

# 腎臟移植病人長期接受隔日副腎皮質激素對腎上腺機能之效果

原作：朱煒銘（賓州州立大学生化學 Ph. D.，現任職水平城紐約州立大學免疫系主任）  
譯者：李東榮（醫學系十五屆）

腎臟移植病人長期接受隔日副腎皮質激素對腎上腺機能的影響，男女病人有所不同，女性病人之 Urinary Ketosteroid 和 plasma cortisol 均較正常為低，而男性病人則在正常值內。女性病人下列之 urinary androgen fractions 低於正常值：androsterone, dehydroepiandrosterone, etiocholanolone, 和 11-Ketotiocholanolone, 但 11-hydroxyetiocholanolone 則測不出來。男性病人之 dehydroepiandrosterone 和 11-Ketotiocholanolone 低於正常值。七個病人使用  $^{131}\text{I}$ -19-cholesterol 作腎上腺掃描測驗 (Adrenal Scanning)，其中有五個無法顯像出來，此證明 ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) 之效果缺乏，同時亦與 hypothalamic-pituitary-adrenal axis 之受抑制相符合。

副腎皮質激素隔日使用在其他疾病已有顯著的臨床價值。1961年 Reichling 和 Kligman 建議使用 alternate-day corticosteroid 來降低其副作用，同時維持治療效果。間隔48小時使用可以大大避免副作用的發生，而間隔72小時或較長時間則其治療效果不甚理想。接受隔日腎皮質激素治療的病人雖然不能釋放 ACTH，但是 hypothalamic-pituitary 機轉對血漿中低濃度之 cortisol 仍具有敏感性。

此報告中所有病人至少有十二個月的隔日治療。

## 試藥和方法 (Materials & Methods)

1969年至1973年間間接受同種腎移植 (renal allografts) 手術的十五位病人，在接受手術後三個月，當腎機能穩定，同時沒有排斥作用發生時即開始施以隔日療法。每個病人劑量為 32 mg methylprednisolone

和 2.5 mg azathioprine 每日每公升。在手術之前一個月摘除兩側腎臟同時每週洗腎三次，隔日治療前以飲食控制，以 SMA 6-60 自動分析儀測出 Electrolytes, blood urea nitrogen, plasma creatinine values, blood sugars, carbon dioxide combining power 等；以 flame photometry 測出 urinary sodium, potassium 等，接受 Methylprednisolone 治療之次日即以 competitive protein binding radioassay 分別測出早上八點和下午四點之 plasma cortisols；這時亦收集二十四小時之尿液以測定 17-ketosteroids；同樣尿液先使其酶溶解 (enzyme hydrolysis) 使 steroid 變成 tri-Methylsilyl derivatives 後再以 gas liquid chromatography 測出 urinary androgenic steroid fractions；其中七個病人 thin layer silica gel chromatography 參與 ether benzene solvent 來分析其 radiochemical purity，一般說來，至少含有 95 per cent 之  $^{131}\text{I}$ -19-cholesterol，以 rectilinear scanner 和 systems 70 Baird Atomic computer 來顯示和決定其吸收率。

## 結果 (Result)

依性別分成二組：第一組 1—7 女病人，第二組 2—8 男病人，所得試驗數據如表一。鉀平衡 (potassium balance) 在兩組中均無改變；但尿或血清鉀稍有改變。第一組病人血壓均正常，第二組病人中 case 10 和 case 13 有高血壓性心臟病。

第二組：腎小球過濾率 (glomerular filtration rate) 為 8.6—110.5 ml/minute/1.73 M<sup>2</sup>，平均為 66.1 ± 32.5 ml/minute/1.73 M<sup>2</sup>；平均空腹血糖 (fasting blood sugar) 為 99.2 ± 14.45 mg/

100 ml；plasma cortisol 在早上八點為 9.4 ± 7.5 μg/100 ml，下午四點為 3.5 ± 2.90 μg/100 ml，此值在 case 2, 3, 5, 6, 7 中顯然略為降低；24 小時尿集液 17-ketosteroid 為 5.5 ± 2.4 mg/24 hrs，此值在 case 3—6 均低於正常值。urinary androgenic fraction (附表二) 顯出腎上腺機能仍正常，但主要 androgen 代謝物，如 androsterone, etiocholanolone, dehydroepiandrosterone 之排泄普遍減少；但是 11-oxy-17-ketosteroid fractions, 11-ketoandrosterone, 11-ketotiocholanolone, 11-hydroxyandrosterone 之排泄則仍正常；pregnandiol, pregnatriol, cholesterol 的排泄亦正常。

第二組：腎機能與第一組比較起來略為減小，腎小球過濾率為 29.0—94.3 ml/minute/1.73 M<sup>2</sup>，平均值為 65.6 ± 26.1 ml/minute/1.73 M<sup>2</sup>；空腹血糖濃度 (fasting blood sugar) 為 93.7 ± 11.1 mg/100 ml；plasma cortisol 早上八點為 10.5 ± 6.2 μg/100 ml，下午四點為 6.2 ± 4.6 μg/100 ml；24 小時尿集液 17-ketosteroid 為 11.7 ± 5.7 mg/24 hrs，略為降低；urinary androgenic fraction 之排泄率 (表二) 如 dehydroepiandrosterone, 11-ketoandrosterone, 11-ketotiocholanolone 均略為降低；cholesterol 值則正常；七個病人 (cases 1, 3—5, 7—9) 利用  $^{131}\text{I}$ -19-cholesterol 作 Adrenal scans，其中只有一個病人 (case 1) 有正常的影像，而另一病人 (cases 8) 有一側模糊的影像，此現象顯出 ACTH 對腎上腺機能作用有所降低。

當我們以 17-ketogenic steroid 來作為正常排泄形式時，第一組為 17.5 ± 5.3 mg/24 hrs 而第二組

為 25.8 ± 5.5 mg/24 hrs，因為 borohydride reduction 和 periodate oxidation 能够改變一些 compound 和其代謝物 (Metabolites) 為 17-keto 形成，使其和 Zimmermann's reagents 反應以提高 17-ketogenic steroid 值，所以 17-ketogenic steroid 之排泄率並非本實驗的真正腎上腺機能狀態。

## 討論 (Discussion)

本研究之目的乃為減低 steroid 之危險性而獲至最大的治療效果，在本研究中沒有一般因長期使用 steroid 而有的副作用出現，沒有高血壓亦無糖尿病，但有趣的是卻有四個病人 (case 2, 4, 5, 8) 出現囊下白內障 (subcapsular cataracts)，這似乎與長期使用 steroid 有關係。

本研究中男女 plasma cortisol 均降低，此可由 urinary 17-ketosteroid 和其 fractionation products 之測量來佐證；這些結果顯示 Adrenal androgen production 的主要來源降低；這些發現更證明了 alternate-day steroid 對腎上腺抑制有著微妙微肖的關係存在；Adrenal scans 更證明了 ACTH 對腎上腺之作用已失效果了，更說明了 alternate-day steroid 對 hypothalamic-pituitary axis 具有抑制作用。不論如何，alternate-day steroid 對病人是非常有利的，對大多數病人來說是沒有 steroid 毒性存在的。除了有囊下白內障外，但此白內障系長期治療所產生的。(註：本篇取材自 The Journal of Urology 115:487-489, 1976)



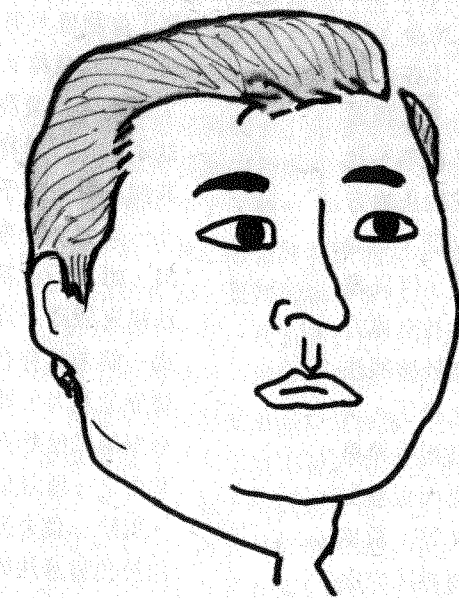
TABLE 1. Essential biochemical parameters in patients on alternate-day steroids

Case No	Age (yrs)	Transplanted	Glomerular Filtration Rate (ml./min./1.73M <sup>2</sup> )	Blood Sugar (mg./100ml.)	Potassium (mEq./l.)	Plasma Cortisol (mg./100ml.)		17-Ketosteroids (mg./24hrs.)
						8:00a.m.	4:00p.m.	
<b>Group 1—female patients</b>								
1	30	Sept. 1972	73.87	110.0	3.5	18.0	9.0	9.5
2	20	Dec. 1970	59.69	120.0	4.2	3.2	2.0	7.4
3	29	Sept. 1969	50.32	94.0	4.0	1.0	< 1.0	4.6
4	48	Jan. 1970	66.77	80.0	4.0	16.0	5.5	4.4
5	31	Sept. 1971	93.00	86.0	4.4	16.0	2.0	1.6
6	40	Feb. 1970	8.65	95.0	4.5	< 1.0	< 1.0	5.0
7	47	Dec. 1970	110.51	111.0	4.2	11.0	4.0	6.3
Mean	35.0		66.10	99.0	±	9.4	3.5	5.5
S.D.	10.3		±	±	0.3	±	±	±
Normals			100-160	65-115	3.5-5.0	10-24	60% of 8:00a.m. value	5.0-18.0
<b>Group 2—male patients</b>								
8	40	June. 1969	61.36	114.0	4.2	17.0	13.0	7.6
9	32	Dec. 1969	69.00	87.0	4.0	12.0	< 1.0	10.0
10	53	Jan. 1973	29.06	96.0	4.5	3.0	2.5	9.7
11	33	Oct. 1969	88.23	97.0	4.5	7.5	5.0	22.5
12	35	Feb. 1973	94.30	100.0	4.8	18.5	4.0	7.6
13	29	July. 1970	30.15	80.0	4.5	1.5	3.0	10.5
14	31	Feb. 1971	59.68	95.0	3.5	10.0	8.0	18.8
15	29	Feb. 1971	93.50	81.0	4.1	14.5	12.8	7.0
Mean	35-25		65.6	93.5	4.2	10.5	6.2	11.7
S.D.	8.0		±	±	±	±	±	±
Normals			100-160	65-115	3.5-5.0	10-25	60% of 8:00a.m. value	9.0-25.0

TABLE 2. Urinary androgen fractions in patients on alternate-day steroids

	Group 1. Female Pts.		Group 2 Male Pts.	
	Mean±S.D. (mg./24hrs.)	Normal Values (mg./24hrs.)	Mean±S.D. (mg./24hrs.)	Normal Values (mg./24hrs.)
11-deoxy-17-ketosteroids:				
Androsterone	1.05±0.34	2.20-10.40	3.91±2.04	2.50-22.10
Dehydroepiandrosterone	0.22±0.14	1.00-5.00	1.48±1.15	1.00-7.90
Etiocolanolone	0.02±0.00	0.20-1.40	0.13±0.10	0.20-5.70
11-oxy-17-ketosteroids:				
11-ketoandrosterone	0.80±0.37	1.00-4.00	2.21±1.27	1.30-8.50
11-ketoetiocolanolone	0.56±0.64	0.80-6.50	1.29±0.59	0.60-7.70
11-ketoandrosterone	0.07±0.00	0.00-1.60	0.07±0.00	0.00-1.70
11-hydroxyandrosterone	0.09±0.10	0.30-1.10	0.25±0.14	0.40-1.40
11-hydroxyetiocolanolone	0.45±0.69	0.30-2.00	0.65±0.36	0.20-3.70
Cholesterol: total	0.00	0.20-1.80	0.17±0.26	0.00-0.90
Pregnanediol	0.81±0.46	0.41-1.59	0.83±0.30	0.44-2.60
Pregnantriol	0.58±0.72	0.20-0.97	—	—
Pregnantriol	0.17±0.20	0.10-4.00	—	—

漫談  
執業藥師  
與  
醫療業務  
之關係



李邦廣

• 第8屆藥學系校友 •  
本文原載「藥師週刊」

自從醫師法實行以來，吾輩執業藥師着實戰戰兢兢地渡過了漫長的一年。我們竭誠地擁護當局適時地公布實施新醫師法，國民健康得以更進一步地得到保障。祇是由於基層單位執行上的偏差，却使得執業的藥師蒙受莫大的不白之冤，甚且幾乎瑣瑣入獄，真是令人感慨萬千。