Studies on the Pituitary Adrenocortical Function with Synthetic Glucocorticoids Therapy, Especially on the Results in the Cases of Alternative Day Treatment

Kazuo KANEKO

The First Department of Internal Medicine Niigata University School of Medicine,
Niigata, Japan (Director : Professor M. Matsuoka)

This report presents the results on the study of the suppressive effects on the pituitary adrenocortical system by the administration of synthetic glucocorticoids concerning the period, doses and the method of administration, and the results of the clinical significance of the steroid alternative treatment.

Plasma cortisol was measured by the following methods: extraction with chloroform, washing with alkaline solution and the fluorometry with $\text{H}_2\text{O}-\text{CCl}_4$ partition. Urinary 17-OHCS was measured by Silber-porter's method after hydrolyzing with β -glucuronidase.

ACTH-test was performed by injecting 250 ug of β I-24 synthetic ACTH intramuscularly, and another test by injecting 25 units of NE-ACTH by drip for 6 hours was adopted.

On the SU-4885 test, the method of administration was 250 mg of metopirone every 2 hours for 24 hours.

The results were summarized as follows:

(1) The diurnal variation of plasma cortisol level in normal human adults was measured. The means and standard deviations were 11.0 ± 3.9 ug/dl at 8.00 a.m., 9.0 ± 3.2 ug/dl at 10.00 a.m., 5.6 ± 2.6 ug/dl at 4 p.m., 4.7 ± 1.7 ug/dl at 10.00 p.m., and 2.8 ± 1.4 ug/dl at midnight, respectively. And they showed regular rhythm and reproducibility.

(2) When 5 mg of hydrocortisone was administered to the normal adult at 0.00 a.m., the plasma cortisol level showed 5 to 10 ug/dl at 2.00 a.m., and a case with 10 mg of hydrocortisone showed 10 to 20 ug/dl, and at 8.00 a.m. the plasma cortisol level showed normal value in the former case, and decreased in the latter case. There was no suppression of cortisol secretion in the case with $2 \text{ mg} \times 4$ of hydrocortisone. Therefore, it was observed that the plasma cortisol level was rather low at about 2.00 a.m., and this low level cortisol appeared in diurnal variation of human adult.

(3) The suppression of cortisol secretion at the time of administration of 0.5 mg dexamethasone showed the least in the case administered at 8.00 a.m., and next in the case at 4.00 p.m., and the most in the case at 0.00 a.m. And there was a close correlation between the plasma cortisol level at 8.00 a.m., and the hours after administration of 1.5 mg of dexamethasone.

The greater the doses of dexamethasone were, the more suppressed became the adrenal

cortical function, and it took much time to return it to the normal level.

(4) The steroids were administered at 8.00 a.m., every other day for a period of two weeks to two months, and then the plasma cortisol levels were measured at the time just before administering the steroids. There was observed a normal value in all cases in which 30 mg of prednisolone were administered, in three out of five cases in which 40 mg of prednisolone were administered and decreased in both cases in which 60 mg of prednisolone were administered.

On the rapid ACTH test, there were found normal changes in seven out of eleven cases in the group in which 30 to 40 mg of prednisolone were administered by the alternative day treatment.

The standard ACTH test and the metopiron test were performed in the cases administered with 40 mg of prednisolone every other day for 45 days, and then no fluctuation was found in ACTH test, but significant suppressions were found in three out of four of metopiron tests.

On comparing the alternative day treatment with every day treatment on the basis of the same doses, a decrease of about 50 % of suppression of adrenal gland function was found in the cases receiving the alternative day treatment.

Less countenance change like Cushing's syndrome was found in the cases of alternative treatment, and that change was decreased markedly in the cases administered by the alternative day treatment changed from the every day treatment.

As for the alternative treatment, it was found to be a useful treatment for following diseases: nephrotic syndrome, hepatitis, allergic disease, collagenous diseases and blood disorders. But for the acute or serious cases, it was better to administer 30 mg of prednisolone continually, and then change the treatment to the alternative treatment.

(See pp. 513~525)

合成副腎皮質ステロイド投与時の下垂体副腎皮質機能

持に隔日投与療法について

新潟大学医学部松岡内科教室（指導 松岡松三教授）

金子 和 男

（昭和45年1月7日受付）

副腎皮質 steroid 療法の副作用の1つに下垂体副腎皮質系抑制がある。外因性 steroid に対する下垂体副腎皮質機能を投与時間、投与量の面から基礎的検討を加え、特に ACTH 分泌機構の1つである diurnal rhythm との関連が大きいことを明らかにした。これに基づき steroid の隔日投与療法の特質と限界について検討し更に臨床例について副作用の少ないすぐれた steroid 投与方法であることを示した。

I 緒 言

副腎皮質ホルモン療法は、1949年 Hench らが慢性関節リュウマチに卓効を有することを明らかにして以来、今日でも各種疾患治療上欠くことの出来ない地位を保っている。本療法の目的は補充療法の場合を除けば、非特異的薬理作用に基づく症状抑制的なものであるため、安易な乱用は重篤な副作用を招き、これに対する対策が種々考慮されてきた。これらの重篤な副作用には、(1)副腎皮質ステロイド（以下「副ス」とす）過剰による直接的な蛋白、糖、脂肪代謝の異常に基づくもの、(2)抗アレルギー、抗炎症性の行き過ぎによるもののほかに、(3)下垂体副腎皮質不全の発生に大きな関心を呼んできた。

副腎皮質の cortisol 分泌は下垂体 ACTH 支配下にあり、一方 ACTH 分泌に、血中 cortisol level を介する所謂 Feed back 機構の存在することは今日異論がないが、詳細については未だ議論が少なくない。

教室の坂内¹⁾は corticoids 長期投与と患者の尿および血中 17-OHCS を連日測定して、これが約2週間の周期で減衰波動を示すことを報告し、更に教室の植村²⁾は尿中 ACTH の測定成績から corticoids 投与による尿 17-OHCS の変動が下垂体 ACTH 分泌状態とよく一致していることを確めた。

これらは血中 cortisol だけが ACTH 分泌を規制しているのではないことを示しており、今日 ACTH 分泌にはこのほかに stress 機構および日内変動があることが知られている。そこでこの日内変動と feed back 機構との関連を明らかにする目的で、合成「副ス」を投与量および投与時刻を種々変えて投与し、その血中 cortisol および尿 17-OHCS への影響を検討した。更にその結果に基づき steroids の隔日投与を試み、その際の下垂体副腎皮質機能を検索し若干の知見を得たので報告する。

II 実験対象および実験方法

基礎的検討のために、新大松岡内科入院患者のうち心、肝、腎機能および内分泌機能に異常のないものを選び、更に研究室に所属する健康男女を対象とした。「副ス」間歇投与療法は更に県立新発田病院の入院患者も対象とし、ネフローゼ、肺炎、慢性関節リュウマチ、気管支喘息、エリテマトーデスなどを含んでいる。

血中 cortisol は原則として午前8時、午前10時、午後4時、および午前0時にヘパリン加採血し、直ちに血漿分離して-20℃に保存した。尿 17-OHCS は午前8時からの24時間尿、および必要に応じて8時間毎の分割尿をクロロホルム10mlを加えて蓄尿し、その1部を測定に用いた。メトピロン試験は Metopirone

250mg を午前8時より2時間おきに12回, 計 3.0gr 投与し, 投与前日, 投与第1日, 第2日の尿中 17-OHCS 値から判定した。

Dexamethasone は1回投与量を1錠 (0.5mg), 3錠 (1.5mg), 8錠 (4.0mg) と変え, また投与時刻は, 午前8時, 午後4時, および午前0時の3点について検討した。また一部は外因性 corticoids の血中 cortisol 値に及ぼす影響をみるために hydrocortisone を用いた。「副ス」隔日投与療法時の下垂体副腎皮質機能は, 血中 cortisol, 尿中 17-OHCS の basal level, および ACTH 試験 (β_{1-24} ACTH 250 μ g 筋注法, NH ACTH 25単位6時間点滴法), メトピロン試験を指標とした。

測定方法: 血中 cortisol はクロロホルム抽出, アルカリ洗滌, 水一四塩化炭素分配して蛍光法で測定した²⁷⁾。尿中 17-OHCS 測定法は β -glucuronidase 水解後 Silber-Porter 法によつた²⁸⁾。

III 実験成績

1 健常者における血中 cortisol の日内変動

健常人31例について血中 cortisol をみると, Fig. 1 の如く午前8時には $11.0 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$ (Mean $\pm$ SD),

Fig. 1. Diurnal variation of plasma cortisol levels in normal subjects. (Mean $\pm$ SD)

午前10時 9.0 ± 3.2 , 午後4時 5.6 ± 2.6 , 午後10時 4.7 ± 1.7 , 午前0時 2.8 ± 1.4 , と朝高く以後次第に減少して, 午前0時には午前8時のほぼ1/4の濃度に達した。しかも日を置いて繰返し測定した少数例では, この pattern は極めて安定しており, 再現性は極めて高いものと考えられた。

2 午前8時の血中 cortisol 値におよぼす夜半投与ステロイドの影響—投与量との相関—

i) Dexamethasone 0.25mg を午前0時に経口投与し, 8時間後の午前8時に於ける血中 cortisol を7例で測定した。7例平均では前値 $11.7 \mu\text{g/dl}$ が投与後 $6.6 \mu\text{g/dl}$ となり, 51%に減少したが, うち2例では正常域内の減少にとどまった。(Table 1)

ii) Dexamethasone 0.125mg を午前0時に経口投与した場合には, 午前8時の血中 cortisol は5例平均で前値 $12.3 \mu\text{g/dl}$ から $10.3 \mu\text{g/dl}$, 84% に減少したが, 正常域以下の抑制は5例中1例に過ぎなかつた。更にこの投与量を0.5mg, 1.5mg, 4.0mg と増加して行くと, 午前8時の血中 cortisol は更に減少が著明となり, 各々 2.9, 2.1, $1.5 \mu\text{g/dl}$ となつた。(Fig. 2) 従つて, 午前0時1回経口投与では個人差はあるが,

Table 1. Effect of 0.25mg and 0.125mg of dexamethasone administered at midnight of plasma cortisol levels at 8AM.

1 Dexamethasone 0.25mg

NO	Name	age	sex	before	MN D ¹ / ₂ T	after	
1.	T.M.	30	♂	12.8 μ g/dl	D ¹ / ₂ T	4.5 μ g/dl	
2.	S.H.	50	♂	8.2	"	3.5	
3.	A.K.	22	♂	10.9	"	4.3	
4.	M.A.	37	♂	10.3	"	5.2	
5.	K.K.	36	♂	12.1	"	10.9	
6.	H.G.	22	♂	16.1	"	10.7	
7.	H.S.	34	♂	()	"	2.9	
	mean			11.7	"	6.6	51%

2 Dexamethasone 0.125mg

NO	Name	age	sex	before	MN D ¹ / ₄ T	after	
1.	H.E.	23	♀	12.9 μ g/dl	D ¹ / ₄ T	11.4 μ g/dl	
2.	T.T.	44	♂	12.1	"	7.8	
3.	T.W.	61	♂	8.8	"	4.7	
4.	S.I.	44	♂	10.9	"	11.3	
5.	H.S.	19	♂	17.7	"	16.1	
	mean			12.3		10.3	84%

Fig. 2. Changes in plasma cortisol levels at 8AM with increasing doses dexamethasone administered at midnight.

Fig. 3. Changes in plasma cortisol level at 2AM and 8AM with 5 and 10mg hydrocortisone administered at midnight.

dexamethasone 0.125mg 程度が早朝の cortisol 分泌に影響を与える 最小有効量の 限界と考えられた。(Table 1)

iii) Hydrocortisone 午前0時1回経口投与時の血中 cortisol の変動

Fig. 3 に示す如く、午前0時に hydrocortisone 5mg を経口投与すると、最高血中値の予想される2時間後、即ち午前2時の血中 cortisol 値は4例とも 5~10µg/dl で僅かに上昇するが、当日の午前8時の血中 cortisol は前日と同じ level を示した。ところが hydrocortisone を10mg に増量すると、午前2時の血中 cortisol は 10~20µg/dl に達し、午前8時の値は全例正常域以下に低下した。

しかし Fig. 4 の如く1回投与では抑制効果のみられる dexamethasone 0.2mg でも、これを午後10時から2時間間隔で4回に分割投与すると、午前8時の値は全く抑制されない。また8mgの hydrocortisone を同様分割投与すると、午前2時の血中値は 6.0µg/dl と上昇したが午前8時は 8.0µg/dl と対照日と変らなかった。

以上から午前2時を中心とした夜間の血中 cortisol level が午前8時の血中値に深い関係があることがわかり、その抑制レベルは 10µg/dl 以上と考えられた。

3 Dexamethasone 1回投与時の下垂体副腎抑制

(イ) 投与時刻による抑制差

i) 午前8時 dexamethasone 0.5mg 1回投与
午前8時 Dexamethasone 0.5mg 経口投与後の血中 cortisol および尿 17-OHCS の変動を Fig. 5 に示した。

午前8時の血中 cortisol 値についてみると、6例平均では前値 11.8 ± 4.5 、24時間後 12.1 ± 4.5 、48

Fig. 4. Change in plasma cortisol levels with divided doses of hydrocortisone and dexamethasone administered in-night.

Fig. 5. Effect of 0.5mg dexamethasone administered at 8AM on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

Fig. 6. Effect of 0.5mg dexamethasone administered at 4PM on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

時間後 10.4 ± 3.6 , 72時間後 $15.3 \pm 7.3 \mu\text{g/dl}$ を示し, 前値を100%とすれば夫々103, 88, 130%で有意の変動ではない。また尿 17-OHCS は前値 5.3 ± 2.4 , 第1日 3.1 ± 1.7 , 第2日 $6.3 \pm 4.0 \text{mg/日}$ で投与当日に39%の減少が見られた。

ii) 午後4時 dexamethasone 0.5mg 1回投与 (Fig. 6)

午後4時投与の場合, 4例平均で午前8時の血中 cortisol 値は前 $10.8 \mu\text{g/dl}$, 翌日 5.8 (54%), 翌々日 8.0 (74%) であり, 午後4時の値は前 $6.4 \mu\text{g/dl}$, 翌日 4.0 (63%), 翌々日 5.3 (95%) で少なくとも24時間は抑制効果があるものと考えられた。午後4時から24時間尿中 17-OHCS 値は, 前 4.1mg/日 , 第1日 1.8 (44%), 第2日 3.6 (88%) で血中値の動きをよく反映していた。

iii) 午前0時 dexamethasone 0.5mg 1回投与 (Fig. 7)

午前0時に dexamethasone 0.5mg 1回経口投与すると, 5例平均で午前8時の血中 cortisol は前 $10.6 \mu\text{g/dl}$, 第1日 3.7 (35%), 第2日 7.6 (80%), 第3日 9.4 (93%) となった。午後4時の血中 cortisol 値は前 $5.3 \mu\text{g/dl}$, 第1日 2.6 (49%), 第2日 4.5 (85%) であつた。午前0時から24時間尿中 17-OHCS は前 4.2mg/日 , 第1日 1.8 (43%), 第2日 3.1 (74%), 第3日 4.2 (10%) となった。以上, 血中値, 尿中値から抑制効果の持続は32~48時間前後と考えられた。

(ロ) 投与量による抑制差

i) 午前8時 dexamethasone 1.5mg 投与 (Fig. 8)

午前8時に dexamethasone 1.5mg 1回経口投与による血中 cortisol および尿 17-OHCS の変動を Fig. 8 に示した。午前8時の血中 cortisol は, 7例平均で投与前 $13.8 \mu\text{g/dl}$, 第1日 4.8 (35%), 第2日 8.9 (65%), 第3日 13.1 (95%) であつた。尿 17-OHCS は5例平均で投与前 4.3mg/日 , 第1日 1.6 (39%), 第2日 2.5 (58%), 第3日 4.2 (98%), 第4日 4.2 (98%) であり, ほぼ48時間の抑制効果持続が考え

Fig. 7. Effect of 0.5mg dexamethasone administered at midnight on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

Fig. 8. Effect of 1.5mg dexamethasone administered at 8AM on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

Fig. 9. Effect of 1.5mg dexamethasone administered at midnight on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

Fig. 10. Effect of 4mg dexamethasone administered at 8AM on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

られた。

ii) 午前0時に dexamethasone 1.5mg 投与 (Fig. 9)

午前0時に dexamethasone 1.5mg 1回経口投与すると、午前8時の血中 cortisol は7例平均で投与前 $10.8\mu\text{g/dl}$ 、第1日3.5 (35%)、第2日7.5 (69%)、第3日12.1 (11.2%)、第4日13.0 (120%) であつた。尿 17-OHCS は投与前 3.4mg/日 、第1日1.0 (29%)、第2日1.7 (50%)、第3日3.7 (109%)、第4日4.1 (121%) であつた。

以上血中値からみて抑制された下垂体副腎皮質系の機能は56~80時間、尿中値からは48時間~72時間持続するものと考えられた。

iii) 午前8時 dexamethasone 4mg 投与 (Fig. 10)

午前8時に dexamethasone 4mg 1回経口投与すると、5例平均で午前8時の血中 cortisol は投与前 $9.6\mu\text{g/dl}$ であり第1日3.6 (38%)、第2日7.7 (80%)、第3日8.7 (91%)、第4日9.1 (95%)、第5日10.3 (107%)、第6日9.4 (98%)、第7日9.3 (97%) の変動を示した。尿 17-OHCS は投与前 2.6mg/日 であり、投与後は第1日1.3 (50%)、第2日0.8 (31%)、第3日2.1 (81%)、第4日2.4 (92%)、第5日2.6 (100%)、であつた。従つて dexamethasone 1回4mg投与ではほぼ72時間の抑制効果が持続しているものと考えられた。

(ハ) 小 括

ステロイドの投与時刻による抑制効果の相異を見るために、dexamethasone 0.5mg を午前8時、午後4時および午前0時に投与した場合を Fig. 11 に一括して示した。上段の午前0時投与では血中 cortisol 値は午前8時、午後4時でも明らかな低値を示し、さらに翌朝8時にもなほ前値に復していない。尿 17-OHCS 値よりみても24~48時間尿まで減少傾向が認められた。これに対し下段に示した午前8時投与では、当日午後4時の血中 cortisol は明らかに低下していたが、翌朝8時には前値に回復しており、尿 17-OHCS も投与当日でのみ減少をきたした。

中段の午後4時投与の場合は、両者のほぼ中間の態度を示していると考えられる。従つて、dexamethasone 1錠投与の抑制効果は、午前8時<午後4時<午前0時の順であるといふことができる。一方、dexamethasone 1.5mg 投与の場合を午前0時と午後8時投与で比較してみると、午前8時の血中 cortisol 値は Fig. 12 に示す如く、投与してからの経過時間と極めてよい相関を示し、投与時刻による差は明らかではなかつた。

次に投与量による抑制差をみると、午前8時投与では Fig. 13 に示した如く、血中 cortisol は dexamethasone 0.5mg では殆んど低下せず、1.5mg では48時間後までは低下が見られ、72時間後では回復している。更に4.0mgに増量すると、前値に戻るのに72~46時間を要している。尿 17-OHCS の排泄パターンも血中値の動きをよく反映しており、0.5mgでは当日尿だけ減少が見られるに過ぎないが、1.5mgでは翌日尿まで抑制が続いている。更に4.0mgでは第4~5日尿で漸く前に復している。即ち1回投与量が大となると抑制効果も増強され、特にその持続時間の延長が見られるものと考えられる。

4. 副腎皮質ステロイド隔日投与療法

Fig. 11. Effect of 0.5mg dexamethasone on adrenal function Influence of the time of administration.

Fig. 12. Effect of 1.5mg dexamethasone on plasma cortisol levels at 8AM.

Fig. 13. Influence of various doses of dexamethasone administered at 8AM on adrenocortical function.

i) 血中 cortisol

Fig. 14 上段は1回に prednisolone (P) 換算 20~60mg を隔日投与し、投与直前の血中 cortisol 値の変動を9例について2週~2ヶ月間測定したものである。P 30mg 以下の3例では低下例はなく、うち2例では一過性上昇の傾向を認めた。P 40mg の5例では、3例が正常域の変動であつたが、2例では1週以内に抑制が見られ、48日後もなほ低値を示した。P 60mg の2例では、3週以後正常以下の値となり、以後若干の動揺はあるが、低値を持続した。Fig. 14 下段は、P 40mg 投与の4例について、尿 17-OHCS の変動をP投与日と非投与日に分けて示したものである。2例は明らかに排泄低下を来したが、他の2例は正常~正常下限の変動で血中値の変動をよく反映していた。P投与日と非投与日との間には一定の関係が認められな

Fig. 14. Effect of a single dose of prednisolone administering every 48 hours on plasma cortisol levels and urinary excretion of 17-OHCS.

ステロイドを午前8時において隔日、即ち48時間毎に経口投与した場合の下垂体副腎皮質機能を検索した。

Fig. 15. Changes of plasma cortisol levels from conventional daily schedule steroid therapy to alternative day treatment.

The number of tablet equivalent to 5mg of prednisolone.

Fig. 17. Changes in response of standard ACTH test and Metopirone test after 45 days on 40mg of prednisolone every other day.

Fig. 18. Effect of alternate day steroid therapy in nephrotic syndrome.

かった。

次に連日投与より隔日投与への切替例について、午前8時の血中 cortisol 値の変動を Fig. 15 に示した。症例は6例で、48時間量を朝1回に隔日投与した。隔日投与時の1回投与量が、P 30 mg 以下の

Fig. 16. Changes of plasma cortisol response to rapid ACTH test during alternate day steroid therapy.

Fig. 19. Effect of alternate day steroid therapy in chronic hepatitis.

4例では漸増傾向が認められるが、P 40mgの2例では観察期間も短いが、一定の傾向がなかった。

ii) ACTH test

隔日投与療法時の rapid ACTH test を Fig. 16 図に示した。著者は rapid ACTH test 60分後の血中 cortisol 15 μ g/dl を正常、10 μ g/dl 以下を低下と判定した。症例は初回例11例、切替例8例で施行した結果、1日投与量は P 30~40mg であり、初回投与の11例では、明らかな反応低下は4例にみるに過ぎず、切替例でも8例中4例は全く正常の反応を示した。

iii) ステロイド隔日投与後の ACTH およびメトピロンテスト

初回から P 40mg 44日間隔日投与せる4例に中止2日目に ACTH test, 4日後にメトピロン test を施行した成績を Fig. 17 に示した。投与後の反応値を投与前の反応値の百分率でみると、ACTH に対する反応は血中 cortisol, 尿 17-OHCS ともに低下がみられないが、メトピロンに対する反応は4例中3例で明らかに低下していた。また連続投与からの切替例5例でステロイド中止1週間後で施行したメトピロン test は、総投与期間の短かいものでは良好であったが、500日以上 of 2例では不良であった。

隔日投与療法の臨床効果の判定は或程度主観的要素があり、特に他の投与法との比較は困難であるが、連続投与または4~3間歇投与に劣らない臨床効果が認められた。以下代表的な2例についてのみ考える。Fig. 18 は、17才のネフローゼ症候群に対する治験を示した。

最初 P 40mgの持続漸減療法を試みたが一過性の効果しかえられず、一時休薬後、今度は P 60mgの1ヶ月間にわたる連続投与を行なった。

投与早期に一時尿蛋白の減少をみたのみで、その後投与持続中にも拘らず、尿蛋白は漸増し、その間、満月様顔貌、肥満、座瘡、伸展性皮膚線条などの Cushing 徴候が強く発現した。P 投与時の尿蛋白の反応態度からいえば、P 治療の対象とはならない症例と考えられたが、強いて P 60mgの隔日投与を行なつてみた。

尿蛋白は日によつてかなりの動揺をみたが、全般的に漸減し、血清総コレステロール値の低下、血清総蛋白量は漸増し、加えて Cushing 徴候の著明な改善がみとめられた。

Fig. 19 は、20才の慢性肝炎の1例である。発症後18ヶ月間は某院で断続的な加療をうけていたが、肝機能検査で異常が続き、当科に入院した。肝機能検査、肝生検で上記診断を受け、「副ス」の「4-3」投与を18ヶ月間続けたが、血清トランスアミナーゼの動揺が強く、血清総ビリルビン値は 0.1~1.8mg/dl, BSP 5~25%, ステロイド糖尿病を合併し、かつ休薬期に全身倦怠感、食思不振を訴え、満月様顔貌を伴つた。この間 6MP 50mg, また蛋白同化ホルモン 6 mgの併用療法を試みたが、たいした効果がなく、Medrol 最初48mg, 次いで32mgの隔日投与に切り換えてみた。血清トランスアミナーゼ、血清総ビリルビン値の低下傾向と共に BSP は22.5%から5%と改善され、同時に副作用の軽減がみとめられた。

IV 考 按

(1) 日内変動について

正常人に於いて、血中 cortisol 値は朝高く、以後漸減し午後10時~午前2時に最低となり、夜間比較的に急激に増加する一定の日内変動を示している³⁾⁻⁵⁾。Perkoff ら⁴⁾はかかる血中 17-OHCS の日内変動の成因として、i) cortisol の代謝、ii) 副腎皮質の ACTH に対する感受性、および iii) ACTH 分泌の3要素に日内変動がある可能性をあげて検討した。その結果 cortisol 代謝には全く日内変動なく、ACTH に対する副腎感受性は夜間若干減弱はあるが主因とはなり得ず、ACTH 分泌そのものに日内変動があるためであろうと推定した。その後血中 ACTH の測定が行なわれるようになりこれがほぼ実証された⁸⁾⁹⁾。尿中 17-OHCS の排泄パターンは血中 cortisol 値の変動にやや遅れて同様の日内変動を示すことが知られている⁶⁾¹⁰⁾。著者の成績でも血中 cortisol は、午前8時 11.0 $\pm$ 3.9 μ g/dl から漸減し午前0時には 2.8 $\pm$ 1.4 μ g/dl とほぼ1/4の濃度に低下し、繰返し測定しても極めて規則正しい再現性があつた。これは ACTH 分泌が常に血中 cortisol の negative feed back 機構で調節されているとすれば、驚くべき変動と考えられる。このように ACTH 分泌が朝方亢進し夕方から夜半にかけて減少して来る現象は、視床下部を中心とした中枢神経の機

能と密接な関連を有しており、ねむりと覚醒のリズムを変えることにより変化せしめ得るが生体に basic なものとされている¹³⁾。

(2) 日内変動と negative feed back 機構について

この ACTH 分泌の日内変動による分泌機序と feed back 機構とはどのような関係にあるのであろうか。夜間血中 cortisol level が低下することが朝方の上昇と如何なる関係にあるかをみるために、午前 0 時において steroid の微量投与を試みた。Dexamethasone 0.125mg および 0.25mg では午前 8 時の正常な血中 cortisol 上昇が起る例と起らない例があり、個人差が認められた。しかし dexamethasone 0.5mg に増量すると、検索した範囲では全例抑制がみられた。従つて、正常例では dexamethasone 0.125mg~0.5mg が大体最低抑制量と考えられた。そこで dexamethasone 0.125mg に相当する hydrocortisone の 5mg を午前 0 時に投与して午前 2 時の血中 cortisol level をみると、10ug/dl 以下の濃度であり、この際には午前 8 時の生理的上昇は正常通りに見られた。hydrocortisone の量を 10mg に増量すると、午前 2 時の値は 10ug/dl 以上に上昇し、午前 8 時の上昇は抑制された。一方、hydrocortisone 8mg を 4 回に分割投与して、夜間の血中 cortisol level を 10ug/dl 以下で持続的にやや高値に保つたところ抑制は見られなかった。以上のことから、生理的に血中 cortisol level が最低となる午前 0 時~午前 2 時の値が 10ug/dl 以上になると朝の ACTH 分泌が抑制されるものと推測され、ACTH-cortisol の正常な日内変動には、夜間の血中 cortisol 値の低下を介する negative feed back による刺激が必要なものと考えられる。逆に常に血中 cortisol level が低下している Addison 氏病の場合では、血中 ACTH は全体として増加するが、午前 6 時の値が午後 6 時より常に高値を示すことが知られている¹⁴⁾。さてこの午前 0 時における dexamethasone 投与量を更に増量すると、dexamethasone 0.125mg から 1.5mg の間ではほぼ比例的に午前 8 時の血中 cortisol 値が低下する。(Fig. 2) 即ち夜間の血中 cortisol 値は朝の ACTH 分泌の magnitude を規定しているものと考えられる。ところで午前 0 時 dexamethasone 投与で、0.5mg 以上になるとその抑制差は極めてわずかとなる。即ち、血中 cortisol 濃度は少なくとも 2 つの直線の合成されたものと考えられ、先の急激な部分は ACTH 分泌の抑制そのものを反映し、後者緩やかな部分は、cortisol の代謝等その他の因子によつて規定されて来るものと推定される。

午前 8 時投与の場合で、抑制効果の持続時間をみると (Fig. 13)、dexamethasone 0.5mg では 24 時間、1.5mg では 48 時間、4.0mg では 72 時間程度の抑制が続き、その程度も大であった。即ち投与量がある程度以上大となれば、抑制効果の持続時間が延長して来るものと考えられる。

次に steroid 投与時刻と抑制効果の関係をみると、dexamethasone 0.5mg 投与では (Fig. 11)、午前 8 時<午後 4 時<午前 0 時の順で増強された。これは ACTH 分泌の最も盛んとなる朝まで抑制効果がどの程度及んでいるかということ、ACTH 分泌減退による副腎の ACTH 感受性低下の程度により左右されるためであろうと考えられる。即ち、午前 8 時には既に朝の ACTH 分泌がおこつたあとであり、次の peak までに 24 時間の余裕があるのに、午前 0 時投与では僅か数時間以内しかないためと考えられる。ところが Fig. 12 に示した如く、dexamethasone 1.5mg 投与時の午前 8 時の血中 cortisol 値を投与後の経過時間との関連でみてみると、午前 8 時投与と午前 0 時投与で差が認められない。一見これは矛盾しているようであるが、dexamethasone 1.5mg 1 回経口投与の ACTH 分泌抑制効果は 24~48 時間持続するのであり、48~56 時間後には全く正常に戻るものと考えれば解釈できる。ただ実際問題として、例えば 48 時間毎にステロイド投与を繰返すということになれば、午前 8 時にはほぼ正常の ACTH 分泌が起るようになってから次の steroid が投与されるのに、午前 0 時の場合には最も大切な朝の ACTH 分泌が一度も起らぬうちに次の抑制が加わるので、副腎レベルでは大きな相異が生じてくることになると考えられる。DiRaimond¹²⁾らは、P 10mg を 3 日間投与して尿 17-OHCS 排泄量をみると、朝 1 回投与時には減少しないのに 1 日 4 回に分服させると半減することを報告しており、本邦では井林¹⁴⁾、三浦¹⁵⁾らの同様の成績がある。

これらは副腎分泌の生理的変動に合致されて steroids を投与するからよいというよりは、朝おこる ACTH 分泌がどれだけ障害されるかということにいい換えることができるものとする。そのためには著

者の成績からでも、既に ACTH 分泌が起つた午前8時の投与が最も抑制が少ないことは明らかであり、さらにその抑制は持続時間と投与量から比較的副腎皮質抑制の少ない投与法が導き出されるものと考えられる。

(3) Steroid 間歇投与療法について

Steroid 療法時の副作用軽減の目的には i) steroid 剤の開発による薬理学的作用の分離, ii) 他剤との併用 (ACTH, ビタミンK, グリチルリチン, 蛋白同化ホルモンなど) もあるが必ずしも満足すべきではない。そこでiii) 投与方式についての工夫が多くの人達により検討されてきた^{16)~24)}。

間歇投与療法の原理は、週2~4日 steroid を投与し適当な抗炎症性及至抗アレルギー性効果が得られた週の残りの日は休薬する。当然休薬期には低ステロイド状態となり、一方では病変の再燃が始まり、他方では negative feed back による下垂体副腎皮質系の機能回復がおこる。この際、病変はまだ充分抑えられており副腎機能は充分回復したときをねらって次の投薬期に移ろうということである。従つて病変の動きが早い急性期のリウマチや膠原病、重症な喘息その他のアレルギー性疾患では休薬期を設定することができない場合もあるが、腎疾患、肝疾患、血液疾患および神経筋疾患には充分応用可能である。しかも間歇期をおくことにより1週間の投与量が同じであつても連日投与に比し下垂体副腎抑制の面だけでなく他の一般的な副作用の出現も極めて少なく、臨床効果もすぐれている場合も少なくないといわれている。教室の長沼¹⁶⁾らは、慢性活動性肝炎に対してP換算25mgを1日量とし4日投薬後3日休薬する所謂4-3投与法を基本とし、血清トランスアミナーゼ安定後は、P換算15mgに減量して維持療法に移る独自の方法を考案し、副作用も極めて少なく、組織学的にも満足すべき効果を認めている。この際下垂体副腎機能は当然の如く抑制→回復→抑制を波動的に繰返しているが、治療終了後は速かに正常に復した¹⁷⁾。Lange¹⁸⁾方式と呼ばれるのは、ネフローゼ症候群を対象とした cortisone の週3日投薬4日休薬による間歇投与を基本とした方式で種々の変法の基礎になつている。Bierich¹⁹⁾らもこれに従い、週4日投薬の間歇投与を数ヶ月続けた際、ACTH 試験は正常に保たれたことを認め、Adams²⁰⁾らも10例の nephrotic syndrome に1日P60mgまたは dexamethasone 8mgを週3日投与4日休薬の間歇投与療法を行ない、投与3ヶ月後に一過性の機能低下をみるが、18ヶ月後では血中 17-OHCS, ACTH 反応とも正常であつたと報告している。三浦²¹⁾らは更にP相当量として1日10.5~42.7mgの steroid を週3~5日間投薬する間歇投与を2.5~9ヶ月間行なつた場合、Metopirone 試験による下垂体予備能は連続投与例に比し良好であることを認めた。以上 Lange 方式およびその変法は週2~5日の休薬日をおくことにより steroid の副作用軽減をはかるとともに、所謂薬剤に対する慣れの現象を回避しているものと考えられる。

1963 Harter²⁵⁾は、31才の正常人にP80mgを朝食と一緒に1日おきに1ヶ月間投与したところ、休薬日の尿 17-OHCS は干減少するがその日内変動は失なはれず、ACTH に対する反応性も正常に維持されることを見出し、喘息患者を含む48例で steroid の隔日投与を試みている。先づP (または換算量) 10mg 1日4回 (40mg/日) を4~10日投与し効果が得られたら、1日量を5.0~7.5mg (20~30mg/日) に減量して更に4~10日経過する。その後、1回量20~40mg (1日当り10~20mg) の隔日投与に切替えることを基本とした結果、1日当りの投与量が同じ場合はほぼ同程度の臨床効果が認められ、しかも cushingoid 症状が減退することを認めている。この際1回投与量80~120mgを要した症例でも1日10~20mg, 分4投与時にみられる尿 17-OHCS および ACTH 反応低下がおこらず極めて副腎抑制の少ない投与法であることを強調し注目された。

その後 Soyka²⁶⁾らも1回P換算20~80mgの隔日投与療法を9例の小児 nephrotic syndrome に試み、連続投与から切替えた6例では cushingoid 徴候、発育抑制などの副作用が減退し、最初から隔日投与した3例では全く副作用の出現を見ず、しかも臨床効果に優劣がないと報告した。この際1例では連続投与時には低下していた尿 17-OHCS が漸増傾向を示し、他の1例では steroid 投与直前の血中 cortisol は繰返し正常域に戻つていたことから、この投与法自体は副腎抑制を来たさくないのではないかと暗示した。著者が dexamethasone 午前8時1回投与後の血中 cortisol および尿 17-OHCS を検索した成績では1.5mg以下なら48時間以内に完全に抑制効果はなくなるが4.0mgでは完全な回復には72時間前後を要し、Harter²⁵⁾,

Soyka²⁶⁾らの成績はそのまま鵜呑みにし難いことが予想された。そこで P 20~60mg を 1 回投与量として午前 8 時に於ける 48 時間おき投与を試みた。P 30mg 以下の場合には問題ないが、60mg では血中値も正常以下となり、40mg では低下する例と低下しない例のあることがわかった。40mg の場合でも ACTH の反応性はよく保たれており、それに必要な程度の ACTH 分泌は残されているものと考えられた。メトピロン試験は不良となるので更に長期の投与によつては下垂体副腎不全発生の可能性は否定できないが、Adams²⁰⁾らの如く 3 ヶ月後 1 旦低下した副腎機能が間歇投与を続けながら次第に恢復してくることも知られているので、結論的な評価には尚今後の検討を必要とする。ただ連結投与から切替えた場合には、1 回投与量が P 40mg 以下であると、rapid ACTH test に対する反応が良好となつてきているので、従来の連日投与に比し副腎抑制を生じ難い投与方法であることは確かであろう。坂内¹⁾は、血中 17-OHCS は連結投与の場合には P 15mg 以上ではほぼ全例低下するが、10mg では抑制されるものとされないものがあり、5mg では抑制されなくなることを報告しているが、隔日投与の場合は 40mg 即ち 1 日当り 20mg が連日投与の 10mg に相当することになり、同一の一日当り投与量で比較すれば副腎抑制効果は隔日投与することによりほぼ 1/2 以下になると考えて大きな間違いはないものと考えられる。

満月様顔貌顔、面紅潮、座瘡、中心性脂肪沈着など所謂 cushingoid 徴候は自験例でも著明に減退し、1 回投与量 P 50mg 以下では殆んど問題にならなくなる。臨床的效果を数的に比較することは困難であり、重症の気管支喘息や急性期のリウマチ性疾患では無理のこともあるが一応寛解して維持療法に移る際 1 日投与量 30mg 前後となれば充分考慮されてよいと思われる。ネフローゼ、肝炎などはよき適応症と考えられる。

V 結 語

- (1) 正常人 31 例の血中 cortisol は午前 8 時 $11.0 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$ と朝高く夜低い 1 峰性の日内変動を示した。
- (2) Dexamethasone 1 回経口投与による副腎抑制効果を血中 cortisol および尿 17-OHCS 値を指標として検討し、投与時刻では午前 8 時が最も軽く、午後 4 時、午前 0 時と漸次増強され、投与量は大量になる程抑制効果も強く回復に要する時間も延長することを明らかにした。この際特に朝の ACTH 分泌のおこる時間と抑制効果持続時間との相関が重要であることを指摘した。
- (3) Steroid を午前 8 時 1 回経口投与を 48 時間毎に行なう所謂隔日投与療法は副作用、とくに下垂体副腎抑制の少ないすぐれた投与方法であることを明らかにした。一日当りの投与量が同一の場合連結投与法に比し、その副腎抑制度はほぼ 1/2 以下と考えられた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師松岡松三教授に衷心より感謝致します。又終始御指導をいただいた秋田赤十字病院長竹本吉夫先生並びに松岡内科会田正道、佐々木英夫両博士に深甚なる謝意を表します。御教示、御協力をいただいた副腎研究班の諸先生方に厚く感謝致します。本論文の要旨は第 39 回日本内分泌学会総会で発表した。

文 献

- 1) 坂内 昇：新潟医学会雑誌，74：1291，(1960)，
- 2) 植村未哉：日本内分泌学会雑誌，39：577，(1963)。
- 3) EIK-NES, K., et al. : J. Clin. Endocr. & Metab, 16：744, (1958)。
- 4) PERKOFF, G.T. et al. : J. Clin. Endocr. & Metab, 19：432, (1959)。
- 5) BLISS, E.L., et al. : J. Clin. Invest., 32：818, (1953)。
- 6) DOE, R.P., et al. : J. Clin. Endocr. & Metab, 20：253, (1960)。
- 7) MIGEON, G. J., et al. : J. Clin. Invest., 42：1669, (1963)。
- 8) NEY, R.L., et al. : J. Clin. Invest., 42：1669, (1963)。
- 9) 出村博ら：綜合臨牀，17：1861, (1968)。
- 10) PINCUS, G. : J. Clin. Endocr., 3：195, (1943)。
- 11) LIDDLE, G.W. et al. : J. Clin. Endocr. Endocr. & Metab., 25：804, (1965)。
- 12) ORTH, D. N., et al. : J. Clin. Endocr. & Metab., 27：549, (1967)。
- 13) DIRAIMOND, V.C., et al. ; Metabolism, 7：5, (1958)。
- 14)

- 井林博ほか：日本臨牀，18：591；(1960). 15) 三浦 清：東北医誌，63，(1961). 16)
長沼和男ほか：最新医学，20：2559，(1965). 17) 竹本吉夫：昭和41年度日本医師会医学講座講演
集，9頁，新潟県医師会，新潟市. 18) LANGE, K. et al. : J. Am. Med. Ass., 168 : 377 (1958).
19) BIERICH, J.R., et al. : Acta. Endr., 31 : 40, (1959). 20) ADAMS, D. A., et al. : Ann.
Int. Med., 64 : 542, (1966). 21) 三浦清ほか：綜合臨牀，13：719，(昭39). 22) 古山 隆
：最新医学，17：1993，(1962). 23) SOMMER, A.R., et al. : Brit. Med. J., 1 : 1092, (1960).
24) WALSH, S.D., et al. : Brit. Med. J., 2 : 796. (1966). 25) HARTE, J.W., et al. : New
Eng. J. Med., 269 : 591, (1963). 26) SOYKA, L.F. and SEXENA K.M. : J.A.M.A., 192 : 225,
(1965). 27) SASAKI, H. & KONDO, T. : Acta. Med. Biol. 17 : (1969). 28) 竹本吉
夫：新潟医誌：1168，(1958).