになっていったのでしょうか。

**川合** ステロイドはもともとは内因性のホルモンですが、1948年にヘンチ氏が初めて関節リウマチの患者さんに使いました。これにはいろいろいきさつがありますが、使ってみたら劇的に効いて、その2年後には、ヘンチ氏と、最初の開発者がノーベル賞をもらっています。そんなかたちで使われ始めて、最初の対象疾患が関節リウマチになったのです。それから他の膠原病、神経疾患、消化器性疾患など炎症と免疫抑制が必要な疾患には広く使われるようになった。そんな歴史です。

**齊藤** ノーベル賞に値した業績だったのですね。

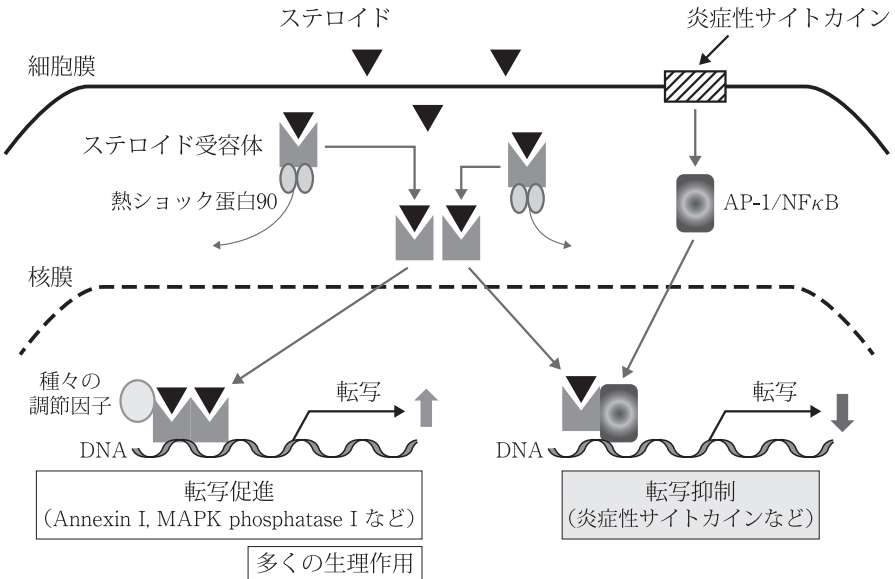
**川合** そうですね。内因性のホルモンを、少し多い量を使うと強力に炎症を抑え、しかも免疫も抑えることから

広く免疫関連疾患に使えるようになったという意味で、貢献度は大きかったと思います。

**齊藤** ステロイドは自己免疫疾患あるいは膠原病がターゲットになっているのでしょうか。

**川合** 実はこの薬の作用機序は、こんなに古い薬にもかかわらず、必ずしも十分にわかっていません。生理的な作用は、グルココルチコイドの受容体とステロイドが結合し核内に移行して、それが核内のDNAに作用して転写を介して作用する。これはわかっているのですが、実は抗炎症作用と免疫抑制作用がその経路でかなり研究されたものの、セカンドメッディエーター的な抗炎症蛋白はアネキシンIなど幾つかが提唱されましたが、結局十分には説明できていない。それよりも個別のサイトカインの発現を転写レベルで抑制するというステロイドの作用が見つかり、こちらのほうが抗炎症・免疫抑制作用を説明しやすいと考えられています(図1)。さらに、サイトカイン以外で

図1 ステロイドの抗炎症・免疫抑制作用機序



(浦部・島田・川合編集「今日の治療薬 2018」、南江堂より引用・改変)

もいろいろな炎症メディエーターに対して抑制する強力な作用もあって、総合して抗炎症作用と免疫抑制作用を呈する。そういった理解が今の作用機序の中心だと思います。

**齊藤** 欠点として副作用がいろいろあるということですか。

**川合** クッシング症候群と同じなので、多い量が投与されれば当然感染症を起こしやすいですし、動脈硬化、骨粗鬆症、その他、多くの副作用のもとになることになります。

**齊藤** 使い方が非常に難しい、注意

しなければいけないということですが、リウマチとリウマチ以外では使用法が違うのでしょうか。

**川合** 臓器障害が中心となるような膠原病の場合は、どうしても高用量の投与になります。一方、関節リウマチの場合は、臓器障害がある関節リウマチもありますが、それはごく一部で、むしろ滑膜炎が主体のため、それを抑える治療になるので、低用量投与が一般的です。

**齊藤** 関節リウマチでは使うとしたら低用量ということですね。

**川合** そうです。しかも、低用量でも、抗リウマチ薬と併用して、という条件が付きます。併用した場合には関節破壊の進行を抑制する効果、つまり抗リウマチ薬と同じような効果がすでにメタアナリシスで証明されています。そのため、現在では日米欧、すべてのガイドラインにステロイドは使用可と入っているので、うまく使えばそれなりの効果が得られると評価されていると思います。

**齊藤** 臨床現場での使用頻度は減っていますか。

**川合** メトトレキサートとか生物学的製剤のような強力な抗リウマチ薬が登場したおかげで、ステロイドの使用頻度は随分減っており、我々のところでも、40%ぐらいの患者さんに使っていたのが、30%ぐらいに減っています。用量も随分減っています。

**齊藤** 少しずつ日常臨床からは去りつつあるという印象でしょうか。

**川合** そうですね。ガイドラインで容認しているといっても、日欧では6カ月、アメリカのガイドラインでは3カ月でやめることになっています。基本的には抗リウマチ薬の治療が中心なので、ステロイドはなるべく使わないほうがいいというのが私の意見です。

**齊藤** SLEなどではまだ主役なのでしょうか。

**川合** 今でも高用量ステロイドが使われるのですが、それも、例えば一時

代前ではプレドニゾロンの量で体重1kg当たり1mgというのが一般的でした。それがだいたい今、0.5~1mgと、幅も広くなり、少ない量になっている傾向があります。それは強力な免疫抑制薬を併用するようになったので、その辺も変わってきたというのが現状だと思います。

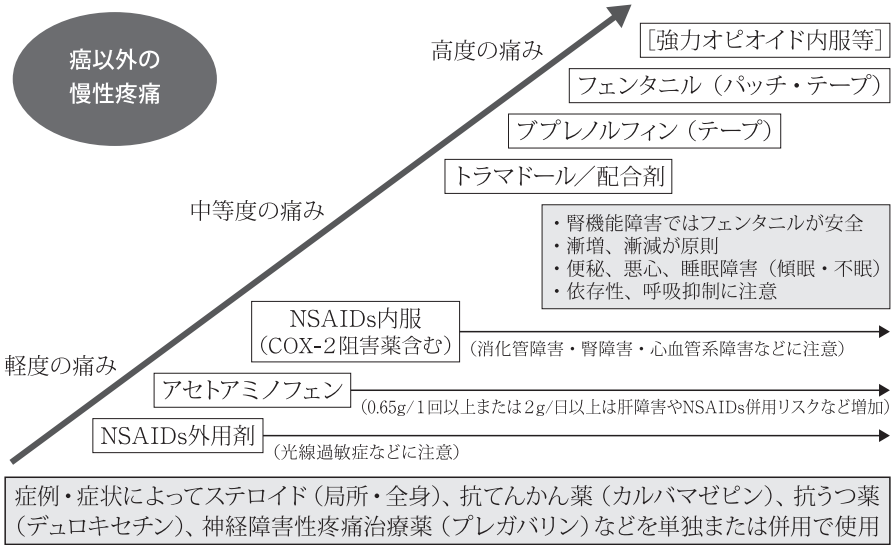
**齊藤** ステロイドに頼らなくても、免疫抑制薬を併用していけばよいのでしょうか。

**川合** 頼らなくなれば一番いいのですが、炎症がどうしても絡みます。初期の炎症症状を抑えるのは免疫抑制薬では、いくら強力なものでも抑えきれないため、今でもその部分はステロイドに頼っている。そのような理解でいいと思います。

**齊藤** ステロイドの効果には、サイトカインを抑える働きがあるということですが、リウマチの場合では今の生物学的製剤の抗TNF $\alpha$ やIL-6なども抑えているのでしょうか。

**川合** ステロイドは幅広く様々なサイトカインを抑制し、様々な炎症性メディエーターを抑制します。今どきの薬、例えばサイトカインをターゲットとしたような薬は、確かに一部のサイトカインは強力に抑える。一方でステロイドはそれらを広く抑える。その分、逆に副作用も少し増えますが、強力さにおいては、なかなかほかでは太刀打ちできない部分もある。そう理解して

図2 慢性疼痛の程度による鎮痛薬の選択



(浦部・島田・川合編集「今日の治療薬 2018」、南江堂より引用・改変)

います。

**齊藤** リウマチ以外で高用量のステロイドを使った場合、今のサイトカインが減ると思うのですが、その病態の中であまり主役を占めていないという理解なのですか。SLEでは生物学的製剤はあまり使われないようですが。

**川合** SLEについては、ごく最近、ベリムブマブというB細胞刺激因子に対する抗体が承認されました。ですから、病態の一部をそういった狭いターゲットの薬で抑えるという治療法は、実は関節リウマチだけではなくて、意外に幅広く開発が進んでいます。疾患

による特徴はそれぞれあると思いますが、同じような考え方がだんだん関節リウマチから他の膠原病に広がってきていると思います。

**齊藤** 鎮痛薬については今、どういう考え方なのでしょうか。

**川合** 昔は関節リウマチというと、ほかの治療法がなかったのも、どうしてもNSAIDs、非ステロイド性抗炎症薬に頼って、それを大量に投与してしっかり抑えるという時代があったと思います。ただ、一方でNSAIDsは、消化性潰瘍、腎障害、最近クローズアップされてきた心血管障害などの副作用

がある。そういう三大臓器障害を考えると、それを漫然と使っているというのはあまりよろしくないという考え方になってきました。むしろ膠原病にかぎらず、様々な疼痛性疾患を全体として慢性疼痛ととらえ、疼痛の程度によってうまく鎮痛薬を使うというのが最近の傾向だと思います（図2）。

つまり、昔はNSAIDs一辺倒だったものを、軽いものはアセトアミノフェンとかNSAIDs外用剤、少し程度が強くなってきたらNSAIDs、または一部はオピオイドを使う。なるべく非麻薬性のオピオイドを使うわけですが、このように多様な慢性疼痛の治療薬の特徴を知れば、鎮痛薬をうまく使うことにつながっているのではないかと思います。

ます。

**齊藤** 鎮痛薬NSAIDsは長期に、多量を使うと、副作用が問題なのでですね。

**川合** NSAIDsは、安全に便利に使える薬だと思っていたら、意外に副作用も多かったのがその理由だと思います。

**齊藤** 軽いものはアセトアミノフェン、オピオイド、これは麻薬でしょうか。

**川合** 麻薬性と非麻薬性オピオイドもあるので、なるべくなら非麻薬性のオピオイドをうまく使うのが、今の慢性疼痛に対する治療の原則だと思います。

**齊藤** ありがとうございます。