

気管支喘息患者の副腎皮質機能 (Steroid 剤の使用とその影響)

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第一

川 合 満

気管支喘息患者の副腎皮質機能殊に血漿中の cortisol (hydrocortisone) につき検査した知見を報告するとともに気管支喘息の治療における ACTH 及び steroid 剤につき若干の考察を加えてみたい。

かえりみるに1949年 Hench¹⁾ とその協同研究者が慢性関節リウマチの症状は cortisone の生理的要求量をこえた過剰投与により制御できるという事実を発見し更に1950年には cortisone が慢性関節リウマチのみならず気管支喘息に対して著効を示すことが知られてから24年の年月が経過した。その間 steroid 剤の副作用を少なくする目的で種々の合成 steroid 剤が開発されたが、副作用^{2,3,4)} がある程度解決できたのは K 喪失と Na 貯留の問題だけにすぎない。室素の代謝障害、毛細血管の脆弱と皮下出血、Ca 喪失と骨粗鬆症、糖質代謝の障害、神経の興奮作用、潰瘍形成傾向の増強等の副作用は尚手つかずというのが現状である。しかし steroid 剤が気管支喘息の治療に広範囲にしかも長期に用いられる機会の多い現在、気管支喘息患者の副腎機能の現状とその対策は喘息治療に於て重要な意味をもつものと考えられ、今回の検討を行った。

検査の対象症例は京都大学結核胸部疾患研究所附属病院及び結核予防会京都支部に入院又は通院中の気管支喘息の患者59名である。

病歴の不明瞭なもの、steroid 剤の使用量の明らかでないもの及び stress の加わることが疑われる他の合併症のあるものはすべて集計より

除外し正確を期している。又持効型 steroid 剤の使用されることも考え steroid 剤の休業は2週間以上の症例のみで集計されている。

検査方法であるが血中 cortisol の日内変動^{5~9)} を考慮し cortisol の比較的高値を示す午前9時に約1 ml 採血、直ちに cortrosyn 0.25 mg 筋肉注射、1時間後の午前10時に再び1 ml 採血という方法により所謂 Rapid ACTH Test^{10,11,12)} (Rapid Cortrosyn Test) を実施した。尚 cortisol 値の測定は京都大学医学部内科第Ⅱ講座吉見輝也博士の協力を得てすべて radioimmunoassay にて行なっている。尚 cortisol とは cholesterol を前駆物質として副腎皮質で合成される glucocorticoid である。

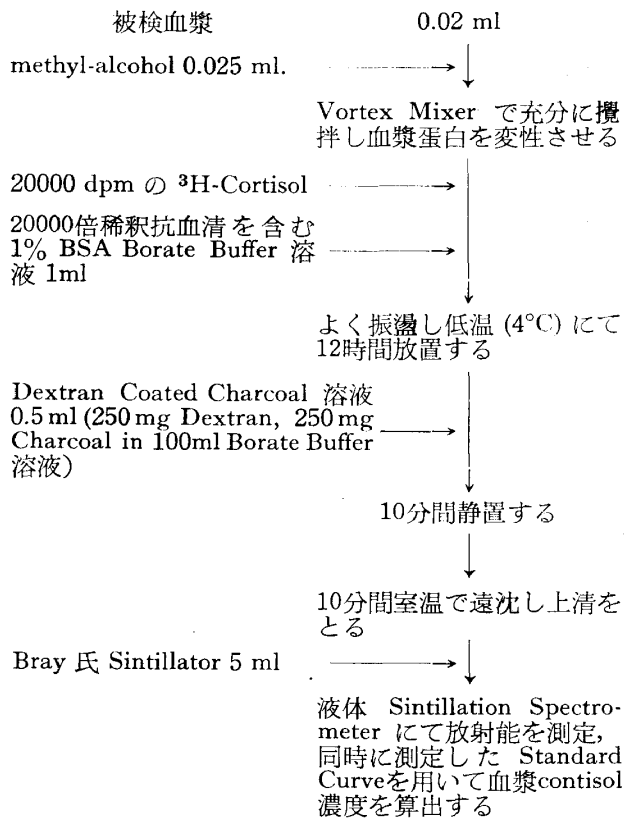
血漿試料 0.02 ml を micropipett を用いて小試験管にとりこれに 0.025 ml の methyl alcohol を加え vortex mixer で充分に攪拌し、血漿蛋白を変性させる。これに約 20000 dpm の ³H-cortisol 及び 1 ml の 20000 倍稀釈抗血清を含む 1% BSA Borate Buffer 溶液を加えよく振盪後12時間低温 (4°C) に放置し、0.5 ml dextran coated charcoal 溶液を加え10分間静置後10分間室温で遠沈し、上清に 5 ml の Bray 氏 sintillator を加え液体 sintillation spectrometer にて放射能を測定し、同時に測定した standard curve を用いて血漿 cortisol 濃度を測定した。

成績

1) 喘息の重症度と cortisol 値との関係

重症度は東大物療内科の規準に従い重症、中

表1 血漿 CORTISOL 濃度測定法



等症, 軽症にわけ, 午前9時の cortisol 値を測定すると軽症は14例の平均で 9.9 ± 3.7 ($\gamma/100$ ml 以下同様) 中等症は28例で 7.8 ± 4.2 , 重症は17例で 3.0 ± 2.8 で各値間の有意差の検定は Welch の方法¹³⁾ を用いた。それによると軽症と中等症の間に差はないが, 軽症, 中等症と重症の間には1%の危険率で有意の差があり, 重症では cortisol の低値即ち副腎皮質機能の低下が認められる。cortrosyn 0.25 mg 筋注し1時間後の cortisol 値の前値との差を出し検定すると軽症中等症の間に差はないが, 軽症と重症では1%中等症と重症では5%の危険率で差があり, や

表2 重症度

		例数	平均値 ($\bar{x}$)	標準偏差 (S. D.)	$\bar{x} + \text{S. D.}$	$\bar{x} - \text{S. D.}$
軽 症	前	14	9.9	3.7	13.5	6.2
	後		23.8	9.3	33.1	14.4
中等症	前	28	7.8	4.2	12.0	3.6
	後		19.6	8.3	27.8	11.3
重 症	前	17	3.0	2.8	5.8	0.3
	後		9.0	7.7	16.6	1.3

表3 重症度

1. 前値 (午前9時の血中 Cortisol) について軽症, 中等症, 重症の3群間の比較

	例数	平均値 ($\gamma/100$ ml)	標準偏差 ($\gamma/100$ ml)
軽 症	14	9.9	3.7
中等症	28	7.8	4.2
重 症	17	3.0	2.8

検定結果 (t 値)

**	**	重 症
N. S.	中等症	
軽 症		

(注) **..... 1%有意 ($P < 0.01$)

表4 重症度

2. 前値, 後値 (Cortrosyn 0.25 mg 筋注1時間後の Cortisol 値) の差について3群間の比較

	例数	差の平均値	差の標準偏差
軽 症	14	-13.9	8.9
中等症	28	-11.8	7.4
重 症	17	-5.9	5.2

検定結果 (t 値)

*	**	重 症
N. S.	中等症	
軽 症		

(注) *..... 5%有意 ($P < 0.05$)

**..... 1%有意 ($P < 0.01$)

はり重症では ACTH の刺激により分泌される cortisol 値が低いという成績である。

2) 喘息の病型と cortisol 値との関係

喘息の病型のわけ方にはいろいろあるが今回は発作型と慢性型にわけ更に steroid 剤を prednisolone に換算して 2 g (400錠) 以下群と 2 g 以上群にわけて検討した。

発作型で prednisolone 2 g 以下群の午前9時の cortisol 値は 9.9 ± 4.7 , 2 g 以上群では 4.1 ± 4.0 慢性型では 2 g 以下群 7.1 ± 3.8 , 2 g 以上群 3.3 ± 3.4 と steroid 剤の使用量が cortisol 値に影響を与えていることが明らかにわかる。検定してみると発作型で 2 g 以下群と 2 g 以上群では5%, 慢性型では1%の危険率で夫々差を

認め、やはり steroid 剤の使用の影響が各病型共に認められる。

同じ steroid 量での2群間の比較では steroid 剤が2g以下の場合には発作型と慢性型の間で5

%の危険率で慢性型の方が低値を示すが、2g以上群では発作型と慢性型の間に差を認めない。

前値、後値の差について比較してみたがいずれも有意の差をみとめていない。

表5 病 型

	ステロイド		例数	平均値 ($\bar{x}$)	標準偏差 (S. D.)	$\bar{x}$ -S. D.	$\bar{x}$ +S. D.
発 作 型	0～2 g	前	22	9.9	4.7	14.6	5.2
		後		23.8	9.6	33.4	14.2
	2 g以上	前	6	4.1	4.0	8.1	0.1
		後		12.9	8.5	21.4	4.4
慢 性 型	0～2 g	前	19	7.1	3.8	10.9	3.4
		後		16.1	7.3	23.4	8.9
	2 g以上	前	12	3.3	3.4	6.8	0
		後		10.2	8.7	18.9	1.5

表6 病 型

1. 前値についての比較

	ステロイド	例数	平均値 ($\bar{x}$)	標準偏差 (S. D.)
発作型	0～2 g (A)	22	9.9	4.7
	2 g以上 (B)	6	4.1	4.0
慢性型	0～2 g (C)	19	7.1	3.8
	2 g以上 (D)	12	3.3	3.4

(1) 前値につき各群でのステロイドの多少についての比較

A : B S.*
C : D S.**

(2) 同じステロイド量での2群間の比較

A : C S.*
B : D N.S.

表7 病 型

2. 前値、後値の差についての比較

	ステロイド	例数	差の平均値 (d)	差の標準偏差 (SD_d)
発作型	0～2 g (A)	22	-13.9	9.6
	2 g以上 (B)	6	- 8.8	6.0
慢性型	0～2 g (C)	19	- 9.0	5.5
	2 g以上 (D)	12	- 6.9	5.5

(1) 前後の差につき各群でのステロイドの多少についての比較

A : B N.S.
C : D N.S.

(2) 同じステロイド量での2群間の比較

A : C N.S.
B : C N.S.

3) 喘息罹病期間と cortisol 値との関係

喘息発作がその年に1回でもあれば期間に入れ全く発作のない年は除外して罹病期間を決定している。

罹病期間を1年未満, 1～5年, 5年以上にわけ夫々 steroid 剤を2g以下群と2g以上群にわけて検討した。1年未満で steroid 剤が2g以下群での午前9時の cortisol 値は 8.1 ± 3.8

表8 期 間

	ステロイド		例数	平均値 ($\bar{x}$)	標準偏差 (S. D.)	$\bar{x} + S. D.$	$\bar{x} - S. D.$
1年未満	0～2 g	前後	10	8.1 20.0	3.8 7.9	11.9 27.9	4.3 12.1
	2 g 以上	前後					
1～5年	0～2 g	前後	7	9.3 18.6	3.9 4.4	13.2 23.0	5.3 14.2
	2 g 以上	前後	6	2.9 11.5	2.4 6.8	5.3 18.3	0.5 4.8
5年以上	0～2 g	前後	24	8.6 20.9	4.6 10.9	13.2 31.8	4.0 10.1
	2 g 以上	前後	12	3.9 10.9	4.1 9.6	8.0 20.5	0 1.4

表9 期 間

1. 前値についての比較

	ステロイド	例数	平均値 ($\bar{x}$)	標準偏差 (SD)
1年未満	0～2 g (A)	10	8.1	3.8
	2 g 以上 (B)			
1～5年	0～2 g (C)	7	9.3	3.9
	2 g 以上 (D)	6	2.9	2.4
5年以上	0～2 g (E)	24	8.6	4.6
	2 g 以上 (F)	12	3.9	4.1

(1) 前値につき各群でのステロイドの多少についての比較

A : B

C : D S.**

E : F S.**

(2) 同じステロイド量での3群間の比較

(a) 0～2 g

N. S.	N. S.
N. S.	1～5年

1年未満

(b) 2 g 以上

—	N. S.
—	1～5年

1年未満

5年以上

5年以上

表10 期

間

2. 前値, 後値の差についての比較

	ステロイド	例数	差の平均値 ($\bar{d}$)	差の標準偏差 (SD_d)
1年未満	0~2 g (A)	10	-11.9	6.8
	2 g 以上 (B)			
1~5年	0~2 g (C)	7	-9.3	5.1
	2 g 以上 (D)	6	-8.6	5.5
5年以上	0~2 g (E)	24	-12.4	9.5
	2 g 以上 (F)	12	-7.0	5.8

(1) 前値, 後値の差につき各群でのステロイドの多少についての比較

A : B ———
 C : D N. S.
 E : F S.*

(2) 同じステロイド量での3群間の比較

(a) 0~2 g

N. S.	N. S.
N. S.	1~5年

5年以上

1年未満

(b) 2 g 以上

—	N. S.
—	1~5年

5年以上

1年未満

であり, 2 g 以上群は症例が全くないため測定値は欠如している。1~5年では 2 g 以下群は 9.3 ± 3.9 , 2 g 以上群は 2.9 ± 2.4 , 5年以上では 2 g 以下群 8.6 ± 4.6 , 2 g 以上群 3.9 ± 4.1 で各群間で steroid 剤の多少で比較してみると, 1年未満では比較できないが, 1~5年, 5年以上共に 1%の危険率で有意の差をみとめ steroid 剤の使用量の影響が大きいことがわかる。尚 2 g 以下群で病歴の長さにより副腎皮質機能は全く影響をうけていない。

前値, 後値の差をみたが, 罹病期間5年以上で 2 g 以下群と 2 g 以上群の間に 5%の危険率で差を認めているが, 同じ steroid 量での3群の間には差を認めていない。

以上を要約してみると, 気管支喘息患者の副腎皮質機能は steroid 剤の使用を考慮せずにまとめると重症者に低下しているということになるが, 喘息の罹病期間より考えると, その長短は問題ではなく steroid 剤の使用量の多少によ

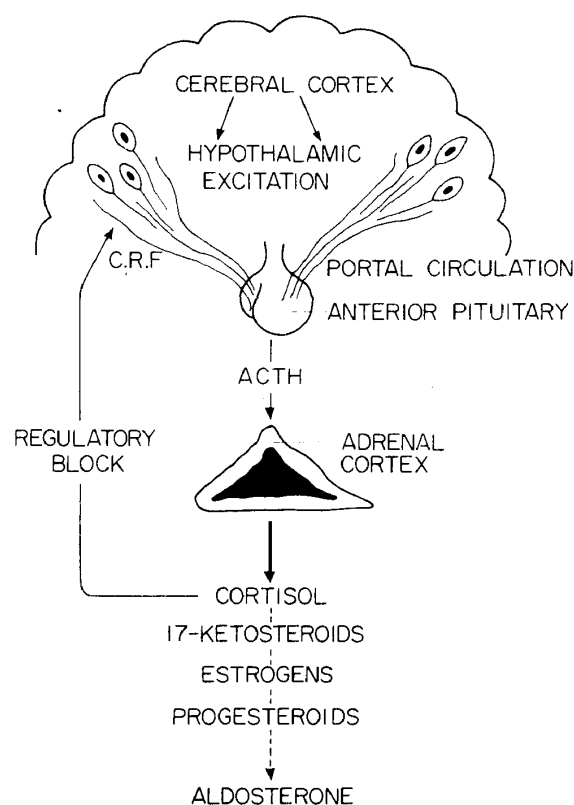
り影響されるものであることが明らかとなった。尚今回は各症例での個々の検討は省略している。

考 按

ここで副腎皮質機能を問題とする場合, まず人体に於ける間脳一下垂体一副腎皮質系内分泌制御^{14~20)}の面より考えてみる必要があると思われる。即ち副腎皮質の機能は下垂体前葉よりの hormone ACTH によって制御されその下垂体の機能は間脳により神経性, 液性に調節される。この制御の型には二つの重要な特徴がある。即ち第一に副腎皮質よりの分泌物たる cortisol そのものが feedback に働く有効物質であって cortisol が標的細胞に作用して生ずる物質が feedback 機構に働くものではないこと及び feedback 制御の部位は視床下部のレベルであって下垂体前葉ではないということである。

さて下垂体前葉は 1日 0.5~1.0 単位の

表 11



ACTH を分泌する¹⁶⁾。そして ACTH は血液や組織の酵素により急激に破壊されるので血中では分の単位でしか存在し得ず、その半減期は5～10分であるといわれている。又 ACTH 活性は午前3時頃より突然上昇し午前6時頃に最高に達する。それに応じて血中 cortisol の急激な上昇がみられるわけであるが、副腎皮質機能低下があるとかかる日間変動はみられなくなる。又強い stress (発熱、低血糖等) のつづく時もかかる日間変動はみられない。

さて安静状態での cortisol 基礎産生は成人に於て1日 20 mg といわれ stress 下に於ける ACTH による最大刺激の時正常成人の副腎は1時間約 10 mg, 1日 240 mg の cortisol を分泌する能力を有する¹⁶⁾。従って1日量 240 mg 以上の cortisol 投与は明らかに生理的範囲を越えていることになる。しかしながら cortisol の終日投与はその日間変動をなくし、それ自体が重要な治療効果をもつわけであるが、これが逆に副腎皮質機能の低下をひき起こすことを理解しなければならない。

さて気管支喘息では ACTH 製剤, steroid 剤

は普通どのように使用されているであろうか。勿論 steroid 剤に於いては薬剤の種類により生物学的半減期にかなりの相違があることにも注目せねばなるまい。即ち active の cortisone は平均半減期は30分であるのに対し cortisol は90分, prednisolone, dexamethasone は200分を要するのである。

1) 漸減維持療法

気管支喘息に対して最も普通に行なわれている方法で prednisolone に換算して1日量 20～40 mg を投与し数日の間隔で 5～10 mg ずつ減量し、5 mg を維持量とする方法であるが、減量の際は特に夜間内服の分より漸次減量するのが副腎機能の面からは合理的なのであるが、夜間に発作の起こることの多い喘息の場合にはうまくゆかないことも多い。尚1日量 5 mg の維持量を持続しても下垂体・副腎皮質系の機能低下を起こすことは少ないとの Livanou ら¹⁵⁾ の報告もあるが、本症では原則として非発作時は steroid 剤を中止すべきであると考ええる。

2) 隔日投与療法

Prednisolone 換算量で1日 20～30 mg を1～2週間投与し以後はほぼ同量を隔日に投与する方法である。隔日投与という方法での副腎の機能維持には問題があり、又気管支喘息の治療としても、今一步と考える。

3) ACTH との交代療法

1週間のうち4日間 steroid 剤を投与し後の3日間は ACTH の注射を行なう方法である。本法では副腎皮質の ACTH に対する反応の有無や、使用される ACTH 及び steroid 剤の使用量及び投与期間を慎重に考慮する必要がある。

4) 朝1回投与療法

生体内副腎皮質活性の増援法ともいえるもので ACTH の分泌が早朝に著しいのでその日内変動に合わせて朝に steroid 剤を1錠程度投与する方法であるが、夜間より早朝にかけての喘息発作を抑える目的にはうまく適合しない場合が多い。

5) 発作時大量間歇投与法

発作時のみ必要量の steroid 剤を投与し、症状が軽快すれば直ちに他の薬剤に変更するわけであらう。よくゆけば副腎皮質機能への影響の最も少ないよい方法と思われる。

6) ACTH と steroid 剤の併用療法

それでは既に大量の steroid 剤が使用され副腎皮質機能の低下がみられ、而も尚、発作のつづく症例にはどう対処すべきであろうか。私共は ACTH と steroid 剤の長期併用療法を行っている。ACTH は前述した如く副腎皮質を刺激して cortisol を出させるわけであるから副腎皮質機能の低下しているものに直ちに有効というわけにはいかない。しかし合成 ACTH-Z 0.1~0.2 ml (0.05~0.1 mg) 毎日1回筋注に、prednisolone 1~1.5錠の毎日経口投与を併用し約1年6ヶ月つづけた症例で、発作中も cortisol 値が0であったものが最近になってかなり正常に近い値まで回復してきた症例も経験しているので、一応試みしてみる価値はあると思われる。勿論これらの症例は allergen 検査等を実施し、本態的療法も併せて行なっている。

最後に二点につき強調したい。その第一は気管支喘息の治療ではやはり本態的療法を重視し、steroid 剤の投与には慎重を要するということである。なるべく短期間の使用で中止し他の薬剤に変更するよう努力し長期投与を避けることが必要である。第二には既に steroid 剤がかなり大量に投与されている症例の管理には慎重を要する。たとえ現在 steroid 剤は中止され、一見正常な cortisol 値を示していても、6ヶ月以内に急激な内科的、外科的な stress が加わると虚脱や急性副腎機能不全が起こることが知られているので、かかる症例に強い stress の加わることがあらかじめ予想される時には充分な対策（期間中の steroid 剤投与を含む）が必要である。

ま と め

気管支喘息患者の副腎皮質機能を Rapid ACTH Test で検討した結果次の結論を得た。

副腎皮質機能の低下は気管支喘息の罹病期間の長短には関係なく使用した steroid 剤の使用量の多少により影響されている。

steroid 剤はよく両刃の剣にたとえられる。慎重に使用されることが望ましい。

文 献

- 1) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. and Pollye, H. F.: Effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Mayo Clin.*, 24: 181, 1949.
- 2) 伊藤 綏: 副腎皮質ホルモン療法における副作用について, *最新医学*, 17: 881, 1962.
- 3) 笹野伸昭, 綿貫 勤, 北川郁夫, 金 功, 丹羽隆, 出村 博, 高瀬貞夫, 宮沢 久, 柴崎信悟, 山崎正義, 東岩井久, 高橋恒男, 一戸文雄: 病理解剖からみたコルチコステロイド療法——特にその副現象について——*最新医学*, 19: 552, 1964.
- 4) 熊谷 朗, 森本靖彦: 副腎皮質ステロイド剤の副作用とその対策——とくに重篤な副作用について——, *総合医学*, 20: 423, 1963.
- 5) 中井義勝, 松倉 茂, 平田結喜緒, 井村裕夫: 人における間脳一下垂体—副腎皮質系の日内リズムについて, *最新医学*, 28: 1058, 1973.
- 6) Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., and Hellman, L.: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocr.*, 33: 14, 1971.
- 7) Krieger, D. T., Allen, W., Rizzo, F., and Krieger, H. P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J. Clin. Endocr.*, 32: 266, 1971.
- 8) Orth, D. N., and Island, D. P.: Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. *J. Clin. Endocr.*, 29: 479, 1969.
- 9) Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, D. K., and Gallagher, T. F.: Cortisol is secreted episodically by normal man. *J. Clin. Endocr.*, 30: 411, 1970.

- 10) 吉見輝也, 中井義勝: 副腎皮質機能検査, 臨床科学, 9: 47, 1973.
- 11) 三浦 清: 副腎皮質機能検査とその解釈, 日本臨床, 27: 278, 1969.
- 12) 吉見輝也, 遠藤治郎, 立花清司: 血漿 cortisol の radioimmunoassay, 日本内分泌学会雑誌, 49: 325, 1973.
- 13) 吉川英夫: 統計解析手順集, 日本科学技術連盟, 1959.
- 14) Malone, D. N. S., Grant, I. W. B., Percy-Robb, I. W.: Hypothalamo-pituitary-adrenal function in asthmatic patients receiving long-term corticosteroid therapy. *Lancet*, ii, 733, 1970.
- 15) Livanou, T., Ferriman, D., and James, V. H. T.: Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet*, ii, 856, 1967.
- 16) Williams, R. H.: *Textbook of Endocrinology*, Fourth Edition, 1968.
- 17) 鈴木邦男: 気管支喘息患者の下垂体, 副腎皮質機能に関する研究, アレルギー, 21: 743, 1972.
- 18) Robson, A. O., and Kilborn, J. R.: Studies of adrenocortical function in continuous asthma. *Thorax*, 20: 93, 1965.
- 19) 上妻和矩: 気管支喘息患者の下垂体副腎機能について, 日本内分泌学会雑誌, 42: 1217, 1966.
- 20) 堀内淑彦, 東 徹, 武部和夫, 平間元博, 瀬田石智敏, 上妻和矩, 沢野真二, 柴田皓示: 気管支喘息の下垂体副腎機能, 内科, 15: 363, 1965.