

## ステロイド薬の効果発現時間



一般にステロイド薬とは**糖質コルチコイド**を意味しており、主に**抗炎症効果**を期待して利用されているかと思います。以前、気管支喘息患者さんの症例検討をしていた際に、プレドニゾロン錠が発作時頓服で処方される事例が紹介されました。短時間作用型 $\beta$ 2刺激薬の吸入をしても、喘息発作が悪化して受診し点滴注射を受けた後での頓服処方だったそうです。**ステロイド薬の効果は数時間すると現れる**ので、抗炎症効果を期待したステロイドの頓服であっても単独使用では**効果が直ぐには期待できない**とされています。今回は改めてステロイド薬の作用発現を振り返ってみましょうという企画になります。

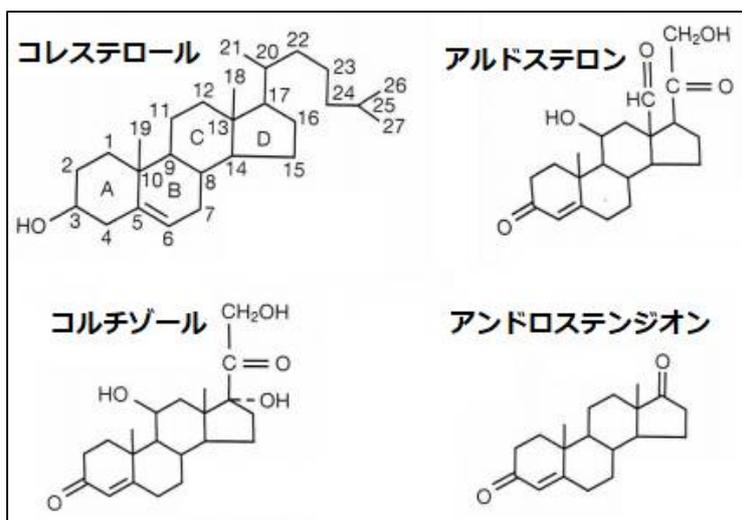
### 1) ステロイドホルモン合成までの流れ

#### ①肝臓の場面(本ニュース189号から)

ブドウ糖や脂肪酸が代謝されて**アセチルC<sub>6</sub>A**という中間物質ができます。それを出発点とする一つのコースがあります。それは**コレステロール合成経路**でいくつかの工程を経て**コレステロール**が出来上がり、**LDL**の構成成分として肝臓から血液中へ放出されます。

#### ②副腎皮質の場面(本ニュース133号から)

血液中を流れていた**LDL**は副腎皮質表面にある**LDL受容体**に捕捉されて、その細胞内へ**コレステロール**を放出します。副腎皮質は3層からなり**球状帯**から**鉱質コルチコイド**(アルドステロン)、**束状帯**から**糖質コルチコイド**(コルチゾール等)、**網状帯**から**副腎アンドロゲン**(アンドロステンジオン等)の3種類のステロイドホルモンが**コレステロール**から合成され**血液中に放出**されます。



共通の**ステロイド骨格**(3つの6員環A, B, Cと1つの5員環D)を持ちますが、側鎖に何が付くか、二重結合がどこにあるかによって随分異なる生理活性を持ちます。もちろん似通っているが故の互いの作用を弱いながらも持つ場合もあります。

### 2) ステロイドホルモンの作用

標的となる細胞に取り込まれた各ホルモンは細胞質内にある専用の受容体と結合して核内へ移動します。そして特定の部位(プロモーター)に結合してmRNAの合成を開始します(本ニュース342号)。

さらに対応するその細胞**特有の蛋白質**を合成し、**特有の生理作用**を發揮します。

糖質コルチコイド薬(いわゆるステロイド薬)は添付文書の適応症や副作用を見ても多種多様な作用のあることが分かります(抗炎症作用、免疫抑制作用の他、糖新生、蛋白質異化、脂肪の再分配、血管拡張減少、骨芽細胞減少と破骨細胞活性化、各種メディエーター産生減少など枚挙にいとまがありません)。それらは糖質コルチコイドの直接反応ではなく**誘導合成された蛋白質**によると考えられています。

### 3) ステロイドホルモンの作用発現までの時間(糖質コルチコイドの場合)

ガイドン生理学(2018年)によると、ステロイドホルモンが細胞内に入って**蛋白質合成が開始**されるまでの時間は**45分~60分**とされます。さらに合成された蛋白質が**十分な効果を發揮**するまでには**数時間から数日間**を要します。これがステロイド薬に**速効性が無い背景**になります。途中に介在するいくつかの反応があるために効果発現が遅れてしまうわけです。

では外から投与されたステロイドホルモン薬はどれくらい時間がかかるのでしょうか? 静注薬であれば体内合成のステロイドと同程度の時間で効果発現がみられるでしょうし、プレドニゾロンの内服薬の場合ですとTmax(1~2時間)に達する前には十分な血中濃度に達して蛋白質合成が開始されるでしょうから、ステロイドホルモンが**数時間以上**で十分な効果を發揮するとすれば静注薬と内服薬の最高血中濃度到達時間差が**1時間程度**ならば、剤型に関係無く効果発現までの時間差は無いような気がします。

### 4) 遺伝子発現を介さない作用

以上のようにステロイドホルモン剤の効果は直ぐには出てこないという認識でしたが、ガイドン生理学(2018年)やラング・デール薬理学(2018年)に目を通していると「アルドステロンをはじめとする多くのステロイドにはそれらの**効果が現れるまでに数秒から数分**しか要さない作用もあることが知られている」とあります。つまり**遺伝子発現を介さない作用**が報告されているのです。

その速効性効果は細胞膜にある**セカンドメッセンジャー共役型の受容体に直接結合**して出現するとされ、例えばアルドステロンが腎尿細管上皮細胞の $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換反応を刺激したり、血管収縮を亢進するという例が即時的な反応として知られています。ただその存在意義や詳細については十分には分かっておらずこれからの話題になるのでしょうか。

### 5) ステロイド以外の遺伝子発現を介するホルモン例

#### ①活性型ビタミンD3(カルシトリオール)

標的細胞に取り込まれ、核内へ移動して様々な蛋白質を合成します。

**副甲状腺ホルモン(PTH)**の合成が最も有名でしょう。ビタミンD3はもともとステロイド骨格をもつ**7-デヒドロコレステロール**が紫外線により開裂した物ですが、その結果ステロイド骨格の**C環とD環らしき構造**をもっているのでステロイドと同様にDNAに作用するのでしょうか。

#### ②甲状腺ホルモン(トリヨードサイロニン: T3)

全身の標的細胞に取り込まれ、核内へ移動して様々な蛋白質を合成します。人の活動性(体質)にまで影響を与えますから、様々な細胞で様々な特有の蛋白質を作り出していることでしょう。このホルモンは**アミノ酸のチロシン2分子**が縮合した構造に**ヨウ素**が結合した形となりステロイド骨格とは似てはいませんが、同様に専用の受容体と結合してDNAに作用します。

なぜ生物はこのような細かく複雑な進化をなし得たのかと大いに感動すると共に、最初の生物誕生以来36億年の偶然の反応の過程を人類はどこまで探求できるのかとワクワクもします。(終わり)

