

薬薬連携セミナー

2024.10.17 @ 南館4階大会議室

ステロイド、免疫抑制薬の患者指導
～ドクターはこう指導している～

神戸市立医療センター中央市民病院

膠原病・リウマチ内科

大村 浩一郎

ステロイド

(グルココルチコイド)

グルココルチコイドはノーベル賞受賞薬

3人のノーベル賞学者(1950年)



エドワード・C・ケンダル



タデウシュ・ライヒスタイン



フィリップ・S・ヘンチ

関節リウマチ患者にステロイドホルモンをのませたところ、
痛みで寝たきりであった女性が翌日には起き上がり、3日
目には歩いて買い物に行けるまでに回復した。

グルココルチコイド (GC)の種類と特徴

作用時間 分類	一般名	商品名	臨床的 対応量*1 (mg)	効力比 (対コルチゾール) *2		血漿 半減期 (hr)	生物活性 の半減期 (hr)	HPA 抑 制量*3 (mg/day)
				抗炎症 作用	電解質 作用			
短時間型 Short acting	ヒドロコルチゾン (-コハク酸エステル)	コートリル	20	1	1	1.5	8-12	30
	コルチゾン酢酸エステル	コートン	25	0.8	0.8	1.5	8-12	37.5
中間型 Intermediate acting	プレドニゾン	未上市	5	4	0.8	2.7	18-36	7.5
	プレドニゾン (-コハク酸エステル)	プレドニン	5	4	0.8	2.75	18-36	7.5
	メチルプレドニゾン (-コハク酸エステル)	メドロール	4	5	0.5	3.0	18-36	6
	トリアムシノロン (-アセトニド)	レダコート	4	5	0	4.2	24-48	6
長時間型 Longest acting	デキサメタゾン (-リン酸エステル)	デカドロン	0.75	25-30	0	5.0	36-54	0.75-1
	ベタメタゾン (-リン酸エステル)	リンデロン	0.75	25-30	0	5.0	36-54	0.75-1

リンデロンインタビューフォームより(一部改変)

GC投与方法

- 連日投与方法 (e.g. PSL 60mg 分3 連日)
- 間歇投与方法 (e.g. PSL 120mg 分3 隔日)

間歇投与方法は副作用を減弱し、副腎機能抑制を軽減する方法として、以前よく用いられたが、結局、効果も減弱するとして**現在はあまり用いられない**。

- 分割投与 (e.g. PSL 60mg 分3後)
- 単回投与 (e.g. PSL 60mg 分1朝食後)

同量であれば分割投与の方が有効性が高いのは明らか。

治療効果優先の初期は分割投与、漸減過程で分3→分2→分1とする。
均等分割が基本だが、不眠などの副作用時は夜や昼のGCを減量ないし中止する。

GCの薬物代謝および相互作用

・ **リファンピシン**、**フェノバルビタール**、**フェニトイン**などは肝ミクロソーム酵素（CyP3A4など）を誘導し（1-2週後）、代謝が亢進するため、**GCの血中濃度が低下する**。その影響は**ベタメタゾン** > **プレドニゾン** > **コルチゾン** であり、効果がそれぞれ**約1/5、1/2、4/5に減弱**する。**PSLの場合50-100%増量**して等価になるとされているが、リファンピシンは特に酵素誘導が強く、実臨床では2倍から3倍量投与しないと悪化する印象がある。

GC内服中の痙攣抑制で抗けいれん薬を使うなら**相互作用のないバルプロ酸（デパケン®）**や**レベチラセタム（イーケプラ®）**。

 **主治医が気が付いていない場合、是非疑義紹介を！**

妊婦への投与

- グルココルチコイドは妊娠中でも使用可能な薬剤である
- 特に**プレドニゾン**は胎盤で代謝され胎児への移行は少ない
(PSL \leq 20mg/dはほぼ影響ないと考えてよい)
- ベタメタゾン (リンデロン) は胎盤移行するため、胎児への治療目的の場合はリンデロンを用いる
- **乳汁へのPSL分泌はわずか**。授乳中も使用可 (PSL \leq 20mg/dはほぼ影響ない)

小児への投与

- 成人と同様だが、**成長障害をきたす**ため、できる限り少量にとどめるよう心掛ける

大量投与のみで発生する副作用

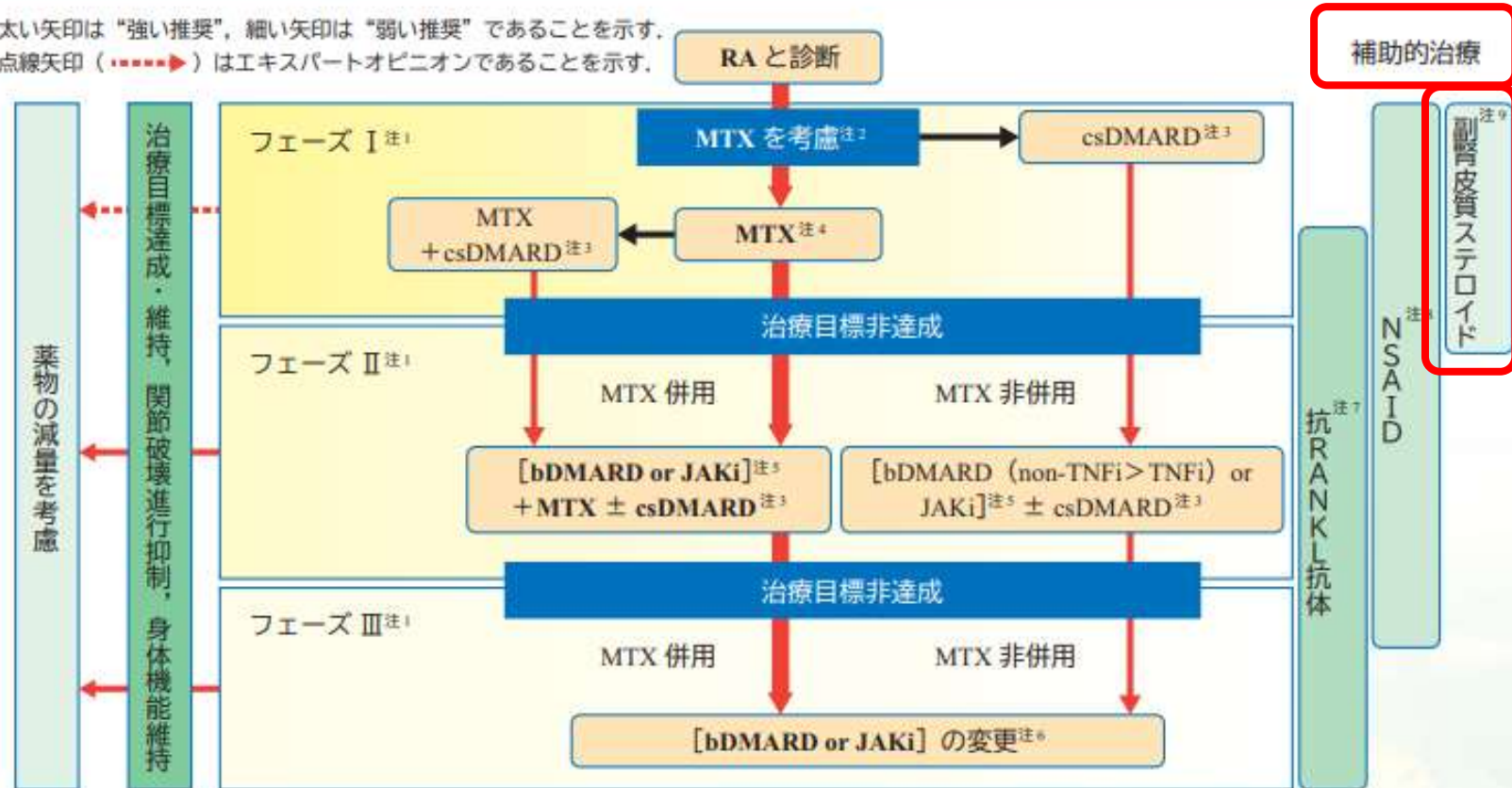
- **精神症状**（躁鬱傾向など）
- **日和見感染症**（PCPやCMV感染など）
- **無菌性骨壊死**（大腿骨頭壊死）
- **消化性潰瘍**（GC単独ではおこらないとされる）
- **中心性肥満**（満月様顔貌）

少量長期ステロイドの副作用

- 骨粗鬆症（予防薬あり）
 - 組織脆弱性（皮膚が薄くなる、けがが治りにくい、手術縫合不全、青あざ）
 - 感染症（肺炎など）
 - 白内障
 - 動脈硬化促進（心臓病や脳卒中のリスク）
 - 糖尿病、高血圧、不眠（なりやすい方のみ）
- など”

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 薬物治療アルゴリズム

太い矢印は“強い推奨”，細い矢印は“弱い推奨”であることを示す。
点線矢印（.....➡）はエキスパートオピニオンであることを示す。



注1：原則として6か月以内に治療目標である「臨床的寛解もしくは低疾患活動性」が達成できない場合には、次のフェーズに進む。治療開始後3か月で改善がみられなければ治療を見直し、RF/ACPA陽性（特に高力価陽性）や早期からの骨びらんを有する症例は関節破壊が進みやすいため、より積極的な治療を考慮する。

注2：禁忌事項のほかに、年齢、腎機能、肺合併症などを考慮して決定する。

注3：MTX以外のcsDMARDを指す。

注4：皮下注射投与は、内服よりも優れた有効性と同等以上の安全性が期待されるが、コスト面からMTX未投与患者ではまず内服を優先する。

注5：短期的治療ではTNF阻害薬とJAK阻害薬の有用性はほぼ同等だが、長期安全性、医療経済の観点からbDMARDを優先する。JAK阻害薬使用時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子を考慮する。

注6：TNF阻害薬で効果不十分な場合は、他のTNF阻害薬よりも非TNF阻害薬への切り替えを優先する。

注7：疾患活動性が低下しても骨びらの進行がある患者、特にRF/ACPA陽性患者で使用を考慮する。

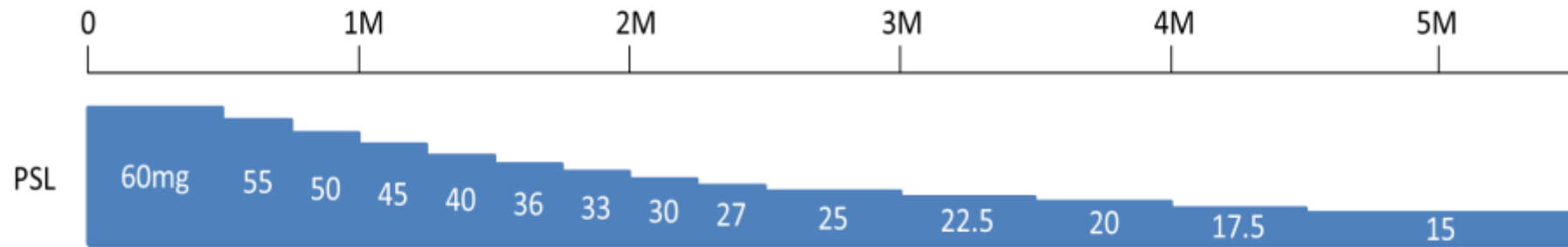
注8：疼痛緩和目的に必要最小量で短期間が望ましい。

注9：早期かつcsDMARD使用RAに必要な最小量を投与し、可能な限り短期間（数か月以内）で漸減中止する。再燃時などに使用する場合も同様である。

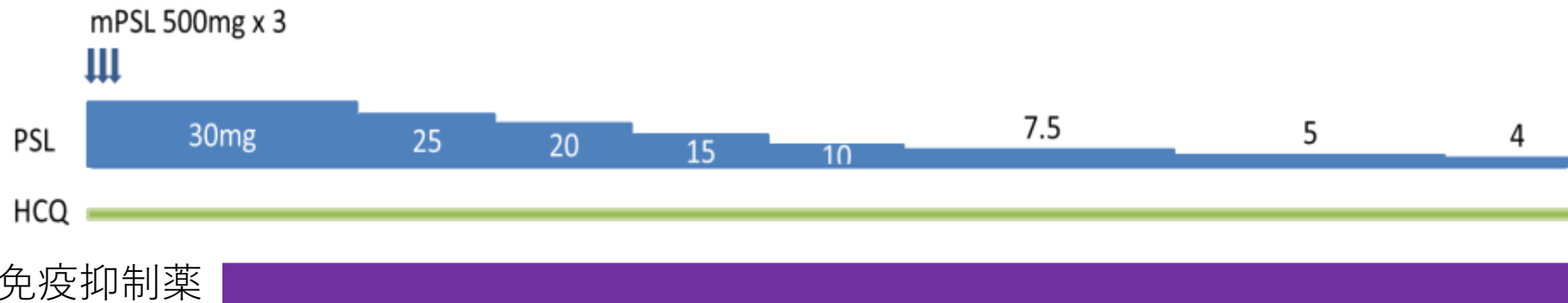
RA：関節リウマチ，MTX：メトトレキサート，csDMARD：従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬，bDMARD：生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬，JAKi：ヤヌスキナーゼ阻害薬，TNFi：TNF阻害薬，RANKL：receptor activator of NF-κB ligand，NSAID：非ステロイド抗炎症薬

標準的なステロイドの減量方法と最近の考え方 (IV型ループス腎炎を例に)

従来のステロイド減量法



最近のステロイド減量法



早期から免疫抑制薬を加えてステロイド初期量を減らし、減量スピードを速める

ステロイドクイズ(1)

Q1. プレドニゾロン1mg 2錠を1日2回(計4mg/日)のんでいるひとが、朝のみ忘れたとき、どうしますか？

1. 夜に4mgのむ
2. 夜に2mgのむ
3. 今日のはのまないで明日からのむ
4. 病院または薬局に電話する

ステロイドクイズ(2)

Q2. プレドニン5mg 1錠を1日1回のみでいるひとが、インフルエンザA型に感染しました。39度あります。ステロイドの服用はどうしますか？

1. 熱が出なくなるまで服薬中止する
2. 37度台の熱になるまで服薬を中止する
3. いつも通りに5mg内服する
4. 病院を受診し医師に確認する

ステロイドクイズ(3)

Q3. プレドニン5mg 1錠を1日1回朝食後にのんでいるひとが、朝忙しくて食事がとれませんでした。いつ、のむのが正しいでしょうか？

1. 食事をとっていなくてもものんでよい
2. 昼食後、もしくは夕食後にのむ
3. 今日中止して明日朝食後にのむ
4. 病院か薬局に連絡する

ステロイド薬のまとめ

- RA以外では膠原病治療のいまだにキードラッグ
- 免疫抑制薬や抗リウマチ薬を用いて維持量は中止が望ましいが、せめて5mg/日未満をめざす
- いかなる時でも許可なくやめてはいけない



薬剤師さんからの質問へのお答え

プレドニゾロンについて

他診療科と比較して分2、分3の用法を目にする機会が多い印象です。疾患的に分1よりも複数回に分けて投与する方が治療効果がよいのでしょうか？



はい(スライド6参照)

プレドニゾロンの減量

10mg分2から更に減量していく際に、下のようにつくつか方法があるかと思えます。

a分2のまま均等に減量

9mg→4.5mg×2回

b分2のまま不均等にして減量

9mg→5mgと4mg

c分1にして減量

9mg1回



疑義紹介していいと思います(5mg-4mgが普通)

他科かもしれませんが、どのパターン見た記憶があります。

調剤してみるとaの方法は半錠が発生しやすく、服用が煩雑になる印象です。

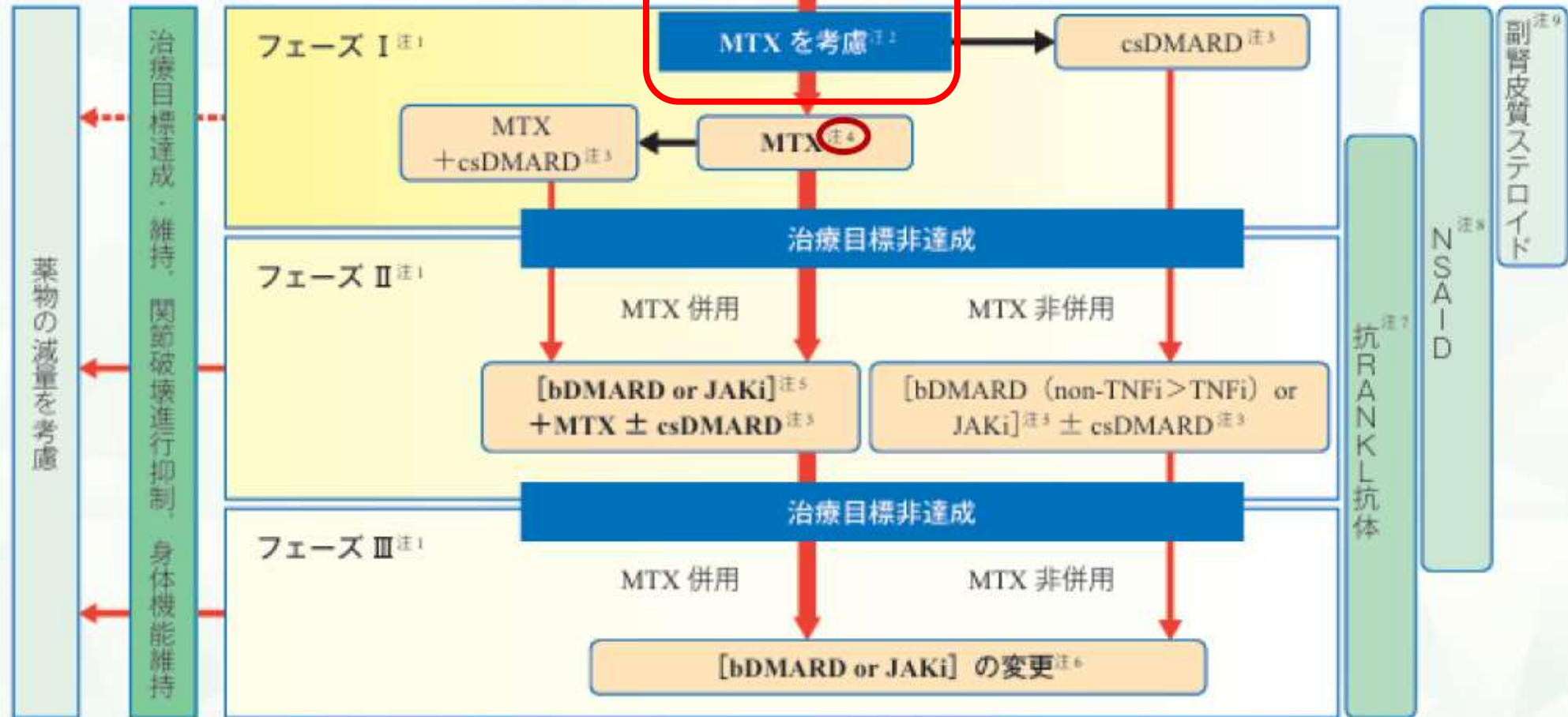
減量方法の違いは治療効果に影響するのでしょうか？

特に影響がないなら、アドヒアランスの面から疑義照会してもよいものなのでしょうか？(患者希望を確認した上で)

免疫抑制薬 (MTXを中心に)

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 薬物治療アルゴリズム

太い矢印は「強い推奨」、細い矢印は「弱い推奨」であることを示す。
 点線矢印 (----->) はエキスパートオピニオンであることを示す。



注1: 原則として6か月以内に治療目標である「臨床的寛解もしくは低疾患活動性」が達成できない場合には、次のフェーズに進む。治療開始後3か月で改善がみられなければ治療を見直し、RF/ACPA 陽性（特に高力価陽性）や早期からの骨びらんを有する症例は関節破壊が進みやすいため、より積極的な治療を考慮する。

注2: 禁忌事項のほかに、年齢、腎機能、肺合併症などを考慮して決定する。

注3: MTX 以外の csDMARD を指す。

注4: 皮下注射投与は、内服よりも優れた有効性と同等以上の安全性が期待されるが、コスト面から MTX 未投与患者ではまず内服を優先する。

注5: 短期的治療では TNF 阻害薬と JAK 阻害薬の有用性はほぼ同等だが、長期安全性、医療経済の観点から bDMARD を優先する。JAK 阻害薬投与時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子を考慮する。

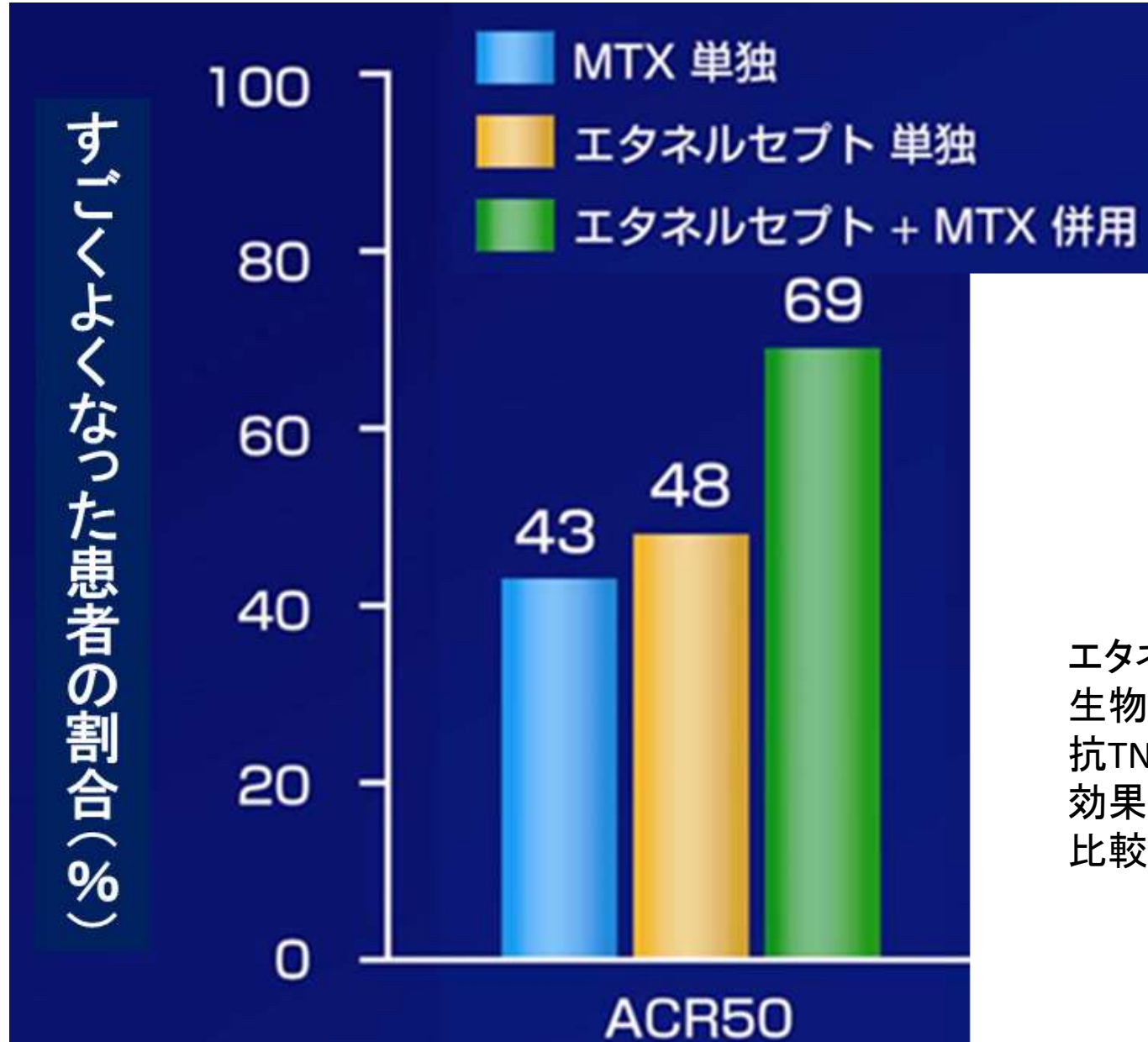
アンカードラッグ

MTX

船の錨！
（全体を安定させる薬！）
（中心的な薬！）

MTXは生物学的製剤と同程度の効果

これまでほとんど治療を
されていなかったRA患者に、
①MTXのみ、
②エタネルセプトのみ、
③その両方
の投与を行った時に
すごくよくなった患者の割合
(ACR50達成割合)を示した



エタネルセプト:
生物学的製剤の1つ
抗TNF製剤で、
効果と副作用のバランスが
比較的よい薬です

MTXの特徴（効果の面から）

- 費用対効果の優れた薬剤
- 生物学的製剤と同等程度の有効性
- 生物学的製剤やJAK阻害薬、他の抗リウマチ薬と併用することで、有効性がさらに上昇する

MTXの代表的副作用

- よく起こるけれど、軽い副作用

口内炎、食欲不振、倦怠感（患者さんの自覚症状）
肝障害（定期的血液検査でわかります）



量を減らせば治ります

- めったに起こらないけれど、起こると重大な副作用

間質性肺炎 …… 空咳、息切れが症状です。気になったら、次回の外来受診日まで待たず、すぐに病院を受診してください。通常、早期に薬を中止して、**適切に対処すればきれいに直ります**。

悪性肉腫 …… 微熱が続いたり、皮膚が赤く腫れたりします。気になったら、なるべく早めに病院を受診してください。**悪性といえども薬の中止のみで治ってしまうことも多いかわった腫瘍です**。

血球減少 …… 貧血や白血球減少（免疫力が低下）、血小板減少（出血しやすくなる）が起こりえます。定期的血液検査でチェックします。 **量を減らせば治ります**

肺炎 …… 免疫を抑制する薬なので、時に起こりますが、**殆どの場合抗菌薬で治療すればなおります**。

MTX副作用について気を付けること

1. **決して毎日のまないこと**！（認知症のある方、ご家族は特に注意）。必ず血球減少の副作用が出ます。
2. **腎機能低下のある方**（特に、血液検査でクレアチニン(Cre)が1 mg/dlを超えている方）は副作用が出やすいので、副作用に細心の注意を。

普段の生活の中で、気を付ける点(1)

口内炎、倦怠感、食欲不振は最も多い副作用です。MTXを服用した日や翌日が特に強ければ、副作用の可能性が高いです。

=> 自分で減量したり、一時的に中止しても構いません

普段の生活の中で、気を付ける点(2)

空咳、息切れは最も注意すべき

⇒ 薬剤性間質性肺炎かも。

息苦しさを感じたら、即受診です。また、痰の絡まない咳で、普段と異なると思ったら、すぐに受診が望ましい。MTXで起こる間質性肺炎は早期なら助かりますが、治療が遅れると命にかかわります。MTXによる間質性肺炎はMTX開始後平均1年くらいで発症していますが、いつでも起こりえます。

風邪症状(のどいた、鼻水など)を伴った咳であれば、心配いりません。

MTX クイズ(1)

Q1. MTXを週1回、朝2錠、夜2錠でのんでいるひとが、朝のみ忘れたとき、どうしますか？

1. 夜にまとめて4錠のむ
2. 全部、次の日にのむ
3. 今週はのまないで、来週通常通り再開
4. 病院または薬局に電話する

MTX クイズ(2)

Q2. MTXを週1回、朝2錠、夜2錠でのんんでいるひ
とが、朝38度の熱を出しました。どうしますか？

1. かまわずMTXを内服する
2. 夜に熱が下がったら内服する
3. 今週はのまないで、様子を見る
4. 病院または薬局に電話する

MTX クイズ(3)

Q3. MTXを週1回、朝2錠、夜2錠でのんでいるひとが、最近ひどい口内炎がよくできます。どうしますか？

1. そのままMTXを内服続ける
2. MTXの量を減らしてみる
3. 今週はのまないで、様子を見る
4. 病院または薬局に電話する

MTX クイズ(4)

Q4. MTXを週1回、朝2錠、夜2錠でのんんでいるひとが、最近咳がよくでます。痰も熱もありません。どうしますか？

1. そのままMTXを内服続ける
2. MTXの量を減らしてみる
3. 今週はのまないで、様子を見る
4. 病院に行く

MTXのまとめ

- MTXは生物学的製剤に匹敵する高い治療効果
- 関節リウマチ治療の中心的役割
- 副作用は少なくないが怖がらないで
- 多くの副作用は量を減らせばなおります
- 口内炎は重症副作用（血球減少など）の前兆のことがあります。
- 最も注意するのは空咳と息切れ



最近、MTXの注射剤が出ました
胃腸症状や肝障害には内服薬よりよいです

薬剤師さんからの質問へのお答え

どの程度副作用が出ていれば、中止や受診勧告をしたらいいか？

➡ スライド28-30参照。風邪かなと思う程度はOK。
高熱は免疫抑制薬中止。いつもと違うぞと思ったら受診を。

MTXの内服と注射はどのような基準で選択or切替しているのでしょうか？

➡ 本来は注射剤の方が優れています。
本人と相談の上ですが、消化器症状が強い場合は注射がよいです。

プログラフ® (タクロリムス) の特徴 (有効性と副作用)

- SLEや間質性肺炎で積極的に使われる。筋炎でも。
- 強皮症では腎クリーゼ誘発を懸念して避ける傾向
- 腎障害や糖尿病をきたしやすい
- 血中濃度に個人差があり、必要量に大きな差
- 他の薬剤と相互作用しやすく、使いにくい薬剤です



よくクラリスやエリスロマイシンとの併用で問題
(要疑義紹介)

セルセプト® (ミコフェノール酸モフェチル) の特徴

- 適応疾患はループス腎炎、強皮症に伴う間質性肺炎だが、SLE全般、間質性肺炎全般によく用いられる
- エンドキサンと同程度の有効性で副作用は明らかに少ないので、最近は多用される傾向
- **妊娠には禁忌**をよく説明
- **消化器症状**が多いが、ゆっくり増量すれば大抵は増量できる

薬剤師さんからの質問へのお答え

プラケニルの副作用の網膜症の検査を眼科でしているか薬局でも聞いて欲しいと前回の薬薬連携の会で言ったとということで、薬局では眼科定期的に受診してますか？としか患者さんにきいてなくて、具体的にどの検査してるか聞ければいいなと思うので、検査項目の内容と、もし検査ちゃんとしてなかった場合は近くの眼科にいつてもらおうのか、それかアイセンターへ紹介してもらえるのかきいてみたいです。

医療機関名	眼科	プラケニル [®] 錠 服用開始日	年	月	日	
7つの眼科検査		次回検査日	年	月	日	✓済
・視力検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・細隙灯顕微鏡検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・眼圧検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・眼底検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・SD-OCT		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・視野検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>
・色覚検査		年	月	日		<input type="checkbox"/>

日本眼科学会雑誌 第120巻第6号 p419
「ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き」
<https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/hydroxychloroquine.pdf>



推奨されている7つの検査の中で、

最も重要なのは**SD-OCT**です。

SD-OCTは9割方の眼科医院でも置いてある機械だそうで、古い先生でなければ大抵どこでも大丈夫とはきいております。

次に重要なのは**視野検査**だそうです。

おそらくほとんどの医院にあるそうです。

薬剤師さんからの質問へのお答え

トレーシングレポートに書いてほしいこと。

➡ **トレーシングレポートの存在を知らない医師が多いのではないのでしょうか。**

保険薬局でやって欲しいことはありますか？

- ・こんなことを患者に聞いてもらったら助かる
 - ・テレフォンプォローアップ
- など

➡ **MTXやタクロリムス、JAK阻害薬などに関する理解度チェック
薬物相互作用の情報提供**

保険薬局でやって欲しくないことはありますか？

➡ **特にありませんが、MTXを抗がん剤といわないでほしい**

ご清聴ありがとうございました