

腎上腺疾病

腎上腺庫欣氏徵候群 (Adrenal Cushing' s syndrome)

前言

庫欣氏徵候群(Cushing' s Syndrome, CS)是因體內糖皮質素 (glucocorticoid)過多所導致的疾病。腎上腺庫欣氏徵候群指的是由腎上腺皮質製造的糖皮質素過高導致的疾病。

臨床表徵

庫欣氏症臨床表現很多變，沒有一個特定的症狀或表徵，在男女性病患身上的表現也有差異。男性患者通常在較年輕時發病且有較明顯的臨床表現。皮膚紫紋(Violaceous striae)、肌肉無力和萎縮、骨質疏鬆(osteoporosis)和腎結石較常出現在男性患者。性腺功能障礙(Gonadal dysfunction)在男女性患者都是常見症狀，臨床表現有性慾減少、不孕，女性會有經期不規則或無月經(amenorrhea)，男性則會有勃起功能障礙。

診斷

臨床上懷疑庫欣氏症的病患就要進行相關的生化檢驗篩檢及診斷。庫欣氏症候群的生化檢驗基礎為過度分泌的皮質醇會失去正常的晝夜節律變化且會失去正常的下視丘/腦下垂體/腎上腺軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)的回饋機制。根據2008年美國內分泌學會的臨床指引，以下檢驗可用來診斷庫欣氏症候群:24小時尿液游離皮質醇(24-hour urinary free cortisol, UFC)、深夜唾液皮質醇濃度(late-night salivary cortisol concentrations)及低劑量 dexamethasone 抑制測驗(low-dose dexamethasone suppression test, LDDST)。

這些檢驗沒有一個具有百分之百的診斷率，因此臨床上會同時執行兩

項以上檢驗來確認診斷庫欣氏症候群。

1. 尿液遊離皮質醇(Urinary free cortisol, UFC)

測量尿液游離皮質醇可直接反應體內真的具有生理作用 (biologically active) 的皮質醇濃度。尿液蒐集是非侵入性的檢查，所以也被廣泛用於庫欣氏症候群的篩檢和診斷。其正常值上限為 80-120 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ，診斷的敏感度為 95-100%，特異性為 94-98%。

2. 皮質醇晝夜變化(Circadian rhythm assessment)

正常情況下，血清皮質醇在清晨 3-4 點分泌開始增加，在早上 7-9 點會達到一整天的最高峰，之後分泌量會再慢慢下降。當在午夜測量血清皮質醇大於 7.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 時代表體內皮質醇分泌過量^{4,11}。根據本院自己的統計發現，利用下午血清皮質醇大於 7.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 或大於早晨皮質醇的 50% 來診斷庫欣氏症候群的敏感度為 95.9%。

3. 低劑量 dexamethasone 抑制測試(Low-dose dexamethasone suppression test, LDDST)

正常來說給予 dexamethasone 後可抑制體內皮質醇分泌，但內源性庫欣氏症候群患者過量分泌皮質醇的情形不會受 dexamethasone 抑制。低劑量 dexamethasone 抑制測試有兩種執行方式，第一種為隔夜 1mg dexamethasone 抑制測驗 (overnight 1mg LDDST)，在晚上 11 點時給予口服 1mg dexamethasone 後，隔天早上 8-9 點驗空腹的血清皮質醇濃度。此項檢驗的敏感度高達 98-100% 但特異性相對不高，臨床使用上有所限制，當測得的早晨血清皮質醇濃度低於 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 時可初步排除庫欣氏症候群的診斷。另一種低劑量 dexamethasone 抑制測試為兩天低劑量 dexamethasone 抑制測驗(2-day LDDST)，執行方式是第一天早上 6 點給第一劑 0.5mg dexamethasone，之後每 6 小時給予一劑共兩天(總共 8 劑，合

計 4mg dexamethasone) ，在第三天早上 8-9 點間驗血清皮質醇，正常情況下應被抑制至小於 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。兩天低劑量 dexamethasone 抑制測驗的敏感度約 79% ，特異性約 74% ，診斷率約 71% 。有約 3-8% 的庫欣氏症患者，對兩種低劑量 dexamethasone 抑制測試均有反應，血清皮質醇可被抑制至 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下，因此合併其他多種檢驗可提升診斷率。

4. 午夜血清皮質醇 (Midnight plasma cortisol)

住院患者可於午夜 12 點熟睡時檢驗血清皮質醇濃度，當數值大於 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 時診斷庫欣氏症的敏感度可高達 100% 。但其他更大型研究發現此項檢驗的特異度低(20.2%)，若將診斷值拉高到 7.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 則可提高特異性至 87% 14. Nieman 等人則發現在病患清醒的情況下檢驗午夜 12 點血清皮質醇濃度，以大於 7.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 作為診斷標準的敏感度和特異性均大於 96% 。

治療及注意事項

1. 外科手術治療

外科手術切除造成糖皮質素過高的腫瘤(腦下垂體腺腫，或腎上腺腫瘤)是所有形式庫欣氏徵候群病人的第一線治療方式。在成功手術切除腫瘤後，ACTH 及 cortisol 濃度偏低，病人需要糖皮質素藥物補充。腎上腺切除手術可迅速緩解高糖皮質素血症及相關併發症。然而病人術後需要終生糖皮質素及礦物性皮質素藥物補充。另一個考量是庫欣氏病進行雙側腎上腺切除手術，可能發生 Nelson 徵候群(局部腫瘤長大造成壓迫症狀及過高 ACTH 造成色素沈澱)。

2. 藥物治療

庫欣氏徵候群病人使用藥物治療的適應症包含：高糖皮質素血症的急性併發症(精神病、感染);若嚴重案例無法及時開刀需要手術前治療處置；在手術後仍有高糖皮質素血症，尚未接受放射線治療

者；無法切除乾淨或有轉移腫瘤者；隱匿難以定位的異位神經內分泌性腫瘤因分泌 ACTH 引起的高糖皮質素血症。

庫欣氏徵候群病人使用的藥物可分為三大類

1. 直接作用腎上腺藥物，可藉由抑制類固醇生成酵素而中斷 cortisol 製造
2. 直接作用腦下垂體藥物，抑制腫瘤分泌 ACTH
3. 直接作用糖皮質素受器藥物，可在週邊抑制糖皮質素受器，而不會影響腦下垂體及腎上腺荷爾蒙製造。

※ 直接作用腎上腺藥物

最常使用的腎上腺藥物包含 ketoconazole 及 metyrapone。

Ketoconazole 藥物最主要的副作用是肝毒性。少數案例使用 ketoconazole 藥物治療黴菌感染及另一個青少年案例用以庫欣氏徵候群被報導過引起致命性肝炎。在 2013 年 7 月，美國食品暨藥物管理局(FDA)及歐洲藥物管理局(EMA)因為 ketoconazole 作為黴菌治療藥物可能引發肝毒性，發布了嚴重警告。儘管使用 ketoconazole 治療發生嚴重肝炎是罕見事件，臨床使用 ketoconazole 治療引起肝功能上升是很常見，在大型研究可見於 2.6-18.7%的案例。另外值得注意的是 ketoconazole 治療也會影響睪固酮合成而引發男性性腺功能低下，造成男性女乳症。

腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency)

前言

腎上腺是人體相當重要的內分泌器官，由於位於兩側腎臟的上方，故名腎上腺。依其組織構造，外層為皮質，內層為髓質。皮質主要分泌糖皮質激素，醛固酮及雄激素，以調節醣類，蛋白質，及脂肪代謝，調控免疫系統，維持體內電解質及血壓平衡以及女性雄激素來源等。髓質則分泌腎上腺素，調控心臟血管功能，以應付外來的壓力。因此

腎上腺是人體相當重要的內分泌器官，如有功能不全且未能及時有效的補充，將導致生命危險的發生。由於腎上腺本身的分泌大體上是受下視丘分泌皮釋素及腦下垂體分泌腎上腺皮促素所構成的回饋機制所調控，因此腎上腺功能不全可分為：

1. 因為腎上腺本身的疾病發生原發性腎上腺功能不全
2. 因為下視丘或腦下垂體本身的疾病導致腎上腺因為缺少來自腦下垂體腎上腺皮促素的刺激而萎縮，發生次發性腎上腺功能不全兩種情況。

病因

原發性腎上腺功能不全 (又稱艾迪森氏病): 以往最常見的原因是結核病所造成，現則為自體免疫失調所造成的腎上腺炎，其他原因包括全身性黴菌感染，轉移性腫瘤，淋巴腫瘤，愛滋病晚期併發機會性感染，兩側腎出血，血栓及少見之遺傳性疾病等。

次發性腎上腺功能不全: 最常見的原因是因為關節疼痛，過敏，氣喘及自體免疫疾病，長期服用類固醇，導致下視丘及腦下垂體受到負回饋性的抑制而無法分泌足夠的皮釋素及，以致腎上腺萎縮而無法分泌足夠的糖皮質激素，其他原因包括下視丘或腦下垂體因腫瘤，發炎，感染，頭部受傷，手術，放射線治療及生產後大量出血而受損等。

臨床表徵

大多數腎上腺功能不全所表現的症狀通常是緩慢且非特異性的，如倦怠，無力感，無精打采，站立性頭暈，體重減輕，食慾不振等。有些人則以腸胃症狀，如噁心，嘔吐，腹瀉及腹部絞痛來表現。另外有些會伴隨性慾降低，及婦女會有月經不規則，甚至無月經等現象。血液檢查則可能會有低血鈉，低血糖，貧血，淋巴球增多，及嗜伊紅性白血球增多等現象。至於原發性腎上腺功能不全所特有的徵候是因為血液中腎上腺皮促素增加導致口腔黏膜及皮膚變黑，尤其是皮膚皺折

處，如手肘，膝蓋，手掌及指關節等部位，受傷或手術後之疤痕也會變得更深黑。高血鉀症，以及伴隨其他原發性內分泌自體免疫疾病，如自體免疫甲狀腺疾病，第一型糖尿病等也是原發性腎上腺功能不全所特有。而次發性腎上腺功能不全則因為血液中腎上腺皮促素減少，皮膚顯得較蒼白，也因為腦下垂體腫瘤產生頭痛，視野缺失及其他內分泌不足，如甲狀腺低下，性腺低下，尿崩症等現象。

診斷

腎上腺功能不全早期的症狀通常是非特異性且不明顯，因此有賴醫師高度的警覺及實驗室的檢查。一般較常做的檢查如下：

氫化可體松 (cortisol) 及腎上腺皮促素 (ACTH) 基礎核荷爾蒙測定：如果氫化可體松在早上 8 點所測得的值是小於 $3\mu\text{g}/\text{dl}$ ，則可診斷有腎上腺功能不全，同時腎上腺皮促素所測得的值是大於 $100\text{ pg}/\text{ml}$ ，則可進一步診斷為原發性腎上腺功能不全。如果腎上腺皮促素所測得的值在正常值或以下，則可能為次發性腎上腺功能不全。如果氫化可體松所測得的值是大於 $18\ \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上，則可排除有腎上腺功能不全問題。至於界於 3 與 $18\ \mu\text{g}/\text{dl}$ 之間，則必須接受腎上腺皮促素刺激試驗。

腎上腺皮促素刺激試驗

病人通常在早上 10 點之前接受靜脈或肌肉注射 $250\ \mu\text{g}$ 的腎上腺皮促素，如果在注射腎上腺皮促素後 30 或 60 分鐘血液中所測得的氫化可體松值是大於 18 甚至於是大於 $20\ \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上，則可排除有腎上腺功能不全問題。如果所測得的氫化可體松值是小於 $18\ \mu\text{g}/\text{dl}$ ，則可診斷有腎上腺功能不全。但是如果病人的次發性腎上腺功能不全是輕微或最近一兩個月才發生的，有可能腎上腺皮促素刺激試驗所得的值是在正常範圍，而必須進一步接受胰島素誘發低血糖試驗。

胰島素誘發低血糖試驗

由於胰島素誘發低血糖後會刺激下視丘分泌皮釋素及腦下垂體分泌腎上腺皮促素，以刺激腎上腺分泌氫化可體松，因而可用來診斷病人是否有腎上腺功能不全問題。但是此一胰島素誘發低血糖試驗對於有缺血性心臟疾病或有癲癇的病人並不適合，因為有可能誘發心臟病或癲癇的發生。

其他檢查

如果以上的檢查確認有原發性腎上腺功能不全，腹部的 X 光檢查如果在腎上腺的部位顯示有鈣化現象，極可能為結核病所引起，其他原因則要借助腎上腺的電腦斷層檢查。如果以上的檢查確認有次發性腎上腺功能不全，則要借助核磁共振檢查下視丘及腦下垂體部位是否有腫瘤或其他原因。

治療及注意事項

如果是原發性腎上腺功能不全，則必須長期接受氫化可體松或其他相等效用的類固醇補充，假使適當的補充之後仍有低血鈉及高血鉀現象，則需再補充 fludrocortisone acetate。至於次發性腎上腺功能不全除了補充氫化可體松或其他相等效用的類固醇外，還需視其是否有其他荷爾蒙缺少而需要補充。當然除了補充荷爾蒙之外，還得視其病因做適當之治療。如果是因長期使用類固醇而造成次發性腎上腺功能不全者，所補充的氫化可體松應儘量減少至能夠解除症狀時的最少劑量，以避免過量而無法恢復自己正常的腎上腺功能，及體重增加和骨質疏鬆等問題。但是當有輕微疾病，如感冒發燒或非重大外傷時，應將平常劑量增加二至三倍。如果是因嚴重嘔吐而無法服用口服藥物時，應使用塞劑或靜脈注射。平常出外工作或旅遊時，應隨身攜帶卡片，詳細記載自己的病名及所使用藥物，以備意外發生時，醫護人員可以做適當之處置及治療。