

## ステロイド補充療法開始時に肝障害の急性増悪を来した 続発性副腎皮質機能低下症の1例

井上 広基      住友 弘幸      中内佳奈子      岩崎 優  
村上 尚嗣      島田 直      金崎 淑子      新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

### 要 旨

症例は69歳，女性．半年前より食欲不振，関節痛が出現した．その後，発熱・筋肉痛が加わり，徐々に活動性が低下した．近医で軽度の甲状腺機能異常を指摘され，当科を受診した．BMI 16.0kg/m<sup>2</sup>，血圧135/68mmHg，皮膚は蒼白く，恥毛・腋毛は脱落し，甲状腺腫なし．貧血（Hb 9.7g/dl），好酸球増多（Eos 9.4%），低Na血症（125mEq/l）と軽度の肝障害（AST 82U/l，ALT 27U/l）を認めた．内分泌検査では甲状腺機能は正常で，血漿 ACTH<1.0pg/ml，Cortisol 0.4μg/dl と続発性副腎不全が判明した．頭部MRI や腹部CT に異常なく，負荷試験でACTH・Cortisolは低値・無反応，抗甲状腺・下垂体抗体は陰性であった．Hydrocortisone を少量開始後，食欲や電解質は改善したが，肝障害が急速に増悪し，AST 585U/l，ALT 308U/l まで上昇した．ウイルス感染や自己抗体は検出されず，ステロイド漸増とともに改善した．詳細な機序は不明だが，副腎不全での補充療法時には肝障害についても配慮する必要がある．

キーワード：副腎不全，肝障害，ステロイド補充療法

### はじめに

アジソン病や副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 単独欠損症など，副腎皮質機能低下症の一部の症例で機序不明の肝障害を合併することが知られている<sup>1)</sup>．今回，我々は軽度の甲状腺機能異常の指摘を契機として副腎不全が判明し，ステロイド補充療法の開始に同期するように肝障害の急性増悪を来した続発性副腎皮質機能低下症の1例を経験したので報告する．

### 症 例

患 者：69歳，女性

主 訴：食欲不振，関節痛，甲状腺機能異常

既往歴：高血圧症（当科受診時は休薬中），貧血

常用薬：ラベプラゾール10mg，レバミピド300mg，

モサプリド15mg，フェロチーム50mg/日

成育歴：身長は10歳代まで130cm 台で20歳頃に20cm 以上伸びた．初経は20歳頃で閉経は40歳代．月経は不順で，妊娠・出産歴ともなし．

現病歴：2012年11月中旬より食欲不振，関節痛と易疲労感が出現した．2013年1月には発熱・筋肉痛も加わり，肺炎の診断で近医に入院した．肺炎は軽快したが関節・筋肉痛は持続し，入院中の諸検査で特に原因となる異常は指摘されなかった．この際，潜在性甲状腺機能低下症の存在を指摘された．

同年3月，食欲不振，関節痛の持続とともに徐々に活動性が低下した．近医での内視鏡検査にてヘリコバクター・ピロリ胃炎の診断を受けた．その後，徳島に転居し，同年4月，近医でピロリ菌除菌が行われたが，同時に甲状腺機能異常（TSH と free T3 値の軽度高値）を指摘され，精査目的で当科を受診した．

身体所見：意識は清明．身長158cm，体重40kg，BMI 16.0kg/m<sup>2</sup> と痩せがあり，血圧135/68mmHg，脈拍75/分，体温36.5℃，SpO<sub>2</sub> 98% であった．皮膚は蒼白で恥毛・腋毛はほとんどなし．眼結膜は軽度貧血状で，甲状腺腫大なし．胸腹部に異常所見なし．両指，両肘に自覚痛・圧痛があるが，関節の腫脹・熱感はない．

検査所見：来院時の血液尿検査を表1に示す．尿検査に異常なく，末梢血では軽度の正球性貧血，顆粒球減少，好酸球増多があり，生化学検査では，軽度の肝障害と血清蛋白・コレステロールの低下を認めた．

表1 入院時検査成績①

検尿		凝固		TG	100 mg/dl
比重	1.012	PT-INR	1.33	HDL-C	31 mg/dl
糖	(-)	APTT	71.5 sec	LDL-C	52 mg/dl
蛋白	(-)	Fib	401 mg/dl	BUN	8 mg/dl
末梢血		甲状腺		Cr	0.52 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	TSH	3.85 μU/ml	UA	3.8 mg/dl
RBC	387×10 <sup>4</sup> /μl	fT3	3.27 pg/ml	Na	125 mEq/l
WBC	4,340 /μl	fT4	1.43 ng/dl	K	3.3 mEq/l
neu	34.3 %	血液化学		Cl	89 mEq/l
lym	47.7 %	T-bil	0.6 mg/dl	Fe	34 μg/dl
mon	7.4 %	AST	82 U/L	UIBC	139 μg/dl
eos	9.4 %	ALT	27 U/L	Ferritin	236 ng/ml
bas	1.2 %	LDH	178 U/L	P-Osm	260 mOsm/kg
Plt	19.1×10 <sup>4</sup> /μl	CK	118 U/L	U-Osm	399 mOsm/kg
		TP	6.6 g/dl	PG	82 mg/dl

Na 125mEq/lと低浸透圧血症があるが、尿浸透圧は相対的に高値で水利尿不全が疑われた。甲状腺機能には異常はなかった。

これら所見から副腎不全の存在が疑われたため、内分泌・免疫関連検査を追加した(表2)。内分泌検査ではACTH<1.0pg/ml, Cortisol 0.4μg/dlといずれも低値で、続発性副腎不全と診断した。IGF-I, LH, FSH, DHEA, E2も低値で、PRLは常用薬のモサブ

リド内服の影響もあってか、やや高値を示した。HBs抗原・HCV抗体はいずれも陰性で、抗下垂体抗体を含む各種自己抗体も全て陰性であった。胸腹部CTでは甲状腺や両側副腎に異常はなく、肝臓にも嚢胞を認めるのみであった(図1)。頭部MRIでは、下垂体や視床下部に明らかな腫大や腫瘍性病変は認められず、下垂体後葉の高信号も保たれていた(図2)。

臨床経過：続発性副腎不全に加えて成長ホルモン(GH)、ゴナドトロピン系の低下が示唆されたため、下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験を施行した(図3)。CRHに対するACTH・Cortisolの反応は全く見られ

表2 入院時検査成績②

下垂体		免疫血清	
GH	1.1 ng/ml	IgG	1,306 mg/dl
IGF-I	30 ng/ml	IgA	172 mg/dl
PRL	36.4 ng/ml	IgM	69 mg/dl
ACTH	<1.0 pg/ml	HBs-Ag	(-)
LH	0.2 mIU/ml	HCV-Ab	(-)
FSH	1.1 mIU/ml	STS	(-)
ADH	1.2 pg/ml	自己抗体	
副腎・性腺		抗核抗体	1:40
Cortisol	0.4 μg/dl	抗ミトコンドリア抗体	(-)
PRA	0.6 ng/ml/hr	抗下垂体抗体	(-)
Aldosterone	10.0 ng/dl	抗Tg抗体	<10.0 IU/ml
DHEA-S	70.0 ng/ml	抗TPO抗体	<5.0 IU/ml
E2	≤5.0 pg/ml	TRAb-human	<1.0 IU/L

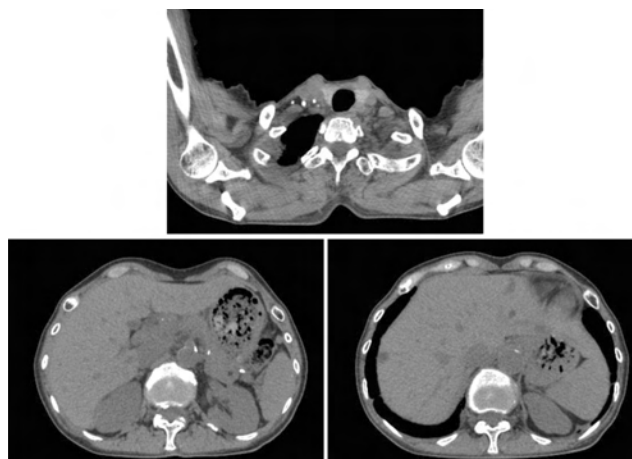


図1 胸腹部CT所見

ず、GHRP 負荷、LHRH 負荷ではともに低反応を示した。TRH に対する TSH の反応は正常範囲であったが、PRL は過大反応を示した。これらの結果より、機序は不明だが下垂体前葉機能低下症による二次性副腎不全と診断し、障害部位は下垂体と視床下部が混在した状態と推測された。

図4に臨床経過を示す。Hydrocortisone 5 mg/日で少量から補充療法を開始したところ、食欲や筋痛は徐々に軽快し、低Na血症や好酸球増多も改善した。しかし、補充3日目よりトランスアミナーゼの上昇が

出現した。抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体は陰性であり(表2)、ピロリ菌除菌後でもあったことから薬剤性肝障害の可能性も否定できず、補充7日目より常用薬を全て中止としたが、以後も増悪傾向が続いた。ウルソデオキシコール酸の内服開始に加え、ステロイド欠乏との関連も考えhydrocortisoneを漸増したところ、それに伴い肝機能は改善傾向に転じた。その後の経過良好であり、補充開始16日目に退院し、退院後も再燃なく経過した。

## 考 察

甲状腺機能異常を契機として発見され、ステロイド補充療法の開始時に肝機能障害の急性増悪を来した続発性副腎皮質機能低下症の1例を報告した。副腎皮質ホルモンは視床下部を介してTSH分泌に抑制的に作用するため、副腎不全ではTSHが軽度高値を示すことが稀ではない<sup>2)</sup>。仮に潜在性甲状腺機能低下症の診断で甲状腺ホルモンの補充が開始された場合、副腎クリーゼを誘発する可能性があり注意を要する。

表3に肝障害を合併した下垂体・副腎機能低下症の報告例を示す。副腎不全の原因は様々だが、肝障害の機序に関しては自己免疫機序の関与を示唆する報告が

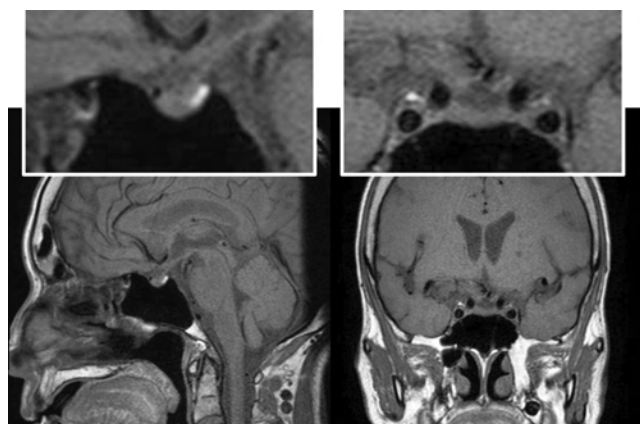


図2 頭部MRI所見(T1強調画像)

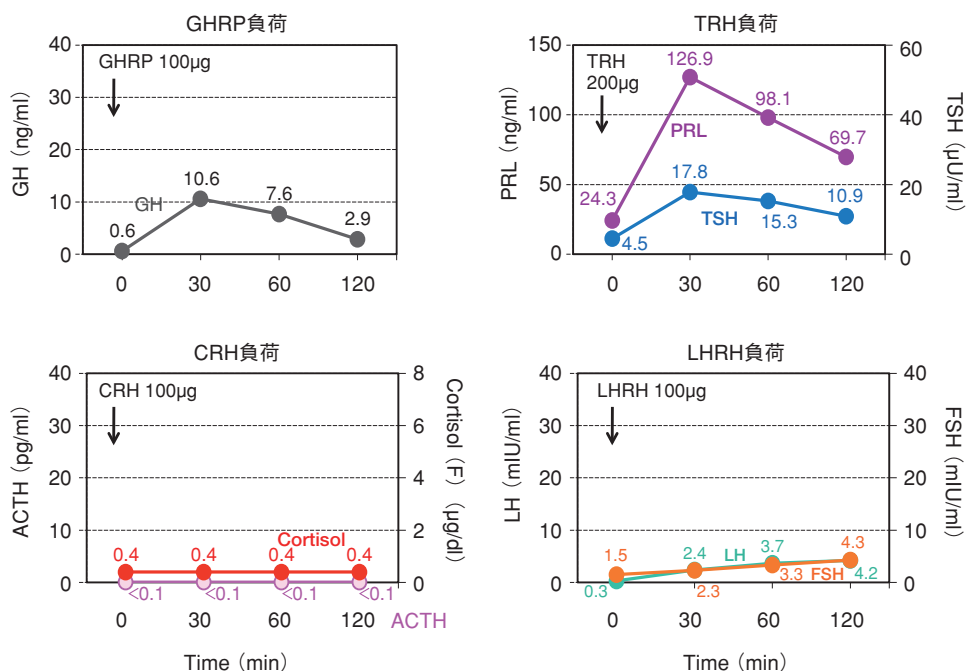


図3 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験

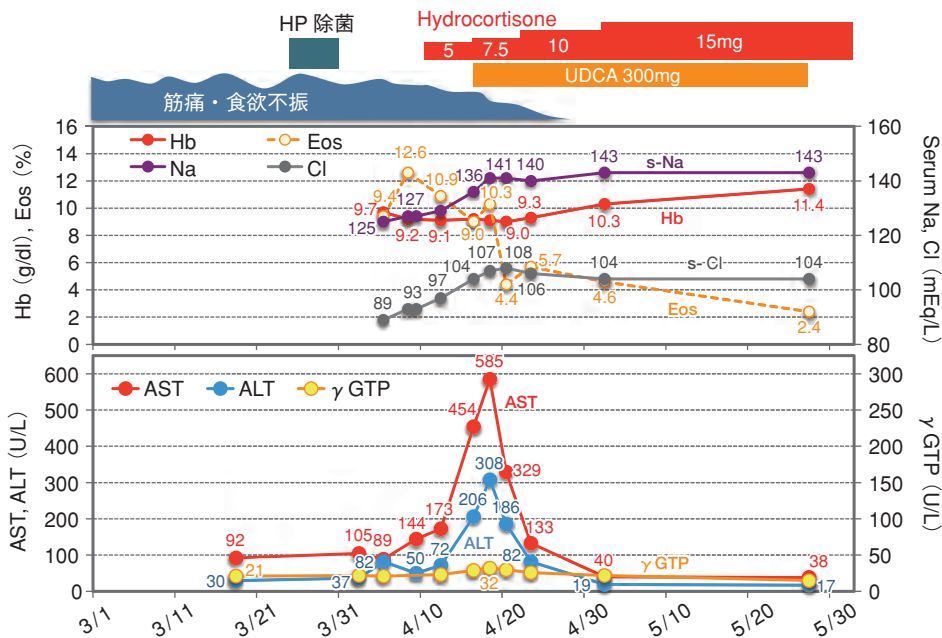


図4 臨床経過

表3 肝障害を合併した下垂体・副腎機能低下症（過去10年間の本邦報告例）

No	報告者（年）	年齢性	臨床診断	病態	肝疾患
1	田井 茂, 他 (2003)	71歳女性	原発性副腎不全	副腎への鉄沈着 (疑い)	肝ヘモクロマトーシス
2	尾崎由直, 他 (2007)	79歳男性	薬剤性副腎不全	ステロイドの長期使用後	薬剤性肝障害 CMV 感染
3	林 智之, 他 (2007)	61歳女性	下垂体性副腎不全	下垂体手術既往 ACTH ↓	自己免疫性肝炎
4	坂本夏美, 他 (2008)	58歳女性	ACTH 単独欠損症	ACTH ↓	原発性胆汁性肝硬変
5	池田真人, 他 (2009)	52歳男性	Cushing 病 →下垂体卒中	出血後の ACTH 単独欠損	薬剤性肝障害
6	堀 倫子, 他 (2010)	65歳男性	下垂体炎	IgG4陽性形質細胞の浸潤 (疑い)	自己免疫性肝炎 (IgG4関連)
7	本例 (2013)	74歳女性	下垂体機能低下症	ACTH ↓ GH ↓ Gn ↓	副腎不全に伴う？ 薬剤性？

多い<sup>3)~8)</sup>。本例の下垂体機能低下症についてもリンパ球下垂体炎など、何らかの自己免疫機序による病態を疑ったが、画像検査で異常なく、下垂体や甲状腺に対する臓器特異抗体も検出されなかった。補充療法開始後に肝障害が増悪した機序は不明だが、その後のステロイドの増量にて肝障害が改善したことから、副腎不全状態に関連して発症した肝障害であったと考えら

れる。また、自己免疫性肝炎や薬剤性肝障害がステロイドの少量補充過程で遅れて顕在化した可能性も除外できない。

## 結 語

甲状腺機能異常（特に TSH の軽度高値）を認める

場合，原因疾患として副腎不全の可能性を考慮すべきである．また，副腎不全への補充療法開始時には，肝障害の出現する可能性についても注意する必要がある．

## 文 献

- 1) Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, et al: Sub-clinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology* 1995; 109: 1324-7
- 2) Melmed S, Jameson JL: 下垂体前葉と視床下部の疾患. 鈴木誠司, 曾根博仁訳「ハリソン内科学第3版」. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル 2009; p2290
- 3) 田井茂: 副腎機能低下を伴った肝ヘモクロマトーシスの1例. *愛仁会医研誌* 2004; 35: 54-6
- 4) 尾崎由直, 大西秀樹, 池田弘, 他: 副腎不全, サイトメガロウイルス感染症が overlap して病態が複雑化した薬物性肝障害の1例. *肝臓* 2007; 48 (Suppl 3): A652
- 5) 林智之, 河原利夫, 松田充, 他: 肝機能障害の精査中に診断された潜在性下垂体副腎不全の1例. *富山中病医誌* 2007; 30 (1・2): 21-3
- 6) 坂本夏美, 佐藤匡記, 高橋裕太, 他: 原発性胆汁性肝硬変に ACTH 単独欠損症を合併した1例. *肝臓* 2008; 49: 327-32
- 7) 池田真人, 太田一保, 伊藤裕子, 他: Cushing 病治療経過中に ACTH 単独分泌不全による二次性副腎機能低下症に陥った1例. *ホルモンと臨床* 2009; 57冬季増: 27-32
- 8) Hori M, Makita N, Andoh T, et al: Long-term clinical course of IgG4-related systemic disease accompanied by hypophysitis. *Endocr J* 2010; 57: 485-92

---

## A case of secondary adrenocortical insufficiency associated with acute exacerbation of liver injury when steroid replacement therapy was started

Hiroki INOUE, Hiroyuki SUMITOMO, Kanako NAKAUCHI, Yu IWASAKI,  
Naotsugu MURAKAMI, Sunao SHIMADA, Yoshiko KANEZAKI, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 69-year-old woman. She experienced appetite loss and joint pain half a year previously. Fever and muscle pain developed, and her activity gradually decreased. Mild thyroid dysfunction was diagnosed at a nearby clinic, and she was referred to our hospital. Her body mass index was 16.0 kg/m<sup>2</sup>, and blood pressure was 135/68 mmHg. Her skin was pale, and pubic and axillary hair were scarce. No goiter was noted. Laboratory findings included the presence of anemia (hemoglobin level, 9.7 g/dL), eosinophilia (eosinophil count, 9.4%), hyponatremia (sodium level, 125 mEq/L), and mild liver dysfunction (aspartate aminotransferase [AST], 82 U/L; alanine aminotransferase [ALT], 27 U/L). Hormonal examination revealed that her thyroid function was normal, and plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) was <1.0 pg/mL and cortisol was 0.4 µg/dL, indicating secondary adrenal insufficiency. Her brain magnetic resonance imaging and abdominal computed tomography did not show any abnormal findings. In an endocrine provocative test, ACTH and cortisol levels showed low basal values with no response. Anti-thyroid and anti-pituitary antibodies were negative. When a small amount of hydrocortisone was started, her appetite and electrolyte levels improved; however, liver dysfunction exacerbated rapidly, with AST level to 585 U/L and ALT level to 308 U/L. No active viral infection or autoantibodies were detected, and liver function improved when the steroid dose was gradually increased. Although the detailed mechanism is unknown, it is necessary to consider the possibility of liver dysfunction upon starting replacement therapy for adrenal insufficiency.

Key words: adrenal insufficiency, liver injury, steroid replacement therapy

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:84–89, 2014

---