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

岡山大学医学部第三内科学教室

(主任: 大藤 眞 教授)

森 正 彦

A Clinical Study on the Effect of Extrinsic Corticotropin on the Pituitary-Adrenocortical Function

Masahiko MORI

Third Department of Internal Medicine,

Okayama University School of Medicine,

Okayama, Japan

(Director: Prof. Tadashi Ofuji)

The effects of ACTH preparations on the pituitary-adrenocortical function remain to be clarified in more respects than those of steroid drugs. In the present study, the author investigated the effect of synthetic ACTH-Z on the pituitary-adrenocortical function in a series of 76 patients under synthetic ACTH-Z therapy using the daily urinary excretion of 17-KGS as an index. The results are summarized as follows:

- 1) The administration of synthetic ACTH-Z in a dose of 0.25 mg or 0.5 mg q.d. was followed by a gradually declining tendency of the daily urinary excretion of 17-KGS. More particularly, after 1.5 months of synthetic ACTH-Z medication at either of these dosage levels, the response of urinary 17-KGS was found to have decreased to about 1/2 of its level at the beginning of medication.
- 2) The responsiveness of urinary 17-KGS was well maintained even after 3 months of intermittent doses of 0.25 mg of synthetic ACTH-Z (3 times a week, or every other day).
- 3) Synthetic ACTH-Z, when used in a smaller dose of 0.125 mg daily, produced a minimal stimulating effect on the adrenal cortex. When administered in a less frequent (twice weekly) dose of 0.25 mg, synthetic ACTH-Z failed to prevent or counterbalance atrophy of the adrenal cortex induced by small doses of steroid drugs (average total dose equivalent to 12.2 mg of prednisolone).
- 4) With the purpose of activating the steroid-atrophied adrenal cortex, synthetic ACTH-Z was administered in a daily or intermittent (every other day, or 3 times a week) dose of 0.25 mg. With the daily dosage regimen, the atrophied adrenal cortex temporarily exhibited a good response, but its responsiveness soon decreased again, and in the end, synthetic

ACTH-Z administered in this mode failed to activate the adrenal cortex. With the intermittent dosage regimen, on the other hand, a tendency toward recovery of adrenocortical responsiveness was observed in half the cases studied. In the remaining half receiving steroids over a prolonged period of time, recovery of adrenocortical responsiveness was not attained to any appreciable extent.

These results might be interpreted as suggesting that the administration of synthetic ACTH-Z in an intermittent dose of 0.25 mg or 0.5 mg is advisable for the activation of the atrophied adrenal cortex. If this therapeutic regimen fails to initiate a tendency to recovery of adrenocortical responsiveness in a matter of a month or two, this implies that there is atrophy of the adrenal cortex severe enough to invalidate the therapeutic use of synthetic ACTH-Z.

5) The response of the adrenal cortex to 0.25 mg doses of synthetic ACTH-Z was distinctly suppressed by the concomitant use of steroids in 10 mg doses (as calculated on a prednisolone basis). Likewise, the response of the adrenal cortex to 0.5 mg doses of synthetic ACTH-Z was suppressed to 78%, 46% and 16%, respectively, by the conjoined use of steroids in doses of 20 mg, 30 mg and 40 mg or above.

6) The urinary 17-KGS level returned to the normal range in no more than 6 to 10 days after treatment with synthetic ACTH-Z given at 0.25 mg daily for 9 to 62 consecutive days.

From these findings it is inferable that recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical function following the discontinuation of synthetic ACTH-Z is far faster than that after the withdrawal of steroids.

I. 緒 言

adrenocorticotrophic hormone (以下 ACTH) 製剤は steroid 剤と並んで現在広く臨床上で繁用されている薬剤であるが、この薬剤の下垂体副腎皮質系機能への影響については、steroid 剤の使用に於ける場合に比べて文献も少なく不明な点が多い現状である。そこで著者は、種々の目的で合成 ACTH-Z の投与を受けている患者に於ける副腎皮質の反応性について下記の点を検討した。

- 1) 合成 ACTH-Z の長期投与に於ける副腎皮質の反応性の変化
 - i) 合成 ACTH-Z の投与方法 (連日投与, 間歇投与) と副腎皮質の反応性の変化の関係
 - ii) 合成 ACTH-Z の投与量と副腎皮質の反応性の変化の関係
- 2) 合成 ACTH-Z による萎縮副腎皮質機能の賦活について
- 3) 合成 ACTH-Z の副腎皮質刺激効果に対する併用 steroid 剤の抑制作用について
- 4) 合成 ACTH-Z 投与中止後の下垂体副腎皮質系機能について

II. 対象および方法

岡山大学第三内科に入院中で、合成 ACTH-Z による治療を受けている種々の疾患患者 76 名 (神経系疾患 19 例, 膠原病 17 例, 血液疾患 16 例, ネフローゼ 15 例, 気管支喘息 4 例, その他 5 例) を対象とした。男性 42 名, 女性 34 名で年齢は 13~75 才, 平均 37.7 才である。

合成 ACTH-Z は、治療目的により 0.125~0.5mg の量を連日投与、又は間歇投与 (隔日, 週 2~3 回) し

た。合成 ACTH-Z は 9:00~10:00 a. m. に筋肉内注射し、24 時間蓄尿して尿中 17-ketogenic steroids (以下 17-KGS) 1 日排泄量を測定し、これを合成 ACTH-Z に対する副腎皮質の反応性の指標とした。なお、間歇投与の場合は、下記の各項目に於て各々示す日時に採尿し、尿中 17-KGS 値を測定した。尿中 17-KGS 値は神戸川法⁽¹³⁾で測定した。成人に於ける尿中 17-KGS 1 日排泄量の正常値は 3.6~9.0mg である。

steroid 剤を併用中の症例は 34 例で、このうち prednisolone 使用中のものは 26 例、betamethasone は 8 例である。本文中の steroid 剤の量は prednisolone 換算量で示した。

III. 結 果

1. 合成 ACTH-Z の連日投与に対する副腎皮質の反応性の変化

1) 合成 ACTH-Z 0.25mg 連日投与の場合

steroid 剤未使用患者 11 例に合成 ACTH-Z 0.25mg を連日投与した際の副腎皮質の反応性の推移を Fig. I. に示した。棒グラフは 11 例の経過を 10 日毎に区切ってグループ別にした時の各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を表わしている。この 11 例の中には、合成 ACTH-Z 投与開始時から副腎皮質が良好な反応を示すもの、投与開始後 3~4 週まで次第に尿中 17-KGS 値が増加するもの、又、尿中 17-KGS が基礎分泌値の僅か 2~3 倍までしか増加しないものなど副腎皮質の反応は各症例によって異っていたが、Fig. I. の如く合成 ACTH-Z 注射開始後 1 ヶ月を過ぎる頃より尿中 17-KGS の反応は低下傾向を示し、2 ヶ月后には合成 ACTH-Z に対する尿中 17-KGS の反応は著明な低下が認められた。

Fig. 1. Changes of adrenocortical response (Mean $\pm$ SE) to daily administration of synthetic ACTH-Z 0.25 mg. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of urinary 17-KGS. Numbers of cases given in parentheses.

Fig. 2. Changes of adrenocortical response (Mean $\pm$ SE) to daily administration of synthetic ACTH-Z 0.5 mg. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of urinary 17-KGS. Numbers of cases given in parentheses.

2) 合成 ACTH-Z 0.5mg 連日投与の場合

合成 ACTH-Z 0.5mg の連日投与を受けている steroid 剤未使用患者 12 例の副腎皮質の反応性の推移を尿中 17-KGS 1 日排泄量を指標として追跡し Fig. 2. に示した。棒グラフは 12 例の経過を 10 日毎に区切ってグループ別にした時の各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を表わしている。

これより、合成 ACTH-Z 0.5mg の連日投与で副腎皮質は最初極めて良好な反応を示すが (投与開始 10 日目までの 9 例の尿中 17-KGS 1 日排泄量の平均が 57.9mg/day)，この反応性は次第に低下し、1.5 ヶ月后には尿中 17-KGS 1 日排泄量は合成 ACTH-Z 投与開始時の約半 (24.6mg/day) にまで減少した。

2. 合成 ACTH-Z 0.25mg の間歇投与に対する副腎皮質の反応性の変化

steroid 剤を以前使に用した経験のある患者および未使用患者 11 例に合成 ACTH-Z 0.25mg を間歇投与し (隔日、又は週 3 回)、これに対する副腎皮質の反応性の推移を Fig. 3. に示した。合成 ACTH-Z 注射日に採尿し、尿中 17-KGS 値を測定した。棒グラフは 11 例の経過を 10 日毎に区切ってグループ別にした時の各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を表わしている。

これより、合成 ACTH-Z 0.25mg の間歇投与では副腎皮質は長期にわたって良好な反応を維持し、3 ヶ月后でも十分な反応を呈していると云える。なお、これらの症例の中には steroid 剤を以前に使用し副腎皮質の萎縮を来している患者を含んでいた為、合成 ACTH-Z の使用にも拘らず最初は副腎皮質の反応性が悪いものと考えられる。又、合成 ACTH-Z に対する副腎皮質の反応性は、11 例中 9 例に於ては注射日が最高であり、2 例では注射日と非注射日で同程度の反応を呈した。全体的平均では、注射日の尿中 17-KGS 排泄量を 100 とすると非注射日のそれは 51.0 であった。

Fig. 3. Changes of adrenocortical response (Mean $\pm$ SE) to intermittent administration (3~4 times/week) of synthetic ACTH-Z 0.25 mg.
Shaded area indicates the normal range of basal excretion of urinary 17-KGS.
Numbers of cases given in parentheses.

Fig. 4. Changes of adrenocortical response (Mean $\pm$ SE) to twice a week administration of ACTH-Z 0.25 mg.
(Average dose of corticosteroid used with is 12.2 mg per day.)
Shaded area indicates the normal range of basal excretion of urinary 17-KGS.
Numbers of cases given in parentheses.

3. 合成 ACTH-Z 0.25mg, 週 2 回投与に対する副腎皮質の反応性

steroid 剤を使用中に副腎皮質の萎縮を予防する目的で合成 ACTH-Z を併用する事は临床上よく行われる方法である。

steroid 剤を使用中に、副腎皮質の萎縮を予防する目的で、ある時期(使用開始より12日～2年目)より合成 ACTH-Z 0.25mg を週 2 回併用投与している患者 9 例について副腎皮質の反応性の 変化を経時的に検討した (Fig. 4.)。尿中 17-KGS 値は合成 ACTH-Z 注射日とその翌日に各々採尿、測定しその平均値で示した。棒グラフは 9 例の経過を10日毎に区切ってグループ別にした時の各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を示している。この 9 例に併用中の steroid 剤の量の平均は prednisolone 換算で 12.2mg である。

Fig. 4. に於て、尿中 17-KGS の反応性は次第に低下傾向を示しており、steroid 剤 12.2mg の連日投与による副腎皮質の萎縮は合成 ACTH-Z 0.25mg, 週 2 回の投与では防止する事は出来なかった。なお、合成 ACTH-Z に対する副腎皮質の反応性は、注射日に最高となる例と注射翌日に最高となる例とがあり、全体的平均では注射日の尿中 17-KGS 排泄量を 100 とすると、注射翌日のそれは 79.4 であった。

4. 合成 ACTH-Z 0.125mg 投与に対する副腎皮質の反応性

steroid 剤未使用の患者 9 例について合成 ACTH-Z 0.125mg を連日、又は間歇投与し(隔日、又は週 3 回)、これに対する副腎皮質の反応性の推移を検討した。合成 ACTH-Z 0.125mg という少量の投与では副腎皮質の反応性は最初から弱く、2.5 ヶ月経ってもその反応性は余り変わらず、自然な状態での尿中 17-KGS 1 日排泄値よりや、多い程度であった。

Fig. 5-a. Activation of atrophied adrenals by daily administration of synthetic ACTH-Z 0.25 mg.

Fig. 5-b. Activation of atrophied adrenals by intermittent administration (3~4 times/week) of synthetic ACTH-Z 0.25 mg.

Columns and bars indicate mean values and standard errors.

Numbers of cases given in parentheses.

Shaded area indicates the normal range of basal excretion of 17-KGS.

5. 合成 ACTH-Z 投与による萎縮副腎の賦活について

1) 合成 ACTH-Z 0.25mg 連日投与による賦活

steroid 剤の使用により副腎皮質の萎縮を来した6例について、これを賦活する目的で合成 ACTH-Z 0.25mg を連日投与した場合、この副腎皮質の反応性は Fig. 5-a. の如く変化した。棒グラフはこの6例の経過を10日毎に区切ってグループ別にしたときの各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を表わしている。1グループの期間内で、同一症例より2回以上尿中 17-KGS 値を測定した例もあった。

即ち、副腎皮質は合成 ACTH-Z 0.25mg 連日投与により一時的に反応を示すが、やがてその反応性も低下して1.5ヶ月后には合成 ACTH-Z 投与開始時の程度の反応しか示さず、萎縮した副腎皮質の賦活は出来なかった。

この6例の steroid 剤による治療期間の平均は18.3ヶ月であった。又、steroid 剤は prednisolone 換算で30~40mg より投与開始し、次第に漸減使用して現在の1日使用量の平均は7.3mg であった。

2) 合成 ACTH-Z 0.25mg 間歇投与による賦活

steroid 剤の使用により萎縮を来した副腎皮質を賦活する目的で合成 ACTH-Z 0.25mg を間歇投与した（隔日、又は週3回）場合の副腎皮質の反応性の変化を Fig. 5-b. に示した。尿中 17-KGS 値は合成 ACTH-Z 注射日とその翌日に各々採尿、測定し、その平均値で示した。棒グラフはこの11例の尿中 17-KGS の反応の推移より1)と同様の方法で求めたものである。Fig. 5-b. に示すように、萎縮した副腎皮質の反応性は合成 ACTH-Z の間歇投与により1.5~2ヶ月后には僅かに回復傾向が認められた。

Fig. 5-c. Activation of atrophied adrenals by intermittent administration (3~4 times/week) of synthetic ACTH-Z 0.25 mg. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of 17-KGS.

Fig. 5-c. はこの11例の尿中 17-KGS の反応性の推移を各症例ごとに示したものである。これより、この11例は合成 ACTH-Z 0.25mg の間歇投与により 副腎皮質の反応性の回復傾向のみられる群と回復傾向の全然認められない群とに大別出来る。反応性の回復傾向のみられた5例の steroid 剤による治療期間の平均は20.8ヶ月、回復傾向のみられない6例の steroid 剤による治療期間の平均は79.9ヶ月である。又、steroid 剤は prednisolone 換算で30~40mgより投与開始し、次第に漸減使用して現在の1日使用量の平均は前者で12.4mg、後者で6.3mgであった。これより、steroid 剤による治療期間の極めて長い症例では合成 ACTH-Z の間歇投与にも拘らず副腎皮質の反応性の回復困難な傾向がみられた。

なお、副腎皮質の反応性の回復傾向のみられた5例では、うち4例が合成 ACTH-Z 注射日に副腎皮質は最高の反応を示し(注射日の尿中 17-KGS 排泄量の平均を100とすると、注射翌日のそれは67.9)、副腎皮質の反応性の回復傾向のみられなかった6例では、その全例で注射日とその翌日に同程度の反応を示した(注射日の尿中 17-KGS 排泄量の平均を100とすると、注射翌日のそれは84.6)。

Fig. 6. Relations between adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.25 mg and dose of corticosteroid used with. Horizontal and vertical bars indicate mean values and standard errors. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of 17-KGS.

6. 合成 ACTH-Z の副腎皮質刺激効果に対する併用 steroid 剤の抑制作用

1) 合成 ACTH-Z 0.25mg と steroid 剤の併用

合成 ACTH-Z 0.25mg を連日、又は間歇投与(隔日、又は週3回)した症例を投与期間により0~0.5ヶ月、0.5~1ヶ月、1~1.5ヶ月に分け、更に併用する steroid 剤の量によって Fig. 6. のように分類し、縦軸には合成 ACTH-Z 投与時の尿中 17-KGS 1日排泄値を示した。合成 ACTH-Z 間歇投与例に於ては、尿中 17-KGS 値は注射日とその翌日に各々採尿、測定しその平均値で示した。

0～0.5ヶ月の間は、合成 ACTH-Z 0.25mgのみの投与時の尿中 17-KGS の反応量に対し、併用する steroid 剤の量を増量するにつれて尿中 17-KGS の反応量は軽度低下する傾向がみられた。0.5～1ヶ月の間では、合成 ACTH-Z 0.25mgのみの投与では尿中 17-KGS の反応は極めて良好であるのに対し、steroid 剤10mgの併用でも副腎皮質の反応性の低下が認められた。1～1.5ヶ月になると、合成 ACTH-Z 0.25mgのみの投与例と steroid 剤併用例との間で尿中 17-KGS の反応に於て著明な差はなくなっているものの、steroid 剤20mg/day 以上併用例では全例反応性は極めて悪かった。

上記の各期間に於て、合成 ACTH-Z 0.25mg単独投与の際の副腎皮質の反応量の平均を100とすると、併用する steroid 剤の各量に於ける副腎皮質の反応性は Table 1. の如くなる。即ち、steroid 剤10mgの併用で副腎皮質の反応性は既に可成りの抑制を受け、20mgの併用では著明な抑制を受けている。

2) 合成 ACTH-Z 0.5mg と steroid 剤の併用

合成 ACTH-Z 0.5mgを連日、又は間歇投与（隔日、又は週3回）した症例を投与期間により 0～0.5ヶ月、0.5～1ヶ月、1～1.5ヶ月に分け、更に併用する steroid 剤の量によって Fig. 7. のように分類し、合成 ACTH-Z 投与時の尿中 17-KGS 1日排泄値を縦軸に示した。合成 ACTH-Z 間歇投与例に於ては、尿中 17-KGS 値は注射日とその翌日に各々採尿、測定し、その平均値で示した。

短期間のもものでは、steroid 剤40mg/day 投与例では合成 ACTH-Z に対する副腎皮質の反応性は可成り低下しており、0.5ヶ月以上の使用では30mg/day 以上併用例で副腎皮質の反応性の低下傾向がみられた。

上記の各期間に於て、合成 ACTH-Z 0.5mg と steroid 剤 0～10mgの併用の際の副腎皮質の反応量の平均を100とすると、併用 steroid 剤のその他の各量に於ける副腎皮質の反応性は Table 2. の如くなる。即ち、合成 ACTH-Z 0.5mgに対する副腎皮質の反応性は併用する steroid 剤の増量と共に次第に強く抑制されるが、特に30mg/day 以上の併用での抑制が著明であった。

Table 1. Adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.25 mg, and its relationship between the dose of corticosteroid used with and the duration of treatment.

(Magnitude of adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.25 mg only is described as 100.)

Dose of c.s.* used together Duration of treatment	0 mg	10 mg	15 mg	20 mg	≥ 30 mg
0 - 15 days	100	78.2	69.4	60.5	—
16 - 30 days	100	46.5	42.1	26.7	19.4
31 - 45 days	100	85.0	80.8	22.9	25.6
Average magnitude of adrenocortical response in each dose of c.s.*	100	69.9	64.1	36.7	22.5

C.S.*: Corticosteroid

Fig. 7. Relations between adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.5 mg and dose of corticosteroid used with. Horizontal and vertical bars indicate mean values and standard errors. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of 17-KGS.

Table 2. Adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.5 mg, and its relationship between the dose of corticosteroid used with and the duration of treatment. (Magnitude of adrenocortical response to synthetic ACTH-Z 0.5 mg and conjoined use of corticosteroid below 10 mg is described as 100.)

Dose of c.s.* used together Duration of treatment	0 - 10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	≥40 mg
0 - 15 days	100	90.5	91.9	65.8	24.6
16 - 30 days	100	90.2	68.5	27.3	7.0
31 - 45 days	100	—	73.6	45.6	15.0
Average magnitude of adrenocortical response in each dose of c.s.*	100	90.4	78.0	46.2	15.5

C.S.*: Corticosteroid

Fig. 8. Recovery of basal excretion of urinary 17-KGS (Mean $\pm$ SE) after stoppage of daily administration (for 9~62 days) of synthetic ACTH-Z 0.25 mg. Shaded area indicates the normal range of basal excretion of urinary 17-KGS. Numbers of cases given in parentheses.

7. 合成 ACTH-Z 投与中止後の下垂体副腎皮質系機能の状態

合成 ACTH-Z 0.25mg を 9 ~ 62 日間 (平均 36.7 日間) 連日投与した 8 症例について、投与中止後の下垂体副腎皮質系機能の状態を尿中 17-KGS 1 日排泄量を指標として追跡し Fig. 8. に示した。棒グラフは 8 症例の尿中 17-KGS 値の推移を 5 日毎に区切ってグループに分け、各グループでの尿中 17-KGS 値の平均値を表わしたものである。

合成 ACTH-Z 投与中止直後 5 日間の尿中 17-KGS 1 日排泄量の平均は正常基礎分泌値以下の値を示し、下垂体副腎皮質系機能の低下を思わせるが、10 日目以降には正常範囲の値を示しており、合成 ACTH-Z 投与中止後の下垂体副腎皮質系機能の低下は比較的早急に (中止後 6 ~ 10 日目) 元に回復する傾向がみられた。

IV. 考 按

1937 年, Ingle ら⁽¹⁾ が副腎抽出物の投与でラットに副腎皮質の萎縮を来す事を発表して以来, corticosteroid の下垂体副腎皮質系への抑制作用については多くの研究がなされている。この中で corticosteroid による副腎レベルでの直接の抑制作用⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾ や、視床下部・下垂体に於ける抑制作用などが証明され、⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾ 又、実際の臨床に於ても steroid 剤治療患者の下垂体副腎皮質系機能について多くの報告⁽⁸⁾⁽¹²⁾⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾ がなされて来た。これに対し、外来性の ACTH 投与による下垂体副腎皮質系機能への影響についての研究は比較的少く、又、それらの結果も必ずしも一致しておらず未だ不明な点が多い。著者は、外来性 ACTH の投与が下垂体副腎皮質系機能に如何なる影響を及ぼすかを検討する為この研究を行った。

臨床治療上、又は動物実験に於て、ACTHの投与が下垂体副腎皮質系機能に及ぼす影響についてなされた報告の中で、Dalyら⁽⁴⁾、Nelsonら⁽²³⁾はACTHの投与中止後も血中11-OHCS基礎値は正常に保たれているとし、Levellら⁽¹⁷⁾も投与中止の48時間后には血中11-OHCS基礎値は正常にまで回復すると述べているが、一方Carterら⁽¹⁾はACTH投与中止後の患者の約半数に血中cortisol基礎値の低下を認めている。insulin hypoglycemiaに対する反応についてはCarterら⁽¹⁾、Dalyら⁽⁴⁾が、又、metopirone testに関してはLevellら⁽¹⁷⁾、Nelsonら⁽²³⁾が各々報告しているが、ACTH投与中止後の殆ど全例に於て下垂体副腎皮質系は正常の反応を呈しているとしている。これに対し、Carterら⁽¹⁾、Levellら⁽¹⁷⁾、Nelsonら⁽²³⁾、Sussmanら⁽²⁸⁾はACTH投与中止後にlysine-8-vasopressin (LVP)に対する下垂体副腎皮質系の反応の低下が明らかに認められるとし、Hodgesら⁽⁹⁾もether stressに対する反応低下を認めている。このようにinsulin hypoglycemiaやmetopironeに対する反応は正常であっても、LVPやether stressに対する反応低下のみられる事より、ACTHの長期投与により視床下部・下垂体・副腎皮質系機能に何らかの異常を来すことは事実であるが、Carterら⁽¹⁾、Nelsonら⁽²³⁾はこれらのテストでは各々作用点異なる為にこのように反応が一定しないのであろうと推論している。

副腎皮質の反応性についてはHodgesら⁽⁹⁾、Nelsonら⁽²³⁾、Sussmanら⁽²⁸⁾は、ACTHの投与により初期よりoveractiveの反応を呈するようになり、投与を続ける間はこの状態が持続すると報告している。これに対し著者は、合成ACTH-Z 0.25mg、又は0.5mgを1日1回連続投与中の患者に於て尿中17-KGS 1日排泄量を追跡した結果、合成ACTH-Zによる治療が進むと副腎皮質の反応性が次第に低下し尿中17-KGSの1日排泄量が減少してくるという成績を得た。即ち、合成ACTH-Z 0.25mgの連日投与では約1.5～2ヶ月后には副腎皮質の反応性は極めて低下しており、合成ACTH-Z 0.5mgの連日投与の場合も1.5ヶ月后には尿中17-KGS 1日排泄量は投与開始時の約半にまで減少しており、副腎皮質の反応性は更に低下する傾向がみられた。この連日投与に対し、合成ACTH-Z 0.25mg、又は0.5mgを間歇投与（隔日、又は週3回）する場合は副腎皮質の反応性は3ヶ月后にも良好に維持され、むしろ更に増強する傾向がみられた。

何故合成ACTH-Z連続投与と間歇投与によって副腎皮質の反応がこのように異なるかについては明らかでないが、一つには、連続投与では合成ACTH-Zによって放出された大量のglucocorticoidが副腎皮質のglucocorticoid neogenesisに関与した蛋白の合成を抑制する為、結果的にglucocorticoidの産生が抑制されてくる可能性が考えられる。又、合成ACTH-Zの連続投与による持続的刺激によって、副腎皮質細胞膜にあるreceptorからmitochondriaやmicrosomeでのステロイド合成に至るまでの各段階で所謂慣れの現象がおこり感受性が低下するか、又、これらの各段階に於てATP、蛋白、酵素、DNA、コレステロールなどが消耗されてしまい結果的にsteroidoneogenesisが出来ない状態になるなどの可能性も考えられる。三品ら⁽²¹⁾は合成ACTH-Z 1.0mg、又は天然ACTH-Z 40u.を連日投与すると、投与開始10日目を超えた頃より尿中17-OHCS排泄量の一時的な低下がみられるが、その後再び尿中17-OHCS排泄量は増加するとし、その理由としてACTH-Zを投与開始後5～7日目に副腎皮質に於てDNAよりRNA、次いで蛋白合成への指令が一時的に中断されるというFareseの実験成績⁽⁵⁾をあげている。但し、三品らの症例では、合成ACTH-Z 1.0mg、又は天然ACTH-Z 40u.という大量の投与であり、観察期間も1ヶ月弱である為著者の成績と比較出来ない点もある。

Hodgesら⁽⁹⁾、Nelsonら⁽²³⁾、Sussmanら⁽²⁸⁾がACTHに対する副腎皮質の反応性をみるのに血中の17-OHCS、cortisol、corticosterone等を指標としているのに対し、Levellら⁽¹⁶⁾は尿中17-KGS値を、Savageら⁽²⁶⁾は尿中17-OHCS値を指標としている。Savageらは、同量のACTHを連日投与すると尿中17-OHCS排泄量は数週后には次第に減少する傾向を示し、この時、ACTHの増量、batchの交替、治療の一時的中断などによって再び副腎皮質の反応性は良好になることを経験的に知ったと報告しているがその理由については言及していない。又、Levellら⁽¹⁶⁾は、ACTHを連日投与すると血中11-OHCSは高値を呈するのに反し

尿中 17-KGS 1 日排泄量は正常範囲にや、多い程度であることより、ACTH の連日投与により cortisol の catabolic pathway に変化がおり 17-KGS として抽出されない highly polar の代謝産物が増加するか、又は血中 cortisol の half-life が延長するのだらうと推測している。

合成 ACTH-Z 0.25mg の間歇投与（隔日、又は週 3 回）に於ては、Fig. 3. に示す如く同時に併用する steroid 剤（平均使用量 11.2mg）の抑制作用に抗して副腎皮質は良好な反応を維持するが、合成 ACTH-Z 0.25mg、週 2 回の少数回投与では尿中 17-KGS 1 日排泄量は次第に減少し、steroid 剤使用（平均使用量 12.2mg）による副腎皮質の機能の低下を防止する事は出来なかった。

steroid 剤の使用により萎縮を来した副腎皮質を外來性の ACTH で賦活することは臨床上でしばしば試みられる方法である。⁽¹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁵⁾ この場合、合成 ACTH-Z 0.25mg を連日投与すると、一部の症例では副腎は一時的に良好な反応を示すが、やがて再びその反応性も低下して結局萎縮副腎を賦活する事は出来なかった。又、合成 ACTH-Z 0.25mg を間歇投与（隔日、又は週 3 回）して萎縮副腎を刺激した場合、11 症例のうち 5 例に於て副腎皮質の反応性の回復傾向がみられたが、他の 6 例では副腎皮質の反応性の回復は全然認められなかった。副腎皮質の反応性の回復傾向のみられた 6 例での steroid 剤の平均使用期間が 20.8 ヶ月であるのに対し、反応性の回復の認められない 6 例の場合は 79.9 ヶ月であり、後者では副腎皮質の萎縮が極めて強いことが推測される。

これらの事より、steroid 剤の長期間、又は大量の使用により萎縮を来した副腎皮質を合成 ACTH-Z で賦活する場合、合成 ACTH-Z 0.25mg、又は 0.5mg の間歇投与（隔日、又は週 3 回）を試み、これによっても副腎皮質の反応性の回復傾向のみられない症例については長時間をかけて自然回復を待つか、withdrawal syndrome のある症例に対しては Addison's disease に準じた治療が必要かと考えられる。熊谷ら⁽¹⁵⁾ は、気管支喘息のように steroid 剤離脱後もストレスの加わる可能性のある疾患に対しては外來性の ACTH によって副腎皮質の反応性を回復しておく方が良いとし、この場合 ACTH の連日、又は間歇投与で副腎皮質の反応を最大にしておき、あとは週 1 回の投与で副腎皮質の反応性は維持出来ると報告している。

ACTH 製剤に steroid 剤の併用する場合、この steroid 剤は視床下部・下垂体に抑制作用を示すのみでなく、副腎皮質にも直接効いて ACTH 製剤の副腎皮質刺激効果にも抑制作用を及ぼすと考えられている。Péron ら⁽²⁾ は、下垂体摘除ラットで corticosterone 処置群と非処置群に ACTH を投与した場合、非処置群の方が多くの corticosterone を分泌したとし、又、Fukui ら⁽⁷⁾ はラット副腎の incubation medium に ACTH や種々 steroids を添加することより glucocorticoids は副腎に於ける ACTH の corticosterone 生成効果を抑制することを証明しており、Fekete ら⁽⁶⁾ も同様の報告をしている。Linét⁽¹⁸⁾ は、ラットの副腎の incubation medium に cortisol を添加すると蛋白への ^{14}C -lysine の取込みが抑制されることを示し、又、同様に C-layman ら⁽²⁾ は、ラット副腎内の corticosterone のレベルが $300\mu\text{M}$ 以上になるとアミノ酸の取込みが抑制され corticosteroids の生成が減少することを報告しており、これら一連の研究はいずれも corticosteroid に副腎レベルでの直接的抑制作用のあることを示すものである。

著者は、併用する steroid 剤の使用量によって合成 ACTH-Z の副腎皮質刺激作用が如何に抑制されるかを知る為、合成 ACTH-Z に対する副腎皮質の反応性と steroid 剤の併用量との関係、及び両製剤の併用期間と副腎皮質の反応性との関係などを調べ Fig. 6, 7, Table I, 2 に示す如き結果を得た。即ち、合成 ACTH-Z 0.25mg による副腎皮質の刺激効果は steroid 剤 10mg の併用によっても既に強い抑制を受けると云える。又、合成 ACTH-Z 0.5mg による副腎皮質の反応性は併用する steroid 剤の増量と共に段階的に抑制されるが、steroid 剤の併用量が 10mg 以下の時の副腎皮質の反応量を 100 とすると、steroid 剤 20mg の併用では 78, 30mg の併用では 46, 40mg 以上の併用では 16 と副腎皮質の反応性は次第に低下している。このように著者の成績も、steroid 剤の併用により合成 ACTH-Z の副腎皮質刺激効果が抑制されることを示しているが、これは C-layman ら⁽²⁾、Linét ら⁽¹⁸⁾ の報告にもあるように、glucocorticoid neogenesis に必要な蛋白の合成が投与し

た steroid 剤によって抑制される為と考えられる。

steroid 剤の使用により抑制を受けた下垂体副腎皮質系機能が自然回復するには steroid 剤投与中止后長時間を要することは良く知られている。血中11-OHCS 基礎値が正常値を示すまでの日数を Livanou ら⁽¹⁹⁾は1ヶ月とし、Graber ら⁽⁸⁾は5～9ヶ月と報告しており、又、insulin hypoglycemia に対する反応が正常化するまでに要する日数を Livanou ら⁽¹⁹⁾は1年とし、Plumpton ら⁽²⁵⁾は10ヶ月と報告している。著者⁽²²⁾も steroid 剤使用後の下垂体副腎皮質系機能の回復は steroid 剤の投与量と投与期間によって異っていることを報告した。

一方、ACTH 使用中止後の下垂体副腎皮質系機能については、Nelson ら⁽²³⁾は ACTH 使用中止後の血中 cortisol 基礎値には低下がみられないとし、又、Savage ら⁽²⁶⁾も steroid 剤に比べ ACTH 使用中止後には全身的な副作用が少ないとし、ACTH 使用中止後の下垂体副腎皮質系機能の低下は軽度であると推定している。著者も又、合成 ACTH-Z 0.25mg を9～62日間連日使用した7症例についてその使用中止後の尿中17-KGS 1日排泄量を追跡することにより、合成 ACTH-Z 0.25mg 使用中止後6～10日目には尿中17-KGS 基礎値は正常にまで回復しているという結果を得た。この結果より、合成 ACTH-Z 投与による下垂体副腎皮質系機能の障害は投与中止后比較的早急に元に回復すると推測出来る。その理由として、steroid 剤による下垂体への抑制に比べ、外来性 ACTH による下垂体への抑制は比較的軽微であり、又、副腎皮質に於ても steroid 剤投与時にみられるような萎縮ではなく外来性 ACTH 中止による機能的な失調が主をなしており、これは下垂体より分泌される内因性の ACTH による刺激の回復によって早急に切り替えられる為かと考えられる。

以上の成績にみられるように、ACTH 製剤の使用に於てはその使用量、投与方法、使用期間、併用 steroid 剤の量などと副腎皮質の反応性との関係を充分理解した上で理論的に投与することが必要であると云える。

V. 結 語

著者は、合成 ACTH-Z 治療を受けている各種疾患患者76名の下垂体副腎皮質系機能を尿中17-KGS 値を指標として検討し下記の結果を得た。

1) 合成 ACTH-Z 0.25mg を連日投与した場合、尿中17-KGS 1日排泄値は1.5～2ヶ月后には非投与時よりやや、多い程度まで低下し、合成 ACTH-Z 0.5mg 連日投与の場合は1.5ヶ月后には投与初期の約半量にまで減少した。

2) 合成 ACTH-Z 0.25mg を間歇投与（隔日、又は週3回）した場合は、尿中17-KGS 排泄値でみる副腎皮質の反応性は3ヶ月后に於ても良好に維持されていた。

3) 合成 ACTH-Z 0.125mg の少量投与では副腎皮質に対する刺激効果は極めて弱く、又、合成 ACTH-Z 0.25mg、週2回という少数回投与では steroid 剤の少量投与（prednisolone 換算12.2mg）に対しても副腎皮質の萎縮を防止する事は出来なかった。

4) steroid 剤の使用により萎縮した副腎皮質を賦活する目的で合成 ACTH-Z を連日投与した場合、副腎皮質は一時良好な反応を示すが再び反応性は低下し、結局副腎皮質の賦活は出来なかった。又、間歇投与の場合、半数の症例で副腎皮質の反応性の回復傾向がみられたが、steroid 剤投与期間が長い他の半数では殆ど副腎皮質の反応性の回復を得られなかった。

5) 合成 ACTH-Z 0.25mg 投与に対する副腎皮質の反応性は steroid 剤10mg の併用で強い抑制を受けた。又、合成 ACTH-Z 0.5mg の場合、steroid 剤20mg の併用で78%、30mg の併用で46%、40mg 以上の併用で16%と各々抑制を受けた。

6) 合成 ACTH-Z 使用中止後の視床下部・下垂体・副腎皮質系機能の回復は steroid 剤使用中止時に比べ極めて速いと考えられた。

謝辞 御指導、御校閲いただきました恩師大藤眞教授並びに直接の御指導をいただいた高原二郎講師に深謝いたします。又、御校閲いただきました太田善介助教授並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いたします。

文 献

- 1) Carter, M.E. and James, V.H.T.: Effects of corticotropin therapy on pituitary-adrenal function. *Ann. Rheum. Dis.* 29: 73–80, 1970.
- 2) Clayman, M., Tsang, D. and Johnstone, R.M.: ACTH, corticosteroids and inhibition of protein synthesis. *Endocrinol.* 86: 931–934, 1970.
- 3) 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.
- 4) Daly, J.R. and Glass, D.: Corticosteroid and growth-hormone response to hypoglycemia in patients on long-term treatment with corticotropin. *Lancet* I: 476–477, 1971.
- 5) Farese, R.V.: Changes in [^{14}C] glycine-incorporating activities of rat adrenal microsomes and soluble cell fraction during prolonged adrenocorticotropin administration. *Biochim. Biophys. Acta* 91: 515–521, 1964.
- 6) Fekete, Gy. and Görög, P.: The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoids on adrenal steroidogenesis at the adrenal level. *J. Endocrin.* 27: 123–126, 1963.
- 7) Fukui, S., Takeuchi, K., Watanabe, F., Kumagai, A., Yano, S. and Nishino, K.: Influences of some steroids on the corticosterone production by rat adrenal in vitro. *Endocrinol. Japon.* 8: 43–49, 1961.
- 8) Graber, A.L., Givens, J.R., Nicholson, W.E., Island, D.P. and Liddle, G.W.: Persistence of diurnal rhythmicity in plasma ACTH concentrations in cortisol-deficient patients. *J. Clin. Endocr.* 25: 804–807, 1965.
- 9) Hodges, J.R. and Mitchley, S.: Effect of prolonged treatment with tetra-cosactrin on hypothalamo-pituitary-adrenal function in the rat. *Br. J. Pharmac.* 43: 804–813, 1971.
- 10) Holub, D.A., Kitay, J.I. and Jailer, J.W.: Effects of exogenous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) upon pituitary ACTH concentration after prolonged cortisone treatment and stress. *J. Clin. Invest.* 38: 291–298, 1959.
- 11) Ingle, D.J. and Kendall, E.C.: Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin. *Science* 86: 245, 1937.
- 12) Jakobson, T., Sundberg, M., Kotovirta, M.L. and Strandström, L.: Pituitary-adrenal function in patients given long-term adrenal steroid therapy. *Acta Endocrin.* 59: 76–88, 1968.
- 13) 神戸川明: 尿中17-KGSの測定法、ホと臨床. 11: 21–28, 1963.
- 14) Kraicer, J. and Milligan, J.V.: Suppression of ACTH release from adenohypophysis by corticosterone: An in vitro study. *Endocrinol.* 87: 371–376, 1970.
- 15) 熊谷 朗, 森本靖彦: ACTH — 基礎と臨床, 中外医学社, 東京, p. 186–209, 1970.
- 16) Levell, M.J., Stitch, S.R., Noronha, M. and Vas, C.: The assessment of adrenal-cortical function in patients receiving corticotrophin therapy. *Acta Endocrin.* 64: 287–294, 1970.
- 17) Levell, M.J., Stitch, S. R. and Noronha, M.: Impairment of the pituitary-adrenal axis following prolonged therapy with corticotrophin. 65: 608–616, 1971.
- 18) Linèt, O.: Contribution to the existence of regulatory mechanisms at the adrenal level. *Acta Endocrin.* 70:

- 741-757, 1972. 19) Livanou, T., Ferriman, D. and James, V.H.T.: Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* II: 856-859, 1967. 20) 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.
- 21) 三品頼甫, 山下 修, 中川卓雄, 谷口三津夫, 岡本卓雄, 姜 行捷, 松岡謙二, 中村充男, 赤松春義, 丸本 晋: ACTH-Z 治療患者の副腎皮質機能動態にかんする研究. *日内会誌*, 59: 397-405, 1970.
- 22) 森 正彦: 副腎皮質ホルモン使用時の下垂体副腎皮質機能の抑制と回復に関する研究. *日内分泌誌*. 54: 54-67, 1978. 23) Nelson, J.K., Mackay, J.S., Sheridan, B. and Weaver, J.A.: Intermittent therapy with corticotrophin. *Lancet* II: 78-82, 1966. 24) 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: 379-388, 1960.
- 25) 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. 26) Savage, O., Davis, P., Chapman, L., Popert, A.J., Robertson, J.D. and Copeman, W.S.C.: The clinical course and corticosteroid excretion of patients with rheumatoid arthritis during long-term treatment with corticotropin. *Br. Med. J.* II: 1257-1262, 1957. 27) Savage, O., Copeman, W.S.C., Chapman, L. and Wells, M.V.: Pituitary and adrenal hormones in rheumatoid arthritis. *Lancet* I: 232-235, 1962.
- 28) Sussman, L., Librik, L. and Clayton, G.W.: Effect of prior ACTH administration on ACTH release in man. *Metabol.* 14: 583-589, 1965.