

## 巻頭言

## 副腎皮質ステロイドの循環系への影響

小川 龍\*

副腎皮質ステロイドは体内恒常性を維持するために必須なホルモンであり、あらゆる臓器や組織に影響を及ぼしている。動物の副腎を摘出すれば、心拍出量や血圧が低下し、侵襲が加えられれば容易に循環の虚脱をおこして死亡することはよく知られている。

一方副腎皮質ステロイドを動物やヒトに投与した場合の循環系への影響は様々である。副腎機能が正常である動物やヒトでは、ほとんど循環系に変化は見られない。一方強い侵襲下では、循環系を強化するとの報告が多い。ショックにおいても評価が異なり、実験的モデルのうち、出血性ショックでは影響は明瞭ではなく、エンドトキシンショックで血圧の上昇と生存率の向上が報告されている。副腎皮質ステロイドのうち糖質ステロイドの方が鉱質ステロイドの方より循環系への作用は強く、1970年代からは糖質副腎皮質ステロイド(以下ステロイドと略す)がショック治療の目的で臨床使用されるようになった。

しかしながらステロイドの臨床評価は揺れ動いた。Sambhiら、Lozmanら、Wilsonらは敗血症性ショック患者で大量投与が心拍出量が増加すると報告したが、Loebら、Shoemakerらは否定した。

ステロイドの作用機序についても多くの仮説が提出されている。第1に心筋に対する直接陽性変力作用、第2がカテコールアミン(以下CAと略)増強作用、第3が $\alpha$ -受容体遮断作用による血管拡張作用、第4が平滑筋直接作用による血管拡張作用、第5が心筋抑制物質(MDF)の産生抑制作用、である。

これらのうち最も古く、多くの研究者が主張し

たのがCA増強作用である。SpinkとVick(1961年)はエンドトキシンショックモデルでメタラミノールとアルドステロンを組合わせた場合のみ、循環系の改善が見られると報告した。しかし後の研究者は臨床的にも実験的にも否定的であった。

このようにステロイドの循環系への影響は漠然としており、影響があるとしてもその機序は不明であった。

$\beta$ -刺激薬は喘息の薬として使われているが、1970年代になると吸入イソプロテレンールの乱用により、その効果が低減するとの報告が続いた。そこでイヌに1時間に5分のイソプロテレンール吸入を5回繰返させると、実験喘息の治療効果が著しく低下する事が確認され(Stephen, 1980)、この現象が普遍的なものと考えられるにいたった。この現象は短時間に $\beta$ -刺激薬に対する感受性減退が生ずる事を示唆している。

そこでインビボ、インビトロでカテコールアミン(CA)の細胞表面 $\beta$ -受容体数、親和性、アデニレートサイクラーゼ活性、に及ぼす影響が調べられた。Changら<sup>1)</sup>はラットにイソプロテレンール(400  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )、ノルエピネフリン(200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )を投与すると、2時間で心筋収縮力、心拍数の反応は最低となり、数日の後に受容体数が減少した。一方 $\alpha_1$ -受容体の数には変化が見られなかった。さらにHardenら<sup>2)</sup>はヒト星状細胞腫の培養液中に1  $\mu\text{M}$ のイソプロテレンールを加えると、15分後には受容体数は変わらないのに、アデニレートサイクラーゼ活性が50-60%減弱する事を報告した。

薬物に対する感受性の低下には、同種性現象(homologous desensitization)と異種性現象(heterogenous desensitization)がある。前者では

\*日本医科大学麻醉科学教室

1種の薬物が特定の受容体を持続的に刺激して、その受容体を介する反応のみを減弱する。後者では1種の薬物が特定の受容体のみならず他の受容体を介する反応をも減弱する。CAと $\beta$ -受容体の関係は前者であると考えられる。

同種性感受性低下現象はさらに早期反応 (tachyphylaxis) と晩期反応 (tolerance) に分類される。

早期低下反応では受容体の数は減少せず、アデニレートサイクラーゼの活性が低下する。またCAアゴニストの受容体との親和性が低下し、受容体とGTP活性化との脱共役が見られた (Hartel, 1986)。この脱共役は受容体の細胞膜内への陥入 (sequestration) に起因するGTP蛋白との物理的結合の低下による。

晩期反応では、受容体数の減少がその主役であり、下降調節現象 (down regulation) と呼ばれている。その機序は受容体が小胞 (receptosome) を形成し、ライソソーム酵素 (phospholopase-A<sub>2</sub>) により構造が変性するためである。受容体が小胞を形成するためには、受容体の燐酸化が大きな役割を果している。CAの投与を止めると、急激に受容体の数が回復する。

一方喘息患者のイソプロテレノールに対する感受性低下が、ステロイドにより回復するとの報告が見られた<sup>3)</sup>。その後CA長期投与により感受性が低下した心筋収縮力もステロイドにより改善した。著者ら<sup>4)</sup>はドパミンあるいはドブタミンを長期 (平均7日) 投与し、感受性低下が疑われたICU収容患者にメチルプレドニソロンを11.6

mg/kg 一回静脈内投与したところ、6時間以上も心拍出量の増加、血圧の上昇、尿量の増加が生ずることを観察した。

CAにより心筋の受容体の下降調節が見られた後、ステロイドを投与すると受容体数、アデニレートサイクラーゼ活性も回復した (Hayashi, 1990)。ヒトでも顆粒球の受容体数がステロイドにより増加する事が報告された (Ogawa, 1990)。

以上述べたようにCA長期投与による感受性低下をステロイドが回復することを示したが、これらの研究はステロイドの循環系に与える影響が多様であることを裏付けた。すなわちステロイドは直接心臓や血管に働かなくても、内因性・外因性のCAにより $\beta$ -受容体の感受性低下が起こっていた患者では、ステロイドが循環の改善をもたらしたと考えられる。しかし著者らの研究結果のように、ステロイド投与1時間後より効果が発揮される機序は不明であり、一層の研究が待たれる。

#### 参考文献

- 1) Chang, H. Y., Klein, R. M., Kunos, G.: Selective desensitization of cardiac beta adrenoceptors by prolonged in vivo infusion of catecholamines in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 221:784-789, 1982.
- 2) Harden, T. K., Su, Y. F., Perkins, J. P. et al.: Catecholamine-induced desensitization involves an uncoupling of  $\beta$ -adrenergic receptors and adenylate cyclase. *J Cyclic Nucleotide Res* 5: 99-106, 1979.
- 3) Reisman, R. E.: Asthma induced by adrenergic aerosols. *J Allergy* 46:162-168, 1970.
- 4) 小川 龍: 未発表データ.