

New

専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ

CASE METHOD APPROACH FOR SUBSPECIALITY TRAINING

内分泌疾患

ENDOCRINE DISORDERS

第3版



東京女子医科大学名誉教授 肥塚直美 編

03
CASE

無月経を主訴に来院した28歳女性



〈2010年10月1日初診時〉

症 例：28歳，女性，既婚，会社員。

Aさんは出版社に勤務する28歳の既婚女性である。3カ月前から無月経となったため近所の婦人科医院を受診した。妊娠反応は陰性で子宮・卵巣に異常はなかったが、205ng/mLの高プロラクチン血症（基準値<15ng/mL）を指摘され、当クリニック内分泌代謝内科を紹介された。

以下の設問に答えなさい（正解が複数の場合もある）。



Q1 病歴で聴取すべき項目はどれか？

- | | |
|--------|--------|
| ①薬物の服用 | ②甲状腺疾患 |
| ③腎疾患 | ④精神疾患 |
| ⑤胸痛 | ⑥ストレス |
| ⑦頭痛 | ⑧視力低下 |



A

高プロラクチン血症の病歴聴取上の重要項目^{1～4)}

高プロラクチン血症を起こす病態・疾患は多彩であるので（表1），診断は除外診断から始め，注意して病歴を聴取することが大切である。薬剤（表1の1）は高プロラクチン血症の原因で最も頻度が高い。特に視床下部から分泌されるプロラクチン（PRL）抑制因子（PRL inhibiting factor；PIF）に拮抗する抗ドパミン薬の服用に注意する。

まず，消化器系薬剤であるドパミン受容体拮抗性の制吐薬のメトクロプラミド（プリンペラン[®]），ドンペリドン（ナウゼリン[®]）と，抗潰瘍薬であるスルピリド（ドグマチール[®]），ならびにヒスタミンH₂受容体拮抗薬であるシメチジン（タガメット[®]），ラニチジン塩酸塩（ザンタック[®]）の使用について聴取する。次に，向精神薬について聴取する。精神科，心療内科などに通院中であるか確認しておく。いわゆるメジャー・トランキライザーであるハロペリドール（セレネース[®]），クロルプロマジン（ウインタミン[®]）は強力なドパミン受容体拮抗薬である。三環系抗うつ薬のアミトリプチン塩酸塩（トリプタノール[®]），イミプラミン塩酸塩（トフラニール[®]）等もドパミンの作用を阻害して血中PRL値を上昇させる。選択的セロトニン再取り込み阻害薬である

《表1》高プロラクチン血症の病因

1. 薬 剤
 - 1) 制吐薬：メトクロプラミド，ドンペリドン
抗潰瘍薬：スルピリド，ヒスタミンH₂受容体拮抗薬（シメチジン，ラニチジン塩酸塩）
 - 2) 向精神薬：ハロペリドール，クロルプロマジン
抗うつ薬：アミトリプチン塩酸塩，イミプラミン塩酸塩，パロキセチン塩酸塩
 - 3) 降圧薬・循環器薬：レセルピン，メチルドパ，ベラパミル塩酸塩
 - 4) エストロゲン製剤（ピル等）
2. 下垂体疾患
 - 1) プロラクチノーマ
 - 2) 先端巨大症
 - 3) 非機能性下垂体腫瘍（トルコ鞍上進展例）
 - 4) ラトケ嚢胞
 - 5) トルコ鞍空洞（empty sella）症候群
3. 視床下部・下垂体茎の病変
 - 1) 視床下部腫瘍：頭蓋咽頭腫，胚芽腫，髄膜腫，神経膠芽腫など
 - 2) 下垂体茎離断
 - 3) 炎症，肉芽腫：下垂体炎，サルコイドーシス
4. 神経原性

胸壁疾患，脊髄疾患，乳頭刺激
5. 生理的

妊娠，哺乳，ストレス
6. その他
 - 1) 甲状腺機能低下症
 - 2) 慢性腎不全
 - 3) 肝硬変
 - 4) 副腎皮質不全
7. 特発性（原因不明）

パロキセチン塩酸塩（パキシル[®]）もPRLの分泌を増加させることがある。また，降圧薬・循環器薬であるベラパミル塩酸塩（ワソラン[®]），メチルドパ（アルドメット[®]），レセルピン（アボプロン[®]）やエストロゲン製剤（ピル）でも高プロラクチン血症をきたすことがある。

腎疾患（慢性腎不全），甲状腺機能低下症でも高プロラクチン血症が起こる（表1の6）。甲状腺機能低下症は罹病期間が長いほど，発症年齢が若いほど，PRLの上昇を随伴する。このPRLの上昇は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）放出ホルモン（TRH）の分泌増加が原因と考えられており，甲状腺ホルモンの補充によりTSHとともに回復する。腎不全はPRLのクリアランス低下に加えて中枢の調節機構の異常により高プロラクチン血症を起こす。甲状腺機能低下症はTSHと遊離サイロキシニン（fT₄）の測定で，慢性腎不全は病歴と血中尿素窒素（BUN），クレアチニンの測定で簡単にスクリーニングできる。

胸壁疾患(表1の4)では上行性感覚神経路を介してPRLを上昇させることがあるので、胸痛の有無を聴取するとともに、視診で带状疱疹等の皮膚疾患を、触診で筋肉、骨疾患を入念にチェックする。また、近年ストレス性の疾患(表1の5)が急増しているが、ストレスはPRLの分泌を増加させる。仕事上のストレスが多いか、出社・退社時間、残業時間、通勤時間、睡眠時間とともに、仕事内容、責任の度合い、役職などが聴取できると参考になる。なお、妊娠に伴うPRLの上昇を最初に除外しておく必要がある。頭痛は高頻度で下垂体腫瘍やラトケ嚢胞等の下垂体病変に随伴する。硬膜であるトルコ鞍隔膜は三叉神経第二枝の神経支配を受けており、トルコ鞍隔膜の伸展あるいは何らかの化学的刺激により頭痛が起こると考えられている。腫瘍のトルコ鞍上進展により視神経が圧迫されると視力低下が起こる。

正解①～⑧



Q2 チェックすべき臨床徴候はどれか？

- ①乳汁分泌
- ②視野障害
- ③眼球運動障害
- ④体重減少
- ⑤甲状腺腫
- ⑥アキレス腱反射



A

高プロラクチン血症の臨床症候^{1～4)}

プロラクチノーマ(prolactinoma)を含むホルモン産生下垂体腫瘍の臨床症候は、ホルモン過剰症状と局所圧迫症状に大別される。一般的に、腫瘍が小さいミクロ腺腫では高プロラクチン血症によるホルモン過剰症状が現れ、腫瘍が増殖してマクロ腺腫になるとホルモン過剰症状に局所圧迫症状が加わる。ホルモン過剰症状は高プロラクチン血症による症状で、性腺機能低下症と乳汁漏出症(乳汁分泌)として現れる。性腺機能低下症の臨床症状は、女性では月経不順、無月経、不妊、男性では性欲低下、インポテンスである。女性の場合は体調の異常として明確に認識されるので病院を訪れるまでの期間が短い。男性の場合には徐々に潜行性に進行するので自覚されにくく、女性のように発症時期を特定するのは困難である。男性患者の病歴は丁寧かつ具体的に聴取することが大切である。性腺機能低下症が長期になると骨密度低下症から骨粗鬆症を併発する。続発性無月経の原因の約20%はプロラクチノーマと言われている。乳汁分泌(乳汁漏出症)は女性では50～80%と高頻度にみられる。男性における頻度は10%以下と稀であるが、時に乳房の緊満感や軽い痛みを訴えることがある。乳汁の分泌量は、本人が煩わしく思うほどの量から、少し自覚する程度の量、手指で乳頭部を圧迫しないと認められない少量のものまであり、

注意深い病歴聴取と診察が必要である。乳房の触診は、乳房外縁の外側を片方の手の第2～5指で胸壁に固定し、他方の手指で乳房の外縁から乳頭に向かって圧迫しつつ移動させる。これを乳房の全周で行い、最後に乳輪と乳頭を両手の第1指、第2指で挟むように圧迫する。高プロラクチン血症では、白色の乳汁分泌を認めることが多いが、透明なこともある。なお、乳汁漏出症の程度と血中PRL値とは相関しない。下垂体腫瘍の局所圧迫症状は男女共通で、視力低下、視野狭窄ならびに頭痛があれば、トルコ鞍上進展した下垂体腫瘍が強く示唆される。視神経は視交叉の後方で内側下方から腫瘍に圧迫されるので、典型的な視野狭窄は両耳側上1/4盲から始まり、両耳側半盲へ進行する。また、下垂体腫瘍、特にプロラクチノーマは側方の海綿静脈洞へ浸潤し、稀に洞内を走る動眼神経、外転神経を圧迫した結果、眼球運動の障害による二重視を起こすことがある。さらに、大きなマクロ腺腫の場合には、稀ではあるが、正常下垂体細胞の圧迫により下垂体機能低下症を併発することがある。体重減少は、ストレスの指標の1つである。極端なやせ(体重減少が-20%以上)、たとえば神経性食欲不振症では、やせ自体により無月経となるが、PRLは上昇しても軽度である。Q1と関連して甲状腺機能低下症の診断には、その頻度からびまん性の硬い甲状腺腫を伴う橋本病に注意する。特発性粘液水腫では甲状腺が萎縮して触れない。アキレス腱反射の弛緩相遅延(slow return)は甲状腺機能低下症を示唆する。

正解①～⑥



〈初診時の医療面接と身体診察〉

面接の第一印象は、活発で、細身の女性である。病歴の聴取にて、仕事は出版編集業務で、勤務時間が不規則なため仕事と家事に追われる毎日であることがわかった。また、結婚して3年になり、特に避妊操作はしていないにもかかわらず妊娠歴はなかった。初潮は12歳で発来した。結婚した25歳頃から月経が不順となったが、仕事が多忙なためと思っているという。無月経以外にときどき前頭部から眼の奥にかけて頭痛が起こることがあるが、本人は、仕事でパソコンを使うことが多いため、眼精疲労と思っているという。靴や指輪のサイズは大きくなっていない。身体診察所見では、身長159cm、体重45kgで、最近1年間で3kgやせていることが判明した。右眼視力1.0に対して左眼が0.9とわずかに低下していたが、対座法による視野検査には異常がなかった。乳房の触診で腫瘍は認めなかったが、圧迫にて白色の乳汁分泌がわずかながら認められた。その他の、頭部、頸部、胸部、心肺、腹部、および四肢、神経系に異常は認めなかった。薬は一切服用していない。既往歴、家族歴は特記事項がなかった。外来担当医は、初診時検査の意義について説明するとともに、予想される病変とその診断の進め方について丁寧に解説した。Aさんが落ち着いたところでホルモン採血を行い、1週間後の外来を予約して初診時診察を終えた。

04

CASE

知人の医師に内分泌疾患を指摘され受診した
64歳女性

〈初診時〉

症 例：64歳，女性。

約10年前に健康診断で血糖値が高いと言われたことがあったが，それ以上の精査は特に受けなかった。某年某月に知人である医師から顔貌より内分泌疾患を疑われ，紹介により当院を受診した。なお，本人の話によると，30歳代の頃からはめていた指輪がここ数年，きつuitとを感じるようになっていた。また本来，靴のサイズは21cmであったが，ここ数年で足に合わなくなり，現在は23cmの靴を購入しているとのことであった。

既往歴：61歳時に数個の大腸ポリープを指摘され，ポリペクトミー施行。

初診時現症：身長148cm，体重45kg。血圧140/72mmHg，脈拍75/分・整。貧血，黄疸なし。下顎と眉弓の突出，口唇の肥大，歯列間隙の開大あり。甲状腺はびまん性に腫大。胸部の心音，呼吸音正常。腹部異常所見なし。肝脾腫なし。四肢の皮膚は発汗により湿潤。四肢末端の肥大あり。浮腫なし。神経学的所見は異常なし。

以下の設問に答えなさい（正解が複数の場合もある）。



Q1 本症でよく認められる所見はどれか？

- ① 血中IGF-I 高値
- ② インスリン抵抗性の増大
- ③ TRH 負荷時のGH の増加
- ④ 血中P 低値
- ⑤ 尿中Ca 量減少



A

四肢末端の肥大と先端巨大症の特徴的顔貌（下顎と眉弓の突出，口唇の肥大，歯列間隙の開大）を有することから，まず先端巨大症が考えられる。本症の多くは下垂体の成長ホルモン（GH）産生腺腫による。GHは脈動的に分泌され，睡眠，運動，食事の影響を受けて血中濃度が変動しやすい。一方，GHの仲介物質であるインスリン様成長因子（IGF-I）は血中濃度が安定している。血中IGF-I 値はGHの過剰分泌がみられれば単回の測定で高値を呈するため，その測定は本症の診断に有用である。得られたIGF-I 値は年齢性別基準値に照らして評価する。GHはインスリンに対する拮抗作

用を有するため，GH過剰状態ではインスリン抵抗性の増大がみられ，それを反映してインスリン抵抗性指数であるHOMA-R〔homeostasis model assessment ratio：免疫反応性インスリンIRI（ $\mu\text{U}/\text{mL}$ ） $\times$ 空腹時血糖（FBS）（ mg/dL ） $\div 405$ 〕は多くの例で増加する。また，本症ではTRH 負荷に対してGHが奇異反応を呈して上昇することが多く，カルシウム（Ca）の尿中排泄は増加する。また，高リン血症を呈する。

正解①～③

外来での検査所見を表に示す。さらに精査を進めるため入院した。

LABO
DATA

外来での検査所見

■尿		Na	143mEq/L
異常なし		K	4.1mEq/L
■末梢血		Cl	104mEq/L
白血球数	7,680/ μL （分画正常）	Ca	9.3mg/dL
赤血球数	456 $\times 10^4/\mu\text{L}$	P	4.3mg/dL
Hb	14.0g/dL	空腹時血糖	138mg/dL
Ht	42.6%	T-Chol	213mg/dL
Plt	25.5 $\times 10^4/\mu\text{L}$	中性脂肪	324mg/dL
■血清生化学		■胸部XP	
総蛋白	6.0g/dL	心胸郭比	47%（肺野正常）
Alb	3.7g/dL	■心電図	
T-Bil	0.4mg/dL	異常なし	
AST	13U/L	■血中ホルモン基礎値	
ALT	11U/L	GH	23.1ng/mL
LD	133U/L	TSH	0.15 $\mu\text{U}/\text{mL}$
γ -GTP	18U/L	IGF-I	1,200ng/mL
ALP	157U/L	fT ₄	1.23ng/dL
BUN	12.1mg/dL	fT ₃	2.28pg/mL
Cr	0.55mg/dL		



Q2 診断確定のために最初に行うべき検査はどれか？

- ① GHRH 試験
- ② 75gOGTT
- ③ オクトレオチド負荷試験
- ④ インスリン低血糖刺激試験
- ⑤ GHRP-2 負荷試験



A

GH過剰分泌を呈する先端巨大症の診断のためには，GH分泌抑制試験を施行して，健常人でみられる正常なGHのnegative feedback機構が保たれているか否かを評価する

必要がある。そのためには、75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行う。先端巨大症では本試験において高血糖に対する血中GH値の抑制がみられない。通常の75gOGTTの項目に、GHの測定を追加し、ブドウ糖負荷に対するGHの反応を検討して本症の確定診断をつけるとともに、本症にしばしば合併する耐糖能障害の有無を評価する。負荷前より既に200mg/dL以上の高血糖を認める症例では75gOGTTは行わない。

成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)試験に対するGHの反応は多様であり、本試験の結果のみから先端巨大症の診断をつけることはできない。また、先端巨大症の治療にオクトレオチド酢酸塩(サンドスタチンLAR®)を用いる場合に薬剤の効果判定、投与量や投与間隔の検討のためオクトレオチド負荷試験を行うことがあるが、これは本症の診断確定を行うことを目的とした検査ではない。

インスリン低血糖刺激試験は、成人GH分泌不全症の診断を行う上で用いられるGH分泌刺激試験である。成長ホルモン放出ペプチド(GHRP-2)負荷試験も重症型成人GH分泌不全症であるかを判定するためのGH分泌刺激試験であり、2005年8月より認可されている。

正解②

🕒 〈入院後〉

内分泌負荷試験の結果を表1に示す。

《表1》第1回入院時の検査所見

75gOGTT

	前	30	60	120 (分)
血糖 (mg/dL)	140	253	221	305
GH (ng/mL)	12.9	16.0	21.8	23.0
IRI (μU/mL)	8.6	67.2		

LHRH 試験

	前	30	60	90 (分)
LH (mIU/mL)	20.8	24.8	24.1	
FSH (mIU/mL)	120.6		152.8	154.6
GH (ng/mL)	21.8	28.9	24.8	

プロモクリプチン負荷試験

	0	2	4	6 (時間)
GH (ng/mL)	9.66	3.71	2.00	1.27

オクトレオチド負荷試験

	0	2	4	6	8 (時間)
GH (ng/mL)	27.2	2.55	1.47	1.33	1.97

TRH 試験

	前	30	60 (分)
TSH (μU/mL)	0.2	1.9	2.0
PRL (ng/mL)	10.9	25.5	14.6
GH (ng/mL)	23.1	197.0	83.5

CRH 試験

	前	30	60	90 (分)
ACTH (pg/mL)	37.2	87.7	62.5	
F (μg/dL)	9.4	14.6		7.8

? Q3 GH系の内分泌負荷試験の所見として正しいものはどれか？

- ① 75gOGTTにおいてGHが3ng/mL以下に抑制されれば正常である。
- ② 先端巨大症においてGHの奇異反応はLHRH試験よりTRH試験で高率にみられる。
- ③ オクトレオチド負荷試験では先端巨大症、健常人ともにGHの分泌低下が認められる。
- ④ プロモクリプチン負荷試験では先端巨大症、健常人ともにGHの分泌低下が認められる。



A

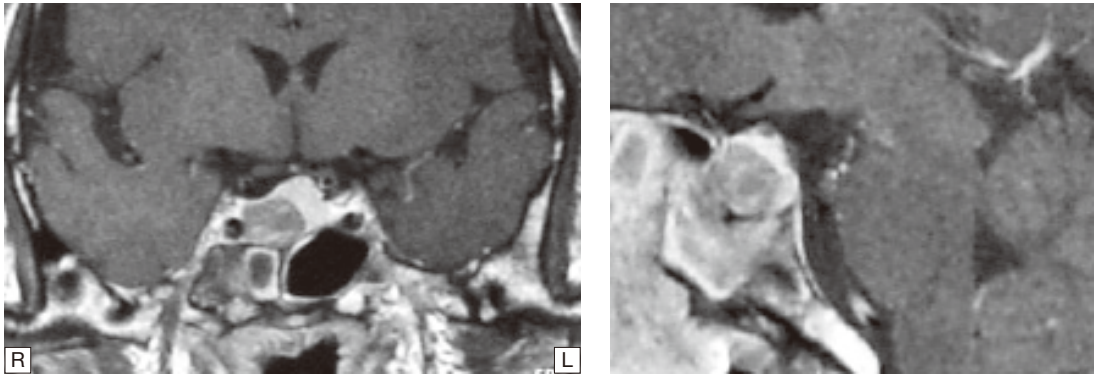
75gOGTTにおいて健常人のGHは1ng/mL(新基準では0.4)未満に抑制される。先端巨大症においてGHの奇異反応は黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)試験では約20%、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)試験に対しては約80%の症例で認められる。したがって②の記載は正しい。オクトレオチド負荷試験に対しては先端巨大症、健常人ともにGHの分泌低下が認められるが、プロモクリプチン負荷試験では健常人ではGHの反応性増加が認められるのに対して、先端巨大症では多くの症例で奇異反応としてGHの減少が認められる。したがって③の記載は正しく、④の記載は誤りである。

正解②③

下垂体MRI所見を図1に示す。

? Q4 本例の画像について正しい記載はどれか？

- ① 正常下垂体は左側に圧排されている。
- ② トルコ鞍空洞(empty sella)の所見がみられる。
- ③ 左海綿静脈洞浸潤がある。
- ④ 腫瘍の上方進展により視交叉は圧排されている。
- ⑤ GH産生腺腫は造影により高信号を呈している。



A: 冠状断

B: 矢状断

《図1》下垂体MRI造影T1強調画像