

リスクを低下させるのではないかと推測されている。これは複数の観察研究データをもとにした推論であり、結腸癌や結腸直腸ポリープの頻度が、HRTを現在行っている女性では30%減少し、過去にHRTを受けたことがある女性では12%減少すると言われている<sup>13)</sup>。HRTを中止すると、この抑制効果も消失する。

HRTはまた、2型糖尿病<sup>14)</sup>、変形性関節症<sup>15)</sup>、慢性関節リウマチ<sup>16)</sup>などの疾患に良い影響を及ぼすのではないかと考えられている。

### まとめ

HRTのもたらす利益と害について考察した。その臨床的評価は、それぞれの時代のエビデンスを反映して、たえず変化している。女性ホルモンが全身各臓器、各生理機能におよぼす影響はさまざまであり、あまり単純化した結論を下す

ことができないのは当然であろう。図3は各疾患に対するHRTの利益と危険性をまとめたものだが、これを実施するか否かは各患者ごとに、個別条件をチェックしながら決定すべき事柄である。

### 文献

- 1) Barrett-Connor E et al. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72
- 2) Hulley S et al. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- 3) Grady D et al. *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- 4) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 5) Manson JE et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
- 6) Lawton B et al. *BMJ* 2003; 327: 845-6.
- 7) Zandi PP et al. *JAMA* 2002; 288: 2123-9.
- 8) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- 9) Gray D et al. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
- 10) Lethaby A et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular

- bleeding [Cochrane review] In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2000(2): CD000402. Oxford: Update Software.
- 11) Grodstein F et al. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5-11.
  - 12) Rodriguez C et al. *JAMA* 2001; 285: 1460-5.
  - 13) Nanda K et al. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 880-8.
  - 14) Friday K et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 48-52.
  - 15) Nevitt M et al. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 673-6.
  - 16) MacDonald AG et al. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54-7.
  - 17) Humphries KH et al. *CMAJ* 2003; 168(8): 1001-10.
  - 18) Viscoli C et al. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345: 1243-9.
  - 19) Clarke SC et al. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
  - 20) Mosekilde L et al. *Maturitas* 2000; 36: 181-93.

編註: *TIP* 2003; 18(7): 81-84. の記事も参照。

## フルチカゾンは常用量でも副腎不全を起こしうる

浜 六郎\*

### はじめに

吸入ステロイド剤「フルチカゾン」(商品名フルタイド)による副腎不全の危険性を、週刊金曜日<sup>1)</sup>、TIP誌<sup>2)</sup>、『薬のチェックは命のチェック』誌<sup>3)</sup>、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版<sup>4)</sup>で取り上げてから、製造販売メーカーのグラクソ・スミスクラインが添付文書の改訂<sup>5)</sup>を行い、読売新聞<sup>7)</sup>も取り上げるなど、新たな動きがあった。インターネットの喘息サイトなどでも議論となっている<sup>8-9)</sup>。読売新聞の記事は、危険性の警告となったという点で意味は大きい。しかしタイトルが「使い過ぎに注意」であったため、「高用量でのみ危険」との印象がもたれる傾向が見られる。

そこで、あらためて、フルチカゾンと他のステロイド剤の特徴を比較し、常用量範囲内でどのような危険性がありうるのか、動物実験ではどの程度の危険性が分かっていたのか、などを見ながら、今一度フルチカゾンと副腎抑制について考えてみたい。

用いた資料は、フルチカゾンの製造メーカー(グラクソ・スミスクライン)に請求した、フルチカゾンの製造販売承認のために用いられた資料と、その後の安全性情報にかかわる情報、および独自に“fluticasone AND (adrenal insufficiency OR adrenal crisis)”で検索して得た論文

\* 医薬ビジランス研究所

である。

### 1. コルチコステロイド受容体への結合親和性がデキサメタゾンの18倍

In vitroの実験による、グルココルチコイド受容体への相対的結合親和性の測定で、デキサメタゾンの100に対してフルチカゾンは1800、モノプロピオン酸ベクロメタゾン(ベクロメタゾンの活性代謝物)は1345であったとされている<sup>9)</sup>。

これは、グルココルチコイド受容体における非結合型のフルチカゾンは、同じ濃度の非結合型ベクロメタゾンの1.4倍程度、デキサメタゾンの18倍の効力を示すことになる。

### 2. フルチカゾン 400 μg 吸入の全身作用は経口デキサメタゾン 0.6 ~ 1mg に相当

フルチカゾンの経口生体利用率は1.0%未満であり<sup>9)</sup>、フルチカゾンによる全身生体利用率(bioavailability)は、ディスクヘラーで吸入時は15.6%(95%信頼区間13.6~18.0)、あるいは11.9%、ディスクスでは16.6%、MDI(定量噴霧式吸入器)では13~23%とされている<sup>9)</sup>。

したがって、800 μg/日のフルチカゾンを使用すれば、生体利用率が11.9~23%として、0.095~0.184mgのフルチカゾンが体内に吸収される。デキサメタ

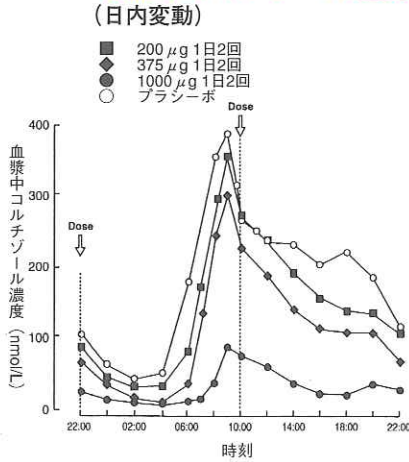
ゾンの経口による生体利用率は63.4%とされている<sup>10)</sup>。フルチカゾンのタンパク結合率は91%(非結合型は9%)、デキサメタゾンは78%(非結合型22%)<sup>11)</sup>である。したがって、フルチカゾン800 μg/日吸入を、デキサメタゾンの経口用量に換算すれば、1.1~2.1mg(0.104~0.184×18/0.634×9/22)となる。比例配分すれば、フルチカゾン400 μgはデキサメタゾン0.55~1mg、フルチカゾン200 μgはデキサメタゾン0.3~0.5mgに相当する量であり、400 μg以上では副腎抑制が生じうる用量である。これに代謝の個体差が加われば、200 μgでも副腎抑制を起こしうる用量であることが予想される。

### 3. 400 ~ 800 μg 14日間吸入で血中濃度が蓄積し、血中濃度コルチゾール濃度が低下

足立<sup>13)</sup>らは、吸入用散剤(ディスクヘラー)を用いたフルチカゾンの健康男性に対する第I相臨床試験を実施した。単回は5人に100 μg(1吸入)、同じ人に1週間おいて200 μg(100 μgを2吸入)、さらに1週間おいて400 μg(100 μgを4吸入)。連続投与は13人を無作為にわけ、5人に200 μg(50 μg 2吸入、1日2回)、5人に400 μg(100 μg 2吸入、1日2回)、3人にプラシーボ(2吸入、1日2回)を使用した。

Nadir値(谷値)は数値としては明示されていないが、図からおよその値を読み取ると、14日後には、400 μg群で前

図1：フルチカゾン吸入4日目の血中コルチゾール濃度



プロピオン酸フルチカゾン 200 µg, 375 µg, 1000 µg を1日2回、定量噴霧式吸入器(MDI)によって複数回使用後4日目の平均血漿中コルチゾール濃度 (n=21) の動き。Boorsma et al(1996)の論文15)を引用した文献9)より引用。

値が0.03ng/mL程度である。これは、5人中少なくとも1人は0.05ng/mL以上であったことを意味している。すなわち、翌日まで有意に持ち越す血中濃度となっていたことを示している。

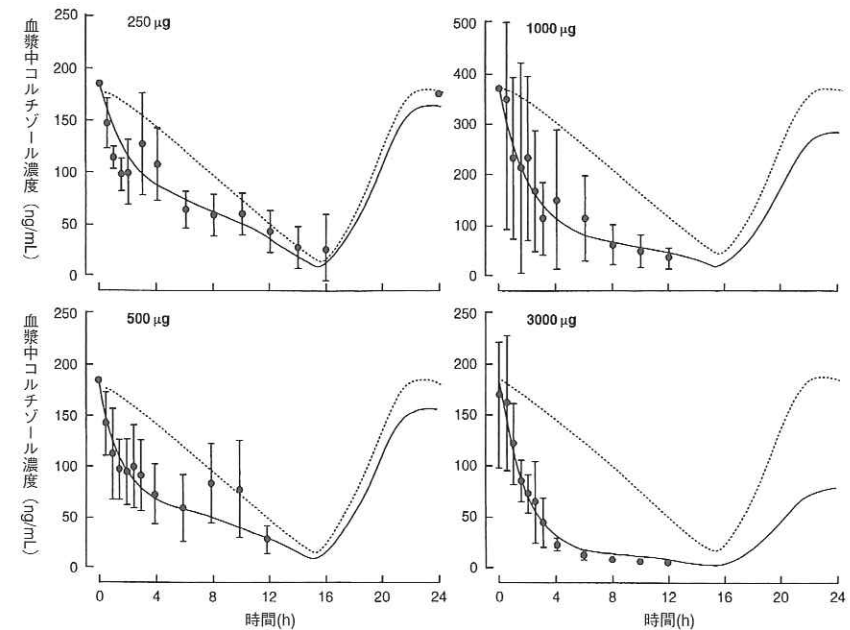
また、最高血中濃度 (Cmax) が、1日目は0.175ng/mLであったが、8日後には0.195ng/mL、14日後には0.21ng/mLまで上昇した。有意の差とは言えないとが、少なくとも平均値で20%増加しているため、脂溶性が高いこと<sup>9)</sup>、分布容量が大きい(319 L)<sup>9)</sup>こと、終末半減期 (terminal half life) が14.4時間と長いことから、蓄積している可能性をうかがわせる。終末半減期はブデソニド2時間やベクロメタゾン(活性代謝物モノプロピオン酸ベクロメタゾン)約2.8時間<sup>12)</sup>と比較すると著しく長い(後述)。

足立ら<sup>14)</sup>が実施した別の第I相試験では、フルチカゾン吸入用散剤(ディスクヘラー)800ng/日(100 µgを4吸入、1日2回、5人)を連続14日間使用して血中濃度とコルチゾール濃度を測定し、迅速ACTHテストを実施した。

8日後および14日後の早朝フルチカゾン濃度(谷値)は約0.05ng/mLであり8日後の早朝血漿コルチゾール値は、プラシーボ群(3人)には変化はなかったが、フルチカゾン800 µg/日では有意に低下した。

迅速ACTH試験は、フルチカゾン使用前はプラシーボ群と差はなかったが、吸入終了1日後の実施時には、有意の差ではないが、前値、負荷後とも対照に比して低下の傾向があった。しかも、対照

図2：フルチカゾン吸入後の血中コルチゾール濃度推移



プロピオン酸フルチカゾン 250 µg, 500 µg, 1000 µg, 3000 µgを定量噴霧式吸入器(MDI)により使用したときの血漿中コルチゾール濃度(平均±標準偏差;n=6)を、ベースラインの値(点線)と比較したもの。スプレーは250 µg群にのみ使用。コルチゾールの濃度-時間曲線(実線)は薬物動態学-薬力学モデリングの手法により求めた。Molmann et al(1998)の論文16)を引用した文献9)より引用。

群では標準偏差はきわめて小さいが、フルチカゾン群は標準偏差が大きかった。したがって、人によっては、8日間だけの使用で著しく低下していることを示している。さらに、尿中17-OHCSは、8日目に前値に比して有意に低下。しかも、異常値へ低下していた。

4. 400～2000 µg 4日間で用量依存性に早朝コルチゾール値が低下

21人に1回200 µg, 375 µg, 1000 µgを1日2回、連日4日間使用し、その血漿中コルチゾール値の経過をみたものが図1<sup>9),15)</sup>である。プラシーボと比較して、1日400 µg, 750 µg, 2000 µgと用量の増加に応じてどの時間帯も明瞭に血漿中コルチゾール値が低下していた。図2は、250 µg(スプレー使用)、500 µg, 1000 µg, 3000 µg1日1回使用時の血漿中コルチゾール値の日内変動である<sup>9),16)</sup>。どの用量においても、コルチゾール値の低下が認められ、その低下の程度は用量依存性である。

5. 動物実験では、  
a) 成長期イヌに1日200 µg吸入26週(6ヵ月)で副腎萎縮出現

動物実験で最も典型的な変化は、定量噴霧式エアゾール剤(MDI)をビーグル犬に26週間吸入投与した毒性試験の結果である<sup>17)</sup>。この毒性試験では、体重が約10kg程度の成長期にある若いビーグ

ル犬を用いた(26週間で対照群のビーグル犬はほぼ15kgとなった)。

50 µgを4噴霧(200 µg)、10噴霧(500 µg)、30噴霧(1500 µg)吸入使用したところ、雌雄とも中等量(500 µg)および高用量(1500 µg)群では、全て(8頭とも)に、少なくとも軽度以上の副腎萎縮が現われ、中等量以上群では、典型的なクッシング様症状を認めた。

この論文では、低用量(200 µg/日)を無影響量としているが、この用量でも雌雄とも体重増加抑制があり、また、確実にリンパ球数減少(3.58 → 2.16 × 10<sup>9</sup>) (p<0.01)を認め、血小板数の増加も認めている(24.2万 → 30.9万)。また、8頭中2頭(25%)に軽度ではあるが副腎萎縮を認めた。したがって、200 µg/日(実吸入量は68 µg/日)も無影響量とは言えない。

表1(A)は、この実験で得られた副腎萎縮の程度を雌雄別および合計で示したものである。表1(B)は、副腎萎縮の程度が軽度萎縮であれば1点、中等度萎縮なら2点、高度萎縮には3点を与えて重み付けをして合計点数を計算し、各群の満点を3点×頭数として、それに対する得点割合を計算したものである。

雌雄の傾向がよく似ているので、合計でみると、対照群、200 µg/日、500 µg/日、1500 µg/日群でそれぞれ0, 8.3, 70.8, 96.7%と、明瞭な用量反応関係を

**表1:フルチカゾン吸入用量と副腎萎縮—用量反応関係**  
(イヌ26週間反復吸入毒性試験)

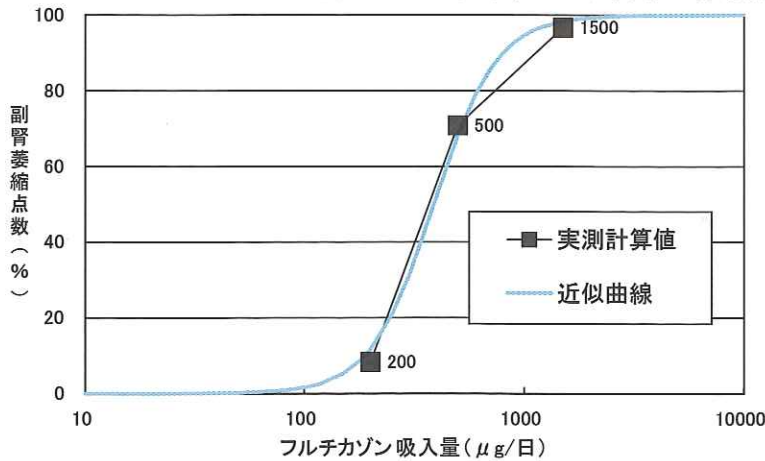
	雄				雌				合計			
	C	L	I	H	C	L	I	H	C	L	I	H
副腎所見	4	4	4	5	4	4	4	5	8	8	8	10
所見なし	4	3	0	0	4	3	0	0	8	6	0	0
軽度萎縮	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0
中等度萎縮	0	0	1	0	0	0	4	1	0	0	5	1
高度萎縮	0	0	2	5	0	0	0	4	0	0	2	9
合計	0	1	4	5	0	1	4	5	0	2	8	10
萎縮イヌ%	0	25	100	100	0	25	100	100	0	25	100	100

(B)所見で重み付けした点数													
	点数	雄				雌				合計			
		C	L	I	H	C	L	I	H	C	L	I	H
所見なし	0点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度萎縮	1点	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0
中等度萎縮	2点	0	0	2	0	0	0	8	2	0	0	10	2
高度萎縮	3点	0	0	6	15	0	0	0	12	0	0	6	27
合計点数(T)		0	1	9	15	0	1	8	14	0	2	17	29
満点(GT)		12	12	12	15	12	12	12	15	24	24	24	30
% (T/GT*100)		0.0	8.3	75.0	100	0.0	8.3	66.7	93.3	0.0	8.3	70.8	96.7

C:対照群, L:低用量群(200 $\mu$ g/日), I:中用量群(500 $\mu$ g/日), H:高用量群(1500 $\mu$ g/日)

**図3:フルチカゾン用量と副腎抑制点数(%)** (イヌ26週間吸入毒性試験)



認めた。  
 図3に、フルチカゾンの吸入用量を対数で横軸に、副腎萎縮点数割合(%)を縦軸にとり、ロジスティック曲線で近似した。極めて明瞭な用量反応関係があるといえよう。  
 ヒトへの換算を体重あたりで計算すると、低用量の200 $\mu$ gはヒト50kgでは800 $\mu$ gに相当する。体表面積あたりで換算すれば、50kgでは、せいぜい400 $\mu$ g程度でしかない。したがって、体重50kg程度の成人に対する400~800 $\mu$ g用量は、長期間連続すれば、その中には副腎抑制、副腎萎縮を生じる人がでることは避けられない用量であるといえる。  
 イヌにおけるこの副腎萎縮の所見と、400 $\mu$ gの吸入により吸収されたフルチカゾンが経口デキサメタゾン0.5~1mgに相当すると計算されたこと(生体利用率とタンパク結合率および、非結合ステロイド剤のステロイド受容体への結合親和性の程度と組み合わせると、一致している。また、Meibohmら<sup>9)</sup>の総説に記

載されている副腎抑制(図1, 図2)が長期間続けば、器質的な副腎萎縮につながる危険性があることも符号する。

**b) イヌ12ヵ月吸入反復投与毒性でも200 $\mu$ g/日12ヶ月吸入で体重増加抑制**

体重が10kg前後の成長期の雌雄ビーグル犬を用い(終了時10~16kg程度)、200, 500, 1500 $\mu$ g/日のフルチカゾンを吸入した。低用量群の200 $\mu$ g/日から明瞭な体重増加抑制が認められた。副腎皮質の低形成(hypoplasia)が、対照群0/4, 低用量群0/6に対して、中用量群2/8, 高用量群7/10と、これも用量依存性の変化を認めた。

中用量群(500 $\mu$ g/日)以上の12ヵ月間投与で副腎の低形成が認められたこの実験は、論文として公表されているが、低用量群(200 $\mu$ g/日)26週(6ヵ月)で軽度副腎萎縮が認められた先の実験結果は公表されていない。

**c) ラット26週間吸入試験でも同様**

定量噴霧式エアゾール(MDI)製剤のラットにおける26週間吸入毒性試験の前に15, 50, 152, 475 $\mu$ g/kg/日, 30日間吸入の予備試験が実施された<sup>18)</sup>。その結果、全身でのコルチコステロイド過剰による軽度から重度までの変化が認められたため、26週吸入試験では、5, 15, 60 $\mu$ g/kg/日で実施し、結果的には、3, 14, 61 $\mu$ g/kg/日の吸入量となった。

この用量を体表面積換算すると、20kgのヒトでは、約20, 100, 400 $\mu$ g/日、体重50kgのヒトでは、30, 150, 600 $\mu$ g/日に相当する。

中用量(成人換算150 $\mu$ g/日)では、脱毛、体重増加抑制、摂餌量減少、一時的リンパ球減少(低用量群にも)、肉眼的な胸腺重量の減少(用量相関性あり)、副腎重量の減少(用量相関性あり)が認められ、組織学的には、胸腺の退縮(発現率と強さの程度は用量相関的)、リンパ節洞内組織球の出現の増加と、(皮質の)リンパ球様細胞数の減少、脾臓の胸腺依存性領域のリンパ球様細胞数の減少の出現率の増加、皮膚の所見としては脱毛が認められた。高用量では、高用量のグルココルチコイド投与時と同様の臨床的、肉眼的、組織学的変化が見られた。

**6. フルチカゾンの血中濃度半減期はデキサメタゾンなどよりはるかに長い14.4時間**

各種コルチコステロイド剤の半減期や生物学的半減期との比較を、既存の文献<sup>19,20)</sup>を参考に、新たなデータ<sup>9,12)</sup>を加えて表2に示した。

各コルチコステロイド剤(非結合型)のコルチコステロイド受容体に対する結合親和性は、フルチカゾンとそれ以外(ブデソニドやモノプロピオン酸ベクロメタゾン)とで、その違いはせいぜい2倍である。しかし、フルチカゾンの血中濃度消失半減期が著しく長い(14.4時間)という点は決定的に異なる。

ベクロメタゾンの活性代謝物モノプロピオン酸ベクロメタゾンの消失半減期2.8時間、ブデソニドの2時間は、ヒドロコルチゾンよりは長い、プレドニゾロンの3~4時間よりも短い。デキサメタゾンの5~6時間よりかなり短い。表2にみられるように、消失半減期の僅かな差が、生物学的な半減期の大きな違いとなって現われているので、フルチカゾンの消失半減期14.4時間という、他のステロイド剤と比較して群を抜いて長時間で

表2:各種グルココルチコイドの力価と半減期、生物学的半減期などの比較

成分名	一般的 抗炎症 力価	同じ抗炎症 作用に必要 な量(mg)	Na 蓄積 作用	血中濃 度半減 期	生物学 的半減 期	作用時 間によ る分類	ステロイド 受容体への 結合親和性 <sup>a</sup>
ヒドロコルチゾン	1	20	++	1.5	8~12	短時間	
プレドニゾロン	4	5	+	3~4	12~36	中間	
メチルプレドニゾロン	5	4	-	3~4	12~36	中間	
ベタメタゾン	25	0.75	-	5~6	36~72	長時間	
デキサメタゾン	25	0.75	-	5~6	36~72	長時間	100
ベクロメタゾン <sup>b</sup>				2.8		中間	1345
ブデソニド <sup>c</sup>				2		短時間	935
フルチカゾン <sup>c</sup>				14.4		超長時間	1800

<sup>a</sup>:非結合型の結合親和性  
<sup>b</sup>:活性代謝物のモノプロピオン酸ベクロメタゾン(文献9,12)  
<sup>c</sup>:文献9)

あることが、どれくらい長時間の生物学的半減期となるのか想像がつかないほどである。

半減期が長いことは脂溶性が高いことと、おそらく関係すると思われるが、脂溶性の高いこと、分布容積が極めて大きく組織への滞留が長いこと、コルチコステロイド受容体との結合親和性が高いことなど、いずれをとっても、フルチカゾンが副腎抑制を起こしやすい要素はそろっている。

まとめ

フルチカゾンは、脂溶性が高く組織への滞留が長く、消失半減期が14.4時間と著しく長い。その上、コルチコステロイド受容体への結合親和性がデキサメタゾンの18倍と著しく高い。このため、常用量範囲内である1日800μgでもデキサメタゾンを経口で1mg服用したことに相当すると考えられる。健康人を対称にした第I相臨床試験でも1~2週間の使用で血中濃度が蓄積し、コルチゾール濃度が抑制されていた。動物実験の結果からも成人用量の400μg相当量でも副腎萎縮が認められている。

以上のように、常用量範囲内でも副腎不全が起こりうる。グルココルチコイド受容体への結合親和性や動物実験の結果、ヒト第I相試験の結果、血中濃度の消失半減期とヒトでのコルチゾール血中濃度の日内変動などから、十分予測できることであると結論付けられた。

参考文献

1) 浜六郎, 必要なクスリと不要なクスリ(8) 刺激強い喘息の薬は使わないで!, 週刊金曜日, 2004年2月13日号, p22  
[http://www.kinyobi.co.jp/KTools/mokuji\\_pt?v=vol495](http://www.kinyobi.co.jp/KTools/mokuji_pt?v=vol495)  
 2) 浜六郎, 喘息吸入剤フルチカゾン(フルタイド)による副腎不全, TIP「正しい治療と薬の情報」19:25-29, 2004  
 3) 法人医薬ビジランスセンター, 喘息吸入剤(一般名フルチカゾン)フルタイドは危険, 『薬のチェックは命のチェック』No14(2004.4), p60-62

4) 喘息吸入剤(一般名フルチカゾン)フルタイドは危険,  
<http://npojip.org/sokuho/040409.html>  
 5) 喘息吸入剤フルチカゾン(フルタイド)による副腎不全,  
<http://npojip.org/sokuho/040410.html>  
 6) グラクソ・スミスクライン, 「フルタイド」使用上の注意改訂のお知らせ  
<http://glaxosmithkline.co.jp/medical/excl/revision/pdf/R1000107.pdf>  
 7) ぜんそく薬 使い過ぎに注意, 読売新聞 2004.5.10  
[http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news\\_i/20040510so12.htm](http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news_i/20040510so12.htm)  
 8) a) <http://www9.ocn.ne.jp/~hskw/toddt-pt.html>  
 b) [http://www.children.or.jp/ml/Asthma\\_ML/archi/msg05969.html](http://www.children.or.jp/ml/Asthma_ML/archi/msg05969.html)  
 c) [http://www.children.or.jp/ml/Asthma\\_ML/archi/msg05970.html](http://www.children.or.jp/ml/Asthma_ML/archi/msg05970.html)  
 9) Meibohm B, Möllmann H et al. The Clinical Pharmacology of Fluticasone Propionate Rev Contemp Pharmacother 1998; 9: 535-549  
 10) Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. Ther Drug Monit. 1999 Oct;21(5):532-5. (PubMed abstract)  
 11) Trenque T, Lamiable D, Vistelle R, Millart H, Leparre A, Choisy H. Comparative pharmacokinetics of two diastereoisomers dexamethasone and betamethasone in plasma and cerebrospinal fluid in rabbits. Fundam Clin Pharmacol. 1994;8(5):430-6. (PubMed abstract)  
 12) 大日本製薬, キュパール 50 エアゾール, キュパール 100 エアゾールに関する資料  
[http://211.132.8.246/shinyaku/g0204/11/40009300\\_21400AMY00146.html](http://211.132.8.246/shinyaku/g0204/11/40009300_21400AMY00146.html)  
 13) 足立 満ら, Fluticasone Propionate(SN411)吸入用散剤の臨床的検討(第1報) 単回および連続投与による臨床第I相試験一, 臨床医薬, 1994;10:17-29  
 14) 足立 満ら, Fluticasone Propionate(SN411)吸入用散剤の臨床的検討(第2報) 高用量投与による臨床第I相試験一, 臨床医薬, 1994;10:31-40  
 15) Boorsma M, et al. Assessment of a relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. Eur Respir J 1996; 9: 1427-1432  
 16) Möllmann H, Meibohm B et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53: 459-467.  
 17) 社内資料: CCI18781 定量噴霧式エアゾール製剤のラットにおける26週間吸入毒性試験  
 18) Alexander DJ ら, Fluticasone Propionateのイヌにおける12ヶ月吸入反復投与毒性試験, 薬理と治療 1992;20(5):1543-1571  
 19) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's The

Pharmacological Basis of Therapeutics 10th ed McGraw-Hill, 2001  
 20) 矢野三郎, 佐藤文三, ステロイド薬の選び方と使い方, 南江堂, 1999



ザフィルルカスト(アコレート)による急性腎不全とネフローゼ症候群

もともとChurg-Strauss症候群を有する54才男性が、持続する喘息発作に対して、ザフィルルカスト内服を開始した。ザフィルルカストを開始して40日後、眼瞼浮腫と乏尿を来した。尿蛋白(3+), 尿潜血(2+), 尿蛋白排泄量8.8g/24hrで、総蛋白4.4g/dl, アルブミン2.3g/dl, コレステロール369mg/dl, クレアチニン3.6mg/dlであった。ザフィルルカストを中止、入院して高用量のプレドニゾロン内服を開始した。腎生検では、軽度のメサンギウムの過形成と、リンパ球, 好中球, 好酸球の浸潤を問質に認めた。1カ月のプレドニゾロン治療の後、腎機能は正常化して、尿蛋白量も1g/24hrに減少し、プレドニゾロンを漸減中止し、腎機能は正常を維持している。Kumagai T et al. Nephrol.Dialysis Transplantation 18:2202, 2003

ケトコナゾール内服による肝障害

50才女性が、爪白癬症に対して2カ月前からケトコナゾール200mg/day内服を続けていたが、全身倦怠感・悪寒・食思不振・腹部膨満感・悪心および褐色尿で入院した。入院時、黄疸と肝障害を認め、T.Bil 19.9mg/dl, D.Bil 11.3, AST 1176, ALT 1326, ALP 165, γGTP 159 IU/Lで、プロトロンビン時間は13.3秒であった。ケトコナゾールを中止した後、症状は軽減して肝機能も徐々に改善し、2週間後に退院した。肝機能は、さらに10週間後に正常化した。42カ月後に、頑癬に対してケトコナゾールを内服したところ、48時間後に黄疸を来して再入院した。WBC 4600/mm<sup>3</sup>, 好酸球2.3%, AST 954, ALT 1375, T.Bil 4.9mg/dl, D.Bil 2.9, プロトロンビン時間13.1秒であった。ケトコナゾールを中止して、症状は改善した。2カ月後、6カ月後のfollow-upで、肝機能は正常である。Chien R-N et al. International J.Clin. Practice 57:829,2003

トスフロキサシン(オゼックス, トスキサシン)によるアナフィラキシー反応

25才女性が、歯痛でトスフロキサシンとジクロフェナクを服用して約30分後に、鼻汁・喘鳴・咳嗽・呼吸困難・顔面浮腫・四肢の痒みを来した。患者は、以前にもトス