

## 糖質コルチコイド療法の離脱を管理する方法

アマリア・イリオプル、アフロゼ・アッバス、ロバート・マレー

薬物を中止することに関する私たちのシリーズ研究は、薬物療法を離脱する理由、時期、方法について実践的なアドバイスを提供する。本論文で、著者らは、糖質コルチコイド療法の中止から生じる問題について議論する。

糖質コルチコイドは、すべての抗炎症剤の中で最も強力であり、様々な疾患の治療に使用され、成功を収めている。しかし、長期の糖質コルチコイド療法は、糖尿病、高血圧、骨量の減少、クッシング症候群を特徴とする体細胞変化、を含む多くの有害な後遺症と関連する。しかし、見落とされがちなのは、外因性ステロイド療法が中止された後も長期的に持続するかもしれない内因性の視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の同時抑制である。重要なことに、この抑制により、内因性システムは病気、トラウマ、更には感情に関連するストレスに適切に反応できなくなってしまう、個人は生命を脅かす副腎不全クリーゼを発症するリスクにさらされる。

糖質コルチコイド療法の離脱に続発する副腎クリーゼは稀である、というドグマは最近疑問視されてきているが、不適切な中止または過度に急速な減薬が副腎不全クリーゼを最も引き起こしやすい原因であるかもしれないことが示唆されている。ステロイド離脱後の一過性の非特異的症状は一般的であり、真の副腎クリーゼよりもはるかに多く見られる。本論文で私たちは、リスクにさらされているのは誰か、糖質コルチコイド療法の離脱をどう管理するか、について議論する。しかし、ステロイド投与量の減少に伴う原発性疾患の再発に関する問題については、個々の疾患状態に合わせて調整すべきであるため、議論しない。

### HPA 系の生理学

副腎は、皮質と髄質という 2 つの別々の機能実体で構成される。皮質は腺の 90%を占め、鉱質コルチコイド、糖質コルチコイド、副腎アンドロゲンの産生と分泌を担っている。主な糖質コルチコイドはコルチゾールであり、その分泌は下垂体副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)によって制御され、同様に ACTH は視床下部ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH、図 1 を参照)によって制御される。CRH と ACTH の分泌は、それぞれ視床下部と下垂体のレベルで、コルチゾールのフィードバックによって調節される。

内因性コルチゾールの産生は、約  $5\sim 7\text{mg/m}^2/\text{日}$  に相当し、生物学的利用能を考慮すると、約  $15\sim 20\text{mg}/\text{日}$  の経口ヒドロコルチゾンに相当する。身体的ストレスと心理的ストレスにさらされると、ACTH とコルチゾールのレベルは、CRH とバソプレシンの両方によって媒介され、大幅に増加する。

コルチゾールの分泌は顕著な日周リズムを示す。血中濃度は 02.00~03.00 時から上昇し、06.00~07.00 時にピークに達すると、その後は 1 日を通して低下し、約 24.00 時に最下点に

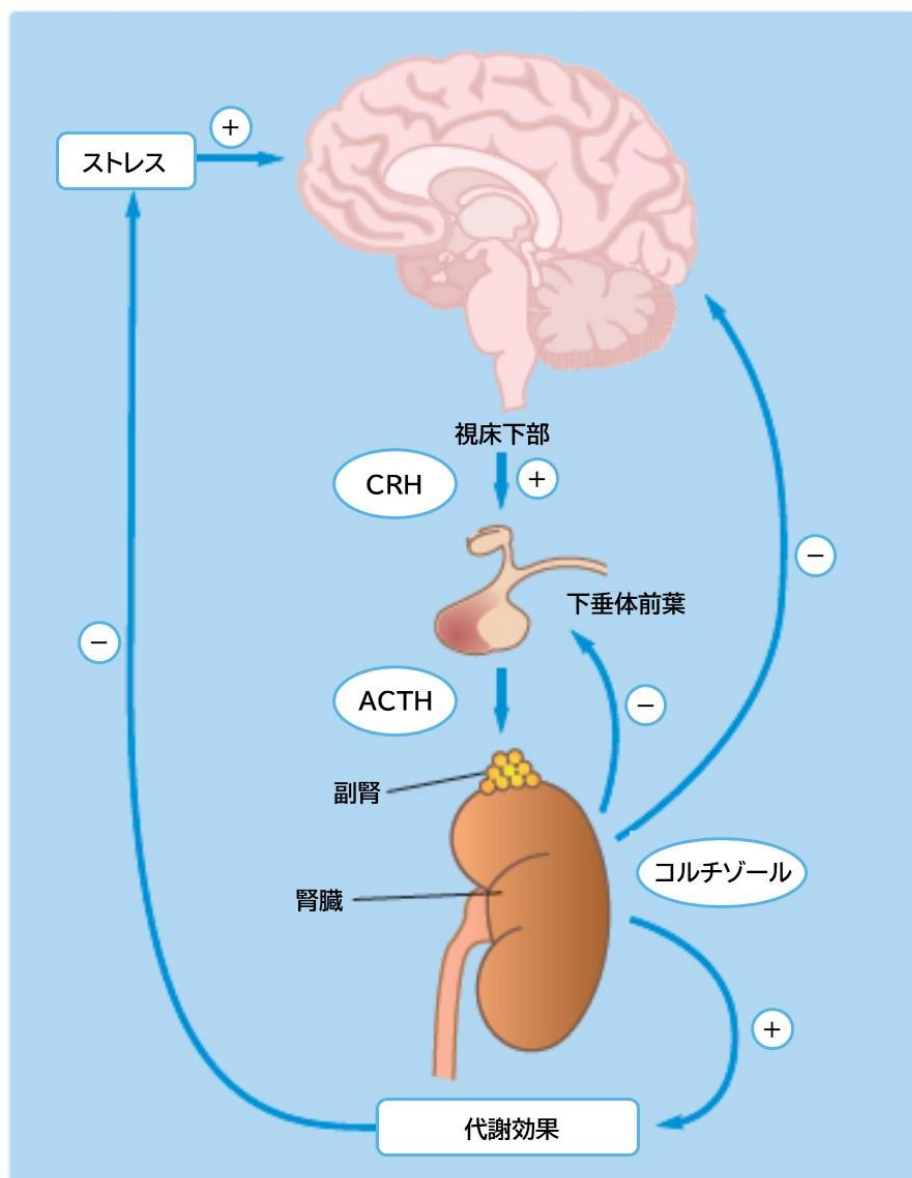


図1 コルチゾールが HPA 系の調節において果たす役割

CRH＝副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、ACTH＝下垂体副腎皮質刺激ホルモン

達する。通常の日周リズムに従うコルチゾール・レベルは、身体的ストレスと感情的ストレスに反応して急速に増加する。循環するコルチゾールの大部分は、コルチゾール結合グロブリン(75～80%)およびアルブミン(10～15%)と結合し、細胞膜を自由に通過して生理学的反応を開始するのは5～6%にすぎない。

細胞内で、コルチゾールは細胞質糖質コルチコイド受容体(GCR)と結合し、その後、この複合体が核に入り、DNAに結合して転写を調節する。

臨床現場で使用される殆どのステロイドは、特定の薬物動態学的属性または薬理学的属性を強調するために基本分子構造を修飾することによってもたらされた、コルチゾール(ヒド

ロコルチゾン)の合成類似体である。コルチゾールの天然代謝産物であるコルチゾンは、全身に投与されると、肝臓でコルチゾールに変換される。合成糖質コルチコイド類似体(すなわち、プレドニゾロン、ブデソニド、デキサメタゾン)は、半減期が長く、鉱質コルチコイド作用が低く、抗炎症作用が大きいため、一般的に臨床現場で使用される。デキサメタゾンは、鉱質コルチコイド作用のない唯一の糖質コルチコイド類似体である。

### HPA 系の抑制リスクが最も高いのは誰か？

HPA 系を抑制する糖質コルチコイド類似体の能力は、効力(すなわち抗炎症効果)と生物学的効果の持続性の両方と相関する。デキサメタゾンは、臨床現場で使用される最も強力な糖質コルチコイド類似体(コルチゾールの 25 倍)であり、36～54 時間の長期にわたる生物学的効果により、HPA 系の最大の抑制を生み出す。プレドニゾロン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロンは中程度の抑制を呈し、ヒドロコルチゾンとデラザコート(カルコート)は作用が短時間で、効力が最も弱く、最も低い抑制を呈する。

内因性の軸が投与と投与の間で回復できる場合、HPA 系の抑制は起こりにくい。パルス療法、隔日療法、または半減期の短い糖質コルチコイドを使用すると、抑制リスクが軽減される。全身への糖質コルチコイド投与は、関節内、吸入、経鼻、局所の糖質コルチコイド投与よりも抑制リスクが著しく高くなる。

夕方糖質コルチコイドを使用すると、早朝の ACTH サージがより大きく減衰する。従って、可能な限り、糖質コルチコイドは朝に単回投与すべきである。

ヒドロコルチゾンと酢酸コルチゾンは作用が短時間であり、少なくとも 1 日 2 回投与しなければならない。併用薬は、最も一般的には、外因性糖質コルチコイドの代謝を増加する—すなわち、フェニトイン、リファンピシン—か、或いは減少する—すなわち、エストロゲン、ケトコナゾール—か、のいずれかによって、糖質コルチコイド誘発型の HPA の抑制リスクに影響を与える。

糖質コルチコイド療法の投与量と期間は、他の変数と併せて、HPA 系の抑制リスクが最も高い個人に対する予測的なものというよりも、寧ろガイドとしてのみ機能する。臨床的に関連する副腎不全は、1～2 週間未満の治療を受けた罹患者では稀にしか起こらないし、仮にこれが発生したとすると、短命である可能性が高い。

生理学的用量を超えた糖質コルチコイドの投与量で 2 週間以上の治療を受けた罹患者、特にプレドニゾロン 20mg を 1 日 1 回、またはこれと同等の投与量を使用している場合は、HPA 系の抑制リスクがあると想定すべきである。

### 糖質コルチコイドを離脱する際の考慮事項

長期の糖質コルチコイド療法を生理学的用量と同等、またはそれ以下の用量に減らすと、多くの個人が非特異的な症状を示す。この状況では、考慮すべき 3 つのシナリオがあり、そのすべてが糖質コルチコイド投与量の増加によって臨床的に影響を受ける。

- ・ステロイド離脱症候群
- ・副腎不全
- ・治療中の疾患の再発

### ステロイド離脱症候群

正常な HPA 系が確認された状態で、糖質コルチコイド欠乏の症状があるとき、ステロイド離脱症候群と定義する。依存性は、身体的、心理的、または両方の組み合わせである可能性がある。個人は、全身の倦怠感、無気力、起立性のめまい、全身の脱力感、関節痛、頭痛、気分のむら、情緒不安定の様々な組み合わせの症状を訴える。

この症候群は、現行の投与量が生理学的用量を超えたままの場合でさえ、糖質コルチコイド投与量を減薬すると観察できる。ステロイド投与量が生理学的用量を下まわると、副腎不全を排除することが不可欠となる。時に見た目で判断できる症状があったとしても、罹患者は副腎不全クリーゼのリスクにさらされていない。

表 1 糖質コルチコイド療法に起因する副腎抑制を呈する罹患者の症状、徴候、血液プロフィール

#### ★症状

##### 消化器系

吐き気、嘔吐、食欲不振、体重減少、腹痛、下痢

全身の倦怠感および脱力感

無気力

起立性のめまい

関節痛、筋肉痛

気分のむら、情緒不安定

#### ★徴候

起立性低血圧

白く透明な血色の悪い皮膚 (ACTH 抑制)

発熱

#### ★生化学

低ナトリウム血症

低血糖

リンパ球増多、好酸球増多

高カルシウム血症 (稀)

ステロイド離脱症候群の根底にあるメカニズムはよく分かっていないが、CRH、バソプレシン、プロオピオメラノコルチン、サイトカイン、アドレナリン系を含むいくつかの伝達物質における糖質コルチコイド誘発型の変化に関連していると仮定されている。

この症候群は自己制限的であり、治療はこの症状を無効にする最低投与量の糖質コルチコイドの再導入によって行われる。その後、数ヶ月にわたって外因性糖質コルチコイドの非常にゆっくりとした離脱を行うべきである。

## 副腎不全

症候のある罹患者において、糖質コルチコイドの投与量を生理学的用量まで、またはそれ以下に減らし、原発性疾患が再発していない場合、最も重要なのは副腎不全を排除することである。副腎不全の症状はステロイド離脱症候群と区別がつかず、無気力、食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛、脱力感、体重減少、起立性のめまい、筋肉痛、関節痛を含む(表1を参照)。特に、副腎不全の多くの罹患者は、併発症やストレスが生じるまで元気な状態を維持するが、それらが生じると、急性の重篤な症状、著しい起立性低血圧、脱水症状、ショック、昏睡を呈して、代償不全に陥る可能性がある。低ナトリウム血症と低血糖症の生化学的異常は、個人が代償不全に陥った際に最も一般的に見られる。これは生命を脅かす状況であり、生理食塩水の静脈内投与、低血糖症の矯正、大量のヒドロコルチゾンの静脈内投与を伴う緊急治療が必要である。

本質的に HPA 系の抑制は一次的に中枢に発生するが、糖質コルチコイド療法の期間が長くなると、二次的な副腎萎縮が発生するかもしれない。中枢抑制は、視床下部と下垂体での外因性糖質コルチコイドのフィードバックから生じ、それぞれ CRH と ACTH の放出を阻害する。ACTH 欠乏に繋がる視床下部-下垂体-副腎系への急性損傷が起こった後、副腎萎縮は6週間以内に発生する。

## HPA 系の完全性の検査

糖質コルチコイド療法に起因する副腎不全の診断は、症状と徴候が非特異的であるため、生化学的に確認する必要がある。更に、副腎不全とステロイド離脱症候群を区別するのは生化学だけである。

HPA 系を検査する場合、コルチゾール分析における様々な交差反応性のために、デキサメタゾンを除く外因性ステロイドを離脱することが重要である。ヒドロコルチゾンを投与している罹患者の場合、前夜の投与の翌朝であれば信頼できる検査が実施できるし、毎日プレドニゾロン検査を受けている罹患者の場合、前回の投与の24時間後であれば信頼できる検査が実施できる。

尿中遊離コルチゾールまたは血漿 ACTH の測定は、内因性の HPA 系の完全性を評価する際、役に立たない。最も簡単な検査は午前9時のコルチゾール・レベルである。値が<100nmol/Lであればコルチゾール不足を示唆しており、値が>450nmol/Lであればコルチゾ

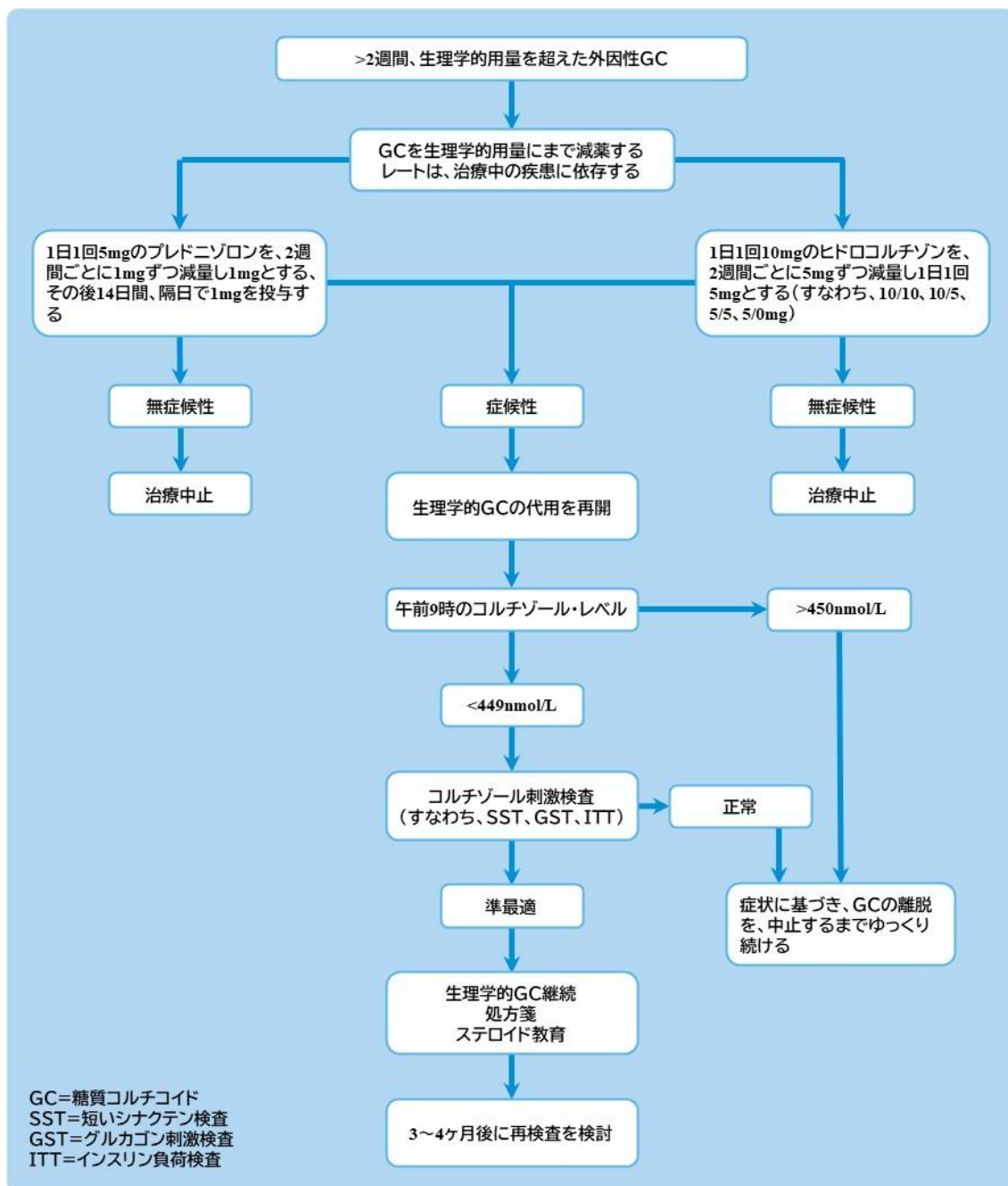


図2 プレドニゾロン療法またはヒドロコルチゾン療法の投与量を「生理学的」レベルにまで減薬した後、離脱に至るまでの推奨経路。この経路は単なるガイドであり、離脱レジメンは患者ごとに個別対応とすべきである。糖質コルチコイド離脱後も無症候性を維持している罹患者において、内因性の軸の正式な検査が行われていない場合、離脱後12ヶ月間は副腎不全のリスクがあると見なすべきである。

ール充足と一致する。

しかし、正常なコルチゾール軸と障害のあるコルチゾール軸の両方を持つ個人の大多数は、

100~449nmol/L の値となる。更に、午前 9 時のコルチゾール・レベルは、値が>450nmol/L に達することを期待して取得できるが、おそらく刺激検査を実施する方が適切である。

HPA 系を評価するための刺激検査は数多くある。これらは、副腎を直接刺激する検査 ― 短いシナクテン検査(SST)― と、視床下部、下垂体、副腎を評価する検査 ― グルカゴン刺激検査(GST)、インスリン負荷検査(ITT)、メチラポン検査、CRH 検査― に分類することができる。メチラポン検査と CRH 検査はどちらも偽陰性の結果に悩まされるため、現在では殆ど使用されない。

SST は簡単で、副腎不全の検出に優れた感度と特異性を備えている。この検査には、ベースライン時のコルチゾールの測定が含まれ、続いてシナクテン 250 $\mu$ g を静脈内投与または筋肉内投与し、更に注射後 30 分と 60 分でコルチゾールを測定する。筋肉内注射は、静脈内注射に伴うアナフィラキシーの小さなリスクを回避する。正常な反応は、コルチゾールのピーク値が>550nmol/L となることである。このカットオフ値は、使用するコルチゾール分析に依存して異なるため、ローカルの内分泌検査室と連携させることが重要である。

SST は副腎の直接刺激を必然的に伴い、視床下部と下垂体を正式に検査するものではないため、二次的な副腎萎縮が発生していない場合でも、偽陰性の結果が生じる可能性がある。GST と ITT はどちらも、HPA 系全体の完全性を調べる。どちらも SST より侵襲的であるため、経験豊富なスタッフによる二次ケアがある場合でのみ実施すべきである。

### 糖質コルチコイド療法を離脱するためのガイド

長期の糖質コルチコイド療法で治療されたすべての個人が HPA 系の抑制を発症するわけではない点に注意することが重要である。更に、糖質コルチコイド療法を離脱する最良の方法に関する前向き研究がないため、糖質コルチコイドを規定どおりに使用する殆どの臨床医は、自身にとって都合のよい独自の離脱レジメンを開発している。しかし、生理学的用量を超えた糖質コルチコイド療法を 2 週間以上受けている個人は、HPA 系の抑制リスクにさらされていると考えるのが最も安全である。

糖質コルチコイドの投与量が生理学的用量と同等にまで減少させるレート、および糖質コルチコイドを完全に離脱すべきかどうかは、一般的に、治療対象の疾患の活動性に依存する。ヘルペス性角膜炎、管理困難な真性糖尿病、重度の高血圧、骨粗鬆症の悪化、ステロイド誘発型精神病といった、糖質コルチコイドによって悪化する重大な病的状態も、糖質コルチコイドを急速に減らすか完全に離脱する決定を早めるだろう。

糖質コルチコイドが生理学的レベルに近づくと、多くの医師は、この投与量を、ある減薬レートではあるが、漸減し続け、罹患者が無症候性のままである限り、内因性システムの妥当性は検査しない。この 1 つの例は、プレドニゾロン投与量を 1 日 1 回 5mg にまで減らすことになり ― その後、投与量は 2~4 週間ごとに 1mg ずつ減らすことができるだろう。糖質コルチコイドを完全に中止する前に、隔日療法は内因性の軸の回復を助けるかもしれない。

ステロイド投与量を生理学的レベルにまで減らすための別の指針は、作用持続時間が短いヒドロコルチゾンに変更することであり、ヒドロコルチゾンは内因性の HPA 系の回復を助けるかもしれない。上記のようにステロイドを離脱し、無症候性のままである罹患者には、続く 12 ヶ月以内に体調を崩した場合、糖質コルチコイドの補給が必要になるかもしれないことを通告すべきである。

糖質コルチコイド投与量が生理学的用量を下まわり、その結果として症状を引き起こした場合は、HPA 系の調査が必要である。午前 9 時のコルチゾール・レベルが、コルチゾール不足の診断でも、コルチゾール充足の診断でもない場合、刺激検査を実施すべきである。刺激検査によってコルチゾールの充足性が確認されれば、糖質コルチコイド投与量を、離脱するまで非常にゆっくりと減薬し続けることができる。

ランダムなコルチゾール・レベルが $<100\text{nmol/L}$ 、または刺激に対する反応が著しく低下している罹患者は、生理学的糖質コルチコイドの補充(ヒドロコルチゾン 15~20mg/日またはプレドニゾロン 4~5mg/日)を開始すべきである。中等度の病気ではステロイド投与量を 2~3 倍に増やす必要があるというアドバイスが不可欠であり、重度の病気では非経口糖質コルチコイドが必要になることを説明しなければならない。

罹患者には注射用のヒドロコルチゾンを処方し、緊急時にこれを使用する方法を教えるべきである。ステロイド・カードと適切な医療用緊急ブレスレットまたはペンダントを強く薦めるべきである。

3~4 ヶ月の介在期間の後、内因性コルチゾール軸の推定上の回復について更なる評価を実施できる。刺激に対して軽度に抑制されたコルチゾール反応のみが観察される場合、罹患者には同様に、必要に応じてステロイド投与量を増やすことをアドバイスすべきである。外因性糖質コルチコイドの非常にゆっくりとした離脱を継続することは可能かもしれないが、罹患者は更なる刺激検査を含む非常に綿密な観察とモニタリングを必要とするだろう。内因性の HPA 系の完全な回復には、最大 12 ヶ月かかるかもしれない。

## 結論

糖質コルチコイドの減薬は、元の疾患の再発によって、或いは副腎抑制またはステロイド離脱症候群を表すかもしれない非特異的症状によって、複雑化する可能性がある。2 週間以上ステロイドを大量に投与されたすべての個人は、ステロイド誘発型の HPA 系の抑制を発症するリスクがあると見なすべきである。HPA 系の完全性に疑問がある場合は、ステロイド投与量をゆっくりと減らし、HPA 系を正式に検査するようケアしなければならない。