総合内科における代謝内分泌疾患診断のポイント（総合内科）

要 旨

代謝内分泌疾患では、ホルモンの作用により、特定の臓器だけではなく、全身のさまざまなシステムに多彩な症状が出現する。そのため、患者は何科を受診すればよいかわからず、一般内科や総合診療科を受診するケースも多い。そのような非専門外来の場で出会う頻度の高い疾患や症候について、代謝内分泌疾患を疑うポイント、診察のコツならびにスクリーニング検査の概要について述べる。

〔日内会誌 108：722～728，2019〕

鈴木 里彩

沼沢 祥行

竹村 洋典

Key words 総合内科，総合診療，代謝内分泌疾患

はじめに

代謝内分泌疾患では、ホルモンの作用により、全身のさまざまな臓器・システムに多彩な症状が出現する。訴えや症候は必ずしも典型的なものが揃っているとは限らない。よく知っていれば、snap diagnosisが可能な場合がある一方で、浮腫や高血圧等の「ありふれた」症候に潜んでいる疾患もある。そして、多くは慢性に経過し、患者が症状を自覚していないことも多い。病歴を丁寧に聴取することと全身をくまなく診察することが必要なことは言うまでもなく、「もしかしたら、代謝内分泌疾患かもしれな

い」と疑い、多様な疾患のなかから代謝内分泌疾患を鑑別する際に、総合内科・総合診療的思考が要求される。

本稿では、よく遭遇する疾患や症候（表1）について、背景にある代謝内分泌疾患をどのように疑い、身体所見をとるかについて論じる。スクリーニング検査には触れたが、確定診断に必要な負荷試験や治療については、他の成書やガイドライン等を参照されたい。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科全人的医療開発学講座総合診療医学分野

Multidisciplinary Aspect of Metabo-endocrine Disorders. Topics：IX. Metabolic and endocrine disorders in general medicine.

Risa Suzuki, Yoshiyuki Numasawa and Yousuke Takemura：Department of Family Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

表1 頻度の高い疾患や症候から疑われる代表的な代謝内分泌疾患

頻度の高い疾患	
高血圧	原発性アルドステロン症, Cushing症候群, 褐色細胞腫, 先端巨大症
糖尿病	Cushing症候群, 先端巨大症, 褐色細胞腫
脂質異常症	甲状腺機能低下症, 先端巨大症, Cushing症候群
尿路結石	原発性副甲状腺機能亢進症
骨粗鬆症	Cushing症候群, 原発性副甲状腺機能亢進症
頻度の高い症候	
肥満	Cushing症候群, 甲状腺機能低下症
浮腫	甲状腺機能低下症, Cushing症候群, 甲状腺機能亢進症
多尿	糖尿病, 腎性尿崩症, 中枢性尿崩症
体重減少	糖尿病, 甲状腺機能亢進症, 褐色細胞腫, 汎下垂体機能低下症, 副腎不全
全身倦怠感	甲状腺機能低下症, Cushing症候群, Sheehan症候群, 副腎皮質機能低下症 (Addison病)
認知症	甲状腺機能低下症
睡眠障害	Cushing症候群, 先端巨大症 (睡眠時無呼吸症候群)
発熱	亜急性甲状腺炎, 褐色細胞腫
動悸	甲状腺機能亢進症, 褐色細胞腫
腹痛	糖尿病性ケトアシドーシス
排便障害	甲状腺機能亢進症 (下痢), 甲状腺機能低下症 (便秘)

1. 頻度の高い疾患から診断する代謝内分泌疾患

1) 高血圧¹⁾

本邦における約4,300万人の高血圧患者のうち、10%程度は内分泌疾患に起因した二次性高血圧である。原因となる代表的な内分泌疾患として、原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA), Cushing症候群, 褐色細胞腫ならびに先端巨大症がある。

特に頻度の高いPAは、高血圧全体の約5%、合併症を伴う高血圧の約20%を占め、早期診断・治療により、脳や心血管、腎等の臓器合併症を防ぐことができる。しかし、自覚症状が乏しいだけでなく、特異的な身体所見がないため、気付かれにくい。一方、検査所見では、PA全体の約50%に低カリウム血症や低マグネシウム血症がみられるのが特徴的である。

低カリウム血症を伴わない場合でも、以下のような場合には、スクリーニング検査を行うことが勧められている。

- ① 40歳以下である。
- ② 収縮期血圧が160 mmHg以上である。
- ③ 3種類以上の降圧薬を使用してもコントロール不良である。
- ④ 40歳以下で高血圧による臓器障害がある。
- ⑤ 副腎偶発腫瘍の合併がある。

スクリーニング検査では、血漿レニン活性 (plasma renin activity: PRA) と血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration: PAC) を測定し、 $PAC/PRA > 200$ の場合に陽性と判定する。例えば、PAC 180 pg/ml, PRA 0.4 ng/ml/1時間のように、各々が正常範囲の場合でも陽性となることに注意する。レニンが抑制されているのにアルドステロンが正常上限であることは異常であるためである。

Cushing症候群も二次性高血圧の原因となり

得る。診察のコツは「2—1) 肥満」の項で詳述する。

褐色細胞腫は頻度が少ない疾患であるため、鑑別上位に挙がるわけではない。カテコラミン過剰により症状が生じるため、耐糖能異常や動悸・発汗を伴うことが多く、発作性の高血圧を生じたり、運動・排便・ストレス等によって高血圧が誘発されたりすることが手掛かりとなる。随時尿中のメタネフリン・ノルメタネフリン分画のクレアチニン補正により、外来でもスクリーニング検査が可能である。

先端巨大症については、次項で述べる。

2) 糖尿病

糖尿病患者は約2,000万人に上り、年々増加している。二次性の糖尿病を来たす代謝内分泌疾患のなかで、特にCushing症候群や先端巨大症の頻度が高く²⁾、特徴的な身体所見を見逃さないようにしたい。

先端巨大症では、7割程度に耐糖能異常を合併する³⁾。前額部と下顎が突出し、鼻や口、舌が厚ぼったい、特徴的な顔貌を呈し、snap diagnosisが可能な代表的な疾患である。皮膚が肥厚するため、針が刺さりにくく、採血やルート確保が難しいことも手掛かりになる。スクリーニング検査として、成長ホルモン(growth hormone: GH)は日内変動があるため、インスリン様成長因子I (insulin-like growth factor 1: IGF-1) と共に測定し、年齢・性別に応じた基準値に照らして判断する⁴⁾。

3) 脂質異常症

続発性脂質異常症を発症する代表的な代謝内分泌疾患は、甲状腺機能低下症、先端巨大症ならびにCushing症候群である。各々、他の項目において、診察のコツについて触れており、参照してほしい。

4) 尿路結石

原因となる代表的な代謝内分泌疾患は、副甲状腺機能亢進症である。症状を繰り返す症例や両側の尿路に結石が多発している症例では、カルシウムやリンを含む電解質測定を行う。また、骨粗鬆症を合併している例も多く、病歴を確認する。高カルシウム血症を認めた場合は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の分泌過剰があるかを確認して専門医へ紹介する。

5) 骨粗鬆症

Cushing症候群や原発性副甲状腺機能亢進症が原因となる。年齢不相応な骨密度の低下がみられる例では、代謝内分泌疾患の存在を念頭に置いて、身体所見や合併症の有無を確認する。

2. 頻度の高い症候から診断する 代謝内分泌疾患

1) 肥満

肥満は「脂肪組織が過剰に蓄積した状態」を指し、日本肥満学会により、BMI (body mass index) ≥ 25 の場合に肥満と定義されている。また、肥満に種々の健康障害を伴えば、肥満症と診断する。

内分泌疾患を背景とした内分泌性肥満では、今後生じ得る動脈硬化性疾患のリスクを減じるために、原疾患の治療が必要である。これらの疾患は、肥満と同時に高血圧、耐糖能異常、脂質異常症ならびに高尿酸血症等の代謝異常を伴うことが多いが、いずれも頻度の高い生活習慣病であるため、根本原因である内分泌疾患は見逃されやすい。

内分泌性肥満の原因疾患として、Cushing症候群や甲状腺機能低下症の頻度が比較的高く⁵⁾、本項では、Cushing症候群を診断するための診察のコツについて述べる。

表2 浮腫の成因

血漿膠質浸透圧の低下（低アルブミン血症）	Cushing症候群，褐色細胞腫，先端巨大症
毛細血管静水压の上昇 ①循環血漿量の増加 ②静脈還流不全 ③細動脈の拡張	心不全，腎臓病 等 深部静脈血栓症，静脈弁不全，麻痺 等 カルシウム拮抗薬 等
血管透過性の上昇	アレルギー，血管炎症候群，熱傷，外傷，敗血症 等
リンパ管閉塞	骨盤・股関節術後 等
間質膠質浸透圧の上昇	粘液水腫 等

丸顔の赤ら顔で，ニキビがある満月様顔貌，体幹部へ脂肪が沈着し，手足が細い中心性肥満，皮膚の菲薄化等が教科書でよく目にする所見である．また，頻度の高い合併症として，糖尿病及び高血圧に加え，年齢不相応な骨粗鬆症も多い．しかし，これらの所見が揃っていても，ただ「太っていて運動不足なだけ」に見えてしまうこともある．

そこで，身体所見について，もう少し詳しくみてみよう．皮膚に関する病歴聴取と身体診察は，内分泌疾患の診断において重要な要素である．「ぶつけてもないのに痣（あざ）がいつぱいできる」あるいは「採血の痕がいつも残ってしまう」というような病歴は，血管の脆弱性を示唆する．血管の脆弱性は皮膚の菲薄化に伴うことが多く，一般内科学的診察の基本として四肢の浮腫を診るとき，同時に皮下出血の有無，特にその多発に注意したい．

また，女性の場合は，Cushing症候群の症状として，多毛や月経異常が出現する可能性もある．必要に応じて，体幹部（特に臍部から会陰にかけて）や鼠径部の診察を追加し，多毛の有無を確認する．月経異常を主訴に総合内科を訪れる患者は多くないが，生殖可能年齢の女性に肥満のある場合，月経についても問診しておきたい．なお，これらの病歴聴取や身体診察において，適切な配慮を忘れてはならない．

前述のような症候や合併症を認め，Cushing症候群を疑った際は，専門医に紹介する．1泊入

院が可能であれば，スクリーニング検査として，蓄尿での尿中遊離コルチゾール，夜間血清コルチゾール濃度の測定，1 mgデキサメタゾン抑制試験を行う⁶⁾．早朝空腹時の血漿コルチゾール基礎値が正常であっても，コルチゾールの自律的な過剰分泌による日内変動の消失を確認できる．

2) 浮腫

浮腫からは，甲状腺機能低下症及びBasedow病等の甲状腺疾患，Cushing症候群を想起したい．浮腫の成因（表2）は多岐に亘るため，問診で発症経過，股関節や骨盤の手術歴，薬物歴等を聴取し，身体診察で全身性/局所性，圧痕性/非圧痕性を確認して原因を鑑別していく．

特徴的な浮腫となるのは，甲状腺機能低下症による粘液水腫である．粘液水腫は圧痕を残さない皮膚の隆起性病変で，毛孔が開き，長期間経過すると紫～オレンジ色の色素沈着を生じる．自己免疫機序によるムコ多糖類の沈着によって起こるとされ，強い甲状腺機能低下が半年以上継続した場合に生じてくる⁷⁾．

一方，Basedow病を含む甲状腺機能亢進症で生じる浮腫の多くは圧痕性浮腫で，長期の心房細動等による心不全が原因である．他にも動悸や手指振戦，発汗，便秘等を自覚していることが多いため，聴取する．お盆を持つように両手を差し出してもらおうと，わずかな振戦でも診察しやすい．Basedow病では25～50%でBasedow

表3 多尿の原因

AVP分泌低下	中枢性尿崩症や薬剤性
腎臓におけるAVPへの反応性低下	腎性尿崩症，低カリウム血症，高カルシウム血症，慢性腎不全，アミロイドーシス，薬剤性（リチウム等）
浸透圧利尿	高血糖，多発性骨髄腫，薬剤（利尿薬，造影剤，マンニトール）

AVP：arginine vasopressin

眼症と呼ばれる特徴的な眼症状を呈する⁸⁾。眼球突出，上眼瞼の浮腫と共に複視を訴え，印象的な所見である。

浮腫の鑑別の際には，一度，甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone：TSH），甲状腺ホルモン（free triiodothyronine：FT₃，free thyroxine：FT₄）を測定しよう。

また，前述のCushing症候群においても，比較的高い頻度で圧痕性浮腫を生じる。副腎皮質ホルモン過剰によるナトリウム貯留や血管透過性の亢進によって生じ，範囲は全身性～下腿に限局したものまでさまざまである。

3) 多尿

多尿とは，1日3,000 ml以上の尿量と定義されている。まず，尿回数や1回の排尿量を確認し，多尿か頻尿かの区別をつける。多尿の原因（表3）のうち，代謝内分泌疾患として，腎性尿崩症，中枢性尿崩症ならびに糖尿病が挙げられる。

尿崩症以外の疾患の多くは，飲水量，病歴，薬剤歴ならびに一般的な血液・尿検査から診断できる。心因性多飲症と中枢性・腎性尿崩症の鑑別において，心因性多飲症では，血清ナトリウム濃度は正常～正常下限程度であるのに対し，腎性・中枢性尿崩症では，自由水の喪失のため，正常上限程度であることが多い。鑑別の際は，尿浸透圧，血漿浸透圧とバソプレシン（arginine vasopressin：AVP）の同時測定を行い，浸透圧利尿の有無と血漿浸透圧に応じたAVPの調整が行われているかを確認する⁹⁾。飲水の自己コントロールの難しい心因性多飲症の場合は精神科へ紹介する。尿崩症が疑われれば，内分

泌専門医に紹介する。

4) 体重減少

臨床的に問題となる体重減少は，おおむね6カ月に5%程度である。悪性腫瘍や慢性炎症を来たす疾患は確実に除外しておきたい。また，高齢者では，歯科疾患，内服薬の副作用，認知症や精神的な疾患の鑑別を要する。

代謝内分泌疾患のうち，体重減少を来たしやすいものは，糖尿病，甲状腺機能亢進症，褐色細胞腫，汎下垂体機能低下症ならびに副腎不全である。

糖尿病による体重減少が起こっている際は，内因性インスリン分泌の枯渇が示唆される。元々大食漢で，口渇・多飲・多尿と共に体重が減少してきた場合は要注意であり，インスリン療法の適応となる。治療中の患者でも，一度，糖尿病専門医へ紹介することを考慮する。

甲状腺機能亢進症では，前述した圧痕性浮腫や動悸，手指振戦，発汗，下痢といった症状の有無を確認する。褐色細胞腫については，「1—1) 高血圧」の項を参照してほしい。これらは，食欲が亢進しているのに体重が減少してくる点が特徴的である。

汎下垂体機能低下症や副腎不全の頻度はそれほど多くない。全身倦怠感が強く，血圧や血糖が低値で，抑うつ傾向のあるような場合に疑う。

5) 全身倦怠感

全身倦怠感を呈する内分泌疾患は，表1以外にも多岐に亘る。

とりわけ，甲状腺機能低下症は「なんとなく

だるい」ことを主訴に来院することの多い疾患であり、幅広い年代で遭遇する。甲状腺機能低下が重度の場合、典型的には非常にぼんやりしており、レスポンスが遅い。身体所見としては、腫れぼったい顔で口唇が厚く、皮膚は乾燥して粗造になり、頭髮は薄くなる。声帯の水腫により、声はかすれて低くなる。高齢者では、認知症外来を受診するケースもあるため、もの忘れが主訴の患者についても、一度は甲状腺機能を測定しておく。便秘も頻度の高い症状である。検査所見では、コレステロールの代謝が遷延し、高コレステロール血症を呈する。軽度の甲状腺機能低下症では、これらの所見に乏しいことが多いが、頻度の多い疾患であり、気になった場合はTSH、FT₄を測定しておくべきであろう⁷⁾。

Addison病の頻度はあまり高くない。強い疲労感を訴え、皮膚だけではなく、歯肉、口腔粘膜、手掌の皮溝ならびに肘・膝等に浅黒い色素沈着を来たす、印象的な所見がみられる疾患である。

6) 認知症

もの忘れを主訴として受診することの多い代表的な代謝内分泌疾患は、前述の甲状腺機能低下症である。もの忘れの患者の初診では、TSH、FT₄を測定しておく。

また、抑うつや幻覚・妄想等の統合失調症様の症状は、認知症の周辺症状と捉えられてしまうかもしれない。このような症状を生じる代表的な疾患はCushing症候群で、60～80%にステロイド過剰による精神病様症状を認める¹⁰⁾。前述の身体所見に注意を払う。他に、甲状腺機能亢進症による易怒性やナトリウム・カルシウム

等の電解質異常による意識障害も、周辺症状と類似の症状を呈することがある。

これらの疾患は、カルシウムやリンを含む血液検査・心電図・X線撮影といった一般内科における検査によってある程度診断が可能である。心電図では、QTc延長から低カルシウム血症、心房細動から甲状腺機能亢進症、全胸部誘導の低電位から心嚢水貯留→甲状腺機能低下症といった診断のヒントが得られる。認知症や精神障害のある症例においても、一度は内科一般のスクリーニング検査を施行するように心掛けるとよいであろう。

おわりに

内分泌疾患は、特異的な症候が揃っていない場合、慢性疾患や心因性疾患として治療されてしまう場合もある。診断のプロセスには、複雑な負荷試験を要するものもあるが、最初の一步は丁寧な病歴をとり、身体診察をし、検査所見を読み解き、代謝内分泌疾患を疑うことから始まる。

代謝内分泌疾患は、ひとたび診断がつけば、そのホルモンを補充ないし抑制し、バランスを取っていくことで、症状が改善し、最終的には治癒することも少なくない。本稿が患者のQOL (quality of life)・アウトカムの向上を目指した診療の一助となることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014. 2014.
- 2) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）. 糖尿病 55 : 491, 2012.
- 3) Colao A, et al : Systemic complications of acromegaly : epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev 25 : 102-152, 2004.
- 4) 難病情報センター：指定難病診断基準 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症（指定難病77）.
- 5) 日本肥満学会：肥満症診断基準2011. 肥満研究 17（臨時増刊号）: 2011.
- 6) 難病情報センター：指定難病診断基準 クッシング病（指定難病75）.
- 7) 日本甲状腺学会編：甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013. 初版, 南江堂, 東京, 2013.
- 8) Hiromatsu Y, et al : Graves' Ophthalmopathy : epidemiology and natural history. Intern Med 53 : 353-360, 2014.
- 9) 難病情報センター：指定難病診断基準 下垂体性ADH分泌異常症（指定難病72）.
- 10) Starkman MN : Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. Endocrinol Metab Clin North Am 42 : 477-488, 2013.