

<特集「“難病”診療の最前線②」>

## 代謝・内分泌系疾患“難病”にいかに取り組むか

—内分泌疾患を見逃さないために—

長谷川剛二, 福井 道明, 中村 直登

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学\*

### An approach for the management of metabolic and endocrine diseases of Nanbyo-Tokuteishikkan (Specified rare and intractable disease): To get missing endocrine diseases into the light

Goji Hasegawa, Michiaki Fukui and Naoto Nakamura

*Department of Endocrinology and Metabolism,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

内分泌・代謝系の難病（特定疾患）として15疾患が登録されている。内分泌・代謝系難病の対策は、まず疾患を日常診療の中から拾い上げることに始まる。それには、非特異的な臨床症状、軽微な検査異常を示す患者の中に内分泌疾患の存在に気付くことが重要である。内分泌疾患の診療は、内分泌学的評価、画像診断、遺伝子診断と多科にわたる集学的治療からなり、特定機能病院である大学病院は内分泌疾患のマネジメントに適した施設である。特定機能病院としての特性を生かした確たるチーム医療体制の構築とともに、一般診療の中から内分泌疾患を拾い上げる臨床能力のレベルアップが望まれる。

キーワード：特定疾患，代謝・内分泌疾患，症状，身体所見，診断。

#### Abstract

Fifteen metabolic and endocrine diseases have been designated for Nanbyo-Tokuteishikkan (Specified rare and intractable disease). An approach for the management of these diseases begins with the effort to find out general endocrine diseases in daily clinical scene. Thus, it is important to notice the entity of endocrine diseases when we see the patients with common clinical manifestations or minimal abnormal laboratory data. The university hospital, the advanced and specialized medical center, is suitable for the management of endocrine diseases which consist of endocrinological evaluation, diagnostic imaging, genetic diagnosis, and multidisciplinary therapy. Establishment of systematic team medical care with making full use of the advanced and specialized medical center's merit and improvement of clinical ability to find out underdiagnosed endocrine diseases are essential.

**Key Words:** Nanbyo-Tokuteishikkan, Metabolic and endocrine diseases, Clinical manifestation, Diagnosis.

## はじめに

内分泌・代謝系の難病（特定疾患）として15疾患が登録されている。医学の進歩とともに、今や難病と位置づけるには疑問を持つ疾患も含まれている。なかには新生児期～小児期に発見される病態が多く含まれており、それに対するマネジメント、ケアは当然ながら成人と異なる。本稿ではあくまでも内科の立場から内分泌・代謝系の難病について論じる。

内科一般診療において内分泌系疾患は、稀な疾患と考えられがちである。もっとも症例数が少なく、原因不明で治療方法も未確立である疾患があることも事実である。しかし、多くの内分泌疾患が日常診療のなかで見逃されている事実を認識しなければならない。内分泌・代謝系難病の対策は、まず疾患を拾い上げることに始まると言っても過言ではない。特に内分泌疾患は患者自身が申告して受診することも少なく、健康診断で拾い上げられることも少ない。病歴、身体所見、一般検査項目から、診察医の頭の中に「内分泌疾患では？」と一瞬よぎることが重要なのである。以上をふまえ、内分泌・代謝系難病への取り組みとして日常臨床の中での内分泌疾患の拾い上げを中心に述べてみたい。

## 内分泌・代謝系の難病（特定疾患）

現在登録されている15の内分泌・代謝系の難病（特定疾患）を表1に示す<sup>1)</sup>。稀な疾患の中に、今や全高血圧患者の6.3～13%を占めるといわれている原発性アルドステロン症をはじめ、プロラクチン分泌過剰症、尿崩症、ADH不適合分泌症候群（SIADH）、アジソン病など、よく知られた病態・疾患も含まれている。

原発性高脂血症については、各病型の遺伝子レベルの解析を含めた病態解析が研究班で進められている。アミロイドーシスはアミロイドの沈着による臓器・組織の障害に基づくもので、

各病型によって多科にわたる多彩な症状を示す。慢性関節リウマチを代表とする慢性炎症性疾患による続発性アミロイドーシスも含まれる。いくつかの病型が特定疾患治療研究事業による医療費公費負担の対象疾患となっている<sup>1)</sup>。

## 内分泌疾患を見逃さないために

内分泌疾患の臨床症状は一般に徐々に現れることが多く、患者の訴えも非特異的なものが多い。身体所見の異常に患者自身が気づいていないことも多い。内分泌専門医を最初から受診することは、むしろまれである。他科への受診時、他疾患での受診時に診療医が内分泌疾患の存在を疑うことからすべてが始まる。

### 1. 症状・身体所見

重要な症候を表2にまとめた<sup>2)</sup>。比較的非特異的な症状と医師が積極的に問診しないと気づかない症候（顔貌・体型・体重の変化、気温に対する感受性、月経異常、性欲低下など）が含まれる。非特異的な症状については、もちろん頻度の高い疾患から除外していく必要がある。そのうえで内分泌疾患を疑えば、さらに特異的な症状の問診を進める。「なんとなく女性っぽい、あるいは男性っぽい」という漠然とした指摘が男性性腺機能低下症や晩発性副腎皮質過形成の診断の端緒となることがある。

#### a. 全身倦怠感、食欲不振

不定愁訴としてフォローされがちな症状である。頻度の高い疾患を除外したうえで、症状が続くときは必ず副腎不全、甲状腺機能異常、電解質異常についても検索していく必要がある。

#### b. 体重増加（肥満）

コルチゾール過剰では典型例は中心性肥満を呈するが、全身性肥満もみられる。甲状腺機能低下症による体重増加は主に水分の貯留による。

#### c. 体重減少（やせ）

甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫は代謝または

表1 内分泌・代謝系の難病

<b>内分泌系疾患</b>	
ビタミンD受容機構異常症	
甲状腺ホルモン不応症	
TSH受容体異常症	
偽性副甲状腺機能低下症	
プロラクチン分泌異常症	(あらゆる原因による分泌過剰症、低下症)
ゴナドトロピン分泌異常症	(視床下部や下垂体の障害によりゴナドトロピンが欠乏あるいは過剰に分泌される病態)
ADH分泌異常症	(中枢性尿崩症、ADH不適切分泌候群(SIADH))
原発性アルドステロン症	
副腎低形成(アジソン病)	(後天性のもの(アジソン病)、先天性副腎低形成)
グルココルチコイド抵抗症	
副腎酵素欠損症	
偽性低アルドステロン症	
中枢性摂食異常症	(神経性食欲不振症と神経性過食症)
<b>代謝系疾患</b>	
原発性高脂血症	
アミロイドーシス	

異化の亢進により体重減少をきたす。摂食量の低下により体重減少をきたすものの代表は中枢性摂食異常症であるが、副腎不全の存在を見逃してはいけない。

#### d. 高血圧症

原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫、副腎酵素欠損症は二次性高血圧の原因として有名である。特に、多剤併用でコントロールできないような高血圧症をみたときには内分泌疾患の除外が必要である。原発性アルドステロン症は全高血圧患者の6.3~13%を占めると言われており、決してまれな疾患ではない。スクリーニングとして血漿アルドステロン濃度と血漿レニン活性の比(PAC/PRA比=200以上、PACの単位はpg/ml)が有用である<sup>3)</sup>。

#### e. 無月経、勃起不全

女性の場合、ゴナドトロピン分泌不全、高プロラクチン血症が無月経の原因となる。乳汁分泌の有無の確認が必要である。その他、コルチゾール、甲状腺ホルモンの分泌異常でも月経異常を認めることがある。男性のプロラクチノーマは症状がでにくく、局所症状の出現で発見されることが多い。しかし、勃起不全は初期からみられる症状であり早期発見のために重要である。

#### f. うつ、痴呆

特に老人において、うつ病や認知症として診断され放置されていた症例の中に甲状腺機能低下症が存在することがある。さらに、コルチゾール過剰や副甲状腺疾患(高・低Ca血症)、電解質異常により多彩な精神症状が出現するこ

表2 内分泌疾患を疑う症状・所見

症状、所見	疑うべき主な内分泌疾患
食欲低下、全身倦怠	副腎不全、甲状腺機能低下症、電解質異常
体重減少(やせ)	甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、副腎不全
体重増加(肥満)	クッシング症候群、甲状腺機能低下症、多のう胞性卵巣症候群
高血圧	原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症
低血圧	副腎不全、甲状腺機能低下症、電解質異常
耐糖能異常・糖尿病	クッシング症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症、先端巨大症
低血糖	副腎不全、成長ホルモン分泌不全、インスリノーマ
精神症状	甲状腺機能亢進・低下症、副甲状腺機能亢進・低下症、下垂体機能低下症 クッシング症候群、アジソン病
寒がり	甲状腺機能低下症
動悸・振戦・頻脈	甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫
徐脈	甲状腺機能低下症、神経性食欲不振症
下痢・軟便	甲状腺機能亢進症、VIP産生腫瘍
便秘	甲状腺機能低下症
無月経・月経異常 勃起不全	プロラクチノーマ、下垂体機能低下症、性腺機能低下症、多のう胞性卵巣症候群
多尿	尿崩症、糖尿病、低K血症、高Ca血症
尿路結石	原発性副甲状腺機能亢進症
色素沈着	アジソン病、クッシング病
多毛	男性型脱毛:多のう胞性卵巣症候群、晩発性副腎皮質過形成、男化腫瘍 非男性型:神経性食欲不振症、先端巨大症
顔貌	
先端巨大様顔貌	先端巨大症
満月様顔貌	クッシング症候群
粘液水腫様顔貌	甲状腺機能低下症

とに留意しなければならない。

## 2. 一般検査所見

一般検査の異常も内分泌疾患を疑う上で重要である(表3)<sup>4)</sup>。さしたる自覚症状がない場合でも、軽微な一般検査異常を放置せず追求する臨床姿勢が内分泌疾患の発見につながる。特に自

覚症状を伴わないNa, K異常は漠然とフォローされていることが多い。

## 3. 内分泌検査

症状、身体所見、一般検査所見から内分泌検査を疑えば、次にホルモン基礎値を測定しスクリーニングを行う。この時重要なことは、常に

表3 内分泌疾患を疑う一般検査

検査異常	疑うべき主な内分泌疾患
低Na血症	副腎不全、SIADH、甲状腺機能低下症
低K血症	原発性アルドステロン症、クッシング病、副腎酵素欠損症
高K血症	アジソン病、副腎酵素欠損症、偽性低アルドステロン症
高Ca血症	副甲状腺機能亢進症
低Ca血症	副甲状腺機能低下症
低血糖	副腎不全、成長ホルモン分泌不全、インスリノーマ
高コレステロール血症	甲状腺機能低下症
高CK血症	
肝機能障害	甲状腺機能低下・亢進症

フィードバック機構を念頭において測定ホルモンを選択することである。上位ホルモンと下位ホルモン、あるいは効果の指標を同時に測定することがコツである（GHとIGF-1、アルドステロンとレニン活性、CaとPTH、血漿浸透圧・NaとADHなど）。負荷試験は日常の臨床現場ではルーチンに行うものではない。

フィードバック機構をはずれた異常があるときには、さらに稀な病態を考えて検索を進める必要がある。甲状腺ホルモン不応症は甲状腺機能検査の際にネガティブフィードバック機構の働かないSITSH（Syndrome of inappropriate secretion of TSH: FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>高値, TSH正常～軽度高値）で発見される<sup>5)</sup>。また、極めてまれな病態であるが、臨床症状とホルモン値との乖離も種々のホルモン不応症を発見するきっかけになる。

### 診断と治療の進歩

各種ホルモン測定法の進歩、それを用いた内分泌負荷試験の開発は内分泌疾患の診断精度を向上させた。さらに、近年の自己抗体の測定方法、画像検査、遺伝子診断技術の進歩が内分泌疾患の診断を飛躍的に進歩させた。

自己抗体の測定では、自己免疫性アジソン病や性腺機能低下症における21-hydroxylase

(P450<sub>C21</sub>), 17 $\alpha$ -hydroxylase (P450<sub>C17</sub>)及びコレステロール側鎖切断酵素 (p450<sub>scc</sub>) に対する抗体の測定が診断に用いられている<sup>6)</sup>。

CTやMRIの改良によって、下垂体疾患、副腎疾患、卵巣疾患の診断精度が上がり、副腎・下垂体の偶発腫の発見が増加している。これは、機能性内分泌腫瘍の早期発見につながっている。99mTc-methoxyisobutyl isonitrile (MIBI), Meta-[131I]-iodo-benzylguanidine (MIBG) シンチグラフィーによりそれぞれ原発性副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫の診断精度が上昇した。

多くの内分泌疾患で遺伝子診断が可能となっている。難病（特定疾患）のなかでは、ビタミンD受容体機構異常症におけるビタミンD受容体遺伝子、家族性グルココルチコイド抵抗症におけるグルココルチコイド受容体遺伝子、先天性副腎低形成におけるDAX-1遺伝子、家族性中枢性尿崩症におけるバソプレッシン遺伝子、甲状腺ホルモン不応症における甲状腺ホルモン受容体遺伝子、偽性副甲状腺機能低下症Ia型におけるG蛋白(Gs $\alpha$ )遺伝子などの異常が明らかにされ、それらの疾患の遺伝子診断が可能になった<sup>7)</sup>。

## 大学病院として内分泌疾患に いかに取り組むべきか

ほとんどの場合、内分泌疾患は一般診療のなかから拾い上げられて初めて大学病院での診療を受けることになる。内分泌疾患の診療は、内分泌学的評価、画像診断、遺伝子診断と多科にわたる集学的治療からなる。内分泌専門医は最終診断をきっちりと決めるといふ使命を持つ。特定機能病院である大学病院は内分泌疾患のマネジメントがしやすい施設であると言える。疾患の性格上、我々の施設でも従来から、意識せずとも多科にわたる連携で内分泌疾患の診療

が行われてきた。しかし、さらに病院として診療レベルを上げ、最高の医療を提供するためには、確たるチーム医療体制の構築が必要である。

## おわりに

内分泌疾患、特に稀な難病を適切にマネジメントできる施設としての大学病院の存在は重要であり、その期待も大きい。特定機能病院としての特性を生かしたチーム医療体制の構築とともに、一般診療の中から内分泌疾患を拾い上げる臨床能力のレベルアップが望まれる。

## 文 献

- 1) 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 2) 肥塚直美. 内分泌疾患を疑う所見と症状. 高野加寿恵, 紫芝良昌編. ホルモンと臨床 第54巻春期増刊号. 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル2006. 東京. 医学の世界社. 2006; 371-374.
- 3) 伊藤 裕, 宮下和季, 中尾一和. II. 内分泌性高血圧症の病態と診断のUp to date. 1. 原発性アルドステロン症. 日内会誌 2006; 95: 634-641.
- 4) 小島元子. 一般検査から内分泌疾患を見つける方法. 関原久彦, 高見 博, 西川哲男, 藤枝憲二, 金澤康憲, 村瀬敏郎編. 生涯教育シリーズ—59. 内分泌疾患診療マニュアル. 東京. 日本医師会. 2002; S44-S47.
- 5) 山田正信. 甲状腺ホルモン不応症. 日臨 2006; 64: 2237-2242.
- 6) Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1871-1876.
- 7) 橋本浩三. 内分泌疾患: 診断と治療の進歩. 日内会誌 2003; 92: 545-547.

## 著者プロフィール



## 長谷川 剛二 Goji Hasegawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

略歴：1983年3月 鳥取大学医学部卒業

1983年5月 京都府立医科大学第一内科 研修医

1991年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科（内科学I）修了

1993年4月 米国ミネソタ大学医学部 ポストドクトラルアソシエート

1997年4月 京都府立洛東病院 内科第四医長

1999年4月 京都府立医科大学第一内科 助手

2004年5月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌機能制御学

京都府立医科大学内科学教室内分泌・糖尿病・代謝部門 講師

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

京都府立医科大学内科学教室 内分泌・免疫内科部門 講師（名称変更による）

現在に至る

専門分野：内科学，内分泌・代謝学，糖尿病学

- 主な業績：1. Hasegawa G, Kajiyama S, Tanaka T, Imai S, Kozai H, Fujinami A, Ohta M, Obayashi H, Park H, Nakano K, Tanaka M, Shiraishi E, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N. The  $\alpha$ -glucosidase inhibitor acarbose reduces the net electronegative charge of low-density lipoprotein in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 2008; 390: 110-114.
2. Kadono M, Hasegawa G, Shigeta M, Nakazawa A, Ueda M, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N. Joint effect of alcohol and usual sleep duration on the risk of dysglycemia. *Sleep* 2007; 30(10): 1341-1347.
3. Ohnishi M, Hasegawa G, Yamasaki M, Obayashi H, Fukui M, Nakajima T, Ichida Y, Ohse H, Mogami S, Yoshikawa T, Nakamura N. Integrin-linked kinase acts as a pro-survival factor against high glucose-associated osmotic stress in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1786-1793.
4. Yano M, Hasegawa G, Ishii M, Yamasaki M, Fukui M, Nakamura N, Yoshikawa T. Short-term exposure of high glucose concentration induces generation of reactive oxygen species in endothelial cells: implication for the oxidative stress associated with postprandial hyperglycemia. *Redox Rep* 2004; 9: 111-116.
5. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, Fukui M, Kitagawa Y, Park H, Nakamura N, Nakano K, Yoshikawa T. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes: Relationship to the development of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1246-1250.