

高カルシウム血症と嘔吐・下痢が 診断の契機となった2次性副腎不全の一例

重松 太樹* 新山 優** 岡田 貴典

要 旨

グルココルチコイド含有薬剤の急激な断薬が原因と考えられる2次性副腎不全の一例を報告する。症例は70代男性、脳梗塞後の呼吸状態悪化と意識障害の原因精査目的に前医より転院となった。来院時呼吸状態悪化、JCS3桁の意識障害、低血圧、頻脈を認め、ショック状態であった。精査のためヒドロコルチゾン投与し造影CTを撮影したが、有意な所見はなかった。血液検査で血中ナトリウム濃度は正常範囲内であったが、高カルシウム血症を認めた。第2病日にショック状態から離脱し、その直後から下痢が出現、第6病日より食思不振の出現で経口摂取不可となった。高カルシウム血症、嘔吐、下痢の症状から精査を行い2次性副腎不全と診断した。グルココルチコイド補充で症状は改善し、第41病日に転院となった。グルココルチコイド中止に伴う副腎不全は2次性副腎不全の原因で最多である。副腎不全は低ナトリウム血症が主要症状として知られているが、2次性副腎不全は副腎からのアルドステロン分泌が保たれるため、低ナトリウム血症を示さないことがある。一方で、頻度としては少ないが、副腎不全患者の7%で高カルシウム血症を示すことが報告されており、本症例のように低ナトリウム血症は伴わなくても、高カルシウム血症に嘔吐・下痢の症状が合わさったときには副腎不全を鑑別に挙げる必要がある。

はじめに

副腎不全とは、副腎が産生するホルモンが低下することにより発症する疾患である。副腎皮質ホルモンにはコルチゾール、アルドステロン、アンドロゲンがあり、欠乏するホルモンによって多彩な症状を示す。今回、高カルシウム血症、嘔吐、下痢が診断の契機となった2次性副腎不全の症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

【症 例】70代男性

【主 訴】呼吸不全、意識障害

【現病歴】X-24日、自室に倒れている本人を家族が発見し前医へ救急搬送された。前医にて脳梗塞の診断となり入院となった。X-10日より徐々に呼吸状態が悪化し、血圧低下、意識障害が出現したため、X日に原因精査のため当科へ転院となった。

【既往歴】横行結腸癌（X-16年前に手術）、大腸ポリープ（X-4年前に内視鏡的に切除）、痔核（X-4年前に手術）

【併存疾患】高血圧症

【内服薬】詳細不明

【生活歴】喫煙歴なし、飲酒量：ビール350 mL/day

【アレルギー】ヨード造影剤で皮疹

【入院時現症】身長154 cm、体重55.1 kg、JCS300、血圧50/30 mmHg、心拍数100/分、呼吸数

*松山赤十字病院 臨床研修センター

**松山赤十字病院 総合内科

Table 1 入院時血液検査所見

血液学検査		生化学検査				尿検査	
WBC	8720 / μ L	TP	5.0 g/dL	Na	138 mmol/L	尿ブドウ糖	(-)
RBC	296 / μ L	Alb	2.1 g/dL	K	3.8 mmol/L	尿ビリルビン	(-)
Hb	9.9 g/dL	T-Bil	0.8 mg/dL	Cl	97 mmol/L	尿ケトン体	(-)
Plt	27.4万 / μ L	AST	36 U/L	補正Ca	11.8 mg/dL	尿比重	1.014
Neut	61 %	ALT	35 U/L	Mg	1.78 mg/dL	尿PH	8.0
Eosino	4 %	γ -GTP	42 U/L	無機P	3.8 mg/dL	尿蛋白定性	(2+)
Lympho	27 %	LD-IF	325 U/L	T-Chol	138 mg/dL	尿潜血	(-)
		ALP-IF	107 U/L	eGFR	54.4 mL/min		
凝固検査		CK	21 U/L	CRP	1.75 mg/dL		
PT-INR	1.13	BUN	19.4 mg/dL	BNP	23.1 pg/mL		
APTT	38.3 秒	Cre	1.03 mg/dL	血糖	120 mg/dL		
Fib	597 mg/dL	尿酸	5.1 mg/dL				
D-dimer	6.53 μ g/mL						

30/分, 体温 37.9°C, SpO₂ 98% (O₂ 4L). 眼瞼結膜黄染なし, 眼瞼結膜蒼白なし, 心雑音なし. 呼吸音に雑音なし. 腹部は平坦, 軟, 圧痛なし. 褥瘡なし. 下腿浮腫なし. 右大腿静脈より中心静脈カテーテル挿入あり. 膀胱内留置カテーテルあり.

【入院時検査所見】血液検査の所見は **Table 1** に示す.

【入院後経過】来院時血圧は測定できず, 総頸動脈をわずかに触知した. 敗血症性ショックに伴う低血圧を想定して輸液負荷とノルアドレナリン 0.1 γ の投与を開始した. 血液培養, 尿培養を採取し, 抗菌薬投与を開始した. 呼吸不全の原因で肺血栓塞栓症が否定できなかったため, ヒドロコルチゾン 200 mg を投与し造影CTを撮影した. 造影CT肺血栓塞栓症を示唆する所見は認められなかった. X+1日にショックから離脱し, 食事摂取を開始したが,

Table 2 内分泌検査所見

TSH	3.22 mIU/L
Free T3	4.75 pg/mL
Free T4	1.49 ng/dL
PTH-intact	< 4.6 pg/mL
1-25 VitD	< 4.0 pg/mL
PTHrP	< 1.1 pmol/L
25-OH VitD	13.4 ng/mL
ACTH	10.0 pg/mL
血中コルチゾール	1.6 μ g/dL
尿中コルチゾール	5.7 μ g/day

同日, 下痢が出現した. 全身状態が落ち着き各種培養検査の結果が陰性であったため抗菌薬の投与は1週間で終了した. X+5日に嘔吐が出現し食事摂取量は減少し, X+13日より食事摂取不能となった. 嘔吐の原因として高カルシウム血症の影響を考え, 内分泌的精査を実施した. 検査結果は **Table 2** に

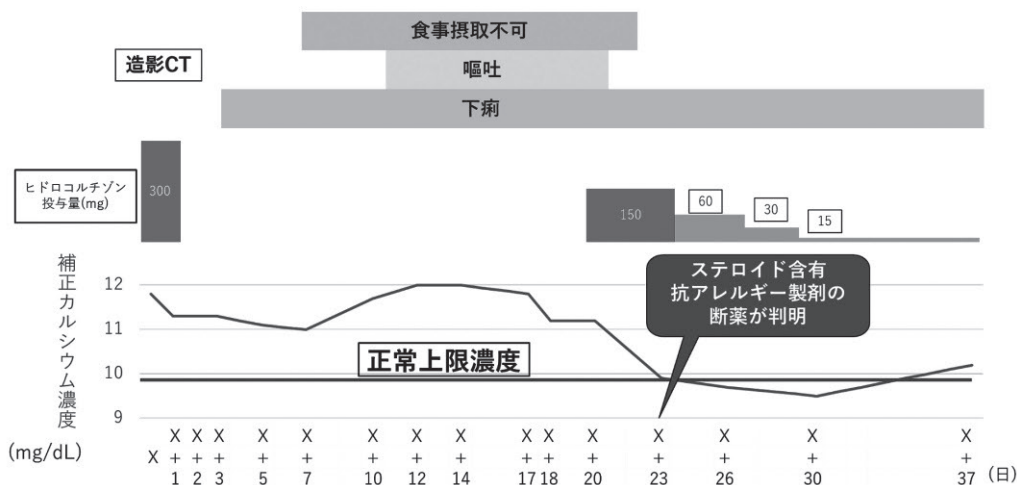


Fig. 1 入院後経過

示す。ACTH 10 pg/mL, コルチゾール 1.6 µg/dL, 24時間蓄尿尿中コルチゾールは 5.7 µg であったため副腎不全と診断し, X+21日よりヒドロコルチゾン を 150 mg で投与を開始し漸減する方針とした。X+21日に嘔吐症状は完全に消失し, 経口摂取量は徐々に改善した。患者に薬剤歴を聴取したところ, 30年間以上にわたりベタメタゾン含有抗アレルギー薬 (プラデスミン®) の内服歴があり, 前医に入院したときに中止されていた。ベタメタゾン内服量はプレドニゾン量にして 10 mg 相当であった。ベタメタゾン含有抗アレルギー薬の中断による医原性 2 次性副腎不全と確定診断した。ヒドロコルチゾン投与後, 嘔吐・下痢症状の再発なく経過し, X+41日に転院となった。入院後経過を Fig. 1 に示す。

考 察

副腎不全とは副腎が産生するホルモンが低下することにより発症する疾患で, このステップのいずれかの障害によって発症し, 1 次性と 2 次性に分類される¹⁾。1 次性副腎不全とは自己免疫や遺伝的な素因により, 副腎の機能が阻害されることで副腎が機

能不全となるものである。2 次性副腎不全は視床下部-下垂体系の機能不全により, 副腎機能が低下するものである²⁾。

2 次性副腎不全の原因で最多であるのは医原性である²⁾。主要な 2 次性副腎不全の原因を Table 3 に示す²⁾。最多の原因である医原性副腎不全の病態は内服薬のグルココルチコイドの曝露過剰による視床下部・下垂体系の抑制である²⁾。発症率として, 医原性副腎不全は先進国では全人口の 0.5~2% が発症する²⁾。先進国において少ない疾患ではないため, 内服薬にステロイド製剤がないか確認することは重要である。

副腎はグルココルチコイド, ミネラルコルチコイド, アンドロゲン産生に関与しており, 副腎不全は欠乏するホルモンにより多彩な症状を示す²⁾。副腎不全に伴いホルモンが欠乏することによる症状・兆候は Table 4 に示す。2 次性副腎不全ではグルココルチコイド・アンドロゲン欠乏による症状を認めるが, ミネラルコルチコイド欠乏による症状は認められない²⁾。正常な視床下部-下垂体-副腎系を Fig. 2 に, 2 次性副腎不全における視床下部-下垂

Table 3 主要な 2 次性副腎不全の原因

医原性	慢性的なグルココルチコイド過剰(内因性または外因性)
下垂体腫瘍 (内分泌系を活性化または非活性化させる腫瘍, 稀に癌腫)	腫瘍のサイズや位置による 両耳側半盲, 高プロラクチン血症, 二次性甲状腺機能低下症, 高ゴナドトロピン血症, 成長ホルモン欠乏
視床下部-下垂体系に影響を与える他の腫瘍性病変	頭蓋咽頭腫, 髄膜腫, 上衣腫, 転移
下垂体に対する放射線照射	下垂体腫瘍・脳腫瘍・に対して行われた放射線療法, 白血病に対する全脳全脊髄照射
自己免疫性下垂体炎	妊娠に関連する。汎下垂体機能低下症や孤発性の ACTH 欠乏症として発症する。自己免疫性甲状腺疾患と関連し, 稀に尋常性白斑, 早発卵巣不全, 1 型糖尿病, 悪性貧血とも関連する。
下垂体卒中・虚血	巨大な下垂体腺腫による出血性梗塞や著明な出血に伴う下垂体梗塞(手術や出産, 例えば Sheehan 症候群)
下垂体浸潤	結核, 放線菌, サルコイドーシス, ランゲルハンス細胞組織球症, 多発血管炎性肉芽腫症, 転移
先天性 ACTH 欠損症	
複合的なホルモン不足 (CPHD)	成長ホルモン, プロラクチン, 甲状腺刺激ホルモン, 性腺ホルモン, ACTH の順でホルモン不足が進行する病態
POMC 欠乏症	早期からの肥満, 赤髪, 縮れ毛

文献 2) より筆者編集

Table 4 副腎不全に伴いホルモンが欠乏することによる症状・兆候

グルココルチコイド欠乏による症状・兆候	疲労, 易疲労感, 体重減少, 食欲不振, 筋肉痛, 関節痛, 発熱, 正色素性貧血, リンパ球減少, 好酸球増多 僅かな TSH 上昇(TSH 放出を抑制するフィードバックの消失による) 低血糖(小児でよく見られる) 低血圧, 起立性低血圧症 低ナトリウム血症
ミネラルコルチコイド欠乏による症状・兆候 (1 次性副腎不全のみで出現)	腹痛, 吐気, 嘔吐 めまい, 塩分摂取欲, 低血圧, 起立性低血圧症, 血清クレアチニン上昇(脱水による), 低ナトリウム血症, 高カリウム血症
アンドロゲン欠乏による症状・兆候	エネルギー減退 皮膚乾燥, 皮膚掻痒感, 性欲減退, 腋毛や陰毛の脱毛(女性)
その他の兆候	縮れ毛(1 次性副腎不全のみ, POMC 運搬蛋白の過剰) 大理石様の肌(2 次性副腎不全のみ, POMC 運搬蛋白の欠乏)

文献2)より筆者編集

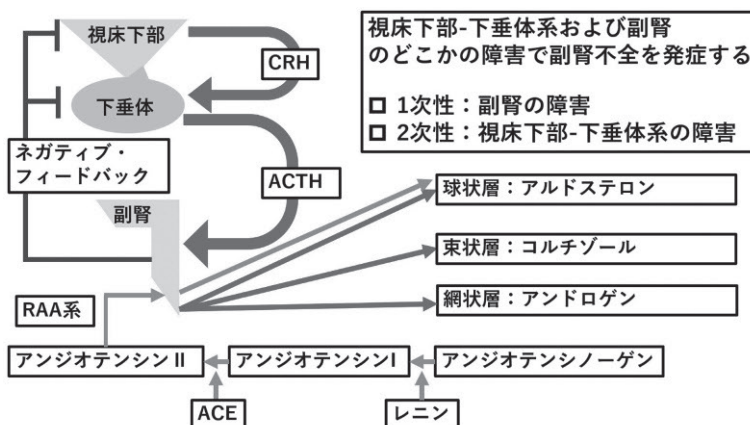
体-副腎系を Fig. 3 に示す²⁾。2 次性副腎不全は視床下部-下垂体系機能の低下が本態であり, 副腎自体の破壊は伴わない。ミネラルコルチコイド分泌は独立した RAA 系(レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系)で制御されるため, 2 次性副腎不全ではミネラルコルチコイド分泌は保たれている²⁾。したがって, 1 次性副腎不全で典型的な症状である低 Na 血症および高 K 血症は 2 次性副腎不全では起こりにくいとされる。

副腎不全患者は稀に高カルシウム血症を示すことがある³⁾。2 次性副腎不全の症状と頻度を Table 5 に示す。頻度の多い症状は易疲労感であった¹⁾。一

方で, 2 次性副腎不全患者が高カルシウム血症を呈する頻度は 7%であった³⁾。本症例は Table 5 に示すような典型的な症状を示さなかったが, 高カルシウム血症, 嘔吐, 下痢と比較的頻度の少ない症状を組み合わせることが診断のきっかけとなった。

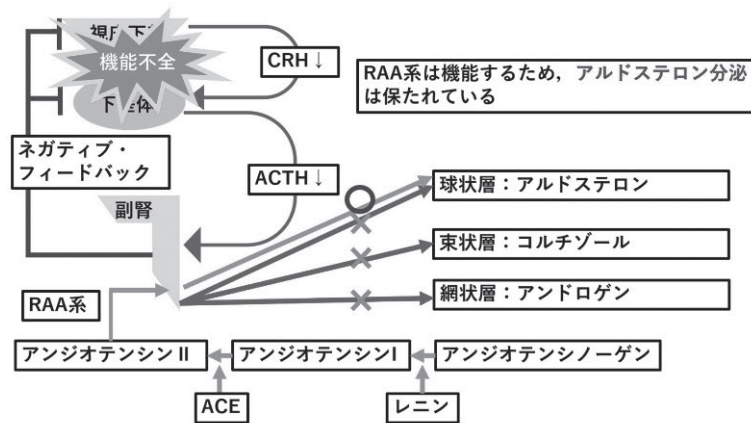
副腎不全により高カルシウム血症を呈する機序を Fig. 4 に示す。副腎不全の患者において, 腸管におけるカルシウム吸収亢進⁴⁾や骨吸収亢進により血中へのカルシウムの流入の増加⁵⁾と腎血流低下に伴い尿細管におけるカルシウムの再吸収増加⁶⁾によって高カルシウム血症を示すという報告がある。

本症例は, 前医入院時にグルココルチコイドの断



文献2)より筆者編集

Fig. 2 正常な視床下部-下垂体-副腎系



文献2)より筆者編集

Fig. 3 2次性副腎不全における視床下部-下垂体-副腎系

Table 5 2次性副腎不全の症状と頻度

症状	頻度
易疲労感	64%
性欲減退	47%
頭痛	45%
抑うつ	32%
体重減少	30%
食欲不振	29%
嘔吐	21%
高カルシウム血症	7%
下痢	6%
腹痛	5%

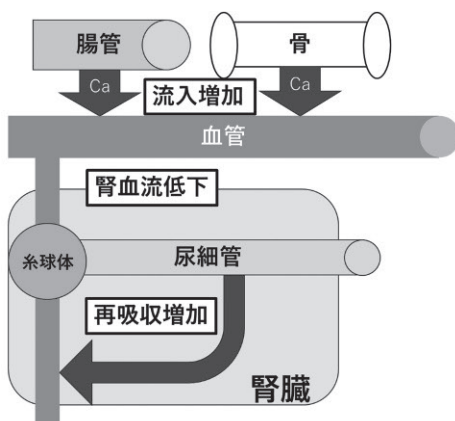
文献1), 3)より筆者編集

薬に伴う副腎クリーゼを発症しショックの状態で来院となり、造影CTを撮影時のヒドロコルチゾン投与によって偶然症状は一時的に改善した。しかし、その後、グルココルチコイドの補充を継続して行わなかったため慢性副腎不全へ移行し食思不振、下痢、嘔吐、高Ca血症の症状が出現したと考えられる。患者は来院時JCS 300の意識障害があり病歴聴取が困難な状態であった。入院時の時点では詳細不明な点が多かったが、入院後に本人に今までの経過を聴取したり、かかりつけ医に詳しく診療情報を提供してもらうことで病態の解明にいたり診断することができた。

結 語

ステロイド含有製剤の断薬が原因と考えられる2次性副腎不全の症例を経験した。低ナトリウム血症を伴わないが、高カルシウム血症・嘔吐・下痢という複数の所見の組み合わせから副腎不全を鑑別に挙げ診断に至ることができた。検査値だけでなく、身体所見、病歴から総合的に患者の状態を把握することが診断の一助となる。

文 献



文献4), 5), 6)より筆者編集

Fig. 4 副腎不全により高カルシウム血症を呈する機序

1) Bleicken B. et al.: Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common : a cross-sectional study in 216 patients.

- Am J Med Sci., **339**: 525-531, 2010.
- 2) Loscalzo, J. *et al.*: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, 21st ed., 2970-2973, 2022.
 - 3) Burke CW.: Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metabolism., **14**: 947-976, 1985.
 - 4) Schachter D. *et al.*: Active transport of calcium by intestine: action and bio-assay of vitamin D. Am J of Physiology., **200**: 1263-1271, 1961.
 - 5) Downie WW *et al.*: Hypercalcaemic crisis as presentation of Addison's disease. British Med J., **1**: 145-146, 1977.
 - 6) Muls E. *et al.*: Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. Calcified Tissue Int., **34**: 523-526, 1982.

A case of secondary adrenal insufficiency with hypercalcemia, diarrhea and vomiting

Taiki SHIGEMATSU*, Yu NIIYAMA** and Takanori OKADA

*Clinical Training Center, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of General Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

We present a case of secondary adrenal insufficiency, potentially triggered by the sudden discontinuation of glucocorticoid-containing medications. A 70-years-old man was transferred from a previous medical facility for an investigation into worsening respiratory status and impaired consciousness following a cerebral infarction. Upon arrival at our hospital, the patient exhibited signs of shock, deteriorating respiratory function, impaired consciousness (with a Japanese Coma Scale score in the 3-digit range), hypotension, and tachycardia. Hydrocortisone was promptly administered, and a contrast-enhanced computed tomography scan was performed; however, this yielded no significant findings. Blood tests revealed normal serum sodium levels but indicated the presence of hypercalcemia. On the second day of hospitalization, the patient emerged from shock; however, on the sixth day, he developed diarrhea and anorexia, rendering oral intake impossible. A comprehensive evaluation, considering the symptoms of hypercalcemia, vomiting, and diarrhea, led to the patient being diagnosed with secondary adrenal insufficiency. His clinical condition notably improved following glucocorticoid replacement therapy, ultimately resulting in his transfer to another medical facility on the 41st day of hospitalization. This case underscores the frequent association between glucocorticoid discontinuation and secondary adrenal insufficiency. While hyponatremia is recognized as a hallmark of adrenal insufficiency, secondary adrenal insufficiency may not necessarily manifest with hyponatremia due to the preserved secretion of aldosterone by the adrenal glands. Conversely, hypercalcemia has been documented in 7% of patients with adrenal insufficiency. Therefore, as exemplified in this case, clinicians should consider adrenal insufficiency as part of the differential diagnosis when hypercalcemia co-occurs with symptoms such as vomiting and diarrhea, even in the absence of hyponatremia.