内分泌疾患を拾い上げるために

司 会 中里 雅光（宮崎大学神経呼吸内分泌代謝内科）
土井 賢（土井内科胃腸科医院糖尿病・内分泌内科（熊本））
山口 秀樹（宮崎大学神経呼吸内分泌代謝内科）
緑川 早苗（福島県立医科大学放射線健康管理学講座）
新美 佑有（三井記念病院総合健診センター（東京））
西原 永潤（隈病院内科（神戸））
（発言順）

平成 25 年 12 月 5 日（木）収録

症候や一般検査成績異常から内分泌疾患を拾い上げる

中里 本日は「内分泌疾患を拾い上げるために」というテーマのもと、大学病院からは福島県立医科大学の緑川先生、宮崎大学の山口先生、市中病院からは三井記念病院の新美先生、隈病院の西原先生、そして一般開業医として土井内科胃腸科医院の土井先生と、全国から様々な立場の先生方にお越しいただいています。

さて、内分泌疾患の症状というのは、なかなか気づきにくいことがあります（表 1）。内分泌専門医のみでなく、一般内科の先生がどういった観点から内分泌疾患を取り上げればいいのか、あるいはどのようにすれば拾い上げられるかといったことについて、話を伺うとともに、最近の治療法などについても、それぞれの先生方の

ご経験にもとづいて重要なポイントをお話しいただきたいと思っています。また、若い人たちにも内分泌というものに興味をもっていただけるよう、最後には内分泌の魅力についても言及していただければと思います。

まず、内分泌疾患というのは snap diagnosis、つまり、顔貌など一目みて診断がつくという疾患が多いことも特徴で、身体診察から内分泌疾患を疑うことが非常に重要になってきます。

それでは最初に土井先生、顔貌についてお話しいただけますか。

土井 内分泌疾患の中では特徴的な顔貌変化を来す疾患がいくつもありますが、代表例としては何ととっても先端巨大症と Cushing 症候群（Cushing's syndrome）の 2 疾患でしょう。

先端巨大症の顔貌は、典型的には前額部と下顎が突出し、鼻や口、舌などのパーツが大きくなるという特徴があります。街を歩いていても

Discussion Meeting on the Clinical pearls to diagnose endocrine disorders.

Masamitsu Nakazato : Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, University of Miyazaki, Japan.

Masaru Doi : Doi Internal Medicine Clinic, Japan.

Hideki Yamaguchi : Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, University of Miyazaki, Japan.

Sanae Midorikawa : Department of Radiation Health Management, Fukushima Medical University, Japan.

Yu Niimi : Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital, Japan.

Eijun Nishihara : Department of Internal Medicine, Center for Excellence in Thyroid Care, Kuma Hospital, Japan.

表 1. 内分泌疾患を拾い上げるためのポイント

1. 病歴聴取（問診）	
体重増加	Cushing症候群，視床下部（満腹中枢）障害（頭蓋咽頭腫など），甲状腺機能低下症
体重減少	甲状腺機能亢進症，副腎不全，褐色細胞腫，神経性食欲不振症
食欲不振，吐き気	副腎不全
睡眠障害	先端巨大症（睡眠時無呼吸），成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD），Cushing症候群
意欲・活力の低下	成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD），甲状腺機能低下症，性腺機能低下症
口渇・多飲・多尿	中枢性尿崩症，糖尿病
リビドー低下（男性）	プロラクチノーマ，性腺機能低下症
月経歴・分娩歴（女性）	プロラクチノーマ，性腺機能低下症，多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome, PCOS）
服薬歴	ステロイド，制吐薬，甘草，ビタミンD，やせ薬
家族歴	多発性内分泌腫瘍症（MEN）
2. 身体診察	
顔貌（snap diagnosis）	先端巨大症，Cushing症候群，粘液水腫
身長	巨人症・Klinefelter症候群（高身長），思春期早発症・成長ホルモン分泌不全性低身長症・Turner症候群（低身長）
眼（眼球突出）	甲状腺機能亢進症
手指振戦	甲状腺機能亢進症
手掌発汗	先端巨大症，甲状腺機能亢進症，褐色細胞腫
皮膚菲薄化，皮下出血	Cushing症候群
異常色素沈着	Addison病（歯肉，手掌の皮溝，爪床）
甲状腺腫	甲状腺疾患，TSH産生下垂体腺腫
多毛	Cushing症候群，副腎腫瘍・卵巣腫瘍，PCOS
腋毛・恥毛の脱落	性腺機能低下症，Addison病（女性）
うぶ毛増生	神経性食欲不振症
乳汁漏出	プロラクチノーマ，甲状腺機能低下症
外性器異常	副腎性器症候群
3. 一般検査成績異常	
好酸球数	Cushing症候群（減少），Addison病（増加）
ナトリウム	副腎不全・ADH不適切分泌症（SIADH）・甲状腺機能低下症（低値），中枢性尿崩症（高値）
カリウム	原発性アルドステロン症・Cushing症候群・甘草摂取（低値），副腎不全（高値）
カルシウム	副甲状腺機能低下症（低値），原発性副甲状腺機能亢進症・家族性低Ca尿性高Ca血症・ビタミンD中毒・悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症（主にPTHrPによるHHM）（高値）
リン	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症・ビタミンD欠乏（低値），先端巨大症・ビタミンD中毒（高値）
コレステロール	甲状腺機能亢進症（低値），甲状腺機能低下症（高値）
低血糖	副腎不全，インスリノーマ，IGF-2 産生腫瘍
肝機能異常（AST/ALT）	甲状腺機能亢進症・低下症
Alp高値	甲状腺機能亢進症，原発性副甲状腺機能亢進症，骨Paget病
CPK高値	甲状腺機能低下症
CEA高値	甲状腺髄様癌，甲状腺機能低下症
心電図異常	頻脈・心房細動（甲状腺機能亢進症），QTc延長（副甲状腺機能低下症）
4. 疾患や病態	
高血圧症	原発性アルドステロン症，Cushing症候群，先端巨大症，褐色細胞腫
糖尿病	Cushing症候群，先端巨大症，褐色細胞腫
ショック・意識障害	副腎クリーゼ，甲状腺クリーゼ，粘液水腫性昏睡，褐色細胞腫
精神障害	Cushing症候群・甲状腺機能低下症（うつ状態，幻覚・妄想），褐色細胞腫（不安障害，パニック障害）
尿路結石	原発性副甲状腺機能亢進症（MENを含む）
骨粗鬆症	Cushing症候群，原発性副甲状腺機能亢進症，性腺機能低下症
骨軟化症	腫瘍性骨軟化症

（注：代表的な内分泌関連疾患を中心に記載）

座談会

中里雅光氏

一目みてそれとわかるので、気になる顔貌の方がいたら名刺を渡して来院を促すといった先輩の話も聞いたことがあります。その場合すでに治療中の方が多いようですが、一方で、顔貌変化は経年的な変化でゆっくりと進むので、ご本人やご家族には見逃されることも多いようです。実際、症状の出現から診断まで平均8年以上と報告（1988年厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班）されています。

病初期に気づかれやすい軽微な変化としては、鼻翼の拡大、口唇・舌の肥大があります。横鼻が少し膨らんでいて唇がやや厚いといったところに着目します。たとえば血糖コントロールの悪い糖尿病の患者さんでそれと疑わしい場合には、一度成長ホルモン（growth hormone：GH）、インスリン様成長因子I（insulin-like growth factor：IGF-1）を測定するということで診断に結びつくことがあります。

また、下顎の突出は、頭蓋を構成する骨のなかで下顎骨が長管骨であり、成長ホルモン過剰の影響を受けやすいため出現します。咬合不全をきたし歯科を受診され診断に至るケースがあります。前頭洞の拡大による眉弓部の膨隆も特徴的です。また声帯などの肥厚によって声が低

く太くなる方も多いようです。

中里 顔貌や身体所見から先端巨大症を疑ったときに、握手してウェットかどうか確認してみなさいと私は教わったことがあります。そのように顔貌から次のステップに進んでいくということについてはいかがでしょうか。

土井 四肢末端の肥大、手や足の変化は鑑別になると思います。また中里先生がご指摘されたように、発汗も気づきやすい症状だと思います。経年的な変化が非常に重要で、靴のサイズや指のサイズが大きくなっていないかといったことを確認することで、診断により近づくことにつながります。

中里 他にいかがでしょうか。

山口 確かに手掌発汗は、先端巨大症がアクティブな証拠の1つとされています。手掌のみならず足底に汗が多いことも活動性のある先端巨大症の特徴の1つだと思います。

土井 先端巨大症は、長い間みている糖尿病の患者さんの中にも隠れていることがあるので、少しでも疑ったら時期を逃さず検査をすることが大事です。

中里 GH、IGF-1を測定するといったことでしょうか。

土井 そうですね。GHは測定するタイミングによって値が変動しますので、IGF-1の同時測定が有効であると思います。

続いて、Cushing症候群についてです。決して頻度の高い疾患ではありませんが、ステロイド製剤を長期間服薬されている患者さんの特徴的な顔貌を経験された先生は多いのではないかと思います。丸顔の赤ら顔で、ニキビを伴います。いわゆる満月様顔貌といわれ、診断基準では、特異的症候の1項目です。

さらに、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）依存性Cushing症候群では、副腎アンドロゲンの過剰により多毛などの男性化を伴っています。女性では、うぶ毛

や髭が認められるのが特徴の一つです。さらに、体幹部に脂肪が沈着し、手足は細いという中心性肥満、皮膚の菲薄化といった所見もあわせて考えると、一度見たら忘れられない特徴的な身体変化であると思います。コルチゾールが正常化すると、これらの変化も数カ月ほどで元に戻るといふ所が、先端巨大症とは異なる点です。

緑川 Cushing症候群の場合、全身の皮膚の菲薄化が起こって皮下出血が容易にできやすく、そういう患者さんに「ぶつけたのですか」と聞くと、「ぶつけていないのに、できやすいのです」という答えが返ってきて、診断のヒントになるということが多いです。もちろん顔貌からファーストインプレッションで診断をつけるということも大事ですが、意外に先端巨大症よりも、Cushing症候群の場合、太っているだけ、丸顔なだけという捉え方をされることも多く、皮膚の菲薄化は重要な所見となると思います。

中里 血管の脆弱性ということですね。

緑川 そうですね。血管の脆弱性も伴っています。

新美 一見明らかな皮下出血がなくても、採血痕がなかなか消えず残っている場合があります、これも血管の脆弱性を疑う1つの所見になると思います。

中里 今でこそ医師が採血する機会は少なくなっていますが、顔をみたらその次に手を触って、皮膚の菲薄を確認するということが非常に大事ですね。

土井 もう1つ、甲状腺機能低下症による顔貌変化は粘液水腫(myxedema)顔貌と呼ばれ、最近では一般検査(コレステロール高値など)や非特異的な症状をきっかけに診断される例が多く、典型例を目にする機会は減っているような印象もあります。非常に不活発でボーッとした印象を受け、顔貌の腫れぼったさや顔面の浮腫、鼻が幅広く口唇が厚くなる、皮膚は乾燥して粗造になる、頭髮や眉毛の外側3分の1が薄くな

土井 賢氏

るといふのが教科書的な特徴です。

西原 高齢の甲状腺機能低下症の患者さんでは、認知症を疑われて来院される方も多く、問診しているときも応答のテンポが非常に遅いです。ただ、甲状腺ホルモンが低下した場合は、声が少しかすれて厚ぼったくなるので、顔貌とあわせて、そういったところもみて疑っていくことが非常に大事だと思います。

中里 以前のように3世代ぐらいに住んでいると誰かが気づきますが、現代のように独り暮らしであったり、お年寄り2人だけで住んでいて1人に認知機能障害があると、なかなかそういった症状と病気が結びつきづらいですね。

続いて、今度は最も多い所見になりますが、西原先生、甲状腺腫についてご説明をお願いいたします。

西原 一般的に甲状腺腫に気づくきっかけとしては、自分で気づく方もいますが、健康診断などで医師が実際に触診をして気づくケースが多いです。甲状腺が腫れているというだけではなかなか評価が難しいので、びまん性で全体的に腫れているか、結節性病変があるかというのが、1つのポイントになると思います。甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症のどちらでもびま

座談会

山口秀樹氏

んに腫れるので、その所見だけで機能の評価は難しいのですが、大多数は中程度の硬さです。ただ、痛みを伴う硬い甲状腺腫を触れた場合、亜急性甲状腺炎や橋本病の急性増悪のような炎症性疾患を疑う必要があります。

一方、甲状腺がマシュマロ様に柔らかいびまん性甲状腺腫の場合、甲状腺ホルモン合成障害の疾患を疑います。これは大半が遺伝性疾患ですので、家族歴などの聴取が必要です。甲状腺以外の疾患としては、下垂体性TSH（thyroid-stimulating hormone）分泌亢進症のTSH産生腫瘍（TSHoma）があります。ただ、これは甲状腺自体がそこまで大きくなることはまずありません。不適切TSH分泌症候群（SITSH）の血液データ異常と画像検査で下垂体の腫大が大切なポイントです。

あとは、結節性病変に関しては、超音波検査なども含めて悪性度を評価していくことが必要になってきますので、触診という観点からは以上になります。

中里 甲状腺腫が大きければ、患者さん自身でも気がつくことはありますが、甲状腺の専門医以外の先生方が触診をどの程度まで行えばよく、またどの程度までが守備範囲なのでしょう

か。

西原 これは難しい問題です。たとえば、若い女性で痩せていて気管が単に突出している場合や、逆に筋肉質な男性で頸部の筋肉が張っている場合では、それを甲状腺の腫大と診断されていることが時々見受けられます。一般医家の先生方が甲状腺腫を触知するために、超音波検査で補助的に確認してみて、自分の触診所見と対比していくことが最も大切だと思います。やはり数をこなさなければ、甲状腺腫は触知しにくいと思います。

中里 初期臨床研修制度が導入され、実際に甲状腺腫を経験する機会が増えてきたと思いますが、そこはいかがでしょうか。

西原 患者さんを紹介する際、紹介しておしまいはなく、専門医に紹介した患者さんがどのような疾患だったのかフィードバックすることが重要かと思います。自分の触診所見の印象と疾患が異なることが私たちも結構ありますので、ふり返ってみることは必要かと思います。

中里 生涯教育として講演を聞くことも勉強の1つですが、改めて身体所見をもう一度リマインドできる機会があればいいと思います。

西原 甲状腺超音波検査が普及する前は触診が全てという状況でしたので、その時代の先生方の触診法と、医療機器が完備された環境で診療してきた私たちの触診法とでは、触診のスキルは異なっていると思います。

緑川 結節性病変の場合、位置にもよると思うのですが、どのぐらいの大きさになったら容易に触知できるようになるのですか。

西原 甲状腺結節の場所にもよると思います。たとえば、峡部に病変がある場合、数mm大の腫瘤でも触れます。ただ、右葉・左葉の中央に位置する腫瘤は、1 cmを超えていても触れることは困難です。たとえば、おにぎりの中に1 cmの梅干しが入っていた場合、外から触れにくい

のと同じです。腫瘍の大きさ以外に、どれだけ表面に近いかがポイントです。ただし、2~3 cmになれば、多くは触れると思います。

緑川 福島では、甲状腺の腫瘍を心配される一般の方々がたくさんいて、説明会などに行くと、「どのぐらいの大きさであれば、自分でわかるのですか」という質問をよく受けます。そのとき私は、「3 cmとか4 cmにならないと、自分ではわからないと思いますよ」というような話をしています。

西原 そうですね、3~4 cmあれば、ほとんどの腫瘍は患者さん自身でも触れると思います。

中里 続いて、先ほども出てきた皮膚所見について、今度は山口先生からお願いいたします。

山口 先ほどもお話がありましたが、皮膚は体表から容易に観察できるホルモンの標的臓器の1つです。血中ホルモン値がわずかに基準値から逸脱する場合でも、長期間ホルモン異常に曝露されると皮膚は経時的に変化しますので、皮膚の観察はホルモンの過剰や不足を知るのに有用だと思います。

皮膚所見を契機に発見されたCushing症候群の自験例を紹介します。両側前腕に皮下出血をくり返していた50代男性が皮膚科を受診し、診察した医師が皮膚の菲薄化からCushing症候群を疑いました。ACTHとコルチゾールを測定すると、ともに基準値上限からわずかに高値ということで、どう解釈すべきかと相談されました。内分泌内科での入院精査にて、確かに血中ACTHとコルチゾールはともに基準値上限ですが血中コルチゾール値は深夜に高値で、デキサメタゾン1 mgで抑制されずコルチゾールの自律性過剰分泌が明らかとなり、下垂体のミクroadenomaによるCushing病と診断されました。血中ACTH、コルチゾールの増加が一過性上昇か慢性高値かを推察するのに、皮膚所見は有用であることを学んだ症例でした。

次に、先端巨大症では皮膚が肥厚すると言わ

緑川早苗氏

れています。負荷試験でルートを取る際、静脈留置針で皮膚が切れにくいことをときに主治医が自覚することから、先端巨大症では皮膚が厚くなっていることが判ります。

もう1つ、皮膚所見が特徴的な内分泌疾患としてAddison病が挙げられます。Addison病の異常色素沈着は、歯肉や口腔粘膜、手掌の皮溝、爪床、肘や膝などの関節部に見られ、一度見たら記憶に残る身体所見です。この異常色素沈着の原因は、ACTHと同時に過剰に分泌されるメラニン細胞刺激ホルモン(melanocyte-stimulating hormone: MSH)で、治療には副腎不全で一般的に投薬されるヒドロコルチゾン(コートリル®)ではうまくいかないことが多いため、ACTH分泌を強力に抑制するデキサメタゾン(デカドロン®)が用いられます。以上のように、皮膚はホルモン分泌異常の慢性的経過を教えてくれる有用な身体所見だと思います。

中里 他にいかがでしょうか。

緑川 先端巨大症では、採血の際に血管は容易に触れることはできるのに針を刺すと失敗することを看護師さんや研修医の先生から聞きます。恐らく皮膚や血管周囲の結合織に変化があって、血管は触れるけれども刺すとなると非常に

座談会

新美佑氏

難しいということが生じるのではないかと常日頃感じています。

中里 ありがとうございます。続いて緑川先生、体毛についてお話しください。

緑川 体毛異常と言えば、多毛と腋毛・恥毛の脱落の2つになると思います。多毛については悩んでいるけれども訴えにくい症状であり、多毛を単独の主訴として、「多毛なのですが、原因は何でしょうか」と内科のクリニックを受診されることは稀ではないかなと思います。恐らくは無月経が前面に出ることで精査されることが多いのではないのでしょうか。

無月経の患者さんの鑑別診断で、多毛があるかどうかというのは非常に大きなポイントになるかと思っています。多毛がある場合は、アンドロゲンの分泌過剰を疑うことになります。アンドロゲンの分泌過剰が急速に出現した場合、非常に稀ではありますが、卵巢腫瘍や副腎腫瘍を疑う必要があります。

つい最近、中学生の女兒が、初経はあったその後に無月経となり、数カ月の経過で声も低音化してきたため、受診されました。半年ほどの間に無月経、多毛、声の低音化、ざ瘡などアンドロゲン過剰が疑われる症状が出現し、アンド

ロゲンとテストステロンが思春期の男性レベルであったため精査を進めたところ、小さな卵巢腫瘍、セルトリライディッヒ細胞腫が発見された症例を経験しました。多毛がどの程度前からあるのか、どの程度のスピードで進行しているのかは、腫瘍性の病気を診断するうえで非常に重要だと思います。多毛の場合、アンドロゲンとテストステロンを測定しますが、異常高値の場合は腫瘍性疾患を考えるべきで、軽度高値の場合にはCushing症候群や先天性副腎皮質過形成症 (congenital adrenocortical hyperplasia : CAH)、多嚢胞性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) を疑うことになるかと思っています。先天性副腎皮質過形成症は非常に稀な疾患ですが、Cushing症候群はサブクリニカルな状態のものも含めると、比較的副腎性のものは認められます。一方、非常に多いのは多嚢胞性卵巢症候群だと思います。耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT)や肥満の合併がある場合で、多毛を認めれば、多嚢胞性卵巢症候群を疑い、月経異常を確認し、画像診断としては卵巢のエコーあるいはMRIを行うことになるかと思っています。

中里 緑川先生、多毛の場合、実際に診察をするときにはどこを見ればわかりますか。

緑川 多毛の方は処理をされているので、体幹部までみさせていただかないとわかりにくいと思います。処理されていても毛根が太くなっているのか、処理をしているのかといった問かけをしながら、多毛があるかどうかを確認するようにしています。

中里 もう一度受診するように言うこともありますか。

緑川 ありますが、多毛を心配される方に処理をせずに再受診をお願いするのは、困難であることも多いと思います。また、大腿のつけ根付近を見るとよくわかるので、「ちょっといいですか」と言ってみせていただくこともあります。

が、患者との信頼関係が確立していなければ、その後の検査がスムーズに進まないということにもつながりかねませんので、注意が必要です。

今度は、腋毛・恥毛の脱落についてですが、この場合は性腺機能低下症を最も疑うべきと思います。腋毛・恥毛の脱落も、それを主訴に受診されるということは非常に稀なことなので、特に女性の場合は無月経が受診のきっかけになってくるのではないかと考えます。男性の場合はどうなのでしょう、恐らく、それを主訴として受診されことは少ないと思うので、性腺機能低下症の他の症状、髭が薄くなった、性欲の減退、気力の低下などの症状の際に、腋毛・恥毛の脱落に留意することが重要かと思われます。

検査は、ゴナドトロピンを測定し、高い場合と低いもしくは正常である場合とで、卵巣性もしくは精巣性と、下垂体より上部の異常とを診断し、その後の鑑別診断を行えばいいので、比較的容易だと思います。さらに女性ではAddison病の場合にも腋毛・恥毛の脱落が起こるということは、あまりご存知ない先生もいらっしゃると思うので、Addison病のその他の症状や身体所見にも注目して診断していくことが重要だと思います。

中里 内分泌疾患というのは患者さんが他の診療科で担当される、あるいは患者さん自身が他の診療科を受診されるということもあります。今の腋毛・恥毛の脱落とも関係していますが、新美先生、そういった点についてお話をお願いいたします。

新美 まず男性の場合ですが、性欲の低下や勃起不全（Erectile Dysfunction：ED）、不妊が主訴の場合は、泌尿器科を受診されるケースが多いと思います。一方で、倦怠感や頭痛を主訴に内科を受診され、リビドーやEDについてはご自分からは訴えない、あるいは自覚されていないケースもあり、積極的に問診しなければ聴取できないことが多いと思います。リビドーの低

西原永潤氏

下やEDがあった場合は、二次性徴の異常がなかったか、また、先ほどお話がありましたが、腋毛・恥毛の脱落がないか確認できればいいですが、実際の外来では男性なら髭が最も判別しやすいところだと思いますので、最近髭の発育が遅くなった、細くなったということがあれば、テストステロン分泌低下による性腺機能低下症を疑うきっかけになると思います。

原因疾患の鑑別については、先ほど緑川先生からお話いただきましたが、先天性の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1つに、Klinefelter症候群（Klinefelter's syndrome）があり、男性不妊受診者の10～20%を占めると言われています。体格をみると高身長の方が多く、身長に比して四肢が長い、指が長いという特徴があります。典型例では二次性徴が出現しませんが、外性器は正常で性機能異常を認めないため、造精機能障害以外は目立たない例も多く、男性不妊を診療する際にはKlinefelter症候群も鑑別疾患の1つとして考える必要があると思います。

検査としてはプロラクチン（prolactin：PRL）値を必ず測定します。高プロラクチン血症の原因として最も多いものは薬剤性ですので、制吐薬や精神科の薬剤など原因薬剤の有無を確認す

座談会

ると同時に、腎不全や胸壁疾患などの有無を確認します。もし、寒がり、便秘といった症状があれば、原発性甲状腺機能低下症による高プロラクチン血症を疑い甲状腺機能を測定します。また、高プロラクチン血症の原因の30%程度はプロラクチノーマであり、PRL 200 ng/ml以上の高値例では可能性が高いため、下垂体MRIを行います。特に男性のプロラクチノーマでは、初発症状として射精障害やEDが重要です。女性では無月経や乳汁分泌など症状を自覚しやすいのですが、男性ではこれらを見落としてしまうと、腫瘍が増大して頭痛、視野障害を来し進行した状態で受診される方も多いため、問診で注意深く聴取をしていく必要があります。

次に女性の場合ですが、無月経や不妊が主訴であれば、婦人科を受診されるケースが多いと思います。また、無月経でなくても、稀発月経や頻発月経、無排卵月経の可能性もあるので、単に月経の有無を尋ねるだけではなく、月経周期や妊娠・分娩歴の確認も必要だと思います。もし、18歳になっても月経が発来しない原発性無月経であれば、Turner症候群（Turner syndrome）などの性腺形成不全を疑いますが、ほとんどの場合は3カ月以上停止した続発性無月経ではないかと思っています。この場合、まず妊娠の除外が基本ですが、高プロラクチン血症の可能性を考え乳汁分泌はないか、先ほどもお話があった多嚢胞性卵巣症候群の症状として、肥満やざ瘡、多毛などの男性化徴候はないか確認が必要です。

また、下垂体機能低下症による月経異常もありますので、先ほどの腋毛・恥毛の脱落以外にも、活動性の低下や全身倦怠感、低血圧、低血糖など下垂体機能低下症を疑う症状がないか確認することも必要だと思います。

中里 内分泌疾患が他科疾患と異なる特徴は、性差があり得るということが非常に大きなところです。女子医科大学であれば、非常に充実し

た女性外来という専門の診療科がありますよね。当然、医師と患者さんとの関係では注意しなければいけない点もあると思いますが、緑川先生、女性の立場からお考えになって、女性のこういった症状や所見は、女性の医師がみた方がいい、逆に女性の医師は男性患者の性腺機能障害のこういう点にアプローチしづらいといった点をお聞かせください。

緑川 確かに、女性が無月経や多毛を訴えて通常の内科クリニックを受診するというのは非常にハードルが高いことですが、以前は女性医師も少なく、性差医療も注目されていなかったもので、女性はどうしても必要があればある程度我慢して受診していたと思います。しかし最近では性差医療が注目され、福島県立医科大学でも女性外来を行っています。全国に女性外来が非常に多くなってきています。話しにくい内容の症状を訴えるときや相談する際の窓口が増加し、女性にとって比較的受診しやすい環境が整ってきていると思います。

一方、男性がリビドーの低下や性欲の減退などを訴える場所が非常に少ないと思いますし、私も女性の立場で男性の患者さんに症状を聞くのは、躊躇するときがあります。初めて診察するときは質問しづらいので、まずは先に検査をさせていただいて、何度かお会いしてきっかけをつくりながら、検査値の異常も踏まえてお話を伺うといった工夫はしているつもりですが、なかなか難しいですね。

中里 土井先生はいかがでしょう。

土井 緑川先生の話に同意するところも多いですね。とりわけ女性の場合は、月経という規則正しく起きるはずの事象がメルクマールとなっていて、患者さん自らが身体の異変に気づかれることが多いと思います。一方男性に関して言えば、リビドーの低下については個人差が非常に大きいということがあると思います。先天性の疾患の場合だと「もともとこういう感じかな」とい

うところで、本人が低下を異常と認識しないということもあって、診断をつけ治療することに対するモチベーションがないという患者さんも、ふり返ると経験としてあります。もちろん、不妊治療といった目標があって治療に臨まれる場合はまた違うと思いますが、泌尿器科の先生を中心に男性のリビドーの治療や不妊外来に注力されているところもあると思うので、そういった先生たちのアプローチの方法を私たちも勉強する必要があると思っています。通常の外来のやり取りでは、男性患者の場合、客観的な状態を捉えることは本当に難しいですからね。

緑川 男性の先生でも難しいですか。

土井 難しいです。男性医師としても、女性患者に聞く方がまだやりやすいし、症状も把握しやすいというところはあります。

中里 なるほど。続いて山口先生、睡眠障害の話をお願いいたします。睡眠障害が内分泌疾患とどれほど関連しているかということは、ようやく最近認知されてきたことなので、非常に重要なポイントだと思います。

山口 睡眠と関連するホルモンとして、成長ホルモンがあります。成長ホルモンの分泌過剰を来す先端巨大症では、喉頭部や咽頭部の浮腫、巨舌によって、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) を来します。夜間のいびきや日中の眠気を来すOSASは、先端巨大症発見の1つのサインになるかと思います。

一方、成長ホルモン不足を来す成人成長ホルモン分泌不全症 (adult growth hormone deficiency : AGHD) では、「眠りが浅くて熟睡感が得られない」といった熟眠障害を訴える方がいます。AGHDの症例は、慢性的に睡眠障害があるために患者さん自身が半ば諦めていて、自ら主治医に訴えることは少ないと言われています。実際、GH治療後に「活力が湧いた」、「よく眠れた」ということを体験し、治療後に睡眠障害が

あったことを自覚されることもあります。GH治療によるウエスト周囲径の減少など体組成の変化には数カ月を要することが多いのですが、GH注射後の熟睡感は症例によっては数日で自覚されますので、GH治療継続のモチベーションとなることが多いようです。AGHDを来たしやすい下垂体疾患の術後や頭部外傷後、それから頭部放射線照射後の患者さんには、「ぐっすり眠れていますか」と、こちらから問いかけるようにしています。

中里 高齢者での成長ホルモンの不足、ソマトポーズになってくると、当然、睡眠障害の原因にもなり得るということでしょうか。また、夜間少し前ぐらいに運動をすることによって睡眠時に熟睡感が得られるというのは、ただ単に疲労してよく眠れているわけではなく、成長ホルモンの夜間の分泌を亢進させているからであり、良質な睡眠を生むうえで重要なことなのでしょうか。

山口 熟睡感を得るための要因は複合的ですが、成長ホルモンも熟睡感を得るために重要な役割を担っていると思います。

中里 成長ホルモンというのは、組織の成長を生むだけではなく、IGF-1を介して全身のいろいろなところに影響を与え、思っている以上に私たちのQOL (quality of life) と関連した働きを持っています。逆にいえば、そういったことが補充療法を通して判明するようになったということかもしれません。

山口 AGHDを含めた間脳下垂体機能障害が公費対象となり、補充療法の中でも特にGH治療の環境が整ったと思います。

中里 成長ホルモンの欠乏状態という自覚的にはなかなか捉えにくかったものが、補充されたことでよくわかるようになってきたということかもしれませんね。

座談会

コモンディジーズから内分泌疾患を拾い上げる

中里 こういった内分泌疾患は、今述べてきたような内分泌特有のことだけではなく、全身の疾患とも深く関係しているということもよく知られています。その代表的なものが高血圧症、糖尿病だと思いますが、最初に高血圧症と内分泌疾患との関連について、緑川先生からお願いいたします。

緑川 高血圧症の患者さんは日本で約4,000万人と、外来での受療率は日本で最も多い疾患です。その一部にいわゆる内分泌性高血圧症というものが潜んでいると考えられます。内分泌性高血圧症の頻度は、どこまでを含めるかによって変わってくるので、数%から10%近くが内分泌性高血圧症だと考えられています。

特に私からは、内分泌性高血圧症の中でも副腎性の高血圧症、耐糖能障害について話します。まず、高血圧症の初診の患者さんで、初診時顔貌をみただけでわかるものとしては、やはりCushing症候群があると思います。高血圧症よりは、どちらかというとな耐糖能障害、肥満から鑑別に挙がってくることが多いかと思いますが、高血圧症は高頻度にCushing症候群に合併しています。高血圧を主訴にいらっしゃった患者さん、高血圧症で通院中の患者さんにCushing徴候がないか、先ほど話にあったような満月様顔貌や皮膚の菲薄化はないか、必ず一度確認しておく必要があると思います。

次に、褐色細胞腫ですが、私はいつも、血圧の変動性、高血圧の発症の仕方、体重に注目しています。褐色細胞腫の場合、高血圧症、耐糖能障害の他に体重減少が出現しますので、体重の変化を確認し、体重減少がある場合には褐色細胞腫の可能性を考えます。血圧の変動性や脈拍、発汗、頭痛など褐色細胞腫に関連した症状

や体重の変化に注目して診察しています。

最近、褐色細胞腫を随時尿中のメタネフリン分画でスクリーニングをする方法が普及して来ました。以前は、褐色細胞腫の場合には必ず入院し、酸性蓄尿をしたうえで褐色細胞腫の検査をしなければならないというイメージがありましたが、今は尿中メタネフリン分画を測定し、クレアチニン補正で高ければスクリーニング検査として有効だということが報告（日本内分泌学会雑誌 64：707-716, 1998, 高血圧治療ガイドライン 2009）されていますので、これを用いて外来でスクリーニングを行うことが重要かと思います。近い将来、血中メタネフリンも測定可能になる可能性もあると思います。

このCushing症候群と褐色細胞腫は頻度として非常に稀ですが、それに比べ、もう1つの副腎疾患である原発性アルドステロン症（primary aldosteronism：PA）は非常に高頻度で発症するということが最近報告（Omura et al：Hyperten Res 27(2004)）されています。原発性アルドステロン症とその類縁疾患、いわゆるミネラルコルチコイド過剰が疑われる高血圧症の方では必ず電解質を一度確認して、低カリウム血症はないかどうか確認することが重要になってくると思います。血清カリウム値が正常であれば原発性アルドステロン症を否定できるかということについては、内分泌専門の先生方の多くは否定的で、当科の自験例でも原発性アルドステロン症の半数以上は正常カリウム値でした。血清カリウム値が正常＝原発性アルドステロン症の否定には結びつかないと思います。

では、スクリーニングするときに何を用いてスクリーニングするかということになりますが、やはりレニン活性とアルドステロンの測定が必須と考えています。一般内科や実地医家の先生方には費用面で問題もあるかと思いますが、レニンとアルドステロンを一度同時測定することで非常に多くの疾患を鑑別できるという意味で

は、有益性の高い検査だと思います。レニンとアルドステロン両者が高い、高レニン高アルドステロン血症であれば腎血管性高血圧症を疑いますし、逆に低レニン低アルドステロン血症であれば、服薬歴を確認して甘草の摂取歴がないか確認します。低レニン高アルドステロン血症、またはレニンが相対的に低くてアルドステロンが相対的に高いという場合に、原発性アルドステロン症を疑うことになると思います。

中里 我が国の臨床研究によって、この原発性アルドステロン症は実際に疾患頻度が高い疾患だということがわかってきました。スポットでレニン活性とアルドステロン値を求めてその両者の比を出すだけ明らかな臨床事実が出てきているのですから、非常に重要なことだと思います。もちろん、そういったことで治療方法の選択の幅も広がってくると思います。

緑川 そうですね。アルドステロン過剰が腫瘍によるものでなくても、降圧薬の選択にも有用な指標になってくるので、レニンとアルドステロンをセットで一度測るということは非常に重要だと思います。

中里 では新美先生、今3つの副腎疾患が挙がり、その中でも当然Cushing症候群や褐色細胞腫は高血圧症をもたらしませんが、糖尿病という観点からお話いただけますか。

新美 糖尿病に関しても患者人口が年々増加しており、日本でも糖尿病が強く疑われる成人男女が約950万人に上ります(2012年国民健康・栄養調査(厚生労働省))。その中で2型糖尿病が90%以上を占めていますので、全例スクリーニングというのは医療経済の観点から効率がよくないと思います。まず内分泌疾患を疑う身体所見の有無を確認することが最初のポイントだと思います。また、合併症の有無も重要であり、例えばCushing症候群では糖尿病、高血圧症に加えて、骨粗鬆症の合併も多いです。内分泌疾患により発症する糖尿病だけではなく、糖尿病の

経過中に内分泌疾患を発症することもありますので、血糖コントロールが急激に悪化した際は再考する機会だと思います。

副腎腫瘍で糖尿病を来たす疾患としては、先ほどお話しいただいたCushing症候群や褐色細胞腫、原発性アルドステロン症がありますが、成長ホルモン過剰による先端巨大症でも、糖尿病ないし耐糖能異常を7割ぐらいの方が来たします。こちらは、顔貌のところでもお話があったようにスナップ診断ができる疾患なので、まずは顔貌に着目していただき、前額や下顎の突出など先端巨大症顔貌がないか、手が厚くなったり靴のサイズが大きくなっていないか、特に靴を見ると、スニーカーなど幅にゆとりのある靴を履いていらっしゃる方が多く、ご自身で自覚されていないサイズの変化に気づくこともあります。

検査としては、GH-IGF-1を測定し、IGF-1については年齢・性別ごとに定められている基準値と比較し、高値かどうか判定しますが、コントロール不良の糖尿病を合併している先端巨大症の方で、IGF-1が高値とならない場合があり、血糖コントロールをすることによりIGF-1が上昇してくるケースも見られますので、この点は少し注意が必要だと思います。

確定診断はブドウ糖負荷試験で成長ホルモンが抑制されないことを確認しますが、成長ホルモン以外の下垂体機能評価も必要となりますので、疑いがあれば内分泌専門医にコンタクトを取っていただければと思います。

中里 ありがとうございます。

救急など他科で遭遇する内分泌疾患

中里 内分泌疾患は、今までの話の中でわりと慢性的な症状・所見ということがありますが、一方で、救急外来などで内分泌性の疾患を扱うということも今はずいぶん注目されていま

座談会

す。それでは3つの病態について話を進めたいと思いますが、まず山口先生から、ショックに内分泌疾患が実際に絡んでいるということについて、お話しいただきたいと思います。

山口 救急外来にショックで来院した症例で、最も重要な内分泌疾患は急性副腎不全（副腎クリーゼ）です。生命維持に必須の副腎皮質ホルモンの急激で、絶対的または相対的な不足によって発症する副腎クリーゼは、不幸な転帰を来す重篤な疾患です。

原因として最も多いのは、合成ステロイドの突然の服薬中断と感染症です。合成ステロイドの服薬歴が聴取され、突然の自己服薬中断を確認できれば、副腎クリーゼの診断は比較的容易です。しかし、初発の下垂体性、副腎性の副腎クリーゼの診断は非常に難しいと思います。典型例では、倦怠感や食欲不振で体重減少を来した症例が感冒などの感染症を契機として発熱や食欲不振、低ナトリウム血症や低血糖が出現し、輸液中であっても急激に意識障害や血圧低下を来します。原因不明のショック、特に敗血性ショックでは、迅速な対応が予後を左右する副腎クリーゼが隠れていないか積極的に疑っていくしかないと思います。副腎クリーゼを疑うサインとして、私は血糖と血清ナトリウムの低値に注目しています。

副腎クリーゼを疑えば、合成ステロイドを補充する前に血中ACTHとコルチゾールを採血し、検査データの結果を待つことなく速やかに合成ステロイドを投与することが肝要です。EDTA（ethylene-diamine-tetraacetic acid）入り採血管で3ml前後採血すれば、血漿ACTHとコルチゾールの同時測定が可能です。

あと1つ注意していただきたい点として、補充療法にて軽快した副腎不全の患者さんのなかに、治癒したと勘違いし、服薬を自己中断し副腎クリーゼで緊急搬送されることがあります。退院時に本人や家族に、合成ステロイドは一生

涯にわたり服薬が必要であることを指導することは大切と考えています。また、感冒罹患や手術の際には相対的副腎不全を来すことがあるので、副腎不全カードなどを利用してシックデイ対策を教育することも、予防の観点から重要だと思います。

中里 今のお話、いかがでしょうか。

土井 ショックで副腎不全を鑑別する際に、血圧、電解質、血糖値などの検査成績もさることながら、内服歴や治療歴、先行する消化器症状や全身倦怠感などの有無など、病歴聴取が重要と考えます。本人の状態によっては聴取が困難なこともあります。

中里 このようなときには副腎不全を疑った方がいいという意見についてはいかがですか。

山口 副腎不全の発症初期の症候は非特異的で、食欲不振、体重減少、全身倦怠感などがあります。自験例では、食欲不振、体重減少があり悪性腫瘍検索のため施行された胃内視鏡検査後に、発熱、血圧低下、意識障害を来した例がありました。体重減少を来すも悪性腫瘍などの器質的異常を認めない症例で、血糖や血中ナトリウムが低値の症例では副腎不全を疑っているのではないかと思います。

中里 こういった救急の現場では、独り暮らしである、生活保護を受けているといった理由から、様子をみるために家に来た人が気づいたというケースも多くあります。そのような方は病歴を聴取しづらく、かつ今のように同居家族が少ない状況では、ますます患者さんの病歴などを把握しづらい。そのような情報の少ない中でも、患者さんはショックになっていると、医師はまず心臓や肺を疑うと思いますが、さらにその次を考えないといけないというときに、私は研修医の頃に「ワシントンマニュアル」で、「ショックが来たらとにかく水溶性ステロイドを打て。打って悪くなることは絶対ないから」と、アメリカ帰りの先生から教わりました。

確かにショック時というのはいろんな病態で、相対的にはステロイドの不足が起こっているのだと思います。山口先生、もう少しそのあたりを加えていただけますか。救急の現場では物事を考えている暇もあまりなく、そのような中でも医師としてはまず循環と呼吸を最初に見ると思いますが、いかがでしょうか。

山口 救急の現場では頻度の高い致死的な疾患から鑑別していくことが原則ですので、頻度の点からは循環不全の症例で副腎クリーゼを真っ先に疑うことは少ないと思います。中里先生がおっしゃったように、まずショックではステロイドを投与することは救命の観点からは重要ですが、病態を早期に把握するためにも合成ステロイド投与前に是非ACTH、コルチゾールの採血をしていただきたいと思います。

中里 セっかくですから副腎と甲状腺について、特に内分泌を今から勉強し始める人はそこを十分に認識しておく必要があるのです、西原先生、まとめていただけますか。

西原 副腎皮質機能低下症では、血中TSH値が軽度上昇するため、検査値だけを見ると甲状腺機能低下症という診断になり注意が必要です。私たちが甲状腺機能低下症を診ていく中で、電解質や好酸球数に異常がないかなど、副腎不全の合併がないかを意識しています。もし副腎不全の合併があれば、専門医と相談しながら治療を進めています。

中里 山口先生、いかがですか。

山口 副腎皮質機能低下症と甲状腺機能低下症が合併した場合には、副腎皮質ホルモンを先に投与してから甲状腺ホルモンを補充することが必要です。西原先生が話された様に、甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモンを補充する前に、稀ではありますが副腎不全がないか一度疑ってみることは重要だと思います。

新美 私も甲状腺ホルモンを補充する前に、副腎不全で認められる電解質異常や白血球分画

異常がないかを確認し、疑いがあればACTH・コルチゾールを測定するようにしています。隈病院では症例数も非常に多いと思うのですが、実際にACTH・コルチゾールを測定して判断されるのか、それとも臨床的に副腎皮質機能に問題なければ甲状腺ホルモンを投与されているのかという点ついて教えていただけますか。

西原 なかなか難しい問題です。副腎不全を疑う何らかの病歴がある場合や甲状腺ホルモン補充後に急激に状態が変化した場合には副腎不全の合併を考えます。ただ、副腎不全と甲状腺機能低下が合併する頻度は稀ですので、両疾患の合併を想定してACTHやコルチゾールをルーチンに測定はしていません。抗甲状腺自己抗体の有無や病歴聴取などから、他にTSHが上昇する原因がないかを重要視しています。

中里 では次に意識障害、これは甲状腺疾患でもよく知られている範囲ですね。それでは西原先生、お願いいたします。

西原 私たちの病院は甲状腺専門病院ですので、多くの甲状腺疾患を経験しますが、意識障害を来す甲状腺クリーゼと粘液水腫性昏睡は、私たちでもなかなか遭遇する機会が少ない疾患です。

なぜかという、定期的に通院して服薬している患者さんには、ほとんどこの疾患は起こらないからです。私たちの病院に甲状腺クリーゼや粘液水腫性昏睡の患者さんが来るよりも、突然、他院の救急外来から「ある患者さんが意識障害で運ばれ、その方は以前、そちらの病院にかかっていたみたいなのですが、いかがですか」という電話がかかってくる方が多い気がします。その時点でカルテをみると、甲状腺クリーゼにしても粘液水腫性昏睡にしても、たいてい服薬のコンプライアンスが悪い状況がカルテに記載されています。そういった症例に、感染症や手術といった身体的ストレスが加わることにより発症すると考えられます。

座談会

甲状腺クリーゼに関しては、基本的に中枢神経症状に、発熱、頻脈、心不全症状、下痢を含めた消化器症状を有することで診断しますが、その中でも意識障害などの中枢神経症状が最も大切です。粘液水腫性昏睡では、ちょうど甲状腺クリーゼと逆に低体温になりますが、こちらも意識障害などの中枢神経症状が重要です。甲状腺ホルモンの補充療法をしている方は一生服用しないといけませんので、年配の方では服薬しているかどうかを家族や施設の方がちゃんと確認・把握することも必要かと思います。

中里 西原先生、甲状腺クリーゼと粘液水腫性昏睡の治療についてお話しいただけますか。

西原 甲状腺クリーゼに関しては、今、日本甲状腺学会がガイドラインをつくっている最中です。甲状腺ホルモンを可及的に下げる点から、無機ヨード製剤、抗甲状腺薬の2種類を併用しています。また、循環動態を安定させるためにはβ遮断薬を投薬しています。経口、経管または経静脈的に投与するかは、患者さんの状態によりそれぞれの医療機関で判断されるかと思います。

粘液水腫性昏睡に関しては、まずは甲状腺ホルモンを低い状態から正常に戻すことが必要となります。甲状腺機能低下症では、腸管の浮腫で経口薬の吸収が悪くなるため、経静脈的投与が一番推奨される方法です。ただし本邦では、甲状腺ホルモンの静注製剤は市販されていないため、各施設で調剤することが必要で、甲状腺学会で検討課題になっています。アメリカでは市販されていますが、高価で、投薬の対象となる疾患が稀であるため市中病院が静注製剤を抱えていることにはまず無理があります。投与方法なども含め、今後検討が必要で。

中里 それとともに現在、救急の中で精神的な疾患もずいぶん研修の現場で問題になってきていますし、内分泌疾患は不定愁訴のような形で現れることも多いのですが、その点につい

て土井先生、お願いいたします。

土井 精神症状を来す内分泌疾患はいくつか知られていますが、その代表格はCushing症候群でしょう。ステロイド過剰によって誘発される精神障害をステロイド精神病と呼び、Cushing症候群の60～80%に認められます。抑うつ状態や躁状態といった感情障害、さらに幻覚・妄想といった精神症状・統合失調症様の症状が知られています。

薬剤性Cushing症候群の検討では、より多量のステロイド投与で症状が出やすく、投与開始後比較的早期に症状が認められるということが指摘されています。私がこれまで経験したCushing症候群の症状をふり返っても、抑うつあるいは多幸（Euphoria）で病識に乏しいような患者さん、何らかの感情障害を持った症例が多かったと思います。

副腎性のCushing症候群の方で、検査入院初日に自殺企図が認められ、精神科に転科となった症例がありました。この方は私が訪室した際、布団の中で果物ナイフを握りしめており、肝を冷やしたことをよく覚えています。別の症例ですが、統合失調症様の精神症状で精神科入院中の患者さんを、たまたま私の先輩が通りがかりにみて、顔貌からCushing症候群が疑われ、異所性ACTH症候群と診断された症例がありました。この方は、幻覚や妄想などの統合失調症様の症状が前面に出ており、コルチゾールは135 μg/dlという異常高値でした。

いずれの症例も、まず副腎皮質ホルモン合成阻害剤による内服治療を開始し、高コルチゾール血症が改善すると、これらの精神症状は軽快しました。その後、診断を確定し、外科的治療につなげたという経緯です。Cushing症候群では、精神症状だけではなく、易感染性や消化管出血など生命予後を左右する合併症がありますので、診断のための検査を施行する前に、まず高コルチゾール血症を是正することが重要であると思

います。副腎皮質ホルモン合成阻害剤であるメトピロン[®]が治療薬としての保険適用になりましたので、速やかに投与してコルチゾール値をコントロールすることが必要です。

中里 他の先生方、どうぞ。

山口 私どもも内分泌異常で精神科に通院していた患者さんを経験したことがあります。四肢脱力発作を繰り返し難治性てんかんと診断された20代女性の症例で、脳波検査時に記録された心電図でQT延長を指摘され、特発性副甲状腺機能低下症と診断されました。活性型ビタミンD製剤の投薬にて、四肢脱力発作は軽快し、抗てんかん薬が中止できました。

土井 精神症状を来す内分泌疾患として、Cushing症候群、それから山口先生からご指摘のあったカルシウムやナトリウムなどの電解質異常、さらに甲状腺ホルモンの異常によるものが頻度も高く重要です。精神疾患の中に内分泌疾患が隠れている可能性を念頭に置き、他科と連携してスクリーニングができればいいと思います。

中里 一般の先生方が全ての電解質をチェックされるかというと、日常診療ではなかなか困難な問題もあります。心電図でカルシウムとQT時間というのはよく知られていますし、また血清K値とU波も知られていますが、こういった心電図やレントゲンから拾い上げるという点についてはいかがでしょうか。

西原 高齢なバセドウ病では甲状腺中毒による症候が少ないこともあり、心電図検査での心房細動から診断に至るケースや、全誘導での低電位から著しい甲状腺機能低下症による心嚢液貯留が発見されることはあります。

中里 大学病院ですと心電図が全部自動解析になって、自分の目で実際にみないので、ある意味では弊害ですよ。今言ったようなことは自分でみないとなかなか気づかないということも多いので、そういった点は大事でしょう。

山口 カンファレンスでPR時間やQTc時間の基準値や異常を来す鑑別疾患を質問しますが、なかなか答えが帰ってきません。心電図、胸写、尿沈渣、一般血液検査といったルーチン検査の異常値を丁寧にリストアップし解釈できるような臨床研修が、潜在する内分泌疾患を拾い上げてもらう近道かと思います。

中里 やはり自分で読むということが何よりも大切です。

画像で発見された内分泌腺の偶発腫に対するアプローチ

中里 現在は画像診断が非常に進んでおり、ある意味では、この進歩が内分泌の臨床現場で少し混乱をも生み出しています。特に甲状腺、副腎、下垂体について少し議論したいと思います。甲状腺について西原先生、お願いいたします。

西原 以前は触診で腫瘍を見つけるというのが通常の方法でしたが、最近は画像検査によって腫瘤を発見することが多くなっています。中でも、人間ドックや高血圧症の患者さんに対する頸動脈エコー検査で、偶然甲状腺結節が同定されるということが多いようです。触診と超音波検査では、結節を発見する頻度に20倍ほど差があります(表2)。特に女性に関しては、およそ3人に1人の割合で何らかの結節性病変が一般のスクリーニング検査で発見されているので、偶然発見された甲状腺結節をどこまで検査していくかということが重要だと思います。

当院での甲状腺結節に対する対応として、5mm以下の小さなものは、形状がどうであれ一般的に経過観察をしています。6mm~1cmのものでは、形状などで乳頭がんを疑う場合は1度穿刺吸引細胞診をしますが、良性疾患を疑うものに対しては経過観察しています。1cm以下のがんは、微小がんという範疇になり、乳頭がんであつ

表 2. 日本での甲状腺結節・癌の頻度

検査方法	結節全体	癌	癌/結節全体
触診	(男性) 0.64%	0.08%	14.4%
	(女性) 1.64%	0.18%	11.3%
超音波検査	(男性) 16.6%	0.26%	1.90%
	(女性) 28.1%	0.66%	3.18%
超音波検査/触診	約 20 倍	約 3.5 倍	

(甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン 2013：甲状腺学会より改変)

でも予後がいいことがわかっています。1～2 cm では、嚢胞性主体の病変以外は、基本的に細胞診を施行しています。ただ、2 cm を超えるものに関しては、嚢胞性の場合も、一度は細胞診を行います。あとは頸部のリンパ節腫大など悪性を疑うものがないかも確認して、最終的に細胞診を施行するかを判断しています。

中里 それは全て隈病院の内部のお話ですか。

西原 そうです。形状での判断は習熟していないと難しい面もあるので、一般的には腫瘍のサイズが細胞診を行う必要があるかを判断する目安になるかと思います。

中里 ありがとうございます。それでは、どのタイミングで専門医に紹介すべきだとお考えですか。

西原 まずは手術をする必要があるかどうかを見極める必要があります。1 cm 以下の結節に関しては、気管に近い例、転移を疑うリンパ節腫大がある例以外は、実地医家の先生方でフォローしていただいて大丈夫だと思います。ただ 1 cm を超えるものに関しては、基本的に一度甲状腺専門病院に紹介していただくというのがよろしいかと思います。

中里 1 cm がボーダーラインということですね。ありがとうございます。では、続いて緑川先生、副腎の偶発腫瘍についてお願いいたします。

緑川 副腎の偶発腫瘍については、十数年前から画像診断でCTが繁用されるようになったこ

とを背景に、非常に高率に副腎腫瘍が見つかるようになってきていると思います。報告にもありますが、数%、多いときには、何も副腎疾患を疑わずにCTを撮った場合に、十数パーセントに副腎腫瘍が見つかるという報告もあります。副腎腫瘍が偶然見つかったときに、それを実地医家の先生がどこまで検査するのかについては、甲状腺と違って検査が非常に煩雑で高価なこともあり、実地医家の先生による精密検査はなかなか難しいかもしれません。CT値を参考にし、10 HUを切るような場合はほとんど皮質由来で、かつ悪性のものはあまり含まれないということになりますので、CT値は重要な1つの指標になると思います。

副腎腫瘍が見つかったときに重要なことは、大きさと機能性だと思います。大きさについては、約4 cmで手術適応かどうかが決まってくるので、大きなものについては専門家による精査が必要となります。ホルモン過剰があるかどうかについては、耐糖能異常や電解質、好酸球数などの一般検査のみで十分かということになると、サブクリニカルなCushing症候群もあるので、一般検査のみで機能性がないという判断は難しいと思います。さらに副腎皮質腫瘍の場合、基礎値のACTHとコルチゾールを測定しただけでは診断がつかないので、施行可能な施設では1 mgデキサメタゾン抑制試験(オーバーナイト法)をしていただくというのも重要だと思います。それができない施設であれば、一度内分泌専門

医に紹介していただくことになろうかと思えます。

シンチグラフィーを含めた追加の画像診断ですが、核医学の検査ができる施設に限定されることになるかと思えます。私が特にシンチグラフィーの中で強調したいのは、褐色細胞腫に対するMIBGシンチグラフィーは例外が少なく有用ですが、Cushing症候群、サブクリニカル、非機能性の皮質腫瘍をアドステロール・シンチグラフィーの集積性で診断することはできないということを、ぜひ知っていただければと思います。皮質腫瘍であれば、機能性、非機能性に関わらず、側鎖切断酵素が発現していればコレステロールを取り込めるので、大きさに依存してアドステロールが集積します。むしろアドステロールが健側に集積が強く腫瘍側で欠損し、担がん患者さんやがんの既往がある患者さんでは、転移性の副腎腫瘍を疑うという点で、アドステロール・シンチグラフィーは有用だと思えます。

MRIは脂肪含有をみるのに非常にいい検査なのですが、腫瘍のCT値をみることによってある程度のことはわかるので、一般診療において必ずしも副腎腫瘍の患者さん全員にMRIを追加で撮る必要はないのではないかと考えます。

中里 今、HounsfieldのCT減衰係数の話が出ましたが、副腎の場合には非常に重要です。私たちは見逃してしまうこともあります。特に米国の教科書ではよくそのことが記載されています。ありがとうございます。

もう1つ、今度は下垂体についてです。日本ではMRIをいろいろな症例で撮ってたまたま異常を発見するということがあります。それでは、新美先生、お願いいたします。

新美 一般に撮影される頭部CT・MRIでは下垂体はわずかし描出されないため、脳ドックでの下垂体偶発腫の発見率は0.1%程度とされていますが、人間ドックの普及などに伴って今後コンサルトされる機会が増えてくるかと思いま

す。正確な頻度は、手術対象とならないケースも多いので不明ですが、一般的に90%以上は腺腫、残り10%のうち大多数はラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫と言われています。

下垂体腫瘍の正確な評価は下垂体MRIを撮り直す必要がありますので、この時点で専門医に紹介することになると思います。血液検査としては、下垂体腫瘍がホルモンを産生している機能性腺腫なのか、あるいは非機能性腺腫なのかという判断が必要になります。下垂体腫瘍の4割が非機能性、3割がプロラクチノーマ、2割がGH産生腫瘍、5%がCushing病、1%がTSH産生腫瘍とされています。また、非機能性腺腫であっても、トルコ鞍内で正常下垂体を圧迫することにより下垂体機能低下症を来す可能性があるため、下垂体前葉ホルモンと標的器官の末梢ホルモンとを同時に測定する必要があります。

下垂体前葉ホルモンは日内変動、性周期による変動、食事・運動・睡眠・ストレスの影響を受けるので、早朝空腹時、安静臥床での採血が必要です。外来では最低15分間座位をとっていただいてからの採血が望ましいと思います。具体的には、GHとIGF-1、性腺系では黄体形成ホルモン（lutenizing hormone：LH）・卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）と女性の場合はエストロゲン・プロゲステロン、男性の場合はテストステロン、甲状腺系ではTSH・FT3・FT4、副腎皮質系はACTHとコルチゾール、プロラクチンの測定が必要になります。

下垂体機能異常、視野異常、頭痛や腫瘍の急激な増大などがみられる場合は、手術の適応となるので専門医への紹介が必要です。ただし下垂体前葉ホルモンの基礎値だけでは機能評価が困難な場合もあるので、やはり副腎腫瘍と同様に初期評価として、専門医に紹介していただくというのが望ましいのではないかと思います。

中里 逆にいえば、内分泌専門医の活躍の場がさらに与えられたという評価もできると思

座談会

ます。

内分泌内科の魅力

中里 最後に少し、先生方も印象深く心に残っている症例もおありではないでしょうか。本日はわりと典型的な病名でディスカッションをしてきましたが、最後に内分泌疾患を拾い上げるうえでご自身が非常に印象深かったことについて、お話しいただければと思います。山口先生からどうぞ。

山口 内分泌内科の醍醐味といった点で、印象に残る自験例を紹介したいと思います。不妊症の30代既婚男性で、低身長があったため私たちの内分泌内科に紹介され、精査にて21水酸化酵素欠損症と診断されました。不妊の機序は、21水酸化酵素欠損のために血中コルチゾール値が低下し過剰なACTH分泌を惹起、過剰なACTHが副腎皮質を刺激し両側副腎は著明に腫大するも21水酸化酵素欠損のためコルチゾールは十分産生されず、かわりに過剰産生された副腎アンドロゲンが下垂体のLH、FSHを抑制した結果、精巣が刺激されず無精子症を来しました。デカドロン®の内服にて過剰なACTH分泌が抑制された結果、ドミノ倒しで内分泌環境が改善されました。デカドロン®によるACTH分泌抑制で過剰な副腎アンドロゲン産生が低下し、抑制を解除された下垂体からのLH、FSHが精巣を刺激し、30年間休止していた精子形成能が回復しました。合成ステロイド内服治療開始1年後に妻が妊娠し、現在は2児の父親です。この症例を通して、内分泌はシステムで動いていることを再認識しました。

中里 内分泌というのは、非常に理論的ですよ。それとともに患者さんにとっても明確なアウトカムを提示できる、患者さんのQOLを改善することができる、そういった点でも治療効果が非常に高い内科疾患のジャンルを形成して

いますね。それこそがこの分野の魅力だと感じます。土井先生はいかがでしょう。

土井 なんといいてもホルモン分泌異常を是正することで、それまで患者さんが悩まれていた症状を改善することができる、ということには非常に喜びを感じます。最初にお話しした先端巨大症の患者さんは、インスリン投与量を増やしても血糖コントロールがつかないということで紹介されましたが、ちょっとした顔貌の変化から疑い、先端巨大症と診断し得ました。その方は幸い治癒し、血糖コントロールも改善してインスリンを中止することができ非常にハッピーでした。このような症例を診せていただくことが、内分泌専門医として診療に携わっていることの一番の喜びかもしれません。長期間にわたってホルモンの異常を抱えてこられた患者さんに対してアプローチし、診断を付け治療に繋げていく、その過程が内分泌分野の診療の醍醐味ではないかと思います。

緑川 先端巨大症やCushing症候群の治療に苦労されている患者さんは、その診断時から遡ってずいぶん前からその症候を呈していたと思われます。私たち内分泌科医は、お顔を見てすぐに「これはこういう病気ですよ。すぐわかりました」というように診断することも多いと思います。ある患者さんに言われたことがあります。「なぜ今までの先生は、同じ医師なのに私の病気に気づいてくれなかったのでしょうか。」と、別に憤慨するわけでもなく、話して下さった患者さんがいました。手術後、その患者さんが私のところに持ってきたものは、自分の10代から50代までの写真を8枚並べてつくったスライドでした。「先生、これは目を隠さないで使っていますから、学生さんや他科の先生方に、ぜひ僕みたいな病気がいるということを教えてください」と言われました。その後、いただいたスライドを必ず講演や講義のときには使うようにしています。私たち内分泌を専門とする者が、

一般内科や外科の先生はもちろん、学生さん、さらに患者さん、一般住民の方に「この疾患は、こういう所見でわかります」ということを知っていただく努力をすることも、内分泌疾患を診療していくうえでは非常に重要なことではないかと考えさせられました。

新美 私は現在健診センターに勤務しているのですが、初めてお会いした方を診て、「先端巨大症の顔貌だ」、「Cushing徴候がある」と気づき、診断・治療に至った患者さんがいらっしゃいます。その中に、先端巨大症の男性で、前立腺がん、食道がんなど多数の悪性腫瘍の治療歴があり、現在も複数の医療機関に通院されている方がいました。先端巨大症の疑いがあると説明をしたところ、後日かかりつけの耳鼻咽喉科の先生より「僕はずっと前からそう思っていましたよ」と一言言われたそうです。

内分泌疾患というのは全身に影響を与える疾患なので、内科のみならず、婦人科や泌尿器科、耳鼻科、ニキビ治療で皮膚科と、いろいろな科に受診されています。各々の対症療法だけではなく、原因となる内分泌疾患の治療により、全身の症状の改善、そして予後の改善につながることを他科の先生方にも啓蒙し、疑いがあればご紹介頂けるようにしていく必要性を感じました。

西原 内科でみる甲状腺疾患の中で、頻度の高い病気にBasedow病があります。一般的に検査所見で、TSHレセプター抗体 (TRAb) が陽性を根拠に診断していくことが多いと思います。しかし、TRAbが陰性であっても、びまん性甲状腺腫大を伴う甲状腺機能亢進症患者には、今までTRAb陰性のBasedow病と説明されていることが多かったのです。そのような患者の中には、遺伝子検査をするとTSH受容体の活性型胚細胞変異が原因で、Basedow病とは病因も臨床経過も異なる病気 (非自己免疫性甲状腺機能亢進症) が存在することが当院の検討からもわかってき

ました。

大切なことは、常染色体優勢遺伝の形式をとるので、子どもが50%の確率で受け継ぎます。特にお子さんを今後考えている方については、そういったところも含めて説明しなくてはいけないということを考えると、単なるTRAb陰性のBasedow病と軽く流さないことは非常に大切だと思います。

初めの2年ほどで3家系が見つかったのですが、かなり多いのではないかと考えてスクリーニングしたのですが、解析症例が増えてくると、実際そこまで多くはないこともわかりました。それでも4%ぐらいあるので、常識に捉われず、検査所見だけでなく患者さんの家族歴を含めて考え、稀な病気を見つけていくということのも大切なことではないかと思っています。

中里 それぞれの先生から大変有意義なお話をいただきました。最後に私から、内分泌疾患の特徴の1つは、1人の医師の力で病気の概念すらつくり出すことができることだと思います。実は私たちの臨床の場では、その1人の患者さんを正しく診断し、その人を何十年もずっといい状態のまま治療できる、そういった個人の力が非常に発揮できるジャンルだろうと思います。

たとえば、Charcot-Marie-Tooth病 (Charcot-Marie-Tooth disease : CMT) という神経の病気があります。マリーというのはPierre Marieで、Pierre Marieは先端巨大症の概念を一人で確立したフランス人です。神経内科医でありながら、診て明らかに顔貌から通常と異なる症例をおよそ3,000症例集めてフランス語でacromegalyという概念を最初に発見しました。日本でいうと橋本策先生の慢性甲状腺炎にも言えますが、1人の力でこういった疾患概念を確立できるというのは非常におもしろいですよね。内分泌疾患が他の内科と決定的に違うのは、ホルモンの作用にも同じことが言えますが、極めて理論的だという点です。また、それこそが内分泌疾患の診療

座談会

にあたるうえでの醍醐味でしょう。

また、そういったホルモンの醍醐味は、20世紀の最初は高峰譲吉先生のアドレナリンの結晶構造の話から始まり、20世紀の最後はグレリンの発見で終わっています。基本的にそういった物質が明らかになってこれだけ内分泌医学が発展したのと同時に、先ほど成長ホルモンの話でありましたが、ステロイドにしても実は非常に多様な作用を持っています。そういった1つの物質が多様な作用を持っているために、患者さんは多彩な症状を呈しており、一見するとわかりにくいと思いますが、それは生体を1つの物質がいろんな局面で調節をしているというホルモンの魅力だろうと思います。

たとえば、私が研修医の頃には、感染症や炎症にステロイドを使うということはありませんでした。ステロイドは、症状を悪化させるものだと考えられていました。ところが今日では、感染症にしても炎症にしても、ステロイドは積極的に使われるようになりました。それは、とりもなおさずステロイドの役割がもっと明らかになってきたからです。だから、私たちはホルモンを使っている状態で、ややもすると1つ、2つの局面からしか作用を見られていませんが、もっといろいろな作用がそれぞれにあります。さらに、ホルモンの多面的な作用というのは、通常のスタティックな状態とダイナミックな状態とではまた異なってきます。こういったことがもっとわかってくることによって、ホルモン治療ももっと広がっていくだろうと思います。

私が大学院を卒業したときに読んだ井村裕夫

先生の「生命のメッセンジャーに魅せられた人びと」(羊土社)という本の中で、Albrightは性腺機能程度を測るために腋毛を剃って、しばらく期間を置いてまた測るという方法をとったことに非常に感銘を受けました。要するに、毛の重さから手がかりを得ていたのです。そういった臨床の工夫ができるのは、他の内科にはない内分泌分野の強みだと私は思います。自分で物事を考えて、自分で工夫することで患者さんの病態を明らかにすることができるというのは、内分泌の非常におもしろい点です。そういった意味で、私は内分泌というのは極めておもしろい診療科でもあり、おもしろい学問でもあり、内分泌の研究の醍醐味、魅力というのは、今から先もまだまだ伸びていくと思います。

そういった点を若い人に改めて感じてもらいたいですし、また本日の甲状腺のお話も先端性巨大症の話もそうですが、内分泌疾患というのは実際に非常に多いです。患者さんが、幸いにも軽微であることから気づかれないことも多いのですが、実際には病気の頻度としては非常に多く存在します。だから、もっともっと多くの研修医の先生方にも内分泌を勉強していただきたいとも思います。そして、そういうことが患者さんのQOLの改善につながっていくことを祈っています。それでは、以上で座談会を終了いたします。皆様、お忙しい中、どうもありがとうございました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：緑川早苗；寄付金(コスミックコーポレーション)