

新診斷腎上腺機能不全病人之評估與處置

陳信豪¹ 詹欣隆² 陳薇光³ 鄒孟婷⁴

病例

一位20歲的男性因為過去3個月來持續惡化的全身無力及姿態性低血壓被轉介住院治療；回顧過去病人並沒有特殊病史，體重稍輕（身體質量指數BMI:19.1 kg/m²），在兩個月前病人曾因發燒、倦怠無力、頭暈至診所看診，當時被懷疑是病毒感染，在給予藥物及點滴治療後，病人情況有暫時性的好轉，此外病人在過去3個月沒有刻意節食的情況下體重下降8公斤。在身體檢查方面，視診可發現病人有嚴重脫水現象，且皮膚有散在性的色素沉澱（已存在3年），在手掌皺褶及指關節處發現色素沉著過度（hyperpigmentation），此外在口腔粘膜也發現斑塊狀色素沉著過度（patchy hyperpigmentation），躺臥時的血壓：70/40 mmHg，心跳：130 / minute，且病人因為頭暈而無法坐起；實驗室檢查方面，血液呈現正球性貧血

（normocytic anemia）（Hb:11.0 g/dL），生化檢查；低鈉（127 mmol/L, normal: 135–149），高鉀（5.4 mmol/L, normal: 3.5–5.0）及輕微上升的肌酸酐（160 μmol/L, normal:50–101）；腎上腺功能檢查：基礎腎上腺皮質醇（baseline cortisol）< 20 nmol/L，在注射 cosyntropin，一種人工合成的促腎上腺皮質激素（ACTH）製劑250微克30分鐘後上升至31 nmol/L，基礎血漿促腎上腺皮質激素（baseline plasma ACTH）> 1250 pg/mL（normal: 9–56）甲狀腺功能檢查：TSH < 0.01 mU/L（normal: 0.4–4.1），free T4：79.9 pmol/L（normal: 10.0–24.6）。由於過低之腎上腺皮質醇（cortisol）濃度及無法在 cosyntropin 注射後達到腎上腺皮質醇（cortisol）> 500 nmol/L之標準，加上過高之ACTH，因此診斷為原發性腎上腺機能不全（Addison's disease）。

疾病簡介及臨床處置要點

腎上腺機能不全之盛行率約萬分之五，其中3/5為次發性原因，1/5為原發性原因（自體免疫性腎上腺炎

1 馬偕紀念醫院家庭醫學科住院醫師

2 馬偕紀念醫院淡水院區健檢中心主任

3 馬偕紀念醫院家庭醫學科主治醫師

4 馬偕紀念醫院家庭醫學科主任

關鍵詞：adrenal insufficiency, adrenal crisis, cortisol



(autoimmune adrenalitis) 占最多)，1/5 為先天性腎上腺增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH)，臨床上若遇到危及生命的腎上腺危象 (adrenal crisis) 時，立即的診斷與處置是必要的，如果生命跡象穩定，測量cortisol和ACTH濃度應該足以診斷腎上腺功能不全，例如cortisol < 100 nmol/L且ACTH上升；若是診斷上不確定，可以加做cosyntropin刺激試驗，但是診斷絕對不能延遲處置，臨床上若懷疑腎上腺功能不全即應該馬上使用hydrocortisone (先100 mg，然後接下來的24小時給予150mg) 直到完全排除此診斷，輸液的給予也是必需的，鹽皮質素 (mineralocorticoid) 和男性荷爾蒙 (androgen) 的補充在急性期是不需要的 (參閱表一)。

臨床醫師應該考慮到的鑑別診斷及臨床表現

排除掉一些先天基因的缺失，最常造成完全腎上腺機能不全 (complete adrenal insufficiency) 的原因有腦下垂體腫瘤、出血、感染和自體免疫疾病；在感

染方面，有腦膜炎球菌性敗血症 (meningococcal sepsis) 造成雙側腎上腺出血 (Waterhouse-Friderichsen syndrome)，結核菌造成的腎上腺炎 (tuberculous adrenalitis)，HIV相關的巨細胞病毒腎上腺炎 (CMV adrenalitis)。另外在已開發國家中造成原發性腎上腺機能不全最常見的原因是自體免疫疾病，通常病人會同時擁有其他內分泌器官的疾病，其中自體免疫性甲狀腺疾病是最常見的，其他較少見的有白斑、原發性性腺衰竭 (primary gonadal failure)、萎縮性胃炎和第一型糖尿病，但在台灣，由於結核病盛行率較高，結核菌腎上腺炎需優先考慮。

另外一些常見的臨床表現也常常是臨床醫師會忽略到的，例如：(1)正常體液體積低血鈉症 (normovolemic hyponatremia) 的病人，高達20%有次發性的腎上腺機能不全，只要給予hydrocortisone補充即可快速校正血鈉值；(2)因腦部受傷造成的腦下垂體功能低下 (hypopituitarism)，高達30%頭部外傷的病人可在數月或數年後出現腎上腺

表一 急性腎上腺機能不全之處理

糖皮質素 (glucocorticoid) 補充	給予靜脈輸液 (saline infusion)，一開始速率為1 升/小時，給予靜脈 hydrocortisone 100mg，然後150-200mg 持續補充 (或25-50 mg QID)
鹽皮質素補充	只有原發性腎上腺機能不全需要給予，但若24小時內hydrocortisone給予大於50mg則不需要
男性荷爾蒙補充	不需要

資料來源：參考資料1



機能不全的相關症狀；(3)重大疾病，也常出現相對腎上腺機能不全（relative adrenal insufficiency）稱作critical illness-related corticosteroid insufficiency，特別是有敗血症時，但目前機轉未明。目前一個大型的隨機控制實驗（randomized control trial）指出，雖然hydrocortisone可以改善敗血性休克但是卻不能提高存活率；(4)其他，像是急性肺損傷（acute lung injury）、急性呼吸窘迫症（acute respiratory distress syndrome, ARDS）、急慢性肝病病人，都可能會有腎上腺機能不全的表現，值得臨床醫師特別注意。

診斷評估

Cosyntropin test為目前主要評估的檢查，但要正式確診仍需加上血漿ACTH濃度，如此才可區分是原發性或者是次發性腎上腺機能不全，另外糖皮質素缺乏在血液學可能表現正球性貧血、淋巴球增多（lymphocytosis）還有嗜伊紅性白血球增加（eosinophilia），在生化方面可能表現低血糖、低鈉、高鉀和輕微升高的肌酸酐（因為體液缺失），所以基本的血液及生化檢查也是必須的；鹽皮質素缺乏只發生在原發性的腎上腺機能不全，因為腎素-血管緊縮素-醛固酮系統（renin-angiotension-aldosterone system, RAAS）在次發性腎上腺機能不全的病人通常是正常功能的；而男性荷爾蒙的缺乏在原發性

及次發性的腎上腺機能不全都有，但是dehydroepiandrosterone（DHEA，為androgen的前驅物）的低下在小於40歲的人才具有診斷的意義，因為腎上腺DHEA的分泌會隨著年紀上升而逐漸減少。

回到我們的病例，我們可以藉由高ACTH濃度和鹽皮質素缺乏的症狀（低血壓、體液缺失、鈉低鉀高）來判斷病人為原發性腎上腺機能不全，接下來可以評估甲狀腺功能及腎上腺自體抗體（adrenal autoantibody），看是否為自體免疫性腎上腺炎或甚至合併其他內分泌功能的異常，若非自體免疫相關，應該做影像學檢查（電腦斷層為首選）進一步尋找其他原因，如結核（在台灣需優先考慮）、腫瘤或其他浸潤性疾病；若為次發性原因，應做下視丘-腦下垂體的影像學檢查（主要是磁共振造影）及腦下垂體功能檢查（如TSH, prolactin, LH, IGF-1等），看是否有腦下垂體腫瘤或其他病變，若都無異常發現，則詢問是否曾有頭部外傷或長期服用類固醇，相關診斷流程請參閱圖一。

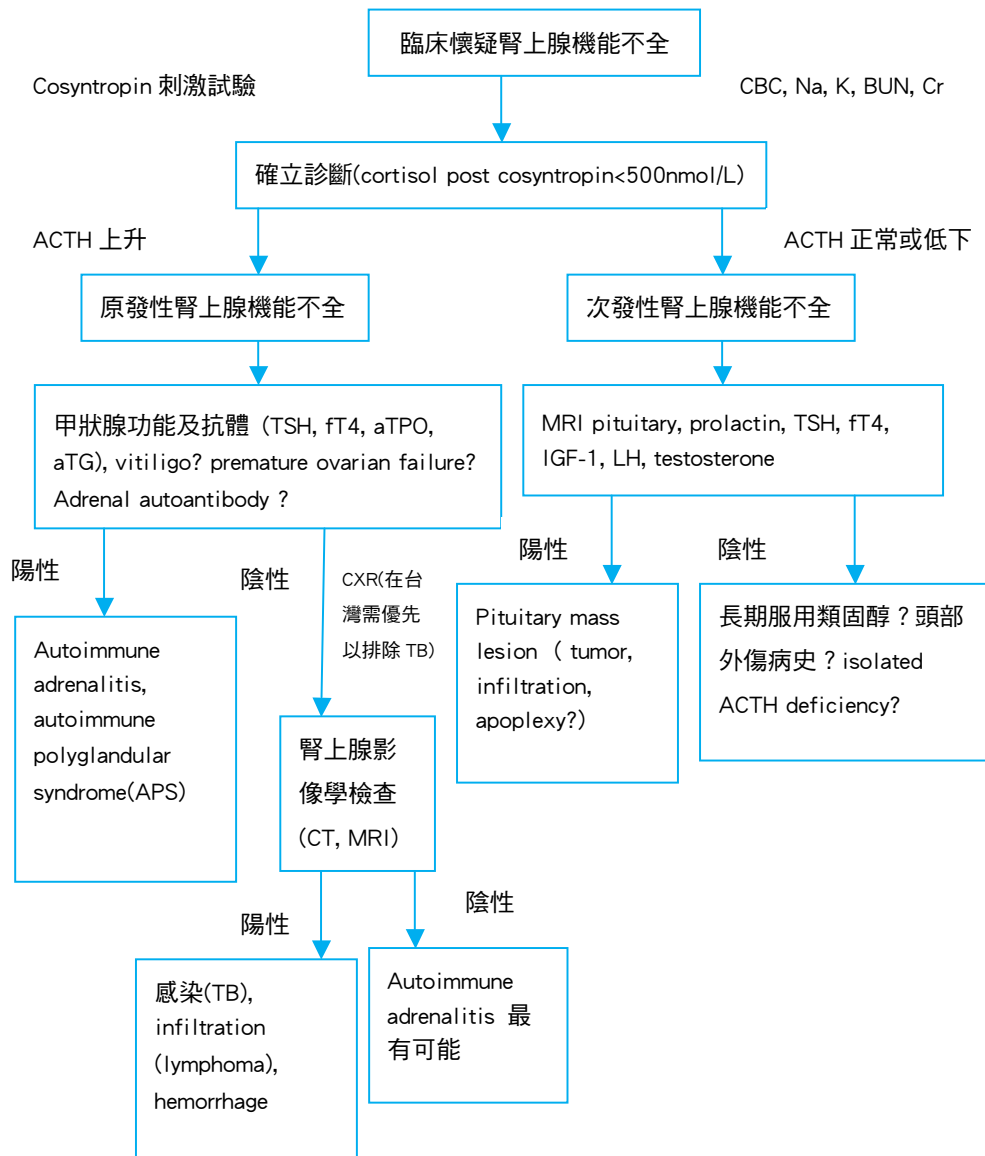
治療

糖皮質素的補充

正常情況下我們每天製造腎上腺皮質醇的量為5-10 mg/m²，約等於每天口服15-25 mg hydrocortisone（也就是腎上腺皮質醇），口服之後腎上腺皮質醇的濃度會迅速上升到超過一般正常生理值



圖一 新診斷腎上腺機能不全病人之診斷處理流程



資料來源：參考資料1

(supraphysiological range)，然後5到7小時之後迅速下降至小於100 nmol/L，目前常用的類固醇製劑分為短效、中效及長效，其各個種類、半衰期及換算比率

(conversion factor) 詳列表二，供臨床醫師使用時參考。

也由於腎上腺皮質醇濃度迅速下降之故，一般我們會建議分成2-3次劑



表二 常用類固醇製劑之半衰期及換算比率

品項	劑量比率 (mg)	conversion factor	Equivalent dose	Half-life(hour) (Biologic)	備註
Short-Acting (短效)					
cortisone	500	0.8	25	8-12	
hydrocortisone	400	1	20	8-12	
Intermediate-Acting (中效)					
methylprednisolone	80	5	4	18-36	
prednisolone	100	4	5	18-36	基準
prednisone	100	4	5	18-36	
triamcinolone	80	5	4	18-36	
Long-Acting (長效)					
betamethasone	14.3	28	0.6-0.75	36-54	
dexamethasone	13.3	30	0.75	36-54	

資料來源：參考資料5

(劑量是以prednisolone為參考基準，設定為100mg，其他品項的劑量則是轉換後的數值)

量，例如15 mg 在早上起床後服用，6小時後服用另外5mg，可以讓病人試試看不同時間方式的服用以找到最適合病人服用的方法，目前沒有證據顯示一天服用3次比2次好，記得一定要詢問目前正在同時服用的藥物，因為糖皮質素的代謝是經由CYP3A4，若同時服用會誘導CYP3A4的藥物，會需要調高hydrocortisone兩至三倍的劑量才夠，另外由於甲狀腺素會加速hydrocortisone的代謝，所以在腦下垂體功能低下 (hypopituitarism) 的病人記得一定要先補充糖皮質素，然後再補充甲狀腺

素，以免誘發腎上腺危象。

正常人體腎上腺皮質醇的分泌從凌晨2點到4點慢慢開始上升，在起床後一小時內達到高峰，之後慢慢降低，到午夜時會降到最低點，所以目前的口服製劑很難符合一般正常生理機制，而目前常用的25mg cortisone acetate效價約等於15mg hydrocortisone，但在體內的藥物濃度不若hydrocortisone來的穩定，另外在有些地區若缺乏短效的製劑可能會用中效的prednisolone或長效的dexamethasone，但是由於其半衰期較長之故，晚上持續較高



的腎上腺皮質醇濃度會對胰島素敏感度（insulin sensitivity）和骨質密度有不良影響，因此較不建議使用。

至於在服用類固醇製劑後的生理監測方面，目前仍缺乏可靠的生物標記（biomarker）來監測糖皮質素活性，主要仰賴臨床評估，仔細觀察是否有補充過度或不足的臨床表徵，補充不足會有無力、噁心，體重下降的情況，而長期補充過度會影響血壓、血糖及骨質缺乏的表現；目前研究顯示只有在每天補充大於30 mg hydrocortisone或者7.5 mg prednisone下才會增加骨質疏鬆的機率，一般生理劑量（20-25 mg hydrocortisone）並不會影響骨質密度，所以常規的骨質密度測量在此種病人是不需要的。

鹽皮質素的補充

只有在原發性腎上腺機能不全的病人需要補充，一般使用fludrocortisone 0.1 mg開始（理想劑量為0.05-0.25mg），而在原發性腎上腺機能不全的病人補充類固醇時要注意，若使用cortisone本身除了有糖皮質素作用外也具有鹽皮質素（mineralocorticoid activity）的部分作用，但是prednisolone其鹽皮質素活性較低（而dexamethasone甚至沒有），更需特別注意其鹽皮質素補充，另外在溫度較高的地方，由於更容易經由流汗而造成鹽份流失，因此劑量需增加，相反的若飲食中含鹽類較高的話，則可能需要降低劑量；臨床上我們可以藉由是否有姿勢性低

血壓、血中鈉鉀濃度、血漿腎素濃度（plasma rennin activity）來監測。

DHEA的補充

最近DHEA在腎上腺機能不全的角色開始受到重視，特別是在女性，除了為男性荷爾蒙的前驅物，DHEA尚具有neurosteroidal的特性（包括抗憂鬱及免疫調節的作用），過去許多研究指出，DHEA具有改善主觀的身體健康、情緒還有增加活力等優點，特別是在女性。也有研究證實對骨質密度及truncal lean mass有幫助；但目前因為尚缺乏藥物品質控管良好的製劑，因此只保留在已經補充糖皮質素的情況下，身體情況仍然不佳，特別是女性有明顯缺乏男性荷爾蒙症狀者，如皮膚乾癢、性慾減低等才考慮補充，劑量為25-50mg早上服用一次，另外也有經皮吸收的睪固酮（transdermal testosterone）可當替代使用。有關慢性腎上腺機能不全之治療及追蹤整理於表三。

疾病預後及病例回顧

根據目前研究報告顯示，即使採用目前的標準治療，仍然無法完全回復病人的生活品質（用prednisolone或hydrocortisone補充也沒有明顯差別），主要的症狀仍是疲倦、無力、心情低落、焦慮及對日常生活處理仍心有餘而力不足；以疾病來相比，其生活品質跟心衰竭及慢性洗腎病人是差不多的，這種主



表三 慢性腎上腺機能不全之治療

糖皮質素補充	<p>從一天20-25mg hydrocortisone開始</p> <p>分2-3次劑量，若分2次則早上給予2/3劑量，分3次則早上給1/2劑量</p> <p>監測：體重及身體質量指數，注意是否有補充不足的症狀（無力、噁心，體重下降），是否有過度補充（體重上升、中央型肥胖，骨質缺少、血壓及血糖異常）</p> <p>詢問醫師並記下若遇到重大壓力或生病時如何自我調整劑量</p>
鹽皮質素補充	<p>一天100 μg開始（50-250 μg），早晨起床後立及服用</p> <p>監測：是否有直立性低血壓（表示劑量不足），周邊水腫（表示劑量過多），血中鈉鉀濃度，血漿腎素濃度（plasma renin activity）（至少2-3年一次）</p>
男性荷爾蒙補充	<p>已經補充糖皮質素的情況下仍然身體情況不佳，特別是在女性有明顯缺乏男性荷爾蒙的症狀，如皮膚乾癢，性慾減低等才考慮</p> <p>25-50mg DHEA早晨服用一次，另外也可考慮經皮吸收的睪固酮（300 μg/d，即1週2片）</p> <p>監測：血中DHEA及androstenedione濃度（服用DHEA 12-24小時後再抽）</p>

資料來源：參考資料1

觀健康之低落在年輕人更是特別明顯；另外近期大型的cohort studies 也指出無論是原發性還是次發性的原因，在排除掉其他共病（comorbidities）後，其整體的死亡率仍是上升的，死因以心血管、腦血管及呼吸道的感染為主要，因此在將來我們有必要重新探討目前的治療是否與死亡率的上升及原因有關係。

回到我們一開始的病例，此原發性腎上腺機能不全的病人最有可能是因為甲狀腺機能亢進(Graves' disease)所導致的腎上腺危象，病人在經過輸液及hydrocortisone的補充後症狀迅速改善，甲狀腺功能在carbimazole的治療下也漸漸恢復，病人出院後繼續服用30 mg hydrocortisone 和 0.1 mg fludrocortisone，四週後hydrocortisone減至 25 mg，兩年後在持續 20 mg hydrocortisone和0.150 mg fludrocortisone的補充下健康情形良好，身體質量指數也

上升至 21 kg/m²。

結語

腎上腺機能不全常常一開始即以腎上腺危象的方式表現，因此一開始的治療非常重要，包括大量的輸液及高劑量的hydrocortisone；原發性腎上腺機能不全的原因以自體免疫性腎上腺炎為最多，而次發性的腎上腺機能不全以下視丘-腦下垂體腫瘤為最多，但一定記得詢問病人是否長期服用類固醇；至於其他臨床醫師須注意到的危險族群，如已經有其他內分泌的自體免疫疾病、慢性發炎或感染疾病(TB在台灣需優先考慮)、頭部外傷、凝血功能問題或腫瘤病史，若加上病人表現為非特異性的症狀，如疲倦噁心、腹痛、不明原因發燒及低血壓，都一定要把腎上腺機能不全納入鑑別診斷，在急性期治療穩定過後，即可以按照圖一的流程來分辨是



原發性或次發性，並進一步找出致病原因；在慢性腎上腺機能不全治療方面，糖皮質素的補充是絕對必須的，在原發性腎上腺機能不全尚需補充鹽皮質素，其劑量及相關注意事項可參考表三之整理。未來我們仍須致力於現階段治療準則的改善，包括DHEA補充的必要性及hydrocortisone製劑的新藥研發，希望能進一步提升腎上腺機能不全病人之生活品質甚至改善死亡率。

參考資料

1. Arlt W: The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1059-67.
2. Bornstein SR: Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360:2328-39.
3. Neary N, Nieman L: Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 217-23.
4. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al: Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 39-45.
5. EPOCRATES MEDTOOLS網站 <http://www.epocrates.com/products/medtools/corticosteroidconverter.html> Accessed 10 November 2011.
6. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, et al: Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 384-9.
7. Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, et al: Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int* 1999; 10: 435-40.