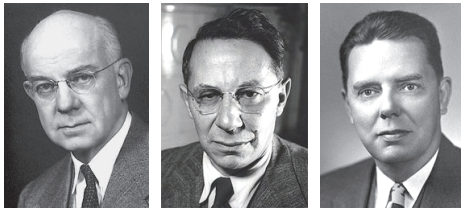


ステロイド薬：丸ごと理解しよう(6)

糖質コルチコイド(副腎皮質ホルモン、ステロイドホルモン)発見の歴史

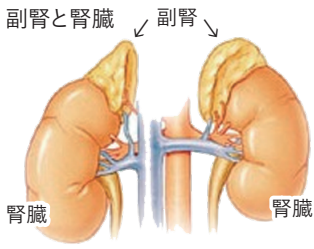
中央診療所長・臨床研究センター長 長井苑子

一九五〇年のノーベル賞は、「副腎皮質ホルモンに関する発見およびその構造と生理学的な作用の発見に対して」というタイトルで三名の研究者に与えられた。すなわち、エドワード・カルビン・ケンダル(Edward Calvin Kendall)、『タデウス・ライヒシュタイン(Tadeus Reichstein)』、フィリップ・ショウワオルター・ヘンチ(Philip Showalter Hench)の三名です。



Kendall EC (1886-1972) Reichstein T (1897-1996) Hench PS (1896-1965)

ノーベル賞は基本的に、必ず、人類のために有用であるという予想あるいは実証が必要であるとされています。副腎皮質ホルモンの発見は、ほぼ同時に治療として利用され、いくつかの悲惨な病氣、関節リウマチなどの患者の症状を劇的に改善させることができました。加えて、ほぼ同時にその副作用への注意喚起も認識されています。現在のステロイド薬の使い方にみられる問題を考えるときには、この発見の歴史をきちんと理解することは重要なことであると考えています。



副腎という腺臓器が左右の腎臓の上にあることは、十六世紀半ばにイタリアの解剖学者オイスタヒーによって記載されています。しかし、その機能については三世紀近く不明のままに過ぎました。一八五四年にドイツの解剖学者ケリカーが、副腎はすべての脊椎動物にみられ、皮質という外層と髄質という内層からなることを記載しています。さらに一八五五年、イギリスの医師トーマスアジソンが、副腎機能低下を示す患者を報告しました。アジソン病と呼ばれるこの疾患が、副腎の機能の理解に果たした役割は大きいのです。動物実験で副腎摘除を行うと速やかに死にいたり、アジソン病類似の症状を示すことも明らかにされました。では、これらの機能に関連している活性物質はなにかという研究課題は、十九世紀後半から二十世紀前半にかけて検討されています。一八九四年、副腎抽出物からアドレナリンが活性物質であることを明らかにし

ました。アドレナリンは副腎髄質から産生されること、さらに合成もでき、交感神経の活動性と副腎髄質との関連が示唆されることとなりました。しかし、アジソン病にみられるような機能低下は、副腎除去動物にアドレナリンを投与しても回復しないことから、アジソン病にみられる副腎機能低下は髄質ではなく、皮質にある物質の欠如であろうということが着目されました。二十世紀前半、一九三〇年代は、世界各国の研究者による副腎皮質からの活性物質抽出の仕事が継続されます。この過程でライヒシュタインやケンダルらは、別々に活性物質を抽出して、その構造を推定し、二〇種類くらいの物質の中から六種の物質に、副腎除去動物への効果を示すものがあることを明らかにしてきたのです。

すべての活性物質はステロイドというグループに属していることが明らかにされ、さらに六種の活性物質、すなわち副腎皮質ホルモンは、ステロイド骨格の二重結合の存在が活性と関連していることが明らかにされました。このあたりの仕事にはライヒシュタインの貢献度が大きかったです。さらにケンダルらにより、活性のある副腎皮質ステロイドホルモンは、互いに構造上には類似しているが、作用の面では大きな相違があることが明らかにされてきました。これが現在、理解している、糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの作用の違いです。活性のある六種の副腎皮質ホルモンのうち化合物Eといわれていた物質が、コルチゾンと、のちに命名されたいわゆる糖質コルチコイドです。

このように長い歴史を経て、副腎皮質ホルモン、糖質コルチコイドの存在は、生理学者と生化学者との研究によって明らかにされてきたのです。しかし、これをアジソン病以外の人の病気に治療薬として使えるかどうかということは、着目されずに経過しました。

臨床医であるヘンチは一九二九年ころから、当時は治らない進行性の悲惨な病氣として理解されていた関節リウマチ患者の中で、黄疸を呈した患者が、関節症状の改善を示すことを観察しました。さらにヘンチは、妊娠すると関節リウマチ症状の改善がみられることにも着目しました。ヘンチは胆汁酸を投与したり、妊娠しているリウマチ患者二〇例を仔細に観察したりして、胆汁酸でも、女性ホルモンでもない物質Xという存在を仮定しました。この物質の検討には、臨床医と生化学者、生理学者の協力が必要でしたが、ヘンチとケンダルは同じ米国のメイヨークリニックで勤務していたという幸運がありました。討議を重ねて、物質

Xは化合物Eではないかとの可能性を人で検討しようとするのですが、化合物Eを副腎皮質から抽出することはきわめて効率が悪く、人への検討は不可能でした。第二次世界大戦中のことでした。ドイツの空軍兵士の高度四万フィート上空での不安をとり、活動性を高めるために、副腎皮質抽出物を投与しているらしいとの情報に、米国が国をあげての研究費を投じたのです。牛の副腎を集めるために、潜水艦で南米に調達にいったりするのですが、それでも効率のよい抽出は不可能であり、やがて大戦が終わると、急速に政府はこの物質への関心を失っていきます。



ステロイドホルモン開発のための検討会議 (メイヨークリニック)

ケンダルは、化合物Eの生合成の必要を感じます。メルク社という製薬会社の協力をえましました。しかし一九四八年五月に、動物の胆汁酸から数グラムの化合物Eを作ったメルク社自身は、この物質がアジソン病には効果を示すが、しかしアジソン病はきわめてまれな病氣であるために、急速に開発への関心を失ってしまいました。

ヘンチの二十年間にわたって抱き続けてきた疑問、物質Xへの執着とケンダルの化合物Eへの執着とは、このような状況の中でも失われずに、一九四八年九月二日に、関節リウマチの二九歳の女性患者に一日一〇〇mgを筋肉注射するに至りました。この患者は二日後には起き上がって歩けるとい劇的な改善を示しました。彼らは一九四九年四月にメイヨークリニックの検討会で、一四例のすべて改善を示した患者さんについての結果を示すことができたのです。

さらに、関節リウマチだけでなく、ほかの病氣にも効果があることも次々と示し、二年以内には化合物Eは米国で多くの医師が使うことが可能となり、ヘンチはこれをコルチゾンという名前に変更しました。同時に、副腎皮質ホルモン、コルチゾンの調節をしている下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモンACTHにも、コルチゾンと同様の治療効果がみられることも示しました。これらの治療効果を維持するためにはコルチゾンの投与継続が必要であり、この経過で、いわゆるステロイド薬による副作用と、私たちが理解している副作用が見られることにも気がついていきます。

コルチゾンの治療効果にいたるまでの経過で、物質の検討、臨床上の治療薬としての対象の確信など、受賞者三名の果たした役割と功績は、まことにノーベル賞にふさわしいものでした。受賞講演においてヘンチは、コルチゾンとACTHの治療薬としての位置づけは、まだ枠のない絵のようであると述べています。どのような対象にまで使えるのか、どれくらいの効果があるのか、どのような限界があるのかが今後の課題であるとしています。

あくまでも生理学・医学賞としての立場のコメントであり、すぐに効果のみに目をとめて、薬としての開発宣伝に走るというような姿勢がないところに、研究者としての誠実さを、慎重さをみてとることができないのではないかと思います。

交流会・健康塾 2019

▼第18回健康塾
日時：9月28日(土)午後2時～4時
会場：ハートンホテル京都1F嵯峨・嵐山
講演：人生百年時代の年金問題/泉 孝英(理事長)
講演：人生百年時代の外来風景/長井苑子(所長)
演奏：近藤美佐子さん(シャボン弾き語り)

▼第15回サルコイドーシス・膠原病患者・医療関係者交流会
日時：10月26日(土)午後2時～5時(予定)
会場：ハートピア京都3F大会議室

中央診療所のウェブサイトをごらんください

中央診療所
公益財団法人 京都健康管理研究会 中央診療所 臨床研究センター

ご案内 | 外来診療 | 健康診断・人間ドック | 臨床研究センター | お知らせ

外来診療
呼吸器系をはじめ多くの難病患者さんが全国から来られます。入院名の専門検査を病院で可能とする体制があります。

健康診断・人間ドック
臨床研究センターによる統計分析とリサーチセッションがあります。健康診断(来所・出張)と、少人数制の人間ドックを行います。

臨床研究センター
臨床に基づく第一線の研究を行うリサーチセッションがあります。京都大学、専門機関との連携や各種イベントも実施しています。

www.chuo-c.jp

当所ウェブサイトは外来診療、健康診断・人間ドック、臨床研究センターの3部門を基に構成しており、中央診療所だよりは2004年4月発行の第1号から掲載しています。サイト分析では月間アクセス1万ページ、直帰率は全ページ平均35%、トップページ25%。ユーザの地域は上位から京都、大阪、東京、横浜、福岡、名古屋の順で推移しています(ウェブ管理者)。

●診察時間

	月	火	水	木	金	土	(休診)日曜・祝日他
平日 9～11時	○	○	○	○	○	○	8時15分前は準備中のため、1F待合でお待ちいただくことがあります。
土曜 9～12時	○	○	○	○	○	○	
13～15時	○	○	○	○	○	×	
17～19時	○	×	×	×	○	×	

●診療のご案内 専門外来は要予約 TEL 211-4502

一般外来 内科・呼吸器内科・循環器内科・消化器内科
専門外来 喘息・アレルギー/サルコイドーシス・間質性肺炎・肺線維症/膠原病・リウマチ/心臓病・肝臓病/糖尿病/生活習慣病・高血圧/神経内科/総合診療科/睡眠時無呼吸相談外来
禁煙外来/セカンドオピニオン

〈検査〉 腹部・頸部・心臓超音波、胃部X線、胃カメラ X線CT、骨密度 他

健康診断・人間ドック 定期・雇入・特定健康診断 半日人間ドック、健康相談

ご予約 外来診療 TEL 075-211-4502
ご質問 健康診断・人間ドック TEL 075-211-4503

