症例報告

外用グルココルチコイド製剤による 副腎皮質機能抑制を認めた犬の2例

Topical Glucocorticoids Induced Adrenocortical Suppression in Two Dogs

春日陽一郎^{1,2)} 馬場智成¹⁾ 大嶋有里^{1,3)} 永田雅彦^{1,3)*}

¹⁾ とうぶつの総合病院皮膚科, ²⁾ 戸田動物病院, ³⁾ ASC

Yoichiro Kasuga^{1,2)}, Tomoshige Baba¹⁾, Yuri Oshima^{1,3)}, Masahiko Nagata^{1,3)}

¹⁾ Synergy Animal General Hospital Dermatology, ²⁾ Toda Animal Hospital, ³⁾ Animal Specialist Center

Received December 16, 2014 and accepted April 27, 2015

要 約: 犬におけるグルココルチコイド製剤による副腎皮質機能抑制は一般に全身投与で危惧され、外用薬による報告は少ない。われわれはトリアムシノロンアセトニド配合クリームを3ヵ月、またヒドロコルチゾンアセボン酸エステルローションスプレーを10ヵ月使用していた犬各1例にステロイド誘発性皮疹、さらにACTH刺激試験により副腎皮質機能抑制を認めた。いずれも休薬後、皮膚と副腎皮質機能の改善を認めた。アンテドラッグを含めた外用グルココルチコイド製剤の長期使用が下垂体-副腎軸へ影響することが明らかにされた。

キーワード: 犬, グルココルチコイド, 副腎皮質機能抑制

Abstract: Glucocorticoid-induced adrenocortical suppression is a major concern in its systemic administration, rather than topical application, in the dog. We described the cases of two dogs respectively treated with triamcinolone acetone combined cream for 3 months and hydrocortisone aceponate spray for 10 months. The dogs presented with skin lesions and adrenocortical suppression, which was confirmed by an ACTH stimulation test. Skin and adrenocortical function returned to normal after withdrawal of topical glucocorticoids. These results demonstrate that long-term use of topical glucocorticoids including an antedrug has the potential to affect the pituitary-adrenal system.

Key words: dog, glucocorticoids, adrenocortical suppression

(*Jpn J Vet Dermatol* 2015, 21 (3): 155–159)

緒 言

皮膚科では、外用療法、全身療法、外科療法等、様々な治療が選択される。外用療法は薬剤を病巣に集約できることから、内服や注射等の全身療法

に比べ全身臓器に与える影響の少ない効率的な治療が期待できる。皮膚科ではこの特性を最大限生かした治療として、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン等のグルココルチコイドによる外用療法が汎用されている。グルココルチコイドの全身療法では、その副作用として下垂体-副腎軸の失調が懸念される。外用療法においても配慮されるべきであるが、犬における過去の臨床報告例では²⁾、外用グルココルチコイド製剤の詳細な使用量や使用期間、副腎皮質機能抑制の回復に要した期間および皮疹について十分な記載がなく、近年獣医療でも使用されるようになったアンテド

*連絡先: 永田雅彦 (とうぶつの総合病院皮膚科)

〒333-0823 埼玉県川口市石神 865

TEL 048-229-7390 FAX 048-229-7396

E-mail: d-nagata@syn.ne.jp

*Correspondence to: Masahiko Nagata (Synergy Animal General Hospital Dermatology) 865 Ishigami, Kawaguchi, Saitama 333-0823, Japan

Fig. 1. Clinical features of case 1. Note erythema, skin atrophy, multiple comedones, phlebectasias and atrophic scar on the abdomen (a). Note diffuse pigmentation without erythema and skin atrophy after withdrawal of triamcinolone acetonide combined cream (b).

ラッグによる発症の報告もない。アンテドラッグとは、塗布領域における効果が高く、体内に吸収された後は急速に代謝・不活性化することで、全身への副作用が少なくなるよう工夫された薬剤である。われわれは、アンテドラッグを含めた外用グルココルチコイド製剤の長期使用によりステロイド誘発性皮疹を生じ、さらに副腎皮質機能抑制を認めた犬2例を経験したので、その詳細を報告する。

症例報告

症例1: 8歳齢のゴールデンレトリバー、避妊雌、体重は36 kg、若い頃から腹部に皮疹がみられ抗菌薬（セファレキシン、ビブラマイシン、クラリスロマイシン）、プレドニゾロン、シクロスポリンなどの内服やトリアムシノロンアセトニド配合クリーム（以下、TAクリーム）で随時加療されていた。皮疹は軽快せず、3ヵ月前よりTAクリームを倍量で1日2回塗布するもさらに悪化、腹部のただれを主訴に平成25年6月24日当科紹介受診となった。来院時のTA使用量は0.08 mg/kg/dayで、体表面積の約10%に塗布されていた。多飲多尿および過食傾向を認め、肥満傾向（BCS4/5）であったが、クッシング症候群に特徴的な体型の変化はみられなかった。

外用薬が塗布されていた腹部に広範な脱毛を認

め、腹部正中や鼠径付近を中心に皮膚萎縮および濃淡のある紅斑、また血管拡張および黒色や白色の面皰も観察された。腹部正中には避妊手術時の術野に一致した著しい萎縮性瘢痕と明瞭な血管拡張がくさび状にみられた（Fig. 1a）。

長期外用グルココルチコイド製剤による皮疹と二次的な膿皮症と診断、外用薬による下垂体-副腎軸への影響を考慮した。また先行する疾患として、膿皮症を考慮した。

毛検査や皮膚掻爬検査では特記すべき異常を認めず、細菌培養検査（LSI メディエンス）でメチシリン耐性 *Staphylococcus intermedius* group（ミノサイクリン感性）を分離した。血液検査（LSI メディエンス）ではALP 325 U/L（基準値：47～237 U/L）と総コレステロール 368 mg/dl（基準値：115～318 mg/dl）の上昇を認め、T4は1.5 µg/dl（基準値：0.5～2.8 µg/dl）と基準値内であった。ACTH刺激試験ではコルチゾールがpre, postともに0.3 µg/dl未満（基準値：1.0～7.2 µg/dl）であり、副腎皮質機能抑制がみられた。

TAクリームの使用を中止し、4%クロルヘキシジンシャンプーによる洗浄、また局所感覚異常や機能障害の対症療法としてヒドロキシジンパモ酸塩カプセル（アトラックス-P50 mg、ファイザー）1日2回および脂肪酸製品（アンチノール、V and P）1日1回を処方した。細菌培養検査の結果を受けて、第8病日よりミノサイクリン塩酸塩（塩酸ミノサイク

Fig. 2. Clinical features of case 2. Note irregular, indistinct alopecia on the left scapular region (a). Note hair regrowth after withdrawal of hydrocortisone aceponate spray (b).

リン錠 50, 日医工) 1 日 2 回を処方した。第 29 病日には紅斑や面皰がほぼ消失し, 同部位に色素沈着がみられた。ACTH 刺激試験を再度実施したところコルチゾールは pre 4.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$, post 8.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と副腎皮質機能抑制の回復を認め, 第 64 病日には色素沈着だけとなり, 当科受診終了となった (Fig. 1b)。

症例 2: 6 歳齢の柴犬, 未去勢雄, 体重は 13 kg であった。約 10 ヶ月前に左肩に痒みを認めヒドロコルチゾンアセポン酸エステルローションスプレー (以下, HCA スプレー) で治療, 翌月より同スプレーを毎日 1 ~ 2 回塗布したが脱毛が発症拡大, 左肩の脱毛を主訴に平成 25 年 12 月 1 日当科紹介受診。来院時の HCA 使用量は 0.11 mg/kg/day で, 体表面積の約 7% に塗布されていた。

左肩甲部から上腕, 肘に広範な脱毛を認め, 脱毛の辺縁は頭側で波状, 尾側で弧を描いていた (Fig. 2a)。病巣の脱毛は, 中心部でより強調され, 辺縁へ向かって毛量が増加する傾向がみられた。なお, 自験例では両膝蓋骨内方脱臼 (グレード II / IV), 左後肢固有位置感覚の低下も認めた。多飲多尿や過食傾向を認めたが, クッシング症候群に特徴的な体型の変化はみられなかった。

長期外用ステロイド製剤による脱毛と診断, 外用薬による下垂体 - 副腎軸への影響を考慮した。また先行する疾患として, 皮膚そう痒症以外に身体及び環境ストレスに関連した搔破行動を考慮した。

毛検査や皮膚搔爬検査では, 特記すべき異常を認めなかった。血液検査 (LSI メディエンス) で

は血球計算, 血液化学検査および T4 (1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$) に特記すべき異常を認めず, ACTH 刺激試験ではコルチゾールが pre 0.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満, post 0.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と副腎皮質機能抑制がみられた。

HCA スプレーの使用を中止し, 局所感覚異常や機能障害の対症療法としてヒドロキシジンパモ酸塩カプセル (アタラックス -P50 mg) 1 日 2 回および脂肪酸製品 (アンチノール) 1 日 1 回を処方した。第 7 病日に痒み行動の改善がみられ同処方を継続, 第 36 病日に初期症状であった左肩甲部の搔破が生じた。この時点で ACTH 刺激試験を再度実施したところ, コルチゾールが pre 1.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, post 6.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と副腎皮質機能抑制の回復が認められた。搔破の新生は HCA スプレーの下垂体 - 副腎軸の影響が消退した時期であった。同側膝関節付近にも搔破がみられたことから, 関節疾患を起点とした広汎な搔破を予想し, ロベナコキシブ (オンシオール錠 10 mg, ノバルティスアニマルヘルス) 1 日 1 回と, リマプロストアルファデクス (プロレナール錠 5 μg , 大日本住友製薬) 1 日 2 回を投与した。第 50

病日には改善がみられ, ロベナコキシブを週 2 回投与へ漸減, 第 77 病日に搔破は見られず休薬した。この頃よりわずかながら育毛がみられ, 第 105 病日には脱毛の辺縁および中心部より明らかな育毛, 第 133 病日には一部を残しほぼ毛が生えそろった (Fig. 2b)。

Table 1. Topical glucocorticoid-induced adrenocortical suppression described in four previous reports, 34 cases, and the present 2 cases

Glucocorticoids (N)	Dose (mg/kg/day)	Duration	Sites	ACTH ST*
Dexamethasone (7)	0.08–0.36	2 weeks	ears	71%
Dexamethasone (4)	0.30–0.43	3 weeks	ears	100%
Betamethasone valerate (5)	1.0–2.1	5 days	neck	100%
Prednisolone acetate (5)	0.75 (2 weeks) → 0.5 (2 weeks)		eyes	100%
Fluocinonide (5)	0.5–1.1	5 days	neck	100%
Triamcinolone acetonide (4)	0.23–0.38	3 weeks	ears	100%
Triamcinolone acetonide (4)	1.0–2.1	5 days	neck	100%
Present cases				
Triamcinolone acetonide	0.08	12 weeks	trunk	suppress
Hydrocortisone aceponate	0.11	36 weeks	trunk	suppress

*ACTH ST, ACTH stimulation test.

考 察

ヒトでは、外用グルココルチコイド製剤の危険因子として、力価、使用量、塗布範囲、使用頻度、使用期間などの薬剤側要因と、年齢、部位、皮膚の性状による吸収率の宿主側要因が指摘されている⁷⁾。

動物における危険因子は十分に検討されていないが、概ねこれらに準じると推察される。医学領域における外用グルココルチコイド製剤に起因した医原性クッシング症候群では、炎症性皮膚に対してストロングステークラスであるクロベタゾール使用が多く、特に薬剤吸収率が高い子供に好発している⁷⁾。獣医学領域においても、外用グルココルチコイド製剤による下垂体-副腎軸の影響が、臨床例において1報7例で報告されている。しかし、薬剤の種類および投与頻度については記載があるものの、詳細な使用量や使用期間、副腎皮質機能抑制の回復に要した期間および皮疹について記載されていない²⁾。一方、実験例では4報34例で詳細な副腎皮質機能抑制が検討されている (Table 1)^{1,4,6,9)}。これら報告では5種類の外用グルココルチコイド製剤が使用されており、症例1で使用されていたTAが8例で検討されている。自験例の使用量は報告例より少ないものの、長期的に使用されていた。症例2で処方されていたHCAスプレーの安全性は、健康犬における2週間の使用⁵⁾、アトピー性皮膚炎の皮疹に10週間の塗布があるも⁸⁾、これまで副腎皮質機能抑制は認められていない。自験例は規定された方法でスプレーを実施していたが、規定を大きく上回る36週間使用されていた。本剤は下垂体-副腎軸への影響が少

ないアンテドラッグであるが、長期使用によって副腎皮質機能抑制を誘導する可能性があることが明らかにされた。

HCAスプレーによる病変は、塗布部位に一致した皮膚萎縮や鱗屑および面皰などステロイドにより誘発される典型疹³⁾を欠き、脱毛の辺縁は不整かつ境界不明瞭であった。皮疹の性状はアンテドラッグであったこと、また脱毛の性状はスプレーによるグルココルチコイド濃度勾配を反映していると推察した。

引用文献

- 1) Ghubash, R., Marsella, R. and Kunkle, G. 2004. *Vet. Dermatol.* 15: 363–368.
- 2) Huang, H.P., Yang, H.L., Liang, S.L. Lien, Y.H. and Chen, K.Y. 1999. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35:200–207.
- 3) Miller, W.H., Griffin, C.E. and Campbell, K.L. 2012. pp.129–131. *In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology 7th ed.*, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 4) Moriello, K.A., Fehrer-Sawyer, S.L., Meyer, D.J. and Feder, B. 1988. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193: 329–331.
- 5) Nuttall, T., Mueller, R., Bensignor, E., Verde, M., Noli, C., Schmidt, V. and Rème, C. 2009. *Vet Dermatol.* 20: 191–198.
- 6) Rème, C. 2007. pp. 15–28. *In: Virbac International Derm Symposium: Advances in Topical Glucocorticoid Therapy.* Nice, France, Virbac SA.

- 7) Roberts, S.M., Lavach, J.D., Macy, D.W. and Severin, G.A. 1984. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1711–1714.
- 8) Tempark, T., Phatarakijirund, V., Chatproedprai, S., Watcharasindhu, S., Supornsilchai, V. and Wananukul, S. 2010. *Endocrine*. 38: 328–334.
- 9) Zenoble, R.D. and Kemppainen, R.J. 1987. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191: 685–688.