ベタメタゾン点鼻液長期使用にて、 医原性Cushing症候群を来した1例

小野田 教高¹⁾ 須田 俊宏²⁾ 木野 紀³⁾

要 旨

72歳，男性．軽微な打撲で上肢に皮下出血を来し，赤ら顔，満月様顔貌を認め，Cushing症候群が疑われた．3年前より，ベタメタゾン含有製剤を点鼻で継続使用していたことから，外因性ステロイドが原因であることが判明した．被疑薬剤を中止，ヒドロコルチゾンの補充漸減療法にて症状は軽快した．副腎皮質ホルモン製剤は，投与経路にかかわらず，内因性の視床下部－下垂体－副腎系を抑制し得ることを認識する必要がある．

〔日内会誌 107：2513～2517，2018〕

ポイント

- ・局所投与による副腎皮質ステロイド製剤であっても，CRH(corticotropin-releasing hormone)－ACTH (adrenocorticotrophic hormone)－コルチゾール系を抑制し，医原性Cushing症候群を来し得る．
- ・全ての副腎不全のなかで，外因性のグルココルチコイドによるものが最も多い．
- ・投与薬剤を中止する場合は，本来必要な生理的ホルモン量を推察し，慎重な補充漸減療法が必要である．

Key words ベタメタゾン点鼻薬，医原性Cushing症候群，薬剤性副腎不全

はじめに

副腎皮質ステロイド製剤は，膠原病や呼吸器疾患をはじめ，多くの診療科において広く使用される薬剤である．治療には薬理学的量が必要であることから，高頻度に副作用も発生する．そのなかでも，感染症や骨粗鬆症，消化管疾患，糖尿病，精神神経障害，動脈硬化病変の進行等は，放置すると重篤化する可能性があり，常にモニターする必要がある．一方で，外因性に投与された副腎皮質ホルモンが，内因性のCRH (corticotropin-releasing hormone)－ACTH (adre-

nocorticotrophic hormone)－コルチゾール系を抑制することによる，続発性の副腎不全は見落とされていることが多い．

今回，力価の高いベタメタゾンの点鼻経路での使用により，副腎不全，医原性Cushing症候群を来した症例を経験したので報告する．

症例

患者：72歳，男性．

主訴：上肢皮下出血，満月様顔貌．

現病歴：海産業を営んでおり，暗い冷凍庫内

〔第634回関東地方会（2017/07/09）推薦〕〔受稿2018/01/15，採用2018/05/02〕

¹⁾埼玉石心会病院内分泌代謝内科，²⁾青森労災病院，³⁾三島広小路クリニック

Case Report：A case of iatrogenic Cushing syndrome caused by long term use of intra-nasal betamethasone sodium phosphate.

Noritaka Onoda¹⁾, Toshihiro Suda²⁾ and Osamu Kino³⁾；¹⁾Division of Endocrinology and Metabolism, Saitama Sekishinkai Hospital, Japan,

²⁾Aomori Rousai Hospital, Japan and ³⁾Mishima Hirokouji Clinic, Japan.

図1 初診時の身体所見

満月様顔貌及び前腕に多数の皮下出血斑を認める。皮膚の菲薄化あり。

で仕事をする事が多かった。5～6年前より、前腕を強く打撲すると、同部位に皮下出血がみられたが、通常2週間程度で消退していた。3年前に嗅覚の低下を自覚、鼻炎の診断で、近医よりベタメタゾン点鼻液を処方され、初めの1カ月は両鼻に各1回1pushを毎日、その後は1日おきに使用していた。特に全身倦怠感、食欲不振、体重減少等は認めなかったが、最近、軽微な打撲でも皮下出血を認めるようになったため、当院外来へ紹介受診となった。

既往歴：45歳より 高血圧、68歳 大腸ポリープ切除。

家族歴：両親・子供2人ともに特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙 1日20本（20～40歳）、飲酒 焼酎1合（20歳～現在）。

身体所見：身長162.0 cm、体重62.0 kg、BMI 23.6。体温36.6℃。心拍75/分、整。血圧145/88 mmHg。顔面赤ら顔、満月様顔貌あり。Buffalo humpは認めないが、背部にわずかに毛細血管拡張あり。皮膚線条なし。両側上肢に局限した皮下出血斑あり、皮膚の菲薄化あり（図1）。

内服薬：アムロジピン5 mg/日、エチゾラム0.5 mg/日、ゾルピデム5 mg/日、トコフェロール600 mg/日、オロパタジン10 mg/日、メコバ

ラミン1,500 μg/日。血液検査所見：Hb 12.5 g/dl、白血球5,200/μl（好中球59.5%、好酸球1.4%）、血小板19.7万/μl、PT活性118.7%、APTT 26.8秒、BUN 14 mg/dl、Cr 0.65 mg/dl、AST 20 IU/l、ALT 17 IU/l、Glu（空腹時）101 mg/dl、HbA1c 5.6%、Na 140 mEq/l、K 4.0 mEq/l。ホルモン検査（AM9時、空腹時）：ACTH 2.5 pg/ml、コルチゾール0.5 μg/dl、アルドステロン102 pg/ml、アドレナリン12 pg/ml、ノルアドレナリン108 pg/ml、レニン活性3.2 ng/ml/時間。

一読メモ ACTH、コルチゾールがともに低値であっても、Cushing徴候を来たす病態があることを見逃してはいけない。内服薬以外にも、局所に投与する薬剤についても詳細に問診することが重要である。

臨床経過

体型的に肥満は認めないものの、特徴的な顔貌と繰り返す皮下出血から、Cushing症候群を疑った。しかしながら、午前の採血でACTH 2.5 pg/ml（基準値7.2～63.3 pg/ml）、コルチゾールが0.5 μg/dl（基準値4.5～21.1 μg/dl）と、いずれも正常範囲を下回っていた。この段階で、外因性の副腎皮質ステロイド製剤による、医原

図2 CRH 負荷試験による ACTH, コルチゾールの変化

朝9時, 30分間, 静脈ルートを留置した条件下で, CRH (100 μ g) を単回静注した. ACTH のピークは, 前値の 2.3 倍で頂値も低い. コルチゾールはほとんど反応がみられない.

性Cushing症候群を疑ったが, 内服薬に被疑薬は存在しないため, さらに詳細に聴取したところ, ベタメタゾン含有製剤を3年間継続使用していたことが判明した. 点鼻薬を前日まで1日おきに継続した条件下で, CRH負荷試験を実施した (図2). ACTH, コルチゾールともに基礎値低値, 低反応であった. 以上より, 鼻腔より体内に吸収されたベタメタゾンによる, 視床下部-下垂体-副腎系の抑制が確認され, 臨床症状から医原性Cushing症候群と診断した.

【ポイント】 外因性の副腎皮質ホルモンの投与を受けている場合, プレドニゾロン換算で1日7.5 mg以上, 3週間以上投与を受けた場合, 内因性副腎機能の抑制が起こり得るとされている¹⁾.

本薬剤によって嗅覚の低下は改善しておらず, 継続のメリットがないことより中止し, 同時にヒドロコルチゾン内服による, 補充漸減療法を開始した. 初期量を15 mg (朝食後10 mg, 夕食後5 mg) として, 4週間毎に2.5 mgずつ慎重に減量を行った. 減量中の感染やストレス時の副腎不全対策として, 内服増量も指導していたが, 経過中, 発熱や倦怠感, 食欲低下等の副腎不全兆候を認めず, 半年後に問題なく中止す

ることができた. この時点での血圧は141/70 mmHg, 空腹時血糖値91 mg/dl, HbA1c 5.2%であった. 初診1年後には, 血圧145/75 mmHgと著変を認めず, 空腹時採血で, 血糖値98 mg/dl, 一方ACTHは22.3 pg/ml, コルチゾールは7.7 μ g/dlと正常化がみられ, 前腕の皮下出血も軽快した.

考察

副腎皮質ステロイドであるベタメタゾンは, ヒドロコルチゾンに比べて抗炎症作用では約25倍の高力価とされているが, その生物学的半減期は36~72時間と極めて長い. 今回, 医原性Cushing症候群の被疑薬と考えられた0.1%ベタメタゾン点鼻液は, 1本5 ml中にベタメタゾン3.8 mgを含有するため, ヒドロコルチゾン換算で約95 mgとなる. 実際はこれを約1~2カ月に1本消費していた. 1日あたりの量としては決して多くはないが, 長い半減期と長期使用がCRH-ACTH-コルチゾール系への抑制をかけたものと考えられた.

ベタメタゾン等の合成ステロイドの代謝の一部には, 6 β 位の水酸化が関与するが, その主な

代謝酵素はCYP3A4である。本例で併用された、アムロジピン、エチゾラム、ゾルピデムの代謝にも一部CYP3A4が関わるために、酵素の競合阻害によって、さらにステロイド作用が増強された可能性も考えられた。

長期に亘って、副腎皮質ステロイド製剤が治療上必要な疾患には、膠原病、呼吸器疾患をはじめ、抗炎症作用を期待する数多くの適応症が存在する。内服や経静脈投与では、しばしば体重増加や満月様顔貌等のCushing徴候を経験する一方で、外用剤や点眼、点鼻薬等局所に含まれるステロイドについては、普段、その全身作用を意識することはほとんどない。以前から、クロベタゾール、ジフロラゾン、ベタメタゾン等のステロイド含有皮膚科用剤を、比較的広範囲に長期に使用することで、視床下部-下垂体-副腎系が抑制されることは知られていた²⁾。また、呼吸器領域で用いる、硫酸イソプレナリン配合薬、フルチカゾンやブデソニド等の吸入ステロイド薬でも報告が増えている³⁾。ベタメタゾンは全身に吸収されやすく、医原性Cushing症候群を来したと考えているが、局所代謝性のフルチカゾン点鼻液でも報告されており、あらゆる薬剤で発症し得る⁴⁾。

全ての副腎不全のなかでも、外因性コルチコステロイド使用によるものが最も多い⁵⁾。最近74文献、総数3,753症例をまとめた、外因性ステロイド製剤による副腎不全に関する初めてのメタアナリシスが発表された⁶⁾。その発生頻度は、投与経路別に、経口48.7%、吸入7.8%、経皮4.7%、経鼻4.2%、関節内52.2%であった。症状の併記のある10のレポートによると、521人中10人のみが副腎不全の症状を訴えたが、検査によって98人が副腎不全と診断された。すなわち、症状のある人のみを対象とすると、88人は見逃されていたことになる。恐らく、報告されていない潜在性の副腎皮質機能低下症が多く存在することを示唆する。

外因性の副腎皮質ホルモンによる医原性Cushing症候群と診断した場合、その後の対応にも注意を要する⁷⁾。視床下部-下垂体-副腎系が完全に抑制されている状態では、生理的に必要な副腎皮質ホルモンも外因性に依存しており、急激な投与中止やストレス時には、生命予後に影響を及ぼす事態を招きかねない。一般にコルチゾールの1日あたりの分泌量は9~11 mg/m²/日とされており⁸⁾、本症例ではヒドロコルチゾン15 mgからの補充漸減療法を行った。最終的に確認したコルチゾール値は7.7 µg/dlと基準値内ではあったが、負荷試験による予備能の検索は実施できなかった。ACTH単独欠損症も完全には除外しきれておらず、今後も慎重なフォローアップが必要と考えている。

一口メモ 医原性Cushing症候群と診断した場合、突然外因性のステロイド製剤を中止することは危険であり、時に生命を脅かすこともあるため、注意を要する。

最終診断

→ 医原性Cushing症候群

おわりに

外因性のステロイド製剤は、使用量が多く、また、使用期間が長いほど、視床下部-下垂体-副腎系の抑制の発生頻度は高くなる。投与経路や原疾患に関係なく、続発性の副腎不全は発症し得る。たとえCushing症候群が医原性であっても、感染や骨折リスクを上げてしまうことから、投与方法にかかわらず、ステロイド製剤使用時には、常に注意を払うことが肝要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Stewart PM, Newell-Price JDC : Secondary hypoadrenalism. Melmed S, eds, Williams Textbook of Endocrinology, 13th edition, Philadelphia, 2016, 526–528.
- 2) Hengge UR, et al : Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 54 : 1–15, 2006.
- 3) Lipworth BJ : Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 159 : 941–955, 1999.
- 4) 関谷綾子：フルチカゾン点鼻薬とリトナビル併用により医原性クッシング症候群をきたした1例. HIV感染症とAIDSの治療 7 : 47–50, 2016.
- 5) Arlt W, Allolio B : Adrenal insufficiency. Lancet 361 : 1881–1893, 2003.
- 6) Broersen LH, et al : Adrenal insufficiency in corticosteroids use : systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 100 : 2171–2180, 2015.
- 7) 柳瀬俊彦, 他：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. 日本内分泌学会雑誌 91 (Suppl) : 56–57, 2015.
- 8) Kraan GP, et al : The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. J Clin Endocrinol Metab 83 : 1247–1252, 1998.