

ステロイド抗炎症薬の化学と薬理

第一化学薬品K. K. 薬物動態研究所 菅井三郎

神奈川大学理学部・総合理学研究所 野川俊彦、山下文乃、釜野徳明

はじめに

ステロイド抗炎症薬は、現在なおリウマチ性疾患に対する必須の治療薬である。さらに、内服薬から外用薬（局所治療薬）へと発展し、今では各種の化合物が皮膚薬として市販され、また、抗アレルギー薬（例えば吸入用喘息薬）などにも適用されている。治療に対しては、当然副作用を考慮する必要がある、使用は最小限にとどめ、非ステロイド抗炎症薬との適宜な併用が求められている。

著者らは、前報¹⁾において非ステロイド性抗炎症薬のうち、特にプロフェン系薬物の化学と薬理について総説を報告した。その際、国産初の外用ステロイド抗炎症薬パन्दル（pandel）と6-メチルプレドニゾロン誘導体の開発について言及した。前者は、hydrocortisone 17 α -butyrate 21-propionateであり、後者は、例えば、6 α -methylprednisolone 17 α -isobutyrate、6 α -methylprednisolone 17 α -propionate 21-benzoateおよび6 α -methylpredonisolone 17 α -propionate [2'-phenyl-2'H-(3,2-c) pyrazol]などである。後者の6-プレドニゾロン誘導体は、抗炎症作用がいずれも対照のbetamethasone 17-valerate（吉草酸ベータメサゾン）よりも強く、第二、第三の国産外用抗炎症薬として開発を進めた薬物である。

著者らは、当時膨大な文献と資料を集積しており、特許を含む新しい研究データも多々報告している。

ここではステロイド抗炎症薬の総説として、有用な文献と資料を集約させ、さらに著者らの研究成果のうち、特に化合物の構造と活性データについて議論する。

1. ステロイド抗炎症薬小史

副腎皮質ホルモンadrenocortical hormoneは、Figure 1に示すように、ステロイドsteroid骨

格 (1) を有する化合物 (約 40 種) であり、1930年代にT. ReichsteinやE. Kendallらによって見いだされた。これらの化合物は、initial compoundであるコレステロールcholesterol (2) および代謝 (生合成) 過程で生成する化合物のすべてを含めたものであり、end productとしては6~7種程度に過ぎない。

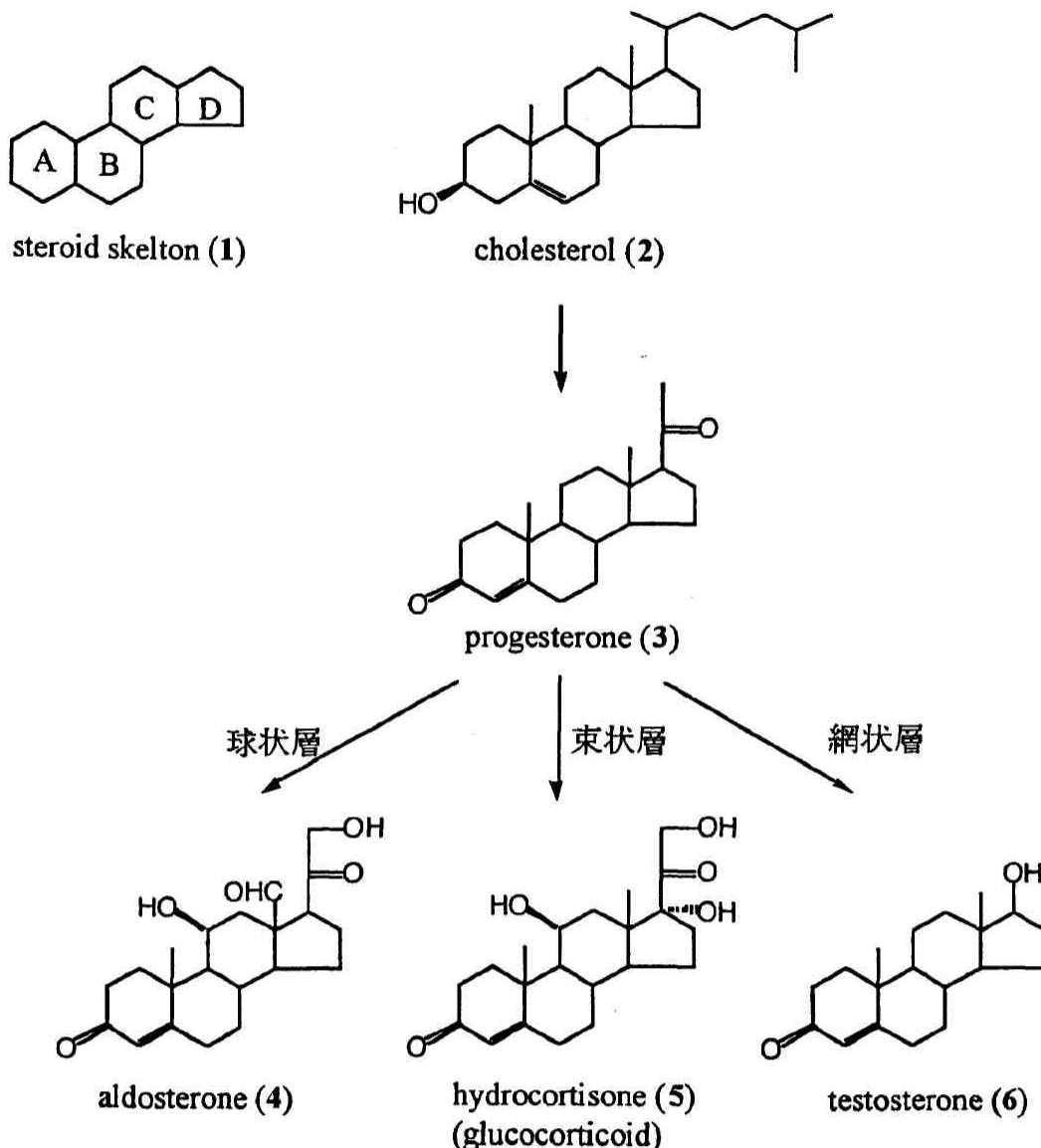


Figure 1

当時、リュウマチrheumatism (関節リュウマチrheumathritisなど) に対する治療法はなく、多くの人達が悩まされ続けており、優れた薬物の誕生が望まれていた。Hench²⁾は、リュウマチの治療法としてadrenocorticoidを用いることを検討していたが、1949年にglucocorticoidであるコルチゾンcortisone (7) (Figure 2) を関節腔内に直接投与したところ、歩行困難であった患者が走れる程まで、劇的に回復することを見出し、リュウマチ性疾患を始め各種炎症性疾患に対するglucocorticoid療法に対する道が拓かれた。この成果

は、当時学会のみならず、一般社会においても一大センセーションとして全世界に広がった。

翌1950年、Henchはこの功績により先のReichsteinやKendallらと共に、ノーベル生理学・医学賞を受賞した。臨床上の成果から受賞決定まで1年余りという異例の早さであり、いかに成果が偉大で画期的であったかを物語っている。

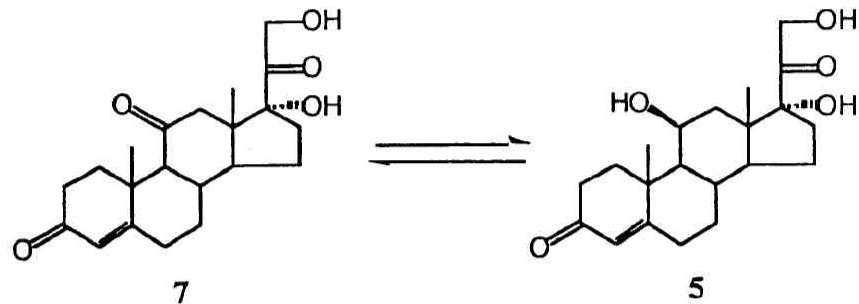


Figure 2

なお、化合物7は体内で11位ketoneが還元を受けて、化合物5となり、より強い作用を発現する（体内では5と7は平衡状態で存在している）。

生体内分泌物であるヒドロコルチゾンhydrocortisone (5) は確かに劇的な薬効を奏したが、糖質コルチコイドglucocorticoid作用の他に鉱質コルチコイドmineralocorticoid作用を持っているため、長期連用により重篤な全身的作用³⁾が発現し新しい問題となった。そこで、主作用である抗炎症作用の増強に加え、副作用の分離・低減を目標に、hydrocortisone (5) 誘導体の研究開発が新たに始まった。この1950年代後半から続いている開発研究は、glucocorticoidの持つ臨床切れ味のよい作用の有効性から、今日に至ってもなおその衰えを失っていない。

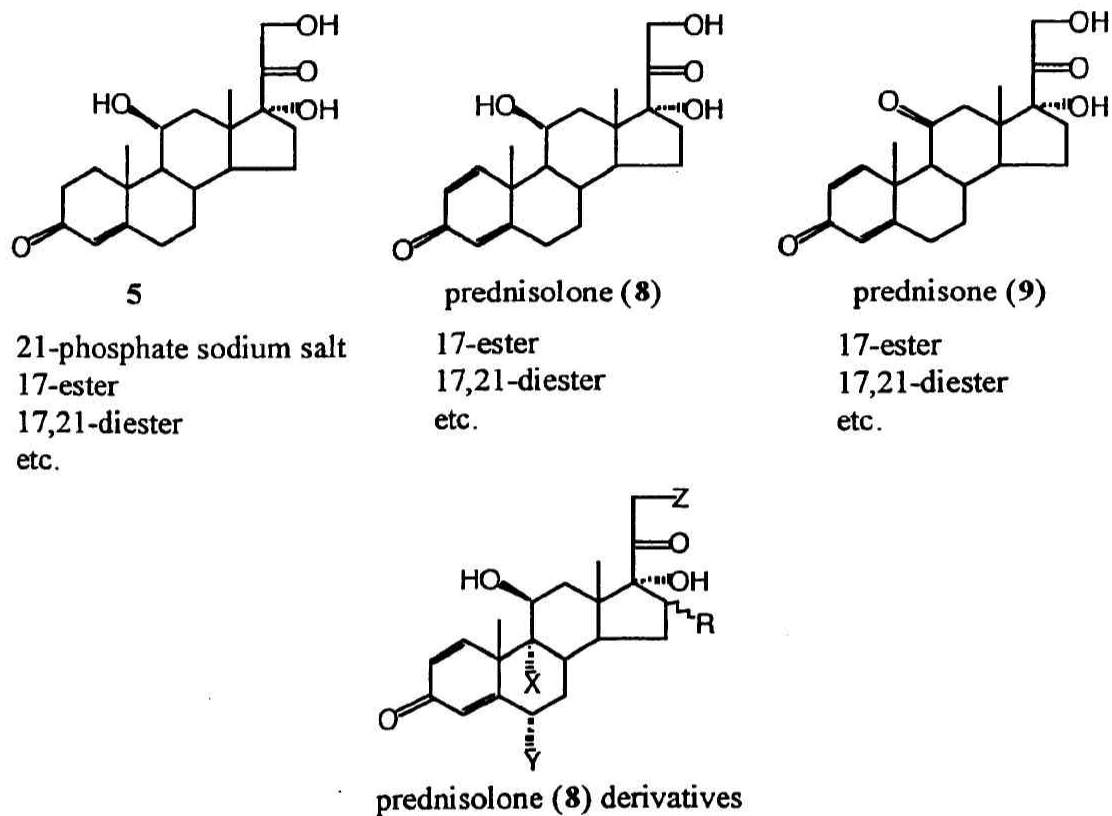
2. Hydrocortisone誘導体の開発研究の経緯

誘導体の開発はその臨床目的によりいくつかのタイプに分けられる。すなわち、緊急を要するショック療法のためにはリン酸エステル型などの水溶性化された注射剤用誘導体を、経口的（長期連用etc）には、主作用が余り強くない副作用の低減された誘導体を、また、経皮的外用を目的としたものには、副作用の低減を考慮した主作用の強い誘導体（皮膚透過性の亢進、prodrug化etc）を開発のターゲットとした。前二者は全身投与systemic administrationであり、後者は局所投与topical applicationであって、主作用と副作用の強弱やそのバランスが考慮された。

しかし、残念ながら、長年に亘る誘導体開発と臨床データの蓄積から、全身投与におけ

る副作用発現を阻止することができないことがわかり、ここ20年ほどは、副作用が発現しにくい炎症部への投与、所謂局所投与を意図した誘導体の開発が行われてきた。最近では、体内深層炎症部位への局所投与であるターゲティング療法を意図し、リポ化剤型が開発され、また炎症部位で効果を発揮した後、速やかに代謝され作用を失うことを狙った、所謂antedrug⁹⁾の対極に沿った誘導体もいくつか開発されてきた⁹⁾。

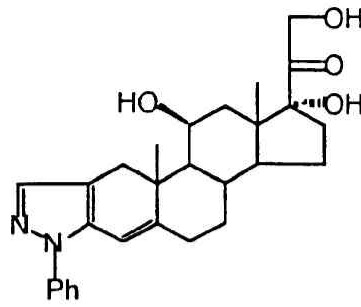
これまでに開発された誘導体(5~17)をまとめると、Figure 3のようになる。これらの化合物はは総てhydrocortisone(5)誘導体である。



Compd No.	X	Y	Z	R	Drug name	Antiinflamm. Activity
10	Cl	H	OH	β -CH ₃	beclomethasone	strong
11	F	H	OH	β -CH ₃	betamethasone	strong
12	F	H	OH	α -CH ₃	dexamethasone	strong
13	H	CH ₃	OH	H	6 α -methylprednisolone	moderate
14	F	H	Cl	β -CH ₃	clobetasol	strongest
15	F	H	OH	α -CH ₃	triamcinolone	moderate
16	F	F	OH	α -CH ₃	fluocinolone	strong
17	H	F	OH	α -CH ₃	paramethasone	moderate

Figure 3

これに加えて、1,2位二重結合や7位へのハロゲンの導入などもあり、また、A環をさらに複素環で修飾した高活性の誘導体(18)(Figure 4)も見出されている⁹⁾。



18

Figure 4

さらに、これらの化合物の 17α ester化あるいは $17\alpha,21$ diester化と、親化合物の数10倍以上も活性を増強させることが可能であり、種々のester誘導体の開発も進められた。

3. 化学構造と活性の相関

Hydrocortisone (5) を基本骨格として、これまでに多くの誘導体が開発され、副作用を含め薬効が評価されてきた。その結果から主作用に主眼を置いた構造と活性の相関が解析されている。

3.1 置換基の効果

Glucocorticoid作用は4,5位二重結合、 17α -OH、 17β -COCH₂OHを必須とし、いずれを失っても、また立体配置が異なっても失活するか激減する。3-ketoneも pregnene化合物にとって必須である。

Glucocorticoid活性上昇因子について述べる。

1) 1,2位への二重結合の導入

活性は化合物5の3~4倍になり、Mineralocorticoid活性は逆に80~60%に減少する。3-ketoneの還元による失活を遅延することができる。

2) 11β -OHの方が11-ketone型よりも高い活性を示す

11-ketoneは生体内で還元を受け、 11β -OH型として作用を発揮する(前述)。一方において、 11β -OHは酸化を受け11-ketoneとなり、作用が減少する逆反応を受ける(バランスによる恒常性維持機能)。

3) 9α へのハロゲンの導入⁷⁾

活性は化合物5の10倍になる。Mineralocorticoid活性も同様に数倍上昇する。

活性：F>Br>Cl

ハロゲンの電子吸引性が11 β -OHの酸化による活性低下を阻止しているものと考えられている。

12 α へのハロゲン導入も同様に活性を上昇させる。

4) 6 α 位へのハロゲン、メチル基の導入

活性は化合物5の約4倍に上昇する。Mineralocorticoid活性は余り変化しない。6 β 位への導入は活性を低下させる。これは、6 β -OH化及び4,5位二重結合の還元を阻止することによるものと思われる。

5) 16 α または16 β へのメチル基の導入

活性は化合物5の約3～4倍に上昇する。Ethyl基以上の導入はむしろ活性を低下させる(receptor結合への立体障害が考えられている)。17-Ketone体への代謝阻害に有効である。

6) 16 α へのOH基の導入

活性は化合物5と同等かやや高くなる程度であるが、mineralocorticoid作用を激減させる。16 α ,17 α -acetal化で活性は更に上昇する。

7) 21-OHを21-Clへの変換

活性は化合物5の約5倍に上昇する。21位CH₂OHのCOOHへの酸化による活性低下を阻害するためと思われる。

8) 17 α -OHあるいは17 α -OH,21-OHのester化

活性は化合物5の数10倍に上昇する。親水性hydrophilic基であるOH基をesterに変換することにより、親油性lipophilicityが上昇し、それに伴って組織透過性(外用の場合は皮膚透過性)が増大する⁶⁾⁸⁾。また、17 α -OHの酸化によるC17-C20の切断が阻害され、21-CH₂OHの酸化による21-COOHへの変換も阻害、遅延され、結果的に持続性が増強される。

なお、21-CH₂OHのester化は17 α -OHをester化した程には活性上昇せず、例えば、化合物5では、2～5倍程度の増加であった。

3.2 Lipophilicityの効果

Steroid骨格に種々の置換基を導入し、活性との相関性が検討された。作用の点からは、receptorに至までのpharmacokinetics、receptorに対するpharmacodynamics、親和性（結合力）および立体的効果、さらに、代謝阻害などの観点による構造活性相関の存在が明らかにされた。これに加えて、pharmacokineticsとの関りで指標となる因子として、lipophilicityの考慮は大切である。

Lipophilicityについては、単に親油性を向上させるという効果だけではなく、代謝変換により失活する官能基の防護的効果を有する、という別の重要な役割があると理解されている。一方、lipophilicityによる効果は、lipophilicityが高いほど活性が上昇するというわけではなく、当然ある幅を持っている。例えば、次項4で述べる6 α -methylprednisoloneの17 α ,21-diester誘導体(13)の血管収縮活性の例では、どのグループも炭素数の増加に伴って活性が上昇し、ある炭素数から逆に減少してくる。すなわち、17位と21位のesterの組み合わせが大切である。結果的には、17 α 位ester体としては炭素数3～5個に、17 α ,21-diester体としては炭素数合計5～7個付近にester誘導体の最大活性が存在している⁹⁾。

3.3 Rf値との関係

Schlagel⁹⁾は、paper chromatographyにおける化合物のRf値と活性との相関性を検討し、Rf値からある程度の活性が予測できることを報告している。これと同じように、著者らも化合物13のsilica gel TLC上のRf値と活性との相関性を検討し、benzene/ethanol=10/1を展開溶媒とした場合、そのRf値として0.39～0.41の範囲に入る化合物が最も活性が高いことを見いだした⁸⁾。この結果と先の13の17 α ,21-diester部の炭素数総計との間にも良好な相関性が認められることを報告した。こうしたRf値との関係を明らかにすることは、高活性誘導体の探索に応用できるものと思われる。

Rf値は、用いる展開溶媒の性質（極性、溶解性、親油（水）性、etc）により左右されるが、化合物の種々の物性も反映し、構造との相関性を論じる上での指標となる。さらに、種々の薬効分野において、水・octanol系における化合物の分配係数（疎水性度）を基に構造と活性との相関性を明らかにしたHansch/Fujita¹⁰⁾の理論も、glucocorticoid系化合物に応用できるものと思われる。

4. 化学構造と活性の相関の実際

A. W. Mckenzieらは、アルコールに溶解したコルチコステロイドを皮膚に塗った後の蒼白度が抗炎症作用の強さに関係し、強いほど白くなることを報告している¹⁰⁾。これは、抗炎症作用が血管収縮作用と相関していることを意味している。この方法を応用し、新しく合成した薬物のクリームと軟膏を調製し、ヒトの腕と背中に一定時間貼り、薬物を拭き取った後の皮膚の蒼白度を統計的に求めた。対照に基剤のみおよび吉草酸ベータメサゾンやフロコートなどを選び、結果を比較することにより、薬物の実際の評価を得た。この方法により、合成した 17α -mono esterと $17\alpha,21$ -diesterの評価を行い、次に示すような有用な薬物を見出した。

例1 Hydrocortisone 17α -butyrate 21-propionate (パンドル pandel) の発見

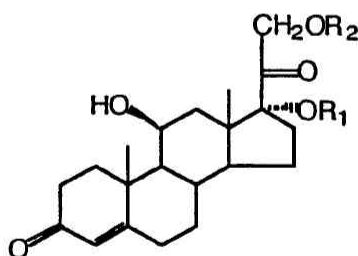
合成した 17α -monoester類と $17\alpha,21$ -diester類のヒト血管収縮活性値 (Vasoconstrictive Activities) をTable 1にまとめた。

Table 1

$R_1 \backslash R_2$	COCH_3	COC_2H_5	COC_3H_7	$\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	COC_4H_9	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
H	0.41	1.11	1.70	1.35	1.53	2.00
COCH_3	1.57	1.80	1.83	1.20	1.93	1.88
COC_2H_5	1.67	2.08	2.47	1.64	1.63	1.53
COC_3H_7	0.33	1.93	1.57	1.53	1.20	1.14
$\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$			1.85	1.50		

Maximal activity is 3.0

(蒼白度スコア)



すなわち、最も高い値を示したのは、 17α -butyrate 21-propionate (2.47) であり、ついで $17\alpha,21$ -dipropionate (2.08) であった。 17α -monoesterでは、炭素数4個の 17α -isovalerate (2.00) が最も高い値を示した。しかし、その21-ester類は値が低下し、丁度、17位と21位の合計の炭素数が4~5の $17\alpha,21$ -diester体がより高い活性値を示した。因みに、hydrocortisone 17α -butyrate 21-propionateには特許がなく、新規化合物として開発が進み、著者の釜野らによって国産初の外用抗炎症薬の誕生となった⁹⁾。

例2 6 α -Methylprednisolone 17 α ,21-diester類の開発⁸⁾

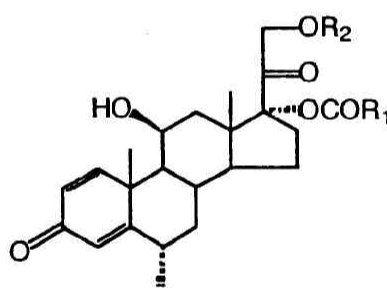
例1と同じように、6 α -methylprednisoloneを基本としてその17 α -monoesterおよび17 α ,21-diester誘導体を合成し、そのヒト血管収縮作用を検討した。この成果は、著者の菅井および釜野らによって得られたものであり、最終開発にまでは至らなかったが、そのデータは第二の国産外用抗炎症薬として評価できる (Table 2)。

Table 2

$R_1 \backslash R_2$	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	Ph
H	1.20	2.25	2.30	2.15	1.80	-	2.25
COMe	2.60	2.80	2.70	2.55	2.40		
COEt	2.90	2.85	2.25	2.10	1.70		
CO ^{<i>n</i>} Pr	2.90	2.60	2.85	2.60	2.50		
CO ^{<i>i</i>} Pr	2.75	2.40	1.85				
CO ^{<i>n</i>} Bu	2.15	2.20	1.95			0.65	
COPh	2.65	0.40	0.55				

Maximal activity is 3.0

(蒼白度スコア)



6 α -methylprednisolone
(13) derivatives

6 α -methylprednisolone誘導体の場合、17 α -monoesterの*n*-butyrate (2.9) と *iso*-butyrate (2.9) の値が最も高く、ついでほとんど同様の値を17 α -butyrate 21-propionate (2.85) と 17 α -isobutyrate 21-acetate (2.85) が示した。側鎖炭素合計数はmonoesterの場合3個であり、diesterの場合4～5個であった。これらの化合物はいずれも開発可能である。

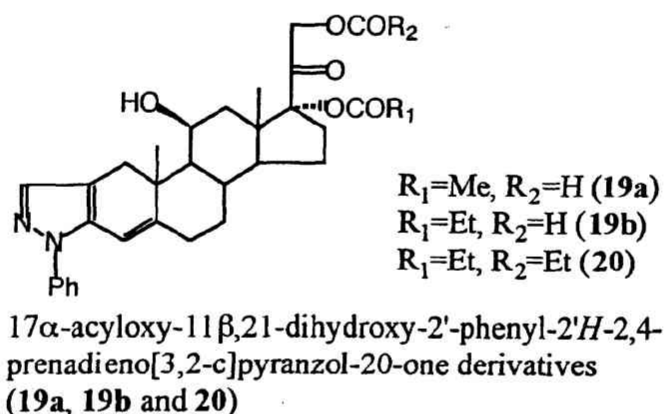
例3 17 α -Acyloxy-11 β ,21-dihydroxy-2'-phenyl-2'*H*-2,4-pregnadieno[3,2-*c*]pyrazol-20-one (19) 誘導体の血管収縮作用例⁹⁾

著者らは、pyrazol-fused corticosteroidsの17 α -monoesterと17 α ,21-diesterを合成し、そのヒト血管収縮作用を検討しTable 3に示すような有意義な結果を得た。

Table 3

Compound	Vasoconstrictive activity	
	After 2h	After 6h
19a	1.00	0.85
19b	2.20	1.90
20	0.50	0.65
Control		
Hydrocortisone 21-acetate	0.65	0.45
Betamethasone 17-valerate	1.70	1.65

Maximal activity is 3.0



この場合、対照薬にhydrocortisone 21-acetate (HC) とbetamethasone 17-valerate (BV) を用い、薬物を2時間後と6時間後に貼付して評価した。17 α -monopropionate (19b) は、2時間後も6時間後も対照薬のBVの値より高く開発を進める上で有望であることがわかった。しかし、17 α ,21-dipropionate (20) の値は意外にも低く、17 α ,21-diester体が必ずしも有効ではなく固有のステロイド骨格の違いが活性に反映していることがわかった。

5. 分泌と調節

副腎皮質は三層からなる。表層部（球状層）ではアルドステロンaldosterone (4) などのNa⁺や水を貯留する作用のあるmineralocorticoidが産生され、中層部（束状層）では糖代謝に関連の深いhydrocortisone (5) などのglucocorticoidが産生される。最後の下層部（網状層）では男性ホルモンであるテストステロンtestosterone (6) などの性ホルモンsex hormoneが分泌される。Glucocorticoidの分泌は、正常人で一日当たり20~30mgである。これらのend productの相違は、それぞれの層における代謝酵素の違いによるものであり、例えば球状層では、17 α -hydroxylaseを欠いているため、中間体のプレグネノロンpregnenoloneやプロゲステロンprogesterone (3) などからhydrocortisone (5) への代謝は進

行せず、aldosterone (4) が産生する。因みに、ラット、マウス、ウサギなどにはこの酵素がないため、hydrocortisone (5) は産生しない。

hydrocortisone (5) の産生 (分泌) は、Figure 4に示すように、視床下部-下垂体副腎系 regulationによってコントロールされている。すなわち視床下部 (hypothalamus) から、corticotropin releasing factor (CRF) として、副腎皮質ホルモン産生を指令するペプチドホルモンが分泌され、下垂体前葉へ伝達される。これによって、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH : adrenocorticotropin hormone) が産生される。このACTHは、39種のアミノ酸から構成されるペプチドホルモンである。aldosterone (4) の産生も、上述のACTHによってコントロールされているが、別にangiotensin (II) の支配を受けている。angiotensin (II) は、球状層を刺激してaldosterone (4) の産生を促進させる。

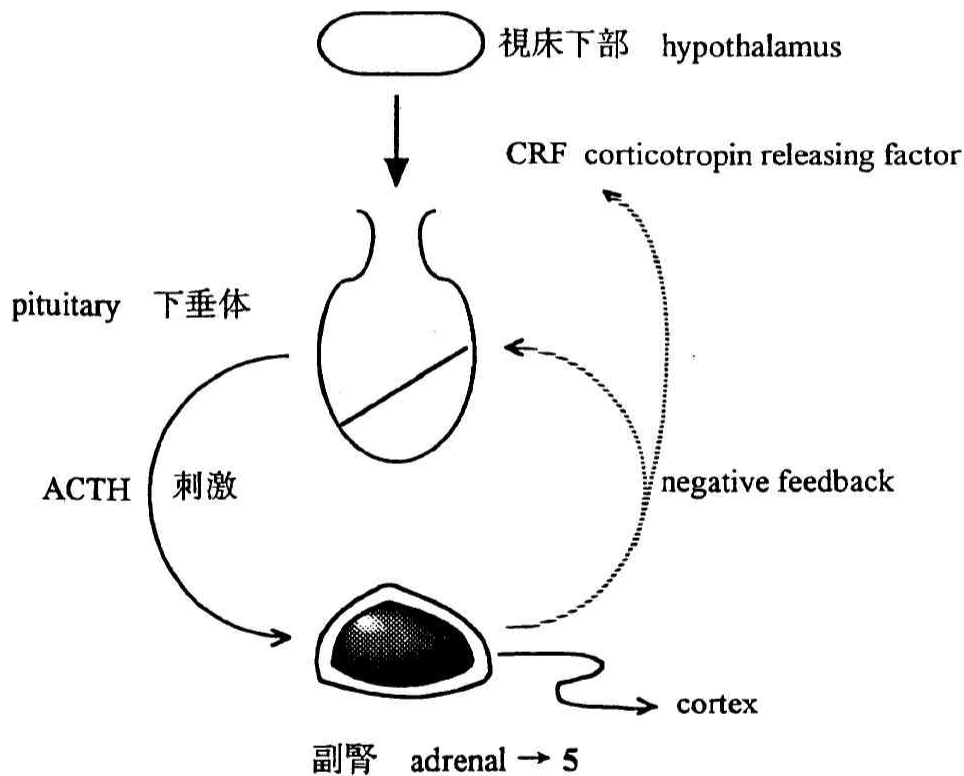


Figure 4

6. 薬理作用

Glucocorticoidの作用は、多岐にわたっているが、生体側にのみ作用し、種々の刺激、抗原や抗体、chemical mediatorに対して直接的には作用を示さない。例えば、細菌に対しても直接的作用はないが、組織に対して、反応性の低下を引き起こすので、临床上注意を要する。

薬理作用としては、(a)抗炎症作用、(b)免疫抑制に関係した抗体産生抑制作用、(c)リンパ球障害作用、(d)平滑筋への作用としての血管収縮作用、(e)気管支拡張作用など、代謝作用としての(f)糖質代謝作用（糖新生gluconeogenesis）、(g)蛋白質代謝作用（異化作用catabolic action）、(h)脂質代謝作用（脂質分解促進作用）などがある。このうち最も重要なものは、抗炎症作用である。この炎症反応の特徴として、血管透過性の亢進があり、一方、白血球（leukocyte）や大食細胞（macrophage）などの食細胞（phagocyte）の浸潤、肥満細胞（mast cell）からのhistamineの放出、繊維芽細胞（fibroblast）のコラーゲン（collagen）合成などが抑制される。さらに、広義のアレルギー（allergy）やアナフィラキシー（anaphylaxis）なども抑制されることが知られている。

また、前述したようにglucocorticoid生合成を支配している下垂体-副腎系に作用し、下垂体からのACTH分泌を抑制するため、適用を誤れば副腎萎縮、機能低下をもたらす（negativefeedback）、緊急時、生体側が防御反応を起こすことができなくなり、極めて危険な状態を引き起こす。

7. 抗炎症作用の作用機作

抗炎症作用発現の機作として、鶴藤ら¹²⁾は初めてその概念を提唱した。即ち、glucocorticoidは細胞内でreceptorに結合し、これが核内に移行してクロマチンchromatinと結合する結果、DNA、m-RNAを介した遺伝子情報の発現が誘導され、これによって抗炎症蛋白が合成されて、炎症を抑制するというものである。なお、この抗炎症蛋白についてはmacrocortin¹³⁾とかlipomodulin¹⁴⁾など種々の名称が使用されていたが、lipocortin¹⁵⁾で統一されることとなった。

抗炎症の作用機作については、phospholipase A₂の活性抑制¹⁶⁾であるとされているが、最近になって、これに異を唱える説が相次いで報告されている¹⁷⁾。

8. 体内動態

Glucocorticoidは血中でcorticotropin binding protein (CBP) に結合して体内を移動する。hydrocortisone (5) はcorticotropin binding globulin (CBG) と主として結合し¹⁸⁾、albuminに結合する量は少ない¹⁹⁾。一方、CBGの結合能は低いため、5の血中濃度上昇とともに遊離型（非結合型）が増加し、クリアランスも上昇する²⁰⁾。これに対して、合成glucocorticoidであるprednisolone (8)、betamethasone (11)、dexamethasone (12)、6 α -methylprednisolone (13)などはalbuminに結合する。このalbuminに対する結合能の差は、

1,2位の二重結合の存在の有無に関係している。Albuminに対するprednisolone系誘導体の結合能は総じて高く、血中半減期は5に比べて長くなり²⁰⁾、活性の強弱に相関している。

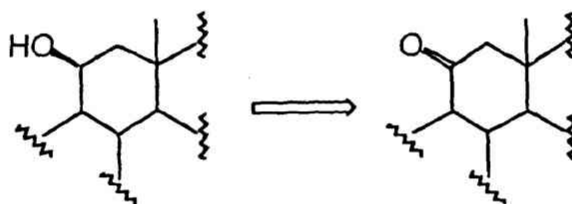
Glucocorticoidの経口投与時のbioavailabilityは比較的良好で、通常70%通常に上がる²¹⁾。

9. 代謝

Glucocorticoidはsteroid骨格と官能基が多様な反応性を示すので、種々の代謝反応を受けて失活し、排泄される。内因性hormoneであることから、活性と構造との特異性（選択性）が極めて高いため、代謝による僅かな構造変換によっても活性は著しく低下する。この性質を利用して、副作用を低減させ、局所で薬効発現後速やかに代謝を受けて失活、排泄されることを狙った、いわゆるantedrug⁹⁾というconceptに基づいた外用薬開発がそれである⁹⁾。

以下に代表的なglucocorticoidの代謝を示す（化合物5の構造を参照）。

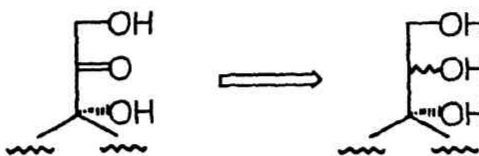
1) C-11位水酸基のketoneへの酸化



11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (NADPHが主体) による。

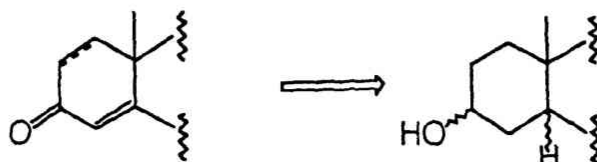
なお、この代謝は可逆的である。

2) C-20位carbonyl基の還元

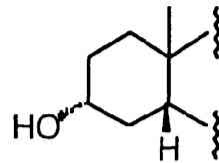


20-Hydroxysteroid dehydrogenase (NADPHが主体) による。

3) A環の還元

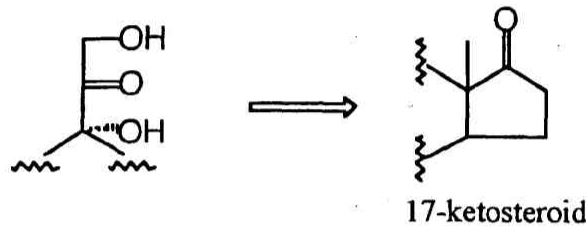


Δ^4 -Hydrogenase (NADPH) による二重結合の還元 (肝ミクロソームで 5α -H、肝細胞質で 5β -H) を受け、次いで3位carbonyl基が還元される (NADHまたはNADPH)。この結果、4つの異性体が生成するが、主代謝物は 3α -OH、 5β -Hである。



4) 側鎖の脱離

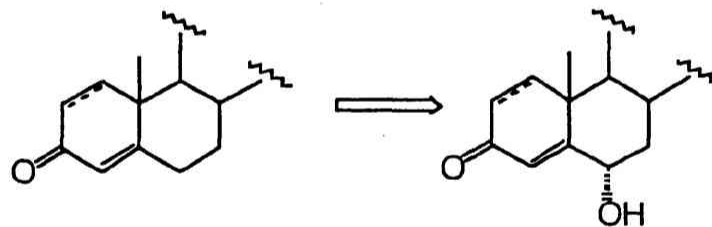
C-17位とC-20位間の開裂による側鎖の脱離とC-17ketone体の生成。



この代謝反応に関与する酵素、補酵素は不明。

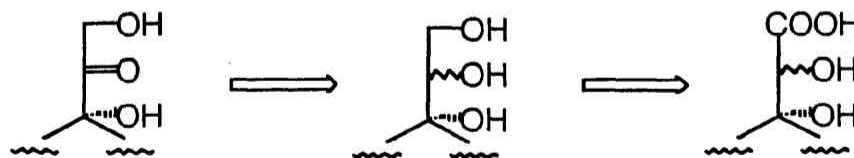
17-ketone体はsteroid代謝物検索の指標として有用である。

5) C-6位の β 位酸化



高極性のため大部分は遊離型で尿に排泄される。

6) C-21位の酸化²¹⁾



7) 抱合化²²⁾

主たる抱合体はglucuronic acid型で、3位carbonyl基が還元されて生成する α 配位OH基に対するものである。 α 位の立体配置はグルクロン酸抱合反応時の配向にとって好都合であるからといえる。 3β -OH体に対するconjugateは、主としてsulfateである。なお、還元生成物としては上述したごとく、 3α -OH体の方が多い。

10. 臨床適用と副作用

glucocorticoidの臨床適用と副作用を以下にまとめておく。

10.1 適用疾患

- 1) リウマチ性疾患、膠原病collagen disease：リウマチ性関節炎、急性リウマチ熱acute rheumatic feverなどに内服または関節内注入
- 2) アレルギー性疾患：気管支喘息bronchial asthma、湿疹eczema、接触性皮膚炎contact dermatitis
- 3) 炎症性眼疾患：結膜炎conjunctivitis、虹彩炎iritis、毛様体炎cyclitisなどに懸濁液を点眼
- 4) リンパ性腫瘍疾患：リンパ性白血病lymphoid leukemia、ホジキンHodgkin病etc
- 5) 各種皮膚疾患
- 6) その他：ネフローゼ症候群nephrosis syndrome、内分泌疾患（Addison病）、ショックetc.

10.2 副作用

1) 重症副作用major side effect²³⁾、糖尿病、血糖過多²⁴⁾、感染憎悪、誘発²⁵⁾、消化性潰瘍、血栓、動脈硬化、血管炎、骨折、精神変調、副腎不全（下垂体-副腎系に対するnegative feedback、前述）

これらの出現頻度は、ca. 10%以内であるが、症状が出た場合は、直ちに投与中止か減量する必要がある。

2) 軽症副作用miner side effect²³⁾：多毛症、骨粗鬆症²⁶⁾、満月様顔貌moon face²⁷⁾、体重増加、多尿、多汗、白血球増加、白内障、緑内障、興奮、浮腫 etc.

以上のような症状が認められた場合、他の適当なsteroidに切り替えたり、対症療法を行うことで対処可能である。

3) 離脱に伴うリバウンドrebound作用：服用を中止することによりリバウンド反応が起こり、症状が急激に悪化する場合がある（negative feedbackの解除による）。服用中止（離

脱)には、副腎機能の回復を図るため²⁹⁾、日数をかけて徐々に減薬することが必要である。

10.3 他薬との相互作用

1) 薬物代謝を促進し薬効を減弱：バルビタール系²⁹⁾、フェニトイン²⁹⁾、リファンピシン²⁹⁾、カルバマゼピン

2) 薬物代謝を阻害し薬効を増強：エストルゲン（蛋白結合をも増加させる）

3) 汗血流量増加と酵素誘導：エフェドリン

4) 薬効の変化（血中濃度の低下）：アスピリン

他剤との併用による種々の相互作用がもたらされる結果、予測困難な副作用が発言する場合もあるので十分に注意し、観察を怠らぬようにする必要がある。また、患者自身、投薬による症状変化についての報告を積極的に心掛けることも大切であろう。

おわりに

ステロイド抗炎症作用薬は、臨床の場で、また、OTC薬として多方面に使用されているが、内因性hormoneであることから、使用法を誤るとhormoneによるhomeostasisの維持やバランスに破綻をきたす恐れがある。切れ味が良いということで乱用すれば、両刃の剣故にdamageの面が前面に出てくる極めて使用法が難しい薬物である。しかし、適正に使用すると、これ程有用な薬物は少なく、その恩恵も極めて大きい。歴史的に古い薬物であるが、今後も研究開発を続けることにより、全身作用や他の副作用の少ない優れたsteroid剤を発見できる可能性がある。

今回、著者らの研究経過を踏まえた、ステロイド抗炎症薬の調査資料と文献をまとめ、一部の研究成果を加えて総説とした。このほか、特に実験データを中心とした研究成果があり、次回にまとめる予定である。

文献

- 1) 神奈川大学総合理学研究所年報 '98, 47 (1998)
- 2) P. S. Hench et al., *Proc. Staff Meet Mayo Clin.*, **24**, 181 (1949).
- 3) a) Editorial, *Lancet*, **2**, 487 (1977); b) E. Schopf, *Huntarzt*, **23**, 295 (1972); c) L. Sneddon, *Br. J. Dermatol.*, **87**, 430 (1972).

- 4) H. J. Lee et al., *Science*, **215**, 989 (1982).
- 5) 大正製薬 : Hydrocortisone 17a-butyrate, 21-propionate etc.
- 6) S. Sugai, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami and Y. Kamano, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1613 (1986).
- 7) a) J. Fried et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 2273 (1953) ; b) E. P. Oliveto et al., *ibid.*, **80**, 6687 (1958).
- 8) a) S. Sugai, T. Okazaki, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami and Y. Kamano, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1889 (1985) ; b) S. Sugai, T. Okazaki, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami, and Y. Kamano *ibid.*, **34**, 1607 (1986).
- 9) C. A. Schlagel, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 335 (1965).
- 10) a) C. Hansch and T. Fujita, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964) ; b) 藤田稔夫, *生物物理*, **6**, 210 (1966) ; c) C. Hansch, "Drug design" ed. by E. J. Ariens, vol. **1**, p. 271 (1971), Academic Press, New York.
- 11) A. W. McKenzie et al., *Arch. Dermatol.*, **86**, 608 (1962).
- 12) Tsurufuji et al., *Nature*, **280**, 408 (1979).
- 13) R. J. Flower et al., *Nature*, **278**, 456 (1979).
- 14) F. Hirata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **77**, 2533 (1980).
- 15) M. Di Rosa et al., *Prostaglandins*, **28**, 441 (1984).
- 16) R. J. Flower, *Br. J. Pharmacol.*, **94**, 987 (1988).
- 17) a) F. F. Davidson et al., *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 3645 (1989) ; b) 井上圭三, *現代医療*, **21**, 3059 (1989).
- 18) P. L. Ballard et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**, 290 (1975).
- 19) P. L. Ballard et al., "Glucocorticoid Hormone Action" ed. by J. D. Baxter et al., p.25 (1979), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
- 20) L. Z. Benet et al., "The Pharmacological Basis of Therapeutics" ed. by A. G. Gilman et al., 7th ed., p.1663 (1985), Macmillan Publishing Co., N.Y.
- 21) H. L. Bradlow et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**, 811 (1973).
- 22) a) L. Kornel et al., *J. Steroid Biochem.*, **6**, 1267 (1975) ; b) L. Kornel et al., *Steroidlogia*, **2**, 197 (1971).
- 23) B. E. C. Nordin, *Brit. J. Dermatol.*, **72**, 40 (1960).
- 24) 勝 正孝 他, *総合医学*, **21**, 20 (1964).
- 25) 熊谷 朗 他, *ホルモンと臨床*, **12**, 277 (1964).
- 26) 鈴木秀郎, *現代内科大系*, 1969, 中山書店.
- 27) 新妻知行 他, 第96回東医大学会秋季総会報告, 1975.
- 28) G. W. Liddle, "Textbook of endocrinology, the adrenal" 6th ed. by W. B. Saunders, p275