

3. 耳鼻咽喉科領域における局所副腎ステロイド剤療法

a. 効果について

斎藤洋三（東医歯大）

副腎皮質ステロイド剤の局所投与の方法は、わが国では従来よりネブジュライザーによる噴霧吸入が普及しているが、現在市販の成分で、例えばデキサメタゾンやベタメタゾンでは副腎皮質機能抑制をきたすことがある。ところが、近年開発されたプロピオン酸ベクロメタゾン噴霧剤やフルニソライド噴霧剤では、まずこのような心配はないといってよい。前者では、アルデシンとベコタイトの2製品ですでに気管支喘息への適応が承認されているが、鼻アレルギーに対しては、アルデシンネーザルとベコナーゼの2製品が目下承認申請中である。いずれも用法用量は1日4回(400 μ g)である。

鼻アレルギーに対する多施設臨床試験は、1976年秋より開始され、現在まで公表された5試験の成績において、効果の詳細データは省略するが、ベコナーゼの二重盲検試験成績のまとめをかりて例示すると、効果は自覚症状だけでなく、他覚的所見も、患者背景、効果判定法(医師、日記、患者)に関係なく、著明に改善され、効果発現は速やかで、3日以内に現われ、2週間の連用で投与中止後も効果は少なくとも1週間は持続する。有効性に完全性を加味して評価した有用性で、「有用」以上の有用率をまとめると次のようになる。

① ベコナーゼの通年性鼻アレルギーと血管運動性鼻炎に対する open study (1976年実施) では、鼻アレルギーで86.9%、血管運動性鼻炎で74.4%である。

② ベコナーゼの通年性鼻アレルギーに対する inactive placebo との群間比較二重盲検法(1977年実施) では、ベコナーゼ77%、placebo 31%である。

③ アルデシンネーザルの通年性鼻アレルギーに対する open study (1978年実施) では、77%である。

④ アルデシンネーザルとポララミン複効錠との群間比較二重盲検法(1979年実施) では、アルデシンネーザル59.8%、ポララミン複効錠43.7%である。

⑤ アルデシンネーザルのスギ花粉症に対する inactive placebo との群間比較二重盲検法(1979年実施) では、アルデシンネーザル68.8%、placebo 19.4%である。

さて、スギ花粉症に対するアルデシンネーザルの治験に先立ち、演者は1978年に pilot study を試み、空中スギ花粉量を指標にして、スギ花粉症に対する薬効評価が可能であることを確めた(図1)。

さらに、演者はプロピオン酸ベクロメタゾン噴霧剤(BD)の鼻アレルギーに対する薬効をみるため、鼻誘発反応の陽性度をパラメーターとし、BDとinactive placebo との二重盲検 cross-over 法(1週間投与)により、BDの鼻誘発反応防御効果について検討した。その結果、

① 症状別改善度において、BDはくしゃみ発作の第1週($P < 0.05$)、腫脹の第1週および第2週($P < 0.05$)、水性分泌の第1週および第2週($P < 0.01$)について placebo との間で有意に優れていることが認められた。

② 防御効果については(図2)、15例中、11例にBDが優り、1例に placebo が優り、3例に引き分けであった。推計学的にBDの防御効果を認めた($P < 0.01$)。BDの鼻誘発反応防御効果については、演者も参加した奥田教授らの多施設臨床試験での成績と、今回の成績を比較すると、前者では「改善」以上50~75.6%であり、今回の演者の成績では、BD群で80%、placebo群で12.5%であって、今までの報告例と同様の結果を得た。

次の最新の成分であるフルニソライドの効果について述べる。これは米国シンテックス社の開発品であるが、用法・用量が1日2回(200 μ g)ですみ、噴射剤にフロンガスを用いていない点などに特色がある。米国では未承認であるが、英国、西ドイツ、カナダでは市販されている。

鼻アレルギーに対する多施設臨床試験は、演者らの企画により1979年から開始されており、その成績から効

果はほぼBDに匹敵し、有用率のみをみると次のようである。

① 通年性鼻アレルギーに対する open study (1979年実施) で、「有用」以上の有用率は79.5%である。

② スギ花粉症に対する inactive placebo との群間比較二重盲検法(1980年実施) では、「有用」以上の有用率は、フルニソライド60.9%(判定不能例を除けば61.6%)、placebo 14.2%(同じく14.3%)である。

本剤はさらに色々なデザインで薬効検討が計画されているが、プロピオン酸ベクロメタゾン噴霧剤と同様、臨床評価に耐えうる新しい副腎皮質ステロイド噴霧剤である。

以上、新しい副腎皮質ステロイド噴霧剤の効果について、多施設臨床試験の結果をまとめた上で、演者の成績も加えて報告した。

スギ花粉症に対するプロピオン酸ベクロメタゾンの効果 (1978年斎藤による)

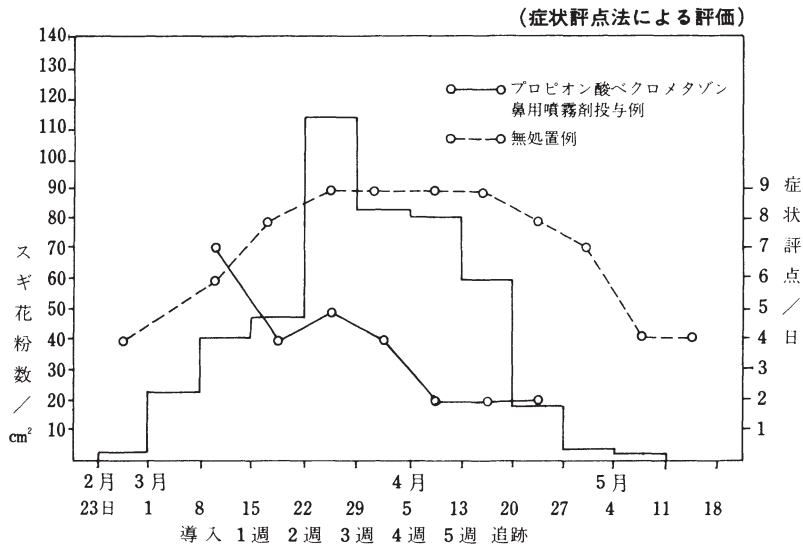


図2 鼻アレルギーに対するプロピオン酸ベクロメタゾン噴霧剤の鼻誘発反応防御効果 優劣比較の結果 (1979年斎藤による)

薬	効	順序効果			
		防御効果の優劣	B→P	P→B	計
BDが優る	11				
Placeboが優る	1				
引き分け	3				
		あり	4	5	9
		なし	4	2	6
		計	8	7	15
(符号検定: P=0.0032)		(x ² 検定: x ² =0.100 P<0.75) (Fisherの直接確率: P=0.378)			

註) B=BD, P=Placebo, +=防御効果あり, -:防御効果なし

3. 耳鼻咽喉科領域における局所副腎ステロイド剤療法

b. 副作用について

久松建一（日本大）

1951年に Bill and Bolstead らによって cortisone の鼻アレルギーに対するエアロゾル療法が試みられて以来、種々の合成鉱質副腎皮質ホルモン（以下ステロイドと略）の開発とともに、耳鼻咽喉科領域の炎症性またはアレルギー性の上気道疾患に対するステロイド・エアロゾル療法が広く普及している。気道に対するステロイドのエアロゾル剤としての適用のメリットは、1. 薬剤を直接的に容易に病変部位に到達せしめ得ること、2. 全身投与に比較して薬剤の投与量を減少せしめ得ること。従って全身性の副作用の発現を軽減出来ると期待される点にある。しかしながら、近年、局所投与に適した beclomethasone dipropionate や flunisolide の如き、いわゆる局所ステロイド topical corticosteroid の開発されるまでは、全身性作用のある全身ステロイド systemic corticosteroid の局所への応用としてステロイド・エアロゾル療法が行われて来た。しかし、副作用の軽減については必ずしも期待されたメリットは得られていない。近い将来、局所ステロイドの普及とともに副作用の減少が期待されるが、現在ネブリエイション療法では全身ステロイドが使用されており、局所療法といえども常にその副作用を考慮しなければならない。本来の corticosteroid である cortisone や hydrocortisone の鉱質代謝作用を減弱させ、抗炎症作用を増強すべく改良されて誕生した種々の合成ステロイドは、その臨床使用に際して、なお副作用の発現は避け難く、薬効と副作用を天秤に掛けて用いなければならない。

ここではステロイドの副作用を簡単に述べ、更に全身ステロイドの経鼻的エアロゾル療法の副作用および演者の data を含めた局所ステロイドの副作用について述べる。

1. ステロイドの副作用の分類

Slocumb (1957) はステロイドの副作用は過コーチゾン症 hypercortisonism に代表されると言い、梅原(1965) はこれを外因性過コーチゾン症と内因性低コーチゾン症の組合せであるとした。hypercortisonism は更に急性と慢性に分けられ、慢性のものは、その背景には下垂体副腎系（以下 HPA と略）機能の減退が存在する。

今日、臨床に広く用いられるステロイドの全身投与の副作用の分類は、重症副作用 major side effect と軽症副作用 minor side effect に分ける Nordin (1960) の分類である。前者には消化性潰瘍あるいは出血、誘発感染症、ステロイド糖尿病、離脱症候群、精神障害、高血圧、血栓症などが含まれる。後者はステロイドの投与を中止すれば自然に回復する傾向のあるものが大部分であるが、その主なものは、満月様顔貌、浮腫、アクネ、多毛と脱毛、皮膚の菲薄化と出血、体重減少、月経異常などが挙げられる。これらの副作用の発現率は使用されるステロイドの種類、投与量、投与方法、疾患により異なる。ステロイド・エアロゾルの副作用を全身性と局所性に分けると、前者は全身投与時の副作用に属する。後者は局所刺激感、乾燥、出血、感染、萎縮などが挙げられる。

2. 全身ステロイドの経鼻的エアロゾル療法の副作用

Cotes ら (1956) は 17-hydroxycorticosteroid の尿中排泄量の増加を比較して 45mg の hydrocortisone の吸入の効果が 40mg の経口投与に近いことを認め、また、Herxheimer ら (1956) や Norman ら (1965) は hydrocortisone や dexamethasone の経鼻投与によるアレルギー性結膜炎や気管支喘息の改善を報告した。即ち、これらの事実から全身ステロイドのエアロゾル療法による全身作用の減弱効果に大きな期待は持てぬ事が暗示される。また、全身ステロイドのエアロゾル療法に関する報告は 1～2 週間の短期投与における臨床効果と HPA 機能への影響を検討したものが多い。参考までにその主要なものを挙げておく。

hydrocortisone の 15～22.5mg/day、1 か月間経鼻投与では血中の好酸球数の減少や副作用を認めない。

(Burger ら、1960)

dexamethasone の 0.64mg/day、1 週間経鼻投与で 26 名中 1 名が頭痛を訴えたが、内分泌系への副作用は認められない(Aaron ら、1964)。また、0.96mg/day を 1 週間、更に 0.16mg/day を 2 週間連続投与した 9 名の全てに副腎機能抑制を認めた(Aaron ら、1965)、花粉症患者に 0.96mg/day を 2 週間以上、1 シーズン経鼻投与して 7 名中 5 名に H P A 機能の抑制が認められた(Norman ら、1967)。

betamethasone-17-valerate の 0.4mg/day、2 週間の経鼻投与によって 12 名中 1 名に H P A 機能抑制が認められ(Czarny ら、1968)、0.28mg/day、4 週間では H P A 機能の抑制を認められなかった(Brostoff ら、1969)。

全身ステロイド・エアロゾルの経鼻的長期投与における副作用については、dexamethasone の 7.5mg/day を経鼻的に 5 年間濫用後の Cushing's syndrome の 1 例(Champion、1974)、および、dexamethasone のエアロゾル剤を 2 年間投与後に発現した鼻中隔穿孔の 2 例(Miller、1975)の報告がある。後者の 2 例ではステロイド・エアロゾル投与開始前から反復性に化膿性の鼻の感染が経験されていること、穿孔の約 3 ヶ月前に鼻中隔粘膜の乾燥、痂皮形成などが認められている点に注意すべきである。また、嗅覚障害の症例に 0.1% の dexamethasone 又は betamethasone を 0.7mg/day 点鼻させ、16 週まで異常なく、5 ~ 6 ヶ月で一部の症例に H P A 機能の抑制を認めた報告がある(福島、1978)。

3. 局所ステロイドの経鼻的エアロゾル療法の副作用

beclomethasone dipropionate (以下 Bdp と略) は全身ステロイドと比較して局所抗炎症作用の著しい点の特徴である。Mckenzie 法による血管収縮試験では betamethasone および dexamethasone の作用効果は hydrocortisone の 8 倍であるが、Bdp は 5000 倍と強力である。Harris (1974) によれば、H P A 機能へ影響を与えるに要する Bdp 投与量は吸入や経口投与より経鼻投与の方が大量を要すると言う。1 週間ごとの漸増投与による 8mg/day までの経鼻投与では血漿コルチゾール値に変化は認めなかったと言う。Bdp の経鼻的長期投与による H P A 機能への影響については、鼻アレルギー患者に常用量の 400 μ g/day を 1 年以上投与しても血漿コルチゾール値に変化は認められていない(Hocopainen、1977、久松、1980)。

局所粘膜への影響については、2 ~ 3 年間の経鼻投与では、扁平上皮化生の傾向もなく、萎縮性変化も認められていない(Mygind ら、1977、Poynter、1977、Brown ら、1977、Holopainen ら、1977)。

Bdp の経鼻投与における副症状ないし副作用は鼻内刺激感、鼻内乾燥感、鼻内出血、頭痛、嗅覚障害などが挙げられるが、その発現率は極めて低い。その他、感染防御機能の低下に基づく真菌感染や感冒罹患、副鼻腔炎の増悪の可能性は少い(Mygind、1978)。

最近わが国に導入された局所ステロイドとして flunisolide があるが、鼻アレルギーに対する常用量は 200 μ g/day である。このステロイドの H P A 機能への影響については、900 μ g/day、10 日間経鼻投与では、血漿コルチゾール値および尿中 17K G S 排泄に有意の変動は認められず、50 ~ 400 μ g/day 3 ヶ月以上 18 ヶ月までの長期投与でも血漿コルチゾール値に有意の変化なく、H P A 機能への影響は認められていない(Syntex 社)。局所副作用として鼻内刺激感、鼻内乾燥感、咽喉頭炎、嘔声、異常味覚などが挙げられている。

以上、経鼻的ステロイド・エアロゾル療法の副作用について述べたが、些かでも日常臨床の参考になれば幸である。