

1 次試験（書類審査）： サマリー（症例要約）提出について

サマリーのコツや実際の提出症例

日本内分泌学会ホームページの学会員向け情報ページ「専門医制度」にもサマリーの見本例（先端巨大症，高血圧）があるので，ぜひ参考にしてください。

A サマリーの選び方

間脳下垂体疾患：4 例

- ①Cushing 病＋骨粗鬆症または Cushing により起こる糖尿病などの合併症
- ②プロラクチン産生腫瘍（PRLoma）
- ③視床下部性続発性副腎皮質機能低下症
- ④〇〇による汎下垂体前葉機能低下症（Rathke 嚢胞，Sheehan 症候群，リンパ球性下垂体炎）
- ⑤重症成人成長ホルモン（GH）分泌不全症，副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌不全症
- ⑥先端巨大症

特に①，②，⑥は見慣れており，書きやすい疾患ではないかと思えます。考察することが難しければ，主要な合併症を1つ加えるとスラスラ書けます。

甲状腺疾患：7 例

- ①Basedow 病眼症
- ②妊娠一過性甲状腺機能亢進症または Basedow 病合併妊娠
- ③亜急性甲状腺炎または無痛性甲状腺炎
- ④甲状腺濾胞癌，甲状腺乳頭癌，甲状腺髄様癌，未分化癌
- ⑤橋本病＋悪性リンパ腫または特発性血小板減少症または自己免疫疾患
- ⑥Basedow 病＋自己免疫疾患または無顆粒球症
- ⑦Plummer 病
- ⑧Basedow 病＋ANCA 関連血管炎（肺腎症候群）

①や②，⑥のように他科とも関わりがあると内容も膨らみます。Basedow 病や橋本病は診る機会が多いと思いますが，合併症を発症していないことは少ないので，⑤，⑥，⑧のように合併症での考察を深めるとよいかと思われれます。②，③は外来でもフォローできるので比較的楽に書けるでしょう。④は術後の経過や転移，予後の考え方で考察が広がります。⑦は日本人には少ないので海外の文献も多く考察が書きやすいです。

副甲状腺疾患、Ca代謝異常：3例

- ①原発性副甲状腺機能亢進症—続発性副甲状腺機能亢進症（透析患者）
- ②特発性副甲状腺機能低下症—続発性副甲状腺機能低下症
- ③偽性副甲状腺機能低下症
- ④悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症
- ⑤ビタミンD欠乏症
- ⑥ステロイド骨粗鬆症
- ⑦骨粗鬆症+Ca/Mg代謝異常

①～③が書けるのであればよいですが，大学病院や総合病院でなければ，なかなか診る機会がないかもしれません。透析患者なども副甲状腺過形成があり，日本透析学会からも至適PTH基準値が推奨されています。⑤は外来で見つけることもできますし，サプリメントなどを服用している患者も多いため，天然ビタミンDと活性ビタミンDの違いなどの考察も膨らみます。④は高カルシウム血症を契機に，悪性腫瘍（子宮肉腫など）が見つかるケースです。PTH-rpなども含め考察が書きやすいでしょう。

副腎疾患：4例

- ①原発性アルドステロン症
- ②副腎褐色細胞腫または褐色細胞腫クリーゼ
- ③副腎皮質癌または副腎原発悪性リンパ腫
- ④subclinical Cushing 症候群
- ⑤Cushing 症候群
- ⑥副腎クリーゼ

①は静脈サンプリングの診断基準も施設ごとに異なっていることや，合併症も多いことから考察も書きやすいです。②，③も一度診たことがあれば，書きやすいと思われます。④は診断基準も日本人向けに改訂される可能性も高いため考察が書きやすいでしょう。⑤は間脳下垂体疾患でCushing病を書いていれば使いにくいかもしれません。⑥は診たことがあれば，どのようにクリーゼを予測できるかなどの考察が書けますし，内分泌緊急症を診たということで評価も高いと思われます。

性腺疾患：1例

- ①半陰陽，思春期遅発症，思春期早発症
- ②続発性性腺機能低下症
- ③PCOS

基本的には②を書くことが多いと思われます。③で書くこともできますが，少々厳しいかもしれません。①も確率の問題で，診る機会が少ないかもしれません。サマリーとして書いてほしいことは，例えば事故後，手術後，放射線後などに②となり，性腺ホルモン補充が必要で，精子形成や不

1 ホルモンの種類・ホルモン結合蛋白



Key Question

チロシンキナーゼ活性を持ち受容体に結合するホルモンはどれか、2つ選べ。

- A : インスリン
- B : IGF- I
- C : ACTH
- D : CRH
- E : ADH



Answer

解答 A, B

解説 A, B : ペプチドホルモンの中ではめずらしく、インスリンと IGF- I は下流へのシグナルに重要なリン酸化を G 蛋白を介さずに、受容体自身にチロシンキナーゼ (リン酸化) 活性を持っている。

C~E : ACTH, CRH, ADH はすべて下垂体・視床下部から分泌されるペプチドホルモンで、細胞膜上の 7 回膜貫通型 G 蛋白共役受容体を介する。



Key Lesson

- 細胞内受容体に結合するホルモン : **ステロイドホルモン**, **甲状腺ホルモン**, **ビタミン D**。
- ホルモン結合蛋白を持つホルモン : ステロイドホルモン, 甲状腺ホルモン, ビタミン D+GH, IGF- I 。
- ホルモン受容体自身にチロシンキナーゼ活性を持っているホルモン : **インスリン**, **GH**, IGF- I 。
- ※その他ホルモンではない EGF, PDGF なども含め、成長や細胞増殖に関わる因子は Akt リン酸化が重要であり、チロシンキナーゼ受容体が多い。
- TRH は TSH と PRL 分泌促進を行う。
- ペプチドホルモンの中でも、TSH, LH, FSH は糖鎖付加を受けた糖蛋白ホルモンである。

ホルモンとホルモン結合蛋白とは？

▶ ホルモンの種類

ホルモンにはペプチド，ステロイド，甲状腺ホルモン (T₃, T₄)，カテコールアミン系，脂肪酸由来ホルモンなどの種類がある (表 1)。

▶ ホルモン結合蛋白

ホルモンの急激な作用を防ぐために，ステロイドや甲状腺ホルモンなどの疎水性 (脂溶性) ホルモンなどは，ホルモン結合蛋白によって活性が制御されている。ホルモン結合蛋白は代謝を遅らせて血中半減期を延長する作用や，活性の強い遊離型のホルモンの急性反応を制御する緩衝効果の役割がある。ホルモンの多くを占めるペプチドホルモンは，結合蛋白を認めない [例外が**成長ホルモン (GH および IGF-I)** であり，GHBP や IGFBP とホルモン結合蛋白を認める。IGF-I の主なホルモン結合蛋白は IGFBP3 である]。また，カテコールアミン系も結合蛋白を認めない。多くのペプチドホルモンやカテコールアミン系などは結合蛋白がない分，当然血中半減期は短い。

多くのペプチドホルモンやカテコールアミン系は，G 蛋白が隣接する細胞膜受容体 (G 蛋白共役受容体) を介した細胞内伝達を行う。

ステロイドホルモンの種類は表 1 に示した通りである。これらのホルモンは疎水性であり，核内受容体に結合する。

疎水性ホルモンとしては，**ステロイドホルモン**，**甲状腺ホルモン**，**ビタミン D** を押さえておくこと。

表 1 ホルモンの種類と産出部位
ペプチドホルモン

内分泌腺	ホルモン名	作用
視床下部	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)	ACTH 刺激
	ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH)	LH/FSH 刺激
	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)	TSH/PRL 刺激
	プロラクチン分泌促進因子	PRL 刺激
	成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)	GH 刺激
	ソマトスタチン	GH, TSH, インスリン抑制
	パンプレシン*	腎集合管水再吸収
	オキシトシン*	子宮収縮, 射乳
下垂体前葉	副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	コルチゾール, 副腎性アンドロゲン分泌
	甲状腺刺激ホルモン (TSH)**	甲状腺ホルモン分泌
	成長ホルモン (GH)	成長促進, IGF-I 分泌
	プロラクチン (PRL)	乳汁分泌
	黄体形成ホルモン (LH)**	♂: Leydig (ライディッヒ) 細胞 → テストステロン産生 ♀: 排卵・黄体化促進, プロゲステロン, エストロゲン産生
卵胞刺激ホルモン (FSH)**	♂: セルトリ細胞 → 精子成熟・分化, インヒビン産生 ♀: 卵胞の成熟, エストロゲン, インヒビン産生	

(次頁につづく)

8 Cushing 病



Key Question

設問なし：5章3節を参照。



Key Lesson

- 0.5mgDEX 抑制試験でスクリーニング検査を行うこと。
- 異所性 ACTH 症候群の鑑別には下垂体（海綿）静脈洞サンプリングが最も有用である。
- 治療の第一選択は、TSS である（治癒率平均 70~80%）。

Cushing 病とは？

▶ 病態・疫学

1. Cushing 病と Cushing 症候群の違いと割合

Cushing を考える際、日本においては全 Cushing 100% として、

① ACTH 非依存性（副腎）を **Cushing 症候群（50%以上）**

② ACTH 依存性のうち、

a) Cushing 病（下垂体性）が 40% 程度

b) 異所性 ACTH 症候群が 4% 程度

と考える。鑑別の詳細は 5 章 3 節を参照。

2. Cushing 病の特徴

Cushing 病は**女性**に多い（1：4）。

Cushing 病の 90% 以上は **microadenoma（1cm 未満）** である。

異所性 ACTH 症候群の原因は？

異所性 ACTH 症候群の原因は、**肺小細胞癌**（50%）、**気管支カルチノイド**（16%）が主なものである。隣神経内分泌腫瘍、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫などは稀でそれぞれ 2~6% にみられる。

3. 機能性下垂体腺腫（Cushing 病）と正常下垂体の違い

- ①日内リズム（朝高く、夜低い）が消失。
- ②コルチゾールに対する ACTH 抑制に部分抵抗性 [デキサメタゾン (DEX) 0.5~1.0mg ではなく 8mg でしか抑制できない]。
- ③CRH 受容体やバソプレシンの V_{1b} (V_3) 受容体発現が多く CRH 負荷やデスマプレシン酢酸塩 [DDAVP] 負荷で ACTH が増加する (1.5 倍以上)。ちなみに、異所性 ACTH 症候群では基本的に DEX 8mg も CRH 負荷も DDAVP 負荷も反応しない。

Cushing 病および異所性 ACTH 症候群の鑑別のゴールドスタンダード（唯一無二の検査）は**下垂体静脈洞 (IPS) または海綿静脈洞 (CS) サンプルング**である。

診断基準における検査の数値の覚え方は？

症候や一般検査は当然なので割愛するが、診断の数字が覚えにくい。Cushing 病では内分泌検査について **5 の倍数** で記憶するようにする。

- ①スクリーニングで、DEX 0.5mg、翌朝血中コルチゾール $>5\mu\text{g/dL}$ 。
- ②ACTH は、Cushing 病 $>10\text{pg/mL}$ および Cushing 症候群 $<10\text{pg/mL}$ という目安を立てておく。
- ③日内変動消失で、深夜のコルチゾール $>5\mu\text{g/dL}$ 。
- ④CRH または DDAVP 試験で、ACTH が前値の **1.5 倍以上**。
- ⑤DEX 8mg により、翌朝の ACTH が前値の **0.5 倍以下** (半分以下)。
- ⑥IPS または CS サンプルングで、ACTH 中枢側/末梢側 (C/P) 比 >2 。
CRH 刺激後、ACTH 中枢側/末梢側 (C/P) 比 >3 (2+3=5 と記憶)。

ちなみに、**偽性 Cushing 症候群** (アルコール多飲やうつ病) では DDAVP 試験で反応しないことに注意する。

Cushing 病の予後に関して、死因としては日和見感染や血管障害 (脳梗塞・心筋梗塞) が多い。

▶ 治療

- ①第一選択は**経蝶形骨洞手術 (TSS)** である。残存腫瘍があったり手術不能であれば、定位放射線 (ガンマ・サイバーナイフ) で、放射線の効果が出るまで (半年後など遅効性である) は薬物療法を併用する流れが多い。
- ②薬物療法は今までドパミン作動薬やセロトニン作動薬などあったが、効果が限定的であるので、専門医としては、現在治験中の **SSTR5 ソマトスタチンアナログ (pasireotide)** について知っておくべきである。
- ③上記と並行して、患者の高コルチゾール血症の是正のための副腎皮質ステロイド合成阻害薬 (メチラポン, ミトタン) を用いる。**メチラポン** は可逆性・即効性に優れており、外来でのコントロールでもしばしば使われる。
- ④最終手段は副腎全摘術であるが、生涯にわたるコルチゾールの補充やクリーゼのリスク、Nelson 症候群が問題となる。

Nelson 症候群とは？

医原性病態であり、Cushing 病の治療で副腎全摘術後に下垂体腫瘍の増大 (視野障害を伴う) + ACTH 上昇 (色素沈着を伴う) を引き起こす病態である。発症として

は副腎全摘術後 3 年以内が 50% を占める。発症の予知因子として Cushing 病の短い罹病期間 + 術後 ACTH 高値がある。副腎術後は ACTH 測定や頭部 MRI を外来にて行うことで、早期に腫瘍の存在診断、治療を行うことが重要である。

1

ゴナドトロピン



Key Question

性腺関連ホルモンについて誤っているものはどれか。

- A : レプチンは GnRH 分泌を活性化する。
- B : キスペプチン末梢投与は GnRH 分泌を調節する。
- C : GnRH 分泌パルス高頻度のほうが低頻度より FSH を優位に刺激する。
- D : インヒビン A は黄体期に、インヒビン B は卵胞期に分泌が最大となる。
- E : インヒビンは LH に作用し、卵胞成熟に関与している。



Answer

解答 C

- 解説 A : 栄養状態と性機能は密接に関係している。低栄養状態ではレプチン作用の低下により食行動と代謝が促進される。同時に、レプチンは GnRH 分泌調節作用を併せもっており、低下すれば GnRH 分泌が抑制される。体重減少性無月経の機序の解明につながっている。
- B : これまで調べられた多くの動物種において、キスペプチンの末梢投与により GnRH の分泌が強く刺激されると言われている。
- C : 正常妊婦において、卵胞期初期には GnRH は比較的低頻度のパルス状に分泌され、FSH が優位に上昇して卵胞を刺激、卵胞を发育させ、エストロゲン合成を促進する。その後排卵が近くなると GnRH 分泌は高頻度パルス状に変化して LH を優位に増加させる。
- D : インヒビン A は黄体期中に、インヒビン B は卵胞期中にピークとなる。
- E : インヒビンは、卵胞数の情報担体であり、FSH 分泌量の調節因子として作用し、FSH の分泌量を介して、卵胞成熟が調節される。



Key Lesson

- 脊椎動物においては、視床下部から GnRH が分泌され、GnRH の作用により脳下垂体から生殖腺刺激ホルモンであるゴナドトロピン (LH, FSH) が分泌される。そして、LH または FSH により生殖腺から性ステロイドホルモンが分泌される。この性ステロイドホルモンが脳に達して GnRH 分泌量を調節することにより、生殖腺機能の恒常性が神経・内分泌的に保たれる。

ゴナドトロピン (FSH, LH) とは？

▶ FSH

- ① 卵巣に存在する卵胞（卵を取り囲んで卵の発育を補助する胞状体）を刺激して発育を促す。
- ② 卵胞が発育することによって卵が成熟し、同時に卵胞ホルモン（エストロゲン）も増量する。

卵胞発育のメインは FSH である。

インヒビン

インヒビンは、卵胞数の情報担体であり、FSH 分泌量の調節因子として作用し、FSH の分泌量を介して、発育卵胞数が調節される（卵巣に作用して卵胞数を増加させる主要なホルモンは FSH である）。

- ① インヒビン A は黄体期中にピークとなる。
- ② インヒビン B は卵胞期中にピークとなる。

人間は、平均 28 日周期で排卵を繰り返す単排卵動物であり、他の動物と異なり、黄体がインヒビンを分泌することが知られている。

血中インヒビン B 濃度は卵胞期に高いのに対し、インヒビン A 濃度は黄体期に高く、インヒビン A とインヒビン B が異なった分泌パターンを示している。これまでの報告とも考え合わせるとヒトでは、卵胞が主としてインヒビン B を分泌し、黄体は主としてインヒビン A を分泌すると考えられる。

▶ LH

LH は、

- ① 成熟した卵胞（グラーフ卵胞）に対して排卵を促す
- ② 排卵後の卵胞に対して黄体化を促す

といった作用を持つ。黄体化が起こることによって、卵胞ホルモン（エストロゲン）に加えて、妊娠維持に必要なホルモンである黄体ホルモン（プロゲステロン）が分泌されるようになる。卵胞発育に対しては FSH の補助的役割を担うと考えられている。

排卵およびプロゲステロン分泌（黄体化）を促すのは LH である。

脳下垂体からの LH, FSH は卵巣を刺激し、卵巣には周期的変化が生まれ、卵胞・黄体どちらからも放出されるエストロゲンと、黄体からのみ放出されるプロゲステロンの 2 種類の女性ホルモンが、図 1, 2 に示したような周期性変化を示す。

▶ GnRH のパルス分泌と LH, FSH の関係

下垂体ゴナドトロピンである LH および FSH は主として視床下部から分泌される GnRH により制御されている。視床下部から分泌された GnRH は、その分泌パターンを変化させることで LH および FSH を特異的に下垂体ゴナドトロピン産生細胞より合成・分泌させる。