

こんな時どうすれば!?

内分泌・ 脂質・尿酸

コンサルタント

監修 深川雅史 東海大学教授

編集 鈴木敦詞 藤田保健衛生大学教授

監修のことば

このコンサルタントシリーズは、新たにその分野を専攻し始めた若い医師、そして症例のコンサルトをしたいが近くに専門家がない医師のために、金芳堂が立ち上げた企画であり、これまでに本書を含め5分野を出版、改訂した。幸い、当初に想定した対象に加えて、意欲のある初期研修医や Hospitalist を志す若い医師にも読者が広がって来ている。

経験の少ない非専門医や未専門医にとっては、どんな患者で、どんなときにその疾患を疑うのか、疑った場合、まずどのような検査をすれば良いのか、どのような情報を持って専門家にコンサルトすれば良いのか、はたしてどのくらい急ぐべきなのかを判断するのは容易ではない。

一方、コンサルトされる専門医にとっても、どこまでの情報を揃えて、どの時点でコンサルトして欲しいのか、コンサルトの答えをどのように伝え、実行してもらうか、フォローアップはどのくらいの間隔で、いつまですべきなのか、その後どうなったらもう一度コンサルトして欲しいのかなど、改めて認識すべき点も多く、このシリーズはそのような専門医のためにも役立つと思われる。

今回は、藤田保健衛生大学の鈴木敦詞教授に、内分泌疾患ならびに脂質代謝異常、尿酸代謝異常に関して企画をお願いした。内分泌疾患は、よく見られる疾患と比較的稀な疾患の両方が存在するが、疑いもされず長期に放置されていたり、疾患を疑ってもどうして良いかわからない、そうしているうちに状態が悪くなってしまうことがありがちな分野である。いわば、非専門医にはとっつきにくい分野を、鈴木先生は、いろいろな角度から、わかりやすく見せてくださったと思う。読者の日常診療に、そして何よりも患者さんのために役に立つことを期待したい。

2018年 花から若葉にかわる季節に

東海大学医学部 腎内分泌代謝内科
読川雅史

はじめに

内分泌・代謝学とは、毎日われわれが無意識におこなっている身体の制御システムを解き明かす、神秘的な学問である。無意識でおこなっているからこそ、疾患により制御システムが破綻した時には、“無意識下に”偽の情報がとびかい、身体はパニック状態に陥っていく。すなわち内分泌・代謝疾患の診療とは、正しい情報と偽の情報を見分けて整理する謎解きゲームに近いところがある。エラー情報を正常化させ、本来の恒常性に身体を復帰させることが、内分泌・代謝内科医の腕の見せ所である。

慢性代謝性疾患では、年余にわたり質的・量的に不適切な代謝産物に身体が曝露され、蓄積する。このことが器官・組織の変性につながり、ある時点をこえると逆戻りができなくなる。一般にはイベント発生につながるほどの変性状態を高リスク状態と呼ぶが、病理学的な視点からは、後戻りできる時点（低から中リスク状態）で介入した方が良いということになる。しかしながら、あまりにも低リスクな状態で介入することは、費用対効果面で無駄が多い。また特に薬物治療による介入を考えた場合には、副作用や長期使用による有害事象の増加が懸念され、リスク-ベネフィットのバランスを考えることが必要となる。さらに、代謝性疾患の患者は、複数の慢性疾患に罹患していることも多く、疾患同士あるいは治療薬同士の相互作用についても考えなくてはならない。すなわち、代謝性疾患の診療の要諦は「バランス」である。

本書は、一般に、わかりにくいというイメージをもたれがちな内分泌疾患のエッセンスを抽出し、またコモディティでありながら患者さんに細かく質問されると意外と回答に窮する脂質異常症・尿酸代謝異常について、臨床の現場で役立つようにまとめた。Part 1「診断と治療の手引き」では疾患全体を総覧し、またできる限り最新の情報を記載した。Part 2「よくあるコンサルト」では、臨床の現場でのクリニカルクエストを持ち寄り、具体的な診断のプロセス、治療方針の立て方について解説した。本書が、臨床の現場で活用され、多くの医療者の診療に役立つことを切に願う。

2018 年春

藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
鈴木敦詞

著者一覧

■ 監修

深川 雅史 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科

■ 編集

鈴木 敦詞 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

■ 執筆者(掲載順)

鈴木 敦詞 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

磯崎 収 甲状腺のクリニック若松河田 学術顧問

井上 大輔 帝京大学ちば総合医療センター 内分泌代謝内科

沖 隆 浜松医科大学 地域家庭医療学

林 俊行 昭和大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学部門

平野 勉 昭和大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学部門

市田 公美 東京薬科大学 病態生理学

須崎 法幸 国立病院機構 名古屋医療センター 脳神経外科

加藤 大也 JA 愛知厚生連 豊田厚生病院 内分泌・代謝内科

水野 晴夫 国際医療福祉大学医学部 小児科学

高木 潤子 愛知医科大学医学部内科学講座 内分泌・代謝内科

高柳 武志 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

四馬田 恵 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

牧 和歌子 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

村瀬 孝司 リブラささしまメディカルクリニック 糖尿病・内分泌内科

椛村 益久 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

早川 伸樹 名城大学薬学部 臨床薬物治療学 I

澤井 喜邦 JA 愛知厚生連 豊田厚生病院 内分泌・代謝内科

平塚いづみ 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学

山守 越子 JA 愛知厚生連海南病院 糖尿病・内分泌内科

山守 育雄 豊橋市民病院 糖尿病・内分泌内科

- 北口 善之 大阪大学大学院医学研究科 眼科学
- 柿崎 裕彦 愛知医科大学病院 眼形成・眼窩・涙道外科
- 日比 八束 藤田保健衛生大学医学部 一般外科学 内分泌外科
- 吉野 寧維 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
- 安藤 瑞穂 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
- 道上 敏美 大阪母子医療センター研究所環境影響部門
- 木下 祐加 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
- 垣田 彩子 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
- 植田佐保子 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
- 今枝 憲郎 名古屋市立西部医療センター 内分泌・糖尿病内科
- 田中 智洋 名古屋市立大学大学院 消化器・代謝内科学
- 牧野 真樹 藤田保健衛生大学医学部 内分泌・代謝内科学
- 釜谷 直人 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 内分泌・代謝内科
- 山下 美保 浜松医科大学 内分泌・代謝内科
- 吉田 昌則 名古屋掖済会病院 糖尿病・内分泌内科
- 柳瀬 敏彦 福岡大学医学部 内分泌糖尿病内科
- 明比 祐子 福岡大学医学部 内分泌糖尿病内科
- 野見山 崇 福岡大学医学部 内分泌糖尿病内科
- 西尾 永司 藤田保健衛生大学医学部 産婦人科
- 中島 信一 浜松医科大学 小児科学
- 緒方 勤 浜松医科大学 小児科学
- 小川 純人 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学
- 尾崎 信暁 名古屋第一赤十字病院 内分泌内科
- 高野 幸路 北里大学医学部 内分泌代謝内科学
- 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科 保健学科
- 中川 浩実 金沢大学大学院 内分泌・代謝内科
- 篁 俊成 金沢大学大学院 内分泌・代謝内科
- 大野 岩男 東京慈恵会医科大学 総合診療内科
- 長谷川みどり 藤田保健衛生大学医学部 腎内科学
- 古谷 武文 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター

目次

■ 内分泌疾患を疑うとき	（鈴木敦詞）	1
--------------	--------	---

Part 1 診断と治療の手引き

A	下垂体疾患	（鈴木敦詞）	6
	下垂体疾患の診断と治療の手引き		11
B	甲状腺疾患	（磯崎 取）	20
	甲状腺疾患の診断と治療の手引き		27
C	副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常	（井上大輔）	34
	副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常の診断と治療の手引き		41
D	副腎疾患	（沖 隆）	44
	副腎疾患の診断と治療の手引き		49
E	性腺その他の内分泌疾患	（鈴木敦詞）	56
	性腺その他の内分泌疾患の診断と治療の手引き		61
F	脂質異常症	（林 俊行 / 平野 勉）	64
G	痛風・高尿酸血症	（市田公美）	74

Part 2 よくあるコンサルト

A. 下垂体疾患

コンサルト 1	下垂体偶発腫を見つけたらどのように対処しますか？	（須崎法幸）	84
コンサルト 2	先端巨大症はどのような場合に疑い、どのように治療しますか？	（加藤大也）	90
コンサルト 3	成長期の低身長は病気ですか？体質ですか？	（水野晴夫）	94
コンサルト 4	成人でも成長ホルモンの補充が必要なのでしょうか？	（高木潤子）	100
コンサルト 5	高プロラクチン血症を認めた場合の対処はどのように行いますか？	（高柳武志）	104
コンサルト 6	クッシング病はどのような時に疑い診断しますか？	（加藤大也）	110
コンサルト 7	心と体の発達のをれを認めたらどうしますか？	（四馬田恵）	114

コンサルト 8	汎下垂体機能低下症患者の発熱時，生活指導で注意する点はありますか？～シックデイが命の危機に～……………	(牧和歌子)	118
コンサルト 9	ライフステージを考えた中枢性性腺機能低下症の治療はどのように進めますか？……………	(水野晴夫)	123
コンサルト 10	多飲多尿を呈する患者で尿崩症をどのように診断しますか？……………	(村瀬孝司)	129
コンサルト 11	低ナトリウム血症をみたらどのように診断し治療しますか？……………	(楢村益久)	135

B. 甲状腺疾患

コンサルト 12	健診で甲状腺腫をみつけたらどのように対処しますか？……………	(早川伸樹)	140
コンサルト 13	甲状腺ホルモン値の異常をどのように解釈するのでしょうか？……………	(澤井喜邦)	144
コンサルト 14	パセドウ病の治療（目標・薬剤選択・フォローアップ）について教えてください。……………	(平塚いづみ)	148
コンサルト 15	甲状腺クリーゼを疑ったらどうしますか？……………	(鈴木敦詞)	154
コンサルト 16	慢性甲状腺炎の診断と治療をどのように行いますか？ (粘液水腫性昏睡を含む)……………	(平塚いづみ)	158
コンサルト 17	拳児希望や妊娠中の甲状腺機能管理はどのように行ったらよいですか？……………	(山守越子)	163
コンサルト 18	痛みを伴う甲状腺炎はどのように診断し治療しますか？……………	(山守育雄)	169
コンサルト 19	甲状腺眼症への対応と，ステロイドパルス療法，外照射療法の適応について教えてください。……………	(北口善之 / 柿崎裕彦)	174
コンサルト 20	甲状腺未分化癌の診断と化学療法の進歩について教えてください。……………	(日比八束)	180

C. 副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常

コンサルト 21	高カルシウム血症の患者が受診しました。どのように検査を進めますか？……………	(吉野寧維)	186
コンサルト 22	高カルシウム血症クリーゼの治療はどのように行いますか？……………	(安藤瑞穂)	191
コンサルト 23	低カルシウム血症の対応と鑑別診断はどのように行うのでしょうか？……………	(道上敏美)	197
コンサルト 24	低リン血症の精査と治療はどのように行いますか？……………	(木下佑加)	202

- コンサルト 25 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理方法は、どうするのが適切
 でしょうか？…………… (垣田彩子) 207
- コンサルト 26 続発性骨粗鬆症のスクリーニングと治療はどのように行いますか？
 …………… (植田佐保子) 211

D. 副腎疾患

- コンサルト 27 副腎偶発腫瘍を見つけたらどのような追加検査を行い、どのように管
 理していくのが適切でしょうか？…………… (垣田彩子) 218
- コンサルト 28 二次性高血圧はどのような症例で疑えばよいですか？
 …………… (今枝憲郎 / 田中智洋) 223
- コンサルト 29 原発性アルドステロン症はどのように診断しますか？…………… (牧野真樹) 229
- コンサルト 30 クッシング症候群を呈する巨大後腹膜腫瘍を認めたらどのように診断
 治療を進めますか？…………… (沖 隆) 234
- コンサルト 31 褐色細胞腫の診断と治療はどのように行いますか？…………… (釜谷直人) 237
- コンサルト 32 サブクリニカルクッシング症候群の診断と管理を教えてください。
 …………… (山下美保) 243
- コンサルト 33 副腎不全症のシックデイルールはどのように指導しますか？
 …………… (高柳武志) 246
- コンサルト 34 周期性四肢麻痺とギテルマン症候群はどのように診断・治療します
 か？…………… (吉田昌則) 252
- コンサルト 35 先天性副腎過形成の患者の成人期にはどのように管理しますか？
 …………… (柳瀬敏彦 / 明比祐子 / 野見山崇) 257

E. 性腺その他の内分泌疾患

- コンサルト 36 無月経に関わる内分泌疾患にはどのようなものがありますか？
 …………… (西尾永司) 262
- コンサルト 37 性腺機能異常が疑われる小児をどのように診療・管理しますか？
 …………… (中島信一 / 緒方 勤) 267
- コンサルト 38 男性性腺機能低下症の長期管理はどのように行いますか？…………… (小川純人) 273
- コンサルト 39 インスリノーマの診断と他の低血糖症との鑑別はどのように行うので
 ですか？…………… (尾崎信暁) 279
- コンサルト 40 機能性神経内分泌腫瘍とカルチノイド症候群はどのように診断・治療
 しますか？…………… (高野幸路) 284

コンサルト 41	多発性内分泌腫瘍症を疑った場合はどうアプローチしますか？	(日比八東)	290
コンサルト 42	自己免疫性多内分泌腺症候群はどのように疑い、診断しますか？	(早川伸樹)	295
コンサルト 43	IgG4 関連内分泌疾患とは何ですか？	(牧野真樹)	299

F. 脂質異常症

コンサルト 44	脂質異常症の診断と治療はどのように行いますか？	(林登志雄)	306
コンサルト 45	高トリグリセリド血症をどのように治療しますか？	(中川浩実 / 篁 俊成)	312
コンサルト 46	家族性高コレステロール血症の診断と治療はどのように行いますか？	(林登志雄)	317
コンサルト 47	内分泌疾患によって引き起こされる二次性脂質異常症にはどのような ものがありますか？	(植田佐保子)	323

G. 痛風・高尿酸血症

コンサルト 48	健診で指摘された高尿酸血症にどのように対処しますか？	(大野岩男)	328
コンサルト 49	痛風腎の管理はどのように行いますか？	(長谷川みどり)	334
コンサルト 50	低尿酸血症のスクリーニングはどのように行いますか？	(大野岩男)	340
コンサルト 51	痛風発作の対処と管理の具体的な方法を教えてください。	(古谷武文)	345

索引		351
----	-------	--	-----

内分泌疾患を疑うとき

1. 「症状がさまざまで、よくわからないから『内分泌学的に』診断お願いします」

生体内の情報ネットワークは、神経・内分泌・免疫の三者が代表的なものである(図1)。

この中で内分泌系の情報伝達は、血流への液性因子の放出を中心としているため、採血・採尿検査で比較的容易に情報が得られる。その一方、関連する臓器が多岐にわたり、また全身性疾患として症状が多彩であるため、症状・徴候が把握しづらいという印象を持たれることが多い。神経系・免疫系の異常も、もちろん全身に影響を及ぼすが、神経系の疾患は原因となる臓器(中枢神経系・末梢神経系)が明確であり、また、免疫系は抗原抗体反応や炎症惹起という症状・徴候がわかりやすい。そのため、非専門医から専門医への紹介するきっかけに迷うことが少ない。

内分泌・代謝内科の外来を担当している際に必ず出会う依頼箋や紹介状が、「何かあるといけなから、とりあえず内分泌・代謝内科で診察をお願いします」という不定愁訴の患者である。最近は総合診療医のもとに、不定愁訴の患者が受診することも増えたが、今日でも症状の説明がつかない場合に漠然とした内容の紹介状を受け取ることがある。もちろん、内分泌代謝疾患は、病態生理学的な原因が単一臓器であったとしても、疾患の影響が全身に拡大することから、とすれば初発症状を不定愁訴と間違えやすい危険をはらんでいるのは事実である。また、基礎代謝にも影響する疾患も多いことから、易疲労感、エネルギー代謝異常値(糖代謝・脂質

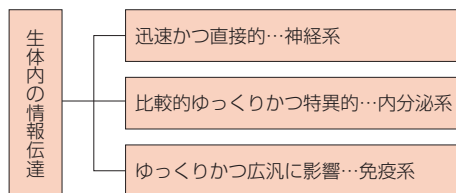


図1 生体内情報伝達を司る3つのシステム

神経系は神経線維を用いて、迅速かつ直接的に情報を伝える。内分泌系は秒単位から日単位で主に血流を介し、また受容体を通じて特異的に情報を伝える。免疫系は、細胞間の情報の受け渡しや抗体産生を通じてゆっくりと広汎に影響をあたえる。

代謝異常など)の発見などを主訴とする場合もあり、疑わなければ診断に至らない場合も多い。

2. 内分泌疾患のイメージをつかむ

症状が多彩といっても、疾患名がついている以上、そこには疾患群・症候群としての定義がある。

内分泌疾患の本質は「異常な情報の集積による恒常性の破綻」と言えるだろう。恒常性の破綻が、肉眼的な形態異常として認められる場合もあれば、生化学的な検査値の異常・代謝異常症として認められる場合もある。そのため、内分泌疾患のイメージのつかみ方としては二通りのアプローチがある。

一つ目は、非常に特徴的な症状・徴候（先端巨大症様顔貌、中心性肥満など）に注意し、常にチェックを怠らないことである。そのようなことは、当たり前のように聞こえるかもしれないが、住民健診で明らかな甲状腺腫を指摘した際に「毎月病院にかかっているが、首は触られたことがなく、今回はじめて指摘された」と、患者が答えることは多い。なかには、明らかな女性化乳房を示しているにもかかわらず、「主治医はいつも電子カルテと格闘していて、胸に聴診器をあてられたことがないので気づいてもらえなかった」との声を聞くこともある。毎回の診察時に、全身を全てチェックすることは現実的には不可能だが、それでも身体所見によるスクリーニングを定期的に行うことはやはり重要である。

二つ目のアプローチは、症状・徴候・検査の組み合わせを意識することである。たとえば高血圧症そのものは珍しい疾患ではないが、これに肥満と糖尿病という要素が加われば、クッシング症候群の可能性が生じる。その一方、2型糖尿病・高血圧症をともなう肥満患者も数多く存在し、この三要素だけでは多くの場合クッシング症候群ではない。高度肥満・2型糖尿病・高血圧症を併存する患者に若年性骨折や低カリウム血症が加われば、よりクッシング症候群“らしく”見えてくる。しかし、この患者が甘草をふくむ漢方薬を常用していたら低カリウム血症は薬剤性に誘発されうる。若年性骨折も原因が単なる外傷による可能性もある(図2)。

すなわち臨床の現場では、丁寧な病歴聴取と、症状・徴候の特異性の有無が確定診断にとって重要である。このように述べてくると、ますます「内分泌疾患は複雑な上にわかりにくい」と言われてしまいそうだが、実際には個別の要因の評価を順次行い、しっかり時間をかけて考えれば答が出るものが多い。

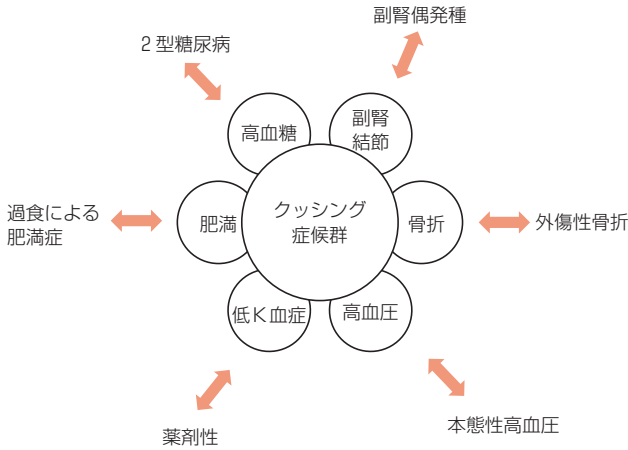


図2 その症状は本当に糖質コルチコイドによるもの？

単一のホルモンで症状・徴候の説明が可能だったとしても、それだけで確定診断にはいたらない。

3. 内分泌疾患を見逃してはいけない最大の理由は？

「わかりにくい」内分泌疾患を、できるだけ早期に発見し対処すべき理由はどこにあるだろうか。

内分泌異常は、生体の恒常性維持のための情報伝達のルールを変えてしまうことが問題である。外部の環境変化にどう対応するか、生体内部での同化・異化のバランスをどのようにコントロールするか、といった生命体としての「生きていく上で必ず守るべき約束」の情報が間違って全身に伝えられてしまうのである。内分泌疾患の診断の際には、負荷試験を行うことが多いが、これは生体が環境の変化に対応する正しい情報を提示できるかどうかを確認するために行う（図3）。

逆にいえば、情報処理が破綻した状態を疾患と呼ぶのである。情報伝達の仕組みそのものが破綻している場合、自然にその情報の間違いを修正することは不可能である。生体は、偽物の情報に踊らされ、さらに他の臓器が不必要な情報を提示するため、生体の異常反応は増幅されていく。個々の症状について、対症的に薬物治療を行ったとしても、間違っただけの情報源を修正しなければ、いつまでたっても身体への負担は軽減されない。そのため、偽情報の集積により、内分泌腺のみならず多臓器

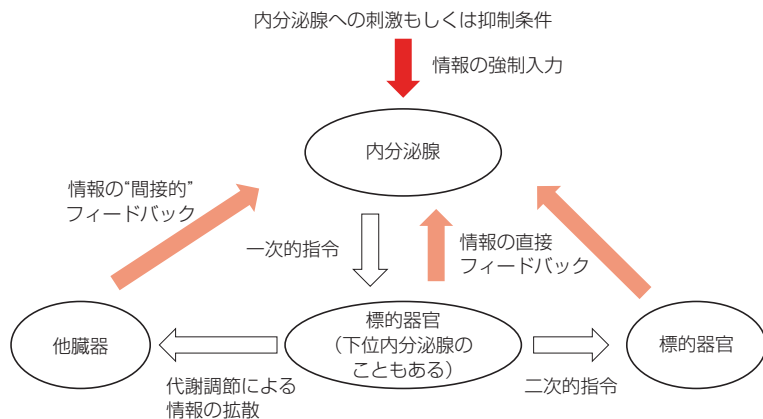


図3 内分泌学的負荷試験は生体の“伝言ゲーム”

負荷試験では内分泌腺へ強制的に情報を入力し、内分泌腺を刺激もしくは抑制する。この情報が適切に下位に伝えられ、環境が変化したという情報に適切に生体が反応できるかを確認する（例：75g 経口ブドウ糖負荷試験－ブドウ糖負荷に対して適切にインスリンが分泌され、糖質が一定時間内に処理できるかを確認する）。

の機能不全がひきおこされる前に、できるだけ早期に内分泌疾患は発見・対処すべきなのである。

4. 内分泌疾患を正しく恐れよう

内分泌代謝疾患は、決して稀少疾患ではない。甲状腺疾患の有病率は潜在性も含めると、バセドウ病で200～400人に一人、橋本病で5～10人に一人、副甲状腺機能亢進症も約3000人に一人と言われている。その多くは悪性疾患ではないが、生命の根幹にかかわる機能異常であり、いわゆるコモンディーズとの併存も多い。日常臨床のなかで、何に注意しどう判断するかを整理することで、診断・治療へ向けての適切なステップを踏むことに可能である。このあとの「手引き」「コンサルト」で知識の整理とともに、具体的な方法・ポイントについて考えていく。

Part 1

診断と治療の手引き

- ◆ A 下垂体疾患
 - ◆ B 甲状腺疾患
 - ◆ C 副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常
 - ◆ D 副腎疾患
 - ◆ E 性腺その他の内分泌疾患
 - ◆ F 脂質異常症
 - ◆ G 痛風・高尿酸血症
-

A

B

C

D

E

F

G

A

下垂体疾患

1 下垂体疾患

視床下部・下垂体は、生体内の情報伝達の司令塔であり、成長・発達に関わるホルモンから、日常的な代謝バランス・ストレス応答に至るまで、我々の生命維持にとってなくてはならない存在である。そのため下垂体機能異常は、極めて特徴的な病態を示すことが多く（表 A-1）、古くから“症候群”としても認識されている。適切な診断治療を行う上での、診断と治療の手引きが策定されている。ここでは、総論として下垂体機能異常による病態と疾患について各々のホルモン毎に概説する。

2 GH（成長ホルモン）

GH は文字通り身体の成長を促すホルモンであり、特に出生後成人に至るまでは、筋骨格系を中心に、その成長は GH に依存している。GH は、主として肝臓に作用して IGF-I の産生を促進する。GH-IGF-I 系は、成長終了後には分泌が低下し、成人後は加齢とともにゆっくりと低下していく。視床下部からの分泌刺激シグナルは、GH 放出ホルモン（GHRH）と総称される液性因子からなり、分泌抑制シグナルはソマトスタチンによってもたらされる。

GH-IGF-I の産生過剰により、成長期（骨端線が閉鎖するまで）は巨人症、成長終了後は先端巨大症が発症する（表 A-2）。GH 分泌過剰は、下垂体腺腫による圧迫症状（頭痛・視野障害）のほか、顔貌の変化、手足容積の増大、発汗過剰、耐糖能異常、高血圧などの多彩な症状を呈する。放置すれば、生命予後の悪化にもつながるため、手術療法、薬物治療、放射線治療を組み合わせる GH 分泌のコントロールを行う。治療判定のコントロールは、75 g 経口ブドウ糖負荷試験により血中 GH の抑制が十分にかかる（底値 $1 \mu\text{g/L}$ 以下）ことと、IGF-I の値が年齢・性別を基準とした基準範囲内に収まることである。

逆に GH の産生低下は、成長期には小人症を引き起こす（表 A-3）。脳腫瘍など器質的疾患を否定した後、分泌刺激試験で分泌不全症を証明する。分泌刺激試験に

は、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、GHRP (GH 放出ペプチド) -2 負荷がある。治療は、最終身長の正常化をめざし、GH の補充療法を行う。かつては、成人後は GH の分泌低下は、疾患として認識されなかったが、現在では成人型の GH 完全欠損症は、筋減少を主体とした代謝異常、抑うつなどの身体症状を引き起こし、生命予後を悪化させることが明らかとなったため、GH 補充療法の対象となっている。

3 ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)

外界からのストレスに対して適切な応答が出来なければ、生命体は機能しない。ACTH-コルチゾール系は、ストレス応答ホルモンとして、血圧、糖代謝、脂質代謝のすべてに関与している。ACTH の過剰産生はクッシング病として知られている(表 A-4)。特徴的な外見(満月様顔貌、Buffalo hump、赤色皮膚線条)とともに、二次性高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常の原疾患となる。このような典型的な症状・症候を示さないサブクリニカルクッシング病も存在するため、ACTH 分泌の自律性や相対的過剰分泌を確認することも必要である。

逆に ACTH の分泌低下は、低血圧、低血糖を含め活動性の低下につながる。易疲労感・全身倦怠感・悪心・発熱などを中心とした不定愁訴が表在化した ACTH 単独欠損症は、精神疾患などと誤解されることもあり、特に若年者での誤診・見逃しに注意が必要である。また、副腎皮質ホルモンの投与中止後におきるステロイド離脱症候群は、長期大量の経皮用剤使用後にも発症することがあるため、薬剤使用歴の確認が重要である。治療はヒドロコルチゾンなどのグルココルチコイドを投与することが一般的である。治療の際には、シックデイにおけるグルココルチコイド投与量増量のルールを患者と共有することが重要である。

4 TSH (甲状腺刺激ホルモン)

甲状腺ホルモンは、基礎代謝の維持に必須のホルモンであり、全身のエネルギー産生量を調節する、いわば車のアクセルのような働きをする。エネルギーの過剰産生も産生不足も生体の活動維持には望ましくないため、視床下部由来の TSH 放出刺激ホルモン (TRH) →下垂体前葉での TSH →甲状腺における T_4 、 T_3 の産生と三段階のホルモン放出により、その機能は制御されている。また、ACTH-コルチゾール系と同じようにネガティブフィードバックシステムにより、適切な TRH-

TSH 分泌が行われるように制御されている。下垂体疾患としての甲状腺機能異常は、TSH 産生腫瘍による甲状腺機能亢進症ならびに下垂体前葉機能低下症による甲状腺機能低下症がまずあげられる（表 A-5）。TSH 産生腫瘍の頻度は少ないが、TSH と甲状腺ホルモンの両者が同時に上昇している場合には、必ず鑑別診断を行うべきである。TRH-TSH-甲状腺ホルモン系で留意すべきは、甲状腺ホルモン不応症である（図 A-1）。甲状腺ホルモン不応症は、レフェトフ症候群とも呼ばれ、時に TSH 産生腫瘍と似た検査結果を示す。

TSH 分泌低下症は、およそ半数で血中 TSH は正常または軽度高値で、甲状腺機能低下症の症状の割には TSH が上昇していないのが特徴となる。治療は甲状腺ホルモンの補充だが、心筋の酸素需要を急に上昇させないように、少量から開始していく。また、TSH 分泌不全による続発性甲状腺機能低下症では、同時に ACTH 産生低下による副腎不全を合併することも多い。両者の分泌低下症が合併する場合、副腎不全から治療を行わなければならないため、副腎不全の合併の可能性を考慮した上で甲状腺ホルモンを投与することも重要である。また重症患者などで見られる low T₃ 症候群との鑑別は、日常臨床でしばしば問題となる。Low T₃ 症候群は、生体の適応反応としてあえて甲状腺ホルモンの活性化を自制している状態であり、原則として治療しない。

5 性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）

下垂体ゴナドトロピンは、LH、FSH の2種類が知られており、思春期の発来と共に視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の刺激により分泌される。ゴナドトロピンは、思春期前には分泌が抑制されており、思春期と共に分泌が増加することで、二次性徴の発来とともに、身体の成長のスパートを後押しする。さらには、成長期のおわりに骨端線閉鎖を促し最終身長を規定する。すなわち、下垂体ゴナドトロピンは、性分化とともに成人としての身体の完成に決定的な役割を果たしているのである。

性分化の面では、LH、FSH の適切な分泌には、二次性徴の発来と妊孕性の獲得との二つの重要な役割がある。ゴナドトロピン産生腫瘍の頻度は少なく、鑑別診断として、まず原発性性腺機能低下症による反応性のゴナドトロピン上昇を考えるべきである（表 A-6）。下垂体外の奇形腫などからヒト絨毛ゴナドトロピン（hCG）が放出され、性ホルモン分泌亢進症状を示すこともある。

ゴナドトロピン分泌低下症は、妊孕能の獲得・維持に大きな影響を与える。ま

た、女性では月経周期を考慮した治療が必要となる。そのため、男女でホルモン補充療法の方法が異なり、ライフステージに応じた治療の変更が重要である。

6 プロラクチン

プロラクチンは、視床下部からの固有の刺激ホルモンをもたず、TRHが刺激ホルモンとして働くことが知られている。視床下部からの抑制的制御はドーパミンにより行われている。プロラクチンの作用は、乳腺発育や乳汁分泌など基本的に産褥期に関わるものであるため、分泌低下による日常生活への影響は、他の下垂体前葉ホルモンと比較すると少ないと考えられている。逆に分泌過剰症は男性における性欲低下・勃起障害、女性における月経異常・不妊・乳汁分泌など訴えを表明しにくい症状が生じ、患者が人知れず悩みを抱える場合もある（表 A-7）。

プロラクチン過剰症の原因は、薬剤によるものが多く、続発性高 PRL 血症を最初に考えることが臨床的に重要である。プロラクチノーマによる高 PRL 血症は、巨大腺腫によるものが多いため、視野障害・頭痛など周囲への圧迫による症状の頻度が高い。

ドーパミン D2 受容体作動薬による薬物治療が奏効するが、特に巨大腺腫では手術治療も選択肢となる。

7 ADH またはバゾプレシン (AVP: arginine vasopressin)

下垂体後葉は神経下垂体ともよばれ、軸索輸送によりバゾプレシンとオキシトシンとが下垂体後葉に運ばれる。そのため前葉で見られるように下垂体門脈を通じて液性因子により視床下部から支配を受けることはない。下垂体後葉から分泌されるホルモンの中で、オキシトシンは主に分娩・授乳に関連し疾病発生との関連性は低い。ADH はその分泌過剰と分泌低下とが水代謝において決定的調節因子となるため、分泌異常は大きな問題となる（表 A-8）。

ADH の分泌は、血漿浸透圧と血圧とによる二重支配を受け、腎において自由水の再吸収を促進することで、細胞外液量を増加させ、浸透圧を低下させる。言うなれば「真水 (H₂O) で薄めて血を増やす」作業を行う。ADH の分泌異常は、亢進にせよ低下にせよ、あくまで血漿浸透圧（おもに血清 Na 値）に対する相対的なものであり、特に中枢性尿崩症の診断には、5% 高張食塩水負荷試験を行い、人為的に血漿浸透圧をあげて、ADH の分泌能を評価することが重要である。治療にはデスマプレシンを用いるが、過剰投与による水中毒（低 Na 血症）には十分な注意が

必要である。

神経下垂体は、頭蓋内疾患により障害が出やすく、腫瘍性病変のほかリンパ球性下垂体炎、IgG4 関連下垂体炎による異常も多い。

ADH 分泌過剰症は ADH 不適切分泌症候群 (SIADH) と一般に呼ばれるが、これは、ADH の分泌が血漿浸透圧に対して「不適切」なためである。SIADH は基本的に除外診断が重要で、特に副腎不全、腎不全、甲状腺機能低下症のように容易に低 Na 血症を示す疾患は慎重に鑑別が必要である。

参考文献 ———

- 1) 難病情報センター：指定難病一覧。概要診断基準等。
http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/072-078-201704-kijyun.pdf

下垂体疾患 診断と治療の手引き

表 A-1 下垂体ホルモンの分泌異常による疾患・症候一覧

ホルモン	機能亢進症	機能低下症
GH	下垂体性巨人症 / 先端巨大症	GH 分泌不全性低身長症 / 成人成長ホルモン分泌不全症
プロラクチン	プロラクチン分泌過剰症	産褥期の乳汁分泌低下
ACTH	クッシング病	副腎不全
ゴナドトロピン (LH/FSH)	性早熟・女性化乳房・月経異常など	性腺機能低下症
TSH	甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症
ADH	SIADH (ADH 分泌過剰症)	中枢性尿崩症

表 A-2 GH 分泌過剰症の診断と治療

先端巨大症および下垂体性巨人症（分泌過剰）
<p>【診断】</p> <p>A. 先端巨大症</p> <p>Ⅰ. 主要徴候：1) 手足容積の増大 2) 先端巨大症様顔貌 3) 巨大舌</p> <p>Ⅱ. 検査所見：1) GH 分泌過剰（血清 GH 値がブドウ糖 75 g 経口投与で正常域まで抑制されない）2) IGF-1 高値（年齢・性別基準値の+2SD 以上）3) 下垂体腺腫の存在</p> <p>Ⅲ. 副症候および参考所見：発汗過多 頭痛 視野障害 月経異常 睡眠時無呼吸症候群 耐糖能異常 高血圧 咬合不全 頭蓋骨および手足の単純 X 線異常</p> <p>[確実例] ⅠのいずれかおよびⅡをすべてを満たすもの</p> <p>B. 下垂体性巨人症</p> <p>Ⅰ. 主要徴候：1) 著明な身長増加-M：185 cm 以上 F：175 cm 以上（予測含む） 2) 先端巨大症</p> <p>Ⅱ. 検査所見：先端巨大症に同じ</p> <p>Ⅲ. 副症候：先端巨大症に同じ</p> <p>Ⅳ. 除外規定 脳性巨人症ほか</p> <p>[確実例] ⅠおよびⅡを満たすもので除外規定をみたすもの</p> <p>【治療】</p> <p>1. GH 分泌異常の改善</p> <p>1) 手術療法</p> <p>2) 薬物療法：ソマトスタチン誘導体 GH 受容体拮抗剤 ドパミン作動薬</p> <p>3) 放射線療法</p> <p>2. 補充療法：他の下垂体ホルモンの低下がある場合</p> <p>3. 合併症に対する治療：糖尿病 高血圧など</p>

（日本内分泌学会：診断と治療の手引きと難病情報センターの HP 情報を元に作成）

表 A-3 GH 分泌不全症の診断と治療

治療には GH の補充療法を行う

GH 分泌不全性低身長・成人分泌不全症（分泌低下）

A. GH 分泌不全性低身長症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①成長障害があること（通常は、身体のつりあいとはれていて、身長は標準身長の -2.0 SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の -1.5 SD 以下であること）。
- ②乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
- ③頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

(2) 検査所見

成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること：インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり、30 分ごとに測定した血清中 GH 濃度の頂値が 6 ng/mL 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清 GH 頂値が 16 ng/mL 以下であること。

2. 診断基準

以下を満たすものを「Definite」とし、いずれかに分類すること。

重症：主症候が 1 (1) ①を満たし、かつ 1 (2) の 2 種以上の分泌刺激試験における GH 頂値が全て 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/mL 以下）のもの。

又は、主症候が 1 (1) の②若しくは 1 (1) の①と③を満たし、かつ 1 (2) の 1 種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/mL 以下）のもの。

中等症：「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 16 ng/mL 以下）のもの。

B. 成人 GH 分泌不全症

I. 主症候および既往歴

- 1. 小児期発症では成長障害を伴う 2. 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある 3. 身体所見（皮膚の乾燥・菲薄化、体脂肪増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下など）
- 4. 頭蓋内器質性疾患の合併・既往歴、治療歴または産産期異常の既往

II. 検査所見

1. GH 分泌刺激試験にて基準値以下

インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり、30 分ごとに測定した血清（血漿）GH の頂値が 3 ng/mL 以下である。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清（血漿）GH 頂値が 9 ng/mL 以下である。

2. GH を含む複数の下垂体ホルモン分泌低下

III. 参考所見

IGF-1 が年齢及び性を考慮した基準値を下回る

【確実例】

1. I-1あるいはI-2, 3を満たし, かつII-1の2種類以上で基準値以下
2. I-4とII-2を満たし, かつII-1で1種類で基準値以下

【疑い例】

Iの1項目以上を満たし, かつIIIを満たすもの

(日本内分泌学会：診断と治療の手引きと難病情報センターのHP情報を元に作成)

表 A-4 ACTH 分泌異常症の診断と治療

クッシング病の治療では主に手術療法が行われる。手術不能例あるいは腫瘍が同定できない場合副腎でのグルココルチコイド合成阻害薬や副腎摘除術が行われることもある

ACTH 分泌過剰症 (クッシング病)

【診断】

1. 主徴候：下記(1)と(2)から各々一つ以上を認める
 - (1) 特異的症候—満月様顔貌, 中心性肥満 (or 水牛様脂肪沈着), 皮膚伸展性赤紫色皮膚線条 (幅1cm以上), 皮膚の菲薄化および皮下溢血, 近位筋萎縮による筋力低下, 小児で肥満を伴う発育遅延
 - (2) 非特異的症候—高血圧, 月経異常, 痤瘡, 多毛, 浮腫, 耐糖能異常, 骨粗鬆症, 色素沈着, 精神異常
2. 検査所見：(1)(必須)血中ACTHとコルチゾールが高値または正常(同時測定)
 - (2)尿中遊離コルチゾールが高値または正常
3. スクリーニング検査：上記1, 2を満たした場合に行う
 - (1)一晩少量(0.5mg)デキサメサゾン抑制試験 (2)血中コルチゾール日内変動
 - (3)DDAVP試験 (4)複数日の深夜唾液中コルチゾール値の上昇
4. 確定診断検査：3-(1)は必須でさらに3-(2)~(4)を満たす場合
 - (1)CRH試験 (2)一晩大量(8mg)デキサメサゾン抑制試験 (3)MRI検査での下垂体腫瘍の証明 (4)選択的静脈洞血サンプリング

【確実例】 1, 2, 3および4-(1)~(4)を満たす

【ほぼ確実例】 1, 2, 3および4-(1)~(3)を満たす

【疑い例】 1, 2, 3を満たす

ACTH 分泌低下症

【診断】

I. 主徴候

- 1) 全身倦怠感 2) 易疲労感 3) 食欲不振 4) 意識消失(低血糖や低ナトリウム血症による)
- 5) 低血圧

II. 検査所見

- 1) 血中コルチゾール低値 2) 尿中遊離コルチゾール低値 3) 血中ACTHは高値ではない
- 4) ACTH分泌刺激試験で血中ACTH及びコルチゾールは低反応ないし無反応 5) 迅速ACTH負荷に対して単回では低反応, 但し, ACTH-Z連続負荷に対しては増加反応がある。

III. 除外規定 薬剤性を除く

【確実例】 Iの1項目以上とIIの1)~3)を満たし, 4)あるいは4)5)を満たす

【治療】

副腎皮質ホルモンによる補充療法

(日本内分泌学会：診断と治療の手引きと難病情報センターのHP情報を元に作成)

表 A-5 TSH 分泌異常症の診断と治療

TSH 産生腫瘍の治療には主として手術療法が用いられる。

下垂体性 TSH 分泌亢進症

【診断】

I. 主要徴候

- (1) 甲状腺中毒症状（動悸，頻脈，発汗過多，体重減少）
- (2) びまん性甲状腺腫
- (3) 下垂体腫瘍による症状（頭痛，視野障害）

II. 検査所見

- (1) TSH 正常～軽度高値（甲状腺ホルモン高値）
- (2) 画像診断（MRI または CT）で下垂体腫瘍を認める
- (3) 免疫組織学的に腫瘍での TSH ないしは TSH β の染色性を認める。

III. 除外診断

甲状腺ホルモン不応症

[確実例] I のいずれかと II のすべてを満たすもの

[ほぼ確実例] I の 1 項目以上をみたし，かつ II の (1) (2) を満たすもの

TSH 分泌低下症

【診断】

I. 主徴候

1. 耐寒性の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

II. 検査所見

1. 血中 TSH は高値ではない
2. TRH 負荷試験に対する TSH の低反応ないし無反応（正常反応もあり）
3. 血中甲状腺ホルモン低値

III. 除外規定

薬剤性

[確実例] I の 1 項目以上と II の 3 項目を満たす

【治療】

甲状腺ホルモンによる補充療法

（日本内分泌学会：診断と治療の手引きと難病情報センターの HP 情報を元に作成）

表 A-6 ゴナドトロピン分泌異常症の診断と治療

ゴナドトロピン産生腫瘍の治療には主として手術療法が選択される。

ゴナドトロピン分泌亢進症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍）

【診断】

- I. 主徴候
 1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候
 2. 成人男性：女性化乳房
 3. 閉経前成人女性：過少月経
 4. その他に腫瘍に伴う中枢神経症状を認める
 - II. 検査所見
 1. ゴナドトロピン分泌過剰
 2. 画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変
 3. 免疫組織学的にゴナドトロピン産生を認める
 - III. 鑑別診断

原発性性腺機能低下による反応性ゴナドトロピン分泌過剰
- [確実例] I ならびに II に合致する

ゴナドトロピン分泌低下症

【診断】

- I. 主徴候
 1. 二次性徴の欠如（男子 15 歳以上・女子 13 歳以上）または進行停止
 2. 月経異常
 3. 性欲低下・インポテンス・不妊
 4. 陰毛・腋毛の脱落 性器萎縮 乳房萎縮
 5. 小陰茎 停留精巣 尿道下裂 無嗅症をとまなうことがある
 - II. 検査所見
 1. 血中ゴナドトロピンは高値ではない
 2. ゴナドトロピン分泌刺激試験に対して低反応もしくは無反応（正常のこともあり）
 3. 血中・尿中性ステロイドホルモン低値
 4. ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある
 - III. 除外規定

薬剤性、高度肥満、神経性食欲不振を除く
- [確実例] I の 1 項目以上と II の全項目を満たす

【治療】

- I. 男性：治療の目的は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得
テストステロン療法 hCG-hMG (FSH) 療法 LHRH 閏欠皮下注療法
- II. 成人女性：挙児希望の有無と疾患の重症度に基づいて選択する
 1. 挙児希望が無い場合：ホルムストローム療法 カウフマン療法
 2. 挙児希望がある場合：クロミフェン療法 ゴナドトロピン療法 など

（日本内分泌学会：診断と治療の手引きと難病情報センターの HP 情報を元に作成）

こんな時どうすれば!?

内分泌・脂質・尿酸コンサルタント

2018年 6月1日 第1版第1刷発行 ©

監修 深川雅史 FUKAGAWA, Masafumi

編集 鈴木敦詞 SUZUKI, Atsushi

発行者 宇山閑文

発行所 株式会社 金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町 34 番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111(代)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

印刷 亜細亜印刷株式会社

製本 有限会社清水製本所

落丁・乱丁本は直接本社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1744-3

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。