

## 総 説

### ステロイド長期投与患者における周術期ステロイドカバー

浅野間 理 仁<sup>1)</sup>, 森 大 樹<sup>1)</sup>, 栗 田 信 浩<sup>2)</sup>, 宇都宮 徹<sup>3)</sup>, 島 田 光 生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院消化器移植外科

<sup>2)</sup>徳島大学病院地域外科診療部

<sup>3)</sup>徳島大学病院がん連携診療センター

指導教官：島田光生教授（徳島大学病院消化器移植外科）

（平成22年7月23日受付）

（平成22年7月30日受理）

#### はじめに

ステロイド長期投与患者では、視床下部-下垂体-副腎皮質系 HPA axis (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis) が抑制されており、副腎皮質機能が低下している。この状態で手術などの侵襲を受けると循環不全を中心とした重篤な急性副腎不全に陥りやすく、予防としてステロイドカバーが行われている。従来、外因性の糖質コルチコイド投与患者において HPA axis 抑制とともに生じる副腎皮質の萎縮の程度は、投与期間や投与量に依存すると考えられてきた。しかしながら最近になって、HPA axis 抑制の程度と総投与量は必ずしも相関せず副腎不全の発症を正確に予測することは困難であることが報告されるようになった。また、高齢者では発症リスクが高いことや糖質コルチコイド投与中止から HPA axis の機能正常化まで長期間を要することなども明らかとなり、従来の高容量の一律なステロイドカバーから、侵襲に応じた低容量のステロイドカバーに切り替わりつつある。本稿では周術期のステロイドカバーの現状と今後の課題などについて概説する。

#### 1. 副腎機能と長期ステロイド投与

##### 1) コルチゾール産生とその調節

糖質コルチコイドは副腎皮質で産生され、HPA axis によって調節されている。視床下部より分泌される Corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vaso-

pressin (AVP) は下垂体より分泌される adreocorticotrophic hormone (ACTH) の分泌を刺激し、その結果コルチゾール、主に内因性の糖質コルチコイドが産生される。コルチゾール分泌は視床下部と下垂体前葉の両方のレベルで negative feedback を受けている<sup>1,2)</sup>。また、コルチゾールは遊離型（約5%）と蛋白結合型（主にコルチコイド結合グロブリン[CBG]）の両方の形で血漿中を循環し、糖質コルチコイドはさらに、11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase の作用と糖質コルチコイドレセプターの発現によって細胞レベルで調節されている<sup>3)</sup>。

副腎皮質からは通常では5~10mg/m<sup>2</sup>/day のコルチゾール（ハイドロコルチゾン20~30mg/day, プレドニゾン5~7mg/day に相当）が産生されている。年齢に応じ、糖質コルチコイド濃度は日内変動を示し、夕方最低となり午前2時から午前4時まで続き、午前4時から午前8時の間でピークに達する<sup>1)</sup>。

##### 2) 侵襲に対するコルチゾールの反応

コルチゾールは多くの代謝・内分泌機能を有し、特に侵襲が加わった場合には生体の維持に重要な役割を果たす。生体に手術、麻酔、外傷、疾患などの侵襲が加わると HPA axis が活性化され、血中 ACTH, コルチゾール濃度が上昇する。コルチゾールは糖・脂質・蛋白の代謝、血管の緊張性や内皮の維持に必要であり、さらに、カテコラミンの血管収縮作用を増強し、免疫系に抗炎症作用も示す。アルドステロンは副腎の球状層で合成され、レニン-アンギオテンシン系の調節を受けているが、ナト

リウムとカリウムのバランスと血管内ボリュームの調節を行っている<sup>1-3)</sup>。

HPA axis を最も活性化させる侵襲の一つが手術侵襲であり、その侵襲の大きさに応じて最大で約100mg/m<sup>2</sup>/day に産生量を増やし、生体の恒常性維持に寄与する<sup>4)</sup>。

### 3) 長期ステロイド投与患者と急性副腎不全

慢性炎症性疾患や副腎不全などの内分泌疾患など、長期のステロイド投与を要する疾患があり(表1<sup>5)</sup>)、これらの患者に手術侵襲が加わる場合は、急性副腎不全に注意する必要がある。急性副腎不全の症状を表2<sup>5)</sup>に示す。特に血圧低下は昇圧剤や輸液負荷に反応せず治療に抵抗性を示し、周術期に急性副腎不全を発症すると原因不明の治療抵抗性の低血圧と認識され、ショックに陥りやすく危険な状態となる。

長期にわたる糖質コルチコイド投与は HPA axis を抑制し、ACTH または CRH 分泌が欠乏すると副腎皮質が萎縮し二次性副腎不全に陥る。HPA axis が抑制された状態で手術を受けると、個体内で適切な ACTH やコルチゾールの産生をできず低血圧性ショックに陥る<sup>6)</sup>。したがって、長期ステロイド投与患者には糖質コルチコイドの補充(ステロイドカバー)が必要である。

表1 ステロイド長期投与を要する疾患

1. 内分泌疾患
・急性/慢性副腎不全
・先天性副腎低形成
・下垂体前葉不全
2. 非内分泌疾患
・リウマチ性疾患
・腎疾患(ネフローゼ症候群, 多発性硬化性腎炎等)
・呼吸器疾患(慢性気管支喘息, COPD, 間質性肺炎)
・神経疾患(Guillain-Barre 等)
・消化器疾患(炎症性腸疾患, 肝炎等)
・血液疾患
・その他(皮膚疾患, 眼疾患, サルコイドーシス等)

表2 副腎不全の症状

全身症状: 倦怠感, 脱力
消化器症状: 嘔気, 下痢
精神症状: せん妄, うつ状態, 記憶障害
身体所見: 低血圧, 頻脈, 発熱
検査データ: 低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低血糖, 好酸球増加

### 4) 周術期副腎不全発症の予測

外因性の糖質コルチコイド投与患者では、HPA axis 抑制と副腎皮質の萎縮の程度は投与期間と投与量に関連していると考えられてきた。プレドニゾロン 5 mg/day 相当以下の投与では、投与期間によらず正常な HPA axis が維持され、ステロイドが3週間以内の投与であれば、HPA axis の抑制が臨床的に問題になることはほとんどない<sup>1,3,5)</sup>。対して過去1年間に3週間以上にわたりプレドニゾロン15mg/day 相当以上の糖質コルチコイドを投与されている場合、あるいは、投与量に関わらず Cushing 症候群を有している場合は、HPA axis が抑制され、副腎機能の低下を疑うべきである<sup>3,4)</sup>。

しかし、糖質コルチコイドを投与されている患者の、HPA axis 抑制の程度と総投与量、最高投与量、投与期間との相関関係は乏しく、副腎皮質抑制の程度や期間がさまざまであることから、どの患者が副腎不全を発症するか正確に予測することは困難である<sup>3)</sup>。

また、手術を受ける患者の内55歳以上の患者において副腎不全を発症するリスクは2.5倍である、糖質コルチコイド投与を中止してから HPA axis の機能が正常化するまで1年間を要する等の報告を認める<sup>1,4)</sup>。

### 5) 副腎皮質機能検査

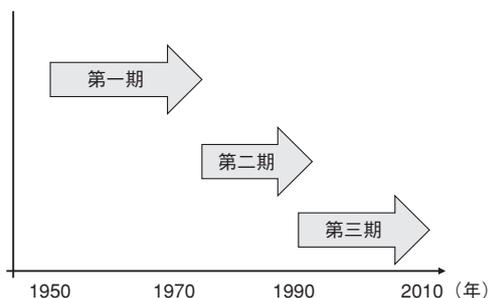
HPA axis の機能評価は刺激試験が一般的である。インスリン-低血糖試験は HPA axis の標準的な試験である。インスリンを用い低血糖を誘発し、視床下部を刺激し、下垂体から ACTH と GH の分泌を促し、コルチゾールを分泌させる。血漿コルチゾールを測定し、HPA axis の評価を行う。CRH 刺激試験は CRH を投与し血症 ACTH、コルチゾールを測定するものである。ACTH 刺激試験はより一般的で、ACTH を投与し直接副腎皮質機能をみることができる。また糖質コルチコイドを投与などで内因性 ACTH が減少していれば、副腎皮質は ACTH に反応できないため、間接的に視床下部-下垂体系を評価できる。

これらの方法で副腎機能の評価をすることができるが、通常はステロイドカバーで対応することが多く、術前に評価することはあまりない<sup>7)</sup>。

## 2. ステロイドカバー

### 1) ステロイドカバーの歴史

ステロイドカバーの変遷を図1に示す。1949年に糖質コルチコイドが臨床応用されるようになったが<sup>8)</sup>、副腎不全による周術期の重篤な血圧低下などの合併症が問題となり<sup>9)</sup>、1953年には周術期の糖質コルチコイドの補充が推奨された<sup>10)</sup>。以後多くのステロイドカバーのスケジュールが提案されており、高用量の糖質コルチコイド (major surgery ではヒドロコルチゾン200mg/day またはそれ以上) を投与するものもある<sup>6,11)</sup>。1975年には major surgery 後のコルチゾール分泌は75mg から150mg であり、major surgery では100mg/day, minor surgery では25mg/day のヒドロコルチゾン投与が推奨されるという報告がなされた<sup>12)</sup>。1995年には手術侵襲の程度をさらに低、中、高に分類したステロイドカバーが推奨される報告があり<sup>13)</sup>、近年では従来の一律に大量のステロイドを投与する方法 (表3<sup>14)</sup>) から、侵襲の程度に応じて投与量を設定する方法に切り替わりつつある (表4<sup>1,3)</sup>)。



第一期：周術期副腎不全による合併症の報告<sup>9)</sup>と大量ステロイドカバーの開始(≧200mg/day)<sup>10)</sup>  
 第二期：手術侵襲に対する正常の反応を基に侵襲に応じ投与<sup>11)</sup> (minor 25mg, major 150mg)  
 第三期：さらに侵襲に応じたレジメンの提唱<sup>12)</sup> (minor 25mg, moderate 50-70mg, 1-2days, major 100-150mg, 2-3days) とその発展 (表4)

図1 ステロイドカバーの変遷

表3 従来のステロイドカバーの一例

麻酔導入時：ヒドロコルチゾン100mg 静注  
 術中：ヒドロコルチゾン10mg/h 点滴静注  
 帰室後：6～8時間ごとにヒドロコルチゾン100mg 静注  
 1 POD：ヒドロコルチゾン100mg×3 静注  
 2～3 POD：ヒドロコルチゾン50mg×3～4回 静注  
 4～7 POD：ヒドロコルチゾン 25mg×2～3回 静注  
 以後術前の維持量を経口投与

表4 侵襲に応じたステロイドカバー

手術ストレス	糖質コルチコイド投与量	医学的ストレス	糖質コルチコイド投与量
最小侵襲 1時間以内の局麻手術 (例：通常の歯科処置, 皮膚生検)	ヒドロコルチゾンを通常量または15-30mg/day	最小侵襲 発熱のない咳嗽 上気道感染	ヒドロコルチゾンを通常量または15-30mg/day
低侵襲 単径ヘルニア手術 大腸内視鏡	処置開始時にヒドロコルチゾン25mg iv, 処置後は通常量	低侵襲 ウイルス性疾患 気管支炎	1日量の倍量または3倍量の糖質コルチコイドを回復まで (例：ヒドロコルチゾン40-60mg/day を経口分割投与)
1時間以上の局麻下の歯科処置 (例：複数抜歯, 歯根膜手術)	1日量の倍量の糖質コルチコイド (例：ヒドロコルチゾン40mg 経口投与) 翌日は通常量		
中侵襲 開腹胆摘出術 大腸切除術 下肢血行再建術 関節全置換術 腹式子宮摘出術	術日にヒドロコルチゾン50-75mg/day で iv (例：25mg を8h 毎) 合併症のない場合1-2日で通常量へ漸減	中侵襲 胃腸炎 肺炎 腎盂腎炎	回復までヒドロコルチゾン25mg を8h 毎に iv
大侵襲 心血管手術 Whipple 法 食道胃切除 全大腸切除術 肝切除術 下垂体腺腫摘出術 全麻下の歯科処置, 顎矯正手術, 重症顔面外傷	ヒドロコルチゾン100-150mg/day を iv (例：50mg を8h 毎) 2-3日で通常量へ漸減	大侵襲 膵炎 心筋梗塞 分娩	ヒドロコルチゾン100-150mg/day を iv (例：50mg を8h 毎) 病態が安定してから漸減
重症疾患/集中治療 大外傷 Life-threatening complication	ヒドロコルチゾン200mg/day を iv (例：50mg を6h 毎 or 0.18mg/kg/h cdiv)	重症疾患/集中治療 敗血症性ショック	ヒドロコルチゾン最大200mg/day を iv (例：50mg を6h 毎 or 0.18mg/kg/h cdiv)

プレドニゾン 5 mg/day 以下を投与されている患者では、通常の維持量の投与は必要だが、追加は不要。  
 > 5 mg/day を投与されている患者では、維持量に加えて上記量を投与する。

## 2) ステロイドカバーの現状と問題点

段階的な低用量ステロイドカバーとは、手術侵襲が加わったときの通常のコルチゾールの応答を調査した報告<sup>2,15,16)</sup>から合併症のない手術症例では3日以上ステロイドカバーは必要なく、長期のまたは過度のステロイド投与は、高血糖、創傷治癒遅延、免疫抑制による易感染性などの副作用を引き起こしやすくなる<sup>8)</sup>といったことを考慮し、侵襲の程度に応じた正常な血漿コルチゾールの反応を参考に、同等量の糖質コルチコイドを補充するというステロイドカバーである。

また手術以外の侵襲に対してのステロイドカバーに関しては、発熱を伴う疾患の場合は回復するまで、慣習的に維持量の糖質コルチコイドの2倍または3倍量を投与されていた。敗血症性ショックのような重篤な疾患の場合は、ハイドロコルチゾン50-100mgを6-8時間毎または、0.18mg/kg/hrでの投与を推奨しており、近年のエビデンスでは200mg/dayより多量の投与は必要ないとしている<sup>3)</sup>。

表4に示したレジメンは、上記を踏まえ、侵襲に対する正常なコルチゾールの反応と、expert opinionに基づき作成された2つの重要な論文<sup>1,3)</sup>を合わせて作成したものである。しかし大規模無作為化試験に基づいたものではなく、至適投与量や投与回数、投与期間についてさらなる研究の発展が期待される。

また、これらの方法は低容量であってもステロイドカバーを行うというものであるが、ステロイドカバーの必要性に関して疑問を投げかける報告もある。MarikとVarson<sup>17)</sup>は2つのrandomized controlled study (RCT)と7つのコホート研究についてsystematic reviewを行った。RCTでは血圧等の血行動態に有意差はなかった。コホート研究でも、維持量のステロイドのみ投与されカバーを行わなかった患者で急性副腎不全を発症した患者はなく、RCTの結果を支持するものであった。さらにこれらの研究では、長期ステロイド投与患者では術前検査でコシントロピン試験 (ACTH 刺激試験)では異常値を示す傾向にあったが、手術侵襲が加わると内因性の糖質コルチコイドは、正常に比べ増加量は少ないものの、産生の増加を認めた (図2<sup>17)</sup>)。そのため、ベースラインとしての外因性ステロイド (維持量のステロイド投与)に、内因性糖質コルチコイドの増加が加わり、侵襲に応じた量となっていると推測される。また、術前36時間と48時間に維持量のステロイドを中止されていた患者で、それぞれ1例ずつ急性副腎不全を発症し、ハイド

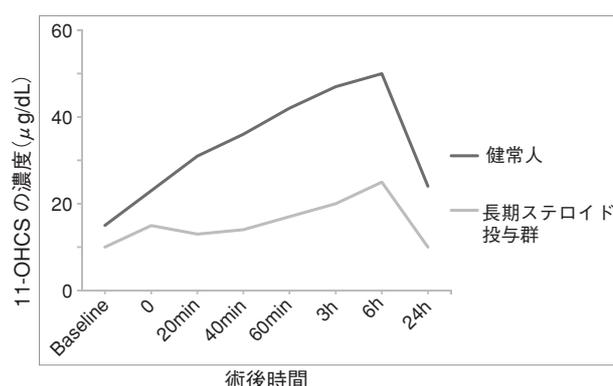


図2 手術侵襲に対する11-hydroxycorticosteroid (11-OHCS)の反応の違い

ロコルチゾン投与に速やかに反応した。これらの結果から、長期ステロイド投与患者では、ステロイドカバーは必要ないが、維持量のステロイドは継続するべきであると提唱されている。

しかし糖質コルチコイドの生理的補充量を投与されている患者 (例: Addison病による原発性副腎不全, 先天性副腎皮質過形成, 下垂体機能低下症による続発性副腎不全など)では、HPA axisが一次性に機能不全に陥っており、侵襲下で内因性コルチゾール産生を増加させることができず、侵襲が加わったときにステロイドカバーをする必要があるとしている。

また、術前検査に関して、長期ステロイド投与患者に対する副腎皮質機能試験は副腎不全を検出するが、感度が高過ぎて臨床的結果と相関せず急性副腎不全の発症を予測することができなかった。このため治療方針の決定のための検査としての必要性は低いとしている。

しかしこの研究の問題点として、これらの報告はサンプルサイズが小さく、急性副腎不全の発生数が少ないということが挙げられる。

このように、現状ではステロイドカバーの投与方法や必要性に関して決着はついておらず、未だ議論の余地がある。

## おわりに

ステロイド長期投与患者における周術期のステロイドカバーについて述べた。近年、従来の一律で大量のステロイドカバーから、手術侵襲に応じて投与量を決定する段階的低用量ステロイドカバーに切り替わりつつあり、過剰な糖質コルチコイド投与は副作用の観点からも好ま

しくない。一方、周術期でも維持量のステロイド投与のみでステロイドカバーは必要ないという報告もあり、ステロイドカバーについて一定の結論があるわけではなく、周術期における副腎不全のさらなる病態の解明と、ステロイドカバーの至適投与法や必要性についての新たな研究が期待される。

## 文 献

- 1) Coursin, D. B., Wood, K. E.: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, **287**: 236-240, 2002
- 2) Arafah, B. M.: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**: 3725-3745, 2006
- 3) Jung, C., Inder, W. J.: Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med. J. Aus.*, **188**: 409-13, 2008
- 4) 須田康一, 竹内裕也, 菅沼和弘, 和田則仁 他: ステロイド投与患者の周術期管理. *外科治療*, **98**(4): 367-371, 2008
- 5) 宮田 剛, 標葉隆三郎: 長期ステロイド治療患者における消化管手術とステロイドカバー. *臨外*, **57**(7): 939-944, 2002
- 6) Jabbour, S. A.: Steroids and the surgical patient. *Med. Clin. North Am.*, **85**: 1311-1317, 2001
- 7) 松山博之, 入田和男, 高橋成輔: ステロイドカバー: 最近の考え方. *臨床麻酔*, **28**: 219-225, 2004
- 8) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., Polley, H. F.: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, **24**: 181-197, 1949
- 9) Fraser, C. G., Preuss, F. S., Bigford, W. D.: Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, **149**: 1542-1543, 1952
- 10) Lewis, L., Robinson, R. F., Yee, J., Hacker, L. A., *et al.*: Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann. Intern. Med.*, **39**: 116-126, 1953
- 11) Paris, J.: Pituitary-adrenal suppression after protracted administration of adrenal cortical hormones. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **36**: 305-317, 1961
- 12) Kehlet, H.: A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. A short review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **19**: 260-264, 1975
- 13) Salem M., Tainsh R. E. Jr., Bromberg J., Loriaux D.L., *et al.*: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann. Surg.*, **219**: 416-425, 1994
- 14) 土師誠二, 野村秀明, 大柳治正.: 副腎機能低下患者の周術期管理. *消化器外科*, **24**(5): 967-973, 2001
- 15) Arafah, B. M., Kailani, S. H., Nekl, K. E., Gold, R. S., *et al.*: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **79**: 348-354, 1994
- 16) Udelsman, R., Norton, J. A., Jelenich, S. E., Goldstein, D. S., *et al.*: Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and rennin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **64**: 986-994, 1987
- 17) Marik, P. E., Varon, J.: Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids. *Arch. Surg.*, **143**: 1222-1226, 2008

## *Perioperative corticosteroid supplementation of patients treated long-term with steroid*

*Michihito Asanoma<sup>1)</sup>, Hiroki Mori<sup>1)</sup>, Nobuhiro Kurita<sup>2)</sup>, Toru Utunomiya<sup>3)</sup>, and Mitsuo Shimada<sup>1)</sup>*

*<sup>1)</sup>Department of Digestive and Pediatric Surgery, <sup>2)</sup>Department of Community Medicine, and <sup>3)</sup>Cancer Clinical Cooperation Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

In patients receiving chronic corticosteroid therapy, the adrenocortical function has decreased because of suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Under such a condition, it is easy to fall into a serious acute adrenocortical insufficiency during surgical stress. Corticosteroid supplementation is done as prevention of adrenocortical insufficiency. It is changing from corticosteroid supplementation of high dose into that of low dose that based on extrapolation from what constitutes a normal cortisol response to stress in recent years. On the other hand, some authors reported that patients receiving therapeutic doses of corticosteroids who undergo a surgical procedure do not routinely require corticosteroid supplementation so long as they continue to receive their usual daily dose of corticosteroid. Therefore, furthermore investigation should be necessary.

Key words : corticosteroid supplementation, adrenal insufficiency, perioperative, surgery, HPA axis