

◎原 著

重症難治性喘息における副腎皮質ホルモン投与の影響

荒木 洋行, 貴谷 光, 周藤 眞康, 谷崎 勝朗,
多田 慎也,¹⁾ 高橋 清,¹⁾ 木村 郁郎¹⁾

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

¹⁾岡山大学医学部第2内科

要旨：重症難治性喘息におけるステロイド剤の副腎皮質機能，免疫能に及ぼす影響を調べるため，喘息患者65例を過去3年間のステロイド剤使用状況により，Ⅰ群：依存性症例，Ⅱ群：時に使用する症例，Ⅲ群：非使用例の3群に分け，血清コルチゾール値，末梢血リンパ球数及び血清免疫グロブリンについて検討した。結果は，血清コルチゾール値：Ⅰ群 $4.0\mu\text{g}/\text{dl}$ ，Ⅲ群 $11.6\mu\text{g}/\text{dl}$ ，末梢血リンパ球数：Ⅰ群 $1,659/\text{mm}^3$ ，Ⅲ群 $2,150/\text{mm}^3$ ，IgG：Ⅰ群 $1,062\text{mg}/\text{dl}$ ，Ⅲ群 $1,501\text{mg}/\text{dl}$ ，IgA：Ⅰ群 $218\text{mg}/\text{dl}$ ，Ⅲ群 $279\text{mg}/\text{dl}$ ，IgM：Ⅰ群 $148\text{mg}/\text{dl}$ ，Ⅲ群 $227\text{mg}/\text{dl}$ とⅠ群はⅢ群に比べ有意に低い平均値を示しステロイド剤の副腎皮質機能，免疫能への抑制作用が窺われた。また末梢血リンパ球数の減少は，高齢者のステロイド依存性例に顕著であった。

索引用語：重症難治性喘息，血清コルチゾール，末梢血リンパ球，血清免疫グロブリン

Key Words：Intractable asthma,

Serum cortisol,

Peripheral lymphocytes.

Serum immunoglobulin.

緒 言

重症難治性喘息は「通常の治療では改善されず，ステロイド剤を用いなければ日常生活ができない重症，通年性の気管支喘息」¹⁾とされている。したがって，重症難治性喘息では長期にわたるステロイド剤の使用により種々の副作用が問題となってくる。今回重症難治性喘息を中心にステロイド剤の副腎皮質機能及び免疫能に及ぼす影響を調べるため，副腎皮質機能を反映すると思われる血清コルチゾール値，免疫能を反映すると思われる末梢血リンパ球数及び血清免疫グロブリンについて検討したので報告する。

対象及び方法

対象は岡山大学三朝分院，岡山大学第2内科に通院または入院中の気管支喘息患者65例（男22例，女43例）である。過去3年間のステロイド剤の使用状況により，Ⅰ群：依存性症例，Ⅱ群：時に使用する症例，Ⅲ群：非使用例の3群に分けて検討した（表1）。

表1 対象

Ⅰ 群	ステロイド依存性症例	23例 男 10例，女 13例 平均年齢 59.5才
Ⅱ 群	ステロイド時に使用する症例	24例 男 7例，女 17例 平均年齢 58.8才
Ⅲ 群	ステロイド非使用例	18例 男 5例，女 13例 平均年齢 56.8才

なお各項目の検討では年齢の影響が大きい可能性も考えられたので、上記3群による検討のほか、年齢により40才以下、41才以上60才以下、61才以上の3群に分けた検討も加えた。

また血清コルチゾールは、採血24時間前よりステロイド剤の使用を禁止し、午前8～10時に採血した。

結 果

1) 血清コルチゾール値の検討

血清コルチゾール値について3群で検討した。血清コルチゾール値は、I群(n=19)では $4.0 \pm 2.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ (M \pm SD), II群(n=22)では $10.0 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$, III群(n=17)では $11.6 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ であり、ステロイド依存性症例は非使用例、時に使用する症例と比べ有意の($p < 0.01$)低値を示した(図1)。

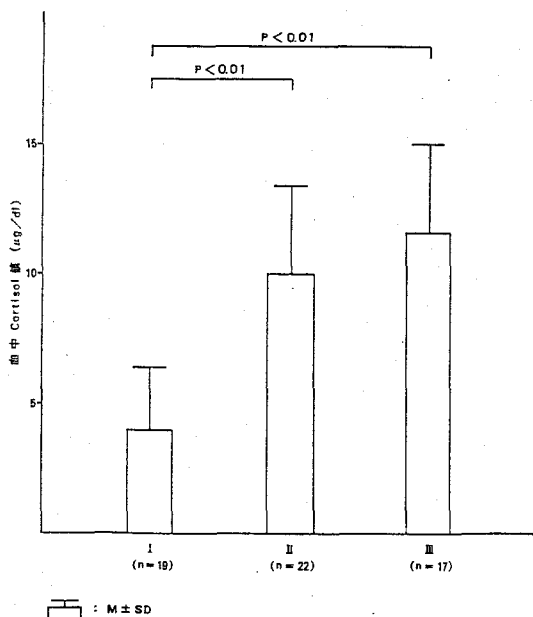


図1. 気管支喘息患者におけるステロイド治療と血中Cortisol値

年齢別に検討してみると、40才以下(n=4)では $10.0 \pm 5.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 41才以上60才以下(n=

21)では $9.3 \pm 4.4 \mu\text{g}/\text{dl}$, 61才以上(n=33)では $7.9 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ であり、高齢になるに従いやや低下傾向を示したが有意の差は認められなかった(図2)。

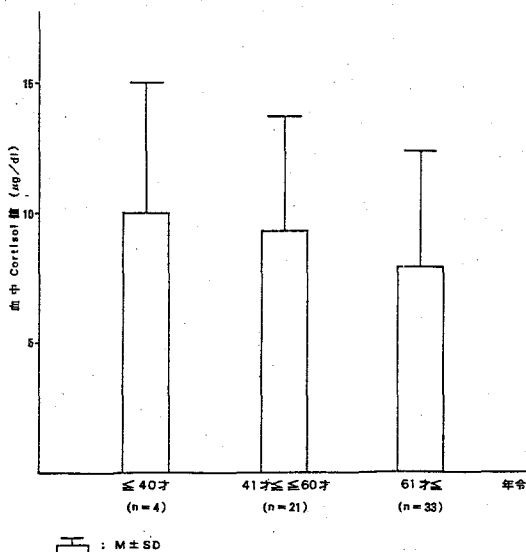


図2. 気管支喘息患者における年齢と血中Cortisol値

2) 血清免疫グロブリン値の検討

血清免疫グロブリン値(IgG, IgA, IgM)について3群で検討した。IgGは、I群(n=23)で $1063 \pm 255 \text{mg}/\text{dl}$ (M \pm SD), II群(n=22)で $1388 \pm 366 \text{mg}/\text{dl}$, III群(n=16)で $1501 \pm 265 \text{mg}/\text{dl}$ であり、IgAでは、I群 $218 \pm 63 \text{mg}/\text{dl}$, II群 $258 \pm 108 \text{mg}/\text{dl}$, III群 $279 \pm 89 \text{mg}/\text{dl}$ であり、IgMでは、I群 $148 \pm 80 \text{mg}/\text{dl}$, II群 $158 \pm 78 \text{mg}/\text{dl}$, III群 $227 \pm 76 \text{mg}/\text{dl}$ であった。IgG, IgA, IgM何れにおいてもステロイド依存性症例は非使用例に比べ有意の(IgG, IgM: $p < 0.01$, IgA: $p < 0.05$)低下が認められた(図3)。

年齢別に検討してみると、IgGでは、40才以下(n=5) $1284 \pm 302 \text{mg}/\text{dl}$, 41才以上60才以下(n=23) $1261 \pm 203 \text{mg}/\text{dl}$, 61才以上(n=33) $1320 \pm 437 \text{mg}/\text{dl}$ であり、IgAでは、40才以下

204 ± 105 mg/dl, 41才以上60才以下 255 ± 70 mg/dl, 61才以上 251 ± 101 mg/dl であり, IgM では, 40才以下 236 ± 52 mg/dl, 41才以上60才以下 166 ± 69 mg/dl, 61才以上 167 ± 95 mg/dl であった。IgMにおいて40才以下の群が高い値を示すほかは有意の差は認められなかった(図4)。

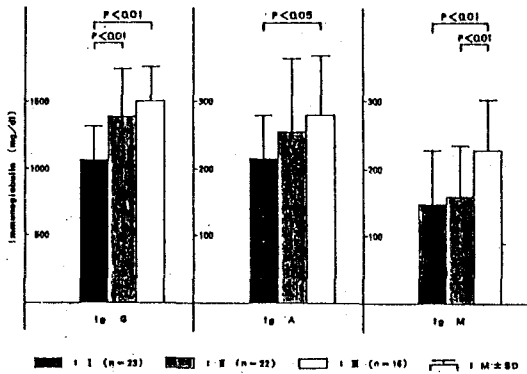


図3. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と血清免疫グロブリン

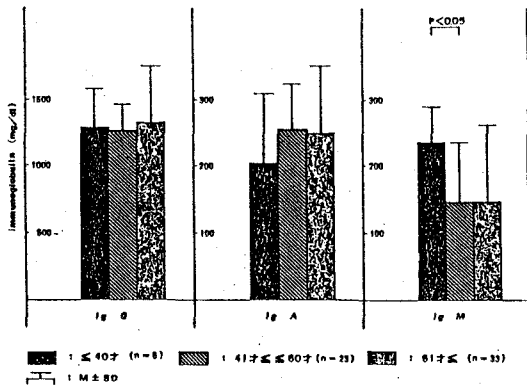


図4. 気管支喘息患者における年齢と血清免疫グロブリン

4) 末梢血白血球数の検討

末梢血白血球について3群で検討した。I群(n=23)で7330 ± 1859/mm³ (M ± SD), II群(n=23)で6113 ± 1080/mm³, III群(n=17)で5994 ± 1492/mm³ であり, I群において末梢血白血球数の増加がみられた(図5)。

年齢別に検討してみると, 40才以下 (n=5)

6940 ± 2412/mm³, 41才以上60才以下(n=24) 6354 ± 1457/mm³, 61才以上 (n=34) 6585 ± 1625/mm³ であり各群に差は認められなかった(図6)。

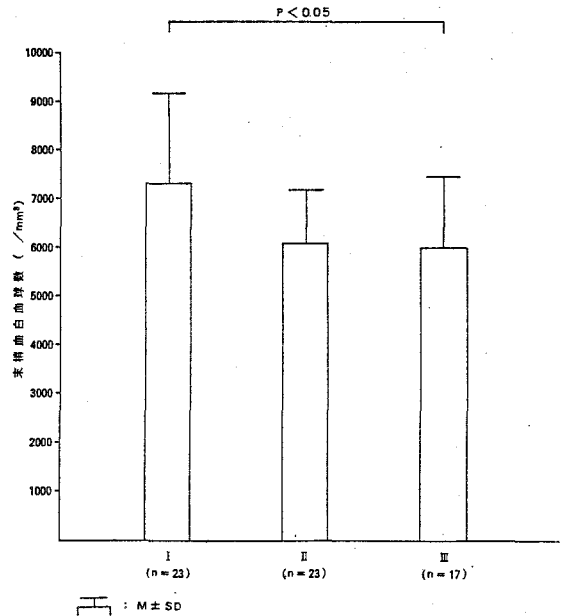


図5. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と末梢血白血球数

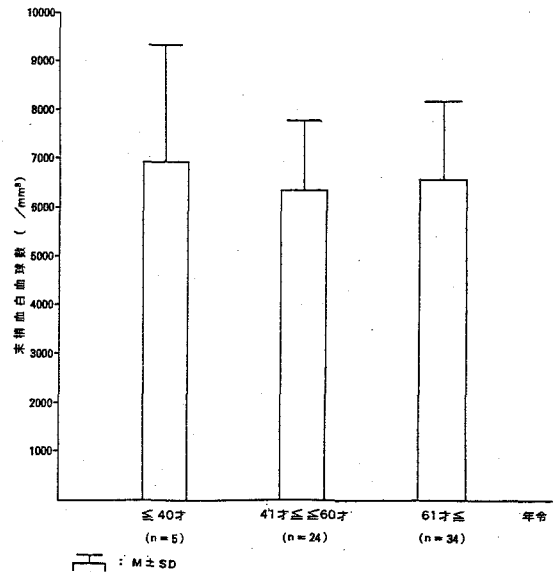


図6. 気管支喘息患者における年齢と末梢血白血球数

5) 末梢血リンパ球数の検討

末梢血リンパ球数について3群で検討した。I群 (n=23) で1659±603/mm³ (M±SD), II群 (n=23) で1958±634/mm³, III群 (n=17) で2150±673/mm³であり, I群はIII群に比べ有意の低値を示した (図7)。

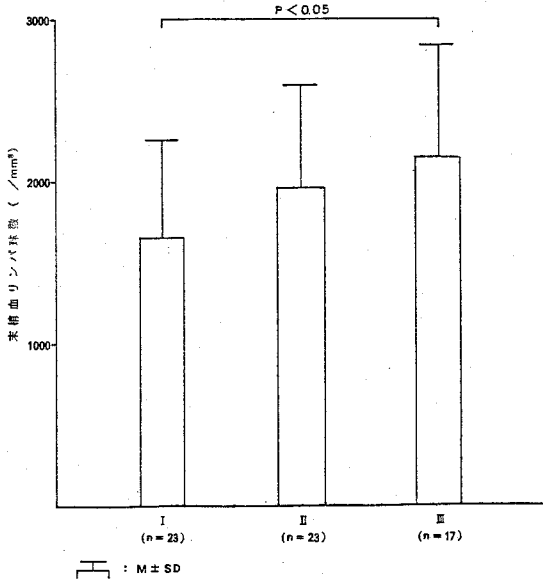


図7. 気管支喘息患者におけるステロイド療法と末梢血リンパ球数

年齢別に検討してみると, 40才以下 (n=5) 2506±826/mm³, 41才以上60才以下 (n=24) 1890±596/mm³, 61才以上 (n=34) 1818±642/mm³であり40才以下は61才以上に比べ有意に高い値を示した (図8)。

40才以下の症例が5例と少なかったので各群における年代別の検討はできなかったが, 各年代別に3群で検討してみると, 61才以上においてI群はIII群に比べ有意に低い値を示した (図9)。

考 案

気管支喘息の治療にステロイド剤が用いられたのは1950年頃であるが, 多くの副作用もありその功罪は色々論議されてきている。しかし実際に成人の喘息患者の7~15%がステロイド剤を用

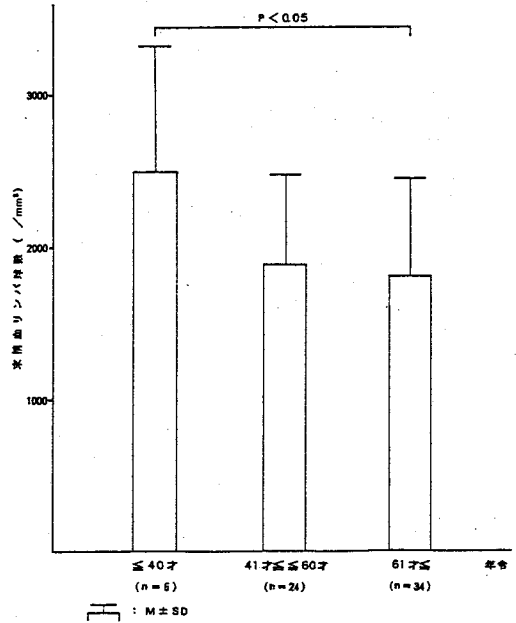


図8. 気管支喘息患者における年齢と末梢血リンパ球数

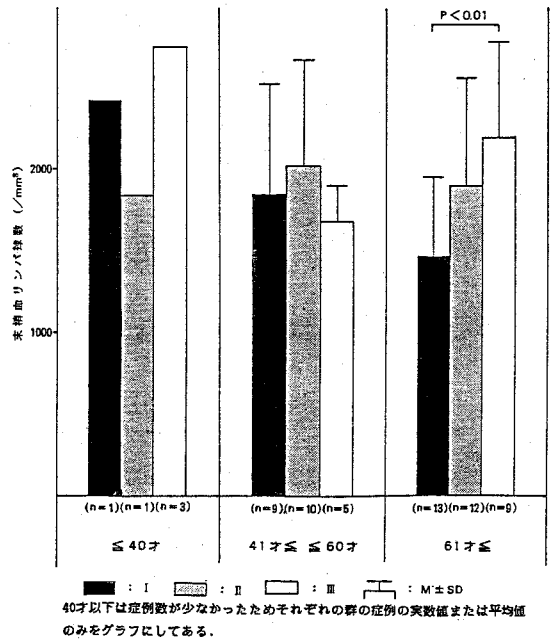


図9. 気管支喘息患者における年代別ステロイド療法と末梢血リンパ球数

いなければ日常生活ができない重症難治性喘息であり²⁾、ステロイド剤の副作用の問題は避けては通れない状態である。

今回著者らは、ステロイド剤の副腎皮質機能及び免疫能に及ぼす影響を、65例の気管支喘息患者について、過去3年間のステロイド剤の使用状況により、依存性症例、時に使用する症例、非使用症例に分けて検討した。

気管支喘息患者にとって、ステロイド剤の副作用の中でも特に副腎皮質機能不全は、喘息発作時、非発作時を問わず急死の原因と考えられており^{3,4)}最も問題となるものの一つである。今回は午前8～10時の血清コルチゾール値を指標として検討した。森本らの報告⁵⁾、勝沼らの報告⁶⁾によると、rapid ACTH testによる副腎皮質機能の低下を示す群ではこの時間帯の血清コルチゾール値は低値を示し、副腎皮質機能の一つの指標になる事を示している。今回の結果では、ステロイド剤非使用群と時に使用する群では血清コルチゾール値はほぼ正常範囲であり、依存性症例群では有意の低下が認められ副腎皮質機能の低下が窺われた。駒越ら⁷⁾は今回と同様の3群で検討しているが、I群 $3.3 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ (M \pm SEM)、II群 $8.3 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、III群 $9.2 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ今回の著者らの結果と同様の傾向を示している。また森本ら⁵⁾も同様であった。

ステロイド剤の免疫グロブリンに対する影響であるが、今回の検討では、IgG、IgA、IgM何れにおいてもステロイド依存性症例群は非使用群に比べ有意の低下が認められた。過去にもIgGのみ低下したという報告⁸⁾、IgAも低下したがIgMは殆ど変化が無かったという報告⁹⁾、またIgGとIgMが低下したという報告⁷⁾など色々あるが、IgGに関してはステロイド剤の影響を受け易いという報告が多くみられる。Longmireら¹⁰⁾によるとステロイド剤は骨髄の段階でIgG産生を抑制しているということであるが、一部には異化の亢進も関与している報告がある¹¹⁾。何れにしても、ステロイド剤が免疫グロブリンに対して抑制的に働くことは、感染に対する防御機構を弱めることになり、重症化、難治化への促進因子とな

りうると思われた。

今回の検討では、リンパ球がステロイド依存性症例群で減少していたが、同時に年齢の影響も窺われた。ステロイド剤によるリンパ球の減少では、Bリンパ球よりTリンパ球の方がステロイド剤により減少し易いという事実¹²⁾も報告されている。従ってステロイド剤は液性免疫だけでなく細胞性免疫も含めた免疫全般に抑制作用を示す可能性があると考えられた。

重症難治性喘息患者には高齢者が多く¹³⁾、また高齢者はそれだけで免疫能力が低下傾向にありステロイド剤の影響を受け易いので、ステロイド剤の種類、投与方法などの改良、ステロイド剤からの離脱のより一層の努力が必要と思われた。

結 語

気管支喘息患者65例を過去3年間のステロイド剤使用状況により、I群：依存性症例、II群：時に使用する症例、III群：非使用例の3群に分け、血清コルチゾール値、末梢血リンパ球数及び血清免疫グロブリンについて検討した。結果は、血清コルチゾール値、末梢血リンパ球数、IgG、IgA、IgM何れの項目においてもI群はIII群に比べ有意に低い平均値を示しステロイド剤の副腎皮質機能、免疫能への抑制作用が窺われた。

文 献

1. 光井庄太郎、須藤守夫：難治性喘息の定義について。アレルギー、24：109-115、1975。
2. 長野 準、小山田正孝：難治性喘息の治療。医学のあゆみ、123：515-522、1982。
3. 光井庄太郎：予後（とくに喘息死の問題）。アレルギークリニック。金原出版、325-342、1979。
4. Mellis, C. M. & Phelan, P. D.: Asthma deaths in children — a continuing problem. Thorax, 32：29-34、1977。
5. 森本靖彦：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、1976。

6. 勝沼俊雄, 赤沢晃, 飯倉洋治: アレルギー疾患児とステロイドホルモン. 第1編 アレルギー疾患児の間脳-下垂体-副腎機能に関する検討アレルギー, 37: 926-934, 1988.
7. 駒越春樹, 周藤真康, 岡田千春, 谷崎勝朗, 森永 寛, 貴谷 光, 合田吉徳, 多田慎也, 高橋 清, 木村 郁郎: 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-岡山大学温泉研究所報告, 53: 45-49, 1983.
8. Guy A. Settupane, R. K. Pudupakkam, John H. McGowan: Corticosteroid effect on immunoglobulins. J. Allergy Clin. Immunol., 62: 162-166, 1978.
9. Posey, W. C., Nelson, H. S., Branch, L. B., Pearlman, D. S.: The effects on corticosteroids on immunoglobulin levels. Abstracts of scientific papers, No 207, presented at the American Congress of Allergy and Immunology., March 28-31, 1977.
10. McMillan, R., Longmire, R., Yelenosky, R.: The effect of corticosteroids on human IgG synthesis. J. Immunol., 116: 1592, 1976.
11. Claman H. N.: Corticosteroids and lymphoid cells. N. Engl. J. Med., 287: 388-397, 1972.
12. Frey, B. M., Walker, C., Frey, J., de Weck A. L.: Pharmacokinetics of three different prednisolone prodrugs: Effect on circulating lymphocyte subset and function. J. Immunol., 133: 2479-2487.
13. 木村郁郎: 喘息の病型とその本質論-中高年発症型喘息の独立性-日本胸部疾患学会誌, 21: 181-182, 1983.

Hiroyuki Araki, Hikaru Kitani,
Michiyasu Sudo and Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Hospital,
Okayama University Medical School

In order to investigate adverse effects of steroid therapy on adrenocortical function and immune function, serum cortisol levels, peripheral lymphocytes' counts and serum immunoglobulin levels were examined in 65 asthmatic patients. The asthmatic patients were classified into 3 groups according to steroid therapy for the past 3 years; group I has been treated with continuous steroid therapy, group II with occasional steroid therapy and group III without steroid therapy.

The results were as follows.

1. The mean of serum cortisol levels was lower significantly in group I as compared with that in group III, (group I: $4.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, group III: $11.6 \mu\text{g}/\text{dl}$).
2. The average count of peripheral lymphocytes was more decreased in group I than in group III. The difference between the two groups was significantly, (group I: $1659/\text{mm}^3$, group III: $2150/\text{mm}^3$).
3. The average levels of serum immunoglobulins such as IgG, IgA and IgM was significantly lower in group I compared with that in group III, (group I: IgG $1062 \text{mg}/\text{dl}$, IgA $218 \text{mg}/\text{dl}$, IgM $148 \text{mg}/\text{dl}$, group III: IgG $1501 \text{mg}/\text{dl}$, IgA $279 \text{mg}/\text{dl}$, IgM $227 \text{mg}/\text{dl}$).

The results suggested that long-term steroid therapy remarkably suppressed adrenocortical function and immune function in patients with asthma.

Clinical studies on serum cortisol levels
in patients with intractable asthma