症例報告

長期血液透析患者に発症した，高カルシウム血症を呈する
ACTH 単独欠損症と続発性副腎皮質機能低下症の 1 例

岡島 真里¹ 小野田 教高² 佐藤 香織² 古賀 美登里¹
 小川 晃生¹ 金井 弘次¹ 野辺 香奈子¹ 元 志宏¹
 池田 直史¹

¹ 埼玉石心会病院腎臓内科 ² 埼玉石心会病院内分泌・代謝内科

キーワード：副腎皮質機能低下症，ACTH 単独欠損症，高カルシウム血症，ビタミン D 製剤，血液透析
 〈要旨〉

62 歳男性，19 年 3 か月間の血液透析歴がある。約 1 か月間，食思不振と下痢が続いていた。血液透析時に発熱と血圧低下があったため当院へ紹介入院となった。血液検査で高カルシウム血症（補正 Ca 11.8 mg/dL），低血糖，好酸球増多を認めた。沈降炭酸カルシウム内服と透析後のマキサカルシトール静脈注射を中止した上で，感染症を疑い抗生物質を開始した。追加した検査で ACTH < 1.5 pg/mL，コルチゾール 0.4 μg/dL と判明し，続発性副腎皮質機能低下症と診断した。ヒドロコルチゾンの補充を開始したところ，症状は改善，血清カルシウム濃度，低血糖，好酸球増多も改善した。透析患者では慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）管理にカルシウム含有リン吸着薬やビタミン D 製剤を使用することがしばしばある。これらの影響を否定し，副腎皮質機能低下症と診断するまでに時間を要した。貴重な症例であり報告する。

Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and secondary adrenal insufficiency with hypercalcemia in a patient undergoing long-term hemodialysis

Mari Okajima¹, Noritaka Onoda², Kaori Sato², Midori Koga¹, Akio Ogawa¹, Kouji Kanai¹, Kanako Nobe¹, Shikou Gen¹, Naofumi Ikeda¹

¹Department of Nephrology, Saitama Sekishinkai Hospital; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Saitama Sekishinkai Hospital

Keywords: adrenal insufficiency, isolated ACTH deficiency, hypercalcemia, vitamin D analogue, hemodialysis
 〈Abstract〉

A 62-year-old male, who had been undergoing hemodialysis for 19 years and 3 months, experienced a loss of appetite and diarrhea for one month. He developed a fever and low blood pressure during dialysis and was admitted to our hospital, Saitama Sekishinkai Hospital. Hypercalcemia (corrected calcium = 11.8 mg/dL), hypoglycemia, and eosinophilia were observed. He stopped taking precipitated calcium carbonate and maxacalcitol (a vitamin D derivative) and was administered antibiotics due to a suspected infection. The antibiotics did not alleviate his symptoms, and there was no improvement in his laboratory test results. A subsequent examination revealed that his serum basal cortisol (0.4 μg/dL) and adrenocorticotrophic hormone (< 1.5 pg/mL) levels were low, which resulted in him being diagnosed with secondary adrenal insufficiency. He was treated with hydrocortisone, after which his symptoms, hypercalcemia, hypoglycemia, and eosinophilia were ameliorated. Calcium-containing phosphate binders and vitamin D analogues are often used for the management of chronic kidney disease-mineral bone disorder in patients undergoing long-term hemodialysis. We eventually diagnosed our patient with adrenal insufficiency, after excluding iatrogenic hypercalcemia.

岡島 真里 埼玉石心会病院腎臓内科 〒350-1305 埼玉県狭山市入間川 2-37-20

Mari Okajima Tel: 04-2953-6611 Fax: 04-2953-8040 E-mail: marippa200x@yahoo.co.jp

〔受付日：2021 年 2 月 12 日，受理日：2021 年 8 月 12 日〕

緒 言

副腎皮質機能低下症は易疲労感, 食欲低下, 嘔吐, 下痢などの多彩な症状や, 検査所見では低血糖, 好酸球増多, 低ナトリウム血症, 高カリウム血症¹⁾, また約6%の症例で高カルシウム血症を伴うとされている²⁾. 一方で長期維持透析患者ではカルシウム含有リン吸着薬やビタミンD製剤の過量投与のための高カルシウム血症が認められ, 高カルシウム血症の場合, ガイドライン上カルシウム含有リン吸着薬やビタミンD製剤の減量, また二次性副甲状腺機能亢進症合併の場合はCalcimimeticsの使用が推奨されている³⁾. 今回, カルシウム含有リン吸着薬とビタミンD製剤を中止後も継続する高カルシウム血症を呈した長期維持血液透析患者のACTH (adrenocorticotrophic hormone) 単独欠損症による続発性副腎皮質機能低下症を経験したので報告する.

I. 症 例

患者: 62歳, 男性.

主訴: 食思不振, 発熱, 血圧低下.

現病歴: 悪性高血圧による末期腎不全で19年3か月の血液透析歴がある. X-1月から食思不振と下痢が出現した. X月Y日の血液透析時に発熱と血圧低下があったため, 精査加療目的に当院へ紹介となった. 37度台の微熱, 炎症反応の軽度上昇, 高カルシウム血症, 低血糖, 好酸球増多を認めた. 何らかの細菌感染症と高カルシウム血症による症状と考え, 抗生物質を開始, 入院とした.

既往歴: 悪性高血圧, 高血圧網膜症.

家族歴: 特記すべきものなし.

内服歴: アスピリン 100 mg/日, アジルサルタン 40 mg/日, フロセミド 120 mg/日, アムロジピンベシル酸塩 10 mg/日, 沈降炭酸カルシウム 1,500 mg/日, ポリスチレンスルホン酸ナトリウム 7.5 g/日, メコバラミン 1,500 μ g/日, ビキサロマー 1,500 mg/日, クエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日.

入院前透析条件: 血液透析時間 4 時間/回, 透析回数 3 回/週, ダイアライザ FX-220[®], 透析液キンダリー 4E[®], 透析液流量 500 mL/分, 血流量 220 mL/分, 抗凝固薬ヘパリンナトリウム, エポエチンベータ 750 IU $\times$ 3 回/週, マキサカルシトール 7.5 μ g $\times$ 3 回/週, エテルカルセチド塩酸塩 10 mg $\times$ 3 回/週, レボカルニチン 1,000 mg $\times$ 3 回/週.

入院時現症: 身長 165.0 cm, 体重 65.4 kg, 意識清明, 体温 37.0 度, 血圧 79/48 mmHg, 脈拍 89 回/分・整, 呼吸数 15 回/分, 血中酸素飽和度 97% (室内気), 心音整, 収縮期雑音あり, 呼吸音清, ラ音なし, 腹部平坦, 軟, 圧痛なし, 左手背 (シャント側) に浮腫あり, 下腿浮腫なし, 皮疹なし.

入院時検査所見: 血液検査結果を表 1 に示す. WBC 9,549/ μ L, Eosino 29.5% (2,816/ μ L), 補正 Ca 11.8 mg/dL, Alb 2.8 g/dL, 血糖 66 mg/dL と好酸球増多, 高カルシウム血症, 低血糖を認めた.

頸部超音波検査: 腫大副甲状腺右上腺 19.1 $\times$ 15.9 $\times$ 6.3 mm (内部血流乏しい), 左上腺 9.9 $\times$ 5.6 $\times$ 7.1 mm (内部血流なし), 左下腺 8.0 $\times$ 13.7 $\times$ 5.2 mm (内部血流なし).

入院後経過 (図 1): 抗生物質アンピシリン・スルバクタム投与を開始した. Y+4 日からは 38 度台の発熱が続くようになり, その後 CT で腎嚢胞の感染の可能性も考えられたため薬剤移行性を考慮しレボフロキサシンに変更した. その後も解熱せず, また血液培養は陰性であった. 高カルシウム血症の原因として, カルシウム含有リン吸着薬の内服とビタミンD製剤の使用を考え, 沈降炭酸カルシウム 1,500 mg/日の内服とマキサカルシトール 7.5 μ g 毎透析後静脈注射を中止した. またカルシウム濃度の低い透析液へ変更, エテルカルセチド塩酸塩を増量したが, その後も高カルシウム血症は改善しなかった.

Y+9 日に ACTH<1.5 pg/mL, コルチゾール 0.4 μ g/dL と判明 (表 2), 続発性副腎皮質機能低下症と診断した. 38 度以上の高熱が続いており, JCS I-2 と意識状態も悪化傾向であった. 頭部 CT, 頭部 MRI で意識障害の原因となる異常所見は認めず, 副腎皮質機能低下症による症状と考え, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg $\times$ 2 回/日の点滴投与を開始した. 速やかに解熱し, 意識清明, 食事も摂取できるようになり, 低血糖や好酸球増多も改善, 補正 Ca 9.4 mg/dL と高カルシウム血症も改善した. Y+15 日よりヒドロコルチゾン錠を透析日朝 20 mg, 夕 10 mg, 非透析日朝 15 mg, 夕 5 mg 内服へ変更, ヒドロコルチゾン錠内服を前日夕から休業して, 下垂体ホルモン分泌刺激試験 (表 3) を行った (CRH, TRH, LH-RH は 3 者同時負荷試験). CRH 試験にて ACTH, コルチゾールは基礎値低値無反応, TRH 試験では TSH は基礎値正常低反応, PRL は基礎値高値正常反応, LH-RH 試験では LH は基礎値高値低反応, FSH は基礎値高値低反応, GHRP-2 試験では GH は基礎値正常反応良好であった. 男性透析患者としては, TSH, PRL 系は矛

表 1 入院時血液検査所見

【血算】		ALT	14 U/L	【凝固】	
WBC	9,549 / μ L	ALP	155 U/L	PTINR	1.11
Neutr	43.6%	LDH	202 U/L	APTT	38秒
Lympho	13.9%	γ -GTP	41 U/L	【免疫学的検査】	
Mono	9.9%	CPK	108 U/L	IgG	1,106 mg/dL
Eosino	29.5%	UA	3.3 mg/dL	IgA	147 mg/dL
Baso	3.1%	BUN	12.4 mg/dL	IgM	51 mg/dL
Hb	10.7 g/dL	Cre	7.14 mg/dL	C3	77 mg/dL
PLT	28.1×10^4 / μ L	Na	139 mEq/L	C4	23.8 mg/dL
【生化学】		K	4.1 mEq/L	抗 GBMAb	0.9 U/mL
TP	5.7 g/dL	Cl	102 mEq/L	RF	4 IU/mL
Alb	2.8 g/dL	補正 Ca	11.8 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
T-Bil	0.7 mg/dL	IP	4.6 mg/dL	PR3-ANCA	<0.5 IU/mL
AST	29 U/L	CRP	2.21 mg/dL	抗核抗体	<40倍
		血糖	66 mg/dL		

沈降炭酸カルシウム中止
マキサカルシトール中止

CRH, TRH, LH-RH
3者同時負荷試験

GHRP-2
負荷試験

退院

図 1 入院後経過

盾しない所見，LH，FSH は反応が減弱していた．以上の結果から，ACTH 単独欠損症による続発性副腎皮

質機能低下症と診断した．これまでに副腎不全症状の既往はなく，抗下垂体抗体は陰性，また下垂体 MRI で

表 2 内分泌学的検査所見

Alb	2.8 g/dL	ACTH	<1.5 pg/mL (7.2~63.3)
補正 Ca	11.8 mg/dL	コルチゾール	0.4 μ g/dL (4.5~21.1)
IP	4.6 mg/dL	25-OH ビタミン D	22.9 ng/mL (ビタミン D 欠乏)
iPTH	211.9 pg/mL (15.0~68.3)	20.0 未満, ビタミン D 不足 20.0 以上 30.0 未満)	
PTH-rP	<1.1 pmol/L (1.1 未満)	1-25OH ビタミン D ₃	$\leq$ 4 pg/mL (20~60)
TSH	0.941 μ IU/mL (0.350~4.940)	抗下垂体抗体	陰性
FT3	3.06 pg/mL (1.71~3.71)	可溶性 IL2-R	2,832 U/mL (122~496)
FT4	1.15 ng/dL (0.70~1.48)	ACE	15.2 U/L (7.0~25.0)
		T-SPOT	陰性

表 3 下垂体ホルモン分泌刺激試験

CRH (100 μ g) 試験					
time (min)	0	30	60	90	
ACTH (pg/mL)	<1.00	<1.00	<1.00		
cortisol (μ g/dL)	2.2		2	2	
TRH (200 μ g) 試験					
time (min)	0	30	60		
TSH (μ IU/mL)	0.839	2.709	2.821		
PRL (ng/mL)	21.5	56.9	53.8		
LH-RH (100 μ g) 試験					
time (min)	0	30	60	90	
LH (mIU/mL)	12.8	39.3	49.6		
FSH (mIU/mL)	13.8		19.7	23.1	
GHRP-2 (100 μ g) 試験					
time (min)	0	15	30	45	60
GH (ng/mL)	1.31	82.3	83.4	49.1	39.6

は下垂体に異常を認めなかった。Y+26 日自宅退院となった。

II. 考 察

今回われわれは長期血液透析患者において高カルシウム血症を伴った ACTH 単独欠損症による続発性副腎皮質機能低下症の症例を経験した。

高カルシウム血症の原因としては一般に、原発性副甲状腺機能亢進症、異所性 PTH 産生腫瘍、PTHrP (parathyroid hormone related protein) 産生腫瘍、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、ビタミン D 中毒、悪性リンパ腫、サルコイドーシス・結核などの肉芽腫、悪性腫瘍骨転移、甲状腺機能亢進症、不動、サイアザイド系利尿薬、褐色細胞腫、副腎不全などが

鑑別にあげられる。本症例は可溶性 IL-2R が透析患者としても高値であったが、悪性リンパ腫を疑うようなリンパ節の腫脹はなく、またサルコイドーシスを疑うような両側肺門縦隔リンパ節腫脹やその他の症状は認めなかった。透析患者では高カルシウム血症はカルシウム含有リン吸着薬、ビタミン D 製剤の過量投薬などが原因となりうるが、本症例においてはカルシウム含有リン吸着薬やビタミン D 製剤を中止後も補正カルシウム値は改善しなかった。

副腎皮質機能低下症は副腎から分泌されるステロイドホルモン分泌が生体の必要量以下に低下した状態である。副腎皮質自体の病変による原発性と、下垂体の ACTH 分泌不全による続発性に大別される⁴⁾。症状は易疲労感、食欲低下、嘔吐、下痢など、検査所見では低血糖、好酸球増多、低ナトリウム血症、高カリウム

血症¹⁾, また約6%の症例で高カルシウム血症を伴う²⁾とされているが, 非特異的で多彩な所見であり, 診断に難渋する場合も多い. 本症例では当初, 感染症による症状と, カルシウム含有リン吸着薬とビタミンD製剤の影響による高カルシウム血症を疑い, 副腎皮質機能低下症の診断に至るまでに時間を要した.

下垂体前葉からはACTH, GH, TSH, LH, FSH, PRLの6種類の下垂体ホルモンが分泌される. このうちすべてのホルモン分泌が障害されたものは汎下垂体機能低下症, 一部のホルモンのみに分泌障害を認めるものは部分型下垂体機能低下症と呼ばれるが, 後者のうちACTHのみが障害されたものをACTH単独欠損症と呼ぶ. 病因はいまだ不明であるが, ACTH産生細胞に対する特異的な自己免疫機序も考えられており一部の症例では抗下垂体抗体の存在が報告されている⁵⁾. 本症例では副腎不全症状の既往はなく, 抗下垂体抗体は陰性であり, またMRIで下垂体に異常所見はみられなかった.

Katoらは透析患者で高カルシウム血症を呈したACTH単独欠損症を報告しており, その症例ではビタミンD製剤やカルシウム製剤の内服をしていない状態で高カルシウム血症を起こしている⁶⁾. Sakaoらは透析患者での副腎機能低下症による高カルシウム血症5症例について報告しているが, そのうち1例のみがACTH単独欠損症であった⁷⁾.

副腎皮質機能低下症が高カルシウム血症を起こす原因は明らかではないが, ACTH単独欠損症の半数以上に軽度から中等度の甲状腺機能低下症を伴っていたという報告⁸⁾や, 甲状腺機能低下症を急速に補正した場合⁹⁾や, 甲状腺機能正常な場合¹⁰⁾に, 副腎皮質機能低下症において高カルシウム血症を起こすという報告がある. 本症例では甲状腺機能正常であったことが, 続発性副腎皮質機能低下症に高カルシウム血症を伴ったことに関係があった可能性は考えられる.

慢性腎不全や維持透析下では各種ホルモンの動態も腎機能正常時とは異なることが報告されている¹¹⁾. 腎不全症例では, TRH負荷刺激に対するTSHの反応性低下¹²⁾, PRLは基礎値高値¹³⁾, 男性ではLHは基礎値高値, FSHは正常~軽度上昇を示す. またLH-RH負荷刺激では血中LHは負荷前の基礎値が高く最高反応値の遅延と最高反応倍率の低値, さらに120分後においても前値に復しにくいとされている¹⁴⁾. 本症例では男性透析患者として, TSH, PRL系は矛盾しない所見, LH, FSHは反応が減弱していた. また, 腎不全患者でのコルチゾールは正常範囲¹⁵⁾もしくは高値¹⁶⁾と報告されており, 透析後には上昇するとされる¹⁵⁾. 一般

にコルチゾールの1日あたりの分泌量は9~11 mg/m²/日と報告されており¹⁷⁾, 副腎皮質機能低下症の治療としてはヒドロコルチゾン10~20 mg/日をコルチゾールの日内変動に合わせて, 朝2, 夕1の割合で投与することが多い⁴⁾. 透析患者における補充量について定まったものはないが, 透析ストレスによる必要量増加を加味して, 本症例では透析日朝20 mg, 夕10 mg, 非透析日朝15 mg, 夕5 mgとし, 自覚症状が改善, 安定していることを確認して同量で継続とした.

結 語

長期透析患者での高カルシウム血症を伴うACTH単独欠損症による続発性副腎機能低下症を経験した. 高カルシウム血症の原因として, カルシウム含有リン吸着薬やビタミンD製剤の使用は重要であるが, 多彩な症状や検査所見を総合的に判断して, 副腎皮質機能低下症を鑑別にあげる必要があると考えられた.

利益相反 (COI): 本論文内容に関連し, 著者に開示すべきCOIはない.

文献

- 1) 西川哲男, 齋藤淳, 松澤陽子, 伊藤浩子, 大村昌夫. 副腎不全の臨床徴候と診断へのアプローチ. 日内会誌 2008; 97: 708-10.
- 2) Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. Acta Endocrinol (Copenh) 1974; 76: 127-41.
- 3) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012; 45: 301-56.
- 4) 河手久弥, 高柳涼一. 1. 副腎皮質機能低下を早期診断・治療するために. 日内会誌 2014; 103: 878-85.
- 5) Bensing S, Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Crock PA, Hulting AL. Autoantibodies against pituitary proteins in patients with adrenocorticotropin-deficiency. Eur J Clin Invest 2005; 32: 126-32.
- 6) Kato A, Shinozaki S, Goga T, Hishida A. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency presenting with hypercalcemia in a patient on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 42: E32-6.
- 7) Sakao Y, Sugiura T, Tsuji T, et al. Clinical manifestation of hypercalcemia caused by adrenal insufficiency in hemodialysis patient: A case-series study. Intern Med 2014; 53: 1485-90.
- 8) Murakami T, Wada S, Katayama Y, Nemoto Y, Kugai N, Nagata N. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency: case

- report and literature review. *Endocr J* 1993; 40: 473-8.
- 9) Miell J, Wassif W, McGregor A, Butler J, Ross R. Life-threatening hypercalcaemia in association with Addisonian crisis. *Postgrad Med J* 1991; 67: 770-2.
- 10) Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Demura H. Hypercalcaemia in an euthyroid patient with secondary hypoadrenalism and diabetes insipidus due to hypothalamic tumor. *Endocr J* 1998; 45: 773-8.
- 11) 小野田教高. 腎不全における下垂体機能. *内分泌・糖尿病科* 1998; 6: 313-9.
- 12) Kaptain EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17: 45-63.
- 13) Ijaiya K, Roth B, Schwenk A. Serum prolactin levels in renal insufficiency in children. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 299-304.
- 14) 武田光正, 松浦謙一, 野口和美, 穂坂正彦. 性ホルモン. *ホルモンと臨床* 1997; 45: 777-81.
- 15) Letizia C, Mazzaferro S, de Ciocchis A, et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 399-402.
- 16) Hashimoto K, Nishioka T, Numata Y, Ogasa T, Kageyama J, Suemaru S. Plasma levels of corticotropin-releasing hormone in hypothalamic-pituitary-adrenal disorders and chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 503-7.
- 17) Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, de Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1247-52.