中枢性消化管出血と glucocorticoid

尾田 宣仁・工藤 忠・岩淵 隆

Is It Unreasonable to Administer Glucocorticoids to Patients with Neurogenic Gastrointestinal Hemorrhage?

NOBUHITO ODA, TADASHI KUDO and TAKASHI IWABUCHI

Department of Neurosurgery, Hirosaki University

Summary

Hypothalamo-hypophyseal adrenal function of patients with neurogenic gastrointestinal hemorrhage in neurosurgery cases were studied. Measurement of circadian cortisol rhythm and insulin tolerance test were performed for patients with severe brain damage who had developed gastrointestinal hemorrhage under glucocorticoid administration.

The results showed: 1) circadian cortisol rhythm was abolished and cortisol levels were suppressed very easily by only 1 mg/day of Dexamethasone and they required two days to recover; and 2) endogenous cortisol response to hemorrhagic shock or hypoglycemia was completely suppressed by pharmacological doses of glucocorticoids (Dexamethasone 16-32 mg/day).

Therefore, if glucocorticoid administration was discontinued completely in patients with gastrointestinal hemorrhage, they may fall into acute adrenal insufficiency, which could be dangerous. We have been using pharmacological doses of glucocorticoids every 6 hours intravenously and have succeeded in decreasing the incidences of neurogenic gastrointestinal hemorrhage to 5.5%.

In conclusion, we propose that in cases of neurogenic gastrointestinal hemorrhage, pharmacological doses of glucocorticoids be provided every 6 hours.

Key words: glucocorticoid, neurogenic gastrointestinal hemorrhage, stress, hypothalamo-hypophyseal adrenal axis, acute adrenal crisis

I はじめに

中枢性消化管出血（いわゆるクッシング潰瘍）は、その予防の困難さ、および一旦生じた場合の止血の困難さ、致命率の高さ等により脳外科臨床にきわめて憂慮すべき続発症の一つである。Cushing⁴⁾を初めとする幾多の先達の夥しい臨床的、実験的研究にもかかわらず、その本態は未だ不明のままであり、したがって、予防、治療法に関しても合理的、適確な指針は少ない⁶⁾⁷⁾。

現今、中枢性消化管出血の対策の一つとして、遍く信

じられていることに glucocorticoid は中枢性消化管出血にとり有害であり、投与は中止すべきであるとする考えが存在する。その根拠はおそらく内科領域のステロイド潰瘍であろうが、それがそのまま脳外科領域の中枢性消化管出血にあてはまるものであるかどうかを検証した成績は皆無と言ってもよい。その上、glucocorticoid が脳浮腫の軽減、全身状態の改善等にきわめて有効であり、近年の脳外科治療成績の向上に寄与するところ大であることは大方の認めるところである。当教室においても、これまでの常識とは裏腹に後述する glucocorticoid の6時

弘前大学脳神経外科

〔連絡先：〒036 弘前市在府町5，弘前大学脳神経外科，尾田宣仁〕

1979年5月23日 受稿

Fig. 1 Circadian rhythm of plasma cortisol in normal subjects.

Fig. 2 Interval of normal diurnal periodicity until recovery after dexamethasone administration in normal subjects.

Fig. 3 Plasma cortisol level of a normal subject at 9:00 a.m. who was given dexamethasone 2 mg/day for 10 days.

間隔静注法が中枢性消化管出血の頻度自体を減らし、しかも重症化を防いでいるような印象を我々に与えた。そこで、中枢性消化管出血にとり、本当にglucocorticoidは悪影響を与えているのか、投与中止による危険はない

のか、また、glucocorticoidの至適投与法を検討するのが本稿の目的である。そのために、間脳一下垂体一副腎皮質系機能を血中 cortisol を指標とし radioimmunoassay (RIA) にて測定、検索した。

Ⅱ 各種条件下における間脳一下垂体一副腎皮質系機能の検討

1. 無負荷時健康人の日内変動

朝起床し、昼間働き、夜に就寝するふつうの生活サイクルを持つ健康人15名に対し、午前2時より4時間間隔で採血し、血漿中の cortisol 日内変動を検討したのが Fig. 1 である。早朝起床時（午前6時）に $17.4 \pm 4.0 \mu\text{g/dl}$ と最高値を示し、以降漸減し、深夜（午前2時）に $3.7 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ と最低値を示す著明な日内変動が認められた。

2. Glucocorticoid 投与による健康人日内変動の抑制および回復過程

健康人に dexamethasone 1 mg を投与し、以降の日内変動の抑制とその回復をみたのが Fig. 2 である。深夜の dexamethasone のわずか 1 mg 投与で、翌朝の cortisol の上昇はまったく抑制され、元の日内リズムに復するまでに平均2日も要していた。ついで、健康人に対し dexamethasone を 1 日 2 mg、10日間連日投与後の日内変動回復過程を調査した。その結果を Fig. 3 に示すが、元の日内リズムに回復するまでに実に7～9日間も要していた。Fig. 2 および Fig. 3 が示すごとく、間脳一下垂体一副腎皮質系機能は、glucocorticoid 投与によりきわめて容易に抑制され、投与中止後もこれまで思われてきたごとく簡単には元の日内リズムに復さないことがわかった。

3. Glucocorticoid 投与下中枢性消化管出血併発例の日内変動

過去6年間で、当教室において経験し、今回検討の対象とした頭蓋内病変および中枢性消化管出血併発例の一覧を Table 1 に示す。中枢性消化管出血の有無は患者の生命予後にとりきわめて大きな意味をもつため、患者のターゲッ便や吐血、血圧等の vital signs のみに頼らず、可及的早期に胃管を挿入し、胃液を随時採取し、その潜血反応等を検査することにより消化管出血の早期発見を心掛けている。当教室における中枢性消化管出血併発率は 6.3% と、その検出方法を考慮するときわめて低率である。

中枢性消化管出血併発例のうち、cortisol 日内変動を検索しえた5例の結果を Fig. 4 に示す。採血時刻は Fig. 1 に提示した健康人と同じである。各症例とも意識

Table 1 Subjects of this series

Diseases	Number	GIB as complication	Morbidity (%)
Cerebral aneurysm	183	11	6.0
Hypertensive ICH	33	3	9.1
Cerebral infarction	35	1	2.9
Brain tumor	141	8	5.7
Brain abscess	7	1	14.4
Cerebral AVM	11	1	9.3
Head trauma	50	4	8.0
Total	460	29	6.3

GIB: gastrointestinal bleeding

ICH: intracerebral hematoma

AVM: arterio-venous malformation

障害が強く、神経学的徴候あるいは各種補助検査により頭蓋内圧亢進、重篤な脳機能障害が窺われるため、脳浮腫軽減、全身状態の改善などを目的として、4例には dexamethasone あるいは betamethasone を6時間毎に8 mg 静注し、1例には dexamethasone を6時間毎に4 mg 静注していた。5例全例で出血前後で血圧、赤血球数、ヘモグロビン値等で有意の変動がみられ、消化管出血は有効な stressor として作用していると思われたにもかかわらず、Fig. 4 に示すごとく各時刻の血中 cortisol は全症例とも全時刻 5 $\mu\text{g/dl}$ 以下と完全に抑制されていた。

4. 健常人および中枢性消化管出血併発例に対する insulin 負荷試験

出血ストレスは mechanical stressor であるが、次に chemical stressor として insulin 誘発低血糖試験を行った。Regular insulin 0.1~0.15 U/kg 静注し、血糖が 50

mg/dl 以下または insulin 静注後30分以内に前値の 50% 以下の血糖の急激な低下をみたものを stressor として有効と判断した。Fig. 5 にその結果を示すが、コントロール群では前値に比し大体 10 $\mu\text{g/dl}$ 以上の内因性 cortisol の上昇をみるが、あらかじめ glucocorticoid を投与してあると、健常人においてももちろん、中枢性消化管出血併発例においても内因性 cortisol 濃度の上昇は認められない。Fig. 4 および Fig. 5 の結果より glucocorticoid 投与下にあつては、出血ストレスに対しても、低血糖ストレスに対しても、間脳一下垂体一副腎皮質系の反応はまったく無く、内因性 cortisol の反応性分泌はないといえる。

II Glucocorticoid 投与法の検討

1. 指標の選択

Glucocorticoid の至適投与法を検討するにあたり、従来は血中濃度が指標とされてきたが、血中濃度の多寡と効力は必ずしも平行せず、むしろ glucocorticoid の生物学的効果を指標とした方が合理的であると考え、以下の検討を行った。すなわち、まず glucocorticoid の生物学的作用の経時的計測として、合成 glucocorticoid 投与時の内因性 cortisol 濃度の推移を検討し、つぎに昔より下垂体一副腎皮質系機能検査法として知られている Thorn test を応用し、合成 glucocorticoid 投与後の流血中の好酸球減少率を好酸球直接算定にて計測した。

2. Glucocorticoid 投与時の内因性 cortisol 濃度の推移について

Glucocorticoid の非常に明瞭な生物学的効果として、間脳一下垂体一副腎皮質系に対する抑制がある。その抑

Fig. 4 Circadian rhythm of patients with gastrointestinal bleeding during steroid therapy.

Fig. 5 Increments of plasma cortisol in response to insulin-induced hypoglycemia in 11 healthy volunteers and 3 patients with gastrointestinal bleeding.

制効果の発現までに要する時間および回復過程を知るために、健康人5名に対し午前8時から10時の間に dexamethasone 1 mg を静注し、以降の内因性 cortisol 濃度の推移を経時的に追ったのが Fig. 6 である。内因性 cortisol は dexamethasone 投与後速やかに下降し、投与後約6時間で $1 \mu\text{g/dl}$ 前後の最低値を示し、以降完全に抑制され、投与後12時間前後より回復しはじめ、平均48時間後にはほぼ正常の日内リズムに復することがわかった。しかもここで興味あることは、合成 glucocorticoid の種類、投与量に関係なく内因性 cortisol が最低となるまでに要する時間はほぼ6時間であるということで、glucocorticoid の種類、投与量は抑制からの回復期間の長短に関与するにすぎないということである¹³⁾¹⁸⁾。

3. 好酸球直接算定による glucocorticoid の効果判定

従来、下垂体-副腎皮質系機能の指標として用いられてきた Thorn test は、正常人と副腎皮質機能不全との間に overlap がみられ、しかも副腎皮質機能不全が原発性か、下垂体性かの鑑別もできないため、現今ではもはや

顧みられなくなった。しかし、Thorn test を別の見地から見直し、glucocorticoid 投与後の好酸球絶対数の推移をみる時、それは glucocorticoid の生物学的効果の検定法として、数少ないすぐれた方法の1つである¹³⁾。Fig. 7 に dexamethasone 1 mg を健康人に静注した後の流血中の好酸球絶対数の推移を示す。Dexamethasone 投与後好酸球は急激に減少し、約6時間で最低となり、投与前値の0~15%位にまで下降する。

IV 考 察

1. 中枢性消化管出血併発例に対する常識の再考証

これまで長らく脳外科臨床においては、中枢性消化管出血を併発したならば glucocorticoid の投与は中止すべきであると信じられてきた。そこには、経口投与を主とする内科領域における薬物潰瘍としてのステロイド潰瘍と、非経口的投与を主とする脳外科領域におけるストレス潰瘍たるクッシング潰瘍との混同、同一視がみられ、ステロイドが本当に中枢性消化管出血に対し悪影響をも

Fig. 6 Plasma cortisol level after 1 mg dexamethasone administration.

Fig. 7 The diminution percentage of blood eosinophilic leucocytes after administration of 1 mg dexamethasone.

つものであるか否かの科学的検討はほとんどなかった。現今では内科領域のステロイド潰瘍ですら、ステロイドと潰瘍との直接的因果関係は不明で、むしろ患者の基礎疾患が大きな病因論的意味をもつと言われている³⁹。しかも、出血が多量の場合は、非経口的に大量を投与すべきであるとさえ述べられている。

我々の成績によれば、Fig. 4, 5 に示すごとく、各種ストレスに対する間脳一下垂体一副腎皮質系の反応は、外因性 glucocorticoid による negative feedback system に完全に組み込まれており、出血ストレス、低血糖ストレス負荷に対しても同系の作動はまったくみられていない。したがって、glucocorticoid 投与下に中枢性消化管出血を併発した場合、みずからそれに対処すべき機構と

しての間脳一下垂体一副腎皮質系はまったく反応しえず、換言すれば、消化管出血ストレスに対しては全面的に外因性 glucocorticoid に依拠している状態であるといえる。その上、Fig. 2, 3 でも明らかなごとく、通常脳外科臨床で用いる量に比べれば、はるかに少量の glucocorticoid 投与においてすら、副腎皮質系機能はきわめて迅速に、完全に抑制され、しかもその回復にはこれまで考えられていた以上に多くの潜時を要することが判明した。さらに、間脳一下垂体一副腎皮質系機能の回復は、まず下垂体 ACTH 分泌が戻り、その後副腎皮質が機能を回復すると言われており、下垂体と副腎皮質との間に時間的ズレがあることが知られている¹⁶⁾。したがって、glucocorticoid 投与を中止したからといってすぐに自前の副腎皮質ホルモンは産生しえないといえる。

このような状況下にある時、これまでの常識のごとく glucocorticoid 投与を中止することは素手で戦車に立ち向かうがごとき無謀な行いであることが容易に理解されよう。もし投与を中止すれば、ストレスに対する内因性 cortisol の反応は抑制されており、しかも副腎皮質系機能の回復が遅い以上、生体はストレスに対しまったく無防備の状態に陥ることを意味する。従来、中枢性消化管出血併発例の死亡率が高かったのは、もちろん基礎にある脳損傷の重篤性もあるが、glucocorticoid 投与中止により消化管出血ストレスに対応できなくなり、急性副腎不全により死亡する場合は意外と多い可能性があると思われる。

したがって、中枢性消化管出血併発時には、glucocorticoid を中止すべきではなく、むしろ、出血ストレスに対応できるように十分量を非経口的に投与すべきであると我々は考え、実行し、良い成績を得ている。

2. Glucocorticoid の抗ストレス潰瘍作用

当教室では前述したごとく、消化管出血の早期発見、治療のため可及的早期に胃管を挿入し、随時胃液を採取し検査している。Table 1 に示すごとく、当教室における中枢性消化管出血併発率は 6.3% ときわめて低い。ちなみに、我々と同様に胃管を挿入し検索した竹森ら¹⁵⁾によれば併発率は 80% 近くであり、脳卒中患者に内視鏡的検索を行った Kitamura¹³⁾の報告では 50% 強の併発率で、当教室の成績は有意に低率と思われる。この併発率の低さの原因を我々は glucocorticoid の抗ストレス潰瘍効果と考え以下に考察する。

周知のごとく、潰瘍形成は消化管粘膜局所における攻撃因子と防御因子との不均衡の上に成り立つと考えられている。そして、実験的、臨床的ストレス潰瘍では、攻撃因子たる HCl や pepsin の態度は不定であり、gluco-

corticoid 投与後のそれらの変化も不定であり、攻撃因子の増加がストレス潰瘍の主因とは到底考え難い。一方、ストレス負荷時、粘膜血管の攣縮、粘膜動脈短絡の開通、蠕動亢進、粘膜うっ血等の粘膜血流障害と粘液産生低下にもとづく粘膜防御因子の低下が共通して認められており¹⁴⁾、現今ではストレス潰瘍は粘膜血流障害にもとづく粘膜防御因子の減弱により生ずると考えられるに到った¹²⁾。それに伴い、副腎皮質系の役割も疑問視されるようになり⁹⁾、むしろ副腎皮質摘除動物ではストレス潰瘍発生率、重症度はコントロール群に比し有意に大きく、副腎皮質系は抗ストレス作用によりストレス潰瘍防止の方向に作用しているようにすら思える^{10,17)}。

Glucocorticoid の抗ストレス潰瘍の機序として、消化管粘膜局所に対しては血管攣縮の寛解、動静脈短絡開口阻止⁹⁾、粘膜循環障害増悪因子たる活性アミンの遊出阻止¹⁾等が考えられ、全身的には、その作用機序はともかく、心拍出量の増加、末梢循環の改善、細胞内代謝の正常化等の全身状態の改善がえられる。このglucocorticoidの局所的、全身的作用が消化管粘膜循環障害を是正する方向に作用し、したがって抗ストレス潰瘍作用を発揮するであろうことは想像に難しくない。

前項において、中枢性消化管出血併発時に glucocorticoid を中止することの危険性を述べたが、本項においてはさらに論を一步進め、glucocorticoid 自体が中枢性消化管出血の防止に有用である可能性が高いことを述べた。

3. Glucocorticoid の至適投与法

今まで述べてきたごとく、脳外科臨床において脳浮腫の改善のみならず、重症脳損傷という重大なストレスに対処し、中枢性消化管出血を防止、治療するためにも必須である glucocorticoid は、それではいかに投与されるべきか？ せっかくの名刀も、使い方を誤れば竹刀と何ら変わらないのであるから。

近年の glucocorticoid の作用機序に関する研究の長足の進歩によれば、glucocorticoid は多分拡散により細胞質内に入り、そこにある glucocorticoid receptor と結合し、その複合体が核内に入り、DNA と結合し、転写がおこり、m-RNA 合成を介して酵素誘導あるいは酵素新生（すなわち蛋白合成）を行い、ホルモン活性を出現させると考えられるようになってきた²⁾。したがって我々は、その投与法の検討も単に血中あるいは髄液中の濃度測定では不十分で、glucocorticoid の生物学的効果を指標とすべきであると考えてきた。その効果の指標として、glucocorticoid 投与時の内因性 cortisol 濃度の推移と好酸球直接算定を用い、その結果を Fig. 6 と Fig. 7 に示し

た。

奇しくも、両者は glucocorticoid 投与開始後大体 6 時間で最低値を示した。この 2 つの指標のみで断定的なことは言えないが、glucocorticoid は投与開始後大体 6 時間でその効力を最大限に発揮すると考えられ、すでに岩淵ら¹⁸⁾が経験的、予見的に主張していた 6 時間間隔反復投与法の理論的根拠がここに示されたものと思われる。なお、その契機となった症例は、第一線救急病院（仙台、岩本病院）における昭和 37 年頃の症例で、19 才男、重症脳挫傷、中枢性消化管出血高度のため、ショックに陥り止むなく glucocorticoid を使用して切り抜けたが、数時間毎に大量の消化管出血をきたすため、予防的に看護婦の勤務交替に合わせ 8 時間毎に glucocorticoid を投与したところ、多量出血の間隔が 7 ～ 8 時間に延長したので、さらに投与を 6 時間間隔にしたところ、克服することができ、リハビリのため転院するところまでたどり着くことができたというものである。

Table 1 に示した当教室例はすべて 6 時間毎に静脈内投与しており、その投与法も中枢性消化管出血防止上、大きく役立っているものと考えている。

V 結 論

1. 中枢性消化管出血併発時に glucocorticoid を中止することは、急性副腎不全を招来する危険が大きく、賛成しえない。
2. Glucocorticoid はそれ自体、消化管の循環障害を改善し、中枢性消化管出血を防止、軽減化する可能性が高い。
3. したがって中枢性消化管出血併発時に glucocorticoid は中止すべきではなく、むしろ増量し、その投与は 6 時間間隔とすべきである。

文 献

- 1) ALTURA, B. M. & ALTURA, B. T.: Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. *J Pharmacol Exp Ther* 190: 300-315, 1974
- 2) BAXTER, J. D. & FORSHAM, P. H.: Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 53: 573-589, 1972
- 3) COOKE, A. R.: Corticosteroids and peptic ulcer: Is there a relationship? *Am J Dig Dis* 12: 323-329, 1967
- 4) CUSHING, H.: Peptic ulcers and interbrain. *Surg Gynecol Obstet* 55: 1-34, 1932
- 5) DRAGSTEDT, L. R., RAGINS, H., DRAGSTEDT, L. R. II. & EVANS, S. O., JR.: Stress and duodenal ulcer. *Ann Surg* 144: 450-463, 1956
- 6) FELDMAN, S., BEHAR, A. J. & BIRNBAUM, D.:

- Gastric lesions following hypothalamic stimulation. *Arch Neurol* 4: 308-317, 1961
- 7) FRENCH, J. D., PORTER, R. W., AMERONGEN, F. K. & RANEY, R. B.: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions. *Surgery* 32: 395-407, 1952
 - 8) 岩淵 隆, 進藤健二郎, 鈴木二郎: 第4回脳神経外科特別問題懇話会講演録. 小児の第三脳室近傍腫瘍. 脳神経外科特別問題懇話会, 東京, 1972, pp 81-95
 - 9) JAMA, R. H., PERLMAN, M. H. & MATSUMOTO, T.: Incidence of stress ulcer formation associated with steroid therapy in various shock states. *Am J Surg* 130: 328-331, 1975
 - 10) 城戸良之助: 視床下部と胃の機能. 脳神経19: 467-476, 1967
 - 11) KITAMURA, T. & ITO, K.: Acute gastric changes in patients with acute stroke. Part I: With reference to gastroendoscopic findings. *Strok* 7: 460-463, 1976
 - 12) 松尾 裕: ストレス潰瘍の病態生理—自律神経との関係について—. pp 20-34, 並木正義(編): “ストレス潰瘍”. 新興医学出版社, 東京, 1978
 - 13) 三浦 清: 新副腎皮質ホルモン剤の臨床的ならびに実験的研究, 第1報—主として臨床効果と副作用に関する検討—. 東北医誌36: 541-565, 1960
 - 14) SKILLMAN, J. J. & SILEN, W.: Acute gastroduodenal stress ulceration: Barrier disruption of varied pathogenesis? *Gastroenterology* 59: 478-482, 1970
 - 15) 竹森信男, 牧野宏太郎, 後藤 聡, 伊藤輝史, 高村春雄: 重症脳障害に伴う急性胃腸管出血. 日外会誌74: 521-533, 1973
 - 16) WILLIAMS, R. H.: “Textbook of endocrinology”. 5th Ed., W. B. Saunders Company, 1974, pp 264-265
 - 17) WOLDMAN, E. E.: Acute ulcers of upper gastrointestinal tract. *JAMA* 149: 984-987, 1952
 - 18) 吉本尚規, 森信太郎, 松村茂次郎 他: 脳神経外科領域における Glucocorticoid 投与法の検討(第3報) Betamethasone 8 mg 投与後の血中 cortisol 濃度の推移について. 脳外5: 1247-1251, 1977