副腎皮質ホルモン使用時の下垂体副腎皮 質系機能の抑制と回復に関する研究

岡山大学医学部第三内科学教室

(主任：大藤 眞教授)

森 正 彦

Study on Suppression of The Pituitary-Adrenocortical Function by The Therapeutic Use of Corticosteroids and Its Spontaneous Recovery

Masahiko MORI

Third Department of Internal Medicine,
Okayama University School of Medicine,
Okayama, Japan.

(Director: Prof. Tadashi Ofuji)

The present study was undertaken to investigate suppression of the pituitary-adrenocortical function by long-term corticosteroid therapy and spontaneous recovery from such a suppressant drug effect. Sixty patients who were on corticosteroids (hereinafter their dosage is expressed as the equivalent of prednisolone) given at 10 to 40 mg initially and then on a gradually decreasing basis down to below 10 mg currently or who had already been withdrawn from such a drug regimen were involved in the study and analysed for baseline values for plasma cortisol. These patients were evaluated for the functional status of the pituitary-adrenocortical system in relation to varying combinations of such factors as the total dose of corticosteroids, the duration in days of medication, the duration in days of medication at reduced dosage levels, and time in days elapsed from cessation of medication. The results led to the following conclusions:

(1) In patients receiving corticosteroids at such daily dosage levels as are reduced gradually to 7.5 mg or below within the duration in days as defined by the inequality $Y \geq 8.4X + 222$ (where Y stands for total dose given and X stands for the duration in days of administration), the pituitary-adrenocortical function is assumed to be in a state of being suppressed.

When corticosteroids have been given at daily dosages reduced gradually to 7.5 mg or below within the duration in days as determined by the inequality $Y \leq 6.8X + 140$ (where Y and X, respectively, stand as mentioned above), the pituitary-adrenocortical function of the recipient patient is considered to be in a state either of being not suppressed or of being recovered from suppressant drug effect.

(2) In cases where corticosteroid therapy is started with a moderate dosage, then reduced to a low dosage level or stopped within a relatively short period of time, the recipient patient can be safely withdrawn from the drug therapy without suppression of the pituitary-adrenocortical function if the dosage schedule is in line with the inequality $Y \leq 5.9X + 331$ (where X denotes the duration in days of medication and Y, total dose).

These results led the author to formulate a model of a corticosteroid dosage schedule which is reasonably free from the risk of causing pituitary-adrenocortical insufficiency. More particularly, the dosage of corticosteroids is reduced by a 5 mg decrement at regular intervals of 5, 8, 13, 27 and 103 days, respectively, when the initial daily dose is 30, 25, 20, 15 and 10 mg. By following this dosage regimen one might expect safe withdrawal from corticosteroid therapy without risking suppression of the pituitary-adrenocortical function.

(3) Corticosteroid therapy, when given at a dosage of 7.5 mg or less daily, is considered to have little suppressant effect on the pituitary-adrenocortical function. In cases where the pituitary-adrenocortical function has been suppressed as a result of corticosteroid therapy, the use of the drugs at a maintenance dose of 7.5 mg or less per day may be reasonably anticipated to result in spontaneous recovery of the suppressed function with avoidance of withdrawal syndromes.

(4) In cases in which the pituitary-adrenocortical function has been suppressed by the prolonged use of corticosteroids and daily dosage levels average less than 5 mg for the last one month, the same function is very likely to have already been recovered unless the total dose exceeds 1.6 g. Likewise, where an average daily dose of less than 5 mg has been given for the last 3 and 6~12 months, and if the total dose does not exceed 2.4 g and 4.9g, respectively, the pituitary-adrenocortical function in all probability has already been restored.

(5) The possibility of recovery from suppression of the pituitary-adrenocortical function by the use of corticosteroids was studied in relation to the total dose of the drugs as well as to the length of time in days elapsed from dosage reduction to 5 mg or below daily.

The results indicated that the pituitary-adrenocortical function is very likely to have been recovered if the co-ordinate of the length of time in days elapsed from dosage reduction to 5 mg or below daily (X) and total dose (Y) is beyond a line as defined by the equation $Y = 11.5X + 1250$. No adequate recovery of the function can be anticipated when the co-ordinate (X, Y) is beneath a line given by the equation $Y = 15.9X + 1250$.

I. 緒 言

corticosteroid 製剤は現在、種々の疾患の治療に用いられており優れた効果をおさめているが、一方に於て常に種々の副作用に注意しながら使用する必要のある薬剤である。これら副作用の中でも、下垂体副腎皮質系機能の抑制作用については色々の研究があるにも拘らず未だ未解決の点が多い。著者は、corticosteroid の投与によって下垂体副腎皮質系機能が如何に抑制を受けるか、或いは一旦抑制を受けた同機能の自然回復状況は如何かを見る為、血漿 cortisol 値を指標として corticosteroid の使用総量、使用期間、減量後の期間、又は使用中止後の期間等の要素を組合せて種々検討し、ひいては下垂体副腎皮質系機能の抑制の心

配のない corticosteroid の投与方法, 中止方法を確立する為この研究を行った。

II. 方 法

種々の疾患にて corticosteroid 使用中, 又は使用中止後の入院および外来患者60名 (Behçet's disease 26例, systemic lupus erythematosus 14例, respiratory diseases 7例, rheumatoid arthritis 3例, chronic hepatitis 3例, nephrosis 2例, その他5例) を対象とした。男子26名, 女子34名で年齢は14~80才, 平均38.9才であった。

対象はすべて, corticosteroid を prednisolone 換算量で10~40mgより内服し始め次第に使用量を減量した症例であり, 午前9時~10時の間に採血を行い下記に述べる方法で血漿 cortisol 値を測定した。検査日には corticosteroid 投与前に採血を行った。なお大量の corticosteroid 投与は一時的でも内因性の steroid 分泌を抑制するので, 1日使用量が prednisolone 換算で7.5mg, 又はそれ以下, 或いは使用中止後の段階で採血した。この時期には corticosteroid は朝1回, 又は朝と昼の2回に分けて投与し, 翌朝での血中 cortisol 分泌への影響を出来るだけ軽減さすように計った。

血液は遠心分離の後, 血漿を測定まで冷凍保存し, 血漿 cortisol 値は competitive protein binding analysis (CPBA)¹¹⁾にて測定した。

血漿 cortisol 基礎値が正常範囲内にある症例を下垂体副腎皮質系機能正常例, 同値が正常範囲以下の症例を下垂体副腎皮質系機能抑制例とした。即ち, 一旦抑制された下垂体副腎皮質系機能の回復については G-raber ら⁸⁾が示しているように, まず下垂体より回復し, その後副腎皮質が回復する事が明らかにされており, 血漿 cortisol 値が正常である事は下垂体からの ACTH の分泌はもとより副腎からの cortisol 分泌も正常まで回復しているものと考えられた。

9:00am~10:00am に於ける血漿 cortisol 値の正常範囲は4.7~14.0 μ g/dl である。これは内分泌疾患がなく corticosteroid の投与を受けた事のない20才~72才の男子6名, 女子7名の健康人より採血し CPBA により測定したものより求めた。

使用した corticosteroid 製剤の種類は prednisolone (47例), dexamethasone (10例), paramethasone (2例), methyl-prednisolone (1例) である。以下 corticosteroid の量は prednisolone 量に換算して表わした。

Table 1. Effects on pituitary-adrenocortical function by treatment with corticosteroid.

(Relations between pituitary-adrenocortical function and total dose and total days of use of corticosteroid.)

No.	Duration of use	Normal group of pituitary-adrenocortical function		Suppressed group of pituitary-adrenocortical function	
		Average days of use	Average dose of use	Average days of use	Average dose of use
I	I - 90 days	50.9 days (8)	463.9 mg	65.0 days(4)	850.5 mg
2	9I - 180	121.4 (10)	1105.6	136.4 (5)	1490.0
3	18I - 365	248.9 (15)	1681.9	236.2 (4)	2050.5
4	366 - 730	571.8 (3)	4015.3	575.0 (3)	4883.7
5	731 <	942.0 (7)	6542.6	1134.3 (5)	9800.0

() shows number of cases.

III. 結 果

1) corticosteroid による下垂体副腎皮質系機能の抑制（使用総量，使用期間と下垂体副腎皮質系機能との関係）

Table I. は corticosteroid 使用中，又は使用中止後の患者について下垂体副腎皮質系機能正常群と低下群に分け，各々について使用日数および使用総量との関係を検討したものである。

corticosteroid 使用中の例では，使用量を漸減して現在の使用量が1日7.5mg以下のものを対象とした。これは後述する著者の実験成績および諸家の報告^{19), 21)}より，1日7.5mg以下の投与では下垂体副腎皮質系への抑制作用が極く軽微であり，翌朝の血中 cortisol 基礎値に殆ど影響を与えないと考えられるためである。

症例を使用日数により Table I. のように3ヶ月以内，3ヶ月より6ヶ月，6ヶ月より1年，1年より2年，2年以上のグループに分け，個々のグループ内で使用日数と使用総量を各々平均して示した。これを図示したものが Fig. I. である。

これより corticosteroid の1日使用量が7.5mg以下まで漸減された患者に於て，それまでの使用総量(y)と使用日数(x)との関係が直線 $y=8.4x+222$ (B) より上であるなら下垂体副腎皮質系機能は既に抑制されており，直線 $y=6.8x+140$ (A) より下であるなら同機能は未だ抑制されていないか，一旦抑制を受けても既に回復していると云え，前者の場合は corticosteroid の使用を中止するには更に注意，工夫を要すると云える。

例えば5gの corticosteroid を400日以内に漸減使用した時(⊗)は下垂体副腎皮質系機能は抑制された状態にあるが，800日以上かけて漸減使用した時(⊙)は同機能は抑制されないか，既に自然回復した状態にあると推定される。

Fig. 1. Suppressive effects on pituitary-adrenocortical function by treatment with corticosteroid.
(Relations between pituitary-adrenocortical function and total dose and total days of use for corticosteroid.)

2) corticosteroid の中等量, 比較的短期間の使用と下垂体副腎皮質系機能との関係

corticosteroid を10~30mgより使用開始し, 比較的短期間で1日使用量を7.5mg, 又はそれ以下にまで減量, 或いは使用中止した症例に於て, 血中 cortisol 基礎値の正常例について使用日数 (x) と使用総量 (y) との関係を示すと Fig. 2. に示す如く $y = 5.9x + 331$ となる.

一方, corticosteroid を10~30mgより使用開始し, 1日毎に5mgずつ減量して使用中止した場合のモデルと各々の使用総量, 使用日数を Table 2. に示した. Table 2. のモデル (a) の如く, 30mgより開始しその後2日毎, 3日毎, 或いはそれ以上の日数毎に5mgずつ減量し使用中止した場合, その使用日数と使用総量との関係より Fig. 2. の直線 (a) が求められる. 以下25mg, 20mg, 15mg, 10mgより使用開始し何日か毎に5mgずつ減量して中止した場合, 各々使用日数と使用総量との関係は直線 (b), (c), (d), (e) の如くなる.

Fig. 2. Effects on pituitary-adrenocortical function by treatment with corticosteroid. (Relations between pituitary-adrenocortical function, total dose and total days of use for corticosteroid in cases of relatively short time treatment.)

* Closed circle (•) shows the normal case of pituitary-adrenocortical function.

* The straight lines (a), (b), (c), (d), (e) show the relations between total dose and total days of use, in the cases when corticosteroid is begun to use from 30 mg, 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg respectively and is decreased 5 mg by 5 mg.

Table 2. Models in which corticosteroid is begun to use from 30~10 mg and is gradually decreased 5 mg per day, and total dose and total days of use in each model.

No.	Models in which corticosteroid is gradually decreased 5 mg by 5 mg per day	Total days of use (day)	Total dose of use (mg)
a		6 days	105 mg
b		5	75
c		4	50
d		3	30
e		2	15

Table 3. Methods for administration which do not suppress pituitary-adrenocortical function when corticosteroid is begun to use from 30~10 mg, is gradually decreased 5 mg by 5 mg and is stopped to use in relatively short time.

No.	One day's dose of use at the time when c.s. is begun to use (mg)	Intervals at which c.s. is decreased 5mg by 5mg (day)	Total days of use (day)	Total dose of use (mg)
1	30 mg	5 days	30 days	525 mg
2	25	8	40	600
3	20	13	50	650
4	15	27	82	810
5	10	103	206	1545

C.S. : Corticosteroid

Fig. 2. の直線 (a) (Table 2. のモデル (a)) と直線 $y=5.9x+331$ との交点より, corticosteroid 30 mg より使用開始した場合は, 使用総量が 500mg, そして使用日数が 30 日以内に減量中止すれば下垂体副腎皮質系機能の抑制を来さないで離脱出来ると考えられる. この使用日数 30 日と Table 2. の (a) より考え合すと, corticosteroid を 30mg より使用開始した場合, 5 日毎に 5 mg ずつ減量し中止すると下垂体副腎皮質系機能の抑制を来しないと推定出来る.

以下 25mg, 20mg, 15mg, 10mg より使用開始した場合は, 各々 8 日, 13 日, 27 日, 103 日毎, 又はそれ以下の日数毎に 5 mg ずつ減量し中止するような使い方をすると, 下垂体副腎皮質系機能の抑制を来さことなく corticosteroid を離脱出来ると考えられる.

即ち, corticosteroid を10~30mgの各量より開始し, 漸減使用して下垂体副腎皮質系機能の抑制を来すことなく中止する為には, Table 3. に示す如き日数で5mgずつ減量するとよいと考えられる. 各々の場合の使用総日数, 使用総量を同時に示した.

3) 抑制された下垂体副腎皮質系機能の自然回復について

(i) 維持量と自然回復能との関係

corticosteroid を長期間使用し下垂体副腎皮質系機能の抑制を受けたと考えられる患者で, 使用量を漸減し最近6ヶ月間の1日平均使用量が5mg以下, 5.1~7.5mg, 7.6~10mgの各症例群について下垂体副腎皮質系機能の自然回復状態を検討した.

Fig. 3. の如く横軸に使用総量, 縦軸に血漿 cortisol の基礎値をとり, この血漿 cortisol 基礎値の正常の症例を下垂体副腎皮質系機能回復例とみなした. これより, 減量後6ヶ月間の1日平均使用量が5mg, 又はそれ以下の症例では, それまでの使用総量が4.5gまで, 5.1~7.5mgでは4.0gまで, 7.6~10mgでは2.0gまでの場合, 各々の量のcorticosteroidを維持使用中でも下垂体副腎皮質系機能は正常にまで回復している可能性が強いといえる.

この結果より, corticosteroid の1日使用量が7.5mg以下, 出来れば5mg以下であれば, それ自身による下垂体副腎皮質系への抑制作用は殆んどなく, corticosteroid 使用中であるにも拘らず抑制された下垂体副腎皮質系機能は回復するといえる. これに対してcorticosteroidを1日7.6mg以上使用中の場合, 抑制された同機能の回復は可成り困難と推定される.

(ii) corticosteroid 減量後の期間が1ヶ月, 3ヶ月, 6~12ヶ月の場合に於ける下垂体副腎皮質系機能の回復力と使用総量との関係

corticosteroid を長期間使用し下垂体副腎皮質系機能の抑制を受けていると考えられる症例について, corticosteroid の使用総量を漸減し, 最近1ヶ月間, 3ヶ月間, 6~12ヶ月間の1日平均使用量が5mg以下の場合の同機能の回復状態を比較検討した.

Fig. 3. Appearances of spontaneous recovery of pituitary-adrenocortical function after the decrease of dose of use or the stoppage of administration, in the patients who received long term corticosteroid therapy.
(Relations between maintenance dose of corticosteroid and spontaneous recovery of the depressed pituitary-adrenocortical function.)

Fig. 4. Spontaneous recovery of suppressed pituitary-adrenocortical function after the dose of use is decreased or the administration is stopped, in the patients receiving long term corticosteroid therapy.
(Relations between recovery of function, total dose of use and duration after decreasing the dose of corticosteroid.)

Fig. 5. Appearances of spontaneous recovery of pituitary-adrenocortical function which is suppressed by long term corticosteroid therapy.
(Relations between total dose of use, duration after stoppage of therapy and recovery of function.)

Fig. 4. に於て横軸に corticosteroid の使用総量を, 縦軸に血漿 cortisol 基礎値をとり, この血漿 cortisol 基礎値正常の症例を同機能回復例とみなした.

Fig. 4. より corticosteroid の使用量を漸減し最近 1 ヶ月間の 1 日平均使用量が 5 mg 以下の場合, それまでの使用総量が 1.6 g 以内であるなら下垂体副腎皮質系機能は正常にまで回復している可能性が強いと云える. 同様に, この 3 ヶ月間の 1 日平均使用量が 5 mg 以下の場合, それまでの使用総量が 2.4 g 以内なら, 又, この 6 ~ 12 ヶ月間の使用量が 1 日平均 5 mg 以下の場合, 使用総量が 4.9 g 以内なら同機能は正常にまで回復している可能性が強いと云えよう.

(iii) 使用総量と自然回復に要する日数との関係

corticosteroid 使用により下垂体副腎皮質系機能の抑制を受けたと考えられる患者で, その使用量を減少させると同機能が如何程の日数をもって自然回復するかを使用総量との関係で検討した.

corticosteroid の使用量を減少し, 1 日使用量が 5 mg 以下 (使用中も含む) になってからの日数を横軸に, 又, それまでの使用総量を縦軸にとり, 血漿 cortisol 基礎値の正常例をマル印 (●) で, 低下例をバツ印 (×) で表わした. (Fig. 5.)そして, 正常例の上限を直線 $y = 11.3x + 1250$ (A) で, 低下例の下限を直線 $y = 15.9x + 1250$ (B) で示した.

この Fig. 5. より, corticosteroid の維持量が 5 mg 以下であるなら使用総量に対し直線 A で示す日数, 或いはそれ以上の日数をかければ, 一旦抑制を受けた下垂体副腎皮質系機能も自然回復すると云え, 逆に corticosteroid の維持量が 5 mg 以下になってよりの期間が使用総量に対し直線 B で示す日数, 又はそれ以下の日数では同機能の自然回復は望めないと云える.

IV. 考 按

Ingle ら^{13, 14)}は大量の cortin を投与すると副腎皮質の萎縮と機能低下を来すが, この萎縮は前葉抽出物の一分画を同時に投与すると防げる事を動物実験で示した.

Ingle らのこの報告以来, corticosteroid 投与による副腎皮質の萎縮は, 臨床上に於ても corticosteroid 治療での最も望ましくない副作用の一つであると考えられ, この副腎皮質抑制の mechanism については多くの研究がなされて来た.

その結果, 内因性および外来性の corticosteroid は視床下部に存在する steroid hormone 感受性神経機構ないし下垂体前葉に作用して下垂体の ACTH 合成を抑制し, その結果副腎皮質での steroidogenesis が抑制されるという long loop feed back 機序が存在することが証明され, これが, corticosteroid を長期間使用した際の下垂体副腎皮質系機能の低下の大きな原因の一つであると考えられるようになった. (Benett²⁾, Bethune ら,³⁾ Clayton ら,⁶⁾ Holub ら,¹⁰⁾ 熊谷ら,¹⁷⁾ Kraiser ら,¹⁶⁾ Sayers ら,²⁹⁾ 武部³⁰⁾)

一方このような視床下部・下垂体に対する抑制作用の他, corticosteroid には steroidogenesis に対する副腎レベルでの直接の抑制作用の存在することも報告されている. (Birmingham ら,⁴⁾ Clayman ら,⁵⁾ Fekete ら,⁷⁾ Linet,²⁰⁾ Péron ら²⁷⁾)

このように視床下部・下垂体・副腎皮質系は, 外来性, 又は内因性の corticosteroid の血中レベルによって調節を受けている他, 下垂体前葉より分泌された ACTH が副腎を介することなく直接間脳・視床下部に作用してそれ自体のホルモン分泌の調節を行う short loop feed back 機序の存在も証明され (Hodges ら⁹⁾), これらの複数の調節機構が複雑に絡み合って視床下部・下垂体・副腎皮質系機能が維持されていると考えられている.

一方, 臨床上に於ては各種疾患の治療に corticosteroid が繁用され, その使用量, 投与期間等も各症例によって様々である. 然しながら如何程の量を如何程の期間投与すると下垂体副腎皮質系機能の抑制を来すのか, 又, 一旦抑制された同機能は使用する corticosteroid を少量にまで減量するか, 又は投与中止した場合どれ程の期間で回復するのか等については明確なことは分かっておらず, 実際の臨床に於ても困る場合が多

いという現状である。

corticosteroid 投与による下垂体副腎皮質系機能の抑制については次のような報告がある。即ち, Jakobson ら¹⁵⁾は corticosteroid による治療中の患者42名について調べた結果, corticosteroid の1年以内, 総量 3.5 g 以下の使用では下垂体副腎皮質系機能への抑制はないと推論しており, Tredwell ら³¹⁾は prednisolone 1 日10mg以上を1年以上使用した患者17名について, その全例に於て ACTH test での副腎皮質の反応は正常であったが, その内15例は下垂体の ACTH reserve がなかったと報告しており, Landon ら¹⁹⁾は50名の corticosteroid 治療患者について検討し, 1 日7.5mg以上を1年以上使用した場合全ての例に於て外来性 ACTH に対する副腎皮質の反応が抑制されていたと述べている。このように corticosteroid の使用による下垂体副腎皮質系機能の抑制について, その使用量, 使用期間, 投与方法などについて研究者の一定した見解は未だ得られていないと云える。

著者はこの corticosteroid 投与による下垂体副腎皮質系機能の抑制状態を更に具体的に知る為, corticosteroid を大量ないし中等量より使用開始し, その後1日使用量を7.5mg以下にまで漸減, 又は投与中止した症例について血漿 cortisol 基礎値を測定し, これを指標として種々検討を行った。1日使用量が7.5mg以下では, 下垂体副腎皮質系機能への抑制作用は著者のこの実験および他の報告 (Landon ら,¹⁹⁾ Livanou ら²¹⁾)からも殆んど無いと考えられた。又, 一度抑制された下垂体副腎皮質系機能の回復についても, Graber ら⁸⁾が示しているようにまず下垂体より回復し, その後副腎皮質が回復することが明らかにされており, 血漿 cortisol 値が正常であることは下垂体からの ACTH 分泌はもとより副腎からの cortisol の分泌も正常にまで回復していると考えられる。

corticosteroid を中等量ないし大量より使用開始しその後漸減した症例で, 1日使用量が7.5mg, 又はそれ以下にまで漸減, 或いは使用中止した場合, その時点での下垂体副腎皮質系機能とそれまでの使用日数 (x), 使用総量 (y) との関係は Fig. 1. の如くであった。即ち, ある使用総量に対して直線 $y = 6.8x + 140$ (A) で示すより以上の日数をかけて1日7.5mg以下まで漸減するか投与中止すれば, 下垂体副腎皮質系機能の抑制はないか, 又は一旦抑制を受けても自然回復した状態にあり, 一方, 直線 $y = 8.4x + 222$ (B) で示すより以下の日数で1日7.5mg以下にまで漸減するか投与中止した場合, 下垂体副腎皮質系機能は抑制された状態にあると考えられる。例えば使用総量を5gとすると前述の如く, 400日使用では (⊗) (下垂体副腎機能低下), 800日使用では (⊙) (下垂体副腎機能正常) に入る如く理解される。

臨床に corticosteroid を使用する場合, 中等量より使用開始し比較的短期間で使用中止するケースが多い。Landon ら¹⁹⁾は corticosteroid 20mg, 5日間の使用でも外来性 ACTH に対する副腎皮質の反応性は低下しているとし, Marks ら²²⁾も同様に prednisolone 20mg, 10~14日の使用で外来性 ACTH や手術に対する副腎皮質の反応性は既に低下していると報告している。

著者は corticosteroid を30mg, 或いはそれ以下という中等量ないし少量より使用開始し, 比較的短期間で極く少量にまで減量又は投与中止した症例で, 血漿 cortisol 基礎値の正常例より Fig. 2. の直線 $y = 5.9x + 331$ を求め, 一方 corticosteroid を30mg, 或いはそれ以下の量より開始し, 5mgずつ減量して中止した場合の投与日数と使用総量との関係より直線 (a) ~ (e) を求めた。この Fig. 2. の前述の如き解析から corticosteroid を30mgより使用開始した場合は5日 (0.7週) 毎, 25mgでは8日 (1.1週) 毎, 20mgでは13日 (1.8週) 毎, 15mgでは27日 (3.8週) 毎, 10mgでは103日 (14.7週) 毎に5mgずつ減量して使用中止するなら下垂体副腎皮質系機能に抑制を来さずに離脱が出来るものと考えられる。

一方, 大量又は長期間の corticosteroid の投与により抑制を受けた下垂体副腎皮質系機能が自然に回復するには, corticosteroid の投与を中止するか使用量を少量に減らす必要がある。

Fig. 3. より corticosteroid の使用量を1日7.5mg以下, 更には5mg以下にまで減量した場合, この程度の量を使用中でも一旦抑制された下垂体副腎皮質系機能は可成りの回復がみられるが, 1日10mg使用中では

では同機能の自然回復はみられない事がわかる。云い替えれば、最初より corticosteroid の使用量が 7.5mg 以下であるなら同機能の抑制を来すことなく長期間の投与が出来ると云える。

Treadwell ら³¹⁾は corticosteroid の 1 日 5 mg 以下、15 ヶ月以内の使用では metyrapone に良く反応するが、5 mg 以上の使用では反応が悪いと述べており、Landon ら¹⁹⁾は 1 日使用量が 7.5mg 以下の場合は外来性の ACTH に対する副腎皮質の反応性は抑制が少いが、1 日使用量が 10mg 以上になると抑制が強いとしており、又、Livanou ら²¹⁾は 1 日の corticosteroid 使用量が 7.5mg 以上の場合、使用中止後の血中 11-OHCS 基礎値の回復が遅れると報告している。更に Arnoldson ら¹¹⁾は 1 日使用量が 5 mg の場合下垂体副腎皮質系機能に抑制はなく、15mg 以上の場合には必ず抑制を来すと述べており、西川ら²⁶⁾も同様に corticosteroid 5 mg では抑制はなく、10mg では起こる人と起きない人があり、15mg では殆んど全てに抑制を認めるとしており、これらの報告はおおむね著者の成績と一致している。

corticosteroid の使用中止後に下垂体副腎皮質系機能の withdrawal syndrome をみることは度々経験することであるが、この場合に corticosteroid の 5 mg、更には 2.5mg 程度の量でも維持使用すると不快な症状のみられないことが多い。一方、上述したようにこれらの量の corticosteroid を使用中でも抑制された下垂体副腎皮質系機能は自然回復の方向に向っていると考えられる。Fig. 4. に示した如く、下垂体副腎皮質系機能の抑制を受けたと考えられる症例も、最近 1 ヶ月間、3 ヶ月間、6～12 ヶ月間の平均使用量が 1 日 5 mg 以下であるなら、これまでの使用総量が各々 1.6 g、2.4 g、4.9 g 以内である場合、既に同機能は正常にまで回復している可能性が強いと云える。

Fig. 5. には corticosteroid の使用中止後（1 日 5 mg 以下を使用中止とした）に下垂体副腎皮質系機能が自然回復するに要する日数とそれまでの使用総量との関係を示した。抑制された下垂体副腎皮質系機能が正常にまで自然回復するには、corticosteroid の使用中止後、使用総量に対して直線 $y = 11.3x + 1250$ (A) で示す以上の日数をかける必要があり、又、直線 $y = 15.9x + 1250$ (B) 以下の日数では回復は無理であるといえる。

文献的にみても、抑制された下垂体副腎皮質系機能の自然回復について、corticosteroid の使用総量、使用期間、使用中止後の日数などについて具体的に示したものは少い。Graber ら⁸⁾は corticosteroid 治療中止後 5～9 ヶ月で血中 11-OHCS 基礎値は正常になるとし、Livanou ら²¹⁾は使用中止後 1 ヶ月で血中 11-OHCS 基礎値は殆ど正常となるが hypoglycemia に対する反応が正常に回復するには 1 年を要すると報告しており、又、Plumpton ら²⁸⁾は 1 日 5～10mg の corticosteroid を 7 日ないし 14 日間使用した 20 名の患者について、hypoglycemia や手術刺激に対する反応が正常に回復するには使用中止後 10 ヶ月を要すると述べている。以上の如く、諸家の報告より、抑制された下垂体副腎皮質系機能が自然回復するには一括して 10 ヶ月ないし 1 年を要するとされるが、corticosteroid の使用量と自然回復に要する日数との関係を具体的に示した研究は少い。

corticosteroid の使用後におこる withdrawal syndrome については臨床症状とその出現率等について梅原³²⁾の詳しい報告があり、その中で、対象患者 688 例中 16 例に withdrawal syndrome がみられたと述べられている。この様な withdrawal syndrome を来さない為の工夫として corticosteroid の離脱前には long acting の製剤よりは short acting のものを使用すること、維持量を出来るだけ少なくすること、朝 1 回投与にすること、隔日朝 1 回投与にすること、anabolic hormone を併用すること、ACTH 製剤により副腎皮質の賦活を計ることなどの試みがなされている。名和田ら²⁵⁾は prednisolone 朝 1 回筋注ないし静注法、又、比較的 mild な short acting の製剤である Cloprednol の朝 1 回内服法を試み、副腎不全を含めた major side effect が激減したと報告している。最近では corticosteroid の間歇投与に対する試みも広く行われるようになっており、三浦ら²³⁾は症状の落ち着いた段階で出来るだけ早く間歇投与に切換えることにより、臨床効果に大差なく、他方、副作用を減少させることが出来たと報告している。但し、間歇投与法をとるについては、疾患

の種類によってその適否の選択や休業日に急性副腎不全を来さない為の注意、工夫が更に一層必要となる。井林ら¹²⁾は corticosteroid の離脱に際しては、朝 1 回投与量を corticosteroid 5 mg 宛ほぼ 1 週毎に漸減し、それまでの 1 日平均投与量が 15mg 以下の場合は副腎皮質予備能は正常であるが、15mg 以上の場合は患者を Addison's disease と同様に扱い、朝 1 回 prednisolone 5 ~ 10mg 内服を最低 3 ヶ月は連続投与する必要があるとしている。井林らのこの成績に於ては、副腎皮質予備能正常である為の corticosteroid の 1 日平均使用量、及び副腎皮質を抑制しない為の維持量が著者の成績よりやや多いようであるが、これは彼等の方法が最初から corticosteroid 朝 1 回投与法をとっていること、又、副腎皮質予備能の判定に rapid ACTH test を用いていること等による差であろうと考えられる。

corticosteroid の離脱前に、又、投与中止後に ACTH 製剤によって副腎皮質を賦活することはしばしば試みられる方法である。熊谷ら¹⁸⁾は、気管支喘息のように corticosteroid 離脱後も stress の加わる可能性のある疾患に対しては、外来性 corticotropin によって副腎皮質の反応性を回復しておく、あとは週 1 回の投与で副腎皮質の反応は維持出来ると報告している。

著者は²⁴⁾ corticosteroid の使用によって萎縮した副腎皮質を合成 ACTH-Z で賦活する試みより次のような結論を得た。即ち、corticosteroid の使用量を漸減し、1 日 7.5mg 以下になった段階で合成 ACTH-Z 0.25 ~ 0.5mg を最初から間歇投与（週 3 ~ 4 回）するか、最初 2 週間程連日投与の後間歇投与に切り変えるかして、1 ~ 2 ヶ月後に尿中 17-KGS の排泄増加傾向のみられる例は萎縮副腎皮質の合成 ACTH-Z による賦活が可能であり、又、この時 17-KGS の排泄の増加傾向のない例は合成 ACTH-Z による賦活は不可能であると考えられ、このような場合は長時間をかけて副腎皮質の自然回復を待つか、Addison's disease に準じた治療をすべきである。然し、ACTH 製剤投与の複雑さや危険性もあり、著者のこの報告などより判断して corticosteroid 中止後も副腎皮質機能の抑制が軽微と考えられるものや、withdrawal syndrome もなく下垂体副腎皮質系機能の回復のおおむね目安の立てられる場合などは自然回復を待つべきと考えている。

いずれにせよ、血中 cortisol 値、尿中 17-OHCS 値、尿中 17-KGS 値の測定や rapid ACTH test などの検査を利用して下垂体副腎皮質系機能の状態を刻々把握し、理論的に corticosteroid の離脱を計ることが必要である。

V. 結 語

著者は corticosteroid 製剤投与による下垂体副腎皮質系機能の抑制、および一旦抑制された同機能の自然回復状態を知る為、corticosteroid 使用中、又は使用中止後の各種疾患患者 60 名を対象として corticosteroid の使用総量、使用日数、投与中止後の日数などの要素を組合せ、血漿 cortisol 値を指標として検討し次の結論を得た。

- (1) corticosteroid による治療の際、使用総量 (y) と使用日数 (x) との関係が $y \geq 8.4x + 222$ となるような日数内で corticosteroid の 1 日使用量を 7.5mg、又はそれ以下にまで漸減使用すれば下垂体副腎皮質系機能は抑制された状態にあり、使用総量に対し $y \leq 6.8x + 140$ となるような日数をかけて 7.5mg 以下にまで漸減使用すれば同機能は抑制を受けないか、一旦抑制を受けても再び回復した状態にあると云える。
- (2) 中等量より投与開始した corticosteroid を漸減使用し、比較的短期間で少量にまで減量するか、又は使用中止する場合、使用日数 (x) と使用総量 (y) との関係が $y \leq 5.9x + 331$ の場合は下垂体副腎皮質系機能の抑制なしに corticosteroid の離脱が出来ると考えられる。

この結果より著者は、下垂体副腎皮質系機能不全を来さない corticosteroid 投与法のモデルを作成した。即ち、corticosteroid を 30mg より使用し始めた時は 5 日 (0.7 週) 毎に、25mg より時は 8 日 (1.1 週) 毎に、20mg より時は 13 日 (1.8 週) 毎に、15mg より時は 27 日 (3.9 週) 毎に、10mg より時は 103 日 (14.7 週) 毎に 5 mg ずつ漸減使用し投与を中止すれば、下垂体副腎皮質系機能の抑制なしに corticosteroid の離脱が出来

ると推定される。

(3) corticosteroid の使用量が 1 日 7.5mg, 又はそれ以下であれば, その量での下垂体副腎皮質系機能への抑制作用は殆どないと考えられる。それ故, corticosteroid 使用により下垂体副腎皮質系機能が抑制されている場合, 1 日 7.5mg 以下の量を維持使用すれば withdrawal syndrome を防止しながら一方では同機能の自然回復を期待出来る。

(4) corticosteroid を長期間使用し下垂体副腎皮質系機能の抑制を受けた症例で, 最近 1 ヶ月間の 1 日平均使用量が 5 mg 以下の場合, それまでの使用総量が 1.6g 以内なら同機能は既に回復している可能性が強いと云える。同様に最近 3 ヶ月間, 6~12 ヶ月間の 1 日平均使用量が 5 mg 以下の場合, それまでの使用総量が各々 2.4g 以内, 4.9g 以内であるなら同機能は既に回復している可能性が強いと云える。

(5) corticosteroid 使用により抑制を受けた下垂体副腎皮質系機能の回復状態を, 使用総量と 1 日使用量が 5 mg 以下になってよりの日数との関係で検討した。即ち, corticosteroid の 1 日使用量が 5 mg 以下(使用中を含む)になってよりの日数 (x) が使用総量 (y) に対し直線 $y=11.3x+1250$ で示す以上の場合は下垂体副腎皮質系機能は回復している可能性が強く, 直線 $y=15.9x+1250$ で示すより以下の日数では同機能の回復は望めないと考えられる。

謝辞

御指導, 御校閲いただきました恩師大藤眞教授ならびに直接御指導いただいた高原二郎講師に深謝致します。又, 御校閲いただきました太田善介助教授ならびにこの研究に御協力いただいた内分泌班の諸先生に感謝致します。

文 献

- 1) Arnoldsson, H.: Long-term ACTH and corticosteroid therapy in bronchial asthma. *Acta Allergol. Suppl.* VI: 145-171, 1958.
- 2) Bennett, W.A.: Histopathological alterations of adrenal and anterior pituitary glands in patients treated with cortisone. *J. Bone Joint Surg.* 36: 867-874, 1954.
- 3) Bethune, J.E., Nelson, D.H. and Thorn, G.W.: Plasma adrenocorticotrophic hormone in Addison's disease and its modification by the administration of adrenal steroids. *J. Clin. Invest.* 38: 1701-1707, 1957.
- 4) Birmingham, M.K. and Kurlents, E.: Inactivation of ACTH by isolated rat adrenals and inhibition of corticoid formation by adrenocortical hormones. *Endocrinol.* 62: 47-60, 1958.
- 5) Clayman, M., Tsang, D. and Johnstone, R.M.: ACTH, corticosteroid and inhibition of protein synthesis. *Endocrinol.* 86: 931-934, 1970.
- 6) Clayton, G.W., Librik, L., Horan, A. and Sussman, L.: Effect of corticosteroid administration on vasopressin-induced adrenocorticotropin release in man. *J. Clin. Endocr.* 25: 1156-1162, 1965.
- 7) Fekete, G. and Görög, P.: The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoid on adrenal steroidogenesis at the adrenal level. *J. Endocr.* 27: 123-136, 1963.
- 8) Graber, A.L., Ney, R.L., Nicholson, W.E., Island, D.P. and Liddle, G.W.: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *Trans. Amer. Ass. Phys.* 77: 296-306, 1964.
- 9) Hodges, J.R. and Vernikos, J.: Influence of circulating adrenocorticotropin on the pituitary adrenocorticotropic response to stress in the adrenalectomized rat. *Nature* 182-725, 1958.
- 10) Holub, D.A., Kitay, J.I. and Jailer, J.W.: Effect of exogenous adrenocorticotropic

- hormone (ACTH) upon pituitary ACTH concentration after prolonged cortisone treatment and stress. *J. Clin. Invest.* 36: 291–298, 1959.
- 11) 細木秀美: Radiostereoassay による血中 steroid hormone の測定. *臨床病理*, 20: 391–399, 1972.
- 12) 井村 博, 加藤堅一, 名和田新, 合馬 紘: 薬物療法とその副作用特集. ステロイドホルモン. ーとくに合成副腎皮質ステロイド剤ー臨床と研究 53: 26–32, 1976.
- 13) Ingle, D.J. and Kendall, E.C.: Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amount of cortin. *Science* 86: 345, 1937.
- 14) Ingle, D.J.: The effects of administering large amounts of cortin on the adrenal cortices of normal and hypophysectomized rats. *Amer. J. Physiol.* 124: 369–371, 1938.
- 15) Jakobson, T., Sundberg, M., Kotovirta, M.L. and Strandström, L.: Pituitary-adrenal function in patients given long-term adrenal steroid therapy. *Acta Endocr.* 59: 76–88, 1968.
- 16) Kraicer, J. and Milligan, J.V.: Suppression of ACTH release from adenohypophysis by corticosterone. *Endocrinol.* 87: 371–376, 1970.
- 17) 熊谷 朗: ステロイド投与による副腎皮質不全. *最新医学* 25: 556–562, 1970.
- 18) 熊谷 朗, 森本靖彦: ACTH ー基礎と臨床. 中外医学社, 東京, 1970, p. 186–209.
- 19) Landon, J., Wynn, V., James, V.H.T. and Wood, J.B.: Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoids. *J. Clin. Endocr.* 25: 602–611, 1965.
- 20) Linét, O.: Contribution to the existence of regulatory mechanisms at the adrenal level. *Acta Endocr.* 70: 741–757, 1972.
- 21) Livanou, T., Ferriman, D. and James, V.H.T.: Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* II: 856–859, 1967.
- 22) Marks, L.J., Chute, R. and Sallade, R.L.: Rapid functional suppression of the adrenal cortex due to prednisone therapy. *New Engl. J. Med.* 264: 10–13, 1961.
- 23) 三浦 清, 出村 博, 出村黎子, 佐々木爾, 馬場英行, 三原章男, 加藤克彦, 小島元子, 田野裕裕, 村上 治: ホルモン剤使用上の注意ー適応の誤りと副作用ーグルココルチコイド. ホと臨床. 20: 813–818, 1972.
- 24) 森 正彦: 外来性 corticotropin の下垂体副腎皮質系機能に及ぼす影響に関する臨床的研究. 日内分泌誌に投稿中
- 25) 名和田新, 合馬 紘, 村尾晴夫, 植田太郎, 赤嶺康夫, 本松利治, 加藤堅一, 井林 博: 合成皮質のステロイド剤 (Cloprednol, prednisolone) 加療時の下垂体副腎皮質系予備能の検討. 日内分泌誌. 51: 378–386, 1975.
- 26) 西川光夫, 坂内 昇, 植村末哉, 屋形 稔, 竹本吉夫, 会田正道, 菅原 真, 後藤省三, 佐々木英夫, 丹田 稔, 堀新二, 勝又黎子, 青木和夫, 草間光俊: 下垂体副腎系の臨床的研究ー特に corticosteroid 療法時の副腎抑制の機構についてー最新医学. 16: 1190–1198, 1961.
- 27) Péron, F.G., Moncloa, F. and Dorfman, R.I.: Studies on the possible inhibitory effect of corticosterone on corticosteroidogenesis at the adrenal level in the rat. *Endocrinol.* 67: 378–388, 1960.
- 28) Plumpton, F.S. and Besser, G.M.: The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Brit. J. Surg.* 56: 216–219, 1969.
- 29) Sayers, G.: The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.* 30: 241–320, 1950.
- 30) 武部和夫: 基礎状態下における ACTH の short feedback と corticoids の long feedback の優劣. *医学のあゆみ*. 85: 182–183, 1973.
- 31) Treadwell, B.L.J., Savage, O., Sever, E.D. and Copeman, W.S.C.: Pituitary-adrenocortical function during corticosteroid therapy. *Lancet* I: 355–358, 1963.
- 32) 梅原千治, 佐藤武雄: ステロイドホルモン. 南江堂, 東京, 1969, p. 1146–1155.