

# 原發性腎上腺機能不全 - 病例報告及台灣本土文獻之回顧

徐維信<sup>1</sup> 黃靖媛<sup>2</sup> 林景翰<sup>1</sup> 潘逸民<sup>1</sup> 蔡江欽<sup>3</sup>

台南新樓醫院 內科<sup>1</sup> 皮膚科<sup>2</sup> 外科<sup>3</sup>

## 摘要

原發性腎上腺機能不全(primary adrenal insufficiency, PAI)是一少見之疾病，在西方國家其盛行率(overall prevalence)在一百萬人中約有93至140人，其原因以自體免疫性腎上腺炎(autoimmune adrenalitis)為最常見。此種疾病在台灣應較西方國家更為少見。

我們報告一例44歲女性因三個月來皮膚變黑、疲倦、飲食量少、及體重減輕就診。追溯病史並無藥物使用的情況。身體檢查發現全身黑色素沉著，特別是手掌紋路、手指及舌頭。胸部X光片無異常。實驗室數據顯示鈉離子126 mmol/L，皮質醇(cortisol) 0.91 µg/dL，促腎上腺皮質素(ACTH)大於1250 pg/mL。由於影像學檢查顯示右側腎上腺萎縮，左側腎上腺無特殊異常之病灶，因此本案例可能是自體免疫性腎上腺炎所造成之原發性腎上腺機能不全，但無法確定診斷。患者補充糖皮質素(glucocorticoid)兩個月後，鈉離子上升至136 mmol/L，cortisol為1.67 µg/dL，ACTH仍大於1250 pg/mL。回顧台灣過去十幾年來關於成人之原發性腎上腺機能不全之文獻案例還是很少，其中以原發性腎上腺淋巴瘤最常被發表，但可能並非最主要之病因。

**關鍵詞：**腎上腺機能不全(Adrenal insufficiency)  
艾迪森氏病(Addison's disease)  
皮質醇(Cortisol)  
促腎上腺皮質素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)  
腎上腺危象(Adrenal crisis)

## 前言

在台灣，腎上腺機能不全多由於次發性因素所造成，原發性腎上腺機能不全實屬罕見。我們將報告一例原發性腎上腺機能不全的案例，並回顧台灣近十五年來有關於成人之原發性腎上腺機能不全案例之原因。

## 病例報告

一位44歲女性，未婚，平常工作為經商，身體一向健康，並無藥物使用的情況(例如ketoconazole等)，無動靜脈栓塞之病史。家族中並無腦部退化性疾病之疾病史。患者主訴最近三個月皮膚變黑、疲倦、飲食量少、及體重減輕8公斤。接受健康檢查時，醫師建議至

皮膚科追蹤。此外，患者有月經量減少情形，曾至婦產科看診，醫師有開藥但患者尚未服用。患者因皮膚膚色黝黑並有黑色斑點，至本院皮膚科就診，身體檢查發現患者全身黑色素沉著於臉、軀幹及四肢，黑色素於手掌紋路、手指、舌頭及牙齦特別明顯，因懷疑是艾迪森氏病(Addison's disease)，轉診至新陳代謝科門診，當時血壓100/60毫米汞柱(mmHg)，當天晚上十時血清cortisol濃度為0.94 µg/dL(晚上正常值，N:3.1-16.7)，同時血清ACTH濃度則大於1250 pg/mL(N:0-46)。

隔日早上8點，再次檢查血清cortisol為0.91 µg/dL(早上正常值，N:4.3-22.4)，而ACTH仍然大於1250 pg/mL，鈉離子126 mmol/L(N:135-145)，鉀離子4.7 mmol/L(N:3.6-5)，尿素氮(BUN)14 mg/dL(N:8-20)，肌酸酐(creatinine, Cr)0.6 mg/dL(N:0.6-1.3)，鈣離子(Ca)9.5 mg/dL(N:8.4-10.2)，氯離子(Cl)94 mmol/L(N:101-111)，磷離子(P)5.4 mg/dL(N:2.5-4.6)，GOT 37 U/L(N:10-42)，GPT 23 U/L(N:10-40)，白蛋白(albumin)3.9 g/dL(N:3.4-4.8)。血球計數：白血球(WBC)5400/uL(N:4800-10800)，血色素(hemoglobin)12.6 g/dL(N:12-16)，血小板(platelet)263,000/uL(N:150,000-400,000)，白血球分類：中性白血球(neutrophil)27.2%(N:50-75)，淋巴球(lymphocyte)55.2%(N:20-40)，嗜伊紅性白血球(eosinophil)6.2%(N:0-6)，單核球(monocyte)10.9%(N:0-12)。鐵蛋白(ferritin)49.5 ng/mL(N:11-306)。

內分泌激素及抗體測定如下：泌乳素(prolactin)37.8 ng/mL(N:3-20)，黃體促素(luteinizing hormone, LH)10.69 mIU/mL，濾泡促素(follicle-stimulating hormone, FSH)7.15 mIU/mL，生長激素(growth hormone)0.244 ng/mL(N:0.01-3.6)，三碘甲狀腺素(triiodothyronine, T3)1.62 ng/mL(N:0.87-1.78)，甲狀腺素(thyroxine, T4)6.03 µg/dL(N:6.09-12.23)，甲狀腺刺激素(TSH)6.51 µIU/mL(N:0.34-5.6)，微粒體抗體(antimicrosomal antibody, AMiA)<1:100(N:<1:100)，甲狀腺球蛋白抗體(antithyroglobulin antibody, ATA)<1:100(N:<1:100)，甲促素受器抗體(TSH receptor antibody)4.61%(N:0-15)，完整性副甲

狀腺素(intact parathyroid hormone, i-PTH)46.4 pg/mL(N:15-68.3)。醛固酮(aldosterone)100.9 pg/mL(N:70-350)，腎素活性(renin activity)>50 ng/mL/hour(N:1.31-3.95)，硫酸去氫表雄固酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)1.3 µg/dL(N:60.9-337)，17-羥助孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)1.31 ng/mL(N:luteal phase:0.7-3.1)，胃泌素(gastrin)38.8 pg/mL(N:0-108)。助孕酮(progesterone)0.424 ng/mL，動情素(estradiol, E2)52.15 pg/mL，睪固酮(testosterone)11 ng/mL(N:14-76)。麩胺酸脫羧酶抗體(glutamic acid decarboxylase antibody, GAD Ab)<0.1 U/mL(N:<1)，抗磷脂抗體(antiphospholipid antibody)0.74(-)(N:<12)，anticardiolipin antibody 2.1(-)(N:0-15)，抗核抗體(antinuclear antibody, ANA)negative，抗雙鏈去氧核糖核酸抗體(antidouble strand DNA antibody)10x(-)(N:<10(-))，IgG 1264 mg/dL(N:650-1600)，IgA 299 mg/dL(N:70-400)，IgM 120 mg/dL(N:50-300)。

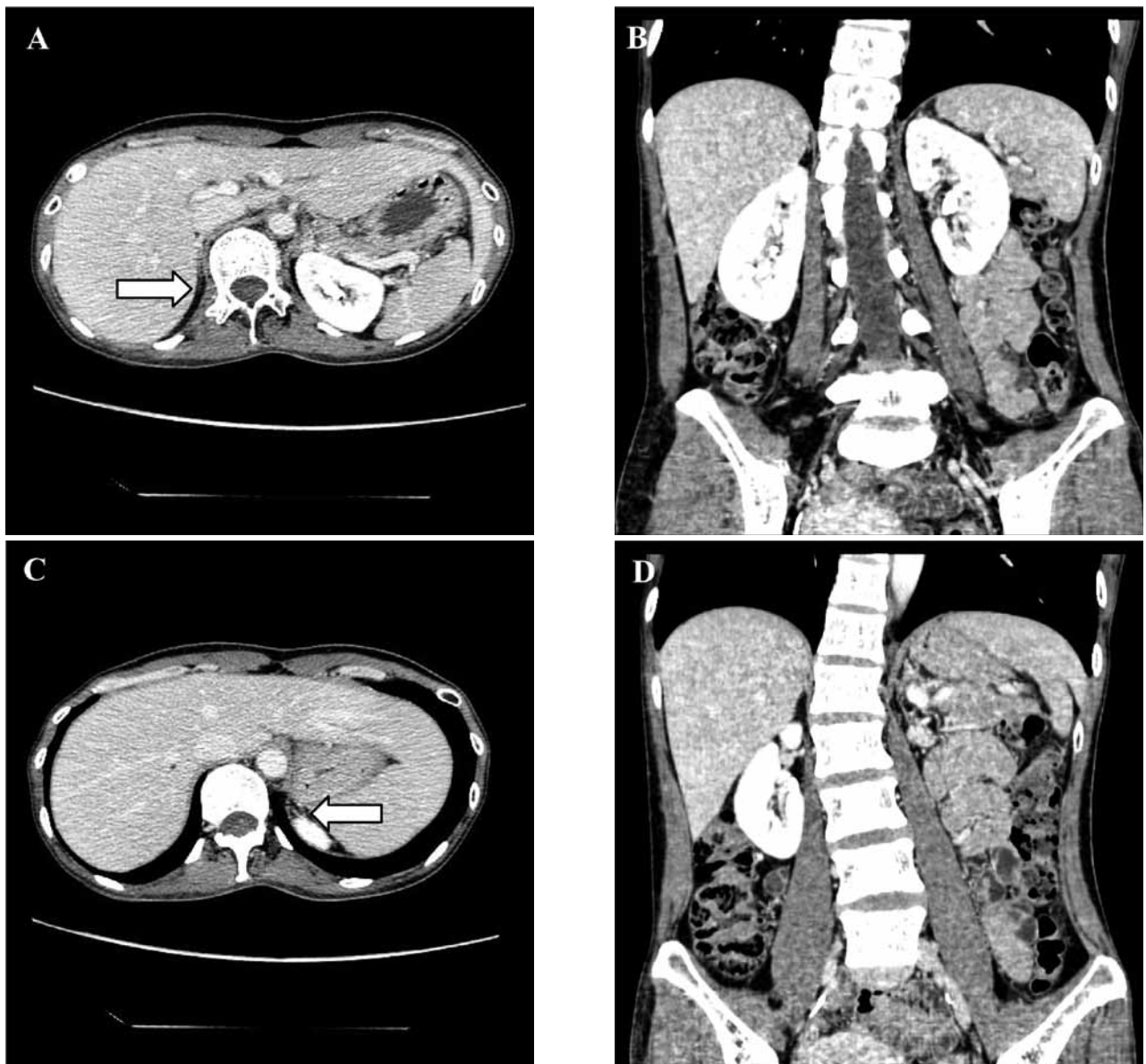
雖建議患者住院檢查，但患者希望先以口服藥物回家治療，因此開立cortisone acetate 25毫克(mg)及制酸劑，並且教導患者一旦發生腎上腺危象(adrenal crisis)之可能時立即返院治療。數日後，患者因下腹部右側疼痛、倦怠不適、及運動性氣喘一天，至門診就診。當時血壓80/60 mmHg，因此在懷疑泌尿道感染及腎上腺危象診斷下，予以住院治療。

住院後身體檢查顯示患者身高160公分，體重43公斤，血壓103/70 mmHg，心跳68/min，呼吸數20/min，體溫37°C，呈現急性病容，全身瀰漫性皮膚色素沉著，口腔粘膜也有色素沉著，身上並無白斑(vitiligo)，右下腹部有壓痛現象，其餘並無特別發現。胸部X光片無異常。實驗室數據：白血球13900/µL，c-reactive protein(CRP)<0.2 mg/L，血清鈉離子下降到121 mmol/L，乳酸值正常，BUN 17 mg/dL，Cr 0.5 mg/dL，鉀離子4.7 mmol/L，尿液常規檢查白血球5-10/hpf，動脈血液氣體分析無缺氧及酸血症。立即給予生理食鹽水及100毫克hydrocortisone，並且以100毫克hydrocortisone加入500西西生理食鹽水中持續24小時滴注。在完成血液及尿液培養後，立

即給予抗生素，患者情況逐漸改善。翌日，血清鈉離子上升至129 mmol/L，體溫亦逐漸由38.7°C下降至37°C。因此改以口服抗生素及cortisone acetate 25毫克一天三次合併制酸劑治療，三天後患者出院。由於本院並未備有ACTH(1-24)試劑(例如cortrosyn®)，因此無法施行ACTH刺激試驗(stimulation test)。由於患者拒絕胰島素低血糖耐受試驗，而臨床表徵及實驗室數據皆指向原發性腎上腺機能不全，故安排腎上腺電腦斷層掃描(圖一)，掃描結果顯

示並沒有明顯腎上腺腫大或鈣化之現象。

根據英國伯明罕大學Wiebke Arlt於2009年發表對於成人新診斷為腎上腺機能不全的評估及診斷流程所示<sup>1</sup>，造成本案例的腎上腺機能不全很有可能是自體免疫性腎上腺炎，但因未能測定21-hydroxylase autoantibody (21-OH Ab)，因此仍無法確診。患者持續以cortisone acetate 25毫克一天一次口服治療，兩個月後，患者感覺體力有進步，且皮膚色素沉著也有改善，其血清鈉離子上升到136 mmol/L，K離子3.9 mmol/L，



圖一：腹部電腦斷層顯示右側腎上腺萎縮，兩側腎上腺處未發現有團塊、腫大或鈣化之現象。(A為右側腎上腺橫切面；B為右側腎上腺冠狀切面；C為左側腎上腺橫切面；D為左側腎上腺冠狀切面)。

配對之血清 cortisol 濃度為 1.67  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，ACTH 濃度則仍大於 1250  $\text{pg}/\text{mL}$ ，醛固酮 89.9  $\text{pg}/\text{mL}$ ，腎素活性則降低至 26.21  $\text{ng}/\text{mL}/\text{hour}$ 。

## 討論

### 一、流行病學與臨床表徵

原發性腎上腺機能不全的臨床症狀於 1855 年由 Thomas Addison 所提出，因此也被稱為艾迪森氏病 (Addison's disease)。這是一種少見之疾病，在已開發國家年發生率 (annual incidence) 為每十萬人中 0.8 人，盛行率 (prevalence) 約為十萬分之四至十一。在西方國家，70% 是由自體免疫性腎上腺炎所造成<sup>2</sup>。而臨床上次發性腎上腺機能不全盛行率較原發性腎上腺機能不全者為多。

腎上腺機能不全最常見的臨床表徵為疲倦、胃口不佳、體重減輕等症狀，其中皮膚黏膜色素沉著是原發性與次發性腎上腺機能不全在臨床表現上最大的不同點。百分之九十患者收縮壓低於 110 毫米汞柱且有低血鈉<sup>2</sup>。

### 二、診斷

#### (一) 傳統的標準動態試驗

臨床表徵出現疑似案例後，要進一步評估患者是否有腎上腺機能不全時，可先測定基礎皮質醇 (basal cortisol) 值，若基礎 cortisol 值大於 14.5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (400  $\text{nmol}/\text{L}$ ) 表示患者有功能完整之視丘腦下垂體腎上腺軸 (intact HPA axis, hypothalamus-pituitary-adrenal axis)<sup>2</sup>。若基礎 cortisol 值小於 100  $\text{nmol}/\text{liter}$  (大約等於 3.6  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )，同時基礎 ACTH 值有相當程度的升高，對於診斷原發性腎上腺機能不全應無疑義<sup>1</sup>。然而並非所有文獻皆採用偏低之基礎 cortisol 值及升高之 ACTH 值以診斷原發性腎上腺機能不全。Harrison 內科學 18<sup>th</sup> 版：腎上腺機能不全的診斷是藉由短效 ACTH (1-24) 刺激試驗 (原著作為 short cosyntropin test) 建立<sup>3</sup>。在 William 內分泌學教科書 (William Textbook of Endocrinology) 12<sup>th</sup> 版也建議所有懷疑有腎上腺機能不全患者應接受 ACTH 刺激試驗<sup>2</sup>。然而若臨床狀況不允許，可在臨床狀況改善後，再施行正式的確認診

斷<sup>1</sup>。正式的確認診斷方法可參考 2003 年 Lancet 醫學期刊上之標準短效 ACTH 試驗 (standard short corticotropin test)，作法如下：先測定基礎血清 cortisol 濃度，之後再由靜脈或肌肉注射方式給予 250  $\mu\text{g}$  的 ACTH (1-24) (原著作為 1-24 ACTH)，再於 30 或 60 分鐘後測定血清 cortisol 濃度<sup>4</sup>，正常人血中最高峰之 cortisol 濃度會上升至 500  $\text{nmol}/\text{L}$  以上 (大約為 18  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )，因此若最高峰之 cortisol 濃度無法上升至 18  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上時，可確定為腎上腺機能不全，但作者強調須參考各醫院及實驗室所使用之參考值<sup>4</sup>。而 William Textbook of Endocrinology 12<sup>th</sup> 版教科書上，則建議同樣使用靜脈或肌肉注射方式給予 250  $\mu\text{g}$  ACTH (1-24) (原著作為 250  $\mu\text{g}$  tetracosactin)，但 30 分鐘後最高峰之血清 cortisol 濃度須上升至 550  $\text{nmol}/\text{L}$  以上 (> 20  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) 才算是正常反應<sup>2</sup>。

台大黃天祥教授於 2000 年設計出一種使用較低劑量、重複及階梯式靜脈注射 ACTH (1-24) (原著作為 synacthen (1-24)) 之刺激試驗。此種方法結合了可以輕易偵測出輕微腎上腺機能不全及模擬手術時所產生的壓力狀況的優點。在其文獻中所有六個原發性腎上腺機能不全的患者，相較於注射 ACTH (1-24) 前，其血清 cortisol 最大增加之幅度均不超過 4  $\mu\text{g}/\text{dL}$ <sup>5</sup>。

台灣目前醫療法規規定施行 ACTH (1-24) 刺激試驗需事先申請，經衛生主管機關核准後才得以使用。若 ACTH (1-24) 試劑不可得，或許可考慮胰島素低血糖耐受試驗 (insulin hypoglycemic tolerance test, ITT)，此方法除了可以評估下視丘腦下垂體腎上腺軸 (HPA axis) 的功能是否為正常外，亦可評估生長激素軸是否為正常。因此在臨床上的作法是：假如 ACTH (1-24) 刺激試驗結果正常，大部分腎上腺機能不全患者不需要再加做胰島素低血糖耐受試驗，除非是在懷疑有腦下垂體病變的患者要測試其內生性生長激素之分泌功能<sup>2</sup>。

#### (二) 實用性高的血漿皮質醇與促腎上腺皮質素配對檢查

學者 Wiebke Arlt 認為胰島素低血糖耐受試驗對患者及施行醫師是一大負擔，建議尋找其他試驗或診斷方法來替代<sup>4</sup>。因此他在 2003 年

Lancet 醫學雜誌上曾建議：同時測定清晨（早上 7 點至 9 點）之血漿 cortisol 以及 ACTH 之基礎濃度值。若 cortisol 之基礎濃度值低於正常參考值 165 nmol/L（大約為 6  $\mu\text{g/dL}$ ），同時 ACTH 之基礎濃度值大於 22 pmol/L（大約為 101 pg/mL），則可以確定診斷為原發性腎上腺機能不全。此外，他也強調大部分原發性腎上腺機能不全患者 ACTH 基礎值會大於 45.0 pmol/L（大約為 207 pg/mL）<sup>4</sup>。

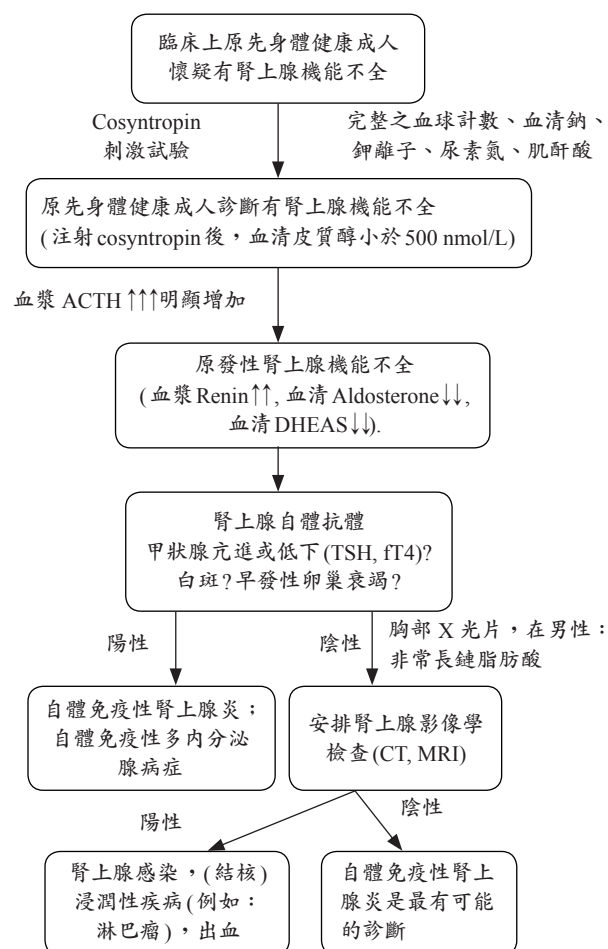
1996 年新英格蘭醫學期刊上，Wolfgang Oelkers 就曾建議使用配對血漿基礎 cortisol 以及 ACTH 檢查以診斷原發性腎上腺機能不全。清晨（早上 8 點至 9 點）之血漿 cortisol 濃度小於或等於 3  $\mu\text{g/dL}$  (83 nmol per liter) 時，意味著腎上腺機能不全，因此不需要再做其他檢查<sup>6</sup>。Oelkers 也引用 Blevins 在 1994 年及他本人在 1992 的研究報告建議：以血漿 cortisol 基礎值低於正常參考值並且合併血漿 ACTH 基礎值大於 100 pg/mL 來診斷原發性腎上腺機能不全<sup>6</sup>。

### 三、病因學之鑑別診斷

在區別出原發性與次發性腎上腺機能不全之後，應設法找出造成原發性腎上腺機能不全的原因。在本世紀初期，百分之八十的原發性腎上腺機能不全是由結核菌所造成。由於抗結核菌藥物的開發，目前結核菌所造成原發性腎上腺機能不全之發生率 (incidence) 已下降至百分之二十<sup>7</sup>。但在未開發或開發中國家，結核菌感染依然是造成原發性腎上腺機能不全的主要原因<sup>7</sup>。

在台灣，過去造成成人原發性腎上腺機能不全的主要原因也是結核菌感染。然而回顧台灣近年來有關於成人原發性腎上腺機能不全之文獻案例，除了 1998 年由林醫師等發表一例因泌尿道結核菌感染造成原發性腎上腺機能不全之案例外，之後並無類似的結核菌感染之文獻報告<sup>7</sup>。結核菌造成原發性腎上腺機能不全時，其早期病變通常是會有腎上腺腫大之情形，在晚期病變應會有鈣化點出現於腎上腺之位置。若在疾病早期及早以抗結核菌藥物治療，通常腫大之腎上腺體積將會變小，甚至恢復功能。

由 Pubmed 使用關鍵字 “primary adrenal insufficiency + Taiwan” 可搜尋到台灣近十五年來有關於原發性腎上腺機能不全之文獻報告二十一篇。造成成人原發性腎上腺機能不全的原因，最常被台灣學者所提出的是原發性腎上腺淋巴瘤<sup>8-12</sup>。腎上腺淋巴瘤可分為原發性及次發性，原發性腎上腺淋巴瘤是指淋巴瘤只局限於腎上腺並沒有在身體其他器官找到病灶；而次發性腎上腺淋巴瘤則表示除腎上腺有淋巴瘤外，亦可於其他器官發現淋巴瘤。腎上腺的淋巴瘤大多屬於次發性，通常是在非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgikin lymphoma) 廣泛擴散時，再影響到腎上腺，機率可能高達 25%，但通常是侵犯單側腎上腺<sup>8</sup>。相反的，原發性腎上腺淋巴瘤通



註：本表翻譯並修改自 J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1059-67. Figure 1

表一：成人疑似有腎上腺機能不全時的診斷流程圖。

常以兩側腎上腺團塊(adrenal mass)來表現，且2/3患者常合併有原發性腎上腺機能不全<sup>8</sup>。

雖說原發性腎上腺淋巴瘤近年來最常被學者們所發表，然而原發性腎上腺淋巴瘤合併有原發性腎上腺機能不全仍屬少見。以台大十年之經驗(1996年至2006年)，在1670位非何杰金氏淋巴瘤患者中，只有六位以腎上腺團塊來表現，其中三位診斷為原發性腎上腺淋巴瘤，另外三位為次發性腎上腺淋巴瘤。三位原發性患者皆為男性，年紀分別為79、60及79歲，都表現出兩側腎上腺團塊及腎上腺機能不全，雖然都經過完善治療，但與次發性腎上腺淋巴瘤相比較之下，原發性腎上腺淋巴瘤患者預後顯然不好，都於診斷後一年內死亡<sup>9</sup>。

原發性腎上腺淋巴瘤造成原發性腎上腺機能不全時，通常在影像學檢查可見兩側腎上腺腫大。然而，2002年台灣醫誌，曾報告一位80歲男性案例，原先右側有一2公分腎上腺結節，因當時患者不願意施行切片，因此無法確定診斷病因。經一年後，對側腎上腺長出一巨大之腎上腺腫瘤。將腫瘤切除後，病理報告確認為淋巴瘤。因此，在鑑別診斷艾迪森氏病時，即使患者一開始只是輕微腎上腺腫大，仍然須要懷疑是否為原發性腎上腺淋巴瘤<sup>10</sup>。

感染症造成原發性腎上腺機能不全，除了過去較為常見的結核菌感染外，愛滋病患者合併伺機性感染也可能導致原發性腎上腺機能不全。台大發表他們在9年間有854位感染到人類免疫不全病毒患者，其中有四位患者因其他伺機性感染源造成原發性腎上腺機能不全<sup>13</sup>。2010年慈濟醫學大學發表一位45歲男性，平常身體健康狀況良好，因頭暈噁心嘔吐倦怠住院，診斷為原發性腎上腺機能不全。電腦斷層發現兩側腎上腺腫大，經電腦斷層導引腎上腺切片及血清抗原檢查診斷為隱球菌(cryptococcus)感染導致腎上腺機能不全。經過十個月使用去氫皮質醇(prednisolone)、氟化羥基皮質酮(fludrocortisone)、及抗黴菌藥物治療，雖團塊仍繼續腫大，但血清抗體數已有下降<sup>14</sup>。

原發性腎上腺機能不全也可見於自體免疫

性多內分泌腺病症(autoimmune polyendocrine syndrome, APS)的案例。在台灣，雖然不難發現患者可能同時罹患兩種自體免疫性疾病或患者的兩種器官的特異性抗體同時呈現陽性反應；然而在內分泌器官的特異性抗體呈現陽性的患者，且同時表現出原發性腎上腺機能不全者則相當少見<sup>15</sup>。台灣慈濟醫學大學吳醫師曾發表一位43歲女性案例，20歲時罹患第1型糖尿病，約20年後，患者出現原發性腎上腺機能不全及橋本氏甲狀腺炎之徵兆，因此診斷為第二型自體免疫性多內分泌腺病症<sup>16</sup>。台灣兒科醫師邱教授於2010年在Journal of Pediatric Endocrine and Metabolism發表第一例台灣兒科罕見的APS type 2，並於患者發病後一年檢測其21-hydroxylase autoantibody為陰性<sup>17</sup>。

在2009年JCEM對於新診斷之原發性腎上腺機能不全患者所建議之診斷流程中，若是成年男性有原發性腎上腺機能不全，須檢測非常長鏈脂肪酸(very long chain fatty acid)，以排除X染色體連結性腎上腺腦白質失養症(X-link adrenoleukodystrophy, X-ALD)所造成的艾迪森氏病。2003年台灣醫誌上，台大兒科醫師發表兩位介於4至8歲男童，一開始是以原發性腎上腺機能不全為臨床表現，之後2至3年內再表現出神經學之症狀<sup>18</sup>。本患者為女性且並無ALD家族史之情形，應不用再做進一步檢查。至於是否可能罹患抗磷脂症(antiphospholipid syndrome)，由於患者未婚未曾懷孕且無動靜脈栓塞之病史，抗磷脂抗體(antiphospholipid antibody)及anticardiolipin antibody皆為陰性反應，應可排除罹病之可能性。

本案例臨床上表現出皮膚色素沉著、倦怠、食慾不佳、體重減輕、低血鈉等典型之原發性腎上腺機能不全表徵，加上日夜之兩組血清cortisol皆小於1 µg/dL及ACTH濃度皆大於1250 pg/mL，確診為原發性腎上腺機能不全。雖然其胸部X光片無異常，腎上腺之電腦斷層顯示右側腎上腺萎縮，左側腎上腺無特殊異常之病灶，以表一之診斷流程圖所示本案例的診斷可能是自體免疫性腎上腺炎(autoimmune adrenalitis)合併原發性腎上腺機能不全，然而因

未測定21-OH Ab，因此本案例仍無法確診為自體免疫性腎上腺炎。

#### 四、治療及處置

患者接受治療前，其鈉離子126 mmol/L，鉀離子4.7 mmol/L，早上8點血清cortisol為0.91 µg/dL，ACTH大於1250 pg/mL，醛固酮100.9 pg/mL，腎素活性大於50 ng/mL/hour，在每天補充25毫克的cortisone acetate兩個月後，患者感覺體力有進步，且皮膚色素沉著也有些微改善，其血清鈉離子上升到136 mmol/L，鉀離子3.9 mmol/L，早上8點配對之血清cortisol濃度1.67 µg/dL，而血清ACTH濃度則仍大於1250 pg/mL，醛固酮89.9 pg/mL，腎素活性則降低至26.21 ng/mL/hour。雖向患者衛教規律並足量補充糖皮質素及mineralocorticoid對於本疾病的重要性，患者因自覺症狀有改善並且不喜歡吃太多藥物，因此希望先維持每天補充25毫克的cortisone acetate即可。在門診時須持續衛教患者有關藥物補充不足引發腎上腺危象的危險性，在急性壓力狀況發生時例如感冒、發燒、生病等，該如何先自行處理並及時就醫，注意血壓、血糖、電解質，並且探詢患者平常額外使用糖皮質素的頻率及狀況。

雖然經過兩個月每天早上補充糖皮質素cortisone acetate 25毫克後，患者早上8點血中cortisol濃度只有微幅上升至1.67 µg/dL，血中ACTH仍然大於1250 pg/mL，可能原因如下：

早上8點血中cortisol濃度仍然偏低：須考慮(一)檢體測試方法及(二)採血的時間是否有錯誤。

(一)檢體測試方法：本院採用Beckman Coulter公司所生產的Unicel DxI 800 Access Immunoassay system測定患者血液離心後上清液之cortisol濃度，該機型對於測定血清cortisol的within-run的CV (coefficient of variability)值小於4.1%，而between-run的CV值小於6.8%，準確度皆位於可以接受的範圍內。

(二)採血的時間：患者每天早上服用一次糖皮質素cortisone acetate 25毫克，隔天早上起床後不吃藥且8點前到院抽血。由於只有早上

服用一次藥物，因此隔天早上血中cortisol濃度已經降低。一般而言，原發性腎上腺機能不全患者在服用補充劑量的hydrocortisone 15-25毫克後，血中cortisol的濃度會快速上升，但個體間高峰濃度(peak concentration)差異頗大，之後會在5-7小時快速下降至小於100 nmol/liter(大約為3.6 µg/dL)<sup>1,19</sup>。因此教科書上建議：在慢性腎上腺機能不全患者的維持治療(maintenance therapy)，其糖皮質素劑量為起床後立即口服hydrocortisone 15-20毫克，並於下午(early afternoon)口服hydrocortisone 5-10毫克<sup>2</sup>。曾有學者參照健康者其血中cortisol濃度的生理節奏(circadian rhythm)曲線圖，設計出一天服用三次hydrocortisone的治療方式，發現受測試患者對於一天服用三次hydrocortisone的治療方式接受度頗高<sup>19</sup>。但在另一個為數46位腎上腺機能不全患者的控制實驗中，血中cortisol濃度的變化與患者自我臨床評估舒適度的相關性並不好<sup>20</sup>。因此，一天要補充二次或三次糖皮質素，可由患者依其使用藥物後舒適程度來決定<sup>1</sup>。有學者採用體重多寡來調整藥物劑量，但並未有較好的臨床效果；然而在腎上腺機能不全的小孩，專家則常用身體表面面積(body surface area)的大小以調整適當的藥物劑量。此外，須注意是否有加速體內cortisol代謝的狀況如藥物或甲狀腺亢進等。

早上8點血中ACTH濃度仍然偏高：應是本案例每天只補充一次短效糖皮質素，以至於隔天早上血中cortisol濃度偏低，因此無法抑制ACTH。若要區分是糖皮質素補充不足以至於血中ACTH濃度偏高或腦下垂體分泌ACTH不受糖皮質素抑制，可以在晚上睡前給予口服1毫克dexamethasone，隔天早上再測ACTH值便可區分。

此外，本案例是否有可能在得到原發性腎上腺機能不全症同時又合併有腦下垂體增生(hyperplasia)或存在著自發性功能腦下垂體腺瘤(autonomous adenoma)，以至於她血中ACTH大於1250 pg/mL，雖然過去有學者曾報告過類似之案例<sup>21</sup>，但由於本案例為初發病，應當不至於有此種情況。

對於本案例之後續處理，除了加上 mineralocorticoid 外，可建議患者晚上增加口服 cortisone acetate 12.5 毫克或採用每天三次給藥的策略，之後監測翌日早上 8 點血中 cortisol 及 ACTH 濃度，若 ACTH 仍然偏高，可以在晚上睡前給予口服 1 毫克 dexamethasone 抑制試驗，若 dexamethasone 抑制試驗可將 ACTH 抑制，可以再調整下午 cortisone acetate 劑量或給藥次數，再監測早上 8 點血糖、電解質、cortisol 及 ACTH 濃度。由於在原發性腎上腺機能不全患者，早上補充糖皮質素前的血中 ACTH 濃度必然增高，因此 Wiebke Arlt 教授並不建議將早上 ACTH 壓抑到正常範圍內，如此將造成過度補充糖皮質素，此外，他也反對使用合成性糖皮質素作為腎上腺機能不全患者的補充治療，因為易影響到胰島素敏感性及骨質密度<sup>1</sup>，唯一例外的是，為了避免補充 hydrocortisone 後，血中 cortisol 高峰與谷底 (peak and trough) 濃度差異過大進而影響血糖值，可考慮使用 prednisolone 於同時合併有第一型糖尿病及腎上腺機能不全的患者。

## 結論

在台灣，成人原發性腎上腺機能不全實屬少見，究其病因，在過去以結核菌感染是大家較熟悉的，而近年來常被報告的則是原發性腎上腺淋巴瘤，但可能並非為最主要病因，除此之外，自體免疫性腎上腺炎之可能性也是應該要被注意到，但須測定 21-OH Ab 為陽性，才能確診為艾迪森氏病 (Addison's disease)。

## 致謝

感謝台南新樓醫院王逸婷小姐精心製作圖表及文書處理，及檢驗部蔡耀隆部長及顏智培組長對於實驗室數值之測定及分析。

## 參考文獻

1. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059-67.
2. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM eds. *William Textbook of Endocrinology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Co; 2011; 479-544.
3. Arlt W. Disorders of the Adrenal Cortex. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical Co; 2012; 2940-61.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 31: 1881-93.
5. Huang TS, Jiang YD. Repetitive graded ACTH stimulation test for adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 163-9.
6. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-12.
7. Lin SY, Chang CL, Jap TS, Lin HD, Won JG. Genitourinary tuberculosis complicated with adrenal involvement and primary adrenocortical insufficiency: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 170-4.
8. Hsu CW, Ho CL, Sheu WH, Harn HJ, Chao TY. Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal glands: report of a case and literature review. *Ann Hematol* 1999; 78: 151-4.
9. Ho CH, Chueh SC, Pu YS, Chen SC, Yu HJ, Huang KH. Primary adrenal lymphoma - a rare entity with grave prognosis. *JTUA* 2009; 20: 168-72.
10. Lu JY, Chang CC, Chang YL. Adrenal lymphoma and Addison's disease: report of a case. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 854-8.
11. Tsai WC, Hsieh CD, Cheng MF, Lin CK. Adrenal insufficiency in T-cell lymphoma. *Int J Urol* 2006; 13: 794-7.
12. Chang YC, Wang TY, Yeh SP, Chang CT, Chen CC. Non-Hodgkin's lymphoma with bilateral adrenal gland and brain involvement presenting as primary adrenal insufficiency: report of a case. *Mid Taiwan J Med* 2002; 7: 250-4.
13. Huang YW, Chang CC, Sun HY, Chen MY, Hung CC, Chang SC. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 250-3.
14. Hung ZS, Lai YH, Hsu YH, Wang CH, Fang TC, Hsu BG. Disseminated cryptococcosis causes adrenal insufficiency in an immunocompetent individual. *Intern Med* 2010; 49: 1023-6.
15. Hung HC, Ou HY, Chuang MC, Wu TJ. The characteristics of patients with autoimmune polyendocrine syndrome in a medical center in southern Taiwan. *內分泌暨糖尿病學會會刊* 2007; 20: 42-50.
16. Hsieh MC, Chen HD, Wu DA. Polyglandular autoimmune syndromes - a case report. *Tzu Chi Med J* 2006; 18: 385-8.
17. Chang JT, Chen YY, Chiu PC. 21-hydroxylase autoantibody-negative Addison's disease in a 5-year-old boy with adrenal crisis and type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 1201-5.
18. Hwu WL, Chien YH, Liang JS, Lee WT, Wang PJ, Tsai WY. Adrenoleukodystrophy initially diagnosed as idiopathic Addison's disease in two patients: the importance of early testing. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 510-3.
19. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 367-75.



20. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 384-9.
21. Sugiyama K, Kimura M, Abe T, et al. Hyper-adrenocorticotropinemia in a patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids. *Intern Med* 1996; 35: 555-9.

## Primary Adrenal Insufficiency -A Case Report and Review of Literature in Taiwan

Wei-Hsin Hsu<sup>1</sup>, Ching-Yuang Huang<sup>2</sup>, Ching-Han Lin<sup>1</sup>, I-Min Pan<sup>1</sup>, and Chiang-Chin Tsai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine,* <sup>2</sup>*Dermatology,* <sup>3</sup>*Surgery, Tainan Sin-Lau Hospital, Tainan, Taiwan*

Primary adrenal insufficiency is a rare disease. In the West, the overall prevalence rate is around 93-140 per million, with autoimmune adrenalitis being the most common cause. In Taiwan, this disease may be less prevalent than in the West. We report a case of 44-year-old female who complained of dark skin, malaise, poor intake, and body weight loss. Her past history and family history were unremarkable. Physical examination revealed diffuse skin hyperpigmentation, especially palmar creases, fingers and tongue. Chest X-ray was not remarkable. Laboratory data disclosed Na<sup>+</sup> 126 mmol/L, Cortisol 0.91 µg/dL, plasma ACTH > 1250 pg/mL. Adrenal computed tomography showed atrophy of right adrenal gland and negative findings in the left adrenal gland. Autoimmune adrenalitis was impressed, but no definite diagnosis was concluded upon. Replacement therapy with cortisone acetate was initiated. Two months later, laboratory data revealed Na<sup>+</sup> 136 mmol/L, Cortisol 1.67 µg/dL, ACTH > 1250 pg/mL. Reviewing the published papers from Taiwan in recent years, primary adrenal lymphoma was the most frequently reported in terms of etiology, but it may not be the major cause for primary adrenal insufficiency. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 338-346)