

小児期における血清蛋白に関する研究

第3編 副腎皮質ステロイド剤投与小児における 血清蛋白の推移

昭和38年9月7日受付

信州大学医学部小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

古 田 憲 子

Studies on Serum Protein in Infants and Children

Part 3. Studies on Serum Protein in Infants and Children following Corticosteroid Administration

Noriko Furuta

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,
Shinshu University

I 緒 言

副腎皮質ステロイド剤の生体に及ぼす作用は広汎であり、その臨床的適応は拡大しつつあるが、蛋白代謝に及ぼす影響も大きいとされる。著者は小児の血清蛋白につき検討を企て、既に小児期における年令的差異、数種の疾患に際する変動につき述べて来たが、手許の文献を見ると、種々の小児疾患に本剤を投与小児の際の血清蛋白の推移に関しては、未だ十分な検討が行われていないようであつた。そこで今回数種の小児疾患につき、本剤を投与小児血清総蛋白量並びに蛋白分層の推移を検索したので、茲に報告する。

II 研究対象及び測定方法

1) 研究対象

(1) 対象は信大小児科に入院した15才以下の各種疾患々児合計61例である。それ等の内訳はリウマチ熱20、血管性紫斑病11、先天性胆道閉塞症7、伝染性肝炎5、白血病8、特発性栓球減少性紫斑病5、滲出性肋膜炎5である。

(2) 使用した副腎皮質ステロイド剤(以下 Str. 剤)は主として Dexamethasone により1部は Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone を用いた。投与量は原則として吉田^①の年令別基準量に従い漸減法式をとつた。投与総量は上記基準より Dexamethasone に換算すれば、約10mg~299mg の範囲にあり、投与期間は3~131日間であつた。

2) 測定方法

第1, 2編における測定法の項目で述べたと同様に

屈折法並びに濾紙電気泳動法により測定した。

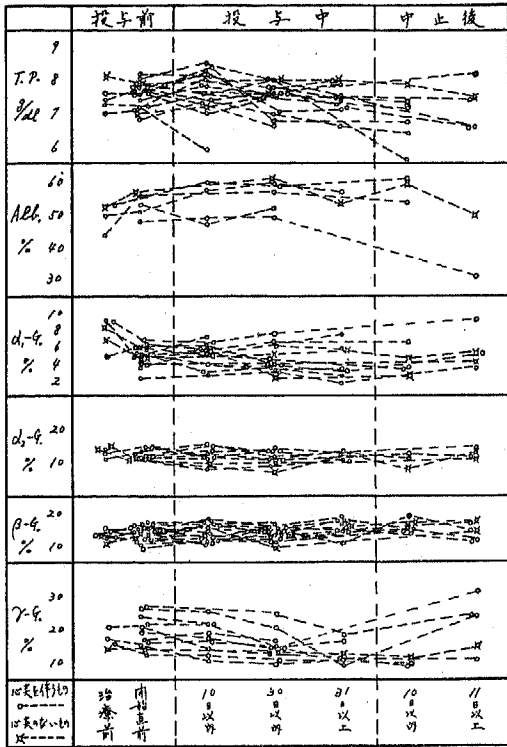
III 測定成績

各症例について得た値を、夫々の年令における既報の正常範囲^②と比較し、この範囲を逸脱したものを異常高値又は低値とした。以下夫々次の様に省略する。血清総蛋白量: T. P., アルブミン: Alb., グロブリン: G., 異常高値: 高値, 異常低値: 低値。

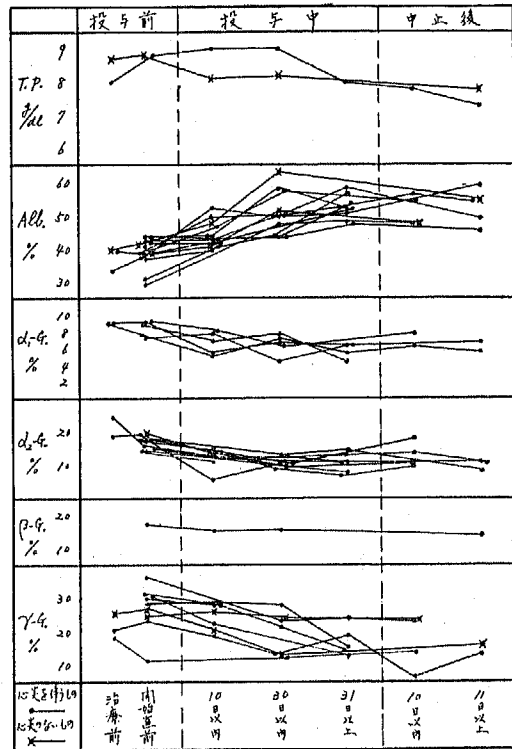
得た成績は、各疾患別に測定時期より Str. 剤投与前・投与小・中止後の3期に分け、かつ何れの疾患に就ても投与小直前における血清蛋白が、正常であつたものと、異常であつたもの2群に分けて比較する。なお、成績の記載は測定総回数(延)中の異常値を示した例を以て主に示し、正常範囲内にあつたものに就ては可及的に省略する。

i) リウマチ熱(第1, 2図): まず Str. 剤投与小の血清蛋白が、正常範囲内にあつたものについてみると、T. P. 18例における Str. 剤投与小中の成績は39回の測定中1回が高値、1回が低値を示し、投与小中止後の成績は11回中低値2回となつた。同様にして Alb. 6例では中止後5中低値1をえた。 α_1 -G. 15例では投与小中には30中高値4、中止後は10中高値2となり、以下同様にして α_2 -G. 11例では投与小中には24中高値3、低値1となり、 β -G. 19例では投与小中42中高値4、中止後13中高値1、 γ -G. 11例では同様に25中低値4、8中高値1、低値2となつた。次に Str. 剤投与小前の血清蛋白が異常値を示したものに就てみると、T. P. が高値を示した2例における投与小中の成績は、5回の測定中2回が高値を示し、投与小中止後の成績は3回中異

第1図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
リウマチ熱
(投与前血清蛋白正常群)



第2図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
リウマチ熱
(投与前血清蛋白異常群)



常値を認めなかつた。以下同様にして Alb. 低値14例では夫々32中低値11, 9中低値1, a₁-G. 高値5例では14中高値7, 4中高値3, a₂-G. 高値9例では20中高値1, 低値3, 7中高値2, β-G. 高値1例では投与後異常値を示さず, γ-G. 高値8, 低値1例では19中高値6, 低値3, 6中高値1, 低値2であつた。

即ち, Str. 剤投与前正常であつた血清蛋白における変動は臨床症状の増悪した例を除き, 全般として著しくなかつたが, γ-G. に低値を示したものがやゝ多かつた。之に反し投与前異常であつた血清蛋白のうち, T. P. の高値, Alb. の低値, a₂-G., γ-G. の高値は投与後臨床症状の軽快に伴い改善し, 大部分が観察中に正常化した。異常値の正常化は投与開始後早期には殆んど見られず, 大多数が2~4週経過後にみられた。即ち, 発熱・発疹・出血・関節痛などの一般臨床症状軽快後に認められ, かつ G. 分層中 a₂ の改善は a₁, γ に比べ早期にみられた。Str. 剤投与中増悪した3例における血清蛋白の推移は上述した改善を認めず, 投与前正常であつた例においても T. P. の異常低値或いは a₁-G. 異常高値などの異常を認めた。なお心

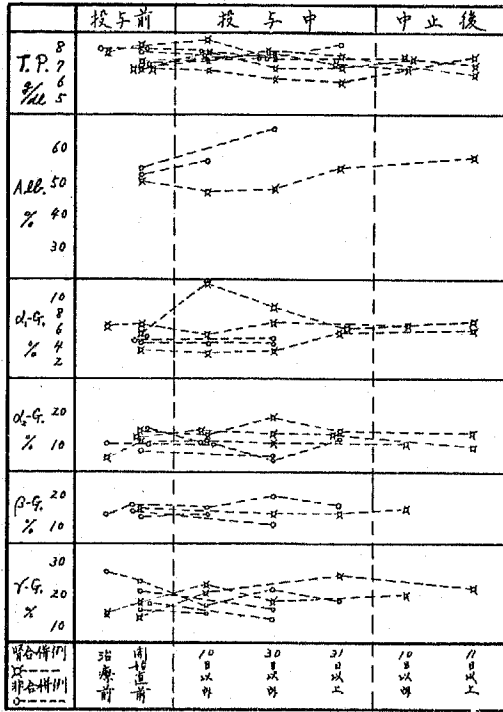
炎合併の有無により著差はみられなかつた。

ii) 血管性紫斑病 (第3, 4図): i) に述べたと同じく, まず Str. 剤投与前に正常範囲内にあつたものについてみると, T. P. 8例では投与中18中高値1, 低値2, 投与中止後には6例中低値1に異常値を得た。同様にして Alb. 3例では投与中の5中高値1, 低値2, a₁-G. 6例では夫々11中高値2, 3中高値1, a₂-G. 6例では投与中13中高値4, 低値2, β-G. 4例では投与中7中高値1, γ-G. 6例では投与中10中高値1, 低値1となつた。次に Str. 剤投与前に異常値を示したものについてみると, T. P. 高値1, 低値2例では投与中には5中低値3に異常値を得たが, 投与中止後の1例には異常値を得なかつた。同様にして Alb. 低値8例では夫々18中低値8, 6中高値1, a₁-G. 高値5例では投与中12中高値3, a₂-G. 高値5例では夫々10中高値8, 4中高値1, β-G. 高値6, 低値1例では16中高値12, 6中高値2, γ-G. 高値1, 低値4例では13中高値1, 低値7, 5中低値4となつた。

即ち, 投与前正常であつた血清蛋白は概して著しい変動を示さなかつた。投与前異常であつた血清蛋白の

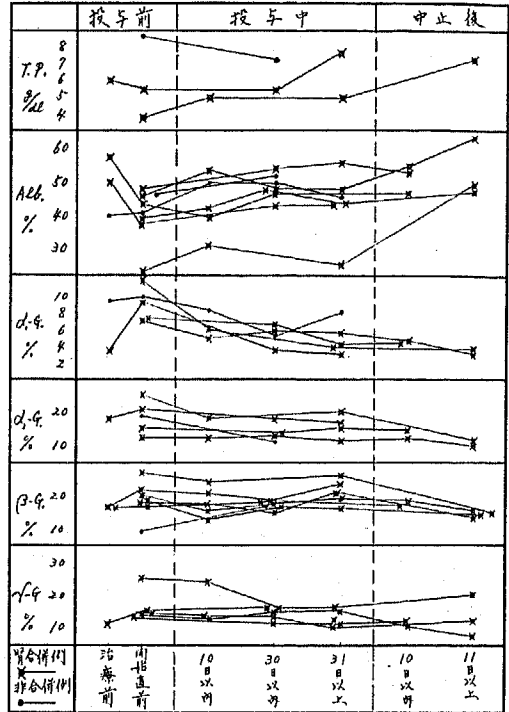
第3図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移

血管性紫斑病
(投与前血清蛋白正常群)



第4図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移

血管性紫斑病
(投与前血清蛋白異常群)



内 T. P. 低値の改善は著明なものでなかつた。又各分層の値に改善の傾向はみられ、G. 分層中 a₁ の改善は比較的著明であつたが、一般にリウマチ熱に比し劣る様に見受けられ、経過遷延例に、この傾向は明らかであつた。特に γ-G. については投与中止後も異常低値を示すものが多かつた。Str. 剤投与後発疹及び皮下出血は消失したが、尿所見の悪化した2例では、投与中 a₁ 及び a₂-G. が増加し、投与前正常であつた例においては、それ等が異常高値となつた。なお腎合併症の有無により、著差はみなかつたが、腎出血の著しいものは、投与中における Alb. の改善が極めて遅く a₂-G. 増加の傾向が認められた。

iii) 先天性胆道閉塞症 (第5, 6図): 先ず Str. 剤投与前の血清蛋白が正常範囲内にあつたものについてみると、T. P. 6例では投与中の成績は10回測定中、高値1, 投与中止後は5回測定中高値1, 低値1に異常値を得た。同様にして Alb. 4例では投与中止後5中低値2, a₁-G. 4例では夫々7中高値2, 6中高値2, a₂-G. 6例では投与中11中高値1, β-G. 5例では9中低値1, 5中低値1, γ-G. 2例では投与中止後3中高値3となつた。次に Str. 剤投与前異常値であつた

ものについてみると、T. P. 高値1例では投与中に3中高値1, Alb. 低値3例では投与中に7中低値4, a₁-G. 高値3例では夫々6中高値2, 1中高値1, a₂-G. 高値1例では2中高値1, 1中高値1, β-G. 高値1及び低値1例では投与中4中高値1, γ-G. 高値5例では夫々9中高値4, 4中高値2となつた。

即ち、投与前正常であつた血清蛋白は Str. 剤投与による一定の変動を示さなかつた。投与前異常値を示した血清蛋白においては、投与中 Alb., a₁-G. 及び γ-G. に改善の傾向が見られたが著明でなく、且つ投与中止後再び Alb. の低下を初めとした悪化の傾向がみられた。

iv) 伝染性肝炎 (第5, 6図): 先ず Str. 剤投与前の血清蛋白が正常範囲内にあつたものについてみると、投与後異常値を示したものは、T. P. 3例では投与中に4中高値2, a₂-G. 4例で投与中止後に3中高値1, β-G. 4例で投与中に6中高値1に認められた。次に投与前異常値を示したものについて、同様に投与後の異常値をみると、T. P. 高値2例では投与中3中高値1, a₂-G. 低値1例では投与中2中低値1, γ-G. 高値2例では投与中4中高値3に異常値を得た。

対象とした本症の予後は、全例良好であつたが、投与前正常であつた血清蛋白は、著しい影響を受けないと思われた。投与前異常であつた場合は改善された。投与中止後には例外を除き、全例が観察中に正常範囲となつた。

v) 白血病 (第7, 8 図): Str. 剤投与前の血清蛋白が正常範囲内にあつたものについてみると、T. P. 7 例では投与中に10中高値1, 低値2に異常値を得た。同様に Alb. 3 例では4中低値2, α_1 -G. 6 例では8中高値3, α_2 -G. 5 例では7中高値1, β -G. 8 例では12中高値1, γ -G. 4 例では6中高値1となつた。次に、投与前異常値であつたものについてみると、T. P. 低値1例は投与中2中低値1となり、同様に Alb. 低値5例は8中低値3, α_1 -G. 高値2例は4中高値1, α_2 -G. 高値3例は5中高値3, γ -G. 高値3及び低値1例は6中高値3となつた。

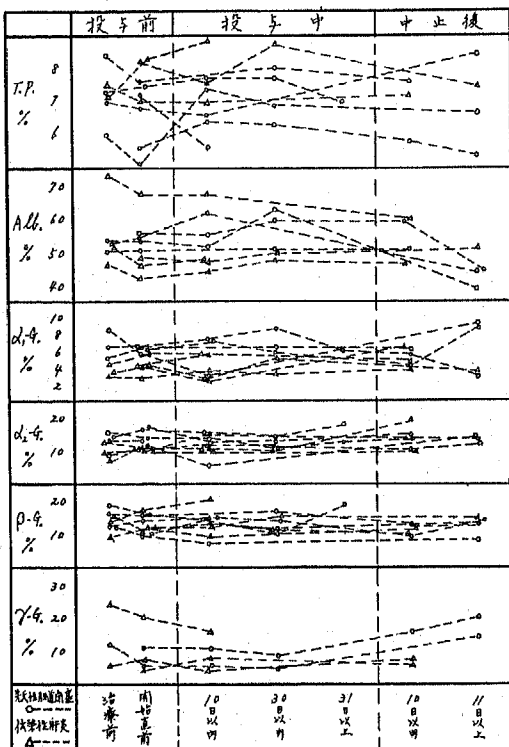
以上の変動と臨床経過とを対比すると、白血病における血清蛋白の変動は緩解時には、T. P., Alb. が増加, α_1 -G., α_2 -G. が減少し、悪化する際は T. P. 及

び Alb. が低値となり α_1 -G. 及び α_2 -G. は高値を示す事が多かつた。 γ -G. は緩解時経度に増加し、悪化により減ずるものもあり、又悪化により高値となるものもあり一定しなかつた。

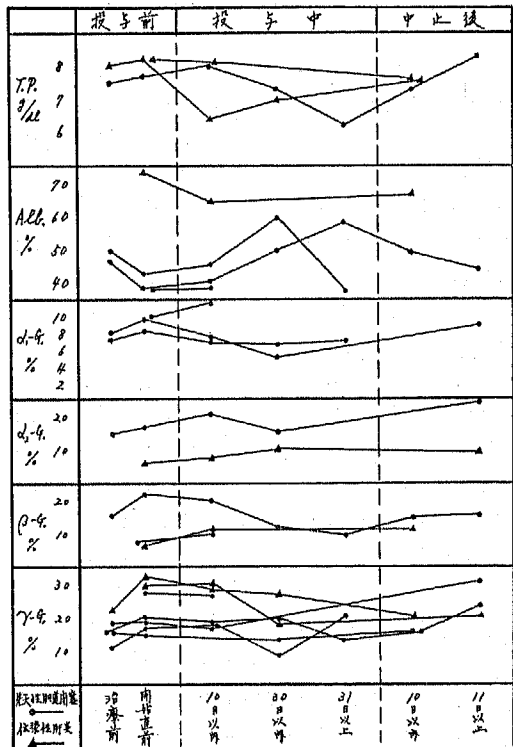
vi) 特発性粒球減少性紫斑病 (第7, 8 図): 投与前正常範囲内にあつたものでは、T. P. 4 例は投与中に5回測定、低値1となつた。同様に α_1 -G. 5 例では8中高値1, 低値1, α_2 -G. 4 例では7中高値1, β -G. 4 例では5中高値1に異常値を得た。次に、投与前異常値を示したものについてみると、T. P. 低値1例では3中低値1, Alb. 低値1例では3中低値1, β -G. 高値1例では3中高値3に夫々異常値を得た。

即ち、Str. 剤投与前の血清蛋白が正常値であつたものは一般に変動は少なかつた。投与前異常値を示したものゝ内 β -G. が高値を保持した以外は、徐々に正常化を示した。初期に腎出血を伴つた重症例では、Str. 剤投与を開始した後も一時 T. P. 及び Alb. の低下傾向と同時に α_2 -G. の増加を示し、その後症状の改善に伴つて夫々正常化するのを認めた。

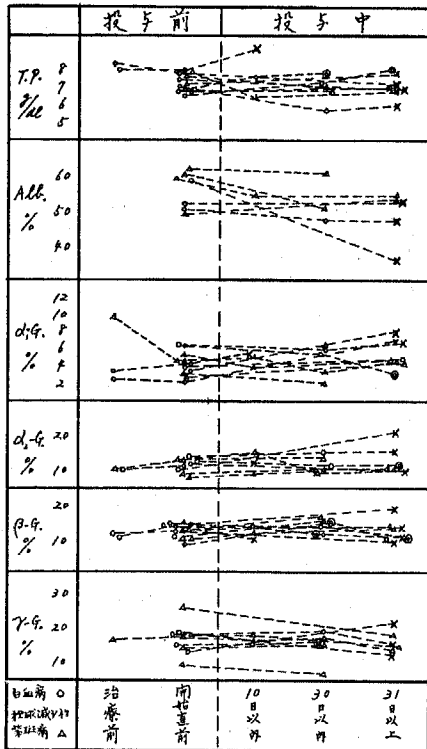
第5図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
肝疾患
(投与前血清蛋白正常群)



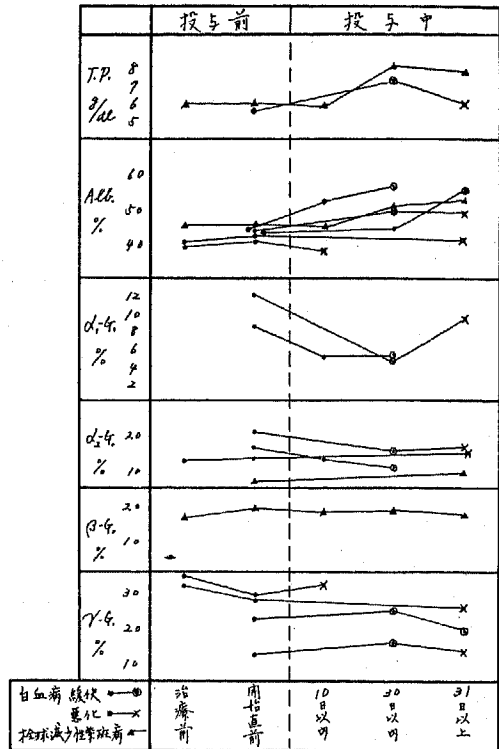
第6図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
肝疾患
(投与前血清蛋白異常群)



第7図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
血液疾患
(投与前血清蛋白正常群)



第8図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
血液疾患
(投与前血清蛋白異常群)



vii 滲出性肋膜炎 (第9図): 投与前正常範囲内にあつたものについてみると, Alb. 2例では投与中に2中高値1, 中止後1中高値1, α_2 -G. 3例では投与中3中高値1, γ -G. 4例では投与中4中高値1に異常値を得た。次に投与前異常値であつたものについてみると, Alb. 低値3例では投与中に3中低値2, 同様にして α_1 -G. 高値2例では2中高値2, α_2 -G. 高値2例では2中高値1であつた。

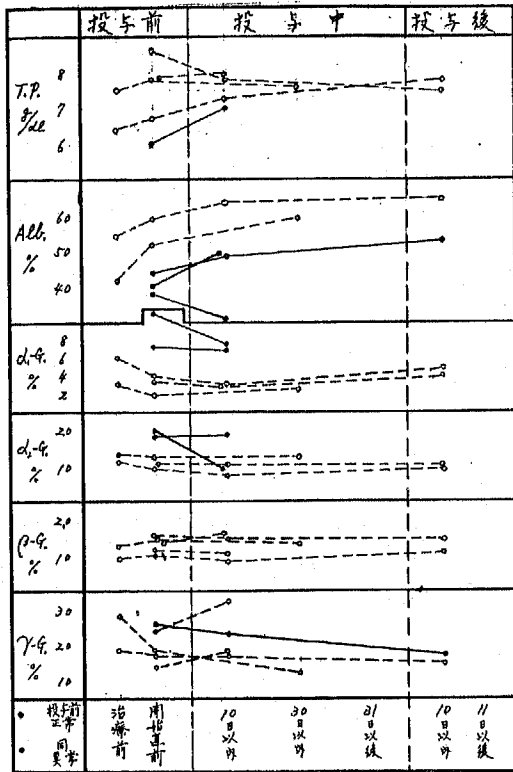
使用期間の比較的長いものが少かつたが, これらの経過は全例良好であつた。投与により投与前正常であつた血清蛋白は殆んど影響を受けず, 異常であつたものには Alb. が増加し, α 及び γ -G. が減少するなどの改善の傾向を認めたが, 臨床症状が遅延した1例は比較的長期間異常値を示した。

IV 総括並びに考按

著者は, 以上において数種の小児疾患を対象として Str. 剤を投与した際の血清蛋白の推移につき検索した結果を述べた。既往の報告につき小児疾患に本剤を投与した際の血清蛋白の変動をみると, リウマチ熱^⑧

一^③・血管性紫斑病^⑩, などに関するものを散見したが種々の疾患につき, その推移を広く追求した成績は未だ見られないようであつた。得た成績を先ず疾患別に瞥見すれば, リウマチ熱に就き著者は臨床症状の軽快に伴い Alb. を初め各分層の異常値の正常化を多くの例において認めたが, この点は諸家の報告^{③-⑧}と軌を一にした。但し γ -G. に関しては一定の傾向なしとするもの^⑥, 減少による正常化をみたと云うもの^{③④}, 一時著減するが, 投与中止後直ちに増加するとの報告^⑦があり, 従来の見解は別れるように思われた。著者の場合, 高値は投与中に漸次減少, 大部分が観察中に正常化した。血管性紫斑病は, その本態にアレルギーの関与が大きいと考えられる点に於ては, リウマチ熱と相似の疾患であるが, この際における推移は, リウマチ熱に比し緩慢な傾向がえられた。又改善に際し本症では異常値のうち α_1 -G. が比較的早く改善し α_2 , γ -G. は遅く, リウマチ熱の場合と異つた経過を示した。なお, 齊藤^⑨は ACTH による治療効果の認められた症例の内, 腎合併症のある症例における血清 T. P. の減少は, 腎合併のない例に比べ長く

第9図 副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移
滲出性肋膜炎



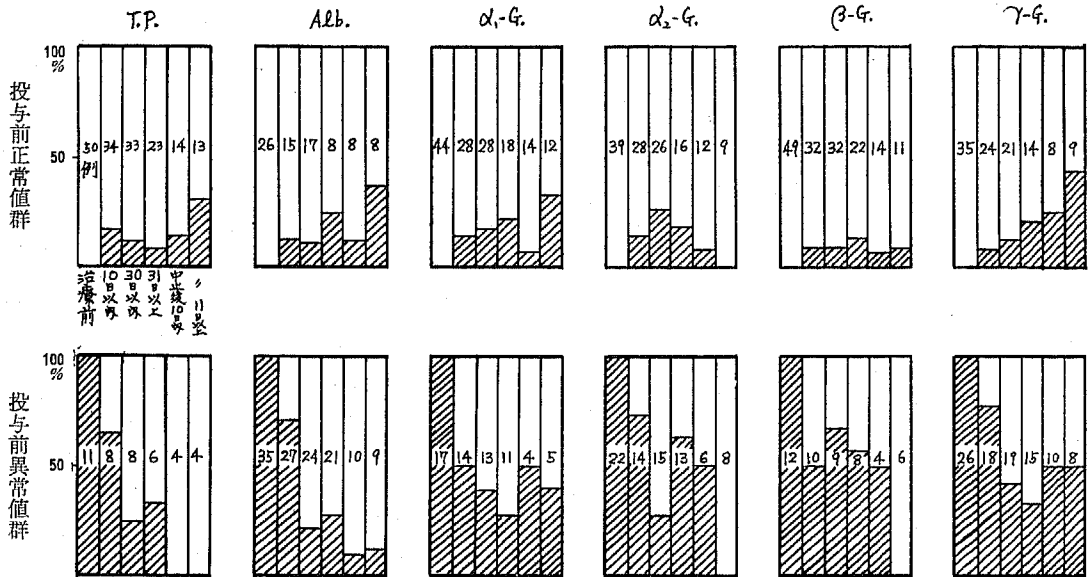
続くことを認めたという。著者の成績では腎合併症の有無により著差は認めなかつたが、腎出血の著しいものには Alb. 改善の遅延、 α_2 -G. 増加の傾向を認めた。一般に肝炎に際し血清蛋白は Alb. 低値と γ -G. 高値を示すことが多く、症状の改善に伴って、それ等が正常化するという¹¹⁾。著者の成績では伝染性肝炎に際する Alb. 低値は著しくなかつたが、高値を示した γ -G. の正常化が明らかに認められた。しかし先天性胆道閉塞症における肝機能低下並びに低栄養を原因とする血清蛋白の異常に対し Str. 剤の影響は著明でなかつた。又、主として Alb. 減少と γ -G. 増加が症状の悪化を示唆した。白血病に際して臨床症状の改善を示した時には、血清蛋白異常の改善が見られるが、投与中にも拘らず症状悪化した末期には Alb. 減少と γ -G. 増加が指摘されている¹²⁾。著者の成績では Alb. の増加或は減少、並びに α_1 -G. の減少或は増加が、症状の好転或は悪化に概して平行した。投与前正常範囲内にあつたものにおいても、 γ -G. に及ぼす影響を除き、症状悪化に伴う変動は明らかに認められた。椛球減少性紫斑病・滲出性肋膜炎においても投与

前異常を示した蛋白は、改善の傾向を示したが、前者の β -G.、後者の α_1 -G. は観察期間中には正常範囲には至らなかつた。

さて、副腎皮質ホルモンが生体に広汎な作用を及ぼすことは衆知であり、その一つとして蛋白代謝に及ぼす作用も大きいとされる。血清蛋白に就ても Cushing 症候群における γ -G. の低下が認められ¹³⁾¹⁴⁾、正常人に Str. 剤を投与した時の血清蛋白に及ぼす影響の記載も見られる。中川¹⁵⁾は成人につき Dexamethasone 3.0mg/日を10日間投与した場合 T. P., γ -G. の減少、 α -G. の増加を認めたという。そこで著者は自己の成績につき Str. 投与前における血清蛋白を既報の正常範囲に照し正常であつた場合と、異常であつた場合に分けて検討した。その結果は本文中に述べたように正常であつた場合、本剤によると思われる著明な影響は認めず、本剤投与後における血清蛋白の変動は、主にその異常であつた場合に見られた。図10はこの見地より全対象を集計した結果である。本剤投与前正常であり、投与中異常値を示したものには、臨床的増悪例を含んでいる。なお一部の例、例えばリウマチ熱に於て臨床症状も好転しながら γ -G. の低値を示したものが認められたが、一般にはこのような傾向は認めなかつた。之に反して投与前における異常所見の改善する場合、血清所見上の改善が臨床症状の軽快に伴い、且つ、これに相当遅れて認められたことは、各疾患を通じ共通して認められた。投与開始後短期(10日以内)の推移に就ては非投与例、或いは投与前の推移との比較をなしたが、臨床症状の如何に関せず明らかな影響を証明しなかつた。又症状の増悪乃至不変時における血清蛋白の推移にも明らかな改善は認めなかつた。従来文献につき Str. 剤投与時の血清蛋白の変動の機序を見ると、種々の解釈が行われている。即ち、例えばリウマチ熱については、抗原抗体反応抑制・膠原組織増殖抑制作用等により、膠原病固有の強い組織崩壊・代謝異常が是正されて α -G. と γ -G. が減少し、次いで肝蛋白合成の効果が加わり Alb. 増加を来すとの説明¹⁶⁾、その蛋白融解現象阻止作用¹⁷⁾、滲出炎の抑制¹⁸⁾などがあげられている。著者の成績にこれらの見解を参照すると、小児疾患時に Str. 剤を投与した際に見られる血清蛋白の変動は、本剤の持つ広汎な作用、例えば抗原抗体反応の抑制・抗炎症作用等に基づき各疾患固有の病的変化が修復され、それぞれの代謝異常が好転して、これらの総合的な結果の反映と解釈されるべきであろう。又一般に代謝動態の変動を来し易いとされる小児に、強力な蛋白異化乃至同化抑制作用を持つ本剤を相当長期に投与した場合にも、その投与



第10図 正常値異常値副腎皮質ステロイド剤投与に際する血清蛋白分層の推移全対象についての百分率



前に正常であつた血清蛋白に、著明な変動を証明しなかつたことは、小児期における蛋白代謝の homeostasis の観点から興味あるものと考えられよう。

V 結 語

副腎皮質ステロイド剤を投与せる数種疾患の小児につき、血清総蛋白量と蛋白分層の推移を検索した。

1. 対象とした疾患はリウマチ熱・血管性紫斑病・先天性胆道閉塞症・伝染性肝炎・白血病・特発性橙球減少性紫斑病及び滲出性膀胱炎で、検査例数は合計61例である。これらにつき副腎皮質ステロイド剤を3～131日間投与し、得られた成績を疾患別に記述した。

2. 副腎皮質ステロイド剤投与前における血清蛋白を、既報の正常範囲より正常値と異常値に分けて比較すると、

i) その正常であつた場合において、本剤の影響は著しくないと認められた。

ii) その異常であつた場合においては、臨床症状の軽快に伴つて改善したが、血清蛋白の改善は、臨床症状の軽快に遅れて認められた。

iii) 臨床症状が不変乃至増悪した場合においては、血清蛋白にも改善を認めなかつた。

4. 以上の成績に基づき、小児疾患に副腎皮質ステロイド剤を投与した際の血清蛋白の変動に関し、若干の考察を加えた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた吉田久教授に深謝致します。本稿の要旨は第6回中部日本小児科学会において発表した。本研究の一部は文部省科学研究費によつた。

文 献

①吉田 久; 小児科診療, 23: 170, 1960. ②古田 憲子; 信州医誌, 12: 280, 1963. ③落合 彰; 日誌, 61: 993, 1957. ④松本脩三・他; 臨床小児医学, 7: 220, 1959. ⑤川名篤久・他; 小児科診療, 22: 1546, 1959. ⑥西野泰生; 臨床内科小児科, 16: 745, 1961. ⑦V. Leeuwen, G. J. et al.; Amer. J. Dis. Child., 89:304, 1955. ⑧Walker, C. H. M. et al.; J. Ped., 60: 815, 1962. ⑨斉藤 誠・他; 小児科臨床, 6: 108, 1953. ⑩水野超; 日誌, 62: 1533, 1955. ⑪上田英雄; 日本臨床, 13: 1190, 1955. ⑫中川 明; 日内会誌, 49: 374, 1960. ⑬Lewis, L. A et al; ⑭より引用. ⑭加藤達雄; 日内会誌, 48: 1199, 1959. ⑮今泉真澄; 最新医学, 13: 2701, 1958.

ABSTRACT

Using paper electrophoresis, serum protein patterns were studied in 61 infants and children with several diseases following cor-

ticosteroid administration.

The effect of corticosteroid administration on serum protein patterns was proved only in the cases, in which the patterns prior to the administration were abnormal. In these cases the improvement of clinical conditions proceeded to the normalization of abnormal patterns, but no remarkable effect was pro-

ved in the cases, in which the patterns prior to the administration were normal.

Based on the data mentioned above the author suggested that the alterations of the serum protein patterns following corticosteroid administration might be usually resulted from the general broad actions of corticosteroid.