

和田あゆみ 小松真貴子 田口 愛弓 井上 広基  
岩崎 優 村上 尚嗣 近藤 剛史 金崎 淑子 新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

## 要 旨

患者は70歳代、女性。半年前に急性冠症候群を発症し2度の経皮的冠動脈インターベンションを受けた。2ヶ月前より嘔気・嘔吐を伴う高血圧切迫症のため入院を反復し、二次性高血圧症の精査中に血漿 ACTH 6.2pg/mL, Cortisol 7.6 µg/dL と低値より中枢性副腎不全を疑われ、当科を受診した。BMI 26.2kg/m<sup>2</sup>、胸腹部に異常所見なし。血液検査で軽度の高K血症と耐糖能異常(HbA1c 6.5%)を認め、頭部MRIでは異常なし。視床下部ホルモン負荷試験では血漿ACTHは過大反応、Cortisolは低反応を示し、視床下部性ACTH分泌不全症と診断した。Hydrocortisone開始後、自覚症状は消失し、血圧も安定した。本例には耐糖能異常や軽度肥満があり、高血圧切迫症の入院など、一般的には副腎不全を想起しにくい状況であった。一方、詳細な問診では長期間にわたる食欲不振、体重減少があり、副腎不全の可能性を示唆していた。日常診療では本例のように疾患イメージに合致しない副腎不全の非典型例が潜在する可能性を念頭に置くべきである。

キーワード：中枢性副腎不全、ACTH分泌不全症、高血圧切迫症

## はじめに

副腎不全は種々の原因により副腎機能が低下することとで発症する病態であり、副腎に原因がある原発性(Addison病)と視床下部・下垂体などの障害で発生する続発性に分類される。急性副腎不全症(副腎クリーゼ)は、急激な糖質コルチコイドの絶対的または相対的な不足により循環不全を来す致死的な病態で、多くは慢性副腎不全症患者で、手術や感染症などのいわゆるシックデイ時に発症する<sup>1)</sup>。一方、慢性副腎不全症では、一般的に想起されるショック、好酸球増多、低ナトリウム(Na)血症、高カリウム(K)血症や低血糖などが必ずしも出現せず、しばしば自・他覚症状や身体所見の特異性に乏しいため診断に難渋することが稀でない。欧米の横断研究では、副腎不全の診断に5年以上要する例が2割を占め、7割の患者が3人以上の医師の診察を受けるとされており<sup>2)</sup>、問診と想起が重要な疾患である。

我々は、二次性高血圧の精査中に偶然見出された中枢性副腎不全の1例を経験した。

## 症 例

患 者：70歳代、女性

主 訴：嘔気、嘔吐

既往歴：30歳代 高血圧、70歳代 頸椎後縦靱帯骨化症

家族歴：母・兄 糖尿病

現病歴：半年前に急性冠症候群を発症し、2度の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を受けた。2ヶ月前より嘔気・嘔吐を伴う高血圧切迫症を来し、入院を反復した。3回目の入院時に二次性高血圧症のスクリーニング検査が行われ、ホルモン過剰の所見は認めなかったが、一方で、血漿ACTH 6.2pg/mL, Cortisol 7.6µg/dLと低値から中枢性副腎不全を疑われ、当科を受診した。

身体所見：身長 150cm、体重 59kg(6ヶ月で4kgの体重減少あり)、BMI 26.2kg/m<sup>2</sup>、腹囲 96.5cm。脈拍 66/分・整、体温 35.6℃、血圧 127/69mmHg。意識は清明、頸部に甲状腺腫なし。胸・腹部に特記すべき異常なく、下腿浮腫なし。

検査所見：初診時の一般検査を表1に示す。生化学検

査では軽度の高 K 血症と耐糖能異常のほかに明らかな異常を認めなかった。早朝空腹時、安静臥床30分で測定した内分泌検査の基礎値を表2に示す。血清Cortisolは正常下限だが、ACTH・DHEA-Sは低値で、尿中Cortisol排泄量も10.6μg/dayと低値を示した。他の下垂体前葉ホルモンの基礎値は基準値内であった。二次性高血圧のスクリーニングとして施行したレニン活性、血清アルドステロン濃度や尿中メタネフリン2分画はいずれも正常であった。

腹部単純CTでは副腎腫大はなく（図1）、ガドリニウム造影下垂体MRIでも特記すべき異常は認めら

れなかった（図2）。視床下部ホルモン4者同時負荷試験（図3）では、ACTHは基礎値低値で過大反応、Cortisolは基礎値低値で低反応であった。その他の下垂体ホルモンでは、GHは基礎値・反応性ともに正常、PRLは基礎値正常でやや過大反応、TSHは基礎値正常で軽度低反応を示した。LH・FSHは基礎値高値で低反応であり、閉経後パターンと考えられた。これらの結果より、主に視床下部障害によるACTH分泌低下症（続発性副腎不全）と診断した。

臨床経過：図4に臨床経過を示す。高血圧切迫症として入院を3度繰り返した。その後の詳細な問診では、

表1 入院時一般検査所見

| 1. 尿検査 |                          | 3. 血液化学 |           |       |            |
|--------|--------------------------|---------|-----------|-------|------------|
| 比重     | 1.023                    | T-bil   | 1.7 mg/dL | BUN   | 14 mg/dL   |
| pH     | 6.0                      | AST     | 18 U/L    | Cr    | 0.90 mg/dL |
| 糖      | (-)                      | ALT     | 40 U/L    | UA    | 3.7 mg/dL  |
| 蛋白     | (-)                      | ALP     | 171 U/L   | Na    | 140 mEq/L  |
| 潜血     | (-)                      | LDH     | 191 U/L   | K     | 5.2 mEq/L  |
|        |                          | CK      | 19 U/L    | Cl    | 104 mEq/L  |
|        |                          | LDH-C   | 105 mg/dL | cCa   | 9.7 mg/dL  |
| 2. 末梢血 |                          | TG      | 115 mg/dL | P     | 3.7 mg/dL  |
| Hb     | 14.8 g/dl                | HDL-C   | 74 mg/dL  | PG    | 160 mg/dL  |
| WBC    | 6,200 /μL                | Alb     | 4.0 g/dL  | HbA1c | 6.5 %      |
| Eos    | 37 /μL                   |         |           | CRP   | 0.02 mg/dL |
| Plt    | 24.5×10 <sup>4</sup> /μL |         |           |       |            |

表2 内分泌検査所見

| 1. 下垂体-副腎系  |             | 4. GH-PRL系 |              |
|-------------|-------------|------------|--------------|
| ACTH        | 6.2 pg/mL   | GH         | 3.86 ng/mL   |
| Cortisol    | 7.6 μg/dL   | IGF-I      | 110 ng/mL    |
| DHEA-S      | 155 ng/mL   | PRL        | 8.3 ng/mL    |
| u-Cortisol  | 10.6 μg/day |            |              |
| 2. 下垂体-甲状腺系 |             | 5. その他     |              |
| TSH         | 0.62 μU/ml  | PRA        | 1.0 ng/ml/hr |
| FT3         | 1.66 pg/mL  | Aldo.      | 9.1 ng/dL    |
| FT4         | 1.06 ng/dL  | u-MN       | 0.06 mg/gCr  |
|             |             | u-NMN      | 0.25 mg/gCr  |
| 3. 下垂体-性腺系  |             |            |              |
| LH          | 18.7 mIU/mL |            |              |
| FSH         | 32.3 mIU/mL |            |              |



図1 腹部単純CT所見  
右副腎 (A), 左副腎 (B) とも明らかな腫大や結節を認めない。

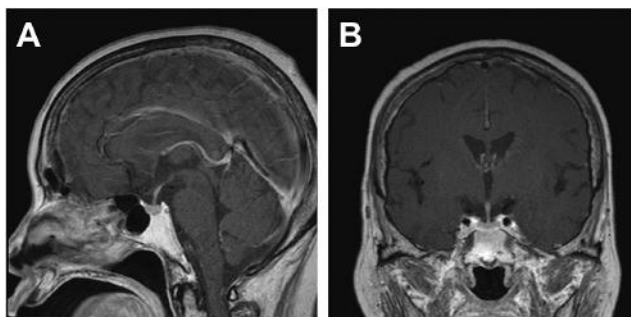


図2 下垂体造影MRI所見  
矢状断 (A), 冠状断 (B) を示す。いずれも特記すべき異常を認めない。

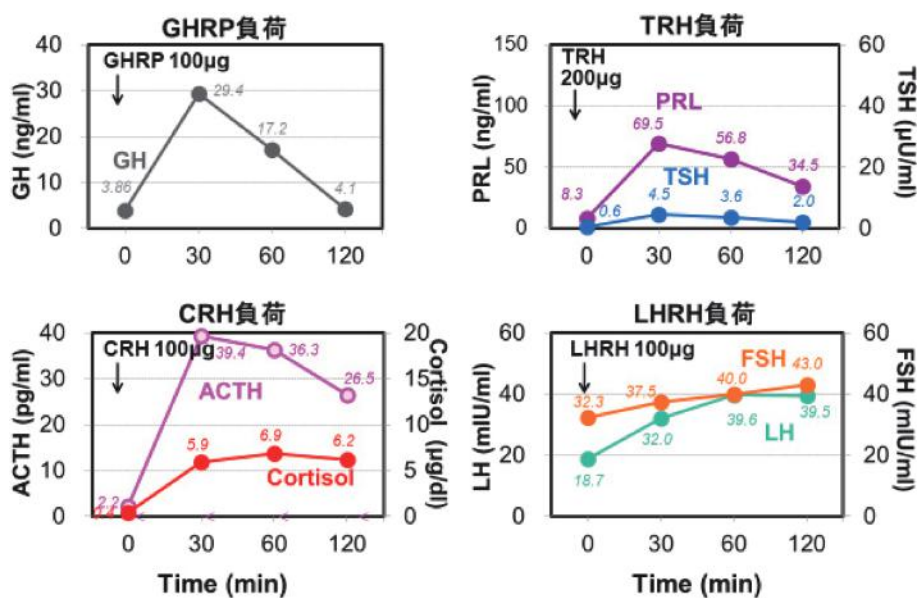


図3 視床下部ホルモン4者同時負荷試験

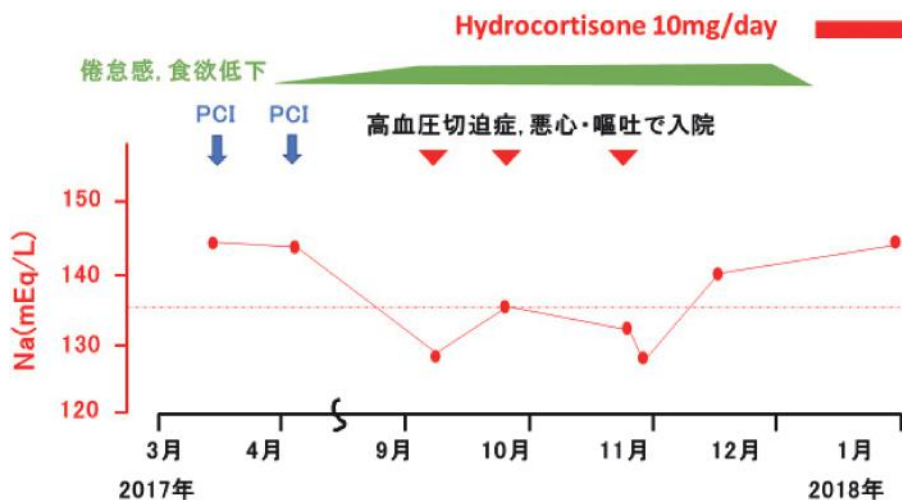


図4 臨床経過

に血漿 ACTH が過大反応を示すことがある。一方、高齢者での ITT は虚血性心疾患を惹起するリスクがあり、本例では実施できていない。後天的な視床下部性副腎不全の成因については、CRH-ACTH のシグナル伝達には複数の因子が関与し、何らかの自己免疫学的機序が想定されているが、現時点では同定することは困難である<sup>4)</sup>。

高血圧切迫症を反復し、二次性高血圧の精査を契機に見出された ACTH 分泌不全症（続発性副腎不全）の 1 例を報告した。本例は半年前に急性冠症候群で PCI を受けており、その身体的ストレスが急性副腎不全の誘因となった可能性が考えられた。

続発性副腎不全では、ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン分泌異常を合併することが知られている。橋本らは本邦 ACTH 分泌低下症における他の下垂体前葉ホルモンの異常について報告しており<sup>5)</sup>、TSH・PRL の基礎値はそれぞれ43%・26%で高値で、GH は8.8%が低値であった。分泌反応性については、TSH・PRL は35%で過剰反応を示す一方、それぞれ3.1%・1.7%では低反応を呈し、GH は15~56%で低反応であったという。これらの多くはコルチゾール欠乏に基づく二次的な反応異常と考えられており、補充療法後に改善するとされている。本例では補充療法後の負荷試験は未施行であるが、今後、検討したい。

本例は副腎不全の診断までに3度の入院を経ていた。詳細な問診では、数ヶ月にわたる全身倦怠感、食欲不振や体重減少があり、急性期には悪心・嘔吐と低Na血症を呈しており、副腎不全の存在を示唆する所見は存在していた。一方、副腎不全ではコルチゾール低下による低血圧のイメージが強く、高血圧切迫症を反復した本例は疾患イメージから乖離していた。本例

**副腎不全症を疑う臨床症状・検査所見(全身倦怠感、低血圧、体重減少、低血糖、低Na血症、好酸球増多等)**

早朝コルチゾール基礎値\*

\*血中ACTH基礎値も同時に参考にする。

< 4 $\mu$ g/dl (可能性高い)      4以上かつ18 $\mu$ g/dl未満       $\geq$  18 $\mu$ g/dl

迅速ACTH負荷試験(250 $\mu$ g)      副腎機能正常

コルチゾール頂値

$\geq$  18 $\mu$ g/dl      < 18 $\mu$ g/dl\*\*

副腎機能正常      副腎不全症の疑い      \*\*< 15 $\mu$ g/dlでは原発性副腎不全症の可能性が高い。

症例によっては潜在的副腎不全症の除外のため、少量ACTH負荷(1 $\mu$ g)を施行。コルチゾール頂値< 20 $\mu$ g/dlであれば疑いあり。CRH負荷試験に進む。

CRH負荷試験  
コルチゾール頂値

< 18 $\mu$ g/dl       $\geq$  18 $\mu$ g/dl

ACTH2倍以上増加      ACTH2倍未満      症例によって選択

下垂体性否定      下垂体性 or 視床下部性      ITT

コルチゾール頂値

$\geq$  18 $\mu$ g/dl      < 18 $\mu$ g/dl

ACTH反応あり(2倍以上)      ACTH反応なし(2倍未満)

副腎機能正常      視床下部性

連続ACTH負荷

尿中遊離コルチゾール増加反応

原発性      視床下部性

ITT

コルチゾール頂値 < 18 $\mu$ g/dl  
ACTH反応なし(2倍未満)

視床下部性

図5 副腎不全診断のためのフローチャート<sup>3)</sup>

が著明な高血圧を呈した機序としては、カテコールアミンを介したストレス性と考えられる。

当院で過去3年間に4者同時負荷試験を行い、続発性副腎不全と診断された6例の臨床所見を示す(表3)。半数以上で食欲低下を認めたものの、関節痛が1例、無症状も1例存在した。血清Naは全例基準値内であり、血糖70mg/dl以下は1例のみであった。しかし、いずれもHydrocortisone補充後に症状や検査所見の改善が認められた。副腎不全は決して稀な疾患ではなく、食欲や体重変化など詳細な問診を行い、少しでも本疾患を疑わせる所見があれば、血漿ACTH・Cortisol値を測定によるスクリーニングを行うべきである。

## 結 語

高血圧切迫症を反復し、二次性高血圧のスクリーニング中に続発性副腎不全が見出された1例を報告した。本例では、肥満、高血圧などを合併し、副腎不全を想起しにくい状況にあった。副腎不全はシックデイ以外、不定愁訴のみのことが多く、注意を要する。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) 柳瀬敏彦：急性副腎不全(副腎クリーゼ)。日内会誌 2016；105：640-6
- 2) Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al: Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci 2010；339：525-31
- 3) 柳瀬敏彦, 笠山宗正, 岩崎泰正, 他：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針(厚生労働科学研究費補助金政策研究事業副腎皮質ホルモン産生異常に関する調査研究班)。日内分泌会誌 2015；91(Suppl)：11
- 4) 岩崎泰正, 橋本浩三：ACTH単独欠損症。日内会誌 2008；97：747-51
- 5) 橋本浩三, 西岡達矢, 伊与田孝一郎, 他：本邦ACTH単独欠損症に於けるTSH, Prolactinの過剰反応性及びGHの低反応性に関する検討。日内分泌会誌 1992；68：1096-111

表3 当院で経験した中枢性副腎不全の臨床所見

| No          | 年齢(歳)     | 性        | 症状                      | 血圧(mmHg)             | Hb(g/dL)     | Na(mEq/L) | K(mEq/L)    | PG(mg/dL) | CRP(mg/dL)    | ACTH(pg/mL) | Cortisol(μg/dL) | DHEA-S(ng/mL) |
|-------------|-----------|----------|-------------------------|----------------------|--------------|-----------|-------------|-----------|---------------|-------------|-----------------|---------------|
| 1           | 68        | 女        | 食欲低下, 倦怠感               | 107/87               | 12.0         | 141       | 4.5         | 88        | 0.63          | 7.4         | 0.6             | 154           |
| 2           | 75        | 男        | 食欲低下, 倦怠感               | 114/73               | 15.5         | 139       | 3.6         | 120       | 0.54          | 14.5        | 0.5             | 288           |
| 3           | 81        | 男        | 食欲低下                    | 92/53                | 12.1         | 142       | 4.1         | 65        | 1.64          | 8.3         | 3.0             | 251           |
| 4           | 65        | 男        | なし                      | 129/82               | 11.1         | 120       | 4.0         | 113       | 2.32          | 14.4        | 6.4             | 573           |
| 5           | 45        | 女        | 関節痛                     | 124/74               | 12.4         | 141       | 4.4         | 89        | 0.05          | 5.7         | 6.3             | 630           |
| 6           | 78        | 女        | 食欲低下, 嘔吐                | 165/72               | 15.0         | 129       | 4.0         | 115       | 0.10          | 6.2         | 7.6             | 155           |
| Mean<br>±SD | 69<br>±13 | 男3<br>女3 | 食欲低下4人, 嘔吐<br>1人, 関節痛1人 | 122±<br>25/74<br>±12 | 13.0<br>±1.8 | 135<br>±9 | 4.1<br>±0.3 | 98<br>±21 | 0.88<br>±0.91 | 9.4<br>±4.0 | 4.1±<br>3.1     | 342<br>±209   |

---

## A case of central adrenal insufficiency diagnosed with recurrent hypertensive urgency

Ayumi WADA, Makiko KOMATSU, Ayumi TAGUCHI, Hiroki INOUE, Yu IWASAKI,  
Naotsugu MURAKAMI, Takeshi KONDO, Yoshiko KANEZAKI, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 70-year-old woman. Six months previously, she had undergone percutaneous coronary intervention (PCI) twice for acute coronary syndrome. She had been admitted to the hospital three times in two months for hypertensive urgency with nausea and vomiting. Hormonal examination for secondary hypertension showed that her plasma ACTH and cortisol levels were 6.2 pg/mL and 7.6 µg/dL, respectively, and she was referred to our department on suspicion of central adrenal insufficiency. Her body mass index (BMI) was 26.2 kg/m<sup>2</sup>, and there were no abnormal findings in the chest and abdomen. Laboratory tests showed slight hyperkalemia and impaired glucose tolerance (HbA1c 6.5%). No abnormal finding was noted on brain MRI. In a hypothalamic hormone-loading test, basal plasma ACTH and cortisol levels were low and ACTH showed an overresponse but with reduced cortisol secretion. On the basis of these findings, the patient was diagnosed with hypothalamic ACTH insufficiency. Her subjective symptoms disappeared with hydrocortisone replacement and her blood pressure became stable. This is an atypical case associated with IGT, obesity, and repeated hypertensive urgency. However, a detailed interview showed that she had experienced general fatigue and appetite loss for several months, which suggested the possibility of adrenal insufficiency. We should consider that adrenal insufficiency sometimes presents with atypical clinical features that do not match with the general characteristics of this disease.

Key words: central adrenal insufficiency, impaired ACTH secretion, hypertensive urgency

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 24:46–51, 2019

---