

薬物相互作用 (29—ステロイドの薬物相互作用)

林 瑤子, 名和秀起, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (29. drug interaction of steroids)

Youko Hayashi, Hideki Nawa, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

ステロイドの臨床応用は, 1949年に副腎皮質組織より抽出されたコルチゾンを関節リウマチ患者に投与し, 劇的な効果が報告されて以来, 60年以上にわたる歴史を持つ。現在では, 関節リウマチに加え悪性リンパ腫などの血液疾患や潰瘍性大腸炎などの消化管疾患, 神経疾患, 腎疾患, アレルギー等多くの領域で用いられ, 臨床用量の幅も広い。また, ステロイドはその効果とともに多くの副作用も知られており, 大量投与, 長期投与によって発現する時期・症状が異なり, そのモニタリングや対処法も重要となってくる(表1, 2)。

さらに, ステロイドは多様な疾患で使用されるため, 様々な種類の薬剤と併用する場面が多く, それらの薬剤との相互作用が多く報告されており注意を要する。そこで本編では, ステロイドの作用・副作用の特徴とともに, その薬物相互作用について概説する。

治療に用いられる副腎皮質ステロイドの作用と主な薬剤の効力比

副腎皮質で産生される主なホルモンは, アルドステロンとコルチゾールである。アルドステロンは鉍質コルチコイド作用を持ち, コルチゾールは糖質コルチコイド作用と鉍質コルチコイド作用の両方を持つ。

鉍質コルチコイド作用により, 腎の遠位尿細管や集合管における Na^+ と水の再吸収を増加させ, K^+ と H^+ の尿中への排泄を増加させる。その結果, 副作用として高血圧や低K血症が起こりうる。

また, 糖質コルチコイド作用については表3に示す。

治療に用いられるステロイドは,

表1 ステロイドの副作用と対策

重篤なもの	モニタリング方法	対処法
感染症誘発・憎悪	早期発見	適正な抗菌薬の使用, 予防投与(抗結核薬等), 感染予防
骨粗鬆症	骨塩量測定, 骨代謝マーカー	ビスホスホネート製剤, V.K製剤, 活性型V.D ₃ 製剤
糖尿病	血糖, 尿糖, HbA1c	食事制限, インスリン投与
動脈硬化, 高脂血症	血中脂質測定	HMG-CoA還元酵素阻害剤, 食事制限
無菌性骨壊死	MRI, 単純X線	免荷, 外科的治療
精神障害	日常観察	抗精神病薬, 抗不安薬
消化性潰瘍	便潜血	胃粘膜保護剤, 抗潰瘍剤
高血圧	血圧測定	塩分制限, 降圧剤
副腎不全	倦怠感, 好酸球増多	ステロイド補充
白内障, 緑内障	定期的眼圧測定, 眼科診察	点眼薬, 外科的治療
ステロイド筋症	筋力テスト, 尿中クレアチニン/クレアチニン比	ステロイド減量
軽症なもの		
ニキビ様発疹, 多毛症, 満月様顔貌, 食欲亢進, 体重増加, 月経異常, 皮下出血, 紫斑, 多尿, 多汗, 不眠, 浮腫, 低カリウム血症		

(文献1から引用改変)

平成25年12月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

表2 ステロイドの副作用発現時期

数時間～ (大量投与時)	数日～ (中等量以上)	1～2ヵ月 (中等量以上)	3ヵ月以上 (少量でも)
高血糖 不整脈	高血圧 不整脈 高血糖 精神障害 浮腫	感染症(細菌) 無菌性骨壊死 骨粗鬆症 満月様顔貌 脂質異常症 精神障害 緑内障 ステロイド筋症 消化性潰瘍 高血糖	感染症(ウイルス, 結核) 満月様顔貌 二次性副腎不全 骨粗鬆症 脂質異常症・動脈硬化 白内障・緑内障 消化性潰瘍 高血糖

(文献1から引用改変)

表3 糖質コルチコイド作用

	薬理作用
炭水化物代謝	糖新生が増加し、末梢でのグルコース利用が減少する。その結果、高血糖や尿糖が見られる。
蛋白質代謝	同化作用の減少、異化作用の維持またはやや亢進が見られ、その結果、筋肉の消耗、骨粗鬆症、小児の成長鈍化、皮膚萎縮、毛細血管の脆弱化、消化性潰瘍、創傷遅延などが生じる。
脂質代謝	肩、顔面、腹部の脂肪沈着が増加する。
心血管系	ノルアドレナリンやアンジオテンシンⅡによる血管収縮を増強する。
中枢神経系	血圧や血糖、電解質維持などを通じて間接的に影響を与えるだけでなく、気分や行動、脳の興奮性に直接的に作用する。
造血系	末梢のリンパ球、好酸球、好塩基球、単球を減少させ、多形核白血球を増加させる。リンパ腫細胞の細胞死を誘導する作用もある。
抗炎症作用、 免疫抑制作用	刺激に対する炎症反応や、体液性免疫と細胞性免疫の両方における異常な免疫反応を抑制する。ケミカルメディエーターの遊離やそれらの毛細血管への作用を介し、好中球やリンパ球、マクロファージの機能を抑制する。

各薬物によって糖質コルチコイド作用と鉱質コルチコイド作用の効力が大きく異なる。主な薬剤の効力比較と特徴を表4に示す。

また、コルチゾールの生理的な分泌量はプレドニゾロン換算で1日2.5～5mg程度とされており、朝覚醒後の30分～1時間が最大、夜就寝後2～3時間が一番低い。そのため、臨床でも朝または朝昼に投与されることが多いが、急性期の重篤な病態などでは2～3回以上の分割投与が推奨されこの限りではない。これらの特徴を考慮し、適切な種類と薬物量のステロイドを選択し、治療に用いるべきである。

ステロイドとの相互作用に注意すべき薬剤

1. ステロイドの代謝と薬物相互作用

合成ステロイドの代謝には、A環の還元とグルクロン酸抱合、6β位の水酸化が関与している。中でも、6β-水酸化酵素であるCYP3A4の遺伝子発現は、核内レセプターpregnane X receptor (PXR)/RXRヘテロダイマーによって誘導されることが明らかになっており¹⁾、PXRのリガンドとなる薬剤は間接的に合成ステロイドの代謝を亢進させる可能性がある。フェノバルビタールやプリミドンなどバルビツール酸誘導

体やフェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシンはPXRリガンドであり、CYP3A4を誘導する結果、ステロイドの作用を減弱することが報告されており、ステロイドとの併用に注意が必要な薬剤である²⁻⁶⁾。

また、エフェドリンとデキサメタゾンの併用にて、デキサメタゾンの半減期が36%減少、代謝クリアランスが42%増加したとの報告があり^{2,7)}、機序は明らかではないが、エフェドリンによる肝血流量増加で薬物代謝酵素の誘導または活性化が起こると考えられている。

2. マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤

マクロライド系抗生剤(エリスロ

表4 ステロイドの効力比較と特徴

	一般名	糖質コルチコイド作用		鉱質コルチコイド作用効力比	血中半減期 (hr)	作用半減期 (hr)	作用時間
		効力比	プレドニゾロン 5 mgとの臨床対応量 (mg)				
糖質コルチコイド	コルチゾン	0.8	25	0.8	0.5	8~12	短時間型
	ヒドロコルチゾン	1	20	1	1.5~2		
	プレドニゾロン	4	5	0.8	2~3.5	18~36	中間型
	メチルプレドニゾロン	5	4	0.5	>3.5		
	トリアムシノロン	5	4	0	2~5		
	デキサメタゾン	20~30	0.5~0.75	0	3~4.5	36~54	長時間型
	ベタメタゾン	20~30	0.6	0	3~5		
※	フルドロコルチゾン	10	—	125	>3.5	18~36	中間型

※鉱質コルチコイド

(文献1から引用改変)

マイシン等) やアゾール系抗真菌剤 (イトリゾール等) はCYP3Aで代謝され、また、CYP3Aと結合して複合体を形成しCYP3Aを阻害する。ステロイドとの併用により、ステロイドの代謝を阻害し血中濃度を上昇させるとの報告があるため、注意が必要である^{8,9)}。

3. シクロスポリン

シクロスポリン、ステロイドともに免疫抑制作用を示す薬剤であり、臓器移植時などでは併用される場面もある。併用時にシクロスポリン血中濃度の上昇、プレドニゾロンのクリアランス低下が報告されているが、両剤とも主にCYP3A4により代謝されるため、相互に代謝を阻害すると考えられる¹⁰⁾。シクロスポリンの過量投与による副作用発現および低用量投与による拒絶反応の発現を防ぐために、シクロスポリンの血中濃度測定を頻回に行う必要があり、ステロイド減量時も注意が必要である。

4. ステロイドの血液凝固促進作用

ステロイドは、血中濃度が高い程、コラーゲンやアデノシン二リン酸 (ADP) を介する血小板凝集能を亢進させて血栓を形成しやすくするため、特に血栓症患者にはステロイド

投与は原則禁忌となっている。この血液凝固促進作用によりワルファリン等抗凝固薬の効果を減弱させるので、抗凝固薬を服用中の患者には注意が必要である。また、黄体ホルモン、卵胞ホルモン等のホルモン剤も血栓症を起こすことが知られており、特にメドロキシプロゲステロンを高用量含有するヒスロンH[®]ではステロイドとの併用は禁忌である¹¹⁾。

5. サリチル酸誘導体 (アスピリン等)

ステロイドとサリチル酸誘導体との併用中にステロイドを減量すると、サリチル酸誘導体の濃度が上昇しサリチル酸中毒 (症状: 頭痛, 耳鳴り, 目眩, 悪心嘔吐, 意識障害等) を起こすことが報告されている。機序は不明であるが、ステロイドがサリチル酸の肝代謝と腎排泄を促進するため、ステロイドの急な減量又は中止により血中サリチル酸濃度が上昇すると考えられている。症状発現時には、サリチル酸誘導体の中止とアルカリ化利尿による排泄等の治療が必要である。

6. 糖質コルチコイド作用による血糖値上昇と経口糖尿病薬・インスリン製剤との相互作用

ステロイドの糖質コルチコイド作用により血糖値上昇が起こる。その発生機序は様々で、肝臓では糖新生の律速酵素の転写活性が促進され、糖新生の増加が起こる。筋肉組織・脂肪組織ではインスリンの受容体への親和性を低下させ、インスリンによるグルコース輸送体 GLUT-4 の細胞膜への移動を抑制し、血中グルコースの細胞内への取込みを減少させる。食欲亢進作用も血糖値上昇につながる。また、膵臓においては、 β 細胞の分泌顆粒からのインスリン放出を阻害してインスリン分泌量を低下させ、 α 細胞からのグルカゴン分泌を促進し、血糖値が上昇する。従って、糖尿病患者におけるステロイドの使用やステロイド性糖尿病の発症には注意を要する。

また、ステロイドによるインスリン受容体とインスリンとの結合親和性の低下は、インスリン製剤や経口糖尿病薬の効果を減弱させ、患者の血糖コントロール不良を引き起こす。併用時は頻回に血糖値測定を行い、必要に応じ投与量の調節を行う。

7. K排泄型利尿剤

ステロイドは、鉍質コルチコイド作用により、腎の遠位尿細管における Na^+ - K^+ 交換系を促進し、 Na^+ 再吸収と K^+ の尿中排泄を増加させる。K排泄型利尿剤（チアジド系、チアジド類似系、ループ系、炭酸脱水酵素阻害剤）は Na^+ の再吸収を抑制するため、代償的にアルドステロン作用部位の Na^+ - K^+ 交換系が促進し、血中の K^+ が尿中に排泄され低K血症が起こることがある。ステロイドとK排泄型利尿剤の併用は、利尿剤の作用機序を増強し低K血症が起こりうる。これに対し、トリアムテレンや抗アルドステロン作用を持つスピロラクソンはK保持性利尿剤のため、低K状態でも使用しやすいと考えられる。

8. 活性型ビタミンD₃製剤

ステロイド製剤の内服を開始すると、数ヵ月で約10%の骨量減少を生じ、椎体骨折のリスクは服用開始後3～6ヵ月で最大となる。その作用機序として、骨形成の低下、腸管からのCa吸収低下、尿細管でのCaの再吸収阻害などによる骨吸収促進作用がある。

日本骨代謝学会によるステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン（2004年度版）では、「3ヵ月以上経口ステロイド薬を使用中あるいは使用予定の患者で、既存脆弱性骨折を有する例、骨密度が%YAM < 80%の例、プレドニン換算1日5mg以上投与例」が薬物治療の対象とされ、第1選択薬はビスホスホネート製剤、第2選択薬はビタミンK製剤、活性型ビタミンD₃製剤である¹²⁾。

活性型ビタミンD₃製剤は、腸管からのCa吸収促進により尿中へのCaの排泄を増加させ、副作用として高Ca尿症に始まり、高Ca血症、尿路結石が起こることがある。また、ステロイドによる腸管でのCa吸収

低下と尿細管でのCa再吸収阻害により尿中Ca量が増え、両剤の併用により、高Ca尿症とそれに伴う尿路結石の発現リスクが高まる。活性型ビタミンD₃製剤投与時には、血清Ca値と尿中Ca値をモニタリングし、血清カルシウムが基準値以上、尿中カルシウム/尿中クレアチニン値が0.4以上となる場合には減量が必要である。

9. 生ワクチン

ステロイドの長期または大量投与中の患者、投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下し易感染状態である。このような患者では、生ワクチンの接種によりワクチン由来の感染を増強または持続させるおそれがあるため、生ワクチンの投与は避ける必要がある。BCGワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、ポリオワクチン、水疱瘡ワクチン、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）ワクチン、ロタウイルスワクチン、黄熱ワクチンが生ワクチンに分類され、予防接種のための受診時にはステロイド投与歴の確認が重要である。

10. アプレピタント

がん化学療法で誘発される悪心・嘔吐は頻度の高い有害事象であり、特に遅発性の悪心・嘔吐に対するステロイドの有効性が証明されてきたが、その作用機序については不明な点が多い。本邦では、「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐」に適応を持つ副腎皮質ステロイドはデキサメタゾン（商品名：デカドロン錠・注射液、デキサート注射液、デキサメサゾン錠）のみであるが、その承認用量としては、1日4～20mg、1日1～2回分割、1日最大20mgまでとされており、さらに高用量の効果に関してはその優越性は証明されていない。

悪心・嘔吐のリスクは、抗がん剤によって高度、中等度、軽度、最小度の4段階に分類され、日本癌治療

学会が公表している「制吐剤適正使用ガイドライン」では、催吐性リスクに沿った制吐剤の使用が推奨されている¹⁴⁾。特に、高度催吐性リスクに分類される抗がん剤に対しては、NK-1受容体拮抗薬であるアプレピタント、5-HT₃受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイドの3剤を併用することが推奨される。

アプレピタントはCYP3A4の基質であり、用量依存的なCYP3A4阻害作用および誘導作用があり、CYP2C9の誘導作用も有する。そのため、デキサメタゾンと併用するとCYP3A4で代謝されるデキサメタゾンの血中AUC（濃度時間曲線下面積）が高くなるため、併用時はデキサメタゾンの投与量を通常の半量にする必要がある¹³⁾。また、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロンは悪性リンパ腫などに対しCHOP療法などで抗がん剤として使用されるが、この場合は減量すべきではない。

おわりに

今回、ステロイドの作用と副作用について紹介し、ステロイドとの相互作用に注意すべき薬剤について概説した。特徴を把握した上でステロイドによる効果を十分引き出すためには、適切な量の投与と副作用モニタリングが必要であり、薬物相互作用による効果減弱・副作用増強はなるべく避けることが望ましい。複数の医療機関での治療を受けるケースも多い中、医療従事者は持参薬確認やお薬手帳などを活用した併用薬の確認、適切な薬剤情報提供などを積極的に行い、未然に薬物相互作用を防ぎ、効果的に治療が行われるように努めなければならない。

文 献

- 1) 山本一彦：ステロイド薬の選び方・使い方ハンドブック，羊土社，東京

- (2008) p19, 21, 34.
- 2) デキサート®注射液1.65mg・3.3mg・6.6mg医薬品インタビューフォーム (第18版), 富士製薬工業株式会社, 東京 (2011).
 - 3) フェノバル®注射液100mg医薬品インタビューフォーム (第7版), 第一三共株式会社, 東京 (2013).
 - 4) プリミドン®錠250mg「日医工」・プリミドン®細粒99.5%「日医工」医薬品インタビューフォーム (第4版), 日医工株式会社, 富山 (2012).
 - 5) アレビアチン®散10%医薬品インタビューフォーム (第17版), 大日本住友製薬株式会社, 大阪 (2010).
 - 6) リファジン®カプセル150mg医薬品インタビューフォーム (第11版), 第一三共株式会社, 東京 (2013).
 - 7) フスコデ®配合錠医薬品インタビューフォーム (第6版), アボットジャパン株式会社, 東京 (2013).
 - 8) エリスロシン®錠100mg・200mg医薬品インタビューフォーム (第3版), アボットジャパン株式会社, 東京 (2010).
 - 9) イトリゾール®カプセル50mg医薬品インタビューフォーム (第15版), ヤンセンファーマ株式会社, 東京 (2013).
 - 10) ネオーラル®カプセル10mg・25mg・50mg医薬品インタビューフォーム (第15版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2013).
 - 11) ヒスロン®H錠200mg医薬品インタビューフォーム (第2版), ファイザー株式会社, 東京 (2009).
 - 12) ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004年度和文簡略版), 日本骨代謝学会ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会編, 日本骨代謝学会, 京都 (2004).
 - 13) イメンド®カプセル125mg・80mg医薬品インタビューフォーム (第6版), 小野薬品工業株式会社, 大阪 (2012).
 - 14) 制吐剤適正使用ガイドライン, 日本癌治療学会編, 金原出版, 東京 (2010).