

剤形，種類の異なる合成グルココルチコイド製剤の 副腎軸と甲状腺軸に対する影響

佐藤穂高¹⁾ 川原井晋平^{1)†} 根尾櫻子²⁾ 東宮敦士¹⁾ 山田隆紹²⁾
折戸謙介²⁾ 斑目広郎¹⁾ 茅沼秀樹²⁾

1) 麻布大学附属動物病院 (〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71)

2) 麻布大学獣医学部 (〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71)

(2014年3月28日受付・2014年5月22日受理)

要 約

小動物臨床では，合成グルココルチコイド (GC) 製剤が幅広く使用されているが，剤形，種類の異なる合成 GC 製剤の視床下部—下垂体—副腎軸 (HPAA) と甲状腺軸 (HPTA) に対する影響を評価した報告は少ない。本研究では，使用頻度の高い3種類の合成 GC 製剤の HPAA と HPTA に対する影響を検討した。16頭のビーグル犬を4群に分け，抗炎症量のプレドニゾロン，ベタメタゾン，メチルプレドニゾロン酢酸エステル投与群とし，残りを無処置対照群とした。HPAA を ACTH 刺激試験により，HPTA を血清総 T4 濃度，血清 TSH 濃度を測定して評価した。いずれの薬剤投与群も投与前及び対照群と比べて HPAA を有意に抑制した。HPTA への影響は，ベタメタゾン投与群において，有意な低下を示した。今回用いた投薬量では，HPAA 及び HPTA に対する影響は3剤のなかでベタメタゾン群が最も強かった。抗炎症量においても長時間作用型の合成 GC 製剤を使用する場合，HPAA，HPTA に対する影響を注意する必要性がある。——キーワード：副腎軸，犬，合成グルココルチコイド製剤，甲状腺軸。

-----日獣会誌 67, 679~685 (2014)

グルココルチコイド (GC) は，副腎皮質束状層から放出されるステロイドホルモンである。合成 GC 製剤は，小動物臨床において止痒，抗炎症・免疫抑制薬として幅広く使用されており，その薬効 (GC 活性) 及び持続時間は，合成 GC 製剤の種類，剤形によって異なる [1, 2]。

人の内因性 GC であるコルチゾールの分泌量は，10mg/日といわれ，犬では0.2~1.0mg/kg/日と考えられている [1]。コルチゾールの産生は，視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) と下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) によって調節される。下位の内分泌腺である副腎から分泌された GC は負のフィードバックを引き起こし，CRH と ACTH の上位ホルモン産生を抑制して血液中 GC 濃度を恒常的に調節する。この負のフィードバックは，外因性に合成 GC 製剤を投薬した場合においても同様に引き起こされる [1, 3-5]。したがって合成 GC 製剤を長

期間投薬すると，視床下部—下垂体—副腎軸 (HPAA) の持続的な抑制により副腎機能が抑制される。

甲状腺から分泌されるサイロキシン (T4) は GC と同じように，視床下部—下垂体前葉—甲状腺軸 (HPTA) のフィードバック作用を介して調節される。GC の過剰産生を生じる副腎皮質機能亢進症の犬では，偽性に甲状腺機能低下症を生じることが知られる [6]。総 T4，遊離 T4，トリヨードサイロニン (T3) の減少は，合成 GC 製剤によっても生じ，HPTA に影響すると考えられる [7-12]。

これまでに，有用な抗炎症作用を増強し，Na 貯留作用 [ミネラルコルチコイド (MC) 活性] を分離した合成 GC 製剤が開発されてきた [1]。プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，ベタメタゾンは広く臨床現場で治療に用いられている合成 GC 製剤である [1]。コルチゾールを1とした場合の GC 活性はプレドニゾロンが4，

† 連絡責任者：川原井晋平 (麻布大学附属動物病院)

〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71

☎ 042-754-7111 FAX 042-754-2506

E-mail : kawarai@azabu-u.ac.jp

メチルプレドニゾロンが5, ベタメタゾンが25~30であり, ベタメタゾンはデキサメタゾンと同等である [1]. 一般的に犬におけるプレドニゾロンの抗炎症用量は1.0~1.5mg/kg/日を7~10日使用してから漸減させることが推奨されている [1].

合成GC製剤を処方した場合, 問題となることは, 期待される薬効以外に内因性にHPAA, HPTAに作用し, 正常な機能を抑制することである. しかし, 小動物臨床において一般的に使用されている合成GC製剤について, どの程度, 影響して, どの期間の休薬で抑制された機能が回復するのか, 検討を行っている報告は少ない.

今回, 小動物臨床において使用される代表的な内服薬である中時間作用型のプレドニゾロンと長時間作用型のベタメタゾン, そして代表的な中時間作用型の注射薬であるメチルプレドニゾロン酢酸エステルを日常的な抗炎症量で投薬した犬について, ACTH刺激試験と血清総T4及びTSH濃度の測定結果を指標に, HPAA, HPTAに対してどの程度の影響を及ぼすか検討したので報告する.

材料及び方法

麻布大学の動物実験施設において飼育されている10カ月~2歳齢の一般身体検査上健康なビーグル犬, 雌, 16頭(10~12kg)を用いた. A群~D群の4群に分け, それぞれの群において投薬負荷試験を行った. A群(4頭)はプレドニゾロン(プレドニン5mg錠, ㈱三和化学研究所, 横浜)を1週目は1.0mg/kg, 2週目は0.5mg/kgで1日1回経口投与, 3週目は休薬期間とした. B群(3頭)はメチルプレドニゾロン酢酸エステル(デポ・メドロール, ファイザー㈱, 東京)を1週目に1.1mg/kgで1回筋肉内注射した. C群(3頭)はベタメタゾン(リンデロン錠0.5mg, 塩野義製薬㈱, 大阪)を1週目は0.05mg/kg, 2週目は0.025mg/kgで1日1回経口投与, 3週目は休薬期間とした. D群(6頭)は無処置対照群とした.

このA~Cの投薬群において, 投与前(0週目)と投与後1週目, 2週目, 3週目にACTH刺激試験を実施し, 血清総T4及びTSH濃度を測定した. 対照群はそれぞれ1週目と2週目に同様の検査を行った. ACTH刺激試験はテトラコサクチド酢酸塩(コートロシン注射用0.25mg, 第一三共㈱, 東京)を用い, 1頭あたり0.06mg(およそ6 μ g/kg)を筋肉内注射し, 刺激前及び刺激1時間後の血清コルチゾール濃度を測定した. 血清コルチゾール, 総T4, TSH濃度は免疫化学発光分析装置(イムライズ1000, シーメンス㈱, 東京)を用いて測定した [13]. それぞれの検出範囲は, 血清コルチゾール濃度(1.0~50.0 μ g/dl), 血清総T4濃度(0.5~15.0 μ g/dl), 血清TSH濃度(0.03~12.0ng/ml)である.

B群とC群の肝代謝への影響を比較するため, 投与前(0週目)と投与後1週目, 2週目, 3週目に血清ALP濃度を生化学自動分析装置(富士ドライケム3500V, 富士フィルム㈱, 東京)を用いて測定した.

統計解析として群間比較をKruskal-Wallis testを用いて行い, 有意差が認められた場合, 0週目及びD群を基準にDunnett's testを行った. $P<0.05$ を有意差ありとした.

本実験は, 麻布大学動物実験委員会の承認(130722)を得ている.

成績

ACTH刺激試験(図1, 2): ACTH刺激試験前の血清コルチゾール濃度(平均 \pm SD)(μ g/dl)は, A群は0週目(3.5 \pm 1.5)と比べて1週目(3.8 \pm 1.0)に変化がなかったが, 2週目(0.8 \pm 0.4, $P<0.05$)に有意な減少を示し, 3週目(3.4 \pm 1.7)は有意差なく回復した. B群では0週目(3.5 \pm 3.2)に比べて1週目(0.9 \pm 0.9), 2週目(0.7 \pm 0.5), 3週目(1.2 \pm 0.8)ともに減少したが, 有意差は認められなかった. C群では0週目(2.4 \pm 1.3)に比べて1週目(0.2 \pm 0.0, $P<0.01$), 2週目(0.2 \pm 0.0, $P<0.01$)は検出範囲以下となるまで減少し, 3週目(0.8 \pm 0.1, $P<0.05$)まで有意な減少を示した. A群と同様にB群, C群の3週目は回復傾向にあったが, 0週目より低値であった(図1). D群の1週目(1.9 \pm 0.8)に対しては, A群は有意に高く($P<0.01$), C群は有意に低かった($P<0.05$). 1週目と同様にD群の2週目(1.5 \pm 0.5)に対しても, C群が有意に低かった($P<0.05$)(図2).

ACTH刺激試験1時間後の血清コルチゾール濃度(平均 \pm SD)(μ g/dl)は, A群は0週目(14.0 \pm 2.2)に比べて1週目(8.1 \pm 3.3, $P<0.01$), 2週目(5.8 \pm 1.0, $P<0.01$)ともに有意な低値を示し, 3週目(12.6 \pm 1.8)は有意差なく回復した. B群では0週目(15.8 \pm 0.8)に比べて1週目(4.1 \pm 3.1, $P<0.01$), 2週目(4.5 \pm 3.7, $P<0.01$), 3週目(7.8 \pm 1.7, $P<0.05$)ともに有意な減少を示し, 3週目は回復傾向にあったが0週目の値までは戻らなかった. C群では0週目(15.1 \pm 5.8)に比べて1週目(2.8 \pm 0.7, $P<0.01$), 2週目(1.7 \pm 0.8, $P<0.01$), 3週目(7.4 \pm 1.0, $P<0.05$)ともに有意な減少を示し, 3週目は回復傾向にあったが, 0週目の値までは戻らなかった(図1). D群の, 1週目(12.2 \pm 3.0)に対しては, B群($P<0.01$)とC群($P<0.01$)に有意差が認められた. 2週目(13.9 \pm 2.4)に対しては, A群($P<0.01$)とB群($P<0.01$), C群($P<0.01$)に有意差が認められた(図2).

血清総T4濃度(図3, 4): 血清総T4濃度(平均 \pm SD)(μ g/dl)は, A群は0週目(1.7 \pm 0.2)に比べて

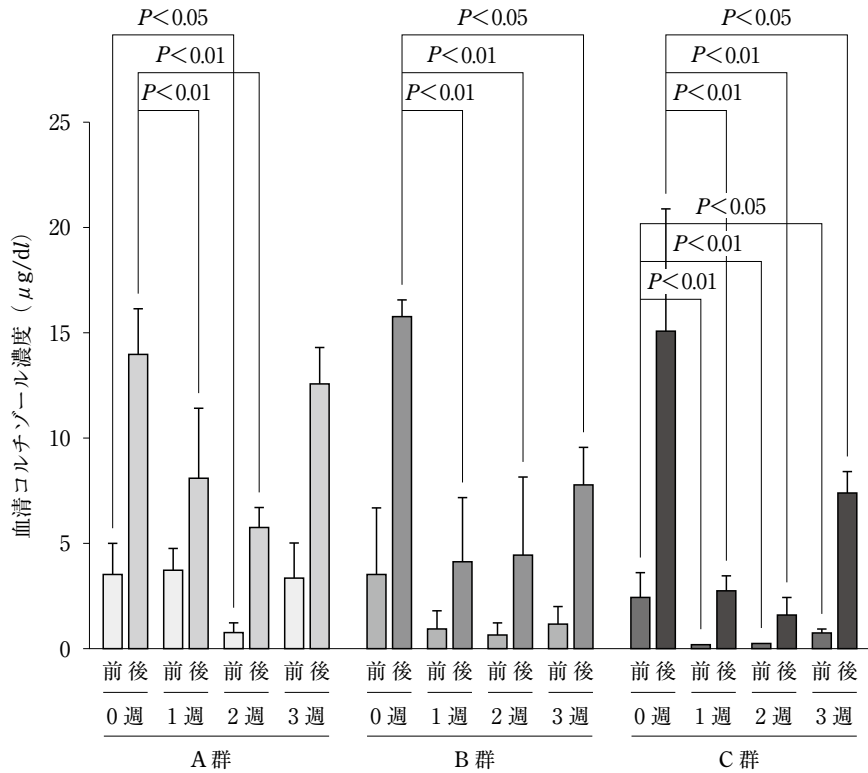


図1 合成グルココルチコイド製剤投薬前後における ACTH 刺激試験結果 (投薬前との比較)
前：ACTH 刺激試験前 後：ACTH 刺激試験1時間後

1週目 (1.3 ± 0.5) に変化なく、2週目 (2.2 ± 0.2 , $P < 0.05$) に有意な上昇を示した。B群では0週目 (1.9 ± 0.3) に比べて1週目 (1.5 ± 0.4), 2週目 (1.4 ± 0.4), 3週目 (0.9 ± 0.2) とともに有意な変化は認めなかった。C群では0週目 (2.0 ± 0.4) に比べて1週目 (0.6 ± 0.1 , $P < 0.01$) は有意に減少し、2週目 (1.2 ± 0.4) には回復し、3週目 (1.3 ± 0.3) にも変化はなかった (図3)。D群と比較して1週目 (1.2 ± 0.3), 2週目 (1.4 ± 0.4) とともに、いずれの群にも有意差は認められなかった (図4)。

血清 TSH 濃度 (図5, 6) : 血清 TSH 濃度 (平均 \pm SD) (ng/ml) は、A群は0週目 (0.14 ± 0.04) に比べて1週目 (0.04 ± 0.01 , $P < 0.01$) に有意に減少して、2週目 (0.13 ± 0.03) には有意差なく回復した。B群では0週目 (0.08 ± 0.03) に比べて1週目 (0.09 ± 0.04), 2週目 (0.10 ± 0.06), 3週目 (0.10 ± 0.06) とともに有意な変化は認めなかった。C群でも0週目 (0.09 ± 0.05) に比べて1週目 (0.05 ± 0.03), 2週目 (0.05 ± 0.02), 3週目 (0.07 ± 0.01) に変化はなかった (図5)。D群の1週目 (0.16 ± 0.07) に対して、A群 ($P < 0.05$), C群 ($P < 0.01$) と、2週目 (0.18 ± 0.04) に対して、B群 ($P < 0.05$) と C群 ($P < 0.01$) にそれぞれ $P < 0.01$ と有意差が認められた (図6)。

血清 ALP 濃度 (図7) : 血清 ALP 濃度 (平均 \pm SD) (IU/l) は、B群は0週目 (170 ± 44.9) であり、1週目 (219 ± 32.4), 2週目 (249 ± 74.7), 3週目 (173 ± 45.4)

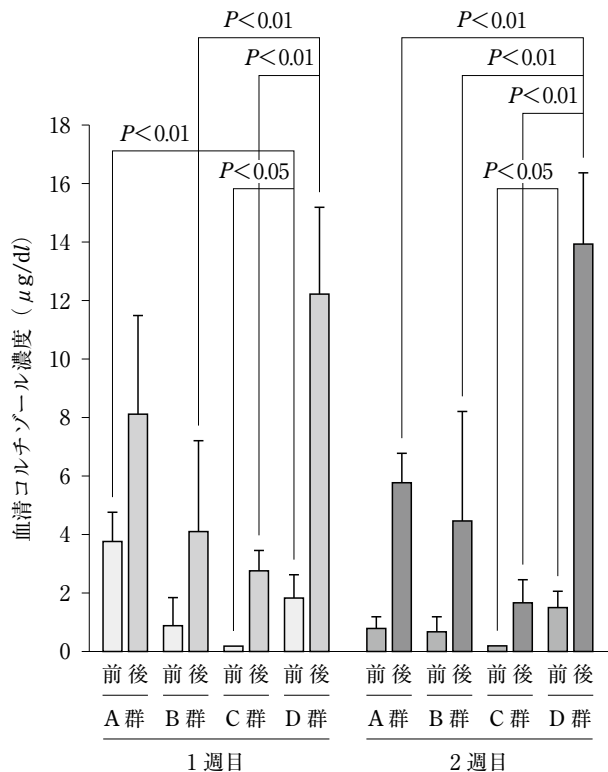


図2 合成グルココルチコイド製剤投薬中における ACTH 刺激試験結果 (無処置対照との比較)
前：ACTH 刺激試験前 後：ACTH 刺激試験1時間後

合成グルココルチコイド製剤の副腎・甲状腺軸に対する影響

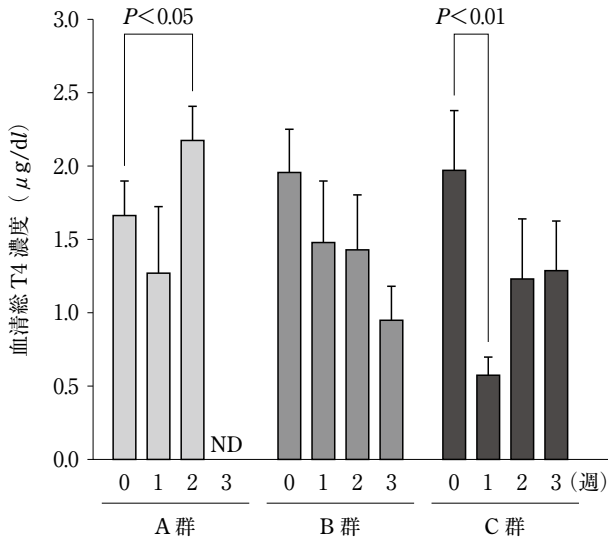


図3 合成グルココルチコイド製剤投薬前後における血清総T4濃度の測定結果（投薬前との比較）
ND：未測定

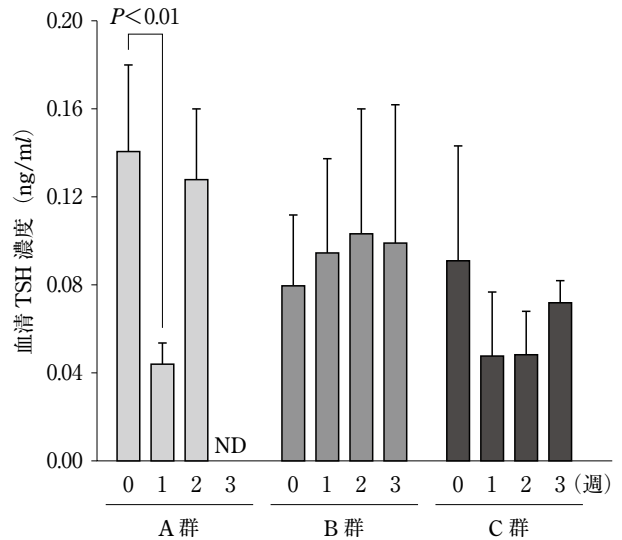


図5 合成グルココルチコイド製剤投薬前後における血清TSH濃度の測定結果（投薬前との比較）
ND：未測定

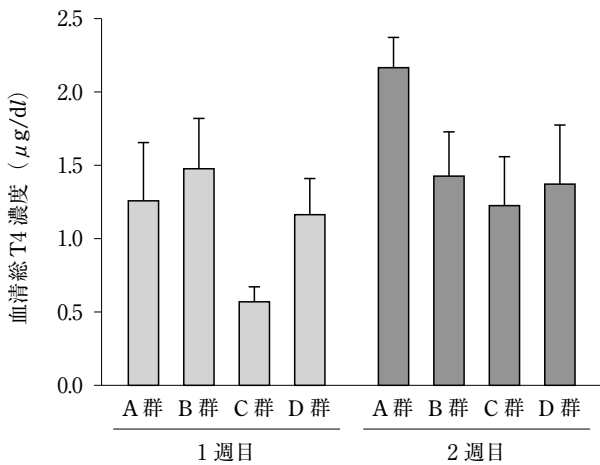


図4 合成グルココルチコイド製剤投薬中における血清総T4濃度の測定結果（無処置対照との比較）

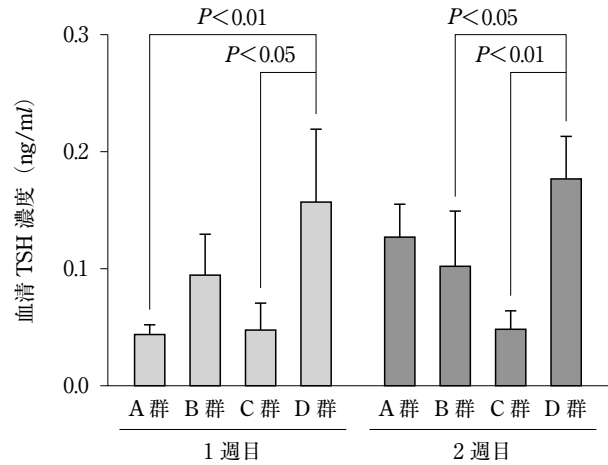


図6 合成グルココルチコイド製剤投薬中における血清TSH濃度の測定結果（無処置対照との比較）

であった。C群は0週目（ 189 ± 26.2 ）であり、1週目（ 361 ± 25.8 ）、2週目（ 362 ± 111.8 ）、3週目（ 186 ± 51.2 ）であった。B群とC群を比較して、1週目において、C群はB群より有意に上昇していた（ $P < 0.05$ ）。

考 察

本研究では、GC活性、剤形の異なる合成GC製剤について小動物臨床現場にて用いることを想定して、HPAA、HPTAに対する影響を検討した。

HPAAに対する合成GC製剤の影響は、投与前及び対照群と比較して、ACTH刺激試験負荷後1時間目の血清コルチゾール濃度がいずれの投与群においても有意に減少した。このため、今回用いた薬用量においていずれの合成GC製剤もHPAAを抑制することが示された。A群は、B群及びC群と異なり、投与後3週目にHPAA

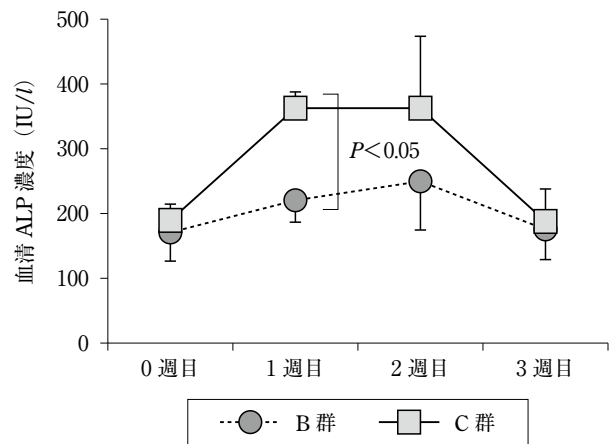


図7 合成グルココルチコイド製剤投薬前後における血清ALP濃度の測定（B群とC群の比較）

の機能が回復した。C群は、B群と異なり、ACTH刺激前の血清コルチゾール濃度が投与前及びD群と比べて有意に低かった。また、血清ALP濃度がB群と比べてC群の方が有意に高かった。以上の結果から、HPAAに対する影響はプレドニゾロン<メチルプレドニゾロン酢酸エステル<ベタメタゾンの順に強いことが示された。今回使用したベタメタゾンの1週目の投薬量はおよそ0.05mg/kgであり、プレドニゾロンに換算すると0.31~0.38mg/kgとなる[1]。この量は、今回使用した1週目のプレドニゾロンの投薬量(1.0mg/kg)よりも少ない。低用量で使用したにも関わらず、ベタメタゾンに強いHPAAの抑制が認められた。0.1mg/kgのデキサメタゾン(プレドニゾロンに換算すると0.63~0.75mg/kg)を犬に静脈内投与すると、32時間、HPAAを抑制する[1, 4]。長時間作用型の合成GC製剤のHPAAに対する影響は強く、その作用はGC活性の値にあてはまらないことが考えられた。

A群は投与1週目において、ACTH刺激前の血清コルチゾール濃度がD群と比べて有意に高かった。血清コルチゾール濃度は、食後及びストレスなど生理的な刺激により変動する。ACTH刺激試験を行わない血清コルチゾール濃度の測定だけでは、副腎皮質機能亢進症の診断検査としての有用性は低いとされている[6]。今回、供試犬はすべて同じ環境において飼育したが、何らかの生理的な影響が存在した可能性が考えられた。本研究では、ACTH刺激試験を全群において実施し、D群の1週目及び2週目においても有意な変化は認められなかった。このため、A群における1週目の変化は、本研究の結論に対して大きな影響はないと考えられた。

本研究では、メチルプレドニゾロン酢酸エステルの投与量(1.1mg/kg)は、およそプレドニゾロンの内服量(1.0mg/kg)と同じ量を用いた。プレドニゾロンの血漿消失半減期は1時間、メチルプレドニゾロンでは1.5時間と予測され、ほぼ同じである[1]。メチルプレドニゾロンは酢酸エステルとすることで、水に難溶性となり、筋肉内注射すると徐々に吸収され、低い血中濃度で保たれる[1, 2]。Spencerら[5]はメチルプレドニゾロンの1日1回あるいは隔日の内服と週1回の筋肉内投与によるHPAAに対する影響を比較した。この結果、メチルプレドニゾロンの1日1回では、隔日より影響が大きく、酢酸メチルプレドニゾロンは、メチルプレドニゾロンの内服よりも顕著な影響を示した。酢酸メチルプレドニゾロンの作用は、少なくとも2週間、HPAAに影響していた。プレドニゾロンを1mg/kg/日で1週間の投薬後、隔日投与を2週間行った場合、1週間の休薬によってHPAAが回復することも報告されている[3]。今回の結果も過去の報告と同様に、B群の方がA群よりもHPAAへの影響が大きく、B群の影響は3週目を

越えても持続していた。酢酸メチルプレドニゾロンを筋肉内注射すると、メチルプレドニゾロンの静脈内投与より低濃度で10日以上、血中濃度が維持される[2]。今回の結果をふまえると毎回内服を行うより、単回の筋肉内投与により長期間、低濃度で体内に滞留することの方が、HPAAに対する影響が強いことが示唆された。

本研究では、剤形、種類の異なる合成GC製剤のHPTAに対する影響を測定した。Woltzら[7]は免疫抑制量のプレドニゾロン(2.2mg/kg)を12日間、隔日投与したところ、9日目の測定にて対照群と比較して血清T4濃度の有意な低値を認めた。Torresら[8]も同様に、血清T4濃度の有意な低値を認め、TSH及びTRH刺激試験に対する反応性の減弱を認めた。Kurtdeleら[12]とMooreら[9]は抗炎症量のプレドニゾロン(1.1mg/kg)を用い、血清T4に対する影響を認めなかった。Daminetら[10]は、免疫抑制量のプレドニゾロン(2.4~4.0mg/kg)を21日間投与して、血清T4濃度の減少を認めたが、血清TSH濃度に変化を認めなかった。本研究では、D群と比べて、1週目のA群とC群、2週目のB群とC群において血清TSH濃度が有意に減少した。Kurtdeleら[12]とMooreら[9]の報告と同様にD群に対する群間比較においては、血清総T4濃度の顕著な変化は認めなかった。しかし、本研究では、最もGC活性の高いC群において、0週目と比較して血清T4濃度の一過性な減少が認められ、過去の報告[7, 8, 10]と同様に、合成GC製剤がHPTAに対しても影響することが示された。以上のことから、HPTAに対する作用は今回使用した3剤のなかではベタメタゾンが最も強く、合成GC製剤の濃度、GC活性に依存すると考えられた。

Kurtdeleら[12]は、本研究におけるA群と同様に抗炎症量のプレドニゾロンを1日2回0.55mg/kg、1日1回0.55mg/kg、隔日に1.1mg/kgと、それぞれ1週ごとに投薬し、HPTAへの影響を測定した。その結果、本研究と同じく、投与1週目に血清総T4濃度の軽度な低下と投与2週目に有意な上昇を認めた。総T4は、遊離T4とサイロキシン結合蛋白(TBP)からなる。血清総T4濃度に対する合成GC製剤の影響が現れにくかったことについて、短期間の投与では、TBP存在下の「みかけ」上、血清総T4濃度に影響するほどの変化を認めることができなかったと考えられた。HPTAに対する影響を調べるためには、TBPを除いた遊離T4の測定がより有用であると考えられる[7, 8, 10, 12]。今回、血清T4濃度と血清TSH濃度の間に相関関係は認められなかった(データは省略する)。血清遊離T4濃度の測定は今後の検討課題である。Kurtdeleら[12]と同様に、A群の2週目において血清総T4濃度の有意な上昇を認めた理由は、TBP結合サイロキシンの半減期が長く、A

群の1週目に血清TSH濃度が減少していることから考慮すると、HPTAの回復に伴ってリバウンドしたTSHが血清T4濃度を上昇させていることが考えられた。プレドニゾン投与後に下垂体前葉ホルモンであるACTHのリバウンドが認められることも報告されている [3].

血清TSH濃度に対する影響は、HPAAに対する影響と反対にA群の方が、B群より強い結果となった。HPTAに対する影響は、皮下注射による低濃度の合成GC製剤の滞留では影響を受けず、内服による血中GC濃度の一過性な高値が影響すると考えられる。血清TSH濃度には有意差は認められなかったが、ベタメタゾンが、影響の反映されにくい血清T4濃度の有意な減少を生じたことから考えられる。

本研究から合成GC製剤がHPAA、HPTAに影響し、その程度は薬剤の剤形及び種類によって異なることが認められた。ACTH刺激試験の結果から、本研究に使用した投薬量では、ベタメタゾンは、漸減後2~3週の休薬期間が、メチルプレドニゾン酢酸エステルは単回投与後、4~5週の休薬期間が必要であり、プレドニゾンは漸減後1週の休薬で十分に副腎皮質機能が回復した。HPAA、HPTAに対する影響を考慮しつつ、適切な休薬期間をもって合成GC製剤を用いる必要がある。

引用文献

- [1] Sousa CA : Glucocorticoids in veterinary dermatology, Kirk's current veterinary therapy XIV, Bonagura JD, Twedt DC, eds, 400-405, Saunders Elsevier, St. Louis (2009)
- [2] Toutain PL, Koritz GD, Fayolle PM, Alvinerie M : Pharmacokinetics of methylprednisolone, methylprednisolone sodium succinate, and methylprednisolone acetate in dogs, *J Pharm Sci*, 75, 251-255 (1986)
- [3] Brockus CW, Dillon AR, Kempainen RJ : Effect of alternate-day prednisolone administration on hypophyseal-adrenocortical activity in dogs, *Am J Vet Res*, 60, 698-702 (1999)
- [4] Kempainen RJ, Sartin JL, Peterson ME : Effects of single intravenously administered doses of dexamethasone on response to the adrenocorticotrophic hormone stimulation test in dogs, *Am J Vet Res*, 50, 1914-1917 (1989)
- [5] Spencer KB, Thompson FN, Clekis T, Lorenz MD : Adrenal gland function in dogs given methylprednisolone, *Am J Vet Res*, 41, 1503-1506 (1980)
- [6] Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC : Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal), *J Vet Intern Med*, 27, 1292-1304 (2013)
- [7] Woltz HH, Thompson FN, Kempainen RJ, Munnell JF, Lorenz MD : Effect of prednisone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog, *Am J Vet Res*, 44, 2000-2003 (1983)
- [8] Torres SM, McKeever PJ, Johnston SD : Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs, *Am J Vet Res*, 52, 416-421 (1991)
- [9] Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M : Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs, *Am J Vet Res*, 54, 130-135 (1993)
- [10] Daminet S, Paradis M, Refsal KR, Price C : Short-term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs, *Can Vet J*, 40, 411-415 (1999)
- [11] Daminet S, Ferguson DC : Influence of drugs on thyroid function in dogs, *J Vet Intern Med*, 17, 463-472 (2003)
- [12] Kurtde H, Asit RN, Sel T, Kurtde H, Karagul H, Atalay O, Guzel M : Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive doses of prednisolone on serum, triiodothyronine, thyroxine, and free thyroxine concentrations and thyroid morphology in the dog, *Revue Med Vet*, 155, 324-330 (2004)
- [13] 土屋 亮, 加山 英, 荒川満平, 中瀬安博, 矢島俊男, 北 秀春, 久末正晴, 小方宗次, 山田隆紹 : 化学発光酵素免疫法による犬血清サイロキシニンおよび甲状腺刺激ホルモン濃度の基準範囲, *日獣会誌*, 59, 331-335 (2006)

Effects of Different Compounds and Formulation of Synthetic Glucocorticoids on the Adrenal and Thyroidal Axis in Dogs

Hodaka SATO¹⁾, Shinpei KAWARAI^{1)†}, Sakurako NEO²⁾, Atsushi TOMIYA¹⁾,
Takatsugu YAMADA²⁾, Kensuke ORITO²⁾, Hiroo MADARAME¹⁾
and Hideki KAYANUMA²⁾

1) *Azabu University, Veterinary Teaching Hospital, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo, Sagamihara, 252-5201, Japan*

2) *Azabu University, School of Veterinary Medicine, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo, Sagamihara, 252-5201, Japan*

SUMMARY

We examined the effects of different compounds and formulations of synthetic glucocorticoids (GCs) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) and the hypothalamic-pituitary-thyroidal axis (HPTA) in dogs. Sixteen dogs were divided into three GC groups and one control. The three GC groups were administered anti-inflammatory doses of prednisolone, betamethasone, and methylprednisolone acetate, respectively. An adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test was performed for the evaluation of the HPAA, and measurements of serum thyroxin and thyrotropin concentration were used for an assessment of the HPTA. All the GC groups showed a significantly decreased response to the ACTH stimulation test after the GC administration, compared with the control group. The betamethasone group showed the greatest decrease in HPTA functions of all the GC groups after the treatment. A careful re-evaluation of HPAA and HPTA functions should be required when long-acting glucocorticoids are used, even if they are used in anti-inflammatory doses in dogs.

— Key words : adrenal axis, dogs, synthetic glucocorticoids, thyroidal axis.

† *Correspondence to : Shinpei KAWARAI (University, Veterinary Teaching Hospital)*

1-17-71 Fuchinobe, Chuo, Sagamihara, 252-5201, Japan

TEL +81-42-754-7111 FAX +81-42-754-2506 E-mail : kawarai@azabu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 679~685 (2014)