

## 膠原病患者におけるグルココルチコイド製剤による副作用発現に関する実態調査

中島 綾,<sup>a</sup> 土岐浩介,<sup>a,b</sup> 本間真人,<sup>\*,a,b</sup> 寒河江照美,<sup>a</sup>  
齋藤玲子,<sup>a</sup> 伊藤 聡,<sup>c</sup> 住田孝之,<sup>c</sup> 幸田幸直<sup>a,b</sup>

### Investigation of Glucocorticoid-induced Side Effects in Patients with Autoimmune Diseases

Aya NAKAJIMA,<sup>a</sup> Kosuke DOKI,<sup>a,b</sup> Masato HOMMA,<sup>\*,a,b</sup> Terumi SAGAE,<sup>a</sup>  
Reiko SAITO,<sup>a</sup> Satoshi ITO,<sup>c</sup> Takayuki SUMIDA,<sup>c</sup> and Yukinao KOHDA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Tsukuba University Hospital, <sup>b</sup>Department of Pharmaceutical Sciences,  
<sup>c</sup>Department of Clinical Immunology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,  
University of Tsukuba, 1-1-1 Ten-nodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

(Received August 22, 2008; Accepted January 8, 2009)

High dose glucocorticoids (GC) are commonly used for the treatment of autoimmune diseases. The frequencies, occurrence day and dose-dependency for side effects may be different among the events such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, infectious disease, osteoporosis, and peptic ulcer. We investigated GC-induced side effects in 68 patients treated with GC for autoimmune diseases. Initial dose of GC (prednisolone equivalent) was  $0.67 \pm 0.35$  mg/kg/d. Hypercholesterolemia (66%), hypertension (62%), insomnia (50%), hypertriglyceridemia (44%), excessive appetite (38%), hyperglycemia (18%), digestive symptom (16%), moon-shaped face (13%) and oral candidiasis (12%) were observed in 63 patients treated with GC. Hypercholesterolemia, excessive appetite, digestive symptom, moon-shaped face, and oral candidiasis were associated with the initial dose of prednisolone greater than 0.80 mg/kg/d. Insomnia [median 6 days (range 1–88)], excessive appetite [7 days (2–57)], hypertension [8 days (1–37)], digestive symptom [15 days (1–87)] and hypercholesterolemia [19 days (3–77)] were observed early after 6–19 days starting GC. On the other hand, hypertriglyceridemia [33 days (2–131)], oral candidiasis [35 days (7–52)] and hyperglycemia [60 days (4–134)] were developed after 33–60 days starting GC. Since the frequencies, dose-dependency and occurrence day were different among the side effects of GC, medical staffs including physicians and pharmacists should pay attention such features of the events in the treatment of autoimmune diseases.

**Key words**—glucocorticoids (GC); side effect; autoimmune disease; prednisolone

## 緒 言

膠原病の薬物治療に用いられるグルココルチコイド (GC) は、疾患の活動期にしばしば高用量で投与されるが、GC 誘発性副作用 (糖尿病, 高脂血症, 感染症, 骨粗鬆症, 消化性潰瘍など) の発現頻度が高いため、副作用症状の重篤化を防ぐことが治療を進める上で重要である。<sup>1)</sup> 膠原病患者を対象とし、GC 誘発性副作用について 1965 年に行われた調査では、患者の 61.2% に副作用が発現し、消化

性潰瘍を含む消化器症状が最も多かった。<sup>2)</sup> 1975 年に行われた調査では、皮膚症状、満月様顔貌が多く、消化性潰瘍を含む消化器症状はそれらに次ぐ発症率であった。<sup>2)</sup> その後、GC 誘発性副作用の発現状況は変化し、現在では長期投与による糖尿病、高血圧、血清脂質代謝異常などの副作用が注目されるようになった。<sup>3)</sup> このように、注意すべき GC 誘発性の副作用の種類、頻度及び発現時期は、治療法や治療薬の進歩などにより変化している。

GC 服用患者への薬剤管理指導においては、最新の副作用発現状況を把握し、それを加味した副作用モニタリングが必要になる。今回、膠原病患者における GC 誘発性副作用の発現実態を調査し、その頻度や発現時期などについて検討したので報告する。

<sup>a</sup>筑波大学附属病院薬剤部, <sup>b</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床薬剤学, <sup>c</sup>同臨床免疫学

\*e-mail: masatoh@md.tsukuba.ac.jp

## 方 法

筑波大学附属病院において、2003年から4年間にGC（プレドニゾロン製剤）を投与された膠原病患者68名（男性21名，女性47名，年齢 $51.3 \pm 19.2$ 歳）を対象とした（Table 1）。そのうち、63名はGC初回投与の患者であり，5名は疾患の再燃によりGCが維持量から増量された患者であった。対象患者の疾患は，全身性エリテマトーデス（SLE）18名（26.5%）が最も多く，ついで関節リウマチ（RA）12名（17.6%），皮膚筋炎／多発性筋炎10名（14.7%），その他（成人発症Still病，混合性結合組織病，ベーチェット病，強皮症，キャスルマン病，remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema症候群，シェーグレン症候群，抗好中球細胞質抗体関連血管炎，ウェゲナー肉芽腫，抗リン脂質抗体症候群）28名（41.2%）であった（Table 1）。

患者背景，GC投与量，併用薬及び副作用発現状況などは，診療録及び薬剤管理指導記録に基づいて調査した。GCの副作用として，不眠，消化器症状，食欲亢進，口腔内カンジダ症，満月様顔貌，緑内障／白内障，血圧上昇，血糖値上昇及び血清コレステロール（CHO）値上昇，血清トリグリセリド（TG）値上昇を調査項目とした。副作用発現は，診

察医師による診療録の記述，薬剤管理指導記録，当院の検査基準値又は疾患の診断に関するガイドライン<sup>4)</sup>に基づいており，GC投与後に発現又は悪化したものをGCが原因として考えられる副作用と判定した。

統計学的解析には，One-way ANOVA及びStudent *t*検定を用いた。なお，本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

## 結 果

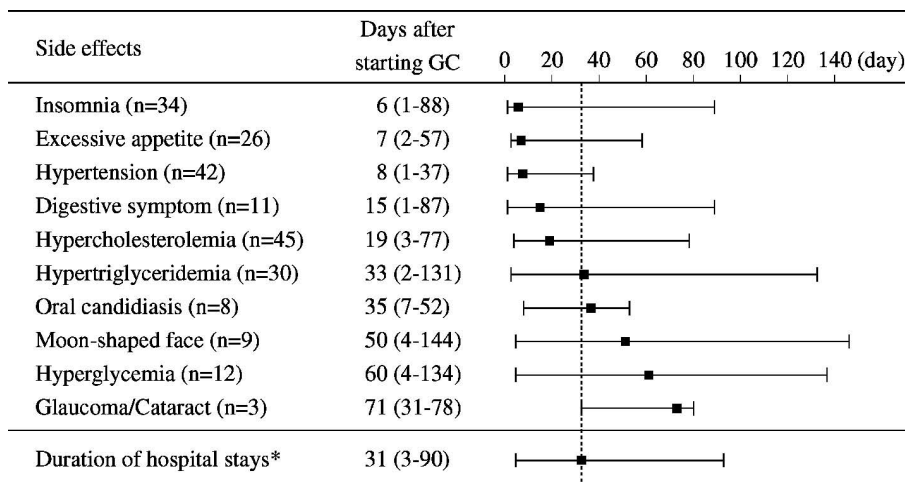
**1. 患者背景** GC開始時の合併症は，高血圧が15名（22.1%）と最も多く，ついで高血糖，高脂血症が各5名（7.4%），不眠症3名（4.4%），白内障1名（1.5%）であった（Table 1）。GC初期投与量は， $0.67 \pm 0.35$  mg/kg/dであり，疾患別に比較すると，SLE（ $0.82 \pm 0.24$  mg/kg/d）及び皮膚筋炎／多発性筋炎（ $0.76 \pm 0.33$  mg/kg/d）は，RA（ $0.30 \pm 0.27$  mg/kg/d）と比較してGC初期投与量が有意に多かった（ $p < 0.05$ ）（Table 1）。GC開始から退院までの期間は，中央値31（3-90）日（Fig. 1）であった。

GC投与開始初期に併用されていた薬剤をTable 2に示した。消化器用剤が66名（97.1%）に併用されており，その内訳はプロトンポンプ阻害剤18名（26.5%），H<sub>2</sub>遮断剤31名（45.6%）などで

Table 1. Patients' Characteristics

	Total	SLE	RA	DM/PM	Others
Number	68	18 (26.5)	12 (17.6)	10 (14.7)	28 (41.2)
Sex (Male/Female)	21/47	2/16	6/6	4/6	9/19
Age (yrs)	$51.3 \pm 19.2$	$39.7 \pm 15.6$	$74.3 \pm 10.2$	$57.6 \pm 18.6$	$46.8 \pm 15.6$
Height (cm)	$157.7 \pm 8.4$	$158.3 \pm 9.3$	$154.9 \pm 9.1$	$157.3 \pm 8.3$	$158.4 \pm 7.9$
Body weight (kg)	$54.4 \pm 9.5$	$53.1 \pm 8.3$	$50.3 \pm 11.0$	$53.7 \pm 9.5$	$57.2 \pm 9.2$
Initial dose of GC (mg/d)*	$35.5 \pm 18.1$	$42.5 \pm 11.1$	$15.0 \pm 13.8$	$40.5 \pm 18.6$	$38.0 \pm 17.6$
Initial dose of GC (mg/kg/d)*	$0.67 \pm 0.35$	$0.82 \pm 0.24$	$0.30 \pm 0.27$	$0.76 \pm 0.33$	$0.69 \pm 0.35$
Complications					
Hypertension	15 (22.1)	2	5	3	5
Hyperglycemia	5 (7.4)	0	3	0	2
Hyperlipemia	5 (7.4)	2	0	0	3
Insomnia	3 (4.4)	0	0	2	1
Cataract	1 (1.5)	0	1	0	0

Value are presented as mean  $\pm$  S.D. or number of patients (%). SLE, RA, and DM/PM indicate Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Dermatomyositis/Polymyositis, respectively. "Others" include Adult-onset Still's Disease, Mixed Connective Tissue Disease, Behcet's Disease, Scleroderma, Castleman's disease, Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, Sjögren's Syndrome, Wegener's granulomatosis, Antiphospholipid antibody syndrome, and Antineutrophil cytoplasmic antibody associated small vessel vasculitis. \* Significant difference was observed in RA vs. SLE, RA vs. DM/PM and RA vs. Other.



Value are presented as median (range). \*Duration of hospital stays after the initiation of GC administration.

Fig. 1. Differences in Occurrence Day for Each GC-induced Side Effect

Table 2. Concomitant Medication

Digestive drugs	66 (97.1)
Proton pump inhibitor	18 (26.5)
H <sub>2</sub> -blocker	31 (45.6)
Others	29 (42.6)
Drugs for osteoporosis	66 (97.1)
Bisphosphonate	58 (85.3)
Vitamin K <sub>2</sub>	5 ( 7.4)
Vitamin D <sub>3</sub>	3 ( 4.4)
NSAIDs	19 (27.9)
Antihypertensive drugs	15 (22.1)
Hypnotics	7 (10.3)
Anticoagulants	6 ( 8.8)
Lipid-lowering drugs	5 ( 7.4)
Diuretics	5 ( 7.4)
Antidiabetics	3 ( 4.4)
Sulfa drug (salazosulfapyridine)	3 ( 4.4)
Thyroid hormone	1 ( 1.5)
Iron drug	1 ( 1.5)

Value are presented as number of patients (%). NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

あった。骨粗鬆症用剤も 66 名 (97.1%) に併用されており、その内訳はビスホスフォネート 58 名 (85.3%)、合成ビタミン K<sub>2</sub> 製剤 5 名 (7.4%)、合成ビタミン D<sub>3</sub> 製剤 3 名 (4.4%) であった。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤などの解熱鎮痛消炎剤も 19 名 (27.9%) の患者に使用されていた (Table 2)。

**2. GC 誘発性副作用の発現頻度** GC が原因と考えられる副作用は、68 名中 63 名 (92.6%) に認められた。延べ 220 件の副作用が発現し、そのうち

190 件 (86.4%) は入院中に発現していた。最も頻度が高かったのは、血清 CHO 値上昇 (68 名中 45 名, 66.2%) であり、ついで血圧上昇 42 名 (61.8%)、不眠 34 名 (50.0%)、血清 TG 値上昇 30 名 (44.1%)、食欲亢進 26 名 (38.2%) であった。副作用と GC 初期投与量との関連を調べたところ、血清 CHO 値上昇、食欲亢進、消化器症状、満月様顔貌、口腔内カンジダ症を発現した患者 (発現群) は、発現しなかった患者 (非発現群) と比較して GC 初期投与量が有意に多かった ( $p < 0.05$ , Table 3)。なお、68 名全員について、疾患の活動性を表す C-reactive protein 値は、原疾患の改善に伴い  $3.5 \pm 4.7$  mg/dl (GC 開始前) から  $0.8 \pm 2.0$  mg/dl (退院時) に低下した。

**3. GC 誘発性副作用の発現時期** GC 投与開始から副作用発現までの期間と副作用を発現した患者の累積人数との関係を Fig. 2 に示した。血圧上昇、不眠、消化器症状は、GC 投与開始後 30 日以内に 90% の患者で発現が認められた [Fig. 2(A)]。また、食欲亢進は 45 日以内、血清 CHO 値上昇も 55 日以内に 90% の患者で発現していた [Fig. 2(A)]。一方、血清 TG 値上昇、血糖値上昇、満月様顔貌、口腔内カンジダ症は、GC 投与後日数が経過するにつれて徐々に発現患者数が増加した [Fig. 2(B)]。

各副作用について、GC 投与開始から副作用が発現するまでの期間 [中央値 (範囲)] を Fig. 1 に示した。不眠、食欲亢進、血圧上昇の発現時期の中央

Table 3. GC-induced Side Effects

Side effects ( <i>n</i> =63)	Total number (%) <sup>g</sup>	Number while admission (%) <sup>h</sup>	Initial dose of GC (mg/kg/d)	
			With side effects	Without side effects
Hypercholesterolemia <sup>a)</sup>	45 (66.2)	38 (84.4)	0.81 ± 0.27*	0.42 ± 0.35
Hypertension <sup>b)</sup>	42 (61.8)	42 (100)	0.71 ± 0.32	0.68 ± 0.38
Insomnia <sup>c)</sup>	34 (50.0)	33 (97.1)	0.76 ± 0.31	0.64 ± 0.37
Hypertriglyceridemia <sup>d)</sup>	30 (44.1)	19 (63.3)	0.73 ± 0.32	0.67 ± 0.36
Excessive appetite <sup>c)</sup>	26 (38.2)	26 (100)	0.85 ± 0.33*	0.59 ± 0.31
Hyperglycemia <sup>e)</sup>	12 (17.6)	10 (90.9)	0.72 ± 0.32	0.70 ± 0.35
Digestive symptom <sup>c)</sup>	11 (16.2)	6 (50.0)	0.88 ± 0.21*	0.66 ± 0.35
Moon-shaped face <sup>c)</sup>	9 (13.2)	7 (87.5)	0.90 ± 0.24*	0.67 ± 0.35
Oral candidiasis <sup>f)</sup>	8 (11.8)	7 (77.8)	0.97 ± 0.22*	0.66 ± 0.34
Glaucoma/Cataract <sup>f)</sup>	3 (4.4)	2 (66.7)	0.95 ± 0.23	0.69 ± 0.34
Total	220	190 (86.4)	—	—

Value are presented as number of patients (%) or mean ± S.D. *a)* Total cholesterol >220 mg/dl or addition or change medication, *b)* Systolic pressure ≥140 mmHg or diastolic pressure ≥90 mmHg or addition or change medication, *c)* Symptomatic or addition or change medication, *d)* Triglyceride >150 mg/dl or addition or change medication, *e)* Fasting blood sugar >100 mg/dl or casual blood sugar >200 mg/dl or HbA1c >5.8% or addition or change medication, *f)* Addition or change medication, *g)* Number of patients/68 (total number of patients), *h)* Number while admission/number of patients, \* Significant differences compared to the patients without each side effect.

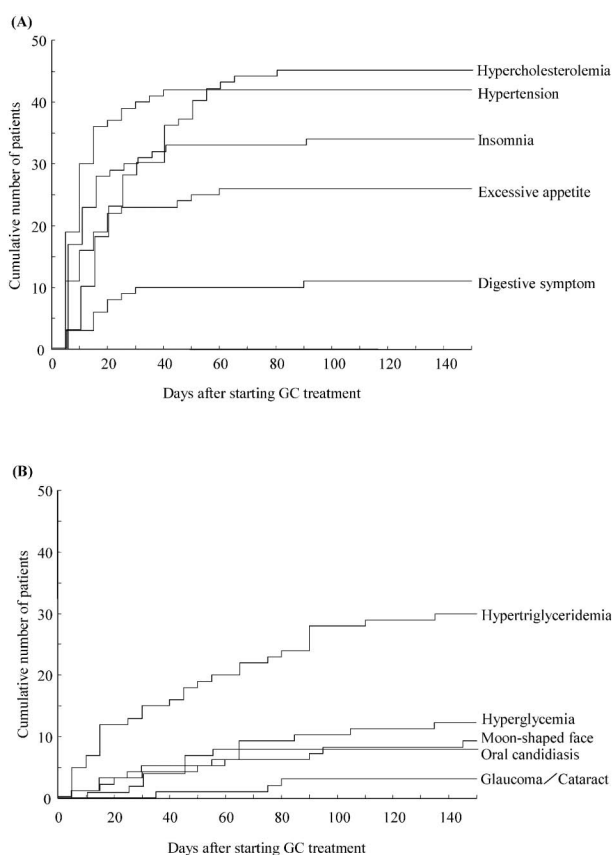


Fig. 2. Occurrence Day and Number of Patients in Each GC-induced Side Effect

A: Side effects of which median occurrence day was less than 30 days after the initiation of GC administration. B: Side effects of which median occurrence day was longer than 30 days after the initiation of GC administration.

値は、GC 投与開始後約 7 日であった。消化器症状、血清 CHO 値上昇の発現時期も GC 投与開始から退院までの期間の中央値 (31 日) より短く、それぞれ 15 日と 19 日であった (Fig. 1)。

## 考 察

膠原病患者における GC 誘発性副作用の発現実態調査から、GC が原因と考えられる副作用は 92.6% の患者に認められ、発現した副作用のうち 86.4% は入院中に発現していることが判明した (Table 3)。副作用のうち血清 CHO 値上昇、食欲亢進、消化器症状、満月様顔貌、口腔内カンジダ症は、副作用非発現群に比べ、副作用発現群において GC の初期投与量が有意に多かった (Table 3)。満月様顔貌や口腔内カンジダ症については、遅発性であるが初期投与量に依存する可能性が示唆された。その原因は不明であるが、この結果は過去の報告と矛盾しない<sup>1,5)</sup> これらの副作用は GC の初期投与量が多い疾患である SLE 及び皮膚筋炎/多発性筋炎などの患者において特に注意が必要であると考えられる。今回の調査では症例数が少なく明らかな傾向は認められなかったが、今後症例を重ねて検証する必要があると考える。

血圧上昇や不眠は、GC の初期投与量に依存していなかった。これらは GC 投与開始後約 1 週間以内に発現することが多く (Fig. 1)、30 日以内に 90%

の患者で発現が認められた [Fig. 2(A)] ことから、GCの初期投与量に関係なく GC 開始後早期から少なくとも入院期間中は留意する必要があると考えられる。一方、血清 TG 値上昇や血糖値上昇、満月様顔貌、口腔内カンジダ症、緑内障/白内障は、比較的遅れて発現するため、退院後にも注意を要することが示唆された (Figs. 1 and 2)。退院時服薬指導では、患者に対してこれらの副作用に関する初期症状を説明し、退院後に留意してもらう点が重要である。

最も頻度が高かった副作用は、血清 CHO 値上昇 (68 名中 45 名, 66.2%) であり (Table 3), そのうち 20 名に高脂血症治療薬が追加処方となった。1965 年に行われた調査<sup>2)</sup>では、血清脂質異常の発現頻度については調査されていなかったが、近年 GC 服用による動脈硬化の進展や心血管イベントの増加が SLE 患者や RA 患者において報告されており,<sup>6,7)</sup> 血清脂質コントロールの重要性が指摘されている。発現時期は GC 投与後 19 日 (中央値) であり、入院中に発現する可能性が高いと考えられるため、薬剤管理指導を行う際には、GC 開始時から重点的にモニタリングする必要がある。

血圧上昇は 61.8% の患者に認められ、血清 CHO 値上昇について発現頻度が高かった (Table 3)。過去には、GC による高血圧の発症頻度は 20% 前後であり、投与後 1 週間以内で血圧の上昇を認めたとの報告がある。<sup>8)</sup> 今回の調査では、発現時期は過去の報告と同様であったが、発現頻度は過去の報告より高かった。今回は、治療薬が追加となった患者以外に高血圧治療ガイドラインの正常高値血圧を超えた患者を含めているため、発現頻度が高かった可能性も考えられる。

胃痛、胸焼けなどの消化器症状は 16.2% の患者に認められたが、ステロイド誘発性の消化性潰瘍と診断された患者はいなかった。過去の報告では、5-12% の患者でステロイド誘発性の消化性潰瘍が認められており、GC 投与後 7 日以降に多発すると報告されている。<sup>9,10)</sup> 今回の調査では、プロトンポンプ阻害剤や H<sub>2</sub> 遮断剤を含む消化器官用剤が 97.1% の患者に併用されており、これらの薬剤の積極的な使用が GC 誘発性の消化性潰瘍の予防に有効であったと考えられる。

GC 誘発性の高血糖は、5-25% 程度の発現頻度であり、3 ヶ月以内の発現が多いとされている。<sup>11-13)</sup>

今回の調査でも、発現率は 17.6%、発現までの期間の中央値は 60 日と、過去の報告とほぼ一致していた (Table 3, Fig. 1)。また、その発現は初期投与量に依存せず、むしろ投与期間と関係していると考えられた。GC による高血糖では、昼間の血糖が上昇し易いのにに対して空腹時血糖は低い場合があり、<sup>14)</sup> 早朝に空腹時採血をすることの多い入院中及び外来診療では見過ごされてしまう可能性が指摘されている。<sup>15)</sup> したがって、GC を長期服用する可能性のある患者に対して、入院中の薬剤管理指導では自己血糖測定により頻回に血糖値のモニタリングを行い、退院時服薬指導では、高血糖発現時の初期症状などを事前に説明し、注意を喚起する必要がある。

今回、膠原病患者における GC 誘発性副作用の発現頻度や発現時期を明らかにした (Fig. 1)。その結果、1) 過去の報告と比較して消化性潰瘍の発現頻度は低下し、高血圧、高血糖、高脂血症の相対リスクが高まっていること、2) 入院期間が短くなっている現状で、入院中に血圧上昇、不眠、食欲亢進、高 CHO 血症が多く発現することが明らかになった。膠原病患者に対して GC の薬剤管理指導を行う際は、これらの点を考慮して、適切な服薬指導を行うことが副作用の重篤化を防ぐために重要であると考えられる。

## REFERENCES

- 1) Suzuki Y., Ichikawa Y., "Selecting and Using Glucocorticoids," Chap. 5, eds. by Yano S., Sato B., Nankodo, Tokyo, 2006, pp. 39-49.
- 2) Umehara C., "New Adrenocorticoids Therapy," ed. by Umehara C., Japan Merck Banyu Co., Ltd., Tokyo, 1982, pp. 453-475.
- 3) Maxwell S.R., Moots R.J., Kendall M.J., *Postgrad. Med. J.*, **70**, 863-870 (1994).
- 4) Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 2004: <[http://www.jhf.or.jp/a&s\\_info/guideline/kouketuatu.html](http://www.jhf.or.jp/a&s_info/guideline/kouketuatu.html)>, 19 January, 2008.
- 5) Fardet L., Cabane J., Kettaneh A., Lebbé C., Flahault A., *Rheumatology*, **46**, 1102-1106 (2007).
- 6) Wei L., MacDonald T. M., Walker B. R., *Ann. Intern. Med.*, **141**, 764-770 (2004).
- 7) Björnådal L., Yin L., Granath F., Klareskog L., Ekbom A., *J. Rheumatol.*, **31**, 713-719

- (2004).
- 8) Miyamoto K., "Steroids-Q&A for Instruction on Dosage and Administration," Fuji Medical Publication, Osaka, 2002, pp. 38-39.
  - 9) Maeda J., *Nihon-Iji-Shinpo*, No. 3817, 107-108 (1997).
  - 10) Mitsuhashi T., Nakai H., Saionji K., *Rynsho-to-Kenkyu*, **74**, 72-75 (1997).
  - 11) Ruiz J. O., Simmons R. L., Callender C. O., Kjellstrand C. M., Buselmeier T. J., Najarian J. S., *Surgery*, **73**, 759-765 (1973).
  - 12) Arner P., Gunnarsson R., Blomdahl S., Groth C. G., *Diabetes Care*, **6**, 23-25 (1983).
  - 13) Hricik D. E., Bartucci M. R., Moir E. J., Mayes J. T., Schulak J. A., *Transplantation*, **51**, 374-377 (1991).
  - 14) Sugihara M., Tsutsumi A., Sumida T., *Naika*, **97**, 636-640 (2006).
  - 15) Tahara T., Yoshioka N., "Guideline for Rheumatic Disease," Chap. B-3, eds. by Koike T., Sumida T., Shindan-to-Chiryosha Co., Ltd., Tokyo, 2005, pp. 186-191.