

気管支喘息のステロイド療法における2, 3の問題点について

——ステロイド依存性喘息を中心に——

駒越春樹・周藤真康・岡田千春

谷崎勝朗・森永寛

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

貴谷光・合田吉徳・多田慎也

高橋清・木村郁郎

岡山大学医学部第2内科

(1982年12月28日受付)

序言

ステロイド依存性喘息は、通常の治療では症状が改善されず、ステロイド剤を用いなければ日常生活ができない重症難治性の気管支喘息である。このような症例では、長期にわたるステロイド剤の使用を余儀なくされ、副腎皮質機能不全をはじめ、その副作用が重要な問題となる。今回、ステロイド依存性喘息を中心に、血中 cortisol 値、末梢血リンパ球数、血清免疫グロブリンおよび血清電解質について検討したので報告する。

対象および方法

対象は岡山大学第2内科、ならびに岡山大学三朝分院に、入院中または外来通院中の気管支喘息患者32名（男子17名、女子15名）である。過去5年間のステロイド剤の使用状況により、依存性症例14例（I群）、時に使用する症例9例（II群）、全く使用していない症例9例（III群）に分けて検討した。（表1）

表1. 対象

I	steroid (+) dependent	14 (male 8, female 6) age 32-68 (52.6)
II	steroid (+) sometimes	9 (male 3, female 6) age 18-71 (46.8)
III	steroid (-)	9 (male 6, female 3) age 21-70 (45.7)

血中 cortisol は、検査24時間前より終了時までステロイド剤の使用を禁止し、基礎値として午前8—9時に採血し、日内変動は午前8時、12時、午後4時、8時の4時点で採血し測定した。

結果

1) 血中 cortisol の基礎値の検討

午前8—9時の血中 cortisol 値は、I群 (n=14) では $3.3 \pm 0.6 \gamma/\text{dl}$ (Mean \pm SEM), II群 (n=9) では $8.3 \pm 1.0 \gamma/\text{dl}$, III群 (n=9) では $9.2 \pm 1.4 \gamma/\text{dl}$ であり、ステロイド依存性症例では非使用例と比べ有意の ($P < 0.005$) 低値を示した。（図1）

またステロイド依存性症例のうち、連日投与群 (n=11) の血中 cortisol の基礎値は平均 $2.6 \gamma/\text{dl}$ (1.0—6.1) であり、隔日投与中の2例の基礎値は $8.4 \gamma/\text{dl}$ と $6.9 \gamma/\text{dl}$ であり、連日投与により血中 cortisol の基礎値の低下がより強くなるようであった。（図2）

2) 血中 cortisol の日内変動の検討

ステロイド依存性症例 (n=4) では、 $2.3 \pm 0.5 \gamma/\text{dl}$ (Mean \pm SEM), $2.3 \pm 0.7 \gamma/\text{dl}$, $2.1 \pm 0.7 \gamma/\text{dl}$, $1.3 \pm 0.1 \gamma/\text{dl}$ と測定した4時点とも低値がつづき、一方非使用例 (n=3) では、 $9.1 \pm 2.0 \gamma/\text{dl}$, $8.5 \pm 1.7 \gamma/\text{dl}$, $4.8 \pm 1.6 \gamma/\text{dl}$, $1.9 \pm 0.6 \gamma/\text{dl}$ と午前8時が最高値で以後に低下した。（図3）

つぎに、プレドニゾロン10 mg を投与したときの血中 cortisol の日内変動を検討した。ステロイド依存性症例では、時に使用する症例と比べ、プレドニゾロン投与による血中 cortisol の増加が少なく、低値が続くものが多くみられた。（図4）

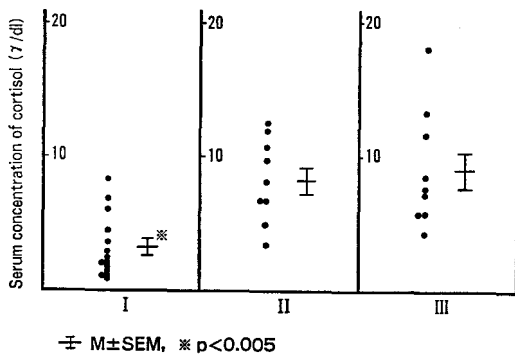


図1. ステロイド使用歴と血中 cortisol 値 (午前8-9時)

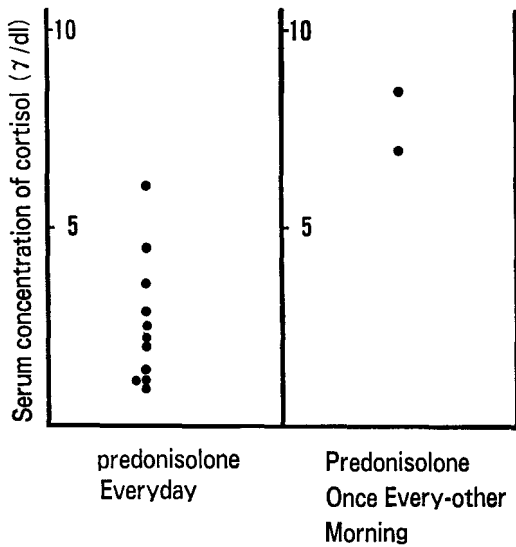


図2. ステロイド依存性喘息患者におけるステロイドの使用法と血中 cortisol 値

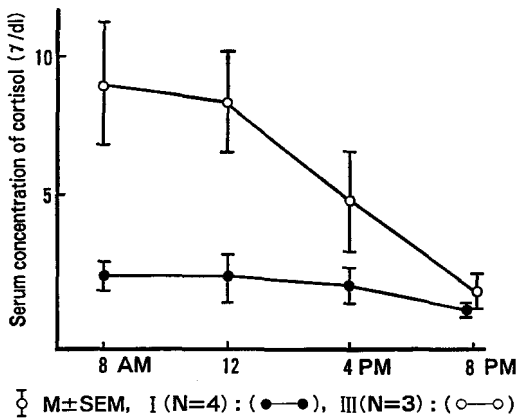


図3. 血中 cortisol の日内変動

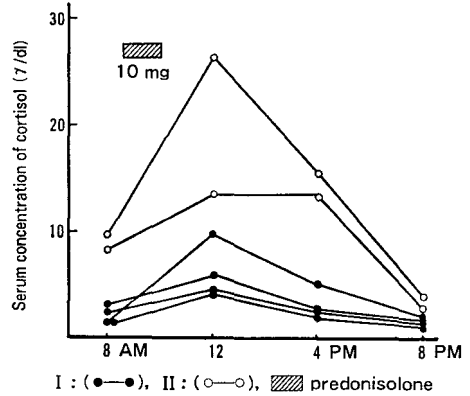


図4. プレドニゾロン 10mg 投与時の血中 cortisol の日内変動

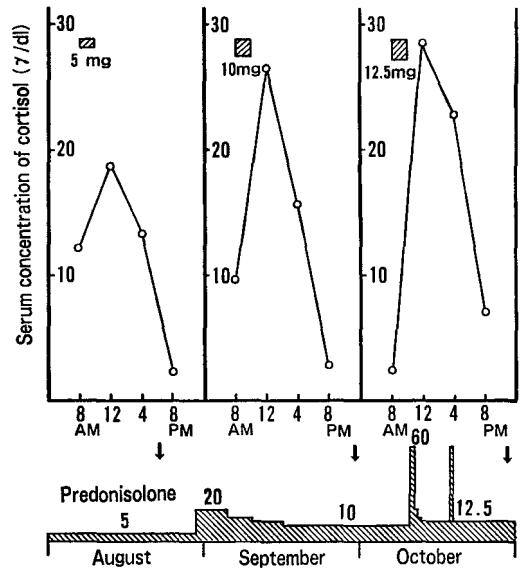


図5. 症例 中○隆○ 22才女性

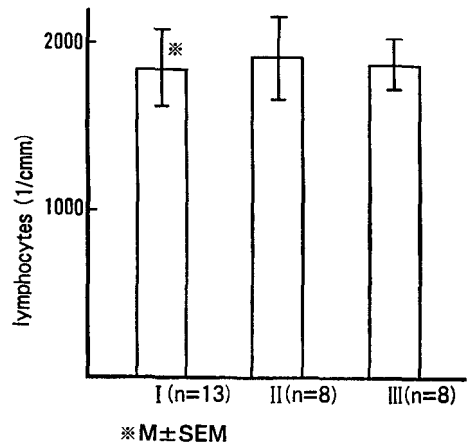


図6. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と末梢血リンパ球数

つぎに3カ月間にわたるステロイド剤の使用状況と、血中 cortisol の日内変動の変化とを観察しえた症例を示す。症例は22才女性で、18才時気管支喘息の発症をみ、昭和57年5月よりプレドニゾンの投与を受けるようになった。発作状態により図5に示す如くプレドニゾロンを使用され、さらにヒドロコチゾンを8月末より9月初めに計1800 mg、10月初旬に3400 mg、10月中旬に1800 mg を投与され、10月10日にトリアムシロン40 mg を投与された。血中 cortisol の基礎値は、8月20日12.0 γ /dl、9月29日9.6 γ /dl、10月28日2.4 γ /dl として低値となったが、プレドニゾロン投与による血中 cortisol 値の上昇は保たれた。(図5)

3) 末梢血リンパ球数の検討

末梢血リンパ球数を3群について検討した。1cmmあたりのリンパ球数は、I群(n=13)では1844 \pm 233 (Mean \pm SEM)、II群(n=8)1912 \pm 246、III群(n=8)1876 \pm 142であり、ステロイド依存性症例で最も低値であったが、3群間の有意差はみられなかった。(図6)

4) 血清免疫グロブリンの検討

血清免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)について、3群で比較検討した。IgGはI群(n=12)で942.7 \pm 103.0 mg/dl (Mean \pm SEM)、II群(n=6)1235.0 \pm 77.2 mg/dl、III群(n=7)1421.1 \pm 115.5 mg/dlであり、同様にIgAについては、I群179.0 \pm 17.1 mg/dl、II群214.3 \pm 22.3 mg/dl、III群204.1 \pm 35.1 mg/dlであり、さらにIgMはI群87.5 \pm 10.4 mg/dl、II群140.5 \pm 31.5 mg/dl、III群131.7 \pm 13.2 mg/dlであった。ステロイド依存性症例では、非使用例と比べIgG, IgM

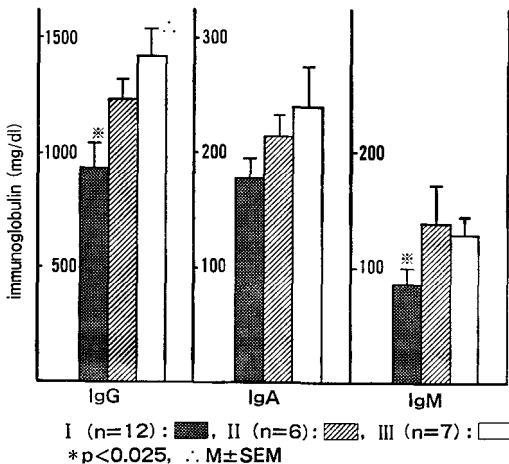


図7. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と血清免疫グロブリン

の有意(p<0.025)の低下がみられた。(図7)

5) 血清電解質の検討

血清ナトリウムとカリウムの値について検討した。ナトリウムについては、I群(n=11)、II群(n=5)、III群(n=5)のそれぞれの平均値は、142.8 mEq/L、142.0 mEq/L、141.2 mEq/L であり有意差はなかった。一方カリウムについては、I群で3.8 \pm 0.1 mEq/L (Mean \pm SEM)、II群4.0 \pm 0.2 mEq/L、III群4.2 \pm 0.2 mEq/L であり、ステロイド依存性症例で低下がみられた。(p<0.05) (図8)

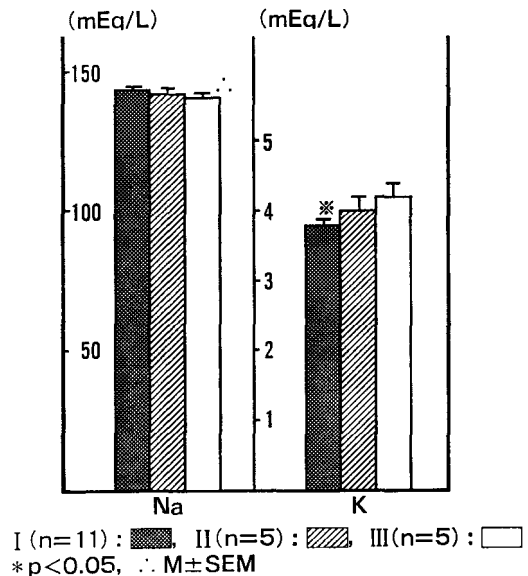


図8. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と血清電解質

考案

ステロイド療法による副作用については、既に多数の報告(TREADWELL, 1963, 森本, 1978)がみられるが、ステロイド剤を用いなければ日常生活が困難な重症難治性のステロイド依存性喘息における検討には、あまり接しないようである。(Malone DNS, et al 1970, 木村, 1976)今回著者らは、32名の気管支喘息患者について、過去5年間のステロイド剤の使用状況により、ステロイド依存性症例、時に使用する症例、全く使用していない症例にわけ検討を行なった。

ステロイド剤の副作用として副腎機能不全は重要な問題であり(光井, 1971)、今回は血中 cortisol をひとつの指標として検討を行なった。血中 cortisol の基礎値について、森本ら(1976)はステロイド剤の現在の使用状況により、対象とした気管支喘息患者を3群にわけて検討を行ない、ステロイド非使用群8.5 \pm 0.6 γ /dl

(Mean±SEM), プレドニゾロン換算 5 mg/日以下の群 $4.5 \pm 0.5 \gamma/\text{dl}$, 5 mg/日をこえる群 $2.5 \pm 0.4 \gamma/\text{dl}$ の結果を報告している。rapid ACTH test による検討も行ない、非使用群の副腎の反応性は全く正常であること、5 mg/日以下の群では軽度の低下があり、5 mg/日をこえる群では極度の低下があったと報告している。今回の著者らの成績でも、ステロイド非使用群と時に使用する群では血中 cortisol の基礎値はほぼ正常に保たれ、一方依存性症例では明らかな低下が認められ、副腎機能の低下がうかがわれた。

HARTER ら (1963) の提唱したステロイド剤の隔日投与法は、薬理効果の減弱という面からの批判もあるが、intermediate-acting のステロイド剤を用いれば、副腎機能の低下を防止しようとされている。ステロイド依存性症例における今回の検討でも、隔日投与例は連日投与群に比し、血中 cortisol の基礎値が正常に保たれるようであった。

ステロイド依存性喘息患者の血中 cortisol の日内変動を検討したが、終始低値が続き、しかもプレドニゾロンの投与によっても、血中 cortisol の上昇は少なかった。プレドニゾロン 10 mg 連用患者では、非使用例と比べ同じ血中濃度に達するのに 10 倍量のヒドロコルチゾンが必要といわれ、CONNEY ら (1965) は cortisol の代謝亢進によるものであるが、その原因は不明であると述べている。

今回呈示した症例は、初診までに 3 カ月間プレドニゾロンの投与をうけ、ひきつづき発作状況により、かなり大量のステロイド剤を使用され、しだいに血中 cortisol の基礎値の低下を認めたが、ステロイド剤投与開始後 6 カ月を経過しても、プレドニゾロン投与による血中 cortisol の上昇は良好であった。血中 cortisol の基礎値の低下はかなり早期に出現し、プレドニゾロンに対する反応の低下はそれより遅れて出現するものと思われる。

今回の検討では、末梢血リンパ球数の変化は明らかではなかったが、ステロイド依存性喘息では、血清免疫グロブリンの低下がみられ、IgG, IgM が低値を示した。このことは感染に対する防禦機構を弱め、重症化、難治化への一要因となると思われる。

またステロイド依存性喘息では、血清カリウムの低下がみられ、血清電解質への影響にも注意が必要であると思われる。

現在、BDI (becromethazone dipropionate inhalator) による局所吸入療法のように、ステロイド剤の副作用を減らす試みがなされ、この点はひきつづき薬剤の種類、投与方法の検討が必要である。さらにまた、運動浴を含めて物理療法などの、ステロイド剤からの離脱に

向けてのあらゆる試みが必要と思われる。

結 論

気管支喘息患者 32 例を対象に、ステロイド療法による影響を検討した。過去 5 年間にわたるステロイド剤の使用状況により、ステロイド依存性症例、時に使用する症例、非使用例に分け検討し、以下の結論を得た。

- 1) ステロイド依存性症例では、午前 8—9 時の血中 cortisol 値の低下を認めた。またプレドニゾロンの連日投与群で、隔日投与例に比しより強い低下傾向がみられた。
- 2) ステロイド依存性症例では、血中 cortisol の日内変動においても低値が続き、プレドニゾロン投与による血中 cortisol の上昇も少なかった。
- 3) ステロイド依存性症例では、血清免疫グロブリンの低下傾向がみられ、IgG, IgM の有意の低下が認められた。
- 4) ステロイド依存性症例では、血清カリウムの低下が観察された。

文 献

- CONNEY AH, JACCOBSON M, SCHNEIDMAN K et al (1965) Induction of liver microsomal cortisol 6 beta-hydroxynase by diphenylhydantoin or phenobarbital: an explanation for the increased excretion of 6-hydroxycortisol in humans treated with these drugs. *Life Sci*, **4**, 1091-1098.
- HARTER JG, REDDY WJ, THORN GW (1963) Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen. *New. Eng. J. Med.* **269**, 591-596.
- 木村郁郎, 谷崎勝朗, 齊藤勝剛, 高橋 清, 上田暢男, 佐藤周一, 合田吉徳 (1976) 重症難治性喘息における臨床的検討——減感作療法の限界について——臨床成人病, **6**, 129-135.
- MALONE DNS (1970) Hypothalamo-pituitary-adrenal function in asthmatic patients receiving long-term corticosteroid therapy. *Lancet*, **2**, 733-735.
- 光井庄太郎 (1971) 生前のステロイド療法と死因 アレルギー **20**, 632-633.
- 森本靖彦 (1976) 気管支喘息のステロイド療法, その 2 喘息患者における副腎機能とステロイドの副作用に関して——その実態と対策, 臨床科学, **12**, 447-456.
- 森本靖彦, 花崎信夫, 宮武明彦, 中尾院英, 野間啓造, 八倉隆保, 山村雄一, 有末一隆, 立花暉夫, 矢野三郎

(1978) 慢性疾患ステロイド治療時の副腎皮質機能抑制に及ぼすステロイド製剤の種類, 投与量, 投与方法の影響について, 日内会誌, **67**, 57-68.

TREADWELL BLJ, SAVAGE O, SEVER ED and COPEMAN WSC (1963) Pituitary adrenal function during corticosteroid therapy. *Lancet*, **1**, 355-358.

CLINICAL PROBLEMS OF LONG-TERM STEROID REGIMEN FOR BRONCHIAL ASTHMA, WITH REFERENCE TO STEROID-DEPENDENT CASES

Haruki KOMAGOE, Michiyasu SUDO, Chiharu OKADA, Yoshiro TANIZAKI and Hiroshi MORINAGA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Misasa Medical Branch

Hikaru KITANI, Yoshinori GODA, Shinya TADA, Kiyoshi TAKAHASHI and Ikuro KIMURA

The 2nd Department of Medicine, Okayama University Medical School

Abstract: Adverse side effects of steroid therapy were investigated in 32 asthmatic patients. Thirty-two patients were classified into three groups according to steroid therapy for the past five years; group 1 has been treated with continuous steroid therapy, group 2 with occasional steroid therapy and group 3 without steroid therapy.

The results were as follows.

1. Group 1 showed a low level of serum cortisol at 8-9 a. m. The serum concentration of cortisol in patients with daily steroid regimen was lower as compared to that in patients with alternate-day steroid therapy.

2. The daily profile of serum cortisol was low in the steroid dependent asthmatic patients, and little increase of serum cortisol level after the administration of prednisolone was shown in group 1.

3. Serum IgG and IgM levels were significantly low in steroid dependent asthmatic patients.

4. The level of serum potassium was low in group 1.