経鼻および経口 Beclomethasone 吸入の内 分泌機能に及ぼす影響に関する検討

——とくに健常例および鼻アレルギー合併気管支
喘息例を中心として——

*中島 重徳, 藤原 義剛, 津谷 泰夫
大石 光雄, 高木 洋, 上野 浩
須永 進

Effects of Nasal and Oral Inhalation of Beclomethasone Dipropionate on Pituitary-adrenal Function

——with Special Reference to Healthy Subjects and Patients with
Bronchial Asthma Complicated by Nasal Allergy——

Shigenori Nakajima, M.D., Yoshimasa Fujihara, M.D., Yasuo Tsuya, M.D.,
Mitsuo Ohishi, M.D., Ohmi Takagi, M.D., Hiroshi Ueno, M.D. and
Susumu Sunaga, M.D.

The Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

Healthy subjects and patients with bronchial asthma complicated by nasal allergy were involved in the study. Beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) and beclomethasone dipropionate nasal spray (BDN) were given by oral or nasal inhalation in a total dose of 800 μ g daily. Pituitary-adrenal function was studied before administration and two and four weeks after administration.

As far as healthy subjects were concerned, neither those in Group A who inhaled 400 μ g/day of BDI and 400 μ g/day of BDN (total dose, 800 μ g/day) nor those in Group B who inhaled 800 μ g/day of BDN showed significant changes in the insulin tolerance test and urinary 17-OHCS excretion. The serum levels of immuno-reactive beclomethasone (IR-beclomethasone) after administration significantly increased in Group A and tended to increase in Group B as compared with that before administration.

Patients seemed to show a lower level of plasma ACTH before administration than healthy subjects. Concurrent inhalation of BDI and BDN tended to decrease neither plasma ACTH nor serum cortisol. Serum IR-beclomethasone showed no remarkable increase after administration. This was possibly because mouth wash by means of "gargling" prevented the absorption of beclomethasone from oral and pharyngeal membranes.

It was considered that the inhalation of BDI and BDN in a dose of 800 μ g daily had no effect on the pituitary-adrenal axis.

Key words: 経鼻 Beclomethasone, 経口 Beclomethasone, 内分泌機能, 健常例, 鼻アレルギー合併気管支喘息例

*近畿大学医学部第4内科学教室

I 緒 言

気管支喘息(以下,喘息)の重症発作時にはステロイド剤が著効を示すことが多く,反復する発作,あるいは難治性の喘息ではそれらのステロイド剤に対する依存性を有する例が少なくない。ステロイド剤は,種々の副作用を有するが,そのもっとも重要なものの一つに下垂体副腎機能の抑制がある。このため,ステロイド依存例では,その離脱によって急性副腎不全を惹起し,突然死をきたすことが指摘されている。

近年開発された beclomethasone dipropionate は,局所作用が強く,全身作用をほとんど認めないというすぐれた利点をもっており¹⁾, さらに局所作用としての本剤の経口吸入および経鼻吸入による効果と安全性については種々報告がみられている²⁻²³⁾。しかし,鼻および気管支粘膜は非常に良好な吸収能を有しており²⁴⁾, 大量となれば当然吸入によって気道各部に附着した薬剤が容易に吸収されて,経口投与と同様の副作用を誘起するおそれがある。とくに,喘息患者では鼻アレルギーを合併する頻度は約50%と高く,鼻アレルギー合併例では,経鼻および経口吸入によってその吸入量が増加することも考えられ,吸入量の増加による副腎機能抑制の可能性も想定される。そこで経鼻吸入用 beclomethasone dipropionate (以下,BDN と略す) および経口吸入用 beclomethasone dipropionate (以下,BDI と略す)を用いて,経鼻および経口吸入併用の内分泌機能に及ぼす影響を検討した。

II 研究方法

1. 対象

鼻アレルギーおよび喘息を有せず,過去にステロイド剤の使用の経験のない健常ボランティア10例(男:10例,34~49歳)および,鼻アレルギーを合併した喘息患者16例(男:6例,女:10例,17~71歳)を対象とした。

2. 投与方法

健常者群については,BDN 400 μ g/日 および BDI 400 μ g/日,1日総量 800 μ g の投与群をA群(5例)とし,BDN 800 μ g/日 投与群をB群(5例)とし,4週間連日吸入を実施した。

鼻アレルギー合併の喘息患者群(患者群)では,BDN 400 μ g/日 および BDI 400 μ g/日,総量800 μ g/日の投与とし,健常者群と同様4週連日吸入を行なった。

吸入方法は,A群および患者群ではBDN および BDI をそれぞれ1回2噴霧1日4回,B群ではBDN 1回4噴霧を1日4回とした。

3. 観察項目

(1)下垂体副腎皮質機能

健常者群では,insulin 負荷試験,尿中17-OHCS 排泄値を測定,患者群では,血漿 ACTH 値,血清 cortisol 値を測定し,さらに両群とも血清中 beclomethasone 濃度を測定した。

1) insulin 負荷試験

試験は健常者群について,BDN および BDI 投与前,投与2週後および4週後に実施した。時間は,午前9時から10時までに採血後,regular insulin 0.1u/kg を生食水 20ml に溶解してゆっくり静注し,60分後に再び採血し,RIA ポリエチレングリコール法(榮研 cortisol キット)により血清 cortisol 値を測定した。

2) 尿中17-OHCS 排泄値

Insulin 負荷試験前日の24時間尿を採取し,尿中17-OHCS 値を測定した。尿採取は,投与前,投与2週後および投与4週後に行ない,測定は Reddy の変法を用いた。今回の測定値の正常値は3.0~6.0mg/日(全量)であった。

3) 血漿 ACTH 値

午前9時から11時の間に,各症例ごとにほぼ同一時刻に採血後,ただちに ice water 中に入れ低温遠沈で血漿を分離後,ただちに-20°Cで凍結保存した。測定は RIA チャコールデキストラン法によった。採血は投与前,投与1,2 および4週後である。

4) 血清中 immuno-reactive beclomethasone (IR-beclomethasone)

血清中 IR-beclomethasone は山本ら²⁵⁾の方法に準じて測定した。すなわち,血清50 μ lに蒸留水1.0mlを加えて4.0mlの dichloromethane で抽出した後,2.0mlの dicloromethane 層を N₂ ガス下で乾固,1.0mlの n-hexane と1.0mlの60% methanol で分配操作を行なった後,60% methanol 層の0.2mlを用いて radioimmunoassay を行なった。Radioimmunoassay は

表1 健常者群における insulin 負荷試験による血清 cortisol 値

群	症例 No.	性	年齢 (歳)	投 与 前			投 与 2 週 後			投 与 4 週 後		
				負荷前	60分後	増 加	負荷前	60分後	増 加	負荷前	60分後	増 加
A	1	♂	42	23.1	26.6	3.5	17.1	27.8	10.7	29.6	32.0	2.4
	2	♂	35	16.2	27.9	11.7	11.4	15.7	4.3	10.9	26.9	16.0
	3	♂	44	12.4	28.8	16.4	10.1	19.7	9.6	14.3	28.9	14.6
	4	♂	35	10.1	18.3	8.2	8.1	18.5	10.4	7.0	18.5	11.5
	5	♂	45	8.9	15.3	6.4	9.4	19.2	9.8	22.6	33.8	11.2
	平 均 値			14.1	23.4	9.2	11.2	20.2	9.0	16.9	28.0	11.1
	標 準 偏 差			5.7	6.1	5.0	3.5	4.5	2.6	9.1	6.0	5.3
B	6	♂	41	10.7	17.0	6.3	9.9	29.8	19.9	11.0	13.0	2.0
	7	♂	36	14.1	31.8	17.7	14.7	28.1	13.4	16.4	24.7	8.3
	8	♂	49	11.3	30.7	19.4	12.0	23.7	11.7	13.3	24.6	11.3
	9	♂	35	9.9	24.9	15.0	6.9	19.8	12.9	10.7	24.7	14.0
	10	♂	45	12.3	25.7	13.4	11.4	25.0	13.6	11.6	29.4	17.8
	平 均 値			11.7	26.0	14.4	11.0	25.3	14.3	12.6	23.1	10.7
	標 準 偏 差			1.6	5.9	5.1	2.9	3.9	3.2	2.4	6.5	6.0

A群: BDI 400 μ g/日+BDN 400 μ g/日B群: BDN 800 μ g/日

抗 beclomethasone monopropionate-21-BSA 抗血清を用い, bound と free の分離には硫酸塩析法を用いた。なお, processed standard curve 作成のために, チャコール処理したヒト血清 50 μ l に beclomethasone monopropionate を 0 ~15ng 加えて上記抽出・純化操作を行った。

本法の最小検出量は 4ng/ml である。

(2)臨床症状・その他

健常者群では, 投与前, 投与2週後および4週後に, 患者群では, 投与前, 投与1, 2週後および4週後に, 口腔内および鼻腔内の candida 症の有無, 吸入時の噴霧による眼および顔面皮膚の異常所見の有無ならびに, その他本剤投与に伴う随伴症状の有無について観察した。

III 成 績

1. 健常者群における insulin 負荷試験ならびに尿中17-OHCS 排泄値

A群 (BDN 400 μ g/日+BDI 400 μ g/日, 総量 800 μ g/日 吸入群) の insulin 負荷試験では表

1に示したごとく, 投与開始前における負荷前の平均値では14.1 $\pm$ 5.7 μ g/dl, 負荷60分後では23.4 $\pm$ 6.1 μ g/dlで, 増加量は9.2 $\pm$ 5.0 μ g/dlであった。投与2週後の負荷前値は11.2 $\pm$ 3.5 μ g/dl, 負荷後値20.2 $\pm$ 4.5 μ g/dl, 増加量9.0 $\pm$ 2.6 μ g/dl, 4週後では負荷前値16.9 $\pm$ 9.1 μ g/dl, 負荷後値28.0 $\pm$ 6.0 μ g/dl, 増加量11.1 $\pm$ 5.3 μ g/dlで, 投与前, 投与2週後および4週後の各群の間に推計学的な有意差はみられなかった。

B群 (BDN 800 μ g/日 吸入群) の insulin 負荷試験による血清 cortisol 値は表1に示したごとくで, 投与開始前の平均値では負荷前11.7 $\pm$ 1.6 μ g/dl, 負荷後26.0 $\pm$ 5.9 μ g/dl, 増加量14.4 $\pm$ 5.1 μ g/dl, 投与2週後では負荷前値11.0 $\pm$ 2.9 μ g/dl, 60分後値25.3 $\pm$ 3.9 μ g/dl, 増加量14.3 $\pm$ 3.2 μ g/dlで, 投与4週後においても負荷前値12.6 $\pm$ 2.4 μ g/dl, 60分後値23.1 $\pm$ 6.5 μ g/dl, 増加量10.7 $\pm$ 6.0 μ g/dlと BDN 投与前後を比較して, 副腎機能の低下はみられていない。

これら両群の成績から, 血清 cortisol 値は, BDN・BDI 800 μ g/日 吸入では全く影響をうけていないと考えられた。

健常者群における尿中 17-OHCS 値は表 2 に示したごとくである。すなわち、A 群では、投与 2 週後で平均値 $3.8 \pm 1.5 \text{mg/日}$ と減少傾向を示しているが、投与 4 週後では $5.6 \pm 2.1 \text{mg/日}$ で、投与前と同様の値を示している。各症例では 5 例とも尿中 17-OHCS 排泄値の低下傾向を示しているが、推計学的には有意でなかった。B 群でも表 2 のように投与 2 週後の平均値 $4.1 \pm 1.7 \text{mg/日}$ と低下傾向をみている。しかし、投与 4 週後では $6.1 \pm 1.7 \text{mg/日}$ と投与前よりもむしろ上昇傾向を示しているが、いずれも推計学的に有意ではない。これらの症例について、血清 cortisol 値と尿中 17-OHCS 排泄値との関連をみたが、尿中 17-OHCS 排泄値の低下例でも血清 cortisol 値はほとんど低下はみられず、両者間の相関は明かではなかった。またこれら A 群および B 群の尿中 17-OHCS 排泄値を比較しても、投与 2 週後に両群とも低下傾向をみたが有意ではなく、また両群間に差はみられていない。

2. 健常者群における血清中および尿中 IR-beclomethasone 値の変動

BDN および BDI の気道粘膜よりの吸収の実態を知るため、BDN および BDI 投与前および投与 4 週後の血清中および尿中 IR-beclomethasone 値を測定した。表 3 は血清中 IR-beclomethasone 値を示したが、投与前は A 群で $11.6 \sim 22.0 \text{ng/ml}$ 、B 群で $11.9 \sim 17.7 \text{ng/ml}$ で、投与後に両群ともに $0.3 \sim 13.3 \text{ng/ml}$ の増加傾向を示した。とくに A 群では 4 週後に有意に増加を示した ($P < 0.01 : t$ 検定)。

ついで、A 群および B 群の血清中 IR-beclomethasone 値と血中 total corticoids 値との相関を図 1 に示した。A 群では投与前の両者の相関係数は 0.94、投与後では 0.90 とともに高い相関を示した。B 群の相関係数は、投与前 0.79、投与後 0.82 で各々有意な相関関係がみられた。

尿中 IR-beclomethasone 値は、表 4 のごとく投与前は A 群で $20.0 \sim 25.4 \mu\text{g/日}$ 、B 群で $16.0 \sim 31.5 \mu\text{g/日}$ 、投与 4 週後は A 群で $18.5 \sim 23.4 \mu\text{g/日}$ 、B 群で $15.4 \sim 22.2 \mu\text{g/日}$ であった。A 群では 5 例全例が投与後に減少 ($0.9 \sim 5.1 \mu\text{g/日}$) しているが、B 群では 3 例増加 ($2.2 \sim 6.1 \mu\text{g/日}$)、2 例が減少 ($9.0 \sim 9.3 \mu\text{g/日}$) と一定

表 2 健常者群における尿中 17-OHCS 排泄値

群	症例 No.	性	年齢 (歳)	投与前	投与 2 週後	投与 4 週後
A	1	♂	42	7.2	5.9	9.3
	2	♂	35	4.6	2.4	5.0
	3	♂	44	4.7	2.4	4.4
	4	♂	34	4.1	3.6	4.6
	5	♂	45	6.3	4.6	4.5
群	平 均 値			5.4	3.8	5.6
	標 準 偏 差			1.3	1.5	2.1
B	6	♂	41	9.0	5.5	5.4
	7	♂	36	4.7	2.1	4.1
	8	♂	49	3.9	2.5	6.6
	9	♂	35	5.0	4.6	6.0
	10	♂	45	5.2	5.8	8.6
群	平 均 値			5.6	4.1	6.1
	標 準 偏 差			2.0	1.7	1.7

(単位 : mg/日)

表 3 健常者群における血清 Beclomethasone monopropionate 値

群	症例 No.	投 与 前	投与 4 週後	差
A	1	22.0	24.3	2.3
	2	17.4	23.6	6.2
	3	17.0	22.7	5.7
	4	11.6	20.4	8.8
	5	21.2	25.1	3.9
群	平 均 値	17.8	23.2	5.4
	標準偏差	4.14	1.81	2.46
B	6	14.7	15.0	0.3
	7	17.7	26.9	9.2
	8	17.4	17.9	0.5
	9	13.6	24.1	10.5
	10	11.9	25.2	13.3
群	平 均 値	15.1	21.8	6.7
	標準偏差	2.48	5.11	5.99

(単位 : ng/ml)

の傾向はみられなかった。

3. 鼻アレルギーを合併した喘息患者の内分泌機能

表 5 に、BDN・BDI 投与前、投与 1、2 お

図1 健常者群における beclomethasone 投与による血清 IR-beclomethasone 値と血清 総 cortisol 値との関係

よび4週後の血漿 ACTH 値を示した。表5にみられるように対象とした16例では、全体的に血漿 ACTH 値は低値傾向を示していた。これらの傾向を図示すると図2のごとくであるが、投与前にすでに 28pg/ml 以下であった例は、患者群で16例中10例 (62.5%)、対照として測定した健常者6例では1例 (16.7%) で、患者群では血漿 ACTH 値が低値を示すことが想定された。しかし投与後において、血漿 ACTH 値が低下した例は1例もみられておらず、beclomethasone による下垂体機能の抑制は示唆さ

れていない。

ついで、血清 cortisol 値を表6に示した。投与前16例の血清 cortisol 値は $10.7 \pm 3.8 \mu\text{g/dl}$ 、投与1週後13例では $10.6 \pm 4.2 \mu\text{g/dl}$ 、投与2週後6例では $10.9 \pm 3.3 \mu\text{g/dl}$ 、4週後8例では $10.2 \pm 3.2 \mu\text{g/dl}$ で、投与前後では有意の差はみられず、BDN・BDI 投与後の血清 cortisol 値の低下はみられていない。

4. 鼻アレルギーを合併した喘息患者における血清中 IR-beclomethasone 値の変動
患者群11例について、BDN・BDI 投与前後

表 4 健康者群における尿中 Beclomethasone
monopropionate 値

群	症例 No.	投 与 前	投与4週後	差
A	1	24.3	23.4	-0.9
	2	20.0	18.5	-1.5
	3	23.8	19.4	-4.4
	4	25.4	20.3	-5.1
	5	24.4	21.8	-2.6
群	平 均 値	23.6	20.7	-2.9
	標準偏差	2.08	1.95	1.81
B	6	19.6	21.8	2.2
	7	24.4	15.4	-9.0
	8	31.5	22.2	-9.3
	9	16.0	22.1	6.1
	10	19.1	21.7	2.6
群	平 均 値	22.2	20.6	-1.5
	標準偏差	6.04	2.94	7.16

(単位: $\mu\text{g}/\text{日}$)

表 5 患者群における血漿 ACTH 値の変動

症例 No.	性	年齢 (歳)	投与前	投 与 1 週後	投 与 2 週後	投 与 4 週後
11	♀	40	<28	<28	<28	<28
12	♀	31	31	76	45	43
13	♀	17	59			41
14	♀	27	<28	<28		<28
15	♀	40	<28	<28	<28	<28
16	♀	29	<28	<28		
17	♂	48	<28		<28	
18	♀	27	<28	<28		<28
19	♂	63	<28	<28		
20	♂	35	<28	<28		
21	♂	41	61	34		53
22	♀	21	100			78
23	♂	46	<28	<28	<28	
24	♂	42	42	49		
25	♀	18	57	64	64	
26	♀	32	<28	<28		

(単位: pg/ml)

表 6 患者群における血清 cortisol 値の変動

症例 No.	性	年齢 (歳)	投与前	投 与 1 週後	投 与 2 週後	投 与 4 週後
11	♀	40	12.0	6.1	9.7	8.2
12	♀	31	11.0	10.0	7.9	12.0
13	♀	17	5.7			6.4
14	♀	27	11.0	11.0		7.0
15	♀	40	13.0	20.0	17.0	12.0
16	♀	29	7.6	5.6		
17	♂	48	12.0		11.0	
18	♀	27	8.5	8.6		11.1
19	♂	63	11.0	13.0		
20	♂	35	17.0	13.0		
21	♂	41	20.0	15.0		16.1
22	♀	21	7.3			8.7
23	♂	46	8.7	8.2	8.4	
24	♂	42	7.5	6.6		
25	♀	18	12.1	12.8	11.6	
26	♀	32	7.5	10.7		
平 均 値			10.7	10.6	10.9	10.2
標 準 偏 差			3.8	4.2	3.3	3.2

(単位: $\mu\text{g}/\text{dl}$)

図 2 患者群における血漿 ACTH 値

の血清中 IR-beclomethasone 値を表 7 に示した。投与前11例では $21.5 \pm 6.0 \text{ ng}/\text{ml}$, 投与1週後9例では $21.4 \pm 5.5 \text{ ng}/\text{ml}$, 2週後4例では

$23.5 \pm 8.0 \text{ ng}/\text{ml}$, 4週後5例では $24.0 \pm 4.7 \text{ ng}/\text{ml}$ であり, 投与前と投与後との間には, それぞれ有意の増加はみられなかった。

5. BDI 吸入後の口腔内洗浄の血清中 IR-beclomethasone 値への影響

鼻粘膜および口腔・気管・気管支粘膜からの液体吸収機能は非常に良好であることがすでに知られている。そこで、これらの部位よりの吸収の実態を知りたいと考えたが、鼻粘膜および気管、気管支の洗浄は、BD吸入の効果に影響すると考えられるので、吸入してもっともBDI粒子の附着しやすい場所である口腔あるいは咽頭部からのBDIの吸収能を知るために、BDI吸入後、ただちにうがいさせ、口腔および咽頭部の洗浄を行なわせ、血清中IR-beclomethasone値を測定した。図3にうがいの有無によるそれらの値の比較を示した。

図3に示したように、非うがい群は、うがい群に比して血清中IR-beclomethasone値が上昇しており、これらの局所からBDIがよく吸収されて、血中へ移行することが示唆され、うがいによって口腔および咽頭粘膜に附着したBDIがかなり洗い流されることが示唆された。

6. 臨床症状その他

健常者群・患者群とも、口腔内および鼻腔内のcandida症の発現は認められず、吸入時の噴霧のもれによる眼および顔面皮膚に対する影響もなく、その他BDN・BDI投与に伴う随伴症状も認められなかった。

IV 考 察

喘息に対するステロイド剤の作用機序は十分

図3 うがい実施群および未実施群におけるBDI・BDN吸入前後での血中IR-beclomethasone値の比較

表7 患者群における血清 Beclomethasone monopropionate 値

症例 No.	投与前	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後
11	16.7	14.7	21.1	28.7	17.9
12	17.6	18.1	16.5		20.0
13	21.9				27.3
14	33.6	30.9			27.5
15	29.9	30.3	35.1		27.4
16	16.4	18.1		18.8	
17	14.0		21.3	21.6	
18	22.2	20.8		19.5	
19	18.1	20.3			
20	21.3	19.8			
21	25.0	20.0			
平均値	21.5	21.4	23.5	22.2	24.0
標準偏差	6.0	5.5	8.0	4.5	4.7

明らかでない。ステロイド剤はI型アレルギー反応を抑制しないとされるので、その抗炎症作用および抗アレルギー作用が喘息に対する作用と考えられている。しかし、鼻アレルギーや重症の喘息発作時にステロイド剤が卓効を示すこともまた明らかであり、このため喘息に対してステロイド剤が乱用されたり、ステロイド依存例の原因になったりすることも否めない事実である。

薬剤の局所投与と全身投与（経口あるいは注射による）とでは各々目的も異なるが、局所投与が可能である病変に対しては、局所投与の方が薬用量の減量、全身作用の軽減、副作用発現の抑制その他の意味からも優れていることは当然である。喘息あるいは鼻アレルギーも、気道が病変の場であり薬剤の局所作用が可能な部位であるため、気管支拡張剤も吸入による局所投与が有用であり、ステロイド剤も局所投与が優れていると考えられる。とくに、ステロイド剤は諸種の副作用があるため、局所作用が強かつ局所よりの吸収が悪く、さらに吸収後の代謝が速やかであることが、気道吸入用

としては望ましい。この点で beclomethasone dipropionate (BD) 吸入剤は、ほぼこれらの要点を満たしている薬剤である。

BDは、局所抗炎症作用は強いが全身性グルココルチコイド作用は弱いという特長をもつため、はじめは皮膚科用のステロイド剤として用いられた¹⁾。これらの特長を生かして、Brownら^{2,3)}が吸入剤として喘息治療に適応し、さらに Mygind⁴⁾ が hay fever に経鼻吸入を行なってから、経鼻吸入あるいは経口吸入の有用性が認められ、臨床効果の高いことが報告されてきた²⁾⁻²³⁾。

また、BDの経鼻吸入単独あるいは経口吸入単独使用例の内分泌機能に対する影響についての報告もみられるが、経鼻吸入および経口吸入併用例の内分泌機能への影響に関する報告は少ない。喘息患者では鼻アレルギーを合併する率は高く、また、喘息患者で経口ステロイド剤をBDIで離脱することにより湿疹や鼻アレルギーの出現をみたとの報告もあり、今後本剤の経鼻吸入と経口吸入の併用の必要性も生ずることが予測され、その安全性の検討を研究の対象とした。

これらの目的のために、健常者10例および鼻アレルギーを合併した喘息患者16例、計26例を対象として、BDNあるいはBDIを1日総量800 μ g 4週間経鼻あるいは経口吸入し、下垂体副腎機能抑制の有無を検討した。

下垂体副腎機能の検討としては、健常者については副腎機能および副腎予備能をみるために insulin 負荷試験と尿中17-OHCS排泄値を測定し、患者群では血漿 ACTH 値、血清 cortisol 値へのBD吸入による影響を観察し、さらに両群ともに、血清中の beclomethasone 量を immunoassay によって測定し、beclomethasone の血中移行の実態と副腎機能との関連を知ろうとした。とくに、経口吸入に際しては、患者群では全例で「うがい」を実施させ、うがい実施群と健常者のうがい非実施群間の beclomethasone の血中移行濃度の差異を検討した。

鼻アレルギーやその他の気道の疾患を有しない健常者に対するBDN 400 μ g/日およびBDI 400 μ g/日吸入併用群では、血清 cortisol 値および insulin 負荷試験による血清 cortisol 値の

増加量も、BD吸入による低下がみられず、4週間連日投与では副腎機能に対する抑制はみられなかった。また、BDN 800 μ g/日吸入群でも、投与開始前と投与2週および4週後の血清 cortisol 値および insulin 負荷による血清 cortisol 値の増加量では、副腎機能には全く影響がないことが知られた。

尿中17-OHCS排泄値では、BDNおよびBDI吸入併用群も、BDNのみの群も投与2週後にやや低下傾向を示したが、いずれも推計学的に有意ではなかった。このことから、BD 800 μ g/日の投与では、経鼻あるいは経口吸入による副腎機能の抑制はほとんどないと考えてよいと思われた。

血漿 ACTH 値は、患者群では投与前にすでに健常者に比して低値を示す例が多く、血漿 ACTH 値のみからみると、本研究の患者群では下垂体機能の低下が想定されたが、これらの低値例での血清 cortisol 値は必ずしも低値を示してはおらず、今回の血漿 ACTH 値測定のみで喘息患者の下垂体機能の異常とは即断したいと考えられる。BDN および BDI の投与で血漿 ACTH 値が減少した例は1例もなく、BD吸入による下垂体機能抑制は明らかではなかった。

患者群での血清 cortisol 値も、投与前と投与2週および4週後の値には有意差はみられていない。

Harris ら⁵⁾はBDIの経口吸入で1mg/日まででは下垂体副腎機能の抑制はないとしている。また Harris ら⁶⁾はBDN経鼻吸入でも1mg/日以上を投与しなければ副腎機能の抑制は認められず、BDN 1mg/日にBDI 2~4mg/日の併用投与では副腎機能が抑制されたとしている。Malm ら⁹⁾はBDNの経鼻吸入で、200, 400, 800 μ g/日の投与量では、血清 cortisol 値、尿中17-OHCS排泄値に低下はみられなかったと報告しており、われわれの成績と一致している。加藤ら¹⁰⁾は、小児および成人の喘息例にBDI 200~800 μ g/日を4週間投与し、insulin 負荷試験、rapid ACTH test、尿中17-OHCS排泄値から、800 μ g/日投与の小児10例中1例に下垂体副腎機能の抑制をみたとしている。寺田¹⁹⁾はBDI 200 μ g/日を4~13カ月間投与して、

尿中 17-OHCS 排泄値, 17-KS 値に変化はなかったとし, 中山ら²⁰⁾は, 中等症・重症の小児喘息例で BDI 200~400 μ g/日の投与で, 血漿中 11-OHCS 値, rapid ACTH test に異常はみられなかったとしている。佐々木²¹⁾も同様に小児の喘息で BDI 200 μ g/日を吸入させ, 血漿中 11-OHCS 値の低下例はなかったとしている。

気道粘膜の吸収機能は, radioisotope (³²P)の気管支内注入後の血中移行実験によれば, 口腔粘膜について良好²⁴⁾である。喘息でも気管支壁の吸収機能は健常者とほとんど同様に良好であるが, 発作時にはやや低下する。発作時の吸収機能は, 気道分泌物(たん)の性状と関連することが知られている²⁴⁾。

そこで, BDN および BDI の気道よりの吸収の実態を知るため, 本剤投与前後の血清中 beclomethasone 量を測定した。

血清中 IR-beclomethasone 値は, 投与前と投与4週間との間では, BDN 吸入のみの群ならびに BDN および BDI 吸入併用群ともに, 投与後に増加傾向を示し, とくに BDN および BDI 吸入併用群では, 有意な増加を示している。鳥居²⁹⁾は, BD 投与前にすでに平均16.5ng/ml の beclomethasone が測定されていることに対して, 測定に用いた radioimmunoassay 法は, corticoids, とくにその中の大部分を占める cortisol との交叉率が 20.8% であったことから, 血清中 IR-beclomethasone 値には cortisol が含まれていると考えている。また, 同一 sample から測定した血中 total corticoids 値と血清中 IR-beclomethasone 値との相関が図1のように高い相関がみられていることから, 内因性の cortisol の動態が反映されていると考えられるとしている。しかし, BDN および BDI 吸入併用群では, 投与前と投与後では有意に投与後に血清中 IR-beclomethasone 値は増加しており, 内因性の cortisol+beclomethasone 値とも考えられ, 増加量は非常に微量ではあるが beclomethasone の血中移行濃度である程度反映していると思われる。

尿中の corticoid については, 正常ヒトで分泌される1日の cortisol 総量は約20mg とされ, その約20~30%が17-OHCS として回収され, 尿中の遊離型の cortisol は1日の分泌量の

約0.5% (100 μ g/日) とされている。鳥居²⁹⁾は, 測定された尿中 IR-beclomethasone 値は, 投与前で 16.0~31.5 μ g/日を示し, 投与後では10例中7例が減少しており, これは RIA に用いた抗血清は尿中の cortisol の代謝型の tetrahydrocortisol, tetrahydrocortisone への交叉率がきわめて小さく, 一方, cortisol との交叉率は約20%であるので, 尿中の遊離型の cortisol の動態を示しているとも考えられ, beclomethasone の尿中への排泄はきわめて少ないものと推定している。

健常例では, 以上のごとく BDN および BDI の吸入投与による内分泌機能への影響は全くないと想定された。

鼻アレルギー合併の喘息患者では, 全例に BDN 400 μ g/日 および BDI 400 μ g/日の吸入および, BDI 経口吸入直後のうがいを行なわせた。うち11例で, 気道からのみの beclomethasone の吸収の動態を知るために, うがいにより口腔粘膜に附着した BD を洗浄した後の血清中 IR-beclomethasone 値を, 投与前および投与4週後に測定した。

血清中 IR-beclomethasone 値は, 健常者群では, BDN 800 μ g/日投与群よりも BDN および BDI 吸入併用群において, 投与4週後で増加傾向がみられている。Radioimmunoassay 法で, 内因性の cortisol を測定している可能性も考えられる²⁹⁾が, 同条件下の測定であるので, 投与後に beclomethasone が血中に移行していることが示唆される。経鼻および経口吸入併用群の方が経鼻吸入群よりも血清中 IR-beclomethasone 値が増加傾向を示していることは, 気道からの吸収のみではなく, BDI 経口吸入による口腔咽頭粘膜に附着した beclomethasone の吸収も想定されるわけで, 口腔咽頭粘膜よりの吸収を除外する意味で, 患者群では口腔咽頭洗浄(うがい)を行なわせた。

うがい実施群では, BDI 投与4週後でも, 血清中 IR-beclomethasone 値の増加はきわめて軽微で有意差はみられなかった。すなわち, 口腔粘膜からの beclomethasone の吸収は, うがいによってほとんど防止されることが知られた。うがいを実施しても喘息に対する効果には全く影響が認められず, むしろ, 口腔内あるい

は咽頭の candida 症の発生も予防されるので、是非実施されるべきであろう。

V 結 語

健常者および鼻アレルギー合併の気管支喘息患者を対象として、BDN および BDI 1 日総量 $800\mu\text{g}$ を経鼻あるいは経口吸入し、投与前、投与 2 週および 4 週後の内分泌機能を検討し、次の結果をえた。

1. 健常者では、BDN $400\mu\text{g}/\text{日}$ および BDI $400\mu\text{g}/\text{日}$ 、計 $800\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入、あるいは BDN $800\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与群で、投与前 および 投与 2 週、4 週後で、血清 cortisol 値および尿中 17-OHCS 排泄値に有意の変動はみられなかった。また、両群ともに insulin 負荷試験による血清 cortisol 値も投与による変動を示さず、BDN・BDI 吸入による副腎機能の抑制はみられなかった。

2. 健常者における血清中 IR-beclomethasone 値は、BDN $400\mu\text{g}/\text{日}$ および BDI $400\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入併用群では、投与前に比して増加を示した。BDN $800\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入群でも、投与後で増加傾向を示したが、有意ではなかった。

3. 鼻アレルギー合併の気管支喘息例では、投与前の血漿 ACTH 値は、健常者よりも低値傾向がみられた。しかし、BDN および BDI の投与によっても、血漿 ACTH 値および血清 cortisol 値の低下傾向はみられなかった。

4. 鼻アレルギー合併の気管支喘息例における血清中 IR-beclomethasone 値は、BDN および BDI $800\mu\text{g}/\text{日}$ の投与後にも明らかな増加はみられなかった。これは、健常者の BDN、BDI 投与群と明らかに異なる点で、「うがい」による口腔洗浄により、口腔粘膜、咽頭粘膜からの beclomethasone の吸収が防止されたためと考えられた。

5. 以上から、BDN・BDI $800\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入では、beclomethasone の血中への吸収および尿中への排泄はきわめて少なく、下垂体・副腎系への影響はないと考えられた。また、われわれが従来提唱してきた BDI 経口吸入後の「うがい」の必要性が明らかにされた。

終りに血清中および尿中 IR-beclomethasone 値

を測定していただいた実験動物中央研究所バイオメディカル・サイエンス部門内分泌研究室鳥居隆三博士に感謝する。また、beclomethasone dipropionate inhaler および nasal spray の提供をうけたエッセクス日本株式会社および塩野義製薬株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) Raffle, E.J. et al.: The effect of topically applied beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Brit. J. Dermatol.*, 79 : 487-490, 1967.
- 2) Brown, I.W. et al.: Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Brit. Med. J.*, 1 : 585-590, 1972.
- 3) Choc-Kang, Y.F.J. et al.: Beclomethasone dipropionate by inhalation in the treatment of air way obstruction. *Brit. J. Dis. Chest*, 66 : 101-106, 1972.
- 4) Mygind, N.: Local effect of intranasal Beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Brit. Med. J.*, 4 : 464-466, 1973.
- 5) Harris, D.M. et al.: The effect of oral and inhaled beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clinical Allergy*, 3 : 243-248, 1973.
- 6) Harris, D.M. et al.: The effect of intra-nasal beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clinical Allergy*, 4 : 291-294, 1974.
- 7) Gibson, G.J. et al.: Double-blind cross-over trial comparing intranasal beclomethasone dipropionate and placebo in perennial rhinitis. *Brit. Med. J.*, 4 : 503-504, 1974.
- 8) Anderson, J.B. et al.: Beclomethasone dipropionate aerosol treatment of hay fever. *Acta Allergol.*, 30 : 316-325, 1975.
- 9) Malm, L. et al.: Intra-nasal beclomethasone dipropionate in vasomotor rhinitis. *Acta Allergol.*, 31 : 245-253, 1976.
- 10) 加藤貞人ほか：小児気管支喘息に対する Beclomethasone Dipropionate Inhaler の副腎機能に及ぼす影響と副作用, *小児科臨床*, 29 : 1005-1010, 1976.
- 11) 川上保雄ほか：気管支喘息患者における Beclomethasone Dipropionate 吸入剤 (BDI) の使用経験, 薬理と治療, 4 : 3146-3160, 1976.
- 12) 光井庄太郎ほか：ステロイド非依存性の気管支喘息患者に対する Beclomethasone Dipropionate 吸入剤の二重盲検法による臨床効果の検討, *臨床評価*, 5 : 213-230, 1977.
- 13) Tarlo, S.M. et al.: Beclomethasone dipropionate aerosol in perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 59 : 232-236, 1977.
- 14) Holopain, E. et al.: Experience of treating allergic rhinitis with intra-nasal beclomethasone dipropionate. *Acta Allergol.*, 32 : 263-277, 1977.

- 15) Kass, I. et al.: Beclomethasone dipropionate aerosol in the treatment of steroid-dependent asthmatic patients. An assessment of 18 month of therapy. *Chest*, 71: 703-707, 1977.
- 16) 奥田稔ほか: 鼻アレルギーに対する鼻内噴霧用 Beclomethasone dipropionate エアゾール剤の二重盲検法による臨床的検討, 耳鼻臨床, 71: 977-1004, 1978.
- 17) Newman, I. et al.: Beclomethasone dipropionate in pediatric perennial extrinsic rhinitis. *Ann. Allergy*, 40: 346-348, 1978.
- 18) Kershner, H. et al.: Treatment of chronic childhood asthma with beclomethasone dipropionate aerosols: II. Effect on pituitary-adrenal function substitution for oral corticosteroid. *Pediatrics*, 62: 189-197, 1978.
- 19) 寺田正: アルデシン 20 (Beclomethasone dipropionate inhaler) 使用時の安全性および有効性の検討, 薬理と治療, 7: 2123-2133, 1979.
- 20) 中山喜弘ほか: 中等症・重症小児気管支喘息に対する Beclomethasone dipropionate 吸入剤(アルデシン20)の長期使用成績, 薬理と治療, 7: 2447-2454, 1979.
- 21) 佐々木聖ほか: Beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) の連用成績, 薬理と治療, 7: 2455-2466, 1979.
- 22) 奥田稔ほか: ベクロメタゾン噴霧剤の鼻アレルギーにおける臨床的検討—至適用量, 薬効, 安全性について—, 耳鼻と臨床, 25: 1283-1309, 1979.
- 23) 光井庄太郎ほか: 気管支喘息に鼻アレルギーを合併している患者での鼻用 Beclomethasone dipropionate の臨床効果の検討, 日気食会報, 31: 51-64, 1980.
- 24) 中島重徳: 気管支気道系の吸収機能について, 現代医療, 1: 481-486, 1969.
- 25) 寺尾彬ほか: アレルギー性鼻炎と気管支喘息, 内科, 15: 869-874, 1965.
- 26) 黒住静之ほか: 気道アレルギーにおける上気道, 下気道調節機構に関する考察, アレルギー, 21: 441-456, 1972.
- 27) 奥田稔: 鼻アレルギーと気管支喘息, 日気食会報, 27: 54-59, 1976.
- 28) 山本慧ほか: 血清 Beclomethasone のラジオイムノアッセイ, 実中研・前臨床研究報, 2: 79-88, 1976.
- 29) 鳥居隆三: Beclomethasone dipropionate 鼻腔噴霧剤の適用時および吸入剤併用時の健康人血清中および尿中 Beclomethasone 濃度の測定, 臨床薬理, 10: 535-540, 1979.

(別刷請求: 〒589 大阪府南河内郡狭山町西山
近畿大学医学部第4内科
中島 重徳)

(投稿受付 1980年2月28日)