

Title	糖質ステロイドの副作用予防に関する実験的研究
Author(s)	刀禰, 健治
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28414
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 4 】

氏名・(本籍)	刀 禰 健 治 と ね けん じ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 246 号
学位授与の日付	昭和 36 年 12 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	糖質ステロイドの副作用予防に関する実験的研究
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 堂野前維摩郷 教授 岡野 錦弥 教授 足高 善雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔研究目的〕

糖質ステロイドの投与に際して生ずる副作用は、二つに大別しうる。その一つは下垂体副腎抑制に由来する続発性副腎皮質不全であり、他の一つは諸種代謝作用に随伴する障害である。

本研究の目的は、これら副作用予防に関する実験的研究を行うことにより、臨床実際面における副作用予防の理論的基盤を得ることにある。

〔研究方法〕

副腎不全の予防実験に関しては、Wistar-King 系雌性ラットを使用し、次のごとき 4 群、即ち、1) Cortisone 2.5mg/日単独投与群 (Cortisone 群)、2) Cortisone 2.5mg/日、19-Norandrostanolone phenylpropionate (以下 19-NAPP と略す) 1mg/日併用投与群 (19-NAPP 併用群)、3) Cortisone 2.5mg/日、2-Hydroxymethylene-17 α -methyl-dihydrotestosterone (以下HMDと略す) 1mg/日併用投与群 (HMD 併用群) 4) Cortisone 2.5 mg/日、ACTH 1U/日併用投与群 (ACTH 併用群) の各群に、正常対照群を附し、9日間薬剤投与後、各群をさらに 4 Subgroup (6匹) に分かち、1, 3, 5, 7, 日後に屠殺し、副腎の重量測定、組織学的検査を行い、さらにその ACTH に対する反応性を、Saffran & Schalley の方法を用いて in vitro でのCorticosterone 産生能により検した。

また下垂体のACTH量についても、Birminghamらの方法により抽出したACTHをSaffran & Schalleyの方法で測定し、下垂体副腎機能の総合的検討を試みた。

次に代謝面での障害の予防に関しては、Cortisone の有する肝グリコーゲン蓄積作用、電解質作用について、さらにまた临床上重要と思われるその抗肉芽作用についても、それぞれ1群 5~6 匹のラットを使用し、上記 Anabolic Steroid の併用の影響を観察した。

〔研究成績〕

1) 副腎重量

投与中止1日後では、Cortisone 群は対照群に比し有意の減少を示し、その後回復の傾向が認められ、7日後正常に復した。HMD併用群もこれと同様の経過を示した。しかるに、19-NAPP併用群では、1日後に有意の減少を示し、その後も回復の傾向なく、7日後もなお対照群に比し減少が認められた。一方 ACTH 併用群では、かかる減少は認められなかった。

2) 副腎皮質の ACTH に対する反応性

各群動物の摘出副腎を38°C 1時間 preincubateした後、Mediumを新らしく交換ししかる後、ACTH添加により38°C 2時間の中に medium 内に遊離してくる Corticosterone と、ACTH 非添加の場合のそれを測定して、両値より次のごとく ACTH effect を算出し、これをもって副腎皮質の ACTH に対する反応性の示標とした。

$$\text{ACTH effect} = \frac{H-C}{C} \times 100(\%)$$

H : ACTH 添加後一定重量の副腎が産生する Corticosterone 量

C : ACTH 非添加の場合の同上。

その結果、投与中止1日後においては、Cortisone群は対照群に比し反応性の著明な低下を示したが、各併用群ではこの低下は認められなかった。その後の経過は、Cortisone 群では対照群に比し3日後もなお低下するが、5日後にはかえって亢進し、7日後にはほぼ正常の反応性に復する rebound が認められた。19-NAPP および HMD 併用群ではこれに対し、その変動が少く7日後にはやや亢進を示した。ACTH 併用群では、3日後以後対照群に比し低下を示し、5日後においては、Cortisone 群の投与中止1日後とほぼ同値を示した。

3) 副腎皮質の組織学的所見

H-E 染色、Sudan 染色により検討した。投与中止後1日における所見は、Cortisone 群では、束状層は萎縮し、移行層が現われ、束状層の Sudan 顆粒は粗大となり、移行層部の Sudan 顆粒の脱出が著明となるのに対し、ACTH 併用群では、束状層は拡大し、全層にわたり微細な Sudan 顆粒が認められ、むしろ機能亢進像を示した。19-NAPP または HMD 併用群では、束状層萎縮の程度は Cortisone 群に比し軽度であり、移行層も不明瞭であって、その部における Sudan 染色による脂肪顆粒の脱出も認められなかった。

その後の経過は Cortisone 単独投与群では5日後迄、上述とほぼ同様の所見を示し、7日後に正常像をまた ACTH 併用群では、3日後より正常像を示した。HMD 併用群では5日後には上述所見よりさらに改善を認め、7日後にはむしろ機能亢進像を示した。これに対し 19-NAPP 併用群では、7日後もなお軽度の萎縮所見が認められた。

4) 下垂体 ACTH 量

各群の下垂体 ACTH 量を測定した結果、Cortisone 群は、投与中止1日後においては対照群に比し著減を示したが、5日後に回復し、7日後は著増を示した。これに対し上記の三併用群は、何れも Cortisone 投与中止後1日の低下を防止するばかりでなく、対照群に比しても増加を示し、とくに 19-NAPP 併用群にはこれが著明であった。その後は、何れも下降を示しながら、7日後には 19-NAPP 併用群は正常値に、また HMD、ACTH 各併用群は何れも正常値以下に減少した。

5) Cortisone の抗肉芽作用におよぼす Anabolic Steroid の影響

Cotten-pellet 法により、Cortisone の示す抗肉芽作用におよぼす、HMD, 19-NAPP 併用の影響を検した結果、これら Anabolic Steroid は全く無影響であることを認めた。

6) Cortisone の電解質作用におよぼす HMD の影響

副腎摘出ラットを用い、Cortisone の電解質作用におよぼす HMD 併用の影響を検した結果、その K 排泄作用には無影響であったが、Na 蓄積作用に対し有意の差をもって拮抗を示した。

7) Cortisone の肝グリコーゲン蓄積作用におよぼす 19-NAPP の影響

ラット肝グリコーゲンを Carroll らの方法により測定した。諸家の報告にもあるごとく、肝グリコーゲン量には個体差がかなりあるが、Cortisone 投与によって、正常動物肝に比し著明に増量し、19-NAPP を併用すると、この増加は相当に抑制される傾向を認めた。

〔総括〕

1) 副腎重量の減少および組織学的萎縮の防止には ACTH 併用が有効であった。19-NAPP, HMD の併用は、重量に関しては無効であったが、組織学的所見ではある程度萎縮を防止した。

2) 副腎の *in vitro* における ACTH に対する反応性は、投与中止 1 日後においては、19-NAPP, HMD, ACTH 併用のいずれも、Cortisone による低下を防止しえた。また Cortisone 投与中止後に認められた rebound は、19-NAPP および HMD 併用では認められなかった。併し ACTH 併用では、3 日後以後は正常値以下に低下した。

3) 下垂体 ACTH 量に関しては、Cortisone 投与中止 1 日後における減少は、19-NAPP, HMD, ACTH のいずれを併用しても防止された。また Cortisone 群では、7 日後に著明な rebound を示して増加するが、上記各併用群では、いずれも 1 日後より漸次下降傾向を示し、7 日後には 19-NAPP 併用群は正常に復し、ACTH および HMD 併用群は正常値以下に低下した。

4) Cortisone の肝グリコーゲン蓄積作用、Na 蓄積作用は、それぞれ 19-NAPP または HMD 併用により抑制された。しかしその抗肉芽作用に対しては、両剤とも影響を与えなかった。

以上の結果、臨床的に糖質ステロイドによる副腎不全を防止するためには、糖質ステロイドの大量使用時に Anabolic Steroid を併用し、ACTH はその投与中止後に使用するのが合理的であるとの示唆を得た。

論文の審査結果の要旨

糖質ステロイドの臨床的応用が盛んとなるにつれて、その副作用の予防の問題が重要視されている。著者は、糖質ステロイドの副作用を大別し、続発性副腎皮質不全と諸種代謝作用に随伴する障害に分ち、動物実験によりこれら副作用予防に関する実験的研究を行い、臨床の実察面における副作用予防の理論的基盤を得ることを目的として多角的に検討を行った結果、大要次のごとき成績を得ている。

副腎不全の予防実験は、Wistar-king 系白鼠を用い、Cortisone 単独投与群、ACTH および Anabolic Steroid (19-NAPP, HMD) 併用投与群を無処置群を対照として実施した結果、投与中止 1 日後においては、副腎の組織学的所見、ACTH に対する反応性および下垂体 ACTH 量に関して、いずれも Cortisone による低下を防止している。併し副腎重量に関しては、ACTH 併用のみが有効であった。また投与中止

後の回復の状況をみると、副腎の ACTH に対する反応性に関しては、Cortisone 単独投与群では5日後に著明に亢進し、7日後にはほぼ正常値にもどるという rebound が認められるが、Anabolic Steroid 併用群ではこのような変動が少なく、また ACTH 併用投与群では、投与中止1日後を除いて、その後は反応性の低下が認められる。次に下垂体 ACTH 量は、Cortisone 単独投与群では、5日後より回復して正常値をこえ、7日後には著明に増量する。他の3群はいずれも、低下の傾向を示し、Cortisone 単独投与のごとき著明な rebound は認められない。

糖質ステロイドの代謝面の副作用に関しては、Cortisone の肝グリコーゲン蓄積作用、Na 蓄積作用に対して拮抗するが、その抗肉芽作用には影響しなかったと述べている。

以上、副腎機能の形態と機能を結びつけた総合的観察を基盤とした研究は、方法論的にも新味があり、これにより得られた成果は、臨床の実際面における糖質ステロイドの副作用の予防に、理論的基盤を与えたものとして価値ある業績であると認める。