

## 副腎不全（セミナー） The Lancet, Feb. 13, 2021

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2021年3月 仲田和正

Adrenal insufficiency (Seminar)

著者

- Eystein S Husebye, MD,  
Department of Clinical Science and KG Jebsen Center for Autoimmune Disorders,  
University of Bergen, Norway
- Simon H Pearce : Department of Endocrinology, Newcastle University, UK
- Nils P Krone : Department of Oncology and Metabolism University of Sheffield, UK
- Olle Kämpe  
Department of Endocrinology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

The Lancet, Feb. 13, 2021 に副腎不全のセミナーがありました。

著者はノルウェー、スウェーデン、英国の医師達です。

1 次性副腎不全は北欧に多いのだそうです。

副腎不全は、疑いさえすれば診断、治療は簡単です。副腎危機を疑ったら  
検査結果が出る前に、即座の hydrocortisone (ハイドロコルチゾン 100 mg) と輸液で救命できます。  
しかし副腎危機 (adrenal crisis) に至るまで診断できず死亡することも多いのです。  
特にステロイド投与患者で、嘔吐、下痢を起こした場合は、ステロイドを吸収できなくな  
りますから必ず副腎不全を考える必要があります。  
患者には副腎危機に備え次のようなカードを渡します。

「私は毎日コルチゾン補充が必要です。重病、外傷、嘔吐、下痢がある場合、  
ハイドロコルチゾン 100mg 静注、生理食塩水点滴をして下さい」

The Lancet 総説「副腎不全（セミナー）最重要点は下記 17 点です。

- ① 「倦怠、食欲不振、GI 症状」で副腎不全疑え！ Na↓, 小児で BG↓ 1 次性で色素沈着。
- ② 副腎不全はステロイド、麻薬、ケトコゾール、フェノバル、ホップリム、サリチン、免疫チェックポイント阻害で起こる。
- ③ 1 次性副腎不全は抗 21hydroxylase 抗体測定（国内？）、糖質/鉱質コルチコイド両者補充。
- ④ 副腎不全で Na↓ (84%), TSH↑ (52%), K↑ (34%), cortisol < 3.62 μg/dl, ACTH 2 倍以上。
- ⑤ 1 次性副腎不全は糖質・鉱質コルチコイド両者必要。androgen 必要性？
- ⑥ 1 次性は小児：先天性、思春期後：自己免疫、結核、HIV、成人：出血、癌、結核等。
- ⑦ 1 次性の 5 割で橋本、Grave、1-1.5 割 1 型 DM、1 割自己免疫性胃炎 (VB12↓)。
- ⑧ 1 次性（副腎由来）、2 次性（下垂体性）、3 次性（視床下部、ステロイド・麻薬投与）
- ⑨ 2 次性副腎不全は下垂体病変による ACTH 欠損。軽症多い。2 次性でフルニ初補充は不要。
- ⑩ 尿崩症は下垂体腺腫で起こらぬ。頭蓋咽頭腫、髄膜腫、リンパ腫、転移癌を疑う。



SEALs って「あざらし」のことかと思ったのですが、Sea, Air, Land (SeAL) のことで陸海空で活躍するという意味でした。そういえば中学で陸上、高校で水泳、大学で空手と、文字通り「陸海空」の研修医がいました。

SEALs の第 1 段階卒業試験は 455m の横泳ぎか平泳ぎ (12.5 分以内)、完全な懸垂 (pull up) 8 回、完全な腕立て (push up) 42 回、仰向けからの起き上がり (sit up) 50 回、ブーツを履いての 2.4 km 走 (11.5 分以内)、以上の 5 つを連続で行うことでした。合格したのは 500 人中 4 人でした。その後は Hell Week という 1 週間があり、たいてい水曜日までに多くが脱落します。

以前、清水の消防学校の講義に行った時、10m 登攀歴代 10 位、100m 走や 1500m 走歴代 10 位などの記録が廊下に貼ってあり、こういう大変な職業なんだなあ と驚きました。そう言えば西伊豆の救急隊員の多くはダイビングの免許を持っています。車で崖から海中に転落する事故もあるからです。全く SEALs 隊員みたいです。以前当院ナースと消防隊員の結婚式で、訓練のビデオを見たのですが、熟練の目にも止まらぬ速さのロープワークにひたすら感動しました。

ウサマ・ビン・ラディン (OBL) はパキスタンの首都イスラマバードの北方 50 km のアボッタバード (Abbotabad) の 3 階建て隠れ家 (compound) に隠れていました。アボッタバードにはパキスタン軍士官学校や医学校もあります。パキスタン政府は OBL の国内潜伏には全く気付いていませんでした。隠れ家は周囲を 3m から 5m の塀で囲まれ内部は見えません。家には電話もインターネットもありません。しかし CIA はここにも出入りするクウェート生まれのパキスタン人の従者 (courier) を、クウェートの母親の電話盗聴の探知から突き止めます。

従者は隠れ家から 90 分以内の場所では決して電話しませんでした。電話も移動中のスズキの車から行いました。偵察衛星や無人偵察機では OBL と思われる長身で白衣の男は 3 階に住み、この家から出ることがなく、庭を歩き回るだけで家人の畑仕事を手伝う こともありませんでした。また麻薬の売買をしている様子もありません。庭に出る時は上空から確認されぬようカウボーイハットを被っていました。ネットで OBL の画像を検索するとカウボーイハットを被った写真が出てきます。

この隠れ家を大型 2000 ポンド (907 kg) 爆弾で爆撃したのでは市民に被害が及びますし、また OBL の DNA を採取できず確実に殺害できたかわかりません。そこで低音ステルス性ヘリ 2 機で隠れ家を急襲する殺害計画が立てられました。2011 年 4 月、William McRaven 海軍大将 はオバマ大統領に計画を立案、3 週間の準備訓練を許可されます。

偵察衛星等により判明したこの隠れ家と同じ構造の建物をノースカロライナに建設、庭の樹木まで正確に再現しました。しかし偵察衛星で目立たぬよう

周囲は塀でなくフェンスとしました。そして SEALs の中でも最優秀、全員が勲章を持つ (decorated) 24 名が召集されました。丁度 2011 年 4 月で東日本大震災の直後でしたから隊員達は同盟国日本への派遣なのかと思いましたが、それなら極秘任務であるはずがありません。

ヘリは低音ステルス性のブラックホークです。2 機のヘリでアフガンのジャララバードから出撃しレーダーで捕捉されぬようパキスタン領内に低空で侵入します。パキスタン軍のスクランブルによりミグ戦闘機で撃墜される可能性もありました。

3 階建物の屋上でホバリングしてロープで一気に降下 (fast-roping) 、屋上から OBL がいる 3 階のバルコニーに飛び降り建物の中に入ります。

もう 1 機のヘリは庭で隊員を降ろし周囲を固めます。

1.5 km 程の距離にパキスタン軍士官学校があり、降下の瞬間はヘリを狙撃される可能性があり危険でした。

建物の内部がどのような構造なのかは全くわかりません。目的はただ一つ OBL の殺害でしたから射撃手をできるだけ増やし衛生兵 (medic) なしで外傷は自分たちで処置することとしました。3 週間、朝から深夜まで数百回にわたり訓練を繰り返しました。また建物の小さな模型を作りそれを前にしてありとあらゆる突発事故につき徹底的に討論しました。1980 年、イランの米国大使館が学生に占拠され 52 人が人質となった時、米国は似たような救出作戦を行いました。準備不足でした。想定外の砂嵐によるヘリの故障、ヘリと C-130 輸送機衝突で兵士 8 人が死亡するなど完全な失敗に終わったのです。

作戦は月光のない新月の第 1 日と 2 日の深夜に暗視スコープを着けて決行することとなりました。誰も飲酒したがらずジョークも飛ばしません。

生還できぬことを皆覚悟しました。

人はどうせいずれ死ぬのだからこんな高貴な任務で死ぬなら悔いはないと考えました。2011 年 4 月 23 日、隊員全員は見聞きしたことを一切語らぬことにサインした後、帰宅を許可されます。E-メールは偽のアカウントを作り、Facebook、Instagram、Twitter 全て禁止されました。

著者は家に帰り 3 歳と 7 歳の子供たちを連れてファミレスや買い物に行き、3 万円の PRADA のサングラスを購入します。もしかしてミッションが失敗し車を奪ってイスラマバードの米国大使館に逃亡する途中、陽射しが眩しくてサングラスが必要かもしれません。

最後に妻と子供たちにキスして 1 人車に乗り泣きながら運転します。

輸送機でドイツのランドシュトゥール (アフガン、イランでの米軍戦傷兵士ケアセンターがある) 経由、アフガンのジャララバードに到着します。

作戦決行は 2011 年 5 月 1 日と決定しました。その理由はその前日 4 月 30 日、オバマ大統領にはホワイトハウスの記者たちと

恒例のディナーパーティーが予定されていたからです。

このパーティでは政治専門ケーブルテレビ C-Span の司会者 Seth Meyers がユーモアあふれるスピーチをしました。その際、彼は「皆さんはウサマ・ビン・ラディンがヒンズークシ山脈に隠れていると思っているかもしれませんが、彼は毎日 4 時から 5 時まで我が C-span でホストをやっていますよ」と言い会場は爆笑、オバマ大統領も周りを見渡しながりにこやかに笑っています。下記がその時の動画です。翌日が作戦決行日でしたからオバマも肝を冷やしたに違いありません。もし著者がその場に居合わせたら

「バカ野郎、俺は明日そいつを殺しに行くんだ！ Fuck you, I' m going to kill him tomorrow.」と叫んだと言っています。

[https://www.youtube.com/watch?v=Mf7\\_dj8HQn4](https://www.youtube.com/watch?v=Mf7_dj8HQn4)

(Seth Myers jokes at the 2011 White House Correspondents dinner)

著者は生還できぬ時の為、子供たちに「君らの結婚式に出られず申し訳ない。お互い仲良くしママの面倒を見て欲しい」と遺書を書きます。

これは戦死した時のみに配達されます。

4 月 30 日（土）の夜は隊員皆でポーカーをやった後、ミッション前のいつものように全員が眠剤 Ambien（ゾルピデム：マイスリー）を内服しました。

5 月 1 日、夜明けとともに起床、飛行機格納庫で William McRaven 大將が全員にフランク（spoke off the cuff）に語り掛けます。「バスケットのゴールの高さは 3m、フリースローの距離は 4.5m、どこの試合会場でも同じだ。本番では練習コートよりも観客が多い、ただそれだけの話だ。君たちは毎日毎日訓練してきた。今回は世界が君たち（you guys）を知る大きなステージだ。しかし、たったそれだけのことだ。コートは同じなんだ。」

小生、なんて素晴らしいスピーチだろうと深く感動しました。お偉方のよくある、内容のない形式的スピーチでなく、大將をやるほどの人は、スピーチもこんなに凄いんだと思いました。彼等も「これはこの時、完璧なメッセージだった」と言っています。

著者は、銃弾は 45 発だけ持参します。それ以上持つことは考えませんでした。最新の夜間暗視スコープは筒が 4 本前へ突き出したものでしたが、著者は使い慣れた筒 2 本だけのスコープ（PVS-15）を使うことにします。

NEJM の Covid-19 総説でも、コロナ患者の挿管は必ず一発で決めベテランが行うこと、そしてビデオスコープ等に拘泥せず使い慣れた喉頭鏡を使えと言っています。

[conference\\_2021\\_01.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

重症 Covid-19 総説、NEJM Dec. 17, 2020 西伊豆早朝カンファ

深夜ブラックホークに搭乗する直前、父親に電話します。米国とは 12 時間の時差がありますから父親は昼、丁度スーパーマーケット Walmart の駐車場で日産のトラックに乗っていました。こんな時の 2 人の会話はいつも「パパも一緒に行きたいぜ」「うん僕もだよ」なのですが、今回は「心配しないで、今回はスゲー奴ら（great guys）と一緒になんだ。」

父さん、今まで本当にありがとう」と言ったところ父親はその瞬間何かいつもと違うことに気付きます。電話が切れたあと父親は20分間トラックの中で打ちひしがれていたとのこと。そして翌日、ミッションが成功しオバマ大統領が演説した瞬間、息子たちがやったのだと悟ります。

出撃直前、皆で、トイレで排尿しました。戦闘中尿意があつてはとても集中できません。小生も手術前は必ずそうします。ゼロ戦パイロットで64機の撃墜王、坂井三郎もそうでした。ついに隠れ家上空に到達、1機のヘリは3階の屋上でホバリング、ロープで降下します。

しかしもう一機は周囲を壁に囲まれた庭に着陸しようとして壁に尾翼が衝突、犠牲者こそ出なかったもののクラッシュしてしまいます。いつもの訓練場では偵察衛星に目を付けられぬよう建物は、壁の代わりにフェンスで囲まれていました。本番では洗面器の中に着陸するようなもので空気力学が異なったことは大きな誤算でした。

隠れ家ではウサマ・ビン・ラディン (OBL) とその4人の妻、17人の子供たちがいました。諜報担当者からはOBLには23歳の息子 Khalid bin Laden がおり OBL のすぐ近くにいるはずとの情報でした。部下がアラビア語とウルドゥ語で「Khalid (ハリド) , こっちへ来い」と囁きます。

Khalid は突然自分の名が呼ばれたのに驚き米兵とは思わず「何だって?」と顔を出したところを、顔を撃たれ殺害されます。

そして次の扉を開けるとそこは寝室で OBL とその妻 Aman が立っていました。

ウサマ・ビン・ラディンの顔写真を見ても皮膚色素沈着はよくわかりません。一次性副腎不全で最も特徴的なのは ACTH 増加による真皮 melanocortin 受容体刺激による皮膚・粘膜の色素沈着です。とくに日光露出部と摩擦部（握りこぶし部分、手掌の皺、肘等）に多いようです。また歯齦、爪、乳頭、手の平、肘の色素沈着もあるようです。二次性副腎不全（下垂体機能不全）の場合は ACTH 低値ですから皮膚色素沈着はありません。

一次性副腎不全は普通、潜行性 (insidious) 発症で、意図せぬ (unintentional) 体重減少、嘔気、腹痛、筋肉痛、関節痛などがあり疲労感 (fatigue)、無気力 (lethargy) が著しいのですが、症状が非特異的あり疑うことが難しいのです。あまり特徴的な症状がなく容易に見過ごされます。OBL は疲労感発作に悩まされいつも覇気がなかったのでしょうか。

倦怠感や脱力はほぼ 100%ありまた消化器症状（食欲不振、悪心、嘔吐）も 90%以上にあります。ですから「副腎不全の臨床診断は原因不明の倦怠感、食欲不振、消化器症状を見たら疑うこと」に尽きます。食欲不振に胃カメラで慢性胃炎の診断を受けているかもしれません。特に若年女性での説明のつかぬ体重減少を摂食障害としてしまうことが多いようです。症状は年余にわたり多くの患者は副腎危機 (adrenal crisis) となるまで気付きません。

一次性副腎不全で鉱質コルチコイド (アルドステロン) 欠乏が起これば、尿からの塩分喪失、循環血漿量低下によりウサマ・ビン・ラディンの様に血圧低下、脱水や

塩分渴望 (salt craving) が起こります。

一方、糖質コルチコイド欠乏で特に小児では重症低血糖を起こします。

OBL (ウサマ・ビン・ラディン) は低血圧、脱水があり鉱質コルチコイド (アルドステロン) 欠損も疑われますから一次性副腎不全だったのでしょうか。

一次性副腎不全は北欧人に多く 15-22 人/10 万人です。しかし韓国では 0-4 人/10 万人で特に結核、腫瘍が多いとのこと。

アフガニスタン、パキスタンは結核の高蔓延国です。OBL の Addison は結核の副腎浸潤だったのでしょうか？また襲撃時、OBL のベッドの下から麻薬が見つかっています。麻薬でも副腎不全を起こすのだそうで小生、全く知りませんでした。

ここまですと、「倦怠、食欲不振、GI 症状」で副腎不全疑え！低Na, 小児で低血糖。1 次性で色素沈着です。

## 2. 副腎不全はステロイド、麻薬、ケトコナゾール、フェノバル、オペプリム、ザイティガ、免疫チェックポイント阻害で起こる。

OBL の周囲の女性たちは自爆用ベストを着用している可能性がありました。

3 階のドアを開けたところ OBL は入口近くに立ち妻 Amal の肩に手を置いていました。

目には恐怖はなく凍り付いたように立ちすくんでいました。

著者は顔を目がけて 2 発発射し銃弾は左眼から入り頭はメロンのように二つに割れ倒れます。とどめにもう 1 発頭に打ち込みます。

使用した弾丸はこの 3 発だけでした。室内には 2 歳の息子もいました。

部下が妻 Amal の膝を撃ちます。

室内のコンピューターのハードウェアや CD を片端から網のバッグに入れ、室内の写真を撮ります。ベッドの下には麻薬がありました。

麻薬は ACTH 放出を抑制し機能的副腎不全を起こします。モルフィン換算 100 mg 以上で起こすとのこと。小生、ステロイドはともかく、よもや麻薬で副腎不全を起こすとは知りませんでした。OBL の副腎不全は麻薬のためだったのでしょうか？

副腎不全を起こし得る薬剤にはステロイド、麻薬の他に、なんとケトコナゾール

(抗真菌薬)、リファンピシン、フェノバルビタール、オペプリム (mitotane, 副腎皮質ホルモン合成阻害剤)、ザイティガ (abiraterone, 抗アンドロゲン)、オプジーボ (nivolumab,

免疫チェックポイント阻害剤)、キイトルーダ (pembrolizumab, 免疫チェックポイント阻害剤) があります。

小生、免疫チェックポイント阻害剤が下垂体炎→副腎不全を起こすとは知りませんでした。「今日の治療薬」で調べたところ免疫チェックポイント阻害剤の全て (オプジーボ、キイトルーダ、バベンチオ、テセントリク、イフィゾグ、ヤボイ) に下垂体機能障害、副腎機能障害が書いてありました。

SEALs が到着して 17~18 分後、McRaven 海軍大将に「Geronimo, EKIA (エキア)」と報告します。Geronimo (ジェロニモ) とはウサマのコードネーム (暗号名)、EKIA とは「Enemy killed in action」です。そして大型の Chinook (チヌーク) ヘリが到着、OBL の死体を収容し現場を離脱 (abort) します。

以前、西伊豆で東海大地震時の患者域外搬送訓練をしたとき、自衛隊がチヌークで来て下さりこの中に患者を搬入しました。

隠れ家でクラッシュしたヘリは爆薬で破壊しました。

しかしこのステルスヘリの残骸がパキスタンから中国に渡った可能性を米軍は懸念しています。小生、学生の時、ヨーロッパからの帰りパキスタン航空でカラチから北京経由で羽田に戻ったのですが、カラチから北京までエコノミーの隣の座席にいたのは中国人民解放軍 (People's Army) の士官でした。パキスタン軍と交流しているとのことでした。このミッションの一部始終はホワイトハウスにリアルタイムで報告されオバマやヒラリー・クリントン達は固唾を飲んで映像を見守りました。

既に制限時間の 30 分が過ぎ、パキスタン空軍のミグ戦闘機がスクランブル発進、接近していましたが無事、アフガンのジャララバードに到着します。

OBL の身長は 193 cm と推定されていました。OBL の死体を横たえ身長を確認しようとしたのですが、メジャーがどこにもなかったため、横に 185 cm の隊員を寝かせて身長を確認しました。

McRaven 大将がオバマにこの事を報告したところ、「君は 200 万ドル (2 億 1700 万円) のヘリを壊したと言うのに 99 セント (107 円) のメジャーがなかったと言うのかね?」と呆れたとのことでした。OBL の死体はアラビア海の空母カールビンソンに運ばれ DNA 鑑定で 100% OBL と確認された後、海へ水葬されました。聖地を無くすためです。翌 5 月 2 日オバマ大統領はオサマ・ビン・ラディンを殺害したことを世界に発表しました。

[Osama Bin Laden Dead | whitehouse.gov \(archives.gov\)](https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2011/05/02/osama-bin-laden-dead)

オバマ大統領のオサマ・ビン・ラディン殺害の報告 2011 年 5 月 2 日 (YouTube)

Tonight, I can report to the American people and to the world that the United States has conducted an operation that killed Osama bin Laden, the Leader of al-Quaede, and a terrorist who's responsible for the murder of thousands of innocent men, women and children.

そして著者達はオバマ大統領とバイデン副大統領から殊勲部隊章 (Presidential Unit Citation) を授与されました。

SEALs が出発したアフガニスタンのジャララバードで 2019 年、医師中村哲先生が銃弾で倒れました。小生、中村哲先生の事業を支援するペシャワール会に入会しております。先生は九州大学を卒業されたのちアフガニスタンで医療をされましたが結局

「100 の診療所よりも灌漑水路を」との結論に至りアフガンの生活向上に生涯を捧げ 2019 年殺害されました。

医師でありながら自ら重機の免許も取り運転されました。砂漠が森となり肥沃な畑となり雇用が生まれて、多くの人たちがここに移住しました。灌漑水路建設には多額の費用が必要です。是非、皆様に寄付の御協力を頂ければ幸いです。入会、寄付すると会報が届けられ水路建設の状況が報告されます。砂漠が緑の森林に変貌していく姿には全く目を見張ります。

<http://www.peshawar-pms.com/>

(ペシャワール会)

### 3. 副腎不全で Na ↓ (84%), TSH ↑ (52%) , K ↑ (34%), cortisol < 3.62 μg/dl, ACTH 2 倍以上。

副腎不全には常に注意 (vigilant) します。一旦疑えば診断は容易です。

247 人の未診断の副腎不全で 207 人 (84%) に低 Na、153 人の 79 人 (52%) で TSH 増加、242 人の 82 人 (34%) で K ↑ があったということです。

何で TSH が増加するんでしょう？

とにかく説明のできぬ低 Na では常に副腎不全を考えるべきだと思いました。

副腎不全を疑ったら血清 cortisol を計測し 3.62 μg/dl (100nmol/L) 未満で

(SRL 基準値 6AM-10AM で 7.07-19.6 μg/dl)、ACTH が正常の 2 倍以上なら副腎不全診断に十分です。

またアルドステロン低値、レニン高値、或いは血漿レニン活性高値と

dehydroepiandrosterone sulphate 低値も副腎不全を示唆します。

二次性、三次性副腎不全で朝の cortisol 83nmol/L (3.01 μg/dl) 未満である

ことは診断的です。83-400nmol/L (3.01-14.5 μg/dl) の場合は ACTH (cosyntropin)

刺激試験を行います。

ACTH 刺激試験は標準の 250 μg 試験を推奨です。

Liquid chromatography tandem mass spectrometry でコルチゾールは 30 分、60 分で採取。

30 分値 412nmol/L (14.9 μg/dl)、60 分値 485nmol/L (17.6 μg/dl) は正常反応の下限。

30 分で閾値に達しなくても 60 分で達することがあり、ACTH 刺激試験は 30 分、60 分両方の確認を推奨です。免疫アッセイ法では 500nmol/L (18.12 μg/dl) を閾値とします。

Pitfall は妊娠と経口エストロゲン剤であり corticosteroid とグロブリンの結合が増えて

副腎不全がマスクされます。逆に炎症、敗血症、肝硬変、SERPINA6 遺伝子

(corticosteroid 結合グロブリンを暗号化する) の polymorphism で corticosteroid-binding globulin 濃度が減少します。

#### 4. 一次性副腎不全は抗 21hydroxylase 抗体測定（国内？）、糖質/鉱質コルチコイド<sup>®</sup> 両者補充。

ケネディ大統領は 43 歳でアイルランド系アメリカ人初の大統領になりました。  
キューバ危機の時は小生、小学生でした。ソビエトによりキューバに核ミサイル基地が極秘で建設され米国は高高度偵察機 U2 によりこれを確認しました。  
喉元に刃を突き付けられた米国は検疫 (quarantine) と称してキューバを海上封鎖し、ケネディは開戦覚悟でソビエトにミサイル撤去を迫ります。  
そしてついにソビエトのフルシチョフは撤去に同意したのです。  
この間、13 日間でしたが本当に熱核戦争が始まるのではと、小生気が気ではありませんでした。映画「Thirteen Days」はこの間の息詰まるような攻防を描いています。

ケネディは 30 歳でアジソン病を発症、甲状腺機能低下症もありなんと自己免疫性多内分泌腺症候群 2 型 (Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 : APS2) でした。APS2 はこの総説によると意外に罹患率が多く 1/100 人です。多遺伝子性 (polygenic) で思春期から成年で発症、ステロイド合成の 21-hydroxylase に対する自己抗体ができ、アジソン病、自己免疫甲状腺疾患 (橋本、Grave) 、1 型糖尿病を起こします。

100 人に 1 人と言うのですから 1 型 DM や甲状腺疾患を見たらアジソンも疑う必要があるのだなあと驚きました。  
この総説では 1 次性副腎不全を疑ったら抗 21-hydroxylase 抗体の計測を奨めています。しかし抗 21-hydroxylase 抗体を検査会社 SRL、BML のサイトで調べたのですがありませんでした。日本ではどうしているのでしょうか？

自己免疫性副腎不全はとくに MHC class II genotypes と関連し DR3-DQ2、DR4-DQ8 は副腎不全を 30 倍起こしやすいとのことです。  
その他、自己免疫性副腎不全と関係する遺伝子には CTLA4, PTPN22, BACH2, GATA3, CLEC16, MIC-A, MIC-B, NALLP1 などがありますが特異的というわけではありません。

副腎炎 (adrenalitis) の最初のサインは 21-hydroxylase に対する自己抗体であり 10 年の follow で 114 人中 28 人 (25%) が副腎不全を起こしました。  
主な作用因子は 21-hydroxylase に反応する cytotoxic CD8T 細胞、helper CD4 T 細胞で副腎の浸潤を起こします。副腎皮質細胞がケモカイン CXCL10 を分泌して T 細胞を引き寄せます。  
ウイルス感染で TLR3 経路にて CXCL10 が誘導されることもあります。

APS2 (Autoimmune polyendocrine syndrome type 2) ではアジソン、1 型 DM、甲状腺疾患以外にも、自己免疫性胃炎 (壁細胞障害され低酸症、内因子低下により萎縮性胃炎、VB12 低下、悪性貧血起こしガストリン高値、抗胃壁細胞抗体陽性) 、禿頭 (alopecia) 、白斑、celiac 病、一次性卵巣不全も起こします。  
ケネディの妹 Eunice もアジソン病、息子の John F. Kennedy Jr. は Grave 病でした。

一方 APS<sub>1</sub>は罹患率 10 万人に 1 人で小児から思春期に発症しアジソン病、副甲状腺機能低下症、皮膚粘膜カンジダ症をおこします。

「HAM」症候群と覚えるようです。

HAM は Hypoparathyroid、Addison、Mucocutaneous candidiasis (皮膚粘膜カンジダ) です。APS-1、自己免疫性一次性副腎不全は 3 歳以上で起こり、これらの患者のほとんどは 21-hydroxylase に対する自己抗体、interferon alfa, interferon omega があります。

#### 5. 一次性副腎不全は糖質・鉱質コルチコイド`両者必要。androgen 必要性？

ケネディは APS 2 に対して次のようなホルモン剤を内服していました。

Hydrocortisone(コトリル)10 mg、Prednisolone 2.5mg×2、Methyltestosterone10mg、Fludrocortisone(フロリ初, 鉱質コルチコイド`)0.1 mg。

APS2 は一次性副腎不全なので鉱質コルチコイドも必要です。

一方、二次性副腎不全(下垂体由来、ACTH 低下)では鉱質コルチコイド(アルドステロン)は不要です。

アルドステロンは腎傍系球体細胞のレニンでコントロールされるからです。

ケネディはテストステロンも内服していましたが、この総説によると一次性副腎不全と ACTH 欠損では androgen 欠乏もおこりますがその補充の必要性についてははっきりしないそうです。

一次性、二次性副腎不全では副腎からの androgen が欠乏し女性で陰毛消失を起こします。Dehydroepiandrosterone を補充することはありませんが効果は小さいとのこと。

10-25 mgで性欲、情動、精神的健康(mental wellbeing)改善します。

しかし Dehydroepiandrosterone は estrogen にも変換されエストロゲン感受性癌、心血管疾患、静脈血栓を起こし得ます。内分泌学会はルーチンの使用に反対しています。

バイデン大統領もケネディと同じアイルランド系です。北アイルランドは英国領です。アイルランド人は南北アイルランドに 580 万人しかいないのに米国では 3300 万から 4 千万人もいます。米国にとってアイルランド問題は国内問題に等しいのです。

南北アイルランド間は検問が撤廃されていますが、英国の EU 離脱によりこの保障がなくなり、このため今、

米英間がギクシャクしています。バイデンが米国大統領になり英国ジョンソン首相はあわてて官邸を牛耳ってきたカミングスを解雇しました。

アイルランド系で多い姓のトップ 10 は次の通りです。

Murphy (ゲール語で海の戦士)、Kelly (頭の良い)、O' Sullivan (黒い眼の)、

Walsh (ウェールズ生まれの)、Smith (鍛冶屋の息子)、O' Brien (高貴な)、Byrne (カラス)、Ryan (王)、O' Connor(戦士のパトロン)、O' Neill(アイルランド王 Niall の)。

6. 一次性は小児：先天性、 思春期後：自己免疫、結核、HIV、 成人：出血、癌、結核等。

12歳以下の一次性副腎不全で一番多いのは「遺伝性疾患」で先天性副腎肥大（鉱質コルチコイド欠乏、アンドロゲン過剰、アンドロゲン・エストロゲン欠乏など）、副腎白質ジストロフィー、先天性副腎低形成です。学生の時、内分泌科をローテートした時、副腎白質ジストロフィー（adrenoleukodystrophy）の兄弟が入院していました。それから10年程して大学院に戻ったところ、この兄弟2人が大学近くの家で昏睡、寝たきりでお母様に手厚く介護されていて往診しました。枕元に兄弟が元気だったころの二人のこやかな写真がありました。

Adrenoleukodystrophy（副腎白質ジストロフィー）はX染色体にリンクし男子のみに起こります。peroxisomal fatty acid beta oxidation 障害により very long chain fatty acids が体内に蓄積、とくに中枢神経のミエリン、副腎皮質、睪丸の Leydig cells に沈着します。小児初期は正常ですが急速に植物状態となります。先天性副腎低形成もX染色体にリンクし男子のみです。

一次性副腎不全で多いのは遺伝性副腎肥大（congenital adrenal hyperplasia）でステロイド形成の欠損があります。CYP21A2 遺伝子の劣性遺伝により steroid 21-hydroxylase が欠損します。この酵素はコルチゾール、アルドステロン合成の鍵です。

一方、一次性副腎不全の後天的原因としては自己免疫性、感染、出血、癌転移、両側副腎摘出などがあり以前は結核による浸潤が多かったようです。注意すべきは結核治療の rifampicin でステロイド形成が抑制されることがあります。

まとめますと、一次性副腎不全は年代別で多いのは下記の通りです。

- ・ 生下時～10代：先天性副腎肥大、先天性副腎低形成
- ・ 幼児～40代：副腎白質ジストロフィー、自己免疫性多内分泌性症候群1型
- ・ 思春期以後：自己免疫性
- ・ 30代以後：出血、腫瘍

7. 一次性副腎不全の5割で橋本、Grave, 1-1.5割1型DM, 1割自己免疫性胃炎(VB12↓)。

北米、西欧で、「思春期以後」では一次性副腎不全の原因は自己免疫疾患が主です。自己免疫性甲状腺疾患、すなわち橋本甲状腺炎と Grave's disease は一次性副腎不全患者の50%で見られるのだそうです。スκανジナビア諸国では一次性副腎不全患者の10-15%で1型DMが、5%で Coeliac 病、10%で VB12 欠乏を伴う自己免疫性胃炎が見られます。

一次性副腎不全の女性の10%で一次性卵巣不全があり10代で発症することもあります。がふつう20代、30代で発症です。という訳で一次性副腎不全を見たら、甲状腺、糖尿病、VB12欠乏のチェックが必要なようです。

一次性副腎不全で男性の性腺機能低下(hypogonadism)は稀ですが、あった場合は男性で21-hydroxylase自己抗体が陰性なら副腎白質ジストロフィーの軽症型のことがあります。また先天性副腎低形成の軽症型やその他のsteroidogenic enzyme deficienciesのこともあります。

一方、西欧以外の地域での一次性副腎不全には自己免疫性よりも感染症、特に結核が多く、その他HIV、梅毒、cryptococcus, histoplasmosisがあります。20歳以後「成人」での一次性副腎不全は、抗凝固薬による出血、外傷、抗リン脂質抗体、リンパ腫等の原発性腫瘍、転移、浸潤性疾患(hemochromatosis, Erdheim Chester disease, amyloidosis)などがあります。

一次性副腎不全の死亡率は一般の2倍でとくに30歳以下男性で糖尿病等合併すると高くなります。糖尿病単独に比し副腎不全+糖尿病で死亡率は4倍になります。一方、女性の死因は心血管疾患が多く高用量ステロイド補充と関連なのかもしれません。副腎不全診断後に高脂血症治療薬、抗菌薬等の処方が多くなります。ステロイド投与により骨粗鬆症、骨折も増えます。奇妙なことに大腿骨近位部骨折の最大リスクは一次性副腎不全診断以前が多いそうです。ステロイド過剰投与しなければ骨塩量は保たれますが副腎不全患者全員は定期的に骨塩量検査が必要です。

## 8. 一次性(副腎由来)、二次性(下垂体性)、三次性(視床下部、ステロイド・麻薬投与)

プロレスラーのジャイアント馬場は下垂体腺腫による巨人症でした。新潟三条の出身で小さい頃はクラスで一番小さい位だったのに小学校3年生から背が伸び始め5年生で175cm、地元の少年野球団のエースとなりました。三条実業高校から読売巨人軍に入団、ピッチャーでした。最終身長は209cmです。

ジャイアンツで投球中に両耳側半盲のため盗塁が判らなくなり東大医学部で下垂体腺腫の診断を受けました。盗塁が判らなくなったというのは、小生学生の時、外科教授(東大卒)からお聞きしました。手術して幸い回復、プロレスラーに転向しました。相手を投げ飛ばしてロープの反動で反ってきた相手への16文キックや空手チョップで有名でした。

副腎不全は一次性(副腎由来)、二次性(下垂体性)、三次性(視床下部、ステロイド・麻薬投与)があり、一番多いのはステロイド投与による三次性です。小生、麻薬でも副腎不全が起こるとは知りませんでした。

一次性は少なく、自己免疫による副腎破壊か先天性のステロイド形成不全により 20 代から 50 代で起こります。副腎全体が破壊されますから糖質・鉱質コルチコイドの両者補充が必要です。ステロイド合成経路は複雑で、多くの酵素が関与し、一次性の先天性ステロイド形成不全は多くの酵素欠損により起こります。総説に一覧表がありますがうんざりするくらいたくさんあります。

#### 9. 二次性副腎不全は下垂体病変による ACTH 欠損。軽症多い。二次性で7回初補充は不要。

たまたま現在当、西伊豆健育会病院内科に頭蓋咽頭腫 (craniopharyngioma) 術後の汎下垂体機能不全による二次性副腎不全の方が入院しています。汎下垂体機能不全で元気がなく意識障害、低血圧 (100 以下)、低体温、低血糖、体動困難などを起こしコートリル (朝 50 mg→昼 30 mg→夕 20 mg)、チラージン 150  $\mu$ g、そして下垂体後葉ホルモンのデスマプレシン (ミニリンメトル 120  $\mu$ g) の補充をしています。

二次性は稀で下垂体機能不全 (pituitary adenoma またはその治療後) による ACTH 欠乏で副腎不全が起こります。鉱質コルチコイドは ACTH よりも腎傍系球体細胞で産生されるレニン系でコントロールされますので下垂体機能不全ではフロリネフ (fludrocortisone) の補充は要りません。

簡単にレニン・アルドステロン系を復習します。  
腎傍系球体細胞で産生されるレニンは肝由来のアンギオテンシノーゲンを分解してアンギオテンシン I とします。  
アンギオテンシン I は肺の ACE によりアンギオテンシン II になり副腎皮質でアルドステロンを分泌、尿細管で Na 再吸収→血圧上昇します。  
ACE 阻害薬は ACE を、ARB はアンギオテンシン II を阻害します。

外来で漢方薬 (甘草) を内服されている方で低カリウム、高血圧、浮腫の方は時々みかけます。偽性アルドステロン症です。  
小生、この機序がよくわかっていなかったのが今回、調べてみました。

コルチゾールの作用は糖質対鉱質が 1 対 1 です。活性のあるコルチゾール (cortisol) は 11  $\beta$  HSD-2 酵素により非活性型のコーチゾン (cortisone) に変化します。  
甘草 (グリチルリチン) はこの酵素を抑制するため、活性型コルチゾールが増加してアルドステロン作用が上昇、Na 再吸収、K 排泄が亢進して、高血圧、浮腫、低カリウムとなるようです。  
偽性アルドステロン症の場合、血中アルドステロンやレニンは低値です。

偽性アルドステロン症って漢方薬を使う日本で見つかったのかと思っていましたが、1968 年米国ミシガン大学の Jerome W. Conn の発表で下記の論文です。

海外でも甘草はリコリス (licorice, スペイン甘草) と言って甘味料やハーブとして使ってきたようです。甘草の成分、グリチルリチンは蔗糖の150倍の甘さがあるのだそうです。

そうか、それで甘草、甘い草と言うのかあ。漢方では咽頭痛の鎮痛、胃痛の鎮痙、鎮咳、解毒に幅広く使われています。強力ミノファーゲンもグリチルリチンです。

二次性副腎不全で最も多いのは下垂体腫瘍またはその周辺疾患、その手術、放射線治療であり ACTH 欠損によります。頭蓋咽頭腫、髄膜腫、その他のトルコ鞍腫瘍で起こります。

また二次性副腎不全は外傷、下垂体卒中、梗塞、分娩後出血による下垂体壊死 (post-partum pituitary gland necrosis) などもあります。

下垂体炎 (hypophysitis) は妊娠、免疫チェックポイント阻害剤の CTLA-4 inhibitor (ipilimumab, ヤーボイ), PD-L1 inhibitor で起こり頭痛、低 Na 血症を呈します。

免疫チェックポイント阻害剤でこんな合併症があるとは知りませんでした。

「今日の治療薬」を調べたら免疫チェックポイント阻害剤すべて (キートルダ、バベンチオ、テセントリク、イフィンジ、ヤーボイ) にちゃんと書いてありました。

二次性副腎不全は一次性よりも普通軽症です。これは鉱質コルチコイド分泌は侵されず、また副腎不全も部分的なことが多いからです。

非機能性下垂体腺腫での死亡率は hydrocortisone 20mg/日以上の場合は 20 mg 以下またはゼロのものよりも多く、糖質コルチコイドの過剰補充によると考えられます。

10. 尿崩症は下垂体腺腫で起こらぬ。頭蓋咽頭腫、髄膜腫、リンパ腫、転移癌を疑う。

二次性副腎不全では ACTH 欠損に加えその他の下垂体ホルモン (TSH, GH, LH, FSH) 欠損を合併します。尿崩症は下垂体腺腫では起こらず、存在する場合は頭蓋咽頭腫、髄膜腫、リンパ腫、転移癌を疑います。

以前、大腿骨骨幹部骨折の中年女性で入院中 1 日尿量が 8L になる方がいて調べたら尿崩症でした。ピトレッシンの点鼻が著効し外出時、点鼻していました。

11. PSL 5 mg 3 週で三次性副腎不全起こす。

三次性 (視床下部) 副腎不全はステロイドや麻薬投与によるものを言います。なんと PSL 5 mg 以上、3 週以上で ACTH 低下し三次性副腎不全を起こし得るのだそうです。

ステロイド治療による二次性副腎不全では逆説的ですがステロイドによるクッシング容貌を呈することが多いそうです。

ステロイドと同時に糖質コルチコイドを抑制する ritonavir（ノービア、抗 HIV 薬、プロテアーゼ阻害薬）や itraconazole（イトリゾール、抗真菌薬）を投与されていると強い副腎抑制を起こします。

ステロイドの数ヶ月に亘る漸減により副腎機能は回復します。

視床下部-下垂体-副腎系の回復が可能かは ACTH 刺激試験を行ないます。

ACTH 刺激試験をネットで調べたらやたら獣医のサイトがヒットしました。

犬にもアジソンやクッシングがあるのです。以前、ダイビング中にくも膜下出血を起こした方が昏睡で入院しました。その息子さんは獣医だったのですが「Na の正常値は 140 位なんですけど・・・」と説明したところ「へー！犬と同じなんですわねえ」との返事には驚きました。

ヒトも犬も祖先は同じなんだあと妙に感動しました。隣の家の雑種のハナが自分の祖先のような気がしてきました。

## 12. cortisol 分泌はコトリル換算 15-25mg/日で 5AM から ↑、8AM 最大で漸減、2AM 最低。

コルチゾールの分泌は視床下部-下垂体-副腎を通して、光、ストレス、多くのインプットによりコントロールされます。

コルチゾールのリズムは概日性（24 時間周期、circadian）と超概日性（ultradian、24 時間以下の周期でパルスで出る）が混在し、60-90 分毎のバースト（bursts）です。

正常副腎は cortisol を 5-10 mg/m<sup>2</sup>/日分泌し成人で hydrocortisone（コトリル）15-25 mg/日に相当します。血中 cortisol は朝 5 時から上昇、8AM に最大となり 11AM より中程度となり以後漸減、2 AM に最低となります。

一方アルドステロンは 2AM に最低、8AM より上昇し 12AM に最大、8PM で低下、11PM 再度増加します。アルドステロンは主に renin-angiotensin 系で調節されます。

## 13. 一次性は糖質・鉱質 corticoid 両者と塩分補充、二次と三次性は糖質 corticoid のみ補充。

治療は一次性副腎不全では糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの両方が欠乏するので両者の補充と塩の補充が必要です。

一方二次性（下垂体）、三次性（ステロイド投与による）副腎不全は ACTH 欠損によるのでふつう糖質コルチコイド補充だけでよいのです。

一次性副腎不全と ACTH 欠損では androgen 欠乏もおこります。ケネディはテストステロンを投与されていましたがその補充の可否についてははっきりしません。

14. コトリル 15-25mg/日, 児 8-10 mg/m<sup>2</sup>/日を 2-4 回/日分割, 朝最大量。PSL 避けよ (骨粗鬆)。

glucocorticoid の分泌は概日性 (circadian, 24 時間周期) と超概日性 (ultradian, 24 時間以下でパルスで分泌) の両者があり朝にピークがあり深夜に最低 (nadir) となります。

副腎不全治療の標準チョイスは hydrocortisone (コトリル) です。糖質と鈣質コルチコイド作用が 1 対 1 の等価だからです。hydrocortisone (国内コトリル、10 mg/錠、成人 1 日 10-120 mg、1-4 回分服) か cortisone acetate (国内コトソ、25 mg/錠、1 日 12.5-150 mg、1-4 回分服) を使います。後者は肝 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$  HSD) により hydrocortisone に活性化されるため onset が遅れます。ヨーロッパの副腎不全患者 1029 人の 87% はこれらどちらかの治療を受けています。

正常副腎は cortisol を 5-10 mg/m<sup>2</sup>/日 分泌しており成人で hydrocortisone (コトリル) 15-25 mg/日に相当します。小児では 8-10 mg/m<sup>2</sup>/日を補充します。血中 cortisol は朝 5 時から上昇、8AM に最大となり 11AM より中程度となり以後漸減、2 AM に最低となります。アルドステロンは 2AM に最低、8AM より上昇し 12AM に最大、8PM で低下、11PM 再度増加します。

少量分割した方が生理的であり Hydrocortisone (コトリル) を 2-4 回/日あるいはそれ以上投与します。最大量を起床時に投与し最後は就眠 4-6 時間前に投与して睡眠障害を起こさぬようにします。夕方の内服はインスリン抵抗性を起こすので避けるのだそうです。

18 歳以上の成人で hydrocortisone (コトリル、国内 10mg/錠) を例えば以下の通りです。

- 10.0 mg → 5.0 mg、
- 7.5 mg → 5.0 mg → 2.5 mg、
- 10.0 mg → 5.0 mg → 2.5 mg、
- 10.0 mg → 10.0 mg、
- 10.0 mg → 5.0 mg → 5.0 mg、
- 10.0 mg → 5.0 mg → 5.0 mg → 5.0 mg

18 歳以下では 8-10 mg/m<sup>2</sup> を 3-4 回分服、朝に 50-66% 投与します。

なおステロイド剤の糖質、鈣質コルチコイドの力価は以下の通りです。

- コトソ (cortisone acetate) 半減期 8-12h 抗炎症 0.8 電解質作用 0.8 等価量 25 mg
- コトリル (hydrocortisone) 半減期 8-12h 抗炎症 1 電解質作用 1 等価量 20 mg
- プレドニゾロン 半減期 12-36h 抗炎症 4 電解質作用 0.8 等価量 5 mg
- デキサメサゾン 半減期 36-54h 抗炎症 25 電解質作用 0 等価量 0.75 mg

cortisol に比しプレドニゾン投与は高脂血症、骨粗鬆症を起こしやすいので避けた方がよいそうです。しかし世界の多くの地域では PSL しか選択肢がありません。ただ PSL3-5 mg/日であれば代謝を悪くしないという説もあります。dexamethasone は半減期が長くクッシング様副作用起こすので推奨しません。

#### 15. 糖質コルチコイドのモニターに ACTH 濃度、cortisol 濃度は妥当でない。

糖質コルチコイド投与のモニターに ACTH 濃度、cortisol 濃度は妥当でないのだそうです。糖質コルチコイドの不足で嘔気、食欲低下、減量、皮膚色素沈着が見られます。一方、糖質コルチコイド過剰で肥満、不眠、皮膚感染、不耐糖性が見られます。わずかな過剰で肥満、2 型 DM、骨粗鬆症を起こします。

患者によっては一日のある時間にスタミナ減、疲労、頭痛、傾眠を訴えるのだそうです。ウサマ・ビン・ラディンの疲労発作はこれだったのでしょうか。起床時投与量を増やしたり、起床 2-3 時間前投与、より少量頻回分服投与することもあります。

吸収不良が疑われる時は血清 cortisol 或いは唾液中 cortisol 濃度カーブも有用です。皮下持続ポンプ注入は概日周期再現可能な唯一の方法です。

#### 16. 一次性で鉱質コルチコイド ↓ は塩渴望、フラフラ、K ↑、低血圧、浮腫。フリ初 0.05-0.20mg/日を。

一次性副腎不全患者の多くは鉱質コルチコイド補充を要します。フラフラ感 (lightheadedness)、塩渴望 (salt craving)、起立性低血圧、低 Na、高 K を呈します。また認知能低下、鬱状態 (low mood) を起こします。

塩渴望 (salt craving) と言えば我が家では旅行に行くとき、あちこちの塩を集めております。塩竈 (しおがま) で買った塩は「藻塩 (もしお)」でした。源氏物語の蓬生 (よもぎふ) の冒頭に「藻塩たれつつわびたまひしころほひ、都にもさまざま思し嘆く人多かりしを・・・」とあって藻塩と涙を掛けていて、藻塩って何だろうと思っていたのですが、初めて本物を見て、平安時代こういう塩を使っていたのかと感動でした。

藻塩は海水と海藻 (ほんだわら) を一緒に煮詰めて作った塩です。古代、人々は塩を藻塩で楽しんでいたのです。

また長野大鹿村では山塩と言って塩が取れます。大鹿村中央構造線博物館を見学した時、買ってきました。この塩水はフィリピン海プレートが日本列島深部に潜り込んだ際の塩らしいのです。遙か大古の地球造山運動に思いを馳せての味わいもまた格別です。

アルドステロン作用を簡単に再復習します。

アルドステロン分泌因子は3つあり、レニン・アンジオテンシン系、K濃度、ACTHの3つです。アルドステロンの標的組織は遠位尿細管で、NaとOH<sup>-</sup>の再吸収とKとHの排泄が主な働きです。アルドステロン分泌過剰でNa増加、K低下により高血圧、低K、代謝性アルカローシスを生じます。

ただし原発性アルドステロン症では心房性Na利尿ペプチドによるエスケープ減少のため、あまり高Naを起こしません。

アルドステロン分泌低下は低血圧、高K、代謝性アシドーシスを起こします。

また前述のように甘草（グリチルリチン）で偽性アルドステロン症を起こし低カリウム、高血圧、浮腫を起こします。

コルチゾールのコルチコイド作用は糖質対鉱質が1対1です。活性のあるコルチゾール（cortisol）は11βHSD-2酵素により非活性型のコーチゾン（cortisone）に変化します。甘草（グリチルリチン）はこの酵素を抑制するため、活性型コルチゾールが増加してアルドステロン作用が上昇、Na再吸収、K排泄が亢進して、高血圧、浮腫、低カリウムとなります。偽性アルドステロン症の場合、血中アルドステロンやレニンは低値です。

特に芍薬甘草湯は甘草を一日量5g含みます。2.5g以上は要注意です。

下肢の筋肉のつりに、芍薬甘草湯は驚くほど効きますが、小生は頓服でしか処方したことがありません。

Liquorice（スペイン甘草、リコリス、イタリアカラブリア州が世界一の品質）とグレープフルーツジュースの併用はhydrocortisoneの鉱質コルチコイド効果を増強します。カラブリア州はイタリアの長靴の爪先です。以前、ここからシチリア島のメッシーナに渡ったことがあります。電車が切り離されてそのままフェリーに収容されました。丁度真夏で、フェリーの甲板下は耐え難い暑さでした。ここからカターニア、シラクサへ行きました。シラクサにはアルキメデス広場があり感動しました。

アルドステロン欠乏にはfludrocortisone（フロリネフ 0.1mg/錠、1日0.02-0.1mg、2-3回分服）補充を毎朝0.05-0.20mg投与。肉体労働者ではより多く必要でまた塩分補充を行ないます。一般の塩分制限は無視します。

下垂体性、視床下部性のACTH欠損や、ステロイド投与後の副腎抑制では鉱質コルチコイド抑制は不要である。

ACTHはアルドステロン分泌にはさほど重要でないのです。

副腎不全でFludrocortisone不足はよく見られます。

鉱質コルチコイド評価にレニン測定が行われますが、鉱質コルチコイドとレニンとの関連は複雑で時間や体位、内服薬とも関係しあまり役に立ちません。検査より症状重視です。鉱質コルチコイド不足の有無は、塩渴望の有無、フラフラ感（lightheadedness）、立位と臥位での血圧測定、K↓、末梢浮腫などを確認します。

なお原発性副腎不全での特発性高血圧では鉱質コルチコイドを中止するのではなく ACE-I や Ca 拮抗剤を使用せよとのこと。

17. 副腎危機は検査 (cortisol, ACTH 等) と同時にハイドロコルチゾン 100 mg、生食 10/h 開始。

副腎危機を疑った場合、診断で時間を無駄にせず即座に治療開始です！

血液検査は Na, K, Cr, BUN, BG, cortisol, ACTH やその他生化学を調べ細菌、ウイルス検査もおこない。同時に治療を開始します。

即座に 100 mg hydrocortisone (ハイドロコルチゾン 100mg/2ml, 500mg/10ml) 投与して 11 $\beta$  HSD type2 (11 $\beta$  dehydroxysteroid dehydrogenase 2) を飽和させて鉱質コルチコイド効果を確保します。

生食 10/時間投与、誘発因子の治療をし、以後生食の投与スピードを落とし

hydrocortisone 200mg/日または 50 mg 4 回/日投与を経口摂取可能となるまで 24-48 時間継続します。できるだけ cortisol の生理的日中濃度に合わせます。

患者はインフルエンザワクチン、60 歳以上なら肺炎球菌ワクチンの接種を行います。

また患者には次のような副腎不全のカードを持たせます。

「私は毎日コルチゾン補充が必要です。重病、外傷、嘔吐、下痢がある場合、hydrocortisone 100mg 静注、生理食塩水点滴をして下さい」

18. 副腎不全で感冒、下痢、嘔吐等で成人 hydrocortisone 2 倍量、小児 30mg/m<sup>2</sup>/日を。

また hydrocortisone 投与量は体温 38.5° 以上、感冒症状、下痢、上気道感染の場合は 24 時間量を成人では 2 倍、小児では 30 mg/m<sup>2</sup>/日 (4 分割) 投与します。

嘔吐、下痢により副腎不全では内服コルチゾールを吸収できなくなります。

妊娠第 3 期でコルチゾール濃度は上昇し hydrocortisone は 2.5 mg→10 mg 必要となります。

Progesterone は抗鉱質コルチコイド効果があり fludrocortisone (フロリネフ) が必要になります。Fludrocortisone 用量決定にレニン測定は妊娠中、レニン活性が増加するため当てにならない、塩渴望、血圧等の症状や電解質の方が当てになります。

糖質コルチコイド増量は必要ですが多くは鉱質コルチコイドは不要とのこと。

分娩中は hydrocortisone 100mg を投与し以後 6 時間毎 50 mg を bolus か持続投与する。

スポーツやレースでは開始前に 2.5-5.0mg hydrocortisone を内服、2-4 時間毎繰り返すのだそうです。夏の長距離走や旅行などでは fludrocortisone や塩分補給します。

夜間労働などでも開始前に 10 mg 内服します。

手術、様々な手技の時は hydrocortisone を下記のように増量します。

【アジソン患者での手術、医療手技での hydrocortisone 増量法】

UK' s Addison' s disease Self-Help Group and Addison' s disease Clinical Advisory Panel

- ・大手術：麻酔直前 hydrocortisone 100mg 静注/筋注、術後 100 mg を 6 時間毎または 200 mg/日 を持続。経口摂取できたら 48 時間は普段の 2 倍の経口用量の後漸減。
- ・分娩時：分娩直前 hydrocortisone 100mg、分娩後は 2 倍の経口量を 24-48 時間後漸減。
- ・小手術、歯科手術、：麻酔直前 hydrocortisone 100mg 静注/筋注、術後 2 倍の経口用量 24 時間後正常量に。
- ・下剤使用の消化器処置：前日入院して 100 mg hydrocortisone 静注/筋注、翌日処置前に 100 mg 繰り返し。処置後 2 倍の経口用量 24 時間後に正常量へ。
- ・その他侵襲的処置：処置前に hydrocortisone 100mg 静注/筋注、終了後 24 時間 2 倍量内服後正常量へ。
- ・小手術：術前とくに不要、術後症状あれば hydrocortisone 20 mg 投与。
- ・歯科処置：1 時間前に朝の内服量を前倒し。24 時間 2 倍量内服後正常量に戻す。
- ・小歯科処置：処置前特に不要、処置後症状有れば 20 mg 内服。

それでは The Lancet 総説副腎不全の最重要点 18 の怒涛の反復です。

- ① 「倦怠、食欲不振、GI 症状」で副腎不全疑え！ Na ↓，小児で BG ↓ 1 次性で色素沈着。
- ② 副腎不全はステロイド、麻薬、ケトコゾール、フェノバル、ホップリム、サテリカ、免疫チェックポイント阻害で起こる。
- ③ 一次性副腎不全は抗 21hydroxylase 抗体測定（国内？）、糖質/鉱質コルチコイド両者補充。
- ④ 副腎不全で Na ↓ (84%), TSH ↑ (52%), K ↑ (34%), cortisol < 3.62 μg/dl, ACTH 2 倍以上。
- ⑤ 一次性副腎不全は糖質・鉱質コルチコイド両者必要。androgen 必要性？
- ⑥ 一次性は小児：先天性，思春期後：自己免疫，結核，HIV，成人：出血、癌、結核等。
- ⑦ 一次性の 5 割で橋本，Grave，1-1.5 割 1 型 DM，1 割自己免疫性胃炎 (VB12 ↓)。
- ⑧ 一次性（副腎由来）、二次性（下垂体性）、三次性（視床下部、ステロイド・麻薬投与）
- ⑨ 二次性副腎不全は下垂体病変による ACTH 欠損。軽症多い。二次性でフルニ初補充は不要。
- ⑩ 尿崩症は下垂体腺腫で起こらぬ。頭蓋咽頭腫、髄膜腫、リンパ腫、転移癌を疑う。
- ⑪ PSL 5 mg 3 週で三次性副腎不全起こす。
- ⑫ cortisol 分泌はコトリル換算 15-25mg/日で 5AM から ↑、8AM 最大で漸減、2AM 最低。
- ⑬ 一次性は糖質・鉱質 corticoid 両者と塩分補充、二次と三次性は糖質 corticoid のみ補充。
- ⑭ コトリル 15-25mg/日，児 8-10 mg/m<sup>2</sup>/日を 2-4 回/日分割，朝最大量。PSL 避けよ（骨粗鬆）。
- ⑮ 糖質コルチコイドのモニターに ACTH 濃度、cortisol 濃度は妥当でない。
- ⑯ 一次性で鉱質コルチコイド ↓ は塩渴望、フラフラ、K ↑、低血圧、浮腫。フルニ初 0.05-0.20mg/日を。
- ⑰ 副腎危機は検査（cortisol, ACTH 等）と同時にハイドロコルチソン 100 mg、生食 10/h 開始。
- ⑱ 副腎不全で感冒、下痢、嘔吐等で成人 hydrocortisone 2 倍量、小児 30mg/m<sup>2</sup>/日を。