

ステロイド離脱症候群としての 偽リウマチ膠原病症候群

浜 六郎

糖質コルチコステロイド(以下、ステロイドあるいはステロイド剤と略)を少量だが長期使用後に、離脱症状として「偽リウマチ」あるいは「偽膠原病症候群」ともいふべき多発性関節炎を中心とする病態が長期間持続している例の相談を受けた。もともとリウマチや膠原病などによる多発性関節炎が全くなくても、離脱症候群として関節炎が起こりうる。ステロイド中断後数日から1週間程度の急性離脱症状だけでなく、中止後2~3週間以降に症状の強さがピークに達するような離脱症状が、明瞭な副腎抑制状態でなくとも起こりうるようである。

以下に紹介する2例は、離脱症状としての偽リウマチそのものの重要性のほか、ステロイド剤の投与開始はくれぐれも安易にはいけないこと(厳密な適応の必要性)、ステロイド剤投与による害や中断による正確な離脱症候群についての情報提供の必要性、問診による薬剤服用歴の聴取がいかに大切であるかなどを印象づけられる例であったので紹介する。

◆症例1

A氏は、体重58kg程度の標準的な体格の男性。10数年前(23歳頃)、右手指に掻痒を伴う小水疱状発疹が出現してT皮膚科医院を受診。湿疹と爪周囲炎の診断で、ステロイド軟膏とクロトリマゾール(エンペシド®クリーム)、ベタメタゾン(0.5mg2錠/日)および抗ヒスタミン剤が処方された。服用約半年後顔面に痤瘡出現。このときにベタメタゾンが2週間程度中断されたが再開され、その

後約10年間にわたって、ベタメタゾン合計約3,000mg(1日平均約1.6錠)が投与された。ステロイド開始約半年後、ステロイド痤瘡と思われる痤瘡の治療にミノサイクリン(100mg/日)が開始されその後約9.5年、ステロイド開始約2年後に認めた手指爪白癬にグリセオフルビン250mg/日が開始され、以後約8年間、ステロイド剤とともに続けられた。

ステロイド剤使用開始10年後、多忙のため通院不能となり、1996年2月頃にはステロイド剤がなくなり服用中断。中断後より感冒症状のような頭痛、発熱あり、P医院受診。感冒として治療を受けた。途中で一度T医院を受診し、ベタメタゾンの処方を受けて服用しやや軽快したが、3月から全身倦怠感、肩のはり、朝のこわばりあり、その頃から食欲不振も著しくなり、膝や肩の痛みが始まり、全身の関節痛、筋肉痛、脱力感、食欲不振に襲われるようになった。4月下旬に増強し、発熱(37.6°C)、頭痛、鼻づまりなど感冒様症状が出現し、肩こりがひどく、食欲はないため(咳や下痢はない)、P医院受診。感冒としての対症療法で症状は一時軽快したが、5月に入り、多発性関節痛が数も強さも増強(肩、首、背中、腰、膝、手の指)。P医院を受診。咽頭発赤なく、腹部も胸部も異常なし。Raynaud現象はなかったが両手が蒼白でチアノーゼ気味、冷感あり。アミノグリコシド系抗生物質入りの点滴なども実施されたが効果はなかった。また、膠原病や血管疾患が疑われて胸部X線撮影が実施されたが異常なかった。P医院でも軽快せず、5月半ばにQ病院受診。膠原病疑いで検

はまろくろう：医薬ビジランスセンター JIP 代表 ☎ 580-0004 大阪府松原市西野々1-10-2-320/TIP「正しい治療と薬の情報」副編集長

表1 症例1の離脱症状の経過のまとめ
(正確な中断時期は不明)

・頭痛	2月～(およそ12月頃から)
・鼻づまり	2月～
・全身倦怠感	2月～ 4月末～特に増強
・発熱	2月半ば37.2°C, 4月末37.6°C
・肩こり	3月肩のはり, 朝のこわばり, 4月末頃から増強
・食欲不振	4月中旬頃から出現し, 4月末頃から増強
・関節痛 (多発性)	4月下旬～, 5月に入って増強.
・両手冷感, チアノーゼ 気味	5月半ば, NSAIDsでも夜間睡眠障害あり
(以上症状は7月頃から軽快しはじめ, 11月頃は関節痛など再出現)	5月中旬
・体重減少	2月から9月12日までに7kg減少
・涙液減少, 角膜点状びらん	9月眼科にて指摘され, 11月には改善

査を実施。CRP 0.2 mg/dl, RF 5.8 IU/ml(正常25.0以下), 抗核抗体(一)であった。NSAIDsなどの処方にもかかわらず関節痛は増強し, 痛みのために夜間不眠の状態となり, 5月下旬にはR病院を受診した。

R病院では, 理学的所見は著変なく, 検査ではGOT 39 IU/l, GPT 51 IU/lと軽度異常があった。しかしこのほか, CRP 0.5 mg/dl(正常範囲), 抗DNA抗体, 抗RNP抗体, 抗Sm抗体, HBs抗原, 抗HCV抗体はいずれも陰性であり, 胸部X線撮影でも異常を認めなかった。内科的には, 慢性関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)などは否定的であったため整形外科に紹介。5月31日整形外科では診察のうえ, RFは正常であるが, 症状はRA(慢性関節リウマチ)に近いとして, 多発性関節炎(慢性関節リウマチ疑い)の病名がつけられた。プレドニン5 mg/日が処方されたが, プレドニンの処方に際して「ステロイド系の薬を試しに飲みなさい。しかし, 副作用が出るかもしれない」と言われたために, これは服用しなかったという。

6月に入り, 鍼灸院を受診し食事療法および漢方薬などが処方されたが症状はあまり変わらず, 7月に入ってから徐々に軽くなりはじめた。8

月に入り, S病院脳外科を受診。8月後半に受診時グリセオフルビンを処方されていたことが確認され, 9月初めにはベタメタゾンが長期間処方されていたことが判明し, 脳外科から総合内科への紹介状が書かれ, 2日後総合内科外来を受診。詳細な問診がなされた結果, 「慢性的・相対的な副腎不全」疑いと診断がなされた。一般的な検査のほか, 内分泌系(下垂体-甲状腺系および下垂体-副腎系)の検査が実施された。この結果, 甲状腺機能には全く異常が認められず, 下垂体-副腎系の検査では, コルチゾルが4.2 μg/dl(正常値は5~15 μg/dl)と低く, ACTHは49.4 pg/ml(正常値は8~29 pg/ml)と上昇していた。ACTH刺激試験やメトピロンテストは実施されていない。上記の結果は, ステロイド中断後既に5カ月後の値である。それでもACTH値の高さに比較してコルチゾル値は低い。これは副腎機能の回復が不十分なために, 必要なコルチゾルが分泌できないでいる状態と推測される。ベタメタゾン平均0.8 mg(1.6錠)/日という通常の成人男子の副腎機能を抑制するのに十分なステロイド剤が, 約10年間という長期にわたって投与されてきたための副腎抑制であることは確実である。眼科受診の結果, 両眼とも涙液分泌減少を認め, 両眼とも角膜の点状びらんを認めた。眼科ではハードコンタクトレンズの使用によるものとの疑いが持たれたが, その後特別な治療なく改善している。11月半ばの受診時には, 寒くなってきて関節痛が出現してきたことから診察した医師も「やはり, withdrawal」と考えた。したがって, 涙液減少についてもステロイド剤の離脱による影響と考えるべきであるし, 両眼の角膜点状びらんも涙液減少に伴うものと考えられ, やはりステロイド剤離脱症状の一つと考えるべきである。

グリセオフルビンを中止したにもかかわらず, ベタメタゾンを中止後爪白癬は自然に治癒した。したがって, 爪白癬もステロイド剤の副作用であったと考えられる。

本例では白癬症が疑われるような, 発疹, 皮疹に対して内服のステロイド剤(副腎抑制量)を使用

し, 爪白癬を合併後も(グリセオフルビンを投与し)中止せず, 合計10年間にわたって使用した。副作用があるという情報で関節炎があっても服用しなかったのであるから, 副作用の説明があれば服用しなかったであろうし, 中断すると離脱症状が起きるといった情報が提供されていたなら, たとえ多忙であったとしても突然中断するということなく, 減量を慎重にしたであろう。その意味で情報提供の重要性が伺える。

また, 服薬歴がきちんととられていたならば, ステロイド剤の投与が判明し, 離脱症状であることもっと初期に判明していたであろう。

◆症例2

当時53歳女性。ラタモキシセフ(シオマリン®)の鼻への吸入でアナフィラキシー症状の既往がある。ブタクサアレルギーと無臭覚症のためX耳鼻科を受診していたが, 夜間の咳と痰が続くためにたまたま別のY病院を受診。本人には喘鳴の自覚がない程度の軽い喘息の状態で, プレドニゾロン(プレドニン®5 mgを3錠), プラノプロフェン3錠などが処方された。

臭覚の異常は改善したが, 喘息に対して約1年半にわたってプレドニゾロンが3錠/日で処方された(プレドニゾロン以外, 気管支拡張剤などの処方なし)。息苦しいときにたまに2錠, 平均すれば最初の半年位は1日0.94錠, 中間の半年は平均1.45錠, 後半の半年は約1.72錠を服用したことになる。

半年あまり服用後, 異常に太ってきたのに気づいたが, 社交ダンスで競技に出ることもできたし, 日常生活に支障をきたすような症状は認められなかった。約1年後頃から臀部に発疹が出現し, 満月様顔貌が著明となり, 喘息発作に対するステロイド剤の効果も徐々に減弱し, 社交ダンスが困難となることもしばしばになってきた。1年4カ月後にはいったんプレドニゾロンを中止し, 漢方薬の内服のみに切り換えたが喘息発作が頻発するようになり, 11月5日にプレドニンを再開し, プレドニゾロンの服用開始から1年5カ月目にZ病

表2 ステロイド中止による離脱症候群の分類

1. 基礎疾患の活動性の顕在化
2. 絶対的副腎不全(表3)
3. 相対的副腎不全(表4)
4. 下垂体-副腎系の予備能の低下
5. 離脱後長期に持続する症状群

(注: 3~5は広い意味での相対的副腎不全)

表3 絶対的副腎機能不全(cortisol 欠乏状態)にみられる種々の徴候

A. 胃腸症状	D. その他
1. 食欲不振	1. 体重減少
2. 悪心	2. 低血圧
3. 嘔吐	3. 発熱
4. 腹痛	4. 関節痛
B. 精神, 神経症状	5. 筋肉痛
1. 脱力感, 易疲労感	6. 心外膜炎
2. ねむ気	7. 空腹時低血糖
3. 無関心	8. 低ナトリウム血症
4. 錯乱	9. 高カリウム血症
5. 精神異常	10. 高カルシウム血症
C. ストレスに対する耐性の低下	11. カテコラミンに対する反応低下

(文献2, 3より)

院を受診した。

Z病院のアレルギー外来では, ステロイド剤の内服は中止され, テオフィリン製剤(テオフィリン血中濃度7.0 μg/ml), 吸入β作動剤頓用, 吸入ステロイド剤によって発作は消失した。

中止後, 3日間熱発し, 肩こり, 頭痛, 耳鳴, 月経不順(頻回に出血), 歯がすきまだらけになる, 腰痛, 膝がつっぱって正座できない, 右股関節痛などの訴えが出現し, 中止1~2カ月後には歩けないほど痛くなってきた。また, 両踵の圧痛(右>左), 両足第1趾のつけ根の痛み, 下肢浮腫, こむらがえりがあったが, 視力障害はなかった。

中止7年後の現在もなお, 股関節痛, 踵の痛み, 手の関節痛が残っており, 社交ダンスで競技会に参加することや, 練習することもできない状態が続いている。

中止1~2カ月後に測定したACTH負荷前後のコルチゾールの値は, 負荷前値は3.0 μg/dlと低値であったが, コートロシン®0.25 mg 負荷30分後13.4 μg/dl, 60分後18.4 μg/dlと一応反応

表4 ステロイド離脱後にみられた症状の種類

症状	症例数	症状	症例数
食欲不振	20	関節痛	6
ねむ気	15	嘔吐	5
悪心	11	筋肉痛	4
体重減少	11	起立性低血圧	3
表皮剝脱	10	関節炎	2
頭痛	9		
発熱	8	無症状	2

(文献1, 3より)

していた。検査上では、一応副腎不全の状態にはないと判断できる状態ではあるが、後述する Amatruda ら¹⁾のデータをみれば、必ずしも十分な回復をしていない可能性はあろう。

◆ステロイド離脱症候群の分類

ステロイド剤による害反応(不都合な反応)は主に、①ステロイド剤投与中に生じるもの(Cushing症候群様の病態)、②中止後の離脱症状(Addison病、副腎不全様病態)、③ステロイド剤を中止後何年も経ってから出現する遅発性の害反応がある。Sullivan ら²⁾は、ステロイド中止による離脱症候群を表2のように分け、絶対的な副腎機能不全を表3のようにまとめている。

◆ステロイド離脱症候群としての相対的副腎不全

Amatruda ら¹⁾は、結核患者に対するプレドニゾロン併用療法に関する比較試験を実施した。プレドニゾロン併用群は22人。プレドニゾロン30mg/日を3カ月併用し、中止時には3週間にわたってACTHを隔日で併用しながら漸減後中止し、中止後4日間連日でACTHを注射後ステロイドを中止した。その結果が表4のようにまとめられている。このほか、滑液包炎を認めた例もあったという。

Amatruda ら¹⁾は、ステロイド療法を5~6カ月実施した患者よりも、3カ月使用したこの論文の患者では全体に症状は軽かったとしている。これらの患者の中止直後にメトピロン®投与をして前後の血中17-OHCSレベルを測定したところ、メトピロン®投与後の反応が2倍以上であったこと

から、Amatruda らは予備能はあると考えた。しかしながら、前値はコントロール16.3±1.7μg/dlに対して離脱症候群患者では6.6±2.0μg/dlと低く、負荷後もコントロール25.0±2.2μg/dlに対して離脱症候群患者では19.0±1.8μg/dlと低かった(平均値±SE)。尿中KSについても、離脱4日目では平均9.2mg/日であったが、3週間~6カ月後の測定では平均21.0mg/日に増加しており、メトピロン®で抑制翌日の尿中KSも、離脱4日目の平均23.3mg/日から3週間~6カ月後には平均40.2mg/日に増加している。この間の副腎機能はやはり抑制状態であったと考えられる。

症例1でも2でも、瘡瘡や体重増加(特に顔や上半身)、満月様顔貌など特徴的な副作用が出現している。症例2では、汗疱状白癬(もともとあったものが顕在化したのかもしれない)や爪白癬もステロイドによる感染の増悪であろう。皮下出血もそうであろう。

ステロイドの離脱症状に相当する症状は、全身脱力感、食欲不振、鼻づまり、脱力感、体重減少、発熱、多発性関節痛~偽性リウマチ反応などである。症例2の関節痛(炎)をはじめ、膝のつっぱり(正座できない)、右股関節痛、両踵圧痛、両足第1趾のつけ根の痛み、腰痛、肩こり(関節痛、筋肉痛の症状であろう)など一連の離脱症状と考えられる筋骨格系の症状も、相対的な副腎機能の低下によるものと考えられる。また、頭痛も文献上記載がある。耳鳴や歯がすきまだらけになった(これは歯肉のやせかもしれないが)、下肢の浮腫などについては、離脱症候群の症状としての記載はないが、可能性は十分考えられる。症例1ではこのほか、両手冷感、チアノーゼ気味、涙液減少、角膜点状びらんなどSLEあるいはSjögren症候群をも思わせるような膠原病様の症状が出現し、特別な治療なしに徐々にではあるが軽快しつつある。

症例1でも症例2でも中止時期が明瞭ではないが、離脱の急性症状と思われる発熱があった。その時期の副腎機能は調べられていないが、症状がかなり改善した時点(症例1では約5カ月後、症例

2は約1カ月後)でも、副腎機能(血中コルチゾル濃度)は軽度ながら低下し、下垂体ホルモン(ACTH)は代償的に上昇を示していた(症例1)ので、相当長期間にわたって副腎不全の状態が持続していたものと考えられる。

慢性関節リウマチの患者で、ステロイド剤中止後にリウマチ症状の増悪する偽性リウマチが報告されている³⁾。結核患者¹⁾や喘息患者²⁾、今回紹介した2症例などは関節リウマチを持っていないのに、あたかもリウマチや膠原病かと思わせるような反応を生じている。しかもステロイド剤中断直後を過ぎてしまえば、副腎の予備能検査をしても、明瞭な副腎不全の結果が出ない場合も多いようである。

ステロイド離脱症状としてこのようなことが生じ得ることを知っていて、かつ患者がステロイドを長期間使用したことが明確な場合には診断は容易であるが、ステロイドを使用したことが不明の場合には診断を誤ることになる。それだけではなく、もしもこのような患者が交通事故や重症の感染症を起こしたような場合には、生命の危険すら問題になる。

長期にステロイド剤が使用された例では、副腎系の機能が完全に回復するには5~9カ月を要するとされているし、喘息患者では離脱後も最低1年間は厳重な注意を払う必要があるとされている。しかし症例1でも2でも、関節痛がその後も年余にわたって持続している。その客観的な病変については明瞭ではないが、ステロイド剤投与後の骨粗鬆症や、2~3年後にも生じてくる大腿骨頭

壊死⁴⁾などの可能性をも考慮する必要があるかもしれないので、さらに長期の観察が必要と思われる。

●おわりに 以上のように、もともとリウマチや膠原病など多発性関節炎が全くなくとも、ステロイド離脱症候群として、多発性関節炎や涙液減少などあたかもリウマチや膠原病を思わせるような病態が起こりうる。ステロイド中断後数日から1週間程度の急性離脱症状だけでなく、中止後2~3週間に降に症状のピークに達するような離脱症状が、検査で診断しうる明瞭な副腎抑制状態でも起こりうる。そればかりでなく、ステロイド剤の投与開始はくれぐれも安易にしてはいけないこと、ステロイド剤投与による害や中断による離脱症候群について適切な情報提供が必要であること、問診によって薬剤の服用歴を聴取することがいかに大切であるかが印象づけられた症例であった。

参考文献

- 1) Amatruda TT, Hurst MM, D'Espaso ND: Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. J Clin Endocrinol Metab 25: 1207-1217, 1965
- 2) Sullivan JN: Saturday Conference: Steroid withdrawal syndromes. Southern Medical Journal 75: 726-733, 1982
- 3) 森本靖彦, グルココルチコイドの副作用とその対策. 最新医学 39: 1578-1589, 1984
- 4) 浜 六郎: ステロイド剤による大腿骨頭壊死. Medicina 35: 957-959, 1998

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

脳波判読に関する101章

一條貞雄・高橋 一

●B5 頁224 図202 写真13 表12 1998
定価(本体4,500円+税) ¥400
[ISBN4-260-11827-7]

脳波判読に必須のキーワードを101選び、どの項目も解説と付図の2頁仕立てで読み切りの形で完全に理解できるようにまとめたモダンなテキスト。脳のCTやMRIの時代でも脳波検査の重要性はますます高まっており、その所見の意味や解釈を容易に学べることを企図した構成であり、さらに専門性を高めるには厳選された文献が案内してくれる。