

## 多様な作用をもつ副腎皮質ホルモン

合成糖質コルチコイドのプレドニゾロン等には多くの適応症があります。それだけ全身に作用する薬と言えますが今回は副腎皮質ホルモン全体の復習になります。内容がぎっしり詰まってしまいました！

### 1) 副腎皮質とは (以下、ガイトン生理学原著第13版を基に作成しています)

腎臓の上にある組織が副腎で、その外側部分が副腎皮質になり、内側部分が副腎髄質と呼ばれます。副腎自体は1個4gで計2個あるので全体で8gしかないのですが多彩な作用をするホルモンを分泌します。各重量比は**副腎皮質が副腎の80%**、副腎髄質が20%を占めます。ちなみに副腎髄質からはカテコールアミンのアドレナリン(80%)とノルアドレナリン(20%)が分泌されます。

### 2) 副腎皮質ホルモンとは

副腎皮質の外側から球状層(15%)、束状層(75%)、網状層(10%)の順で層状になっており各層から**鉱質コルチコイド**、**糖質コルチコイド**、**副腎アンドロゲン**というステロイドホルモンが分泌されます。これらのステロイドホルモンの作用発現機序は共通で細胞質内の各受容体と結合し、その結合体が核内へ移動し特定のDNA配列と結合してmRNAを転写、さらに細胞質内で特異的なタンパク質を合成し特異的な生理活性を示します。糖質コルチコイドの項目に記載されていたのですがステロイド投与後タンパク質合成が起こるまで45~60分、十分な効果が現れるまで数時間~数日かかります。いくつかのステロイドホルモンはDNAを介さず細胞膜のイオン透過に直接作用し早い効果が出るという報告もありますが、ここではステロイドホルモンはDNAを介して作用する立場で話を進めます。

#### ① 鉱質(ミネラル)コルチコイド

活性のほとんどが**アルドステロン**で占められ非常に強力な鉱質コルチコイド作用を持ち**アンジオテンシンⅡ**によってその合成は活性化されます。最も有名な作用は腎尿細管の集合管細胞内でアルドステロン誘導タンパク質(AIP)を産生して**Na<sup>+</sup>と水の再吸収とK<sup>+</sup>の排泄**を行ないます。臨床的にはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)を阻害するARBやACE阻害薬、さらにミネラルコルチコイド受容体(MR)と拮抗する**スピロラクトン**や**フィネレノン**などの薬が関係します。

#### ② 糖質(グルコ)コルチコイド **副腎皮質ホルモンの中でこのコルチコイドが最も作用が複雑!**

副腎皮質で合成される糖質コルチコイドは主に**コルチゾール**(ヒドロコルチゾン)で体内の糖質コルチコイド活性のほとんどを占めています。**ACTH\***で活性化されますが前述のように糖質コルチコイドの適応症はかなりの数に及び、一つ一つの作用機序を理解するには困難を伴います。私はざっくりと体の至るところにある糖質コルチコイド受容体に糖質コルチコイドが結合すると**組織特有のタンパク質**が合成されてそれが**様々な生理作用**を及ぼすために多くの適応症を持っているのだと単純に理解しています。ところでコルチゾールはわずかに**鉱質コルチコイド活性**(アルドステロンの1/3000)をもっています。しかし血中濃度はアルドステロンの2000倍もあるため活性が低いからと言って無視はできないようです。コルチゾールは**11β-HSD<sub>2</sub>**という酵素によって**鉱質コルチコイド活性**がより低い**コルチゾン**へ代謝されるため通常、問題は無いとされますが生薬の甘草に含まれる**グリチルレチン酸**が11β-HSD<sub>2</sub>を阻害してコルチゾールの**鉱質コルチコイド活性**を際立たせ、あたかもアルドステロンの作用が出たみたいだということで**偽アルドステロン症**と言われているのはよく知られています。

臨床で利用される合成糖質コルチコイドの鉱質コルチコイド活性は**プレドニゾロン**がコルチゾールの0.3倍、**メチルプレドニゾロン**、**デキサメタゾン**、**ベタメタゾン**は0と糖質コルチコイド活性が高くなるにつれてなくなります。以下に糖質コルチコイドの生理活性を抜粋して記し、それで糖質コルチコイドの薬理作用や副作用の理解につながれば良いのですが**なかなか多様**で理解が難しいです。

#### a. 糖質代謝への作用→(血糖値を上げる方向に作用します)

1. **糖新生の亢進**：アミノ酸を糖に変える酵素群を誘導。筋肉からアミノ酸動員を促進し多くのアミノ酸を肝に取り込ませる。肝でのインスリン作用に拮抗する。
2. **細胞でのブドウ糖利用の低下**：インスリンのインスリン受容体結合後の複数のリン酸化酵素の発現を抑制し骨格筋GLUT4の細胞膜への移動を減少する(**インスリン抵抗性**の発生)。

#### b. タンパク質代謝への作用→(肝外の細胞ではタンパク質分解、肝内ではタンパク質増加へ)

1. **細胞内タンパク質の減少**：肝以外の組織細胞のmRNA合成を抑制し細胞内タンパク質合成と貯蔵を減少。タンパク質の異化を促進して血漿中へのアミノ酸放出を増加。
  - ☛コルチゾールの過剰投与は**筋力低下**とリンパ組織の**免疫機能を著しく低下**する。
  - ☛消化管細胞内タンパク質低下が消化管潰瘍の重大な副作用につながっているかも(私論)。
2. **肝内及び血漿タンパク質の増加**：肝内タンパク質合成に必要な酵素を増やし、血漿中アミノ酸を肝内に引き込み肝内タンパク質及び肝内で合成される血漿タンパク質を増加させる。

#### c. 脂質代謝への作用→(脂肪組織の中性脂肪を脂肪酸にして血中へ移行します)

1. **脂肪酸の血中への動員**：脂肪組織から脂肪酸を血中に動員し体内のエネルギー産生に利用する。
2. **過剰なコルチゾールによる肥満**：過剰な脂肪酸の血中への動員は機序が不明だが頭頸部から胸部にかけて脂肪を沈着させて満月様顔貌やバッファロー様体型を呈する(副作用の理解に)。

#### d. ストレスへの反応：外傷、**感染**、高熱、寒冷、外科手術などのストレスによって下垂体から**ACTH**分泌が急激に増加し数分以内に副腎皮質でのコルチゾール産生も急激に増加する。

- ☛上記**感染**で増えるコルチゾールは下記 g. のように感染増悪に働きますが感染で消耗した体へのエネルギー補給(増えた血中ブドウ糖や脂肪酸)で体力回復の意味もあるかもしれません(私論)。

#### e. 抗炎症作用(抜粋)

1. **リソソーム膜の安定化**：細胞内のリソソームにはプロテアーゼが含まれており炎症により細胞がダメージを受けるとリソソーム内のプロテアーゼが漏出して炎症がさらに悪化するのでそれを防ぐ。
2. **毛細血管透過性の低下**：プロテアーゼ減少に伴う変化で血漿への漏出が減少し炎症症状を軽減する。
3. **炎症に関与する因子の低下**：プロスタグランジン、ロイコトリエン、インターロイキンの減少。

#### f. アレルギー反応への免疫応答を抑制：基本的なアレルギー反応の**抗原抗体反応は影響を受けない**が、アレルギーに伴う炎症や炎症産物の放出を抑制する。

#### g. 血液細胞や感染性疾患における免疫への影響：**好酸球**とリンパ球を減少させる(☛**気管支喘息**の気道炎症には**好酸球**が関与するため気管支喘息に**糖質コルチコイド吸入剤**利用への理解)。**大量**のコルチゾール投与は全身のリンパ組織の著しい萎縮を起しT細胞やリンパ組織で産生される抗体を減少させる。これらの作用で病原微生物への免疫は減弱する(**副作用の感染症増悪**への理解)。

### **③副腎アンドロゲン**

※ACTH：副腎皮質刺激ホルモン

弱い男性ホルモン作用をもつ**アンドロステンジオン**が合成され**ACTH\***で合成刺激を受けます。さらに末梢組織で強い男性ホルモン作用を持つ**テストステロン**に変換されます。また女性の場合は閉経後の女性ホルモンとして脂肪組織に存在する**アロマターゼ**により**副腎由来エストロゲン**へ変換されますが、それが反って閉経後乳がんの原因にもなります。☛閉経後乳がん治療薬のアロマターゼ阻害薬：**エキセメスタン**、**アナストロゾール**、**レトロゾール** (終わり)