

Asanuma, N., Izumoto, S., Saitoh, Y., Yoshimine, T., Kasayama, S.: Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary adenoma. Eur. J. Endocrinol., 157: 265-270, 2007.

7) Yamamoto, H., Kouhara, H., Iida, K., Chihara, K., Kasayama, S.: A novel growth hormone receptor gene deletion mutation in a patient with primary growth hormone insensitivity syndrome (Laron syndrome). Growth Horm. IGF Res., in press.

8) Kasayama, S., Kitamura, T., Inaba, M., Otsuki, M., Asanuma, N., and Kouhara, H.: Painless thyroiditis occurring during postmenopausal period, following remission of Graves' disease. J. Endocrinol. Invest., in press.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 対象患者の臨床像

年齢/性	肥傷径	低下下垂体ホルモン	補充ホルモン	
21/M	NF	22	ACTH, GH, TSH, LH/FSH, AVP	F, T4, DDAVP
31/F	NF	30	なし	なし
50/F	NF	23	GH, TSH, LH/FSH, AVP	DDAVP
56/F	NF	38	ACTH, GH, TSH, LH/FSH	なし
56/F	NF	32	GH, LH/FSH	なし
57/F	NF	12	GH	なし
58/F	NF	25	GH, TSH, LH/FSH	なし
58/F	NF	29	GH, TSH, LH/FSH	T4
59/F	NF	26	ACTH, GH	なし
62/M	NF	25	GH, LH/FSH	なし
62/M	NF	24	GH	なし
62/F	NF	70	GH	なし
65/F	NF	13	ACTH, GH, TSH, LH/FSH	F, T4
71/M	NF	38	ACTH, GH, TSH	F
72/F	NF	32	LH/FSH	なし
74/M	NF	18	GH, LH/FSH	Tes
75/M	NF	28	ACTH, GH, TSH, LH/FSH	なし
76/F	NF	31	GH, TSH, LH/FSH, AVP	DDAVP
20/F	PRL	21	LH/FSH	なし
30/F	PRL	13	LH/FSH	なし
43/F	PRL	11	LH/FSH	なし
53/M	PRL	20	LH/FSH	なし
62/F	PRL	23	ACTH, GH, LH/FSH	なし

図1 インスリン低血糖試験時のエピネフリン分泌 (A) およびノルエピネフリン分泌 (B)

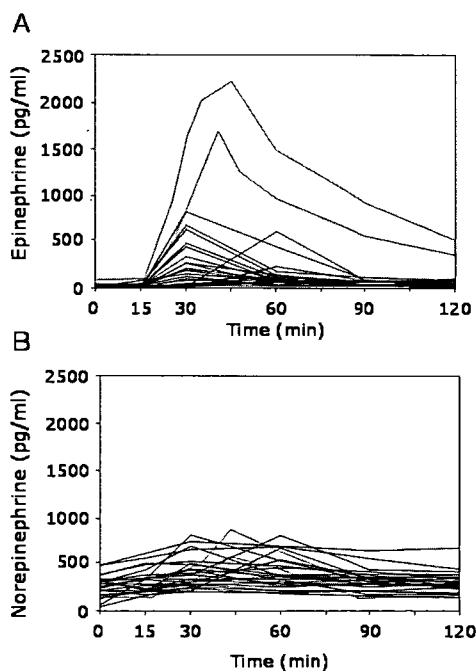


図2 インスリン低血糖試験時のエピネフリン頂値: 低下下垂体ホルモンとの関係

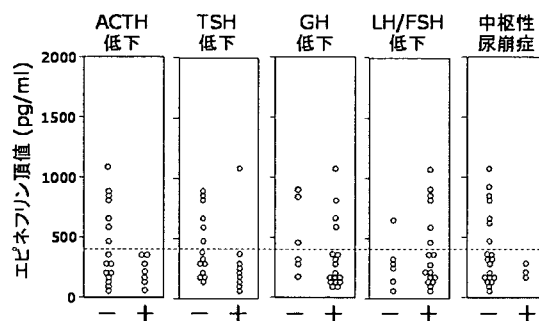
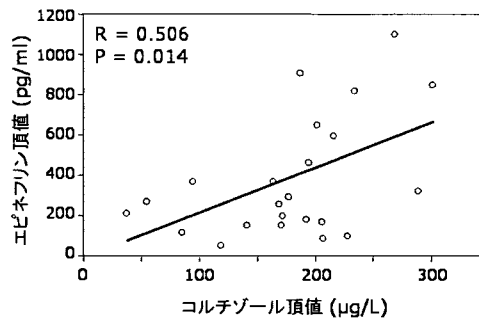


表2 エピネフリン分泌低下症 (重症型) の頻度: 低下下垂体ホルモンとの関係

エピネフリン頂値	<400pg/ml	≥400pg/ml	P
<b>続発性副腎皮質機能低下症</b>			
(-)	9 (39%)	7 (30%)	0.036
(+)	7 (30%)	0 (0%)	
<b>続発性甲状腺機能低下症</b>			
(-)	8 (35%)	6 (26%)	0.106
(+)	8 (35%)	1 (4%)	
<b>成長ホルモン分泌低下症</b>			
(-)	3 (13%)	3 (13%)	0.226
(+)	13 (57%)	4 (17%)	
<b>続発性性腺機能低下症</b>			
(-)	5 (22%)	1 (4%)	0.394
(+)	11 (48%)	6 (26%)	
<b>中枢性尿崩症</b>			
(-)	13 (57%)	7(30%)	0.219
(+)	3 (13%)	0 (0%)	

図3 インスリン低血糖試験時のコルチゾール頂値とエピネフリン頂値の関係



# ステロイド（糖質コルチコイド）補充療法の現状と問題点

柳瀬敏彦、高柳涼一

九州大学大学院医学研究院病態制御内科

大関武彦

浜松医科大学小児科

佐藤文三

日生病院内科

碓井 亞

広島大学泌尿器科

## 【研究要旨】

わが国の副腎皮質機能低下症患者に対する副腎ステロイド補充療法はヒドロコルチゾン 15-20mg の補充量が多く、原発性（副腎性）よりも続発性（間脳-下垂体性）で少なめに補充されている現状である。血中コルチゾールの kinetics から検討した理論的必要補充量はさらに低めに見積もられており、長期的な視点からは、患者個人の副腎予備能や QOL に応じた至適補充量の模索努力は重要と思われる。また自験例の検討範囲では選択的なコルチゾール分泌障害に伴うヒドロコルチゾンのみの補充療法による副作用発現頻度は、複合ホルモン欠損症の病態を呈する続発性副腎皮質機能不全症の場合に較べて明らかに少なく、続発性の場合には他のホルモン欠落 (GH や性腺ステロイド) に伴う副作用発現の可能性にも配慮することが重要である。

## A. 研究目的

日本ステロイド学会が 2006 年に施行した糖質コルチコイド補充療法に関するアンケート結果を報告すると同時に、糖質コルチコイドの補充を受けている当科外来フォロー中の原発性、あるいは続発性副腎皮質不全症患者 81 例において高血圧、耐糖能異常、高脂血症等の副作用発現の頻度を検討した。

## B. 研究方法

### (1) ステロイド補充療法のアンケート

日本ステロイドホルモン学会(理事長: 碓井 亞教授)は 2006 年にステロイド補充療法の実態把握のために会員にアンケート調査を行った。発送総数 215 通に対して総回答数 38 で、うち内科領域は 31 と少数のアンケート結果である。

## (2) 当科外来におけるステロイド補充療法の現状

当科外来においてヒドロコルチゾン補充を受けている続発性(間脳-下垂体性)、原発性副腎皮質機能不全症患者 81 例の糖代謝異常(HbA1C5.8%以上)、高コレステロール血症(220mg/dl 以上)、高中性脂肪血症(150mg/dl 以上)の側面から見た異常頻度を検討した。原発性の内訳は両側副腎摘出後 7 例、アジソン病 16 例であり、続発性の内訳はシーハン症候群 5 例を除いては間脳-下垂体腫瘍の治療(手術、放射線)後症例である。ACTH 単独欠損症 14 例のうち 4 例はクッシング病術後の医原性症例を含む。生活習慣病薬の内訳は高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤である。抗骨粗鬆薬に関しては、骨密度等の骨粗鬆症評価の有無にかかわらず、ビスフォスフォネート製剤やビタミンD製剤の予防的投与がなされている症例が多いことから、評価から外した。

### (倫理面への配慮)

診療にあたる医師向けアンケート調査の結果と当科における診療実態調査に基づく研究である。個人情報に触れる内容もなく倫理的問題はない。

## C. 研究結果

### (1) ステロイド補充療法のアンケート調査の結果

主な質問と結果を Q1-10 に示す。その要約結果は表 1 にまとめた。成人原発性副腎皮質機能不全症ではヒドロコルチゾン 20mg (朝 15, 夕 5) と 15mg (朝 10, 夕 5) の使用例が多く(前者:後者=3.5:1)で、比較的軽症のボーダーライン症例では 10-15mg の使用量との回答であった。一方、続発性副腎皮質機能不全症では、原発性同様、20mg (朝 15, 夕 5) の使用

するとの回答と若干、量を減らした 15mg

(朝 10, 夕 5) を使用するとの回答がほぼ 1:1 の割合であった。ストレス時やシックデイにおける患者へのコートリルの指示使用量は通常量の 2-3 倍との回答が多かった。

### (2) 当科におけるステロイド補充療法の現状

当科外来においてヒドロコルチゾン補充を受けている続発性(間脳-下垂体性)、原発性副腎皮質機能不全症患者 81 例の糖代謝異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症の側面から見た異常頻度を表 2 にまとめた。原発性副腎不全のアジソン病では多くの場合、コートリル 20mg の補充がなされているが、続発性の場合、15mg 補充が最多であった。原発性では続発性に比べて代謝異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症の頻度、また生活習慣病薬の服用頻度は、極めて少なかった。続発性のうち ACTH 単独欠損症では、特にこれらの合併症の頻度が少なかった。結論として ACTH-コルチゾール系の選択的な障害のためヒドロコルチゾンのみが補充されている場合の脂質、糖代謝異常の発現頻度はそれほど高くないが、間脳-下垂体系の障害により ACTH コルチゾール系に加えて成長ホルモン(GH)分泌不全や性腺機能低下症が併存し、後 2 者に対する適切な補充が行なわれていない場合には(二次性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充は例外なく行なわれている)、これらの発現頻度や生活習慣病薬の服用頻度も明らかに高かった。

## D. 考察

アンケート回答結果は、少数回答とは言え、この分野の専門家によるわが国の副腎ステロイド補充療法の実情をある程度、反映していると考えられる。補充療

法といえども、過剰投与による副作用や、過小投与による副腎クリーゼを防ぐためには、振幅の少ないより生理的なヒドロコルチゾンの日内変動を再現できることが望ましい。Mahらはヒドロコルチゾンの投与による血中コルチゾールのkineticsを検討しており、体格を考慮せず、一律に10mgのヒドロコルチゾンを投与した場合には、血中コルチゾールレベルの推移は個人差が大きく、個人によっては生理的レベルを大きく逸脱して上昇することを報告している<sup>3)</sup>。興味深いことに食前に比べて、食後投与の方が、血中コルチゾール濃度の振幅はより小さく、安定した血中濃度が得られやすい<sup>3)</sup>。一方、kgあたりの体重換算で投与した場合の個人変動は小さく、概ね生理的レベルで推移することを報告している<sup>3)</sup>。このkineticsを基に彼等は生理的血中コルチゾールの変動推移を実現するために、体重あたりの投与量設定（一つの例として0.12mg/kg）や3回投与法を推奨している<sup>3)</sup>。具体的には日本人の通常体格である55-75kgであれば、ヒドロコルチゾン15mg（朝7.5，昼5.0，夕2.5）が推奨されている。日本人の通常体格からすると、現在、標準的に行われている20mg/日のヒドロコルチゾン投与量は幾分、過剰投与気味と思われるが、10mgの剤型しかないわが国では、上記例のような2.5mg投与を含めたきめの細かな補充療法を行なうのは、困難な状況である。補充療法は一生の治療であり、将来的には、患者の長期的予後の視点にたったわが国独自の臨床エビデンスの蓄積と剤型の見直しが望まれる。

一方、副作用の観点から当科外来フォロー中の原発性、あるいは続発性副腎皮質不全症患者の高血圧、耐糖能異常、高脂血症等の副作用発現の頻度を検討した。当科外来においても15-20mg/日の補充

量が多く、続発性ではより少なめの補充量である点は、先のアンケート結果と同様である。糖質コルチコイドのみを服用しているアジソン病、ACTH単独欠損症では、いずれの項目の頻度も17%以下と比較的、低頻度であり、生活習慣病薬の服用頻度もほとんど認めなかった。一方、ACTHを含む下垂体複合ホルモン欠損症の患者群では、20-43%と高率であり、また何らかの生活習慣病薬を服用している患者の割合も57%以上と高率であった。昨年度、当科における原発性、続発性副腎皮質機能不全症患者におけるメタボリック症候群(MS)様頻度は、続発性副腎皮質機能不全の方が、高いことを報告したが、その観察と同様であった。続発性副腎皮質機能不全症では複合ホルモン欠損症としてのGHや性ステロイドの低下の影響の大きさを改めてうかがわせた。

## E. 結論

現状認識として、わが国では原発性副腎皮質機能不全症では、コートリル20mgの補充、二次性副腎皮質機能不全症では、15-20mgの補充量が多い。理論値よりもやや若干多目の補充量になっていると思われるが、副腎クリーゼ予防の観点に比重が置かれた補充療法の現状と認識できる。理想的には体重換算の補充と日内リズムに応じた補充が推奨されるが、剤型に多様性のない我が国の現状では、きめ細かい投薬は困難な状況にある。一方、補充療法の副作用としての高脂血症、耐糖能異常、MSの合併の観点からは、ACTH-コルチゾール系の選択的障害によるACTH単独欠損症やアジソン病患者におけるコートリル補充の副作用発現頻度はGHや性腺ステロイドの分泌障害を伴う続発性副腎皮質機能不全症に較べて明らかに低頻度であり、その解釈にあたっては、複合ホルモン分泌不全や性腺機能低下症の影響を

考慮し、他の障害ホルモンの補充療法も積極的に考慮することも重要である。

#### 関連論文

(1) Agha A et al. : Conventional glucocorticoid replacement overreplaces adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency. *Clin Endocrinol* 60: 688-693, 2004

(2) Lovas K et al. : Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 56: 581-588, 2002

(3) Mah PM et al. : Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 61: 367-375, 2004

(4) Baatvedt GD et al. : Bone mineral density in patients with Addison's disease. *Osteoporosis Int* 10: 435-440, 1999

(5) Chikada N et al. : An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocrine J* 51: 355-360, 2004

(6) 柳瀬敏彦 : ホルモン補償からアンチエイジングは可能か? *Life Style Medicine* 1: 125-132, 2007

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K, Hayes TB, Takayanagi R, Nawata H. : Atrazine-induced aromatase

expression is SF-1 dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environ Health Perspect.* 115:720-7, 2007

(2) Miyamoto J, Matsumoto T, Shiina H, Inoue K, Takada I, Ito S, Itoh J, Minematsu T, Sato T, Yanase T, Nawata H, Osamura YR, Kato S. : The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol Cell Biol.* 27:4807-14, 2007

(3) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R, Nawata H. : Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun.* 20:355:1012-8, 2007

(4) Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC. : Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 194:505-11, 2007

(5) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H. : Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem.* ;282:7329-38, 2007

(6) Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, Yasuda K, Ishizuka T, Ueshiba H, Miyachi Y, Iwasaki T, Nakajima A, Nawata H. : Changes in serum sex hormone profiles after short-term low-dose

administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young and elderly persons. *Endocr J.* 54:153-62, 2007

(7) Goto Y, Nomura M, Tanaka K, Kondo A, Morinaga H, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R, Li E.; Genetic interactions between activin type IIB receptor and Smad2 genes in asymmetrical patterning of the thoracic organs and the development of pancreas islets. *Dev Dyn.* 236:2865-74, 2007

(8) Tanaka T, Gondo S, Okabe T, Ohe K, Shirohzu H, Morinaga H, Nomura M, Tani K, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T.; Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells. *J Mol Endocrinol.* 39:343-50, 2007

## 2. 学会発表

(1) IGF1/Insulin signalong activates androgen signaling through direct interactions of FOXO1 with androgen receptor. Yanase T, Fan W, Takayanagi R, Nawata H 第4回核内レセプター国際会議 (大阪) 2007年2月1日-2日

(2) シンポジウム7「再生医療のトピックス」骨髄及び脂肪由来間葉系幹細胞からのステロイド産生細胞の創生」柳瀬敏彦、権藤重喜、田中智子、白水久男、岡部泰二郎、高柳涼一、名和田新 第80回日本内分泌学会学術総会(東京) 2007年6月14-16日

(3) クリニカルアワー8 「診断、治療に難渋したクッシング病、プレクリニカルクッシング症候群」副腎性プレクリニカルクッシング症候群 (PCS) の診断基準改定上の問題点 柳瀬敏彦、大江賢治、高柳涼一 第80回日本内分泌学会学術総会 (東京) 2007年6月14-16日

(4) シンポジウム10「核内レセプターと糖脂質代謝代謝の最前線」アンドロゲン-アンドロゲン受容体作用系とメタボリックシンドローム 柳瀬敏彦、権藤重喜、田中智子、白水久男、岡部泰二郎、高柳涼一、名和田新 第80回日本内分泌学会学術総会 (東京) 2007年6月14-16日

(5) 「長期的エストロゲン欠乏が糖、脂質代謝、肝機能に及ぼす影響-自験ターナー症候群10例及び先天性副腎低形成1例の臨床像のまとめ」柳瀬敏彦、岡部泰二郎、大江賢治、野村政壽、高柳涼一第80回日本内分泌学会学術総会 (東京) 2007年6月14-16日

(6) 「末端肥大症、副腎皮質腫瘍及び直腸カルチノイドを合併し、低レニン性高血圧症を呈したMEN I垂型の1例」園田浩一朗、大江賢治、権藤重喜、渡辺哲博、坂本竜一、野村政壽、岡部泰二郎、柳瀬敏彦、高柳涼一

第15回日本ステロイドホルモン学会(仙台) 2007年11月24日

(7) 「健常中高年男性への25mgDHEA, 6か月投与試験」柳瀬敏彦、高柳涼一、名和田新一 第15回日本ステロイドホルモン学会(仙台) 2007年11月24日

(8) 「マウスAd4BP/SF-1遺伝子第1イントロンに存在するCpGアイランドのDNAメチル化状態の解析」白水久男、岡部泰二郎、権藤重喜、松原恵理、森永秀孝、野村政壽、柳瀬敏彦、高柳涼一

第15回日本ステロイドホルモン学会(仙台) 2007年11月24日

(9) 「エネルギー過剰状態でのCRH受容体の役割」松原恵理、野村政壽、柳瀬敏彦、高柳涼一 第15回日本ステロイドホルモン学会(仙台) 2007年11月24日

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- |           |      |
|-----------|------|
| 1. 特許取得   | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |

3. その他 特になし



**Q1** 先生は大多数の定型的な原発性副腎皮質機能不全症の患者様には、一般的日総量としてどのコートリル量をお使いですか？

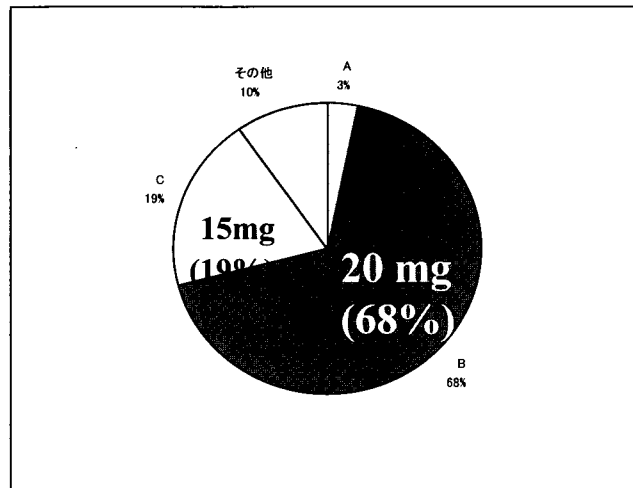
- A 25-30 mg 1名                      B 20 mg 21名                      C 15 mg 6名  
 D 10 mg 0名                              E 5 mg 0名                              F 体重換算 0名  
 G 体表面積換算 0名    H 0 mg 0名

その他の回答

BとCとF；体格により異なる 1名

コートン（25mg）3/4～1Tab/day 1名

回答無し 1名



**Q2** 比較的軽症やボーダーラインケースの原発性副腎皮質機能不全症患者様に対するコートリルの補充療法では以下のどの量をお使いですか？

- A 25-30 mg 0名    B 20 mg 1名    C 15 mg 7名  
 D 10 mg 15名    E 5 mg 3名    F 体重換算 0名  
 G 体表面積換算 1名（ストレス時のみ補充）    H 0 mg 0名

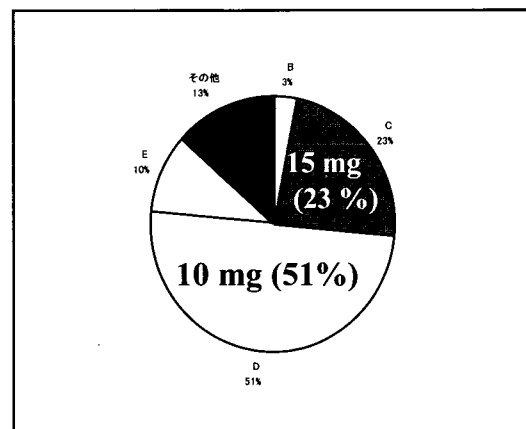
その他

CとD 1名

DとE；残存機能の程度による。 1名

症例によるため決まった量ではない。 1名

コートンの場合によりけり 1名



Q3. コートリル補充療法の投与回数についてはどの方法を選択？

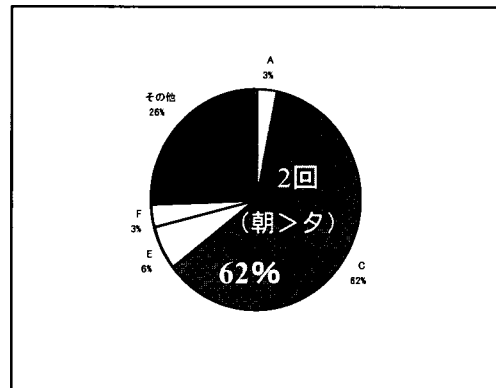
- |                            |     |
|----------------------------|-----|
| A. 3回投与（朝、昼、夕食後）、投与量 朝>昼>夕 | 1名  |
| B. 3回投与（朝、昼、夕食後）、投与量 朝=昼=夕 | 0名  |
| C. 2回投与（朝、夕食後）、投与量 朝>夕     | 20名 |
| D. 2回投与（朝、夕食後）、投与量 朝=夕     | 0名  |
| E. 1回投与（朝食後）               | 2名  |

・ただし投与時間は午前7時

- F. 症例に応じて、投与方法を変えており、決まったやり方がない。 1名

その他

- |                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| C ; 中枢性、D ; 副腎原発                     | 1名 |
| CとF                                  | 1名 |
| CとE                                  | 1名 |
| BとC                                  | 1名 |
| CとD                                  | 2名 |
| CとEとF                                | 1名 |
| Cをコートンで                              | 1名 |
| (コートンを2回投与（朝、夕食後）<br>1/2 T/朝、1/4T/夕) |    |



Q4 Q2、3の質問に関連して投与方法に独自のお考えが  
おありでしたら、お書きください。

- ・ 日内リズムに応じた血中レベルを保つ
- ・ 副腎原発と続発ではACTHのControlの問題があり異なる
- ・ 正常のコルチゾールの日内リズムにあわせて投与する方が良いと考え、朝食後より朝の一定時間（午前7時）に投与。倦怠感が強い例などでは午後3時頃にも投与する2回投与方法を選ぶ。
- ・ 慣例で朝により多く投与することが多いが、必ずしもその必要はないと考える。

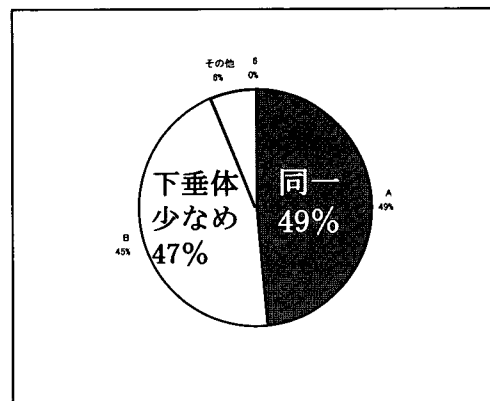
Q5 視床下部-下垂体性（続発性）副腎皮質機能不全症では、原発性に較べて、補充量が少なくてよいという意見があります。先生は続発性副腎機能低下と原発性副腎機能低下症でコートリル補充量に差異をつけられますか？

- A 両者とも補充量に関しては同一の考え方 15名
- B 視床下部-下垂体性の方が、どちらかといえば少なめに補充 14名
  - ・ストレス時はかなり増量する。
- C 副腎性の方が、どちらかといえば少なめに補充する。

その他

人によって違い、活動量が問題となるので注意。  
 続発性と原発性の差は無い。症状をよく聞いて  
 体重、食欲、だるさを参考に症例毎に変える。  
 1名

回答無し 1名

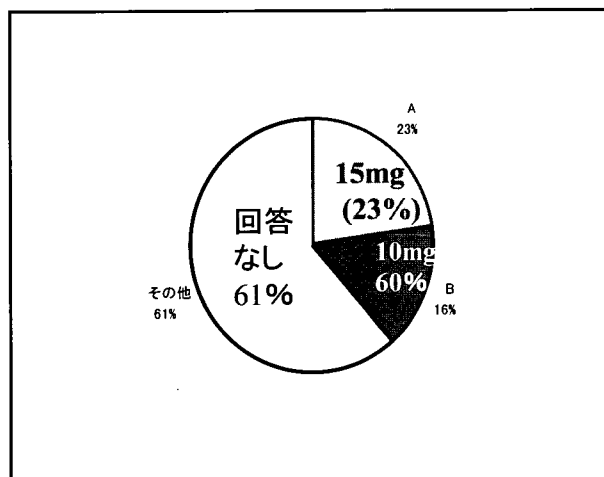


Q6 差異をつけられる場合、続発性ではどのくらいの補充量でしょうか？  
 副腎性での補充量を20mgとした場合に以下のいずれですか？

- A 15 mg 7名
- B 10 mg 5名
- C 5 mg 0名
- D 0 mg 0名

その他

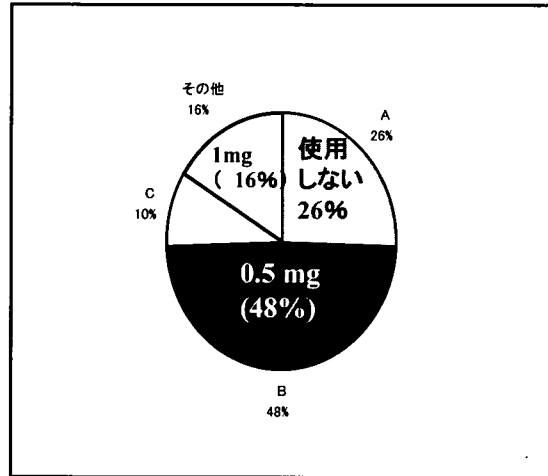
AとB 1名  
 決まった量はない。1名  
 回答無し 17名



Q7 アジソン病の場合には、ACTH高値による色素沈着を抑制する目的でコートリルの代わりにデカドロンを使用される場合があるかと思いますが、デカドロンの投与量はどの程度でしょうか？

- A. 使用しない 8名                      B. 0.5 mg (1T) 15名  
 C. 1mg (2T) 3名                      D. 1.5 mg (3T) 0名

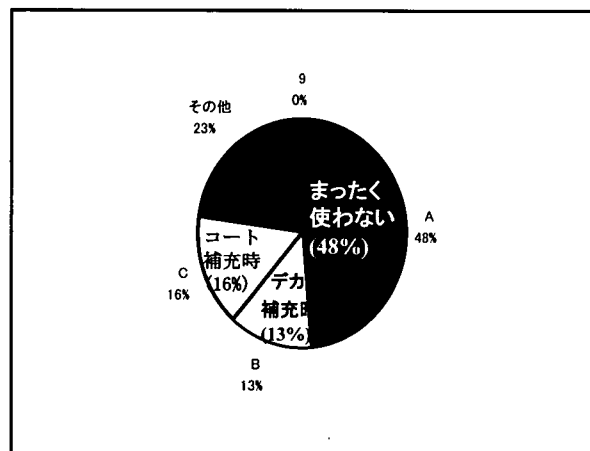
その他  
 AとB 0.25mg 1名  
 更には0.4とか0.2mgとか少量用いる 1名  
 朝コートリル、夜デカドロン  
 ACTHを見ながら0.3~0.4mg 1名  
  
 0.5 mg (1T or 0.5T) 1名  
  
 回答無し 1名



Q8 食塩摂取量の多い日本人では、副腎皮質機能不全症における鉱質コルチコイドの使用は不要との考え方がありますが、合成ミネラルコルチコイドのフロリネフはお使いですか？

- A 全く使わない。 15名 (先天性副腎過形成においては使用する)  
 B デカドロン補充時には必ず使う。 4名 (昼に使う、ほぼ使用)  
 C コートリル使用時にもしばしば補助的に使う。 5名

その他  
 AとC 1名  
 電解質特に低Na異常があればデカでもコートリルでも併用 1名  
 デカドロン補充時にたまに使う 1名  
 コートリル使用時にもごくまれに使用する 1名  
 副腎原発では使うこともある 1名  
 コートン使用時にもしばしば補助的に使う 1名  
 電解質異常が改善されない時は併用する 1名



Q9 フロリネフを補充する際、どれくらいの量をお使いでしょうか？

- A. 0.1mg/分3/日 0名
- B. 0.1mg/分2/日 7名
- C. 0.05mg/分3/日 0名
- D. 0.05mg/分2/日 8名

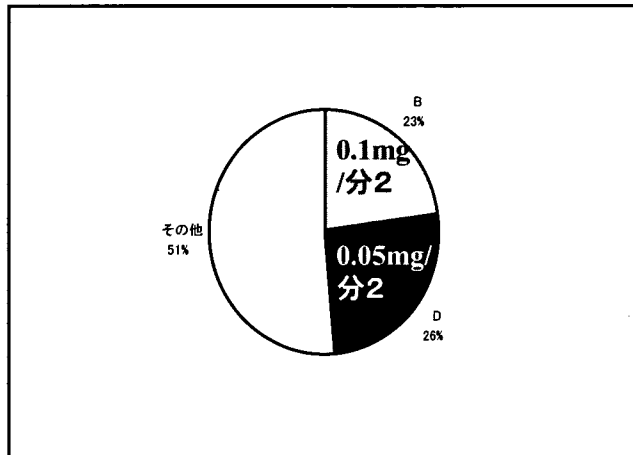
その他

BとD 1名

0.05mg/分1/日 2名

症例により異なる 1名

回答無し 12名



Q10 ストレス時やシックデイの対応として、そのような日には通常量の何倍のステロイド服用を指示されていますか？

- A. 5倍 2名
- B. 4倍 1名
- C. 3倍 9名
- D. 2倍 14名

(内；通常のシックデイ時にはコートリル1日40mg/日の内服を指導している 1名)

- E. 1.5倍 1名

その他

BとD 1名

CとD 2名

ストレスの強さを考慮し、フルストレス時は

AとB、軽-中糖度はCとD

と2段階に分けて考える。1名

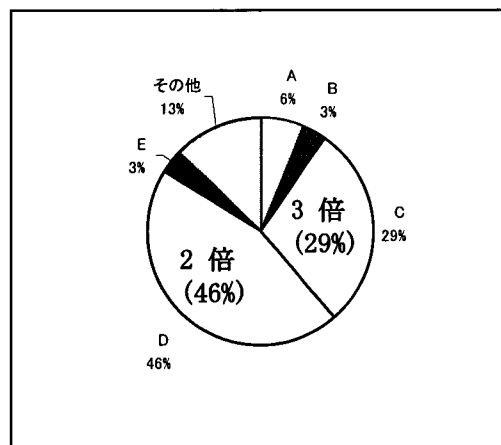


表1 総括

---

<b>原発性副腎皮質機能不全症</b>			
コートリル	20mg (朝 15, タ 5)		3.5
	15mg (朝 10, タ 5)	1	
ボーダーラインケース	10-15mg		
<b>続発性副腎皮質機能不全症</b>			
コートリル	20mg (朝 15, タ 5)		1
	15mg (朝 10, タ 5)	1	
アジソン病におけるデカドロンの使用、非使用 2:1			
フロリネフの使用、非使用 1:2			
ストレス時やシックデイ 通常の 2 倍の使用			

---

表2 ヒドロコルチゾン補充下の自験副腎皮質機能低下症(81例)における代謝異常の発現頻度

		高コレステ ロール血症	高中性 脂肪血症	耐糖能異常 (HbA1C 5.8%以上)	生活習慣病 薬使用
原発性 (副腎性)	23	3 (13%)	4 (17%)	1 (4%)	4 (17%)
続発性 (間脳-下垂体性)					
ACTH 単独欠損	14	1 (7%)	2 (14%)	2 (14%)	0 (0%)
汎下垂体 機能低下症	44	19 (43%)	17 (39%)	9 (20%)	25 (57%)
総数	81	23 (28.3%)	23 (28.3%)	12 (15%)	29 (36%)

原発性の内訳：両側副腎摘出後7例、アジソン病16例

続発性の内訳；シーハン症候群5例を除いては間脳-下垂体腫瘍の治療（手術、放射線）後症例

ACTH単独欠損症14例のうち、4例はクッシング病術後の医原性症例

生活習慣病薬の内訳；高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤。抗骨粗鬆薬は除外。

# プレセプターレベルにおけるステロイド抵抗性発症機序の 解明～急性リンパ性白血病における 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 の解析に関する研究

大関武彦、中川祐一、齋 秀二、藤澤泰子、坂口公祥、岡田周一  
浜松医科大学小児科

## 【研究要旨】

ステロイド抵抗性はグルココルチコイド療法における重要な問題であるがその機序については不明な点が多い。今回プレセプターレベルにおける調節機序の異常がステロイド抵抗性の発症と関連があると考え、11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type1(11HSD1)の解析をおこない、急性リンパ性白血病のリンパ芽球において 11HSD1 の遺伝子発現を認めた。その遺伝子発現はグルココルチコイド感受性ではデキサメサゾンにより増加するが抵抗性では抑制されることを見出した。ステロイド抵抗性の発症にプレセプターレベルにて作用する 11HSD1 が関連していることが示唆された。

## A. 研究目的

グルココルチコイドホルモンは生体にとって必須のホルモンであり、糖代謝をはじめとする様々な生理作用をもつことは周知のことである。また治療薬としてもネフローゼ症候群、喘息、膠原病等と幅広い分野で使用されている。グルココルチコイドホルモン療法においてステロイド抵抗性は重要な問題であるがその発症機序については不明な点が多い。特にプレセプターレベルにおける病態についての解析はおこなわれていなかった。今回ステロイド抵抗性発症の機序としてプレセプターレベルの異常を考え、解

析をおこなった。

## B. 研究方法

グルココルチコイド抵抗性の発症機序の標的としてグルココルチコイド代謝のキーエンザイムである 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11HSD1)とグルココルチコイド受容体を取りあげ解析を進めた。

また今回は急性リンパ性白血病 (ALL) のリンパ芽球細胞を用いた解析をおこなった。まずインフォームドコンセントにより了解を得られた1-15歳のALLのリンパ芽球細胞を薬剤感受性試験により



グルココルチコイド抵抗性群と感受性群に分類した。デキサメサゾン(dex) 10-6Mを添加し24時間後にRNAを抽出し11HSD1 および GR $\alpha$  遺伝子発現をリアルタイムPCR法にて解析した。

(倫理面への配慮)

浜松医科大学倫理規定にもとづいて研究を進めた。

### C. 研究結果

リンパ芽球では11HSD1 遺伝子の発現を認め dex 投与により発現は増加した(図1)。dexの刺激のない状態ではグルココルチコイド感受性リンパ芽球もグルココルチコイド抵抗性リンパ芽球も11HSD1 遺伝子の発現に関しては差を認めなかったが(図2)、dex投与後にはグルココルチコイド感受性リンパ芽球では11HSD1 遺伝子の発現は増加しており、反対にグルココルチコイド抵抗性リンパ芽球では著しい低下を認めた(図3)。GR $\alpha$  遺伝子の発現はグルココルチコイド感受性群とグルココルチコイド抵抗性群ともに発現を認め(図4)、さらにdex投与により両群に増加を認めたが抵抗性群のほうが増加率は少ない傾向にあった(図5)。

### D. 考察

11HSD1 は末梢組織においてグルココルチコイド活性を増加させることが主な作用である。グルココルチコイドが作用する肝臓、脂肪等の様々な組織に存在しており、最近樹状細胞やマクロファージにも11HSD1 が存在していることが報告された(1, 2)。

今回の検討により11HSD1 は白血病のリンパ芽球にも存在していることが確認された。またリンパ性白血病におけるグルココルチコイド抵抗性の発症に11HSD1の調節の異常が関与していることも示唆された。

今回の結果のなかで興味深い点はデキサメサゾンの作用がない状態ではグルココルチコイド感受性群も抵抗性群も11HSD1の遺伝子発現量に変化を認めず、デキサメサゾンの投与により感受性群は11HSD1の増加を示し、抵抗性群は低下を示したことである。すなわち末梢組織において活性型のグルココルチコイドホルモンを増加させるように作用する11HSD1の発現がグルココルチコイドホルモンにより抑制をうけることがグルココルチコイド抵抗性の発症病因となっているものと思われた。

またGR $\alpha$  遺伝子の発現はデキサメサゾン投与により感受性群、抵抗性群ともに増加を認めたが抵抗性群ではデキサメサゾンに対する遺伝子発現が感受性群比べ低下傾向を示した。このことはプレレセプター・レセプター間の相互作用がステロイド抵抗性の発症に関与することを示すものと考えられた。

これまでグルココルチコイド抵抗性の発症に関しては主にレセプターレベル以降の解析がおこなわれていたが、抵抗性の発症機序の極一部を説明できるのみであった。我々の研究結果は抵抗性の発症病因としてプレレセプターレベルの関与を明らかにするものであり、今後効果的なグルココルチコイド療法確立へ応用できるものと思われた。

## E. 結論

11HSD1 の活性低下がグルココルチコイド抵抗性発症機序の一因となる。

(文献)

1) Takako Ishii, Hiroaki Masuzaki, Tomohiro Tanaka, Naoki Arai, Shintaro Yasue, Nozomi Kobayashi, Tsutomu Tomita, Michio Noguchi, Junji Fujikura, Ken Ebihara, Kiminori Hosoda and Kazuwa Nakao: Augmentation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in LPS-activated J774.1 macrophages—role of 11beta-HSD1 in pro-inflammatory properties in macrophages.

FEBS Lett 581(3):349–54, 2007

2) Lisa Freeman, Martin Hewison, Susan V. Hughes, Katie N. Evans, Deborah Hardie, Terry K. Means, and Ronjon Chakraverty Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 permits regulation of glucocorticoid bioavailability by human dendritic cells.

Blood. 106(6):2042–9, 2005

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li RS, Liu YJ, Ohzeki T.; Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase

type 1 expression.

Life Sci. 81(9):724–31. 2007

2. Ren-Shan Li, Yuichi Nakagawa, Yan-Jun Liu, Yasuko Fujisawa, Toshiki Nakanishi, Karen E Chapman, Jonathan R Seckl, Takehiko Ohzeki. : Growth hormone inhibits 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene promoter activity via IGF-1 in HepG2 cells.

Horm Metab Res (in press)

3. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Ren-Shan Li, Val Lyons Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki: Glucocorticoid regulation of 11  $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1. Horm Res 68 (suppl1): 29, 2007

4. Eiichiro Satake, Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Hirokazu Saegusa, Toshiki Nakanishi, Shuji Sai, Shinichiro Sano, Akira Kubota, Takehiko Ohzeki: Analysis of the change in the amount of visceral and subcutaneous fat from childhood to young adulthood by the CT image analysis software.

Horm Res 68 (suppl1): 126, 2007

5. Shinichiro Sano, Yuichi Nakagawa, Masami Shirai, Takehiko Ohzeki. Risk of hyponatremia by hypotonic fluid administration in children with gastroenteritis.

Horm Res 68 (suppl1): 239, 2007

### 2. 学会発表

1. 齋秀二、中川祐一、JR Seckl、KE Chapman、大関武彦：グルココルチコ

イドによる 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 プロモーターの転写調節 第80回日本内分泌学会学術総会、2007年6月15日、東京

2. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Ren-Shan Li, Val Lyons Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki : Glucocorticoid regulation of 11  $\beta$  -hydroxysteroid dehydrogenase 1. The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology.2007.6.28. Helsinki

3. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Kimiyoshi Sakaguchi, Shuichi Okada, Teruaki Hongo, Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki : The different expression of 11  $\beta$  -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in glucocorticoid sensitive and resistant leukemia.

The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. 2007.6.29. Helsinki

4. Eiichiro Satake, Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Hirokazu Saegusa, Toshiki Nakanishi, Shuji Sai, Shinichiro Sano, Akira Kubota, Takehiko Ohzeki : Analysis of the change in the amount of visceral and subcutaneous fat from childhood to young adulthood by the CT image analysis software.

The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. 2007.6.29. Helsinki

5. Shinichiro Sano, Yuichi

Nakagawa, Masami Shirai, Takehiko Ohzeki : Risk of hyponatremia by hypotonic fluid administration in children with gastroenteritis.

The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology.2007.6.29. Helsinki

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

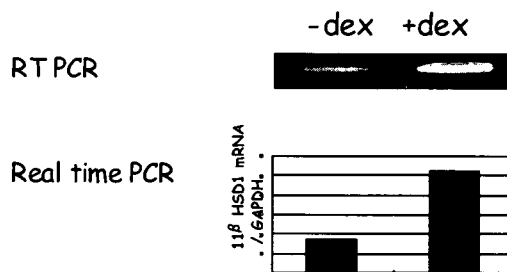


図1:リンパ性白血病細胞における 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1の遺伝子発現  
 -dex: デキサメサゾン非投与 +dex: デキサメサゾン(10<sup>-6</sup> M投与)

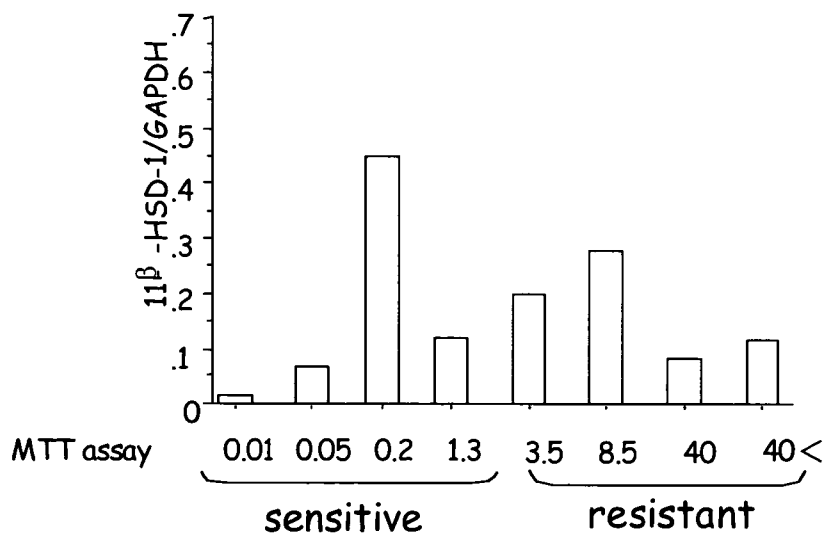


図2:リンパ性白血病細胞における 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1の遺伝子発現  
 sensitive: グルコルチコイド感受性群 resistant: グルコルチコイド抵抗性群