

清水 一磨<sup>1)</sup> 近藤 剛史<sup>2)</sup> 和田あゆみ<sup>2)</sup> 小松真貴子<sup>2)</sup>  
井上 広基<sup>2)</sup> 岩崎 優<sup>2)</sup> 村上 尚嗣<sup>2)</sup> 金崎 淑子<sup>2)</sup> 新谷 保実<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

## 要 旨

症例1は70歳代，女性．3週間前より発熱，倦怠感，食欲不振が出現し，当科を受診．一般血液検査で明らかな異常を認めなかったが，満月様顔貌あり．追加問診で，膝関節症のため2年以上ベタメタゾン0.5mg/日を服用し，最近，中止になっていたことが判明した．症例2は70歳代，男性．3日前より食欲不振，下肢脱力が出現し，その後，意識レベル低下のため当院に救急搬送された．発熱があり，当初は熱源不明の感染症として治療するも改善せず．入院1ヶ月後に家族とかがかりつけ医への確認により，気管支喘息のため30年以上ベタメタゾン0.5mg/日を服用し，3ヶ月前に中止していたことが判明した．2例とも内分泌精査により，ベタメタゾン中止に伴う続発性副腎不全と診断し，ヒドロコルチゾン開始後，速やかに症状は改善した．副腎不全では，倦怠感，食欲不振，嘔気など非特異的な症状を訴えることが多く，特に高齢者では診断に難渋することが稀でない．詳細な問診や病歴の確認が診断の契機として不可欠である．

キーワード：副腎不全，ベタメタゾン，続発性副腎不全

## はじめに

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ある．多くは慢性副腎不全患者で，手術や感染症などの，シックデイ時に発症する<sup>1)</sup>．一方，慢性的な副腎不全では，一般に想起されるショックはもちろん，好酸球増多や低ナトリウム血症，高カリウム血症，低血糖などが必ずしも出現するとは限らず，自覚症状や身体所見での特異性に乏しいため，診断に難渋することが稀でない．今回，我々は，非特異的な症状で入院後，しばらくしてから過去のステロイド投与歴が判明し，薬剤性副腎不全として対処することになった2例を経験した．

## 症 例 1

**患 者**：70歳代，女性

**主 訴**：全身倦怠感，食欲不振

**既往歴**：高血圧症，認知症，変形性膝関節症

**家族歴**：特記事項なし

**嗜好歴**：喫煙，飲酒なし

**服 薬**：ドネペジル5mg，アムロジピン5mg，アトルバスタチン2.5mg，ラベプラゾール10mg/日

**現病歴**：3週間前，発熱のため当院ERを受診．齲歯が多数みられ，菌性感染症として治療された．しかし，その後も37℃前後の微熱，全身倦怠感，食欲不振が持続するため，当科外来を受診した．

**身体所見**：意識清明，身長143cm，体重56.3kg，BMI 27.5kg/m<sup>2</sup>，血圧133/65mmHg，脈拍95/分・整，体温36.7℃，満月様顔貌あり，胸部：心音 純，呼吸音は正常，腹部：平坦・軟で圧痛なし，皮膚線状なし，四肢：軽度浮腫あり．

**検査所見**：初診時の検査では，尿蛋白陽性，軽度の血小板数増多や軽度のLDH・CRPの上昇，低ナトリウム血症を認めたが（表1），疾患特異的な所見は明らかでなかった．問診を追加したところ，近医整形外科で変形性膝関節症のため2年以上にわたりベ

タメタゾン 0.5mg/日を服用しており，3週間前に近医内科で服用しない方が良いと言われ，中止していたことが判明した．内分泌検査では血清Cortisol値が低値にも関わらず，ACTHは基準範囲内で，迅速ACTH負荷試験の結果も含め，長期間のベタメタゾ

ン内服後の中止に伴う副腎不全と診断した．

**臨床経過：**臨床経過を図1に示す．ヒドロコルチゾン20mg/日を開始し，速やかに倦怠感や食欲低下は改善した．また血清NaやCRPも正常化した．

表1 検査所見（症例1）

Urinalysis		Blood chemistry		Hormonal examination	
pH	7.0	T-bil	0.6 mg/dl	TSH	1.34 $\mu$ U/ml
S.G.	1.017	AST	21 U/L	free T4	1.54 ng/dl
Glucose	(-)	ALT	10 U/L	ACTH	16.6 pg/ml
Protein	(1+)	ALP	183 U/L	Cortisol	0.5 $\mu$ g/dl
Occult blood	(-)	$\gamma$ -GTP	14 U/L	DHEA-S	<20 $\mu$ g/dl
		LDH	256 U/L		
Peripheral blood				Rapid ACTH test	
Hb	12.3 g/dl	CK	50 U/L	Time (min)	Cortisol
WBC	6,900 / $\mu$ l	Alb	3.1 g/dl	0	1.4 $\mu$ g/dl
neu	52.9 %	BUN	9 mg/dl	30	3.8 $\mu$ g/dl
eos	2.2 %	Cr	0.64 mg/dl	60	4.3 $\mu$ g/dl
lym	37.5 %	Na	136 mEq/l		
Plt	$42.9 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	3.6 mEq/l		
		Cl	103 mEq/l		
		PG	89 mg/dl		
		CRP	0.68 mg/dl		

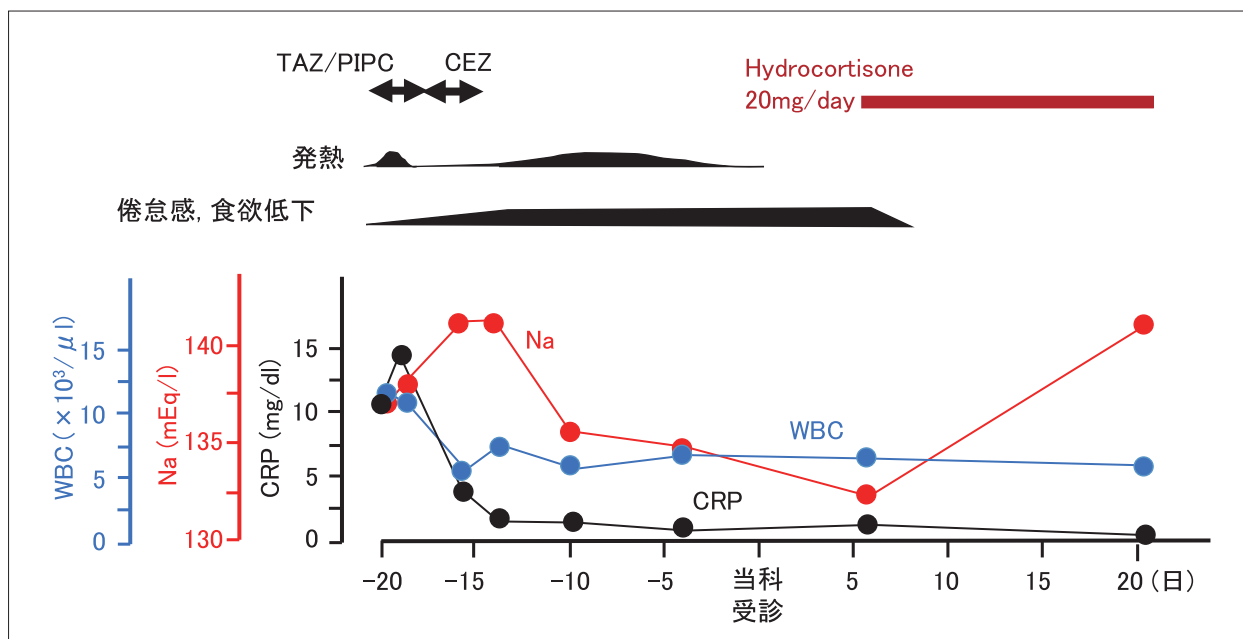


図1 臨床経過（症例1）

## 症 例 2

**患 者**：70歳代，男性

**主 訴**：意識レベル低下，食欲不振

**既往歴**：22歳 気管支喘息，69歳 心筋梗塞，71歳 糖尿病，75歳 S状結腸癌，77歳 大腿骨頸部骨折・脳梗塞

**家族歴**：父 糖尿病

**嗜好歴**：喫煙，飲酒なし

**服 薬**：メトホルミン1,000mg，シタグリプチン50mg，アムロジピン2.5mg，バイアスピリン100mg，エドキサバン30mg，トラセミド4mg，ニコランジル15mg，テオフィリン300mg，シロドシン8mg，ランソプラゾール15mg/日，ICS/LABA

**現病歴**：3日前より会話が緩慢で立ち上がれなくなり，当院ERを受診した。

**身体所見**：JCS 2，身長156cm，体重55kg，BMI 22.6kg/m<sup>2</sup>，血圧 120/74mmHG，脈拍118/分・整，体温36.2℃，胸部：心音 純，軽度のwheezeを聴取，腹部：平坦・軟，圧痛なし，皮膚線状なし，四肢：軽度浮腫あり。

**検査所見**：入院時の一般検査では，尿蛋白（1+），末梢白血球数・好酸球の増多，血清ALPの軽度上昇，低アルブミン血症，CRP高値を認めた（表2）。頭部MRIや胸腹骨盤部CTでは，症状に関連す

る異常所見は認められなかった。

**臨床経過**：臨床経過を図2に示す。入院時，軽度のwheezeを聴取したが，疾患特異的な所見を認めず，気管支炎の診断で安静・補液・LVFX投与で経過観察し，意識レベルは速やかに改善した。第4病日，再度意識レベル低下とともに38℃の発熱が出現した。抗菌薬をTAZ/PIPCに変更し，また，胸部でのwheeze増悪と酸素需要増加からmethylprednisolone 125mg/日を開始した。解熱とともに意識レベルは改善し，倦怠感・食欲も改善したためステロイドは漸減中止した。しかし，数日後より倦怠感・等の症状が再燃した。

改善・悪化を繰り返す経過から，再度，家族への問診を行ったところ，持病の気管支喘息の治療に難渋していたとのことであった。かかりつけ医に確認したところ，ベタメタゾン0.5mg/日を30年以上内服しており，3ヶ月前に大腿骨頸部骨折のため他院での療養中に中止になったことが判明した。内分泌検査を追加し，血漿ACTH・Cortisolの低値と迅速ACTH負荷試験の結果より（表2），長期間のベタメタゾン内服後中止に伴う副腎不全と確定診断した。直ちにヒドロコルチゾン20mg/日を開始したところ，自覚症状は速やかに消失し，血液検査でも好酸球数・CRPの低下が得られた（図2）。

表2 検査所見（症例2）

Urinalysis		Blood chemistry		Hormonal examination	
pH	6.5	T-bil	0.5 mg/dl	TSH	1.95 μU/ml
S.G.	1.022	AST	14 U/L	free T4	1.43 ng/dl
Glucose	(-)	ALT	8 U/L	ACTH	1.8 pg/ml
Protein	(1+)	ALP	368 U/L	Cortisol	0.9 μg/dl
Occult blood	(-)	γ-GTP	11 U/L	DHEA-S	65 μg/dl
		LDH	188 U/L		
		CK	44 U/L	<i>Rapid ACTH test</i>	
<i>Peripheral blood</i>		Alb	3.5 g/dl	Time (min)	Cortisol
Hb	15.5 g/dl	BUN	9 mg/dl	0	2.1 μg/dl
WBC	10,100 /μl	Cr	0.55 mg/dl	30	4.5 μg/dl
neu	59.0 %	Na	141 mEq/l	60	6.1 μg/dl
eos	14.3 %	K	3.6 mEq/l		
lym	16.3 %	Cl	101 mEq/l		
Plt	38.2×10 <sup>4</sup> /μl	PG	133 mg/dl		
		CRP	6.55 mg/dl		

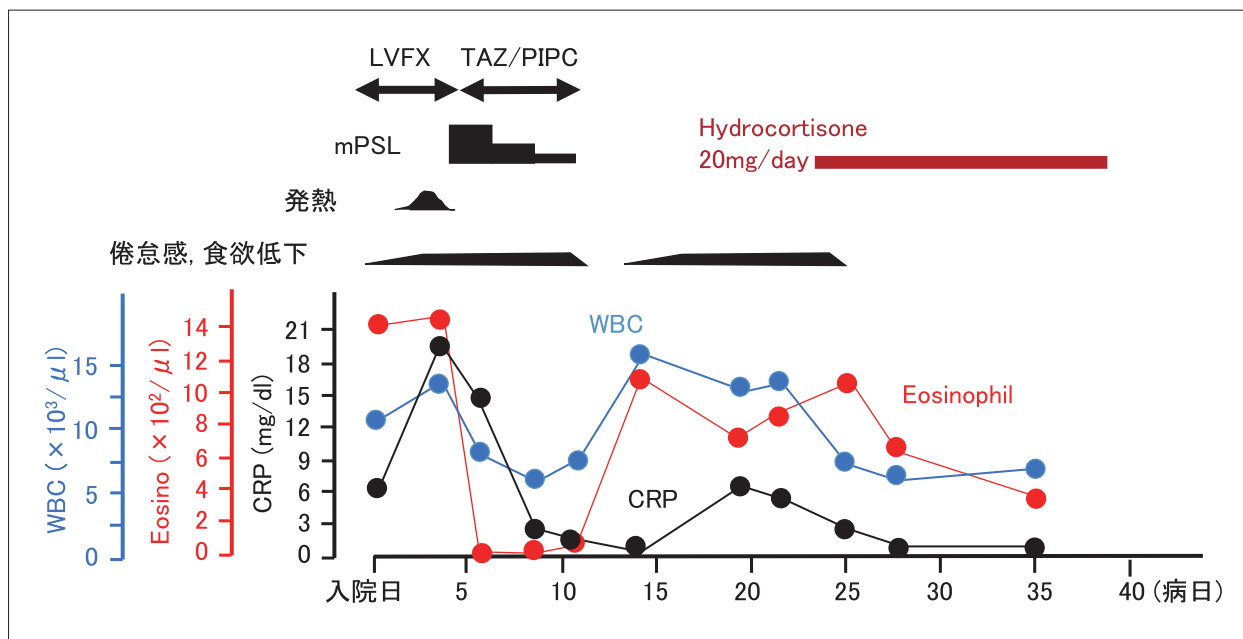


図2 臨床経過 (症例2)

## 考 察

非特異的な症状で入院した後、しばらくしてから過去のステロイド投与歴が判明し、薬剤性副腎不全と診断した2例を報告した。両例とも発熱、倦怠感、食欲不振などの自覚症状があり、全身状態が重篤に見える割には、血液検査所見や画像検査で目立った異常は認められず、症状出現から診断までに約1ヶ月を要した。家族やかかりつけ医への情報収集や薬手帳を過去に遡って確認することで確定診断に到達した。

糖質コルチコイドはその抗炎症効果から日常臨床で幅広く使用されている。ほとんどは生理量を超える薬理量としての投与であり、ACTH-Cortisol系の抑制のため、ステロイド薬の急な中断により副腎不全が惹起される可能性がある<sup>2)</sup>。報告2例では、ベタメタゾン0.5mg/日と少量で、ステロイド力価としてはプレドニゾン換算で3~4mg/日となるが、長期間にわたり継続投与されていた。ステロイド治療中の患者の副腎皮質機能については、投与方法や用量、期間に関わらず、機能抑制されている例がある

ため<sup>3)</sup>、ステロイド漸減中には、倦怠感や食欲不振などの症状が出現しないか慎重に経過観察する必要がある。Woodsらは、吸入ステロイド薬使用者でも20.5%に潜在的な副腎不全が見られることを報告しており<sup>4)</sup>、血清コルチゾールが $12\mu\text{g/dl}$ 以下の例では内分泌負荷試験を行うことを推奨している。

副腎不全は稀な疾患ではなく、食欲や体重変化、服薬歴など詳細な問診を行い、少しでも本疾患を疑わせる所見や情報があれば、血漿ACTHおよびCortisol値を測定し、スクリーニングを行う必要がある。

## 結 語

少量であってもステロイド治療の継続や中止は、副腎皮質機能の抑制や急性副腎不全の発症をきたすリスクがあることに留意しておく必要がある。

## 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：内分泌・代謝疾患の救急～初期対応のポイント～ 急性副腎不全（副腎クラーゼ）．日内会誌 2016；105：640-6
- 2) Bornstein SR:Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 2009；360：2328-39
- 3) Broersen LHA, Pereira AM, Jorgensen JOL, et al:Adrenal insufficiency in corticosteroids use:Systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015；100：2171-80
- 4) Woods CP, Argese N, Chapman M, et al: Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. Eur J Endocrinol 2015；173：633-42

---

## Two cases of drug-related adrenal insufficiency after cessation of low-dose betamethasone

Kazuma SHIMIZU<sup>1)</sup>, Takeshi KONDO<sup>2)</sup>, Ayumi WADA<sup>2)</sup>, Makiko KOMATSU<sup>2)</sup>  
Hiroki INOUE<sup>2)</sup>, Yu IWASAKI<sup>2)</sup>, Naotsugu MURAKAMI<sup>2)</sup>  
Yoshiko KANEZAKI<sup>2)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>2)</sup>

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Diabetes and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

Case 1 was a woman in her 70s, who visited our department with complaints of fever, general fatigue, and loss of appetite lasting three weeks. She had a moon face, but a biochemical analysis showed no specific abnormalities. During the consultation, the patient revealed that she suffered from knee osteoarthropathy and had been treating it with betamethasone (0.5mg/day) for over two years until recently discontinuing it. Case 2 was a man in his 70s, with leg fatigue and loss of appetite, who was later transferred to our hospital, via ambulance, for impaired consciousness. He had a fever and was initially treated for an infection of unknown focus, but his condition did not improve. One month after admission, his primary care physician revealed that he had been taking betamethasone (0.5mg/day) for bronchial asthma for over thirty years before discontinuing it three months prior to admission. Both patients were diagnosed with drug-related adrenal insufficiency associated with the cessation of betamethasone. Their symptoms resolved promptly upon supplementation with hydrocortisone. As adrenal insufficiency frequently presents as nonspecific symptoms, such as fatigue, appetite loss, and nausea, it is often difficult for clinicians to diagnosis it, especially in elderly patients. Our cases demonstrate that in such situations, a comprehensive patient consultation and confirmation of medical history are key to an accurate diagnosis.

Key words : adrenal insufficiency, betamethasone, secondary adrenal insufficiency

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 26 : 146-151, 2021

---