

副腎皮質合成ステロイドの 主な副作用・薬物相互作用

北村 正樹¹⁾ 景山 茂²⁾
きたむら まさき かげやま しげる

1. はじめに

副腎皮質合成ステロイド（以下ステロイドと略す）は、各科臨床現場で広く使用されている薬剤の一つである。これは、ステロイドが他の薬剤と異なり、多彩な生理・薬理作用（表1）があり、ほとんどの診療科において対象疾患があることも起因している。

これらのステロイドの薬理作用の内、临床上、重要なものとして抗炎症作用と免疫抑制作用があげられる。

ステロイドにおける抗炎症作用は、血管透過性抑制、白血球動員抑制、白血球機能抑制、単球や好酸球の減少、ヒスタミン反応抑制、補体成分減少などを介して発現し、免疫抑制作用は、リンパ球減少、単球減少、リンパ球や単球機能抑制、免疫複合体の基底膜通過抑制、免疫グロブリン減少、補体減少などを介して発現する²⁾。

このステロイドは、耳鼻咽喉科領域においても、急性・慢性中耳炎、アレルギー性鼻炎、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法などに使用頻度が高い薬剤である。

現在使用されているステロイドの種類と特徴を表2に示した。これらには、経口剤、注射剤、坐剤、

表1 ステロイドの主な生理・薬理作用
(文献1を一部改変)

- 1) Na^+ と水分の体内貯留の増加, K^+ の排泄促進
- 2) 糖質の利用抑制と、蛋白質の糖質への転化（糖新生）の促進
- 3) 抗炎症作用、リンパ系に対する抑制作用（免疫力抑制）
- 4) ストレスに対する抵抗力増強
- 5) 蛋白質合成の誘導
- 6) 消化管に対する作用（胃の塩酸・ペプシノーゲン分泌亢進、膵臓のキモトリプシノーゲン分泌亢進など）

表2 ステロイドの種類と特徴（文献3を一部改変）

一 般 名	効力比	塩類代謝	血漿半減期 (分)	生物活性の半減期 (時)
1. 短時間作用型				
ヒドロコルチゾン	1	+2	70	8~12
2. 中時間作用型				
プレドニゾン	4	+1	150	12~36
メチルプレドニゾン	5	0	150	12~36
トリアムシノロン	5	0	200	24~48
3. 長時間作用型				
ベタメタゾン	25	0	200	36~54
デキサメタゾン	25	0	200	36~54

1) 東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

2) 東京慈恵会医科大学薬物治療学研究室

表3 ステロイドの主な副作用
(文献3を一部改変)

1. 重症の副作用
感染症の誘発・増悪
骨粗鬆症
糖尿病の誘発・増悪
副腎不全, withdrawal 症候群
消化性潰瘍
精神障害
動脈硬化病変
2. 軽症の副作用
異常脂肪沈着 (中心性肥満, 満月様顔貌, 野牛肩)
多毛, 皮下出血, 痤瘡, 皮膚線条, 皮膚萎縮, 発汗異常
後囊白内障, 緑内障, 眼球突出
浮腫, 高血圧, うっ血性心不全, 不整脈
ステロイド筋症
月経異常
白血球増多

点眼剤, 点鼻剤, 吸入剤等があり, また最新の製剤技術を駆使した DDS (drug delivery system) 化された製剤も使用されている。これらの製剤は標的細胞や組織移行の度合い, 副作用軽減などから使い分けがなされている。

一般的にステロイドは, 他の薬剤と比較して症状を改善するだけでなく, 時には救命的で長期にわたり生命予後を改善するといわれ, その効果が強力であることは言うまでもない。しかし, ステロイドは短期的に使用するには極めて安全域が広いが, 長期的には重篤な副作用を起こす可能性もある薬剤である。

本稿では, 重篤になりやすいステロイドの主な副作用及び併用に注意しなければならない薬剤について解説する。

2. ステロイドの注意すべき主な副作用³⁾

ステロイドの一般的な副作用の症状と病態を表3にあげた。これらは軽症のものを含めると極めて多彩であるが, 効果が強いことから安易に投与量や投与期間を増してしまうと, 急激に発現頻度と重症度が増してくる危険性がある。

また, 一般的に耳鼻咽喉科領域でよく使用される点鼻薬, 点耳薬, 吸入薬などの局所製剤は, 経口や注射製剤と異なり, 全身的な副作用は起こりにくいといわれているが, 長期使用に伴い菌交代現象によ

る真菌症の誘発, 発語障害 (嗄声) や鼻出血などの局所刺激症状の危険性がある。

ここでは, ステロイド使用にあたり, 特に注意しなくてはならない副作用について具体的に解説する。

1) 感染症の誘発・増悪

感染症の誘発または増悪症状は, ステロイドの主な薬理作用である免疫抑制作用によるものであるが, ステロイドにおける感染症の特徴は, ① 一般細菌による尿路感染症や呼吸器感染症, あるいは带状疱疹などの頻度増加や遷延化, 重症化, ② 比較的稀な細菌, ウイルス, 真菌による日和見感染症の発現化などがあげられている。

2) 骨粗鬆症

骨粗鬆症は, 特にステロイドの長期投与によって引き起こされる重篤な副作用である。

この発現機序としてはステロイドがビタミンD (1, 25 (OH)₂D) によるカルシウムの腸管吸収を抑制すること, さらには尿細管におけるカルシウム再吸収の低下などにより尿中カルシウム排泄増加を招き, これによりカルシウムが負のバランスとなり, 二次性副甲状腺機能亢進症を合併し, 骨吸収が増加する。また, 骨芽細胞への直接の抑制や性ホルモンを介して, 骨形成も減少するといわれている。

3) 糖尿病の誘発・増悪

ステロイドは, 肝臓の糖新生に関わる諸酵素の合成を亢進し, また筋肉の異化を亢進してアミノ酸を遊離する。これらを介して糖新生が起こりやすくなり, 高血糖を生じ, 糖尿病 (ステロイド糖尿病) の誘発・増悪を招く。

4) 副腎不全

ステロイドによる副腎不全は, ACTH 分泌を抑制して, 副腎皮質萎縮をきたすことによって発現する。このステロイドによる副腎不全には, ステロイドの投与量を急速に減量した場合に認められる withdrawal 症候群, ステロイドを長期に大量投与した場合に認められる真の副腎不全とがある。

5) 消化性潰瘍

消化性潰瘍は, ステロイドにより肉芽形成の抑制と胃酸分泌の亢進などを介して発現するといわれており, 通常消化性潰瘍が胃角部であるのに対し, 胃前庭部に発現するといわれている。

6) 緑内障, 後囊白内障

緑内障は, ステロイドの隅角組織へのグルコサア

ミノグリカンなどの沈着が房水流出率を低下させることによって発現し、白内障はステロイドにより水晶体後囊直下に特有な硝子屑状の混濁から発現すると言われている。

7) 精神障害

ステロイドによる精神障害としては、軽症なものとしては多幸感、抑うつ気分などの障害が惹起されると従来からいわれているが治療するまで重症には至らなかった。しかし、投与量や投与期間が増えるに伴って、興奮状態や極度の躁状態に陥った場合は適切な抗精神病薬の投与等を行わなければならない。

3. ステロイドの主な薬物相互作用⁴⁾

ステロイドを使用する疾患は、その基礎または合併疾患治療のための薬剤と併用することが少なくない。現在のところ重篤な有害事象例の報告はないが、表4に示すようなステロイドまたは併用薬剤のいずれかの薬効に影響を及ぼす場合がある。

本稿ではこの内、実際プレドニゾロンの最新添付文書で併用に注意する薬剤として記載されている1) 抗てんかん薬（バルビツール酸誘導体、フェニトイン）、リファンピシン、2) 経口糖尿病用薬、3) 利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）の併用について以下解説をする。

1) 抗てんかん薬（バルビツール酸誘導体、フェニトイン）、リファンピシンとの併用

これらの薬剤との併用により、ステロイドの薬効が減弱する可能性がある。

これは、併用薬が肝における薬物代謝酵素を誘導することによりステロイドの代謝を亢進させ、その結果ステロイドの薬効が減弱すると考えられている。

2) 経口糖尿病用薬との併用

これらの薬剤と併用することで経口糖尿病用薬の薬効が減弱する可能性がある。

これは、副作用の項でも記載したステロイド使用により糖尿病の悪化や惹起が発現するが、これにより血糖値の上昇を来す。これに対し、相反する作用をもつ経口糖尿病用薬を併用することで、この経口糖尿病用薬の作用が減弱する。

3) 利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）との併用

これらの薬剤と併用することで、低カリウム血症

表4 ステロイドの主な薬物相互作用

(文献5を一部改変)

- | |
|-----------------------|
| 1. ステロイドの薬効に影響を及ぼす薬物 |
| (1) ステロイド代謝亢進による薬効減弱 |
| ・肝ミクロソーム酵素誘導（強力） |
| バルビツール酸誘導体 |
| フェニトイン |
| リファンピシン |
| ・肝血流増加と酵素誘導（軽度） |
| エフェドリン |
| (2) ステロイド代謝阻害による薬効増強 |
| エストロゲン製剤 |
| 2. ステロイドにより薬効が影響される薬物 |
| 血中濃度の低下による薬剤の減弱 |
| アスピリン |
| 作用が相反する薬剤の薬効の減弱 |
| 経口糖尿病用薬 |

が発現する可能性がある。これは、特に電解質作用が強いステロイド（コルチゾンなど）の使用により腎臓の遠位尿細管におけるナトリウムの再吸収とカリウムの排泄を促進させる。このことは特に、腎障害患者においては顕著に現れる。したがって、同じ電解質異常を起こしやすいサイアザイド系やフロセミドなどの利尿薬を併用することで、著明な低カリウム血症を呈する危険性があるので注意が必要である。

4. おわりに

以上、ステロイドの注意しなくてはならない副作用と薬物相互作用について解説した。

ステロイドはその効果が強力なことから、ややもすれば安易に使用され逆に重篤な副作用発現をみる恐れもある薬剤である。このため、ステロイドを使用する際には、これら副作用および薬物相互作用を十分熟知しておくことは言うまでもなく、さらに使用前に適応の有無、患者の状態（肝及び腎臓機能検査）、ステロイドの種類及び剤形の選択、パルス療法などの特殊な投与法の是非などを検討し、一旦投与したならば患者の臨床観察を十分行わなければならない。

参考文献

- 1) 粕谷 豊, 加藤 仁, 重信弘毅: 薬理学 (改訂第3版). 南江堂, 1997.
- 2) 野村恭也, 本庄 巖編集: 耳鼻咽喉科薬物療法.

金原出版, 1990.

他薬剤の相互作用. 日本臨床 52: 775~778, 1994.

3) 川合真一: 臨床薬理からみたステロイド薬の副作用. 日本薬剤師会雑誌 48: 1585~1593, 1996.

5) 水島 裕, 宮本昭正編集: 今日の治療薬 98. 南江堂, 1998.

4) 川合真一, 市川陽一: 合成グルココルチコイドと
