

## 小児期における尿中総17-OHCS排泄に関する研究

第3編 副腎皮質ステロイド剤投与小児における  
尿中総17-OHCS排泄量

昭和37年10月31日受付

信州大学医学部小児科学教室(主任:吉田久教授)

竹 内 慎

Studies on Urinary Excretion of Total 17-OHCS  
in Infants and ChildrenPart 3. Studies on Urinary Excretion of Total 17-OHCS  
during and after Steroid Therapy

Shin Takeuchi

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. H. Yoshida)

## I 緒 言

副腎皮質ステロイド剤投与に際し注意すべき作用の一つとして副腎皮質機能の抑制がある。近年、種々の副腎皮質ステロイド剤が合成され、小児科領域においてもその応用範囲は拡大され、且つかかり大量に使用されるようになった。従つてこれらを小児に使用した場合については、詳細な知見が望まれる。しかし従来小児科領域でのこの方面の検索は比較的少いように思われた①~⑥。

著者は小児の副腎皮質ステロイド療法に際する副腎皮質機能に関連して、これを1回投与せる場合、並びに連用せる場合につき尿中総17-OHCS排泄量を測定した。

## II 研究対象及び測定方法

## 1) 研究対象

研究対象は信大小児科に入院した小児33例(年令別;1才未満,1例,1~6才,11例,7~14才,21例)である。副腎皮質ステロイド剤1回投与は5例,比較的長期(2~15週)連用は30例である。何れも経口投与により,2例は両者重複して検索した。

1回投与例は健康,及び軽症の幼児,学童でDexamethasone 体表面積宛  $3\text{mg}/\text{m}^2$  を午前8時に投与し,1日排泄量とともに日内変動を投与前後4~5日間検索した。連用例は,各年令のリウマチ熱,その他数種疾患罹患小児で,主にDexamethasone を1日3~4回(朝,昼,晩)に分割し漸減法(減量開始後約1週毎に半量,最終量Dexamethasone として0.5~0.25mg/日)により与えた(第1表)。初回量は年令,製剤別に基準を定め原則としてこれによつた(第2表)。各例の総投与量,期間等は表中に示した(第1

表)。投与前後,中止後約1年間における総検査回数は207回で,反復検査に当つては不作為的になし特定の例のみ反復せぬよう注意した。

## 2) 測定方法,其の他

測定方法は第1編<sup>⑦</sup>で述べたと同様にPorter & Silberの変法によつた。測定成績の判定は第2編<sup>⑧</sup>で述べたと同様に行つた。即ち1日排泄量は体表面積宛に換算し,日内変動は各検査日の第1尿に対する各分割尿の比を求めそれぞれ第1編に述べた正常範囲と比較し,正常小児における棄却限界を逸脱したものを異常高値,又は低値として取扱つた。

## III 測定成績

## 1) 副腎皮質ステロイド剤1回投与時の尿中総17-OHCS排泄量

## a) 1日排泄量(第1図)

投与前における値は5例全例正常範囲内にあつた。投与後は当日4例,翌日全例減少,それぞれ異常低値2例となつた。この影響は第3日には軽度となり検査しえた4例全例が第2日に比し増加した。

## b) 日内変動(第2図)

投与前における値は5例全例正常範囲内にあつた。投与後は当日1例が異常を示し,翌日,第3日も4例に異常を示した。異常の程度を両日につき比較すると図から明らかな如く第3日は軽度であつた。

## 2) 副腎皮質ステロイド剤連用時の尿中総17-OHCS排泄量

## a) 投与中の1日排泄量(第3図)

投与前における値は14例中12例が正常範囲内,2例が異常高値であつた。投与開始後大多数の症例では速かに減少し,投与中を通算すれば検査14例中8例にお

第1表 副腎皮質ステロイド剤連用例1覧表

No.	症例	年 令	性	診 断	投 与 量 (mg)	投与 期間 (日)	No.	症例	年 令	性	診 断	投 与 量 (mg)	投与 期間 (日)
1	竹○	14才 6月	♀	リウマチ熱	P.600.0 D.95.5	24 42	16	横○	12才 5月	♀	リウマチ熱	D.42.0 Para.66.0	21 24
2	宮○	6才 6月	♀	"	P.180.0 D.131.5	10 89	17	永○	5才	♂	血管性紫斑病	D.82.5	50
3	西○	13才 8月	♀	"	D.125.5	67	18	金○	6才10月	♀	"	D.49.0	31
4	西○	7才 1月	♂	"	D.29.0	21	19	井○	7才 4月	♂	"	P.115.0 T.192.0 D.6.0	14 22 9
5	藤○	9才 3月	♀	"	T.280.0	33	20	大○	11才 6月	♂	"	T.152.0	34
6	中○	5才11月	♂	"	D.116.5	51	21	沢○	3才 7月	♀	粒球減少性紫斑病	T.376.0	32
7	奥○	10才 8月	♀	"	D.47.0	28	22	大○	7才 9月	♂	再生不良性貧血	D.109.5	62
8	高○	8才 6月	♂	"	D.133.5	77	23	茂○	13才 8月	♀	脈なし病	D.83.5	50
9	唐○	5才 7月	♀	"	D.92.5	47	24	大○	4才 6月	♂	肝 炎 疑	D.60.0	27
10	高○	11才 2月	♀	"	D.98.5	41	25	今○	4才	♀	結核性髄膜炎	D.35.0	28
11	山○	8才 5月	♂	"	D.45.9	33	26	青○	5才10月	♂	潰瘍性大腸炎	D.30.0	15
12	大○	8才 8月	♀	"	D.73.5 Para.70.0	50 14	27	小○	5才 8月	♂	細網肉腫症	D.116.0	37
13	中○	10才 9月	♂	"	D.68.0 Para.84.0	31 20	28	上○	3月	♂	先天性胆道閉塞症	D.9.5	13
14	沢○	11才 1月	♂	"	D.56.0	75	29	志○	4才 2月	♀	気管支肺炎+膿胸	D.52.5	25
15	飯○	10才11月	♀	"	P.240.0	17	30	西○	7才 8月	♀	Subsepsis allergica	P.770.0 D.94.0	22 21

P.: Prednisolone. T.: Triamcinolone. D.: Dexamethasone. Para.: Paramethasone.

第2表 各製剤の基準使用量 (1日量 mg)

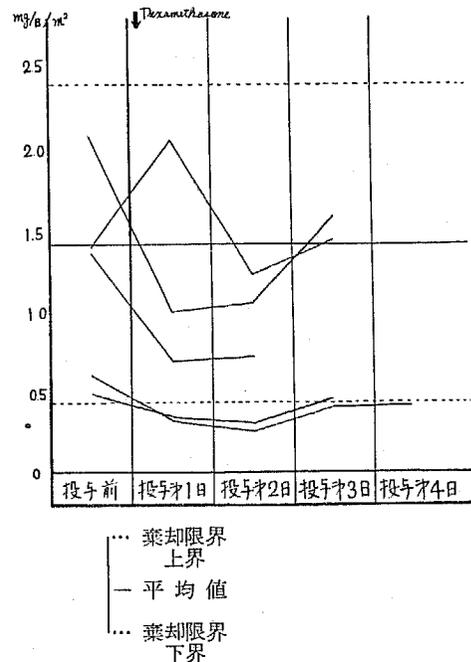
	Predni- solone	Triam- cinolone	Dexame- thasone	Parame- thasone
乳児	5~14	3~9	0.75~2.2	1.5~4.4
幼児	10~29	6~18	1.5~4.4	3.0~8.9
学童	20~39	12~24	3.0~5.9	6.0~11.9

いて少くとも1回異常低値を得た。この間の推移をみると症例により種々であつたが、約2週後にはやゝ高値を示すものが多くその後も波状に変動する傾向がみられた。平均値からこれを見ると投与前、投与後2日迄、3~5日、6~10日、以降1週迄及び32~50日、51~70日、71日以降の値は各々1.59, 0.91, 0.74, 0.87, 1.05, 0.62, 0.89, 0.83, 1.12 mg/m<sup>2</sup> などとなつた。

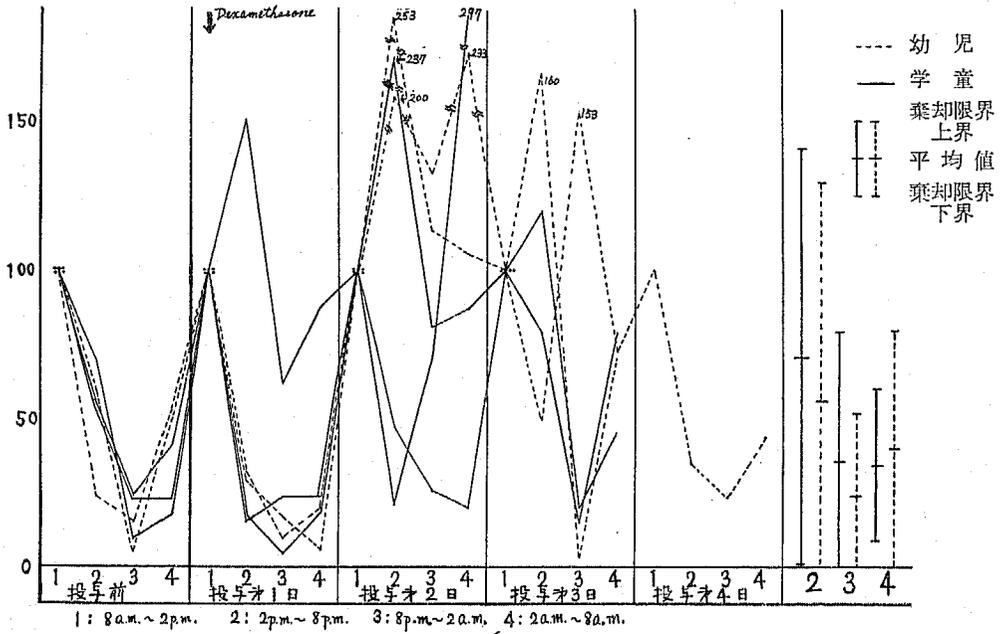
b) 投与中止後の1日排泄量 (第4図 a, b)

中止直前の値は低値を示すものが多かつたが、中止後大多数の症例では速かに増加し、中には投与前よりもむしろ高い値を示すものもみられた。しかしその後は再び減少の傾向が認められ、通算すれば中止後1ヶ月以内では検査14例中9例、1~5ヶ月では7例中1例が少くとも1回異常低値を示した。6~11ヶ月で始めて検査6例中5例正常範囲、1例が異常高値を示した。

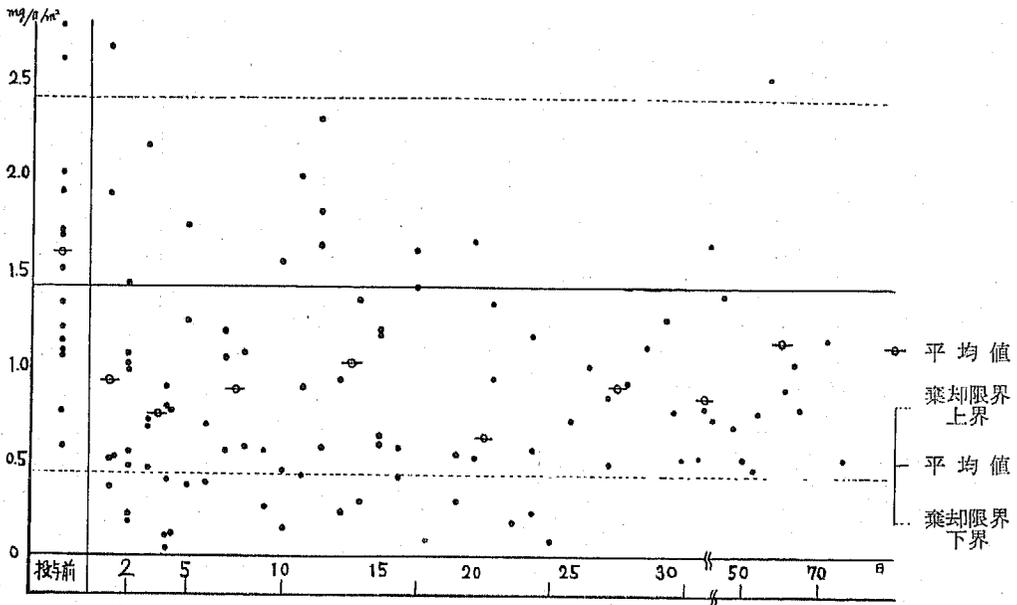
第1図 副腎皮質ステロイド剤1回投与後の尿中総 17-OHCS の変動  
1日排泄量 体表面積排泄量



第2図 副腎皮質ステロイド剤1回投与後の尿中総17-OHCSの変動  
日内変動百分率



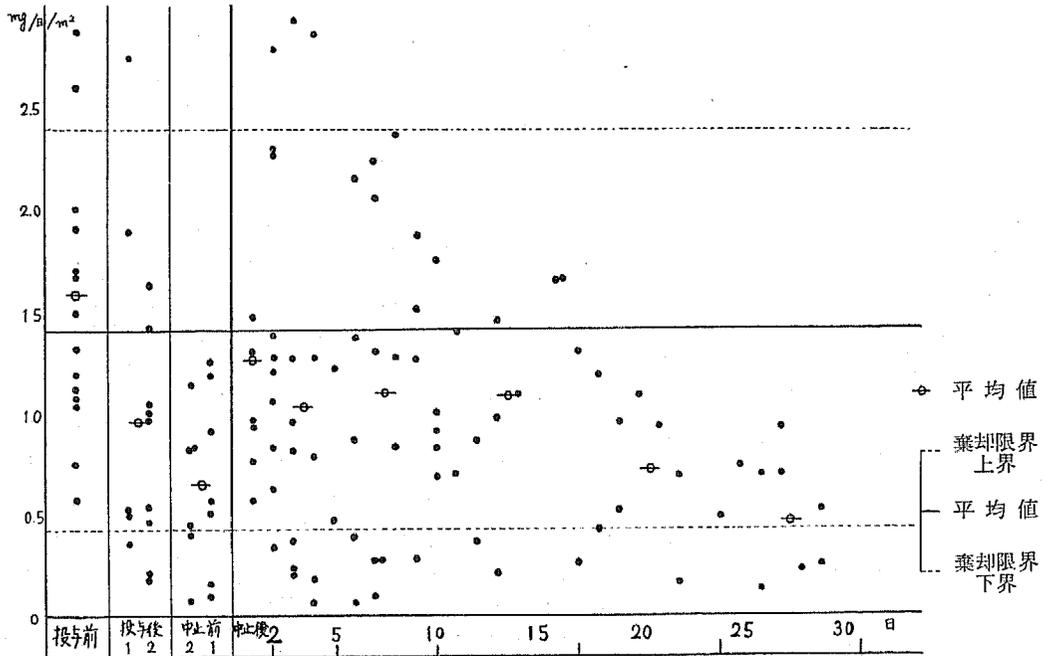
第3図 副腎皮質ステロイド剤投与中の尿中総17-OHCSの変動  
体表面積宛排泄量



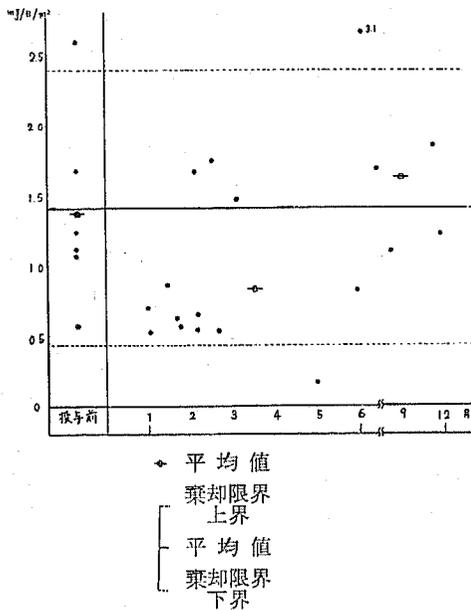
この間症例により種々の推移を示したことは投与中と同じであつたが、平均値からこれを見ると、投与中止前2日迄、中止後2日迄、3~5日、6~10日、以降1週間1ヶ月迄、1~5ヶ月、6~11ヶ月の値は各々0.65、

1.26, 1.03, 1.10, 1.08, 0.72, 0.47, 0.87, 1.63 mg/m<sup>2</sup>となつた。このうち中止約1ヶ月後では平均値も正常範囲下界であつた。

第4図-a 副腎皮質ステロイド剤中止後の尿中総 17-OHCS の変動 (1)  
体表面積宛排泄量



第4図-b 副腎皮質ステロイド剤中止後の尿中総 17-OHCS の変動 (2)  
体表面積宛排泄量



制の起ることは、成人については多くの研究を通じて広く認められている<sup>①</sup>~<sup>⑭</sup>。しかし従来小児科領域でのこの方面の検索は成人に比し比較的少いように思われた。そこで著者は先づ健康、及び軽症小児につき本剤を1回投与し尿中総 17-OHCS 排泄の1日量及び日内変動を追求し、更に数種小児疾患に連用した場合の変動を可及的長期間検索した。製剤として Dexamethasone を主としたのは、比較的強力で<sup>⑮</sup>小児には少量で投与しやすく広く用いられていると考えたためである。又1回投与は日内変動が幼児以上で明らかのため<sup>⑰</sup>幼児以上を対象とした。なお基礎疾患の影響を考慮して1回投与例は上述の如くし、連用の場合は過半数はリウマチ熱を対象とした。測定値の判定中1日排泄量を体表面積より求めたのは、正常との対比を行う際年齢的因子を除外しうる便により、日内変動を各検査日の第1尿を100として求めたのは、それぞれの日内における様相を窺う目的によつた。

小児科領域における従来の文献を中心として著者の成績を比較考察すると、1回投与時についての報告は小児において殊に少いようであるが、Schönberg<sup>⑱</sup>は、Dexamethasone 8.6mg/m<sup>2</sup> を経口投与して血中 17-OHCS を測定し、その抑制効果は96時間以上持続し、Methyl-Prednisolone 60mg/m<sup>2</sup> の場合は 48~

IV 総括並びに考按

副腎皮質ステロイド剤投与により副腎皮質機能の抑

60時間であつたと報告し、糸賀等<sup>①</sup>も尿中総 17-OHCS 排泄量に影響をみたという。著者の成績において 1 回投与の影響をみると、1 日排泄量は 2 日間は明らかに減少し、この際日内変動も全例に異常を認めた。何れも第 3 日は前日に比し軽度となつたが、1 日排泄量が先づ恢復し、日内変動の影響が後迄続く傾向がみられたのは、著者の検討法からみて投与後の抑制が漸次消失すると考えて説明される。何れにせよ著者の行った条件では、1 回投与によつてもある程度副腎皮質機能の低下乃至異常が予測された。

次に小児に連用した場合の尿中又は血中総 17-OHCS に関する報告としては、Seely<sup>④</sup>、Siegel<sup>④</sup>、糸賀等<sup>②</sup>のものを、又下垂体副腎皮質予備能については、Bertrand<sup>⑤</sup>、Steiker<sup>⑥</sup>、吉田<sup>①</sup>のものをあげうる。このうち著者の成績と関連の特に深い前者に就いてみると、Seely<sup>④</sup>はリウマチ熱に Cortisone を投与し血中濃度をみたが、本剤に基く副腎皮質の抑制は著しくなく又中止後 1 週以内に恢復するとなし、Siegel<sup>④</sup>は投与量による差を強調し Prednisolone 15mg 以下では血漿 17-OHCS は影響されないと述べ、糸賀等<sup>②</sup>は Prednisolone を 1~2mg/kg/日 を初回量として与え以後漸減した時の尿中総 17-OHCS は、投与後 1 時増加するが以後次第に減少し動揺の多い減衰曲線が認められたこと、中止後の推移は様々であつたが充分な恢復には長期を要すると思われることなどを述べている。即ちこれら各報告を通覧すると、検査対象、方法を異にするが成績の細部については一致しない所がある。著者の成績は上述の如く漸減法により主として Dexamethasone を投与した場合であるが、与えられた条件下において尿中総 17-OHCS 排泄量は、投与開始後速かに減少するものが多く、投与中は概して低値を示した。但し約 2 週後には高値例を相当経験した。又投与中止後これらは増加に転じたが、少くとも 5 ヶ月後にも異常低値を示す例を認めた。即ち著者は漸減法によつて与えたにもかかわらず、比較的長期間に渉る副腎皮質機能の抑制が考えられた。しかし使用薬剤、投与量、年齢などと副腎皮質機能抑制との関係は、著者の対象からは個体による差が甚だ大で明らかになし得なかつた。

現在この副腎皮質機能の抑制機序は、下垂体 ACTH 分泌抑制と共に視床下部を介する ACTH 合成の抑制によるものとの説が有力である<sup>⑱</sup>~<sup>⑳</sup>。成人に一定量の副腎皮質ステロイド剤を投与した場合、投与中、投与後に認められた尿中総 17-OHCS の波状の変動について<sup>⑳</sup>、西川<sup>⑳</sup>は上述の 2 点より考察を加えている。著者が小児について観察し概して波状の変動を認

めた成績もこれにより一応説明され得るが、成人における投与中に認めたとする減衰曲線は、著者の場合その傾向は認めたと適確な証明はなし得なかつた。検査対象と方法が先づ考慮されるべきであろう。

小児の間脳下垂体副腎皮質系の生理には未解決の所が多いが、以上著者が得た成績は、小児において副腎皮質ステロイド剤の 1 回投与、或いは漸減法による連用の何れの場合も、相当程度に副腎皮質機能の低下を来すことを示し、その解明に端緒を与えたとともにこれらの製剤を臨床的に応用する際に注意すべき所見と考えられる。

## V 結 語

副腎皮質ステロイド剤を 1 回投与せる小児、並びに連用せる小児合計 33 例につき、尿中総 17-OHCS 排泄量の変動を検索した。1 回投与時は日内変動をも検索した。1 日排泄量は体表面積宛に換算し、日内変動は各検査日毎に第 1 尿に対する各分割尿の比を求め、それぞれ既報の正常範囲と比較した。

1) 1 回投与時。健康、又は軽症小児に朝 1 回投与せるに (Dexamethasone 3mg/m<sup>2</sup>)、投与翌日には検査 5 例全例減少し、2 例は異常低値を示した。日内変動も異常を呈した。これらの影響は何れも第 3 日には軽度となつた。

2) 連用時。数種疾患の小児に漸減法により 2~15 週投与せるに、

a) 投与中は低値が多く、検査 14 例中 8 例は異常低値を示した。

b) 投与中止後 1 ヶ月以内では 14 例中 9 例、1~5 ヶ月では 7 例中 1 例がなお異常低値を示した。

c) 投与中止後 6~11 ヶ月の 6 例では異常低値を得なかつた。

d) 投与中、中止後を通じ排泄量は常に減少、又は増加の方向をとるのではなく、波状を呈しつつ上述の推移をとると認められた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲をいただいた、恩師吉田教授に深謝致します。又種々協力下さった渡辺、藤松両同学士に感謝致します。尚本稿の要旨は第 64 回日本小児科学会総会 (昭和 36 年 5 月)、及び第 35 回日本内分泌学会総会 (昭和 37 年 4 月) において報告した。本研究の 1 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, 昭35      ②糸賀宜  
三他：小児科診療 25: 1060, 昭37      ③Seely, J.  
R. et al: J. Pediat. 47: 434, 1955      ④Siegel,  
S. C. et al: Am. J. Dis. Child. 91: 454, 1956

- ⑤Bertrand, J. et al: J. Pediat. 57: 471, 1960  
 ⑥Steiker, D. D. et al: J. Pediat. 59: 884, 1961  
 ⑦竹内慎: 日本小児科学会雑誌 66: (12), 昭37 掲載予定  
 ⑧竹内慎: 日本小児科学会雑誌 67: (1), 昭38 掲載予定  
 ⑨Christy, N. et al: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 16: 1059, 1956  
 ⑩Vermeulen, A. et al: Acta Endocrinol. 28: 321, 1958  
 ⑪Meakin, J. W. et al: Am. J. Med. 29: 459, 1960  
 ⑫Holub, D. A. et al: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19: 1540, 1959  
 ⑬Bierich, J. R.: Dtsch. Med. Wschr. 87: 84, 1962  
 ⑭井林博他: 日本臨床 18: 591, 昭35  
 ⑮Soffer, L. J. et al: The Human adrenal gland, Lea & Febiger, Philadelphia, P. 162, 1961  
 ⑯Schönberg, D. et al: Mschr. Kinderheilk. 108: 188, 1960  
 ⑰糸賀宜三他: 日本内分泌学会雑誌 38: 231, 昭37  
 ⑱Farrel, G. L. et al: Endocrinol. 56: 471, 1955  
 ⑲Holub, D. A. et al: J. Clin. Invest. 38: 291, 1959  
 ⑳Pfeffer, K. H. et al: Klin. Wschr. 38: 657, 1960  
 ㉑西川光夫他: 最新医学 16: 1190, 昭36  
 ㉒坂内昇: 新潟医学会雑誌 74: 1291, 昭35

## ABSTRACT

In 33 cases, with single or continuous administration (2~15 weeks), the urinary excretion of total 17-OHCS and its diurnal variation, in some of them, were studied.

1) With single administration. The values obtained next day after the medication (Dexamethasone 3mg/m<sup>2</sup>) decreased in all cases and its diurnal variation was found to be abnormal. Both alterations were slighter in the 3rd day.

2) With continuous administration. During and after the medication the values obtained showed undulatory variations according to the time examined, but they were generally low. Only after 6th month of cessation of steroid therapy, they became all normal.