

Manual of Clinical Laboratory Tests for Endocrine Diseases

内分泌臨床検査 マニュアル

編著

肥塚直美

東京女子医科大学 理事／名誉教授

日本医事新報社

A

ホルモン測定と 機能検査（負荷試験）

1 | 内分泌の臨床におけるホルモン測定

内分泌疾患は、ホルモン欠乏症と過剰症をきたす病態に大別されるが、さらに、内分泌組織の病変であっても症状を示さない非機能性腫瘍などの非機能性内分泌疾患に分類される。分泌されたホルモンは標的細胞に到達すると特異的な受容体を介して作用し、情報を伝達するため、「産生」「分泌」「ホルモン運搬」「受容体」「受容体以降の情報伝達系」のどの異常によっても内分泌異常が生じる。

これら内分泌疾患を診断するには、まず臨床症状や一般検査所見の異常から疑うことが重要で、そこでホルモンおよびその代謝産物の測定が行われる。さらに診断確定のため、機能検査としての内分泌機能検査〔ホルモン分泌刺激試験および抑制試験：負荷試験。〔**内分泌検査の注意事項**〕（6頁）参照〕が行われる。現在は、検査項目にチェックしオーダーすれば、短時間で高値・低値の印がついた結果が戻ってくるが、これをうのみにできない病態もある。検査データを判読する際には、ホルモンの分泌動態、分泌調節機構を理解しておくことが重要である。さらに、用いられている測定法や、測定に干渉を及ぼす因子についても考慮することが重要である。

本項では、内分泌の臨床におけるホルモン測定に関する注意点と機能検査の目的について概説する（一般的注意事項については〔**内分泌検査の注意事項**〕（6頁）、〔**内分泌機能検査の注意**〕（16頁）を参照）。

2 | ホルモン測定法

ホルモンおよび関連因子の測定法には、生物活性測定法（bioassay；バイオアッセイ）、受容体活性測定法（receptor assay；レセプターアッセイ）、免疫活性測定法（immunoassay；イムノアッセイ）があり、主にイムノアッセイが行われている。イムノアッセイにはradioisotope（RI）を用いるものと、RIを用いないもの（non-RI）があるが、最近ではほとんどがnon-RIによる測定である。現在、臨床で広く用いられているバイオアッセイとしてcAMP（cyclic adenosine monophosphate）の増加を指標とした甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone；TSH）受容体抗体（刺激抗体；TSAb）が挙げられる。

3 | ホルモン測定値判読上の注意点

1) 検体採取の時間、条件

ホルモンの中には甲状腺ホルモンのように日内変動のないものもあるが、コルチゾールのように“朝高く、夜低い”という日内変動を有するもの、成長ホルモン（growth

hormone:GH)のように脈動的に分泌されるものなどがある。日内変動のないものは検体をいつ採取しても測定値の変動はないが、日内変動を有するもの、脈動的分泌を認めるもの、食事、睡眠、運動、体位(立位、臥位)によって影響を受けるものについては、採取する条件が重要である。

たとえば、GHは測定感度未満の底値から10~30ng/mLくらいの頂値をとる脈動的分泌を呈し、1回の測定値だけでGH分泌不全やGH分泌過剰の診断をすることはできず、GH分泌刺激試験または抑制試験が必要となる。

2) 測定法および測定キット間の差

ホルモン測定上の問題点のひとつとして、測定法により同一検体で得られる測定値にかなりのばらつきがみられることが挙げられる。測定値が診断基準や治療適応に用いられる場合には大きな問題となる。よって、測定に用いる測定法の特徴を知ることは重要である。

測定値のばらつきの理由のひとつには用いられる抗体の特異性の問題もあるが、用いられる標準品の差も問題になる。GHについても測定キット間で測定値に差を認めていたが、リコンビナントGHを標準品として用いると、同一検体の測定値は各測定キットにおいてほぼ一致することが明らかにされた。そこで、わが国では2005年にGH測定キットの標準品をリコンビナントGHに統一し、標準化が行われた。他のホルモンについても標準化への試みが行われている。

免疫学的に高値でも生物学的に正常~低値のこともあるので、測定値と臨床症状が合わない場合は生物学的指標を用いて検討することが重要である。

3) ホルモン測定系への干渉

イムノアッセイにおいて、ホルモンに対する自己抗体が存在すると測定系に干渉し、見かけ上高値を呈することがある。臨床的に説明できないホルモン測定値を示した場合、測定系に干渉する自己抗体〔ホルモン自己抗体、ヒト抗マウス抗体(human antimouse antibody; HAMA)、ヘテロフィル抗体〕や物質(外因性の薬剤など)の存在を考慮することが重要である。

4 | 内分泌機能検査

1) 検査実施の目的

ホルモンや関連因子の測定において、多くの機能検査が開発されている。機能検査の目的として、①ホルモン分泌低下症でのホルモン分泌刺激試験、②ホルモン分泌過剰症での抑制試験、③障害部位の判定、④治療薬剤の効果の有無の判定などが挙げられる。

測定法の進歩に伴いホルモンが精度よく高感度に測定できるようになり(低濃度域の測定が可能)、軽微な甲状腺ホルモン過剰を検出する意味でのTRH(thyrotropin releasing hormone)試験は行われなくなるなど、実施する必要のなくなった検査もある。

機能検査を行う際にはホルモン分泌調節機構を理解した上で、検査の適応を考え、患者には検査の目的や副作用についても十分説明することが重要である。

B

内分泌検査の注意事項

1 | 内分泌検査とは

内分泌疾患では多くの場合、何らかの原因によりホルモンが過剰ないし欠乏状態となり、結果的に多彩な徴候や機能障害を呈することから、検体（血液、尿、髄液など）中のホルモン量を測定することが、疾患を診断する際の決め手や手がかりとなる。しかし、疾患の本質がホルモン自体の多寡ではなくホルモン作用の異常（受容体、ないし下流のシグナル伝達系の異常）によることもある（例：肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性など）。さらに、病態によってはホルモンの異常が環境への適応現象の結果として生じることもある（例：飢餓状態における視床下部・下垂体機能障害など）。したがって、内分泌検査とは、「単にホルモンの量を測定すること」ではなく、「被検者の症状、基礎疾患、栄養状態、ストレスなど、多彩な因子を勘案しつつ、得られたホルモン測定の結果を解釈する行為」である。そのため、各種病態がホルモン分泌動態に及ぼす変化を熟知しておく必要がある。また、測定値や測定系に影響を及ぼす多彩な因子により、見かけ上、真の値と乖離した結果を得る可能性があることにも留意すべきである。

検体中のホルモン量は一定ではなく、時間や状況に応じて常に変化する。また、ホルモン量の基礎値が基準範囲内にあることが、内分泌器官の機能が正常であることを意味するものではない。このため、何らかの負荷に対するホルモン応答の有無やパターンを同時に把握することにより、対象の内分泌器官におけるホルモン分泌機構の異常を、より詳細に把握することが可能である。多くの場合、ホルモン分泌を刺激ないし抑制する物質が用いられ、一般的に「内分泌負荷試験」と呼ばれている。しかし「負荷」という言葉は患者に負担を強いる印象を与えることがあるため、最近では単に「刺激試験」「抑制試験」、あるいはまとめて「機能検査」という呼称が用いられることが多い。

2 | ホルモン測定法の種類

ホルモンは主として血液中に存在する情報伝達物質で、ペプチド・蛋白、ステロイド、アミンなど多彩な物質からなる。一般に特定の臓器（内分泌器官）から必要に応じて分泌され、標的細胞の受容体に作用して特異的な効果を発揮する。しかし一般の生化学検査項目と異なり、ホルモンの血中濃度はきわめて低いものが多い。たとえば、空腹時血糖値（ブドウ糖濃度）はモル濃度で約5.6mmol/Lであるのに対し、ペプチドホルモンである抗利尿ホルモン（バゾプレシン）血中濃度の基礎値は1~2pmol/L程度で、ブドウ糖の10億分の1しかなく、生体試料中のホルモンを通常の生化学的測定法で評価することは、一部のホルモン（尿中カテコールアミンの比色法による測定など）を除いて、基本的に不可能である。このため、古くから微量の物質を測定するための多くの試みが行われてきた。

1) バイオアッセイ法

ホルモン測定法開発の初期段階で多く開発された、ホルモン作用を指標として濃度を評価する方法である。現在でも一部のホルモン関連検査項目に利用されている〔ブタ甲状腺細胞を用い、cAMP産生量を指標として甲状腺刺激ホルモン受容体刺激抗体(TSAb)量を測定する方法など〕。

2) イムノアッセイ法

測定するホルモンに対する特異的な抗体を用いる方法。最初に確立されたのはインスリン測定法で、開発したYalow博士はノーベル生理学・医学賞を受賞した。主としてポリクローナルを用い、サンプル内の標的物質と標準物質に対する抗体結合の競合の度合いで評価する方法と、一方を標識した2種類のモノクローナル抗体を用いて、標的物質を挟み込む方法がある。

いずれの方法も、放射性物質で標識する方法(radioimmunoassay;RIA)と、酵素で標識する方法(Enzyme-immunoassay;EIA)があり、最近では放射性物質を用いないEIA法が主流となりつつある。また、これをさらに改良した蛍光酵素免疫測定法(FEIA)、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)、化学発光免疫測定法(CLIA)、電気化学発光免疫測定法(ECLIA)も開発され、種々の自動分析機に応用されている。

3) クロマトグラフィー法

高速液体クロマトグラフィーを用いて物質を化学的性質の違いにより分離し、かつ量的な評価を同時に行う方法である。カテコールアミンの測定などに用いられる。

4) 質量分析法

高電圧をかけた真空中で試料をイオン化し、静電力によって装置内を飛行しているイオンを電氣的・磁氣的な作用などにより質量電荷比に応じて分離、その後それぞれを検出する方法である。本法の開発に関わった田中耕一博士はノーベル化学賞を受賞した。手間やコストを要するが、検出機器の進歩とともに測定が迅速かつ簡略化され、臨床検査の現場でも徐々に用いられつつある。未知の物質が同時に検出可能なメリットもある。

3 | 検体採取時の注意点(表1)

1) 検体採取条件は適切か

ホルモン値は種々の要因で変動する。このため、測定するホルモンごとに適切な条件で検体を採取しないと、解釈不能な結果が得られたり、誤診の原因になったりすることもある。

①薬剤

薬剤は種々の要因でホルモン値に影響を与える。よく知られた例として、レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬(ACE阻害薬、ARBなど)は血漿レニン活性やア

① 下垂体前葉機能低下症

下垂体前葉機能低下症が疑われる際の検査

A. 必須検査項目

- 1) 血液生化学 (電解質, 血糖, コレステロールを含む)
- 2) 下垂体前葉ホルモンおよび標的器官のホルモン基礎値: **表2** 参照
 GH系: GH, IGF-I
 ゴナドトロピン (Gn) 系: LH, FSH, 女性: エストロゲン, プロゲステロン, 男性: テストステロン
 TSH系: TSH, free T₄, free T₃
 ACTH系: ACTH, コルチゾール
 PRL系: PRL

B. 診断確定に必要な項目

- 1) 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験 (下記より選択): **表3** 参照
 GH系
 成人: インスリン低血糖, GHRP-2負荷, グルカゴン負荷, アルギニン負荷試験
 小児: 上記に加えて, クロニジン負荷, L-ドーパ負荷試験
 Gn系: LHRH (GnRH) 試験
 TSH系: TRH 試験
 ACTH系: CRH 試験, インスリン低血糖試験
- 2) 下垂体MRI

1 | 下垂体前葉機能低下症

表1 に示す臨床症状より下垂体前葉機能低下症が疑われる場合, 以下の検査を行う。一般的には, 初発症状として無月経, 性欲低下, 易疲労感を訴える場合が多い。

1) 血液生化学所見 (血中電解質, 血糖, コレステロールを含む)

ACTH分泌不全症では, アジソン病と比較して顕著ではないが, Na, Clの低下, 低血糖, 高カリウム血症が認められる。また, TSH分泌不全症では甲状腺ホルモンの低下が著しいと, 高コレステロール血症, CKやLDの上昇がみられる。ただし, TSH分泌不全にACTH分泌不全 (副腎不全) が合併すると, コレステロール値はむしろ低くなる場合もある。

表1 下垂体前葉ホルモン欠落による臨床症状

| ホルモン | 欠落による症状 |
|---------|--|
| LH, FSH | 無月経, 性欲低下, 腋毛・恥毛の脱落, 性器や乳房の萎縮, 二次性徴発来の遅延 |
| ACTH | 易疲労感, 低血圧, 低血糖 |
| TSH | 耐寒性の低下, 便秘, むくみ, 皮膚乾燥, 脱毛, 不活発 |
| GH | 小児における成長率の低下, 低血糖, 成人における内臓脂肪型肥満, 不活発 |
| PRL | 産後の乳汁分泌低下 |

表2 下垂体前葉ホルモンとその標的ホルモン

| 下垂体前葉ホルモン | 測定する標的ホルモン |
|-----------|---|
| LH, FSH | エストロゲン, プロゲステロン(女性), テストステロン(男性) |
| ACTH | コルチゾール, 尿中遊離コルチゾール(24時間蓄尿) |
| TSH | free T ₄ , free T ₃ |
| GH | IGF- I |
| PRL | |

2) ホルモン基礎値の測定

下垂体前葉ホルモンの基礎値および標的器官より分泌されるホルモンの血中(尿中)レベルを測定する(表2)。

これらの標的器官のホルモン値が低値であるにもかかわらず、下垂体前葉ホルモンの基礎値が上昇しておらず低値あるいは“基準値内”である場合、視床下部または下垂体前葉機能低下症が疑われる(例:閉経期以降、血中エストロゲン値が低下しているにもかかわらずゴナドトロピン値の上昇を伴わないのは、続発性性腺機能低下症を疑う所見)。

PRLに限り、視床下部から分泌されるPRL分泌抑制因子(PIF;ドーパミン)による抑制的な調節を強く受けているため、視床下部障害では他の下垂体ホルモンがすべて低下するのに対し、基礎値が高値となることが多い。

また、視床下部性甲状腺機能低下症では糖鎖などの構造が異常で生物活性の低いTSHが分泌されることがあり、甲状腺系ホルモン基礎値を測定すると、甲状腺ホルモン値が低値、TSH値が正常範囲~軽度高値というパターンをとることがある。

下垂体の障害の程度により種々の程度の下垂体機能低下をきたすが、1系統のみの分泌欠乏を呈する場合もある(ACTH単独欠損症など)。

3) 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験

臨床症状やホルモン基礎値より下垂体前葉機能低下症が疑われる場合、下垂体前葉ホルモンの分泌刺激試験を行い、分泌予備能が十分であるかを判定する(表3)。下垂体ホルモンが無~低反応である場合には、下垂体機能低下症と診断する(表4)。

以下に分泌刺激試験の具体的な方法について解説する(図1)。実際には下記のTRH, LHRH, ITT(インスリン低血糖試験)の三者、あるいはTRH, LHRH, CRHの三者の負荷試験は同時に行ってよい。後者の三者負荷試験の場合、加えてGHRP-2負荷試験(別の日に施行)を行えば、下垂体前葉機能を一通り評価することができる。

① 下垂体卒中

1 | 病態

下垂体卒中は、下垂体腺腫など下垂体腫瘍あるいは頭部外傷、頭蓋底骨折に伴う急性の血管障害(出血, 梗塞)である。しばしば脳外科的, 内分泌学的緊急疾患としての対応が必要である。

2 | 緊急時の考え方

下垂体腺腫と診断された, あるいは疑いのある症例において, 突然の激しい頭痛と視力・視野障害, 複視など眼球運動障害を認めた場合には, まず下垂体卒中を疑い頭部CTを撮像する。明らかな所見を認めない場合にはMRIも必要である。

中枢性副腎不全の合併が多いので, 下垂体ホルモンおよび標的ホルモンの基礎値を提出後, 疑わしい症状(倦怠感, 血圧低下, 低ナトリウム血症, 低血糖など)がある場合には直ちに水溶性ハイドロコトンを投与する。意識レベル低下, 高度の視力障害を呈しているときには緊急手術を考慮する。

回復後には, 必要性に応じて下垂体前葉機能検査で下垂体機能を評価し, 適切なホルモン補充療法を施行する^{1, 2)}。

3 | 背景

多くは下垂体腺腫の存在下に, 高血圧, 糖尿病, 鎌状赤血球症, 急性脱水などに関連して発症するが, それまで下垂体腫瘍がまったく指摘されていない症例も稀ではない。ラトケ嚢胞や頭蓋咽頭腫に合併する場合もある。

卒中の危険因子あるいは誘因として, 大手術, 妊娠, ガンマナイフ後, 抗凝固療法, 肝不全による凝固異常, 前葉機能検査(特にTRH, LHRH試験), プロモクリプチンあるいはカベルゴリン投与が報告されている。

下垂体腺腫の中では非機能的(52~63%), プロラクチノーマ(7~31%)が多いがいずれも発症しうる。非機能的腫瘍における卒中の頻度は, 無症候性を含めて8%という報告もある。分娩時の大量出血に伴う下垂体梗塞による汎下垂体機能低下症(シーハン症候群)も下垂体卒中に分類される場合がある。

4 | 症状

主な症状を表1に示す。重症の場合にはショック, 意識障害(0~22%)をきたす。眼球

表1 下垂体卒中の主な症状

| 症状 | 頻度(%) |
|-----------|-------|
| 急激な頭痛 | 63～96 |
| 嘔吐 | 17～78 |
| 眼球運動障害、複視 | 39～51 |
| 視力・視野障害 | 35～88 |

運動障害は動眼神経(81%)、外転神経(35%)の順に障害されやすい。項部硬直や低血糖を認めることもある。しばしば下垂体機能低下症、特にACTH分泌低下症を伴うため、副腎不全の症状が重なることも多い。

多くは比較的大きな下垂体腺腫に起こるため、卒中前より潜在性に下垂体機能低下症が存在している可能性も示唆されている。また、無症候性の下垂体卒中も稀ではない。

5 | 画像検査

出血の場合、単純CTで急性期に比較的境界鮮明な高信号が認められるが、純粋な出血よりも梗塞あるいは出血性梗塞が多いため、非典型的な画像もよくみられる。

診断にはMRIが有用で、より感度が高い。出血、梗塞、発症からの期間によってヘモグロビンが経時的に分解され、様々な信号強度、画像所見を呈する。

梗塞の場合には、急性期は腫瘍中心部が造影されないのが特徴である(ring enhancement)。亜急性期にはT1強調画像で高信号を呈することが多く、凝固壊死を反映している。

出血の場合には、亜急性期以降はヘモジデリンが反映され、そのT2短縮効果により辺縁が低信号を示す。

6 | 内分泌学的検査

分泌低下症の頻度の高い病態を表2に示す。中枢性尿崩症(6～8%)は比較的稀だが、合併しうるので注意が必要である。また、機能性腺腫の場合には、原因によって一部のホルモンが高値を示す場合もある。

表2 下垂体卒中において頻度の高い疾患

| 疾患 | 頻度(%) |
|-------------|-------|
| 中枢性副腎不全 | 40～82 |
| 中枢性甲状腺機能低下症 | 45～89 |
| 中枢性性腺機能低下症 | 43～79 |
| GH分泌不全症 | 88 |