

原著 高齢者に見出された続発性副腎皮質機能低下症 4 例の臨床的検討

宮井 優 大西 康貴 金崎 淑子 中井 陽
近藤 絵里 今倉 章 新谷 保実 宮 恵子

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

高齢患者には低ナトリウム (Na) 血症や低血糖が少なからず認められ、その原因が副腎不全であることも稀でない。2008年8月～2009年3月に当院に入院し、続発性副腎皮質機能低下症が原因と考えられた高齢者4例の臨床像について検討した。患者は男性2例、女性2例、年齢 82 ± 16 (mean \pm SD) 歳で、主訴は食欲不振、悪心・嘔吐、意識障害などであった。入院時検査では、血清 Na 122.5 ± 8.3 mEq/l で、1例は低血糖 (35 mg/dl) を示した。入院直後のストレス状態での血漿 ACTH 9.8 ± 2.1 pg/ml, cortisol 8.7 ± 8.1 μ g/dl で、正常範囲を示す例もあったが、改善後の検査で ACTH・cortisol の低値が判明した。視床下部ホルモン4者負荷試験を施行した2例では、ACTH 単独欠損症と汎下垂体機能低下症と診断した。4例とも少量の hydrocortisone 投与後、症状や低 Na 血症は速やかに改善した。4例とも抗甲状腺抗体が陽性であり、何らかの自己免疫機序の関与も疑われた。1例はくも膜下出血後に発症し、主として視床下部障害による副腎不全と考えられた。救急患者で副腎不全が疑われる場合には、診断より治療を優先せざるを得ないため、急性期での確定診断は容易でなく、安定後の精査が必要である。しかし、高齢者では認知症や家族環境の問題のために内分泌精査を行うことが困難なことも多く、簡便かつ迅速な検査法・診断手順の確立が望まれる。

キーワード：続発性副腎皮質低下症、高齢者、低 Na 血症、低血糖

はじめに

高齢者は食欲不振、悪心・嘔吐や全身倦怠感、気力・認知力低下などの症状で受診したり、入院に至ることも稀でない。これらの症例の中には、低ナトリウム (Na) 血症や低血糖の傾向を示し、副腎機能低下症が疑われる例にも遭遇する。副腎皮質機能低下症はアジソン病を代表とする原発性副腎皮質機能低下症と、視床下部・下垂体の障害による副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 分泌不全により副腎不全をきたす続発性副腎機能低下症に大別される。日本人に原発性副腎皮質機能低下症が発症する頻度は少なく、副腎不全の多くは続発性副腎皮質機能低下症であり、色素沈着を伴わない、その他の下垂体前葉ホルモン分泌不全を合併することがある、などの臨床的特徴がある¹⁾。

今回、我々は、意識障害・食欲不振などで当院に入院し、続発性副腎機能低下症が原因と考えられた高齢者4例の臨床的特徴について検討した。

症 例

症例は2008年8月～2009年3月に意識障害・食欲不振などで当院に入院し、続発性副腎機能低下症が原因と考えられた高齢者4例 (年齢60～96歳、男性2例/女性2名) である。うち2例は感染症などの急性ストレス下に副腎クリーゼを発症し、救急搬送された症例である。

《症例1》60歳、男性。

病歴：生来健康であったが、2007年10月より、徐々に倦怠感、食欲不振、体重減少が出現した。2008年3月に頭部MRI、胸腹部CT、上部消化管内視鏡検査などを受けたが、原因となる異常は指摘されなかった。2008年8月、低Na血症から副腎不全を疑われ、当科を受診した。当初は入院精査を希望せず、外来で少量の hydrocortisone (5 mg/日) を開始したが、症状改善が不十分のため入院した。

身体所見：身長170cm、体重47kg、BMI 16.3 kg/m²。血圧126/94 mmHg、脈拍81/分、体温36.3℃。甲状腺

腫なし。胸・腹部に特記すべき所見なく、下腿浮腫なし。

検査成績：表1に4例の主要検査所見を示す。本例はhydrocortisone服用開始後のため血清Na値は正常化しており、血漿ACTH, cortisol, 尿中ステロイド排泄量はいずれも低値で、ACTH・cortisolの日内変動は消失していた。Rapid ACTH試験では低反応ながら、cortisolの増加反応が認められた。視床下部ホルモン4者負荷試験では、ACTH・cortisolは低～無反応で、GHの軽度分泌不全を合併していたが、TSH・PRL・FSH・LHの分泌能は概ね保たれており、ACTH単独欠損症と診断した(図1)。

《症例2》90歳、女性。

病歴：3年前に右内頸動脈瘤(直径10mm)破裂に

よるくも膜下出血をきたし、その後、コイル塞栓術を受けた。2008年8月から悪心があり、9月に嘔気・嘔吐、冷汗が出現し、当院に救急搬送された。

身体所見：意識はほぼ清明で発汗著明。身長140cm, 体重28kg, BMI 14.3kg/m²。血圧162/96mmHg, 脈拍80回/分, 体温34.2℃, SpO₂ 98% (酸素3L/分)。胸部に心雑音なく、背側下部でcoarse crackleを聴取した。腋毛はなく、恥毛は少ない。

検査成績：著明な低Na血症(117mEq/l)と低血糖(35mg/dl)が認められた。甲状腺機能は正常だが、抗thyroglobulin(Tg)抗体は弱陽性であった。入院時の急性ストレス下で血漿ACTH・cortisol値は正常範囲にあったが、症状改善後にはACTH<5.0pg/ml, cortisol 3.9μg/dlといずれも低下し、DHEA-Sや尿

表1 4症例の背景, 症状, 主要検査成績, 治療など臨床像のまとめ

項目	症例1	症例2	症例3	症例4	Mean±SD
年齢・性	60歳・男	90歳・女	86歳・男	96歳・女	82±16
BMI (kg/m ²)	16.3	14.2	22.0	19.5	18.0±3.4
主症状	食欲不振 体重減少	悪心・嘔吐 冷汗	食指不振 筋強剛	意識障害 ショック	2例は副腎ク リーゼで発症
既往歴	特になし	くも膜下出血 (87歳)	高血圧	脳梗塞	2例に脳血管 障害の既往
血清Na (mEq/l)	135	117	123	109	123±8.3
血糖値 (mg/dl)	93	35	123	109	90±39
ACTH (pg/ml)	8.2~9.9	12.2→<5.0	15.9→9.0	<5.0 (HDC投与後)	9.8±2.1
Cortisol (μg/dl)	1.2~1.7	10.3→3.9	9.3→2.5	17.7→?	8.7±8.1
DHEA-S (ng/ml)	865	91	160	266	346±357
尿遊離Cortisol (μg/日)	4.3	13.5	20.2	n.d.	12.6±7.9
Free T4 (ng/dl)	0.9	0.7	1.2	1	0.95±0.21
IGF-I (ng/ml)	92	126	28	40	71.5±45.7
PRL (ng/ml)	10.6	96.9	24.2	29	40.2±38.6
4者負荷試験	ACTH分泌不全, 他は分泌応答性あり	ACTHは遅延過大 反応, 他は無～低 反応	ACTH・GHの分泌 反応低下	n.d.	
抗下垂体抗体	陰性	陰性	陰性	陰性	4例とも陰性
抗甲状腺抗体	Tb-Ab 0.9U/ml MCHA<×100	Tb-Ab 2.7U/ml MCHA<×100	Tb-Ab<0.3U/ml MCHA<×1,600	Tb-Ab>100U/ml MCHA<×1,600	弱陽性 3例 強陽性 1例
頭部MRI所見	異常なし	SAH後	ラクナ梗塞	脳萎縮	
補充療法(HDC)	15mg/日	5mg/日	5mg/日	10mg/日	5~15mg/日
臨床診断	ACTH単独欠損症	視床下部性下垂体 機能低下症	ACTH・GH 分泌不全?	下垂体機能低 下?+橋本病	

HDC: hydrocortisone, n.d.: 未実施, Tg-Ab: 抗サイログロブリン抗体, MCHA: microsome test

中ステロイドの低値も明らかとなった(表1)。特にMRIでの異常は見られなかったが、高プロラクチン(PRL)血症(96.9ng/ml)が認められた。視床下部ホルモン4者負荷試験では、成長ホルモン(GH)や甲状腺刺激ホルモン(TSH)はやや低反応、LH・FSH

はほとんど無反応、PRLは高値・低反応、ACTHは遅延過大反応を示し(図2)、これらから、本例は主として視床下部障害による下垂体機能低下症と考えられた。

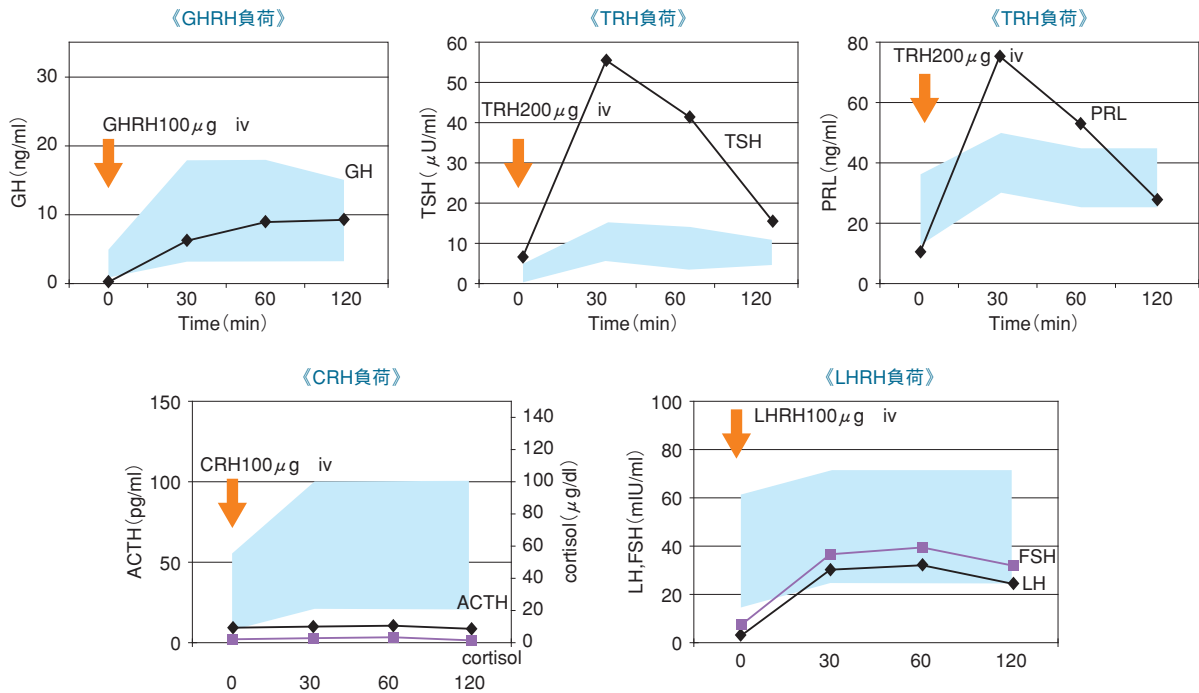


図1 症例1の視床下部ホルモン4者負荷試験

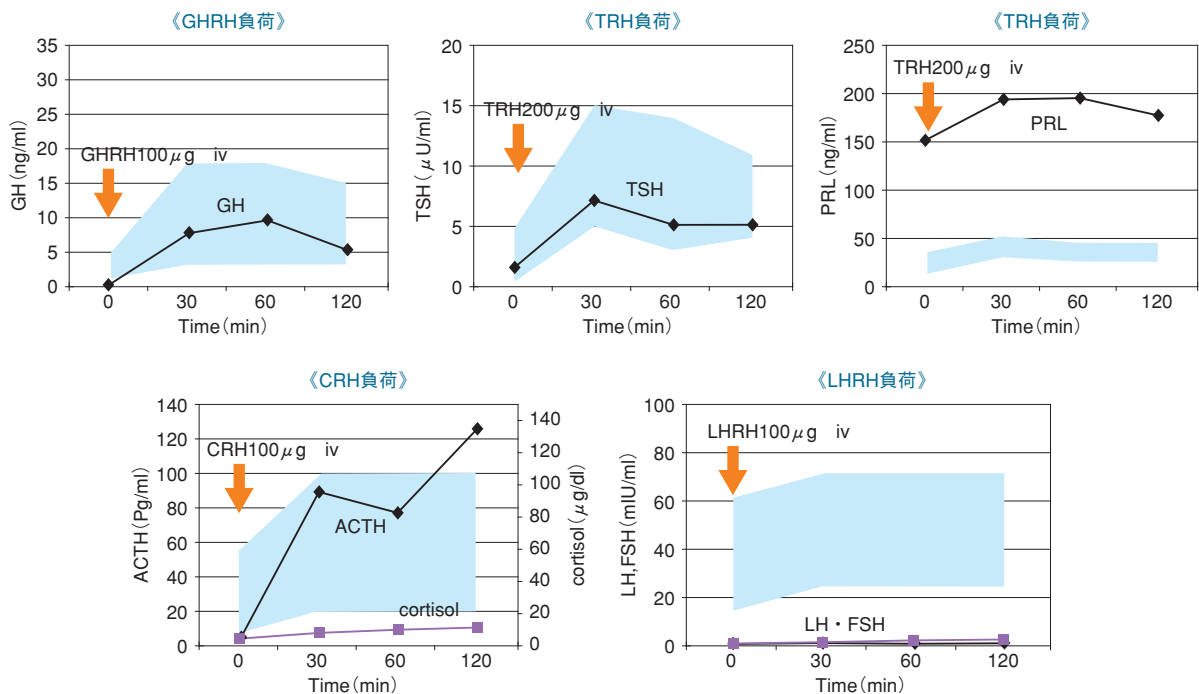


図2 症例2の視床下部ホルモン4者負荷試験

《症例3》86歳，男性。

病歴：60歳より高血圧あり。2008年12月末より悪心・嘔吐，食欲不振，微熱などがあり，近医で胃腸炎として治療を開始されたが，効果がなく。2009年1月，低Na血症を指摘され，当科を受診した。

身体所見：意識は清明，身長165cm，体重60kg，BMI 22.0kg/m²。血圧118/56mmHg，脈拍60/分，体温37.4℃。甲状腺腫はなく，胸部・腹部に著変なし。皮膚は白く，乳輪の色素沈着は少ない。項部・四肢の硬直傾向あり。

検査成績：血清Na 121mEq/lと低値を示し，マイクロゾーム抗体陽性であった。入院時の血漿ACTH・cortisolはほぼ正常範囲であったが，輸液等による治療後の症改善時にはACTH・cortisolともに低値を示した（表1）。この時には精査を希望せず，診断的に少量のhydrocortisoneを開始したところ，症状・低Na血症は速やかに改善した。その後，肺炎にて当科に入院する機会があり，負荷試験によりACTH・GHの分泌不全が確認された。

《症例4》96歳，女性。

病歴：94歳時に脳梗塞に罹患し，自宅で介護を受けていたが，2009年1月と3月上旬に肺炎，低Na血症，意識障害等にて入退院を繰り返した。3月下旬，再び意識障害，呼吸不全をきたして搬送され，低Na血症・ショック状態のため緊急入院した。

身体所見：意識はJCS3，身長150cm，体重44kg，BMI 19.5kg/m²。血圧74/43mmHg，脈拍72回/分，体温37.9℃，SpO₂ 90%（酸素5L/分）。胸部では心尖部・大動脈弁領域に収縮期雑音があり，左下肺にcoarse crackleを聴取した。甲状腺腫はなく，腋毛・恥毛は少ない。

検査成績：血清Na 118mEq/lと著明な低Na血症が認められた。抗Tg抗体強陽性，マイクロゾーム抗体1,600倍と慢性甲状腺炎の合併が認められ，血漿ACTHはステロイド投与後で低値を示したが，cortisolは17.7μg/dlと正常値を示した（表1）。症状・経過から副腎不全を強く疑い家人に精査を勧めたが，同意は得られなかった。診断的にhydrocortisone投与を開始したところ，速やかに血清Na値や症状は改善し，退院した。

4例の初発症状は食欲不振，体重減少，悪心・嘔吐，意識障害など多彩で，2例は副腎クリーゼであった。BMIは18.0±3.4kg/m²と痩せ型で，2例に脳血管障害の既往があった。来院時の血清Naは123±8.3mEq/l

と程度の差はあれ低値を示し，1例に低血糖が認められた。搬送時の急性ストレス状態下での血漿ACTH・cortisolは，症例によっては正常値を示したが，その後の再検査で低値が明らかとなった。全例で抗甲状腺抗体が陽性であった。

考 察

高齢者に見いだされた続発性副腎皮質機能低下症の4例を報告した。4例の症状・経過や重症度は多様で，低Na血症や低血糖の存在を契機として診断に至ることが多かった。搬送直後の急性ストレス下での血漿ACTH・cortisol値は正常範囲を示すことが稀でなく，確定診断には，症状安定後の再検査や負荷試験が必要であった。

症例1はACTH単独欠損症による副腎不全と診断した。ACTH単独欠損症には橋本病などの自己免疫性内分泌疾患の合併が多く，3～4割は自己免疫性下垂体炎が原因と考えられている²⁾。今回の4例はいずれも抗甲状腺抗体が陽性であり，続発性副腎不全の原因として何らかの自己免疫機序が関与していることが稀でない可能性が示唆された。本例の抗下垂体抗体は陰性であったが，ACTH単独欠損症では30%程度の陽性率という^{3),4)}。

症例2はくも膜下出血後に遅発発症した下垂体機能低下症である。近年，くも膜下出血後に下垂体機能低下症が高頻度に発症することが注目されており，約50%に下垂体機能低下症が認められたとの報告もある⁵⁾。下垂体機能低下症はくも膜下出血から数ヶ月～数年後に遅れて発症する可能性があり，経過観察の重要性を指摘されている⁶⁾。本例の主たる障害部位は視床下部と考えられたが，くも膜下出血の3年後に発症しており，同様の病態に基づく可能性が高い。

症例3・4は追加精査ができず，原因・機序は明らかでないが，いずれも部分的な視床下部下垂体機能障害と考えられた。続発性副腎不全の原因は様々であるが，下垂体機能低下症の発症率は4.2人/10万人/年で，加齢とともに罹患率は増加することから⁷⁾，高齢者での発症は稀ではない。診断にはACTH・cortisolの分泌不全を直接証明する必要があるが，報告例のように急性ストレス状態で初診することも多く，検査値の解釈は慎重を要する。特に低Na血症や低血糖傾向を示す時には，副腎不全の可能性を念頭において鑑別

診断することが重要である。また、高齢者では認知症や家族環境の問題で内分泌精査を行うことが困難なことも多く、診断的治療で対応せざるを得ないことも考えられるため、できるだけ簡便で迅速な検査法・診断手順の確立が望まれる。

おわりに

高齢者に見出された続発性副腎皮質機能低下症の4例を報告した。不定愁訴の持続や緊急入院で低Na血症や低血糖が見られる場合や、くも膜下出血の既往などでは続発性副腎皮質機能低下症の可能性を疑う必要がある。また、急性期に血漿 ACTH・cortisol が正常範囲であっても、症状が改善後に再検査や負荷試験による確定診断を行うことが重要である。

文 献

1) 柴田洋孝：副腎皮質機能低下症。小川 聡編「内

科学書改訂」第7版5巻，p154-159，中山書店，東京，2009

- 2) 橋本浩三：下垂体機能低下症の最近の知見。日内会誌 92：1862-1868，2003
- 3) 橋本浩三：自己免疫性視床下部・下垂体疾患。日内会誌 86：2320-2325，1997
- 4) 岩崎泰正，橋本浩三：続発性副腎機能低下症の診断。日内会誌 97：747-751，2008
- 5) Kagerbauer SM, Rothoerl RD, Brawanski A: Pituitary dysfunction after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 29:283-288, 2007
- 6) 西 美和：基礎と臨床 頭部外傷後及びくも膜下出血後における下垂体機能低下症。ホルモンと臨床 56：863-870，2008
- 7) Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I et al: Hypopituitarism. *Lancet* 369:1461-1470, 2007

Clinical study of 4 elderly cases with secondary adrenocortical insufficiency

Yu MIYAI, Yasutaka ONISHI, Yoshiko KANEZAKI, Yo NAKAI
Eri KONDO, Akira IMAKURA, Yasumi SHINTANI, Keiko MIYA

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The elderly patients are more prone to have hyponatremia or hypoglycemia associated with adrenal failure. We determined the clinical features of 4 elderly patients, 2 each men and women aged 82 ± 16 (mean \pm standard deviation (SD)), admitted to our hospital between August 2008 and March 2009 and diagnosed their condition as secondary adrenal insufficiency. The chief complaints of these patients were appetite loss, nausea/vomiting, or consciousness disorder. Biochemical examinations on admission showed low serum sodium (Na) levels 122.5 ± 8.3 mEq/l, and 1 patient had hypoglycemia (35 mg/dl). Plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels were 9.8 ± 2.1 pg/ml and 8.7 ± 8.1 μ g/dl, respectively in highly-stressed condition just after admission; these levels were almost normal in some patients. However, the ACTH and cortisol levels reduced after clinical improvement. In the hypothalamic hormone-overload tests, 2 patients had isolated ACTH deficiency and panhypopituitarism. All 4 patients received a low-dose hydrocortisone replacement therapy, and their symptoms and hyponatremia quickly improved. All 4 patients had thyroid autoantibody, implying possible association with autoimmune process. One of them developed hypopituitarism, mainly caused by hypothalamic injury, after the episode of subarachnoid hemorrhage. Emergency patients with adrenal failure require immediate treatment. As a definite diagnosis cannot be made in the acute phase, further examination is required in the stable phase. However, it is often difficult to evaluate the endocrine function of the elderly patients, who may have conditions such as dementia or familial environment, and it is necessary to establish simple and rapid examination and diagnostic procedure for adrenal insufficiency.

Key words: secondary adrenocortical insufficiency, elderly, hyponatremia, hypoglycemia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:28–33, 2010
