

症例報告

副腎クリーゼで発症し繰り返した血液培養でサルモネラ感染症と診断した下垂体機能低下症の1例

石見 壮 史¹⁾ 山本 威 久¹⁾ 新田 統 昭¹⁾
東 純 史¹⁾ 溝口 好 美¹⁾ 下辻 常 介¹⁾

要旨 2歳で中枢性副腎皮質機能低下症と診断されステロイド補充療法中の患者が急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）を発症し、方法を変更して再提出した血液培養でサルモネラ感染症と診断できた症例を経験した。

症例は21歳の男性。発熱、嘔気、水様性下痢便を主訴として当院を受診した。当院受診時には低血糖、低血圧を呈し臨床症状から副腎クリーゼと診断した。

ヒドロコルチゾンの静注による治療を開始したが、顔色不良、低血圧が遷延するためヒドロコルチゾンを内服製剤に変更するまでに時間を要した。さらに来院時の血液、便培養はともに有意な菌の検出はなかったが、第8病日の血液培養で血液採取量、ボトルの提出本数を増やすことによりサルモネラ属菌を同定できた。その後抗菌薬治療により回復し第22病日に退院した。

基礎疾患として中枢性副腎皮質機能低下症のある症例が消化管感染症により副腎クリーゼを発症した場合は初期対応が重要で、本人の全身状態の注意深い観察とともに、適切な血液培養検査の実施、菌血症を念頭に置いた初期抗菌薬の早期投与が大切である。

はじめに

副腎不全は副腎に由来するもの（原発性）と視床下部、下垂体に由来するもの（中枢性）に大別される。副腎クリーゼは原発性、中枢性いずれの副腎不全患者においても感染症などを契機として急激に副腎皮質ホルモンが絶対的、相対的に枯渇し症状を生じる急性副腎不全の状態である¹⁾。副腎クリーゼの原因は感染症、外傷、ストレスによるものの報告があり¹⁾、軽症例では易疲労感、食欲不振、体重減少、めまいなどの全身状態の悪化及び嘔吐、下

痢、腹痛などの腹部症状を伴うことが多い¹⁾。一方、重症例では循環不全、ショック、意識消失、けいれんなどをきたし死に至ることがある。

今回、発熱、嘔吐、水様性下痢便、意識障害で副腎クリーゼを発症したステロイド補充療法中の中枢性副腎皮質機能低下症症例の副腎クリーゼの原因が、繰り返し実施した血液培養検査によってサルモネラ感染症と判明した。症例を提示するとともに、当院で経験したサルモネラ感染症症例のCRP値を調べ本症例の値と比較検討したので報告する。

Key words：下垂体前葉機能低下症、血液培養検査、副腎クリーゼ、サルモネラ感染症

1) 箕面市立病院小児科

連絡先：山本威久 〒562-0014 箕面市萱野5-7-1 箕面市立病院小児科

表 1 入院時検査所見

【血算】		LDH	218 IU/L	【尿沈渣】	
WBC	8000 / μ L	TP	7.8 g/dL	赤血球	0 ~ 1 /HPF
RBC	551 万/ μ L	Alb	5.0 g/dL	白血球	0 ~ 1 /HPF
Hb	17.0 g/dL	CK	50 IU/L	細菌	なし
Plt	19.7 万/ μ L	CRP	1.73 mg/dL	【免疫】	
【生化学】		血糖	60 mg/dL	CD4	35.6%
Na	136 mEq/L	フェリチン	243 ng/mL	CD8	33.9%
K	3.3 mEq/L	TSH	0.05 > μ U/mL	【血液ガス】	
Cl	100 mEq/L	FT3	3.61 pg/mL	pH	7.476
BUN	21 mg/dL	FT4	1.71 ng/dL	pCO ₂	32.6 Torr
Cr	0.86 mg/dL	コルチゾール	2.4 μ g/dL	HCO ₃	23.5 mEq/L
T-Bil	1.01 mg/dL	【止血凝固】		ABE	0.8 mEq/L
AST	33 IU/L	PT	96 %	【微生物検査】	
ALT	34 IU/L	APTT	27.8 秒	インフルエンザ迅速検査	陰性
γ -GTP	13 IU/L	フィブリノーゲン	308 mg/dL	血液培養	陰性
ALP	23.5 U/L	FDP	2.0 μ g/mL	便培養	陰性

I. 症 例

症例：21 歳，男性

主訴：発熱，全身倦怠感

既往歴：

出生歴：在胎 41 週 1 日，出生体重 3390 g，経陰分娩，アプガースコア 1 分 8 点，5 分 8 点で出生。出生後クモ膜下出血を指摘されたが，経過観察で改善した。

低身長を認め，発熱時低血糖を繰り返したため 2 歳 11 か月時に精査を行った。成長ホルモン分泌不全と診断が確定し，ソマトロピン (0.175 mg/kg/週) の補充を開始した。

TSH の基礎値の頂値は 1.78 μ U/mL，fT4 の基礎値は 0.67~1.5 ng/dL だった。10 歳時に甲状腺機能検査を再検し，中枢性甲状腺機能低下症と診断してレボチロキシン 2.5 μ g/kg/日の補充を開始した。

LH-RH 負荷試験で LH，FSH が低反応であり下垂体性性腺機能低下症と診断され 15 歳からヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (3000 単位 2 回/週)，16 歳から下垂体性性腺刺激ホルモン (75 単位 2 回/週) の補充を開始した。

12 歳時に迅速 ACTH 負荷試験，CRH 負荷試験で血清コルチゾールが低反応，蓄尿検査で遊離コルチゾールが測定感度未満のため中枢性副腎皮質

機能低下症と診断してヒドロコルチゾン (7~10 mg/m²/日) の補充を開始した。

年 1 回程度発熱，倦怠感を主訴に入院しヒドロコルチゾンを静注され入退院を繰り返していた。

ソマトロピンは 14 歳で終了基準の 156.4 cm に達したが，希望があり継続していた。今後のホルモン補充療法を含む診療について内分泌内科への移行準備を行っていた。

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：第 1 病日から嘔気，水様性下痢があり，倦怠感が強いために経口摂取困難となり夕食後のヒドロコルチゾンを内服できなかった。40℃の発熱および経口摂取困難が続くため当院を受診し入院となった。

来院時現症：身長 169.9 cm，体重 53.4 kg，体温 38.7℃，心拍数 76/分，血圧 98/50 mmHg，呼吸数 18/分，呼びかけに対する反応に乏しい (JCS；II-20，GCS；E-3，V-3，M-6)。咽頭発赤なし。呼吸音，心音共に異常を認めず。腹部は平坦で軟らかく，腸蠕動音の減弱を認めた。

入院時検査所見 (表 1)：白血球 8000/ μ L，CRP 1.73 mg/dL と炎症反応の上昇は軽度であった。Na 136 mEq/L，K 3.3 mEq/L，BUN 21 mg/dL，Cre 0.86 mg/dL と低 K 血症，BUN・Cre 上昇を認めた。血糖値は 60 mg/dL だった。尿は定性，沈渣ともに異常を認めなかった。インフルエンザ

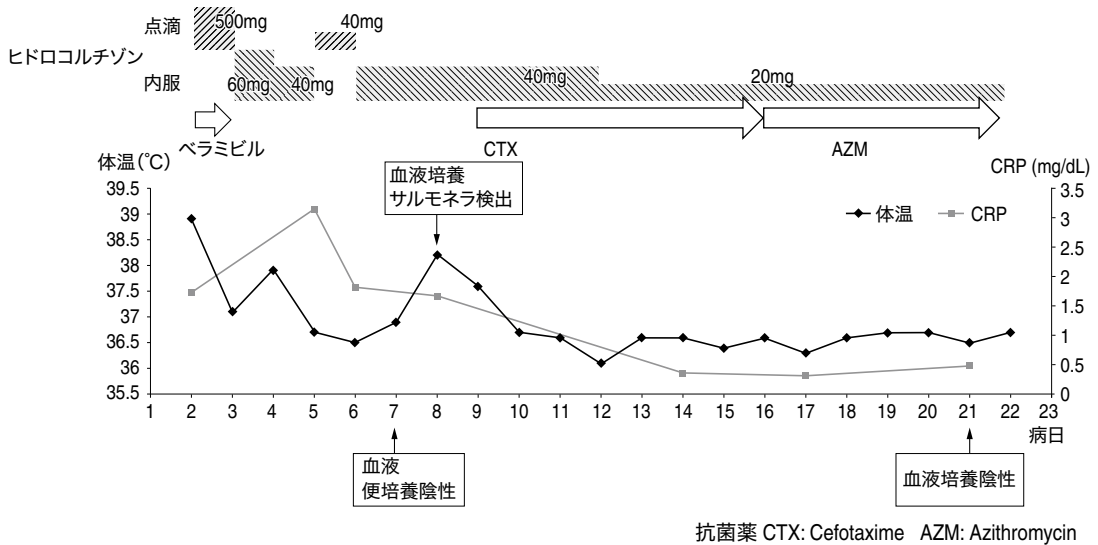


図 入院後経過

ウイルス、便アデノウイルス、便ロタウイルスの迅速検査を行いすべて陰性であった。ノロウイルス迅速検査は行ってない。胸部エックス線写真では特記すべき事項なし。入院時に血液を1cc採取し小児用好気ボトル1セットで行った血液培養検査は陰性だった。また、便、後鼻腔培養検査でも有意な起病菌の検出はなかった。

臨床経過 (図): 低血糖とともに血圧低下 (91/48 mmHg) と JCS II-20 の意識障害を認めたため副腎クリーゼと診断し、ヒドロコルチゾン 100mg を生理食塩水 500mL と共に点滴投与した。しかし、顔色不良が継続し、血圧 87/48mmHg と上昇を認めなかったため、ヒドロコルチゾン 200mg を速やかに追加静脈投与したところ、顔色及び血圧の改善 (97/55mmHg)、血糖値の上昇 (110mg/dL) を認めた。その後ヒドロコルチゾン 100 mg を追加投与し、さらに 100 mg を 10 時間かけて点滴静注で投与した。なお後日判明した血中コルチゾール値は 2.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と極めて低値であった (表 1)。

発熱および消化器症状に対しては白血球数及び CRP 値の血液検査結果からウイルス性腸炎を疑い抗菌薬を使用せず整腸剤、輸液、ヒドロコルチゾン点滴投与で治療を行った。第 3 病日に血糖値が 206 mg/dL と上昇したことを確認し、体温上昇

もなく、また経口摂取も可能となり身体診察所見の改善を認めたため、点滴を中止し維持量の 3 倍であるヒドロコルチゾン 60mg (分 3) の内服に変更した。

その後第 4 病日にヒドロコルチゾンを 40mg (分 2) に減量したが、夜間に 38℃ の発熱を認めた。第 5 病日の起床時血糖値が 67mg/dL と低値であったため腸管におけるステロイドの吸収不全を考慮してヒドロコルチゾン 40mg の静注投与 (分 2) に変更した。第 6 病日に便性も固形状となり腹痛も軽快したため、腸炎が改善したと考えヒドロコルチゾン 40mg (分 2) 内服に変更したが、副腎不全を疑わせる臨床症状を認めなかった。

しかし、一過性の 38℃ 台の発熱を認めるなど完全な解熱が得られなかったため、第 8 病日に血液培養検査を再検した。患者は体重が 55.7kg の成人であり、小児用ボトル好気 1 本の血液培養では対象となる菌や提出された血液量が全血液量に占める割合も小児と異なるため、成人用の嫌気ボトルと好気ボトルを用い、採血量も 1 本につき 8cc と増量し 2 セット採取した。第 9 病日に培養陽性となり、検鏡でグラム陰性菌を認めた。第 10 病日に血液培養 4 検体中 3 検体から *Salmonella* O8 (菌名不明) を認めたためサルモネラ菌血症と診断し、

表 2 サルモネラ感染症患者のCRP 及び受診までの日数

	症例数	年齢	初診時のCRP (mg/dL)		症状出現から受診までの日数 (日)	
			平均値	95%CI	平均値	95%CI
小児	14例	6.1歳	5.2	0.7~9.8	2.4	1.7~3.1
成人	14例	50.7歳	11.7	7.3~16.1	1.8	1.2~2.3

同菌に感性的セフトキシム (CTX) 1g×3回/日を開始した。CTX投与開始後は発熱を認めなかった。ヒドロコルチゾン第12病日に腹部症状が完全に消失したため維持量の20mg内服とした。第16病日にAST 264 U/L, ALT 495 U/Lと肝機能異常を認めたためCTXによる薬剤性肝障害を疑い、第16病日に経口摂取可能であったためアジスロマイシン (AZM) 内服 (500mg) に変更した。CTXを6日間投与していたこと、菌血症を来していたことを考慮した上で抗菌薬の投薬が合計して10日以上となるように、AZMの投与期間はサンフォード感染症治療ガイド²⁾の記載に従って6日間とした。その後、第21病日に血液培養は陰性となり、AST 48 U/L, ALT 106 U/Lと改善傾向を示した。第22病日に退院した。

II. 当院でのサルモネラ胃腸炎症例のCRP値の検討

1. 対象

2012年6月から2017年9月まで、当院において発熱、消化器症状を主訴に受診し、便培養もしくは血液培養でサルモネラ感染症と診断された症例。

2. 方法

初診時のCRP値を電子カルテ診療録から抽出し後方視的に検討した。小児は16歳未満と規定、統計学的検討はマンホイットニー検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。症状が1週間以上経過してから初めて受診した症例 (1例) は解析から除外した。

3. 結果

解析対象の症例は28例。成人14例、小児14例。平均年齢はそれぞれ50.7歳、6.1歳であった。初発症状 (発熱、嘔気・嘔吐、下痢) が出現してから検査までの時間は小児では平均2.4日 (95%

CI 1.7~3.1)、成人は平均1.8日 (95% CI 1.2~2.3)と差がなかったが、初診時におけるCRP値は小児が5.2mg/dL、成人が11.7mg/dLと成人では小児より有意に高値であった ($p=0.0296$) (表2)。

III. 考 察

基礎疾患に中枢性副腎皮質機能低下症がある患者では、感染症を契機として副腎クリーゼを起こす危険性があり、そのような場合、急性副腎不全の治療とともに重要なのは背景にある感染症の診断である³⁾。副腎クリーゼを引き起こす感染症は消化管感染症が最も多いことが報告されている¹⁾が、本症例では、入院時の便培養および小児用好気ボトルを用いた1ccの血液培養から細菌が検出されなかった。しかし、発熱および腹痛が遷延していたため改めて血液培養を成人用ボトルを用いて採血量を8ccにし、提出本数も好気ボトル2本、嫌気ボトル2本に増やして再度行った結果、血液培養から*Salmonella* O8が検出された。初回の血液培養は小児用ボトルを使用したため患者の循環血液量に対して採血量が少なかったこと、かつ1本のみ採取であったことが検出率を低下させ⁴⁾、結果として起因菌を検出できなかったと推察された。副腎クリーゼを発症した患者で臨床症状から消化管感染症が想定される場合、細菌を同定するための検査は適切な方法で行うことが必要であると考えられた^{5,6)}。

また今回の我々の検討で成人サルモネラ感染症は初診時のCRP値が 14.0 ± 11.2 mg/dL (Mean \pm SD)と高値であることがわかった。一方で本症例はCRP値が初診時1.73 mg/dL、頂値3.15 mg/dLと高値ではなかった。これは中枢性副腎皮質機能低下症へのステロイド補充療法が炎症を抑止しCRP値も低くなったと考えられた⁷⁾。ステロイド投与中の患者ではCRP値の解釈について注意が

必要である。

結 語

中枢性副腎皮質機能低下症患者が副腎クリーゼを起こした場合、消化管感染症が背景にある可能性を考えて対応する必要がある。ステロイド補充療法下で注意深い観察と早期治療介入とともに、適切な血液培養検査の実施、菌血症を念頭に置いた初期抗菌薬の早期投与が大切である。

本論文投稿について患者への説明と、文書による同意を得ている。また本研究について後方視研究として当院倫理委員会の承認を得ており、当院ホームページにオプトアウトの記載を行った。

(課題名：副腎クリーゼで発症し繰り返した血液培養でサルモネラ感染症と診断した下垂体機能低下症の1例)

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

1) Rushworth RL, et al : A descriptive study of

adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections. *BMC Endocr Disord* 14 : 79, 2014

- 2) Gilbert DN : 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド 2016 第46版, 菊池 賢, 橋本正良監修. ライフサイエンス出版, 東京, 2016, p100
- 3) Yanase T, et al : Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocrine Journal* 63 : 765-784, 2016
- 4) 笠井正志, 他 : 本邦複数の小児医療施設における血液培養採取量と検出率に関する観察研究. *感染症学雑誌* 87 : 620-623, 2013
- 5) 田坂佳資, 他 : 小児非チフス性サルモネラ属菌による侵襲性感染症—臨床的特徴と1994~2014年の発症頻度の推移—. *感染症学雑誌* 89 : 727-732, 2015
- 6) 坂本正宗, 他 : 消化器症状に乏しく, 発熱が遷延した *Salmonella* Chester 菌血症の1例. *小児感染免疫* 28 : 237-242, 2016
- 7) ㄆ谷直人 : CRP 微量定量に関する基礎的および臨床的研究—第3報 : 各種病態におけるCRP低濃度域の変動とその臨床的意義—. *北里医学* 25 : 350-358, 1995

**Adrenal crisis in patient with hypopituitarism due to *Salmonella* infection
diagnosed with blood cultures with repetition; a case report**

Takeshi ISHIMI¹⁾, Takehisa YAMAMOTO¹⁾, Motoaki NITTA¹⁾,
Junji AZUMA¹⁾, Yoshimi MIZOGUCHI¹⁾, Tsunesuke SHIMOTSUJI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Minoh City Hospital*

We presented a 21-year-old male occurred adrenal crisis due to a non-typhoidal *Salmonella* O8 infection. His illness was diagnosed as panhypopituitarism at the age of 2 years and he received adrenal steroid replacement therapy. On the first visit of this event, he visited our hospital due to fever, nausea and watery diarrhea. We found hypoglycemia and hypotension. Thus, we diagnosed his illness as adrenal crisis and administered him intravenous hydrocortisone. However, it was difficult to decrease hydrocortisone in dosage due to prolonged symptoms of adrenal insufficiency.

On the other hand, we did not detect notable bacterial infection by blood and stool culture tests and then we did not administer any antibiotics. However, high fever and nausea persisted, we performed culture test after increasing of blood volume and the number of bottles tested. We found *Salmonella* O8 from his blood culture on the 8th hospital day and then we administered him antibiotic agents. He had gradually improved and was discharged at the 22th hospital day.

When a patient with central hypoadrenocorticism as the underlying disease develops an adrenal crisis due to a gastrointestinal infection, it is important to administer early antibacterial drugs with bacteremia in mind.

Key words : Panhypopituitarism, blood culture, adrenal crisis, non-typhoidal *Salmonella* O8 infection

(受付 : 2018 年 8 月 21 日, 受理 : 2019 年 10 月 1 日)

* * *