

[症例報告]

## 著明な高カルシウム血症と末梢血好酸球増多を呈した続発性副腎皮質機能低下症の1例

山本 直, 岡田 洋右, 新生 忠司, 田中 良哉\*

産業医科大学 医学部 第1内科学

**要 旨**：症例は56歳女性。外傷を契機に全身倦怠感や悪心・嘔吐が出現し近医入院。高カルシウム血症を伴う意識障害や全身の皮疹が出現したため当科転院となった。臨床症候(意識障害, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 血圧低下, 発熱)および検査所見(血中 cortisol 1.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値, 高カルシウム血症 11.0  $\text{mg}/\text{dl}$ , 末梢血好酸球増多 1,600  $/\mu\text{l}$ )より副腎皮質機能低下症と診断。皮膚生検で好酸球浸潤を認め, 最終的に prednisolone 30  $\text{mg}/\text{day}$ 内服により上記症状は改善した。同症で認められる一般検査所見として高カルシウム血症および末梢血好酸球増多が知られているが, 本例のように著明な症状を呈することは稀であるので報告する。

**キーワード**：副腎皮質機能低下症, 高カルシウム血症, 末梢血好酸球増多。

(2014年11月11日 受付, 2015年1月28日 受理)

### はじめに

副腎皮質機能低下症で認められる一般検査所見として, 高カルシウム血症および末梢血好酸球増多が知られているが, いずれも臨床症状を呈することは稀である[1, 2]。今回, 著明な高カルシウム血症および末梢血好酸球増多を呈し, 診断に苦慮した続発性副腎皮質機能低下症の1例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：56歳, 女性

主訴：発熱, 悪心・嘔吐, 皮疹

既往歴：52歳, 糖尿病

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2008年5月上旬, 工作中に誤って転倒し恥骨骨折を発症した後より, 全身倦怠感や悪心・嘔吐が出現した。6月下旬, 39°C台の発熱を来しA病院へ入院となった。血液検査で炎症反応を認め(C-reactive protein (CRP) 10.69  $\text{mg}/\text{dl}$ , 好中球 7934  $/\mu\text{l}$ , 好酸球 50  $/\mu\text{l}$ ),

何らかの感染症を疑われ, 各種抗菌薬 (sulbactam/cefoperazone, meropenem, ciprofloxacin, vancomycin) や抗真菌薬 (fluconazole) を投与されたが, 症状の改善はみられなかった。第36病日, 意識障害および高カルシウム血症 (Ca 14.4  $\text{mg}/\text{dl}$ ) を認め, zoledronate を投与された。さらに, 同日夜にショック状態となり, dopamine 投与にて改善なく, prednisolone 60  $\text{mg}$  静注により循環動態は安定した。以後, 血清カルシウム値 11.3  $\text{mg}/\text{dl}$  の低下とともに意識状態は改善傾向となったが, 依然として発熱, 悪心・嘔吐は持続し, さらに全身に強い掻痒と鱗屑を伴う紅斑が出現した。第42病日, さらなる精査加療目的で当科転院となった。

身体所見：身長 149.4  $\text{cm}$ , 体重 57.5  $\text{kg}$ , body mass index (BMI) 25.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , 体温 38.1°C, 血圧 106/63  $\text{mmHg}$ , 脈拍 110  $/\text{min}$ ・整,  $\text{SpO}_2$  94% ( $\text{O}_2$  1  $\text{l}/\text{min}$ )。意識状態 Japan coma scale (JCS) 2。全身に落屑を伴う紅斑を認める。色素沈着はなく, 腋毛・恥毛の脱落はない。表在リンパ節の腫脹なし。胸・腹部に異常所見なし。下腿に浮腫なし。神経学的に異常なし。眼底に糖尿病網膜症なし。

検査所見 (Table 1)：血液検査では, 好酸球 1,600  $/\mu\text{l}$  お

\*対応著者：田中 良哉, 産業医科大学 医学部 第1内科学, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-603-1611, 内線2422, Fax: 093-691-9334, E-mail: tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

よびimmunoglobulin E (IgE) 1,459 IU/mlと増加を認めた。また, cortisolは1.2 µg/dlと低値にもかかわらず, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) は40.6 pg/mlと正常範

囲内であった。軽度の高カルシウム血症 (Ca 11.0 mg/dl) を認めたが, intact-parathyroid hormone (i-PTH) は16 pg/mlと抑制されていた。

**Table 1. Laboratory data of the case**

CBC		Biochemistry		Endocrinology	
WBC	10,000 µl	TP	6.6 g/dl	ACTH	40.6 pg/ml
neut	5,200 ‰	Alb	2.2 ‰	cortisol	1.2 µg/dl
eos	1,600 ‰	T-bil	0.9 mg/dl	TSH	8.10 µU/ml
lympho	2,500 ‰	AST	61 U/l	FT4	0.99 ng/dl
blast	(-)	ALT	30 ‰	PRA	23.5 ng/ml/hr
Hb	10.0 g/dl	LDH	340 ‰	PAC	121 pg/ml
Plt	24.8 × 10 <sup>4</sup> /µl	ALP	214 ‰	i-PTH	16 ‰
		γ-GTP	82 ‰		
		T-cho	144 mg/dl		
<b>Urinalysis</b>		TG	426 ‰		
S.G	1.012	BUN	16 ‰		
glu	(-)	Cr	0.86 ‰		
prot	(2+)	Na	151 mEq/l		
O.B	(±)	K	3.3 ‰		
casts	(-)	Cl	117 ‰		
		Ca	11.0 mg/dl		
		P	3.7 ‰		
		CRP	3.4 ‰		
		IgE	1,459 IU/ml		
		FPG	115 mg/dl		
		HbA1c	6.7%		

CBC: complete blood count, neut: neutrophil, eos: eosinophil, lympho: lymphocyte, blast: blast cell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, S.G: specific gravity, glu: glucose, prot: protein, O.B: occult blood, TP: total protein, Alb: albumin, T-bil: total bilirubin, AST: asparatate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, P: phosphorus, CRP: C-reactive protein, IgE: immunoglobulin E, FPG: fasting blood glucose, HbA1c: hemoglobin A1c, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, TSH: thyroid stimulating hormone, FT4: free thyroxine, PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration, i-PTH: intact parathyroid hormone

画像検査 (Fig. 1A) : 胸部CTでは, 右上葉に浸潤影を認めた。

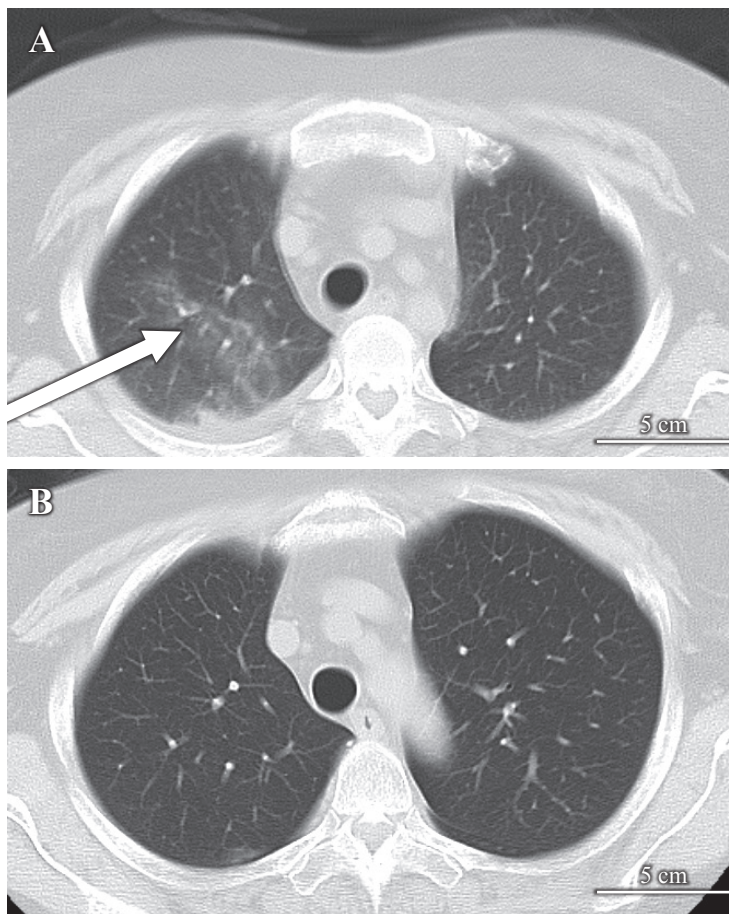
臨床経過: 臨床症候 (意識障害, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 血圧低下, 発熱) および検査所見 (cortisol低値 1.2 µg/dl, 高カルシウム血症 11.0 mg/dl, 末梢血好酸球増多 1,600 / µl) より副腎クレーゼを疑い, 迅速ACTH負荷試験およびcorticotropin-releasing hormone (CRH) 負荷試験を施行後, 第48病日よりhydrocortisone 200 mg/dayを5日間

静注したところ上記症状は著明に改善し (Ca 9.8 mg/dl, 好酸球 96 / µl), hydrocortisone 30 mg/day内服に変更した。後日判明した負荷試験の結果は, 迅速ACTH負荷試験でcortisol頂値 7.7 µg/dl, CRH負荷試験でACTH頂値 52.9 pg/ml, cortisol頂値 6.4 µg/dlといずれも低反応であり, 続発性副腎皮質機能低下症と診断した (Table 2)。なお, 本例はステロイド長期投与歴や分娩時大量出血の既往なく, 頭部MRI上も器質的病変を認めず, 続発

性の原因は不明であった。

その後、hydrocortisone 20 mg/day内服まで漸減したところ、皮疹の再燃あり、末梢血好酸球も2,599 / $\mu$ lと再び増加した。末梢血好酸球増多の原因として薬剤性、膠原病、血液疾患、悪性腫瘍、寄生虫疾患の検索を行ったが、いずれも否定的であった。皮膚生検では真皮下の好酸球浸潤を認め(Fig. 2)、臓器障害ありと判断し、第

64病日よりステロイドをprednisolone 30 mg/day内服に変更した。以後、末梢血好酸球は82 / $\mu$ lと正常化し、皮疹も消失した。また、胸部CTでみられていた浸潤影も合わせて消失した(Fig. 1B)。prednisolone 25 mg/day内服に減量後も皮疹の再燃なく、ステロイドを漸減していく方針とし、第84病日にA病院へ転院となった。



**Fig 1. Chest CT and infiltrative shadow.** A: pretreatment, B: posttreatment, arrow: infiltrative shadow.

**Table 2. Corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotrophic hormone stimulation tests**

CRH test	0	30	60	90 (min)
ACTH (pg/ml)	29.6	52.9	31.9	26.3
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	3.7	6.4	5.1	4.1
ACTH test	0	60 (min)		
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	3.8	7.7		

CRH: corticotropin-releasing hormone, ACTH: adrenocorticotrophic hormone

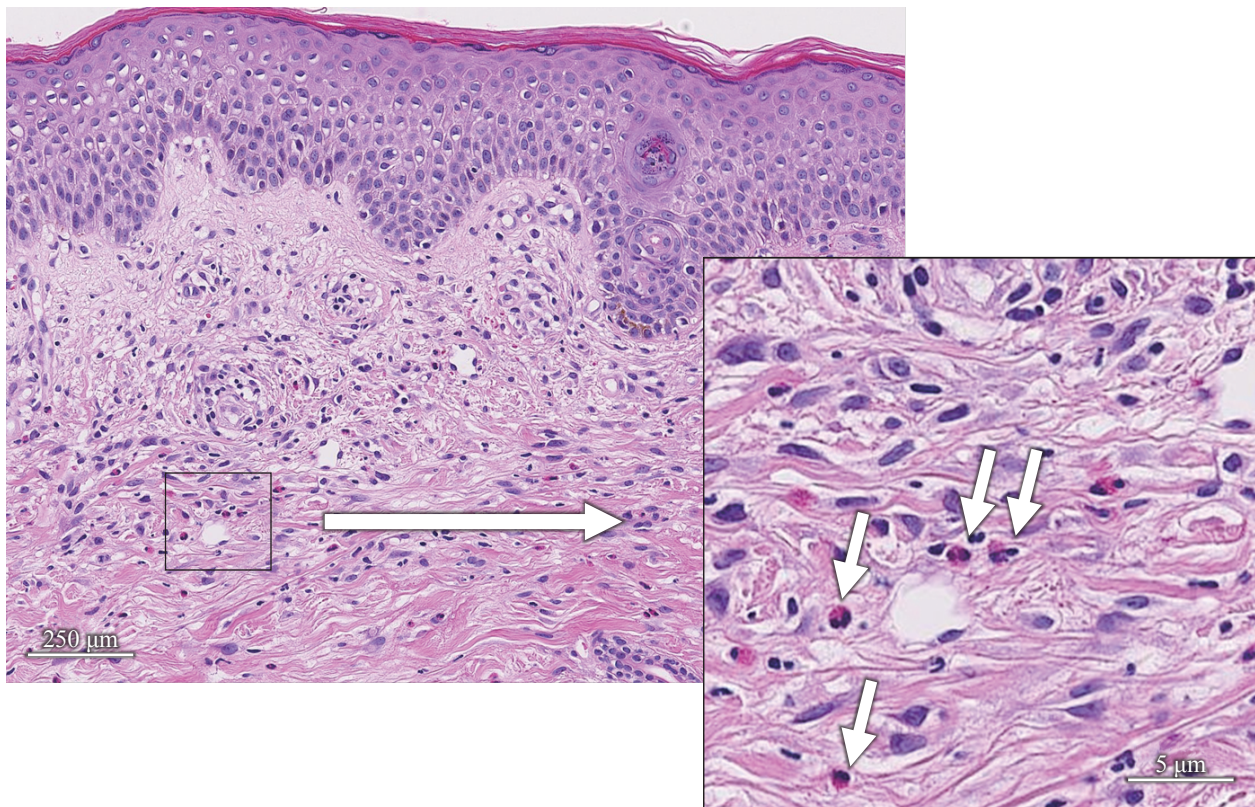


Fig 2. Skin biopsy (antebrachial erythema). The arrows show eosinophils.

## 考 察

副腎皮質機能低下症は、副腎から分泌されるホルモンが生体の必要量以下に低下した状態で、副腎自体の病変による原発性と視床下部-下垂体の病変による続発性とに分類される[1, 2]。本症は非特異的で多彩な症状を呈することから診断・治療に遅れを来すことがあり、慢性の副腎皮質機能低下症患者に感染や外傷などのストレスが加わった際に十分なグルココルチコイドを分泌できない場合、長期投与中のステロイドを不適切に減量・中止した場合、副腎皮質組織の急速かつ広範な破壊が起こった場合などで致死的な病態に至ることがある(副腎クリーゼ)[2]。本例は、外傷を契機に諸症状が出現し最終的にショック状態に至り、典型的な副腎クリーゼの経過と考えられた。その一方で、本例は確定診断に40日以上を要しており、本症を想起する難しさが示唆された。なお低血糖は続発性副腎皮質機能低下症においてもっとも頻度の高い所見とされるが[3]、本例では糖尿病の既往が低血糖を生じにくくした可能性があり、診断に遅れを生じさせた一因であったと推測された。

高カルシウム血症は副腎皮質機能低下症の約6%に認められ、グルココルチコイド不足による消化管でのカルシウム吸収の亢進や腎でのカルシウム排泄の低下が関与する[4, 5]。甲状腺ホルモン過剰症を合併すると、甲状腺ホルモンによる骨吸収促進とあわせ著明な高カルシウム血症を呈することがあるが[6]、本例は甲状腺ホルモンの過剰なく、食欲不振による脱水のため高カルシウム血症の悪化を来したと推測された。本症の患者で消化器症状が強く経口摂取不良の際には、こまめな電解質のモニタリングと補液による脱水の補正が必要と考えられる。

また、副腎皮質機能低下症では末梢血好酸球増多もみられるが、臓器障害を呈することは稀である[1, 2]。Kobayashiらは、従来の好酸球増多症候群(hypereosinophilic syndrome, HES)の定義を修正した疾患概念として[末梢血好酸球増多と関連した臓器障害を呈する症候群(hypereosinophilia-associated diseases, HEADs)]を提唱しており、その際の末梢血好酸球数のカットオフ値を2052/μlとしている[7]。本例は経過中にそのカットオフ値を逸脱し、皮膚への好酸球浸潤を認めたことからHEADsと診断し、ステロイド中等量

内服により改善を得た。同時にCT画像でみられた肺浸潤影も改善していることから、肺への好酸球の浸潤が示唆された。

副腎皮質機能低下症は非特異的で多彩な症状を呈するため診断に苦慮することもあり、同症で認められる一般検査所見として高カルシウム血症および末梢血好酸球増多が知られているが、本例のように著明な症状を呈することもあるため注意を要する。

### 利益相反

本論文発表内容に関して著者の利益相反はない。

### 引用文献

1. Arlt W & Allolio B (2003): Adrenal insufficiency. *Lancet* 361: 1881-1893
  2. 河手久弥, 高柳涼一(2014): 副腎皮質機能低下を早期診断・治療するために. *日本内科学会雑誌* 103: 878-885
  3. 西川哲男, 齋藤淳, 松澤陽子, 伊藤浩子, 大村昌夫 (2008): 副腎不全の臨床徴候と診断へのアプローチ. *日本内科学会雑誌* 97: 708-710
  4. Nerup J (1974): Addison's disease - clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 76: 127-141
  5. 木村寛也, 佐藤幹二, 高野加寿恵(2007): 甲状腺中毒症および副腎機能低下症におけるカルシウム代謝の検討. *日本内分泌学会雑誌* 83(Suppl 1): 142-143
  6. 藤川潤, 上平幸史, 佐藤薫, 岡村建, 木戸田尚子, 藤島正敏(2001): 出産後甲状腺中毒症を契機に下垂体性副腎不全の増悪と高カルシウム血症をきたした1例. *ホルモンと臨床* 49(秋季増刊号): 26-31
  7. Kobayashi S, Inokuma S, Setoguchi K, Kono H & Abe K (2002): Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases. *Allergy* 57: 950-956
-

## Secondary Adrenocortical Insufficiency Complicated by Marked Hypercalcemia and Eosinophilia: A Case Report

Sunao YAMAMOTO, Yosuke OKADA, Tadashi ARAO and Yoshiya TANAKA

*The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.  
Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

**Abstract :** A 56 year old female was admitted to a local hospital after developing symptoms, including generalized fatigue, nausea and vomiting, from trauma. She was relocated to our hospital because she developed other symptoms, including disturbance of consciousness from hypercalcemia and a rash over her entire body. Her clinical symptoms (disturbance of consciousness, loss of appetite, nausea, vomiting, decrease in blood pressure, fever) and examination findings (low blood cortisol levels (1.2 $\mu$ g/dl), hypercalcemia (11.0 mg/dl), peripheral blood eosinophilia (1,600 / $\mu$ l)) lead to a diagnosis of adrenal insufficiency. In addition, a skin biopsy indicated eosinophilic infiltration, although her condition improved in the end with an oral dose of 30 mg/day of prednisolone. Hypercalcemia and peripheral blood eosinophilia are commonly known examination findings for adrenocortical insufficiency, but it is rare for either of these to be present as clinical symptoms.

**Key words:** adrenocortical insufficiency, hypercalcemia, eosinophilia.

J UOEH 37 (1) : 55 – 60 (2015)