

# RAにおけるグルコルチコイドの基本的な使い方

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

1940年代後半に関節リウマチ(RA)の治療に初めて使用されて以来、グルコルチコイド(GCs)はRA治療の重要な一部を占めている。しかし、GCsは依然として広く処方されているものの、今日の臨床ではこの治療の利点よりも欠点が強調されており、最近のRAガイドラインでは、GCsを従来の合成抗リウマチ薬(csDMARDs)に補助的に使用することを限定的に推奨している。その際には、可能な限り低用量で、かつ最短期間での使用が推奨されている。

RA患者の治療の短期的目標は疾患活動性を低下させ、臨床的寛解を達成することであり、中期的目標は関節破壊の進行、障害、および全身的症状を制限または防止することである。ただし、従来のcsDMARDsは作用発現までの時間が比較的長い。一方、生物学的(bDMARDs)および分子標的合成(tsDMARDs)治療薬はcsDMARDsよりも迅速に作用する。RAにおけるGCsは迅速な効果発現という利点を提供し、csDMARDsの効果が現れるまでの「待機期間」を補完する治療として用いられる。また、GCsはRA患者の急性症状を緩和する目的でも広く使用されているが、さらに関節破壊抑制効果も重要である。

今回、RAにおけるGCs使用に関する最新のガイドラインに基づき、基本的なGCsの使用について述べるとともに、RAにおけるGCsの臨床的および構造的有効性、およびGCsに関連する副作用について述べる。

## 2. ガイドラインにおけるGCsに関する推奨

2022年版のEULARレコメンデーションでは、GCs療法の利点に以前よりも焦点が当てられている。短期的なGCs療法は、初期治療戦略の一部として考慮され、また、初期戦略が失敗した場合の橋渡し療法として使用される。治療が安定した場合には、GCsは臨床的に可能な限り迅速に減量し、長期使用は避けるべきである。通常は3ヶ月以内に減量・中止し、例外的な場合でも6ヶ月以内に限るべきとされている。実臨床では慢性的な使用例が約50%の患者で見られることから、2019年のEULARレコメンデーションと比較して、中止が明記された。また、bDMARDsやtsDMARDsの開始時にGCsの併用は推奨されていない<sup>1)</sup>。

一方、2021年のACR guidelineでは、csDMARDs未治療の中等度・高疾患活動性患者において、短期低用量GCsを併用してcsDMARDsを開始することより、短期低用量GCsを併用せずにcsDMARDsを開始することを条件付きで推奨としている。EULARの推奨とは異なり、csDMARDs開始時のGCs追加は疾患活動性に依存する形で判断される。この推奨には、短期低用量GCsが一部の症例で疾患活動性の維持に有効であることを認めつつも、GCsの有害性はその利点を上回るとの考えから、全例で短期低用量GCsを使用すべきでないという考えが反映されている。そのため、可能な限り早期に減量し、3ヶ月以内に中止することを目指すべきとされている<sup>2)</sup>。

2024年版の日本リウマチ学会(JCR)のRA診療ガイドラインでは、早期RA患者に対して、csDMARDsに短期間のGCsを併用することが「条件付き」で推奨されている。EULARやACRと同様に、GCsは短期間で疾患活動性や身体機能を改善する一方で、長期使用による重篤な感染症や死亡リスクが指摘されている。そのため、csDMARDs治療を最適化し、できる限り早期に(数ヶ月以内に)GCsを中止することが望ましいとされている<sup>3)</sup>。

これらのガイドラインの推奨事項を総合すると、RAの初発・再燃時において、新規csDMARDを開始する時にGCsが使用されることがあるが、その用量、期間、投与経路に関する信頼性のあるエビデンスは不十分である。そのため、各ガイドラインではGCsの重要性を認めながらも、副作用への高い認識から、可能な限り低用量かつ短期間の使用が推奨されている。

### 3. グルココルチコイドの有効性

#### 3.1. 臨床効果

RAにおけるGCsの臨床効果については、全体的にcsDMARDsにGCsを追加することで有益な効果が示されている<sup>4)</sup>。しかし、報告の大半はcsDMARDsに加えたGCsに関するものであり、bDMARDsやtsDMARDsとの併用に関するエビデンスは乏しい。さらに、これらの研究は主に初期RA患者を対象としており、確立されたRA患者に対するGCsの有効性を評価する報告は少ない。

CAPRA-2試験では、RA罹患期間が約8年の患者を対象に、既存のcsDMARDsに低用量（5 mg/日）のmodified-release formulation of prednisone（内服4時間後にPSLの効果が発現）を追加した結果、プラセボ群と比較して12週間後に疾患活動性が有意に改善された<sup>5)</sup>。

CareRA試験では、予後不良マーカーを持たない初期RA患者をMTXと6週間で30 mg/日のプレドニゾンから5 mg/日に減量するGCsを併用する群（COBRA Slim）とGCsを使用しないMTX単独群（MTX-TSU）で比較された。16週目のDAS28寛解率は、GCs群の方が高かったものの、有意差はなかった（65% vs 47%、 $p=0.08$ ）（表1）<sup>6)</sup>。1年後のデータでも、MTX+GCs群の寛解率が高かったが、これも有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。

CAMERA-II研究では、初期RA患者236人を対象に、2年間にわたり10 mg/日のプレドニゾンをMTXに追加した群と、MTXとプラセボ（PBO）群を比較された。治療後2年間の疾患活動性は、MTX+GCs群で平均的に改善されたが、最初の数ヶ月で見られた差は時間とともに減少する傾向があった。フォローアップ研究（中央値約6.6年）では、MTX+GCs群の方がMTX+PBO群よりもbDMARDの使用が少なかった（31% vs 50%、 $p<0.05$ ）（図1）<sup>8)</sup>。

BARFOT試験では、初期RA患者250人に対し、2年間にわたって7.5 mg/日のプレドニゾンをcsDMARDsに追加した群と、csDMARDs単独群を比較された。すべての時点（3、6、12、18、24ヶ月）で、GCs群の臨床成績が良好であったが、4年間のフォローアップでは寛解率に差は見られず、10年後にはGCsの有無にかかわらずbDMARDの使用に差はなかった<sup>9)</sup>。

GLORIA試験では、65歳以上の活動性RA患者を対象に、長期低用量GCの有効性を評価された。患者は

Table 2 Clinical outcomes at week 16 per treatment group<sup>a</sup>

	MTX-TSU n = 47	COBRA Slim n = 43	P-value
DAS28(CRP) change	1.76 ± 1.68	2.12 ± 1.41	0.192
Remission	46.8%	65.1%	0.081
Low disease activity	72.3%	79.1%	0.458
Good EULAR response	44.7%	58.1%	0.202
Moderate EULAR response	72.3%	86.0%	0.111
HAQ change	0.40 ± 0.62	0.58 ± 0.64	0.267
Clinically meaningful HAQ change	53.2%	62.8%	0.357
HAQ score = 0	23.4%	51.2%	0.006

表1：CareRA試験（文献6より引用）

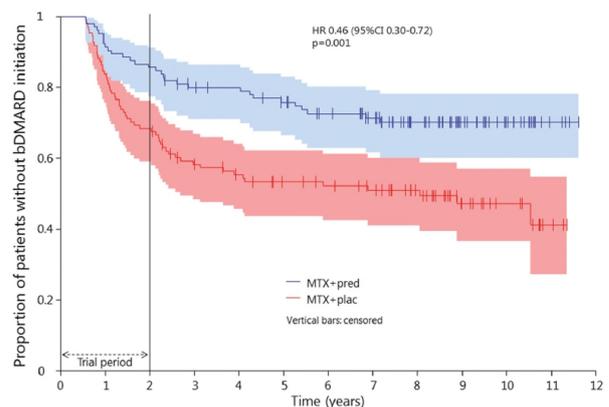


図1：CAMERA-II試験（文献8より引用）

標準的な抗リウマチ治療に加え、5 mg/日のプレドニゾンまたはプラセボに無作為化された。3か月後、プレドニゾン群では $\Delta$  DAS28がプラセボ群より大きく改善し(図2)、 $\Delta$  HAQもプレドニゾン群で改善したが、プラセボ群では変化がなかった。また、プレドニゾン群では、ACR20 (36% vs 24%)、50 (20% vs 9%)、70 の反応 (8% vs 1%)、および DAS28<2.6 (37% vs 14%) を達成する割合が高かった。24か月後でも、プレドニゾン群の DAS28 が有意に低く、HAQ は両群とも 1.1 で同等であった (図2)<sup>10)</sup>。

これらの研究から、RA 患者に対する GCs は疾患活動性を減少させるうえで少なくとも短期的には効果的であると考えられる。しかし、GCs の臨床効果が長期的に持続するかどうかを判断するのは難しい。また、GCs は毒性のため単独療法としては使用されず、常に DMARDs と併用されるべきである。

### 3.2. 構造効果

GCs の構造効果に関する研究では、多くの試験で GCs が csDMARDs と併用されているため、GCs 単独の効果を明確にすることは難しい。

BARFOT 試験では、GCs を使用した群で2年間の構造的進行が抑制され、GCs を使用しない群より進行が遅かった (0.2% vs 0.4%,  $p=0.02$ )<sup>11)</sup>。しかし、4年間のフォローアップでは、GCs 群のトータルシャープスコアの増加が少なかったが、統計学的には有意差が認められなかった ( $p=0.079$ )<sup>12)</sup>。

2010年のメタアナリシスでは、GCs を csDMARDs に追加することで、構造的変化が約70%減少することが示された ( $p=0.0008$ )。さらに、この効果は、MTX に追加された bDMARDs と同等であり、両群間の構造的変化の差は7%で有意差はなかった ( $p=0.44$ )<sup>13)</sup>。

CAMERA-II 試験では、GCs の使用により構造的変化が有意に減少した。MTX+GCs 群の患者の78%が2年後に骨びらんのない状態を維持したのに対し、MTX+PBO 群では67%であった (図3)<sup>14)</sup>。また、試験終了後2年間のフォローアップにおいても、元の MTX+GCs 群の骨びらんスコアは MTX+PBO 群より有意に低かった ( $p=0.002$ )<sup>8)</sup>。

これらの研究から、少なくとも GCs が csDMARDs に追加された場合、GCs は構造効果を示すことが明らかである。また、この放射線学的進行抑制効果は GCs 中止後も持続することが示されている。

## 4. グルココルチコイドの使い方

### 4.1. ブリッジングセラピー (橋渡し療法)

GCs をいつ導入し、どのように減量するかは、リウマチ専門医と患者にとって重要な課題である。リスク

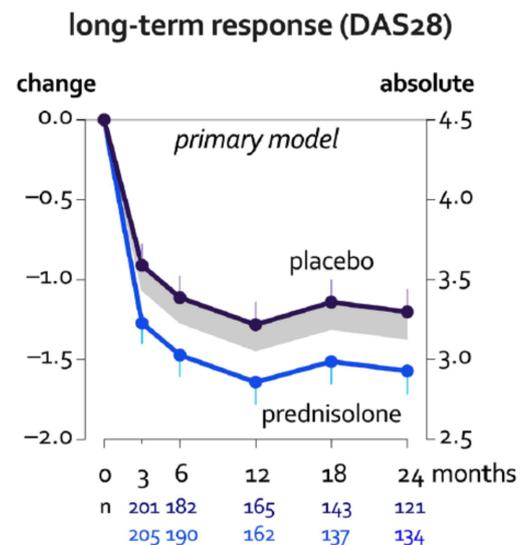


図2: GLORIA 試験 (文献10より引用)

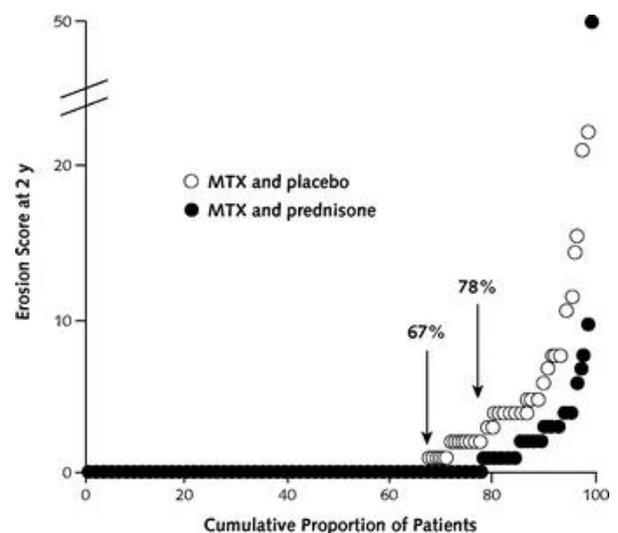


図3: CAMERA-II 試験 (文献14より引用)

とベネフィットを考慮すると、一般的には、寛解導入療法を使用し、その後段階的な減量を行うのが標準的である。これは特に、csDMARD の導入とともに GCs をブリッジングセラピーとして処方する際に多く見られる。このスキームは、1997 年に結果が発表された COBRA 研究で使用された<sup>15)</sup>。この研究では、初期 RA 患者 155 名を 2 群にランダム化し、SSZ、MTX、プレドニゾン（最初は 60mg/日、6 週間で 7.5mg/日に減量）を併用する群と SSZ 単独群で比較が行われ、臨床効果と構造効果の両面で GCs 併用群が優れていることが示された。この研究以降、GCs の使用に関する多様な戦略が評価されているが、投与量、期間、減量方法を直接比較する RCT は限られている。その後、COBRA ライト戦略（プレドニゾン 30mg/日、9 週間以内に 7.5mg/日に減量）と元の COBRA 戦略が比較され、臨床疾患活動性の低下、機能改善、構造的変化の防止において両者の結果はほぼ同等であった<sup>16)</sup>。この結果から、中用量 GCs を含む治療レジメンが、高用量のレジメンに劣らないことが示された。

ブリッジングセラピーとしての GCs 使用に関する研究の多くは、csDMARD 導入時に焦点を当てているが、bDMARD または tsDMARD 導入時のデータは不足している。6 つの第 III 相試験（ORAL Start、ORAL Solo、ORAL Scan、ORAL Standard、ORAL Sync、ORAL Step）のポストホック解析では、RA におけるトファシチニブ治療群での GCs 併用の影響が検討された<sup>17)</sup>。平均 GCs 用量は約 6mg/日であり、GCs 併用はトファシチニブの臨床効果に有意な影響を与えなかった。一方、MTX と GCs を併用した患者の方が単独使用より応答が良好だったものの、有意差は見られなかった。TOZURA 試験のポストホック解析では、第 IV 相試験である皮下注射 TCZ の研究において、24 週時点で DAS28 寛解を達成した患者の割合が、GCs 併用群と非併用群でほぼ同等であった（プレドニゾン中央値 6mg/日）<sup>18)</sup>。しかし、これらのトファシチニブおよび TCZ に関する試験では、GCs の使用がランダム化されておらず、試験開始前から使用していた可能性があるため、両群間の厳密な比較は困難である。

#### 4.2. フレア治療

RA フレア時の GCs 使用については、フレアの統一した定義がないため、報告は限られている。BELIRA 試験では、活動性 RA 患者に対して既存の csDMARD に追加して 1 週間で合計 250mg/日のプレドニゾンを投与し、臨床症状、機能、および血清学的指標の有意な改善が示された<sup>19)</sup>。120mg/日のデキサメタゾンまたは 1g/日のメチルプレドニゾンを 3 回にわたって静脈内投与する RCT では、両治療法とも 1 か月間の RA フレアに対して安全で有効であることが報告された<sup>20)</sup>。

#### 4.3. 維持療法

低用量 GCs で長期間治療されている患者において、副作用が認められない場合に治療を中止するべきかどうかについてのコンセンサスは確立されていない。SEMIRA 試験では、寛解状態にあり、TCZ ± csDMARDs+GCs で 6 か月以上治療を受けた 259 名の RA 患者を対象に、GCs の継続または減量がランダムに割り当てられた。GCs 継続群は、減量群と比較して優れた疾患コントロールを示したものの、24 週間後には減量群において 3 分の 2 の患者が治療目標を達成し、GCs を完全に中止することができた<sup>21)</sup>。この試験の結果から、TCZ を使用し長期間にわたり低用量 GCs で治療された寛解患者では、GCs の減量と中止が選択肢となることが示唆されている。

### 5. グルココルチコイドの安全性

GCs の安全性は、高用量を長期間投与する場合に大きな懸念事項となるが、低用量から中用量の GCs でも副作用が生じる可能性がある。2022 年 EULAR のタスクフォースは、GCs の主な副作用として心血管疾患および高血圧、骨粗鬆症、感染症、糖尿病および高血糖、死亡率、妊娠合併症、緑内障について報告している<sup>22)</sup>。

観察研究では、GCs 使用患者において心血管イベント<sup>23)</sup>、高血圧<sup>24)</sup>、骨粗鬆症に伴う骨折<sup>25)</sup>、感染症<sup>26)</sup>、および糖尿病<sup>27)</sup>の副作用が有意に多く報告されている。また、低用量 GCs でも同様のリスクが確認されている。最近の RCT および観察研究のメタアナリシスでは、低用量 GCs を使用した RA 患者の心血管イベントのリスクが 47% 増加することが示されている (図 4)<sup>28)</sup>。2014 年の北米の研究によると、RA 患者における GCs の使用で死亡率が増加する閾値は 8–15 mg/日であると報告されている (調整 HR 1.78、95% CI 1.22–3.60) (表 2) さらに、潜在的な交絡因子および GCs 使用傾向を調整した後も同様の結果が得られた。全死因死亡率と関連する最小の累積 GCs 用量は 40 g であり (調整 HR 1.89、95% CI 1.25–2.44)、この結果は長期 GCs 使用のリスクを示唆している (表 2)<sup>29)</sup>。

2009 年に発表されたメタアナリシスでは、RA 治療に使用された 30 mg/日未満の GCs に関連する副作用の発生率は、100 人年あたり 43 件 (95% CI 30–55) であった<sup>30)</sup>。また、同年の別のメタアナリシスでは、低用量 GCs (平均 5–10 mg/日) とプラセボを比較した結果、イベントの種類や重篤な副作用の発生率に有意差はなかった<sup>31)</sup>。

COBRA 試験の 11 年間の追跡研究によると、COBRA スキームで治療された群は、SSZ 単剤療法群に比べて高血圧および糖尿病の発生率が高かったが、心血管疾患の発生率は両群で同等であった<sup>13)</sup>。さらに、23 年間の追跡研究では、COBRA 試験の患者の死亡率は、初期のランダム化群にかかわらず一般集団と同等であった<sup>32)</sup>。

BARFOT 試験の 10 年間のデータでは、心血管イベントの発生率は GCs 使用群 (15%) と非使用群 (14%) で有意差がなかったものの、初回心血管イベントのリスクは GCs 使用群で 4 倍近く高かった。死亡率については、GCs 使用群で高かったが有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。CAMERA-II 試験の長期追跡データ (中央値 7 年) では、MTX-GCs 群と MTX-PBO 群の間で GCs 関連の併存疾患の発生率に統計的な差はなかったが、心血管イベント (13 件対 8 件) および死亡 (10 件対 6 件) において数値的な差が見られた<sup>8)</sup>。RCT のデータでは、低用量 GCs の安全性に関する結果は比較的安心できるが、これらの RCT は追跡期間が短いことが限界である。BARFOT および CAMERA-II の長期追跡研究によると、患者が最初の 2 年間に GCs を使用した場合、心血管イベントの発生が多い傾向が示唆されたが、有意差は認められなかった。

#### D Corticosteroids

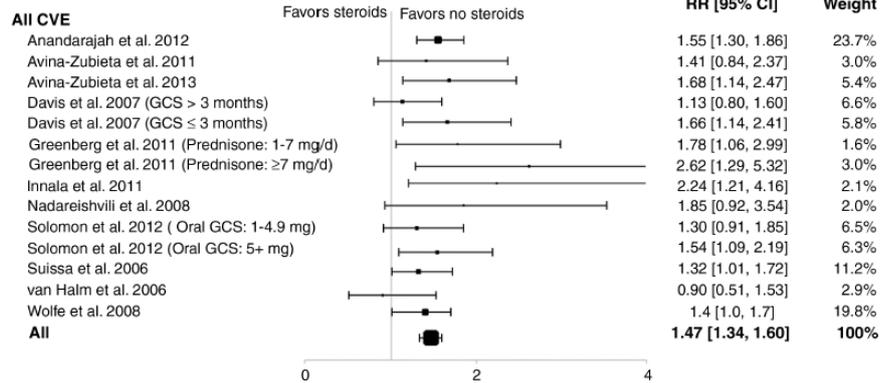


図 4 : メタアナリシスでの心血管疾患 (文献 28 より引用)

表 2. Daily and cumulative glucocorticoid dose thresholds for death from all causes and death from CV causes, adjusted for the propensity to receive glucocorticoids\*

Glucocorticoid exposure	No. of deaths	No. of person-years	All-cause mortality		No. of deaths	No. of person-years	CV mortality	
			HR (95% CI), adjusted for glucocorticoid propensity				HR (95% CI), adjusted for glucocorticoid propensity	
			Unadjusted	Adjusted			Unadjusted	Adjusted
<b>Daily dose</b>								
None	95	3,912	1.0 (referent)	1.0 (referent)	48	3,646	1.0 (referent)	1.0 (referent)
<5 mg	22	647	1.38 (0.87–2.20)	1.19 (0.74–1.90)	16	585	2.07 (1.17–3.65)†	1.82 (1.03–3.22)
5–7 mg	69	1,876	1.51 (1.11–2.06)	1.21 (0.88–1.66)	28	1,647	1.28 (0.80–2.05)	1.07 (0.67–1.72)
8–15 mg	42	676	2.58 (1.79–3.71)	1.78 (1.22–2.60)	24	575	3.17 (1.94–5.17)	2.27 (1.36–3.79)
≥15 mg	9	91	3.98 (2.01–7.90)	2.83 (1.41–5.66)	4	72	4.08 (1.47–11.32)	3.21 (1.14–8.97)
<b>Cumulative dose</b>								
None	61	2,535	1.0 (referent)	1.0 (referent)	31	2,372	1.0 (referent)	1.0 (referent)
<9 gm	23	1,498	0.63 (0.39–1.03)	0.59 (0.36–0.95)	14	1,430	0.95 (0.47–1.95)	0.70 (0.37–1.31)
9–39.9 gm	50	1,495	1.38 (0.95–2.01)	1.12 (0.76–1.64)	23	1,323	0.93 (0.45–1.87)	1.08 (0.63–1.88)
≥40 gm	103	1,675	2.46 (1.78–3.39)	1.74 (1.25–2.44)	52	1,398	2.32 (1.36–3.96)	2.05 (1.29–3.27)
<b>Dose/time</b>								
None	61	2,535	1.0 (referent)	1.0 (referent)	31	2,372	1.0 (referent)	1.0 (referent)
<1.98 gm/year	20	1,592	0.51 (0.30–0.85)	0.48 (0.29–0.80)	13	1,529	0.62 (0.32–1.20)	0.60 (0.31–1.16)
1.98–5.08 gm/year	48	1,615	1.23 (0.84–1.80)	0.99 (0.67–1.45)	23	1,405	1.26 (0.73–2.16)	1.04 (0.60–1.81)
≥5.08 gm/year	108	1,460	2.93 (2.14–4.03)	2.11 (1.51–2.94)	53	1,217	3.12 (1.99–4.88)	2.35 (1.48–3.75)

表 2 : RA 患者の GCs 使用と死亡率 (文献 29 より引用)

65歳以上の活動性RA患者を対象にしたGLORIA試験では、標準治療に加えプレドニゾン5 mg/日を2年間投与し、安全性が評価された。特別な関心を持たれる有害事象(AESI)の数では、プレドニゾン群(60%)の方がプラセボ群(49%)より多かった(表3)。この違いは、主にプレドニゾン群とプラセボ群で

	Prednisolone (n=224)		Placebo (n=225)	
Number of patients with at least one AESI *	134 (60%)		111 (49%)	
SAE only	25		25	
Other AESI only	79		65	
SAE and other AESI	30		21	
By organ class (per 100 person-years) †	SAE	Other AESI	SAE	Other AESI
By protocol-defined category				
Infection	26	124	16	91
Urinary tract	4	49	4	29
Pneumonia	2	17	2	13
Other	20	58	10	49
Cardiovascular‡	8	2	6	0
Symptomatic fracture**	2	11	4	6
New onset				
Hypertension	1	4	0	7
Diabetes mellitus	0	2††	0	1††
Cataract	0	7	2‡‡	6
Glaucoma	0	1	0	3
Other§§	43	43	35	26
Total	80	194	63	140

表3: GLORIA試験のAESI(文献10より引用)

の重篤な感染症(26件対16件)および非重篤な感染症(124件対91件)の数の差に起因していた。心血管イベントの数はプレドニゾン群でプラセボ群より多かったが、重篤な有害事象(SAE)を経験した患者の総数に関しては、両群間に有意差は見られなかった<sup>10)</sup>。

## 6. グルココルチコイド副作用の予防と対処

GCsの副作用には、満月様顔貌や座瘡など、医学的には軽微であるものの、服用者にとってつらい症状も含まれる。これらはGCs減量に伴い改善するため、その旨を患者に十分理解してもらうことが重要である。一方、重篤な副作用も多く報告されており、それに対処する必要がある。

### 6.1. 骨粗鬆症

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症は、かつては予防策がなかったが、ビスホスホネート製剤の登場により対応可能となった。2023年に改定されたグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の予防・治療に関するガイドラインでは、GCsを3か月以上服用または服用予定の患者で、すでに骨折がある、65歳以上、PSL換算で1日に7.5 mg以上服用している、骨密度がYAM70%未満のいずれかに該当する場合には薬物治療をすべきとされている(図5)<sup>33)</sup>。また、50歳以上65歳未満、PSL換算で1日に5 mg以上7.5 mg未満服用している、骨密度がYAM70%以上80%未満のいずれか2項目を満たす場合も薬物治療を勧めている。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症による骨折を予防するための治療に関しては、多くの臨床研究の結果から、ビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体(デノスマブ)、テリパラチド、活性型ビタミンDがそれぞれ推奨度の高い有用な薬剤と

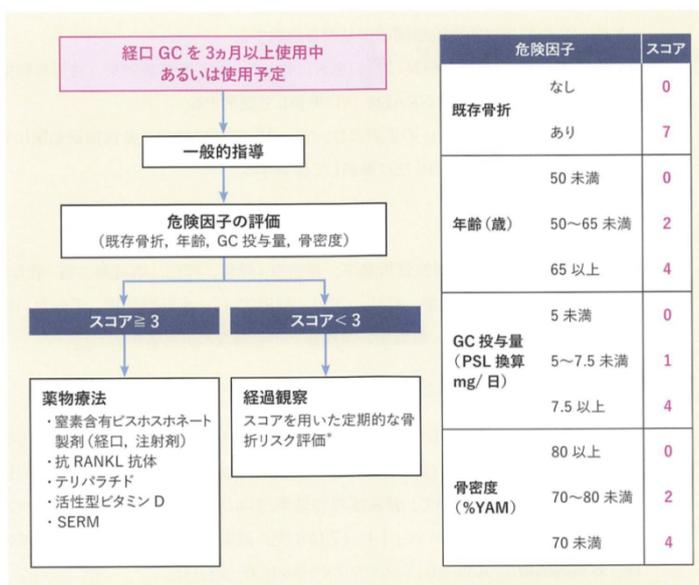


図2 診療アルゴリズム

2014年改訂版で決定したスコアカットオフ値を用いた2023年版のアルゴリズム。

図5: グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023(文献33より引用)

して挙げられている。

## 6.2. 高脂血症・動脈硬化

GCs 治療に伴う血清コレステロール値の増加と動脈硬化は、副作用として知られている。しかし、近年の臨床研究では、CT による冠動脈石灰化や超音波検査による内径動脈のプラーク形成が年齢や病勢と関連する一方、GCs 投与との直接的な関連は見られなかった。動脈硬化の病態が炎症に起因する可能性が注目される中、RA 疾患活動性が動脈硬化進展に及ぼす影響も考慮する必要がある。現時点では、GCs 投与時に動脈硬化の進展を想定して対処することが求められ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の併用が望ましいと考えられる。また、疾患活動性のコントロールが動脈硬化予防の重要な因子であることを認識する必要がある。

## 6.3. 消化性潰瘍

消化性潰瘍と GCs の関連は、個々の観察研究では GCs 投与群でわずかに消化性潰瘍の頻度が高いようであるが有意差は認められない。しかし、GCs 投与と共に非ステロイド性抗炎症薬を併用する場合にはことなる。非ステロイド性抗炎症薬の消化性潰瘍予防と治療にはプロトンポンプインヒビタが唯一有効な薬剤であることから、消化性潰瘍の既往のある場合、発症が予測されるストレス時には、GCs 投与開始とともに同薬を併用するのがよいと考えられる。

## 6.4. 感染症

実際の感染症の頻度としては、PSL20 mg/日以上での投与例で、約 2 倍から 3 倍の頻度であり、それ以下の投与例では、投与量に比例している。感染症の臨床症状が GCs により抑制されることが多いので、感染症が疑われた場合には、早期に対応を要する。特に bDMARD または tsDMARD 使用時に、PSL 5mg/日以上での投与、既存の呼吸器の慢性炎症性疾患（間質性肺炎、気管支拡張症等）、高齢（65 歳以上）がある場合、ニューモシス肺炎の予防目的で ST 合剤の併用が必要である。

## 6.5. 緑内障と白内障

GCs 投与による白内障の発症リスクは、PSL 5mg/日以上で増加し、頻度は約 10%とされている。一方、緑内障のリスクは PSL 7.5 mg/日以上で増加し、頻度は約 6%とされる。これらの眼症状については、定期的な眼科検診が必要である。

## 6.6. 糖尿病と高血糖

GCs 治療開始直後から血糖値が上昇することがあり、既存の糖尿病患者では、血糖モニタリングを行い、必要に応じて糖尿病治療を強化する必要がある。

## 6.7. 高血圧

GCs 治療に伴う高血圧には、塩分制限のほか、通常の高血圧症と同様に降圧薬で対処することが推奨される。

## 7. 注意すべき投与量の調節（薬物相互作用）

GCs と他の薬剤の間には薬物相互作用が知られており、治療効果の減弱を引き起こす可能性がある。例えば、抗結核薬リファンピシンは肝ミクロソーム系薬物代謝酵素（CYP3A4）を強力に誘導し、GCs の代謝を促進するため、治療効果が低下する。この場合、GCs の増量が必要であり、PSL 換算で約 2 倍量が推奨される。その他、バルビタール系薬剤、フェニトイン、カルバマゼピンも同様の作用を示す<sup>34)</sup>。

## 8. おわりに

GCs は、依然として RA 管理において重要な役割を果たしていると考えられる。その臨床的および構造的な有効性は広く認められているが、ほとんどの研究では csDMARDs との併用療法として GCs の有効性が評

価されており、主に早期 RA 患者を対象としている。そのため、既存 RA 患者に関するデータは限られているが、GCs は主にフレア管理に有用であると考えられる。

しかし、中等量から高用量の GCs を長期間使用した場合の毒性が報告されており、低用量 GCs でも副作用が生じる可能性がある。さらに、長期にわたる GCs の安全性は累積用量に関連しており、日々の用量だけでなく、投与期間も重要である。したがって、GCs は可能な限り低用量で、かつ短期間の使用が推奨される。6 か月以上の長期 GCs 療法では、EULAR は心血管リスク、血糖値上昇/糖尿病のリスク、骨粗鬆症、および感染症の観点から、ほとんどの患者にとって許容可能な 1 日の摂取量として 5 mg/日以下を定義している<sup>35)</sup>。しかし、患者固有の特性を考慮し、個別のリスク評価を行う必要があるとされている。

## 文献

- 1) Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 3-18.
- 2) Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 1108-1123.
- 3) 一般社団法人日本リウマチ学会編集. 日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改定. 診断と治療社
- 4) Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1102-1107.
- 5) Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 204-10.
- 6) Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 97-103.
- 7) Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 511-520.
- 8) Safy M, Jacobs J, IJff ND, et al. Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1432-1435.
- 9) Ajeganova S, Svensson B, Hafström I, et al. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open.* 2014; 4: e004259.
- 10) Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 925-936.
- 11) Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3360-70.
- 12) Hafström I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 508-13.
- 13) Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled

studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2852-63.

- 14) Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 329-39.
- 15) Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997; 350: 309-18.
- 16) den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1071-8.
- 17) Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, et al. Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. *J Rheumatol.* 2018; 45: 177-187.
- 18) Choy E, Caporali R, Xavier R, et al. Effects of concomitant glucocorticoids in TOZURA, a common-framework study programme of subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58: 1056-1064.
- 19) Wolf J, Kapral T, Grisar J, et al. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: low-dose therapy does not reduce responsiveness to higher doses. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 113-6.
- 20) Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17: 389-93.
- 21) Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 396: 267-276.
- 22) Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 81-94.
- 23) Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naive patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80: 1522-1529.
- 24) Costello RE, Yimer BB, Roads P, et al. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60: 132-139.
- 25) Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 3239-3249.
- 26) Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1128-33.
- 27) Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8: e001220.
- 28) Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 480-9.
- 29) del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 264-72.
- 30) Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1833-8.

- 31) Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 807-11.
- 32) Poppelaars PBM, van Tuyl LHD, Boers M. Normal mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 586-589.
- 33) 一般社団法人日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会（委員長 田中良哉）編. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023. 南山堂. 2023.
- 34) 赤間秀人. ステロイドの話題—関節リウマチを中心として—. *日本臨床免疫学会会誌*. 2011; 34: 464-475.
- 35) Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 952-7.