

# ステロイド療法中の腎疾患における副腎皮質予備能 について改良 ACTH 負荷試験を用いた検討 —ネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群との対比—

辻 祐一郎 水野裕美子 飯倉洋治 酒井 糾\*

Assessment of adrenal function on steroid using renal diseases in children  
using the modified original ACTH tolerance test :  
Comparing nephrotic syndrome with non-nephrotic syndrome

Yuichirou TSUJI, Yumiko MIZUNO, Youji IIKURA, and Tadasu SAKAI\*

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine, Tokyo,

\* Department of Urology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Steroid therapy occupies a very important position in various types of kidney diseases in children. The period of steroid therapy in kidney disease tends to extend over a long time and the amount of medication tends to be high. Inhibition of the adrenal function because of steroid therapy is one of the major side effects requiring considerable care. In the present investigation, we examined the inhibition of adrenal function in various pediatric renal diseases using synthetic ACTH. In this study, we checked the serum 11-OHCS and cortisol levels and found that in nephrotic syndrome, the inhibition already existed at sideration. In other diseases we found inhibition of adrenal function using steroid and improvement of the function on reduction of the steroid dose. Patients who used steroid every other day showed better improvement. Therefore, we suggest that in nephrotic syndrome, the inhibition of adrenal function may participate in sideration in the syndrome. It was also found that reduction of the steroid given every other day inhibited the adrenal function to a lesser extent. We found that our challenge test using ACTH is safe and very useful for determining adrenal function.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 65-69

**Key words** : nephrotic syndrome, steroid therapy, adrenal function, ACTH tolerance test

## 序 言

小児腎疾患においてはステロイド療法を行うことが多く、特にネフローゼ症候群においては比較的少量のステロイド剤を長期にわたって使用することが多い。これらステロイド療法による副腎皮質機能抑制については、必然的に起こることは予測される。しかし臨床では、抑制の程度を把握することは難しい。そこでわれわれは、副腎疾患で一般に行われている ACTH 負荷試験を改良し、安全でしかも副腎皮質機能の把握に十分な負荷試験法を考案した。本

稿では、ネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群患児に分けて、ステロイド療法による副腎皮質機能の抑制の程度についての検討を行った。

## 対 象

ネフローゼ症候群 9 例(男児 4 例, 女児 5 例), IgA 腎症 2 例(女児 2 例), 膜性増殖性腎炎の 15 歳女児 1 例, SLE 腎炎の 11 歳女児 1 例の計 13 例である。年齢は 3 歳より 14 歳まで, 平均  $7.3 \pm 3.85$  歳であった。ネフローゼ症候群

患児は初発例が6例、再発例が3例、組織診断は9例中8例について施行しており、8例全例が微少変化群であった。また、腎生検を施行していない3歳の女児は、ステロイド剤に対する反応から微少変化群ではないかと考えられた。IgA腎症、膜性増殖性腎炎、SLE腎炎の患児には組織診断を行ったうえで診断した。なお、今回の検討では、ネフローゼ症候群以外のIgA腎症、膜性増殖性腎炎、SLE腎炎の患児を非ネフローゼ症候群患児とした。なお、非ネフローゼ症候群では、ネフローゼ症候群の診断基準を満たす患児は存在しなかった。また、プレドニゾロン1 mg/kg/day以上の使用を1カ月以上受け、ステロイド剤の使用中止後6カ月以上経過した患児らにおける本負荷試験法の検討については6例で検討した。症例は、特発性血小板減少性紫斑病2名(7歳男児, 5歳女児), ネフローゼ症候群3名(14歳男児, 15歳女児, 12歳女児), シェーグレン症候群1名(13歳女児)であった。

## 方法

検査は早朝空腹時とし、当日のステロイド剤の内服は検査終了時まで行わなかった。検査中は原則としてベッド上安静とし、午前8時から9時頃を開始時間とした。

合成ACTH製剤であるコートロシン注射薬0.003 mg/kgを生理食塩水50 mlに溶解し、1時間で点滴静注した。検査項目は、コルチゾールと11-OHCSの2項目とした。採血時間は、コートロシン投与前(0分)、コートロシン投与終了時(60分)、投与終了後1時間(120分)、投与終了後2時間(180分)の計4回とした。検査の間隔は、ステロイド剤投与開始前、開始後4週間(プレドニゾロンで1 mg/kg/day以上)の2回を原則として、さらにステロイド剤の内服を継続した患児4例で、ステロイド剤開始12週後(プレドニゾロンで0.5 mg/kg/day以下に減量後)に検査可能な症例では再度検査を行った。

## 統計学的検討

解析は、Two-way repeated-measures ANOVAにて行った。なお、統計学的有意は $p < 0.05$ とした。

### 1. 結果

A. ステロイド剤使用前における本負荷試験に対する反応の検討—ネフローゼ症候群患児と非ネフローゼ症候群患児との対比—

ネフローゼ症候群患児9例と非ネフローゼ症候群患児4

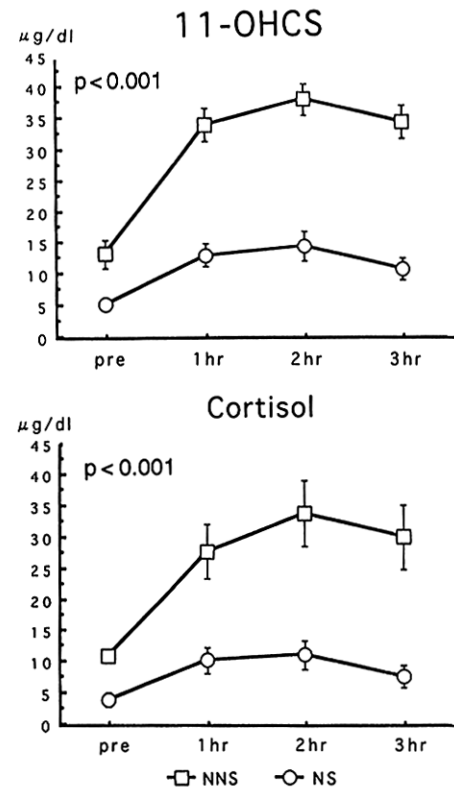


Fig. 1. Serum 11-OHCS and cortisol level in nephrotic syndrome (NS) patients and non-nephrotic syndrome (NNS) patients before steroid therapy

例において、ステロイド療法開始前での本負荷試験の結果について検討した。

結果は、Fig. 1. に示す。11-OHCS、コルチゾールともに $p = 0.0001$ で有意差を認めた。よって、ネフローゼ症候群患児においては、他の腎疾患患児に比して、発症時に有意な副腎機能の予備能の低下が認められた。

B. ステロイド剤使用前と使用4週間後での本負荷試験に対する反応の変化における検討

#### ① ネフローゼ症候群患児 (n=9)

11-OHCS、コルチゾールともに有意差は認められなかった。結果をFig. 2. に示す。ネフローゼ症候群患児においては、ステロイド治療4週間後にも副腎機能予備能の低下は持続していた。

#### ② 非ネフローゼ症候群患児 (n=4)

11-OHCS、コルチゾールともに有意差は認められなかった。結果をFig. 3. に示す。統計学的には有意差を示さなかった。

C. ステロイド剤使用4週間後におけるネフローゼ症候群患児と非ネフローゼ症候群患児での本負荷試験に対する反応の比較検討

11-OHCSでは $p = 0.048$ 、コルチゾールでは $p = 0.014$ と

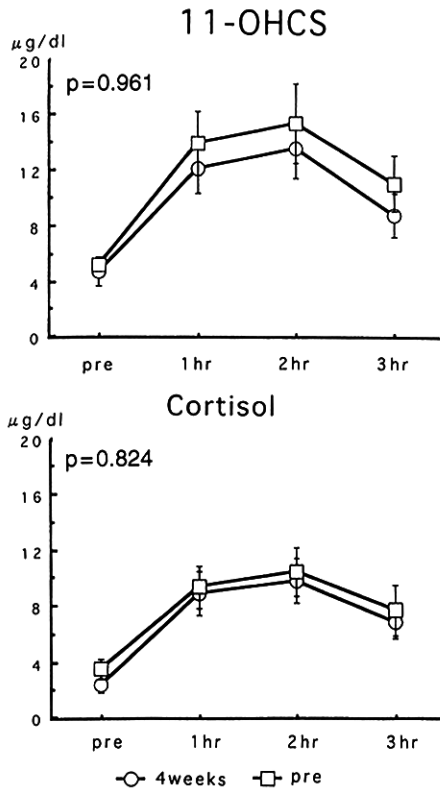


Fig. 2. Serum 11-OHCS and cortisol level in nephrotic syndrome patients before and after 4 weeks steroid therapy

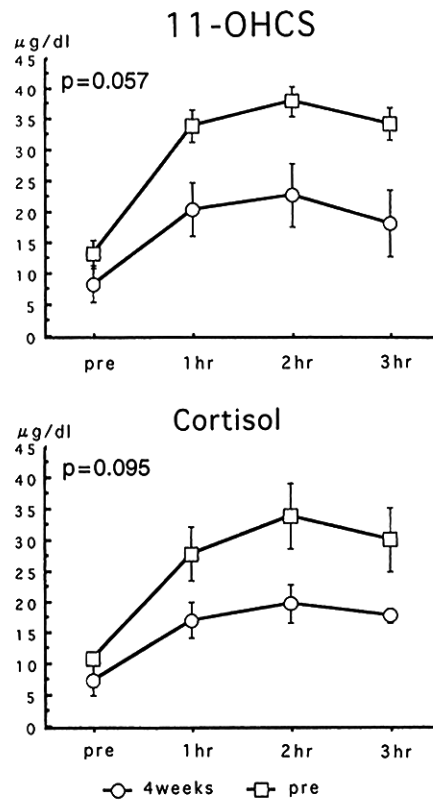


Fig. 3. Serum 11-OHCS and cortisol level in non-nephrotic syndrome patients before and after 4 weeks steroid therapy

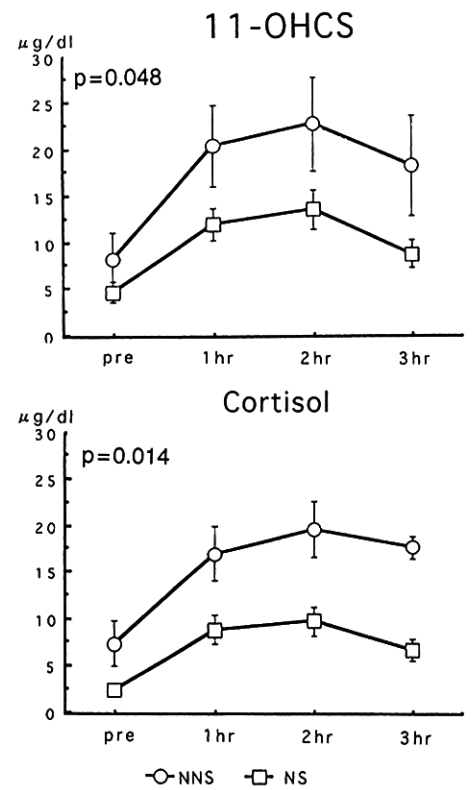


Fig. 4. Serum 11-OHCS and cortisol level in nephrotic syndrome (NS) patients and non-nephrotic syndrome (NNS) patients after 4 weeks steroid therapy

有意差を認めた。結果を Fig. 4. に示す。この時点でも、ネフローゼ症候群患児では副腎皮質予備能の強い抑制が認められた。

D. ステロイド剤使用前と使用 12 週間後での本負荷試験に対する反応の変化における検討

この検討は、ネフローゼ症候群患児についてのみ行った。11-OHCS では、 $p=0.285$  と有意差は認めなかったが、コルチゾールでは  $p=0.016$  と 12 週間後で有意に改善を示していた。結果を Fig. 5. に示す。

E. ステロイド剤使用 4 週間後と使用 12 週間後での本負荷試験に対する反応の変化における検討

この検討は、ネフローゼ症候群患児についてのみ行った。11-OHCS, コルチゾールともに有意差を認めた。よって、ステロイド剤が減量された 12 週間後で有意の改善が認められた。結果を Fig. 6. に示す。

F. ステロイド療法終了後 6 カ月以上経過した患児での本負荷試験の結果

患児らは、 $1 \text{ mg/kg/day}$  以上のプレドニゾロンの使用を 1 カ月以上受け、ステロイド剤の使用中止後 6 カ月以上経過した時点で本負荷試験を行った。結果は、11-OHCS は

前値  $15.1 \pm 2.1$ , 1 時間値  $25.8 \pm 3.4$ , 2 時間値  $26.2 \pm 3.6$ , 3 時間値  $23.9 \pm 3.5$  であり、コルチゾール値は、前値  $12.8 \pm 1.7$ , 1 時間値  $22.8 \pm 2.5$ , 2 時間値  $28.2 \pm 3.3$ , 3 時間値  $25.3 \pm 3.8$  であった(単位  $\mu\text{g/dl}$ ,  $\pm\text{SE}$ )。その結果を Fig. 7. に示す。

## 2. 考案

小児腎疾患に限らず、ステロイド療法を必要とする疾患は少なくない。なかでもネフローゼ症候群は長期にわたるステロイド療法を必要とする場合が多い。その結果、副腎皮質機能の抑制が起こることは予測されるものの、その程度をどのように把握し治療に反映させていくかは課題であった。そこでわれわれは、小児にも安全な負荷試験とすべく、従来の Rapid-ACTH 負荷試験法に改良を加えて副腎皮質の予備能について検討を行った。また対照はステロイド療法を必要としたネフローゼ症候群以外の腎疾患を用いた。

従来より一般的に用いられている Rapid-ACTH 試験はショックを起こすことがあるといわれており、われわれの経験でも軽いショック状態になる患児を複数経験している。また、嘔気や頭痛を訴える患児はさらに高い確率で経験する。そこで、このような副反応なく副腎皮質予備能を

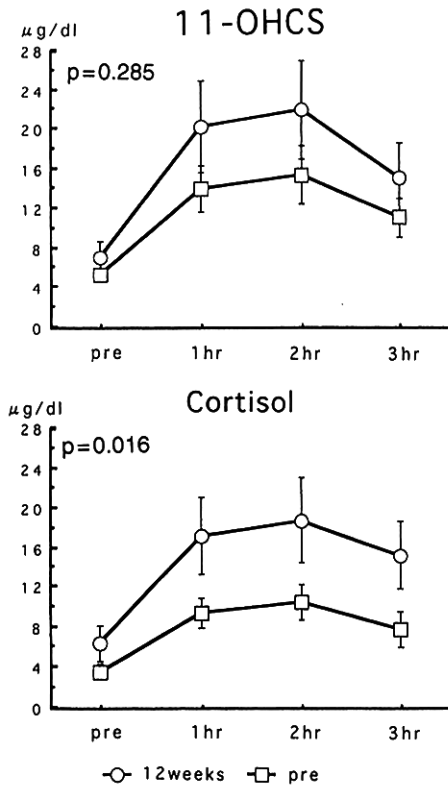


Fig. 5. Serum 11-OHCS and cortisol level in nephrotic syndrome patients before and after 12 weeks steroid therapy

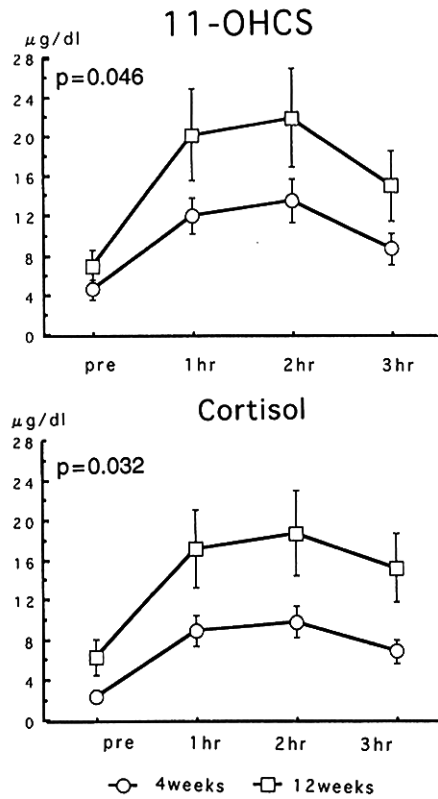


Fig. 6. Serum 11-OHCS and cortisol level in nephrotic syndrome patients after 4 and 12 weeks steroid therapy

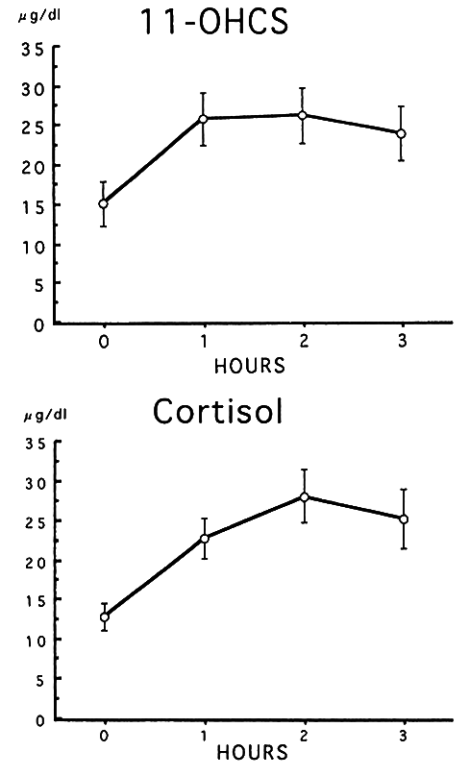


Fig. 7. Serum 11-OHCS and cortisol level in patients who were treated steroid therapy for 1 month and then quit it at least for 6 months

検査するために、今回用いた負荷試験方法を考案した。本試験方法では、臨床上的副反応は全く認めていない。

本検討の結果より、ネフローゼ症候群の発症の際に、副腎皮質予備能の低下が認められた。これがどのような原因からくるものかは、今後の検討課題である。さらに、この抑制の程度がネフローゼ症候群の重症度と関連があるかどうか、検討を行っていきたいと考えている。

次に、ステロイド剤投与後1カ月での負荷試験の結果であるが、強い副腎皮質予備能の低下が認められた。やはり1カ月といった長期のステロイド剤の内服は、強い副腎皮質機能の抑制をきたすと思われた。ネフローゼ症候群のような疾患では、治療上ステロイド剤の投与が長期になるのはやむをえないが、副腎皮質機能への十分な配慮は必要であると考えられた。

さらに、ステロイド剤の内服が続いた症例において内服開始後12週間後に再度本負荷試験を実施した。その結果では、副腎皮質機能は有意の改善がみられた。プレドニゾンで0.5 mg/kg/day以下への減量は副腎皮質機能の回復に必要であると考えられた。これはある程度予測される結果であったが、退院の目安などにステロイド剤の投与量だ

けでなく、本負荷試験の結果を参考として考慮するのがよりよい方法であると考えられた。

なお、非ネフローゼ症候群患児の症例数が4名と少ないため、今後さらに多くの症例で検討を行う必要があると考えている。また、本負荷試験の正常反応とする具体的な数値については健常者による検討を行っておらず、はっきりと示すことはできなかった。そこで、ステロイド療法を中止後6カ月以上経過し、病状も改善している患児らで検討した結果、Fig. 7. に示したように11-OHCS、コルチゾール値ともに、負荷前値が10 μg/dl以上、負荷後の頂値が負荷前値に比して10 μg/dl以上上昇し、25 μg/dl以上であることを満たしていた。現段階では、これらの結果が正常反応に近いと考えてよいのではないかと考えている。従来のRapid-ACTH負荷試験でも、正常反応の判断は明確な指標がないのが実際である。参考に、これまでのRapid-ACTH負荷試験における正常反応として報告されているいくつかの指標を示す<sup>1)</sup>。

① コルチゾール値のピーク値が18 μg/dl以上

② コルチゾール値の増加分が6~7 μg/dl以上、またはピーク値が20 μg/dl以上

③ 負荷 60 分後のコルチゾール値が負荷前値と比較して 1.5~2.0 倍の上昇

④ コルチゾール値の基礎値は 5.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上で、負荷後の最大値が 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上<sup>2)</sup>

⑤ コルチゾール値の増加分が 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上、またはピーク値が 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上<sup>3)</sup>

⑥ コルチゾール値のピーク値が負荷前値に比して 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の上昇<sup>4)</sup>

など、いくつもの意見がある。われわれの用いた負荷方法とは異なるために、これらをそのまま用いるのは問題があると思われる。なお辻らは、合成 ACTH と Native ACTH の 30 分かけての点滴静注での反応の違いや Rapid-ACTH 負荷試験における正常人と長期ステロイド治療を受けた症例での反応の違いなどについて記載しており、Rapid-ACTH 負荷試験は副腎皮質に対する maximum の刺激であるとはいえないと述べている。さらに、Rapid-ACTH 負荷試験の判定基準は、11-OHCS の前値が 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上で、増加量が 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上が正常としている<sup>5)</sup>。Munabi らは、同量の ACTH 製剤を bolus で静注した場合と持続点滴静注した場合の比較検討を行っているが、ほぼ同じ反応が得られたとしている<sup>6)</sup>。May らは、399 名といった多数の症例において、ACTH 負荷試験について、rapid と continuous infusion での比較検討を含めて retrospective に検討を加えている<sup>7)</sup>。Grinspoon らは、複数の報告をまとめてコートロシン刺激試験について検討を加えており、コルチゾール値の頂値が 18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上を正常反応とすべきと述べている<sup>8)</sup>。また、Streeten らは、不完全な ACTH 欠損状態の患者において Rapid-ACTH 負荷試験の評価には注意が必要であるとしている<sup>9)</sup>。今後は、更なる症例の検討を重ねて本負荷試験法の正常反応の定義を確立したいと考えている。

また、本負荷試験法における更なる今後の検討課題としては、コートロシンの投与量を今回は 0.003 mg/kg としたが、他の投与量での比較検討が必要であること、尿中への 11-OHCS やコルチゾールの喪失分をどのように評価するかなどがある。さらに、年齢による副腎皮質予備能に差がないかどうかの検討も必要になると考えられる。しかし、病児に対する負荷検査であり十分な配慮が必要であるため、今後慎重に検討を進めていきたいと考えている。

最後に、本負荷試験の施行に際して、患児の家族に本負荷試験の有用性と考えられる副反応について話をしたうえで、承諾を得て施行したことを付記する。

## 結 語

1) ネフローゼ症候群において、発症時に副腎皮質機能の抑制が認められた。

2) ステロイド剤(プレドニゾン 1 mg/kg/day 以上)内服中は副腎皮質機能の抑制が認められた。

3) ステロイド剤減量(プレドニゾン 0.5 mg/kg/day 以下)後は、副腎皮質機能の回復が認められた。

4) 本負荷試験法では副反応を認めず、安全で十分な反応が得られた。副腎皮質機能の把握に有用な検査法と考えられた。

なお、本論文の要旨は第 101 回日本小児科学会学術集会(1998 年鳥取)にて発表した。

## 文 献

1. 田中祐司. ACTH 負荷試験(迅速負荷試験, 連続負荷試験). *Medicina* 1996; 13: 2325-2327.
2. 前坂機江, 田中敏章, 諏訪成三. 血清コルチゾール (radioimmunoassay) の測定による小児の下垂体副腎分泌予備能の検討. *小児科臨床* 1977; 30: 671-675.
3. Barnes ND, Joseph JM, Atherden SM, Clayton BE. Functional Tests of Adrenal Axis in Children with Measurement of Plasma Cortisol by Competitive Protein Binding. *Arch Dis Child* 1972; 47: 66-73.
4. 田中孝司, 鳥海正明, 伊藤祐子, 荻野良郎. ACTH 負荷試験. *日本臨牀* 1997; 55(増刊号): 345-348.
5. 辻 昇三, 安井博和, 老耜宋忠, 東 宋則, 上月祥生, 玉川公敏, 宮田昌明, 谷口 洋, 高見好信, 中井 裕. 合成  $\beta^{1-24}$ peptide の ACTH 様作用について. *総合臨牀* 1968; 17: 742-747.
6. Munabi AK, Feuillan P, Staton RC, Rodbard D, Chrousos GP, Anderson RE, Strober MD, Loriaux DL, Cutler GB. Adrenal Steroid Responses to Continuous Intravenous Adrenocorticotropin Infusion Compared to Bolus Injection in Normal Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1036-1040.
7. May ME, Carey RM. Rapid Adrenocorticotropic Hormone Test in Practice. *Am J Med* 1985; 79: 679-684.
8. Grinspoon SK, Biller BM. Laboratory Assessment of Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
9. Streeten DHP, Anderson GH, Bonaventura MM. The Potential for Serious Consequences from Misinterpreting Normal Responses to the Rapid Adrenocorticotropin Test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 285-290.