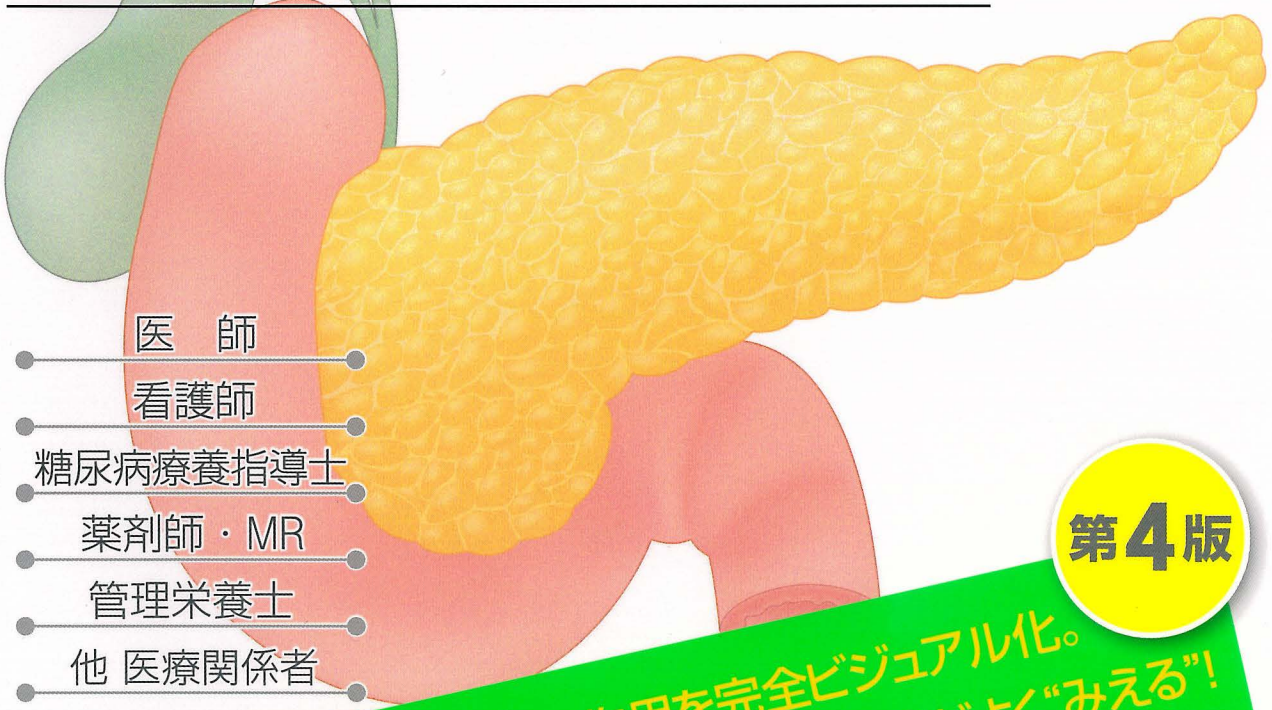
チーム医療を担う医療人共通のテキスト

病気がみえる vol.3

糖尿病・代謝・内分泌



医　師
看護師
糖尿病療養指導士
薬剤師・MR
管理栄養士
他 医療関係者

第4版

糖や脂質の流れ、ホルモンの作用を完全ビジュアル化。
豊富な画像・イラストで“みえにくい”代謝・内分泌がよく“みえる”！

みて理解する！

MEDIC MEDIA

監修
弘世　貴久

糖尿病・代謝疾患に使用される主な薬剤

薬剤の種類			一般名	代表的商品名	本書での参照頁 ※必ずしも適応を示すものではない（2014年5月現在）
糖代謝異常*	経口血糖降下薬	スルホニル尿素薬	グリベンクラミド	オイグルコン，ダオニール	●2型糖尿病 (22頁)
			グリクラジド	グリミクロン	
			グリメピリド	アマリール	
		グリニド薬	ナテグリニド	ファスティック，スターシス	●2型糖尿病 (22頁)
			ミチグリニドカルシウム水和物	グルファスト	
			レパグリニド	シュアポスト	
		α-グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	グルコバイ	●2型糖尿病 (22頁)
			ボグリボース	ベイスン	
			ミグリトール	セイブル	
		チアゾリジン薬	ピオグリタゾン塩酸塩	アクトス	●2型糖尿病 (22頁)
		ビグアナイド薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ，グリコラン，メデット	●2型糖尿病 (22頁)
			ブホルミン塩酸塩	ジベトス，ジベトンS	
		DPP-4阻害薬	シタグリプチンリン酸塩水和物	ジャヌビア，グラクティブ	●2型糖尿病 (22頁)
			ビルダグリプチン	エクア	
			アログリプチン安息香酸塩	ネシーナ	
			リナグリプチン	トラゼンタ	
			テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	テネリア	
			アナグリプチン	スイニー	
			サキサグリプチン水和物	オングリザ	
		SGLT2阻害薬	イプラグリフロジン	スーグラ	●2型糖尿病 (22頁)
			カナグリフロジン	カナグル	
			ダパグリフロジン	フォシーガ	
			トホグリフロジン	デベルザ，アプルウェイ	
			ルセオグリフロジン	ルセフィ	
		GLP-1受容体作動薬	リラグルチド	ビクトーザ	●2型糖尿病 (22頁)
			エキセナチド	バイエッタ，ビデュリオン	
			リキシセナチド	リキスミア	
	インスリンアナログ製剤	超速効型	インスリンアスパルト	ノボラピッド	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
			インスリンリスプロ	ヒューマログ	
			インスリングルリジン	アピドラ	
		混合型	二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁	ノボラピッド30ミックス，ノボラピッド50ミックス，ノボラピッド70ミックス	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
			インスリンリスプロ混合製剤	ヒューマログミックス25，ヒューマログミックス50	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
		中間型	中間型インスリンリスプロ	ヒューマログN	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
		持効型	インスリンデグルデク	トレシーバ	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
			インスリングラルギン	ランタス	
			インスリンデテミル	レベミル	
	ヒトインスリン	速効型	ヒトインスリン	ヒューマリンR	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
			生合成ヒト中性インスリン	ノボリンR	
		混合型	ヒト二相性イソフェンインスリン	ノボリン30R，イノレット30R，ヒューマリン3/7	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
		中間型	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁	ノボリンN，ヒューマリンN	●1型糖尿病 (18頁) ●2型糖尿病 (22頁)
	神経障害治療薬	アルドース還元酵素阻害薬	エパルレスタット	キネダック	●糖尿病神経障害 (79頁)
	神経性疼痛緩和薬		プレガバリン	リリカ	●糖尿病神経障害 (79頁)
	抗VEGF薬		ラニビズマブ	ルセンティス	●糖尿病網膜症 (70頁)
脂質代謝異常	脂質降下薬	HMG-CoA還元酵素阻害薬	プラバスタチンナトリウム	メバロチン	●高コレステロール血症 (94頁)
			シンバスタチン	リポバス	
			フルバスタチンナトリウム	ローコール	
			アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール	
			ピタバスタチンカルシウム	リバロ	
			ロスバスタチンカルシウム	クレストール	
		陰イオン交換樹脂（レジン）	コレスチミド	コレバイン	●高コレステロール血症 (94頁)
			コレスチラミン	クエストラン	
		小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	エゼチミブ	ゼチーア	●高コレステロール血症 (94頁)
		プロブコール	プロブコール	シンレスタール，ロレルコ	●脂質異常症 (94頁)
		フィブラート系薬剤	ベザフィブラート	ベザトールSR，ベザリップ	●脂質異常症 (94頁)
			フェノフィブラート	リピディル，トライコア	
			クロフィブラート	ビノグラック	
			クリノフィブラート	リポクリン	
		ニコチン酸誘導体	ニコモール	コレキサミン	●高トリグリセライド血症 (94頁)
			ニセリトロール	ペリシット	
			トコフェロールニコチン酸エステル	ユベラN	
		EPA製剤	イコサペント酸エチル	エパデール，エパデールS，ソルミラン	●脂質異常症 (94頁)

*糖尿病の治療薬は近年，表中の薬剤を組み合わせた配合剤も多く発売されている（52頁）．

薬剤の種類			一般名	代表的商品名	本書での参照頁 ※必ずしも適応を示すものではない（2014年5月現在）
尿酸代謝異常	痛風発作予防薬		コルヒチン	コルヒチン	● 痛風 （128頁）
	尿酸降下薬	尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック，サロベール，アロシトール，リボール	● 痛風 （128頁） ● 高尿酸血症 （126頁）
			フェブキソスタット	フェブリク	
			トピロキソスタット	トピロリック，ウリアデック	
		尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド	● 痛風 （128頁） ● 高尿酸血症 （126頁）
			ベンズブロマロン	ユリノーム	
骨代謝異常	骨吸収抑制薬	ビスホスホネート製剤	エチドロン酸二ナトリウム	ダイドロネル	● 骨粗鬆症 （138頁）
			リセドロン酸ナトリウム水和物	ベネット，アクトネル	
			ミノドロン酸水和物	リカルボン，ボノテオ	
			イバンドロン酸ナトリウム水和物	ボンビバ	
			アレンドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック，ボナロン	
				テイロック	● 悪性腫瘍による高Ca血症 （240頁）
			パミドロン酸二ナトリウム水和物	アレディア	
			インカドロン酸二ナトリウム水和物	ビスフォナール	
			ゾレドロン酸水和物	ゾメタ	
		カルシトニン製剤	エルカトニン	エルシトニン	● 骨粗鬆症 （138頁）
			サケカルシトニン	カルシトラン	
		選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）	ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ	● 骨粗鬆症 （138頁）
			パゼドキシフェン酢酸塩	ビビアント	
		抗RANKLモノクローナル抗体	デノスマブ	プラリア	● 骨粗鬆症 （138頁）
	骨質改善薬	活性型ビタミンD_3	アルファカルシドール	ワンアルファ，アルファロール	● 骨粗鬆症 （138頁）
			カルシトリオール	ロカルトロール	
			マキサカルシトール	オキサロール	
			ファレカルシトリオール	ホーネル，フルスタン	
			エルデカルシトール	エディロール	
		ビタミンK_2製剤	メナテトレノン	グラケー	● 骨粗鬆症 （138頁）
	骨形成促進薬	PTH製剤	テリパラチド	フォルテオ	● 骨粗鬆症 （138頁）
			テリパラチド酢酸塩	テリボン	
その他の代謝異常	金属解毒薬	銅排泄促進薬	ペニシラミン	メタルカプターゼ	● Wilson病 （156頁）
			塩酸トリエンチン	メタライト	● Wilson病（ペニシラミン不耐性）
		鉄排泄促進薬	デフェロキサミンメシル酸塩	デスフェラール	● ヘモクロマトーシス （158頁）

みえない病気を“みせる”ために

本書は初版の発行から約10年を経過し，第4版を迎えることとなりました．おかげさまで医学生・看護師をはじめ，糖尿病療養指導士，管理栄養士，薬剤師，MRなど様々な方々からご好評をいただいております．

私どもは初版から一貫して「糖のながれ」「ホルモン」といった“みえにくい存在”を“みえる”ようにすることにこだわって本書を制作してきました．例えば，糖尿病は“糖のながれ”が異常となって生じます．糖がどのように体に取りこまれるか，それが異常になるとどうなるのか．この病気を理解するうえで重要なこういったポイントは，CTでも内視鏡でもみることができません．そのため，“みえにくい存在”を“みえる”ように工夫する必要があるのです．今回の改訂でも，こうした“みえる”ための表現をブラッシュアップし，さらに進化させるとともに，情報のアップデートに努めました．

前版である第3版の発行以降，糖尿病では血糖コントロール目標の改訂，SGLT2阻害薬の承認などがあり，また脂質異常症関連では『動脈硬化性疾患予防ガイドライン』が改訂されるなど，本書が扱う主要な疾患で大きな変更が相次いでおります．その他，今版での主な改訂ポイントをまとめると以下のようになります．

《主な追加／修正項目》
① 糖尿病　　：血糖コントロール目標の改訂，SGLT2阻害薬の追加，
　　糖尿病腎症の病期分類・治療の改訂
② 脂質異常症：冠動脈疾患絶対リスク評価チャートの追加
③ 家族性高コレステロール血症：診断基準の改訂
④ 骨粗鬆症　：診断基準の改訂，デノスマブの追加

これらを反映した今版も，今まで以上に皆様に広く受け入れていただけるものと強く確信しております．ですが，もし至らない部分がございましたら，次回改訂に活かすため忌憚なきご意見・ご批判をいただければ幸いです．

最後に，診療や授業などでご多忙ななか，幾たびもご指導くださった監修の先生方，画像のご提供に尽力いただいた監修協力の先生方，ともに“みえる”表現と格闘していただいた若手医師，研修医，医学生の方々に対し，この場をお借りして厚く御礼を申し上げます．

2014年9月吉日

編者一同

病気がみえる vol.3
糖尿病・代謝・内分泌

目次
Contents

はじめに …… iii　監修者一覧 …… iv　本書の使い方 …… vi　誌面の見方 …… viii

代　謝

代謝・栄養

代謝・栄養とその異常 2
栄養と栄養素 2
栄養素のながれ 2
消化・吸収 3／糖質，脂質，蛋白質の代謝 3
代謝・栄養の異常 3

糖代謝異常

糖代謝総論 4
糖の利用 4／インスリンの標的臓器 4
血糖調節とホルモン 5／ランゲルハンス島β細胞 6
糖のながれ 6／糖代謝 8
インスリンの作用 9／GLUT4 9
インスリンの分泌と作用のメカニズム 10／グルカゴン 11
Column インスリンは血糖を下げるただひとつのホルモン 9
Column 日本人は糖尿病になりやすい人種? 11

糖尿病 12
糖尿病とは 12／糖尿病の進行 12
主な糖尿病合併症 13
1型糖尿病と2型糖尿病 13
インスリン依存状態と非依存状態 14
糖尿病の分類 14／疫学 15／糖尿病の予防 15
糖尿病と糖代謝異常の成因分類 16
Cペプチド(CPR) 17

1型糖尿病 18
1型糖尿病の症状 18／1型糖尿病の成因と病態 19
膵島関連自己抗体 19
低血糖の予防 20
劇症1型糖尿病と緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM) 20
1型糖尿病の治療のながれ 21／インスリン療法 21

2型糖尿病 22
2型糖尿病の病態 23
2型糖尿病の症状 23
2型糖尿病の成因と病態 23
日本人と欧米人のインスリン分泌能の違い 24
インスリン分泌障害 24／インスリン抵抗性 24
代償性のインスリン分泌亢進と代償機構の破綻 25
糖毒性 25／食後高血糖 26
日本人と欧米人の2型糖尿病の病態 27
2型糖尿病における"糖のながれ" 28
Column 日本人に多いインスリン分泌障害優位の2型糖尿病 26

糖尿病の診断 30
糖尿病の診断基準 30／血糖値 30
糖代謝異常の判定区分 31／境界型とIGT，IFG 31
空腹時血糖値における正常高値 31
糖尿病の検査 32
75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT) 32／HbA1c 33
インスリン分泌能の評価 34／インスリン抵抗性の評価 34
Supplement 尿糖検査 33

糖尿病のコントロールと治療 35
糖尿病治療の目的と基本方針 35
血糖コントロール目標 35
2型糖尿病治療のながれ 36
インスリン分泌遅延に対する治療 37
インスリン分泌障害優位の2型糖尿病の経過とまとめ 38
治療の全体像 40
食事療法 41／食事療法の意義 42
運動療法 42／運動療法の禁忌 42
Supplement HbA1cの国際標準化と表記の変更について 37

経口血糖降下薬 43
経口血糖降下薬の適応 43／経口血糖降下薬の種類と作用 43
スルホニル尿素薬とグリニド薬 44
α-グルコシダーゼ阻害薬 44
チアゾリジン薬 45／ビグアナイド薬 45
低血糖と体重増加 45
SGLTとは 46／SGLT2阻害薬の効果と副作用 46
SGLT2阻害薬の作用機序 47

インクレチン関連薬 48
インクレチンとは 48／インクレチン効果 48
インクレチンの作用 49／インクレチンの動態 49
インクレチン関連薬 50／インクレチン関連薬の特徴 50
DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の比較 51
SU薬・インクレチンの作用機序 51
経口血糖降下薬とインクレチン関連薬のまとめ 52

インスリン療法 53
インスリン療法の適応 53
SU薬二次無効に対するインスリン療法 53
インスリン製剤の投与方法 54
インスリン製剤の種類 54
各種インスリン製剤の特徴 55
超速効型インスリンの特徴 56
持効型溶解インスリンの特徴 56
インスリン療法の例 57
血糖自己測定(SMBG) 57
強化インスリン療法 57
経口薬併用療法(BOT) 58
持続血糖モニター(CGM) 58
持続皮下インスリン注入療法(CSII) 59
暁現象とSomogyi効果 59

糖尿病急性合併症 60
急性合併症 60
糖尿病患者の意識障害の鑑別 60
Sick day（シック デイ） 61

糖尿病昏睡 62
糖尿病ケトアシドーシス（DKA） 62
高浸透圧高血糖症候群（HHS） 62
糖尿病ケトアシドーシスと高浸透圧高血糖症候群の比較 63
ソフトドリンクケトーシス 63
糖尿病ケトアシドーシス（DKA）の病態 64／DKAの治療 64
高浸透圧高血糖症候群の病態 65

低血糖症 66
低血糖の症状 66
低血糖の原因 67
低血糖の治療 67
運転中の低血糖 67

糖尿病慢性合併症 68
慢性合併症の分類 68
細小血管障害 68／大血管障害 68
冠動脈疾患と糖尿病 69
易感染性 69／持続的高血糖による細胞障害 69

糖尿病網膜症 70
糖尿病網膜症の発症 70
糖尿病網膜症の進行 71
牽引性網膜剝離 71
単純網膜症 72
増殖前網膜症 72／増殖網膜症 73
光凝固療法 73／硝子体手術 73

糖尿病腎症 74
糖尿病腎症の病態 74
糖尿病腎症の臨床像 75
糖尿病腎症病期分類 75
微量アルブミン尿 75
糖尿病腎症の経過 76
糖尿病腎症の治療の全体像 76
血糖・血圧コントロールと食事制限 77
透析療法と腎移植 77
透析導入原因疾患の推移 77
糖尿病腎症の病理像 78
CKD重症度分類との対応 78

糖尿病神経障害 79
多発神経障害 79
感覚障害 80／自律神経障害 80
無痛性心筋虚血 80
無自覚性低血糖 80／運動障害 80
糖尿病神経障害の検査 81
ポリオール経路 81

糖尿病足病変 82
発症機序 82
糖尿病足病変の初期症状 83
感染 83／潰瘍，壊疽 83
足病変の治療 84
予防的フットケアの重要性 84
フットケアのポイント 84
予防的フットケア 85
Supplement 歯周病 85

糖代謝異常合併妊娠 86
妊娠中の糖代謝 86
妊娠中の糖代謝異常 86
妊娠糖尿病の定義 86
危険因子 87／合併症 87
妊娠中の血糖管理と治療 87

脂質代謝異常

脂質代謝総論 88
脂質の種類と役割 88／コレステロールの役割 88
リン脂質の役割 88
トリグリセライドの役割 89
リポ蛋白の構造と役割 89／アポ蛋白の役割 89
リポ蛋白の種類 90／リポ蛋白の比較 90
脂質代謝 91／悪玉コレステロールと善玉コレステロール 91
脂質代謝経路の詳細 92

脂質異常症（高脂血症） 94
脂質異常症の治療の意義 94／脂質異常症の診断基準 94
脂質異常症の分類方法 95
原因による分類 95
原発性高脂血症の分類 96
続発性（二次性）高脂血症 96
血清外観 96
表現型分類 97
broad βパターン 97
高LDL-C血症と低HDL-C血症 98
高トリグリセライド血症 99
動脈硬化 100
膵炎・肝脾腫 100
高トリグリセライド血症の皮膚・眼底所見 100
治療方針 101
絶対リスクによる評価 102
生活習慣の改善 103
食事療法 103／運動療法 103
脂質異常症治療薬の使い分け 104
高コレステロール血症の薬物治療 104
HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン） 105／エゼチミブ 105
高トリグリセライド血症の薬物治療 106
フィブラート系薬剤 106
横紋筋融解症 107
脂質降下薬のまとめ 107

家族性高コレステロール血症（FH） 108
FHの予後 108／FHの病態 109
腱黄色腫 109
結節性黄色腫 110
眼瞼黄色腫と角膜輪 110
診断基準 110／LDLアフェレーシス 110
主な遺伝性高脂血症のまとめ 111
Supplement small dense LDL 111

肥満

肥満症 112
肥満をめぐる問題 112／肥満のメカニズム 112
肥満の判定 113
BMIと疾病の関係 113
肥満の分類 114
内臓脂肪の位置 115
肥満症の診断 115／肥満症の治療 115

メタボリックシンドローム 116
内臓脂肪 116
脂肪細胞 116／内臓脂肪と皮下脂肪の違い 117
脂肪細胞とアディポサイトカイン 117
TNF-α 118／PAI-1 118
レプチン 119／アディポネクチン 120
メタボリックシンドローム 121
メタボリックシンドロームとは 121／危険因子数と冠動脈疾患 121
メタボリックシンドロームの病態（“内臓脂肪症候群”を中心に） 122
メタボリックシンドロームの診断基準 123
Column メタボリックシンドローム診断基準の目的 123

尿酸代謝異常

尿酸代謝総論 124
- プリン体とは 124
- プリン体と尿酸 124
- 尿酸の特徴 124
- 尿酸プール 124
- プリン体の代謝 125
- サルベージ経路 125
- 腎臓における尿酸排泄 125

高尿酸血症 126
- 高尿酸血症の病型分類 I 126
- 高尿酸血症の病型分類 II 126
- 高尿酸血症と生活習慣病 127
- 高尿酸血症を促進させる食品 127
- 高尿酸血症に対する生活指導 127

痛風 128
- 痛風発作の発症 128
- 痛風の経過 129
- 疫学 129
- 臨床症状 129
- 痛風発作の好発部位と発生機序 130
- 痛風関節炎の診断基準 130
- 痛風結節 131
- 痛風腎 131
- 治療の全体像 132
- 痛風発作時の薬物治療 132
- コルヒチンの作用 132
- 尿酸降下薬 133

Supplement 偽痛風 133

骨代謝異常

骨代謝総論 134
- 骨の解剖 134
- 皮質骨と海綿骨の割合 134
- 骨のリモデリングの意義 135
- 骨のリモデリング 135
- 骨の種類によるリモデリング速度の違い 136

骨量・骨強度 136
- 骨量 136
- 骨強度の定義 137
- 骨密度 137
- 骨質 137

骨粗鬆症 138
- 骨粗鬆症とは 138
- 大腿骨近位部（頸部）骨折 139
- 椎体圧迫骨折 139
- 椎体圧迫骨折のMRI像 139
- 原発性骨粗鬆症の病態 140
- 骨代謝とホルモンの関係 140
- 骨粗鬆症の性別・年齢別有病率 141
- 原発性骨粗鬆症の診断基準 141
- 骨量測定法 142
- DXA 142
- 椎体骨折評価基準 143
- 続発性骨粗鬆症 143
- 骨代謝マーカー 144
- 骨粗鬆症の危険因子と予防 144
- 運動による予防と治療 145
- 食事による予防と治療 145
- 薬物治療 146
- 治療薬の全体像 146
- SERM 146
- PTH製剤 147
- 抗RANKL抗体（デノスマブ） 147
- 治療薬の選択の例 147

その他の代謝異常

先天代謝異常 148
- 先天代謝異常 148
- 代表的な先天代謝異常症 148
- 検査・診断 149／治療 149

Supplement 新生児マス・スクリーニング 149

アミノ酸代謝異常症 150
- アミノ酸代謝の全体像 150
- アミノ酸代謝異常症 150

尿素サイクル異常症 151
- 尿素サイクル異常症 151

有機酸代謝異常症 151
- 有機酸代謝異常症 151

脂肪酸代謝異常症 152
- 脂肪酸代謝異常症 152

ライソゾーム病 152
- ライソゾーム病とは 152
- リピドーシス（脂質蓄積症） 153
- ムコ多糖症 153

糖代謝異常症 154
- 糖原病とは 154
- 糖原病の病態と病型分類 154
- 糖原病の臨床像 155
- ガラクトース血症 155

金属代謝異常症 156
- Wilson病の病態 156
- Wilson病の症状 156
- Kayser-Fleischer角膜輪 157
- Menkes病 157
- ヘモクロマトーシス 158

核酸代謝異常症 158
- 核酸代謝異常症 158

色素代謝異常症 159
- ポルフィリン症 159

栄養の異常

ビタミンの欠乏症と過剰症 160
- 主なビタミンの種類と働き 160
- ビタミン欠乏状態の段階的な進行 160
- ビタミンA 161
- ビタミンD 161
- ビタミンE 162
- ビタミンK 162
- ビタミンB_1（チアミン） 163
- ビタミンB_2（リボフラビン） 163
- ナイアシン（ニコチン酸，ニコチン酸アミド） 164
- ビタミンB_6（ピリドキシン） 164
- ビタミンB_{12}（コバラミン） 165
- パントテン酸 165
- 葉酸 166
- ビオチン 166
- ビタミンC（アスコルビン酸） 167
- ビタミン過剰症 167

Column ビタミンの親戚　ビタミン様物質 162

Column おおよその目安にしよう ビタミンの食事摂取基準 167

微量元素の欠乏症と過剰症 168
- 微量元素とは 168
- 代表的な微量元素の欠乏症・過剰症 168
- 腸性肢端皮膚炎 168

内 分 泌

内分泌総論

内分泌の概念と作用機構 170
内分泌の概念 170／外分泌との違い 170
ホルモンの概念 170／ホルモンの産生部位 171
ホルモンの種類 172／ホルモンの作用機序 172
フィードバックによる調節（ネガティブ・フィードバック） 173
生体リズム 173

視床下部-下垂体疾患

視床下部-下垂体総論 174
視床下部-下垂体の解剖と正常像 174
下垂体の発生 175
下垂体ホルモンの分泌機構 175
下垂体を構成する細胞 175

下垂体前葉総論 176
下垂体前葉系 176
視床下部-下垂体前葉のホルモン調節機構 177
下垂体前葉ホルモンにおけるネガティブ・フィードバック 177
成長ホルモン（GH）の作用と分泌調節 178
プロラクチン（PRL）の作用と分泌調節 179
甲状腺刺激ホルモン（TSH）の作用と分泌調節 180
副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の作用と分泌調節 180
性腺刺激ホルモン（LH・FSH）の作用と分泌調節 181
Supplement 下垂体前葉ホルモンの構造 176

下垂体腺腫 182
下垂体腺腫の症状 182
下垂体腺腫の分類と頻度 182
頭部MRI像 183／頭部CT像 183
頭部単純X線像 183
下垂体腺腫による脳局所症状 184
下垂体腺腫の治療 184
経蝶形骨洞手術 185
定位放射線照射 185

先端巨大症・下垂体性巨人症 186
先端巨大症・下垂体性巨人症の病態 187
身体所見 187
先端巨大症と下垂体性巨人症の違い 188
内分泌学的検査 188
先端巨大症のX線像 189

高プロラクチン血症 190
高プロラクチン血症の症状 190
高プロラクチン血症の病態生理 191
高プロラクチン血症の原因 191
薬剤性高プロラクチン血症 191

Cushing病 192
Cushing病の病態 192
下錐体静脈洞・海綿静脈洞サンプリング 193

下垂体前葉機能低下症 194
汎下垂体機能低下症 194
原因による分類 195
下垂体ホルモン単独欠損症 195

成長ホルモン分泌不全性低身長症 196
身体所見 197／病因 197
特発性GH分泌不全と周産期異常 197
MRI像 198／成長曲線 198
GH補充療法 198／GH分泌刺激試験 199
成人成長ホルモン分泌不全症（aGHD） 199

下垂体後葉総論 200
下垂体後葉系 200
オキシトシン（OT）の作用と分泌調節 200
バゾプレシン（AVP）の作用と分泌調節 201

尿崩症 202
尿崩症と心因性多飲症の病態比較 202
尿崩症の病態と症状 203／尿崩症の原因 203
多尿をきたす疾患の鑑別フローチャート 204
負荷試験 204
トルコ鞍部MRI像 205
酢酸デスモプレシン（DDAVP） 205
サイアザイド系利尿薬 205

SIADH（バゾプレシン分泌過剰症） 206
SIADHと中枢性尿崩症の比較 206／SIADHの病因 207
低Na血症の症状 207／低Na血症の発生機序 208
SIADHの治療 209
低Na血症の鑑別 209

甲状腺疾患

甲状腺総論 210
甲状腺の解剖 210
甲状腺ホルモンの作用と分泌調節 211
甲状腺の組織 212
甲状腺ホルモンの合成・貯蔵・分泌 212
甲状腺ホルモンの種類 213／末梢でのホルモン代謝 213
FT_4, FT_3 213／ホルモンの平衡 213

甲状腺疾患総論 214
甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症 214
主な甲状腺疾患の自然経過 214
甲状腺疾患の原因と機能状態 215
甲状腺に対する自己抗体 215

甲状腺機能亢進症 216
Basedow病（Graves病） 216
Basedow病の疫学 216
甲状腺中毒症の病態と鑑別 217
Basedow病の症状 217
眼球突出 218／Graefe徴候，Dalrymple徴候 218
びまん性甲状腺腫 218／限局性粘液水腫 218
周期性四肢麻痺 219
頸部超音波検査 219
甲状腺 ^{123}Iシンチグラフィ 219
Basedow病の病理組織像 220／Basedow病の治療 220
抗甲状腺薬（チアマゾール，プロピルチオウラシル） 220
無顆粒球症 220
^{131}I内用療法（アイソトープ治療） 221
外科的甲状腺切除 221
甲状腺クリーゼ 221／Plummer病 221

亜急性甲状腺炎 222
亜急性甲状腺炎の症状と病理 222
亜急性甲状腺炎の病態 223
頸部超音波検査 223
甲状腺 ^{123}Iシンチグラフィ 223

無痛性甲状腺炎 224
無痛性甲状腺炎の症状 224
無痛性甲状腺炎の病態 225
甲状腺 ^{99m}Tcシンチグラフィ 225

甲状腺機能低下症 226
甲状腺機能低下症の症状 226
甲状腺機能低下症の分類と鑑別 227
潜在性甲状腺機能低下症 227

慢性甲状腺炎（橋本病） 228
橋本病と甲状腺機能の状態 229
橋本病の甲状腺超音波検査 229
橋本病の病理組織像 229

甲状腺腫瘍 230
頸部超音波検査 230
甲状腺シンチグラフィ 231
甲状腺腫瘍の治療 231
アブレーションと放射線治療 231
甲状腺腫瘍の所見 232
内分泌疾患と核医学 235
Supplement 低T_3症候群（low T_3 syndrome） 234
Supplement 甲状腺の触診法と甲状腺腫の鑑別 234

副甲状腺疾患

副甲状腺総論 236
副甲状腺の解剖 236
副甲状腺の正常組織像 236
副甲状腺ホルモン（PTH）とCa代謝 237
PTHの作用機序 238
Ca異常をきたす疾患 238
高Ca血症・低Ca血症の症状 239

原発性副甲状腺機能亢進症 240
原発性副甲状腺機能亢進症の病態 241
手部単純X線像 242
頭部単純X線像 242
副甲状腺シンチグラフィ 242
悪性腫瘍による高Ca血症 242
続発性副甲状腺機能亢進症 243

副甲状腺機能低下症 244
副甲状腺機能低下症の分類と病態 244
特発性副甲状腺機能低下症 245
大脳基底核石灰化像 245
偽性副甲状腺機能低下症（PHP） 246
Albright遺伝性骨異栄養症（AHO） 247
Supplement 見かけ上の低Ca血症 244
Column 低Ca血症とてんかん 247

副腎疾患

副腎総論 248
副腎の解剖 248
副腎の組織 249
副腎の発生 249

副腎皮質総論 250
ステロイドホルモンの種類 250
ステロイドホルモンの生合成・代謝（副腎皮質ホルモン） 251
コルチゾールの作用と分泌調節 252
アルドステロンの作用と分泌調節 254
副腎アンドロゲンの作用と分泌調節 255
Column コルチゾール過剰と白血球 253

Cushing症候群 256
Cushing症候群の分類 256
Cushing症候群の症状 257
病態および各病型における内分泌検査所見 258
Cushing症候群の鑑別 259
デキサメタゾン抑制試験 260
副腎CTによる鑑別（造影CT） 261
Supplement 医原性Cushing症候群 257
Supplement subclinical Cushing症候群 261

原発性アルドステロン症（PA） 262
PAの臨床像 263
PAの症状 263／PAの病型 263／PAの病態 264
CT像と肉眼像 264
PAの検査・診断 265
診療の手順 265
スクリーニング検査 265
確定診断のための機能確認検査 266
選択的副腎静脈サンプリング（選択的AVS） 267
PAの治療 268
治療の概要 268／外科治療 268／薬物治療 268
アルドステロンの臓器障害作用 269
Column 高血圧との関わりが注目されているホルモン：アルドステロン 262
Supplement PAの鑑別疾患 269

副腎皮質機能低下症 270
副腎皮質機能低下症の分類 270
副腎皮質機能低下症の病態 271
副腎皮質機能低下症の症状と検査所見 272
腹部CT像 272
副腎皮質機能低下症の診断 273
副腎クリーゼ（急性副腎不全） 273

先天性副腎皮質過形成 274
21-水酸化酵素（$P450_{C21}$）欠損症 274
病態と症状 275
先天性副腎皮質過形成の分類と症状 275

副腎髄質総論 276
副腎髄質と交感神経系 276
カテコールアミン（副腎髄質ホルモン）の生合成・代謝 277
カテコールアミンの分泌調節と過剰症状 277

褐色細胞腫 278
褐色細胞腫とは 278／褐色細胞腫の症状 279
褐色細胞腫の発生部位・病型 279

膵神経内分泌腫瘍

膵神経内分泌腫瘍総論 280
膵臓の解剖 280／膵臓の内分泌機能 280
代表的な膵NET 281
膵NETの鑑別（造影CT） 281

インスリノーマ 282
インスリノーマの病態 282
絶食試験 283
インスリノーマの腹部動脈造影像 283
Supplement 様々な原因で起こる低血糖症 283

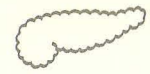
ガストリノーマ 284
繰り返す多発性の消化性潰瘍 285
ガストリノーマの病態 285
Supplement 十二指腸ガストリノーマ 284

その他の内分泌疾患

その他の内分泌疾患 286
多発性内分泌腫瘍症（MEN） 286
MENの診断 287
個別の病変とMEN 287
MENの遺伝形式 288
多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome） 288

索 引 289

代　謝



Metabolism

代謝・栄養とその異常

監修
橋詰 直孝

Words & terms

糖質 〔2頁〕
糖を主成分とする物質の総称．結合している糖の数により，多糖類（デンプン，グリコーゲンなど），二糖類（ショ糖〔砂糖〕，乳糖など），単糖類（グルコース，ガラクトースなど）とよばれる．

脂質 〔2頁〕
中性脂肪（トリグリセライド），コレステロール，リン脂質などの総称（88頁）．

ビタミン 〔2頁〕
体内で合成されず，外界より摂取しなければならない有機化合物（160頁）．

ミネラル（無機質） 〔2頁〕
生体を構成する元素のうち，酸素，炭素，窒素，水素以外の元素の総称．カルシウム（Ca），マグネシウム（Mg），リン（P），ナトリウム（Na），鉄（Fe），亜鉛（Zn），銅（Cu）などがある．

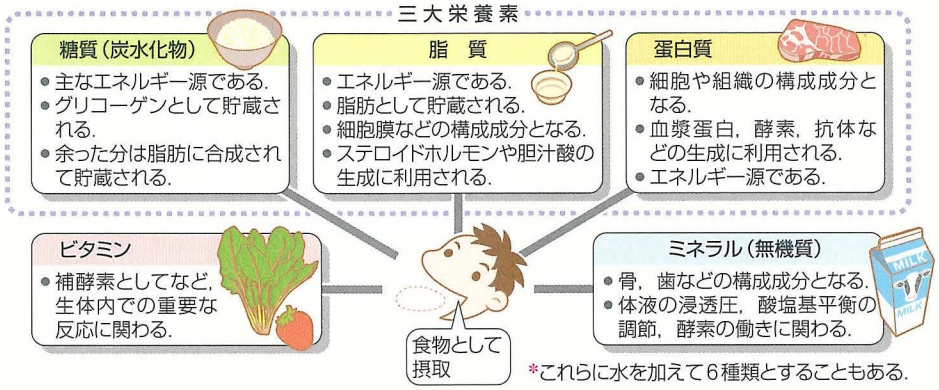
ATP 〔2頁〕
生体内のエネルギー源として最も重要な化合物．ADPに変換される際にエネルギーを放出し，逆にADPからATPに変換される際にエネルギーを蓄える．

アセチルCoA 〔3頁〕
補酵素Aと酢酸がチオエステル結合したもの．糖，脂肪酸，アミノ酸などの代謝によって生じる重要な中間代謝産物．TCA回路など，様々な反応に関わる．

β酸化 〔3頁〕
脂肪酸がミトコンドリアで分解される過程のこと．回路が一巡するごとに脂肪酸から2個の炭素が除去され，アセチルCoAが1分子産生される．生成されたアセチルCoAはTCA回路で利用される．

生命維持に必要な物質を摂取し利用する
栄養と栄養素

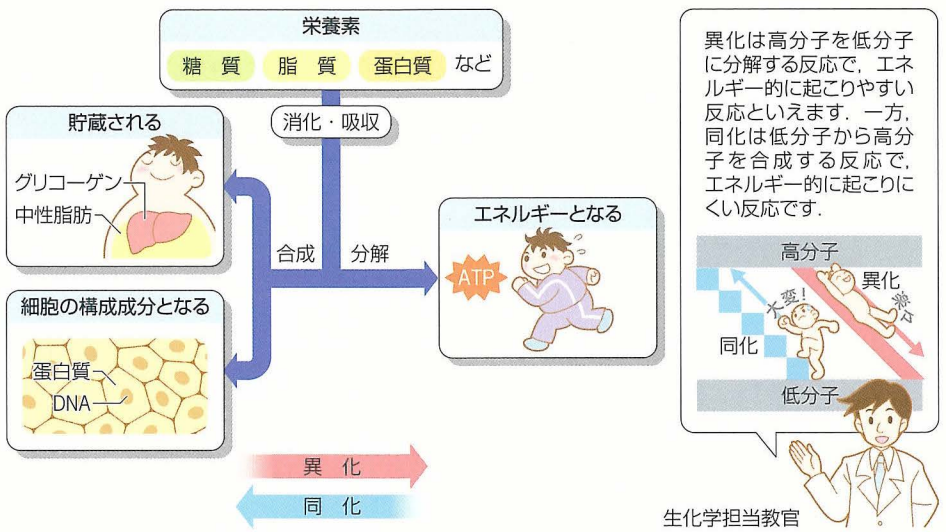
- 人間を含めたあらゆる生物は，生命を維持するために必要な物質を外界から摂取して，エネルギーの産生，体の構成成分への変換など，様々な形で利用する．この過程を栄養という．
- 通常食物として摂取される，生命維持に必要な物質を栄養素という．
- 栄養素は糖質，脂質，蛋白質，ミネラル，ビタミンの5種類に分類される*．なかでも糖質，脂質，蛋白質はエネルギー源として重要であり，三大栄養素とよばれる．



*これらに水を加えて6種類とすることもある．

異化と同化により利用される
栄養素のながれ

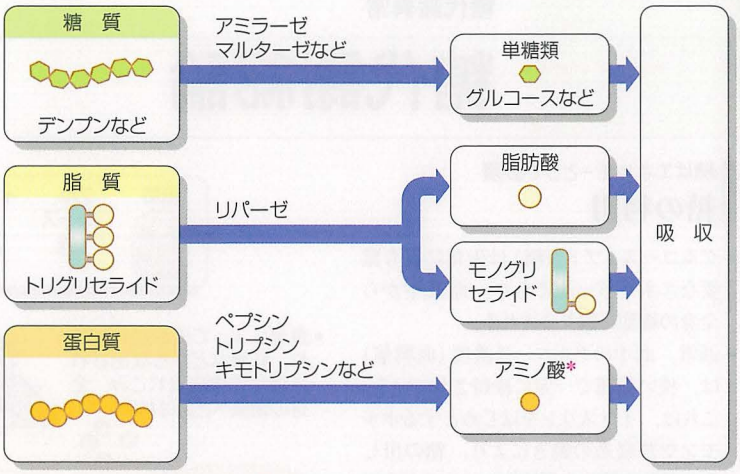
- 摂取された栄養素は分解され，エネルギー（主にATP）となる．
- また，グリコーゲン，中性脂肪，蛋白質などに合成され，エネルギー源として貯蔵されるほか，細胞を構成する成分などになる．
- 栄養素などの高分子化合物をより単純な分子に分解してエネルギーを産生することを異化，エネルギーを消費して生体物質を合成することを同化という．異化と同化をあわせて代謝という．



• 代謝：metabolism • 栄養：nutrition • 栄養素：nutrient • 糖質：carbohydrate • 脂質：lipid • 蛋白質：protein • ミネラル：mineral • ビタミン：vitamin • グリコーゲン：glycogen • アデノシン三リン酸（ATP）：adenosine triphosphate • アデノシン二リン酸（ADP）：adenosine diphosphate • 異化：catabolism • 同化：anabolism • デオキシリボ核酸（DNA）：deoxyribonucleic acid • アセチルCoA：acetyl coenzyme A • β酸化：β oxidation

消化酵素で分解されて吸収される
消化・吸収

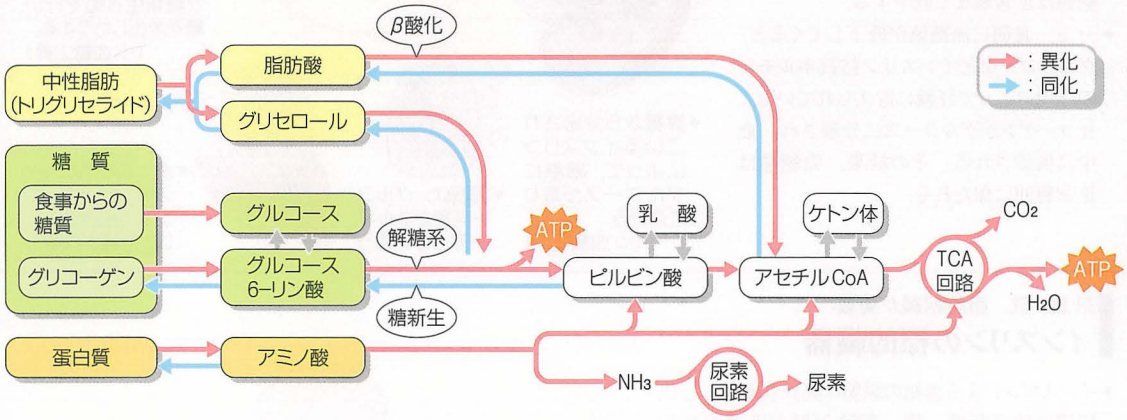
- 栄養素（糖質，脂質，蛋白質）は，食事中に含まれる高分子の形では吸収できない．消化管内で酵素の働きにより，低分子に分解され（消化），吸収される（vol.1：10頁）．



*一部はジペプチド，トリペプチドなどの形で吸収される．

互いに変換されることに注目しよう
糖質，脂質，蛋白質の代謝

- 糖質，脂質，蛋白質はいずれもアセチルCoAに変換され，共通の回路であるTCA回路（クエン酸回路）に入り，大量のATPが産生される．
- また，グルコースが中性脂肪に変換されて貯蔵されたり，蛋白質の分解産物からグルコースがつくられる（糖新生）など，糖質，脂質，蛋白質は互いに変換されて利用される*．



*教科書では一般的に「脂質→糖質への変換は行われない」といわれることもある．これは，脂質の多くを占める脂肪酸（偶数の炭素原子をもつ）は，糖新生には利用できないためである．ただし上図のようにグリセロールなど脂質の分解産物の一部は，糖新生に利用される．

代表的な疾患を整理しよう
代謝・栄養の異常

- それぞれの栄養素に関連した代謝異常について，代表的な疾患を以下に示す（詳細は各論を参照のこと）．

糖質（炭水化物）
- 糖尿病　（12頁）
- 糖代謝異常症　（154頁）
  - 糖原病
  - ガラクトース血症

脂　質
- 脂質異常症（高脂血症）　（94頁）
- 家族性高コレステロール血症　（108頁）
- リピドーシス（脂質蓄積症）（153頁）
- 脂肪酸代謝異常症　（152頁）

蛋白質
- アミノ酸代謝異常症　（150頁）
  - フェニルケトン尿症　など
- 尿素サイクル異常症　（151頁）
  - OTC欠損症
- 有機酸代謝異常症　（151頁）
  - メチルマロン酸血症　など
- アミロイドーシス

ビタミン
- ビタミン欠乏症
- ビタミン過剰症　（160頁）

ミネラル（無機質）
- Wilson病（156頁）
- Menkes病（157頁）
- ヘモクロマトーシス　（158頁）
- 亜鉛欠乏症　（168頁）
- 骨粗鬆症　（138頁）

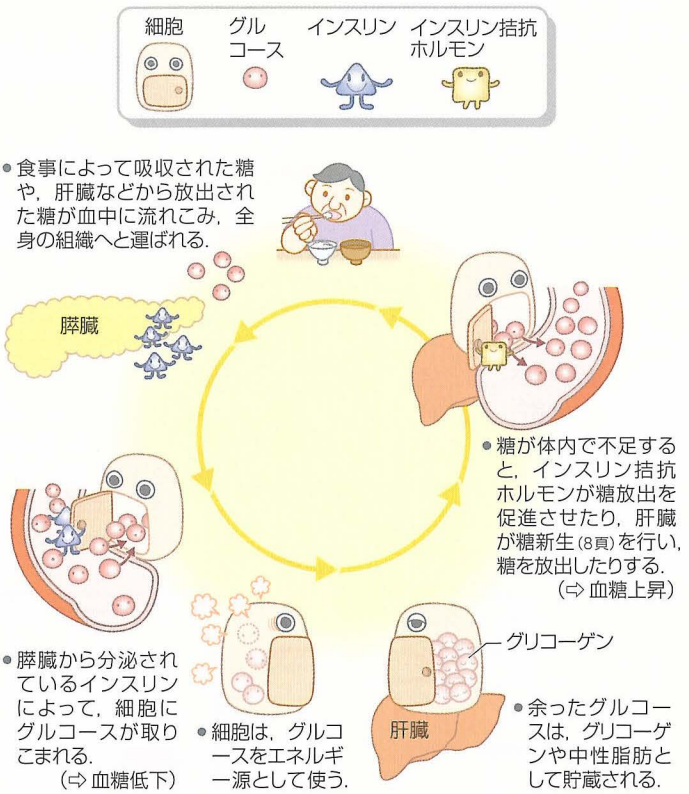
- 消化：digestion　- 吸収：absorption　- アミラーゼ：amylase　- マルターゼ：maltase　- リパーゼ：lipase　- モノグリセライド：monoglyceride　- ペプシン：pepsin　- トリプシン：trypsin　- キモトリプシン：chymotrypsin　- アミノ酸：amino acid　- ジペプチド：dipeptide　- トリペプチド：tripeptide　- TCA回路：tricarboxylic acid cycle　- 糖新生：glyconeogenesis　- 乳酸：lactic acid　- ピルビン酸：pyruvic acid　- ケトン体：ketone body　- OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）：ornithine transcarbamylase

糖代謝総論

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

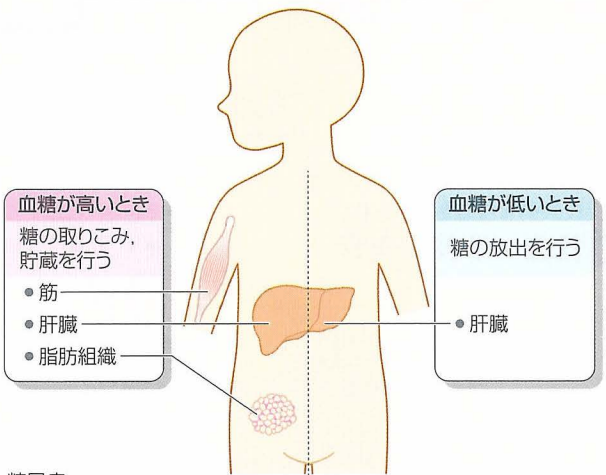
糖はエネルギーとして必須
糖の利用

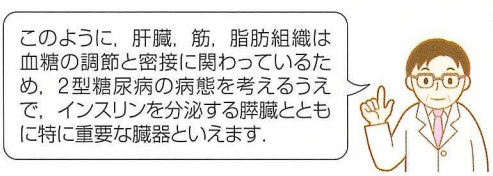
- グルコース（ブドウ糖）は生体に最も重要なエネルギー源であり，血液中から全身の細胞に取りこまれる．
- 通常，血中のグルコース濃度（血糖値）は，狭い範囲で一定に維持されている．これは，インスリンをはじめとするホルモンや神経系の働きにより，糖の出し入れがきめ細かく調節されているからである．
- 食後過剰に糖が存在するときは，インスリンの作用によって肝臓や筋肉でグリコーゲンに変えられたり，脂肪組織で脂肪として貯蔵されたりして，血中から臓器へ取りこまれる．その結果，血糖値は正常域まで低下する．
- 一方，食間に血糖値が低下してくると，グルカゴンなどインスリン拮抗ホルモンの作用によって肝臓に貯えられていたグリコーゲンがグルコースに分解され，血中に供給される．その結果，血糖値は正常範囲に保たれる．



肝臓，筋，脂肪組織が重要
インスリンの標的臓器

- インスリンによる血糖の調節に関わる臓器として，膵臓の他に肝臓，筋，脂肪組織が重要である．血糖値を一定に保つため，インスリンなどのホルモンの制御により糖の出し入れを行う．
- 血糖が高いときにインスリンの作用により糖の取りこみ，貯蔵を行うのは，主に肝臓，筋，脂肪組織である(7頁)．
- 血糖が低いときに糖の放出を行うのは，主に肝臓である．



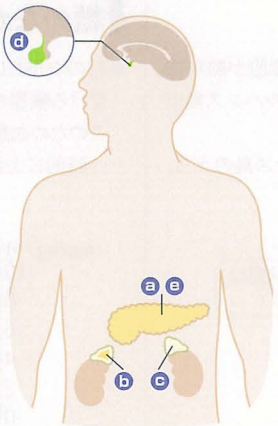


- グルコース（ブドウ糖）：glucose　- インスリン：insulin　- 肝臓：liver　- 筋肉：muscle　- 脂肪組織：adipose tissue　- 血糖値（BG）：blood glucose level　- インスリン拮抗ホルモン：insulin-counter-regulatory hormone

インスリンは血糖値を下げるただ1つのホルモン

血糖調節とホルモン

血糖調節に関わるホルモン



血糖を上げるホルモン（インスリン拮抗ホルモン）

ホルモン名	分泌器官
グルカゴン	・膵ランゲルハンス島 α細胞 (a)
カテコールアミン (277頁)	・交感神経 ・副腎髄質 (b)
コルチゾール (252頁)	・副腎皮質 (c)
成長ホルモン (178頁)	・下垂体前葉 (d)

- インスリン拮抗ホルモンは，肝臓でのグリコーゲン分解や糖新生を促進し，血糖を上昇させる方向に作用する．

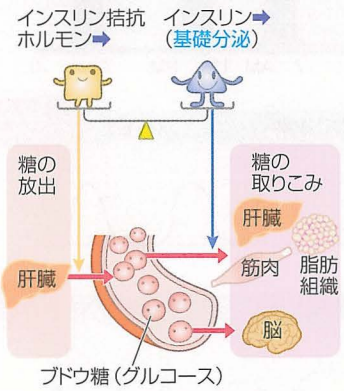
血糖を下げるホルモン

ホルモン名	分泌器官
インスリン	・膵ランゲルハンス島 β細胞 (e)

- インスリンは筋肉や脂肪細胞での糖の取りこみの促進，肝臓・筋肉でのグリコーゲンの合成の促進，肝臓での糖新生の抑制などにより，血糖値を下げる方向に作用する．
- なお血糖を下げるホルモンはインスリンただ1つである (9頁)．

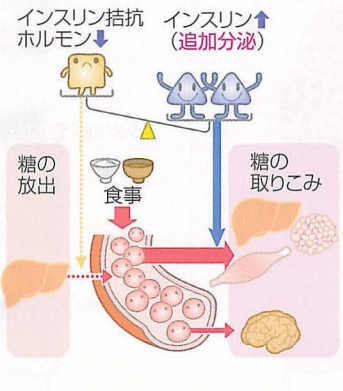
ホルモンによる血糖調節

血糖値が正常域のとき（食間・夜間）



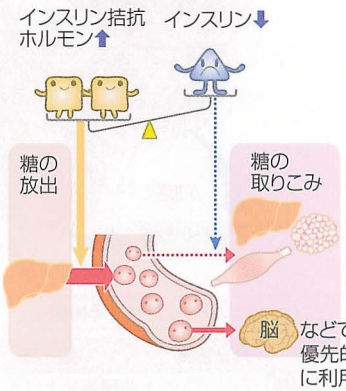
- インスリン拮抗ホルモンとインスリンのバランスにより，血糖値は一定範囲内に保たれている．
- このときのインスリン分泌を，基礎分泌という．
- なお，脳（神経細胞）や赤血球などはインスリンに依存せず糖を取りこむ．

食事により血糖値が上昇してくるとき（食後）

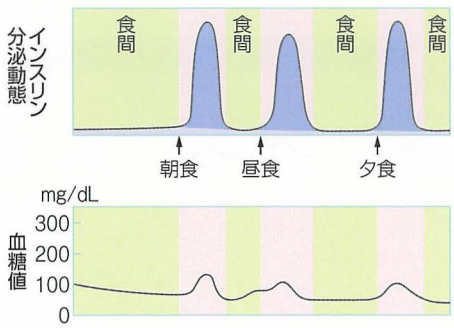


- 食事により血糖値が上昇すると，膵ランゲルハンス島β細胞がこれを感知し，瞬時にインスリン分泌が亢進する．
- これを，追加分泌という*．
- インスリン追加分泌によって肝臓，筋肉，脂肪組織などへの糖の取りこみが促進され，その結果，血糖値は下がる．

長い間，空腹が持続し血糖値が低下してくるとき



- 血糖値が低下するとインスリン分泌は抑制され，インスリン拮抗ホルモンが分泌される．
- インスリン拮抗ホルモンは肝臓からの糖の放出を促進させ，放出された糖は，脳などの重要組織でエネルギー源として優先的に利用される．



インスリン基礎分泌
インスリン追加分泌

神経細胞は通常糖のみがエネルギー源であり，他の臓器のように遊離脂肪酸を利用できません．血糖値の極度の低下は中枢神経に障害を引き起こしうる (66頁) ため，これを防ぐ上図のようなインスリン拮抗ホルモンの働きは，生命活動を維持するうえでとても重要です．



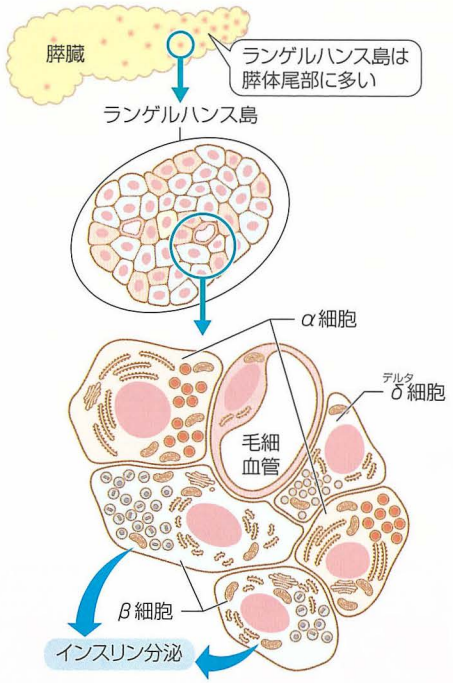
*正常な日本人の場合，インスリン追加分泌のピークは食後30～60分である (6頁)．

- 血糖調節：blood glucose regulation
- グルカゴン：glucagon
- カテコールアミン（CA）：catecholamine
- コルチゾール：cortisol
- 成長ホルモン（GH）：growth hormone
- 基礎分泌：basal secretion
- 追加分泌：bolus secretion

インスリンを分泌する細胞

ランゲルハンス島β細胞

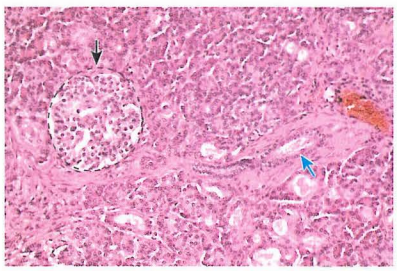
- 膵臓では，消化液（膵液）を分泌する腺房細胞が腺房構造をつくり，この中に内分泌細胞のランゲルハンス島が散在している．
- インスリンは膵組織に散在するランゲルハンス島のうち，β細胞（B細胞）から分泌される．



ランゲルハンス島に存在する細胞

	分泌物質	働　き
α細胞	グルカゴン	• 血糖値を上げる．
β細胞	インスリン	• 血糖値を下げる．
δ細胞	ソマトスタチン	• インスリンやグルカゴンなどの分泌を抑制する．

膵臓の正常組織像



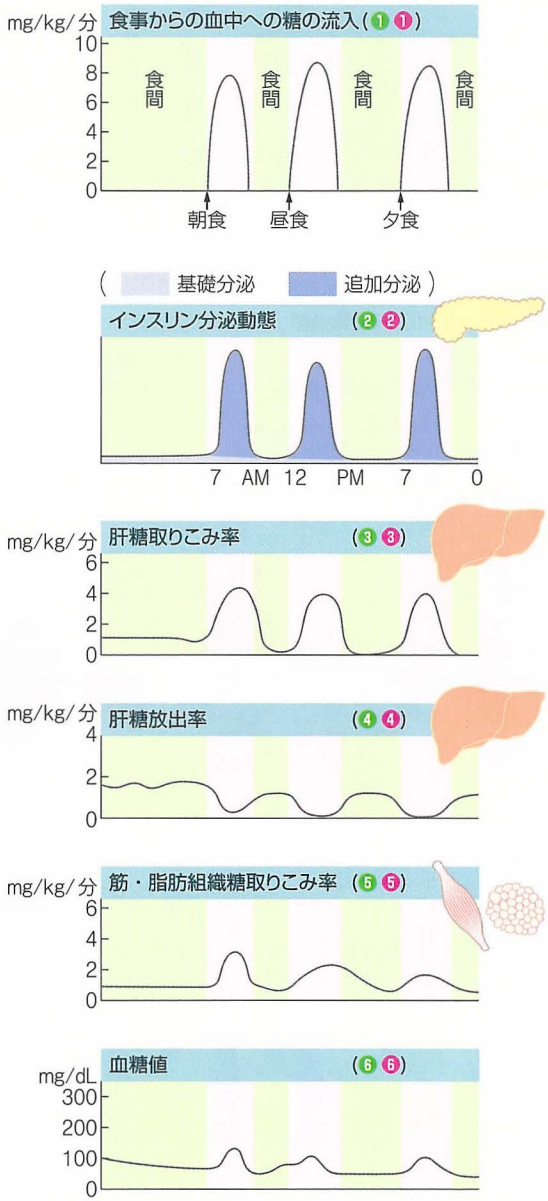
• ランゲルハンス島（←，点線内）がみられる．
←は末梢の膵管である．

写真提供：木口 英子

膵のインスリン分泌と標的臓器の見事な協調作用

糖のながれ

- 糖のながれは，膵臓からのインスリン分泌とその作用を受ける臓器の糖取りこみによってコントロールされている．このため血糖値は食間・夜間では正常域に保たれ，食後一時的に上昇した血糖値は速やかに正常域へ回復する．

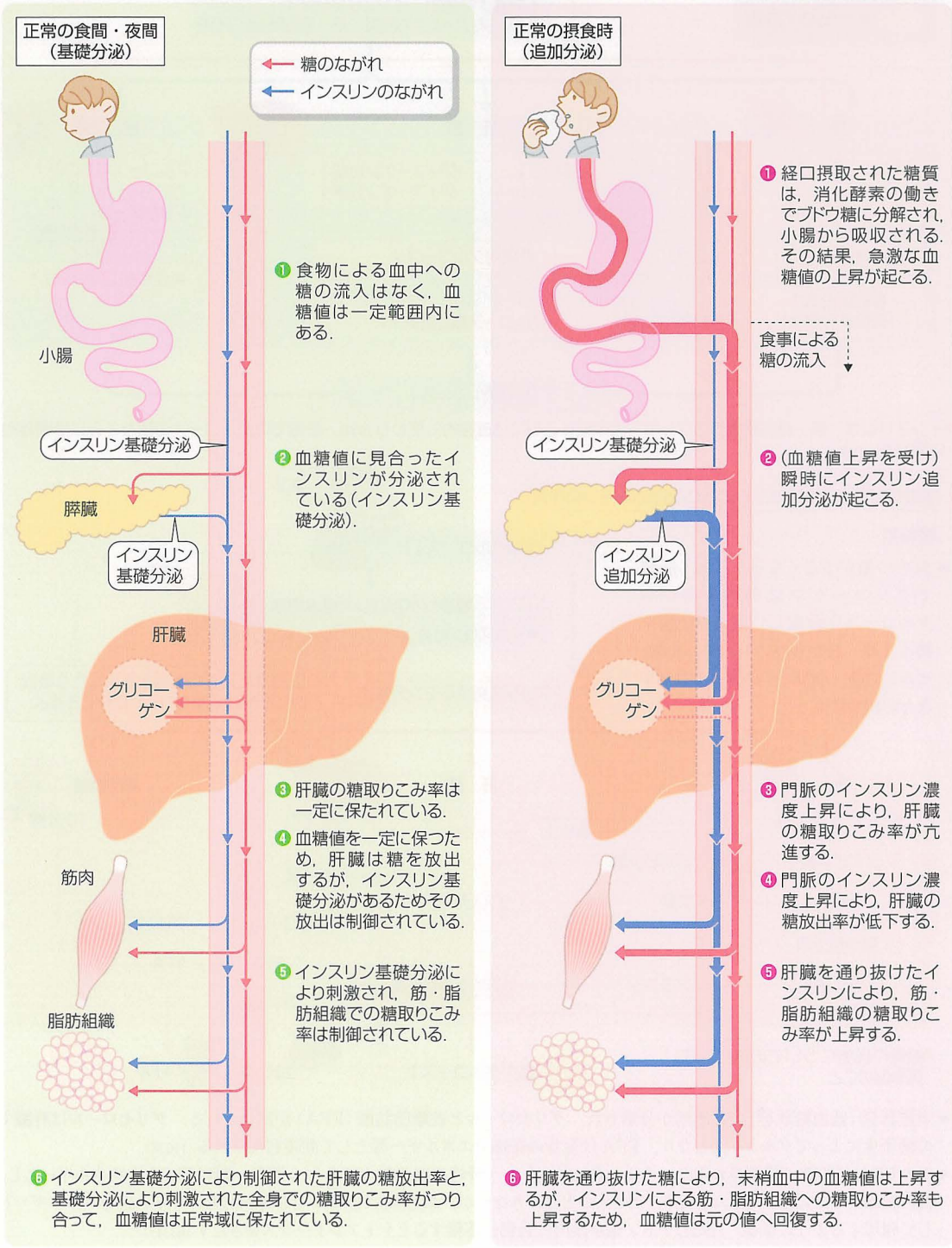


• ランゲルハンス島：pancreas islet　• グルカゴン：glucagon　• ソマトスタチン：somatostatin　• インスリン分泌：insulin secretion

「インスリンには基礎分泌と追加分泌がある」ということを理解できて初めて，糖尿病の病態や検査・治療の本質がわかるようになります．



糖尿病療養指導士



● 肝臓：liver　● 筋肉：muscle　● 脂肪組織：adipose tissue　● 門脈：portal vein

食後と空腹時は対照的

糖代謝

食後の血糖調節とインスリンの作用

インスリンの作用



血中グルコース↑↑

膵ランゲルハンス島β細胞
- 血糖↑を感知，インスリン分泌↑
- インスリンは主に肝臓・筋・脂肪組織に作用



筋



- グルコース取りこみ↑*
- グリコーゲン合成↑
- アミノ酸取りこみ↑
- 蛋白質合成↑（蛋白質分解↓）

肝　臓



- 糖新生↓
- グリコーゲン合成↑ グリコーゲン分解↓
- 肝臓内グルコース↓
- グルコース取り込み↑*

脂肪組織



- グルコース取りこみ↑*
- グリセロール
- 遊離脂肪酸（FFA）
- 中性脂肪（TG）合成↑

血中グルコース↓

*インスリンは，筋・脂肪組織でのグルコースの取りこみには直接的に関わり（9頁），肝臓でのグルコースの取りこみには間接的に関わる（10頁）．

空腹状態での血糖調節とインスリン拮抗ホルモンの作用

糖新生

- 血中の糖が少なくなったとき，肝臓でグリコーゲン以外のものからグルコースを合成し，足りない糖を補うこと．筋からのアミノ酸，乳酸，ピルビン酸，脂肪からのグリセロールなどが使われる．



血中グルコース↓↓

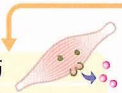
膵ランゲルハンス島β細胞
- インスリン分泌↓



インスリン拮抗ホルモン分泌↑

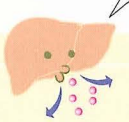
肝臓はためていた糖を放出したり糖以外の材料から糖をつくったりできるよ．

筋



グリコーゲン分解
↓
ピルビン酸 ⇄ 乳酸
蛋白質分解
↓
アミノ酸（アラニン）

肝　臓



糖新生
- ピルビン酸
- 乳酸 → ピルビン酸
- アラニン → グルコース

グリコーゲン分解
- グリセロール
- FFA
- ケトン体

脂肪組織



TG分解
- グリセロール*
- FFA



ケトン体



FFA

血中グルコース↑

*脂質の代謝についての詳細は88頁参照のこと．

- 空腹状態（低血糖状態）では脂肪が分解され，グリセロールと遊離脂肪酸（FFA）が産生される．グリセロールは肝臓での糖新生によってグルコースとなり，FFAは全身の組織でエネルギー源として直接利用される（116頁）．
- このFFAが肝臓で代謝されると，ケトン体（60頁）という酸性の副産物ができる．通常，脳は糖のみをエネルギーとし，他の組織のようにFFAをエネルギーとすることはできないが，低血糖状態では生命維持のためケトン体をエネルギーとして利用するようになる．ただしケトン体が体内に過剰に蓄積するとケトアシドーシスをきたす（62頁）．

- 糖代謝：carbohydrate metabolism　- グルコース（ブドウ糖）：glucose　- グリコーゲン：glycogen　- アミノ酸：amino acid　- 蛋白質：protein　- グリセロール：glycerol　- 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid　- 中性脂肪：neutral fat　- トリグリセライド（TG）：triglyceride　- 乳酸：lactic acid　- ピルビン酸：pyruvic acid　- アラニン：alanine　- 糖新生：glyconeogenesis

糖の取りこみと貯蔵を促進する インスリンの作用

- インスリンは，①肝臓，筋，脂肪組織への糖の取りこみを促進し血糖値を下げる，②取りこんだ糖からグリコーゲンや脂肪を合成して貯蔵する，③蛋白質を合成して成長を促進する，などの働きをもつ．

インスリンの作用

組織	筋	脂肪組織	肝臓	ほぼすべての細胞
作用	● 糖取りこみ↑（GLUT4による） ● グリコーゲン合成↑	● 糖取りこみ↑（GLUT4による） ● 脂肪合成↑ ● 脂肪分解↓	● グリコーゲン合成↑ ● グリコーゲン分解↓ ● 糖新生↓ ● 脂肪合成↑	● アミノ酸の取りこみ↑ ● 蛋白質合成↑ ● 成長促進

- インスリンは，糖とともにK^+の細胞内への取りこみを促進する（10頁）．

筋や脂肪細胞の糖の取りこみに関与する GLUT4

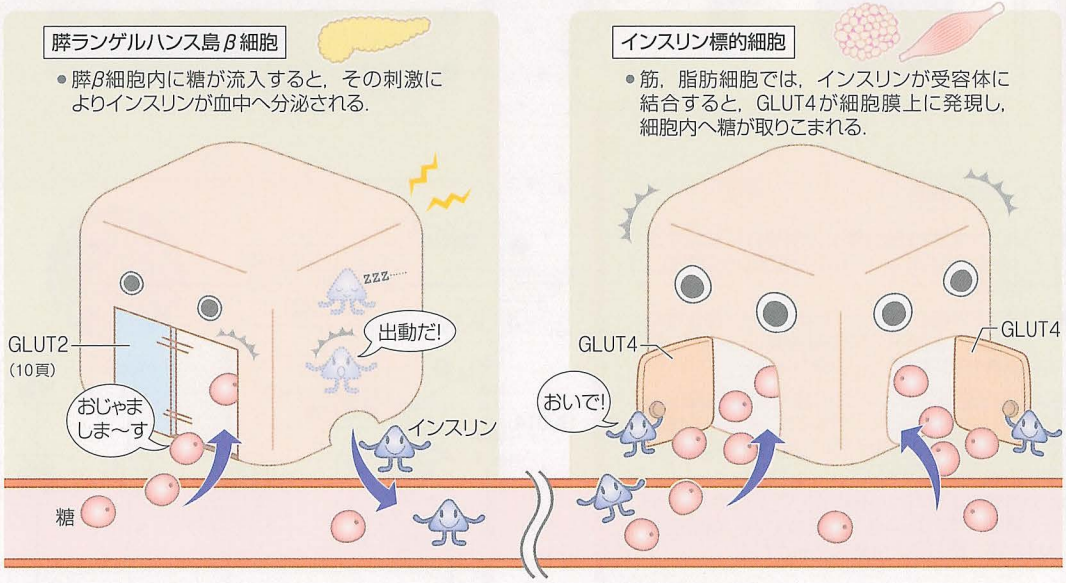
- 筋や脂肪細胞での糖の取りこみは，糖輸送担体（GLUT）の1つであるGLUT4によって行われる．

膵ランゲルハンス島β細胞

- 膵β細胞内に糖が流入すると，その刺激によりインスリンが血中へ分泌される．

インスリン標的細胞

- 筋，脂肪細胞では，インスリンが受容体に結合すると，GLUT4が細胞膜上に発現し，細胞内へ糖が取りこまれる．



- 膵β細胞からのインスリンの分泌，GLUT4による糖取りこみの機序の詳細については10頁参照のこと．
- GLUT4は2型糖尿病でのインスリン抵抗性に関与すると考えられている（24頁）．

column

インスリンは血糖を下げるただひとつのホルモン

5頁のように血糖を上げるホルモンはたくさんありますが，下げるのはインスリンだけです．これはなぜでしょう？ 人間が地球上に登場したときから現在までを考えれば，過食よりも飢餓状態の方がはるかに身近な状況にありました．生きていくには血糖を上昇させるシステムを何重にもして万全にしておく必要があったわけです．一方，過食がほとんどなかった昔は，わざわざ血糖を下げるシステムを何重にもする必要性はなかったのです．

過食が当たり前となった現代，わが国では過食をひとつの原因としてインスリンの作用不足となる2型糖尿病が増加傾向にあります．これは人間の体が「食べ物に困らない」という状態を想定してつくられていなかったからだ，といえるかもしれませんね．

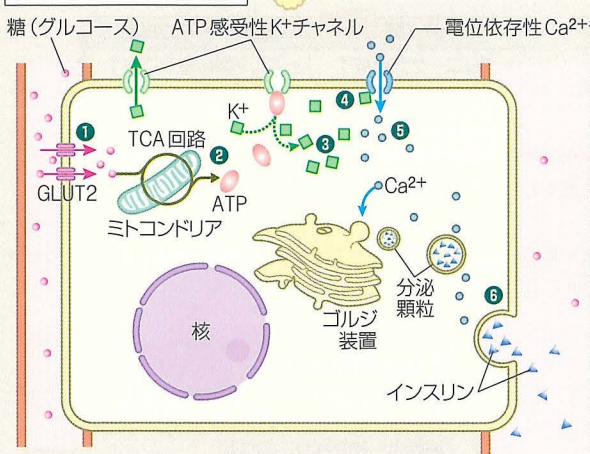
医療情報科学研究所

- 糖輸送担体（GLUT）：glucose transporter　● インスリン抵抗性：insulin resistance

Advanced Study

インスリンの分泌と作用のメカニズム

膵ランゲルハンス島β細胞



❶GLUT（糖輸送担体）2を介して膵臓のランゲルハンス島β細胞内に糖（グルコース）が流入する．

❷細胞内に流入した糖は，解糖系やTCA回路で代謝され，この結果ATPが産生される．

❸通常，細胞内はK⁺チャネルからのK⁺の流出により負に帯電しているが，産生されたATPがこのK⁺チャネルを閉鎖するため細胞内にK⁺が蓄積し，次第に正に帯電してくる．

❹この結果，細胞膜の脱分極が起こりその刺激でCa²⁺チャネルが開く．

❺Ca²⁺チャネルを介して細胞内へ流入したCa²⁺により細胞内のCa²⁺濃度が上昇する．

❻Ca²⁺濃度上昇の刺激により分泌顆粒内のインスリンが血中へ開口分泌される．

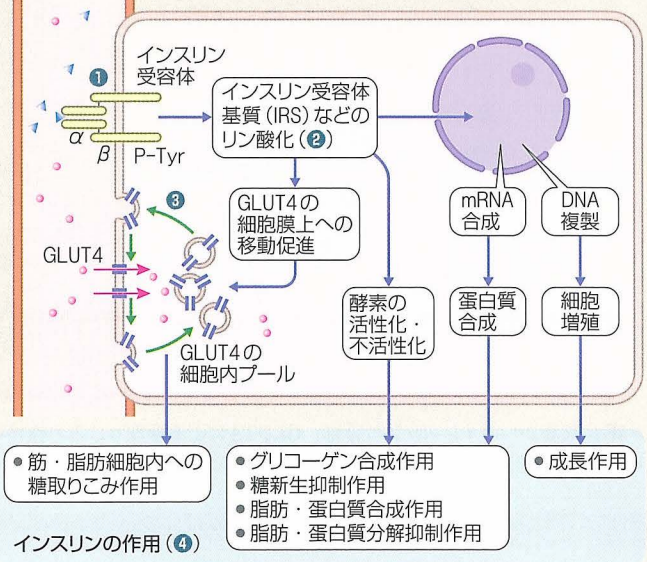
インスリン標的細胞

❶インスリンが標的細胞膜上の受容体に結合する（インスリン受容体は，α，βの2種類のサブユニットからなる）．

❷インスリンの結合により，受容体はリン酸化されて活性化し，細胞内の別の蛋白質（インスリン受容体基質〔IRS〕など）をリン酸化する．

❸この蛋白質がさらに下流の種々の蛋白質へと次々にシグナルを伝え，最終的にGLUT4の細胞膜上への移動，代謝酵素の活性化・不活性化，遺伝子発現などが起こる．

❹この結果，細胞内への糖の取りこみやグリコーゲン，脂肪，蛋白質の合成は促進され，糖新生および脂肪，蛋白質の分解は抑制される．



GLUT2とGLUT4

- 糖（グルコース）の細胞内への取りこみは細胞膜上の特異的キャリア蛋白質であるGLUTにより行われる．
- GLUTには1～5の5種類が存在する．糖尿病を理解するうえでは，GLUT2とGLUT4が特に重要である．

キャリア蛋白質	主な分布	働　き
GLUT2	● 膵β細胞 ● 肝細胞	糖取りこみ（インスリン非依存性）
GLUT4	● 筋細胞 ● 脂肪細胞	糖取りこみ（インスリン依存性）

インスリン分泌に作用する因子

分泌促進		分泌抑制
● グルコース ● アミノ酸 ● グルカゴン	● インクレチン（48頁） ● 交感神経β_2作用	● 交感神経α_2作用 ● ソマトスタチン

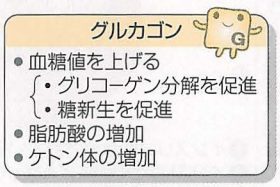
肝臓での糖の取りこみ増加のメカニズムは，上記のGLUT4によるものとは異なります（肝臓に発現しているのはGLUT2です）．肝臓では酵素の活性化により，解糖，グリコーゲン合成など糖利用が促進する結果，糖の取りこみが増加するのです．

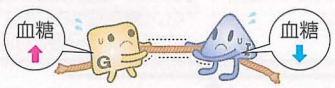


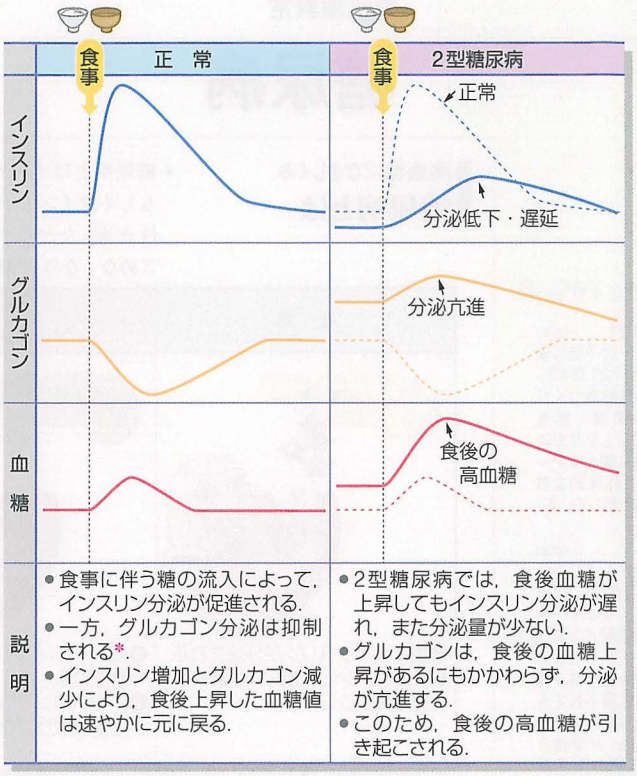
● アデノシン三リン酸（ATP）：adenosine triphosphate　● 糖輸送担体（GLUT）：glucose transporter　● 解糖系：glycolysis system　● TCA回路：tricarboxylic acid cycle　● 脱分極：depolarization　● インスリン受容体基質（IRS）：insulin receptor substrate　● メッセンジャーRNA（mRNA）：messenger RNA　● デオキシリボ核酸（DNA）：deoxyribonucleic acid　● インクレチン：incretin　● グルカゴン：glucagon

インスリンと拮抗し血糖値を上げる
グルカゴン

- グルカゴンは，膵α細胞から分泌され，血糖値を上げる働きがある．インスリン拮抗ホルモンの中で最も重要である．
- 2型糖尿病では，インスリン分泌異常だけでなく，グルカゴン分泌の異常もみられる．食後の血糖上昇時にグルカゴン分泌の上昇がみられ，これが食後の高血糖に関与すると考えられている．
- 近年発売されたインクレチン関連薬(48頁)は，インスリン分泌促進とともにグルカゴン分泌抑制作用をもつことなどから，グルカゴンが再び注目されている．







*健常者では食後のグルカゴン分泌は食事の組成によって反応性に差があるが，抑制される傾向にある．

column

日本人は糖尿病になりやすい人種?

わたしが十数年前アメリカへ留学したときいつも驚かされたのは，半端ではなく肥満した職員が多数研究所にいたことです．どれくらい食べればこんなに太れるのかと思いましたが，実は多くの日本人はたとえ欧米人並みに食べてもそこまで太ることはできません．それはなぜでしょうか．

多くの欧米人はインスリン分泌能が“タフ”であるため，高度の過食が続いてもインスリン分泌が追いつき，多量の糖を同化できます．それゆえとても太ってしまいますが，インスリンが血糖値を正常化できる分だけ分泌されているあいだは糖尿病にはなりません．しかし多くの日本人はインスリン分泌能が欧米人に比べて弱く，そこまで太る前にインスリン分泌障害をきたして糖尿病になってしまうのです(27頁)．

つまり，もともとインスリン分泌能が“タフではない”日本人が欧米化した食生活をすれば，欧米人よりも糖尿病になりやすいのです．実際に日本在住の日本人と比べると日系アメリカ人ではライフスタイルが欧米化し，糖尿病の頻度が高くなっているという報告があります．

やはり，日本人をはじめとするアジア系民族においては，近年顕著となった「食事の欧米化」と「運動不足」が，糖尿病人口の爆発的な増加に大きな影響を与えているのです．

糖尿病は治らない病気とされていますが，日本人が慣れてきたはずの一汁三菜の食事を食生活の基本にすれば，実は治る患者さんもかなりいるはずなのです．

弘世 貴久

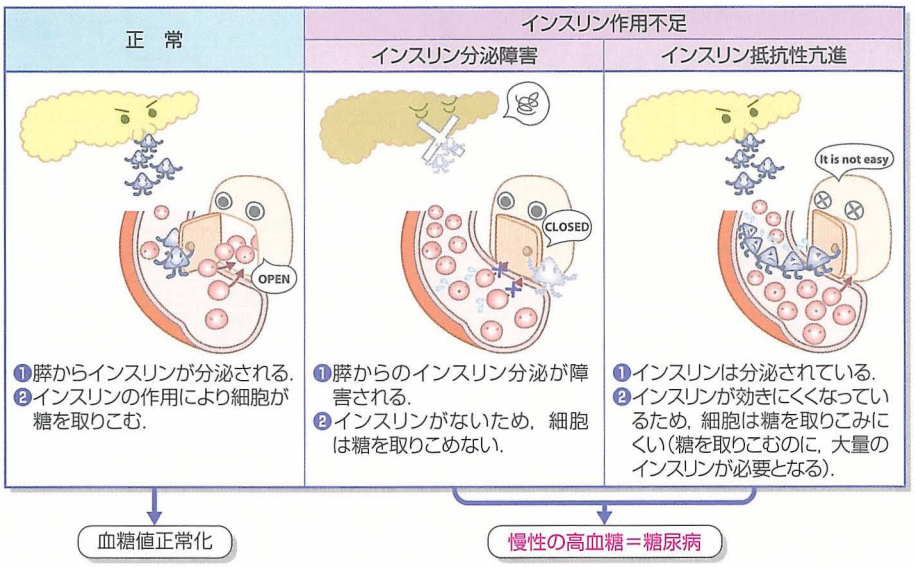
• 肥満〔症〕：obesity　• インスリン分泌能：insulin secretory ability　• 糖尿病(DM)：diabetes mellitus

糖尿病

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

高血糖になるしくみ
糖尿病とは

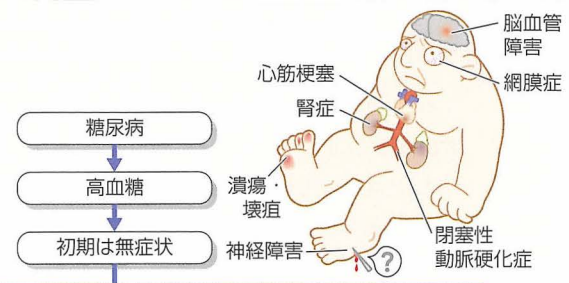
- 糖尿病とはインスリンが分泌されなくなる（インスリン分泌障害），もしくはインスリンは分泌されるが効きにくくなる（インスリン抵抗性亢進）などのインスリン作用不足によって細胞に糖が正常に取りこめなくなり，慢性の高血糖となる疾患である．

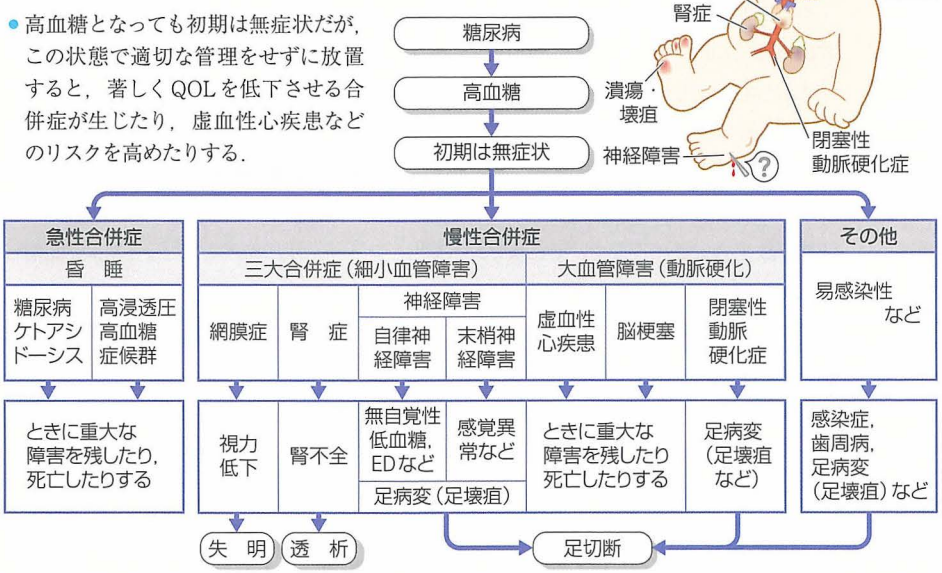


- 糖質以外にも，脂質，蛋白質などの代謝障害を伴う．

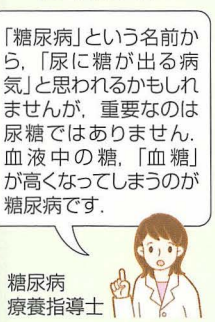
進行すると重篤な合併症が出現
糖尿病の進行

- 高血糖となっても初期は無症状だが，この状態で適切な管理をせずに放置すると，著しくQOLを低下させる合併症が生じたり，虚血性心疾患などのリスクを高めたりする．





- 上記の他，認知症，悪性腫瘍や骨粗鬆症（骨質の悪化による）のリスク上昇がある．



Words & terms

健康日本21〔15頁〕
疾病の一次予防に重点をおいた「21世紀における国民健康づくり運動」．「栄養・食生活」，「がん」など主に生活習慣に関わるテーマにおいて具体的な数値目標を設定している．

NPH〔56頁〕
速効型インスリンに亜鉛などを加え，作用時間を長くしたインスリン．中間型インスリンとよばれることもある．基礎分泌を補う製剤として利用されてきたが，持効型溶解インスリン（56頁）が発売されてからは持効型溶解の方がより安定したインスリン濃度を保つことができるため，NPHの使用は減ってきている．

***KCNQ1*遺伝子**
2008年，日本の遺伝子解析により同定された2型糖尿病の関連遺伝子．日本人をはじめ，東アジア人の2型糖尿病において，最も強い関連をもつ遺伝子と考えられている．細胞膜上の電位依存性カリウムチャネルに関係する遺伝子群の1つであり，*KCNQ1*の異常がインスリン分泌の低下に関連している可能性が考えられる．

- 糖尿病（DM）：diabetes mellitus　- 高血糖：hyperglycemia　- インスリン分泌障害：insulin secretory disorder　- インスリン抵抗性：insulin resistance　- クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life　- 糖尿病〔性〕ケトアシドーシス（DKA）：diabetic ketoacidosis　- 高浸透圧高血糖症候群（HHS）：hyperosmolar hyperglycemic syndrome　- 糖尿病〔性〕網膜症：diabetic retinopathy　- 糖尿病〔性〕腎症：diabetic nephropathy　- 糖尿病〔性〕神経障害：diabetic neuropathy　- 虚血性心疾患（IHD）：ischemic heart disease

著しくQOLを下げる
主な糖尿病合併症

糖尿病網膜症 (70頁)



- 硝子体出血や牽引性網膜剝離をきたし，視力が低下する．放置すると失明に至る．わが国の失明原因の第2位．

糖尿病腎症 (74頁)



- 糸球体の細小血管が障害され，進行すれば慢性腎不全となる．放置すると透析導入，もしくは腎移植をしなければならない状態になる．わが国の透析導入原因疾患の第1位．

糖尿病神経障害 (79頁)



- 末梢神経障害が進行すると，温度や痛みを感じにくくなり，熱傷やケガの原因となる．比較的早期から出現し頻度も高い．また自律神経障害も生じる．

虚血性心疾患，脳梗塞 (68頁)



- 大血管の動脈硬化により，虚血性心疾患・脳梗塞になりやすく，重篤な障害が残ったり，死に至ったりする．

糖尿病足病変 (82頁)



- 神経障害や末梢血管病変，感染が関与して，潰瘍・壊疽へ進行し，最終的には足を切断することになる．

糖尿病昏睡 (62頁)



- 急激に高血糖となることで意識障害，昏睡となり，ときには死に至る．

成因による分類
1型糖尿病と2型糖尿病

- 糖尿病は成因により1型糖尿病，2型糖尿病，その他の特定の機序・疾患による糖尿病，妊娠糖尿病の4つに分類される (16頁)．ここでは主要な病態である1型糖尿病，2型糖尿病について解説する．

1型糖尿病と2型糖尿病の比較

	1型糖尿病	2型糖尿病
割　合	およそ5%	およそ95%以上
患者の特徴		
	主に小児～青年期	主に中高年
	正常～やせ	正常～肥満体型が多い
成　因	自己免疫・遺伝因子など	遺伝因子・生活習慣
家族歴	少ない	高頻度にあり
インスリン分泌障害	高度	軽度～中等度（様々）
インスリン抵抗性	なし	あり（程度は様々）
糖代謝異常の進行	●改善することなく進行することが多い	●非依存状態であれば境界領域まで改善することもある
症状（口渇，多飲，多尿，体重減少）の進行	●多くは急激に症状が出現	●初期は無症状だが進行するにつれ，緩徐に症状が出現
昏　睡	●糖尿病ケトアシドーシスが多い	●高浸透圧高血糖症候群が多い
インスリンの必要性	最終的に依存性となる／初期は非依存性のこともある	重症化すれば依存性となる／非依存性が多い

	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
治　療	インスリン療法（頻回注射：3～4回/1日）	食事療法
		運動療法*
	食事療法	経口血糖降下薬** インクレチン関連薬 （コントロール不良な場合）
	運動療法*	インスリン療法 （なおコントロール不良）

*極端に血糖コントロールが悪い状態など，運動療法が禁忌となる状態があることに注意する (42頁)．
**1型の場合は基本的に経口血糖降下薬は無効 (18頁)．
ただし，α-グルコシダーゼ阻害薬は有効な場合もある．

- 1型・2型ともに発症には遺伝因子が関わっているが，その関与の程度は2型糖尿病の方が強い．

1型糖尿病と2型糖尿病は発症機序は異なるものの，臨床症状は類似しているため鑑別が困難なことも少なくありません．



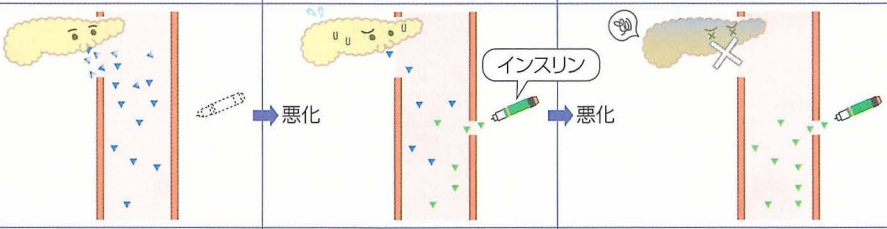
糖尿病専門医

- 脳梗塞：cerebral infarction　- 閉塞性動脈硬化症（ASO）：arteriosclerosis obliterans　- 易感染性：compromised　- 失明：blindness, visual loss　- 腎不全：renal failure　- 無自覚性低血糖：silent hypoglycemia　- 勃起障害（ED）：erectile dysfunction　- 糖尿病足病変：diabetic foot　- 壊疽：gangrene　- NPH〔インスリン〕：neutral protamine Hagedorn insulin　- 1型糖尿病：type 1 diabetes mellitus　- 2型糖尿病：type 2 diabetes mellitus

病態による分類

インスリン依存状態と非依存状態

- 糖尿病は1型，2型といった成因による分類だけでなく，病態（インスリン分泌能の残存度）によっても分類する必要がある．

	インスリン非依存状態		インスリン依存状態
定　義	● インスリン分泌能に障害があっても，ある程度分泌可能でインスリン投与が生きていくために不可欠ではない状態．		● 膵臓からインスリンがほぼ完全に分泌できなくなり，人工のインスリンを注射などによって投与することが生きていくために不可欠な状態．
インスリン投与	不　要	高血糖是正に必要	生存に必要
病　態			
膵からのインスリン分泌	あ　る	若干ある	ほぼない
	空腹時血清CPR 1.0 ng/mL以上（17頁）		空腹時血清CPR 0.5 ng/mL以下
血糖値	様々であるが比較的安定している		高い，不安定
ケトン体（60頁）	増加するがわずかである		著増することが多い
1型・2型との関係	2型糖尿病		1型糖尿病

- かつては，糖尿病は成因から分類されず，インスリンの必要度からインスリン依存型糖尿病（IDDM），インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に分類されていた．IDDMの多くが現在の1型糖尿病に相当し，NIDDMの大半が現在の2型糖尿病に相当する（前頁も参照）．
- 個々の患者がどの病態にあるかは，インスリン作用不足の進行や，治療による改善などで変化する．

成因と病態の2つを組み合わせて考える

糖尿病の分類

- 糖尿病の分類は，成因（発症機序）による分類（13頁）と，上記の病態（病期）による分類の2つを組み合わせて行う．
- 成因による分類には，この他に「Ⅳ．妊娠糖尿病」がある．分類の詳細については16頁を参照のこと．

糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念

成因（機序） ＼ 病態（病期）		正常血糖	高血糖		
		正常領域	境界領域	糖尿病領域	
				インスリン非依存状態	インスリン依存状態
				インスリン不要	高血糖是正に必要	生存に必要
Ⅰ．1型	膵β細胞の破壊，通常は絶対的インスリン欠乏に至る				
Ⅱ．2型	インスリン分泌低下を主体とするものと，インスリン抵抗性が主体で，それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある				
Ⅲ．その他特定の型	遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの，または他の疾患，条件に伴うもの				

―：糖尿病に至っていない状態　■■ または ■■■■：糖尿病とよぶ状態　（■■■■は頻度の少ない事象を示す．）
右向きの矢印（➡）は糖代謝異常の悪化（糖尿病の発症を含む）を示す．左向きの矢印（⬅）は糖代謝異常の改善を示す．

日本糖尿病学会：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（7）：489，2012（引用改変）

● インスリン依存〔状態〕：insulin-dependent　● インスリン非依存〔状態〕：non-insulin-dependent　● Cペプチド免疫活性（CPR）：C peptide immunoreactivity　● インスリン依存型糖尿病（IDDM）：insulin-dependent diabetes mellitus　● インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）：non-insulin-dependent diabetes mellitus　● 境界領域：border zone　● 高血糖：hyperglycemia

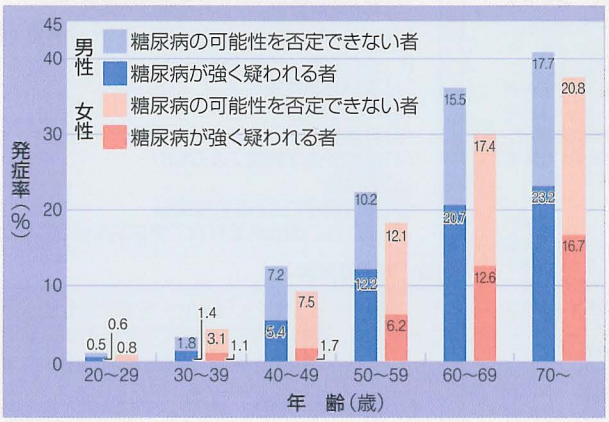
成人の約5人に1人は糖尿病か糖尿病予備群
疫学

- 2012年（平成24年）の調査で糖尿病治療中，もしくは糖尿病が強く疑われる人は950万人で，“糖尿病予備群”も含めると2,050万人にものぼる．予備群も含めると成人の約5人に1人が糖尿病と推計される．
- このうちのほとんどを2型糖尿病が占めており，近年のわが国における2型糖尿病の増加は著しいものがある．その背景として生活環境の急速な欧米化（摂取カロリーの過剰，肥満，運動不足など）がある．
- 糖尿病は高齢になるほど発症しやすくなる．人口の高齢化も2型糖尿病の増加に拍車をかけている．
- 最近は肥満児の増加に伴い，小児においても2型糖尿病が増加している．

「糖尿病が強く疑われる者」，「糖尿病の可能性を否定できない者」の推計人数の年次推移（20歳以上，男女計）

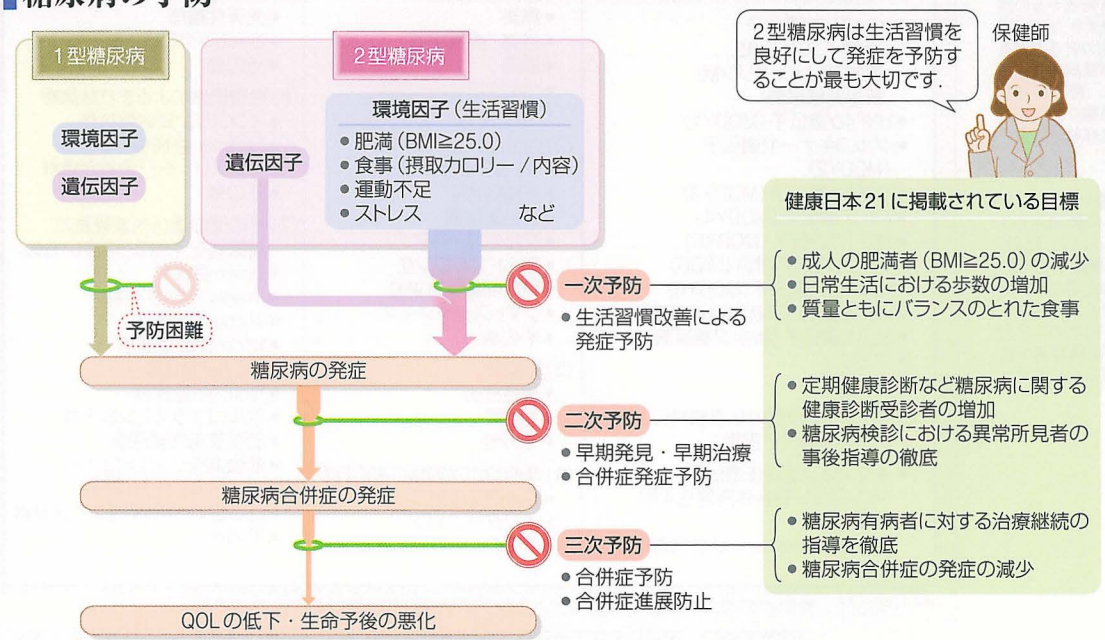


「糖尿病が強く疑われる者」及び「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合（20歳以上，性・年齢階級別，全国補正値）



厚生労働省：平成24年　国民健康・栄養調査報告

発症と進行を防ぐ
糖尿病の予防



● 肥満〔症〕：obesity　● 運動不足：lack of exercise　● 肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕（BMI）：body mass index　● クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life

Words & terms

MODY（若年発症成人型糖尿病） 〔16頁〕
常染色体優性遺伝を示す若年（通常25歳以下）発症の糖尿病．原因遺伝子は現在までに*MODY1*～*6*が同定されており，耐糖能異常の重症度は病型により様々である．*MODY1*～*6*は，膵β細胞に存在する転写因子などをコードすることが判明している．

新生児糖尿病 〔16頁〕
新生児期に高血糖，多尿，脱水などの症状で発症する．数ヵ月で寛解する一過性の型と，永続的な型がある．近年，発症の原因として，膵β細胞のATP感受性カリウムチャネルの遺伝子（*Kir6.2*遺伝子，*SUR1*遺伝子）の異常が明らかになった．

MIDD 〔16頁〕
ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病．母系遺伝，難聴，様々な病像の糖尿病（軽症からインスリン依存状態まで）が特徴的．ミトコンドリアDNAの3243番目のA→G点変異がほとんどで，日本人糖尿病患者の約1%に認められる．

膵臓移植
主に脳死者からの膵臓を移植する方法．透析療法期の腎症がある場合，膵腎同時移植が行われる．膵臓移植よりも低侵襲な方法として，膵島移植が注目されている．

膵島移植
ドナーの膵臓からランゲルハンス島（膵島）を分離し移植する方法．膵臓移植と異なり開腹術は不要で，点滴により膵島を門脈内に注入する．1型糖尿病の新しい治療として注目されている．

Advanced Study

糖尿病と糖代謝異常の成因分類

- 最新の研究結果に基づいて，2010年に新しい糖尿病と糖代謝異常の成因分類が示された．
- 新しい分類では，MODY6や新生児糖尿病など，新たに遺伝子異常が同定された疾患が加わった．

糖尿病と糖代謝異常*の成因分類

Ⅰ．1型（膵β細胞の破壊，通常は絶対的インスリン欠乏に至る）
- A．自己免疫性
- B．特発性

Ⅱ．2型（インスリン分泌低下を主体とするものと，インスリン抵抗性が主体で，それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある）

Ⅲ．その他の特定の機序，疾患によるもの（詳細は下表参照）
- A．遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
  - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
  - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
- B．他の疾患，条件に伴うもの
  - (1) 膵外分泌疾患
  - (2) 内分泌疾患
  - (3) 肝疾患
  - (4) 薬剤や化学物質によるもの
  - (5) 感染症
  - (6) 免疫機序によるまれな病態
  - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの

Ⅳ．妊娠糖尿病

注：現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする．
*一部には，糖尿病特有の合併症を来たすかどうかが確認されていないものも含まれる．

日本糖尿病学会：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（7）：490，2012（引用）

その他の特定の機序，疾患による糖尿病と糖代謝異常**

A．遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの	B．他の疾患，条件に伴うもの	
(1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常 ● インスリン遺伝子（異常インスリン症，異常プロインスリン症，新生児糖尿病） ● HNF4α遺伝子（MODY1） ● グルコキナーゼ遺伝子（MODY2） ● HNF1α遺伝子（MODY3） ● IPF-1遺伝子（MODY4） ● HNF1β遺伝子（MODY5） ● ミトコンドリアDNA（MIDD） ● NeuroD1遺伝子（MODY6） ● Kir6.2遺伝子（新生児糖尿病） ● SUR1遺伝子（新生児糖尿病） ● アミリン ● その他 (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常 ● インスリン受容体遺伝子（インスリン受容体異常症A型，妖精症，Rabson-Mendenhall症候群ほか） ● その他	(1) 膵外分泌疾患 ● 膵炎 ● 外傷／膵摘手術 ● 腫瘍 ● ヘモクロマトーシス ● その他 (2) 内分泌疾患 ● クッシング症候群 ● 先端巨大症 ● 褐色細胞腫 ● グルカゴノーマ ● アルドステロン症 ● 甲状腺機能亢進症 ● ソマトスタチノーマ ● その他 (3) 肝疾患 ● 慢性肝炎 ● 肝硬変 ● その他 (4) 薬剤や化学物質によるもの ● グルココルチコイド ● インターフェロン ● その他	(5) 感染症 ● 先天性風疹 ● サイトメガロウィルス ● その他 (6) 免疫機序によるまれな病態 ● インスリン受容体抗体 ● Stiffman症候群 ● インスリン自己免疫症候群 ● その他 (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの ● Down症候群 ● Prader-Willi症候群 ● Turner症候群 ● Klinefelter症候群 ● Werner症候群 ● Wolfram症候群 ● セルロプラスミン低下症 ● 脂肪萎縮性糖尿病 ● 筋強直性ディストロフィー ● フリードライヒ失調症 ● Laurence-Moon-Biedl症候群 ● その他

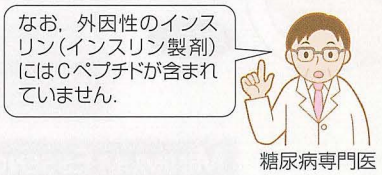
**一部には，糖尿病特有の合併症を来たすかどうかが確認されていないものも含まれる．

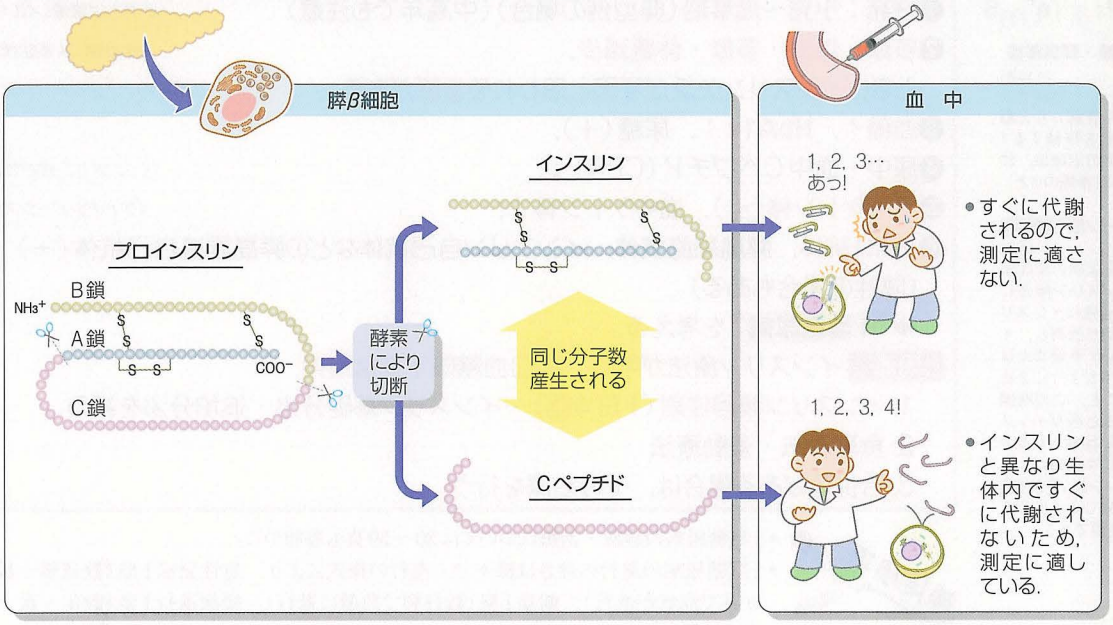
日本糖尿病学会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）：糖尿病55（7）：491，2012（引用）

● 自己免疫性糖尿病：autoimmune diabetes ● 特発性糖尿病：idiopathic diabetes ● 妊娠糖尿病（GDM）：gestational diabetes mellitus ● 若年発症成人型糖尿病（MODY）：maturity-onset diabetes of the young ● 肝細胞核因子（HNF）：hepatocyte nuclear factor ● IPF：insulin promoter factor ● スルホニル尿素受容体（SUR）：sulfonylurea receptor ● 新生児糖尿病：neonatal diabetes mellitus ● MIDD：maternally inherited diabetes with deafness ● 膵臓移植：pancreatic transplantation

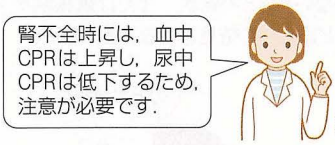
インスリン分泌能を評価する
Cペプチド（CPR）

- Cペプチドとはインスリンの前駆体であるプロインスリンから産生される物質であり，1分子のプロインスリンから1分子のインスリンとCペプチドが産生される．
- 血中に分泌されるインスリンとCペプチドは同じ分子数であるため，Cペプチドを測定することにより，内因性インスリン分泌を評価することができる．

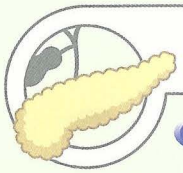




- 血中CPR測定では，その時点でのインスリン分泌量を評価できる．また，尿中に安定して排泄されるため，尿中CPRの測定により，ある一定時間内のインスリン分泌総量の評価が可能である．



●膵島移植：pancreatic islet transplantation　●Cペプチド免疫活性（CPR）：C peptide immunoreactivity　●プロインスリン：proinsulin



E10.0〜E10.9

1 型糖尿病

監修 小林 哲郎

intro.

膵 β 細胞の破壊により，インスリン分泌が急速・不可逆的に低下し高血糖となる．インスリン分泌能は最終的には廃絶する．自己抗体が検出される自己免疫性と，自己抗体が証明できない特発性に分類される．1 型糖尿病はわが国では少なく，全糖尿病の 5％以下である．

MINIMUM ESSENCE　type 1 diabetes mellitus

❶好発：小児〜思春期（典型例の場合）（中高年でも注意）　〈肥満とは関連しない〉
❷多尿・口渇・多飲・体重減少，　〈高血糖による症状〉
　ときにインスリン欠乏が原因と思われる昏睡がある．　〈糖尿病ケトアシドーシス〉
❸血糖↑，HbA1c↑，尿糖（＋），
❹尿中・血中 C ペプチド（CPR）↓，　〈インスリン依存性〉
❺尿中ケトン体（＋），血中ケトン体↑，　〈ケトアシドーシス〉
❻GAD 抗体，膵島細胞抗体，インスリン自己抗体などの膵島関連自己抗体（＋）
　（陰性の場合もある）
　➡ **1 型糖尿病** を考える．

治療 インスリン療法が中心．経口血糖降下薬は無効．
1. インスリン頻回注射（1 日 4 回）…インスリン基礎分泌・追加分泌を補う．
2. 食事療法・運動療法
3. 合併症がある場合は，その治療を行う．

Words & terms

膵臓移植・膵島移植〔16頁〕
ドナーから提供された膵臓や膵臓から分離した膵島を移植する 1 型糖尿病の治療法．詳細は 16 頁参照のこと．

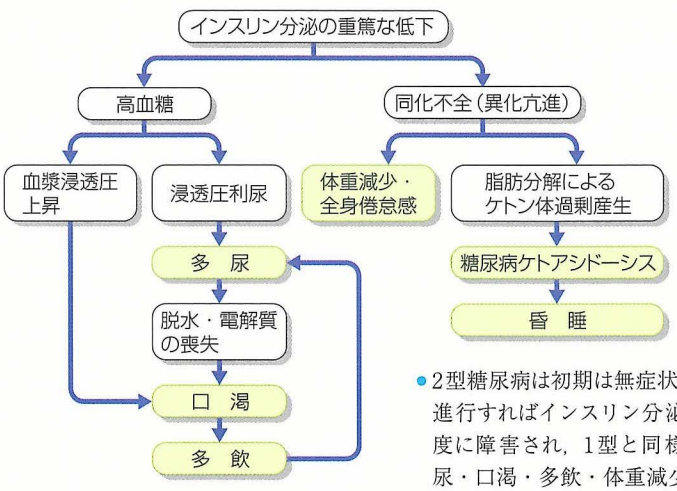
ハネムーン期（寛解期）〔19頁〕
1 型糖尿病の発症早期にインスリン療法により一過性にインスリン分泌能が改善し，インスリンが不要または少量ですむようになる時期のこと．この期間が過ぎると再びインスリン依存状態となるので，適切な管理によりハネムーン期（寛解期）が長く続くようにすることが重要である．

補足事項

- 1 型糖尿病の診断・治療については 30〜59 頁も参照のこと．
- 1 型糖尿病の進行の速さは様々で，進行の様式により，急性発症 1 型（数週間〜数ヵ月で症状が進行），劇症 1 型（数日間で急激に進行），緩徐進行 1 型（数年〜数十年で緩徐に進行）に分類される（20 頁）．

インスリンの絶対的不足による 1 型糖尿病の症状

- 1 型糖尿病は多尿・口渇・多飲（高血糖による脱水症状），体重減少（インスリン欠乏によって糖が取りこめない）などの症状，または糖尿病ケトアシドーシス（62 頁）による意識障害などによって発見されることが多い．





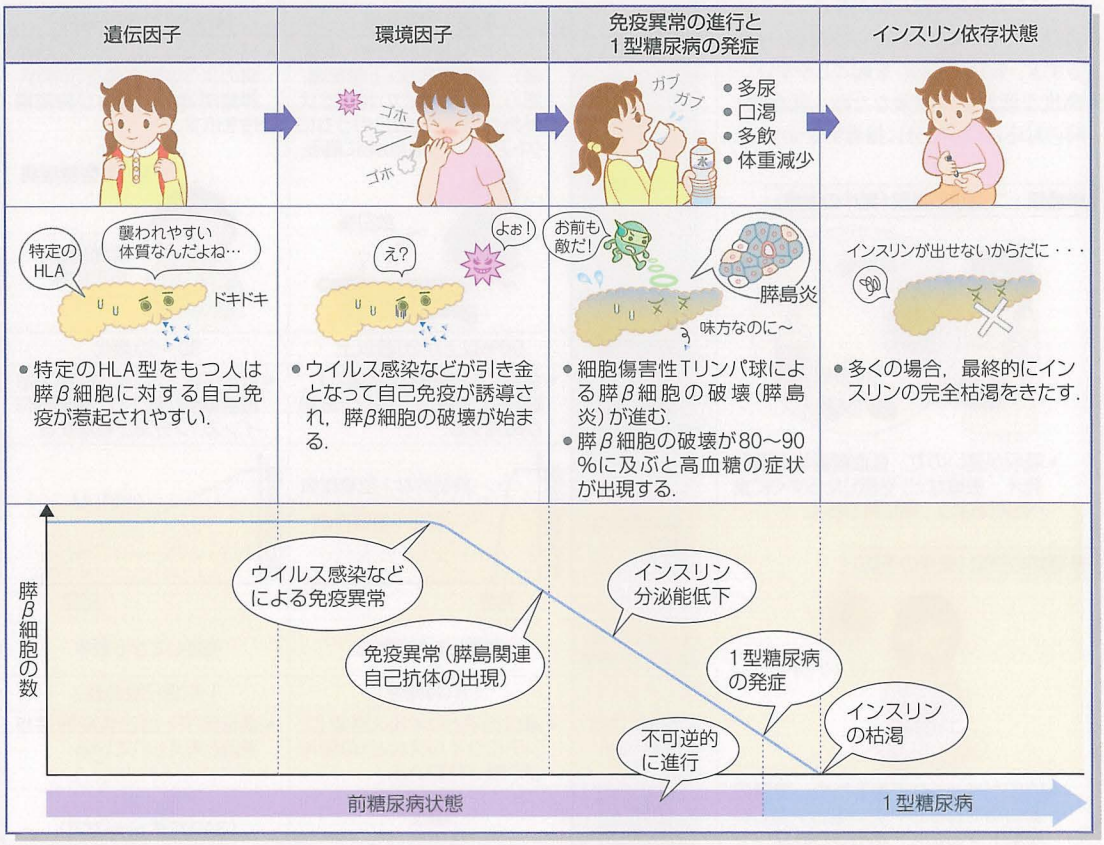
- 2 型糖尿病は初期は無症状だが，進行すればインスリン分泌が高度に障害され，1 型と同様に多尿・口渇・多飲・体重減少をきたすようになる（23 頁）．

- 1 型糖尿病：type 1 diabetes mellitus　- 自己免疫：autoimmunity　- 糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c　- C ペプチド免疫活性（CPR）：C peptide immunoreactivity　- グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体：glutamic acid decarboxylase antibody　- 膵島細胞抗体（ICA）：islet cell antibody　- インスリン自己抗体（IAA）：insulin autoantibody　- 膵島関連自己抗体：islet-associated autoantibody　- 体重減少：weight loss　- 全身倦怠感：general fatigue　- 多尿：polyuria　- 口渇：thirst

自己免疫的機序によって不可逆的に膵β細胞の破壊が進む

1型糖尿病の成因と病態

- 1型糖尿病の多くは，遺伝因子に加え，ウイルス感染などの環境因子が引き金となって自己免疫異常が起こり，膵β細胞が破壊されることで発症すると考えられている．



- 1型糖尿病は発症早期にインスリン療法を強力に行うことで，一過性にインスリン分泌能が改善し，インスリン非依存状態となることがある．これをハネムーン期（寛解期）とよぶ．
- しかし，インスリン分泌能は再び低下し，最終的にはインスリン依存状態（14頁）となる（インスリン注射は生涯続く）．

Advanced Study

膵島関連自己抗体

- 1型糖尿病の大部分は自己免疫的機序で起こり，膵島細胞成分に対する自己抗体（膵島関連自己抗体）が検出されることが多い．
- 膵島関連自己抗体の多くは，発症前（前糖尿病期）から陽性となるため，1型糖尿病の発症予知マーカーとしても使われる．
- 膵島関連自己抗体のうち臨床で最も使われているのは，グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体である．その他，右に示すような膵島関連自己抗体がある．
- 膵島関連自己抗体は，細胞傷害性Tリンパ球による膵β細胞の破壊によって二次的に生じるもので，抗体自体に膵島細胞の破壊作用はない．

抗体の名称	特　徴
グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体	●発症前，発症早期の診断において感度が高い． ●SPIDDM（20頁）の診断指標として有用である．
膵島細胞抗体（ICA）	●最も基本的な膵島関連自己抗体とされてきたが，測定方法が煩雑で，臨床で広く用いるのは困難．
インスリン自己抗体（IAA）	●インスリン治療中の患者では，自己免疫的機序の証明には適さない．
抗インスリノーマ関連蛋白2（IA-2）抗体	●若年発症患者で陽性率が高い． ●GAD抗体と組み合わせて検査すると，診断感度が上がる．
zinc transporter 8（ZnT8）抗体	●近年同定された，膵β細胞のインスリン分泌顆粒膜にある亜鉛の輸送担体（ZnT8）に対する抗体．

●多飲：polydipsia　●昏睡：coma　●ハネムーン期：honeymoon period　●膵臓移植：pancreatic transplantation　●膵島移植：pancreatic islet transplantation　●ヒト白血球型抗原（HLA）：human leukocyte antigen　●インスリン依存（状態）：insulin-dependent　●緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）：slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, slowly progressive type 1 diabetes　●抗インスリノーマ関連蛋白2（IA-2）抗体：anti-insulinoma-associated antigen-2 antibody

低血糖になる前に食べる

低血糖の予防

- 1型糖尿病は血糖コントロールが難しく，インスリンの投与量が多かったり，運動したりすることでインスリンが効きすぎ，低血糖(66頁)を起こしやすい．
- 高度な低血糖は危険なため，低血糖時の対応につき十分に指導する(67頁)．

単糖類・二糖類の摂取(発作の治療)



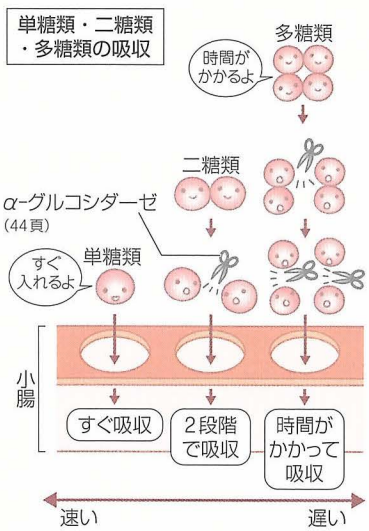
- 吸収が速いので，低血糖症状(頻脈，発汗，振戦など)を感じたらすぐに食べられるよう，常に持ち歩く．

多糖類の摂取(発作の予防)



- 吸収がゆっくりであるため，夜間の低血糖を起こしやすい場合や激しい運動をする前に，あらかじめ食べておく(補食)．

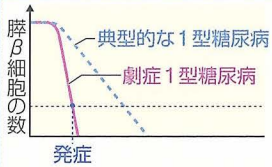
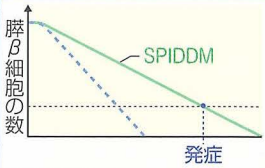
単糖類・二糖類・多糖類の吸収



以前はわかっていなかった知っておくべき病態

劇症1型糖尿病と緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)

- 1型糖尿病には，典型例(19頁)の他に，次のようなタイプが存在する．

	劇症1型糖尿病	緩徐進行1型糖尿病
症　状	● 上気道炎症状(発熱，咽頭痛)，消化器症状(上腹部痛，悪心，嘔吐)などの前駆症状があったのち，数日のうちにケトアシドーシス(60頁)に陥る． 	● 発症初期には一見2型糖尿病のような臨床像を示すが，膵島関連自己抗体が持続陽性を示す． 
好発年齢	90%以上が20歳以上	30～50歳代
病　態	● 急激に膵β細胞が破壊され，数日のうちにインスリン分泌が枯渇する．	● 数年～数十年かけ緩徐に膵β細胞機能が低下し，最終的にインスリン分泌が枯渇する．
膵β細胞の破壊		
インスリン枯渇までの期間	発症してから数日	発症してから数年
成因による分類(16頁)	1B(特発性) ● 遺伝因子とウイルス感染(エンテロウイルスなど)の関与が示唆されている．	1A(自己免疫性) ● 遺伝因子と自己免疫異常が原因と考えられている．
膵島関連自己抗体	陰性	持続陽性 (GAD抗体(19頁)など)
HbA1c	正常～軽度上昇	上昇
診断上の注意	● 急激に高血糖になるため発症時のHbA1c(33頁)はあまり上昇していない． ● ほとんどの例で，膵外分泌酵素の上昇がみられる． ● β細胞以外の膵内分泌細胞(α細胞など(6頁))も障害を受けることが多い．	● 好発年齢が中年であり，緩徐に発症するため，2型糖尿病と誤診されることもある． ● 2型糖尿病と思われる例でも，インスリン分泌能が低下している例などではSPIDDMを疑い，GAD抗体を調べる．
補　足	● 妊娠に関連して妊娠後期に発症することがある．	● 早期にインスリンを導入することで内因性インスリンの枯渇を遅らせることができる．

劇症1型糖尿病診断基準

- 下記1～3の全てを満たすものを劇症1型糖尿病と診断する．

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る．(初診時尿ケトン体陽性，血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値≧288 mg/dL，かつHbA1c＜8.7%*．

*劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は，必ずしもこの数字は該当しない．

3. 発症時の尿中Cペプチド＜10 μg/日，または空腹時血中Cペプチド＜0.3 ng/mL，かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド＜0.5 ng/mL．

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：文光堂：15，2014(引用改変)

- 低血糖(症)：hypoglycemia　- 劇症1型糖尿病：fulminant type 1 diabetes mellitus　- 緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)：slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, slowly progressive type 1 diabetes　- 糖化ヘモグロビン(HbA1c)：hemoglobin A1c　- グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体：glutamic acid decarboxylase antibody

基本はインスリン療法

1型糖尿病の治療のながれ

- 1型糖尿病が疑われる場合には，直ちにインスリン療法を開始する．
- 所見から糖尿病ケトーシス，ケトアシドーシスの可能性が高い場合で，特に患者の反応が鈍いあるいは朦朧状態の場合は，緊急の処置を行い(64頁)，速やかに専門医に紹介，搬送する．
- 継続的な治療は，強化インスリン療法が基本であり，加えて食事・運動療法を行う．



*運動療法は，ときに制限される場合がある(42頁)．

インスリン依存状態(主に1型糖尿病)の対応

インスリン依存状態が疑われる

所　見
- 著しい高血糖
- 尿ケトン体陰性～軽度陽性
- 経口摂取可能，意識状態良好

治療と対応
- 十分な水分補給とインスリン注射を開始
- 血糖，尿ケトン体の測定(できれば血算，血清電解質なども)
- 専門医と以後の処置や対応を協議

経過観察と対応
- 36時間(1日半)経過後，なお尿ケトン体が持続陽性のときは必要ならば専門医へ搬送
- 意識状態が悪化したときは迅速に集中治療ができる病院へ．他疾患の可能性にも留意する

かかりつけ医の継続治療，管理
- 基本的には強化インスリン療法(1日4回注射法など)の維持管理
- 本人，家族などへの食事，運動，生活指導(低血糖への対応も含む)など
  小児の場合は学校生活にも配慮
- 専門医との継続的な連携を行う

所　見
- 著しい高血糖
- 尿ケトン体強陽性，脱水状態を認める
- 患者の反応が鈍いあるいは朦朧状態

治療と対応
- 専門医への紹介，迅速な搬送
- 搬送時間が長くなる場合，生理食塩水*とインスリンの静注を行う(糖尿病ケトアシドーシスの治療(64頁))

*生理食塩水1～2Lの点滴をし，尿量を少なくとも1L/日に維持する．高齢者については，心予備能などに注意しつつ行う．

(小児の場合には，基本的に専門医へ)

専門医による治療，管理
- 専門医による初期治療
- 病態に改善が得られたらインスリン療法，食事，運動などの見直し，改善
- 小児の1型糖尿病の場合は定期的に診療し，成長過程に合わせた治療・生活指導を目指す
- かかりつけ医と継続的な連携を行う

連携

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：文光堂：31，2014(引用改変)

- 小児では，成長に支障をきたさないよう，食事は同年齢の健常児に必要な栄養バランス・量を十分に摂取させる．
- 運動の有効性は血糖コントロール改善に対しては確立されていない．しかし，体力の保持・増進，ストレスの解消など患者のQOLの改善に有用である．なお，運動は一定量，同程度とすることが望ましい．

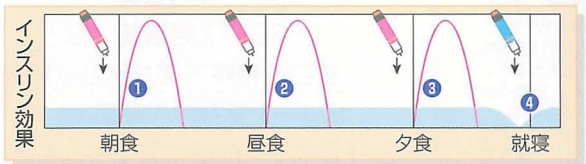
強化インスリン療法を行う

インスリン療法

- 1型糖尿病の多くは，インスリン追加分泌・基礎分泌ともに障害される．3食分の追加分泌と基礎分泌を補うためには1日計4回の注射が必要になる(57頁)．



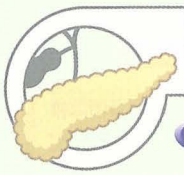
強化インスリン療法の例



超速効型インスリン ①②③	持効型溶解インスリン ④
・毎食前に投与． ・追加分泌を補う．	・寝る前 and/or 朝食前に投与． ・基礎分泌を補う．

- 上記のようなインスリン頻回注射の他に，持続皮下インスリン注入療法(CSII)もある(59頁)．
- 病態が改善したら，インスリンの投与回数・量を見直し調整する．

- インスリン療法：insulin therapy　- 持続皮下インスリン注入療法(CSII)：continuous subcutaneous insulin infusion　- 超速効型インスリン〔アナログ〕：rapid-acting insulin analog　- 持効型〔溶解〕インスリン〔アナログ〕：long-acting insulin analog



E11.0
〜
E11.9

2型糖尿病

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

intro.

2型糖尿病はインスリン分泌障害とインスリン抵抗性の増大が様々な程度で生じ，慢性の高血糖状態となる疾患である．複数の遺伝因子に過食・運動不足・ストレスなどの環境因子（生活習慣の不良）や加齢が加わり発症する．わが国の糖尿病の大半を占め，生活習慣病の代表ともいうべき疾患である．

Words & terms

ヒトインスリン〔55頁〕
ヒトインスリンの前駆体の遺伝子を大腸菌などに組みこんで生産するインスリン製剤．遺伝子工学によってつくられた最初の医薬品として1980年代に登場した．なお，それ以前のインスリン療法ではウシやブタのインスリンが利用されていた．

インスリンアナログ〔56頁〕
遺伝子組換え技術によってヒトインスリンのアミノ酸配列を変え，薬物動態を改善したインスリン製剤．わが国ではインスリンリスプロが2001年に最初に発売された．2014年7月現在，これに続いてインスリンアスパルト，インスリングラルギン，インスリンデテミル，インスリングルリジン，インスリンデグルデクが発売されている．なおアナログとは構造類縁体，すなわち“似たもの”を意味する．

Glycemic Index（GI）
炭水化物を含む食品の摂取時の血糖上昇率を示す指標．摂取後2時間までの血糖上昇曲線下の面積を，50 gのブドウ糖または白パンの場合を100%として算出される．

カーボカウント
炭水化物量に着目して食事指導を行う方法．食後血糖上昇は炭水化物量に規定されるという考えから，食事中の炭水化物量を計算し，それに合わせてインスリン量を調節して食後高血糖を防ぐ．

MINIMUM ESSENCE　type 2 diabetes mellitus

❶好発：**生活習慣不良**の**中高年**　〈遺伝因子と生活習慣が発症に関わる〉

❷正常〜**軽度の肥満**，　〈インスリン分泌障害優位〉
または**高度の肥満**がある．　〈インスリン抵抗性優位〉

❸無症状だが，糖尿病の**家族歴**や，**食後高血糖**，**HbA1c ↑**など糖尿病を疑わせる所見がある．　〈軽症2型糖尿病〉

❹または**多尿**・**口渇**・**多飲**・**体重減少**などの自覚症状や飛蚊症，足のしびれなど糖尿病合併症を疑わせる所見がみられる，**空腹時血糖 ↑**，**随時血糖 ↑**．　〈進行例〉

➡ **2型糖尿病** を考える．

- 糖尿病型（①＋②，または①を日を変えて2回満たせば糖尿病と診断）
  ①血糖値：空腹時≧**126** mg/dL，OGTT 2時間≧**200** mg/dL，随時≧**200** mg/dLのいずれか
  ②HbA1c（NGSP）値≧**6.5%**（HbA1c〔JDS〕値≧6.1%）
- **糖尿病網膜症**，**糖尿病腎症**，**糖尿病神経障害**（三大合併症），などの細小血管障害，および**動脈硬化症**（大血管障害），**糖尿病足病変**などの有無を確認する．　〈慢性合併症〉

治療　病態に合わせて適切な治療を選択，**血糖コントロール**を図り，**合併症を予防**する．

1. インスリン非依存状態である場合は，
   a. **食事療法**・**運動療法**
   b. 食事療法・運動療法でコントロール不良の場合は，
      経口血糖降下薬：
      ①α-グルコシダーゼ阻害薬　②ビグアナイド薬
      ③チアゾリジン薬　④速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）
      ⑤DPP-4阻害薬　⑥スルホニル尿素薬（SU薬）
      ⑦SGLT2阻害薬　など
   c. 経口血糖降下薬が無効な場合は，
      GLP-1受容体作動薬 or **インスリン療法**
2. インスリン依存状態である場合は，
   a. **インスリン頻回注射**（1日4回）：インスリン基礎分泌・追加分泌を補う．
   b. 食事療法・運動療法
3. 合併症がある場合は，その治療を行う．

●2型糖尿病：type 2 diabetes mellitus　●インスリン分泌障害：insulin secretory disorder　●インスリン抵抗性：insulin resistance　●肥満症：obesity　●食後高血糖：postprandial hyperglycemia　●糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c　●多尿：polyuria　●口渇：thirst　●多飲：polydipsia　●体重減少：weight loss　●空腹時血糖（FPG，FBG）：fasting plasma glucose，fasting blood glucose　●随時血糖：casual blood（plasma）glucose　●糖尿病〔性〕網膜症：diabetic retinopathy　●糖尿病〔性〕腎症：diabetic nephropathy

2型糖尿病の病態

監修
弘世 貴久
河盛 隆造

無症状のまま進行する 2型糖尿病の症状

- 2型糖尿病は1型糖尿病と異なり進行が緩徐であるため，発症しても長期間自覚症状がなく気づかれなかったり，早期に診断されても自覚症状がないため受診・治療を中断してしまったりすることが多い．しかし，この間にも合併症は進行していく．



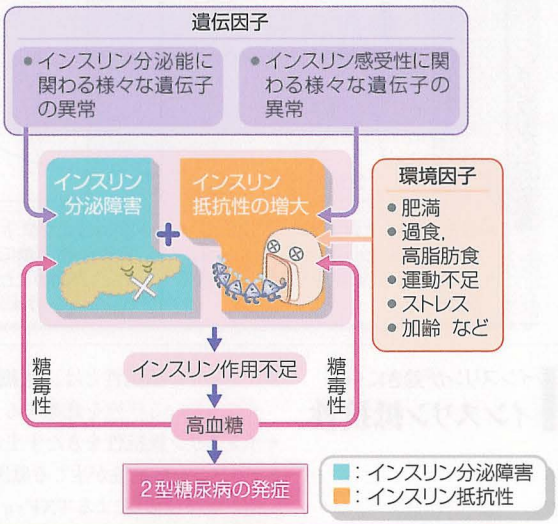
- 何らかの自覚症状(18頁)が出現してようやく受診したときには，すでに合併症が存在していたり，合併症が重症化していたりする．
- このため，高血圧と同様に“サイレントキラー”とよばれることもある．
- したがって早期発見・早期治療が最も重要である．

インスリン分泌障害とインスリン抵抗性 2型糖尿病の成因と病態

- 2型糖尿病の発症には，インスリン分泌障害とインスリン抵抗性が関与しており，ともに複数の遺伝因子によって規定されている．
- さらに，インスリン抵抗性には主に生活習慣に起因する環境因子も大きく関与している．
- インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の関与の程度は一人一人異なる．



「一人一人異なる」と言われてもよくわかりませんよね．
そこでインスリン分泌障害が優位な例とインスリン抵抗性が優位な例を具体的にみてみましょう．



インスリン分泌障害優位とインスリン抵抗性優位の違い

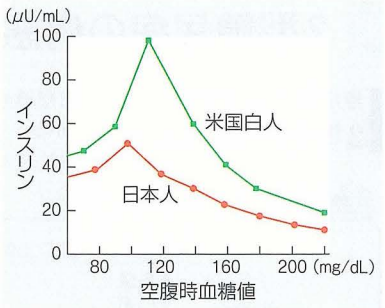
	インスリン分泌障害	インスリン抵抗性	血糖 ←低い 正常域 境界域 糖尿病域 高い→	発症機序
インスリン分泌障害優位 正常～軽度な肥満で発症	大	小		●先天的なインスリン分泌障害がある人が，少しでも肥満するとインスリン抵抗性が加わって糖尿病を発症する．
インスリン抵抗性優位 高度な肥満で発症	小	大		●先天的なインスリン分泌障害は軽度だが，過食などで高度に肥満し，高度のインスリン抵抗性が生じると，糖尿病を発症する．
両者の中間 中程度の肥満で発症	中	中		●インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の両方が同程度に関わり糖尿病を発症する．

●糖尿病(性)神経障害：diabetic neuropathy ●(粥状)動脈硬化：atherosclerosis ●糖尿病足病変：diabetic foot ●食事療法：diet therapy ●運動療法：exercise therapy ●経口血糖降下薬(OHA)：oral hypoglycemic agent ●ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ(DPP-4)：dipeptidyl peptidase Ⅳ ●Na^+/グルコース共輸送担体(SGLT)：sodium glucose cotransporter ●インスリン療法：insulin therapy ●ヒトインスリン：human insulin ●インスリンアナログ：insulin analog ●血糖上昇係数(GI)：glycemic index ●カーボカウント：carbohydrate counting

インスリン分泌がもともと少ない日本人

日本人と欧米人のインスリン分泌能の違い

- 日本人と欧米人では，遺伝的にインスリン分泌能に違いがみられる．
- 日本人のインスリン分泌能は，欧米人（白人）のほぼ半分といわれている．
- このことが，日本人と欧米人でみられる2型糖尿病の病態の違いに関連している（27頁）．



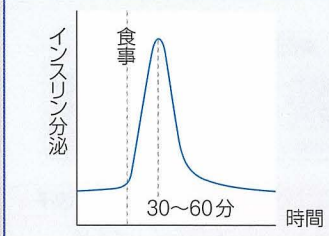
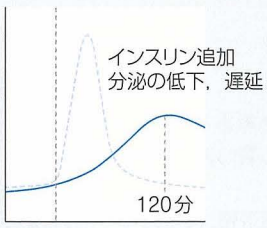
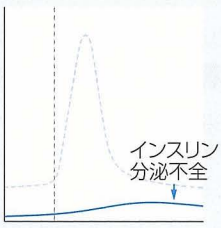
清野 裕：糖尿病の新しい概念：最新医学50：639-645，1995（引用改変）

インスリンが正常に分泌されない

インスリン分泌障害

- インスリン分泌障害があると正常のインスリン分泌パターンがみられなくなる．
- 特にインスリン追加分泌が低下しているパターンが重要で，これが多くの日本人の糖尿病発症の大きな要因となっている．

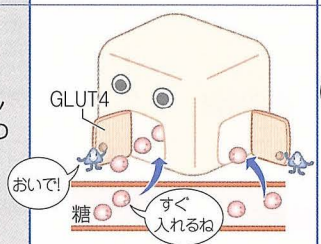
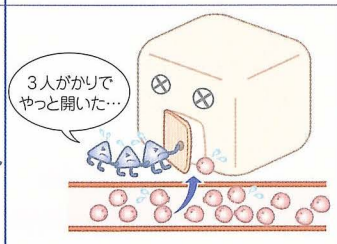
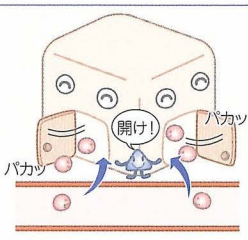
インスリン分泌パターンの例

	正　常	インスリン分泌障害の例	
インスリン分泌動態			
	●食後の血糖上昇に反応して瞬時にインスリン追加分泌が起こる（5，6頁）． ●インスリン分泌は速やかに元の値に戻る．	●追加分泌が低下している．このため，食後の高血糖に刺激されインスリン分泌が緩徐に上昇する． ●インスリン分泌のピークは遅れる．	●糖尿病が進行するとインスリン追加分泌だけでなくインスリン基礎分泌までが障害され，インスリン分泌不全に陥っている．

インスリンが効きにくい

インスリン抵抗性

- インスリン抵抗性とは、組織におけるインスリン感受性が低下し，インスリンが効きにくくなっている状態を意味する．
- インスリン抵抗性をきたす主な標的器官として，肝臓・筋・脂肪組織が挙げられる．
- インスリン抵抗性が生じる原因の1つとして，内臓脂肪蓄積（過食や運動不足などの生活習慣が主な原因）によるTNF-αの増加やアディポネクチンの低下が注目されている（118，120頁）．

	正　常	インスリン抵抗性亢進	インスリン感受性亢進
インスリンの効きやすさ	➡	⬇	⬆
インスリンによる糖の取りこみ			
メカニズム	●インスリンが細胞の受容体に結合する． ●GLUT4が働き，細胞は糖を取りこむことができる（9頁）．	●インスリンが効きにくくなり，細胞は糖を取りこみにくくなる． ●このため高血糖となる．	●インスリン感受性が高いと，細胞は少ないインスリンでも糖を取りこむことができる．

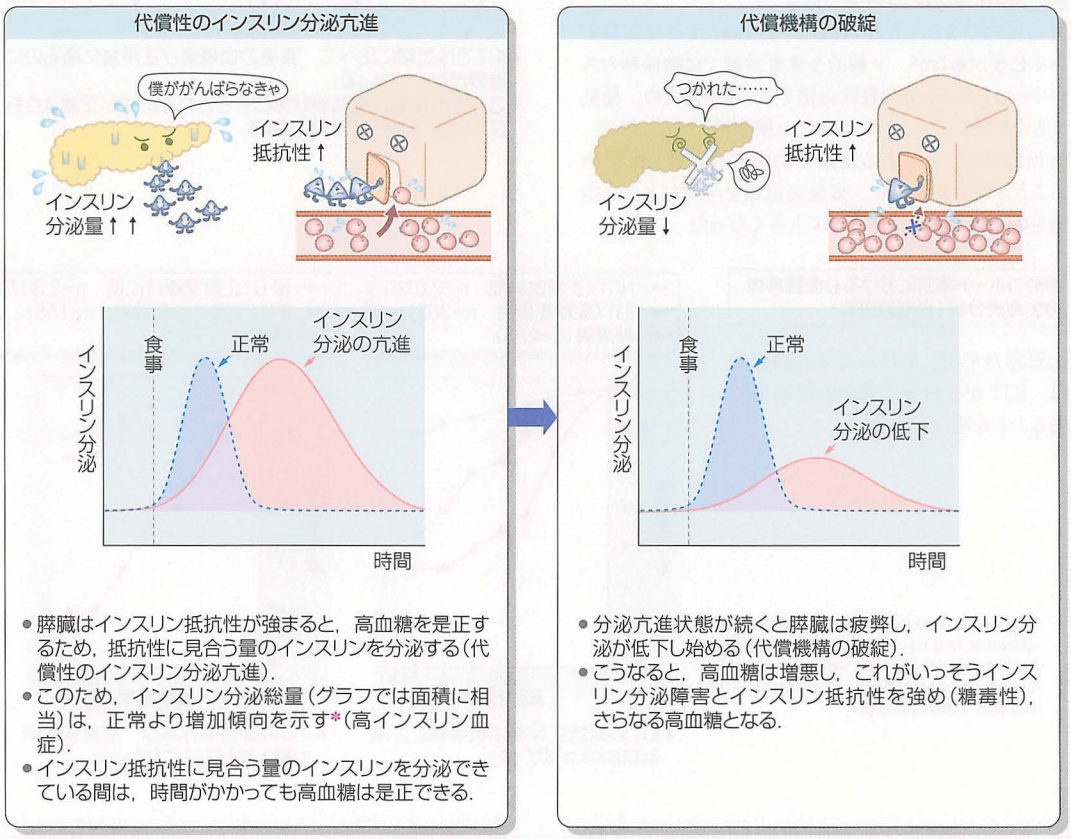
- インスリン感受性が亢進していると，インスリン抵抗性とは逆に，インスリンが効きやすくなる（26頁のコラム参照）．
- 26頁のコラムのようにインスリン分泌能が生まれつき弱くても（追加分泌の低下），インスリン感受性が高い間は血糖値は正常域に保たれる．

- インスリン分泌能：insulin secretory ability　- インスリン分泌障害：insulin secretory disorder　- インスリン抵抗性：insulin resistance
- 内臓脂肪（VF）：visceral fat　- 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α　- アディポネクチン：adiponectin　- インスリン感受性：insulin sensitivity

がんばる膵臓もやがては疲れる

代償性のインスリン分泌亢進と代償機構の破綻

- インスリン抵抗性が亢進すると，代償性にインスリン分泌が亢進し高血糖を是正しようとする．
- しかし，その状態が続くとこの代償機構は破綻し，インスリン分泌が低下してしまうため，さらなる高血糖となる．



- 膵臓はインスリン抵抗性が強まると，高血糖を是正するため，抵抗性に見合う量のインスリンを分泌する（代償性のインスリン分泌亢進）．
- このため，インスリン分泌総量（グラフでは面積に相当）は，正常より増加傾向を示す*（高インスリン血症）．
- インスリン抵抗性に見合う量のインスリンを分泌できている間は，時間がかかっても高血糖は是正できる．

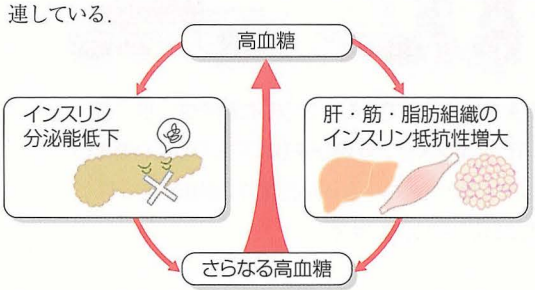
- 分泌亢進状態が続くと膵臓は疲弊し，インスリン分泌が低下し始める（代償機構の破綻）．
- こうなると，高血糖は増悪し，これがいっそうインスリン分泌障害とインスリン抵抗性を強め（糖毒性），さらなる高血糖となる．

*このようなパターンは，日本人では耐糖能異常（境界型）〔31頁〕や軽症2型糖尿病で多くみられる．

糖尿病の病態確立に関わる因子

糖毒性

- ある期間高血糖が持続すると，高血糖自体が膵β細胞のインスリン分泌能を低下させ，また同時に末梢組織におけるインスリン抵抗性を増大させ，さらなる高血糖を助長する．この悪循環を糖毒性とよび，糖尿病の病態確立に深く関連している．



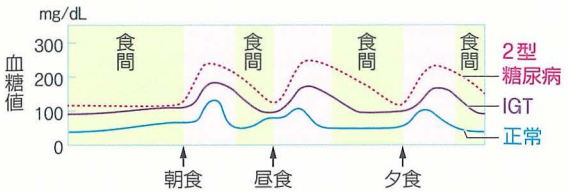
- 高血糖がインスリン分泌能を低下させる機序としては，高血糖による酸化ストレスが，膵β細胞でのインスリン遺伝子，GLUT2の遺伝子の発現を低下させることなどによるとされる．
- 高血糖がインスリン抵抗性を亢進させる機序としては，細胞内のグルコサミン増加によりGLUT4の細胞表面への移動が阻害されること，インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性が障害されることなどによるとされる．

- 耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance　- 糖毒性：glucotoxicity

空腹時血糖値では発見できない“かくれ糖尿病”

食後高血糖

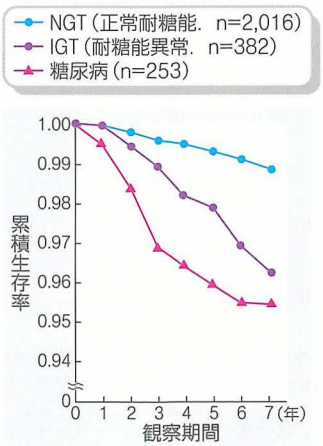
- 食後高血糖とは，空腹時の血糖値は正常域でも，食後の血糖値が高く，正常域に戻るのに時間がかかっている状態であり，IGT（耐糖能異常）〔31頁〕や2型糖尿病の初期に特徴的な所見である．
- 食後高血糖をとらえるにはOGTTを施行し2時間値をみる必要があるが，一般的な健康診断では糖尿病のスクリーニングとして空腹時血糖を用いているため，発見するのが難しい．このため“かくれ糖尿病”ともよばれる．
- 食後高血糖がみられる段階で動脈硬化が進行し始めることが明らかとなり，食後高血糖を早期にとらえ治療を開始する意義はますます大きくなった．



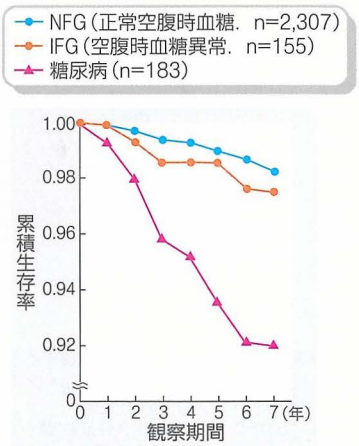
- IGTでは正常に比べて，食後の血糖値が正常域に戻るのに時間がかかっている．
- このため血管が高血糖状態にさらされる時間が正常よりも長くなり，動脈硬化が進行する．

舟形コホート集団における心血管疾患の生命表分析（舟形町研究）

- 山形県舟形町における疫学的調査では，IGTが心血管疾患の危険因子であることが明らかになった．



- IGTの累積生存率は糖尿病と正常耐糖能の中間だった．



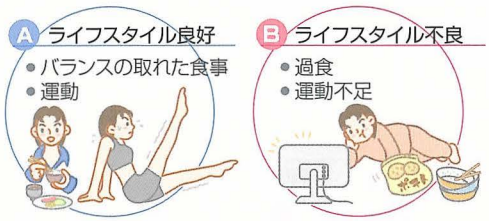
- IFGの累積生存率は，正常空腹時血糖と差がみられなかった．

Tominaga M, Eguchi H, et al. : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. : Diabetes Care 22 : 920-924, 1999（引用改変）

column

日本人に多いインスリン分泌障害優位の2型糖尿病

ご両親がともに2型糖尿病である姉妹，AさんとBさんをみてみましょう．2人のインスリン分泌能を調べてみたところ，ともに食事の後に起こるインスリン追加分泌が低値でした．では血糖値はどうでしょうか．



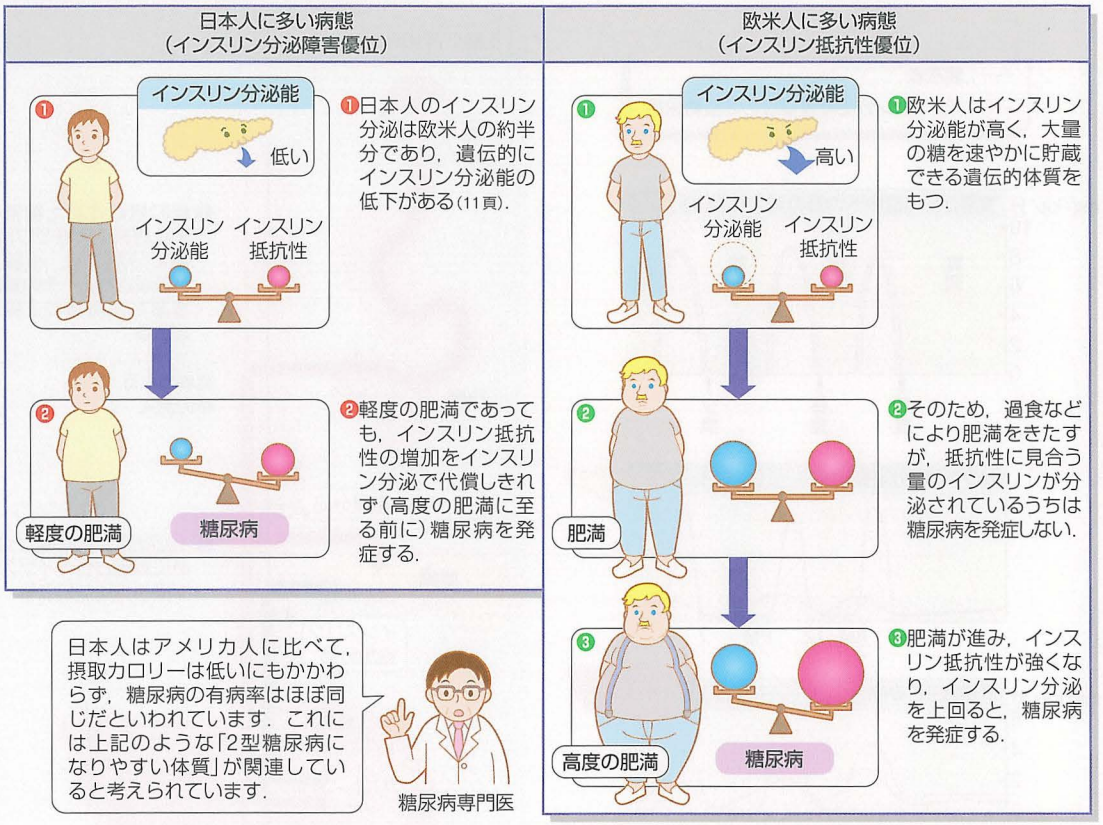
ダンスのインストラクターで食事も節制しているAさんは正常でした．こうした例では，肝・筋・脂肪組織のインスリン感受性〔24頁〕が高くなっていて，インスリン分泌が少なくてもやりくりできているのです．一方，Bさんの血糖値は糖尿病型でした．もともとは，Aさんと同じく追加分泌が低下していてもインスリン感受性が高く，血糖値は是正されていたと思います．

・食後高血糖：postprandial hyperglycemia　・耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance　・経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test　・（粥状）動脈硬化：atherosclerosis　・正常耐糖能（NGT）：normal glucose tolerance　・空腹時血糖異常（IFG）：impaired fasting glycemia

インスリン分泌障害優位とインスリン抵抗性優位の違い

日本人と欧米人の2型糖尿病の病態

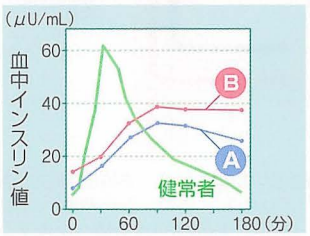
- 日本人と欧米人（白人）では，2型糖尿病の病態に違いがみられる．
- 日本人の糖尿病ではインスリン分泌障害が中心であり，インスリン抵抗性の増大は軽度にとどまる．一方欧米人は，インスリン抵抗性が主体である．

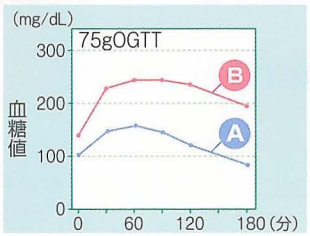


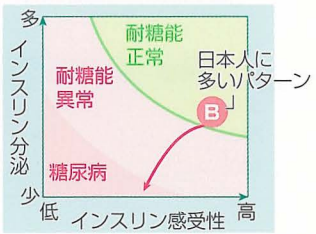
しかし結婚して家の中でテレビを観ながら間食をする毎日を繰り返していくうちに少し太ってきて，高かった感受性が低下し，健常人なみになってしまいました（インスリン抵抗性が少し加わる）．こうなると，もともとインスリン分泌が少なかったために，糖尿病へ移行していくのです（23頁）．

このBさんが「インスリン分泌障害優位の2型糖尿病」の代表例であり，裏を返して言えば，先天的にインスリン分泌障害があっても，生活習慣の悪化によるインスリン抵抗性が加わらなければ糖尿病には至らないということなのです．

河盛 隆造



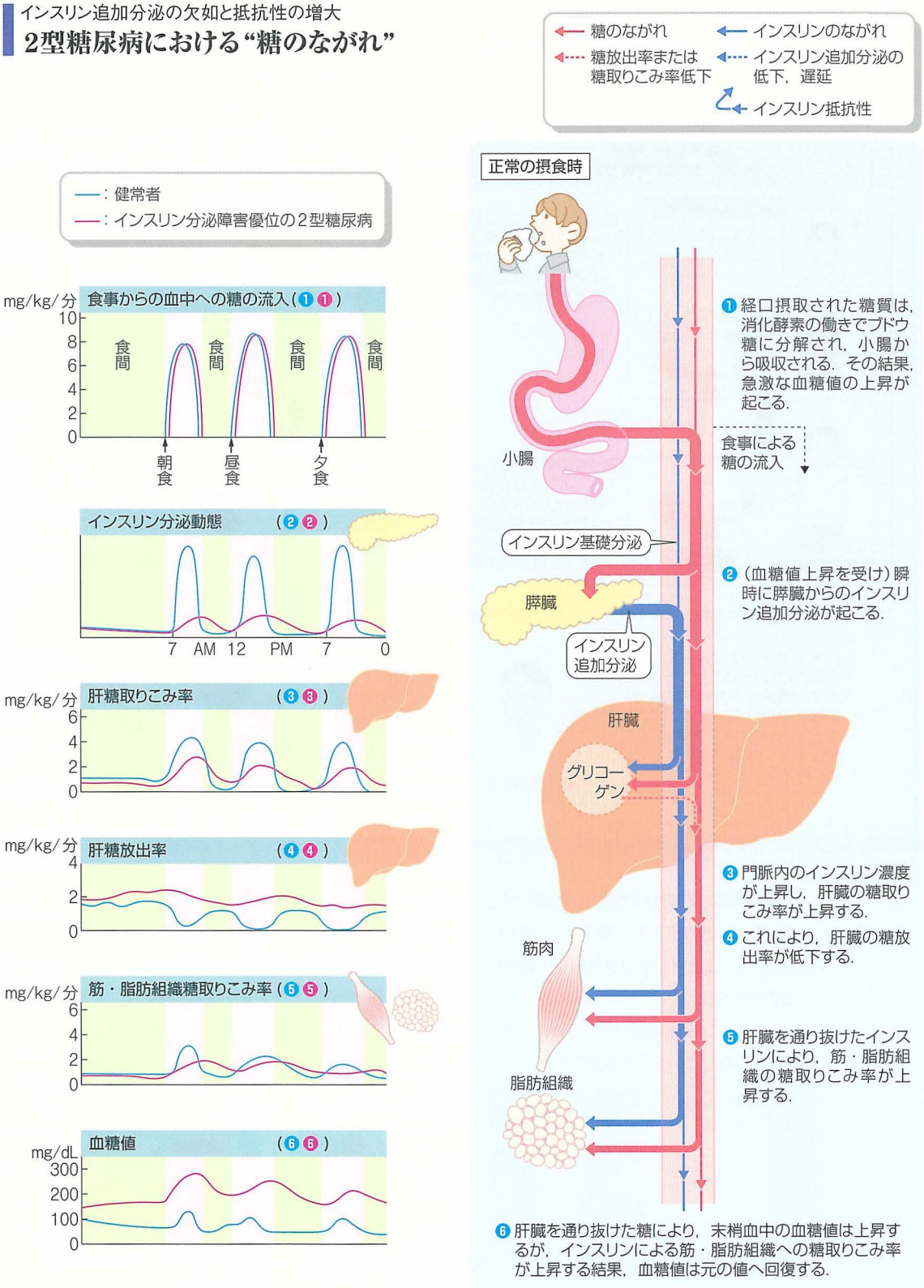




- インスリン分泌障害：insulin secretory disorder
- インスリン抵抗性：insulin resistance

インスリン追加分泌の欠如と抵抗性の増大

2型糖尿病における“糖のながれ”

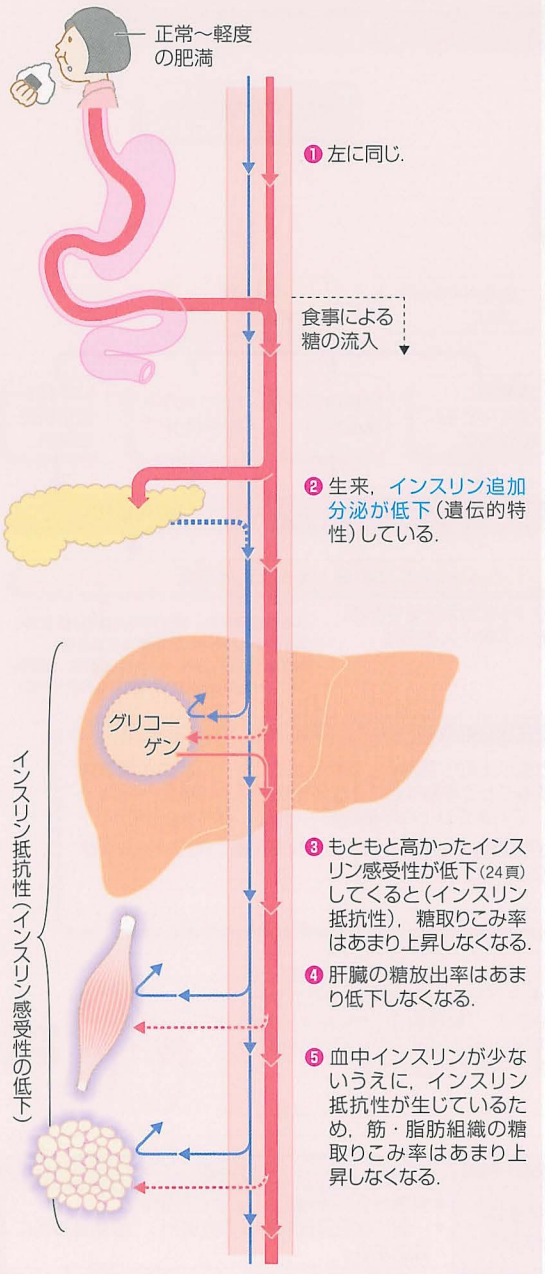


• インスリン：insulin • 肝糖取りこみ：hepatic glucose uptake • 肝糖放出：hepatic glucose output • 小腸：small intestine • グルコース（ブドウ糖）：glucose • 膵臓：pancreas • 門脈：portal vein • 肝臓：liver • 筋肉：muscle • 脂肪組織：adipose tissue

日本人は元来インスリン分泌障害優位の2型糖尿病が多く，欧米人はインスリン抵抗性優位の2型糖尿病が多いです（11，26頁のコラム参照）．
ただし，食生活の欧米化が進んだため，近年はインスリン分泌能が“タフ”で糖尿病になりにくいタイプの日本人でも高度な肥満からインスリン抵抗性優位の2型糖尿病になるケースが増えてきています．

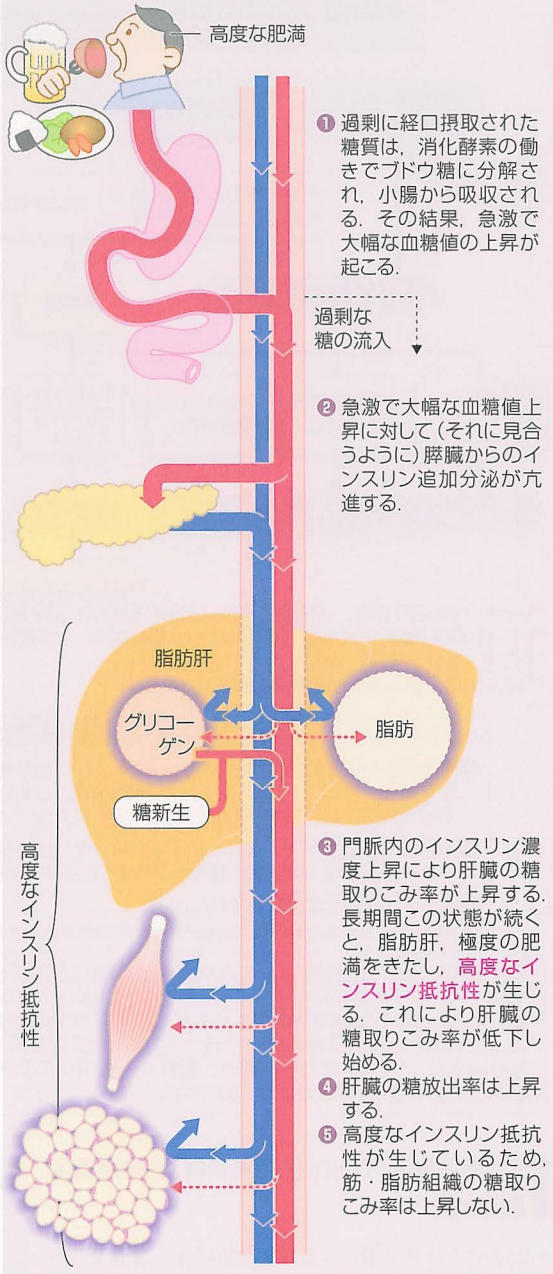


インスリン分泌障害優位の2型糖尿病



❻ 血糖上昇が是正されず，高血糖が持続してしまう．（食後高血糖）

インスリン抵抗性優位の2型糖尿病



❻ 過剰な糖の流入⇨インスリン分泌過剰⇨脂肪肝や肥満の助長⇨高度なインスリン抵抗性⇨高血糖⇨インスリン分泌過剰，といった悪循環が形成され，糖尿病を発症してしまう．

• インスリン感受性：insulin sensitivity　• インスリン抵抗性：insulin resistance

糖尿病の診断

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

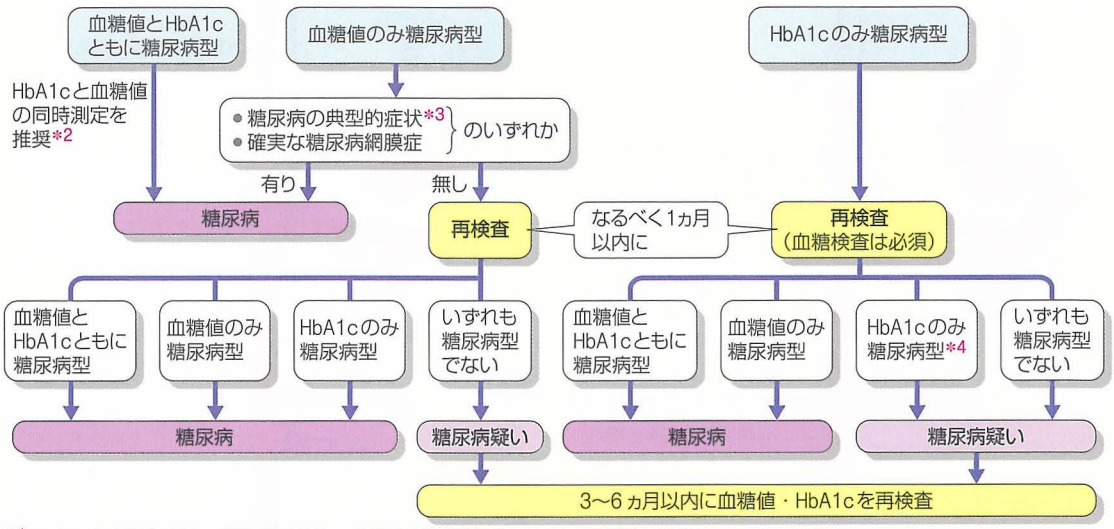
“慢性の高血糖”の確認が重要
糖尿病の診断基準

監修
高本　偉碩

- 糖尿病とは，インスリン作用不足による高血糖を主徴とする慢性の代謝性疾患群である．
- 糖尿病の診断のためには，❶高血糖の診断（血糖値検査）と，❷慢性であることの診断（HbA1cなど）が必要である．

糖尿病の診断基準（日本糖尿病学会，2010）

糖尿病型：血糖値（空腹時≧126 mg/dL，OGTT2時間≧200 mg/dL，随時≧200 mg/dLのいずれか）
HbA1c（NGSP）≧6.5%*1　（HbA1c〔JDS〕≧6.1%）



*1 HbA1c（NGSP）値は，JDS値で5.0～9.9%の場合はJDS値に0.4%を加えた値である．
*2 1回の検査で糖尿病と診断できるものを大幅に増やし，早期診断・早期介入を促進．
*3 口渇，多飲，多尿，体重減少
*4 HbA1cの反復検査では糖尿病と診断できない．

日本糖尿病学会：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（7）：494，2012（引用改変，糖尿病54（12）HbA1c表記の運用指針をふまえて作成）

旧診断基準との主な変更点

❶補助診断的な位置づけとされていたHbA1cが，血糖値と並ぶ上位の基準として格上げされた．以前は血糖値測定を日を分けて2回行い，2回とも「糖尿病型」と判定することで診断することが多かったが，血糖値とHbA1cの同時測定により1回の検査で診断が可能となったため，これまで以上に早期診断・早期介入が可能となった．

❷HbA1cの表記方法が，これまで使用されてきたJDS値から国際的に使用されているNGSP値に移行する方針が示された（2012年から移行開始，2014年からNGSP値に1本化）．

❸妊娠糖尿病の定義が変更された（86頁）．

旧診断基準では，補助診断として「HbA1c（JDS）値6.5%以上」というカットオフ値がありました．今回，HbA1cは上位の診断基準に格上げされ，「HbA1c（JDS）値6.1%以上」となったのですから，糖尿病と診断される患者が増加するようにみえますが実は違います．「糖尿病型」と判定するための上位基準として旧診断基準から用いられていた「空腹時血糖値126 mg/dL」や「OGTT2時間値200 mg/dL」に相当するHbA1c値が，おおよそ6.1%（JDS）と考えられているのです．
基準が厳しくなったわけではないのですね．


糖尿病専門医

空腹時血糖値，75gOGTT2時間値，随時血糖値
血糖値

- 糖尿病の診断で用いられる血糖値には，空腹時血糖値，75gOGTT2時間値，随時血糖値の3種類がある．
- それぞれの検査方法と特徴を示す．

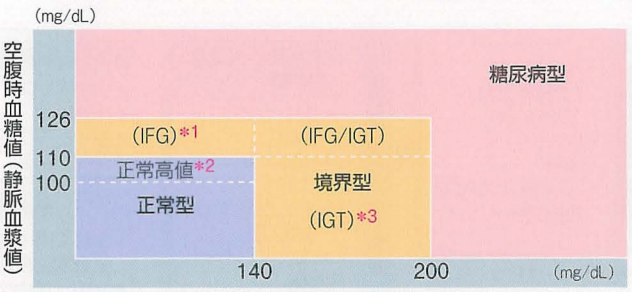
血糖値の種類	特　徴
空腹時血糖値	●食事から10時間以上あけて測定する． ●一般には前日夜9時以降絶食とし，翌朝食事前に採血する．
75gOGTT 2時間値	●10時間以上絶食の後，75 gのブドウ糖を経口負荷し，2時間後に採血をする（OGTT〔32頁〕参照）．
随時血糖値	●食事とは関係なく測定した血糖値．

●血糖値（BG）：blood glucose level　●糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c　●経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test　●日本糖尿病学会（JDS）：Japan Diabetes Society　●空腹時血糖（FPG，FBG）：fasting plasma glucose，fasting blood glucose　●随時血糖：casual blood（plasma）glucose

正常型，境界型，糖尿病型に分けられる
糖代謝異常の判定区分

- 糖代謝異常の判定基準は，血糖値を用いた場合，次のように正常型，境界型，糖尿病型の3つに分けられる．
- 空腹時血糖値＜110 mg/dL，かつ75gOGTT 2時間値＜140 mg/dLのものを正常型とする．
- 空腹時血糖値≧126 mg/dL，75gOGTT2時間値≧200 mg/dL，随時血糖値≧200 mg/dLのいずれかを満たすものを糖尿病型とする．
- 正常型と糖尿病型のどちらにも属さないものを境界型とする（詳細は次項参照）．

空腹時血糖値および75gOGTTによる判定区分

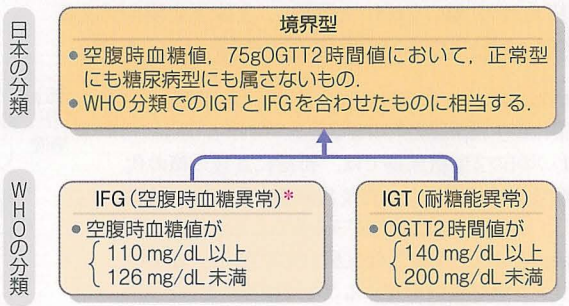


*1 IFGは空腹時血糖値110～125 mg/dLで，2時間値を測定した場合には140 mg/dL未満の群を示す（WHO）．ただしADAでは空腹時血糖値100～125 mg/dLとして，空腹時血糖値のみで判定している．
*2 空腹時血糖値が100～109 mg/dLは正常域ではあるが，「正常高値」とする．この集団は糖尿病への移行やOGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため，OGTTを行うことが勧められる．
*3 IGTはWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で，空腹時血糖値126 mg/dL未満，75gOGTT2時間値140～199 mg/dLの群を示す．

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：文光堂：22，2014（引用改変）

IGT，IFGの違いを理解する
境界型とIGT，IFG

- 境界型とは，正常型にも糖尿病型にも属さない血糖値を示す群である．
- 境界型の患者には糖尿病への移行を予防するため，「糖尿病になる危険性が高い」ことを理解させ，生活習慣を改善するよう指導する．
- WHOの糖尿病診断基準では，境界型をさらにIGTとIFGの2つの型に分類している．
- 特に食後高血糖を表すIGTでは，動脈硬化の発症率が正常に比べ高いので，高血圧，脂質異常症，肥満，喫煙などの危険因子を取り除く必要がある．



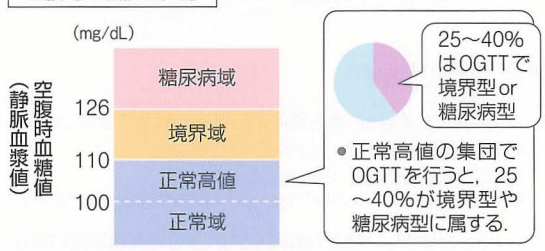
*アメリカ糖尿病学会（ADA）は，2003年，正常空腹時血糖値を以前の110 mg/dLから100 mg/dLに引き下げた．そのため，アメリカではIFGは「空腹時血糖値100 mg/dL以上126 mg/dL未満」と定義される．

正常域でも注意が必要な領域
空腹時血糖値における正常高値

- 空腹時血糖値の正常域のうち，100～109 mg/dLの領域は「正常高値」として区別される．
- これは，空腹時血糖値100～109 mg/dLの群では，OGTT（32頁）を行うと実際には25～40%が境界型や糖尿病型であること，また将来糖尿病への移行率が100 mg/dL未満の集団に比べて高いことなどによる．
- 境界型や糖尿病型の人を見逃さないようにするため，正常高値の集団ではOGTTの施行が強く勧められる．

※アメリカ糖尿病学会（ADA）の分類では，空腹時血糖値100～109 mg/dLの領域は境界域に含まれる．

空腹時血糖値の区分



• 空腹時血糖値100～109 mg/dLは正常域であるが，正常高値とする．

門脇 孝，羽田 勝計ほか：糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告-空腹時血糖値の正常域に関する新区分-：糖尿病51（3）：281-283，2008（引用改変）

• 境界型：borderline type　• 耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance　• 空腹時血糖異常（IFG）：impaired fasting glycemia
• 世界保健機関（WHO）：world health organization　• アメリカ糖尿病学会（ADA）：American Diabetes Association

糖尿病の主な検査と目的を整理しよう

糖尿病の検査

● 糖尿病における代表的な検査を以下に示す.

診断に必要な検査
- 血糖値（空腹時血糖，随時血糖）
- HbA1c
- 尿糖
- 75 g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）

*血中インスリン（IRI）はOGTTと同時に測定されることが多い.

病型分類のための検査

インスリン分泌能の評価
- 血中インスリン（IRI）*
- HOMA-β
- CPR
- インスリン分泌指数（II）
- グルカゴン負荷試験

インスリン抵抗性の評価
- 血中インスリン（IRI）*
- HOMA-R
- 高インスリン正常血糖クランプ法

その他
- GAD抗体（19頁）など膵島関連自己抗体
- 尿中・血中ケトン体

血糖コントロールの検査
- 血糖値（血糖自己測定〔57頁〕，持続血糖モニター〔58頁〕など）
- HbA1c
- 糖化アルブミン
- 1,5-AG
- 尿糖
- 尿中・血中ケトン体

合併症の検査

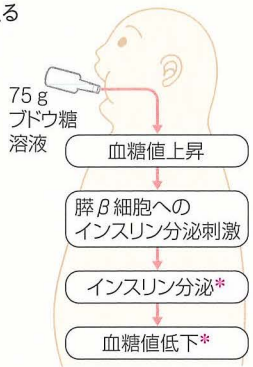
急性合併症
- 血糖値
- 尿中・血中ケトン体
- 血漿浸透圧
- 血清電解質
- 血中乳酸値
- 動脈血ガス分析

慢性合併症
- 糖尿病網膜症
  - 眼底検査
- 糖尿病腎症
  - 尿蛋白
  - 尿中微量アルブミン検査
  - eGFR
- 糖尿病神経障害
  - 腱反射検査
  - 振動覚検査

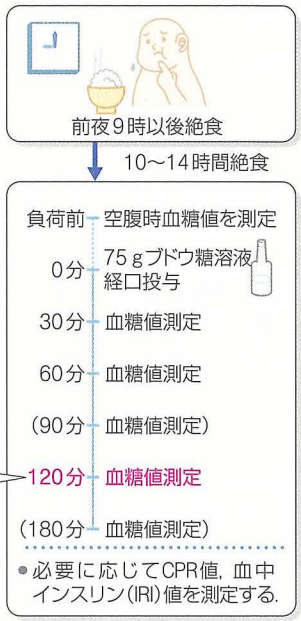
摂食時の“糖のながれ”を再現し，食後高血糖をとらえる

75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）

- 耐糖能とは，食事によって上昇した血糖値を正常に戻す代謝能力のことである.
- わが国の2型糖尿病では，初期に食後の糖の代謝能力の障害により食後高血糖がみられ，進行してから空腹時高血糖がみられることが多い.
- 75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）は，75 gのブドウ糖を経口負荷することで食後における“糖のながれ”を再現し，食後高血糖をとらえるための検査であり，IGT（耐糖能異常，31頁）をはじめとした軽度の糖代謝異常を調べる最も鋭敏な検査法である.



*正常，境界型，糖尿病型ではそれぞれ異なるパターンを示す.





OGTTが推奨される場合

(1) 強く推奨される場合（現在糖尿病の疑いが否定できないグループ）
- 空腹時血糖値が110〜125 mg/dLのもの
- 随時血糖値が140〜199 mg/dLのもの
- HbA1c値が6.0〜6.4%のもの（明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く）

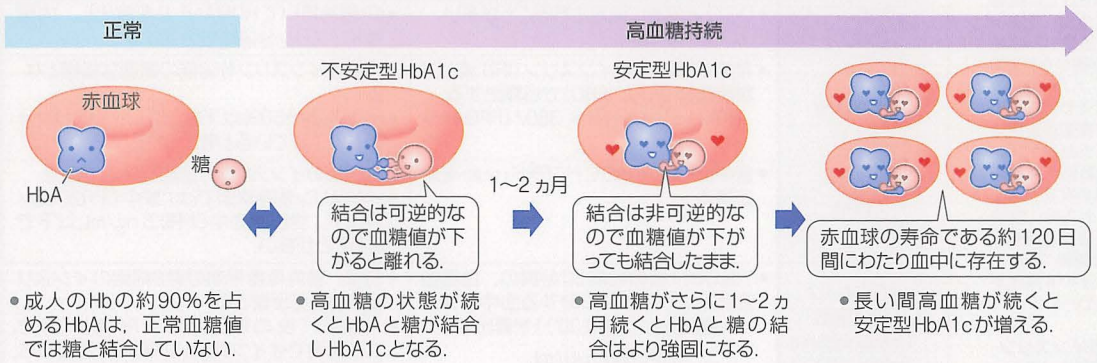
(2) 行うことが望ましい場合（糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ：高血圧・脂質異常症・肥満など動脈硬化のリスクをもつものは特に施行が望ましい）
- 空腹時血糖値が100〜109 mg/dLのもの
- HbA1c値が5.6〜5.9%のもの
- 上記を満たさなくても，濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの

日本糖尿病学会：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（7）：495，2012（引用改変）

● 糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c ● 尿糖：urinary glucose ● 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test ● 免疫〔反応性〕インスリン（IRI）：immunoreactive insulin ● 高インスリン正常血糖クランプ法：hyperinsulinemic euglycemic clamp technique ● HOMA-R〔指数〕：homeostasis model assessment for insulin resistance ● 膵島関連自己抗体：islet-associated autoantibody ● グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体：glutamic acid decarboxylase antibody

長期間の平均血糖値を反映
HbA1c

- HbA1cとは，ヘモグロビン（Hb）にグルコースが結合した糖化ヘモグロビン（グリコヘモグロビン）のことである．
- 長期間（約2ヵ月）の平均血糖値を反映する検査である．
- HbA1cの値と糖尿病合併症頻度はよく相関し，HbA1c7.0（NGSP）％以上では，細小血管障害の頻度が増加する（68頁）．



HbA1cが平均血糖を正しく反映しない場合

HbA1c値が高め	HbA1c値が低め	どちらにもなりうるもの
● 急速に改善した糖尿病 ● 鉄欠乏状態	● 急激に発症・増悪した糖尿病 ● 鉄欠乏性貧血の回復期 ● 溶血（赤血球寿命↓） ● 失血後（赤血球生成↑），輸血 ● エリスロポエチンで治療中の腎性貧血 ● 肝硬変	● 異常ヘモグロビン症

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：文光堂：9，2014（引用改変）

- HbA1cは，劇症1型糖尿病（20頁）のように，急激に高血糖をきたす病態では上昇を認めないことがある．その他，左表のような病態では，通常の血糖値との関連を正しく反映しないことがある．
- HbA1cはあくまで血糖値の平均を反映したものであり，HbA1cが正常であっても高血糖と低血糖を繰り返している例があるため，注意が必要である．

HbA1c，糖化アルブミン，1,5-AGの比較

	血糖値を反映する時期	正常値	血糖値上昇時の変化
HbA1c	約2ヵ月	4.6〜6.2%（NGSP*） 4.3〜5.8%（JDS）	↑
糖化アルブミン（34頁）	約2週間	11.4〜15.8%	↑
1,5-AG（34頁）	約1週間	14.0〜46 μg/mL	↓

- 血糖コントロールの指標としてHbA1cの他に糖化アルブミンと1,5-AGがある（34頁）．

*NGSP値への換算式については，37頁参照．

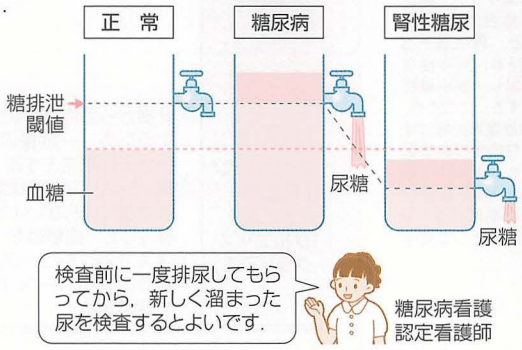
Supplement

尿糖検査

- 集団検診などにおいて糖尿病患者をスクリーニングする場合などに尿糖検査が行われる．
- 尿糖検査により尿中の糖（グルコース）の有無を調べる．尿糖陽性であればまず糖尿病を疑う．
- 尿糖は糖尿病における徴候の1つであるが，糖尿病でも尿糖は陰性であることも多く，あくまで補助的な検査であることに注意する．

糖尿病と腎性糖尿

- 糖尿病では血中グルコース濃度が糖排泄閾値を超えて上昇するため，尿糖が出現する．
- 尿糖は糖尿病における徴候の1つではあるが病態の本質を表すものではないため，尿糖が陰性でも糖尿病は否定できない．
- IGTや初期の2型糖尿病では，空腹時は尿糖陰性でも食後は食後高血糖（26頁）のために尿糖陽性となっていることがある．
- 血糖値が正常でも尿糖が出現する病態もあるので注意が必要である．腎臓の糖排泄閾値が低下すると，血糖値は正常でも尿糖が出現する．これを腎性糖尿という．



● 糖化アルブミン：glycoalbumin　● 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）：1,5-anhydroglucitol　● 動脈血ガス：arterial blood gas　● 尿蛋白：urine protein　● 尿中微量アルブミン：urinary microalbumin　● 推算GFR（eGFR）：estimated glomerular filtration rate　● 振動覚：vibratory sense（sensibility）　● Cペプチド免疫活性（CPR）：C peptide immunoreactivity　● 日本糖尿病学会（JDS）：Japan Diabetes Society　● 腎性糖尿：renal glycosuria, renal glucosuria　● 耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance

Words & terms

テストミール(標準食)
総エネルギー量450 kcal，炭水化物51.4%，脂質33.3%，蛋白質15.3%に調整された検査食．テストミールを摂食し一定時間後に血糖値などを測定する．ブドウ糖のみを負荷するOGTTに比べ，より実際の食生活を反映した血糖・インスリンの動態や薬物療法の効果の判定が可能と考えられる他，食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察できることから，その有用性が期待されている．

超持効型インスリン
現在開発中の新しいインスリン製剤であり，作用が投与後24時間以上持続する．低血糖の発現率が少なく，また1日1回，日によって異なる時間帯の投与も可能との期待がされている．

糖化アルブミン〔33頁〕
血清中の主要な蛋白質であるアルブミンに糖が結合したもの．過去2週間の平均血糖値を反映する．糖尿病の病態は不安定で，治療などにより血糖応答も大きく変化するため，血糖値コントロール状況の指標として，HbA1cよりも直近の情報をもたらしてくれる糖化アルブミンが役立つことも多い．

1,5-AG 〔33頁〕
ブドウ糖(グルコース)に類似した構造をもつ物質．主に食物により体内に入り，通常はそのほとんどが尿細管で再吸収される．高血糖によりブドウ糖が尿中に排泄されるようになると，再吸収が拮抗阻害され，尿中排泄量が増加し，血中濃度が低下する．このため，尿糖排泄量を鋭敏に反映し，日内血糖応答動態を示す．比較的血糖コントロールが良好な患者の短期間のコントロール指標として有用である．

Advanced Study
インスリン分泌能の評価

- 糖尿病患者の膵β細胞のインスリン分泌能を知るために，以下のような検査がある．

指標	方法	意義
血中インスリン(IRI)	• OGTTと同時に測定されることが多い．	• IRI値を用いてHOMA-β，IIを算出し，内因性インスリン分泌能を評価する．
HOMA-β	• 早朝空腹時血中インスリン(IRI)値と空腹時血糖(FPG，FBG)から算出する． HOMA-β(%)=IRI × 360/(FPG-63)	• 内因性インスリン分泌能の簡便な指標となる． • HOMA-βが50%以下ならば，インスリン分泌が低下していると考えられる．
CPR	• 尿中または血中のCペプチド(17頁)を測定する．	• 内因性のインスリン分泌能を評価できる． • インスリン依存状態では，尿中CPR20 μg/日以下，空腹時血中CPR0.5 ng/mL以下であることが多い．
インスリン分泌指数(Insulinogenic Index：II)	• 75gOGTT後の初期30分間の，血糖値変化(ΔPG(30'))に対する血中インスリン濃度変化(ΔIRI(30'))を算出する． $II = \frac{\Delta IRI(30')\,\mu U/mL}{\Delta PG(30')\,mg/dL}$	• 特に，糖負荷後早期の膵β細胞のインスリン分泌能を反映する． • 75gOGTT後のIIの正常下限値は0.4で，これ未満ではインスリンの追加分泌のうち，特に初期の分泌障害が存在するとされる．
グルカゴン負荷試験	• 早朝空腹時にグルカゴン1 mgを静注し，5～6分後に採血して血糖とCPRを測定する．	• グルカゴンが有するインスリン分泌促進作用を利用して，内因性インスリン分泌能をみる． • 糖尿病の病型診断，2型糖尿病患者の治療法選択の一助として有用である． • グルカゴン静注5～6分後の血中CPRが2.0 ng/mL未満の場合は，インスリン療法が必要である可能性が高い．

Advanced Study
インスリン抵抗性の評価

- 糖尿病患者のインスリン抵抗性の有無および程度を知るために以下のような指標がある．

指標	方法	意義
血中インスリン(IRI)	• OGTTと同時に測定されることが多い．	• 早朝空腹時に高インスリン血症があれば，インスリン抵抗性の存在が考えられる． • インスリン抗体が存在する場合などでも高値を示す． • IRI値を用いてHOMA-Rを算出し，インスリン抵抗性を評価する．
HOMA-R	• 早朝空腹時血中インスリン(IRI)値と空腹時血糖(FPG)から算出する． HOMA-R = FPG × IRI / 405	• インスリン抵抗性を比較的簡便に表すことができ，下記の高インスリン正常血糖クランプ法の成績とよく相関する． • 正常値は1.6以下． • HOMA-Rが2.5以上なら，インスリン抵抗性があると考えられる． • インスリン抵抗性をよりよく反映するには，空腹時血糖140 mg/dL以下であることが望ましい．
高インスリン正常血糖クランプ法(グルコースクランプ法)	①肝臓からの内因性の糖産生を完全に抑制するため，一定量のインスリンを末梢静脈から持続注入する． ②高インスリン血症状態にクランプしながら，低血糖に陥らないようにグルコースを適宜静注して，血糖値を一定状態に維持する． ③注入するグルコースが一定量に達した時点でのグルコース注入速度(mg/kg/分)を測定する．	• 高インスリン血症状態では，グルコース注入速度はほぼ末梢の糖取りこみ速度と等しくなり，末梢組織のインスリン抵抗性の指標となる． • 正常血糖を維持するためのグルコース注入速度が低ければ，インスリン抵抗性が大きい(末梢でのインスリン作用が減弱している)といえる．

• 免疫〔反応性〕インスリン(IRI)：immunoreactive insulin　• HOMA-β〔指数〕：homeostasis model assessment for β cell function　• Cペプチド免疫活性(CPR)：C peptide immunoreactivity　• インスリン分泌指数(II)：insulinogenic index　• グルカゴン負荷試験：glucagon test　• HOMA-R〔指数〕：homeostasis model assessment for insulin resistance　• 高インスリン正常血糖クランプ法：hyperinsulinemic euglycemic clamp technique　• 糖化アルブミン：glycoalbumin

糖尿病のコントロールと治療

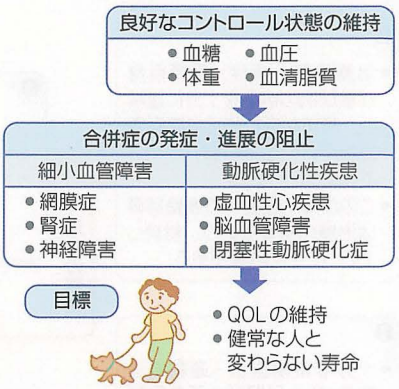
1型，2型ともコントロール基準は同じだが具体的な治療法は異なる（13頁）．

監修
弘世 貢久
河盛 隆造

糖尿病は治せないがコントロールができる疾患である
糖尿病治療の目的と基本方針

- 糖尿病は完治させることはできないが，個々の病態に応じて食事療法・運動療法・薬物療法を組み合わせながら，生涯を通して治療を継続していくことで，コントロールすることができる疾患である．





HbA1c 7.0%未満を目指す
血糖コントロール目標

- 合併症予防のためには，HbA1c 7.0%未満を目標とすることが推奨されている．この値を中心に，年齢，併存症など患者それぞれの状況を考慮して目標値を設定する．

	コントロール目標値*4		
目　標	血糖正常化を目指す際の目標*1	合併症予防のための目標*2	治療強化が困難な際の目標*3
HbA1c（%）	6.0未満	7.0未満	8.0未満

- 治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する．

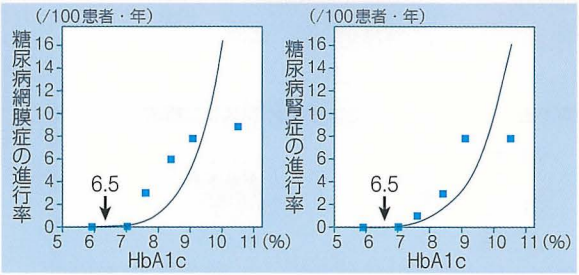
*1 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする．
*2 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする．対応する血糖値としては，空腹時血糖値130 mg/dL未満，食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおおよその目安とする．
*3 低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする．
*4 いずれも成人に対しての目標値であり，また妊娠例は除くものとする．

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2014-2015：文光堂：25，2014（引用）

その他のコントロールの指標

- 体　重……目標BMI 22
- 血　圧……降圧目標＜130/80 mmHg
  （※尿蛋白1 g/日以上の場合＜125/75 mmHg）
- 血清脂質……LDLコレステロール＜120 mg/dL
  （冠動脈疾患がある場合＜100 mg/dL）
  ……中性脂肪（早朝空腹時）＜150 mg/dL
  ……HDLコレステロール≧40 mg/dL
  ……non HDLコレステロール＜150 mg/dL
  （冠動脈疾患がある場合＜130 mg/dL）

血糖コントロール指標と糖尿病網膜症，糖尿病腎症の悪化の関係（Kumamoto Study）



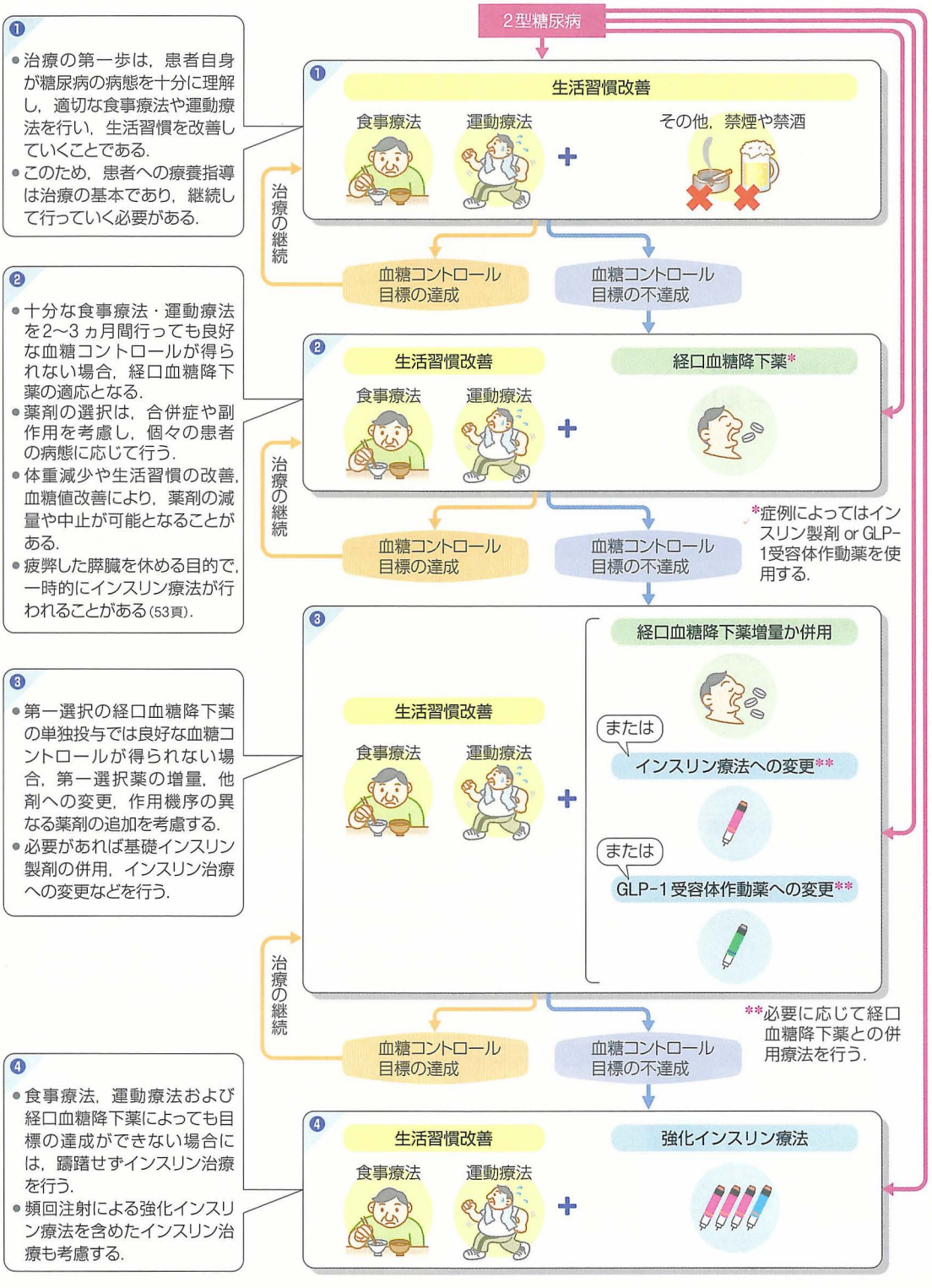
- HbA1c（JDS）値6.5%（HbA1c〔NGSP〕値6.9%）未満では，網膜症，腎症ともにほとんど進行しないと考えられる．

Ohkubo Y, Kishikawa H, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study : Diabetes Research and Clinical Practice 28 (2) : 103-117, 1995（引用改変）

- クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life　- 糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c　- 日本糖尿病学会（JDS）：Japan Diabetes Society　- 体重：body weight　- 肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕（BMI）：body mass index　- 血圧：blood pressure　- 血清脂質：serum lipids　- LDLコレステロール（LDL-C）：low density lipoprotein cholesterol　- 中性脂肪：neutral fat　- HDLコレステロール（HDL-C）：high density lipoprotein cholesterol

患者に応じて組み合わせる
2型糖尿病治療のながれ

●糖尿病の病態は多彩であり，個々の患者の状態を総合的に評価して治療を選択することが大切である．1型糖尿病の治療については21頁参照．



❶
- 治療の第一歩は，患者自身が糖尿病の病態を十分に理解し，適切な食事療法や運動療法を行い，生活習慣を改善していくことである．
- このため，患者への療養指導は治療の基本であり，継続して行っていく必要がある．

❷
- 十分な食事療法・運動療法を2〜3ヵ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合，経口血糖降下薬の適応となる．
- 薬剤の選択は，合併症や副作用を考慮し，個々の患者の病態に応じて行う．
- 体重減少や生活習慣の改善，血糖値改善により，薬剤の減量や中止が可能となることがある．
- 疲弊した膵臓を休める目的で，一時的にインスリン療法が行われることがある(53頁)．

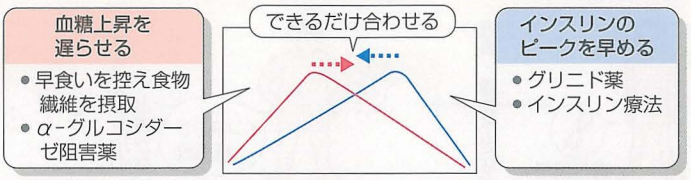
❸
- 第一選択の経口血糖降下薬の単独投与では良好な血糖コントロールが得られない場合，第一選択薬の増量，他剤への変更，作用機序の異なる薬剤の追加を考慮する．
- 必要があれば基礎インスリン製剤の併用，インスリン治療への変更などを行う．

❹
- 食事療法，運動療法および経口血糖降下薬によっても目標の達成ができない場合には，躊躇せずインスリン治療を行う．
- 頻回注射による強化インスリン療法を含めたインスリン治療も考慮する．

●1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)：1,5-anhydroglucitol　●生活習慣：life style　●食事療法：diet therapy　●運動療法：exercise therapy　●経口血糖降下薬(OHA)：oral hypoglycemic agent　●インスリン療法：insulin therapy　●グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)受容体作動薬：glucagon-like peptide-1 receptor agonist　●強化インスリン療法：intensive insulin therapy

血糖とインスリンの上昇カーブをできるだけ一致させる
インスリン分泌遅延に対する治療

- インスリン分泌障害優位の2型糖尿病患者では，インスリン分泌の遅れにより，食後高血糖が起こる．
- 食後高血糖の改善には，血糖上昇を遅らせたり，インスリンのピークを早めたりすることにより，両者の上昇のカーブをできるだけ一致させるような治療が重要である．



Supplement

HbA1cの国際標準化と表記の変更について

監修
高本 偉碩
弘世 貴久

- 2010年，日本糖尿病学会は糖尿病の新しい診断基準(30頁)を施行した．
また，HbA1cの国際標準化に向けての取り組みがされることとなった．
- ここではHbA1cの国際標準化の経緯と表記の変更について説明する．

HbA1c　JDS値とNGSP値の違い

- わが国では，従来日本糖尿病学会(JDS)が標準化している方法でHbA1cを測定していた(HbA1c〔JDS〕値)．一方，世界のほとんどの国では，NGSP(National Glycohemoglobin Standardization Program)という団体が認証した方式でHbA1cを測定している(HbA1c〔NGSP〕値)．現在，国際臨床化学連合によってHbA1cの国際標準化が推進されており，わが国もその方針に賛同している．
- 調査の結果，NGSP値はJDS値より約0.4%高値をとることが明らかになった．

JDS値からNGSP値への移行

- 診療・研究・治験など様々なレベルでの国際交流のためには，HbA1cの国際標準化を推進する必要があることから，日本糖尿病学会では，2010年，HbA1cの表記に関して，これまでのJDS値に一律0.4%を加えたNGSP値に相当する値を「国際標準値」とし，まず2010年7月1日より学術論文や国際会議では国際標準値を用いることとした．一方，日常臨床・検診・健康診断などでは当面の間JDS値を使用することとした．
- 2011年10月に，JDS値とNGSP値の換算式が正式に認証され，両者の対応が下記のように確定された．

JDS値とNGSP値の換算式

JDS値で　4.9%　以下　：NGSP値(%)　＝　JDS値(%)+0.3%
JDS値で　5.0 ～ 9.9%　：NGSP値(%)　＝　JDS値(%)+0.4%
JDS値で 10.0 ～ 14.9%　：NGSP値(%)　＝　JDS値(%)+0.5%

- これにより，JDS値に補正を加えた数値を「国際標準値」ではなく，NGSP値として呼称してよいようになった．
- 2014年4月1日をもって，わが国において使用されるHbA1cの表記は全てNGSP値のみとなり，日常臨床などにおけるJDS値の併記は行わなくなった．
- その際，NGSP値は，JDS値に一律に0.4%を加えるのではなく，上記の換算式に基づいて使用することになる．

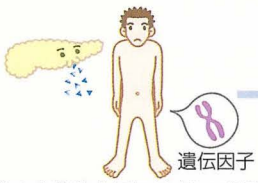
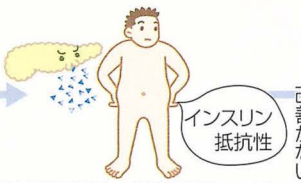
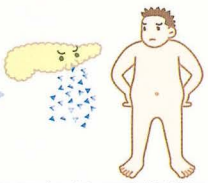
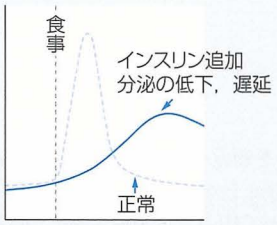
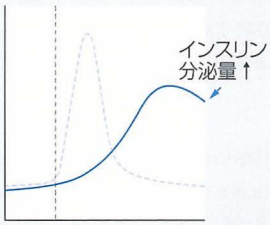
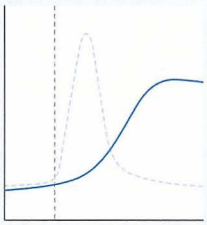
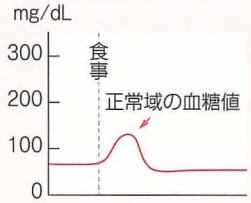
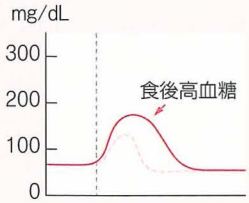
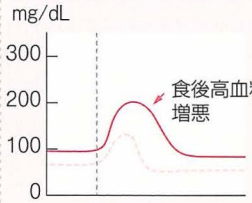


• NGSP：National Glycohemoglobin Standardization Program

長い時間をかけて進行していく

インスリン分泌障害優位の2型糖尿病の経過とまとめ

- 2型糖尿病のうち，先天的なインスリン分泌障害をもつ人にインスリン抵抗性が加わって発症した例を示す（インスリン分泌障害優位の2型糖尿病）．

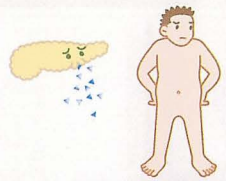
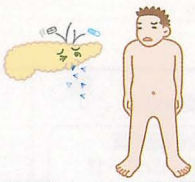
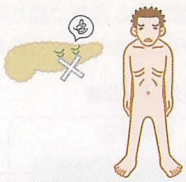
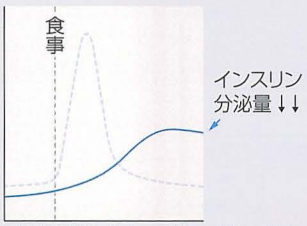
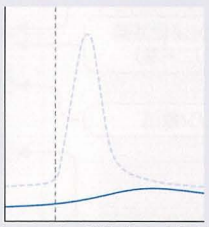
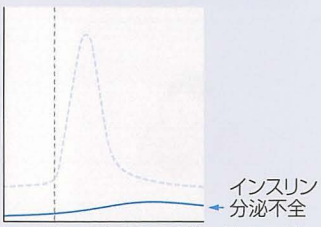
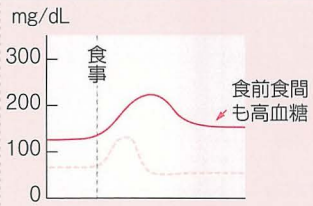
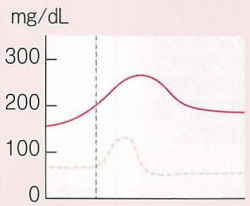
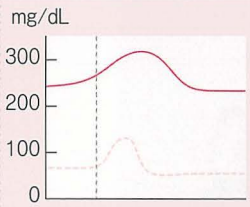
	2型糖尿病の遺伝的特性をもつ人	2型糖尿病 発症前（境界型）	2型糖尿病 発症
		過食・運動不足など 	ライフスタイルの改善がない 
	● 食後の血糖値上昇に対応して瞬時に分泌されるインスリン追加分泌が，先天的に低下している（24頁）．	● 環境因子（過食，運動不足，ストレスなど）によって，インスリン抵抗性（インスリン感受性低下）が加わると，全身の細胞に糖が取りこまれにくくなり，耐糖能異常となる．	● ライフスタイルの改善がなく，インスリン抵抗性が増大（インスリン感受性が低下）すると，インスリンが作用不足となりやがて糖尿病を発症する．
インスリン分泌動態			
	● 血糖値の上昇に遅れてインスリンが分泌され，分泌量も少ない（正常～増加の場合もあり）．	● インスリン抵抗性による血糖上昇を防ぐためにインスリン分泌量が増加（25頁）． ● しかし，追加分泌は低下したままである．	● インスリン抵抗性の増大に対し，膵臓からのインスリン分泌は最大限となりそれ以上増加することができない．
血糖値			
	● インスリン感受性が亢進しているので（24頁），インスリン分泌異常があっても効率良く全身の細胞に糖が取りこまれるため，食後に上昇した血糖値は比較的速やかに元の値に戻る．	● 食後のインスリンが足りなくなり，食後の血糖値が上昇する（食後高血糖）． ● 基礎インスリン分泌量は増加しているので，時間はかかるが，空腹時血糖は正常域へ戻る．	● インスリン抵抗性が増大した分，食後高血糖も増悪する． ● インスリン分泌量は最大限亢進しているので，空腹時の血糖は軽度の上昇にとどまることが多い．
診断	● 糖尿病スクリーニングとして空腹時血糖が使われることが多いが，空腹時血糖は病態が悪化しないと上昇しないので，早期に発見するにはOGTT，HbA1cが有用（32, 33頁）．	OGTT：食後高血糖をとらえる／とらえられない 空腹時血糖：とらえられない	OGTT：食後高血糖をとらえる／とらえられない
合併症		動脈硬化は境界型（食後高血糖）の時点で進行し始める（31頁）． 動脈硬化の進行	

● インスリン分泌障害：insulin secretory disorder　● インスリン抵抗性：insulin resistance　● 追加分泌：bolus secretion　● 過食：over-eating　● 運動不足：lack of exercise　● ストレス：stress　● 食後高血糖：postprandial hyperglycemia　● 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test　● 糖化ヘモグロビン（HbA1c）：hemoglobin A1c　● 動脈硬化：atherosclerosis

インスリンにはグリコーゲンの他にも脂肪・蛋白を合成する作用があります（同化作用）．
糖尿病患者さんは発症初期は太っていても進行するとインスリン分泌が高度に低下し，この同化作用がなくなるため，かなりやせていきます（18頁）．



糖尿病看護認定看護師

	2型糖尿病 インスリン非依存状態		2型糖尿病 インスリン依存状態
コントロール不良	コントロール不良	コントロール不良	
			
●インスリン作用不足の結果生じた高血糖の持続により，インスリン分泌障害とインスリン抵抗性はともに助長される（糖毒性（25頁））．	●内因性基礎インスリン分泌は低下してくるが，かろうじて保たれており同化機能も残存する．	●まれだが，2型糖尿病でもインスリン依存状態へ移行することがある． ●この場合，内因性基礎インスリン分泌も障害され，同化不全となるためインスリン投与をしなければ生きていけなくなる．	
			
●膵臓が疲弊し始め，インスリン分泌能が低下する． ●インスリン基礎分泌はまだおおよそ保たれている．	●インスリン分泌能の低下が進み，基礎分泌も徐々に低下する．	●インスリン分泌能がほぼなくなり，基礎分泌も枯渇に近づく．	
			
●インスリン抵抗性に対しインスリン分泌量が足りないので，食後のみならず昼食前，夕食前の血糖値も高くなる（空腹時高血糖）．	●基礎分泌が低下してきたため朝食前の血糖値も高くなる（早朝空腹時高血糖）．	●さらに高血糖が進行する．	

空腹時高血糖をとらえる

早朝空腹時高血糖をとらえる

網膜症（70頁）
腎症（74頁）
神経障害（79頁）
} 三大合併症

三大合併症のうち神経障害が最も早くから出現し，その後網膜症，腎症の順で出現することが多い．

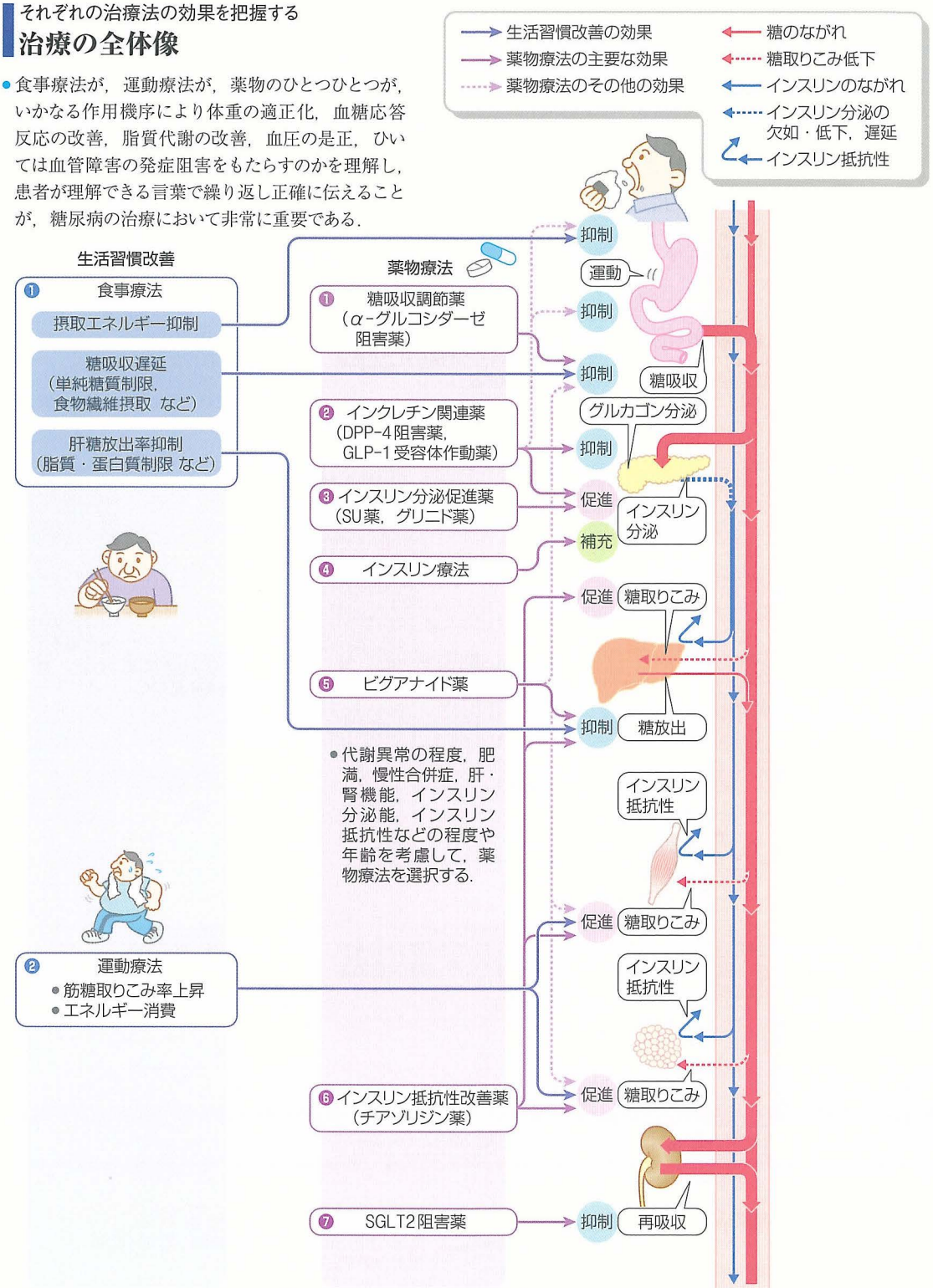
虚血性心疾患・脳血管障害・閉塞性動脈硬化症　など

●インスリン非依存〔状態〕：non-insulin-dependent　●インスリン依存〔状態〕：insulin-dependent　●基礎分泌：basal secretion
●インスリン分泌不全：insulin secretory defect　●空腹時高血糖：fasting hyperglycemia

それぞれの治療法の効果を把握する

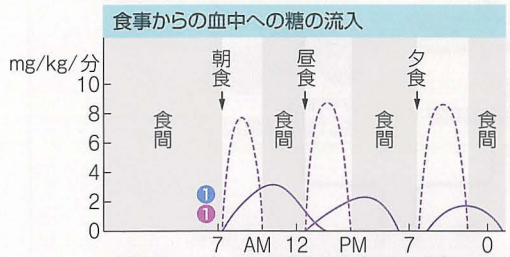
治療の全体像

- 食事療法が，運動療法が，薬物のひとつひとつが，いかなる作用機序により体重の適正化，血糖応答反応の改善，脂質代謝の改善，血圧の是正，ひいては血管障害の発症阻害をもたらすのかを理解し，患者が理解できる言葉で繰り返し正確に伝えることが，糖尿病の治療において非常に重要である．

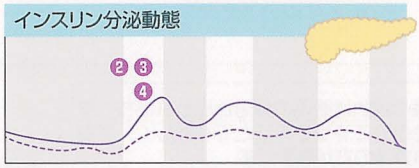


• 食事療法：diet therapy　• 運動療法：exercise therapy　• α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）：α-glucosidase inhibitor　• ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ（DPP-4）阻害薬：dipeptidyl-peptidase Ⅳ（DPP-4）inhibitor　• グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬：glucagon-like peptide-1 receptor agonists　• スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas　• グリニド薬：glinide　• ビグアナイド薬：biguanide　• チアゾリジン薬：thiazolidine derivative　• Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）：sodium glucose cotransporter

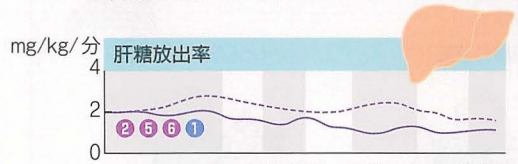
----- 2型糖尿病治療前
—— 2型糖尿病治療後



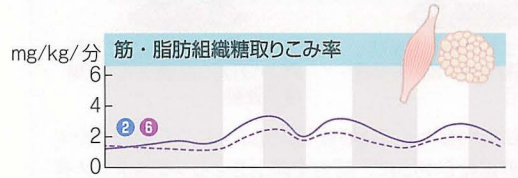
- 食事療法による単純糖質摂取制限・食物繊維の摂取(❶)や，α-グルコシダーゼ阻害薬(❶)は腸からの糖吸収を抑制したり緩徐にしたりする．



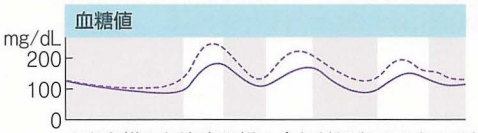
- インクレチン関連薬(❷)，SU薬やグリニド薬(❸)は膵臓のインスリン分泌を促進させる．
- インスリン療法(❹)は内因性インスリン分泌の代替となる．



- インクレチン関連薬(❷)，ビグアナイド薬(❺)，チアゾリジン薬(❻)や食事療法による脂質・蛋白質制限(❶)は糖放出率を抑制する．



- 運動療法(❷)は筋の糖利用率を高め，インスリン抵抗性を改善する．
- チアゾリジン薬(❻)は，筋・脂肪組織の糖取りこみを促進させる．



- これら様々な治療の組み合わせによってインスリン分泌能が回復し，インスリン抵抗性が改善され，血糖値が是正される．これにより糖毒性の解除や合併症の進行阻止が可能になる．

- SGLT2阻害薬(❼)は腎尿細管における糖の再吸収を抑制し，糖を尿中に排泄することで血糖値を低下させる．

適量をバランスよく

食事療法

- 食事療法の基本は食事を規則的にし，炭水化物，蛋白質，脂質のバランスをキープしたまま総摂取エネルギーを適正化することであり，炭水化物や脂質の割合を極端に下げるようなダイエットは望ましくない．
- ここではの成人の糖尿病の食事療法について示す．



- 適切な量，適切なバランスの食事を規則的にとると血糖コントロールは改善する(次頁)．



- 過食やバランスの悪い食事はインスリン抵抗性を増大させ，高血糖を助長してしまう．



- 過度のダイエットはインスリン抵抗性を改善せず，むしろ血糖コントロールを乱す原因となる．

適正なエネルギー摂取量

エネルギー摂取量(kcal)＝❶標準体重×❷身体活動量

❶標準体重(kg)＝(身長〔m〕)^2×22
❷身体活動量の目安(kcal/kg標準体重)
軽労作(デスクワーク主体)：25～30
普通の労作(立ち仕事主体)：30～35
重い労作(力仕事主体)　：35～
※ただし肥満者の場合には，20～25として，体重の減少を目指す．

望ましい栄養素バランス

❶指示エネルギーのうち50～60%を炭水化物(4 kcal/1 g)でとる．
❷蛋白質を(4 kcal/1 g)を標準体重1 kgあたり1.0～1.2 gとる．
❸残りのエネルギーを脂質(9 kcal/1 g)でとる．

摂取エネルギー算出の例



男性，37歳
身長：172 cm
体重：70 kg
職業：会社員(経理)

❶標準体重(kg)＝(1.72〔m〕)^2×22＝65
❷身体活動量：25 kcal/kg標準体重(軽労作)
- エネルギー摂取量＝❶65×❷25＝1,625(kcal)
- 炭水化物：1,625×0.6＝975(kcal)
- 蛋白質：1.2×65×4=312(kcal)
- 脂質：1,625−(975+312)＝338(kcal)

- 詳細は『糖尿病食事療法のための食品交換表』(日本糖尿病学会)を参考にすること．

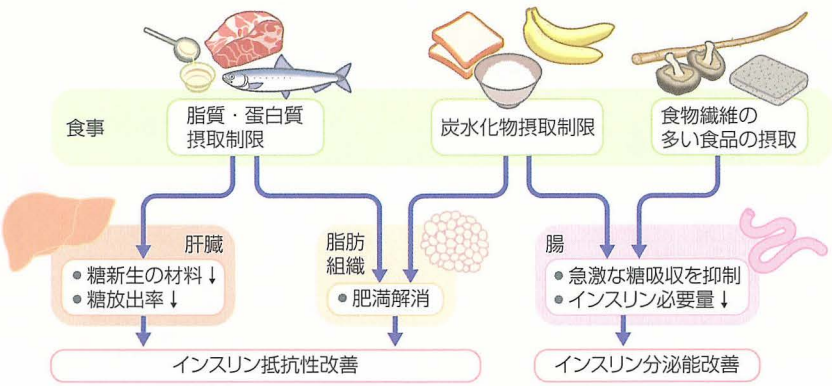
実際の食事療法は，管理栄養士が食品交換表を用いて指導することが多いです．


管理栄養士

インスリン作用不足を改善する

食事療法の意義

- 2型糖尿病の食事療法の目的は，患者の代謝状態をできる限り正常に近づけて，インスリン分泌異常およびインスリン抵抗性を是正し合併症の発症・進展を防ぐことにある．



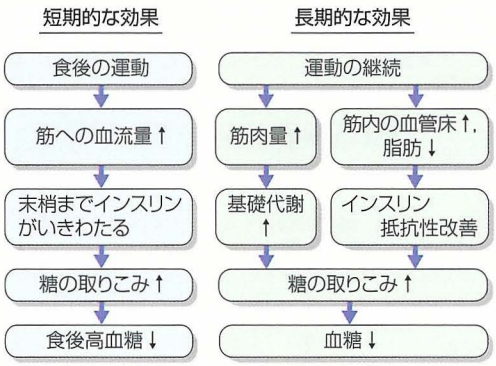
食後高血糖の抑制とインスリン抵抗性の改善

運動療法

- 運動療法には短期的な効果と長期的な効果の両方がある．
- 食後高血糖の時点で動脈硬化が進行し始めることが多いため(31頁)，これを防ぐ食後の運動は非常に重要である．

運動療法の一番の目的は肥満の解消と思われがちですが，実は，運動のみでやせるのはとても難しく，肥満の解消には食事療法の方が重要です．
運動療法ではやせること以上に，食後の運動によって即効的に食後高血糖を抑える効果や，運動の継続によってインスリン感受性を上げることが重要な目的になります．





運動の種類



- 散歩，ジョギング，水泳などの全身運動を全力の60%程の力で行う．



- 筋肉に軽い負荷をかけて筋肉をつける運動を行う(無酸素運動)．

- 運動療法の内容としては筋疲労が起こりにくく継続しやすい有酸素運動を中心に，筋力を向上させるレジスタンス運動を組み合わせて行う．

運動療法をしてはいけない人もいる

運動療法の禁忌

- 糖尿病患者の中には運動療法を禁止あるいは制限した方がよい人もいる．
- したがって運動療法開始前には十分な検査が必要である．

運動療法を禁止あるいは制限した方がよい場合

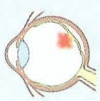
- 糖尿病の代謝コントロールが極端に悪い(空腹時血糖250 mg/dL以上または尿ケトン体中等度以上陽性)．



- 心肺機能に障害がある．



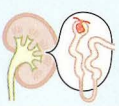
- 増殖網膜症による新鮮な眼底出血がある．



- 高度の糖尿病自律神経障害がある．



- 腎不全がある．(血清Cr：男性2.5 mg/dL以上，女性2.0 mg/dL以上)



- 食物繊維(DF)：dietary fiber　- 運動療法：exercise therapy　- 食後高血糖：postprandial hyperglycemia　- インスリン感受性：insulin sensitivity　- インスリン抵抗性：insulin resistance　- 有酸素運動：aerobic exercise

経口血糖降下薬

食事・運動療法が適切に行われているにもかかわらず，十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し使用される．

監修
弘世 貴久
河盛 隆造

生活習慣改善だけでコントロール不良なら 経口血糖降下薬の適応





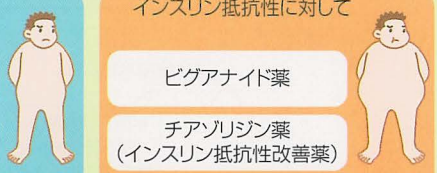
コントロール不良

軽症例

非SU薬
膵β細胞への負担がない，または小さい

インスリン追加分泌の欠如・低下，遅延に対して
- α-グルコシターゼ阻害薬（糖吸収調節薬）
- グリニド薬（速効型インスリン分泌促進薬）
- DPP-4阻害薬（インクレチン関連薬）

インスリン抵抗性に対して
- ビグアナイド薬
- チアゾリジン薬（インスリン抵抗性改善薬）



• 場合により他薬との併用療法

内因性インスリン分泌能の回復

コントロール不良

進行例

SU薬
膵β細胞への負担が大きい

主にインスリン基礎分泌の低下に対して
- スルホニル尿素薬（SU薬）〔インスリン分泌促進薬〕

• 場合により非SU薬との併用療法（2種類のSU薬の併用は治療上意味がない）

GLP-1受容体作動薬（インクレチン関連薬）

コントロール不良（SU薬一次無効，二次無効）

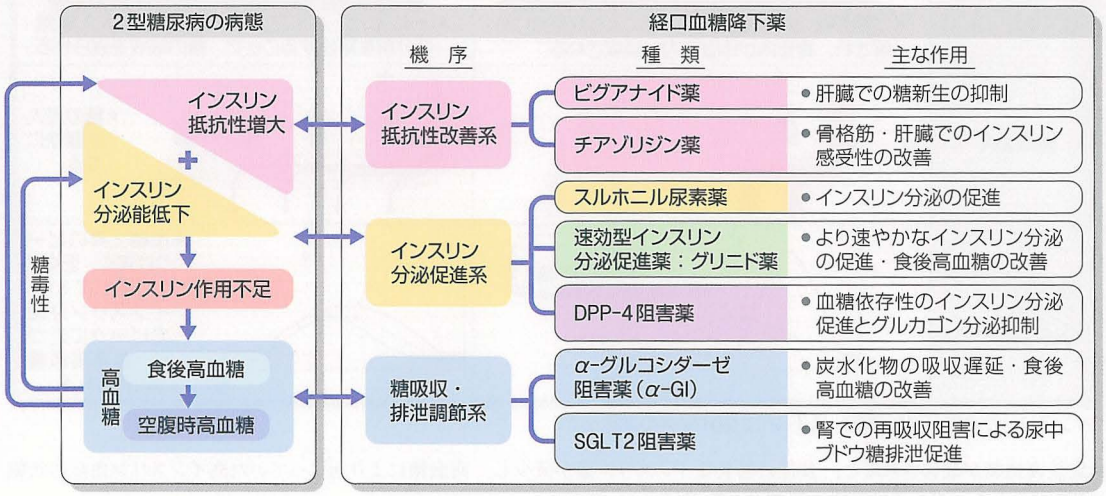
コントロール不良

インスリン療法

• 2014年現在，わが国のSGLT2阻害薬の適応患者や位置づけについては，使用経験が少なくまだ確立されてはいない．
• 妊娠中または妊娠する可能性の高い場合および授乳中には経口血糖降下薬を使用せず，インスリン療法を選択する（経口血糖降下薬の催奇形性や胎児への低血糖の影響が否定されていないため）．

病態と対応させて理解しよう 経口血糖降下薬の種類と作用

• 2型糖尿病の病態と，それに対応する経口血糖降下薬のまとめを以下に示す．



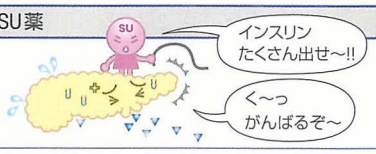
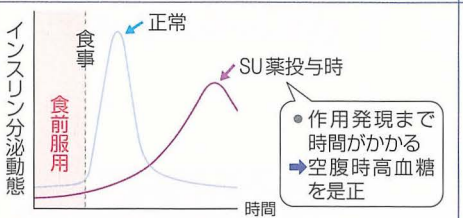
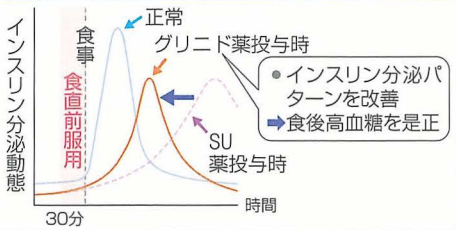
日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：文光堂：29，2014（引用）

• α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）：α-glucosidase inhibitor • グリニド薬：glinide • ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ（DPP-4）阻害薬：dipeptidyl-peptidase Ⅳ inhibitor • インクレチン：incretin • ビグアナイド薬：biguanide • チアゾリジン薬：thiazolidine derivative • スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas • グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬：glucagon-like peptide-1 receptor agonists • Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）：sodium glucose cotransporter

膵からインスリンを出させる

スルホニル尿素薬とグリニド薬

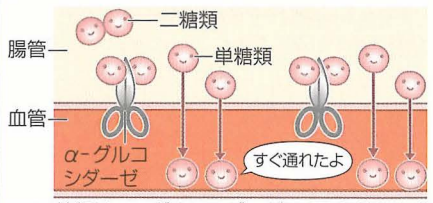
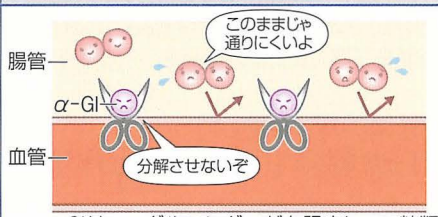
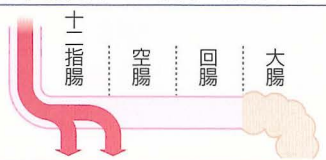
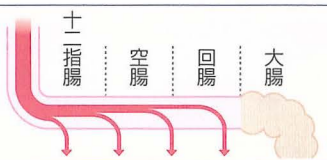
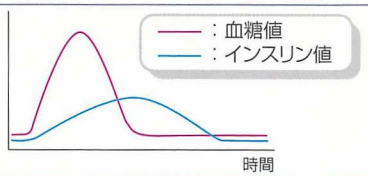
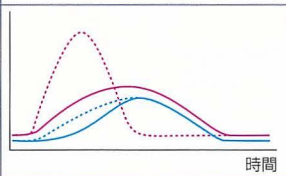
- スルホニル尿素薬（SU薬）と，速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）はどちらも膵β細胞のスルホニル尿素受容体に結合し，インスリン分泌を刺激する．

	SU薬	グリニド薬
機序		
インスリン分泌動態		
適応	重症　2型糖尿病	軽症　2型糖尿病
作用	強い	弱い
欠点	●インスリン分泌量を増加させるので肥満を助長しやすい（45頁）． ●長期間の使用によって，SU薬を投与しても血糖が下がらなくなることがある（二次無効（53頁））． ●低血糖をきたしやすい（51頁）．	●基礎分泌の低下がある症例やSU薬無効例では効果が期待できない．

腸管からの糖の吸収を緩徐にする

α-グルコシダーゼ阻害薬

- α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）は小腸において二糖類を単糖類に分解する酵素であるα-グルコシダーゼ（マルターゼやスクラーゼ）〔20頁〕の活性を低下させる．

	α-GIを投与していないとき	α-GIを投与したとき
α-GIの作用部位	 ●二糖類は，α-グルコシダーゼにより単糖類に分解され，腸管内から血管内へ吸収される．	 ●α-GIは，α-グルコシダーゼを阻害し，二糖類の分解を阻止することで，糖の吸収を遅らせる．
糖の流入		 ●糖の流入が緩徐になる．
糖の吸収とインスリン分泌パターン*		 ●血糖上昇のピークは遅く，低くなり，遅れていたインスリン分泌のピークに近づき，食後高血糖は改善される．

*インスリンの追加分泌が遅延・低下した2型糖尿病の例を示す．

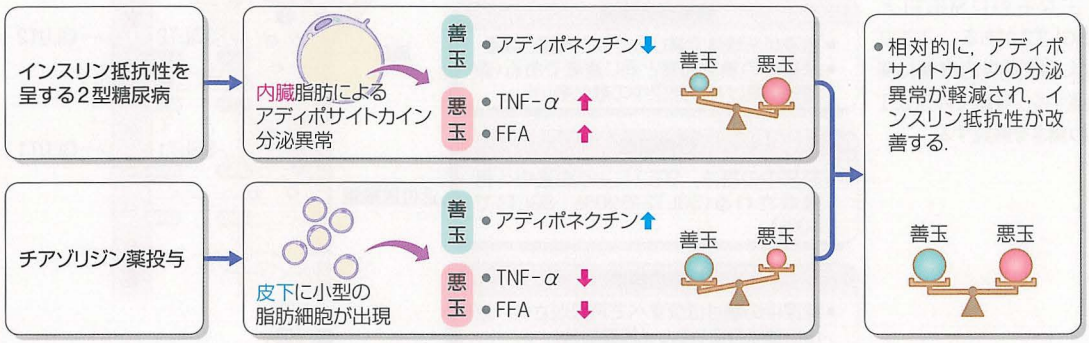
- 食後高血糖が改善されると，食後に必要なインスリン量が減少し，高血糖により起こっていた高インスリン血症の状態も改善される．ひいては肥満の解消にも役立つ．

- スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas　- グリニド薬：glinide　- α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）：α-glucosidase inhibitor
- 二糖類：disaccharide　- 単糖類：monosaccharide　- マルターゼ：maltase　- スクラーゼ：sucrase

インスリン抵抗性惹起物質の過剰な分泌を抑制

チアゾリジン薬

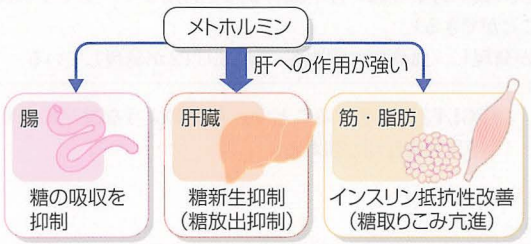
- 肥大した脂肪細胞（特に内臓脂肪）では，インスリン抵抗性を惹起するTNF-α（118頁）やFFA（悪玉アディポサイトカイン）の分泌が亢進し，インスリン抵抗性を改善するアディポネクチン（善玉アディポサイトカイン）〔120頁〕の分泌が低下する（117頁）．
- チアゾリジン薬は皮下の脂肪細胞に発現しているPPARγに結合し，小型脂肪細胞への分化を促す．
- 皮下で増加した小型脂肪細胞はTNF-α・FFA・アディポネクチンの分泌や放出は正常であるため，相対的にアディポサイトカイン分泌異常は軽減され，インスリン抵抗性が改善する．



多彩な機序でインスリン作用を増強させ肥満にも有効

ビグアナイド薬

- ビグアナイド薬はインスリン分泌を刺激せずに，様々な機序で抗糖尿病作用を発揮する．このため体重増加を助長しにくい．
- 極めてまれだが，副作用に乳酸アシドーシスがある．



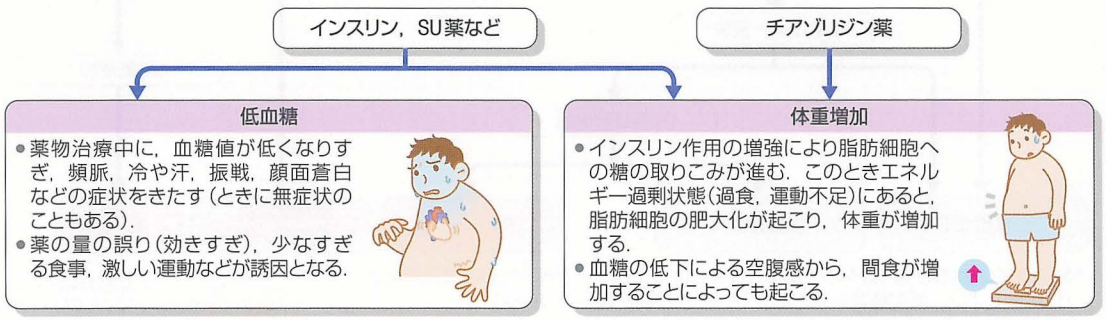
メトホルミン

- メトホルミンは，ビグアナイド薬の中で，現在最も多く使われている．かつては，乳酸アシドーシス（60頁）が危惧されるあまり多用されていなかったが，大規模臨床試験の結果，その有用性が再評価されるようになった．特に空腹時血糖値が高い例に対して有効である．
- 近年，欧米とほぼ同等の大量投与が可能となった．

薬物治療の代表的な副作用

低血糖と体重増加

- 糖尿病の薬物治療の代表的な副作用として，低血糖と体重増加がある．
- インスリン療法，経口血糖降下薬のいずれにおいてもみられる（経口血糖降下薬ではSU薬が代表的，体重増加はチアゾリジン薬で著しい）．



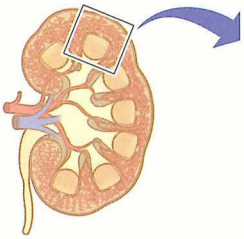
- インクレチン関連薬（50頁）やSGLT2阻害薬（46頁）は，単独投与ではこれらの副作用が少ないことが利点の1つである．

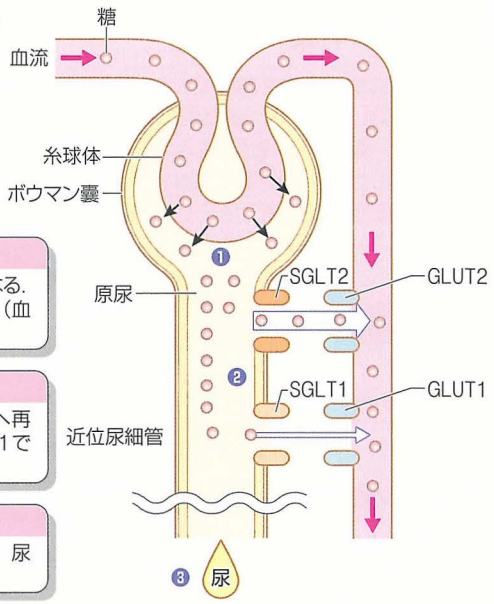
- チアゾリジン薬：thiazolidine derivative
- 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α
- 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid
- アディポネクチン：adiponectin
- ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPARγ）：peroxisome proliferator-activated receptor-γ
- ビグアナイド薬：biguanide
- メトホルミン：metformin
- Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）：sodium glucose cotransporter

糖輸送蛋白の1つ

SGLTとは

- SGLTは，GLUT（9，10頁）と同じ糖輸送蛋白の1つであり，腎尿細管や消化管などで糖の輸送を行っている．
- 主なものにSGLT1とSGLT2がある．ここでは，糖尿病治療薬に関連する，腎臓でのSGLTの働きを解説する．





❶糸球体濾過
- 血液が糸球体で濾し出されて原尿となる．
- 原尿中の糖は血糖と同じ濃度である（血糖値が高ければ原尿中の糖も多い）．

❷再吸収
- 原尿中の糖は，SGLTにより血液中へ再吸収される（SGLT2で90%，SGLT1で10%）．

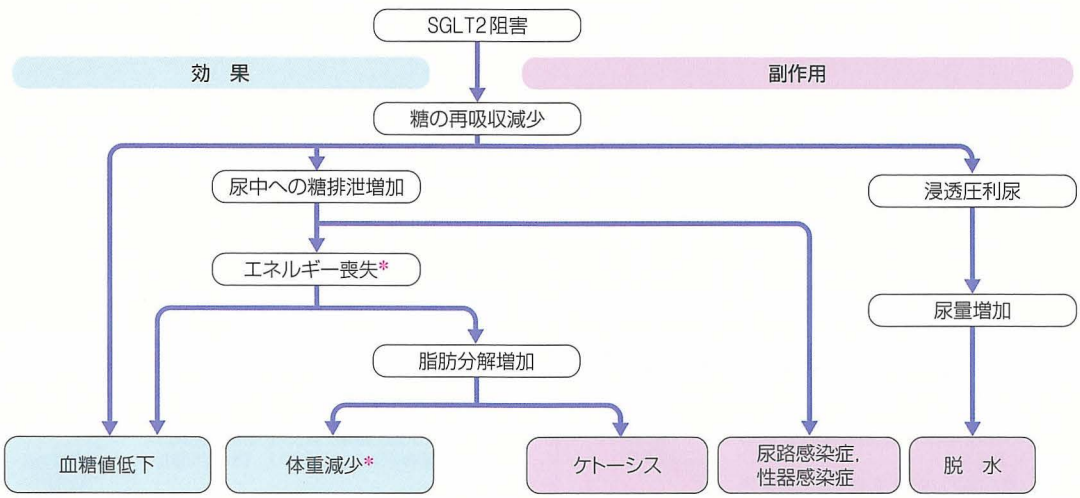
❸尿の排泄
- 原尿中の糖はほぼすべて再吸収され，尿中に糖は含まれない（尿糖陰性）．

- SGLT2は，腎臓の近位尿細管に特異的に発現し，糸球体で濾過された糖を血中に再吸収するための中心的役割を果たしている．SGLT1も糖の再吸収に関与しているが，その割合は小さい．また，SGLT1は消化管，心臓など，腎臓以外の臓器にも発現している．このことから，糖尿病治療薬として標的となるのはSGLT2である．
- GLUTによる糖の輸送は糖の濃度に依存し，糖が濃度の高い方から低い方へ輸送される．一方，SGLTによる糖の輸送は，ナトリウム（sodium）の濃度に依存し，ナトリウムが濃度の高い方から低い方へ流れる力を利用して，ナトリウムの流れと同じ方向に糖が輸送される（糖の濃度勾配に逆らうことができる）．
- 尿細管細胞において，尿細管の管腔側の細胞膜にはSGLT2が発現し，血流側の細胞膜にはGLUT2が発現している．

SGLT2阻害による

SGLT2阻害薬の効果と副作用

- SGLT2を阻害することで，以下のような機序により効果と副作用が現れる．



*非肥満者でも認められる作用であり，喪失したエネルギーを補うために蛋白異化が亢進してしまい，筋肉量減少（サルコペニア）が問題となることがある．

- 上記の効果の他，血圧を下げる効果もあるとされる．
- 低血糖の危険性は極めて低い．



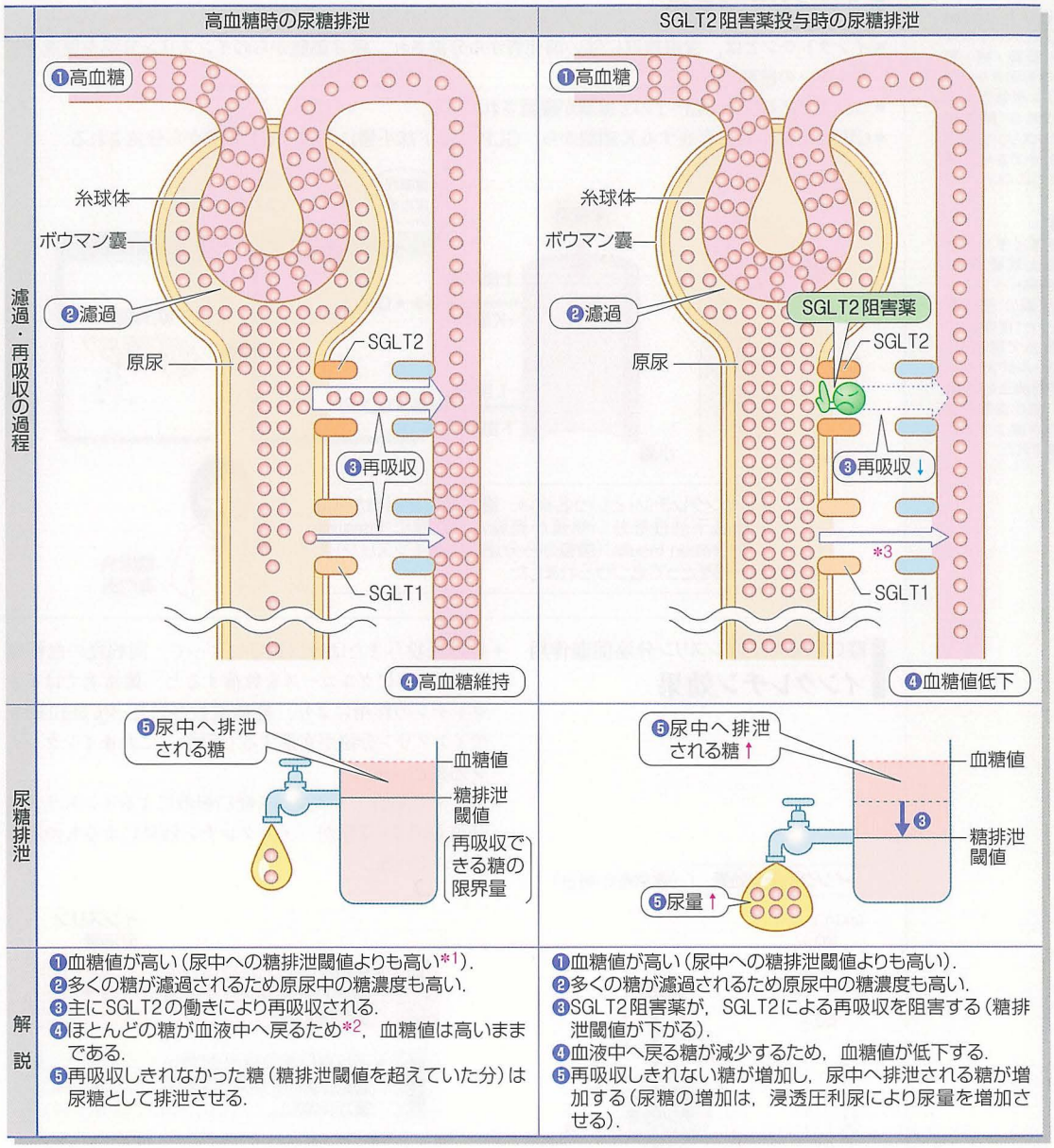
- 膵β細胞は刺激しない．

- 糖輸送担体（GLUT）：glucose transporter　- Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）：sodium glucose cotransporter　- 尿細管：renal tubule　- 糸球体：glomerulus　- ボウマン嚢：Bowman capsule　- 原尿：primitive urine　- 近位尿細管：proximal renal tubule　- 濾過：filtration　- 再吸収：reabsorption　- 尿糖：urinary glucose　- 尿：urine　- SGLT2阻害薬：SGLT2 inhibitor　- 浸透圧利尿：osmotic diuresis　- ケトアシドーシス：ketoacidosis　- 尿路感染症（UTI）：urinary tract infection

余分な糖を尿で排泄

SGLT2阻害薬の作用機序

- SGLT2は，腎近位尿細管で原尿から血液中へ糖を再吸収するための糖輸送蛋白である（前頁）．
- SGLT2阻害薬は，糖の再吸収を阻害し，糖を血液中へ戻さず，尿中に排泄することで，血糖値を低下させる糖尿病治療薬である．



*1 糖尿病患者の血糖値は変動し，常に糖排泄閾値を超えた高血糖状態にあるわけではない．特に初期あるいは軽症の糖尿病患者では，食後に限って糖排泄閾値を超えるような高血糖の状態になることがある（このため，尿糖検査は糖尿病の診断に不適切である）．

*2 糖尿病患者では，SGLT2の働きが増強し（発現量が増加し），正常よりも多くの糖を再吸収している（糖排泄閾値が上昇している）とされる．

*3 SGLT2が阻害された結果，SGLT1による再吸収が代償性に若干増加する．

SGLT2の遺伝子異常によりその機能が低下すると腎性糖尿（33頁）となります．腎性糖尿は「病気」ではなく，低血糖や全身性の障害をきたすわけではありません．このことが，SGLT2を阻害しても安全であるということを担保し，「尿に糖を出して血糖値を下げよう」という発想から，糖尿病治療薬としてのSGLT2阻害薬の開発へとつながったのです．


糖尿病専門医

- 性器感染症：genital tract infection
- 脱水：dehydration
- サルコペニア：sarcopenia
- 閾値：threshold

インクレチン関連薬

監修
大西由希子

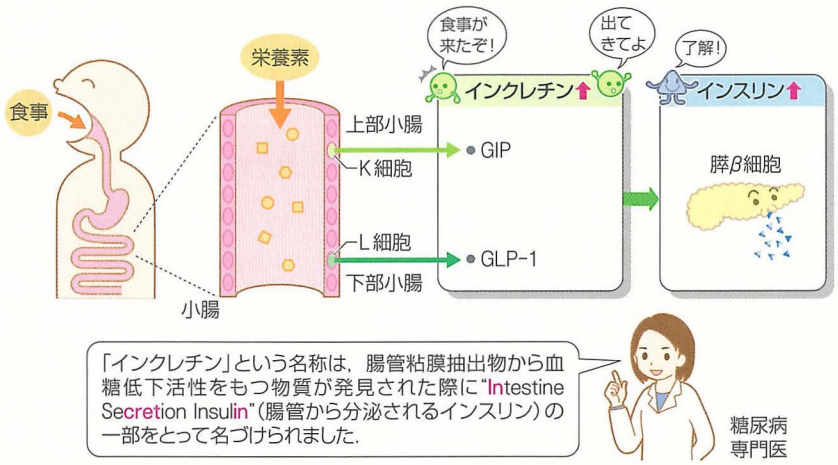
Words & terms

グリメピリド 〔52頁〕
第3世代スルホニル尿素薬．肝臓・筋・脂肪細胞にも働きかけてインスリン増強作用をもつとされる（膵外作用）．インスリン分泌作用は穏やかであり，肥満をきたしにくい．

UKPDS
1998年イギリスで行われた大規模研究．2型糖尿病にインスリン，内服薬の"強化療法"を行うと"従来療法"（食事療法で開始し，コントロールがつかないときに薬物療法を追加）に比べ，細小血管障害のリスクが減少することが証明された．

消化管から分泌され，インスリン分泌を促進する
インクレチンとは

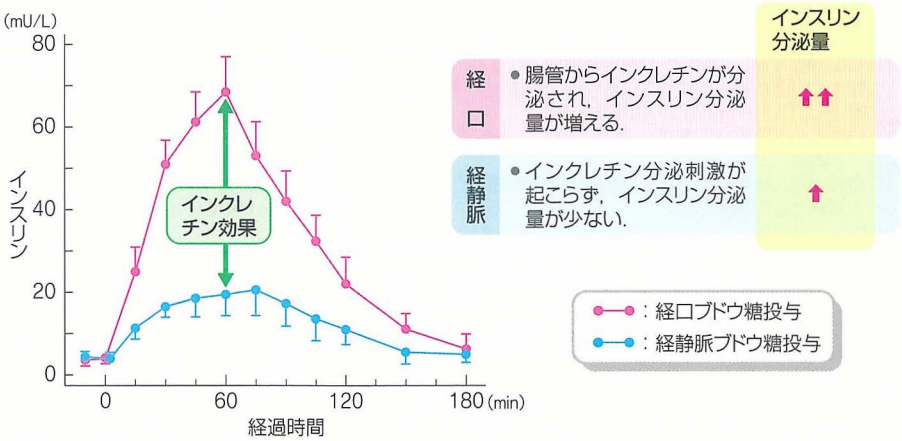
- インクレチンとは，食事摂取に伴い消化管から分泌され，膵β細胞からのインスリン分泌を促進するホルモンの総称である．
- これまでにGIPとGLP-1の2種類が確認されている．
- GIPは上部小腸に存在するK細胞から，GLP-1は下部小腸に存在するL細胞から分泌される．



経口摂取時のインスリン分泌促進作用
インクレチン効果

- 経静脈投与または経口投与によって，同程度の血糖値になるようにグルコースを負荷すると，健常者ではインクレチンの作用により，経静脈投与に比べて経口投与でインスリン分泌が亢進する（下図）．これをインクレチン効果という．
- 健常者の場合，グルコース経口摂取によるインスリン総分泌量の5～7割が，インクレチン効果によるものと考えられている．

インクレチン効果（健常者の場合）



Nauck M, Stöckmann F, et al. : Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes : Diabetologia 29 : 46-52, 1986（引用改変）

●インクレチン：incretin ●インスリン：insulin ●インスリン分泌：insulin secretion ●グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）：glucose-dependent insulinotropic polypeptide ●グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）：glucagon-like peptide-1 ●UKPDS：U.K. prospective diabetes study

膵作用の他にも様々な膵外作用あり

インクレチンの作用

- インクレチンは，膵β細胞に対し，グルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進する（グルコース濃度が高いときにのみインスリン分泌を促進し，グルコース濃度が低いときには分泌を促進しない）．
- また，GLP-1はグルカゴン分泌抑制作用をもつ（5，50頁）．
- 基礎的な実験をもとにすると，GIP，GLP-1は全身の臓器に対して，下図のような様々な作用をもつ．

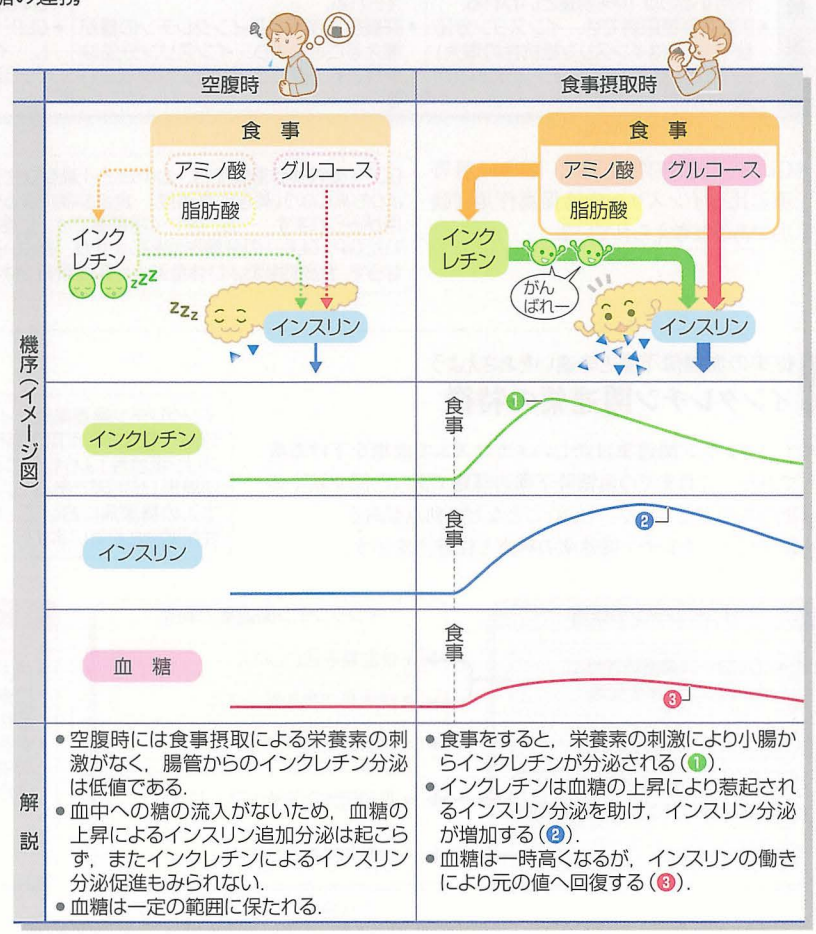
		GIP	GLP-1
膵作用	β細胞	●グルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進 ●膵β細胞の保護作用（膵β細胞の増殖促進，アポトーシス抑制）	
	α細胞	●グルカゴン分泌促進	●グルカゴン分泌抑制
膵外作用		●脂肪細胞…脂肪蓄積 ●骨…カルシウム蓄積	●脳……食欲抑制，神経細胞保護 ●胃……胃排泄抑制 ●心臓…心筋細胞保護，左室機能改善 ●肝臓…グルコース取りこみ増加，グルコース産生抑制

※2型糖尿病患者では，GIPに対する反応性が低下しているため，GLP-1の作用がより重要であると考えられている．

インクレチンとインスリン，血糖の連携

インクレチンの動態

- 前述のようにインクレチンはグルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進する．
- この働きのため，インクレチンは食後の高血糖を効率的に是正する一方，空腹時低血糖を起こしにくい．
- 生体内でのインクレチン分泌とインスリン，血糖の関係を模式的に右に示す．

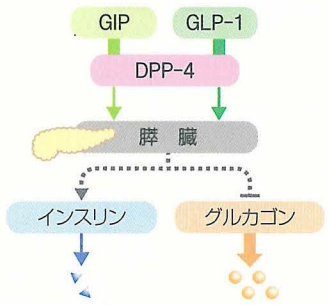
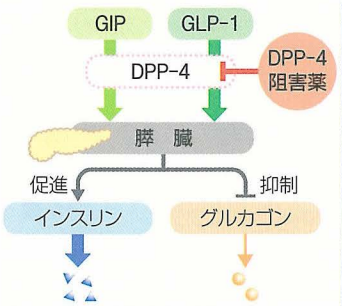
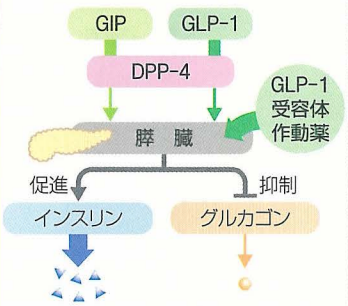


●グルカゴン：glucagon

DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬

インクレチン関連薬

- インクレチンは，生体内ではDPP-4という酵素により数分以内に分解されるため，実際に作用するのは産生されたインクレチンの一部である．
- そこで，インクレチンの作用を高める薬（インクレチン関連薬）として，①DPP-4を阻害しインクレチンの不活性化を防ぐ（DPP-4阻害薬），②DPP-4に分解されにくいインクレチン類似物質を投与する（GLP-1受容体作動薬），という2種類の薬剤がつくられた．
- インクレチン関連薬の作用機序を以下に示す．

	薬剤投与前（2型糖尿病）	DPP-4阻害薬投与時	GLP-1受容体作動薬投与時
機序（イメージ図）			
解説	● 生体では，インクレチンはDPP-4という酵素により不活性化され，膵細胞に作用するのは10%前後といわれる． ● また2型糖尿病では，インスリン分泌低下（またはインスリン抵抗性の増大）〔24頁〕とともに，グルカゴン分泌の亢進（11頁）がみられる．	● DPP-4阻害薬はDPP-4活性を抑制するため，インクレチンの不活性化が抑えられる． ● 膵細胞に作用するインクレチンの量が増えることにより，インスリン分泌は促進され，グルカゴン分泌は抑制される．	● GLP-1受容体作動薬は，GLP-1と類似した構造をもつが，DPP-4に分解されにくい． ● GLP-1受容体作動薬が膵細胞に作用し，インスリン分泌の促進，グルカゴン分泌の抑制が起こる．

- GLP-1受容体作動薬は，DPP-4阻害薬に比べインスリン分泌促進作用が強力であると考えられている．

GLP-1受容体作動薬では，血中GLP-1濃度は生理的な状態よりも高くなり（薬理的高濃度），食欲抑制による体重減少作用がみられます．一方，DPP-4阻害薬では，生理的に分泌されたGIP，GLP-1の分解を抑制しますが，著しい高濃度にはならず，食欲抑制および体重減少作用は顕著ではありません．



研究者

従来の血糖降下薬との違いをおさえよう

インクレチン関連薬の特徴

- インクレチン関連薬は新しいメカニズムで血糖を下げる薬であり，これまでの血糖降下薬の課題であった低血糖や体重増加をきたしにくい〔51頁〕ことなどの利点がある．
- 以下にインクレチン関連薬の利点と注意点を示す．

インクレチン関連薬は，インスリン分泌を促進する作用があり，「インスリン抵抗性」よりも「インスリン分泌障害」が主因であるといわれる日本人の糖尿病において，特に有効性が期待されています．



糖尿病専門医

インクレチンの作用

- グルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進
- グルカゴン分泌を抑制
- 膵β細胞の増殖を促進
- 膵β細胞のアポトーシスを抑制
- 食欲を抑える

インクレチン関連薬の利点

- 低血糖を起こしにくい
- 食後高血糖を是正する
- 糖新生を抑制する
- 膵β細胞の保護作用がある*
- 体重を増加させにくい

インクレチン関連薬の注意点

- SU薬との併用では低血糖に注意．
- GLP-1受容体作動薬は用量依存性に悪心・嘔吐などの消化器症状を認める場合がある．
- 合併症や心血管イベント抑制などの有効性，長期の安全性については今後の課題である．

*非臨床レベルにおいてのデータ

● ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ（DPP-4）：dipeptidyl peptidase Ⅳ　● ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ（DPP-4）阻害薬：dipeptidyl-peptidase Ⅳ inhibitor　● GLP-1受容体作動薬：glucagon-like peptide-1 receptor agonist　● グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）：glucose-dependent insulinotropic polypeptide　● グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）：glucagon-like peptide-1

それぞれの特徴を理解しよう

DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の比較

- DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の比較を下記に示す.

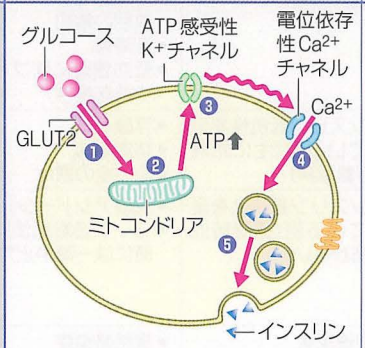
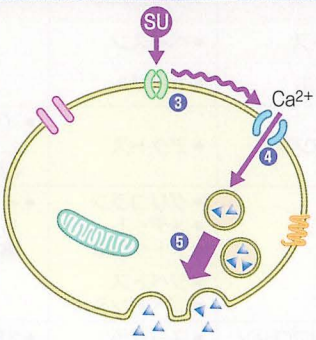
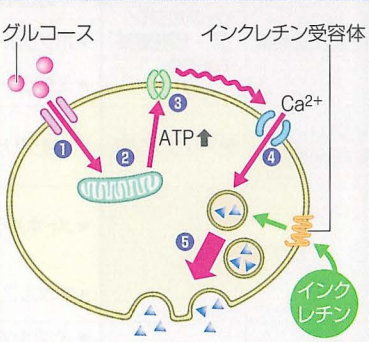


	DPP-4阻害薬	GLP-1受容体作動薬
一般名(商品名)	・シタグリプチン(ジャヌビア®, グラクティブ®) ・ビルダグリプチン(エクア®) ・アログリプチン(ネシーナ®) ・リナグリプチン(トラゼンタ®) ・テネリグリプチン(テネリア®) ・アナグリプチン(スイニー®) ・サキサグリプチン(オングリザ®)	・リラグルチド(ビクトーザ®) ・エキセナチド(バイエッタ®, ビデュリオン®) ・リキシセナチド(リキスミア®)
投与方法	経口投与	皮下注射
作用の強さ	+	++
体重の変化	→	→～↓
副作用	悪心・嘔吐はまれ	ときに用量依存的に悪心・嘔吐あり
注　意	SU薬併用時の低血糖	SU薬併用時の低血糖

Advanced Study

SU薬・インクレチンの作用機序

- 膵β細胞は血糖の上昇に伴ってインスリンを分泌する.
- 生体でのインスリン分泌機序と, SU薬, インクレチンの作用機序を下記に示す.

	グルコースによるインスリン分泌(10頁)	SU薬によるインスリン分泌	インクレチンによるインスリン分泌
機序			
解説	・❶グルコースの血中濃度が上昇すると, 糖を輸送する蛋白(GLUT2)によって膵β細胞内に取りこまれる. ・❷細胞内でグルコースが代謝され, ミトコンドリアでATPに変換される. ・❸ATPの上昇により, ATP感受性K+チャネルが閉じる. ・❹細胞膜が脱分極し, 電位依存性Ca2+チャネルが開き, Ca2+が細胞内に流入する. ・❺細胞内Ca2+濃度の上昇によりインスリンが分泌される.	・SU薬はグルコース濃度上昇を介さず(左の❶, ❷を経由せず)ATP感受性K+チャネルを閉鎖する. ・その結果, ❸～❺の反応が起こり, インスリンが分泌される. ・血糖値が高くないときにもインスリンが分泌されるため, 低血糖を起こすことがある.	・インクレチンのインスリン分泌促進作用は, グルコース濃度上昇に伴う❶～❺の反応があるときにのみ働く. ・インクレチンは受容体に結合すると細胞内cAMPを上昇させ, グルコース濃度上昇に伴う反応を助け, インスリン分泌を促進する(主に❺の反応を促進すると考えられている). ・そのため, 血糖値が高くないときにはインスリンの過剰分泌が起こらず, 単剤投与では低血糖はほとんど起こらない.



・シタグリプチン:sitagliptin ・ビルダグリプチン:vildagliptin ・アログリプチン:alogliptin ・リナグリプチン:linagliptin ・リラグルチド:liraglutide ・エキセナチド:exenatide ・インスリン:insulin ・スルホニル尿素薬(SU薬):sulfonylureas ・糖輸送担体2(GLUT2):glucose transporter 2 ・アデノシン三リン酸(ATP):adenosine triphosphate ・サイクリックアデノシン3',5'-一リン酸(cAMP):cyclic adenosine 3',5'-monophosphate

それぞれの特徴をおさえる

経口血糖降下薬とインクレチン関連薬のまとめ

分類	名称	主な一般名	主な商品名	主な適応	副作用・注意
インスリン分泌促進薬	スルホニル尿素薬（SU薬）	・グリベンクラミド	・オイグルコン ・ダオニール	・空腹時高血糖が顕著 ・非肥満がよい適応（肥満にはグリメピリド〔48頁〕）	・重篤かつ遷延性の低血糖 ・体重増加
		・グリクラジド	・グリミクロン		
		・グリメピリド	・アマリール		
速効型インスリン分泌促進薬	グリニド薬	・ナテグリニド*	・スターシス ・ファスティック	・食後高血糖（軽症2型糖尿病）	・低血糖
		・ミチグリニド*	・グルファスト		
		・レパグリニド*	・シュアポスト		
インクレチン関連薬	DPP-4阻害薬	・シタグリプチン	・ジャヌビア ・グラクティブ	・空腹時，食後高血糖（低血糖を起こしにくい） ・肥満例でも使える（体重が増加しにくい）	・SU薬との併用で低血糖
		・ビルダグリプチン	・エクア		
		・アログリプチン	・ネシーナ		
		・リナグリプチン	・トラゼンタ		
		・テネリグリプチン	・テネリア		
		・アナグリプチン	・スイニー		
		・サキサグリプチン	・オングリザ		
	GLP-1受容体作動薬	・リラグルチド	・ビクトーザ		・SU薬との併用で低血糖 ・悪心・嘔吐
		・エキセナチド	・バイエッタ ・ビデュリオン		
		・リキシセナチド	・リキスミア		
糖吸収調節薬	α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）	・アカルボース	・グルコバイ	・食後高血糖	・腹部膨満感，放屁の増加 ・肝障害 ・低血糖時にはブドウ糖を投与
		・ボグリボース	・ベイスン		
		・ミグリトール	・セイブル		
インスリン抵抗性改善薬	チアゾリジン薬	・ピオグリタゾン	・アクトス	・インスリン抵抗性を呈している例（主に肥満2型糖尿病）	・浮腫 ・体重増加 ・心不全の悪化
ビグアナイド薬		・メトホルミン	・グリコラン ・メデット ・メトグルコ	・インスリン抵抗性を呈している例（空腹時血糖値が高い例）	・乳酸アシドーシス ・ヨード造影剤使用時には一時中止**
		・ブホルミン	・ジベトス ・ジベトンS		
尿糖排泄薬	SGLT2阻害薬	・イプラグリフロジン	・スーグラ	・2型糖尿病	・尿路感染症 ・性器感染症 ・多尿，脱水
		・ダパグリフロジン	・フォシーガ		
		・トホグリフロジン	・デベルザ ・アプルウェイ		
		・ルセオグリフロジン	・ルセフィ		
配合薬		・ピオグリタゾン・メトホルミン配合	・メタクト	・単剤では効果が不十分で，併用治療が適切な場合 ・単剤の併用に比べて服用する薬剤の種類や回数が減少し，コンプライアンスの向上が期待できる	・各単剤の副作用を参照
		・ピオグリタゾン・グリメピリド配合	・ソニアス		
		・アログリプチン・ピオグリタゾン配合	・リオベル		
		・ミチグリニド・ボグリボース配合	・グルベス		

*ナテグリニドはフェニルアラニン誘導体，ミチグリニドはベンジルコハク酸誘導体，レパグリニドは安息香酸誘導体である．
**併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため，予定されている造影剤検査の際には前後数日間は服薬を中止する．ただし緊急に検査を行う必要がある場合を除く．

・フェニルアラニン：phenylalanine ・ベンジルコハク酸：benzylsuccinic acid ・ジペプチジル・ペプチダーゼⅣ（DPP-4）阻害薬：dipeptidyl-peptidase Ⅳ inhibitor ・グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬：glucagon-like peptide-1 receptor agonists ・グリベンクラミド：glibenclamide ・グリクラジド：gliclazide ・グリメピリド：glimepiride ・ナテグリニド：nateglinide ・ミチグリニド：mitiglinide ・レパグリニド：repaglinide ・シタグリプチン：sitagliptin ・ビルダグリプチン：vildagliptin

インスリン療法

1型糖尿病治療の基本である．2型糖尿病ではSU薬二次無効，インスリン依存状態となった例などに対して行う．

監修
弘世 貴久
河盛 隆造

インスリン分泌動態を注射で再現する インスリン療法の適応

- インスリン療法とは，外部からインスリンを投与することにより，できる限り正常に近いインスリン分泌動態を得ることを目的とする治療法である．
- インスリンが絶対的に欠乏する1型糖尿病はもちろんのこと，適切な治療を行ってもなお良好な血糖コントロールが得られない2型糖尿病や，厳密な血糖管理が必要な糖尿病合併妊娠，昏睡などで緊急に血糖を下げる必要がある場合などでも行われる．

絶対的適応（代表例）



- インスリン依存状態（主に1型糖尿病）



- 糖尿病昏睡
  - 糖尿病ケトアシドーシス
  - 高浸透圧高血糖症候群



- 糖尿病合併妊娠



- 重症感染症・外傷・中等度以上の外科手術時
- 重度の肝障害，腎障害の合併

相対的適応（代表例）



- インスリン非依存状態であっても著明な高血糖やケトーシスを認める場合

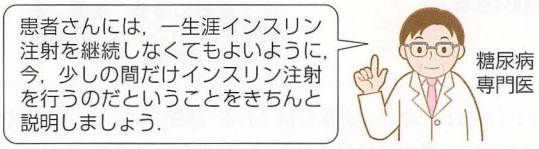


- 2型糖尿病で経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU薬二次無効など）
- ステロイド治療中の高血糖

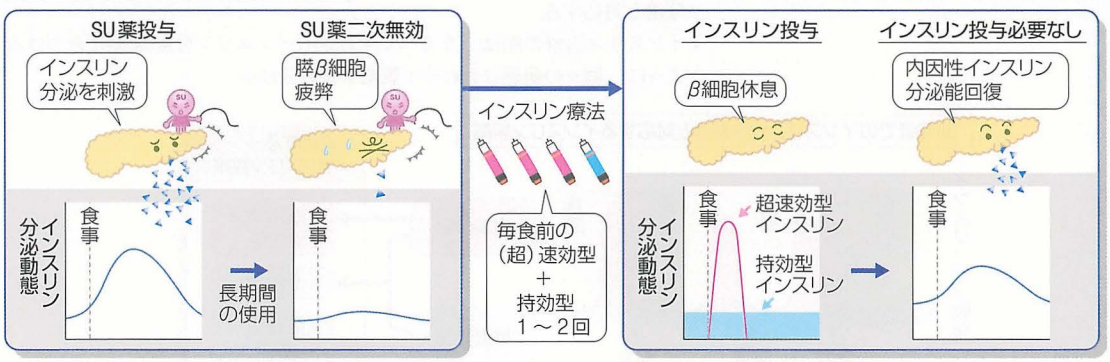
- 詳細は『糖尿病治療ガイド』（文光堂）を参照のこと．

一生涯インスリン療法を継続しなくてもよいように SU薬二次無効に対するインスリン療法

- 二次無効とは，2型糖尿病において効果を発揮していた経口血糖降下薬が無効になることであり，スルホニル尿素薬（SU薬）[44頁]によるものがよく知られている．
- SU薬は膵β細胞を刺激してインスリンを分泌させるが，長期間使用するとβ細胞の疲弊を招き，インスリン分泌能は低下してしまう．
- このとき，インスリン療法に切りかえると，β細胞が休息でき，インスリン分泌能が回復することがある．
- 二次無効の状態でSU薬を使い続けると，インスリン分泌能が回復不能なまでに障害され，さらに高血糖が持続し合併症を進行させるため，インクレチン関連薬を投与するか，迅速にインスリン療法に切りかえることが重要である．



インスリン療法（BBT）に切りかえた例



- 上記の例の他，持効型インスリンをSU薬などの経口血糖降下薬に追加する併用療法（BOT）[58頁]も行われている．

- アログリプチン：alogliptin　- リナグリプチン：linagliptin　- リラグルチド：liraglutide　- エキセナチド：exenatide　- アカルボース：acarbose　- ボグリボース：voglibose　- ミグリトール：miglitol　- ピオグリタゾン：pioglitazone　- メトホルミン：metformin　- ブホルミン：buformin　- スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas　- インスリン療法：insulin therapy　- 二次無効：secondary failure

腹壁に注射する

インスリン製剤の投与方法

- 投与法には皮下注射，筋肉内注射，静脈内注射があり，通常は皮下注射を行う．
- 自己注射の際は，最近ではほとんどの患者がペン型注射器を使用している．ペン型注射器は，使い捨ての針を装着し必要インスリン量を合わせて皮下に注射するだけでよく，操作が簡便である．
- ペン型注射器にはカートリッジ式とディスポ式があり，カートリッジ交換が不要なディスポ式が日本では主流である．

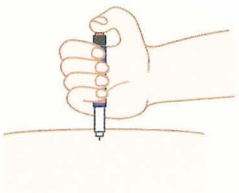
ヒューマログ®注ミリオペン

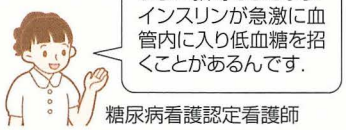


写真提供：日本イーライリリー株式会社

インスリンの注射方法

- 注射部位を消毒して，皮下に注射する．

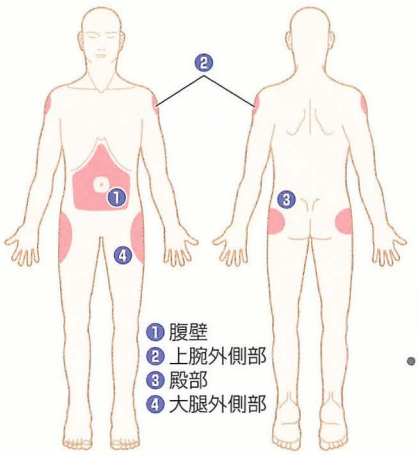


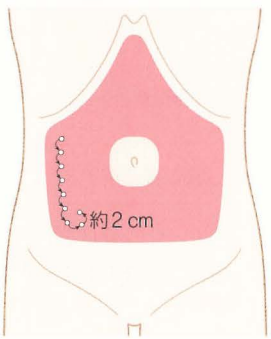


糖尿病看護認定看護師

インスリンの注射部位

- 注射する部位によりインスリンの吸収速度は異なる．
- 吸収が速い，運動による影響を受けにくい，温度変化が少ないなどの理由から，腹壁が最も適している．





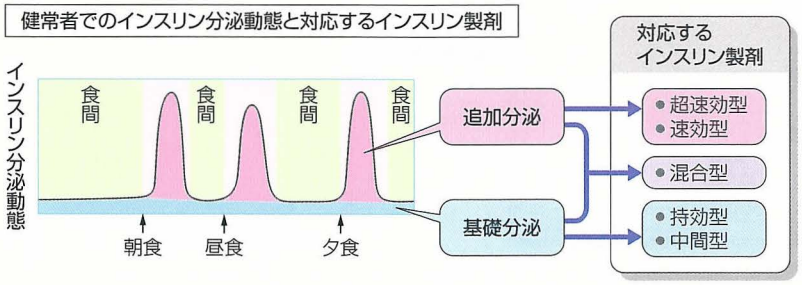
- 毎回約2 cm離して注射する．
  ⇨同部位へ繰り返し注射すると皮下組織の萎縮，肥厚，硬結が生じ，インスリンの効果が減弱するため．

基礎分泌や追加分泌を補う

インスリン製剤の種類

- 生体でのインスリン分泌は，常に一定量分泌される“基礎分泌”と，摂食時に血糖の上昇に合わせて一過性に分泌される“追加分泌”の2つからなる．
- インスリン製剤には数種類あり，それぞれ以下のように生体のインスリン分泌と対応する．
- インスリン治療の際は，なるべく生理的なインスリン分泌動態に近づけるように，個々の病態に合わせて製剤を使い分ける．

健常者でのインスリン分泌動態と対応するインスリン製剤



- インスリン製剤：insulin preparation　- 追加分泌：bolus secretion　- 基礎分泌：basal secretion　- 超速効型インスリン〔アナログ〕：rapid-acting insulin analog　- 速効型インスリン：short-acting insulin　- 混合型インスリン：premixed insulin　- 持効型〔溶解〕インスリン〔アナログ〕：long-acting insulin analog　- 中間型インスリン：intermediate-acting insulin

病態に適した製剤を用いる
各種インスリン製剤の特徴

● インスリン製剤には次のような種類があり，それぞれの作用時間を考慮し組み合わせて投与することにより正常のインスリン分泌(6頁)に近づける．

追：追加分泌を代替
基：基礎分泌を代替

分類		一般名	商品名	作用動態 (時間) 0 4 8 12 16 20 24 28	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間	性状	対応
インスリンアナログ	超速効型	インスリングルリジン	アピドラ®注		15分以内	0.5〜1.5時間	3〜5時間	無色透明	追
		インスリンリスプロ	ヒューマログ®注		15分以内	0.5〜1.5時間	3〜5時間		
		インスリンアスパルト	ノボラピッド®注		10〜20分	1〜3時間	3〜5時間		
	混合型	二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁	ノボラピッド®30ミックス注		10〜20分	1〜4時間	約24時間	白色懸濁	基・追
			ノボラピッド®50ミックス注		10〜20分	1〜4時間	約24時間		
			ノボラピッド®70ミックス注		10〜20分	1〜4時間	約24時間		
		インスリンリスプロ混合製剤	ヒューマログ®ミックス25注		15分以内	0.5〜6時間	18〜24時間		
			ヒューマログ®ミックス50注		15分以内	0.5〜4時間	18〜24時間		
	持効型溶解	インスリンデグルデク	トレシーバ®注		—	明らかなピークなし	42時間超*	無色透明	基
		インスリングラルギン	ランタス®注		1〜2時間	明らかなピークなし	約24時間		
		インスリンデテミル	レベミル®注		約1時間	3〜14時間	約24時間		
ヒトインスリン	速効型	ヒトインスリン	ヒューマリン®R注		0.5〜1時間	1〜3時間	5〜7時間		追
		生合成中性ヒトインスリン	ノボリン®R注		約30分	1〜3時間	約8時間		
	混合型	ヒト二相性イソフェンインスリン	ヒューマリン®3/7注		0.5〜1時間	2〜12時間	18〜24時間	白色懸濁	基・追
			ノボリン®30R注		約30分	2〜8時間	約24時間		
	中間型 NPH	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁	ヒューマリン®N注		1〜3時間	8〜10時間	18〜24時間		基
			ノボリン®N注		約1.5時間	4〜12時間	約24時間		

*反復投与時の持続時間

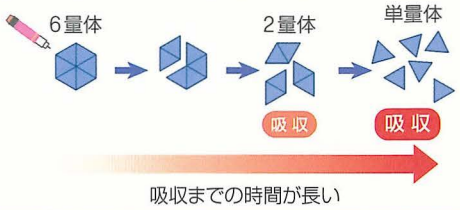
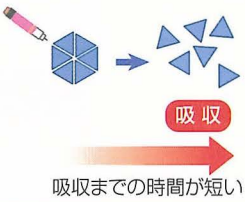
● 上記の他に，超速効型（アスパルト）と持効型（デグルデク）の配合型製剤（ライゾデグ®配合注）が発売予定となっているが2014年7月現在まだ発売されていない．
● 上記の他，インスリンアナログ製剤としてヒューマログ®N注（中間型）がある．

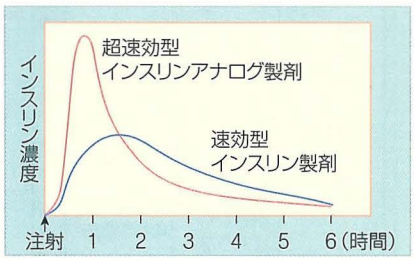
● インスリンアナログ：insulin analog　● ヒトインスリン：human insulin　● NPH〔インスリン〕：neutral protamine Hagedorn insulin

食直前に投与でき，次の食前の低血糖をきたしにくい

超速効型インスリンの特徴

- インスリン追加分泌を補うインスリン製剤としては，従来の速効型に代わり，現在はインスリンアナログ製剤（22頁）である超速効型インスリンがスタンダードとなっている．
- インスリンリスプロ（ヒューマログ®），インスリンアスパルト（ノボラピッド®），インスリングルリジン（アピドラ®）がある．

	速効型インスリン製剤	超速効型インスリンアナログ製剤
構造と吸収までの時間	●インスリン分子が6個集まった6量体を形成しており，皮下注射後，2量体，単量体に解離した後，血液中に吸収されるため，効果発現までに時間がかかる． 	●6量体，2量体を形成しにくい構造であり，注射後速やかに単量体に解離し吸収されるため，効果発現が速い． 
作用発現時間	皮下注射後30分 ⇨食前30分前の投与が必要	皮下注射後10～20分 ⇨食直前に投与．食直後の投与も可能
作用持続時間	約8時間と消失までに時間がかかる ⇨次の食前の低血糖をきたしやすい	3～5時間と速やかに消失 ⇨次の食前の低血糖をきたしにくい



- 超速効型の方がインスリン追加分泌に近い．

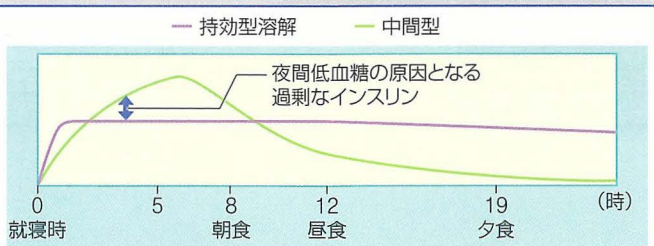
混合型インスリン製剤

- 混合型インスリンは，超速効型インスリンと中間型インスリン，または速効型インスリンと中間型インスリンを様々な割合で含有させた製剤である．
- 混合型インスリンの2回注射は，不完全ではあるがインスリンの追加分泌と基礎分泌の両方を代替でき，頻回注射より簡便である（57頁）．ただし，超速効型インスリンと持効型溶解インスリンの頻回注射に比べ，厳密な血糖コントロールは難しい．

基礎分泌や追加分泌を補う

持効型溶解インスリンの特徴

- インスリン基礎分泌を補うインスリン製剤としては，従来の中間型インスリン製剤（NPHやNPL）〔12頁〕に代わり，持効型溶解インスリンがスタンダードとなっている．
- インスリングラルギン（ランタス®）やインスリンデグルデク（トレシーバ®）がある．

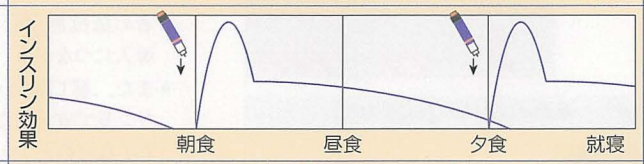
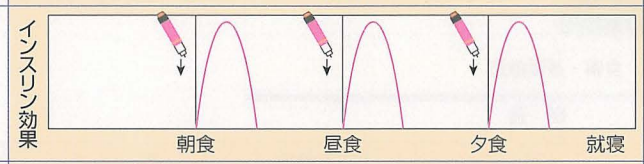
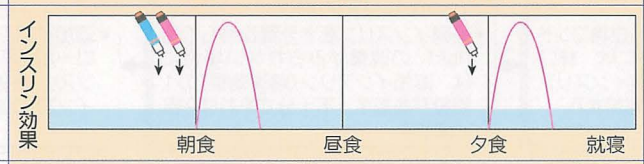
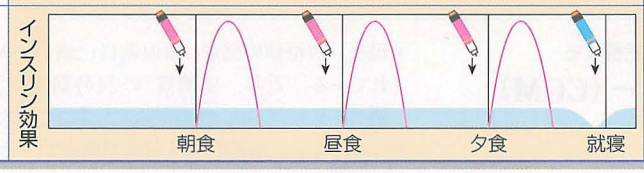
持効型溶解	インスリン効果	中間型
●皮下からの吸収が安定． ●24時間にわたり血中インスリン濃度がほぼ一定． ●夜間低血糖をきたしにくい．		●皮下からの吸収が不安定． ●インスリン濃度にピークがある． ●夜間低血糖をきたしやすい．

- 現在のところ，持効型溶解インスリンを基礎分泌の代替とし，超速効型インスリンを追加分泌の代替とした組み合わせが，皮下注射では最も優れたインスリン療法であると思われる．

● 超速効型インスリン〔アナログ〕：rapid-acting insulin analog ● インスリンリスプロ：insulin lispro ● インスリンアスパルト：insulin aspart ● インスリングルリジン：insulin glulisine ● 混合型インスリン：premixed insulin ● 持効型〔溶解〕インスリン〔アナログ〕：long-acting insulin analog ● NPH〔インスリン〕：neutral protamine Hagedorn insulin ● インスリングラルギン：insulin glargine ● インスリンデテミル：insulin detemir ● 中性プロタミンリスプロ（NPL）〔インスリン〕：neutral protamine lispro insulin

患者ごとに適した方法を選ぶ
インスリン療法の例

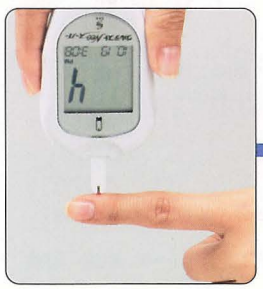
- インスリン製剤の投与方法は様々であり，症例に応じて最も適した回数や製剤の組み合わせを選択する．

	投与法の例		適応の例
1回法の例	1日1回 持効型溶解		●経口血糖降下薬と併用する2型糖尿病(BOT) ●インスリン注射のコンプライアンスが悪い人や高齢者
2回法の例	朝食・夕食時 混合型		●1日の食生活が規則正しく行える2型糖尿病
3回法の例	毎食時 超速効型 または速効型		●食後高血糖が中心で空腹時血糖はそれほど高くない2型糖尿病 ●ステロイド糖尿病
	朝食・夕食時 超速効型 ＋ 1日1回 持効型溶解		●BOTや2回法では血糖値のコントロールができない2型糖尿病 ●特に，仕事などが理由で昼は注射ができない場合
4回法の例	毎食時 超速効型 ＋ 1日1回 持効型溶解 (強化インスリン療法の1例)		●1型糖尿病 ●インスリン基礎分泌能の低下した2型糖尿病 ●厳格なコントロールが必要な場合(糖尿病合併妊娠，手術時など)

*注射時間は，患者のライフスタイルに合わせて決める．1日のうち何時でもよいが，毎日決まった時間がよいとされる．

自己管理が基本
血糖自己測定(SMBG)

- 血糖自己測定を行うことにより，患者は自らの生活習慣を見直すことができ，インスリン療法を行っている場合には注射量の微調節も可能になる．また，主治医にとってはインスリン製剤の選択や量の調整，生活指導を行ううえで有用な情報となる．



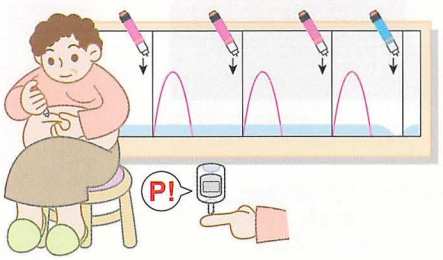
- 注射量の調節
- 血糖コントロールの良否判定
- 主治医の治療方針を立てる際の参考データ

など

グルテストNeoスーパー
写真提供：三和化学研究所

よりよい血糖コントロールを目指すために
強化インスリン療法

- 強化インスリン療法とは，インスリンの頻回投与や持続皮下インスリン注入療法(CSII)〔59頁〕を行いながら血糖自己測定によるフィードバックを行い，医師の指導のもと患者自身がインスリン注射量を決められた範囲内で調節しながら，可能な限り良好な血糖コントロールを目指す治療法である．

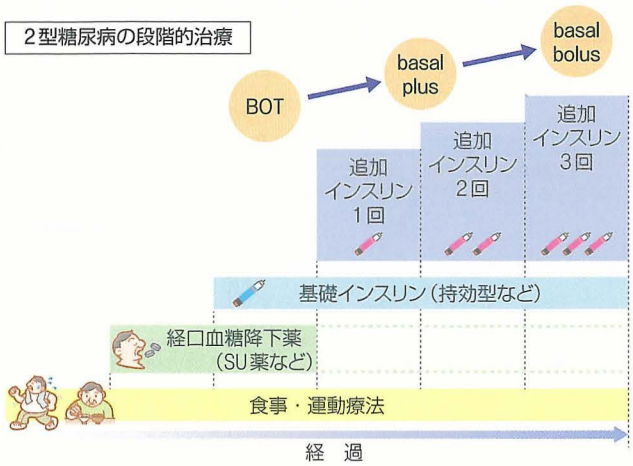


●スルホニル尿素薬(SU薬)：sulfonylureas　●経口薬併用療法(BOT)：basal supported oral therapy　●血糖自己測定(SMBG)：self-monitoring of blood glucose　●強化インスリン療法：intensive insulin therapy　●持続皮下インスリン注入療法(CSII)：continuous subcutaneous insulin infusion

経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用

経口薬併用療法（BOT）

- 2型糖尿病において，SU薬などの経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な場合に，経口血糖降下薬に持効型などの基礎インスリンを併用する治療（BOT）が注目されている．
- 効果のうえでは強化インスリン療法には及ばないが，1日1回の持効型溶解インスリン投与は外来でも導入しやすい簡便な方法であり，インスリン頻回投与よりも患者の抵抗感が少なく，早期のインスリン導入につながる．
- また，経口薬との併用で，少ないインスリン量で安定した血糖コントロールが得られるなどのメリットがある．



BOT
- 経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られない場合には，経口血糖降下薬に加えて基礎インスリン（持効型など）1日1回を追加する．

basal plus
- 基礎インスリンを十分量投与してもHbA1cの改善がみられない場合には，追加インスリン（超速効型）の1回投与を加え，不十分であれば2回に増やす．

basal bolus
- 追加インスリンの2回投与でもコントロールが不十分な場合には，基礎インスリン+追加インスリン3回の強化インスリン療法を行う．

血糖変動をより詳細に把握する

持続血糖モニター（CGM）

- 現在，血糖値の測定には血糖自己測定（SMBG〔57頁〕）が広く用いられている．近年，血糖値*の24時間連続測定が可能となる持続血糖モニター（CGM）がわが国でも承認された．
- これにより，血糖の日内変動の把握と，それに基づく治療の適正化が期待されている．

*実際に測定されるのは間質液中のグルコース濃度であり，SMBG値を入力して補正し，血糖値と近似させている．

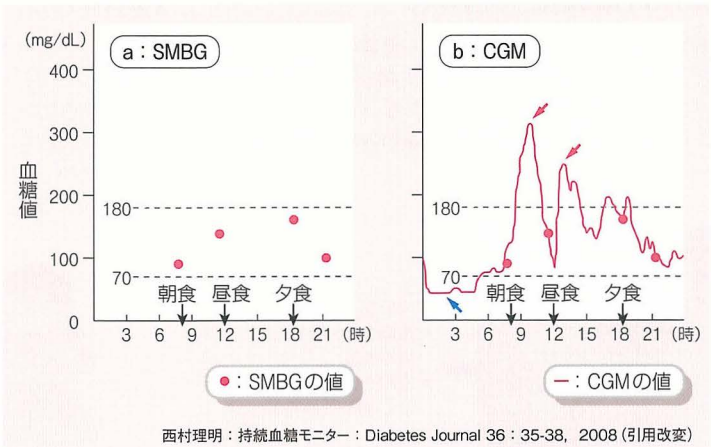
持続血糖モニター（CGM）



メドトロニック　iPro®2
写真提供：日本メドトロニック株式会社

- 腹部などの皮下に留置したセンサーから，組織間質液中のグルコース濃度を連続して測定する．

1型糖尿病患者における1日4回のSMBGの値（a）と同日に行ったCGMの結果（b）



西村理明：持続血糖モニター：Diabetes Journal 36：35-38，2008（引用改変）

- CGMの使用により，SMBGではわからなかった夜間の低血糖（➡），朝食・昼食後の高血糖（➡）があることが示された．

- 経口薬併用療法（BOT）：basal supported oral therapy　- スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas　- 持続血糖モニター（CGM）：continuous glucose monitoring　- 血糖自己測定（SMBG）：self-monitoring of blood glucose

正常に近い血糖コントロールの達成が期待できる

持続皮下インスリン注入療法（CSII）

- 専用のインスリン注入ポンプを使用して，持続的に（超）速効型インスリン製剤を皮下に注入する方法である．
- 基礎インスリンの注入量を事前にプログラムして微調整できるため，インスリン頻回注射よりさらに正常に近いインスリン分泌動態を再現できる．
- 従来のインスリン頻回投与では十分な血糖コントロールが得られない不安定型糖尿病や，手術前後の血糖コントロール，糖尿病合併妊娠など厳重な血糖コントロールが必要な症例が適応となる．



パラダイム インスリンポンプ（MMT-722）
写真提供：日本メドトロニック株式会社

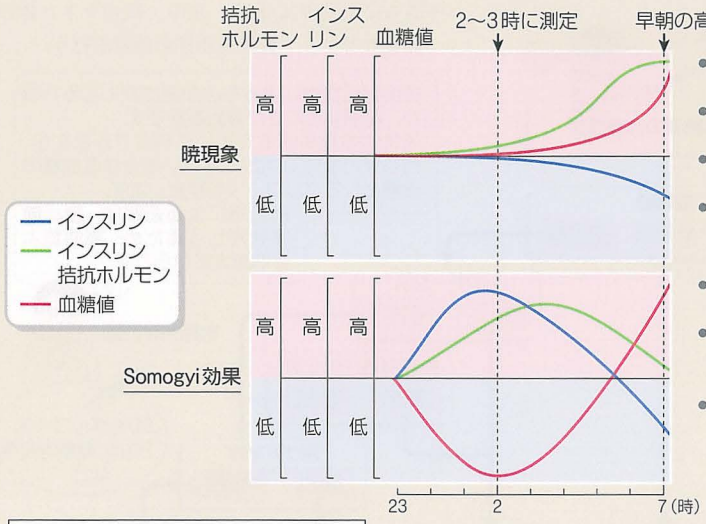


①腹壁皮下に留置チューブを留置する．
②基礎分泌を代替するようにインスリンを持続的に注入する．
③患者自身が毎食前に，追加分泌を代替するようインスリンの注入量を調節する．

Advanced Study

暁現象とSomogyi効果

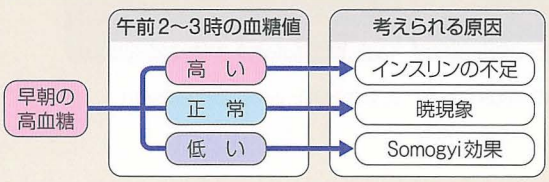
- インスリン療法中の糖尿病患者において，早朝の高血糖がみられることが多い．
- この原因として，基礎インスリンの不足の他に，暁現象，Somogyi（ソモジー）効果がありうる．これを知らずに，安易にインスリンを増量してしまうと，夜間にインスリンが過剰になり低血糖をきたしてしまうため注意が必要である．
- 従来使用されてきたNPH（12頁）は，夜間の低血糖を生じやすく，それを避けようと減量した場合に早朝血糖値の上昇をきたしていた．現在は，持効型溶解インスリン（56頁）などにより，夜間から早朝の血糖値の安定がある程度可能となってきた．



- 明け方から早朝にかけて，インスリン拮抗ホルモン（5頁）の血中濃度は上昇する．
- これに伴い血糖も上昇し，インスリンの需要は増大する．
- このときインスリンの供給が不十分で，需要に対応できないと，著しい高血糖をきたす．
- 対策として，NPHを使用している場合は持効型溶解インスリンに変える必要がある．

- 就寝前のインスリン投与が過剰であると，無自覚性の低血糖をきたす．
- この低血糖に対して反応性にインスリン拮抗ホルモンの分泌が亢進し，早朝にかけて高血糖となる．
- いわゆる就寝前のインスリン過剰投与に対する"跳ね返り現象"であり，就寝前のインスリンの減量ないし補食（20頁）を検討する．

午前2〜3時の血糖値と考えられる原因



早朝高血糖の鑑別やインスリン投与量の決定において夜間血糖測定はとても重要です．主に23時，2〜3時，7時に測定しますが，鑑別に際しては特に午前2〜3時の血糖値が参考になります．また，持続血糖モニター（CGM（58頁））も有用です．

糖尿病専門医



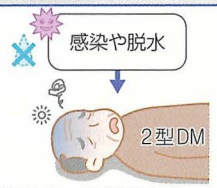
- 持続皮下インスリン注入療法（CSII）：continuous subcutaneous insulin infusion　- 暁現象：dawn phenomenon　- Somogyi効果：Somogyi effect　- NPH〔インスリン〕：neutral protamine Hagedorn insulin

糖尿病急性合併症

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

急性合併症の全体像
急性合併症

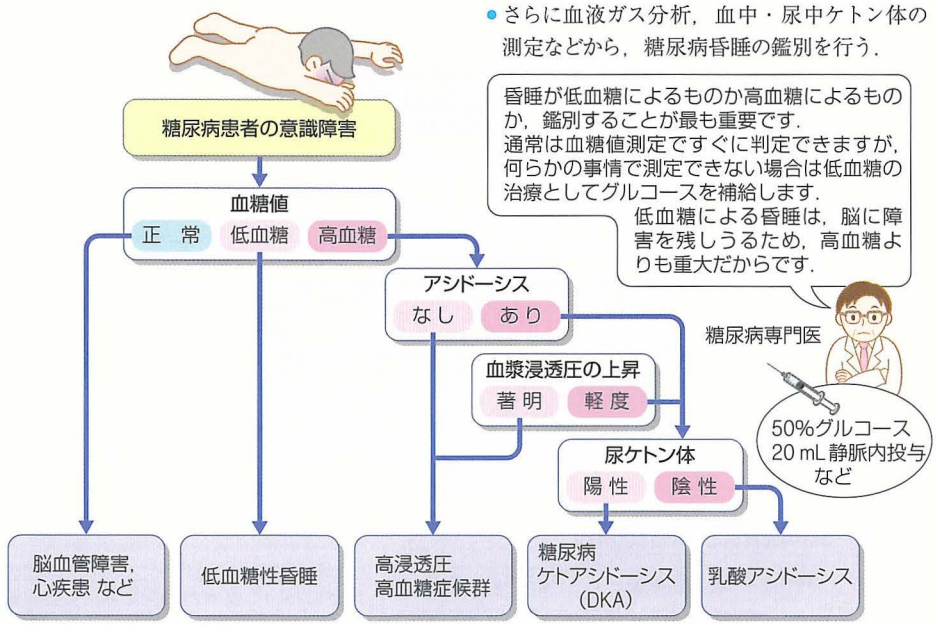
- 急性合併症は主に代謝異常に基づく病態であり，糖尿病のいかなる時期にも起こりうる．
- いずれも重症になると意識障害の原因になるので，早急かつ的確な対応が必要となる．

高血糖による昏睡		低血糖による昏睡
糖尿病ケトアシドーシス（DKA）	高浸透圧高血糖症候群	
		
●1型糖尿病患者に多い．インスリンの絶対的欠乏により脂肪分解が進み，ケトン体が生成されケトーシスとなり昏睡が起こる．	●2型糖尿病の高齢者に多い．感染や脱水が誘因となり著明な高血糖および高浸透圧をきたし，脳神経系の細胞内脱水が起こる．	●インスリン，SU薬などを使用中の糖尿病患者で，過剰な血糖降下作用などによって低血糖をきたし，自律・中枢神経症状が出現する．

- 糖尿病が原因で起こりうる昏睡として，この他に乳酸アシドーシスによるものがある．

まずは血糖を測定する
糖尿病患者の意識障害の鑑別

- 糖尿病患者で意識障害がある場合，まず脳血管障害と同時に血糖の異常を疑い，血糖測定を行うことが重要である．
- さらに血液ガス分析，血中・尿中ケトン体の測定などから，糖尿病昏睡の鑑別を行う．



血漿浸透圧の計算

- 血漿浸透圧は下の式で概算される．正常はおよそ275～290 mOsm/L．

$$血漿浸透圧\ (mOsm/L) = 2\,[Na+K] + \frac{血糖}{18} + \frac{BUN}{2.8}$$

Words & terms

アシドーシス／アルカローシス〔60頁〕
血液はpH7.4±0.05に保たれているが，様々な要因によりpHは低下（酸性化）・上昇（アルカリ化）することがある．pHが低下傾向にある状態をアシドーシス，上昇傾向にある状態をアルカローシスという．このような状態では，体内の酵素などの活性が低下する．

ケトン体〔60頁〕
アセトン，アセト酢酸，β-ヒドロキシ酪酸の総称．脂肪酸の分解・代謝によって産生される副産物であり，アセト酢酸，β-ヒドロキシ酪酸は酸性物質である．

ケトーシス〔60頁〕
ケトン体が血中に増加した状態のこと．

ケトアシドーシス〔60頁〕
ケトーシスにより，アシドーシスになること．酸性物質であるケトン体が蓄積するために起こる．

乳酸アシドーシス〔60頁〕
嫌気性解糖により生じた乳酸が蓄積してアシドーシスとなること．ビグアナイド薬（45頁）の副作用として生じることがまれにある．

●意識障害：disturbance of consciousness　●糖尿病〔性〕ケトアシドーシス（DKA）：diabetic ketoacidosis　●高浸透圧高血糖症候群（HHS）：hyperosmolar hyperglycemic syndrome　●スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas　●乳酸アシドーシス：lactic acidosis　●血漿浸透圧（Posm）：plasma osmolality　●血中尿素窒素（BUN）：blood urea nitrogen　●アシドーシス：acidosis　●アルカローシス：alkalosis　●ケトン体：ketone body　●ケトーシス：ketosis

糖尿病患者が体調をくずしたときは注意が必要

Sick day（シック デイ）

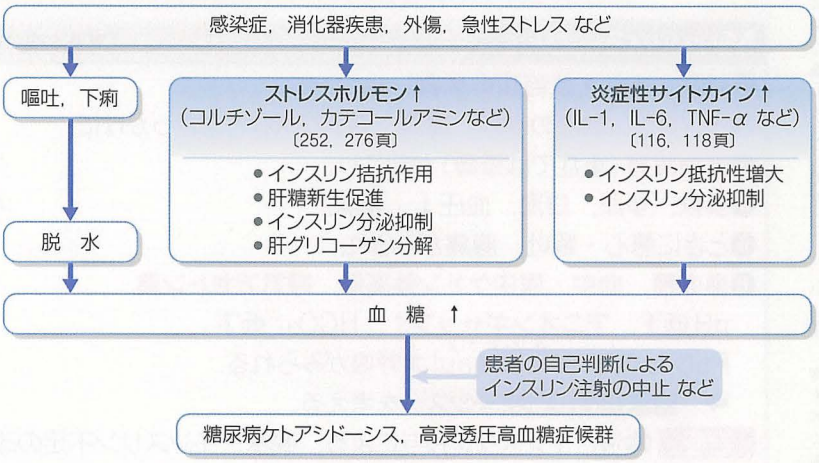
- 糖尿病患者が，感染症や消化器疾患，外傷，ストレスなどにより体調をくずしたり，食欲不振のため食事ができないときをSick day（シック デイ）という．
- このような状態では，血糖コントロールが乱れやすい．
- 高血糖と脱水が持続すると，1型糖尿病では糖尿病ケトアシドーシス，2型糖尿病では高浸透圧高血糖症候群を引き起こす（62，63頁）．
- こうした危険を避けるため，あらかじめ Sick day 対応の原則に基づき，患者や家族への指導を徹底しておく．



糖尿病看護認定看護師

風邪などで具合が悪く，食べてないからといって患者さんが自己判断でインスリン注射をしなかったために，著しい高血糖やアシドーシスになるケースが多いです（64頁）．

Sick day から糖尿病昏睡に陥るケース



Sick day対応の原則

- Sick dayの際には主治医に連絡し指示を受けるように，日頃から指導する．

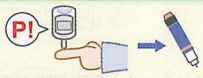


適量の食物摂取



- 食欲のないときは，消化のよい食べ物（おかゆ，アイスクリームなど）を選び，**絶食しない**ように指導する．
- 食欲のあるときは，血糖値が上がりやすくなっているので**腹八分目**にするよう指導する．

血糖コントロール



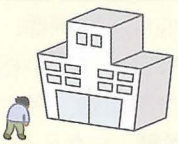
- インスリン治療中の患者には，**食事が摂れていなくても，インスリン注射を続ける**ことを原則とする．
- 血糖値を3～4時間ごとに**自己測定**し，血糖値の動きに注意をはらうよう指導する．
- 血糖値が200 mg/dLを超え，さらに上昇する傾向がみられたときは，その都度速効型または超速効型インスリンを2～4単位追加するよう指示する．

脱水の予防



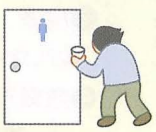
- **水分を十分に摂取**するよう指示する．
- 来院時には，点滴注射にて生理食塩水1～1.5 L/日を補給する．

医療機関の受診



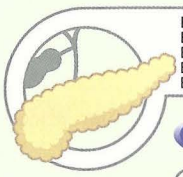
- 発熱・消化器症状が強いときは，必ず**医療機関を受診**するように指導する．

尿中ケトン体の測定



- 来院時には必ず**尿中ケトン体の測定**を行う．

- コルチゾール：cortisol　- カテコールアミン（CA）：catecholamine　- インターロイキン-1（IL-1）：interleukin-1　- インターロイキン-6（IL-6）：interleukin-6　- 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α



E10.0,1
E11.0,1
E12.0,1
E13.0,1
E14.0,1

糖尿病昏睡

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

intro. 糖尿病昏睡には，糖尿病ケトアシドーシスと高浸透圧高血糖症候群がある．

糖尿病ケトアシドーシス（DKA）

intro. 高度なインスリン作用不足に，インスリン拮抗ホルモン上昇が加わって生じる代謝失調状態である．糖利用低下，脂肪分解亢進に起因して，高血糖と著しいケトン体の蓄積が生じる．これを受けて生じる脱水とアシドーシスが本態であり，意識障害（重症では昏睡）をきたす．1型糖尿病に多いが，2型糖尿病患者のソフトドリンク多飲によって生じることもある（ソフトドリンクケトーシス）．

MINIMUM ESSENCE　DKA：diabetic ketoacidosis

❶好発：主に**1型糖尿病患者**
❷**インスリン治療の中断**，**感染**，**ストレス**などをきっかけに，
❸**意識障害**（重症では**昏睡**）が起こり，　〈ケトアシドーシス性昏睡〉
❹**多飲**，**多尿**，**口渇**，血圧↓，頻脈，　〈高血糖と脱水による症状〉
❺ときに悪心・嘔吐，腹痛がみられ，　〈消化器症状〉
❻**高血糖**，**血中・尿中ケトン体高値**，**呼気アセトン臭**，　〈高血糖，ケトン体蓄積〉
pH低下，**アニオンギャップ↑**，HCO_3^-低下，　〈代謝性アシドーシス〉
$PaCO_2$低下，**Kussmaul（クスマウル）大呼吸**がみられる．　〈呼吸性代償〉
➡ **糖尿病ケトアシドーシス** を考える．

治療 輸液とインスリン投与による，脱水・インスリン不足の改善が基本．
1. 輸液 ……直ちに**生食の点滴静注**を行う．（Na≧155 mEq/Lなら1/2生食）
2. インスリン…直ちに**速効型インスリンを静注**．次いで**持続点滴静注**を行う．
※必要に応じて電解質補正．アシドーシス補正は基本的には行わない．

高浸透圧高血糖症候群（HHS）

intro. インスリン抵抗性に伴うインスリン作用不足とインスリン拮抗ホルモンの作用亢進によって生じる病態である．著しい高血糖，高浸透圧，脱水を特徴とし，これにより意識障害やけいれんなどをきたす．糖尿病ケトアシドーシスと異なり，ケトアシドーシスは欠如するかあっても軽微である．2型糖尿病の高齢者に多い．

MINIMUM ESSENCE　HHS：hyperosmolar hyperglycemic syndrome

❶好発：**2型糖尿病**の高齢者
❷**感染**，**下痢**，**ストレス**，猛暑による**脱水**などをきっかけに，
❸**皮膚・口腔粘膜乾燥**，**血圧↓**，**頻脈**，　〈高度の脱水症状〉
けいれんや意識障害をきたし，（∵中枢神経の細胞内脱水）　〈多彩な精神神経症状〉
❹**血漿浸透圧高値**，**著明な高血糖**，**尿中ケトン体**（**－～＋**）のとき，
➡ **高浸透圧高血糖症候群** を考える．

治療 基本的にDKAと同様．
●**生食の点滴静注**＋**インスリン少量持続点滴**＋（必要に応じて）電解質補正

Words & terms

Kussmaul大呼吸 〔62頁〕
糖尿病や尿毒症などの代謝性アシドーシスでみられる深く大きな呼吸のこと．この呼吸によって体内に過剰に蓄積した酸（二酸化炭素）を効率よく排出することができる（$PaCO_2$は低下する）．つまり，Kussmaul呼吸によって代謝性アシドーシスを呼吸性に代償している．

アニオンギャップ 〔62頁〕
血漿中には陽イオンと陰イオンが等量存在する．陽イオン（Na^+，K^+，Ca^{2+}など）は測定が簡便だが，陰イオンはHCO_3^-とCl^-以外は測定が難しい．アニオンギャップはその測定不能な陰イオンの量を表すものであり，陽イオンの総数（最も多いNa^+で近似される）からHCO_3^-とCl^-を引いた数，すなわち$[Na^+]-([HCO_3^-]+[Cl^-])$で計算される．アニオンギャップは酸塩基平衡の指標となる（基準値は12±2 mEq/L）．DKAではケトン体の増加により，その共役塩基である測定不能な陰イオンも増え，アニオンギャップが増大する．

呼気アセトン臭 〔62頁〕
アセトンはケトン体の一種であり揮発性物質である．ケトアシドーシスなどで体内にケトン体が蓄積されると，呼気中（吐く息）にアセトンが混ざり，息が果物様のにおい（甘いにおい）になる．

●糖尿病〔性〕昏睡：diabetic coma　●糖尿病〔性〕ケトアシドーシス（DKA）：diabetic ketoacidosis　●感染〔症〕：infectious disease, infection　●多飲：polydipsia　●多尿：polyuria　●口渇：thirst　●悪心：nausea　●嘔吐：vomiting　●腹痛：abdominal pain　●高浸透圧高血糖症候群（HHS）：hyperosmolar hyperglycemic syndrome　●下痢：diarrhea　●脱水：dehydration　●頻脈：tachycardia　●けいれん：convulsion　●Kussmaul〔大〕呼吸：Kussmaul respiration

違いをおさえる
糖尿病ケトアシドーシスと高浸透圧高血糖症候群の比較

		糖尿病ケトアシドーシス（DKA）	高浸透圧高血糖症候群（HHS）*
誘因		インスリン治療の中断，感染，ストレス	脱水，下痢，感染，ストレス
主要となる病態		インスリン絶対的欠乏	高度脱水
発症年齢		若年者（1型に多い） 	高齢者（2型に多い） 
前駆症状		●激しい口渇，多飲，多尿 ●体重減少 ●強い全身倦怠感 ●悪心・嘔吐 ●腹痛	●倦怠感 ●皮膚・粘膜の乾燥 ●頭痛 ●けいれん
症状・身体所見	脱水	(+++)	(+++)
	呼気アセトン臭	(+)	(−)
	呼吸	過呼吸・Kussmaul大呼吸	ほぼ正常
	血圧	低下	低下
	脈拍	頻脈・微弱	頻脈・循環虚弱
	神経学的所見	はっきりしない	けいれん・振戦 など
検査所見	血糖	中〜高度上昇（250〜1,000 mg/dL）	高度に上昇（600〜1,500 mg/dL）
	尿中ケトン体	強陽性	陰性〜弱陽性
	血中ケトン体	高度上昇	正常〜わずかに上昇
	血液ガス pH	7.3未満（アシドーシス）	7.3〜7.4
	血液ガス HCO_3^-	10 mEq/L以下	16 mEq/L以上
	血液ガス $PaCO_2$	低下	正常
	浸透圧	軽度上昇（正常〜330 mOsm/L）	著明に上昇（335 mOsm/L以上）
	Na	軽度低下（130 mEq/L未満が多い**）	上昇（140 mEq/L以上）
	BUN	増加	著明に増加
	遊離脂肪酸	増加	ほぼ正常（ときに低値）
その他の特徴		反復傾向あり．白血球が増加することが多い．	改善後は血糖コントロール良好
鑑別を要する疾患		●脳血管障害 ●低血糖 ●肝膵疾患 ●代謝性アシドーシス ●急性胃腸障害 ●急性呼吸障害	●脳血管障害 ●低血糖 ●けいれんを伴う疾患
注意すべき合併症（治療経過中に起こりうるもの）		●脳浮腫 ●腎不全 ●低K血症 ●急性胃拡張 ●急性感染症	●脳浮腫 ●心不全 ●動静脈血栓 ●脳梗塞 ●急性胃拡張 ●横紋筋融解症 ●心筋梗塞 ●腎不全

*高浸透圧高血糖症候群は従来“高浸透圧性非ケトン性昏睡（HONC）”とよばれていた．しかし本症はケトーシスを伴うこともあること，昏睡になることはまれであることから，高浸透圧高血糖症候群とよばれることが多くなっている．
**主に浸透圧利尿によりNa排泄が増加するため．

2型糖尿病患者に起こるDKA
ソフトドリンクケトーシス

- 主に2型糖尿病の清涼飲料水多飲者に起こる糖尿病ケトーシスをソフトドリンクケトーシス（ペットボトル症候群）といい，青年期の高度肥満男性に好発する．
- 病識のない肥満2型糖尿病患者がソフトドリンクによるショ糖の過剰摂取を習慣的に行うことによって，高血糖による糖毒性（25頁）が生じ，インスリンの分泌と作用がケトーシスを生じるまでに低下するという発症機序が考えられている．
- 重症例ではアシドーシスと意識障害を伴う．
- 治療は糖尿病ケトアシドーシスに準ずる．治療への反応性はよく，短期間で回復する．

ソフトドリンクケトーシスの発症機序

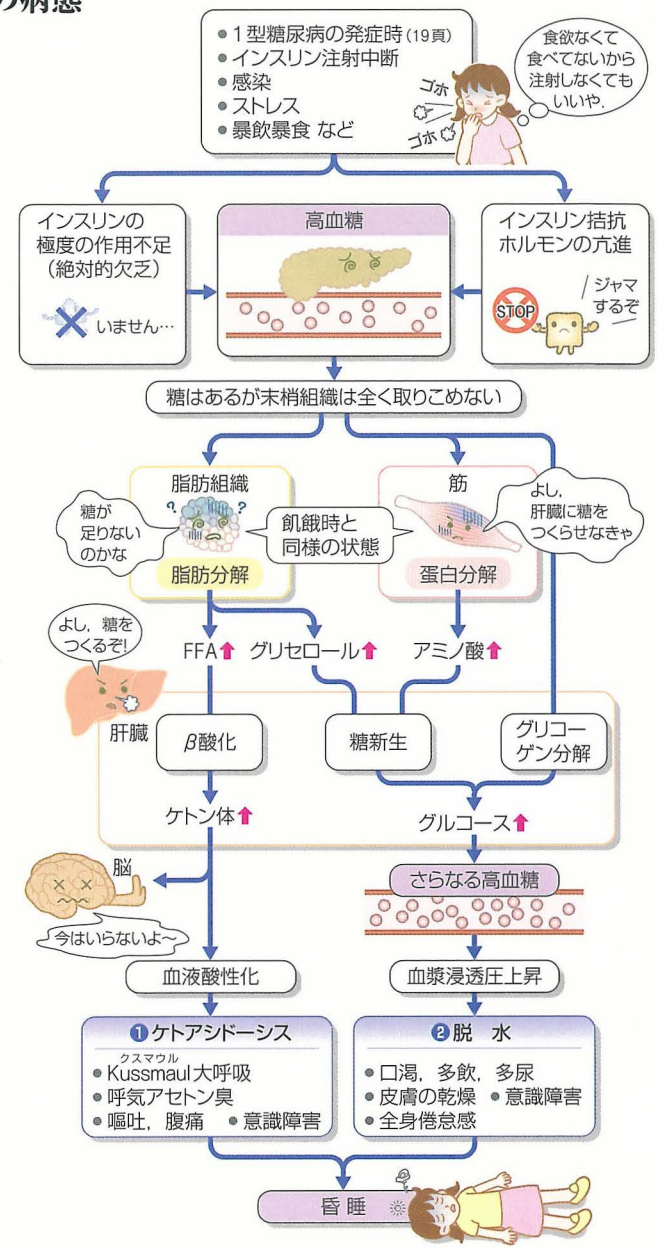


●血中尿素窒素（BUN）：blood urea nitrogen ●脳浮腫：brain（cerebral）edema ●腎不全：renal failure ●心不全：heart failure ●心筋梗塞：myocardial infarction ●横紋筋融解症：rhabdomyolysis

1型糖尿病患者に多い

糖尿病ケトアシドーシス（DKA）の病態

- DKAの本態は❶アシドーシスと❷脱水である．
- 1型糖尿病患者はインスリン分泌能が高度に障害されているため，インスリン注射をしなかったり，感染などの影響で極度にインスリンが効きにくくなったりすると，著明な高血糖をきたす．
- 末梢組織（筋，脂肪組織）は，糖の取りこみをインスリンに依存しているため，本症では糖を取りこむことができない．
- このため，実際には高血糖にもかかわらず，糖が欠乏している飢餓状態（8頁）と“勘違い”してしまい，糖やケトン体が過剰に産生される．



❶アシドーシス

- ケトン体は飢餓時の脳・筋などのエネルギー源として重要だが，本症では高血糖にもかかわらず，飢餓時と同様に脂肪分解が亢進し，遊離脂肪酸（FFA）からケトン体が産生される．
- 脳は糖の取りこみをインスリンに依存しないため，本症の場合，脳には糖が十分足りている．よって飢餓状態（8頁）とは異なり，このときは脳はケトン体を必要としていない．しかし飢餓状態と“勘違い”した肝臓でケトン体の産生が続く．
- ケトン体は酸性物質であり，過剰に産生されるとアシドーシスを引き起こす（ケトアシドーシス）．

❷脱水

- 一方，筋では蛋白分解，アミノ酸産生が行われ，脂肪分解によって生じたグリセロールとともに肝臓における糖新生の材料となる．
- 肝臓では，グリコーゲン分解による糖の放出や糖新生が行われ，血糖はさらに上昇してしまう．
- このため血漿浸透圧が上昇し，細胞内脱水が生じる．
- ❶と❷が重複して起こることにより意識障害などが生じ，重症化すると昏睡に至る．

脱水，インスリン不足の改善が重要

DKAの治療

- DKAの基本的な治療方針は，輸液とインスリン投与による脱水，インスリン不足の改善である．
- 速効型インスリン静注後のインスリン投与方法は静脈内持続注入か時間ごとの筋肉内注射がよい．脱水により吸収が不安定であるため皮下注射は通常行わない．
- 急激な浸透圧低下および血糖の低下は脳浮腫を起こし，致命的となることがあるため，急激な血糖・血清Naの補正は避けるべきである．

↗

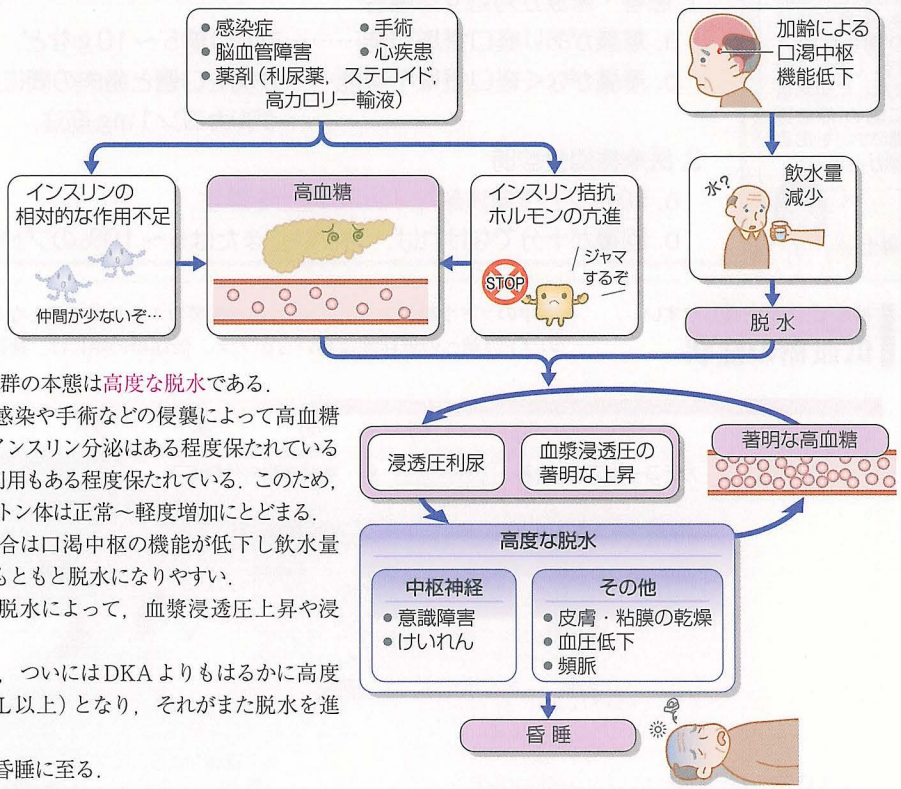
• アシドーシス：acidosis • 脱水：dehydration • 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid • ケトアシドーシス：ketoacidosis • 高血糖：hyperglycemia • インスリン拮抗ホルモン：insulin counter regulatory hormone • 糖新生：glyconeogenesis • 意識障害：disturbance of consciousness

- Kはインスリン投与によりブドウ糖とともに細胞内に移行するため，治療により血清Kは急速に低下する．このため頻回の電解質検査を行い，必要に応じてKを補充する必要がある．
- アシドーシスの原因はケトン体である．インスリン投与によりケトン体産生が抑制されると，これに伴ってアシドーシスも改善するため，原則として補正の必要はない．治療として重炭酸Naを用いるのはpH 7以下の致命的なアシドーシスの場合に限定される．

	初期(2〜3時間)		以　後
輸　液	●生理食塩水を用いて，2〜3 Lを補う． Na ＜155 mEq/Lなら生理食塩水． Na ≧155 mEq/Lなら1/2生理食塩水．		●輸液のスピードを初期の半分程度に落として，尿量をみながら輸液量を調節する． ●血糖値が250〜300 mg/dLとなったらブドウ糖含有の輸液へ変更．
インスリン	●まず，速効型インスリン0.2 U/kgを静注．	●次いで0.1 U/kg/時を静脈内持続注入．	●血糖値に合わせ，インスリンを減量して継続．
電解質補正	K：4〜5 mEq/Lを目標に補充(5 mEq/L以下で10 mEq/時，3.5 mEq/L以下で20 mEq/時)． P：2 mg/dL以下であれば補充を考慮．		
アシドーシス補正	●原則として補正の必要なし． ●pH<7であれば重炭酸Na(メイロン®)投与を考慮．		

高齢の2型糖尿病患者に多い

高浸透圧高血糖症候群の病態

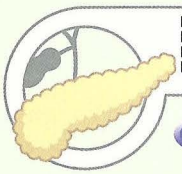


- 高浸透圧高血糖症候群の本態は高度な脱水である．
- 2型糖尿病患者は，感染や手術などの侵襲によって高血糖が増悪しやすいが，インスリン分泌はある程度保たれているため，末梢組織の糖利用もある程度保たれている．このため，DKAとは異なり，ケトン体は正常〜軽度増加にとどまる．
- しかし，高齢者の場合は口渇中枢の機能が低下し飲水量が減っているため，もともと脱水になりやすい．
- このため，高血糖と脱水によって，血漿浸透圧上昇や浸透圧利尿が起こる．
- すると脱水が進行し，ついにはDKAよりもはるかに高度な高血糖(600 mg/dL以上)となり，それがまた脱水を進行させていく．
- 脱水が重症化すると昏睡に至る．

高浸透圧高血糖症候群の治療

- 高浸透圧高血糖症候群の治療はDKAと同様であるが，著明な脱水のため輸液による脱水の補正がより重要となる．
- インスリンの分泌能は比較的保たれているので，インスリン投与量はDKAより少量でよい場合が多い．
- 高齢者では基礎疾患があることが多く，治療中に重篤な合併症(63頁)をきたすこともあるので，注意が必要である．

●輸液：infusion, fluid replacement, transfusion　●電解質：electrolyte　●高浸透圧高血糖症候群(HHS)：hyperosmolar hyperglycemic syndrome　●高血糖：hyperglycemia　●脱水：dehydration　●けいれん：convulsion　●頻脈：tachycardia　●昏睡：coma



E15
E16.0
E16.1
E16.2

低血糖症

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

intro.

血糖値が生理的な変動範囲を超えて低下することによって，様々な症状を呈した状態である．低血糖症はその原因により，空腹時，反応性，薬剤性の3つに大別される(283頁)．ここでは糖尿病患者における低血糖(薬剤性)を中心に解説する．

MINIMUM ESSENCE　hypoglycemia

❶糖尿病患者

❷経口血糖降下薬やインスリン製剤の不適切な使用などがある．〈薬剤性〉
（使用量が多い，注射のタイミングが早すぎる・遅すぎる，
食事量が少なすぎる，過剰に運動する）

❸頻脈，冷や汗，振戦，顔面蒼白，〈交感神経刺激症状〉
けいれん，頭痛，異常行動，意識障害などがみられる．〈中枢神経症状〉

❹血糖値が正常下限を下回っている．(70 mg/dL未満)
➡ 低血糖症 を考える．

治療 脳に不可逆的な障害を残しうるため迅速に対応する．

1. 患者・家族が対応する場合
   a. 意識があり経口摂取可能……ブドウ糖5～10 gなど．
   b. 意識がなく経口摂取不可能……砂糖を口唇と歯肉の間に塗りつける．
      グルカゴン1 mg筋注．
2. 医療機関受診時
   a. 50％ブドウ糖注射液20 mL以上を静注．
   b. 回復が十分でなければ，再び静注または5～10％のブドウ糖液点滴．

Words & terms

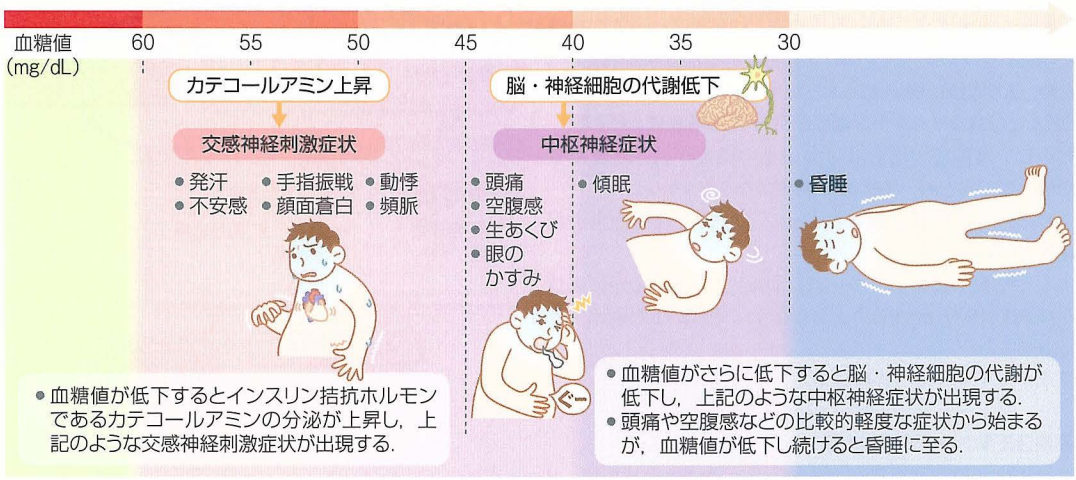
インスリン自己免疫症候群
インスリン注射歴がないにもかかわらずインスリン自己抗体が産生され，高インスリン血症，低血糖症をきたす．抗体と結合したインスリンが時間とともに遊離し，低血糖を起こすと考えられる．日本人に多く，SH基を含む薬剤使用と関連する．

低血糖時の交感神経刺激症状は，重篤な症状発現前の"警告症状"といわれます．しかしこの警告症状なしに突然意識障害に陥る「無自覚性低血糖(80頁)」もあるため，注意が必要です．



神経症状が出現しやすい 低血糖の症状

●血中のブドウ糖は生体内の各組織で重要なエネルギー源となる．特に脳・神経組織のブドウ糖への依存度は高い(5頁)ため，低血糖の際には，神経症状が出現しやすい．

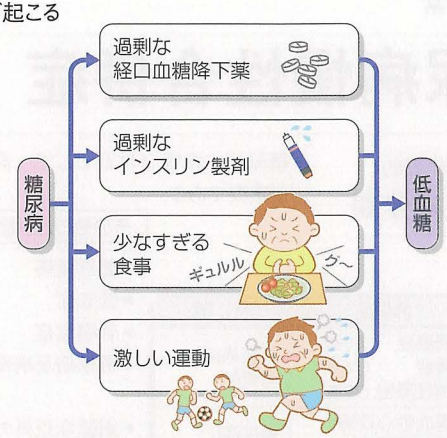


●高血圧治療薬としてアドレナリンβ受容体遮断薬を使用する場合，初期症状である交感神経刺激症状が現れにくくなり，重症化してしまう可能性がある(糖尿病を合併した高血圧患者では，通常，ACE阻害薬またはARBが第一選択〔77頁〕)．

●低血糖症：hypoglycemia　●頻脈：tachycardia　●冷や汗：cold sweat　●振戦：tremor　●顔面蒼白：pale　●けいれん：convulsion　●頭痛：headache　●意識障害：disturbance of consciousness　●カテコールアミン(CA)：catecholamine　●インスリン自己免疫症候群：insulin autoimmune syndrome　●アンジオテンシン変換酵素(ACE)：angiotensin converting enzyme　●アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)：angiotensin Ⅱ receptor blocker

血糖値を下げすぎると低血糖が起こる
低血糖の原因

- 糖尿病では，血糖を下げる治療が効きすぎたり激しい運動をしたりすると，血糖値が下がりすぎて低血糖をきたすことがある．
- 低血糖は脳に障害を残しうるため，高血糖よりもむしろ危険であることをあらかじめ説明しておく．



低血糖症状が出現した場合に備えて，外出時にはブドウ糖などの単糖類（ない場合はあめやジュースなどの二糖類）を持ち歩くよう指導します．また低血糖の予防としては，激しい運動前や寝る前にあらかじめ多糖類を摂取することを指導します（20頁）．



糖尿病看護認定看護師

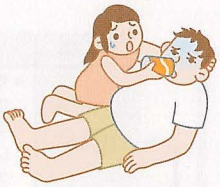
速やかな糖の投与が重要
低血糖の治療

- 低血糖の対処としては，患者に意識がある軽度の低血糖では，患者本人にブドウ糖などを摂取させる（20頁）．意識がない重度の場合は下記のような治療を行う．

医療機関受診前

経口摂取可能

- ブドウ糖（5～10 g）またはブドウ糖を含む清涼飲料水（150～200 mL）を飲ませる．



経口摂取不可能

- 家族や友人による応急処置が基本．
- ブドウ糖や砂糖を口唇と歯肉の間に塗りつける．
- グルカゴン（5，11頁）1 mgの筋注．



医療機関における救急処置



血糖の測定
- 低血糖であることの確認

↓

ブドウ糖の静注による低血糖の是正
- 50%ブドウ糖注射液20 mLを静注

↓

意識の回復あり
- 低血糖の再発を防ぐために経口的に糖質を投与

意識の回復なし
- 再度静注，または5～10%ブドウ糖液点滴

治療上の注意

- α-グルコシダーゼ阻害薬（44頁）服用中の患者の低血糖では，砂糖（ショ糖）などの二糖類では吸収が遅れるため，必ずブドウ糖を摂取させる（20頁）．
- スルホニル尿素薬（SU薬）による低血糖や飲酒をしている場合には，低血糖が長引いたり，一度意識が回復しても再び低血糖に陥ったりすることがある．そのため入院させて経過を観察するのが望ましい．

一度低血糖が起きたら，患者さんや家族に状況をよく確認して，原因の特定と治療の見直しを行い，再発を防ぐ生活指導が必要です．



糖尿病療養指導士

先延ばしせず直ちに停車・処置を
運転中の低血糖

- 糖尿病患者が自動車を運転する場合には，空腹での運転を避け，必ずブドウ糖を多く含む食品を車内に常備するよう指導する．
- 運転中に低血糖の症状を感じたら，ハザードランプを点滅させ，直ちに路肩に車を寄せて停止し（先延ばしはしないこと），携帯しているブドウ糖を含む食品を摂取するように指導する．



- 無自覚性低血糖（80頁）を起こす患者では，免許の取得や継続ができない場合がある．

- 多糖類：polysaccharide　- スルホニル尿素薬（SU薬）：sulfonylureas

糖尿病慢性合併症

監修
弘世　貴久
河盛　隆造

慢性合併症の分類

血管性合併症が代表的

- 糖尿病の慢性合併症として，高血糖の持続による血管性合併症が重要である．

血管性合併症

分類	合併症	特徴
細小血管障害（三大合併症）	●網膜症（70頁） ●腎症（74頁） ●神経障害（79頁）	糖尿病に特異的
大血管障害（動脈硬化）	●虚血性心疾患 ●脳血管障害 ●閉塞性動脈硬化症	糖尿病に特異的でない

その他の合併症

- 悪性腫瘍
- 認知症
- 骨粗鬆症
- 糖尿病足病変……潰瘍，壊疽（83頁），Charcot関節（82頁）
- 網膜症以外の眼合併症…白内障 など
- 皮膚合併症……糖尿病性黄色腫，浮腫性硬化症 など
- 歯・口腔合併症……歯周病（85頁）
- 手の病変……手根管症候群，Dupuytren拘縮

細小血管障害

高血糖の持続などにより細胞が障害される

- 細小血管障害は，主に高血糖の持続によって生じると考えられている．
- 血管が細ければ細いほど高血糖による障害を受けやすいので，体内でも特に細い血管をもつ眼，腎，神経に合併症が出現しやすいと考えられている．



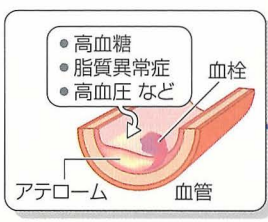
高血糖が持続すると，毛細血管や細小動脈に障害が生じる．

種類	機序
網膜症	●慢性の高血糖により網膜細小血管が障害されて新生血管が発生する．これが破綻することによって出血し，増殖膜が生じ網膜を牽引することで網膜剥離をきたす．
腎症	●糸球体係蹄の細小血管障害により，糸球体に硬化性病変が生じる．
神経障害	●神経栄養血管の細小血管障害や血栓症あるいは神経組織の代謝異常により，感覚神経や自律神経などが障害される．

大血管障害

高血糖と様々な危険因子が動脈硬化を進行させる

- 糖尿病患者は，健常者に比べ動脈硬化をきたしやすい．
- 糖尿病では，高血糖の持続に加え，肥満（内臓脂肪型肥満），脂質異常症（高脂血症，低HDL-C血症），高血圧といったメタボリックシンドロームにおける危険因子（121頁）が重複するほど，動脈硬化が発症・進展しやすくなる（122頁）．喫煙などの生活習慣が加わるとその率はさらに上昇する（vol.2：73頁）．
- 動脈硬化は境界型の段階から始まっていることが知られている（31頁）．特に食後高血糖（耐糖能異常〔IGT〕）が心血管疾患と密接に関連する（31，69頁）．



種類	機序	非糖尿病患者と比較した頻度
虚血性心疾患	●冠動脈の硬化により狭心症，心筋梗塞が起こる．	2～4倍
脳血管障害	●脳血管の硬化により脳梗塞が起こる．	約2倍
閉塞性動脈硬化症（ASO）	●下肢の動脈硬化により虚血性病変を生じる．	約4倍

Words & terms

ポリオール経路〔69頁〕
細胞内に取りこまれたグルコースの一部が解糖系を介さず，ソルビトール，フルクトースへ代謝される経路．特に糖尿病神経障害との関係性が注目されている（81頁）．

ヘキソサミン経路〔69頁〕
解糖系の側副路の1つで，フルクトース-6リン酸からUDP-N-アセチル-グルコサミンが形成される経路．この経路の亢進により糖尿病血管性合併症が促進されると考えられている．

プロテインキナーゼC（PKC）〔69頁〕
ジアシルグリセロール（DAG）により活性化され，細胞の分化・増殖など，細胞の多種多様な生理機能を制御している．高血糖によりDAGが過剰になると，それに伴ってPKC活性も亢進し，血管性合併症が発症・進展すると考えられている．

非酵素的糖化反応（グリケーション）〔69頁〕
生体に存在する蛋白質は，グルコースなどと非酵素的に反応し，最終的に終末糖化産物（AGEs）を形成する．この反応を非酵素的糖化反応という．高血糖が持続すると，AGEsの産生が亢進し，細胞障害が発生すると考えられている．

ジアシルグリセロール（DAG）
解糖系での代謝産物の1つ．高血糖により合成が亢進する．細胞内では，プロテインキナーゼC（PKC）を活性化する．

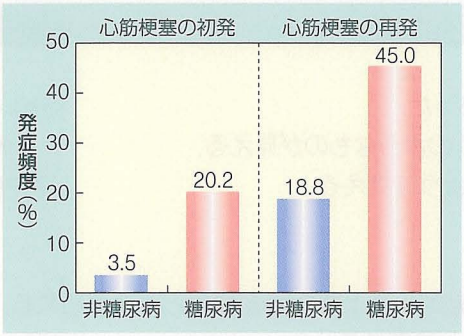
●虚血性心疾患（IHD）：ischemic heart disease　●白内障：cataract　●糖尿病性黄色腫：diabetic xanthoma　●歯周病：periodontal disease　●細小血管障害：microangiopathy　●大血管障害：macroangiopathy　●低HDLコレステロール血症：hypo-HDL-cholesterolemia　●耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance　●ポリオール経路：polyol pathway　●ヘキソサミン経路：hexosamine pathway　●ジアシルグリセロール（DAG）：diacyl glycerol　●プロテインキナーゼC（PKC）：protein kinase C　●閉塞性動脈硬化症（ASO）：arteriosclerosis obliterans

糖尿病は心筋梗塞の危険因子

冠動脈疾患と糖尿病

糖尿病と非糖尿病における心筋梗塞発症頻度の比較

- 7年間の心筋梗塞発症を糖尿病患者（n=1,059）と非糖尿病患者（n=1,373）で比較した．



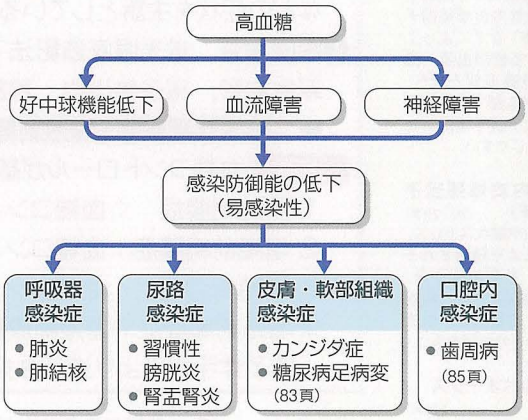
Haffner SM, et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction : New England Journal of Medicine 339 (4) : 229-234, 1998（引用改変）

- 非糖尿病群に比べ糖尿病群では心筋梗塞の初発率・再発率とも有意に高く，非糖尿病群の再発率よりも糖尿病群の初発率の方が若干高い．
- このことから，糖尿病自体が冠動脈疾患の大きな危険因子であり，冠動脈疾患の既往の有無にかかわらず，糖尿病患者における動脈硬化予防は厳格に行う必要があることがわかる．

肺炎，腎盂腎炎，カンジダ症，歯周病など

易感染性

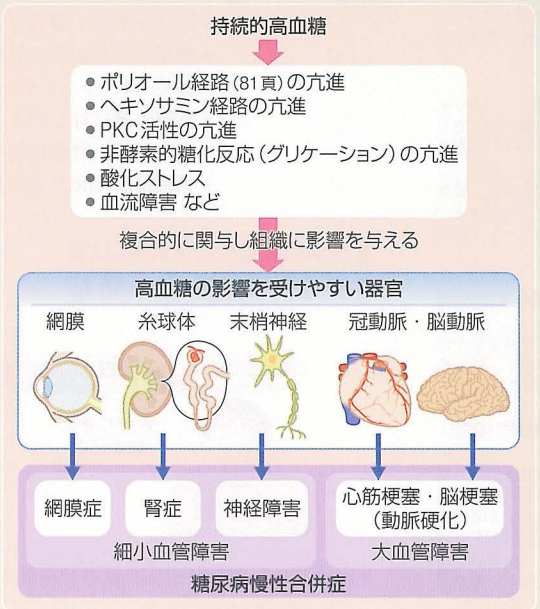
- 糖尿病患者は，好中球機能低下をはじめとする免疫機能低下，血流障害，神経障害などにより易感染状態になっている．
- 通常の細菌・ウイルス感染に加え結核菌や真菌にも感染しやすく，難治性の感染症や高齢者のカンジダ腟炎などをみた場合には糖尿病を疑う必要がある．
- 難治化，慢性化を招かず治癒させるには，良好な血糖コントロールの維持と，適切な感染症治療が必要である．



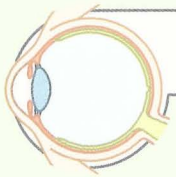
Advanced Study

持続的高血糖による細胞障害

- 高血糖状態が長期にわたると，様々な代謝異常が生じる（右図）．これらが複合的に関与して細胞機能障害を引き起こし，糖尿病に特異性の高い細小血管障害の発症・進展に関与していると考えられている．
- 大血管障害（動脈硬化）は，高血圧や脂質異常症などによるメカニズムがよく知られているが，最近では，糖尿病における動脈硬化の進展には，右図のような持続的高血糖や食後高血糖に起因する代謝異常との関係性も考えられている．



- 終末糖化産物（AGEs）：advanced glycation end products
- 非酵素的糖化：nonenzymatic glycation
- 易感染性：compromised
- 肺炎：pneumonia
- 肺結核：pulmonary tuberculosis
- 膀胱炎：cystitis
- 腎盂腎炎：pyelonephritis
- カンジダ症：candidiasis
- 糖尿病足病変：diabetic foot



E 10.3
E 11.3
E 12.3
E 13.3
E 14.3

糖尿病網膜症

監修
吉田　晃敏

intro.

糖尿病網膜症は，糖尿病三大合併症の1つであり，糖尿病の約40％に合併する．糖尿病罹患後，数～10年で発症し，単純網膜症➡増殖前網膜症➡増殖網膜症の順に病態が進行していく．初期に自覚症状はほとんどなく，症状が出現する頃には網膜症がかなり進行していることが多い．ただし，黄斑部に病変が生じた場合は，病態の進行にかかわらず視力低下が起こる．

MINIMUM ESSENCE　diabetic retinopathy

❶**糖尿病に罹患**している．
❷眼科を受診せずに**数年間無治療**であった．〈自覚症状なし〉
❸視野中に，煙のススや小さな虫（蚊）のようなものが見える，〈飛蚊症〉
黒いカーテンがかかったように見える，〈硝子体出血〉
などの症状を主訴としている．
❹眼底検査，蛍光眼底造影法で，
新生血管，**硝子体出血**，**線維血管組織**，**牽引性網膜剝離**などが認められる．
➡ **糖尿病網膜症（増殖網膜症）** と診断する．

治療 血糖コントロールが基本となる．
1. 単純網膜症　：**血糖コントロール**
2. 増殖前網膜症：血糖コントロール，**光凝固療法**
3. 増殖網膜症　：血糖コントロール，光凝固療法，**硝子体手術**

※増殖前網膜症や増殖網膜症の病変は不可逆性であるため，光凝固療法や硝子体手術により進行を抑制する必要がある．

補足事項

- 糖尿病患者の約40％が網膜症を合併しており，国内における患者数は約300万人と考えられている．このうち，毎年3,000人以上が失明しており，わが国の失明原因の上位を占めている．
- 厳格な血糖・脂質コントロールは網膜症の発症を予防する．
- 糖尿病に合併するその他の眼病変として，黄斑浮腫，白内障，虹彩毛様体炎，虹彩ルベオーシスとそれに続発する緑内障などがある．
- 黄斑浮腫に対しては，ステロイドの眼内注射，光凝固療法を行う．
- 新生血管の消退目的で抗VEGF抗体の眼内注射を行うこともある．
- 網膜電図（ERG：網膜の機能や循環不全をみる検査）では律動様小波（OP）が減弱する．

長期間の糖尿病未治療による 糖尿病網膜症の発症

- 糖尿病網膜症の発症は，糖尿病の罹患期間と密接に関係しており，糖尿病を未治療で放置した場合，7～10年で約50％，15～20年以上で約90％に網膜症が発症する．



- 網膜症は，初期の段階では自覚症状が全くないため，重症になるまで眼科を受診しない患者が多いことが問題となっている．

Words & terms

飛蚊症〔70頁〕
視野内に虫のようなものが飛んでいるように見える現象．本症では，硝子体内の出血や混濁により生じることが多い．

新生血管〔70，73頁〕
虚血部位から放出される血管内皮増殖因子（VEGF）などによって増殖する網膜血管．正常の網膜血管と比べ，構造が未熟で脆く硝子体出血や硝子体混濁などを生じやすい．

血管内皮増殖因子（VEGF）〔70，73頁〕
虚血や酸化ストレス，炎症により誘導される因子．血管新生作用，血管透過性亢進，炎症促進，血栓亢進，血流異常などの作用をもつ．

虹彩ルベオーシス〔70頁〕
網膜が酸欠になることで虹彩に新生血管が生じる状態で，眼圧上昇やそれに伴う緑内障，視神経萎縮などをきたす．難治性で予後不良である．

網膜出血〔72頁〕
網膜血管が脆くなり出血したもの．深層の出血は点状，斑状，しみ状に観察され，表層の出血は火炎状あるいは線状出血として観察される．

網膜内細小血管異常（IRMA）〔72頁〕
網膜が増殖変化を示す過程であり，新生血管とは区別される．

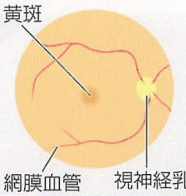
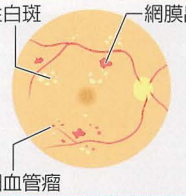
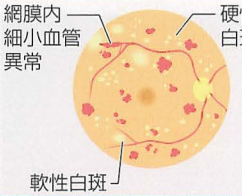
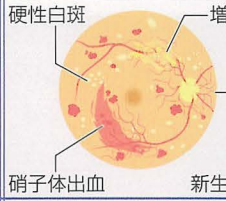
血液網膜関門（BRB）〔72頁〕
脳血管と同様に，網膜血管および網膜色素上皮に存在する関門機構．血液網膜関門が破綻すると，血漿成分が網膜に漏出し，網膜浮腫や硬性白斑となる．

- 単純網膜症（SDR）：simple diabetic (background) retinopathy
- 増殖前網膜症（PPDR）：preproliferative diabetic retinopathy
- 増殖網膜症（PDR）：proliferative diabetic retinopathy
- 飛蚊症：floater
- 新生血管：new vessels
- 血管内皮増殖因子（VEGF）：vascular endothelial growth factor
- 虹彩ルベオーシス：rubeosis iridis
- 網膜出血：retinal hemorrhage
- 血液網膜関門（BRB）：blood-retinal barrier
- 網膜内細小血管異常（IRMA）：intraretinal microvascular abnormality

失明の危険もある
糖尿病網膜症の進行

- 本症は，単純網膜症，増殖前網膜症，増殖網膜症という順に進行していく不可逆性の網膜血管障害である．
- 黄斑部に病変が生じるか，硝子体出血や牽引性網膜剝離が生じるまで自覚症状はほとんど出ないため，発見された時点で治療を開始しても手遅れとなることが珍しくない．
- このため，自覚症状がなくても糖尿病と診断された場合は定期的に眼科受診を行い，本症の早期発見・早期治療に努める必要がある．

硬性白斑
軟性白斑

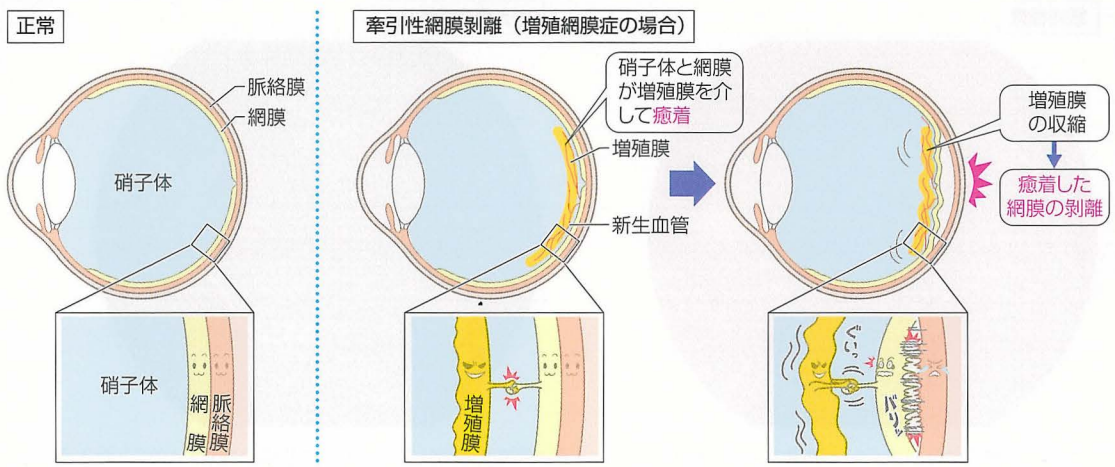
	網膜症なし	単純網膜症	増殖前網膜症	増殖網膜症
病態	—	網膜の浮腫・出血	網膜の虚血	硝子体への血管新生
眼底				
自覚症状	● 症状なし．	● 病変が黄斑部に至らなければ自覚症状なし．		● 飛蚊症 ● 視力低下 ● 視野障害 ● 失明
主な治療	血糖コントロール		光凝固療法	硝子体手術
*管理	1年に1回	3〜6ヵ月に1回	1〜2ヵ月に1回	2週間〜1ヵ月に1回

*眼底検査

- 黄斑部に病変が生じた場合は，発症初期でも視力低下などを生じる．これを糖尿病黄斑症といい，特に黄斑部に浮腫が起きる黄斑浮腫が多い．
- 黄斑浮腫は，単純網膜症から増殖網膜症までどの段階でも存在しうるが，増殖網膜症の時期に高度に合併し，糖尿病網膜症における視力障害の最も多い原因となっている．

増殖膜に引っぱられる
牽引性網膜剝離

- 増殖網膜症では，硝子体内や網膜の表面にできた増殖膜が収縮することによって牽引性網膜剝離を引き起こす．



- 硝子体手術（73頁）を行い，牽引がなくなれば網膜は元に戻る．

● 網膜電図（ERG）：electroretinogram ● 律動様小波（OP）：oscillatory potential ● 硝子体出血：vitreous hemorrhage ● 牽引性網膜剝離：traction retinal detachment ● 黄斑浮腫（ME）：macular edema ● 白内障：cataract ● 虹彩毛様体炎：iridocyclitis ● 緑内障：glaucoma ● 黄斑：macula ● 視神経乳頭：optic disc ● 硬性白斑：hard exudate ● 毛細血管瘤：capillary aneurysm ● 軟性白斑：soft exudate ● 硝子体：vitreous (body) ● 血管新生：neovascularization ● 増殖膜：proliferative membrane ● 脈絡膜：choroid

血管壁の脆弱化が網膜病変をきたす

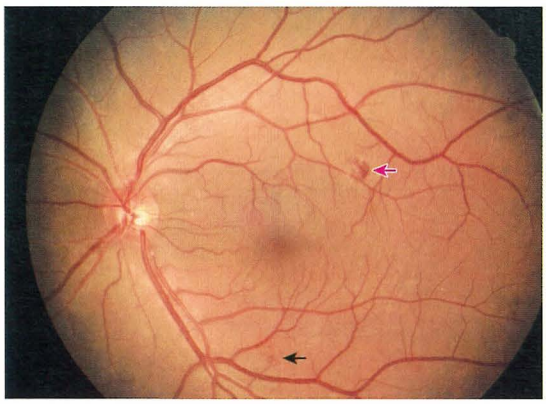
単純網膜症

発生機序

- 高血糖による血管障害
  - 網膜血流異常
  - 血管壁の脆弱化 → 眼底所見：毛細血管瘤、網膜出血
  - 血液網膜関門の破綻 → 眼底所見：網膜浮腫、硬性白斑

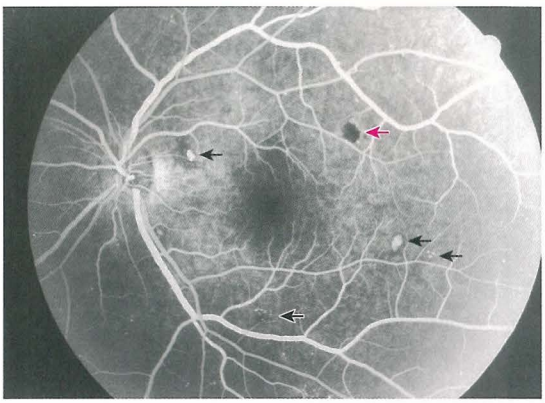
- 高血糖になると，血管壁が脆弱になり，網膜出血（点状出血，斑状出血など）〔70頁〕や毛細血管瘤の形成が起こる．
- 脆弱化した血管は血液網膜関門（BRB）〔70頁〕が破綻しており，血管透過性が亢進し，網膜浮腫が生じる．
- また，漏出した血漿中の脂質成分が網膜に沈着し，硬性白斑として観察される．

眼底検査



- 毛細血管瘤（➔），斑状出血（➔）がみられる．

蛍光眼底造影法



- 眼底検査では発見できない毛細血管瘤（➔）が多数確認できる．毛細血管瘤は，造影剤が流入するため白くみえる．
- 斑状出血（➔）は黒くみえる．

写真提供：河盛 隆造

血管異常から虚血状態が生じる

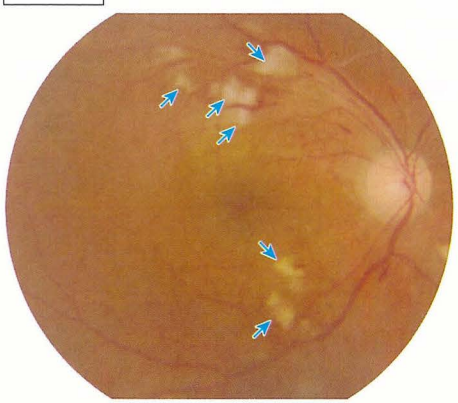
増殖前網膜症

発生機序

- 網膜血流異常
- 網膜血管障害
  - → 網膜毛細血管の閉塞
    - → 網膜虚血 → 眼底所見：
      - 軟性白斑
      - 網膜内細小血管異常（IRMA）
      - 静脈数珠状拡張

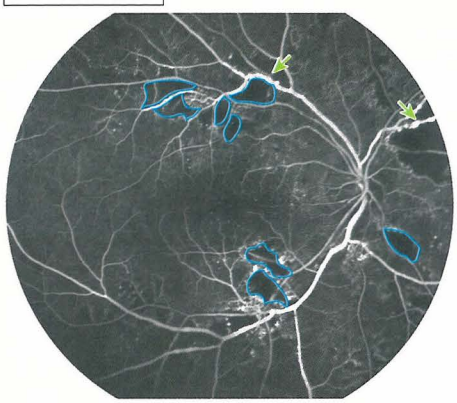
- 網膜の血流異常や血管障害によって網膜毛細血管は閉塞し，網膜は虚血状態になる．
- 網膜が虚血状態に陥ると神経線維層に梗塞が生じ，軟性白斑（綿花状白斑）として観察される．

眼底検査



- 境界不明瞭な軟性白斑（➔）が多発してみられる．

蛍光眼底造影法



- 眼底写真の軟性白斑に一致した無灌流域（NPA）〔◯〕がみられる．
- 静脈の数珠状拡張（➔）がみられる．

- 単純網膜症（SDR）：simple diabetic (background) retinopathy
- 高血糖：hyperglycemia
- 網膜出血：retinal hemorrhage
- 毛細血管瘤：capillary aneurysm
- 血液網膜関門（BRB）：blood-retinal barrier
- 網膜浮腫：retinal edema
- 硬性白斑：hard exudate
- 増殖前網膜症（PPDR）：preproliferative diabetic retinopathy
- 網膜内細小血管異常（IRMA）：intraretinal microvascular abnormality
- 軟性白斑：soft exudate
- 綿花状白斑：cotton-wool spot

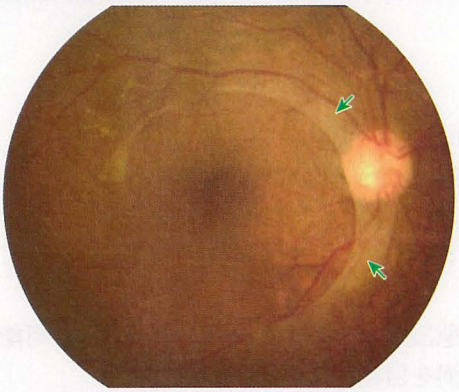
新生血管が増殖する
増殖網膜症

発生機序

- 網膜虚血 → 血管新生 → 眼底所見
  - 新生血管
  - びまん性浮腫
  - 硝子体出血
  - 線維血管増殖

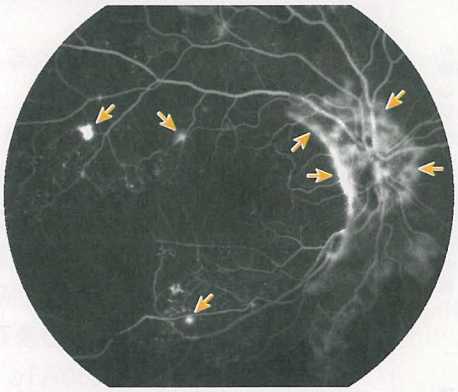
- 無血管領域では虚血による低酸素刺激によって，血管内皮増殖因子（VEGF）〔70頁〕が放出され，血管新生が促される．
- 血管新生は線維血管増殖を伴いながら後部硝子体面に沿って広がるように進展し，増殖膜を形成する．
- 増殖膜は経過とともに収縮して，牽引性網膜剝離（71頁）や硝子体出血を引き起こす．
- 新生血管（70頁）では血液網膜関門が欠如している．そのため，漏出した血漿成分が蛍光眼底造影にて綿花状の所見として現れる．

眼底検査



- 増殖膜がみられる（➔）．

蛍光眼底造影法



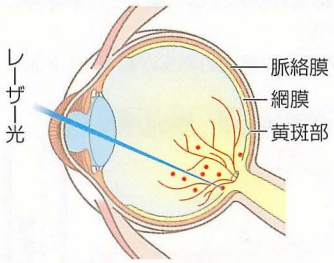
- 血液網膜関門の破綻により，新生血管（➔）の周囲では蛍光色素が漏出して白くみえる．
- 増殖膜の形成されている箇所にも新生血管がみられる．

新生血管の発生抑制
光凝固療法

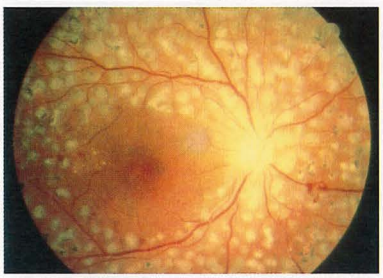
- レーザー光を網膜の無血管領域に照射し凝固することで，網膜症の沈静化を目的としている．
- 網膜の無灌流域が限局的に存在する場合は局所網膜光凝固を，広範囲にある場合は汎網膜光凝固（PRP）を行う．
- 眼底に数百～1,000発以上の照射を3～5回に分けて行う汎網膜光凝固が一般的である．
- 新生血管の発生を予防するためにも，増殖前網膜症の時期に行うのが最も効果的である．

光凝固療法

適応
- 増殖前網膜症
- 増殖網膜症
- 黄斑浮腫



汎網膜光凝固後の眼底

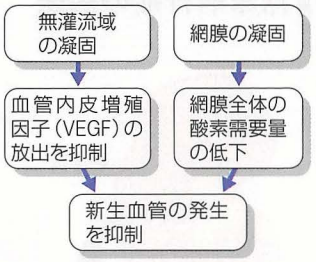


- 白く丸く抜けた部分が，レーザーを照射した箇所である．

写真提供：河盛　隆造

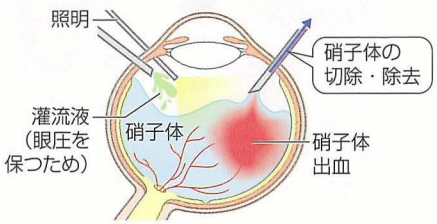
光凝固療法の主な作用機序

- 光凝固の作用機序はまだ不明な点が多いが，主に，下記のような機序が考えられている．

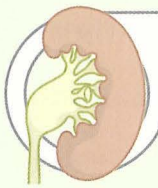


硝子体出血・増殖膜を除去
硝子体手術

- 硝子体出血や牽引性網膜剝離の生じた増殖網膜症に行われる．
- 出血によって濁った硝子体と，硝子体出血・牽引性網膜剝離の原因となっている増殖膜を除去し，剝離した網膜の復位を行う．
- 硝子体出血が除去されれば光凝固療法が可能となる．



- 無灌流域（NPA）：non-perfusion area　- 新生血管：new vessels　- 増殖網膜症（PDR）：proliferative diabetic retinopathy　- 血管内皮増殖因子（VEGF）：vascular endothelial growth factor　- 増殖膜：proliferative membrane　- 牽引性網膜剝離：traction retinal detachment　- （網膜）光凝固〔療法〕：（retinal）photocoagulation〔therapy〕　- 汎網膜光凝固（PRP）：pan retinal photocoagulation　- 黄斑浮腫（ME）：macular edema　- 硝子体手術：vitreous surgery　- 硝子体出血：vitreous hemorrhage



E10.2
E11.2
E12.2
E13.2
E14.2

糖尿病腎症

監修
前田　士郎

intro.

糖尿病三大合併症の1つで，高血糖の持続に伴う細小血管障害により起こると考えられている．主徴候は蛋白尿だが，初期に自覚症状はない．高度の蛋白尿がみられる場合，ときにネフローゼ症候群をきたす．腎不全に進行し，血液透析などの腎代替療法が必要となることも多い．このため血糖コントロールを厳格に行い，糖尿病腎症の発症・進展を防ぐことが重要である．

Words & terms

持続性蛋白尿（顕性蛋白尿） 〔74頁〕
尿中アルブミン値（随時尿）300 mg/gCr以上または1日尿蛋白排泄量0.5 g以上が持続する場合をいう．

糸球体高血圧 〔74頁〕
輸入細動脈，輸出細動脈の圧力調節の異常などにより糸球体内圧が上昇する状態．糖尿病腎症の進行要因の1つ．

尿毒症
腎機能低下により尿素など代謝産物の体内貯留，電解質異常，代謝性アシドーシスなどが起こり生じる症状の総称．全身倦怠感，悪心・嘔吐，四肢のしびれ，出血傾向，意識障害，肺水腫，心不全，高カリウム血症などが引き起こされる．

MINIMUM ESSENCE　diabetic nephropathy

1. 糖尿病に長期罹患後，
2. **微量アルブミン尿**が認められる．
   ➡ **糖尿病腎症** を考える．
   - 他の原因疾患を鑑別したうえで診断する．
   - 第1期（腎症前期）～第5期（透析療法期）の5つの病期に分類される．
   - 基本的には，以下の経過をたどる．
     尿中アルブミン排泄量↑（微量アルブミン尿）⇨持続性蛋白尿⇨慢性腎不全
   - 疑診例には腎生検：**結節性病変**

治療　早期腎症期（第2期）までは，管理により発症・進展を抑制することが可能．

1. 血糖コントロール：HbA1c 7.0%未満を目標とするのが基本
   （患者によって目標値は変わる）
2. 血圧コントロール：130/80 mmHg未満が目標
3. 食事療法：病期・腎機能に応じて蛋白・塩分・カリウムの制限

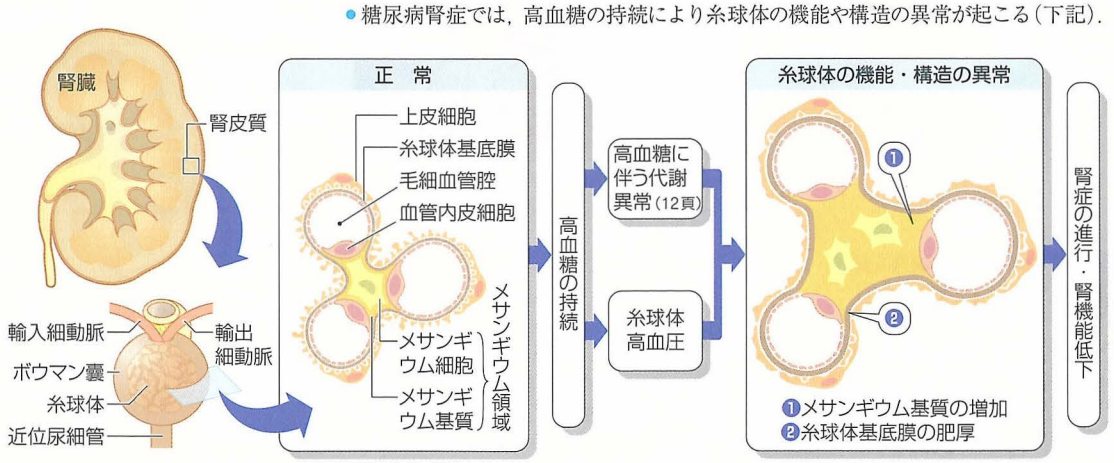
※ 上記を基本に，脂質異常症のコントロール，禁煙などの生活指導を行う．

補足事項

- 以下は糖尿病腎症と診断する際の参考になる．
  ①糖尿病の罹患期間が5年以上である．
  ②網膜症や神経障害などの他の糖尿病合併症が存在する．
  ③中等度以上の血尿が存在しない．

高血糖による糸球体の異常
糖尿病腎症の病態

- 腎臓は血液を濾過して老廃物や余分な水分を取り除き，尿として排出する働きをもつ．腎臓の濾過機能の中心を担うのは，毛細血管が糸玉状に集まった糸球体とよばれる構造で，1つの腎臓に100万個存在する．
- 糖尿病腎症では，高血糖の持続により糸球体の機能や構造の異常が起こる（下記）．



- 糖尿病腎症：diabetic nephropathy　- ネフローゼ症候群：nephrotic syndrome　- 微量アルブミン尿：microalbuminuria　- 腎臓：kidney　- 輸入細動脈：afferent arteriole　- 輸出細動脈：efferent arteriole　- ボウマン嚢：Bowman capsule　- 糸球体：glomerulus　- 近位尿細管（PT）：proximal tubule　- 糸球体基底膜（GBM）：glomerular basement membrane　- メサンギウム細胞：mesangial cell　- メサンギウム基質：mesangial matrix　- 尿毒症：uremia　- 持続性蛋白尿：persistent proteinuria　- 顕性蛋白尿：overt proteinuria

微量アルブミン尿，蛋白尿から腎不全に至る
糖尿病腎症の臨床像

- 糖尿病腎症は，主に糖尿病発症後5～10年以上経過した人にみられる．微量アルブミン尿(次々項)から始まり，進行すると蛋白尿をきたし，最終的には末期腎不全に至り透析療法が必要となる．
- 腎症は早期(微量アルブミン尿)の段階では，適切な治療で寛解することがわかってきた．そのため，早期に発見し治療を行うことが重要である．



適切な治療により改善が可能

糖尿病患者のうち，顕性腎症を発症する人は20～40%前後といわれています．



糖尿病療養指導士

第1期～第5期に分けられる
糖尿病腎症病期分類

- 糖尿病腎症は，尿中へのアルブミン排泄量と，糸球体濾過量(GFR)により病期分類される(参考として病理学的特徴との対応を示している)．

糖尿病腎症病期分類(改定)*1

病期	臨床的特徴		病理学的特徴(78頁)	
	尿アルブミン値(mg/gCr)あるいは尿蛋白値(g/gCr)	GFR(eGFR)(mL/分/1.73m²)	びまん性病変	結節性病変
第1期(腎症前期)	正常アルブミン尿(30未満)	30以上*2	ない～軽度	－
第2期(早期腎症期)	微量アルブミン尿(30～299)*3	30以上	軽度～中等度	ときに存在
第3期(顕性腎症期)	顕性アルブミン尿(300以上)あるいは持続性蛋白尿(0.5以上)	30以上*4	中等度～高度	多くは存在
第4期(腎不全期)	問わない*5	30未満	荒廃糸球体	
第5期(透析療法期)	透析療法中			

*1 糖尿病腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は，厚労省研究班の成績に基づき予後(腎，心血管，総死亡)を勘案した分類である(URL：http://mhlw-grants.niph.go.jp/，Wada T *et al.*；The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rateon renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17.[Epub ahead of print])

*2 GFR 60 mL/分/1.73 m²未満の症例はCKDに該当し，糖尿病腎症以外の原因が存在し得るため，他の腎臓病との鑑別診断が必要である．

*3 微量アルブミン尿を認めた症例では，糖尿病腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で，早期腎症と診断する．

*4 顕性アルブミン尿の症例では，GFR 60 mL/分/1.73 m²未満からGFRの低下に伴い腎イベント(eGFRの半減，透析導入)が増加するため注意が必要である．

*5 GFR 30 mL/分/1.73 m²未満の症例は，尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず，腎不全期に分類される．しかし，特に正常アルブミン尿，微量アルブミン尿の場合は，糖尿病腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である．

日本糖尿病学会ホームページ：糖尿病性腎症合同委員会報告「糖尿病性腎症病期分類の改訂について」(引用改変)

早期腎症発見の決め手
微量アルブミン尿

- 微量アルブミン尿は，糖尿病腎症の早期発見に最も重要な指標である．近年では心血管疾患発症の危険因子としても知られている．
- アルブミン排泄量は日によって変動がみられるため，以下のような基準が設けられている．また運動などで増加するため，随時尿はなるべく午前中の尿(できれば早朝尿)を用いる．

微量アルブミン

- 通常の尿試験紙では検出できないくらい微量の尿中アルブミン．
- 正常では尿中に検出されないが，糖尿病腎症では早期の段階で出現する．

尿中アルブミン値(随時尿)
30～299 mg/gCr*
(3回測定中2回以上がこの範囲であれば微量アルブミン尿と診断する)

*アルブミンと同時に尿中Crを測定し，その比で判定．

微量アルブミン尿がみられたら，自覚症状はなくても，腎症が始まっているという警告です．



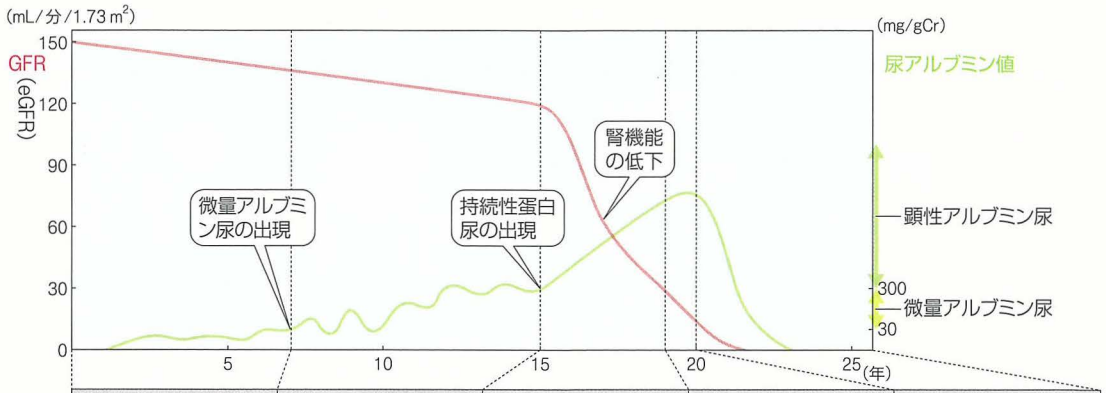
腎臓内科医

- 糸球体高血圧：glomerular hypertension
- 糸球体濾過量〔値〕(GFR)：glomerular filtration rate
- 推算GFR(eGFR)：estimated glomerular filtration rate
- 慢性腎臓病(CKD)：chronic kidney disease

病期のながれをみてみよう

糖尿病腎症の経過

- 糖尿病腎症の早期にはまず微量アルブミン尿がみられ，進行するにつれて持続性蛋白尿が出現し，その後糸球体濾過量（GFR）の低下（腎機能低下）がみられる．
- 浮腫，貧血，全身倦怠感などの自覚症状は，第3期以降に進行しないと認められないことが多い．ただし血圧上昇は，早期腎症からみられる．



	第1期（腎症前期）	第2期（早期腎症期）	第3期（顕性腎症期）	第4期（腎不全期）	第5期（透析療法期）
尿アルブミン値	正常 30未満	微量アルブミン尿 30～299	顕性アルブミン尿*1 300以上	問わない*3	（透析療法）
GFR	正常（ときに高値*2） 30以上*3		ほぼ正常	低下 著明に低下 30未満	（透析療法）

*1 あるいは持続性蛋白尿（0.5 g/gCr以上）．
*2 腎症の初期では，特に1型糖尿病でGFRが上昇すること（糸球体の過剰濾過）が知られている．
*3 糖尿病腎症以外の原因を鑑別することが重要である．

病期に応じて制限が変わる

糖尿病腎症の治療の全体像

- 糖尿病腎症の病期に対応した治療を下に示す．

		第1期（腎症前期）	第2期（早期腎症期）	第3期（顕性腎症期）	第4期（腎不全期）	第5期（透析療法期） 血液透析（HD）	第5期（透析療法期） 腹膜透析（PD）
血糖管理		血糖コントロール		適切な血糖コントロール			
血圧管理*1		−	降圧治療				
食事療法	総エネルギー（kcal/kg/日）*2	25～30			25～35	30～35	
	蛋白制限（g/kg/日）*2	1.0～1.2		0.8～1.0	0.6～0.8	0.9～1.2	
	塩分制限（g/日）	制限せず*3		<6.0		<6.0	PD除水量（L）×7.5+尿量（L）×5
	カリウム制限（g/日）	制限せず		制限せず*4	<1.5	<2.0	原則制限せず
運動療法		原則として糖尿病の運動療法		軽度制限	運動制限	軽運動可	
その他		−				透析療法・腎移植	

*1 1型糖尿病では，早期腎症の頃から血圧が進行性に上昇することが多いが，2型糖尿病では多くの場合，腎症の発症以前から高血圧を合併している．その場合，病期にかかわらず降圧治療が必要となる．
*2 表中の「/kg」（体重1kgあたり）における体重とは標準体重のことであり，現状の体重ではない．
標準体重（kg）＝〔身長（m）〕^{2}×22
*3 高血圧合併症例では，6.0 g/日以下を推奨．
*4 高カリウム血症を認める場合，<2.0に制限．

参考：日本糖尿病学会　編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015：80，2014，文光堂

- 降圧治療については『高血圧治療ガイドライン 2014』（日本高血圧学会）を参照のこと．

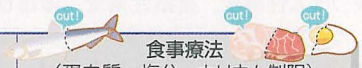
- 微量アルブミン尿：microalbuminuria　- 持続性蛋白尿：persistent proteinuria　- 糸球体濾過量〔値〕（GFR）：glomerular filtration rate　- 推算GFR（eGFR）：estimated glomerular filtration rate　- 透析療法：dialysis　- 浮腫：edema　- 貧血：anemia　- 全身倦怠感：general fatigue　- 血液透析（HD）：hemodialysis　- 腹膜透析（PD）：peritoneal dialysis

糖尿病腎症の治療の3本柱

血糖・血圧コントロールと食事制限

- 糖尿病腎症では，血糖，血圧のコントロールと食事療法（蛋白質，塩分，カリウム制限）が基本である．
- 糖尿病の基本治療である食事療法，運動療法，薬物治療は継続しながら，腎症の病期に合わせて新たにこれらの治療を加える，または治療内容を変更することが必要となる．





	血糖コントロール	血圧コントロール	食事療法（蛋白質，塩分，カリウム制限）
目　標	HbA1c7.0%未満（35頁）	130/80 mmHg未満	目標値は病期により異なる（76頁）
適応となる病期	第1期～第5期	第1期～第5期	主に第3期（顕性腎症期）以降
詳　細	●厳格な血糖コントロールが腎症の発症，進展の防止に有効． ●第4期（腎不全期）では腎機能低下により原則としてSU薬やビグアナイド薬は投与できない． ➡インスリン療法への切り替えが必要	●第一選択薬はレニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬，ARB） ●ACE阻害薬やARBは，蛋白尿の増加や腎機能の低下を抑制する．	●蛋白質の制限が最も重要（蛋白質の代謝によって生じる尿素窒素などの老廃物が腎臓に負担をかけるため）． ●また，腎症の進行により塩分（ナトリウム），カリウムの排泄が障害されるため，塩分，カリウムの制限が必要となる．

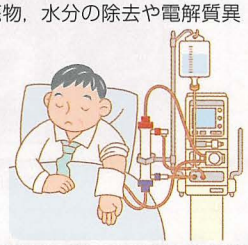
腎代替療法

透析療法と腎移植

- 末期腎不全となり腎臓の機能がほぼ失われた場合には，生存のために透析療法（血液透析，腹膜透析）または腎移植が必要となる．
- 透析療法の中では，わが国では血液透析を行っている人が圧倒的に多い．
- 腎移植は正常に近い腎機能の代償が可能で，QOLの点で優れているが，わが国での移植数は海外に比べて非常に少ない．

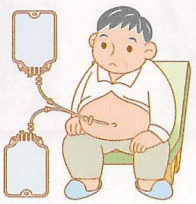
血液透析

- 血管から血液を体外に取り出し，透析装置を用いて老廃物，水分の除去や電解質異常の是正を行い，体内に戻す．
- 週3回程度の通院と，施行中（約4時間）のベッド上安静が必要．



腹膜透析

- 留置したカテーテルから腹腔内に透析液を注入し，腹膜を介して老廃物，水分が除去され電解質異常が是正されるのを待ち，透析液を交換する．
- 1日に4回程度，通常患者または家族が透析液の交換を行う．



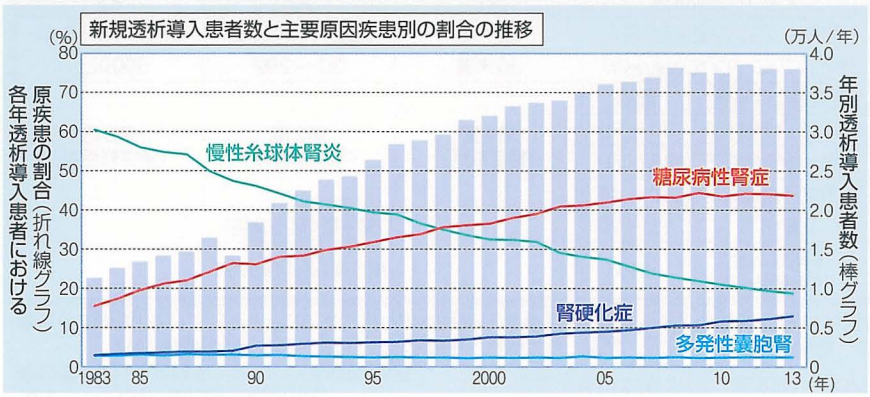
腎移植

- ドナー由来の腎臓を移植する．生体腎移植と死体腎（献腎）移植がある．
- 移植後は，拒絶反応を防ぐため免疫抑制薬の服用が必要である．



新規透析導入数の半数近くを糖尿病腎症が占める

透析導入原因疾患の推移



- 糖尿病腎症は新規透析導入患者の原疾患として1998年以来第1位であり，2010年には全体の43.5%を占めている．

日本透析医学会統計調査委員会編：図説 わが国の慢性透析療法の現況（2012年12月31日現在）：日本透析医学会：4,12，2013（引用改変）

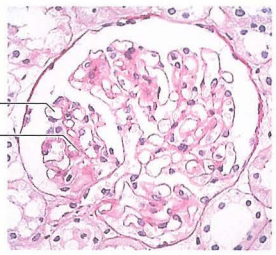
●蛋白質：protein　●塩分：salt　●アンジオテンシン変換酵素（ACE）：angiotensin converting enzyme　●アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）：angiotensin Ⅱ receptor blocker

びまん性，結節性，滲出性病変の3つ

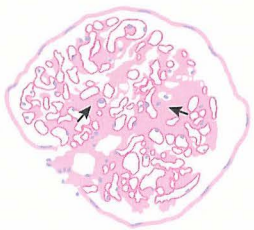
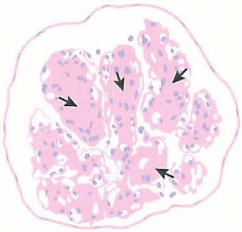
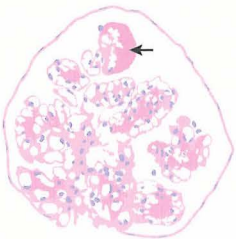
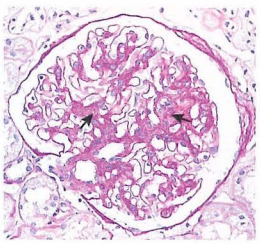
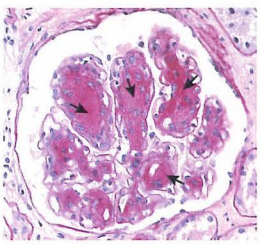
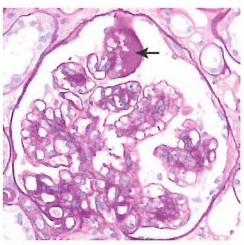
糖尿病腎症の病理像

- 糖尿病腎症の病理像は，糸球体内のメサンギウム基質の増加と，糸球体基底膜の肥厚を基本とする．糖尿病性糸球体硬化症ともよばれる．
- びまん性病変，結節性病変，滲出性病変の3つがある．なかでも結節性病変は糖尿病腎症に特異的といわれる．
- びまん性病変が最も初期にみられ，続いて結節性病変，滲出性病変が出現する．

正常腎組織所見



糖尿病腎症

	びまん性病変	結節性病変	滲出性病変
特徴			
	●びまん性にメサンギウム基質の増加がみられる(➔).	●細胞外基質などが結節状に沈着する(Kimmelstiel-Wilson結節ともいう). ●糖尿病に特異的で，診断的価値が高い.	●フィブリン様のエオジン好性PAS陽性物質が末梢係蹄壁に半月状に沈着する(fibrin cap).
病理所見			

写真提供：鈴木　大輔

病期ごとの特徴と治療を整理しよう

CKD重症度分類との対応

- 糖尿病腎症の病期分類(第1期～第5期)と，慢性腎臓病(CKD)の重症度分類との対応を以下に示す．
- CKDの重症度分類は，GFRによる区分(G1～G5)と，尿中アルブミン排泄量による区分(A1～A3)により表記される．

原疾患*		アルブミン尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量(mg/日)		正　常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr比(mg/gCr)		30未満	30～299	300以上
GFR区分(mL/分/1.73 m²)	G1	正常または高値	≧90	第1期(腎症前期)	第2期(早期腎症期)	第3期(顕性腎症期)
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29	第4期(腎不全期)		
	G5	末期腎不全(透析療法中)	<15	第5期(透析療法期)		

*CKDの基礎疾患(原因疾患)には様々なものがあるため，原因疾患も可能な限り併記することとされている(例えば糖尿病G2A3など)．原因疾患には，糖尿病の他に，高血圧，腎炎，多嚢胞腎，移植腎などがあり，原因不明の場合もある．

- CKDの詳細は，『病気がみえる vol.8 腎・泌尿器』210頁を参照のこと．

日本糖尿病学会ホームページ：糖尿病性腎症合同委員会報告「糖尿病性腎症病期分類の改訂について」(引用)

●糖尿病性糸球体硬化症：diabetic glomerulosclerosis　●びまん性病変：diffuse lesion　●結節性病変：nodular lesion　●滲出性病変：exudative lesion　●糸球体濾過量(値)(GFR)：glomerular filtration rate　●クレアチニンクリアランス(Ccr)：creatinine clearance　●慢性腎臓病(CKD)：chronic kidney disease

E10.4
E11.4
E12.4
E13.4
E14.4

糖尿病神経障害

監修 渥美 義仁

intro.

糖尿病三大合併症の1つで，最も早期に出現し頻度も高いが，軽視されやすく発見が遅れることも多い．高血糖に伴う神経細胞の代謝異常や栄養血管の障害などにより起こると考えられる．進行するとQOLの低下や，ときに突然死の原因となる．ここでは多発神経障害を中心に述べる．

- 糖尿病神経障害
  - 広汎性左右対称性神経障害（多発神経障害）
    - 感覚・運動神経障害
    - 自律神経障害
  - 単神経障害
    - 外眼筋麻痺，顔面神経麻痺，腓骨神経麻痺など

Words & terms

神経因性膀胱 〔79頁〕
神経の障害が原因で正常な排尿ができなくなった状態．排尿困難や尿失禁など様々な症状を呈する．

勃起障害（ED） 〔79頁〕
性交時に十分な勃起が得られない，または勃起が持続できないため，満足な性交が行えない状態．

外眼筋麻痺 〔79頁〕
動眼・滑車・外転神経の障害による眼を動かす筋肉の麻痺．特に動眼神経麻痺の頻度が高いが，瞳孔調節障害はきたさないことが多い（瞳孔回避〔vol.7：226頁〕）．

プレガバリン 〔79頁〕
シナプス前終末のCa^{2+}チャネルを阻害し，神経伝達物質の放出を抑制することで鎮痛効果を発揮する．

デュロキセチン 〔79頁〕
抗うつ薬としても使用されるセロトニン・ノルアドレナリン再取りこみ阻害薬（SNRI）である．痛覚伝導路の下行性抑制系の機能を高めることで鎮痛効果を発揮する．

芍薬甘草湯 〔79頁〕
足のこむらがえり（「つり」）に有効なことが多い漢方薬である．

治療後神経障害
血糖コントロールの不良な例で急激に高血糖を是正すると，これまで自覚症状のなかった患者に激しい疼痛などの症状が出現することがある．これを治療後神経障害（post-treatment neuropathy）とよび，治療前に十分説明しておく必要がある．

MINIMUM ESSENCE　diabetic neuropathy

❶糖尿病患者

❷**左右対称性**，**足先・足底から始まるしびれ**，疼痛，**感覚低下**，**感覚異常**，**こむらがえり**などがある．〈感覚・運動神経障害〉

❸ときに起立性低血圧，消化器症状（下痢・便秘），発汗異常，神経因性膀胱（排尿障害），勃起障害（ED）などを認める．〈自律神経障害〉

〈多発神経障害〉

❹**両側アキレス腱反射低下**（または消失），**振動覚低下**がある．

➡ **糖尿病神経障害** を考える．

※症状は全身にわたり特異性も乏しいため，除外診断を原則とする．

※この他，脳神経障害（外眼筋麻痺，顔面神経麻痺など），尺骨神経麻痺，筋萎縮などがみられることがある．〈単神経障害〉

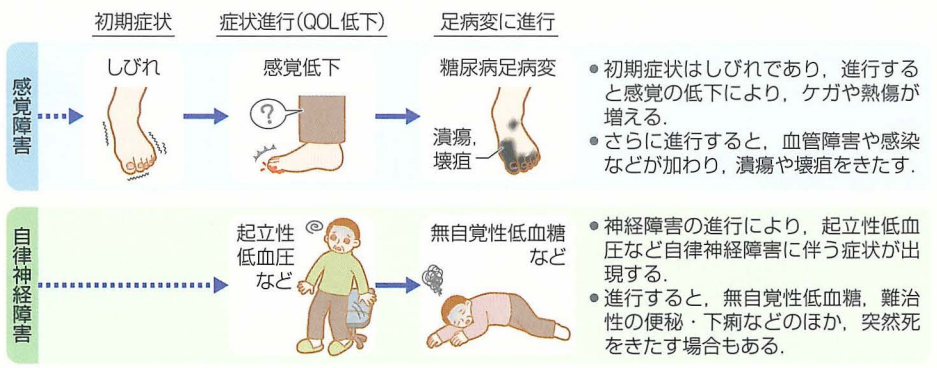
治療 対症療法と進行予防の治療が中心．

1. 血糖コントロール＋生活習慣の改善
……軽症の場合はこれのみで症状が改善することもある．
2. 疼痛管理……プレガバリン，デュロキセチン，メキシレチン，抗けいれん薬，三環系・四環系抗うつ薬，芍薬甘草湯など
3. 代謝改善……アルドース還元酵素阻害薬，ビタミンB_{12}製剤投与

感覚障害，自律神経障害主体の症状
多発神経障害

- 高血糖が長く続くと，神経細胞の代謝障害（69頁）や血管障害により，神経障害が起こる．
- 最も多いのが多発神経障害（vol.7：324頁）であり，主に感覚障害と自律神経障害による多彩な症状をきたす．

多発神経障害の経過



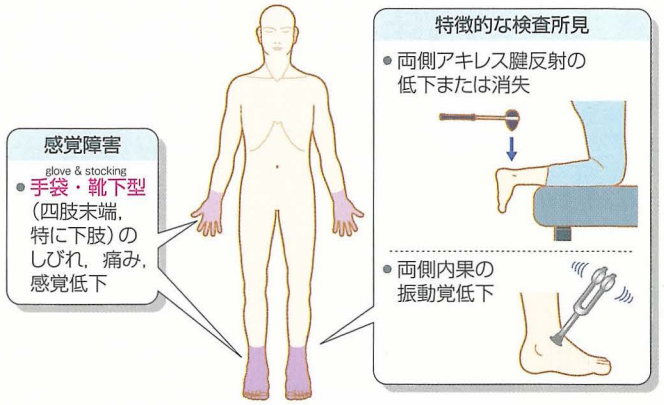
- 初期症状はしびれであり，進行すると感覚の低下により，ケガや熱傷が増える．
- さらに進行すると，血管障害や感染などが加わり，潰瘍や壊疽をきたす．
- 神経障害の進行により，起立性低血圧など自律神経障害に伴う症状が出現する．
- 進行すると，無自覚性低血糖，難治性の便秘・下痢などのほか，突然死をきたす場合もある．

●糖尿病〔性〕神経障害：diabetic neuropathy　●クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life　●多発〔性〕神経障害：polyneuropathy　●単神経障害：mononeuropahty　●神経因性膀胱：neurogenic bladder　●勃起障害（ED）：erectile dysfunction　●アルドース還元酵素阻害薬：aldose reductase inhibitor　●治療後神経障害：post-treatment neuropathy　●神経伝導検査：nerve conduction study　●こむらがえり：systremma　●セロトニン・ノルアドレナリン再取りこみ阻害薬（SNRI）：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

手袋・靴下型で特に下肢に強い

感覚障害

- 感覚障害は，夜間に増悪するしびれ，痛みから始まり，進行すると感覚低下をきたす場合が多い．下肢末端から，進行するにつれて徐々に近位，上肢に拡大し，典型的には手袋・靴下型の感覚障害をきたす．
- 検査所見としては，両側アキレス腱反射の低下または消失，振動覚低下が特徴的であり，診断に有用である．



多彩な症状が出現

自律神経障害

- 自律神経はほぼ全身に分布するため，出現する症状は多彩である．代表的な症状を示す．
- 進行するとQOLの低下につながることが多く，ときに心筋梗塞や不整脈などにより突然死を引き起こすことがある．



- このほか，皮膚の乾燥，無痛性心筋虚血，無自覚性低血糖などがある．

重症化するまで発見されにくい

無痛性心筋虚血

- 糖尿病患者は虚血性心疾患を高率に合併する(68頁)が，このとき自律神経障害があると，狭心痛などの自覚症状が現れず気づかないために，無痛性の心筋虚血を繰り返してしまうことがある．
- その結果，重症の心筋梗塞となって初めて診断されることも多く，予後を悪くする要因となっている．



予兆なしに突然起こる

無自覚性低血糖

- 低血糖による交感神経刺激症状が出現せずに，突然意識消失などの重篤な中枢神経症状が出現する．
- 慢性の自律神経障害に加え，繰り返す低血糖発作が原因となる．

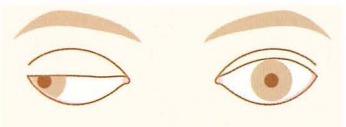


比較的少ない症状

運動障害

- 糖尿病による多発神経障害では，運動神経障害による症状は比較的少ないといわれている．
- 一方，単神経障害としては，顔面神経麻痺，外眼筋麻痺(79頁)などの運動障害がみられることがある．

外眼筋麻痺(動眼神経麻痺の場合)



- 糖尿病による動眼神経麻痺では，脳ヘルニアなど外からの圧迫の場合と異なり，初期には散瞳が起こりにくい(vol.7：226頁)．

- 感覚障害：perception disorder, sensory disturbance　- しびれ：numbness　- アキレス腱反射：Achilles tendon reflex　- 内果：medial condyle　- 振動覚：vibratory sense　- 自律神経障害：autonomic disturbance　- 起立性低血圧：orthostatic hypotension　- 排尿障害：bladder dysfunction　- 無痛性心筋虚血：painless myocardial ischemia　- 無自覚性低血糖：silent hypoglycemia　- 顔面神経麻痺：facial nerve palsy　- 外眼筋麻痺：external ophthalmoplegia

アキレス腱反射，振動覚の低下が重要

糖尿病神経障害の検査

- 糖尿病神経障害の代表的な検査を以下に示す．

	検査の名称
感覚・運動神経の検査	● アキレス腱反射，膝蓋腱反射検査 ● 振動覚検査 ● 触圧覚検査（モノフィラメントなどで判定） ● 痛覚検査 ● 神経伝導検査（vol.7：480頁）
自律神経の検査	● 心拍変動検査 ● 起立試験（Schellong（シェロング）試験） ● 胃機能検査 ● 膀胱機能検査

モノフィラメント

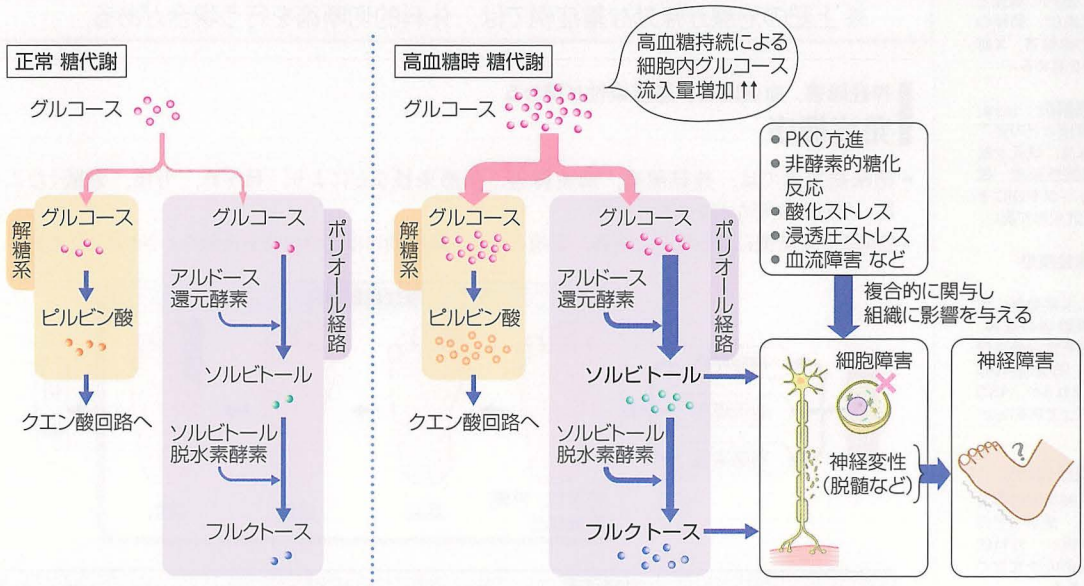
- モノフィラメントは触圧覚検査に用いられるナイロン製繊維で，足病変のリスク評価には通常5.07の太さ（10 gの圧がかかる）が用いられる．
- 閉眼してもらい，足底，足背に垂直に当ててフィラメントが曲がるまで力を加え，どこに当たっているかを答えてもらう．
- 感知できない場合，感覚低下と判断する．



糖尿病神経障害に大きく関わる

ポリオール経路

- 細胞内に取りこまれたグルコースの一部は，解糖系を介さずに，ソルビトール，フルクトースに代謝される．この代謝経路をポリオール経路という．



- 糖尿病神経障害の成因は多彩であるが，なかでもこのポリオール経路との関係性が注目されている（69頁）．
- 高血糖によって細胞内にグルコースが大量に取りこまれた場合には，ソルビトールやフルクトースが過剰に産生され，これが様々な細胞障害を引き起こすと考えられている．
- アルドース還元酵素阻害薬は，ソルビトールの産生を抑えることで神経機能の悪化を抑制し，自覚症状を改善するといわれている．

● モノフィラメント：monofilament　● ポリオール経路：polyol pathway　● ソルビトール：sorbitol　● フルクトース：fructose　● プロテインキナーゼC（PKC）：protein kinase C



E10.5
E11.5
E12.5
E13.5
E14.5

糖尿病足病変

監修
渥美　義仁

intro.

神経障害と血流障害を基礎として，外傷や感染が加わり，胼胝，爪白癬，足の変形，潰瘍，壊疽などの多彩な病変をきたす．進行すると足の切断が必要な場合があり，QOLを著しく低下させるため，早期発見・治療とともに予防的フットケアが重要である．

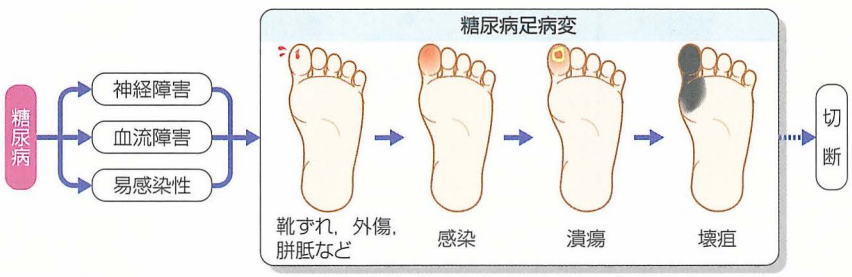
MINIMUM ESSENCE　diabetic foot

❶糖尿病に長期罹患後の患者
❷足底，関節部，趾尖部に靴ずれ，胼胝，爪白癬，
　足の変形，**潰瘍**，**壊疽**などがみられる．
❸神経学的検査にて**足の触圧覚**，**振動覚**，**温痛覚の低下**，〈神経障害〉
　または足背動脈，後脛骨動脈の**拍動低下**，ABIの低下がある．〈血流障害〉
　➡ **糖尿病足病変** と診断する．

治療　重症度を評価したうえで，次のような治療を行う．
1. 局所治療……壊死組織の外科的除去（**débridement**），ドレッシング
2. **免荷**（off-loading）
3. 血流障害治療…薬物療法（血管拡張薬，抗血小板薬，抗凝固薬など），
　血行再建術（血管内治療，バイパス術）
4. 感染症治療……**抗菌薬**投与
5. 全身の治療……厳格な**血糖コントロール**，浮腫の改善など
　※上記の治療が無効な重症例では，外科的切断術を行う場合がある．

神経障害，血流障害，易感染性が関わる
発症機序

- 糖尿病患者では，神経障害，血流障害，易感染性などにより，靴ずれ，外傷，胼胝（たこ），足・足趾の変形などをきたしやすい．
- 感染などを契機に進行すると潰瘍，壊疽となり，最終的には足の切断を余儀なくされることもある．



神経障害		血流障害
感覚・運動神経障害	自律神経障害	
●温痛覚の障害により，ケガや熱傷をしても痛みを感じにくく，悪化させやすい． ●触覚（触圧覚）の障害，運動障害により，足趾の変形や，荷重のかかる部位に胼胝が生じやすい．	●発汗低下により皮膚の乾燥，亀裂が生じ，皮膚の防御能が低下し感染しやすくなる． ●末梢動静脈シャント血流の増大により，末梢毛細血管への血流が低下する．	●下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）や血栓などにより局所の血流が障害され，潰瘍，壊疽を生じる． ●血流の減少により，酸素や栄養が末梢に届きにくく，傷が治りにくくなる．

Words & terms

ABI　〔82頁〕
下肢の虚血度を評価する方法．足首の収縮期血圧／上腕の収縮期血圧で示される．正常値1.0～1.29．0.9未満はASOが，0.5未満は重症虚血が疑われる．ただし動脈の石灰化がある場合には正しく測定できないことがある．

蜂窩織炎　〔83頁〕
皮下脂肪組織の細菌感染により境界不明瞭な紅斑，局所の熱感，発熱などを呈する．下肢に好発．

ガス壊疽　〔83頁〕
ガス産生を伴い急速な組織，筋肉の壊死をきたす感染症．局所の握雪感や捻髪音，X線でガス像を認める．

壊死性筋膜炎　〔83頁〕
浅層筋膜などの皮下組織に急速に壊死が拡大する細菌感染症．敗血性ショックやDICを合併し，致死率が高い．

末梢動脈性疾患（PAD）
四肢の末梢動脈に生じた循環障害の総称．ASO，閉塞性血栓血管炎（TAO）〔Buerger病〕などが含まれるが，ASOが90%以上である（vol.2：261頁）．

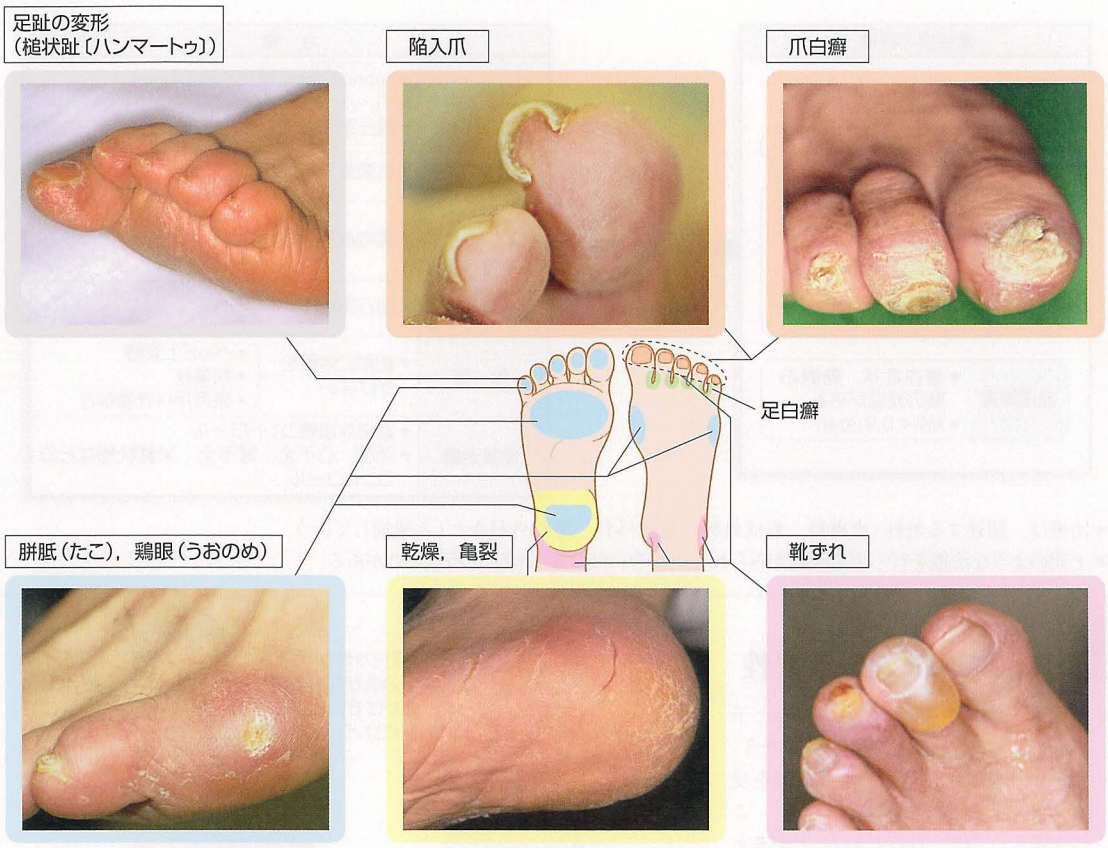
皮膚灌流圧（SPP）
皮膚毛細血管の灌流圧．足趾，足背などの血流を評価し，外科的処置の適応の決定などに活用される．

Charcot関節　〔68頁〕
痛覚，深部感覚，血管運動神経などの障害により，関節に不規則な破壊と増殖が混在するもの．神経障害性関節ともいう．原因としては糖尿病，脊髄癆，脊髄空洞症などがある．

●糖尿病足病変：diabetic foot　●靴ずれ：shoe sore　●胼胝：callus　●爪白癬：tinea unguium　●潰瘍：ulcer　●壊疽：gangrene　●振動覚：vibratory sense　●温痛覚：pain and temperature sensation　●免荷：off-loading　●上腕足関節血圧比（ABI）：ankle-brachial index　●閉塞性動脈硬化症（ASO）：arteriosclerosis obliterans　●播種性血管内凝固（DIC）：disseminated intravascular coagulation　●閉塞性血栓血管炎（TAO）：thromboangitis obliterans　●末梢動脈性疾患（PAD）：peripheral arterial disease

代表的な臨床像をおさえよう
糖尿病足病変の初期症状

- 糖尿病足病変の初期症状は，以下のように多彩である．潰瘍や壊疽に進展することがあるため，早期に発見し悪化を防ぐことが大切である．



足病変の悪化につながる
感染

- 糖尿病足病変によって小さな傷ができ，そこに細菌が感染すると蜂窩織炎(82頁)などをきたし，病変の悪化を招く．
- ときにガス壊疽(82頁)，壊死性筋膜炎(82頁)などの重症感染になることがある．





進行すると皮膚の欠損や深部組織の壊死をきたす
潰瘍，壊疽

- 感染などをきっかけに傷が悪化すると，潰瘍(皮膚の欠損)や壊疽(組織の壊死)に進行する．血流障害によりときに急激に壊疽に陥ることもある．





- 皮膚灌流圧(SPP)：skin perfusion pressure
- Charcot関節：Charcot joint
- 蜂窩織炎：cellulitis
- ガス壊疽：gas gangrene
- 壊死性筋膜炎：necrotizing fascitis
- 陥入爪：ingrown nail
- 鶏眼：clavus

重症度の評価と速やかな治療が必要

足病変の治療

- 糖尿病足病変の治療について，潰瘍を中心に述べる．
- 潰瘍は，しばしば壊疽へと進行し足の切断に至るため，迅速な評価と治療が必要である．

重症度の評価

重症を示唆する所見

潰瘍の深さ	● 骨，関節まで達する．
感染	● 蜂窩織炎，膿瘍，骨髄炎，壊疽などがある． ● 全身症状（発熱，悪寒，CRP上昇，白血球増加）を伴う．
血流障害	● 虚血症状，動脈拍動の減弱がある． ● ABI＜0.9（82頁）

重症の場合には入院治療とする

治療

局所治療	● débridement（デブリドマン）（壊死組織の除去） ● ドレッシング ● 陰圧閉鎖療法
感染症治療	● 抗菌薬投与……・軽症例：経口投与 ・重症例：静脈内投与
血流障害治療	● 薬物療法……・血管拡張薬 ・抗血小板薬 ・抗凝固薬
	● 血行再建術……・血管内治療 ・バイパス術
免荷	● 創部に体重をかけない……・ベッド上安静 ・松葉杖 ・免荷用はき物など
全身治療	● 厳格な血糖コントロール ● 浮腫，心不全，腎不全，栄養状態などのコントロール

- 治療は，関連する他科（皮膚科，形成外科，血管外科，整形外科など）と連携して行う．
- 上記のような治療を行っても改善がみられない場合には，足の切断を行うことがある．

発症予防と早期発見が必要

予防的フットケアの重要性

- 足病変が潰瘍や壊疽まで進行すると予後は不良であり，QOLを大きく損なう．
- しかし，重症化するまで医療機関を受診せず，治療が遅れる場合も多い．この原因としては，右のようなことが考えられる．
- 発症の予防と早期発見，治療介入のため，患者と家族，医療者が協力して取り組む予防的フットケアが重要である．



医療者の課題

- 足の診察機会が少ない．
- 神経障害，血流障害によるリスクが十分に把握されていない．
- 患者への足病変についての指導が不十分である．

患者の課題

- 糖尿病と足病変の関連を理解していない．
- 神経障害により病変部の痛みに気づかない．
- 視力障害により病変がよく見えない．

足病変予防のために大切なこと

フットケアのポイント

- 糖尿病足病変の予防について，重要な点を右に示す．

足病変予防のためのポイント*

❶リスクの高い患者の特定
❷リスクの高い患者の足の定期的診察
❸患者，家族，医療サイドの教育
❹適切なはき物を用いる
❺潰瘍以前の段階で治療する

*Apelqvist J, Bakker K, et al.: International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. : Diabetes Metab Res Rev. 16 : S84-92, 2000（引用改変）



- 上腕足関節血圧比（ABI）：ankle-brachial index　● クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life

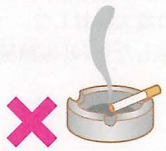
日常生活で気をつけること
予防的フットケア

- 予防的フットケアの指導内容を以下に示す.
- 個々の患者の状態により必要なケアが異なるため, 診察のうえで指導を行うようにする.

❶異常が出たらすぐに連絡
- 外傷や腫れ, 痛み, 滲出液などが出現した場合には, 直ちにスタッフに連絡する(次の受診まで待たない).



❷禁　煙
- 喫煙は末梢の血流を低下させるため, 禁煙を勧める.



❸毎日の足のチェック
- 足を清潔に保ち, 異常がないか毎日確認する. 見えにくい場合は鏡を使う.



❹足に合った靴をはく
- かかとの高い靴は避け, はく前には異物がないか確認する.



❺爪を正しく切る
- 深爪をしないよう注意する.
- 爪の肥厚, 陥入爪などがあれば医師に相談する.



❻熱傷に注意する
- 湯の温度を確かめてから入浴する.
- コタツや暖房器具は体から離し, 低温熱傷に注意する.

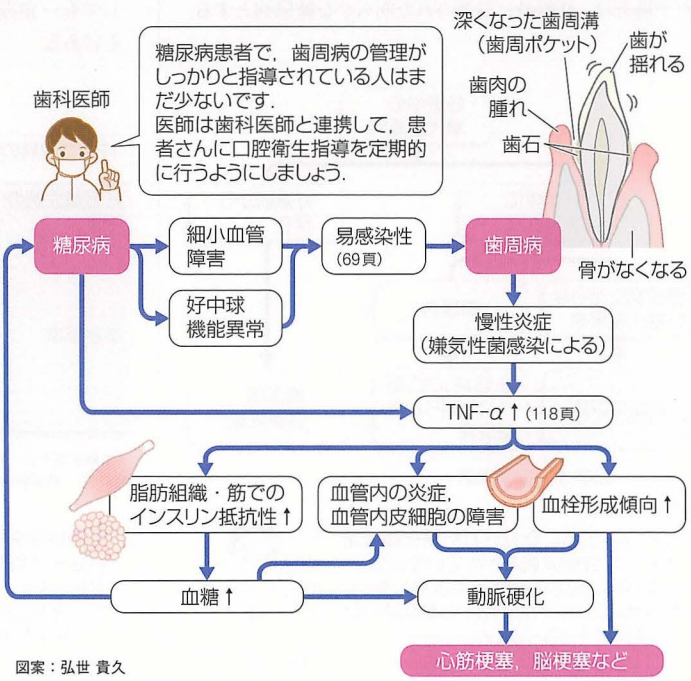


- この他, 胼胝や鶏眼は自分で削らない, なるべくはだしを避けてケガを予防することなどがある.

Supplement
歯周病

監修　弘世　貴久

- 歯周病は, 歯と歯肉の間の溝(歯周溝)にグラム陰性嫌気性菌などが感染して起こる慢性炎症である. 進行すると, 歯の支持組織である歯周靱帯や歯槽骨の破壊をきたす.
- 糖尿病患者では歯周病の有病率が高く, 重症化しやすい.
- この原因として, 高血糖による易感染性の他, 近年では糖尿病は歯周病を増悪させ, 歯周病は糖尿病を増悪させるという悪循環が考えられている(右図).
- また, 歯周病は炎症性疾患であるため, TNF-α分泌亢進を介し動脈硬化を増悪させる可能性も考えられている.
- このため, 歯周病は, 網膜症, 腎症, 神経障害, 足病変, 大血管障害に続く「第6の糖尿病合併症」として注目されてきている.



図案：弘世 貴久

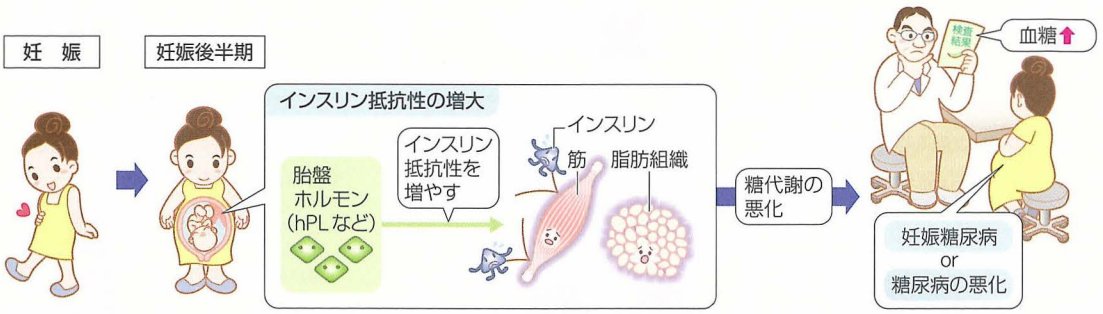
- 禁煙：smoking cessation　- 歯周病：periodontal disease　- 腫瘍壊死因子アルファ(TNF-α)：tumor necrosis factor-α

糖代謝異常合併妊娠

監修
杉山 隆

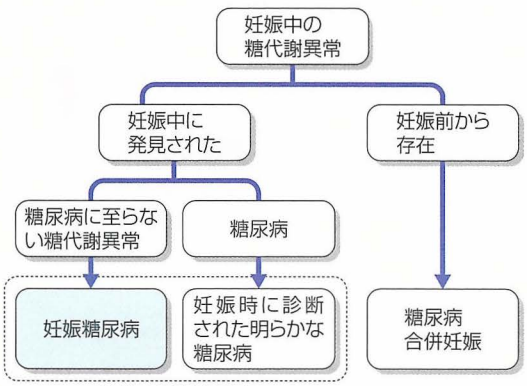
インスリン抵抗性が増える 妊娠中の糖代謝

- 妊娠中は，胎盤ホルモン（hPLなど〔vol.10：36頁〕）の影響などによりインスリン抵抗性が増し，妊娠後半期（特に妊娠20週以降），糖代謝が悪化する傾向にある．
- インスリン抵抗性の増大に対して，インスリン分泌による代償ができないと，妊娠中に糖代謝異常を発症したり（妊娠糖尿病），糖尿病の悪化がみられたりする．



妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠 妊娠中の糖代謝異常

- 妊娠中の糖代謝異常には，妊娠中に発見される場合と，妊娠前から糖尿病が存在する場合がある．
- 妊娠中に発見され，糖尿病には至らないが糖代謝異常を認める場合を，妊娠糖尿病という．
- 一方，妊娠中に発見されて糖尿病の診断基準（30頁）を満たす場合は，妊娠時に診断された明らかな糖尿病とする．



以前は妊娠中に発見された糖代謝異常は全て妊娠糖尿病とされていましたが，2010年の糖尿病診断基準改訂に伴い，妊娠時に診断された明らかな糖尿病は除外されることとなりました．



糖尿病には至っていない糖代謝異常 妊娠糖尿病の定義

- 妊娠糖尿病の定義を以下に示す．2010年の糖尿病診断基準の改訂により，定義が変更された．
- 妊娠糖尿病の意義は，糖尿病に至らない軽い糖代謝異常でも児の過剰発育が起こりやすく周産期のリスクが高くなることと，母体の糖代謝異常が出産後いったん改善しても一定期間後に糖尿病を発症する危険性が高いことにある．

妊娠糖尿病の定義と診断基準

妊娠糖尿病の定義	妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常
診断基準	75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する． 空腹時血糖値 ≧ 92 mg/dL 1時間値 ≧ 180 mg/dL 2時間値 ≧ 153 mg/dL ただし臨床診断において糖尿病と診断されるものは除外する．

日本糖尿病学会：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（7）：497，2012（引用改変）

妊娠糖尿病は，非妊娠時の糖尿病の診断基準は満たさない軽度の糖代謝異常を指します．軽度の糖代謝異常であっても，母児に影響をおよぼすため，より厳しい基準を設けてチェックするのです．



● 妊娠：pregnancy ● 胎盤ホルモン：placental hormone ● ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）：human placental lactogen ● インスリン抵抗性：insulin resistance ● 妊娠糖尿病（GDM）：gestational diabetes mellitus ● 妊娠時に診断された明らかな糖尿病：overt diabetes in pregnancy ● 糖尿病合併妊娠：pregnancy complicated with diabetes mellitus ● 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test ● 流産：abortion ● 早産：premature delivery

妊娠糖尿病になりやすい人
危険因子

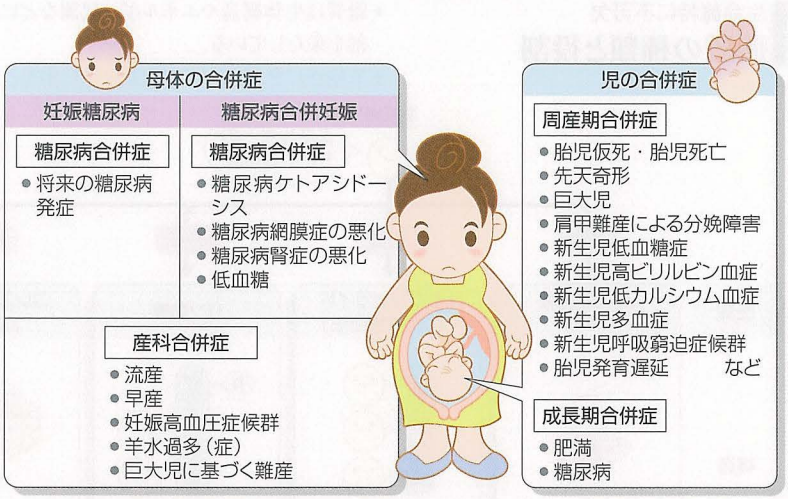
- 妊娠糖尿病の危険因子には，次のようなものがある．

妊娠糖尿病の危険因子



母児に様々な影響がある
合併症

- 糖代謝異常合併妊娠（妊娠糖尿病，糖尿病合併妊娠）では母児に様々な合併症が起こる可能性がある．
- 糖尿病合併妊娠の場合，母児の合併症を防ぐためには，妊娠前から良好な血糖コントロールを保つことと，計画妊娠が重要である．



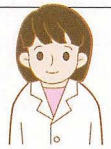
- 糖代謝異常合併妊娠の病態の詳細については，vol.10：198頁を参照のこと．
- ときに妊娠を契機に劇症1型糖尿病（20頁）を発症することがあり，注意が必要である．

厳格な血糖管理が必要
妊娠中の血糖管理と治療

- 母児の合併症予防のため，妊娠中は厳格な血糖管理が必要となる．食事療法とインスリン療法を中心に行う．
- 食事療法は，母体の血糖を正常化し適正な体重増加を目指すとともに，胎児の発育に必要なエネルギー・栄養素を付加すること，母体の空腹時のケトーシスや低血糖を予防することが重要である．
- 食事療法のみで目標を達成できない場合には，インスリン療法を行う．妊娠中期以降はインスリン抵抗性の増大によりインスリン必要量が増すため，血糖値に応じて調整する（vol.10：201頁）．

血糖コントロール目標	血糖値	朝食前	70～100 mg/dL
		食後2時間	120 mg/dL未満
	HbA1c		6.2%未満（NGSP） 5.8%未満（JDS）
血糖自己測定	●厳格な血糖管理のため，頻回（1日4～7回）の血糖自己測定が望ましい．		
食事療法	●非肥満妊婦（BMI＜25）のエネルギー量 ・標準体重×30 kcal ＋付加量（妊娠初期 50 kcal／妊娠中期 250 kcal／妊娠末期 450 kcal） ●肥満妊婦（BMI≧25）のエネルギー量 ・標準体重×30 kcal（一般に付加量は加えない）		
薬物療法	●強化インスリン療法を行う．（経口血糖降下薬は禁忌（43頁））		

妊娠中は，空腹時血糖値が低く，食後血糖値が高くなりやすいという特徴があります．このため，同じ食事量でも1日4～6回に分けて食べる“分食”が有効な場合があります．また，特に妊娠後半ではケトーシスになりやすくなるため，インスリン量の調整や補食が必要な場合もあります．



管理栄養士

分娩後の管理

- 妊娠糖尿病と診断された場合，分娩後6～12週の間に母体の耐糖能の再評価として75gOGTTを行う．
- 分娩後に正常化しても，妊娠糖尿病の既往がある女性は将来の糖尿病発症のハイリスク群であり，長期にわたる追跡管理が望ましい．

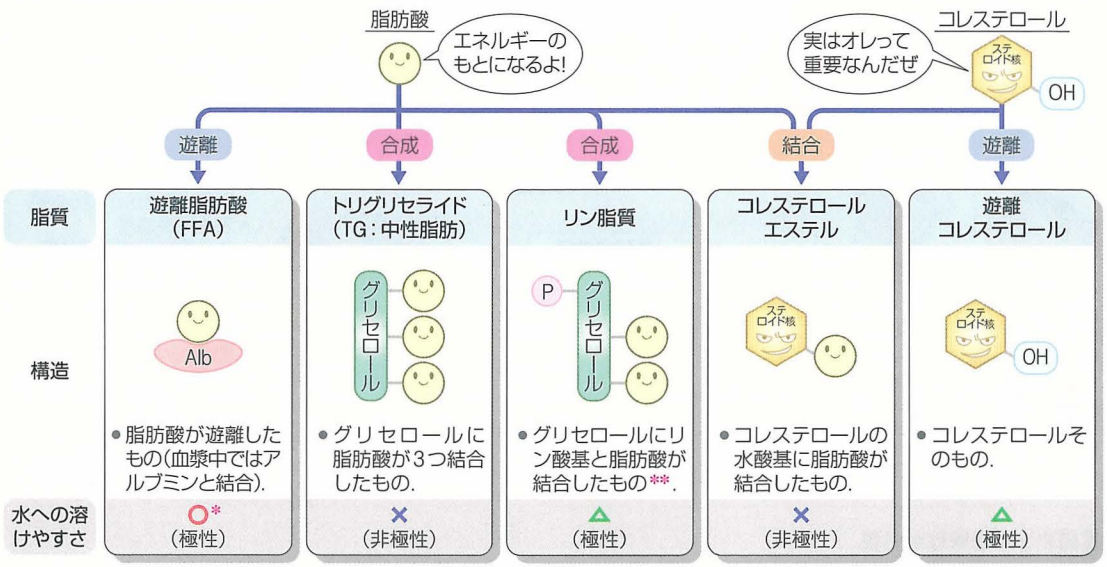
- 妊娠高血圧症候群（PIH）：pregnancy induced hypertension　- 羊水過多：polyhydramnios　- 巨大児：excessivery large infant　- 胎児仮死（胎児機能不全）：non-reassuring fetal status　- 胎児死亡：fetal death　- 先天奇形：congenital anomaly　- 肩甲難産：shoulder dystocia　- 新生児低血糖症：neonatal hypoglycemia　- インスリン療法：insulin therapy　- 日本糖尿病学会（JDS）：Japan Diabetes Society　- 肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕（BMI）：body mass index

脂質代謝総論

監修
多田　紀夫

生命維持に不可欠
脂質の種類と役割

- 脂質は生体構造やエネルギー代謝などにおいて生命維持に必要不可欠な役割を果たしている.
- 生体内に存在する主な脂質を次に示す.

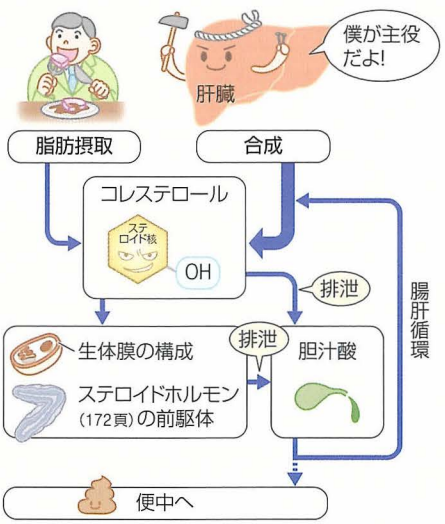


*脂肪酸は単独では水に溶けにくいが，水溶性の蛋白質であるアルブミンと結合することで水に溶けやすくなる.
**スフィンゴミエリンなどグリセロールを含まないリン脂質も存在する.

- 脂肪酸は細胞内のミトコンドリアでβ酸化(2頁)され，エネルギーを産生する.
- リン脂質はリン酸基をもち，遊離コレステロールは水酸基をもつため，ある程度水に溶ける.

生体膜，ステロイドホルモン，胆汁のもととなる
コレステロールの役割

- コレステロールは主に肝臓で合成され，体内では，生体膜の構成成分や，ステロイドホルモン(副腎皮質ホルモン，性ホルモンなど〔172頁〕)の前駆体として利用されている(251頁).
- また，胆汁酸の原料ともなり，その乳化作用，ミセル形成作用により脂肪の吸収を助けている(vol.1：10頁).
- このように，コレステロールは体内において重要な役割を果たしている.

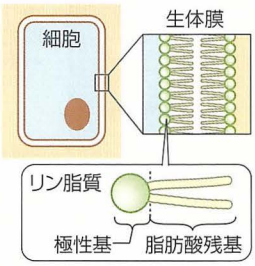




胆汁酸として排泄されたコレステロールは，ほとんどが回腸末端で再吸収され，門脈を経由して肝臓に戻り再利用されます(vol.1：247頁).

生体膜の構成成分
リン脂質の役割

- リン脂質はリン酸基を含むため極性をもつ．そのため安定した生体膜を形成することができる.

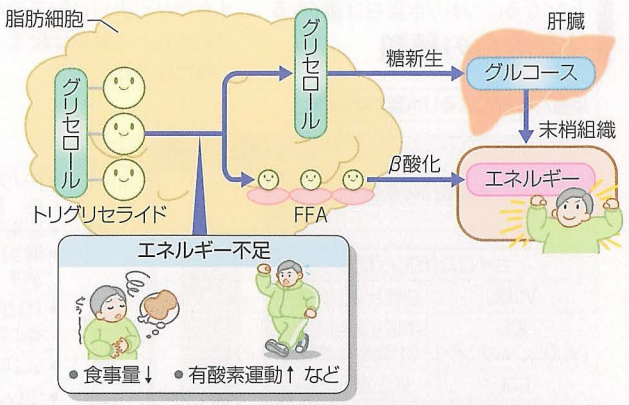


- また，コレステロールも同様に極性をもつため，生体膜の一部として利用される.

●脂質：lipid　●遊離脂肪酸(FFA)：free fatty acid　●トリグリセライド(TG)：triglyceride　●リン脂質：phospholipid　●コレステロールエステル(CE)：cholesteryl ester　●遊離コレステロール(FC)：free cholesterol　●コレステロール(Chol)：cholesterol

エネルギーの貯蔵
トリグリセライドの役割

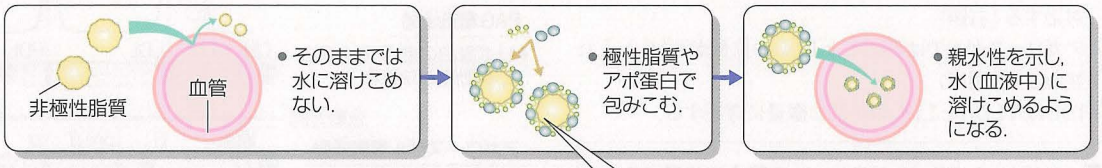
- トリグリセライド(TG)は肝臓や脂肪細胞(116頁)に蓄えられ，エネルギーが不足した際などに，リパーゼによりグリセロールと遊離脂肪酸(FFA)に分解される．
- グリセロールは肝臓を中心に取りこまれ，糖新生によりグルコースに変換されて(8頁)，エネルギーとして利用される．
- FFAは前述のように細胞内のミトコンドリアでβ酸化され，エネルギーとして利用される．

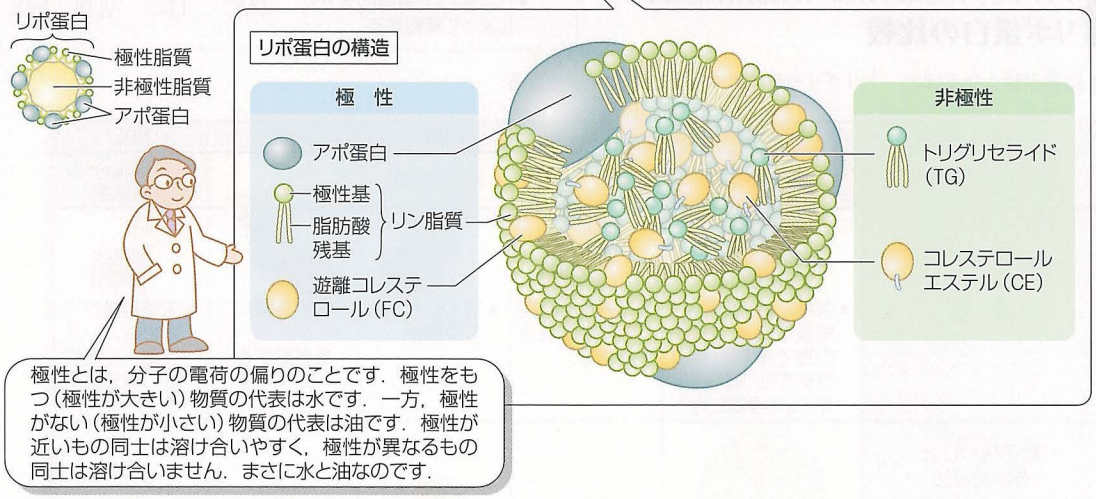


蛋白で包まれ血中に溶けこむ
リポ蛋白の構造と役割

- 脂質は全く水に溶けない非極性脂質と，水に親和性を示す極性脂質に大別できる(88頁)．
- 非極性脂質は，水(血液)にそのまま溶けることができず，アポ蛋白や極性脂質で包まれた形で血中に存在する．この結合体(粒子)をリポ蛋白という．

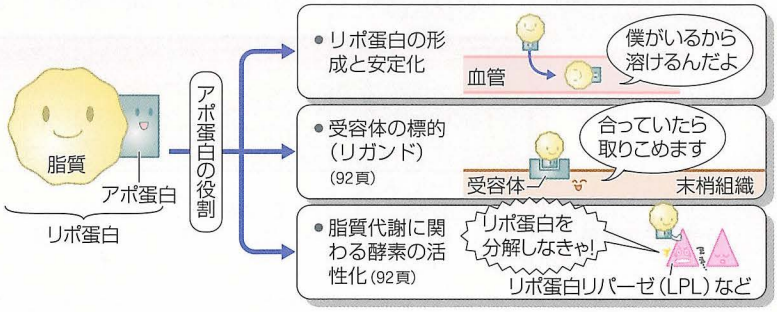
脂質が血中に溶けこむしくみ





リポ蛋白の構成成分
アポ蛋白の役割

- アポ蛋白は水にも脂にも親和性を示すため，リポ蛋白の構造の維持に重要である(上項)．
- その他，リポ蛋白の細胞への取りこみや，リポ蛋白に含まれる脂質の代謝にも重要な役割を果たす(92頁)．



●リポ蛋白(Lp)：lipoprotein　●アポ蛋白(アポリポ蛋白)：apoprotein (apolipoprotein)　●リポ蛋白リパーゼ(LPL)：lipoprotein lipase

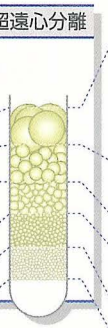
小さくなるにつれリポ蛋白は重くなる

リポ蛋白の種類

- 血中リポ蛋白は脂質の組成・含有量，アポ蛋白の種類などにより5種類に大別され，これらは超遠心分離を行うとその比重の違いにより以下のように各層に分かれる．

超遠心分離によるリポ蛋白の分画

リポ蛋白の種類	
カイロミクロン（CM）	
VLDL	超低比重リポ蛋白
IDL（VLDLレムナント）	中間比重リポ蛋白（中間型リポ蛋白）
LDL	低比重リポ蛋白
HDL	高比重リポ蛋白



		d：密度〔比重〕（g/mL）	増加するリポ蛋白の種類による血清外観の変化
CM	●トリグリセライド（TG）が8割を占め，最も軽い．●正常空腹時ではみられにくい．●増加すると血清はクリーム色を示す．	0.96	クリーム
VLDL	●TGが半分以上を占める．増加すると血清は白濁する．	1.006	白濁
IDL	●VLDLとLDLの中間に位置する．	1.019	
LDL	●コレステロールが約半分を占める．増加しても白濁しない．	1.063	透明
HDL	●アポ蛋白が約半分を占め最も重い．	1.210	

電気泳動によるリポ蛋白の分画

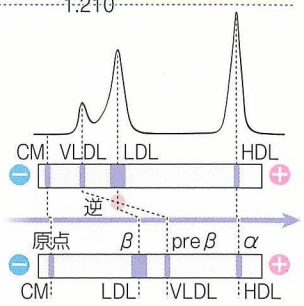
- リポ蛋白の分画は電気泳動を用いて行うこともできる．
- ポリアクリルアミドゲル（PAG）は超遠心分離の順列と対応する（右図）．
- アガロースゲルではVLDLとLDLの位置がPAGと入れ替わる（右図下）．
- IDLはVLDLとLDLの中間に微量に存在する．

PAG電気泳動

- リポ蛋白の粒子の大きさで移動度が決まる．

アガロースゲル電気泳動

- リポ蛋白の電荷の大きさによって移動する．



トリグリセライドとコレステロールの割合に注目する

リポ蛋白の比較

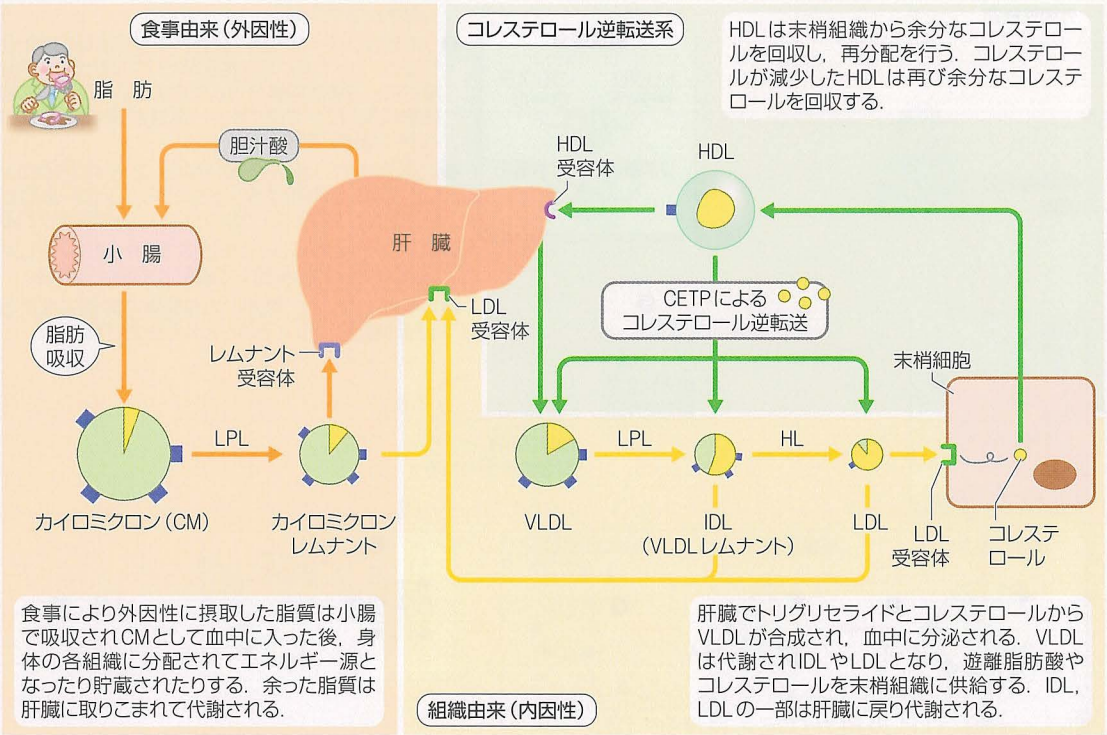
- 比重が軽くなるほど，トリグリセライドの占める割合が多くなる．

リポ蛋白の種類	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
主な代謝経路（次頁）	外因性経路	内因性経路			コレステロール逆転送系
役割	●食事により摂取した脂質を遊離脂肪酸の形で末梢組織に供給する．脂溶性ビタミンの運搬も行う．	●末梢組織に遊離脂肪酸を供給する．	●VLDLとLDLの中間体．	●末梢組織にコレステロールを供給する．	●末梢組織から余分なコレステロールを回収し再分配する．
粒子径（Å）（オングストローム）と構成成分比（トリグリセライドとコレステロールの割合に注目!!）	12,000～700Å	700～300Å	300～250Å	250～100Å	100～75Å
構成成分（トリグリセライド／コレステロール）	トリグリセライド		コレステロール	リン脂質	蛋白質 FC CE
アポ蛋白の種類	A-Ⅰ，A-Ⅱ，A-Ⅳ B-48 C-Ⅰ，C-Ⅱ，C-Ⅲ E	B-100 C-Ⅰ，C-Ⅱ，C-Ⅲ E	B-100 C-Ⅰ，C-Ⅱ，C-Ⅲ E	B-100	A-Ⅰ，A-Ⅱ，A-Ⅳ C-Ⅰ，C-Ⅱ，C-Ⅲ E D

●リポ蛋白（Lp）：lipoprotein ●カイロミクロン（CM）：chylomicron ●VLDLレムナント：VLDL remnant ●超低比重リポ蛋白（VLDL）：very low density lipoprotein ●中間比重リポ蛋白（IDL）：intermediate density lipoprotein ●低比重リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein ●高比重リポ蛋白（HDL）：high density lipoprotein ●ポリアクリルアミドゲル（PAG）：polyacrylamide gel ●トリグリセライド（TG）：triglyceride ●遊離コレステロール（FC）：free cholesterol ●コレステロールエステル（CE）：cholesteryl ester

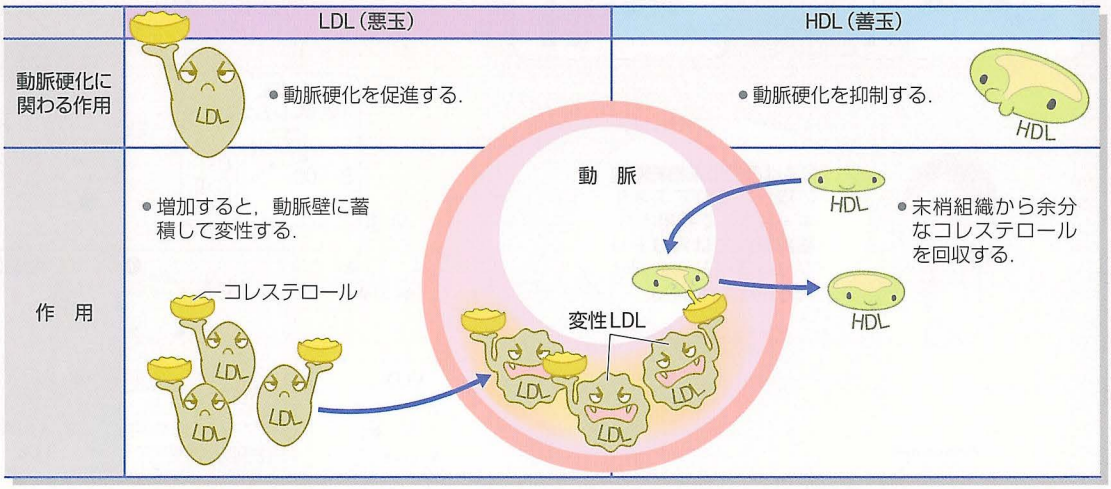
それぞれの経路に役割がある
脂質代謝

● 脂質代謝（リポ蛋白代謝）には大きく分けて外因性経路，内因性経路，コレステロール逆転送系の3つの経路がある．



動脈硬化に対し相反する作用をもつ
悪玉コレステロールと善玉コレステロール

● LDLに含まれるコレステロール（LDLコレステロール）は“悪玉コレステロール”，HDLに含まれるコレステロール（HDLコレステロール）は“善玉コレステロール”とよばれる．



● LDLコレステロールが上昇したり，HDLコレステロールが低下したりすると，動脈硬化が進行する （98頁）．

● 外因〔性〕の：exogenous　● 内因〔性〕の：endogenous　● カイロミクロンレムナント：chylomicron remnant　● リポ蛋白リパーゼ（LPL）：lipoprotein lipase　● 肝性リパーゼ（HL）：hepatic lipase　● コレステロールエステル転送蛋白（CETP）：cholesteryl ester transfer protein

Advanced Study

脂質代謝経路の詳細

❶食物に含まれる脂質（大部分はトリグリセライド）は，胆汁酸や脂肪分解酵素の働きによって小腸で吸収された後，小腸細胞内でカイロミクロンに組みこまれる．

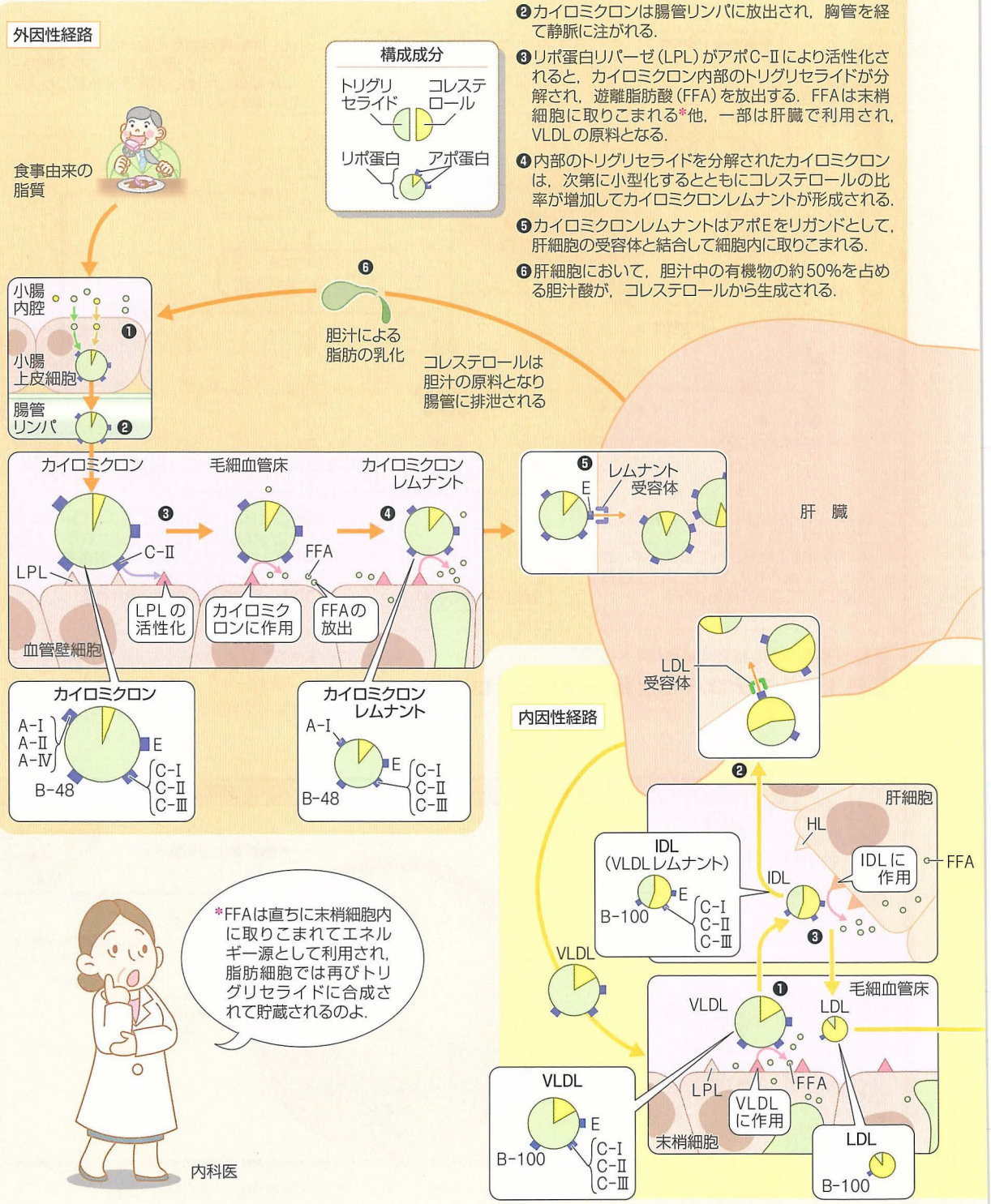
❷カイロミクロンは腸管リンパに放出され，胸管を経て静脈に注がれる．

❸リポ蛋白リパーゼ（LPL）がアポC-Ⅱにより活性化されると，カイロミクロン内部のトリグリセライドが分解され，遊離脂肪酸（FFA）を放出する．FFAは末梢細胞に取りこまれる*他，一部は肝臓で利用され，VLDLの原料となる．

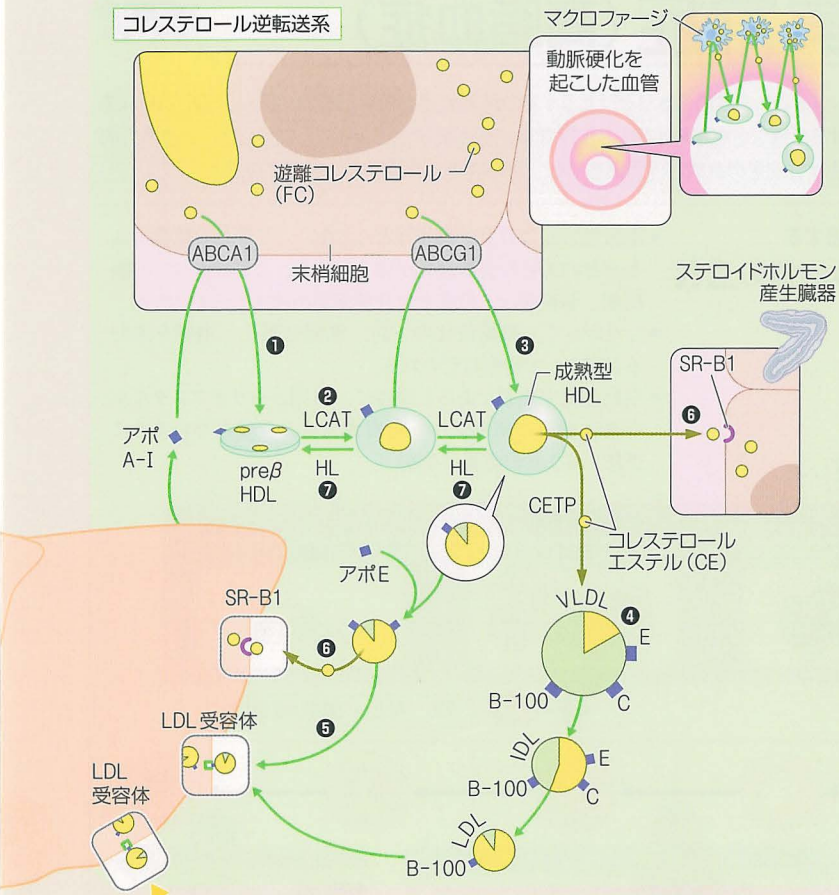
❹内部のトリグリセライドを分解されたカイロミクロンは，次第に小型化するとともにコレステロールの比率が増加してカイロミクロンレムナントが形成される．

❺カイロミクロンレムナントはアポEをリガンドとして，肝細胞の受容体と結合して細胞内に取りこまれる．

❻肝細胞において，胆汁中の有機物の約50%を占める胆汁酸が，コレステロールから生成される．



●リポ蛋白リパーゼ（LPL）：lipoprotein lipase　●遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid　●超低比重リポ蛋白（VLDL）：very low density lipoprotein　●リガンド：ligand　●中間比重リポ蛋白（IDL）：intermediate density lipoprotein　●低比重リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　●肝性リパーゼ（HL）：hepatic lipase



❶主に小腸や肝臓でつくられたアポA-Iは，ABCA1の働きによって末梢細胞から余分な遊離コレステロール(FC)を回収し，preβ HDLとなる．

❷HDL中のFCは，LCATの働きによりコレステロールエステル(CE)になりHDLの中心部分に蓄積され，HDLは球状になる．

❸球状のHDLはABCG1によってさらにFCを取りこむ．FCはLCATの働きでCEとなってHDLの中心部に蓄積され，コレステロールに富む成熟型HDLが形成される．

❹成熟型HDLはコレステロールエステル転送蛋白(CETP)の働きにより，VLDLなどにCEを転送する．転送されたCEはLDL受容体を介して肝臓に取りこまれる．

❺また，成熟型HDLはアポEを獲得し，LDL受容体を介して肝臓に取りこまれる．

❻一部の成熟型HDLは，スカベンジャー受容体B1(SR-B1)を介し肝臓や，副腎，卵巣などのステロイドホルモン産生臓器にCEを供給する．

❼成熟型HDLは，VLDLにCEを転送する際に，トリグリセライドを受け取る．このトリグリセライドは，肝性リパーゼ(HL)によって加水分解され，粒子を離れる．この結果，成熟型HDLは，より未熟な形態をなすHDLに逆転換され，再び末梢細胞からFCを回収できるようになる．

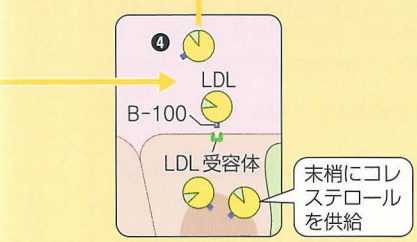
❶肝臓で合成されたVLDLは，カイロミクロンと同様にアポC-Ⅱにより活性化されたリポ蛋白リパーゼ(LPL)により，内部のトリグリセライドが分解され遊離脂肪酸(FFA)を放出してIDL(VLDLレムナント)となる．

❷IDLの一部は肝臓のLDL受容体に取りこまれて代謝される．

❸残りは肝性リパーゼ(HL)の作用により内部のトリグリセライドが分解されて，さらにコレステロールの比率が増加し，LDLとなる．

❹LDLは肝臓や末梢組織のLDL受容体に取りこまれ，細胞へのコレステロールの供給源となる．

※HLはLPLと異なり，アポC-Ⅱによる活性化は必要とせずに働く．



高レムナント血症

- レムナントは，CMやVLDLなどのTG-richリポ蛋白が，LPLなどにより分解されて生じる中間代謝産物であり，CMレムナント，VLDLレムナント(IDL)の2種類がある．
- レムナントが血中に増加する状態を高レムナント血症とよぶ．家族性Ⅲ型高脂血症，糖尿病，メタボリックシンドロームなどでみられ，リポ蛋白電気泳動でbroad βパターンが特徴的である(97頁)．
- レムナントは次のような特徴から動脈硬化をきたしやすく，注目されている．
  ①コレステロールに富み，アポEにも富む．
  ②LDLの場合(98頁)と異なり，変性していなくてもマクロファージに取りこまれ，マクロファージを泡沫化する．
  ③血液凝固を亢進させるため，血栓形成を含む動脈硬化を促進する作用がある．

- 高比重リポ蛋白(HDL)：high density lipoprotein　- ABCA1：ATP-binding cassette transporter A1　- 遊離コレステロール(FC)：free cholesterol　- レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)：lecithin cholesterol acyltransferase　- コレステロールエステル(CE)：cholesteryl ester　- ABCG1：ATP-binding cassette transporter G1　- コレステロールエステル転送蛋白(CETP)：cholesteryl ester transfer protein　- スカベンジャー受容体B1(SR-B1)：scavenger receptor class B type1

E78.0
〜
E78.4

脂質異常症（高脂血症）

監修
多田　紀夫

intro.

血清コレステロールや血清トリグリセライドの異常高値を指す「高脂血症」とHDLコレステロールの異常低値などを総称して，2007年より脂質異常症とよぶようになった．いずれの病態も動脈硬化性疾患の危険因子であるため，早期発見・早期治療が重要である．

Words & terms

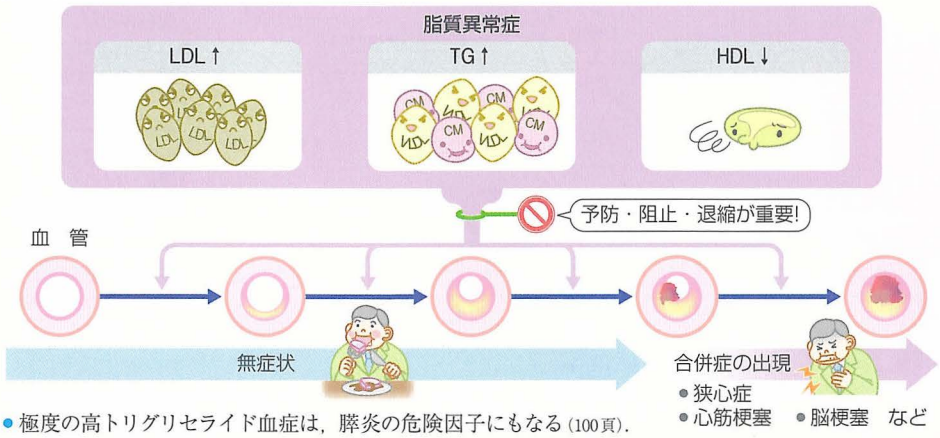
高脂血症　〔94頁〕
高コレステロール血症，高トリグリセライド血症のいずれか，または両方を示す状態．なお，「脂質異常症」という用語は2007年より用いられるようになったが，これは「高脂血症」という用語を排除するものではなく，必要に応じて「高脂血症」という用語を使ってよい．

レムナント　〔97頁〕
VLDL，CMの代謝過程で生じる，中間代謝産物（VLDLレムナント〔IDL〕，CMレムナント）の総称．超遠心分離ではどちらも主にIDL分画に存在し，区別できない．動脈硬化の原因となる（100頁）．増加するとリポ蛋白電気泳動でbroad βパターンがみられる（97頁）．近年，RLP-C値の測定によりレムナントの定量的評価が可能となった．

長い間無症状で経過する 脂質異常症の治療の意義

- 脂質異常症は自覚症状がほとんどない．しかし，放置すると全身の血管の動脈硬化が徐々に進み，これによって心筋梗塞，脳梗塞などの重大な合併症が出現する（vol.2：73頁）．
- したがって，動脈硬化の予防，進展の阻止，退縮を主たる目標として治療は行われる．
- 早期発見が重要であると同時に，日頃からライフスタイルや薬物使用に気を配り，脂質異常症が発症しないように予防することが必要となる．

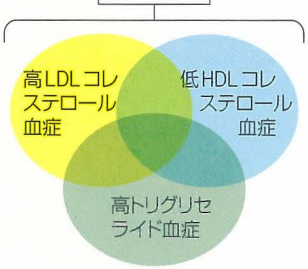
動脈硬化の進行と症状



- 極度の高トリグリセライド血症は，膵炎の危険因子にもなる（100頁）．

スクリーニングのための診断基準 脂質異常症の診断基準

- 脂質異常症の診断基準は，将来，動脈硬化性疾患，特に冠動脈疾患の発症を促進させる危険性の高い病的脂質レベルをスクリーニングするための基準である．



スクリーニングのための診断基準（空腹時採血*）

LDLコレステロール	140 mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
	120〜139 mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症**
HDLコレステロール	40 mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL以上	高トリグリセライド血症

- LDLコレステロール値はFriedewaldの式で計算する（TG値が400 mg/dL未満の場合）．
- TG値が400 mg/dL以上や食後採血の場合にはnon HDL-Cを使用する．

*10〜12時間以上の絶食を「空腹時」とする．ただし，水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする．

**スクリーニングで境界域高LDLコレステロール血症を示した場合は，高リスク病態がないか検討し，治療の必要性を考慮する．

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.33（引用改変）

Friedewald（フリードワルド）の式

- LDLコレステロール（LDL-C）は原則として，空腹時採血時の値を用いてFriedewaldの式で計算する．キットによる測定（直接法）は各社のキット間で誤差が大きい．　[LDL-C] = [TC] − [HDL-C] − [TG] ×1/5

- 脂質異常症：dyslipidemia　- 高脂血症：hyperlipidemia　- 高比重リポ蛋白（HDL）：high density lipoprotein　- 低比重リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　- トリグリセライド（TG）：triglyceride　- 高トリグリセライド血症：hypertriglyceridemia　- 高LDLコレステロール血症：hyper-LDL-cholesterolemia　- 低HDLコレステロール血症：hypo-HDL-cholesterolemia　- 総コレステロール（TC）：total cholesterol　- レムナント様リポ蛋白コレステロール（RLP-C）：remnant-like particles cholesterol

non HDL-C

- 近年，TG≧400 mg/dLの場合や食後の場合などの評価に，non HDL-Cという指標が用いられる．
- この指標はHDL-C以外のコレステロール（LDL，カイロミクロン，VLDL，IDLなどのリポ蛋白で運ばれるコレステロール）を合わせた値であり，これらのコレステロールの総和が動脈硬化の成り立ちに関係深いという考えに基づいている．

non HDL-C = [TC] − [HDL-C]

※TC，HDL-Cは食事によって影響を受けない値である．

- non HDL-Cの管理目標値は，LDL-Cの管理目標値に30を足した値となる．

原因による分類と表現型による分類

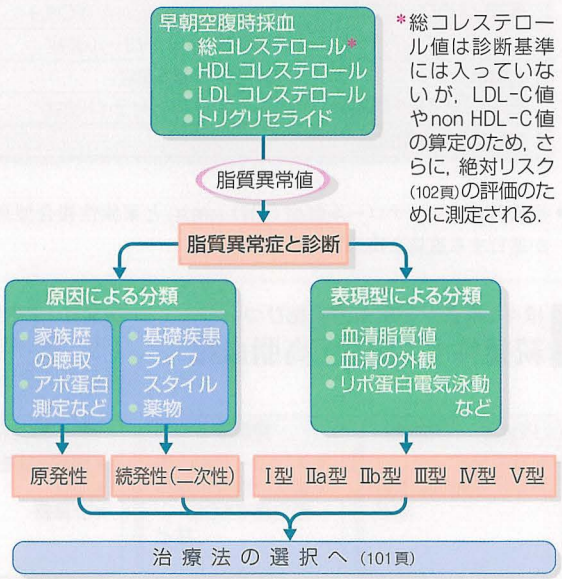
脂質異常症の分類方法

- 脂質異常症の診断は血清LDLコレステロール，HDLコレステロールならびに血清トリグリセライド値により行う．しかし，経過の把握，治療法の選択のためには，これらの異常値を引き起こした病態に基づいてさらに分類する必要がある．この分類方法としては

①原因に基づいて分類する方法，
②原因を考慮せず，増加したリポ蛋白の種類（表現型）によって分類する方法，

がある．

①原因による分類では，脂質異常症をきたした原因により原発性と続発性（二次性）に大別される．その鑑別には，医療面接による家族歴，ライフスタイル，薬歴，冠動脈疾患の既往歴などの聴取が重要となる．
②一方，表現型による分類としては，Fredrickson（フレデリクソン）の表現型を基本とするWHO分類が広く用いられており，Ⅰ～Ⅴ型に区分される（97頁）．

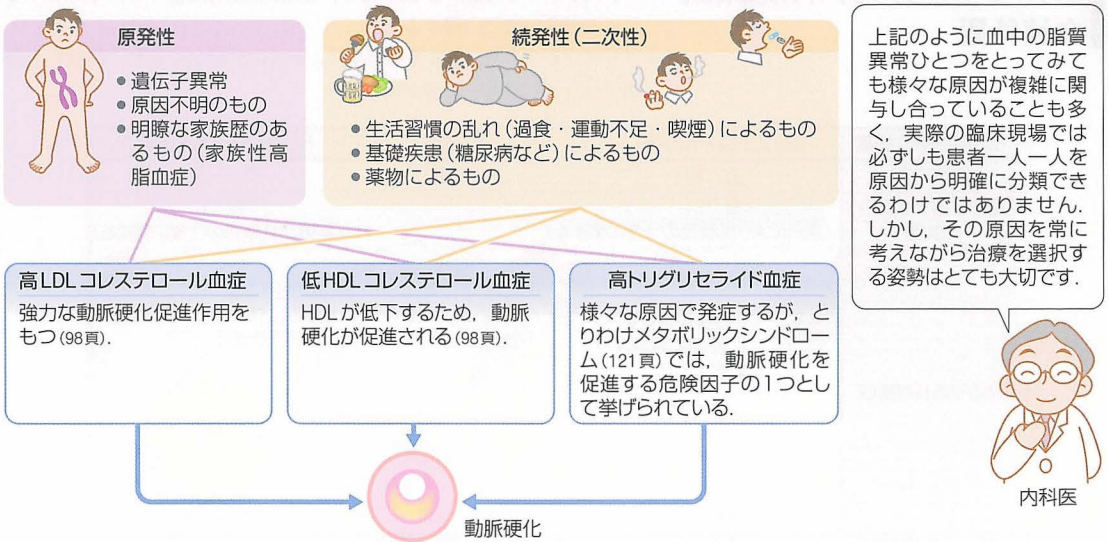


*総コレステロール値は診断基準には入っていないが，LDL-C値やnon HDL-C値の算定のため，さらに，絶対リスク（102頁）の評価のために測定される．

原発性と二次性に分ける

原因による分類

- 脂質異常症をきたす原因は様々である．
- 主に遺伝因子によるものを原発性脂質異常症（高脂血症），ライフスタイルやその他様々な原因によるものを続発性（二次性）脂質異常症（高脂血症）という．



- 世界保健機関（WHO）：World Health Organization

体質や遺伝子異常に基づいて発症

原発性高脂血症の分類

● 原発性（遺伝性）高脂血症は以下の疾患群に分類される．現時点では各疾患単位の成因が不明なものも多いため，この分類は暫定的なものである．

分類		頻度	表現型
1. 原発性高カイロミクロン血症	(1) 家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症〔111頁〕	ホモ型　1/100万	Ⅰ型
	(2) アポC-Ⅱ欠損症	極めてまれ	Ⅴ型（ときにⅠ型）
	(3) 原発性Ⅴ型高脂血症	不明	Ⅴ型
	(4) その他の高カイロミクロン血症	不明	Ⅰ型 あるいはⅤ型
2. 原発性高コレステロール血症	(1) 家族性高コレステロール血症（FH）〔108頁〕	ホモ型　1/100万 ヘテロ型　1/500	Ⅱa型（ときにⅡb型）
	(2) 家族性複合型高脂血症（FCHL）〔111頁〕	1/100	Ⅱb型（ときにⅡa型，Ⅳ型）
	(3) 特発性高コレステロール血症	不明	Ⅱa型，Ⅱb型
3. 内因性高トリグリセライド血症	(1) 家族性Ⅳ型高脂血症〔111頁〕	1～数%*	Ⅳ型
	(2) 特発性高トリグリセライド血症	不明	Ⅳ型
4. 家族性Ⅲ型高脂血症〔111頁〕		1/5,000～1/3万	Ⅲ型

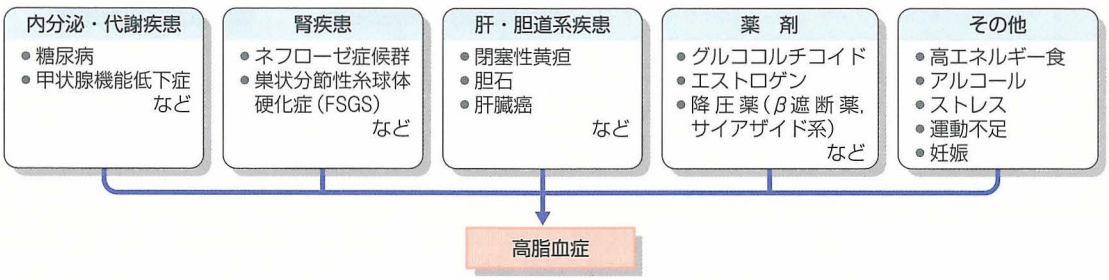
*診断基準が明確でないため正確な値は不明．

● 家族性高コレステロール血症（FH）〔108頁〕と家族性複合型高脂血症（FCHL）〔111頁〕は，ともに頻度が高く，動脈硬化が進行する重篤な疾患である．

様々な疾患が高脂血症に結びつく

続発性（二次性）高脂血症

● 続発性（二次性）高脂血症は高脂血症全体の約40%を占めるといわれており，特に糖尿病，薬剤投与，肝・胆道系疾患，甲状腺機能低下症，腎疾患に続発するものが多い．代表的なものを下に示す．

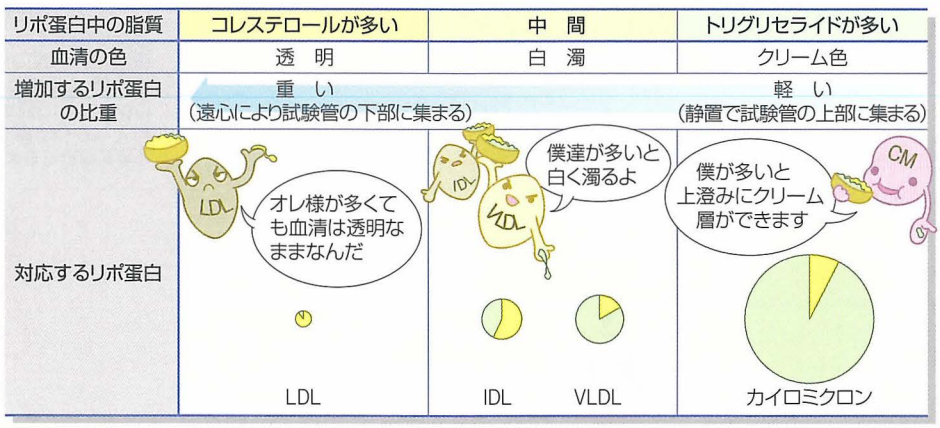


コレステロールとトリグリセライドの比率による

血清外観

● コレステロールの比率が高いほど，血清は透明に近づき，トリグリセライドが多いほど白濁する．

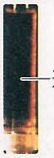
● トリグリセライドが最も多いカイロミクロンが増加すると，静置した血清では上部にクリーム層が出現する．



● 原発性高カイロミクロン血症：primary hyperchylomicronemia　● 原発性高コレステロール血症：primary hypercholesterolemia　● 内因性高トリグリセライド血症：endogenous hypertriglyceridemia　● 家族性Ⅲ型高脂血症：familial type Ⅲ hyperlipidemia　● 原発性高脂血症：primary hyperlipidemia　● 家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症：familial lipoprotein lipase deficiency　● リポ蛋白リパーゼ（LPL）：lipoprotein lipase　● アポC-Ⅱ欠損症：apolipoprotein C-Ⅱ deficiency

遠心分離によるタイプ分類
表現型分類

- 一般的には，リポ蛋白のうちどの分画が増加しているかによって高脂血症を分類したWHOの表現型分類が用いられる．ただし，これは疾患単位を表すものではなく，単なるタイプ分類であることに注意する．

		Ⅱa型	Ⅱb型	Ⅲ型	Ⅳ型	Ⅴ型	Ⅰ型
増加するリポ蛋白		LDL	LDL VLDL	CMレムナント VLDLレムナント	VLDL	カイロミクロン VLDL	カイロミクロン
LDL-C*1		↑↑	↑	↓	→	↓	↓↓
TG		正常	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
TC		↑～↑↑↑	↑～↑↑	↑↑	正常～↑	↑	正常～↑↑
頻度(%)*2	男	32.2	20.9	0.3	44.6	1.9	0.1
	女	53.5	22.8	0.3	21.5	1.5	0.3
血清外観*3							
原発性高脂血症		家族性高コレステロール血症(FH)		家族性Ⅲ型高脂血症	家族性Ⅳ型高脂血症	家族性LPL欠損症 アポC-Ⅱ欠損症 など	
		家族性複合型高脂血症(FCHL)			FCHL		
続発性(二次性)高脂血症		糖尿病(特にⅡb型，Ⅳ型が多い)					
		ネフローゼ症候群					
		尿毒症					
		甲状腺機能低下症					
					膵　炎		
		胆　石					
		アルコール多飲					
		脂肪肝					
		妊　娠					
					エストロゲン投与		
食事性誘発因子		摂取カロリー過剰					
		糖過剰					
		アルコール過剰					
		脂質過剰					
		コレステロール過剰					
		飽和脂肪酸過剰					

- 高脂血症患者の9割以上はⅡa，Ⅱb，Ⅳ型のいずれかの表現型を示す．

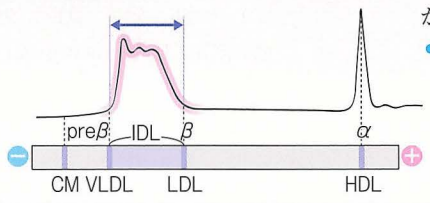
*1 LDL-Cについては，WHOの表現型分類には含まれていない．
*2 垂井 清一郎：日本人における高脂血症とその合併症：動脈硬化 18：1-16，1990(引用)
*3 画像　北 徹：高脂血症：イヤーノート・アトラス 第3版：メディックメディア：D-29，2007
(出典：Havel,R.J：Adv.Int.Med.15：117-154,1969より改変)


内科医

トリグリセライドが少ない順に確認できるよう，あえてⅠ型を一番右にしてまとめてみました．
まずは左端のコレステロールが圧倒的に増えるⅡa型と，右端のトリグリセライドが圧倒的に増えるⅠ型を覚えましょう．
次に両者の中間を覚えましょう．Ⅱb型，Ⅲ型，Ⅴ型はコレステロールとトリグリセライドが両方ともある程度増えるタイプ，特にⅠ型とⅤ型はトリグリセライドの増加が著しく，1,000 mg/dLを超えるタイプです．

Ⅲ型の電気泳動
broad βパターン

- Ⅲ型の脂質異常症はLDLとVLDLの中間の比重をもつIDL(VLDLレムナント)が増加するため，電気泳動を行うとLDLとVLDLの分画がつながる．
- この特徴的な形をbroad βパターン(mid band)陽性という．



- 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS〔FGS〕):focal segmental glomerulosclerosis　- 原発性Ⅴ型高脂血症:primary type Ⅴ hyperlipidemia
- 家族性高コレステロール血症(FH):familial hypercholesterolemia　- 家族性複合型高脂血症(FCHL):familial combined hyperlipidemia
- 特発性高コレステロール血症:idiopathic hypercholesterolemia　- 家族性Ⅳ型高脂血症:familial type Ⅳ hyperlipidemia　- 特発性高トリグリセライド血症:idiopathic hypertriglyceridemia　- ポリアクリルアミドゲル(PAG):polyacrylamide gel

Words & terms

冠動脈疾患 〔98頁〕
冠動脈硬化性疾患，冠動脈疾患，虚血性心疾患などは同義として用いられている．日本動脈硬化学会は，これらを統一して冠動脈疾患とした．

心血管イベント 〔105頁〕
心臓や血管の疾患が発生すること．主に心筋梗塞，脳卒中などを指す．

陰イオン交換樹脂（レジン） 〔104頁〕
腸管内で胆汁酸と結合して便への排泄を促進し，小腸での再吸収を阻害する（また，コレステロールや脂溶性ビタミンなどの吸収も抑制する）．この結果，コレステロールから胆汁酸の合成が増え，血中から肝へのLDL取りこみが増加し，血中LDLが低下する．

プロブコール 〔104頁〕
LDLの異化亢進，胆汁へのコレステロール排泄促進によりLDLを低下させると考えられている．LDLの酸化を抑制する作用もある．

ニコチン酸誘導体 〔106頁〕
脂肪組織での脂肪分解を抑え，肝臓への遊離脂肪酸の流入を低下させ，TG，VLDLの産生を抑制する．

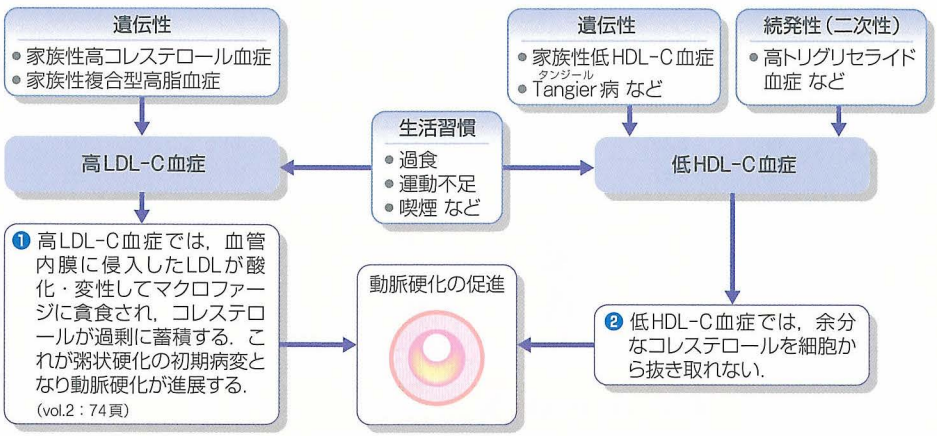
EPA 〔106頁〕
n-3系（ω3系）不飽和脂肪酸であるイコサペント酸．魚油に多く含まれる．SREBP-1c抑制による脂肪酸合成抑制，PPARα活性化によるTG合成抑制により，VLDL，レムナント産生を抑制し，血中TG値を低下させる．血小板凝集抑制などの抗動脈硬化作用もあり，突然死も低下させる．

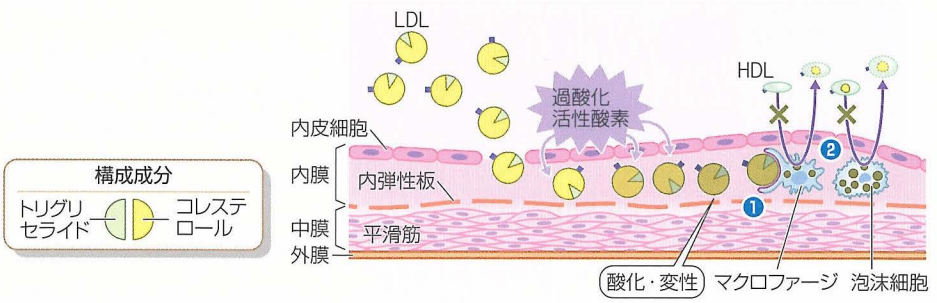
Lp(a)
LDLに特異なアポ蛋白であるアポ(a)が結合したもの．Lp(a)は動脈硬化性疾患患者で高値との報告があり，動脈硬化の独立した危険因子と考えられている．

最も強力な動脈硬化の危険因子

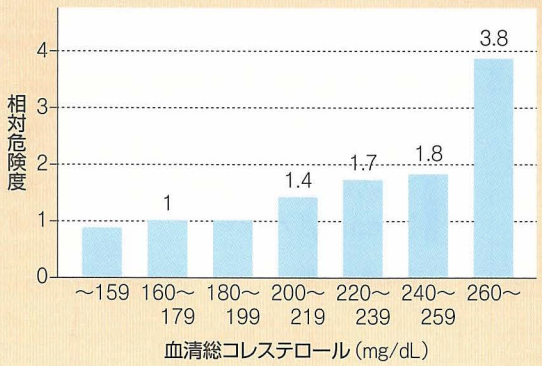
高LDL-C血症と低HDL-C血症

- 高LDL-C血症と低HDL-C血症は，粥状動脈硬化症の強力な危険因子（リスクファクター）として知られている．





総コレステロール値と冠動脈疾患死亡の相対危険度（男女）

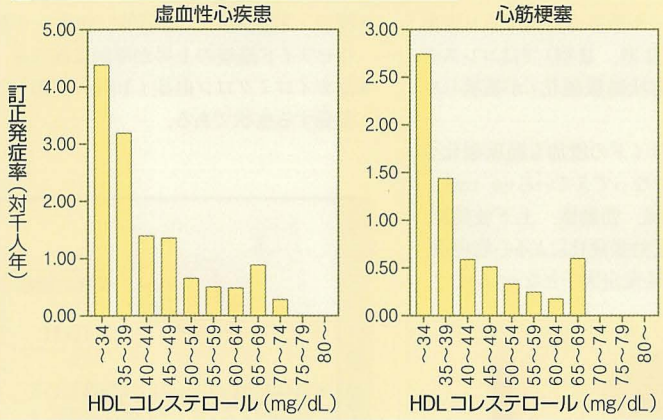


- 男女合計のTC値160～179 mg/dLの群の冠動脈疾患による死亡の相対危険度を1とすると，200～219 mg/dLでは相対リスクが1.4倍，220～239 mg/dLでは1.7倍，240～259 mg/dLでは1.8倍，260 mg/dL以上では3.8倍になることが示されている．

Okamura T, Tanaka H, Ueshima H, et al. :NIPPON DATA 80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. Atherosclerosis 190：216-223, 2007（引用改変）

- LDLコレステロール(LDL-C):low density lipoprotein cholesterol
- HDLコレステロール(HDL-C):high density lipoprotein cholesterol
- 高LDLコレステロール血症:hyper-LDL-cholesterolemia
- エイコサペンタエン酸/イコサペント酸(EPA):eicosapentaenoic acid
- 低HDLコレステロール血症:hypo-HDL-cholesterolemia
- 泡沫細胞:foam cells
- マクロファージ:macrophages
- ステロール調節エレメント結合蛋白質(SREBP):sterol regulatory element-binding protein

HDLコレステロール値と冠動脈疾患発症率の関係



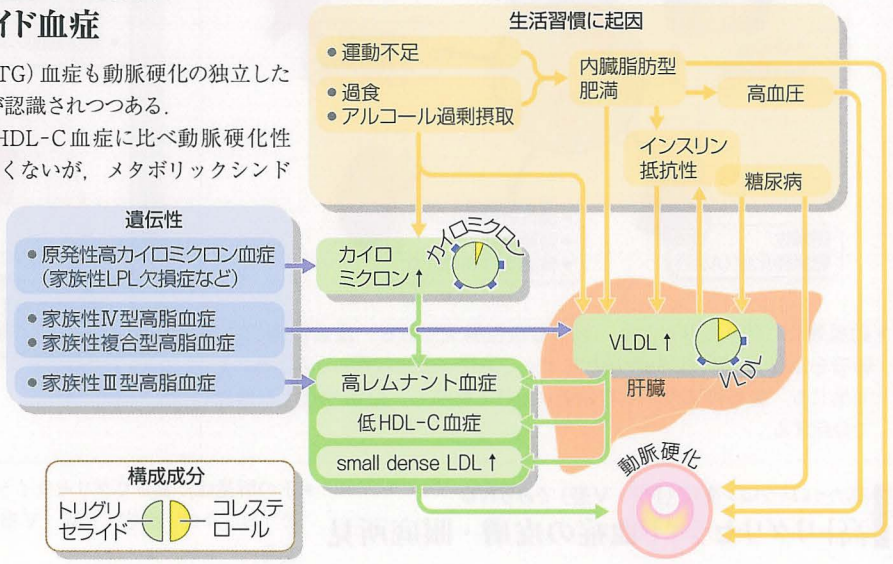
- HDLコレステロール値が40 mg/dLを下回ると，虚血性心疾患，心筋梗塞の発症率が増加している．

日本動脈硬化学会：高脂血症診療ガイドライン：動脈硬化 25（1・2）：1-34，1997〔Kitamura A, Iso H, et al.：High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men：Circulation 89（6）：2533-2539，1994 のデータを元に再解析〕（引用改変）

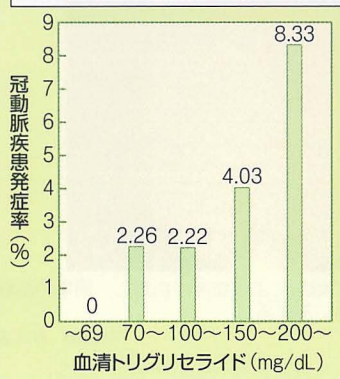
注目されてきている動脈硬化の危険因子

高トリグリセライド血症

- 高トリグリセライド（TG）血症も動脈硬化の独立した危険因子であることが認識されつつある．
- 高LDL-C血症，低HDL-C血症に比べ動脈硬化性疾患との関連性は強くないが，メタボリックシンドローム（121頁）の一病態として存在している場合が多く，注意が必要である．また，レムナントリポ蛋白の増加も高TG血症として顕在化する．



血清トリグリセライドと冠動脈疾患発症率の関係

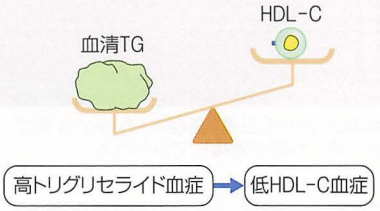


- 血清トリグリセライド値が150 mg/dL以上において，冠動脈疾患の発症頻度の増加が急峻となっている．

茎田 仁志，日和田 邦男：冠動脈硬化症の疫学における高トリグリセリド血症の意義：Therapeutic Research 14（2）：551-558，1993（引用改変）

高トリグリセライド血症は低HDL-C血症を誘発する

- TGが増加すればするほど，HDL-Cは低下していくことが知られている．すなわち，高トリグリセライド血症は低HDL-C血症の増悪因子となる．

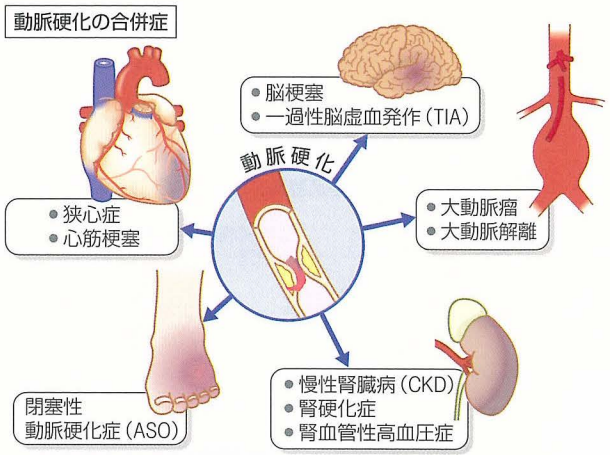


- ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α（PPARα）：peroxisome proliferator-activated receptor alpha（PPARα）　●リポ蛋白（a）〔Lp（a）〕：lipoprotein（a）　●虚血性心疾患（IHD）：ischemic heart disease　●トリグリセライド（TG）：triglyceride　●リポ蛋白リパーゼ（LPL）：lipoprotein lipase　●過食：over-eating　●内臓脂肪型肥満：visceral fat obesity　●インスリン抵抗性：insulin resistance　●高血圧：hypertension　●糖尿病（DM）：diabetes mellitus　●超低比重リポ蛋白（VLDL）：very low density lipoprotein

高コレステロール血症に多い症状

動脈硬化

- LDL，IDL（VLDL レムナント）はコレステロールを多く含有するリポ蛋白であり（90頁），これらが増加する高脂血症（Ⅱ型，Ⅲ型）ではコレステロール過剰沈着によるアテローム動脈硬化（粥状動脈硬化）が進展しやすい（vol.2：74頁）．
- さらにコレステロールだけでなく，トリグリセライドの増加も動脈硬化を引き起こす危険因子となっていることが明らかになってきている（99，122頁）．
- 動脈硬化の好発部位としては，冠動脈，大動脈，頸動脈，上下肢動脈，脳血管などが挙げられる．脂質異常症では特に冠動脈硬化による心筋梗塞，狭心症（vol.2：84，94頁）が多発し，最も重要な予後規定因子となっている．



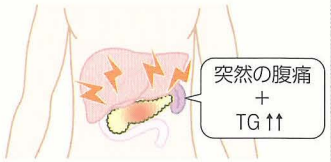
- 動脈硬化に伴う症状として，他に虚血性腸炎がある．虚血性腸炎は，腸管を栄養する動脈の動脈硬化によって腸管が虚血状態になることにより生じる．脾彎曲部から下行結腸にかけて好発し，LDLやIDLの増加で発症する．

高トリグリセライド血症に多い症状

膵炎・肝脾腫

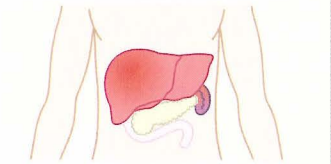
- 膵炎・肝脾腫は，原則的に血中トリグリセライド濃度の上昇が原因で起こる．
- 高カイロミクロン血症（Ⅰ型，Ⅴ型）に多発する症状である．

膵炎



- 血中にカイロミクロンが増加して，血中トリグリセライド値が著明に上昇（空腹時にて1,000 mg/dL以上）する症例で発症しやすい．
- 高カイロミクロン血症における最も重篤な症状であり，頻度も高い．
- 発症原因の詳細は不明である．

肝脾腫



- カイロミクロンが肝臓や脾臓の網内系にうっ滞～蓄積することにより生じると考えられている．
- しばしば圧痛を伴う．

高カイロミクロン血症（I型・Ⅴ型）でみられる

高トリグリセライド血症の皮膚・眼底所見

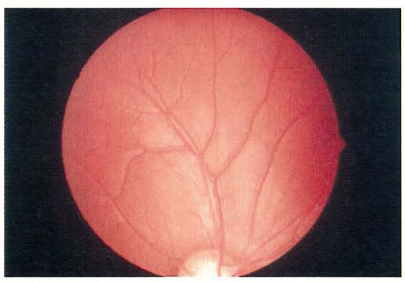
- 下の所見は，高トリグリセライド血症の中でも，特に高カイロミクロン血症（Ⅰ型，Ⅴ型）でよくみられるものである．

発疹性黄色腫



- 黄褐色の円形丘疹（直径4～6 mm）が殿部，大腿後面，肘・膝・頸部に集簇してみられる．

網膜脂血症



- トリグリセライドの増加により血液が白濁し，網膜の動静脈が白色～ピンク色にみえる．

写真提供：馬渕 宏

- 高コレステロール血症で出現する皮膚・眼病変については，家族性高コレステロール血症の章（108頁）で取り上げる．

- （粥状）動脈硬化：atherosclerosis　- 低比重リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　- 超低比重リポ蛋白（VLDL）：very low density lipoprotein　- 中間比重リポ蛋白（IDL）：intermediate density lipoprotein　- 一過性脳虚血発作（TIA）：transient ischemic attack　- 閉塞性動脈硬化症（ASO）：arteriosclerosis obliterans　- 慢性腎臓病（CKD）：chronic kidney disease　- 膵炎：pancreatitis　- 肝脾腫：hepatosplenomegaly　- 発疹性黄色腫：eruptive xanthoma　- 網膜脂血症：retinal lipemia

生活習慣改善と薬物療法
治療方針

●脂質異常症の治療方針は，「LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート」と「冠動脈疾患絶対リスク評価チャート（一次予防）」〔102頁〕を用いて個々の患者のカテゴリーを分類し，これらのカテゴリーに応じた脂質管理目標値を「リスク区分別脂質管理目標値」より導いて決定する．

●アメリカ心臓病学会（ACC）とアメリカ心臓協会（AHA）は，LDL-C目標値ではなく，治療開始時からのLDL-C減少率を治療目標とする方針を2013年末に明らかにした．

LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート

脂質異常症の診断*

冠動脈疾患の既往はあるか？ —YES→ 二次予防

NO ↓

以下のいずれかがあるか？
1）糖尿病
2）慢性腎臓病（CKD）
3）非心原性脳梗塞
4）末梢動脈疾患（PAD）

—YES→ カテゴリーⅢ

NO ↓

冠動脈疾患の一次予防のための絶対リスクに基づく管理区分

NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率（絶対リスク）〔次頁〕	追加リスクの有無：追加リスクなし	追加リスクの有無：以下のうちいずれかがあり 1）低HDL-C血症（HDL-C＜40 mg/dL） 2）早発性冠動脈疾患家族歴（第1度近親者　かつ　男性55歳未満，女性65歳未満） 3）耐糖能異常
0.5%未満	カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ
0.5以上2.0%未満	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
2.0%以上	カテゴリーⅢ	カテゴリーⅢ

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.39（引用改変）

*家族性高コレステロール血症（FH）〔108頁〕については本フローチャートを適用しない．

リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値（mg/dL） LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後，薬物療法の適用を考慮する	カテゴリーⅠ	<160	≧40	<150	<190
	カテゴリーⅡ	<140			<170
	カテゴリーⅢ	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

一次予防では原則として，3～6ヵ月間の生活習慣の改善を行い，その効果に合わせて薬物療法を考えます．
冠動脈疾患の既往がある場合は，二次予防を原則として再発予防のために目標値をより低く設定し，生活習慣の改善とともに薬物治療を行います．


内科医

1. 家族性高コレステロール血症，高齢者（75歳以上）については，それぞれ『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版』（以下『当ガイドライン』）9章，15章を参照のこと．
2. 若年者などで絶対リスクが低い場合は相対リスクチャート（『当ガイドライン』参考資料1：P113）を活用し，生活習慣の改善の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する．
3. これらの値はあくまでも到達努力目標値である．
4. LDL-Cは20～30%の低下を目標とすることも考慮する．
5. non HDL-Cの管理目標は，高TG血症の場合にLDL-Cの管理目標を達成したのちの二次目標である．TGが400 mg/dL以上および食後採血の場合は，non HDL-Cを用いる．
6. いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも生活習慣の改善である．
7. カテゴリーⅠにおける薬物療法の適用を考慮するLDL-Cの基準は180 mg/dL以上とする．

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.42（引用改変）

●LDLコレステロール（LDL-C）：low density lipoprotein cholesterol　●HDLコレステロール（HDL-C）：high density lipoprotein cholesterol　●トリグリセライド（TG）：triglyceride　●家族性高コレステロール血症（FH）：familial hypercholesterolemia

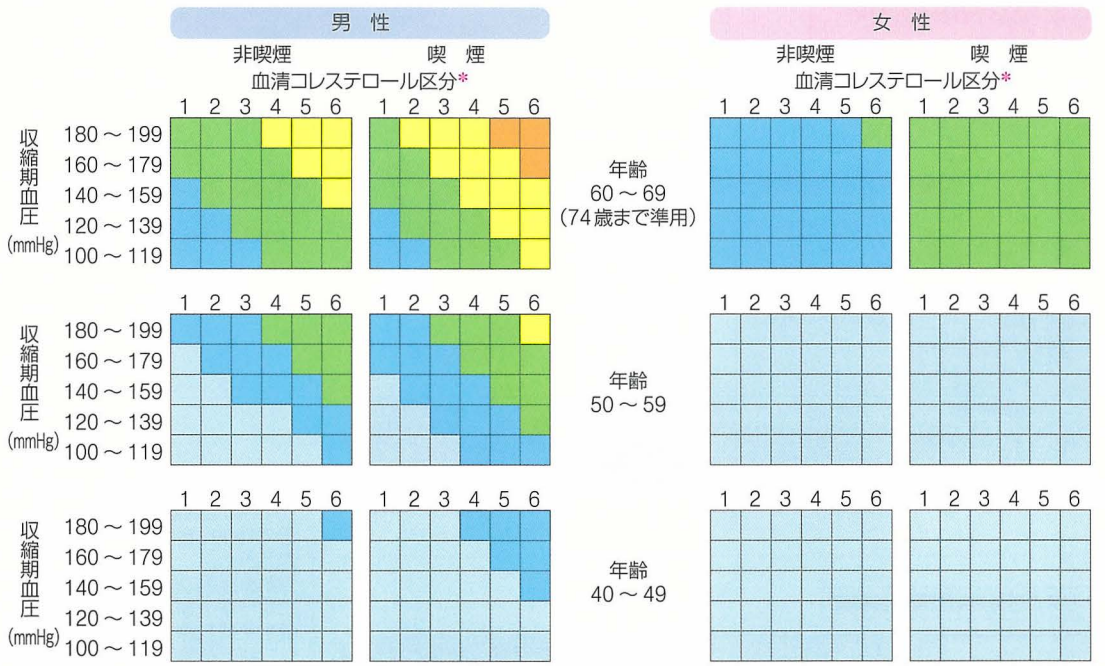
年1回評価する

絶対リスクによる評価

- 日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン』が2007年版から2012年版に改訂された．この中の最も大きな変更点は，従来の相対リスクによる評価ではなく，絶対リスク（NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患死亡率）によるリスク評価を行うこととなった点である．

冠動脈疾患絶対リスク評価チャート（一次予防）

- 絶対リスクは危険因子の変化や加齢で変化するため少なくとも年に1回は絶対リスクの再評価を行うこと．



*血清コレステロール区分：
TCの場合，1=160～179，2=180～199，3=200～219，4=220～239，5=240～259，6=260～279（mg/dL）

※NIPPON DATA80のリスク評価チャートより高血糖者の部分は割愛した．また，糖尿病やCKD患者などの高リスク状態ではこのチャートは用いることはできない．

ステップ1

- 上図で性別，年齢，現在喫煙の有無，収縮期血圧（mmHg），TC（mg/dL）で該当する部分をチェックする．

絶対リスク2%以上 ➡カテゴリーⅢ
絶対リスク2%未満 ➡ステップ2へ

ステップ2

- 低HDLコレステロール血症（<40 mg/dL），冠動脈疾患の家族歴，耐糖能異常のいずれかがあるか？

絶対リスク0.5以上2%未満 ＋あり➡カテゴリーⅢ
絶対リスク0.5以上2%未満 ＋なし➡カテゴリーⅡ
絶対リスク0.5%未満 ＋あり➡カテゴリーⅡ
絶対リスク0.5%未満 ＋なし➡カテゴリーⅠ

【補足事項】
1）TC160未満は，160～179の区分を用いる．
2）TC280以上は260～279の区分を使う．
3）収縮期血圧100未満は100～119，200以上は180～199を用いる．
4）75歳以上は『当ガイドライン』を適用できない．『当ガイドライン』第15章「高齢者」を参照すること．
40歳未満は相対リスクチャート（『当ガイドライン』参考資料1：P113）を用いる．
5）血圧の管理は高血圧学会のガイドライン，糖尿病の管理は糖尿病学会のガイドラインにしたがって行う．
6）喫煙者は絶対リスクのレベルにかかわらず禁煙させることが望ましい．

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.40（引用改変）

●血圧：blood pressure ●総コレステロール（TC）：total cholesterol ●慢性腎臓病（CKD）：chronic kidney disease ●HDLコレステロール（HDL-C）：high density lipoprotein cholesterol

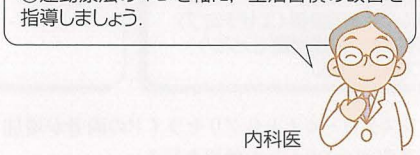
治療の第一歩
生活習慣の改善

● 生活習慣の改善は，以下のことを基本とする．

動脈硬化性疾患予防のための生活習慣の改善

1. 禁煙し，受動喫煙を回避する
2. 過食を抑え，標準体重を維持する
3. 肉の脂身，乳製品，卵黄の摂取を抑え，魚類，大豆製品の摂取を増やす
4. 野菜，果物，未精製穀類，海藻の摂取を増やす
5. 食塩を多く含む食品の摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控える
7. 有酸素運動を毎日30分以上行う

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.56（引用）



減塩に努めた伝統的な日本食
食事療法

● 伝統的な日本食は，動脈硬化性疾患の予防に有用である．獣肉類や卵類の摂取を控え，魚介類や大豆製品，雑穀類，野菜，果物，海藻類の摂取を増やす食生活を心がける．
● ただし，日本食は塩分が多いことに注意し，減塩に努めることが重要である．



動脈硬化性疾患予防のための食事

1. エネルギー摂取量と身体活動量を考慮して標準体重（身長（m）^{2}×22）を維持する
2. 脂肪エネルギー比率を20～25%，飽和脂肪酸を4.5%以上7%未満，コレステロール摂取量を200 mg/日未満に抑える
3. n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす
4. 炭水化物エネルギー比率を50～60%とし食物繊維の摂取を増やす
5. 食塩の摂取は6 g/日未満を目標にする
6. アルコール摂取を25 g/日以下に抑える

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.59（引用）

有酸素運動が基本
運動療法

● 運動は，血清脂質値の改善，血圧低下，インスリン抵抗性の改善などをもたらし，動脈硬化性疾患やメタボリックシンドロームの予防・治療効果がある．
● 運動に際しては，筋骨格系の障害，突然死や心筋梗塞の発生（特に心血管系疾患をもつ患者）に十分配慮する．食直後の運動や過度な運動は避ける．また，重篤な心疾患やコントロールの悪い糖尿病などでは運動療法は禁忌である．

運動療法指針

運動強度*	最大酸素摂取量**の約50%
量・頻度	1日30分以上（できれば毎日），週180分以上
種　類	●速歩　●スロージョギング　●社交ダンス ●水泳　●サイクリング ●ベンチステップ運動　など



日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.60（引用改変）

*運動強度
1）運動時の脈拍から推定する方法（運動強度50%のとき）
心拍数（脈拍/分）＝138－（年齢/2）
2）自覚的な感じから推定する方法
ボルグ・スケール（主観的運動強度）で11～13（楽である～ややきつい）
**最大酸素摂取量：全身持久力（呼吸循環能力）の指標

● メタボリックシンドローム：metabolic syndrome　● 動脈硬化性疾患：atherosclerotic disease　● 食事療法：diet therapy　● 不飽和脂肪酸：unsaturated fatty acid　● 運動療法：exercise therapy　● ボルグ・スケール：Borg scale

増加するリポ蛋白の種類によって使い分ける

脂質異常症治療薬の使い分け

- 脂質異常症治療薬には，コレステロールを下げる薬と，トリグリセライドを下げる薬がある．

主な脂質異常症治療薬

高コレステロール血症

コレステロール降下薬
- HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）
- 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）
- 陰イオン交換樹脂（レジン）
- プロブコール

高トリグリセライド血症

トリグリセライド降下薬
- フィブラート系薬剤
- ニコチン酸誘導体
- EPA

薬物治療開始時は単剤から投与し，十分な効果が得られない場合に薬剤の増量・多剤併用を考慮します．
増量・多剤併用をする場合は，薬同士の相互作用や，横紋筋融解症などの副作用に注意しなければなりません．

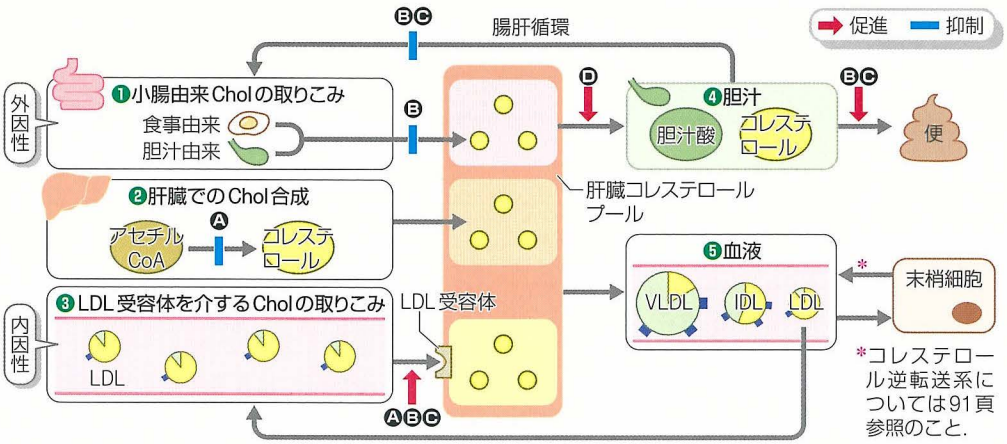


- コレステロールとトリグリセライドの両者が増加している場合，スタチン，エゼチミブの単剤投与，もしくはフィブラート系薬剤やEPAとの併用を行う．
- 低HDLコレステロール血症のみへの治療薬は現在ない．低HDLコレステロール血症は，多くの場合高トリグリセライド血症を伴っており，高トリグリセライド血症に準じた治療を行う．また，プロブコール以外の薬剤はHDLコレステロール増加作用を有する．

コレステロールのながれとあわせて理解しよう

高コレステロール血症の薬物治療

- コレステロール（Chol）のながれに最も重要な臓器は肝臓である．
- 肝細胞内のコレステロールは一定に保たれている（コレステロールプール）．
- コレステロールプールは主に❶CMレムナント受容体を介する外因性（小腸由来）コレステロールの取りこみ，❷肝臓での合成，❸LDL受容体などを介する内因性コレステロールの取りこみ，の3経路により形成される（91頁）．
- 肝臓からは❹胆汁，または❺血液への2経路で放出される．❹胆汁中には胆汁酸や遊離コレステロールとして分泌され，多くは小腸から再吸収されて肝臓に戻る（腸肝循環）．一部は便中に排泄される（91頁）．
- ❺血中にはVLDLとして分泌され，末梢細胞で利用されるほか，一部は再び肝臓に取りこまれる．



コレステロールを下げる薬

- 主にコレステロールを下げる薬は右の4種類（Ⓐ～Ⓓ）が代表的である．
- それぞれ上図のⒶ～Ⓓに作用する．

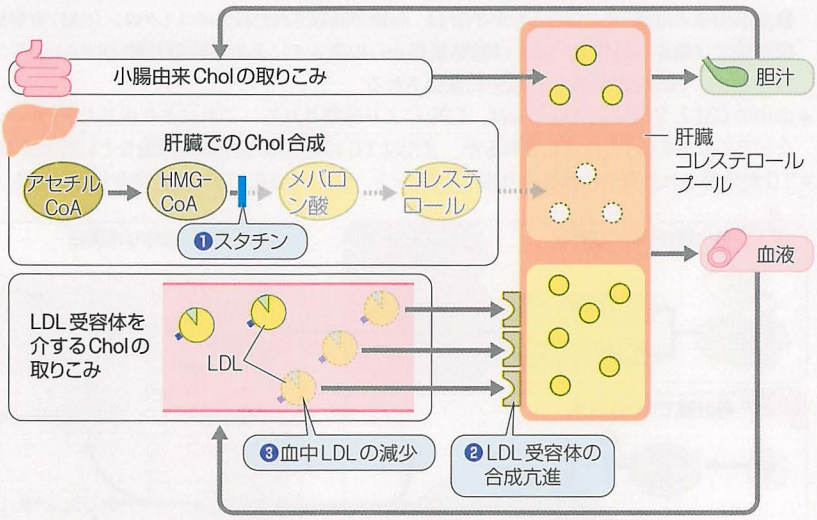
薬の種類	代表的な作用
ⒶHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）	・コレステロール合成抑制 ・LDL受容体の合成亢進
Ⓑ小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）	・小腸のコレステロール吸収阻害 ・LDL受容体の合成亢進
Ⓒ陰イオン交換樹脂（98頁）（レジン）	・胆汁酸の再吸収抑制，コレステロール吸収抑制 ・LDL受容体の合成亢進
Ⓓプロブコール（98頁）	・LDLの異化亢進，LDLの酸化防止 ・胆汁へのコレステロール排泄促進

・コレステロール（Chol）：cholesterol　・トリグリセライド（TG）：triglyceride　・ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）：3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A　・HMG-CoA還元酵素阻害薬：HMG-CoA reductase inhibitor　・エゼチミブ：ezetimibe　・陰イオン交換樹脂：anion exchange resin　・プロブコール：probucol　・フィブラート：fibrate　・ニコチン酸誘導体：nicotinic acid derivative　・エイコサペンタエン酸／イコサペント酸（EPA）：eicosapentaenoic acid

強いコレステロール降下作用をもつ

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）

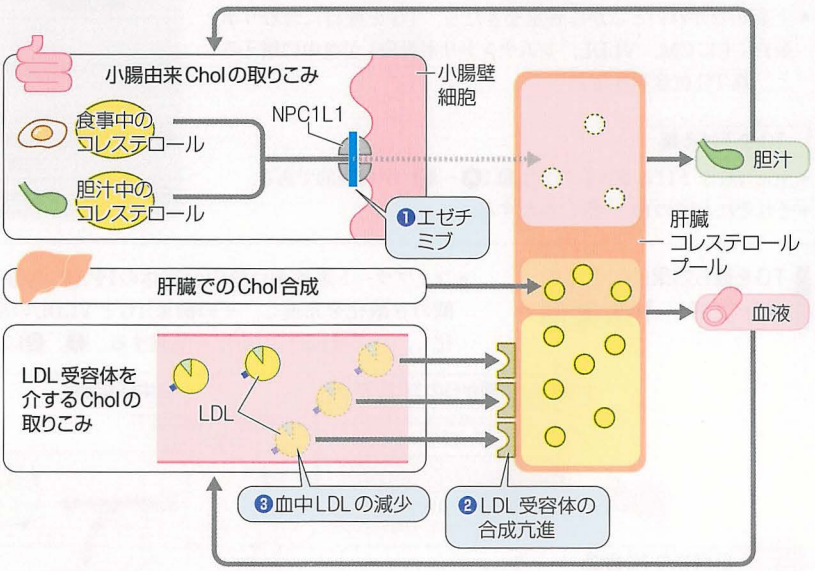
- スタチンは，HMG-CoAをメバロン酸に変換する酵素（HMG-CoA還元酵素）を阻害することで，コレステロール合成を阻害する（❶）．
- 肝細胞内コレステロールプールが減少すると，これを補うために肝臓のLDL受容体の合成が亢進する（❷）．
- 肝臓に取りこまれるLDLが増加し，血中LDLが減少する（❸）．
- スタチンにはこの他に，血管内皮細胞機能の改善，抗炎症作用など心血管イベント（98頁）を抑制する多面的効果（pleiotropic effect）があるといわれる．



小腸でのコレステロール吸収を阻害

エゼチミブ

- 食事中，胆汁中のコレステロールは，小腸壁にあるNPC1L1という輸送蛋白によって吸収される．
- エゼチミブはNPC1L1に結合し，小腸でのコレステロール吸収を選択的に阻害する（❶）．
- この結果，肝細胞内コレステロールプールが減少し，これを補うために肝臓のLDL受容体の合成が亢進する（❷）．
- 肝臓に取りこまれるLDLが増加し，血中LDLが減少する（❸）．



エゼチミブは小腸から吸収された後に肝臓から胆汁中に排泄され，腸肝循環を繰り返し長時間作用します．また，レジン（98頁）と異なり胆汁酸を阻害せず，脂溶性ビタミン（ビタミンA，Dなど．胆汁酸が吸収を助ける）や他の脂溶性薬剤の吸収に影響を与えないことも特徴です．

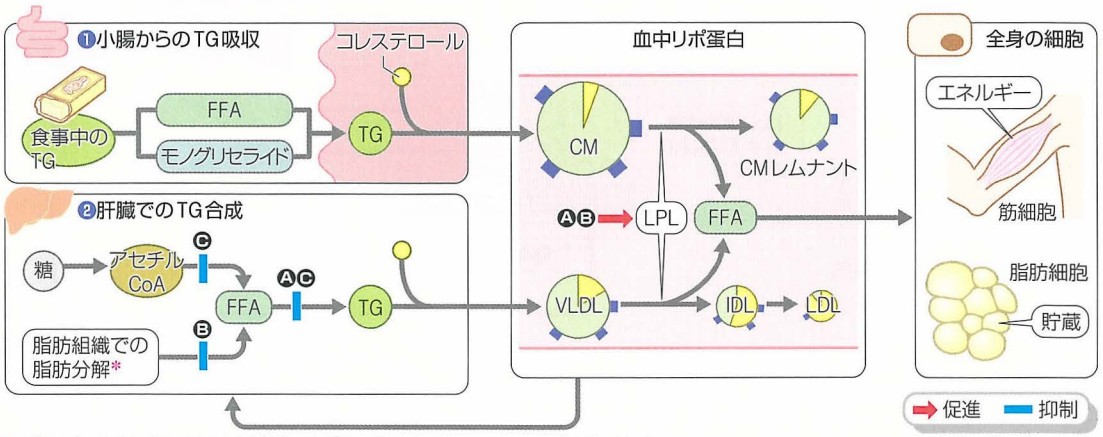

薬剤師

●アセチルCoA：acetyl coenzyme A　●メバロン酸：mevalonic acid　●NPC1L1〔蛋白〕：Niemann-Pick C1 Like 1〔protein〕

トリグリセライドのながれとあわせて理解しよう

高トリグリセライド血症の薬物治療

- トリグリセライド（TG）は主に❶食事中から吸収，❷肝臓で合成，の2つの経路により得られる．
  ❶食事由来の油脂（そのほとんどがTG）は，小腸で吸収された後カイロミクロン（CM）を形成し，リンパ管を経て血中に入る．
  ❷肝臓では糖からの合成，または脂肪組織からの流入*による遊離脂肪酸（FFA）からTGが合成され，コレステロールとともにVLDLを形成し，血中に放出される．
- 血中のCMとVLDLのTG部分は，LPLにより分解される．これにより生じたFFAは，筋細胞を中心とした末梢細胞などでエネルギーとして利用されるか，またはTGに再合成され脂肪細胞などに貯蔵される．
- TGが分解された後のリポ蛋白（CMレムナント，IDL，LDL）は肝臓に戻り代謝される．



*通常は空腹時に起こる反応だが，肥満などによりインスリン抵抗性が存在すると，空腹時以外にも脂肪分解によるFFAの流入が起こる．

- 上記のながれのどこかに異常をきたし，TGを豊富に含むリポ蛋白（主にCM，VLDL，レムナントリポ蛋白）が血中に増えると，高TG血症をきたす．

TGを下げる薬

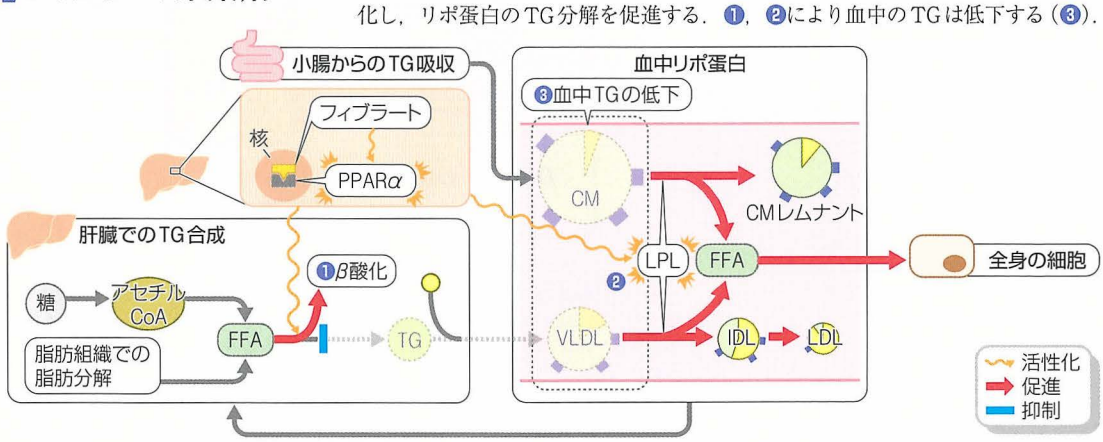
- 主にTGを下げる薬は右の3種類（Ⓐ～Ⓒ）が代表的である．
- それぞれ上図のⒶ～Ⓒに作用する．

薬の種類	代表的な作用
Ⓐフィブラート系薬剤	• PPARα活性化 　• 脂肪酸β酸化亢進 　• TG，VLDL産生抑制 　• LPL活性化
Ⓑニコチン酸誘導体 (98頁)	• 脂肪組織の脂肪分解抑制 • FFA，VLDL産生抑制
ⒸEPA (98頁)	• FFA，TG，VLDL産生抑制

TGを最も効果的に下げる

フィブラート系薬剤

- フィブラート系薬剤は核内受容体のPPARαを活性化させることで❶肝での脂肪酸のβ酸化を亢進し，その結果TGとVLDLの産生を抑制，また❷LPLを活性化し，リポ蛋白のTG分解を促進する．❶，❷により血中のTGは低下する（❸）．



• 高トリグリセライド血症：hypertriglyceridemia　• フィブラート：fibrate　• ニコチン酸誘導体：nicotinic acid derivative　• エイコサペンタエン酸／イコサペント酸（EPA）：eicosapentaenoic acid　• ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α（PPARα）：peroxisome proliferator-activated receptor alpha

筋肉痛，脱力，CK上昇，赤褐色尿がみられる

横紋筋融解症

- 脂質異常症治療薬の注意すべき副作用として，横紋筋融解症がある．
- 特に腎機能障害がある患者で，スタチンやフィブラート系薬剤を投与した場合に起こりやすい．
- 骨格筋細胞の融解，壊死により，筋肉痛や脱力，CK上昇，赤褐色尿（ミオグロビン尿）などをきたす．発見が遅れると急性腎不全に至ることもある．



それぞれの特徴をおさえる

脂質降下薬のまとめ

- 脂質異常症の薬物治療は，コレステロールの増加するタイプとトリグリセライドの増加するタイプで用いる薬剤が異なる．
- 場合によっては多剤併用療法も行われるが，腎機能障害でのスタチンとフィブラート系薬剤の併用は，横紋筋融解症を発症しやすくなるため，原則禁忌である．
- またプロブコール以外の薬剤は，HDLコレステロール増加作用も有する．

種　類		主な一般名	主な商品名	脂質低下効果 LDL-C	TC	TG	HDL-C	主な副作用
主にコレステロールを下げる薬	HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）	・プラバスタチン	・メバロチン	↓↓↓	↓↓	↓	↑	・横紋筋融解症 ・筋肉痛，脱力，CK上昇 ・消化器症状 ・肝障害 ・末梢神経障害　など
		・シンバスタチン	・リポバス					
		・フルバスタチン	・ローコール					
		・アトルバスタチン	・リピトール					
		・ピタバスタチン	・リバロ					
		・ロスバスタチン	・クレストール					
	小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）	・エゼチミブ	・ゼチーア	↓↓	↓	↓	↑	・消化器症状 ・肝障害 ・CK上昇
	陰イオン交換樹脂（レジン）	・コレスチミド	・コレバイン	↓↓	↓	—	↑	・便秘，腹部膨満 ・脂溶性ビタミンの吸収障害
		・コレスチラミン	・クエストラン					
	プロブコール	・プロブコール	・シンレスタール ・ロレルコ	↓	↓	—	↓↓	・QT延長 ・消化器症状 ・肝障害
主にトリグリセライドを下げる薬	フィブラート系薬剤	・ベザフィブラート	・ベザトールSR ・ベザリップ	↓	↓	↓↓↓	↑↑	・消化器症状 ・横紋筋融解症，CK上昇 ・肝障害 ・胆石
		・フェノフィブラート	・リピディル ・トライコア					
		・クロフィブラート	・ビノグラック					
		・クリノフィブラート	・リポクリン					
	ニコチン酸誘導体	・トコフェロールニコチン酸エステル	・ユベラN	↓	↓	↓↓	↑	・顔面潮紅，頭痛 ・耐糖能障害 ・消化器症状 ・高尿酸血症
		・ニセリトロール	・ペリシット					
		・ニコモール	・コレキサミン					
	EPA	・イコサペント酸エチル	・エパデール ・ソルミラン	—	—	↓	—	・出血傾向 ・発疹　など

・横紋筋融解症：rhabdomyolysis　・クレアチンキナーゼ（CK）：creatine kinase　・脂質降下薬：antilipidemic drug　・ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）：3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A　・HMG-CoA還元酵素阻害薬：HMG-CoA reductase inhibitor　・スタチン：statin　・小腸コレステロールトランスポーター阻害薬：intestinal cholesterol transporter inhibitor　・陰イオン交換樹脂：anion exchange resin　・プロブコール：probucol

E78.0

家族性高コレステロール血症(FH)

監修 馬渕 宏

intro. LDL受容体の異常により高LDLコレステロール血症を呈する常染色体優性遺伝性疾患．重篤な動脈硬化を引き起こすため，早期発見・早期治療が重要となる．

Words & terms

常染色体優性遺伝
〔108頁〕
遺伝形式の1つで，常染色体上にある1対の遺伝子のうち，どちらか一方に異常があれば発症する．

CETP欠損症
わが国の高HDL-C血症の大部分を占める．コレステロール逆転送系の蛋白であるCETPの欠損によりHDLが増加する．かつて高HDL-C血症は長寿症候群ともいわれたが，本症では動脈硬化性疾患の合併例も報告されている．

MINIMUM ESSENCE

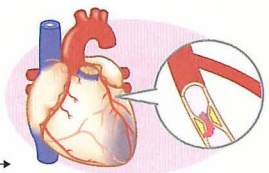
FH：familial hypercholesterolemia

❶発症：小児～成人期
❷ⅡaまたはⅡb型の**高コレステロール血症**（**血中LDL-C高値**，血中TC高値），
❸**腱黄色腫**（**アキレス腱の肥厚**），皮膚結節性黄色腫，若年性角膜輪などの症状，
❹または胸痛など**若年性冠動脈疾患**を疑わせる症状，〈若年性冠動脈疾患〉
❺同様の**家族歴**（親が若年性冠動脈疾患の既往あり，LDL-C高値，FHと診断されているなど）を認める．〈常優〉
➡ **家族性高コレステロール血症（FH）** を考える．
※LDL受容体の活性低下や遺伝子変異により診断することもある．

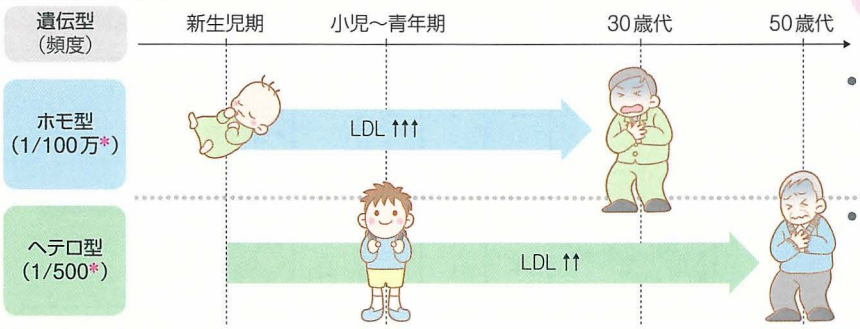
治療 年齢やリスクに応じて，食事療法（低脂肪食）に加え以下の治療を行う．
1. ヘテロ型：**HMG-CoA還元酵素阻害薬**（**スタチン**）が第一選択．
場合によりエゼチミブ，陰イオン交換樹脂（レジン）などを併用．
2. ホモ型　：**LDLアフェレーシス**，エゼチミブなど．
（LDL受容体がほぼないため，スタチンなど薬剤の効果は少ない）

若くして心筋梗塞を発症する FHの予後

- 家族性高コレステロール血症（FH）は血中のLDLコレステロール（LDL-C）が高く，若くして動脈硬化性疾患を合併する．ホモ型とヘテロ型の遺伝型があり，症状や予後が異なる．



発症年齢と予後



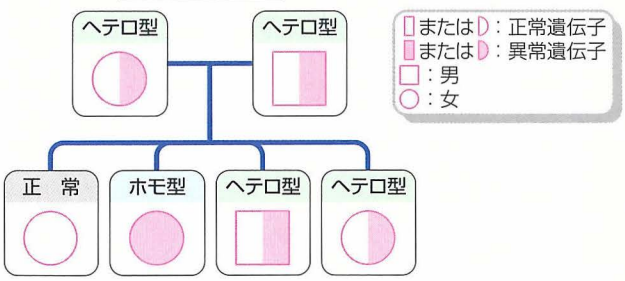
- 新生児期より著明な高コレステロール血症を呈し，若年性冠動脈疾患を合併する（平均37歳で死亡）．
- ホモ型ほど重篤ではないが，健常者に比べ動脈硬化性病変の発症率は非常に高くなる（約70%が65歳までに死亡）．

*馬渕らの研究では，わが国での頻度は，ホモ型が16万人に1人，ヘテロ型が200人に1人である．

ホモ型とヘテロ型

- FHは常染色体優性遺伝形式をとる．
- ホモ型は，両方の対立遺伝子に異常がある場合で，LDL-C値は500～900 mg/dL，総コレステロール（TC）値は600 mg/dL以上となることが多い．
- ヘテロ型は，どちらか一方の対立遺伝子に異常がある場合で，LDL-C値は150～420 mg/dL，TC値は230～500 mg/dLとなる．

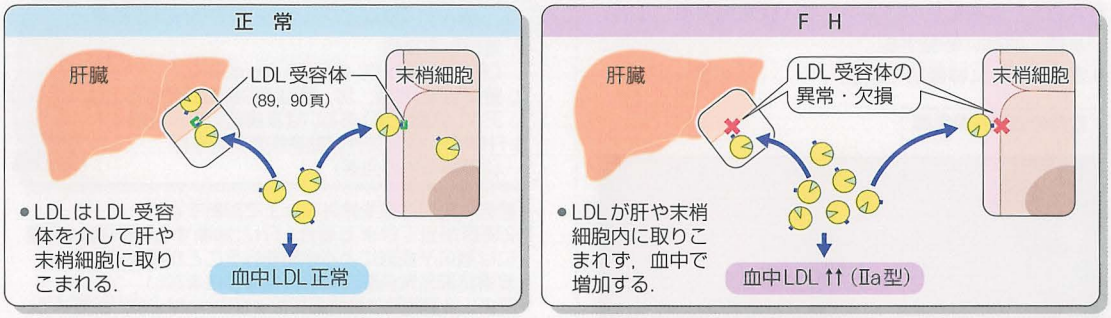
FH家系の一例



●家族性高コレステロール血症（FH）：familial hypercholesterolemia　●低比重〔密度〕リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　●ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）：3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A　●LDLアフェレーシス：LDL apheresis　●エゼチミブ：ezetimibe　●ホモ型：homotype　●ヘテロ型：heterotype　●コレステロールエステル転送蛋白（CETP）：cholesteryl ester transfer protein

LDL受容体の異常による FHの病態

- 家族性高コレステロール血症（FH）では，下記のような機序で血清LDLコレステロールが著増することで，急激に動脈硬化が進む．



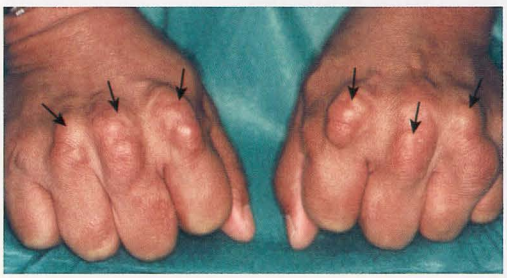
FHに特異的な症状 腱黄色腫

- コレステロールが高い状態が長年続くと，腱に変性LDLを貪食して泡沫化したマクロファージ（泡沫細胞）が集簇して，黄色腫を形成する．FHに特異的にみられる．

アキレス腱黄色腫



手背伸筋腱の黄色腫



- アキレス腱，手指の伸筋腱に好発する．皮膚表面は正常で黄色調を示さず，腱の肥厚として認められる．

X線

- X線撮影（側面像）にてアキレス腱の厚さが9 mm以上ある場合は，FHが疑われる．

正　常



- アキレス腱の厚さは7 mmで，正常である．

F　H



- アキレス腱の厚さは20 mmであり，肥厚を認める．

- 腱黄色腫：tendon xanthoma　- 黄色腫：xanthoma

FHのその他の皮膚症状

結節性黄色腫

- 黄色または淡紅色の結節で，肘・膝関節伸側，手背，足部，殿部に好発する．
- 重症のFHに特徴的である．

殿部の結節性黄色腫

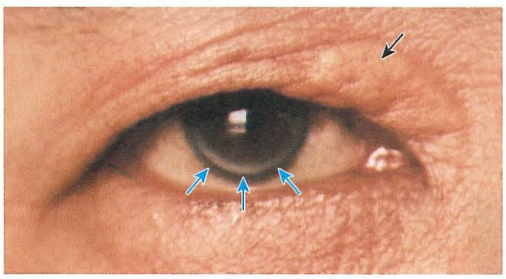


FHの眼・眼周囲の症状

眼瞼黄色腫と角膜輪

- 眼瞼黄色腫は黄色調の扁平隆起として上眼瞼の内側に生じる．必ずしも高脂血症に特異的ではない．
- 角膜輪は角膜へのコレステロールの沈着によるもので，白色輪（白色～灰青色）を呈する．FHに特異的とはいえない（老人にみられる角膜輪を老人環という）．

眼瞼黄色腫（→）・角膜輪（→）



LDL-C値，家族歴，黄色腫の有無など

診断基準

成人（15歳以上）FHヘテロ接合体の診断基準

1. 高LDL-C血症
   （未治療時のLDL-C≧180 mg/dL）
2. 腱黄色腫（手背，肘，膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴
   （2親等以内の血族）



- 続発性高脂血症を除外した上で診断する．
- 2項目が当てはまる場合，FHと診断する．FH疑いの際には遺伝子検査による診断を行うことが望ましい．
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない．
- アキレス腱肥厚は軟線撮影により9 mm以上にて診断する．
- LDL-Cが250 mg/dL以上の場合，FHを強く疑う．
- すでに薬物治療中の場合，治療のきっかけとなった脂質値を参考とする．
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満，女性65歳未満と定義する．
- FHと診断した場合，家族についても調べることが望ましい．

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.76（引用改変）

小児（15歳未満）FHヘテロ接合体の診断基準

1. 高コレステロール血症：
   未治療時のLDL-C≧140 mg/dL
   （総コレステロール≧220 mg/dLの場合はLDL-C値を測定する）
2. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴
   （2親等以内の血族）



- 小児の場合，腱黄色腫などの臨床症状に乏しいため診断には家族のFHについて診断することが重要である．
- 成長期にはLDL-Cが変動することがあるため，注意深い経過観察が必要である．
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満，女性65歳未満と定義する．

日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p.77（引用改変）

- FHホモ接合体の診断基準は，①TC≧600 mg/dL，②小児期から認められる黄色腫と動脈硬化性疾患，③両親がFHヘテロ接合体，の3つである．

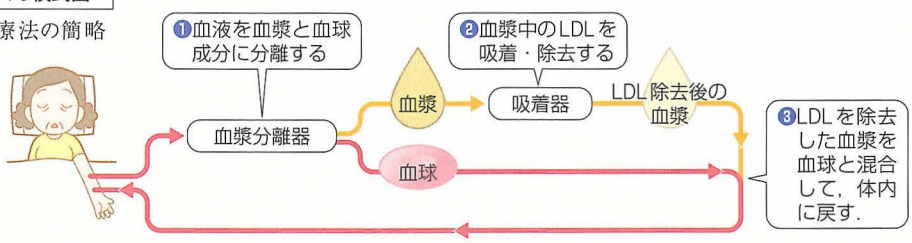
体外循環を用いてLDLを除去

LDLアフェレーシス

- LDLアフェレーシスは，体外循環装置を用いて血漿からLDLを除去し，浄化した血液を体内に戻す方法である．選択的LDL吸着療法，二重膜濾過法，単純血漿交換療法の3つの方法がある．
- FHのホモ型では薬物療法が効かないことが多く，できるだけ早期にLDLアフェレーシスを開始することが望ましい．

LDLアフェレーシスの模式図

- 選択的LDL吸着療法の簡略化した図を示す．



- 結節性黄色腫：tuberous xanthoma　- 眼瞼黄色腫：xanthelasma　- 角膜輪：arcus corneae　- LDLアフェレーシス：LDL apheresis

代表的な遺伝性高脂血症の特徴をおさえよう

主な遺伝性高脂血症のまとめ

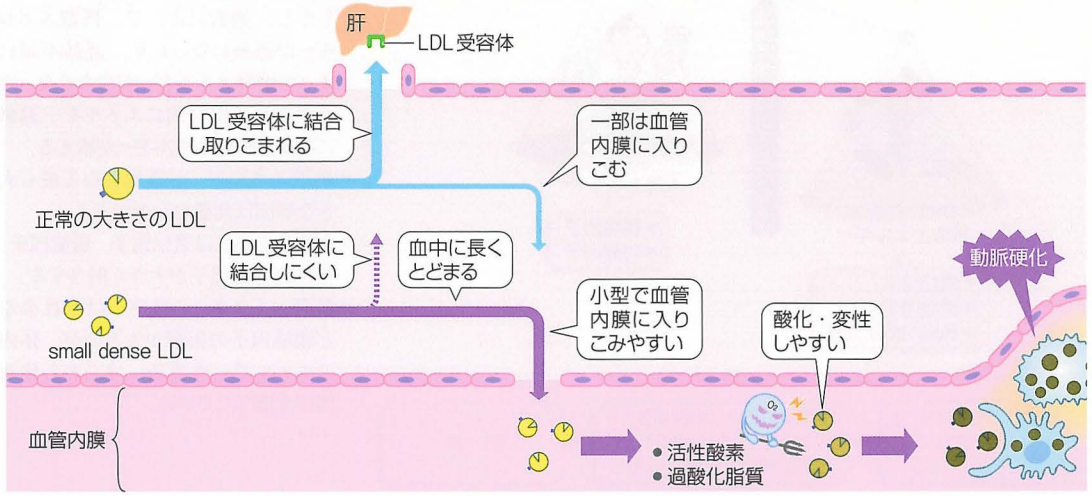
		家族性高コレステロール血症（FH）	家族性複合型高脂血症（FCHL）	家族性Ⅲ型高脂血症	家族性Ⅳ型高脂血症	家族性LPL欠損症
病態		●LDL受容体の欠損，異常（91，92頁）	●VLDLの過剰分泌？ ●アポBの合成亢進？	●アポEの異常＋後天的要因（肥満，糖尿病など）（92頁）	●VLDLの合成亢進，異化障害？	●LPLの欠損（92頁）
血清脂質の異常	増加するリポ蛋白	LDL トリグリセライド（TG） コレステロール（Chol）	VLDL　LDL	CM レムナント　VLDL レムナント	VLDL	カイロミクロン
	TG	正常～↑	↑～↑↑	↑～↑↑	↑↑	↑↑↑
	TC	↑↑～↑↑↑	↑～↑↑	↑～↑↑	正　常	↑
表現型（外観）〔97頁〕		●Ⅱa型（透明） ●Ⅱb型（やや白濁）	●Ⅱa型（透明） ●Ⅱb型（やや白濁） ●Ⅳ型（白濁）	●Ⅲ型（白濁）	●Ⅳ型（白濁）	●Ⅰ型（クリーム層）
特徴		●ホモ型，ヘテロ型があり，ホモ型は特に重症である． ●若年性冠動脈疾患を合併する． ●腱黄色腫，結節性黄色腫，角膜輪などがみられる．	●1/100人程度と頻度が高い． ●アポBの相対的高値，small dense LDLの増加がみられる． ●FHほどではないが動脈硬化性疾患を高率に合併する．	●リポ蛋白電気泳動でbroad βパターンが特徴的（97頁）． ●冠動脈疾患，ASOなどの動脈硬化性疾患を合併する． ●手掌線状黄色腫がみられる．	●動脈硬化性疾患の関連は不明である． ●多くは健診で発見される．	●常染色体劣性遺伝． ●TGは1,000～15,000 mg/dLに著増する． ●急性膵炎をしばしば合併する． ●発疹性黄色腫，肝脾腫などがみられる．

Supplement

small dense LDL

監修　多田　紀夫

- small dense LDLは，LDLの中でも粒子が小さい（比重が大きい）LDL分子である．
- 正常の大きさのLDLよりも高率に動脈硬化を引き起こすため，“超悪玉”のリポ蛋白として知られる．
- small dense LDLの増加は高TG血症，インスリン抵抗性と密接な関係があり，2型糖尿病やメタボリックシンドロームで増加が多く認められる．
- small dense LDLは，次のような特徴から動脈硬化を引き起こしやすいと考えられている．



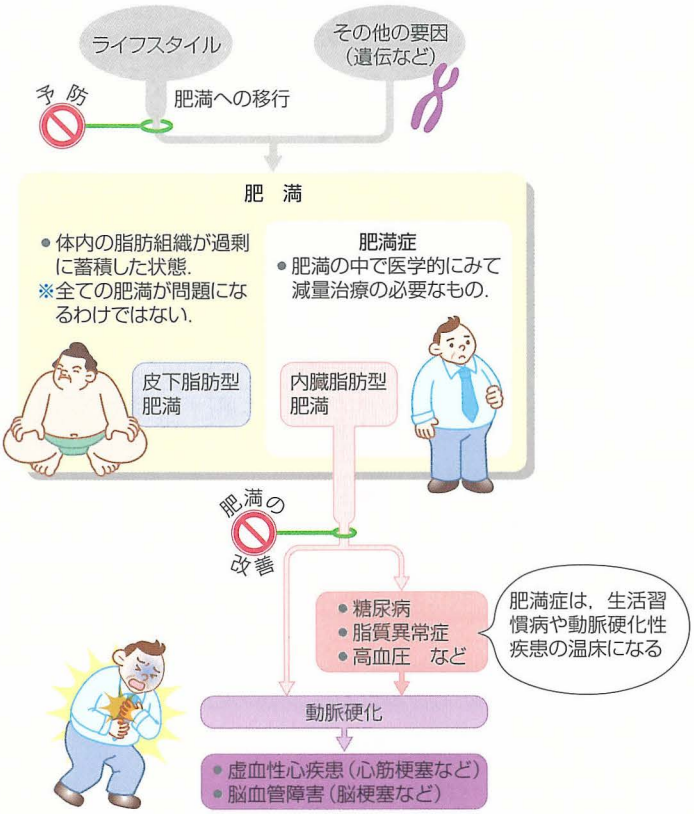
●遺伝性高脂血症：hereditary hyperlipidemia　●家族性高コレステロール血症（FH）：familial hypercholesterolemia　●家族性複合型高脂血症（FCHL）：familial combined hyperlipidemia　●家族性Ⅲ型高脂血症：familial type Ⅲ hyperlipidemia　●家族性Ⅳ型高脂血症：familial type Ⅳ hyperlipidemia　●家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症：familial lipoprotein lipase deficiency　●閉塞性動脈硬化症（ASO）：arteriosclerosis obliterans

肥満症

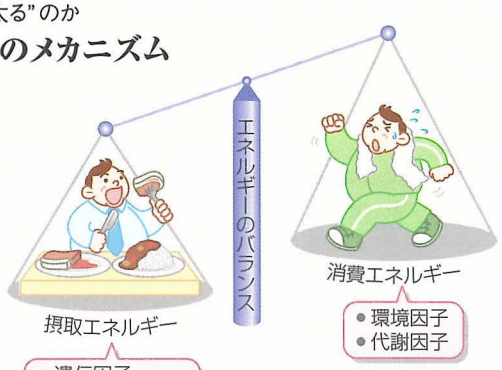
監修
松澤　佑次

なぜ肥満の改善が重要なのか
肥満をめぐる問題

- 肥満とは体内の脂肪組織が過剰に蓄積した状態をいう．
- 肥満を体脂肪の分布から分類すれば，内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満に分けられる．
- 近年，糖尿病，脂質異常症，高血圧といった生活習慣病の要因になり，動脈硬化性疾患（vol2：72頁）を早期に発症させることが多いのは内臓脂肪型肥満であって，皮下脂肪型肥満はこうしたリスクが高くないことが明らかになってきた（117頁）．
- すなわち，全ての肥満が減量を中心とした治療を必要とするわけではなく，医学的に健康障害をきたす率が高い肥満（肥満症）を判別し（115頁），これを1つの疾患としてとらえ改善していくことが重要であるといえる．



なぜ“太る”のか
肥満のメカニズム



余分なエネルギーは，まずグリコーゲンとして肝臓に蓄積される．→ 限界がくると，中性脂肪（トリグリセライド（TG））として脂肪細胞に貯蔵される．→ 肥　満

- 健常人では摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスが取れており，体重が一定に保たれている．
- しかし，過食によって，摂取エネルギーが過剰になったり，運動不足によって消費エネルギーが少なくなったりすると，相対的にエネルギー過剰になり，貯蔵エネルギーが増える．
- 摂取エネルギーが過剰になる最も大きな要因は食欲の亢進である．
- 食欲の亢進には遺伝因子，環境因子，神経内分泌因子が大きく関与する．
- 消費エネルギーの低下には車社会など環境因子の影響が大きいが，体内のエネルギー消費量，すなわち代謝因子も関与している．

● 肥満症：obesity　● 脂肪組織：adipose tissue　● 体脂肪：body fat　● 内臓脂肪型肥満：visceral fat obesity　● 内臓脂肪（VF）：visceral fat　● 皮下脂肪型肥満：subcutaneous fat obesity　● 糖尿病（DM）：diabetes mellitus　● 脂質異常症：dyslipidemia　● 高血圧：hypertension　● 生活習慣病：life style-related disease　● （粥状）動脈硬化：atherosclerosis　● 減量：weight reduction　● 虚血性心疾患（IHD）：ischemic heart disease　● 心筋梗塞：myocardial infarction

簡易的な肥満の判定方法を知る

肥満の判定

- “肥満”（脂肪組織が過剰に蓄積した状態）を正確に測定するには，体脂肪量を厳密に計測する必要があるが，現在のところ一般臨床で有用となる正確かつ簡便な方法は確立されていない．

BMIの求め方

BMI＝体重〔kg〕／（身長〔m〕）^{2}
（＝体重〔kg〕÷身長〔m〕÷身長〔m〕）

- 日本ではBMI 25.0 以上を肥満と判定する．

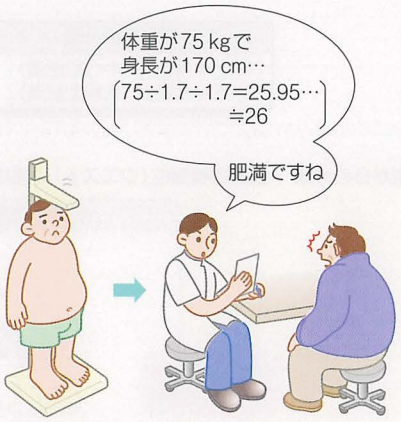
肥満度分類

- BMIをもとに下表のように判定する．

BMI	判　定	WHO基準
<18.5	低体重	Underweight
18.5≦ ～ <25	普通体重	Normal range
25≦ ～ <30	肥満（1度）	Preobese
30≦ ～ <35	肥満（2度）	Obese class Ⅰ
35≦ ～ <40	肥満（3度）	Obese class Ⅱ
40≦	肥満（4度）	Obese class Ⅲ

- BMI≧35を高度肥満と定義する．

- 身長に対する体重の比率は体脂肪量と相関するため，この比率を表すBMIを用いて肥満判定を行うのが一般的である．



- ただし，肥満（BMI≧25）であるからといって，直ちに医学的治療を開始する必要があるとは限らない．後述の肥満症として診断されれば治療を開始する必要が生じる．

BMI22は疾病合併率が最も少ない

BMIと疾病の関係

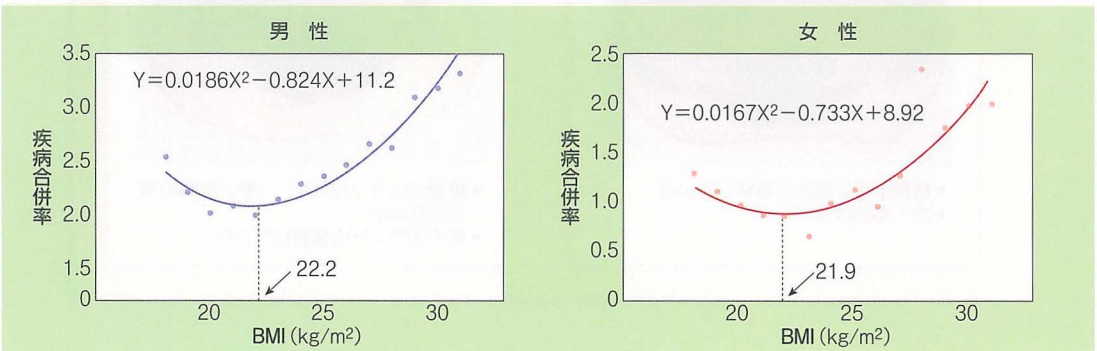
標準体重の求め方

標準体重〔kg〕＝（身長〔m〕）^{2}× 22

- 肥満と疾病の関係が調査され，最も疾病合併率の少ないBMIは男性で22.2，女性で21.9であることが明らかになってきた．
- これに基づき，日本肥満学会では，BMI 22を基準として，標準体重の算出方法を提唱している．



男女別BMIと疾病合併率の関係



日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準：肥満研究 6（1）：18-28，2000（引用）

- 脳血管障害：cerebrovascular disorder　- 脳梗塞：cerebral infarction　- 摂取エネルギー：energy intake　- 消費エネルギー：energy expenditure　- 過食：over-eating　- 運動不足：lack of exercise　- 貯蔵エネルギー：energy storage　- 食欲：appetite　- トリグリセライド（TG）：triglyceride　- 肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕（BMI）：body mass index　- 世界保健機関（WHO）：world health organization　- 低体重：underweight　- 標準体重：standard body weight

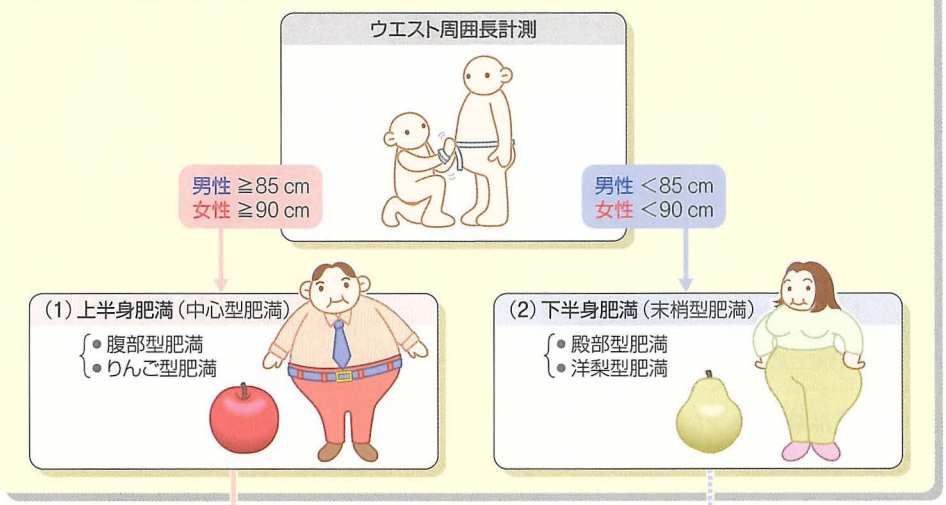
内臓脂肪型か皮下脂肪型か

肥満の分類

- 肥満の大部分（95％）はライフスタイルを原因とした肥満である．
- 基礎疾患が存在し，これによって肥満をきたす場合を二次性肥満といい，その例としてCushing（クッシング）症候群（256頁）などが挙げられるが，ここでは省略する．
- 肥満は，脂肪が蓄積する部位（ウエスト・ヒップ）と，内臓脂肪の度合いという2つの観点から分類を行う．

1. 体型からの分類	2. 内臓脂肪を加味した分類
(1) 上半身肥満（中心型肥満） (2) 下半身肥満（末梢型肥満）	(1) 内臓脂肪型肥満 (2) 皮下脂肪型肥満

1. 体型からの分類 ～脂肪蓄積部位（ウエスト）の測定～

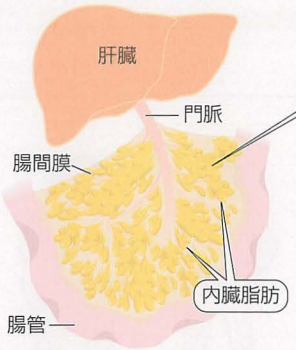


2. 内臓脂肪を加味した分類 ～腹部CT検査による内臓脂肪面積の計測～



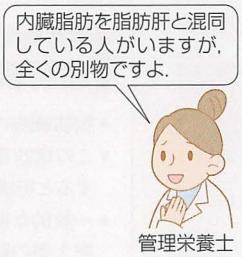
• 内臓脂肪型肥満：visceral fat obesity • 皮下脂肪型肥満：subcutaneous fat obesity • 二次性肥満：secondary obesity • 上半身肥満：upper body obesity • 中心型肥満：central obesity • 下半身肥満：lower body obesity • 末梢型肥満：peripheral obesity • 腹部肥満：abdominal obesity • 内臓脂肪面積：visceral fat area

腸間膜にある
内臓脂肪の位置



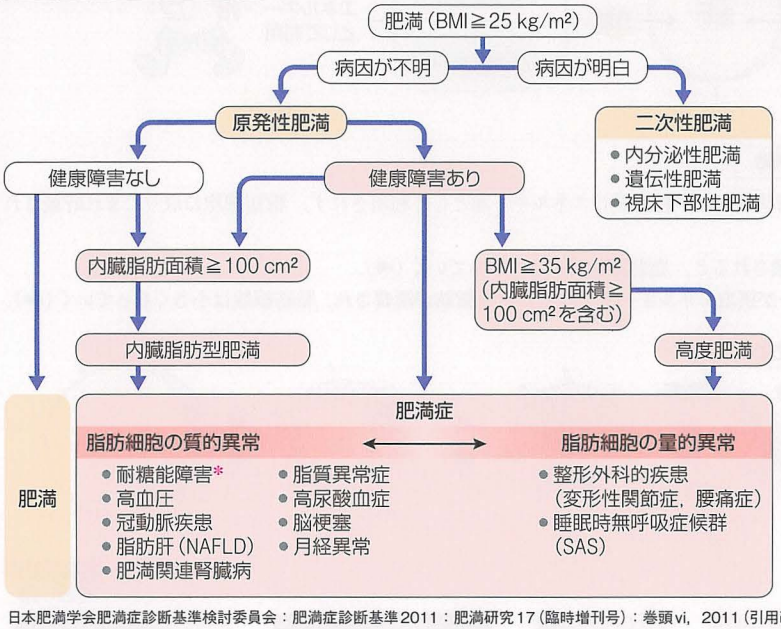


- 内臓脂肪は，腸管を固定する腸間膜にある（vol.1：95頁）．



適切な減量治療を行うべき肥満とは何か
肥満症の診断

肥満症診断のフローチャート



肥満症の定義

肥満症とは肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか，その合併が予測される場合で，医学的に減量を必要とする病態をいい，疾患単位として取り扱う．



*2型糖尿病・耐糖能異常を含む．

- 全ての肥満が治療の対象となるわけではなく，左記に示すように診断し，肥満症とされたものに対しては医学的に減量治療を行う．

日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：肥満症診断基準2011：肥満研究17（臨時増刊号）：巻頭vi，2011（引用改変）

ライフスタイル改善が全ての生活習慣病予防の柱になる
肥満症の治療

- 肥満症の主な治療法は，食事・運動・行動療法である．
- 場合により薬物療法を検討する．

1. 食事療法

- 必要栄養素を確保しながら総エネルギー量を抑える．



2. 運動療法

- 有酸素運動によって効率よく体脂肪を減少させる．
- 運動には
  - 基礎代謝の増加
  - インスリン感受性の向上
  - 脂肪合成酵素の抑制
  - HDL増加

などにより太りにくい代謝状態をつくる効果がある．



3. 行動療法

- 日常生活における肥満に結びつく行動（まとめ食い，ながら食い，つられ食い，早食いなど）を明らかにし，そこに働きかける．

- 腸間膜：mesenterium　- 門脈：portal vein　- 高尿酸血症：hyperuricemia　- 痛風：gout　- 冠動脈疾患（CAD）：coronary artery disease　- 睡眠時無呼吸症候群（SAS）：sleep apnea syndrome　- 変形性関節症（OA）：osteoarthritis　- 月経異常：menstruation disorder　- 有酸素運動：aerobic exercise　- 基礎代謝：basal metabolism　- 脂肪合成：fat synthesis　- 高比重リポ蛋白（HDL）：high density lipoprotein　- 行動療法：behavioral treatment

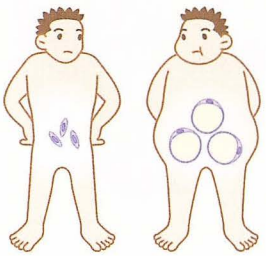
メタボリックシンドローム

監修 松澤 佑次

内臓脂肪

脂肪細胞はエネルギーを貯える貯蔵庫

脂肪細胞



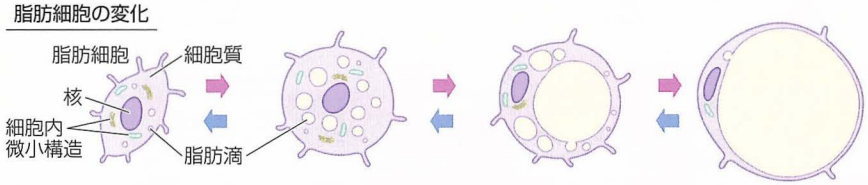
- 脂肪細胞の主要な役割はエネルギーの貯蔵と供給である．
- この脂肪細胞のひとつひとつが肥大したり，数が増えたりすると肥満となる．
- 一般的な肥満（成人の軽度～中等度の肥満）では脂肪細胞肥大型の肥満がみられる．



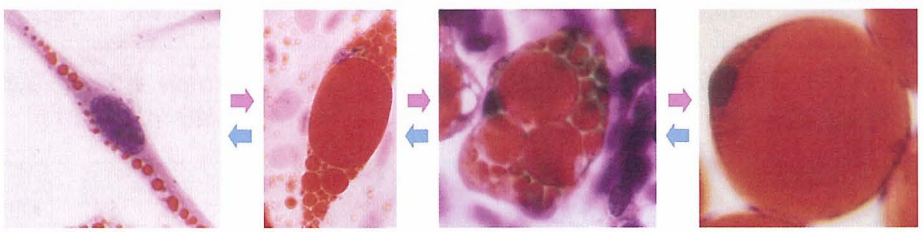
脂肪の貯蔵と供給

- エネルギー過剰状態では中性脂肪はエネルギー源として利用されず，脂肪細胞に取りこまれ貯蔵される．
- 中性脂肪が蓄積されると，脂肪細胞は大きくなっていく（➡）．
- 消費エネルギーが摂取エネルギーを上回ると中性脂肪が消費され，脂肪細胞は小さくなっていく（⬅）．

脂肪細胞の変化



共同監修 杉原 甫



写真提供：杉原 甫

- 上記の写真はラットの脂肪細胞の変化を示したものである．
- 前脂肪細胞（未熟脂肪細胞）が細胞質内に脂肪滴を貯え，その量が増加していく様子がわかる．
- 細胞の形も細長型から球形に変化していく．

Words & terms

アンジオテンシノーゲン 〔117頁〕
血圧上昇作用のあるRAA系（254頁）を構成する物質で主に肝臓で産生される．腎の傍糸球体細胞から分泌されるレニン（254頁）によりアンジオテンシンⅠとなる．

HBEGF 〔117頁〕
膜結合型の細胞増殖因子．身体の形成や再生に必須な働きをしているが，同時に血管狭窄，動脈硬化などに関わっていると考えられている．

レジスチン 〔117頁〕
脂肪細胞から特異的に分泌され，インスリン抵抗性に関与するホルモン．“resistance（抵抗）to insulin”をもじってregistinと命名された．

MCP-1 〔117頁〕
ケモカイン（白血球遊走作用をもつサイトカイン）の一種で，炎症を惹起する作用がある．肥満の脂肪組織で発現が増加している．

RBP-4 〔117頁〕
脂肪細胞から分泌される蛋白でインスリン抵抗性に関与する．

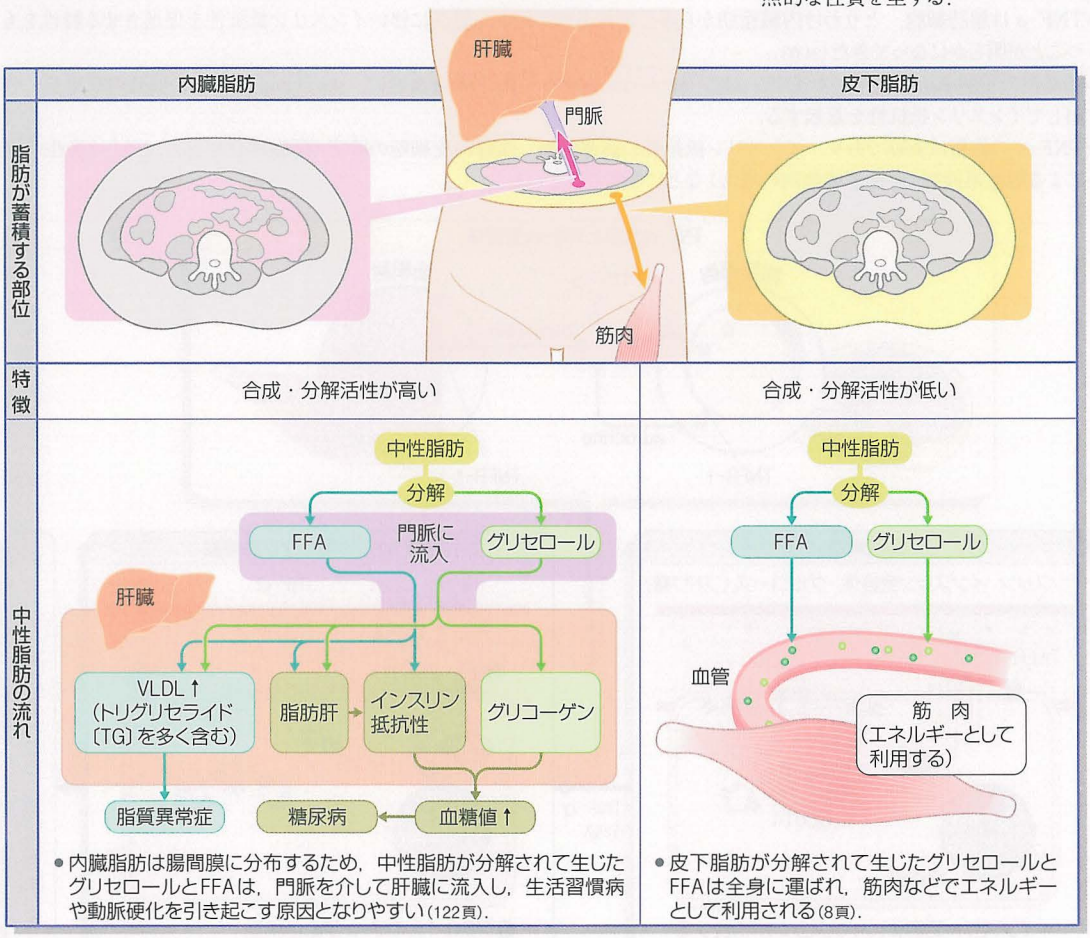
IL-6 〔117頁〕
炎症反応，造血・免疫反応に関与するサイトカイン．様々な細胞から分泌される．

- メタボリックシンドローム：metabolic syndrome
- 脂肪細胞：adipocyte
- 中性脂肪：neutral fat
- 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid
- グリセロール：glycerol
- 脂肪滴：fatty droplet
- 前脂肪細胞：preadipocyte
- アンジオテンシノーゲン：angiotensinogen
- レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）：renin-angiotensin-aldosterone system
- ヘパリン結合性EGF様増殖因子（HBEGF）：heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor
- レジスチン：resistin

内臓脂肪の合成と分解が生活習慣病へと結びつく

内臓脂肪と皮下脂肪の違い

● 内臓脂肪と皮下脂肪は，同じ脂肪細胞であっても，分布の違いにより対照的な性質を呈する．

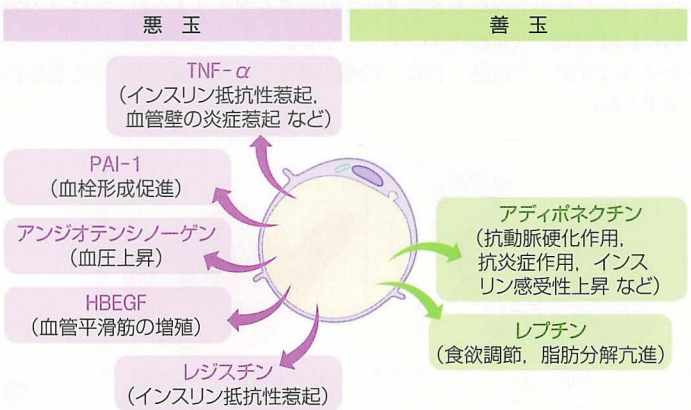


● 内臓脂肪は腸間膜に分布するため，中性脂肪が分解されて生じたグリセロールとFFAは，門脈を介して肝臓に流入し，生活習慣病や動脈硬化を引き起こす原因となりやすい(122頁)．

● 皮下脂肪が分解されて生じたグリセロールとFFAは全身に運ばれ，筋肉などでエネルギーとして利用される(8頁)．

脂肪細胞は様々な生理活性物質を合成・分泌する工場

脂肪細胞とアディポサイトカイン



● 脂肪細胞はエネルギー源としての中性脂肪の貯蔵庫として利用されている一方で，内分泌細胞としても働き，生理活性物質であるアディポサイトカインを分泌している．

● アディポサイトカインには，糖尿病，脂質異常症，高血圧といった生活習慣病や動脈硬化を促進させる“悪玉”と，逆にこうした作用を抑制する“善玉”の両方がある．

● “悪玉”と“善玉”の分泌のされ方も，内臓脂肪と皮下脂肪では異なっている．内臓脂肪蓄積時では動脈硬化や生活習慣病に結びつく“悪玉”が多く分泌される一方，“善玉”であるアディポネクチンの分泌は低下している．

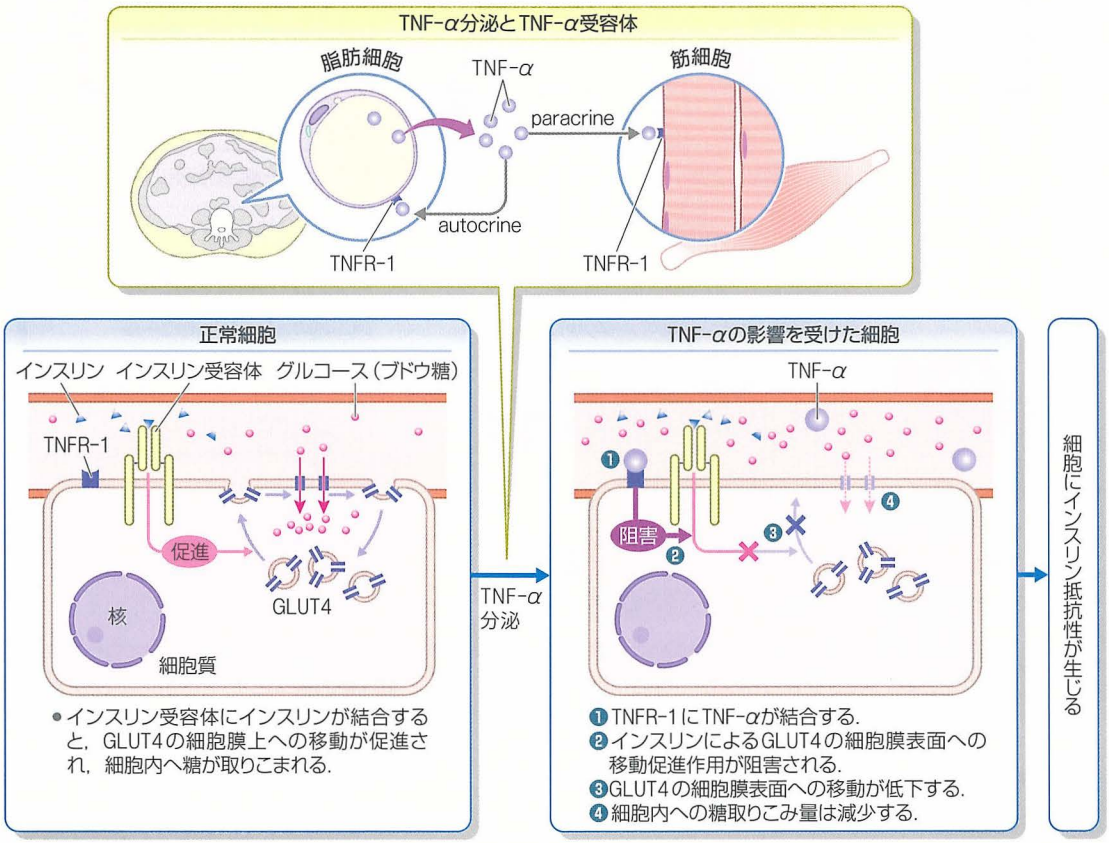
● “悪玉”アディポサイトカインには左の他にもMCP-1，RBP-4，IL-6などがある(116頁)．

● インスリン抵抗性：insulin resistance　● 単球走化活性因子-1(MCP-1)：monocyte chemoattractant protein-1　● レチノール結合蛋白-4(RBP-4)：retinol binding protein-4　● インターロイキン-6(IL-6)：interleukin-6　● 超低比重リポ蛋白(VLDL)：very low density lipoprotein　● アディポサイトカイン：adipocytokine　● 腫瘍壊死因子アルファ(TNF-α)：tumor necrosis factor-α　● プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)：plasminogen activator inhibitor-1　● アディポネクチン：adiponectin　● レプチン：leptin

インスリン抵抗性を発生させる“悪玉”

TNF-α

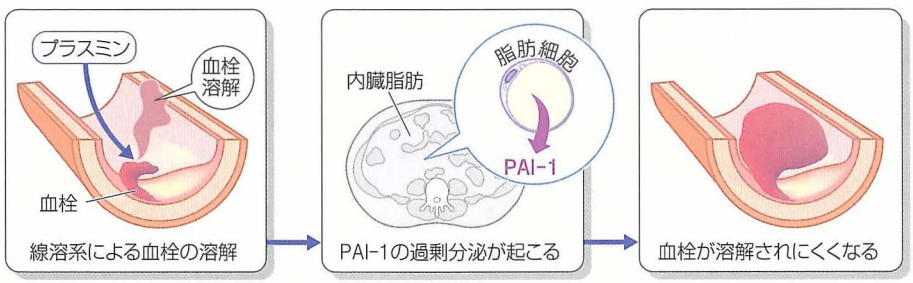
- TNF-α は脂肪細胞，とりわけ内臓脂肪から多く産生されており，肥満に伴いインスリン抵抗性を促進させる特性をもつことが明らかになってきた(24頁)．
- 肥満時の脂肪細胞が産生したTNF-α は，autocrine(オートクリン)(170頁)に脂肪細胞自身に，paracrine(パラクリン)(170頁)に周辺の筋細胞に作用してインスリン抵抗性を惹起する．
- TNF-α の作用は多彩であり，インスリン抵抗性の誘導の他，血管内皮細胞の障害(動脈硬化促進)，PAI-1産生促進による線溶系抑制(血栓形成傾向の増大)などにも関与している．



血栓を生じさせやすくする“悪玉”

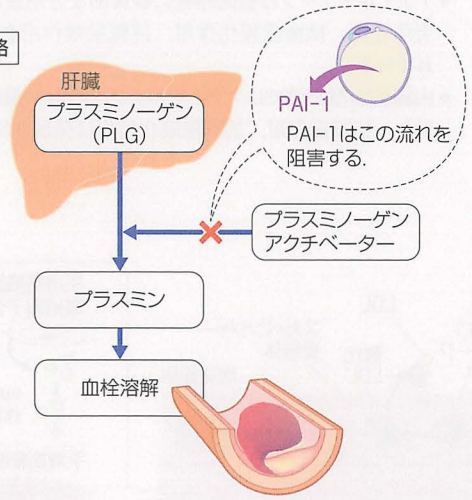
PAI-1

- PAI-1は血液中で血栓を溶解させる線溶系を阻害するため，PAI-1が過剰に分泌されると血栓が溶解されにくくなる．
- PAI-1は肝臓，平滑筋，内皮，胎盤だけでなく，内臓脂肪からも豊富に産生される．



● 腫瘍壊死因子アルファ(TNF-α)：tumor necrosis factor-α　● 脂肪細胞：adipocyte　● 血管内皮細胞：(vascular) endothelial cell　● 線維素溶解系：fibrinolysis　● 腫瘍壊死因子受容体(TNFR)：tumor necrosis factor receptor　● 糖輸送担体(GLUT)：glucose transporter　● プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)：plasminogen activator inhibitor-1

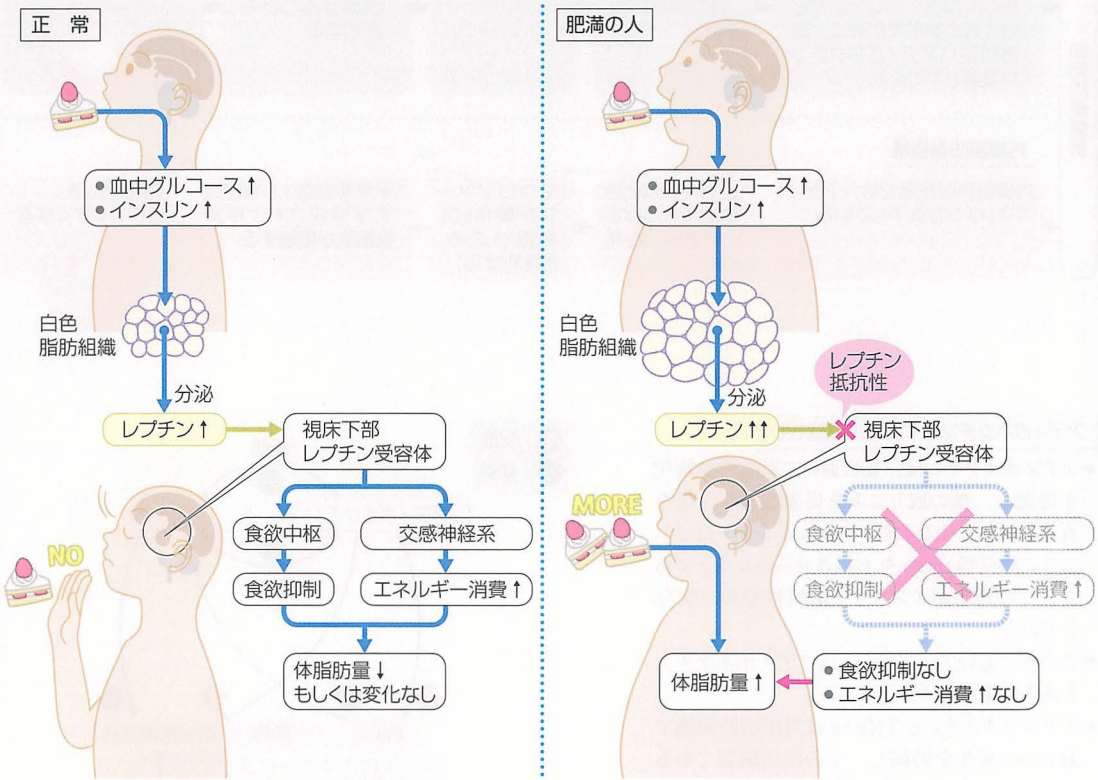
線溶系の概略



- 非活性型であるプラスミノーゲンはプラスミノーゲンアクチベーターにより線溶活性のあるプラスミンに変換される.
- 脂肪細胞から分泌されたPAI-1はプラスミノーゲンアクチベーターを阻害することでプラスミノーゲンからプラスミンへの変換を阻害する.

肥満の人はレプチンが効きにくい
レプチン

- レプチンは脂肪細胞に特異的な分泌蛋白であり，脂肪蓄積とともに脂肪細胞より分泌される.
- レプチンは主に視床下部食欲中枢に働きかけて，食欲の抑制作用とエネルギー消費増強作用を介して体脂肪を減少させる.



- 肥満の人の場合，レプチンの分泌は低下しているように思われるが，現実にはむしろ過剰分泌が認められる.
- しかし，肥満の人では正常に比べ血中レプチン濃度が高いにもかかわらず，レプチンの作用は認めにくい.
- このことから肥満状態では，レプチン抵抗性（レプチンが効きにくい状態）が生じていると考えられている.

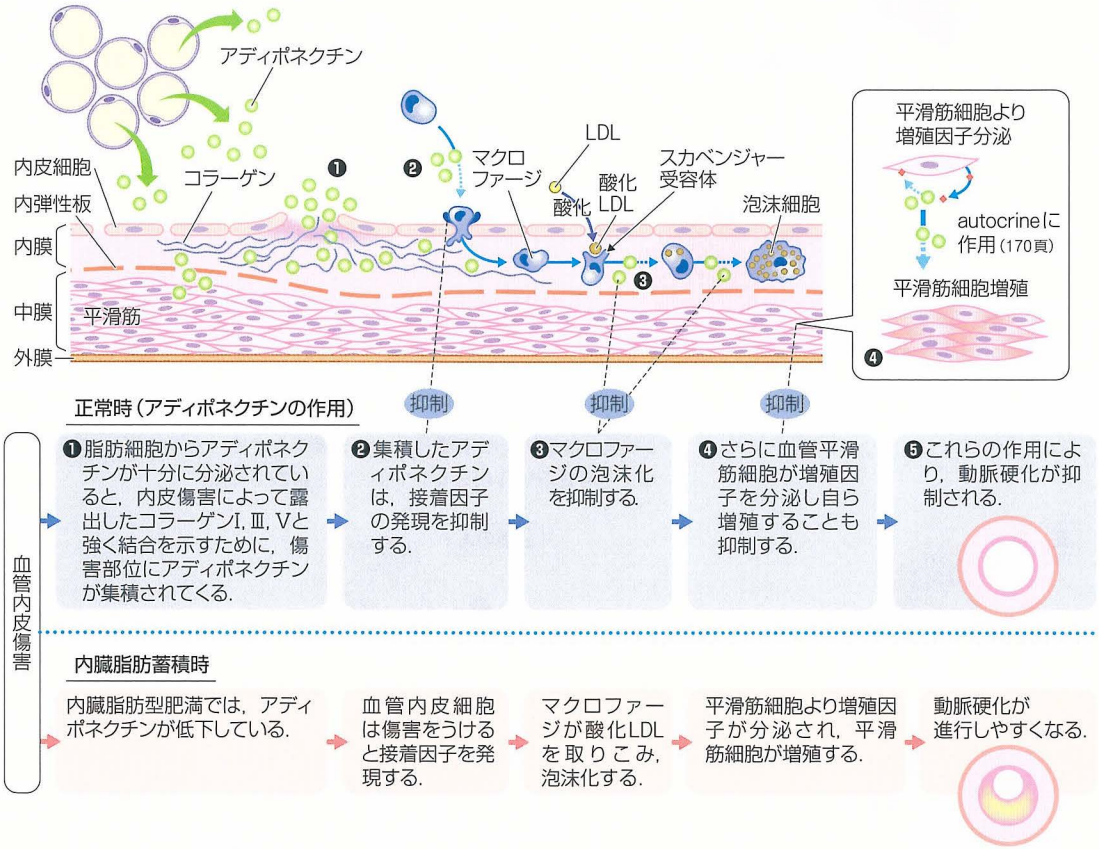
• プラスミノーゲン(PLG) : plasminogen • プラスミノーゲンアクチベーター(PA) : plasminogen activator • プラスミン : plasmin • レプチン : leptin • 脂肪蓄積 : fat storage • 視床下部 : hypothalamus • 食欲中枢 : appetite center • 食欲 : appetite • 体脂肪 : body fat • 白色脂肪組織 : white adipose tissue • 交感神経系 : sympathetic nervous system • レプチン抵抗性 : leptin resistance

内臓脂肪蓄積時には低下してしまう“善玉”

アディポネクチン

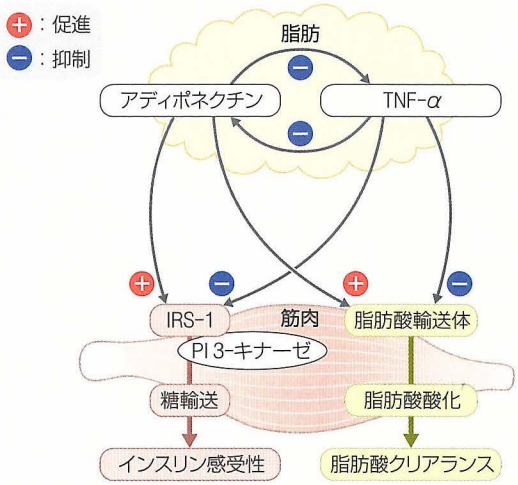
- アディポネクチンは脂肪細胞に特異的な分泌蛋白であり，抗炎症作用，抗動脈硬化作用，抗糖尿病作用をもつと考えられている．
- 内臓脂肪型肥満ではアディポネクチンの血中濃度は低下しており，抗炎症作用，抗動脈硬化作用は発現されなくなる．

アディポネクチンと動脈硬化



アディポネクチンとインスリン抵抗性

- アディポネクチンは，筋において脂肪酸の酸化を促進し，糖の取りこみを促進させる作用を有している．すなわちアディポネクチンはインスリン感受性（24頁）を上昇させるホルモンであり，この低下がインスリン抵抗性発現に関与している．
- この点において，TNF-αはアディポネクチンと逆の作用をもつ．
- アディポネクチンとTNF-αは局所脂肪組織でお互いの産生を抑制し，その作用臓器である筋肉で，お互いの作用を抑制し合うと考えられている．

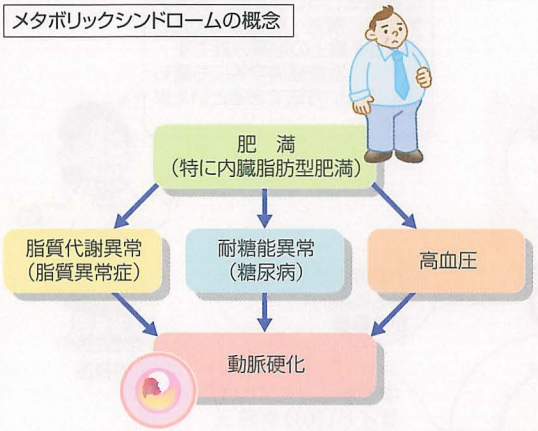


● アディポネクチン：adiponectin ● 脂肪細胞：adipocyte ● 炎症：inflammation ● 内臓脂肪型肥満：visceral fat obesity ● 低比重〔密度〕リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein ● 血管平滑筋細胞：vascular smooth muscle cell ● インスリン抵抗性：insulin resistance ● 脂肪酸：fatty acid ● 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α ● インスリン受容体基質-1（IRS-1）：insulin receptor substrate-1 ● ホスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3-kinase）：phosphatidylinositol3-kinase

メタボリックシンドローム

様々な要因が絡まり合って動脈硬化に結びつく
メタボリックシンドロームとは

メタボリックシンドロームの概念

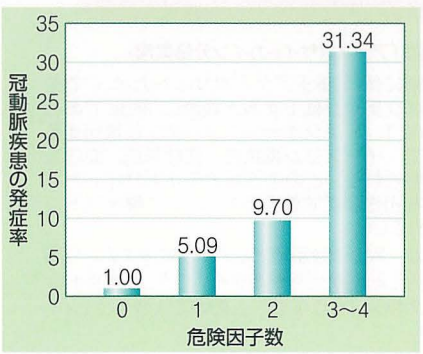


- 肥満（内臓脂肪型肥満），脂質代謝異常，耐糖能異常，高血圧など，動脈硬化の危険因子が集積する患者は，たとえそれぞれが軽度でも，危険因子の数が増えるごとに加速度的に動脈硬化性疾患（vol.2：73頁），特に虚血性心疾患を発症する確率が上昇していく．
- このような病態に対し，臨床検査上の代謝異常に注目した概念として「syndrome X（症候群X）」，上半身肥満や糖尿病，高脂血症などの代謝性疾患の存在を重視した「deadly quartet（死の四重奏）」，より病態生理を重視した「内臓脂肪症候群」，「インスリン抵抗性症候群」など，それぞれの観点から研究がなされてきた．これらを総括した病態概念を，メタボリックシンドロームと呼ぶ．

内臓脂肪症候群・syndrome X・死の四重奏・インスリン抵抗性症候群の概念

内臓脂肪症候群 visceral fat syndrome	シンドロームX（症候群X） syndrome X	死の四重奏 deadly quartet	インスリン抵抗性症候群 syndrome of insulin resistance
Matsuzawa Y, et al.（1987）	Reaven GM（1988）	Kaplan NM（1989）	DeFronzo RA, et al.（1991）
内臓脂肪型肥満		上半身肥満	肥満
脂質異常症 （高脂血症）	高トリグリセリド血症 低HDL-C血症	高トリグリセリド血症	脂質代謝異常
	インスリン抵抗性 高インスリン血症		高インスリン血症
耐糖能異常	耐糖能異常	耐糖能異常	2型糖尿病
高血圧	高血圧	高血圧	高血圧
			動脈硬化性疾患

危険因子が重複すると高率に動脈硬化を発症する
危険因子数と冠動脈疾患



- 「BMI≧25」「高脂血症」「高血糖」「高血圧」，これら冠動脈疾患の危険因子の数が0のときの冠動脈疾患の発症率を1.00とすると，危険因子のひとつひとつが軽度であっても，重複する度合いに応じて発症率は急激に上昇していく．

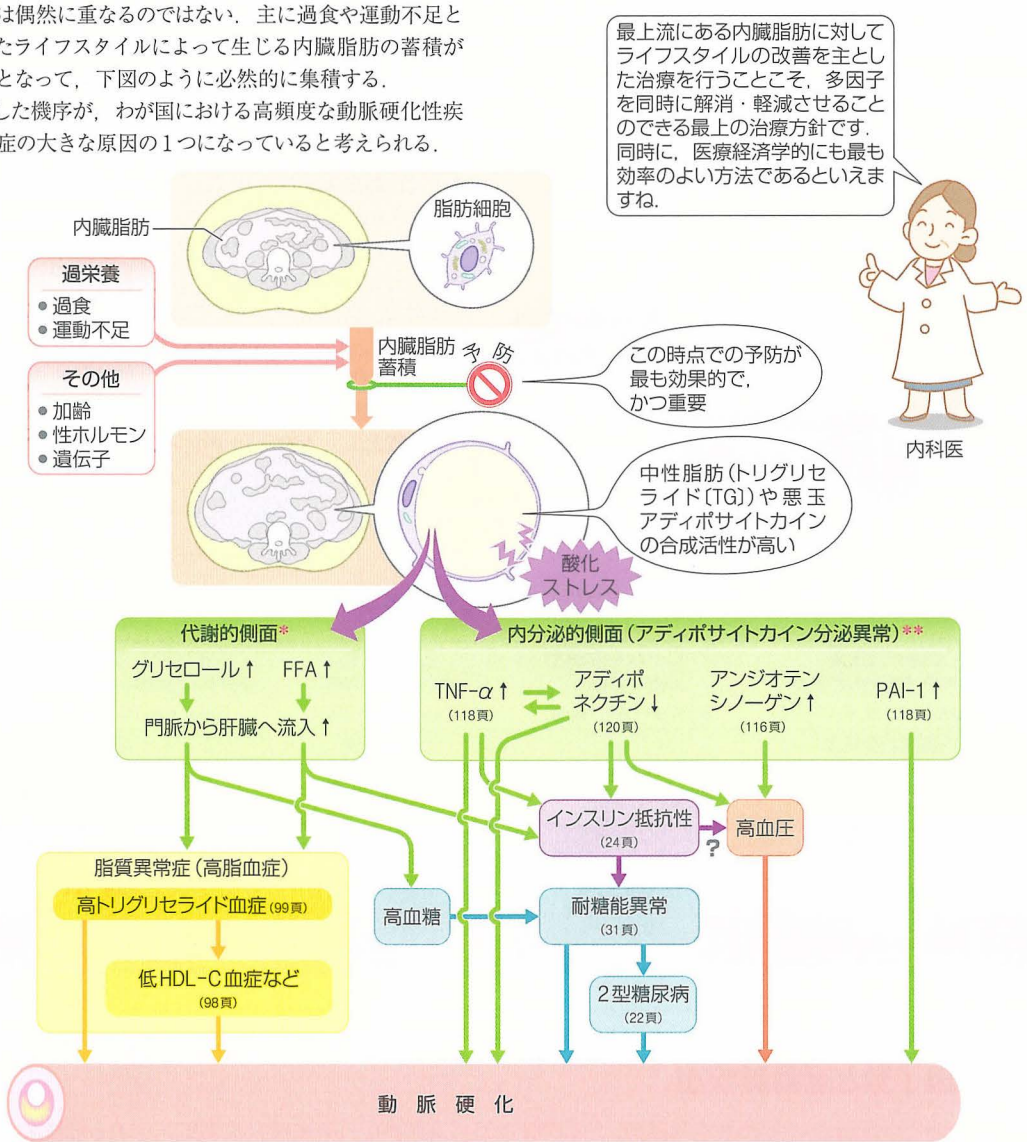
Tadashi Nakamura, Yoshitaka Tsubono, Kaoru Kameda-Takemura, Tohru Funahashi, Shizuya Yamashita, Shigeru Hisamichi, Toru Kita, Taku Yamamura, Yuji Matsuzawa and The Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry : Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees : Japanese Circulation Journal 65 (1) : 11-17, 2001（引用改変）

- 耐糖能異常(IGT)：impaired glucose tolerance　- 高血圧：hypertension　- 症候群X：syndrome X　- 死の四重奏：deadly quartet
- 内臓脂肪症候群：visceral fat syndrome　- インスリン抵抗性症候群(IRS)：insulin resistance syndrome　- 高トリグリセライド血症：hypertriglyceridemia　- 低HDLコレステロール血症：hypo-HDL-cholesterolemia　- 高比重リポ蛋白(HDL)：high density lipoprotein
- 高インスリン血症：hyperinslinemia　- 危険因子：risk factor　- 肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕(BMI)：body mass index

危険因子は偶然に重なるのではなく内臓脂肪が基盤となって必然的に集積する

メタボリックシンドロームの病態（“内臓脂肪症候群”を中心に）

- 肥満，脂質異常症，耐糖能異常，高血圧といった危険因子は偶然に重なるのではない．主に過食や運動不足といったライフスタイルによって生じる内臓脂肪の蓄積が基盤となって，下図のように必然的に集積する．
- こうした機序が，わが国における高頻度な動脈硬化性疾患発症の大きな原因の1つになっていると考えられる．



**代謝的側面*

- 内臓脂肪細胞は中性脂肪（トリグリセライド〔TG〕）の合成・分解活性が強く，内臓脂肪が蓄積すると，その分解産物である遊離脂肪酸（FFA）とグリセロールが，門脈を通じて肝臓へ高濃度で流入する．これによって脂質異常症やインスリン抵抗性，高血糖が誘発される．

内分泌的側面（アディポサイトカイン分泌異常）

- 内臓脂肪蓄積に伴い“善玉アディポサイトカイン”であるアディポネクチンが低下すると同時に“悪玉”であるTNF-αやPAI-1，アンジオテンシノーゲンが増加することによって，インスリン抵抗性，血栓形成，血圧上昇などが誘発される．このようなアディポサイトカイン分泌異常を引き起こす要因の1つとして酸化ストレスが考えられている．
- また，TNF-α，PAI-1分泌増加とアディポネクチン分泌低下は直接的に動脈硬化を促進する．こうした直接的な機序が，メタボリックシンドロームの中で大きなウェイトを占めている．

- 内臓脂肪症候群：visceral fat syndrome　- 耐糖能異常（IGT）：impaired glucose tolerance　- 過食：over-eating　- 運動不足：lack of exercise　- 脂肪細胞：adipocyte　- 過栄養：hypernutrition　- 加齢：aging　- 性ホルモン：sexual hormone　- トリグリセライド（TG）：triglyceride　- アディポサイトカイン：adipocytokine　- 酸化ストレス：oxidative stress　- 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid　- 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α

わが国における診断基準

メタボリックシンドロームの診断基準

- 2005年に日本内科学会をはじめとする8学会から，メタボリックシンドロームの診断基準が発表された．
- わが国の診断基準では，腹部肥満が必須条件であり，他に，血圧高値，血糖高値，脂質異常症（高トリグリセライド血症・低HDLコレステロール血症）の3つのうち，2つ以上あることが条件となっている．

日本人のメタボリックシンドローム診断基準

腹部肥満	ウエスト周囲長*	男性≧85 cm 女性≧90 cm
＋		
右のうち2項目を満たす（男女とも）	血　圧	収縮期血圧≧130 mmHg かつ／または 拡張期血圧≧85 mmHg
	空腹時血糖	≧110 mg/dL
	脂　質	トリグリセライド　≧150 mg/dL かつ／または HDL-コレステロール＜40 mg/dL



*ウエスト周囲長は，立位，軽呼気時，臍レベルで測定する．脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は，肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する．

メタボリックシンドロームにおける血圧や血糖の基準値は，高血圧（vol.2：285頁）や糖尿病の単独の診断基準（30頁）よりも厳しく設定されています．
これは，個々の危険因子は軽度でも，重なると動脈硬化の進展により一層つながるので，軽いうちから治療する必要があるためです．



代謝専門医

- 内臓脂肪量は男女ともに≧100 cm^2が基準で，CTなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい．
- メタボリックシンドロームと診断された場合，経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）〔32頁〕が薦められるが，診断には必須ではない．
- 高TG血症，低HDL-C血症，高血圧，糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は，それぞれの項目に含める．

column

メタボリックシンドローム診断基準の目的

メタボリックシンドロームという言葉は急速に広まった半面，「メタボ」という言葉のみが独り歩きしてしまい，メタボリックシンドローム診断基準の意義や目的が誤解されているように思えます．

例えば，がんの診断の目的はその人が病気なのか健常なのかを判別することですが，メタボリックシンドローム診断の目的はこれとは異なります．肥満の他に，高コレステロール血症とは独立した動脈硬化のリスク因子（高血圧，高血糖，高トリグリセライド血症，低HDL-C血症）を複数持つ人の中から，内臓脂肪蓄積が各因子の上流にキープレイヤーとして存在するケースを選び出すことがメタボリックシンドローム診断の目的なのです．

ではなぜ内臓脂肪蓄積を選び出す必要があるのでしょう．それはこうしたケースでは，動脈硬化を予防するにあたり，下流にある個々の病態に対して薬物治療などを行うよりも，上流の内臓脂肪の減量を目的として生活習慣の改善を行うことが重要となるからです．つまりメタボリックシンドロームの診断は，病気なのか健常なのかの判別ではなく，動脈硬化という異常を予防することに意義があるのです．

また診断基準のうちウエストサイズのみが取り上げられがちですが，これのみで男性では86 cmなら異常，84 cmなら健康などと区別することはありません．ウエストサイズが85 cm以上でも，内臓脂肪蓄積が関与する高血圧，高血糖，高トリグリセライド血症などがなければメタボリックシンドロームではありません．太っていること自体が悪いのではなく，あくまで内臓脂肪の蓄積が問題なのです．

松澤 佑次

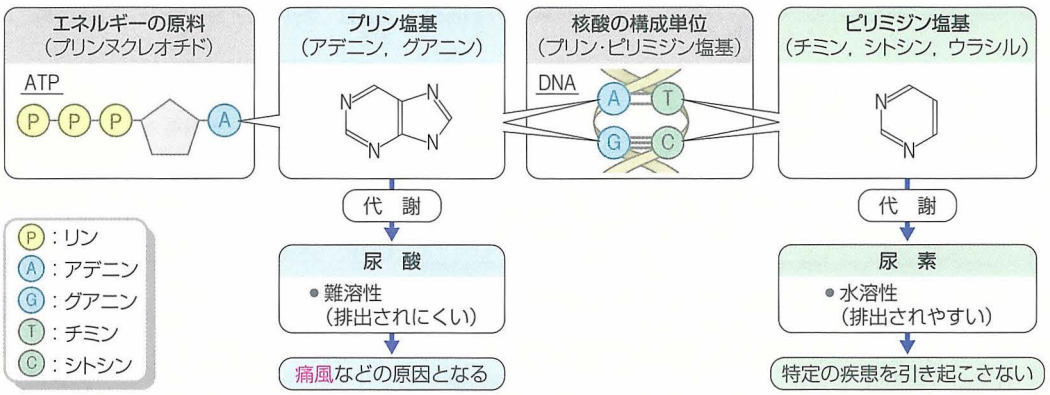
- プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）：plasminogen activator inhibitor-1　- 高比重リポ蛋白（HDL）：high density lipoprotein　- 腹部肥満：abdominal obesity　- 血圧：blood pressure　- 空腹時血糖（FPG，FBG）：fasting plasma glucose，fasting blood glucose　- 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test　- 糖尿病（DM）：diabetes mellitus

尿酸代謝総論

監修
藤森 新

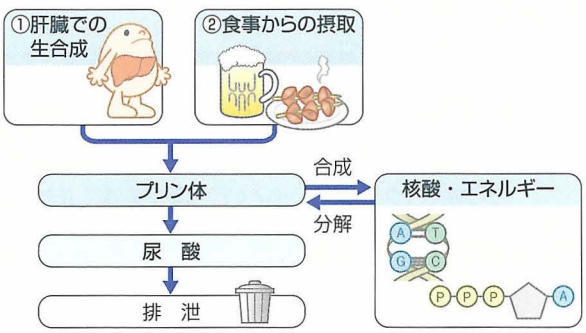
エネルギーや核酸の原料
プリン体とは

- プリン体とは，プリン環をもつ物質の総称であり，生物が存在するために必須なエネルギー（ATP，GTPなど）や核酸（DNA，RNA）の原料となる．
- 核酸を構成する物質には，プリン体の他に，ピリミジン環をもつピリミジン体がある．



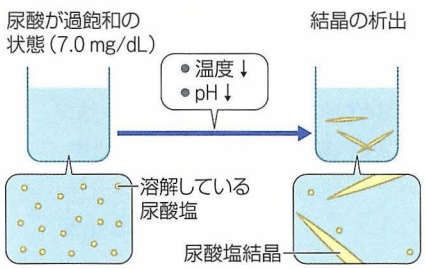
プリン体が代謝されて尿酸となる
プリン体と尿酸

- プリン体の代謝経路には，①肝臓での生合成，②食事からの摂取，の2つがある．
- プリン体の最終代謝産物が尿酸であり，プリン体は尿酸の形で体外に排泄される．



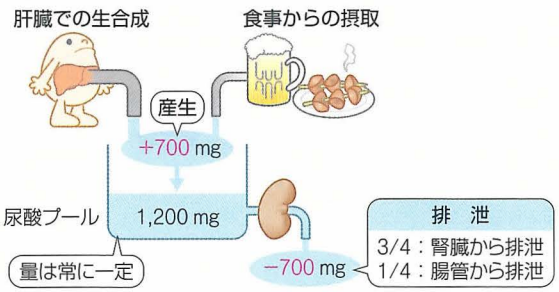
温度やpHの低下で析出しやすい
尿酸の特徴

- 尿酸は酸性の物質で，体液中では尿酸塩として存在している．
- 血清中濃度が7.0 mg/dLを超えると，結晶として析出しやすい状態（過飽和）になる．
- 過飽和の状態で温度の低下やpHの低下（酸性化）が起こると尿酸溶解度が低下し，析出する．



体内には常に一定量が存在する
尿酸プール

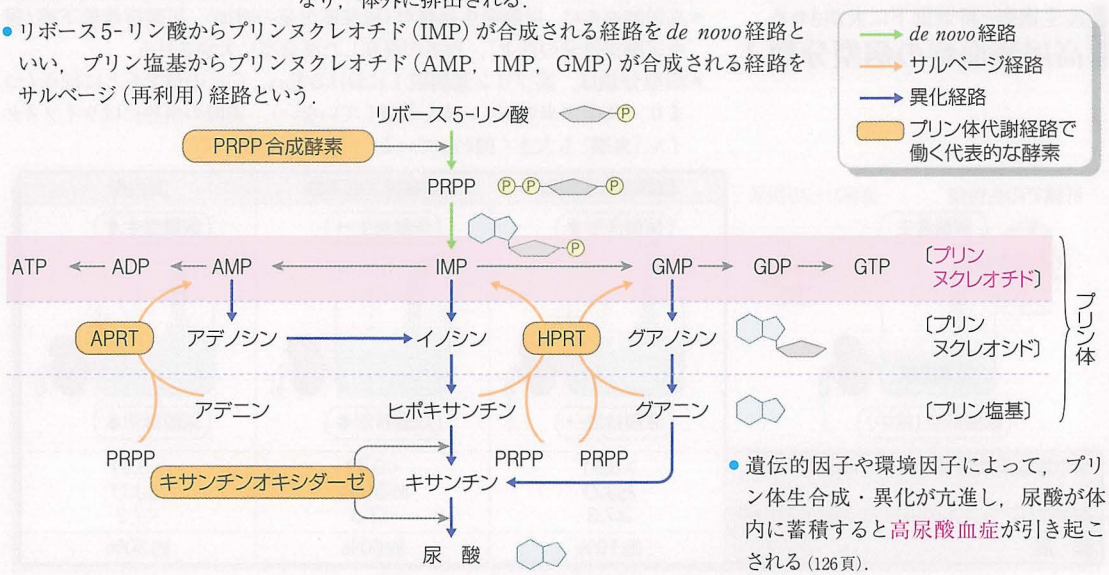
- 体内には約1,200 mgの尿酸がプールを形成している（尿酸プール）．
- 肝臓での生合成や食事からの摂取によって1日に約700 mgの尿酸が産生され，同量が尿中へ排出されて，尿酸プールは一定に保たれる．
- 産生と排泄のバランスがくずれ，尿酸プールがあふれると，高尿酸血症となる（126頁）．



• 尿酸代謝：uric acid metabolism　• プリン体：purine body　• アデノシン三リン酸（ATP）：adenosine triphosphate　• グアノシン三リン酸（GTP）：guanosine triphosphate　• デオキシリボ核酸（DNA）：deoxyribonucleic acid　• リボ核酸（RNA）：ribonucleic acid　• 尿酸プール：urate pool　• イノシン一リン酸（IMP）：inosine monophosphate　• ホスホリボシルピロリン酸（PRPP）：phosphoribosylpyrophosphate　• アデノシン二リン酸（ADP）：adenosine diphosphate　• アデノシン一リン酸（AMP）：adenosine monophosphate

プリンヌクレオチドをつくる
プリン体の代謝

- プリン体にはプリンヌクレオチド，プリンヌクレオシド，プリン塩基などがある．下記は生体に特に重要なプリンヌクレオチドを合成するための経路で，最終代謝産物は尿酸となり，体外に排出される．
- リボース5-リン酸からプリンヌクレオチド（IMP）が合成される経路を*de novo*経路といい，プリン塩基からプリンヌクレオチド（AMP，IMP，GMP）が合成される経路をサルベージ（再利用）経路という．

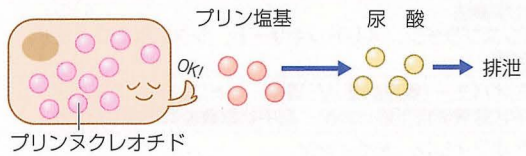


- 遺伝的因子や環境因子によって，プリン体生合成・異化が亢進し，尿酸が体内に蓄積すると高尿酸血症が引き起こされる（126頁）．

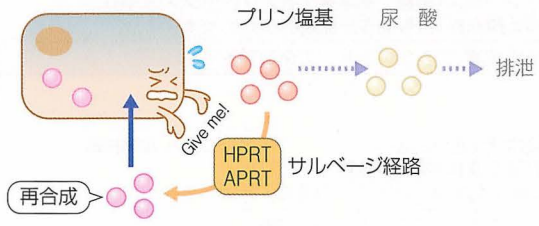
プリンヌクレオチドの再合成
サルベージ経路

- 細胞内のプリンヌクレオチド濃度が十分な場合は，プリン体は尿酸まで分解され，腎臓から排泄される．
- 一方，細胞内のプリンヌクレオチド濃度が不十分である場合，プリン体は尿酸まで分解されず，プリン塩基からプリンヌクレオチドが再合成される（サルベージ経路）．

プリンヌクレオチドの濃度が十分

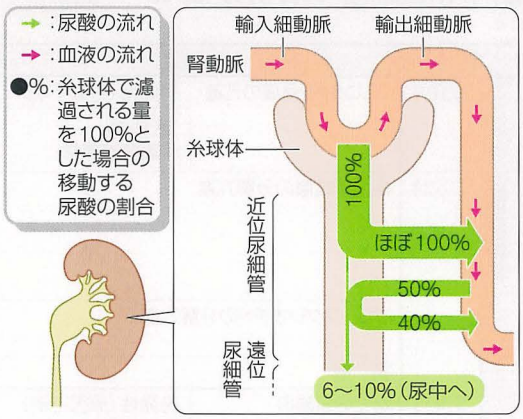


プリンヌクレオチドの濃度が不十分



ほとんどが再吸収される
腎臓における尿酸排泄

- 尿酸は，以下のようにして腎臓から尿中に排泄される．



- 近位尿細管での再吸収・分泌を経て尿中に排泄される量は，糸球体で濾過されたうちの6～10%程である．
- 大量の尿酸が排泄されると，尿路中に尿酸結晶が析出し，結石が形成されてしまう．
- 糸球体で濾過された尿酸の再吸収には尿酸輸送体のURAT1が，分泌にはABC輸送体のABCG2が主に関与している．
- *ABCG2*遺伝子は痛風の主な病因遺伝子であり，その変異は多くの痛風患者にみられる．ABCG2の機能が1/4以下になる変異では痛風の発症リスクが約26倍上昇する．

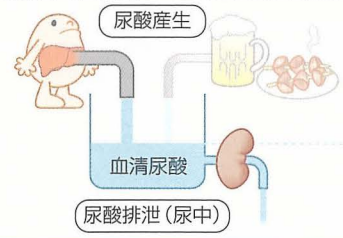
- グアノシン一リン酸（GMP）：guanosine monophosphate　- グアノシン二リン酸（GDP）：guanosine diphosphate　- アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（APRT）：adenine phosphoribosyltransferase　- ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）：hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase　- キサンチンオキシダーゼ：xanthine oxidase　- 尿酸輸送体（URAT1）：urate transporter 1　- ABCG2：ATP-binding cassette sub-family G member 2

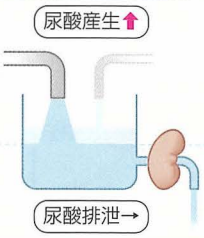
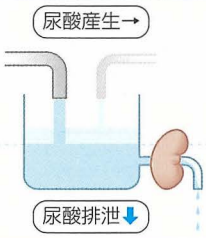
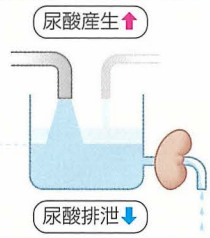
高尿酸血症

性別，年齢を問わず，血清中の尿酸溶解濃度である7.0 mg/dLを正常上限とし，これを超えるものを高尿酸血症と定義する．

産生過剰と排泄低下に大別される 高尿酸血症の病型分類 Ⅰ

- 高尿酸血症は，尿酸産生過剰型（尿酸産生量の増加），尿酸排泄低下型（尿中尿酸排泄量の低下），両者の混在した混合型に大別される．
- 病型分類は，高プリン食制限下におけるE_{UA}，C_{UA}の値をもとに行う（つまり，食事由来のプリン体を考慮していない）．実際の病態にはライフスタイル（食事）も大きく関わっている．



	尿酸産生過剰型	尿酸排泄低下型	混合型
			
	尿酸産生↑	尿酸産生→	尿酸産生↑
	尿酸排泄→	尿酸排泄↓	尿酸排泄↓
尿中尿酸排泄量（E_{UA}）（mg/kg/時）	>0.51	<0.48	>0.51
尿酸クリアランス（C_{UA}）（mL/分/1.73 m²）	および ≧7.3	あるいは <7.3	および <7.3
頻　度	約10%	約60%	約30%

日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）：メディカルレビュー社：64，2010（引用改変）

- 病型分類に基づいて，作用機序の異なる尿酸降下薬を用いる（133頁）．

Advanced Study 高尿酸血症の病型分類 Ⅱ

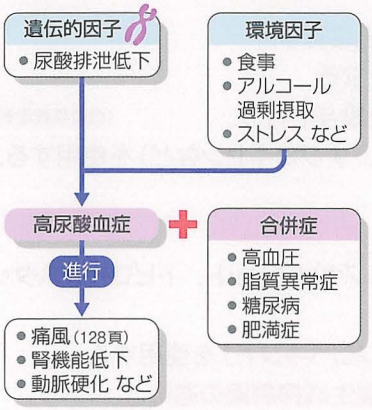
- 高尿酸血症のほとんどは基礎疾患をもたない原発性であるが，基礎疾患に続発するものもある．高尿酸血症の診断に際しては，必ず二次性の可能性を検討することが重要である．

病　型		主な成因		主な疾患・病態
産生過剰型	原発性	プリン体生合成の亢進	特発性（原因不明）	—
			プリン体代謝酵素異常	● PRPP合成酵素亢進症 ● Lesch-Nyhan（レッシュ ナイハン）症候群（HPRT欠損）〔128頁〕
	二次性	高分子核酸の分解亢進		● 造血器疾患（多血症，溶血性貧血，白血病，悪性リンパ腫，骨髄腫） ● 化学療法（シスプラチン，メトトレキサート，シクロホスファミド） ● 乾癬
		プリンヌクレオチドの分解亢進		● ミオパチー（糖原病Ⅲ，Ⅴ，Ⅶ型，ミトコンドリア異常症，甲状腺機能低下症〔226頁〕，副甲状腺機能低下症〔244頁〕）
		薬　剤		● テオフィリン　● イノシン
排泄低下型	原発性	腎での尿酸の特異的排泄低下	特発性（原因不明）	● ABCG2異常　など
			遺伝性腎症	● 家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）〔128頁〕
	二次性	糸球体濾過量の低下		● 腎不全（vol.8：202頁）
		循環血漿量の低下		● 脱水　● 尿崩症　● 利尿薬（フロセミド，サイアザイド系）
		有機酸の蓄積（乳酸，ケトン体など）		● ケトーシス（飢餓，糖尿病ケトアシドーシス〔62頁〕） ● 高乳酸血症（妊娠高血圧症候群〔vol.10：98頁〕）
		薬　剤		● 抗結核薬（ピラジナミド，エタンブトール）
混合型	原発性	プリン体生合成の亢進と尿酸の特異的排泄低下	特発性（原因不明）	—
	二次性	プリンヌクレオチドの分解亢進と有機酸の蓄積		● 糖原病Ⅰ型（155頁）　● アルコール過剰摂取 ● 過激な運動（無酸素運動） ● 組織低酸素症（ショック，心不全，呼吸不全）
		肥満（内臓脂肪型）		● メタボリックシンドローム（116頁）

● 高尿酸血症：hyperuricemia　● 尿中尿酸排泄量（E_{UA}）：uric acid excretion　● 尿酸クリアランス（C_{UA}）：uric acid clearance　● プリンヌクレオチド：purine nucleotide　● ホスホリボシルピロリン酸（PRPP）：phosphoribosylpyrophosphate　● ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）：hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase　● 家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）：familial juvenile hyperuricemic nephropathy　● ABCG2：ATP-binding cassette sub-family G member 2

生活環境が強く影響する
高尿酸血症と生活習慣病

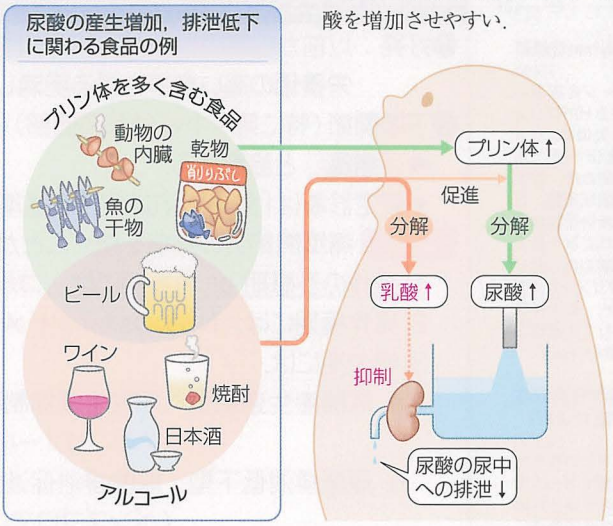
- 高尿酸血症の発症には，遺伝的因子に加えて，環境因子も強く影響する．
- 高血圧，脂質異常症(94頁)，糖尿病(12頁)，肥満症(112頁)などの生活習慣病が合併することが多く，虚血性心疾患や脳血管障害の発症率を高めていると考えられている．
- 血清尿酸値が7.0 mg/dL以下であっても，上昇するにつれて生活習慣病のリスクも高くなる．特に女性では，血清尿酸値の低い段階からその傾向が著しく，注意が必要である．



- 近年，高尿酸血症はメタボリックシンドローム(116頁)の指標として注目されている．

アルコールは尿酸の産生過剰と排泄低下を引き起こす
高尿酸血症を促進させる食品

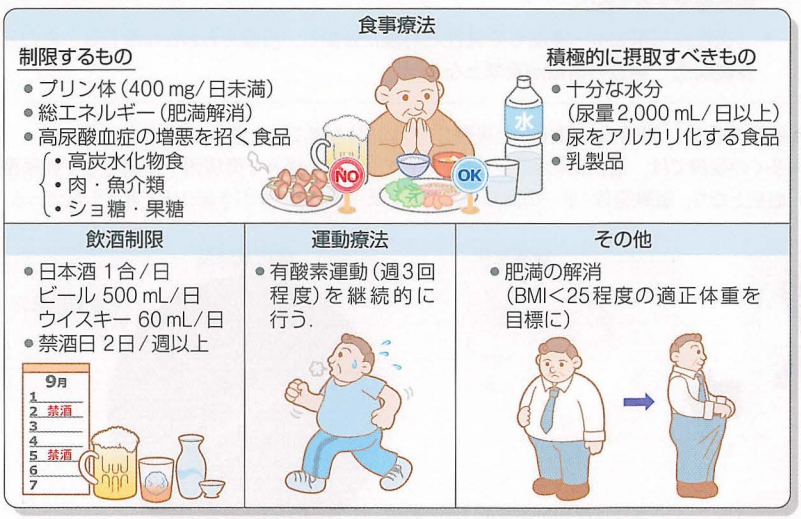
- プリン体を多く含む食品には動物の内臓，魚の干物，乾物などがある．
- アルコールは体内でのプリン体分解を促進して尿酸を増加させ，さらにはアルコールの分解に伴って産生される乳酸が尿酸の排泄を妨げる．
- 特にビールはアルコールだけでなくプリン体も多く含むので，尿酸を増加させやすい．



- アルコールはアセトアルデヒドを経て酢酸に変換され，次いでアセチルCoAとなって分解されていく．この際，還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド(NADH)が増え，この増加が乳酸生成を増加させる．

生活習慣病として扱う必要がある
高尿酸血症に対する生活指導

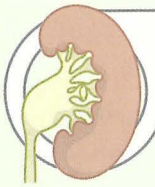
- 環境因子を是正することで，高尿酸血症の発症は抑えられるため，高尿酸血症に対しては生活指導が重要となる．生活指導の内容としては，食事療法，飲酒制限，運動療法が中心となる．



日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)：メディカルレビュー社：110-112，2010(引用改変)

- 内臓脂肪の蓄積は，尿酸産生過剰を介して尿酸値を上げるため，生活改善(食事・運動療法)により肥満が解消されると，血清尿酸値も低下することが多い．
- ただし，急激な体重減少や過度の運動は痛風発作を引き起こす可能性があるため，慎重に行う必要がある．
- 生活改善を行っても尿酸値が低下しない場合は，薬物治療を考慮する(133頁)．
- 十分な水分摂取や尿をアルカリ化する食品の摂取は，尿中に尿酸が溶けやすい状態をつくり，尿路結石の発生を予防する．

• 生活習慣病：lifestyle-related disease • 内臓脂肪型肥満：visceral fat obesity • プリン体：purine body • 還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド(NADH)：reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide • 内臓脂肪：visceral fat • 痛風：gout • 尿路結石：urinary calculus／urinary stone



M 109.9

痛風

監修 藤森 新

intro.

尿酸塩結晶が関節内に析出することにより起こる，激烈な痛みを伴う急性関節炎発作を主症状とした症候群である．尿酸代謝異常による高尿酸血症が根底にあり，進行すると皮下結節や腎機能障害を引き起こす．30～50歳代の男性に発症することが多い．

Words & terms

Lesch-Nyhan症候群（レッシュ ナイハン）〔126頁〕
サルベージ合成系の酵素であるHPRT（125頁）の完全欠損による伴性劣性遺伝疾患である．高尿酸血症，痙性麻痺，不随意運動，自傷行為，精神運動発達遅滞などの症状を呈する．高尿酸血症に対してはアロプリノールが有効であるが，精神神経症状に対しては適切な治療法がない（158頁）．

家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）〔126頁〕
排泄低下型の若年性高尿酸血症をきたす常染色体性優性遺伝疾患である．比較的急速に腎機能が低下し，腎不全に至る．常染色体16番に存在するウロモジュリン遺伝子の異常が関与している．

尿アルカリ化薬〔128頁〕
クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合薬など，尿pHを6～7に調整する薬．

MINIMUM ESSENCE　gout

❶好発：以前から**高尿酸血症**（血清尿酸値＞**7.0 mg/dL**）を指摘されている，栄養価の高い食事を摂る肥満した**成人男性**．〈95％以上が男性〉

❷下肢関節（特に**第1中足趾節関節部**）に**激痛**・発赤・腫脹が出現する．〈痛風発作〉

➡ **痛風** と診断する．

- 確定診断は「痛風関節炎の診断基準」をもとに行う．

治療　痛風関節炎の発症を防ぐことが第一となる．

1. 発作の予感期 or 前兆期には，**コルヒチン**投与を行う．〈白血球遊走を阻害〉
2. 発作極期には，NSAIDs（エヌセイズ）（**インドメタシン**，ナプロキセンなど）を使用する．
3. 間欠期には，
   a. 尿酸産生過剰型：尿酸生成抑制薬（**アロプリノール**，フェブキソスタット，トピロキソスタット）
   b. 尿酸排泄低下型：尿酸排泄促進薬（**ベンズブロマロン**，**プロベネシド**）を使用する．

※ **尿路結石**，**腎障害**のある場合には，**尿酸生成抑制薬の適応**．尿路結石では**尿酸排泄促進薬は使用しない**．

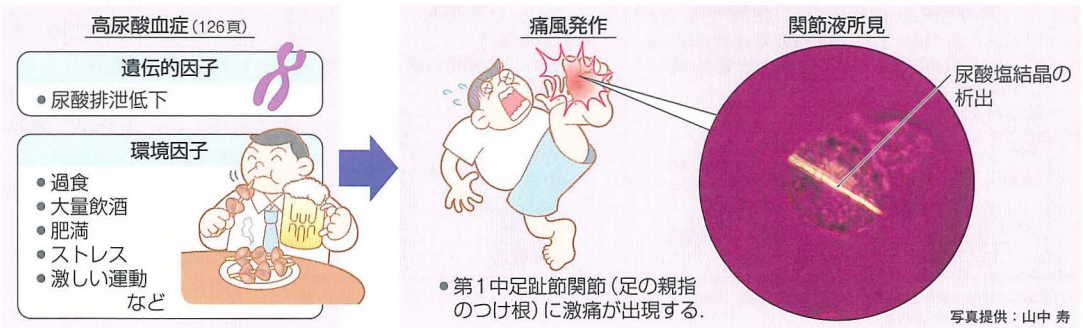
4. 尿pHの調整：尿アルカリ化薬（クエン酸製剤など）

補足事項

- 痛風発作は尿酸濃度が上昇したときだけでなく，関節局所での温度低下，酸性化などによる尿酸溶解度の低下，血清尿酸値低下作用をもつ薬剤の使用などによって，急激に尿酸値が低下したときにも起こる．そのため，痛風発作中の血清尿酸値は診断の参考とならない．
- 二次性高尿酸血症・痛風も原発性と同様に分類し，治療もおおむね準じる．ただし，基礎疾患・病態の治療が重要となる．

高尿酸血症の一病態 痛風発作の発症

- 痛風発作は，関節内に析出した尿酸塩結晶が引き起こす，急性の関節炎である．
- 多くの症例では，遺伝的に尿酸の排泄が低下した人に様々な環境因子が関与して高尿酸血症となり，痛風発作（単一の関節のみを侵す単一関節炎）を引き起こすと考えられている．



• 痛風：gout　• 尿酸塩結晶：urate crystal　• 急性関節炎：acute arthritis　• 高尿酸血症：hyperuricemia　• 皮下結節：subcutaneous nodule　• ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）：hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase　• 家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）：familial juvenile hyperuricemic nephropathy

“風が触れても痛い” 痛風の経過

- 痛風発作は数日～1週間ほどでおさまる場合が多い.
- 無治療のまま放置すると，発作の頻度は数年に1回から年に数回へと次第に増加し，母趾以外の関節にも発作が生じるようになる.

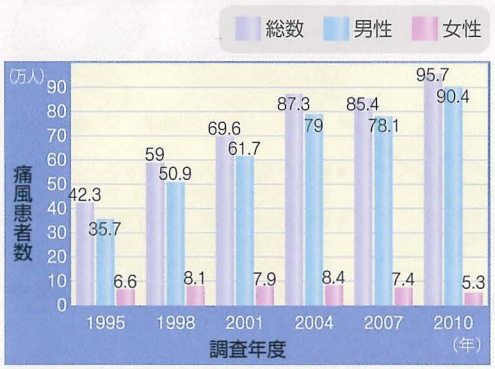


患者の多くは男性 疫学

- かつて，わが国では痛風は非常にまれな疾患であった．実際，1889～1959年の学会報告数は82件と非常に少ない*．しかし1960～1970年代にかけて爆発的に増加した．この背景には，1960年代以降の食生活の欧米化やアルコール摂取量の増加があると考えられている.

*松浦尚子，御巫清允：痛風，その研究，原因：リウマチ科 2：462-467，1989

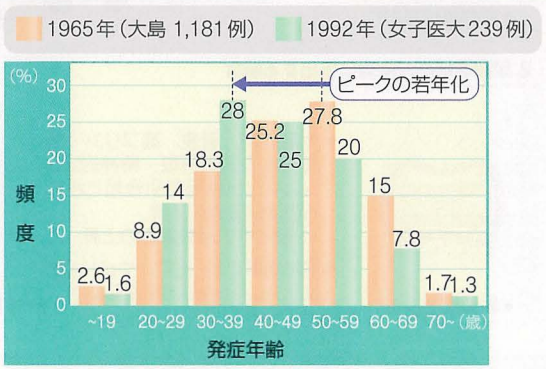
国民生活基礎調査による痛風患者の推移



厚生労働省大臣官房統計情報部 編：国民生活基礎調査：1995，1998，2001，2004，2007，2010（引用改変）

- 一般的に痛風患者の95%が男性といわれている．しかし，このデータは上記の国民生活基礎調査の結果とは一致しない．これは，国民生活基礎調査が，被調査者の自己申告に基づいて行われている結果であり，高尿酸血症を指摘されただけの患者も含んでしまっているためと考えられる.

痛風の発症年齢の経年的推移

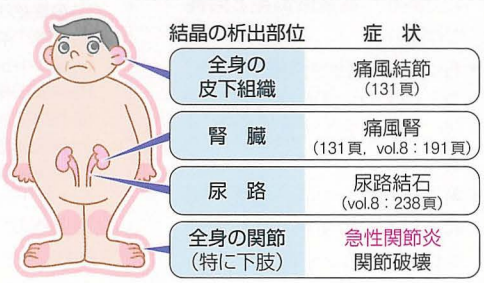


山中 寿 ほか：高尿酸血症・痛風の疫学と背景因子―高尿酸血症・痛風は増え続けているか―：プリン・ピリミジン代謝 19：123-133，1995（引用改変）

- 以前は50歳代が発症年齢のピークであったが，最近は30歳代へとピークが移ってきている．その原因としては，若い世代における肥満，過食，過剰飲酒などの生活習慣が関与していると考えられている.

結晶の析出部位によって異なる 臨床症状

- 尿酸塩結晶の析出する部位によって，臨床症状は異なってくる.
- 最も多いのは，関節液中に析出する痛風発作（急性関節炎）である.
- 急性関節炎以外は，痛風の慢性症状である.



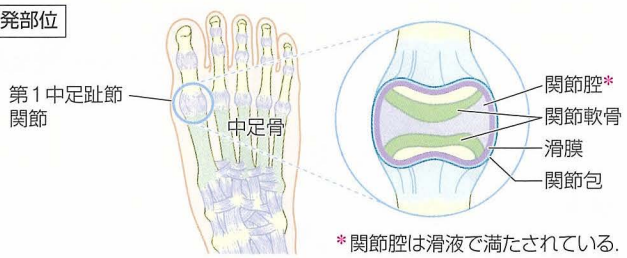
- 第1中足趾節関節：the first metatarsophalangeal joint
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）：non-steroidal anti-inflammatory drugs
- 尿酸排泄促進薬：uricosuric drug
- 尿酸生成抑制薬：uric acid synthesis inhibitor
- 尿路結石：urinary calculus／urinary stone
- 痛風結節：tophus
- 痛風腎：gouty kidney

第1中足趾節関節に多い

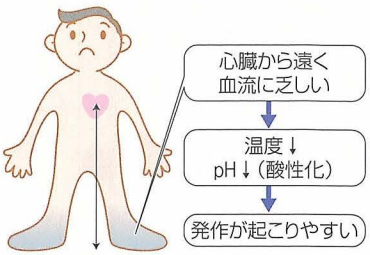
痛風発作の好発部位と発生機序

- 初回の痛風発作の約70%は，第1中足趾節関節に生じる．
- 尿酸は，低温，低pHの状況下で結晶が析出しやすくなる（124頁）．そのため，血流に乏しく（冷えやすい，酸素が届きにくい），運動量の多い（pHが低下しやすい）足趾部が好発部位となる．

好発部位



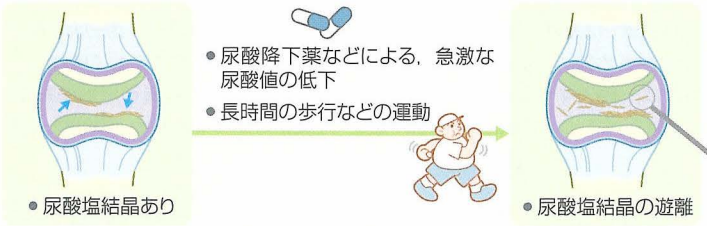
*関節腔は滑液で満たされている．



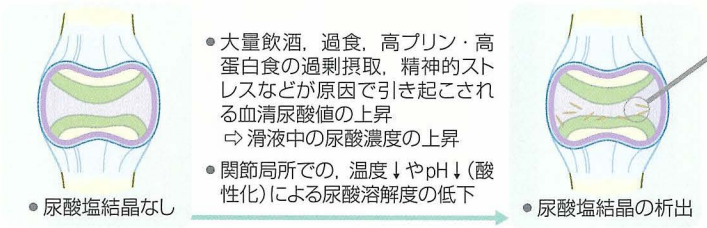
痛風発作の発生機序

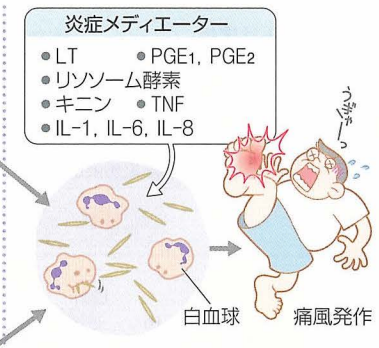
- 関節腔に析出・遊離した尿酸塩結晶に対する生体防御反応として，痛風発作が生じる．
- 関節腔内に痛風発作を起こす尿酸塩結晶が析出・遊離する機序として，以下の2つが考えられている．

1. すでに析出・沈着していた尿酸塩結晶が滑液中に遊離する場合



2. 尿酸塩結晶が急激に析出する場合





- 結晶が関節腔内へ遊離すると，白血球などの炎症細胞が遊走してくる．
- 炎症細胞は遊離した結晶を貪食し，リソソーム内の酵素を放出して関節腔内に炎症を引き起こす．また血小板やマクロファージの放出する様々な炎症関連物質も関与して，炎症が劇症化する．

Advanced Study

痛風関節炎の診断基準

- 痛風は，高尿酸血症が持続した結果として関節内に析出した尿酸塩結晶が引き起こす結晶誘発性関節炎を発症したものであり，高尿酸血症と同義ではない．
- 右記「痛風関節炎の診断基準」の1.～3.のいずれかを満たせば，“痛風”として診断可能である．
- 鑑別疾患としては，急性単関節炎である偽痛風（133頁）や細菌性関節炎などがある．

痛風関節炎の診断基準

1. 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること
2. 痛風結節の証明
3. 以下の項目のうち6項目以上を満たすこと
   - (a) 2回以上の急性関節炎の既往がある
   - (b) 24時間以内に炎症がピークに達する
   - (c) 単関節炎である
   - (d) 関節の発赤がある
   - (e) 第1中足趾節関節の疼痛または腫脹がある
   - (f) 片側の第1中足趾節関節の病変である
   - (g) 片側の足関節の病変である
   - (h) 痛風結節（確診または疑診）がある
   - (i) 血清尿酸値の上昇がある
   - (j) X線上の非対称性腫脹がある
   - (k) 発作の完全な寛解がある

痛風関節炎の診断上の注意点

1. 痛風発作中の血清尿酸値は低値を示すことがあり，診断的価値は高くない
2. 関節液が得られたら迅速に検鏡し，尿酸塩結晶の有無を同定する
3. 痛風結節は診断上価値があるが頻度は低い

日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）：メディカルレビュー社：67，2010

- 痛風：gout　- 第1中足趾節関節：the first metatarsophalangeal joint　- 尿酸降下薬：antihyperuricemic agent　- ロイコトリエン（LT）：leukotriene　- プロスタグランジンE（PGE）：prostaglandin E　- 腫瘍壊死因子（TNF）：tumor necrosis factor　- インターロイキン（IL）：interleukin　- 偽痛風：pseudogout　- 細菌性関節炎：bacterial arthritis

痛風の慢性症状
痛風結節

耳介の痛風結節



赤岡家雄：痛風：イヤーノート・アトラス第5版：メディックメディア：D30，2012

足趾の痛風結節とそのX線像

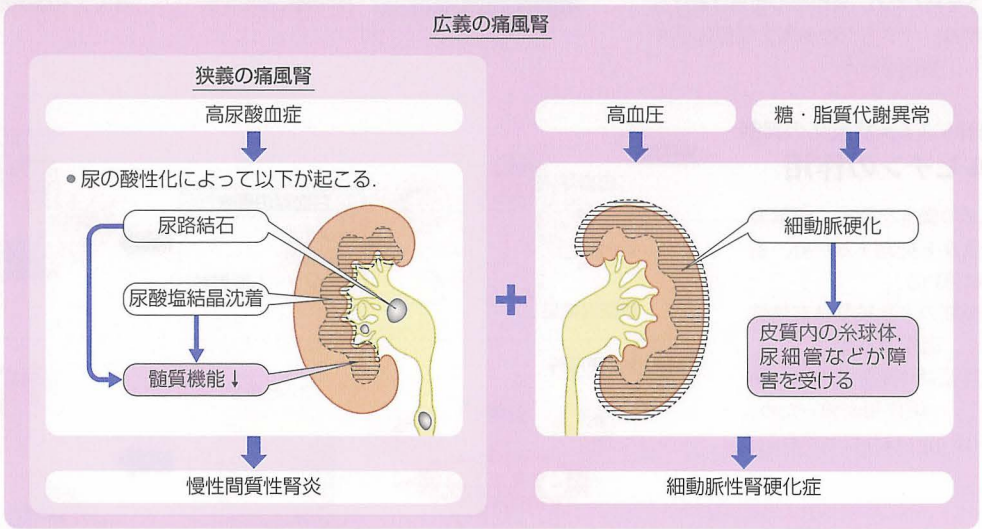




- 痛風結節は尿酸塩結晶が軟骨，腱，皮下組織などに慢性的に析出し，その周囲を肉芽組織が取り囲んだものである．無痛性の結節で，血流が乏しく冷えやすい部位に析出しやすいため，足趾，足背，手指，肘関節，耳介などに好発する．
- 痛風結節は，血清尿酸値を6.0 mg/dL未満に維持することで縮小・消失する．
- 感染や神経の圧迫を伴う例では外科的摘出術が考慮される場合もある．
- 関節周囲の骨組織に生じるとX線写真にて骨の萎縮や打ち抜き像（punched out lesion）が認められたり，重篤になると関節の変形が生じたりすることもある．

痛風の最も重篤な慢性合併症
痛風腎

- 以前の痛風腎（vol.8：191頁）の定義は，腎臓髄質内の尿酸塩結晶沈着によって起こる尿細管間質病変を認められたときのみに用いられた（狭義の痛風腎）．
- しかし最近では臨床的立場を重視した観点から，痛風に高率に合併する高血圧，糖・脂質代謝異常による腎障害も含めて痛風腎と総称している（広義の痛風腎）．



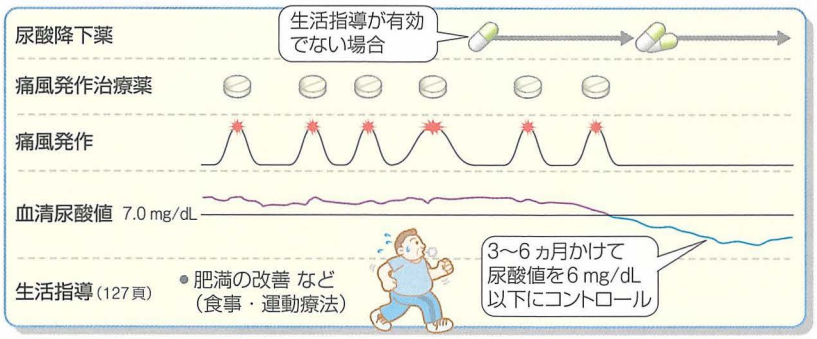
- 腎臓髄質機能低下として最も初期に出現する症状は，尿濃縮力の低下である．

- 痛風結節：tophus　- 痛風腎：gouty kidney　- 尿酸塩結晶：urate crystal　- 高尿酸血症：hyperuricemia　- 尿路結石：urinary stone　- 慢性間質性腎炎（CIN）：chronic interstitial nephritis　- 細動脈性腎硬化症：arteriolar nephrosclerosis　- 尿濃縮力：urinary concentration

薬物治療と生活習慣の改善

治療の全体像

- 痛風の治療には，大きく分けて痛風発作の治療と，発作のない時期（間欠期）の高尿酸血症に対する治療とがある．
- まずは痛風発作に対する治療を行い，発作が十分鎮静した後に高尿酸血症の病型（126頁）や合併症に合わせて尿酸降下薬を選択する．
- 尿酸降下薬は少量から開始し，血清尿酸値を測定しながら3～6ヵ月かけて維持量を決定する．



高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン ダイジェスト版：日本痛風・核酸代謝学会：4，2002（引用改変）

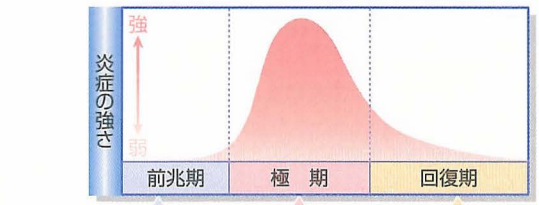
- 肥満や生活習慣病が合併する場合は，まず生活指導を行う（127頁）．改善がみられない場合は薬物治療に移行する．
- 生活習慣病の合併がない場合は，最初からガイドラインに沿って薬物治療を行う．
- 尿酸値が低下した後も，関節内に尿酸塩結晶が存在すれば，痛風発作は引き起こされることがある．

コルヒチンとNSAIDsを使う

痛風発作時の薬物治療

- 痛風発作の症状によって，投与する治療薬は右記のように異なる．
- NSAIDs（エヌセイズ）投与が禁忌の場合（アスピリン喘息や腎障害など），または無効の場合には，ステロイド薬を投与する．
- 発作中に尿酸降下薬を投与すると，急激な尿酸値の低下が起こり，関節内の尿酸塩結晶の析出・遊離が促されて症状が悪化するため，使用は避ける（130頁）．
- 鎮痛目的のアスピリン投与は，血清尿酸値の低下を招くため，発作中の使用は避ける．
- 発作時は，できるだけ患部を安静に保ち，冷却し，禁酒を行う．

痛風発作時の薬物治療



コルヒチン
発作の前兆期（足が重い，違和感がある）に1錠（0.5 mg）のみ用い，発作を抑制する．

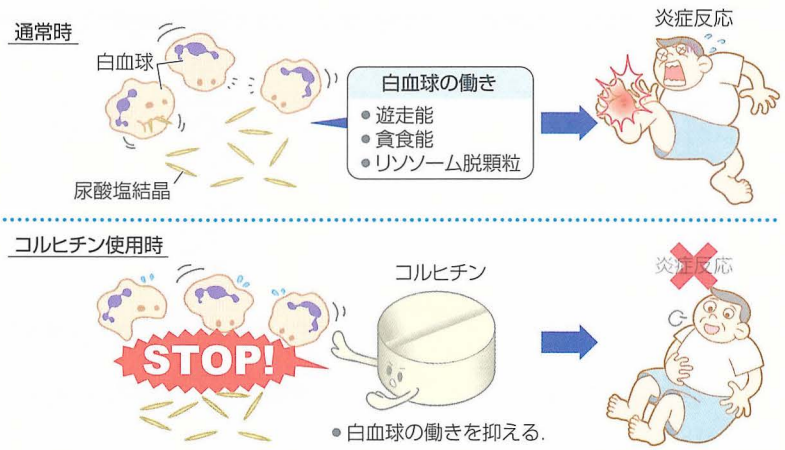
NSAIDsパルス投与
発作の極期にインドメタシン，ナプロキセンなどを短期間に比較的大量に投与する．

NSAIDs投与
痛みがあればその程度に応じて少量～常用量服用し，痛みが消失すれば中止する．

白血球による炎症反応の抑制

コルヒチンの作用

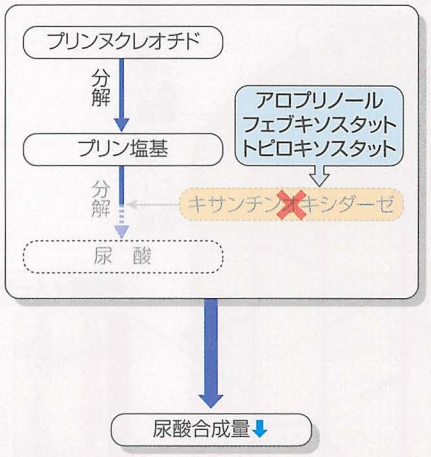
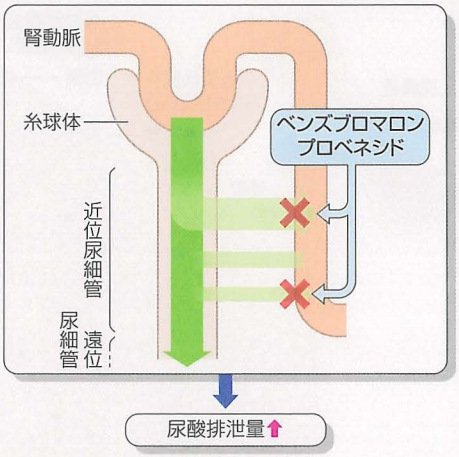
- 白血球の働きを抑え，痛風発作の発症を抑制するため，前兆期に用いる．
- 発作極期の大量投与は有効性が低く，副作用が多い．
- 消化器症状（腹痛，下痢，嘔吐など）の副作用が強いため，1錠（0.5 mg）投与にとどめる．



● 痛風：gout　● 高尿酸血症：hyperuricemia　● 尿酸降下薬：antihyperuricemic agent　● 生活習慣病：lifestyle-related disease
● 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）：non-steroidal anti-inflammatory drugs

病型によって使い分ける 尿酸降下薬

- 尿酸降下薬には尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬があり，これらは高尿酸血症の病型(126頁)によって使い分けられる．
- 急激な尿酸値の低下は痛風発作を誘発するため，少量投与から徐々に量を増加する．
- それぞれの尿酸降下薬の適応と作用機序は以下の通りである．

	尿酸生成抑制薬	尿酸排泄促進薬
薬剤名	アロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタット	ベンズブロマロン，プロベネシド
適　応	● 尿酸産生過剰型 ● 尿路結石，腎機能障害の合併例	● 尿酸排泄低下型 ● 副作用により尿酸生成抑制薬が使用不可能な例
作用機序	 ● キサンチンオキシダーゼ(125頁)を抑制し，肝臓での尿酸合成量を低下させて血清尿酸値を低下させる．尿酸排泄量も減少させる．	 ● 近位尿細管での尿酸再吸収を抑制し*，尿酸排泄量を増加させる(125頁)．
備　考	● 白血病などの化学療法の際にも腎障害予防として使用される(核酸の崩壊により大量の尿酸が生成されるため)． ● 腎機能低下例では，アロプリノールの重篤な副作用(骨髄抑制，皮膚過敏症，肝障害)が起こりやすいため，投与量を調節する．	● 腎機能低下例には効果が不良である． ● 尿路結石ができやすくなるため，予防として尿アルカリ化薬(128頁)を併用する． ● 尿路結石のある場合は禁忌**．
副作用	発疹，胃腸障害，肝障害，骨髄障害　など	胃腸障害，皮膚過敏症，肝障害　など

- 痛風発作がない場合でも，高尿酸血症で腎障害や心血管障害のリスクとなる合併症が存在すれば，血清尿酸値8.0 mg/dL以上で薬物治療を考える．
- また，合併症がない場合でも，血清尿酸値9.0 mg/dL以上で薬物治療を考える．

*ベンズブロマロン，プロベネシドは，尿細管腔側から尿酸輸送体(URAT1)を阻害し，URAT1による尿酸再吸収を抑制する(125頁)．
**尿酸の再吸収を阻害し，尿細管中の尿酸濃度を上昇させるため，尿路結石ができやすくなる．

Supplement

偽痛風

- 痛風と鑑別を要する疾患として，偽痛風がある．
- 痛風は高尿酸血症が原因となるが，偽痛風では高尿酸血症はみられない．
- 関節X線検査で，ピロリン酸カルシウムの沈着による点状または線状の軟骨石灰化像がみられる．



	痛　風	偽痛風
原因物質	尿　酸	ピロリン酸カルシウム
男：女	20：1	1：3
好発年齢	30～50歳代	60歳以上
好発部位	第1中足趾節関節	膝関節
高尿酸血症	あり	なし



- 尿酸生成抑制薬：uric acid synthesis inhibitor　- 尿酸排泄促進薬：uricosuric drug　- 尿路結石：urinary calculus／urinary stone
- キサンチンオキシダーゼ：xanthine oxidase　- 尿酸輸送体(URAT1)：urate transporter 1　- 偽痛風：pseudogout　- ピロリン酸カルシウム(CPPD)：calcium pyrophosphate dihydrate

骨代謝総論

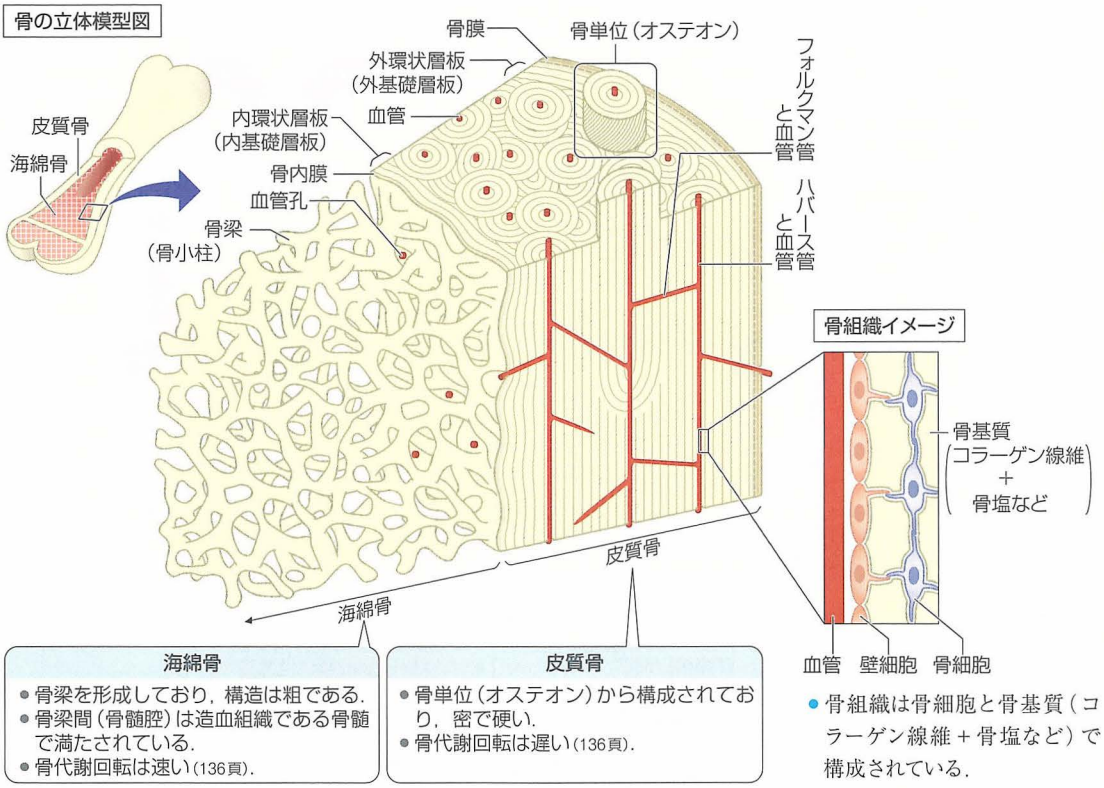
監修
細井　孝之

骨の解剖

骨の基本構造をおさえる

解剖監修
松村　讓兒

- 骨の表層部は皮質骨からなり，深部は海綿骨で構成されている．



海綿骨
- 骨梁を形成しており，構造は粗である．
- 骨梁間（骨髄腔）は造血組織である骨髄で満たされている．
- 骨代謝回転は速い（136頁）．

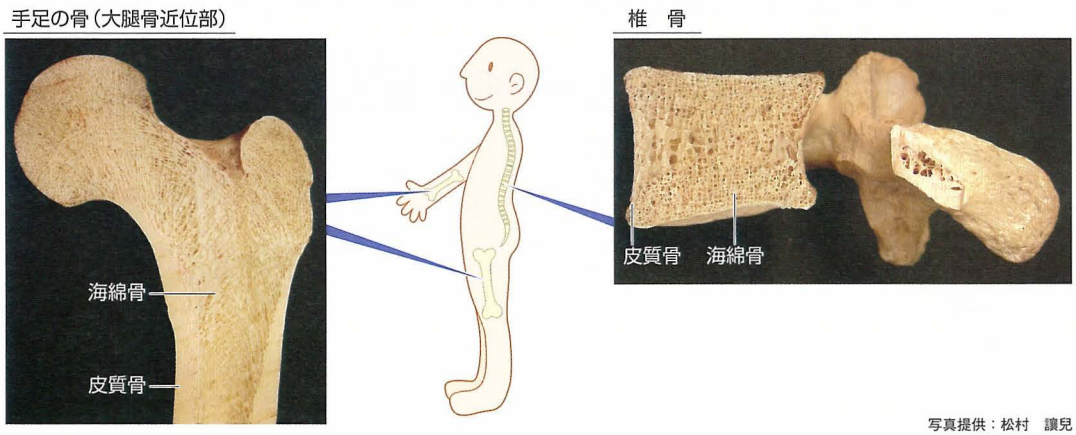
皮質骨
- 骨単位（オステオン）から構成されており，密で硬い．
- 骨代謝回転は遅い（136頁）．

- 骨組織は骨細胞と骨基質（コラーゲン線維＋骨塩など）で構成されている．

皮質骨と海綿骨の割合

部位によって割合が違う

- 骨を構成する皮質骨と海綿骨の割合や分布は，部位によって様々である．
- 手足の骨では皮質骨の割合が多く，椎骨では海綿骨の割合が多い．



写真提供：松村　讓兒

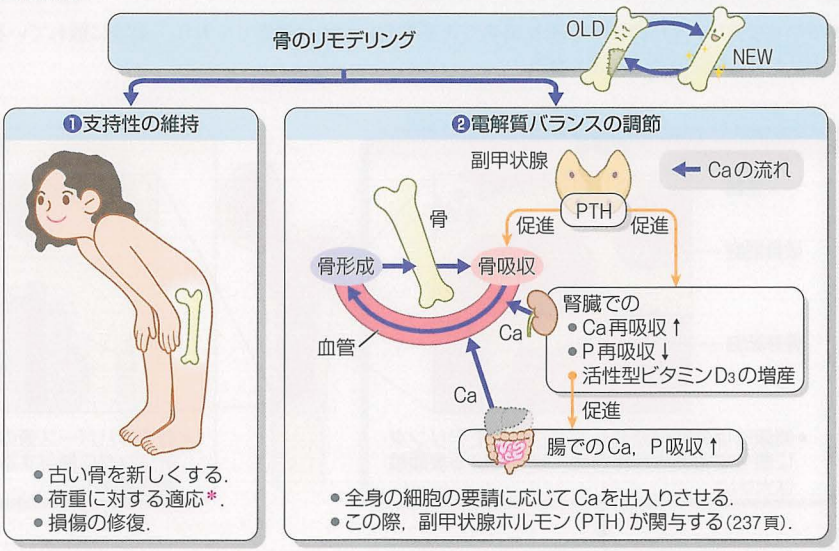
- 骨代謝：bone metabolism　- 皮質骨：cortical bone　- 海綿骨：cancellous bone　- 骨梁（骨小柱）：trabecula　- 骨内膜：endosteum　- 内環状層板（内基礎層板）：internal circumferential lamella　- 外環状層板（外基礎層板）：external circumferential lamella　- 骨膜：periosteum　- 骨単位（オステオン）：osteon　- フォルクマン管：Volkmann canal　- ハバース管：Haversian canal　- 骨基質：bone matrix　- コラーゲン線維：collagen fiber　- 骨塩：bone mineral　- 壁細胞（ライニング細胞〔LC〕）：lining cell

骨は吸収と形成を並行して繰り返す
骨のリモデリングの意義

- 骨のリモデリングには，❶支持器官としての機能の維持，❷生体内の電解質（Ca，P）バランスの恒常性の維持，の2つの役割がある．
- リモデリングはホルモンなどの全身性因子，成長因子，サイトカインなどの化学的物質および力学的負荷などの複雑な連携により調節されている．

*無重力や長期臥床などで負荷が減ると，骨量は減少する．

- 骨は常に吸収と形成を繰り返して組織の更新を行っている．これを骨のリモデリングという．



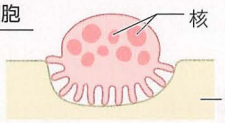
リモデリングの主役は破骨細胞と骨芽細胞
骨のリモデリング

- 骨吸収～骨形成の1サイクルはおよそ3～6ヵ月で終了し，約2年で全身の骨がつくり替えられる．

解剖監修 松村 讓兒

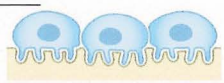
骨のリモデリングに関与する細胞の模式図

破骨細胞



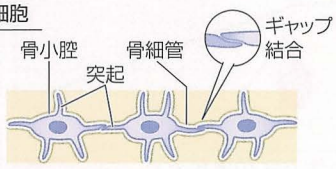
- 多核の巨細胞．
- 古くなった骨を分解・吸収する．
- 骨吸収マーカー（TRACP-5bなど）を分泌する（144頁）．

骨芽細胞



- I型コラーゲンを主体とする骨基質の合成・石灰化を行う．
- 骨基質に埋入して骨細胞となる．
- 骨形成マーカー（BAP）を分泌する（144頁）．

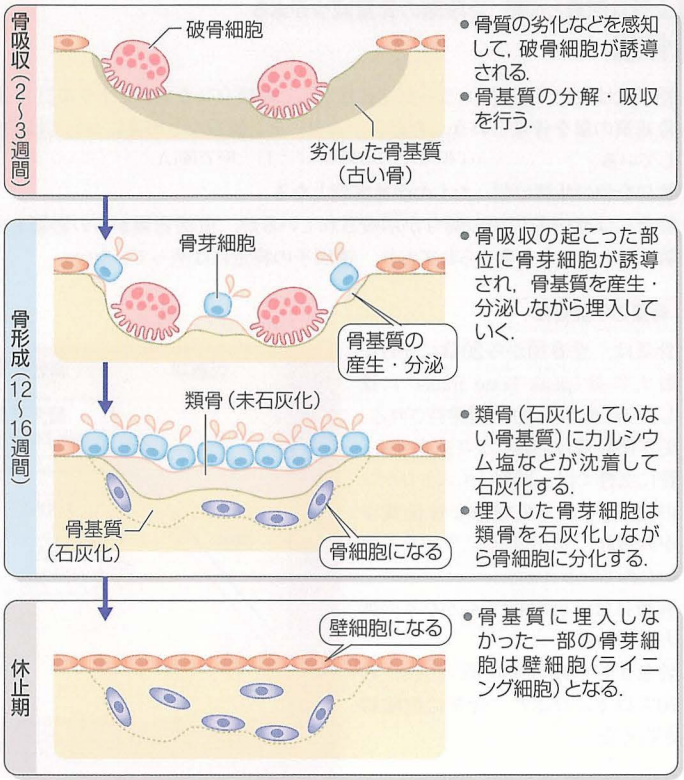
骨細胞



- 骨芽細胞に由来し，骨組織のうち最も多くを占める．
- 骨細胞同士，または骨芽細胞や壁細胞（ライニング細胞）とギャップ結合により連結する．機械的・力学的刺激を感知して骨形成を制御している．

骨のリモデリングの流れ

※下図では骨芽細胞，骨細胞の突起を省いている．

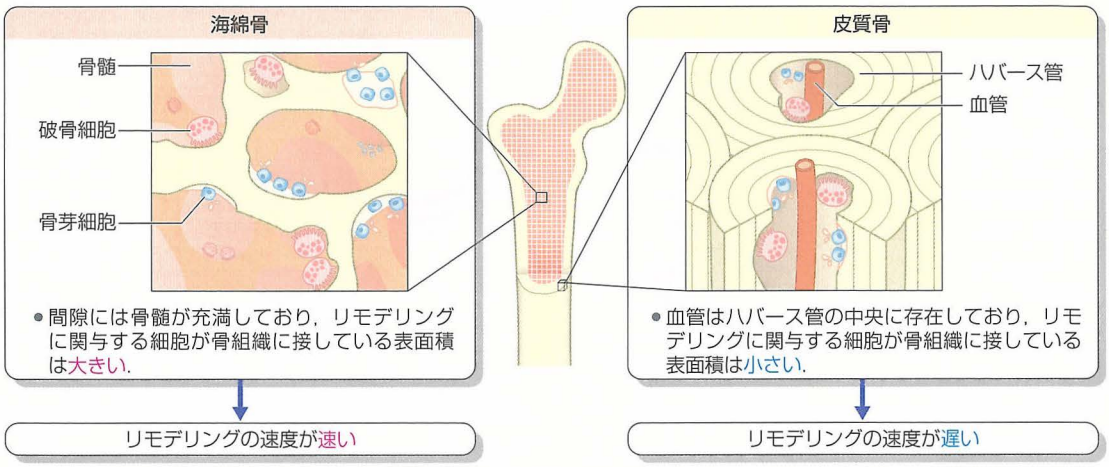


- 骨髄：bone marrow　- 骨量：bone mass　- 骨代謝回転：bone turnover　- 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　- 骨吸収：bone resorption　- 骨形成：bone formation　- 破骨細胞：osteoclast　- 骨吸収マーカー：bone resorption marker　- 骨芽細胞：osteoblast　- 骨形成マーカー：bone formation marker　- 骨型アルカリホスファターゼ（BAP）：bone specific alkaline phosphatase　- 骨小腔：bone lacuna　- 骨細管：bone canaliculus　- ギャップ結合：gap junction　- 類骨：osteoid

血液に触れている骨組織の面積による

骨の種類によるリモデリング速度の違い

- 骨のリモデリングに関係する破骨細胞や骨芽細胞は血中に存在しており，血液に触れている骨組織の表面積が大きいほどリモデリングの速度は速くなる．



骨量・骨強度

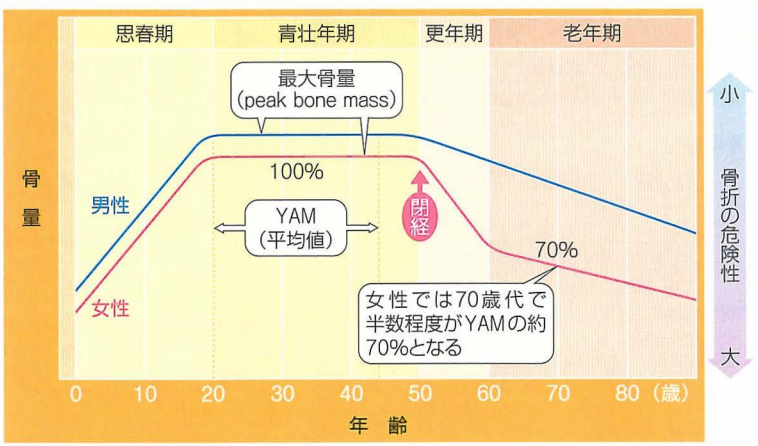
女性は閉経と加齢，２段階の骨量減少がある

骨量

- 骨組織は主に骨基質（コラーゲン線維などと骨塩〔Caなどのミネラル〕）で構成されている（134頁）．
- 骨基質の量を骨量という．ただし，コラーゲン線維などの量については測定が難しいため，骨塩の量を測定して骨量としている．
- 骨量を骨の体積で割ったものが骨密度となる．
- 骨量には遺伝的因子の関与が示唆されているが，生活習慣からの影響も大きいことに加え，寄与率の低い遺伝子が多数関与していると考えられており，遺伝子の特定には至っていない．

骨量の年齢変化

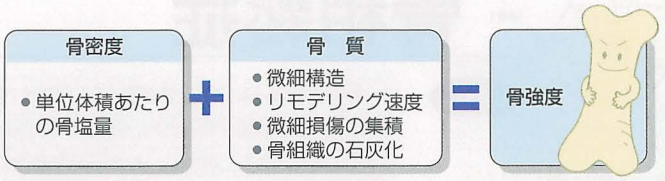
- 骨量は，思春期から20歳にかけて最大骨量（peak bone mass）に達し，それが20～30年間維持される．更年期以降は加齢により減少する．
- 特に女性では，閉経（エストロゲンの減少）によって急激な骨量減少がみられ，半分近くにまでなるといわれている（140頁）．
- 骨量には，同年齢でもかなりの個人差がある．
- 骨量が若年成人平均値（YAM）の70％以下になると，骨折の危険性が高くなる．



- 骨のリモデリング：bone remodeling　- 破骨細胞：osteoclast　- 骨芽細胞：osteoblast　- 骨組織：osseous tissue　- 海綿骨：cancellous bone　- 皮質骨：cortical bone　- 骨髄：bone marrow　- ハバース管：Haversian canal　- 骨量：bone mass　- 骨強度：bone strength　- 閉経：menopause　- 骨基質：bone matrix　- 骨塩：bone mineral　- 骨密度（BMD）：bone mineral density　- 若年成人平均値（YAM）：young adult mean

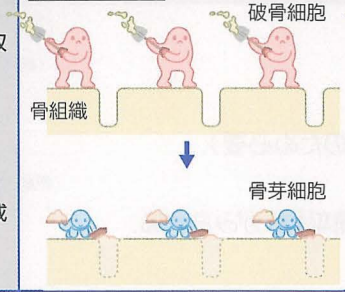
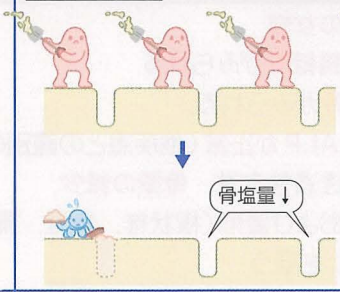
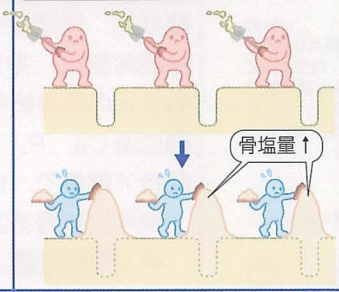
骨密度が大きく関わる
骨強度の定義

- 骨の強さの指標は骨強度という概念で表される.
- 骨強度は，骨密度と骨質の2つの要素によって決まるが，骨密度の高さに左右されるところが大きい.



骨内のミネラル量
骨密度

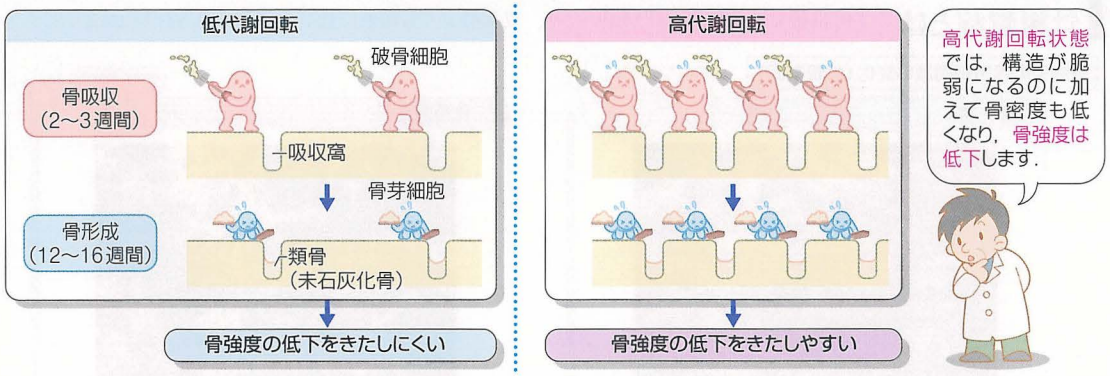
- 骨密度とは単位体積あたりの骨塩量のことで，DXA（デキサ）（142頁）などで測定することができる.
- 正常では骨吸収と骨形成のバランスが保たれているため，骨密度（骨塩量）は一定に維持される.
- 骨吸収・骨形成のバランスがくずれると，骨密度の上昇や低下が起こって，骨強度は低下する.

骨密度	正　常	低　下	上　昇
骨吸収 骨形成	骨吸収=骨形成 	骨吸収>骨形成 	骨吸収<骨形成 
主な疾患	—	・骨粗鬆症（骨吸収↑↑，骨形成↑／骨吸収↑，骨形成↓↓） ・副甲状腺機能亢進症（骨吸収↑↑，骨形成↑）	・大理石骨病（骨吸収↓，骨形成→） ・先端巨大症（骨吸収→，骨形成↑）

- 骨密度が病的に高いと，骨の柔軟性が失われて骨強度は低下する.

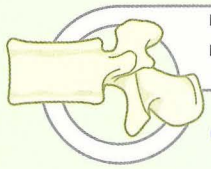
高代謝回転では劣化が激しい
骨質

- 骨質とは，骨の構造（骨梁の太さなど）や品質（骨組織の石灰化など）を意味しており，特にリモデリング（135頁）の速度が重要になってくる.
- リモデリングによって入れ替わる骨組織の割合が多い状態を高代謝回転といい，少ない場合を低代謝回転という.
- 骨吸収よりも骨形成にかかる時間の方が長い．そのため，骨吸収が盛んに行われている高代謝回転状態では，骨梁に多くの吸収窩（骨吸収によってできた穴）が生じて力学的に脆弱になったり，類骨（石灰化していない形成途中の骨組織）が多くなって骨塩量が減少したりして，骨強度の低下をきたしやすく，骨折のリスクも上昇する.



- 閉経後の女性では，エストロゲン減少によって骨吸収が亢進する高代謝回転と，加齢によって骨芽細胞が減少して骨形成が低下する低代謝回転の2つの病態が存在している（140頁）.
- 男性では性腺機能低下は緩徐であり，加齢による低代謝回転が主な病態となる.

- 骨質：bone quality　- 二重エネルギーX線吸収測定（DXA）〔法〕：dual-energy X-ray absorptiometry　- 骨吸収：bone resorption　- 骨形成：bone formation　- 骨粗鬆症：osteoporosis　- 副甲状腺機能亢進症：hyperparathyroidism　- 大理石骨病：osteopetrosis／marble bone disease　- 先端巨大症：acromegaly　- 高代謝回転：high-turnover　- 低代謝回転：low-turnover　- 骨梁（骨小柱）：trabecula　- 類骨：osteoid



M80〜M81

骨粗鬆症

監修 細井 孝之

intro.

骨強度の低下により，骨が脆くなり骨折しやすくなる骨疾患で，閉経以後の女性に好発する．骨折により自立機能が障害され，寝たきりを含めた高齢者のQOL低下の大きな要因となっている．人口の高齢化とともに増加し，わが国の患者数は約1,300万人と推測されている．主に閉経や加齢が原因となる原発性と，その他の要因による続発性に分類されるが，ここでは原発性を中心に述べる．

骨粗鬆症
- 原発性骨粗鬆症
  - 閉経後骨粗鬆症
  - 男性における骨粗鬆症
- 続発性骨粗鬆症

Words & terms

骨強度 〔138頁〕
骨密度と骨質に規定される骨の強さの指標（137頁）．

骨量 〔138頁〕
骨基質と骨塩量の総和（136頁）．

骨密度 〔138頁〕
単位体積あたりの骨量（137頁）．原則として腰椎または大腿骨近位部で測定する．行えない場合は橈骨や第2中手骨で行う．

骨質 〔138頁〕
骨の構造と質（137頁）．

脆弱性骨折 〔139頁〕
閉経後女性，または50歳以降の男性において，低骨量が原因で，歩行中の転倒や物を持ち上げるなどの軽微な外力によって発生する，非外傷性骨折のこと．椎体，大腿骨近位部，橈骨遠位端などに好発する．

YAM（若年成人平均値） 〔141頁〕
骨量が最大に達している若年成人の平均骨密度．腰椎では20〜44歳，大腿骨では20〜29歳の平均とする．

MINIMUM ESSENCE osteoporosis

1. 好発：**閉経後の女性** 〈エストロゲン↓〉
2. **腰背部痛**，**身長低下**がみられる． 〈椎体圧迫骨折〉
3. 手足の**易骨折性**がみられる．
4. **血清Ca**，**P**，**ALPが正常**（他疾患との鑑別のため必要）．
5. 骨X線像で，透過性亢進，**骨梁の減少**， 〈骨絶対量の減少〉
   椎体圧迫骨折および**変形**（楔状椎，魚椎，扁平椎）がみられる．

➡ **骨粗鬆症** を疑う．

- 二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）などにて骨量減少を証明することにより診断される．

治療 骨折のリスクを下げ，QOLの維持・改善を図ることが目的となる．

1. 食事療法，運動療法
2. 薬物療法（**ビスホスホネート**，**SERM**，活性型ビタミンD_3など）

補足事項

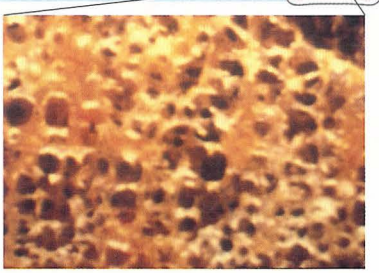
- 本症は多因子疾患であり，遺伝的因子と生活習慣（食事，運動，喫煙，アルコール多飲など）が発症に大きく影響する．
- 続発性骨粗鬆症では，ステロイド性骨粗鬆症が重要である（143頁）．
- 高血糖などによる骨質の劣化による易骨折性の上昇には，骨量低下を認めないことがある．

骨強度が低下する 骨粗鬆症とは

- 骨粗鬆症では，正常と比べて骨密度の低下と骨質の劣化がみられ，骨強度が低下している（137頁）．
- 海綿骨では骨代謝回転が速いため，皮質骨よりも顕著に骨質の劣化がみられる（136頁）．

海綿骨の骨微細構造の変化（椎骨断面）

正 常



- 縦横ともに密な骨梁により構成されている．

骨粗鬆症



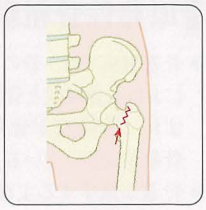
- 骨梁の数は減少し，また狭細化している．断裂も認められる．

写真提供：井上 哲郎

- 骨強度：bone strength
- 骨量：bone mass
- 骨密度（BMD）：bone mineral density
- 骨質：bone quality
- 若年成人平均値（YAM）：young adult mean
- クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life
- 原発性骨粗鬆症：primary osteoporosis
- 続発性骨粗鬆症：secondary osteoporosis
- 閉経後骨粗鬆症：postmenopausal osteoporosis
- アルカリホスファターゼ（ALP）：alkaline phosphatase
- 二重エネルギーX線吸収測定〔法〕（DXA）：dual-energy X-ray absorptiometry

廃用症候群を引き起こす可能性

大腿骨近位部（頸部）骨折



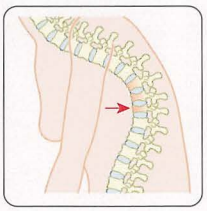
- 骨粗鬆症では脆弱性骨折が主な合併症となり，高齢者ではQOLの低下に著しく影響する．特に大腿骨近位部骨折は重篤であり，後期高齢者で頻度が上昇する．
- 多くは転倒によって生じ，その後寝たきりとなり廃用症候群を引き起こす可能性がある．
- このため，術後早期から離床し，歩行訓練を開始することが重要である．
- 高齢者が寝たきりとなる原因の第3位であり，生命予後は著しく悪化する．



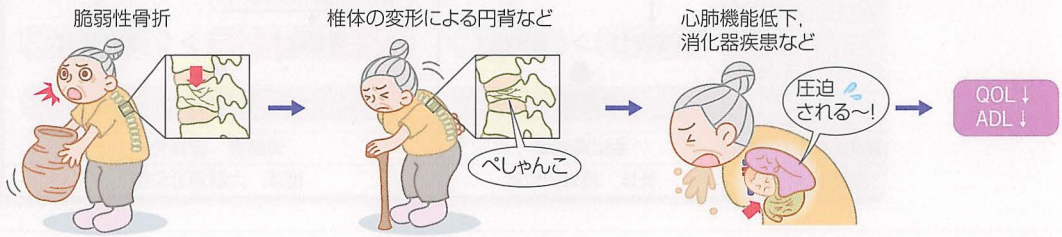
- 骨折リスク評価の指標として，WHOが2008年に公表したFRAX®がある．年齢・身長・体重・骨折歴の有無などから，今後10年間の大腿骨近位部骨折と主な骨粗鬆症による骨折の発生リスクの割合（%）が求められる．

QOL・ADLの著しい低下をきたす

椎体圧迫骨折



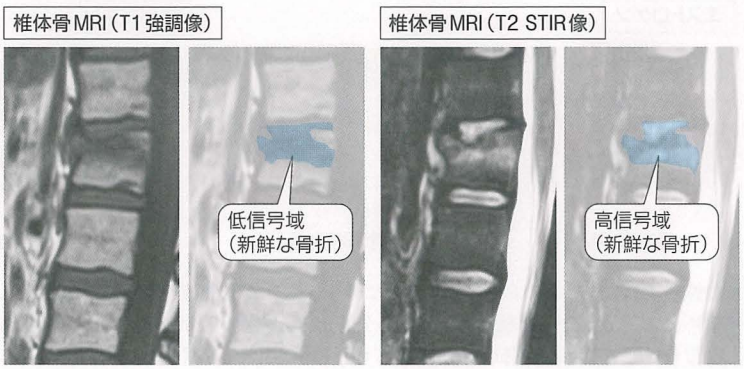
- 椎体は海綿骨の割合が非常に多く（134頁），骨粗鬆症の変化が早期に現れる．
- 椎体圧迫骨折は骨粗鬆症で最も多い合併症であり，胸腰椎（特にT12，L1）に好発する．
- 椎体の骨折は，脊柱変形（円背，亀背など）を引き起こし，それに伴う運動機能・心肺機能の低下や消化器疾患が患者のQOL・ADLの低下を招く．



早期の圧迫骨折診断に有用

椎体圧迫骨折のMRI像

- 椎体骨折の判定にMRIが有用である．
- 臨床症状があってもX線像で形態変化がない早期の椎体骨折の診断や，椎体骨折の新旧などがわかる．
- MRI矢状断のT1強調像で，椎体に限局してその一部が帯状あるいはほぼ全部が低信号の場合を新鮮椎体骨折とする（STIR像では同領域が高信号となる）．



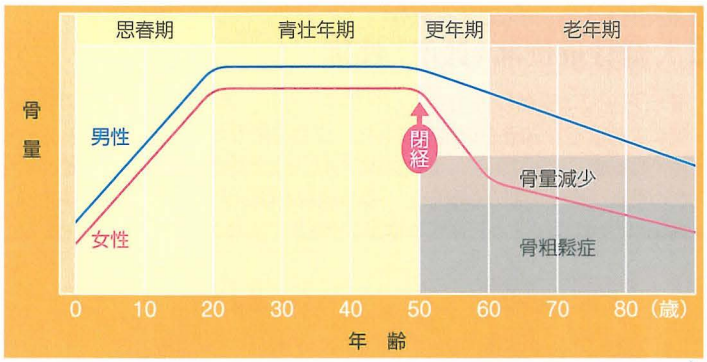
写真提供：藤井 英紀

- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）：selective estrogen receptor modulator　- 椎体圧迫骨折：vertebral compression fracture　- 廃用症候群：disuse syndrome　- 椎体：vertebral body　- 大腿骨近位部（頸部）骨折：femoral neck fracture　- 日常生活動作（ADL）：activities of daily living　- 円背：hump back　- 亀背：gibbus　- 非選択的脂肪抑制法（STIR）：short-tau inversion recovery

骨吸収が骨形成を上回る

原発性骨粗鬆症の病態

- 骨粗鬆症では，骨のリモデリング（135頁）における骨吸収と骨形成のバランスがくずれ，骨吸収が骨形成を上回るため，骨量が減少している（137頁）．
- 骨量が減少する主な原因には，閉経と加齢がある．
- 女性では，閉経による変化に加えて，さらに加齢性変化が起こる．加齢性変化による骨量の減少は，70歳以降に明らかとなってくる．



閉経による変化

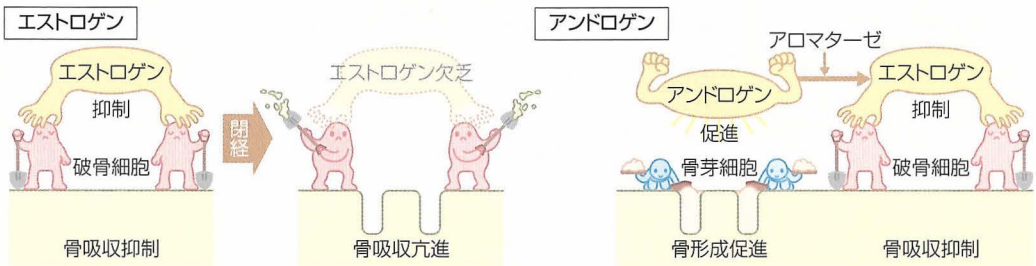
加齢性変化

	閉経による変化	加齢性変化
骨量減少の機序	●エストロゲン欠乏による，種々のサイトカインの変動による． エストロゲン欠乏 破骨細胞の補充と活性亢進 骨吸収亢進に続く骨形成亢進 骨吸収↑↑ ＞ 骨形成↑ 骨量減少	●骨芽細胞の機能低下などによるが，機序は不明な点も多い． 加　齢 ビタミンD↓ Ca摂取↓ 骨芽細胞の機能・増殖能↓ 腸管Ca吸収↓ 血清Ca↓ 副甲状腺ホルモン↑ 骨吸収↑ ＞ 骨形成↓↓ 骨量減少
変化しやすい部位	主に海綿骨	海綿骨・皮質骨
骨折好発部位	椎体，橈骨遠位端	椎体，大腿骨近位部

骨代謝をコントロールする性ホルモン

骨代謝とホルモンの関係

- エストロゲンは破骨細胞の働きを抑制し骨吸収を抑える．
- アンドロゲンは骨芽細胞に作用して骨形成を促進すると考えられている．また，アロマターゼというエストロゲン合成酵素によりエストロゲンに変換され（vol.9：11頁），間接的に骨吸収を抑制する．



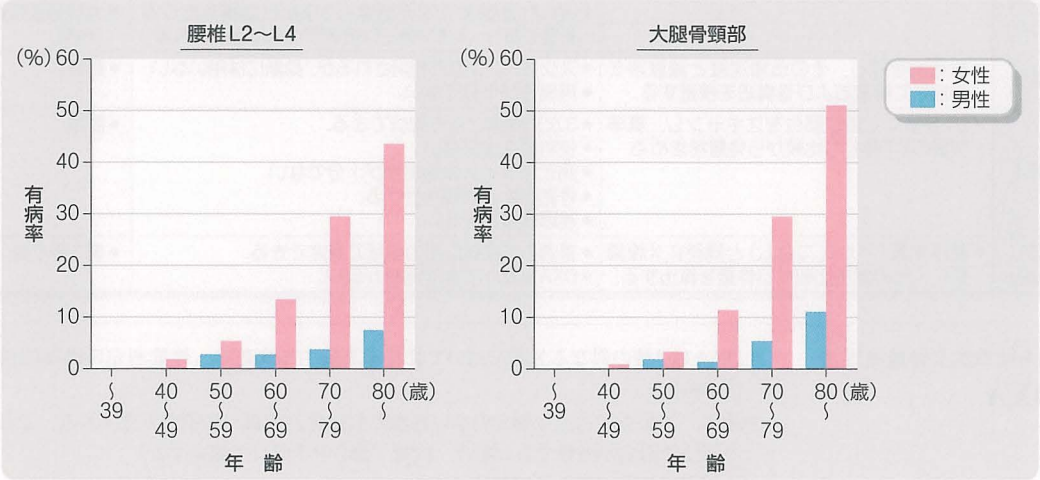
- 女性は閉経によりエストロゲンが急激に減少するため破骨細胞の働きが活性化し，骨量は急速に減少していく．
- 男性には閉経がなく急激な性ホルモン欠乏はきたさないため，骨量の減少は緩徐である．また，アンドロゲンによって皮質骨は厚くなり海綿骨の骨強度低下を緩和するため，男性では骨粗鬆症による脆弱性骨折は少ない．

●骨吸収：bone resorption　●骨形成：bone formation　●骨量：bone mass　●閉経：menopause　●破骨細胞：osteoclast　●骨芽細胞：osteoblast　●海綿骨：cancellous bone　●皮質骨：cortical bone　●脊椎：vertebral column　●橈骨遠位端：distal end of radius　●大腿骨近位部（頸部）：femoral neck　●続発性骨粗鬆症：secondary osteoporosis　●骨代謝：bone metabolism

閉経後の女性に圧倒的に多い

骨粗鬆症の性別・年齢別有病率

- 腰椎および大腿骨頸部の骨密度測定成績による骨粗鬆症域の年代別有病率を示す.
- 骨粗鬆症域の頻度は男女とも年齢とともに増加するが，骨量減少の主な要因は閉経と加齢であるため，女性の方が頻度が高い.

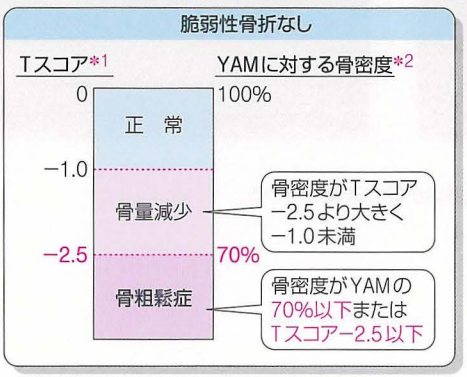


Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. : Cohort Profile : Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study : International Journal of Epidemiology 39 : 988-995, 2010 (引用改変)

脆弱性骨折の有無とYAMによって判定

原発性骨粗鬆症の診断基準

- 原発性骨粗鬆症の診断には，骨密度とその若年成人平均値（YAM）を参照する.
- YAMとは若年者の平均骨密度であり，腰椎では20〜44歳，大腿骨近位部では20〜29歳の骨密度の平均値とする.
- 脆弱性骨折の有無によって，以下のように診断基準値が異なる.



脆弱性骨折あり

❶椎体骨折または大腿骨近位部骨折あり
❷その他の脆弱性骨折*3があり，骨密度がYAMの80%未満

*1 YAMからの偏位を示す数値.
*2 原則として，腰椎または大腿骨近位部の骨密度とする.
*3 軽微な外力によって発生する，肋骨，骨盤，上腕骨近位部，橈骨遠位端，下腿骨の骨折.

- 若年成人平均値（YAM）：young adult mean

DXAが重要

骨量測定法

- 骨粗鬆症の診断には骨量測定が不可欠である.
- 骨量測定法には下表のような，CT，X線や超音波を用いたものがある.

	方　法	特　徴	主な検査部位
DXA	●2つの異なるエネルギーのX線を透過させて骨量を測定する.	●骨量測定法のスタンダード. ●全身のいずれの部位の骨でも対象にできる. ●得られる値は，2次元画像より求めた面積あたりの骨量であり，大きな骨では骨量が高めに評価される.	●腰椎 ●橈骨遠位端 ●大腿骨近位部（頸部）
QUS	●超音波を通し，その伝播速度と減衰率を測定して骨量および骨構造を検査する.	●スクリーニングに利用されるが，診断には用いない. ●再現性が十分でない.	●踵骨
QCT	●CT装置にて測定部位をスキャンし，基準物質のCT値との比較から骨量を求める.	●3次元画像として確認できる. ●使用頻度は少ない. ●測定スライスの再現性が十分でない. ●骨髄脂肪の影響を受ける. ●被曝線量が大きい.	●腰椎
RA（MD）	●基準物質（アルミニウム）と同時にX線撮影し，その濃度比較から骨量を算出する.	●普通のX線撮影用の機械で測定できる. ●DXAに比べて測定精度が低い.	●第2中手骨

最も標準的な骨量測定法

DXA

- DXAは2種の異なるX線を用いて骨量を測定する検査で，骨量測定の標準的検査法である.
- 通常，海綿骨の占める割合の多い腰椎と大腿骨近位部での測定が望まれる．これらの部位で測定が困難である場合，橈骨・第2中手骨にて測定する.
- 骨粗鬆症検診で最も汎用されている.

腰椎の骨量測定



大腿骨の骨量測定



前腕の骨量測定　●骨粗鬆症検診では，前腕の骨量測定が最も普及している.



写真提供：GEヘルスケア・ジャパン

●骨量：bone mass　●二重エネルギーX線吸収測定〔法〕（DXA）：dual energy X-ray absorptiometry　●定量的超音波〔法〕（QUS）：quantitative ultrasound　●定量的コンピュータ断層撮影〔法〕（QCT）：quantitative computed tomography　●X線フィルム濃度測定〔法〕（RA）：radiographic absorptiometry　●マイクロデンシトメトリ〔法〕（MD）：microdensitometry

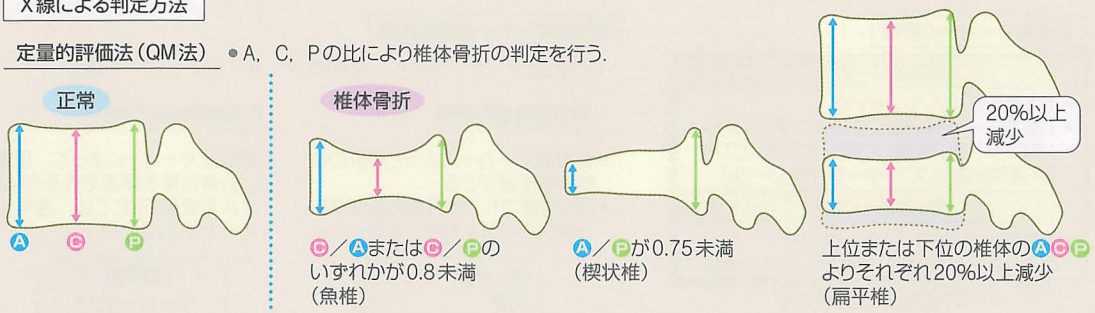
Advanced Study

椎体骨折評価基準

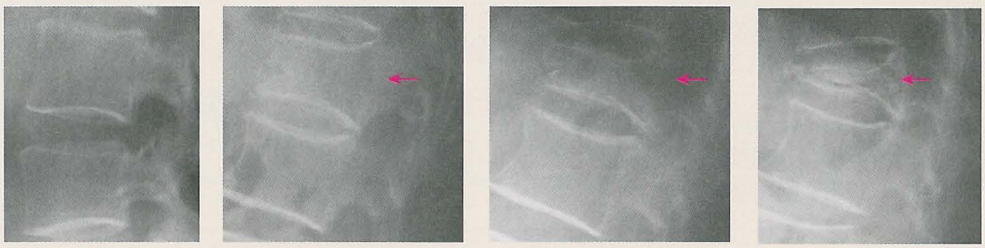
- 椎体骨折評価は，骨粗鬆症治療・骨折治療の2つの分野で行われている．
- 胸椎・腰椎側面X線像またはMRIのT1強調像を用いて，椎体骨折による椎体変形を観察する．

X線による判定方法

定量的評価法（QM法）　● A，C，Pの比により椎体骨折の判定を行う．



半定量的評価法（SQ法）　● 椎体変形をグレード0～3に分類し，グレード1以上を椎体骨折とする．



グレード0：正常
写真提供：藤井 英紀

グレード1：軽度の骨折
- 軽度圧迫骨折による椎体の変形が認められる（←）．

グレード2：中等度の骨折
- 骨粗鬆症が進行し，椎体が楔状変形をきたすようになる（←）．

グレード3：高度の骨折
- 前縁の椎体高（椎体の厚み）の顕著な減少が認められる（楔状椎）（←）．
- 症例によっては魚椎・扁平椎に変形した椎体もみられることがある．

Advanced Study

続発性骨粗鬆症

- 他の基礎疾患に伴って発症する骨粗鬆症を続発性骨粗鬆症という．
- 原発性骨粗鬆症よりも症状は重篤であるが，基礎疾患が治療されれば骨粗鬆症は改善される．
- しかし，骨代謝の正常化が期待できない場合や，先天性疾患（骨形成不全症，Marfan（マルファン）症候群）では改善を望めないことがあり，多くの症例で骨量喪失に対して治療が行われる．
- 続発性骨粗鬆症の中で最も多いのはステロイド性骨粗鬆症である．

	主な疾患と病態	骨量が減少する主な原因
内分泌疾患	性腺機能不全症	● アンドロゲンの低下による骨吸収↑
	Cushing（クッシング）症候群 ステロイド性骨粗鬆症（252頁）	● グルココルチコイドによる骨吸収↑と骨形成↓
	副甲状腺機能亢進症（240頁）	● PTHの分泌過剰による骨吸収↑
消化器疾患	胃切除後吸収不良症候群	● 消化管からのCa，ビタミンD_3などの吸収不良によりPTHが過剰分泌され骨吸収↑
	原発性胆汁性肝硬変	● 肝硬変に伴うビタミンD_3不足やそれに伴うCa不足によりPTHが過剰分泌され骨吸収↑
その他	生活習慣病骨粗鬆症 （慢性腎臓病，糖尿病など）	● 生活習慣病による骨質劣化や，慢性腎臓病に伴う腎機能低下による続発性副甲状腺機能亢進症（骨吸収↑）．
	不動性，宇宙空間（無重力）	● 骨への力学的負荷の減少による骨吸収↑と骨形成↓
	関節リウマチ	● 炎症性サイトカインによる骨吸収↑
	アルコール多飲（依存症）	● アルコールによる骨芽細胞の機能障害（骨形成↓）

- 骨吸収亢進が原因である場合には，ビスホスホネートなど骨吸収抑制薬（146頁）を用いる．
- 一方，骨形成低下が原因である場合に有効な治療薬は，現在開発されていない．

● 圧迫骨折：compression fracture　● 定量的評価法（QM法）：quantitative measurement method　● 魚椎：fish vertebra　● 扁平椎：platyspondylia　● 楔状椎：wedge vertebra　● 半定量的評価法（SQ法）：semi-quantitative method　● ステロイド性骨粗鬆症：steroid-induced osteoporosis　● 性腺機能不全症：hypogonadism　● 副甲状腺機能亢進症：hyperparathyroidism　● 吸収不良症候群：malabsorption syndrome　● 原発性胆汁性肝硬変（PBC）：primary biliary cirrhosis　● 関節リウマチ（RA）：rheumatoid arthritis　● 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone

骨代謝マーカーは骨代謝回転を反映する
骨代謝マーカー

- 骨代謝マーカーには，骨吸収マーカーと骨形成マーカーがあり，主に骨代謝回転（137頁）を反映する．
- 代謝回転が速いほど高値を示し，血中や尿中で測定される．

骨代謝マーカーの種類

骨吸収マーカー
- デオキシピリジノリン（DPD）
- Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）
- Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）
- 酒石酸耐性酸ホスファターゼ（TRACP-5b）

骨形成マーカー
- 骨型アルカリホスファターゼ（BAP）
- 低カルボキシル化オステオカルシン*（ucOC）

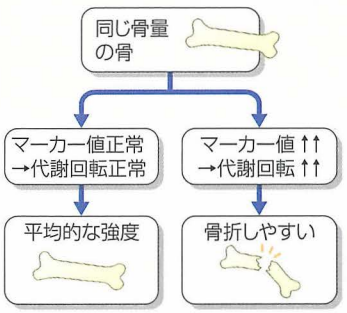
*ビタミンKの充足状態を反映する．

- 高代謝回転である閉経後骨粗鬆症（140頁）では，骨吸収・骨形成マーカーともに高値を示す．一方，低代謝回転である男性骨粗鬆症では，骨吸収マーカーはそれほど上昇せず，骨形成マーカーは低値である．
- 骨代謝マーカーは日内変動するものであり，また尿中の骨代謝マーカーは腎機能の影響も受ける．こういった点に注意して評価を行う必要がある．

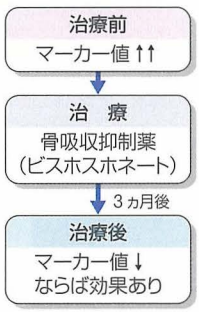
骨代謝マーカーの臨床応用

- 骨代謝マーカーのうち，骨吸収マーカーがよく用いられる．

1. 骨折危険度の予測
- 骨吸収マーカーによって骨折の危険度を予測できる．
- 同じ骨量でも，骨代謝回転が速いと骨折のリスクも高くなる（137頁）．



2. 治療効果の測定
- 骨吸収マーカーによって，早期に治療効果を評価できる（DXAによる骨量測定では，通常半年～1年ほどかかる）．



生活習慣の改善が予防に直結する
骨粗鬆症の危険因子と予防

- 骨粗鬆症の危険因子には，コントロール不可能なもの（遺伝的因子，身体的因子など）とコントロール可能なもの（環境因子，生活習慣など）がある．
- 骨粗鬆症の予防・治療では，コントロール可能な危険因子の改善が中心となる．

骨粗鬆症の危険因子

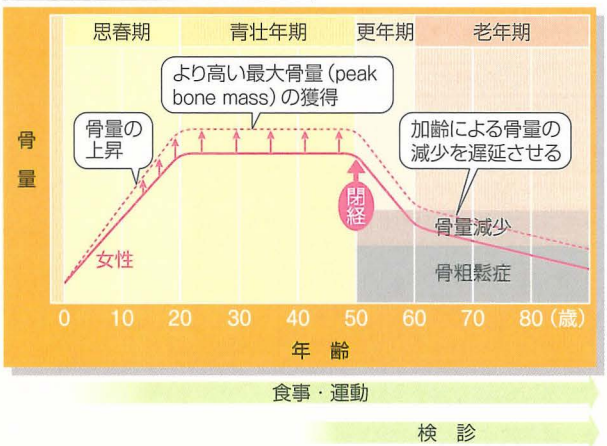
遺伝的因子，身体的因子，環境・生活習慣以外の因子（コントロールが不可能なもの）		環境因子，生活習慣（コントロール可能なもの）	
● 加齢*	● 女性	● カルシウム摂取不足	● 運動不足
● 黄色人種・白人	● 大腿骨近位部骨折の家族歴*	● ビタミンD摂取不足（161頁）	● 日照不足（161頁）
● 遅い初経	● 早期閉経	● ビタミンK摂取不足（162頁）	● 長期臥床
● 過去の骨折*	● 両側卵巣摘出	● リン過剰摂取	● 喫煙*
● 胃摘出		● 食塩過剰摂取	● アルコールの多飲*
● ステロイド服用		● 極端なダイエット（低体重）	● コーヒーの多飲

*骨折の危険因子でもある．

- 喫煙はエストロゲンに対する抑制作用を促し，骨芽細胞の機能を低下させると考えられている．

これらを改善することによって骨粗鬆症が予防できる．

最大骨量の増加による予防的効果





- 予防のためには，①より高い最大骨量の獲得，②骨量減少の遅延，が基本となる．
- 最大骨量を上昇させるには，骨量が急上昇する思春期に適切な運動とCa摂取を行うことが重要である．
- 骨量減少を遅延させるためには，適切な食事や運動といった生活習慣を心がける（145頁）．
- また，骨量減少の早期発見のために，骨粗鬆症検診を受けることも重要である．
- 更年期以降では，転倒に注意し，骨折を未然に防ぐ．

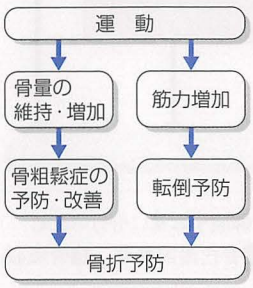
- 骨代謝マーカー：bone metabolism marker　- デオキシピリジノリン（DPD）：deoxypyridinoline　- Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）：N-telopeptide　- Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）：C-telopeptide　- 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRACP-5b）：tartrate-resistant acid phosphatase 5b　- 骨型アルカリホスファターゼ（BAP）：bone alkaline phosphatase　- 低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）：undercarboxylated osteocalcin　- 骨形成マーカー：bone formation marker　- 骨吸収マーカー：bone resorption marker

骨への刺激と筋力増加

運動による予防と治療

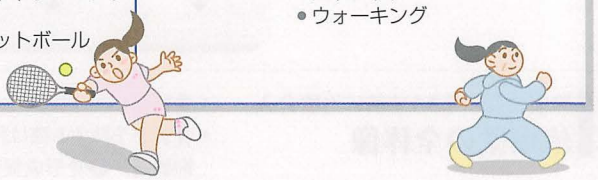
- 骨量は運動刺激（力学的負荷）により増加する．しかし，負荷がないと骨量は減少し，骨が脆弱化する．
- そのため，思春期，青壮年期，老年期と，それぞれの時期に合った適切な運動をすることが必要である．
- 骨粗鬆症の治療としては，1日30分程度のウォーキングやストレッチなどの軽い運動を継続することを目標とする．

運動が骨に与える影響



時期ごとの適切な運動例

	思春期	青壮年期	老年期
目　的	●より高い最大骨量の獲得（144頁）	●骨量減少の阻止	●骨量減少の遅延 ●転倒防止（筋力↑）
推奨される主な運動	●ウェイトトレーニング ●テニス ●バスケットボール	●ストレッチ ●ウォーキング	

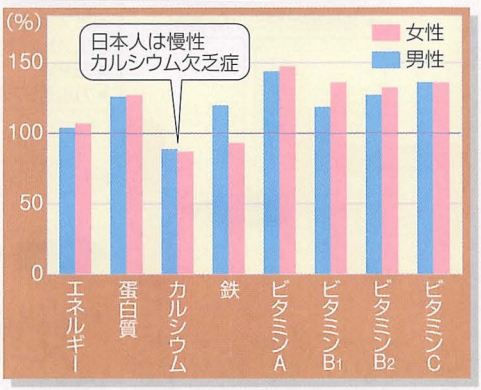


カルシウム摂取が不可欠

食事による予防と治療

- 食事を通じてのカルシウム摂取は骨粗鬆症の予防と治療のどちらにも不可欠な課題である．
- 骨量を増やすには1日800 mg以上のカルシウムが必要とされる（許容上限摂取量は1日2,500 mg）．
- 主要な栄養素の1日あたりの所要量を100として摂取量を比較すると，日本人ではカルシウムが不足している．
- そのため，食事療法の中心は不足しているカルシウムを補うこととなる．

栄養所要量に対する摂取状況



厚生労働省：平成21年国民健康・栄養調査報告

摂取すべき食品・栄養素

カルシウム（Ca）を多く含む食品（吸収率が高い順）	
①牛乳・乳製品 ②豆類 ③野菜類（緑黄色野菜） ④魚介・海藻類	
カルシウムの吸収を助ける栄養素 など	
ビタミンD	●キクラゲ，サケ，干しシイタケ　など ●日光浴（161頁）
ビタミンK	●納豆，ブロッコリー　など（162頁）
マグネシウム	●海藻 ●ナッツ・豆類

控えるべき食品・栄養素

リン（P）
●Pの過剰摂取は副甲状腺ホルモン（PTH）分泌量を上昇させ，腎臓からのCa排泄量増加につながる（237頁）． ●Pを多く含む食品…インスタント食品，加工食品，清涼飲料水
ナトリウム（Na）
●Naの過剰摂取はCaの尿への排泄量を増加させる． ●理想的な食塩摂取量は，国際的には1日6～8 gと考えられているが，日本人の1人あたりの摂取量は平均11～13 gである． ●Naを多く含む食品…しょうゆ，みそ，加工食品
アルコール，カフェイン
●過剰摂取によって，AVP（ADH）分泌の抑制，利尿作用の促進が起こり，Caの尿への排泄量が増加する（201頁）．

- 摂取したカルシウムが効率良く骨に蓄積されるにはビタミンD，K，Cや，マグネシウム，カリウムなどのミネラル類の補給が必要となる．

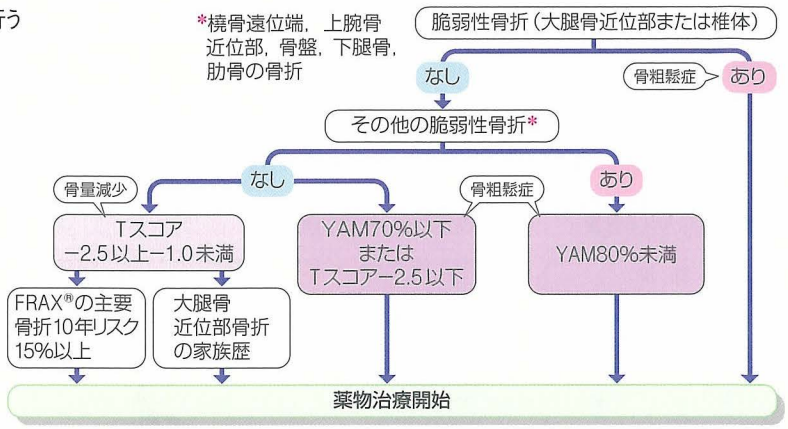
●骨量：bone mass　●骨折：fracture　●栄養所要量：daily dictary allowance　●副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　●バゾプレシン（AVP）：arginine vasopressin　●抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone　●原発性骨粗鬆症：primary osteoporosis　●閉経：menopause　●若年成人平均値（YAM）：young adult mean　●大腿骨近位部（頸部）骨折：femoral neck fracture　●骨吸収：bone resorption　●骨質：bone quality　●骨組織：osseous tissue

骨粗鬆症には積極的に治療を行う

薬物治療

薬物治療に至る経過

- 原発性骨粗鬆症の診断基準で，骨量減少と診断された症例にはリスクの評価を行いながら薬物療法を考慮する．
- 薬物治療の最終的な目標は骨折の予防である．

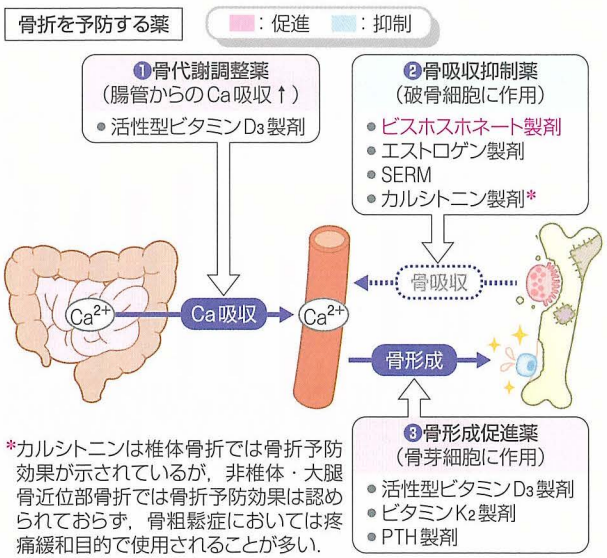


脆弱性骨折をきたす前に治療介入

治療薬の全体像

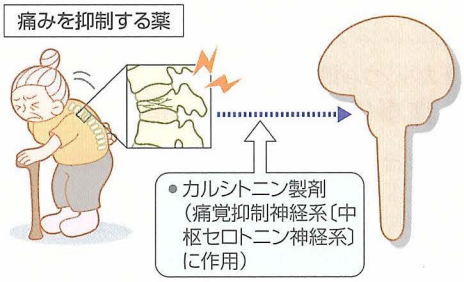
- 骨粗鬆症治療薬は，骨折を予防する薬と，痛みを抑制する薬に分けられる．
- 骨折を予防する薬は作用により3つに分けられ，❶骨代謝調整薬，❷骨吸収抑制薬，❸骨形成促進薬，がある．

骨折を予防する薬



*カルシトニンは椎体骨折では骨折予防効果が示されているが，非椎体・大腿骨近位部骨折では骨折予防効果は認められておらず，骨粗鬆症においては疼痛緩和目的で使用されることが多い．

痛みを抑制する薬



- 標準的治療薬であるビスホスホネートやSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）は，骨粗鬆症の骨折危険率を30～50%低下させる．
- ビスホスホネートの効果は，骨吸収マーカーの低下によって確認される（144頁）．
- ワルファリン投与中の患者にビタミンK_2を投与してはいけない（162頁）．

骨組織に特異的に作用する

SERM

SERM
骨組織や心血管系にはエストロゲン作用を示すが，子宮内膜や乳腺組織には抗エストロゲン作用を示す．

エストロゲン製剤
骨吸収抑制作用はあるが，同時に乳癌や子宮体癌のリスクも増加する．



- エストロゲン製剤には骨吸収抑制作用があり（140頁），また様々な更年期障害を改善するため，閉経後骨粗鬆症の治療に用いられていたが，子宮体癌・乳癌などの発症リスクの増加も指摘されている（vol.9：160，278頁）．
- SERMは，骨吸収を抑制しながらエストロゲン依存性腫瘍の発生を回避できる薬剤として注目されているため，エストロゲン製剤が使用できない場合にも用いることができる．
- わが国ではラロキシフェン，バゼドキシフェンが使用されている．

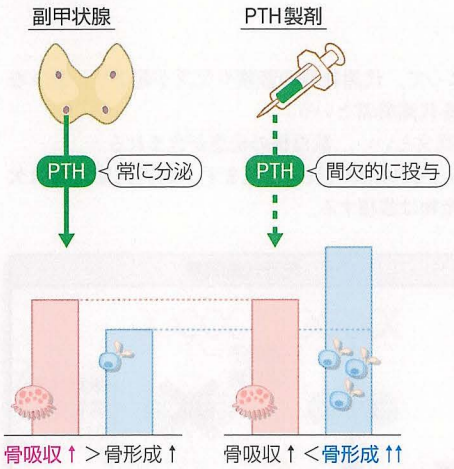
• 骨のリモデリング：bone remodeling • 更年期障害：climacteric disturbance • 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）：selective estrogen receptor modulator • 閉経後骨粗鬆症：postmenopausal osteoporosis • 子宮体癌（子宮内膜癌）：uterine corpus cancer（endometrial cancer） • 乳癌：breast cancer • 骨芽細胞：osteoblast • 破骨細胞：osteoclast

骨吸収・骨形成ともに亢進

PTH製剤

- 副甲状腺ホルモン（PTH）〔237頁〕は，骨吸収・骨形成をともに亢進させる働きがある．
- 持続的なPTHへの曝露は骨吸収＞骨形成となり骨量は減少するが（副甲状腺機能亢進症〔240頁〕など），間欠的な曝露では骨吸収＜骨形成となり，骨強度が上昇することを利用している．

PTHの作用

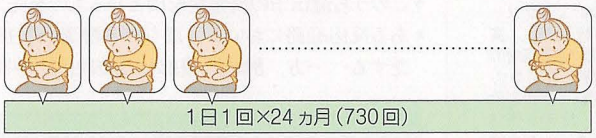


投与スケジュール

- 2014年現在，PTH製剤は2剤あり，投与方法が異なるため，患者のライフスタイルに合わせて選択する．

フォルテオ®

- 1日1回，患者自身が注射を行う．
- 投与可能期間は生涯で合計24ヵ月まで*．



テリボン®

- 1週間に1回，来院して注射を行う．
- 投与可能期間は生涯で合計72週間まで*．

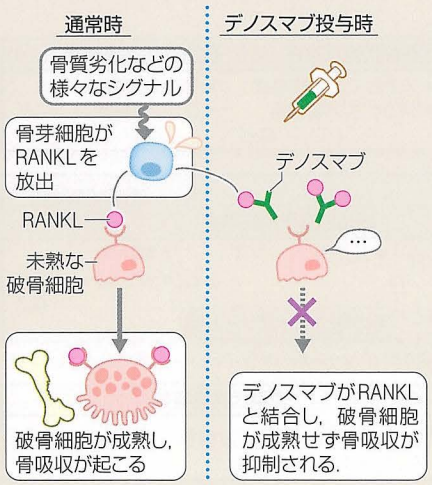


*中断した後再投与する場合でも，合計の日数は超えないようにする．

Advanced Study

抗RANKL抗体（デノスマブ）

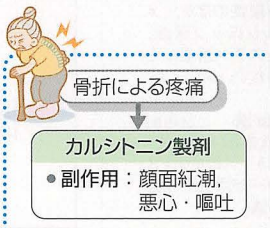
- 抗RANKLモノクローナル抗体は，破骨細胞分化促進因子であるRANKリガンド（RANKL）を阻害し，骨吸収を抑制する．
- わが国では，2013年に承認されたプラリア®が骨粗鬆症に適応がある．
- 低Ca血症，妊婦または妊娠の可能性のある患者には投与不可．



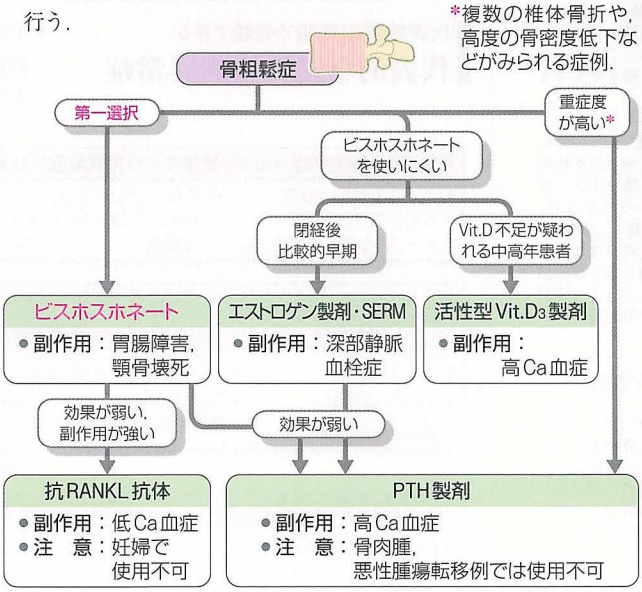
第一選択はビスホスホネート

治療薬の選択の例

- 標準的治療薬はビスホスホネート製剤だが，条件により薬剤の選択を考える．下記は一例であり，薬剤の適応は患者ごとに検討する必要がある．
- 骨折による疼痛のあるときは，カルシトニン製剤で疼痛を緩和してから治療を行う．



*複数の椎体骨折や，高度の骨密度低下などがみられる症例．



- 骨形成：bone formation　- 副甲状腺機能亢進症：hyperparathyroidism　- 骨強度：bone strength　- 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　- RANKリガンド（RANKL）：receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

先天代謝異常

監修
坂本　修

Words & terms

マス・スクリーニング 〔149頁〕
ある特定の集団を対象として，ある特定の疾患についてスクリーニングを行うこと．実施するには「ある程度の疾患頻度を有する」，「早期発見，適切な治療により，障害を予防可能である」などの適応条件がある．

Guthrie(ガスリー)法 〔149頁〕
フェニルアラニンの存在下で増殖する枯草菌とフェニルアラニン拮抗物質を混合した培地に，新生児の血液を含んだ濾紙を置き，枯草菌の増殖の程度からフェニルアラニン値を測定する検査．フェニルケトン尿症のほか，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症にも応用されている．

Beutler(ボイトラー)法 〔149頁〕
濾紙血液を用いて，ガラクトースのトランスフェラーゼ活性を測定する方法．

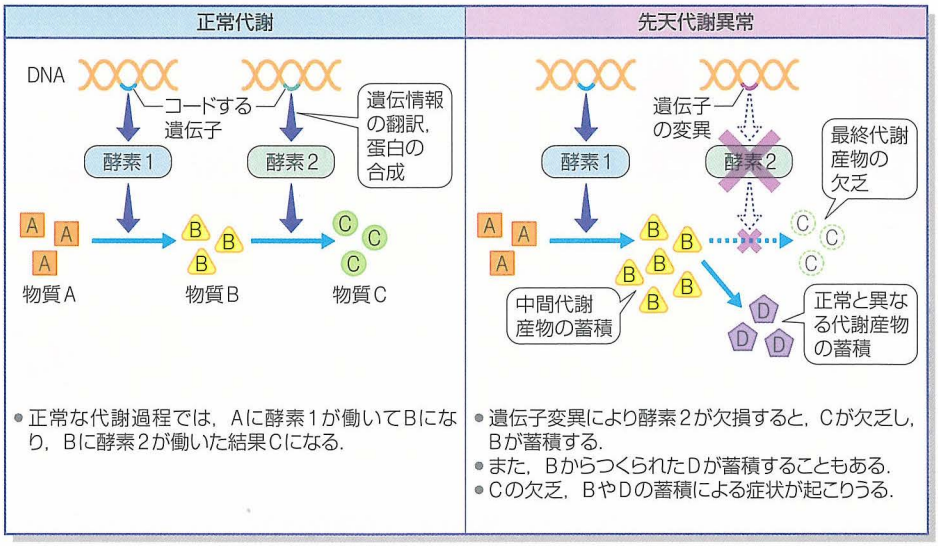
Paigen(ペイゲン)法 〔149頁〕
大腸菌とファージ(細菌に感染するウイルス)を使って血中ガラクトース値を測定する方法．

ELISA法 〔149頁〕
試料に含まれる抗体または抗原の検出・定量に用いられる方法．抗原を固定し，検体(血清)と反応させた後に酵素標識した二次抗体を加える．さらに洗浄した後に発光物質を加える．

タンデムマス法 〔149頁〕
液体クロマトグラフィに質量分析計が2つつながった装置によって，新生児の血液から先天代謝異常をスクリーニングする方法．

代謝物質の蓄積・欠乏が起こる
先天代謝異常

- 生体内で生化学反応を触媒する酵素などの異常によって，代謝物質の蓄積や欠乏が起こり，様々な臓器に障害(機能的・形態的な異常)が生じた状態を代謝異常という．
- このうち遺伝子の異常が原因となるものを先天代謝異常といい，数百種の疾患が含まれる．
- ある反応経路において，関与する酵素に欠損があるとそれ以降の反応は進まず，最終代謝産物は欠乏する．一方，酵素欠損部位の前段階の中間代謝産物は蓄積する．



- 正常な代謝過程では，Aに酵素1が働いてBになり，Bに酵素2が働いた結果Cになる．
- 遺伝子変異により酵素2が欠損すると，Cが欠乏し，Bが蓄積する．
- また，Bからつくられた Dが蓄積することもある．
- Cの欠乏，BやDの蓄積による症状が起こりうる．

代謝物質の種類で分類できる
代表的な先天代謝異常症

- 先天代謝異常症は，生体内で蓄積(または欠乏)する物質の種類やその成因によって分類することができる．本書では以下の代表的な疾患について説明する．

アミノ酸代謝異常症(150頁)	尿素サイクル異常症(151頁)	有機酸代謝異常症(151頁)	脂肪酸代謝異常症(152頁)
• フェニルケトン尿症 • ホモシスチン尿症 • メープルシロップ尿症 など	• オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症 など	• メチルマロン酸血症 • プロピオン酸血症 など	• MCAD欠損症 • CPTI欠損症 など

ライソゾーム病(152頁)			糖代謝異常症(154頁)
ムコ多糖症	リピドーシス(脂質蓄積症)	糖蛋白質代謝異常症	
• Hurler(ハーラー)症候群 • Hunter(ハンター)症候群 • Morquio(モルキオ)症候群 など	• Gaucher(ゴーシェ)病 • Niemann-Pick(ニーマン・ピック)病 • Tay-Sachs(テイ・サックス)病 • Fabry(ファブリー)病 • 異染性白質ジストロフィー など	• ムコリピドーシス など その他のライソゾーム病	• 糖原病* • ガラクトース血症 など

*糖原病II型(Pompe病)はライソゾーム病にも分類される．

金属代謝異常症(156頁)	核酸代謝異常症(158頁)	色素代謝異常症(159頁)
• Wilson(ウィルソン)病 • Menkes(メンケス)病 • 遺伝性ヘモクロマトーシス など	• Lesch-Nyhan(レッシュ・ナイハン)症候群 • ADA欠損症 など	• Crigler-Najjar(クリグラー・ナジャー)症候群 • Gilbert(ジルベール)症候群 • ポルフィリン症 など

• 先天代謝異常：inborn errors of metabolism　• 固相酵素免疫測定法(ELISA)：enzyme-linked immunosorbent assay　• オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)：ornithine transcarbamylase　• 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)：medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase　• カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)：carnitine palmitoyltransferase

早期発見が重要
検査・診断

- 先天代謝異常症の症状は非特異的なものが多く，発症時期や症状の程度は疾患によって様々である．早期に診断・治療しなければ，重大な障害をきたす可能性がある．
- このため，特に乳児期早期から下記のような症状がみられる場合には本症を疑い，検査を行う．
- 先天代謝異常症のうちいくつかは新生児マス・スクリーニング(149頁)の対象疾患となっている．
- 一般臨床検査で診断できる疾患や，尿臭・体臭・尿色などの特徴的な所見を示す疾患もある．

先天代謝異常症の診断のながれ

先天代謝異常症を疑う症状・徴候

非特異的な症状
- 中枢神経障害
  - 精神運動発達遅滞，神経退行
  - けいれん，意識障害
- 発育障害
- 嘔吐，下痢，哺乳困難
- 肝腫大　● 筋肉や骨格の異常

中枢神経系は代謝異常による障害を受けやすい



特異的な症状
- 特徴的な尿臭，体臭，尿色(オムツの着色)
- 特異顔貌　● 皮膚・毛髪異常　など

病歴・家族歴も重要

一般臨床検査

血液・尿検査
- 血糖
- アンモニア
- 血液ガス(アシドーシス)
- 電解質，アニオンギャップ
- 乳酸，ピルビン酸
- 肝機能
- 血中・尿中ケトン体

画像検査
- 骨のX線像　など

確定診断のための検査

特異的生化学検査
- アミノ酸分析
- 有機酸分析(GC/MS)
- タンデムマス法
- 尿中ムコ多糖分析

酵素活性測定

遺伝子診断　など

専門的な施設で行われることが多い

予防・治療が可能な場合も
治療

- 先天代謝異常症の治療法は大きく右のように分けることができる．

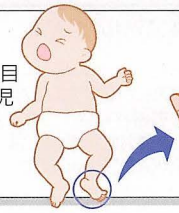
	物質レベルでの治療	酵素レベルでの治療	根治的な治療
種類	● 物質の蓄積防止(食事制限，生活指導など) ● 蓄積物質の除去(血液透析など)	● 酵素補充療法 ● ビタミン大量投与	● 骨髄・末梢血幹細胞移植 ● 肝移植 ● 遺伝子治療
補足事項	● 急性発作を予防するため，食事制限や生活指導が重要となる． ● 症状発現の誘因になる薬物などの投与にも注意する．	● ビタミンの中には補酵素として働いているものがあり，大量投与により，欠損酵素活性を回復できる疾患もある．	● 骨髄・末梢血幹細胞移植は，ライソゾーム病(152頁)の病初期に有効といわれているが，症例ごとの判断が必要である． ● 遺伝子治療はADA欠損症などで試みられているが，いまだ広く実用化はされていない．

Supplement
新生児マス・スクリーニング

- 新生児マス・スクリーニングは，放置すれば重大な障害をきたす疾患を新生児期に発見し，発症前に治療を行い，障害を予防するための事業である．都道府県および指定都市が公費負担で全国的に実施している．
- 従来からの6疾患(先天代謝異常症：4疾患，先天内分泌疾患：2疾患)に加え，近年は対象疾患が増えてきている．

種類		疾患	検査方法	測定物質	発症頻度*
先天代謝異常	アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症 (150頁)	ガスリー Guthrie法，タンデムマス法	フェニルアラニン	約8万人に1人
		ホモシスチン尿症 (150頁)		メチオニン	約40～100万人に1人
		メープルシロップ尿症 (150頁)		ロイシン	約50万人に1人
	糖代謝異常症	ガラクトース血症 (155頁)	ボイトラー Beutler法，ペイゲン Paigen法	ガラクトース	約20万人に1人
先天内分泌疾患		先天性甲状腺機能低下症 (226頁)	ELISA法	TSH(またはT4)	約5,000人に1人
		先天性副腎過形成症 (274頁)		17-OHプロゲステロン	約17,000人に1人

*研究によってばらつきがある．



- 新生児の踵を穿刺し，少量の血液を濾紙に採取後，検査機関に送付する．
- 母体の影響がなくなり，授乳による代謝物質の蓄積が十分となる生後4～7日目に行われる．


小児科医

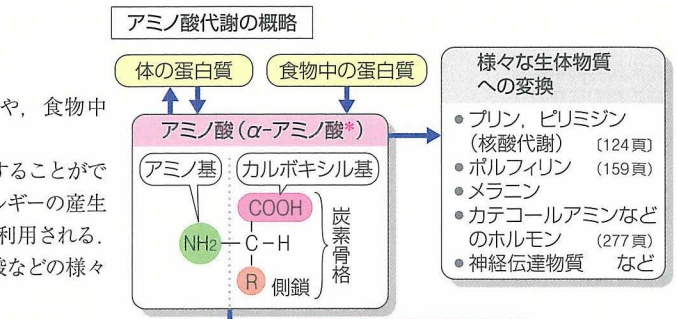
タンデムマス法は現行のGuthrie法で検出されるアミノ酸代謝異常症3疾患に加えて，有機酸・脂肪酸代謝異常症など約20数種類の疾患を同時にスクリーニング可能です．今後，Guthrie法に代わり国内全域で実施される見こみです．

- ガスクロマトグラフィ質量分析法(GC/MS)：gas chromatography-mass spectrometry
- アデノシンデアミナーゼ(ADA)：adenosine deaminase
- 甲状腺刺激ホルモン(TSH)：thyroid-stimulating hormone

アミノ酸代謝異常症

エネルギー産生にも利用される
アミノ酸代謝の全体像

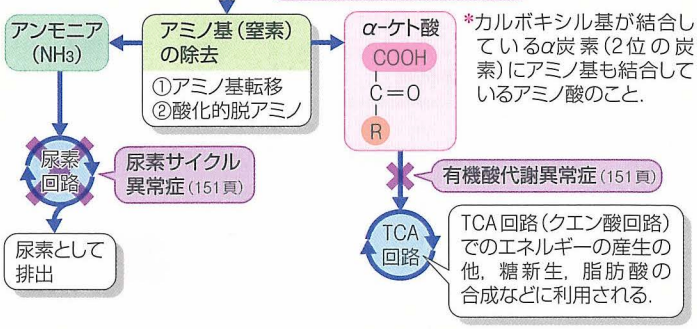
- 生体内のアミノ酸は，体を構成する蛋白質や，食物中の蛋白質などから供給される．
- アミノ酸は糖質や脂質と異なり体内に貯蔵することができないため，一定量以上は分解され，エネルギーの産生や，糖新生(8頁)，脂肪酸(88頁)の合成などに利用される．
- アミノ酸は，ホルモンや神経伝達物質，核酸などの様々な生体物質にも変換される．



*カルボキシル基が結合しているα炭素(2位の炭素)にアミノ基も結合しているアミノ酸のこと．

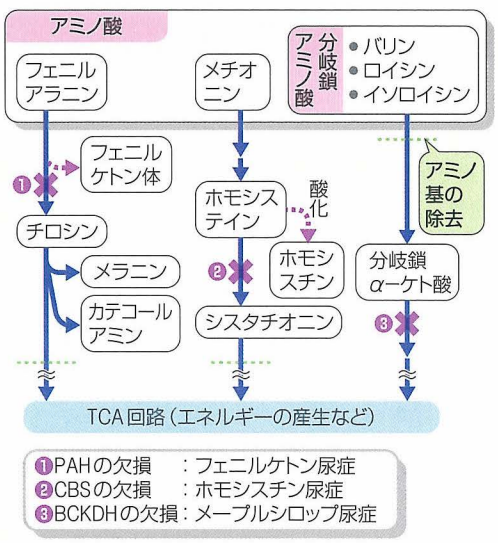
アミノ酸の分解

- アミノ基転移と酸化的脱アミノという2つの反応によってアミノ基(窒素)が除去され，その結果としてアンモニアとα-ケト酸が生じる．
- 人体に有毒なアンモニアは無毒化され，尿素として尿中に排泄される．
- この分解過程で右のような酵素欠損が存在すると，アミノ酸代謝異常症，尿素サイクル異常症，有機酸代謝異常症が生じる．



アミノ酸蓄積により臓器を障害
アミノ酸代謝異常症

- アミノ酸代謝異常症とは，アミノ酸の分解に関わる酵素の欠損によってアミノ酸が蓄積し，臓器が障害される疾患群である．
- 下記の3疾患が代表であり，新生児マススクリーニングの対象となっている(149頁)．



代表疾患(遺伝形式)	主な症状	検査・診断	治療
フェニルケトン尿症 AR	●知能障害 ●けいれん ●白い皮膚 ●赤茶色の毛髪 ●ネズミ尿臭	●血中フェニルアラニン値↑ ●尿中フェニルケトン体↑(尿塩化第二鉄反応陽性)	●低フェニルアラニン食*
ホモシスチン尿症 AR	●Marfan(マルファン)症候群様症状(骨格異常，水晶体脱臼) ●知能障害 ●血栓症	●血中メチオニン↑ ●尿中ホモシスチン↑(尿ニトロプルシド反応陽性) ●血中ホモシステイン↑	●低メチオニン・高シスチン食 ●ビタミンB_6**，葉酸投与
メープルシロップ尿症 AR	●哺乳困難 ●嘔吐(吐乳) ●意識障害 ●けいれん ●メープルシロップ様尿臭	●血中分岐鎖アミノ酸(バリン，ロイシン，イソロイシン)↑ ●尿中分岐鎖α-ケト酸↑ ●分岐鎖ケト酸脱水素酵素活性↓	●分岐鎖アミノ酸制限食 ●腹膜透析，交換輸血 ●ビタミンB_1投与**

*一部の病型ではBH_4(テトラヒドロビオプテリン)が有効．
**一部の病型でのみ有効．

- フェニルケトン尿症は生後1ヵ月以内に治療を開始すれば予後良好であり，知能障害も予防できる．

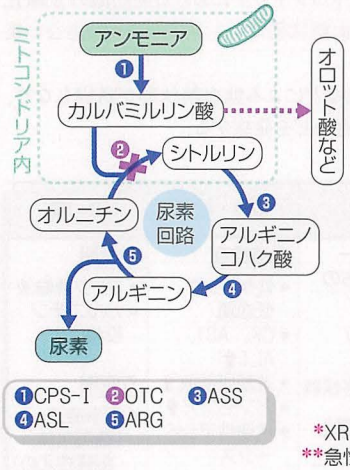
近年，様々な食品に使用されているアスパルテームは，フェニルアラニンとアスパラギン酸からなる人工甘味料です．フェニルケトン尿症の患者さんは，フェニルアラニン摂取を制限する必要があるため，アスパルテームを添加した食品には「L-フェニルアラニン化合物を含む」という表示が義務づけられているのです．



- フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)：phenylalanine hydroxylase
- シスタチオニンβ合成酵素(CBS)：cystathionine-β-synthase
- 分岐鎖α-ケト酸脱水素酵素複合体(BCKDH)：branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex
- 常染色体劣性遺伝(AR)：autosomal recessive
- テトラヒドロビオプテリン(BH_4)：tetrahydrobiopterin
- カルバミルリン酸合成酵素(CPS)：carbamoyl phosphate synthase
- オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)：ornithine transcarbamylase
- アルギニノコハク酸合成酵素(ASS)：argininosuccinate synthase

尿素サイクル異常症

高アンモニア血症を呈する 尿素サイクル異常症



- 体内で発生したアンモニアは，中枢神経毒性が強く人体に有毒な物質であり，主に肝臓の尿素回路（尿素サイクル）によって尿素に変換され，無毒化される．
- この尿素回路の酵素に欠損があり，高アンモニア血症を呈する疾患群を尿素サイクル異常症という．
- ここでは，最も頻度の高い（8万人に1人）オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症について以下に示す．

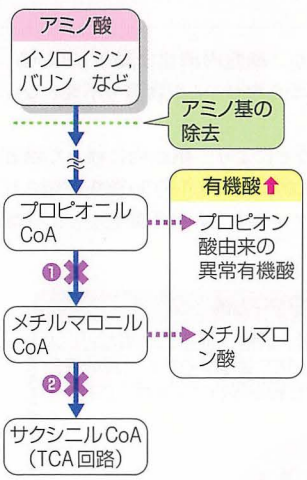
代表疾患（遺伝形式）	主な症状	検査・診断	治　療**
OTC欠損症 XR*	・嘔吐 ・意識障害 ・けいれん ・知能障害	血液検査 ・高アンモニア血症 ・血中シトルリン↓ 尿検査 ・尿中オロット酸↑ 確定診断 ・肝組織中の欠損酵素活性測定	・蛋白制限食 ・アルギニン，安息香酸ナトリウム，フェニル酢酸（酪酸）ナトリウムの投与 ・肝移植

*XRであるが女性ヘテロ接合でも発症することがある（X染色体のランダムな不活性化のため）．
**急性発作時には，血液濾過透析，腹膜透析などで速やかにアンモニアの除去を行う．

- 尿素回路には5種類の酵素が存在し，それぞれの先天性酵素欠損症が知られている．
- OTC欠損症では，アンモニアを尿素に変換できないため，カルバミルリン酸やアンモニアが蓄積する．

有機酸代謝異常症

アミノ酸代謝の中間体である有機酸が蓄積 有機酸代謝異常症



- アミノ酸の中間代謝過程の異常（酵素欠損）により，有機酸（カルボン酸）が体内に蓄積する疾患群である．
- 代表疾患にメチルマロン酸血症，プロピオン酸血症などがある．両疾患はイソロイシン，バリンなどの代謝経路における酵素欠損により発症する．
- 有機酸の蓄積による症状の他，エネルギー不足によって生じる症状がある．

代表疾患（遺伝形式）	主な症状 新生児〜乳児期	主な症状 合併症	検査・診断	治　療*
メチルマロン酸血症 AR	・哺乳不良・嘔吐 ・意識障害 ・多呼吸 ・筋緊張低下	・精神運動発達遅滞，てんかん ・腎障害（主にメチルマロン酸血症） ・膵炎 ・心筋症	血液検査 ・ケトアシドーシス ・高アンモニア血症 確定診断 ・GC/MS →尿中有機酸↑ ・タンデムマス法 →プロピオニルCoA由来の異常物質↑	急性期 ・輸液 ・アシドーシス補正 ・血液浄化療法 ・L-カルニチン投与** 安定期 ・イソロイシン，バリンなどの制限食，生活指導　など
プロピオン酸血症 AR				

*メチルマロン酸血症の一部の病型ではビタミンB_{12}投与が有効である．
**L-カルニチンは蓄積した有機酸に結合し，尿中への排泄を促進する．

①PCCの欠損
：プロピオン酸血症
②MCMの欠損
：メチルマロン酸血症

小児科医



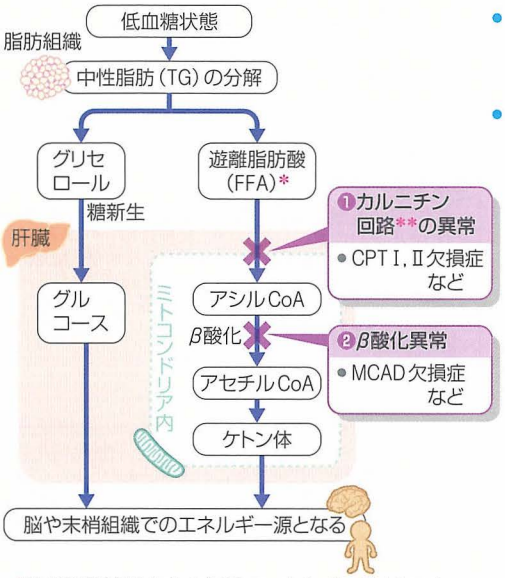
乳幼児突然死症候群（SIDS）などの中にも，有機酸代謝異常症によるものが存在する可能性があります．新生児マススクリーニングで近年用いられるようになったタンデムマス法では，有機酸や脂肪酸代謝異常症なども拾い上げることができるため，今後，SIDSのような原因不明疾患の解明が進むことが期待されます．

- アルギニノコハク酸分解酵素（ASL）：argininosuccinate lyase　- アルギナーゼ（ARG）：arginase　- X連鎖劣性遺伝（XR）：X-linked recessive　- プロピオニルCoAカルボキシラーゼ（PCC）：propionyl coenzyme A carboxylase　- メチルマロニルCoAムターゼ（MCM）：methylmalonyl coenzyme A mutase　- ガスクロマトグラフィ質量分析法（GC/MS）：gas chromatography-mass spectrometry　- 乳幼児突然死症候群（SIDS）：sudden infant death syndrome

脂肪酸代謝異常症

ミトコンドリア内で脂肪酸代謝が障害される

脂肪酸代謝異常症



*遊離脂肪酸は全身の組織でエネルギー源としても利用される.

**カルニチンの働きによって，脂肪酸をミトコンドリア内へ運搬する回路．CPTⅠとⅡはそれぞれミトコンドリア外膜と内膜に存在する.

- 低血糖状態においては，脳はグルコース（ブドウ糖）の代わりとして，脂肪酸のβ酸化によって産生されるケトン体を，エネルギーに用いることができる（8頁）.
- 脂肪酸代謝異常症とは，ミトコンドリアにおける脂肪酸のβ酸化障害などが原因となり，低血糖状態でケトン体が利用できない疾患群である.
- 長時間の空腹，発熱，感染などによる低血糖状態が誘因となり，急性発作のかたちで意識障害などを発症する.

疾患（遺伝形式）	主な症状	検査・診断	治療
脂肪酸代謝異常症（MCAD欠損症など十数種類を含む） AR	**全身のエネルギー産生障害によるもの** • 低血糖症状（意識障害など） • Reye（ライ）様症候群 • 乳幼児突然死症候群 **各臓器の脂肪酸酸化障害によるもの** • 筋：筋緊張低下，横紋筋融解症，ミオグロビン尿症 • 心臓：心肥大，心筋症 • 肝：肝腫大 • 各臓器の脂肪変性	**血液検査** • 低ケトン性低血糖 • CK，AST，ALT↑ • 遊離脂肪酸↑ • アンモニア↑ • 代謝性アシドーシス **タンデムマス法** • アシルカルニチン分析 **酵素活性測定** **遺伝子診断**	**急性期** • ブドウ糖輸液 • カルニチン投与 **安定期** • 食事療法（糖質主体，脂質控えめ） • 生活指導

ライソゾーム病

ライソゾーム内に様々な物質が蓄積

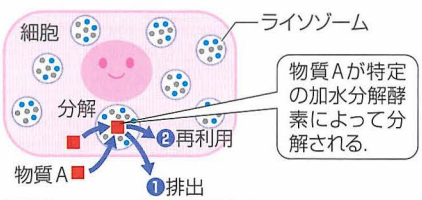
ライソゾーム病とは

- ライソゾームは，細胞小器官の1つであり，細胞内消化に関与している．数十種類の加水分解酵素をもち，細胞外から取りこんだ物質や不要となった化合物の分解・消化を行う.
- ライソゾーム病は，これらの酵素の異常などにより，細胞内に様々な物質が蓄積し，細胞障害を引き起こす疾患群である．現在約50種類が知られており，蓄積する物質に応じて主にリピドーシス，ムコ多糖症などに分類される.

ライソゾーム病の病態

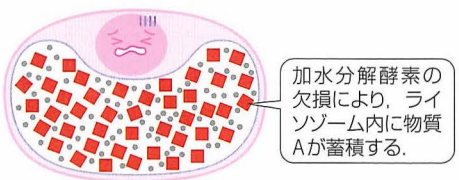
正　常

- 細胞外から取りこんだ物質や，細胞内の不要な化合物（糖質，蛋白質，脂質，核酸）などを分解・消化し，❶細胞外へ排出したり，❷細胞内で再利用したりする.



ライソゾーム病

- 酵素活性の低下や欠損，活性化因子の欠損などにより，物質がライソゾーム内に蓄積するため，細胞機能障害から，全身の様々な臓器障害が引き起こされる.

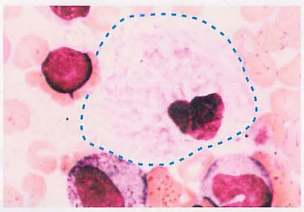


• トリグリセライド（TG）：triglyceride　• 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid　• カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT）：carnitine palmitoyltransferase　• 中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）：medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase　• 常染色体劣性遺伝（AR）：autosomal recessive　• 乳幼児突然死症候群（SIDS）：sudden infant death syndrome　• クレアチンキナーゼ（CK）：creatine kinase

神経系や網内系などにスフィンゴ脂質が蓄積
リピドーシス（脂質蓄積症）

- スフィンゴ脂質（細胞膜などの構成成分）を分解するライソゾーム加水分解酵素活性の低下・欠損などにより，神経系や網内系などの様々な臓器にスフィンゴ脂質が蓄積する疾患群である．
- 治療としては，対症療法や骨髄移植の他に，酵素補充療法などがある（Gaucher病，Fabry病で行われる）．

Gaucher細胞（骨髄塗抹，May-Giemsa染色）



- 糖脂質が細胞内に蓄積し，皺状を呈する大型の細胞を認める．

写真提供：原　寿郎

代表疾患（遺伝形式）	主な症状				検査・診断
	中枢神経障害	肝脾腫	眼底所見*	その他の症状	
Gaucher病 AR	●	●	×	・貧血 ・出血傾向 ・骨症状（骨痛，骨折など）	・血清酸ホスファターゼ↑ ・汎血球減少 ・肝，脾，骨髄，リンパ節などのGaucher細胞
Niemann-Pick病 AR	●	●	●	・筋力低下 ・哺乳障害，嘔吐 ・肺拡散障害	・骨髄中の泡沫細胞（Niemann-Pick細胞）
Tay-Sachs病（GM2ガングリオシドーシス） AR	●	×	●	・聴覚過敏 ・運動障害	–
異染性白質ジストロフィー AR	●	×	●	・歩行障害 ・精神運動発達遅滞 ・精神症状（成人型のみ）	・髄液中の蛋白↑ ・白質ジストロフィー所見（MRI，CT）
Fabry病 XR**	▲	×	×	・四肢の疼痛 ・被角血管腫*** ・角膜の渦巻き状混濁 ・腎・心・脳血管障害	・角膜混濁（スリットランプ） ・蛋白尿（腎機能検査） ・心筋肥大（心エコー）

確定診断
- ライソゾーム加水分解酵素活性測定
- 遺伝子診断

*網膜神経節細胞にスフィンゴ脂質が蓄積し乳白色に混濁するが，神経節細胞のない中心窩は正常に近い赤色（cherry red spot）を呈する．
**XRであるが，女性のヘテロ接合でも発症することがある（X染色体のランダムな不活性化のため）．
***皮膚に赤紫色の発疹が生じる．

●：みられる
×：みられない

多臓器に進行性の障害が生じる
ムコ多糖症

- ムコ多糖は，皮膚・骨・軟骨・靱帯などの結合組織の構成成分であり，グリコサミノグリカン（GAG）ともよばれる．
- ムコ多糖症（MPS）は，ムコ多糖を分解するライソゾーム加水分解酵素の活性が低下または欠損するために，ムコ多糖の組織内沈着と，尿中への大量排泄を認める疾患群である（MPS Ⅰ～Ⅸ型に分類される）．
- 全身の様々な臓器に進行性の障害が生じ，多様な症状が出現する難病であり，思春期以降に死亡する例が多い．

ムコ多糖症に特徴的な顔貌（ガルゴイリズム）



- 突出した額，低い鼻根部，広がった鼻翼，厚い口唇，巨舌などを認める．

代表疾患（遺伝形式）	主な症状	検査・診断	治　療
Hurler症候群（MPSⅠ型） AR Hunter症候群（MPSⅡ型） XR Morquio症候群（MPSⅣ型） AR	・骨変形 ・関節拘縮 ・低身長 ・特徴的な顔貌 ・肝脾腫 ・臍・鼠径ヘルニア ・角膜混濁* ・心臓の弁膜障害 ・再発性の耳鼻咽喉感染，難聴 ・知能障害**	・尿中デルマタン硫酸，ヘパラン硫酸↑ ・尿中ケラタン硫酸↑ 確定診断 ・尿中ムコ多糖分析 ・ライソゾーム加水分解酵素活性測定	・酵素補充療法（Ⅰ型：ラロニダーゼ，Ⅱ型：イデュルスルファーゼ） ・骨髄移植 ・対症療法

*Hunter症候群では角膜混濁はみられない．
**Morquio症候群では知能障害はみられない（脊柱変形などの骨病変が強い）．

●リピドーシス：lipidosis　●X連鎖劣性遺伝（XR）：X-linked recessive　●グリコサミノグリカン（GAG）：glycosaminoglycan　●ムコ多糖症（MPS）：mucopolysaccharidosis　●酵素補充療法（ERT）：enzyme replacement therapy

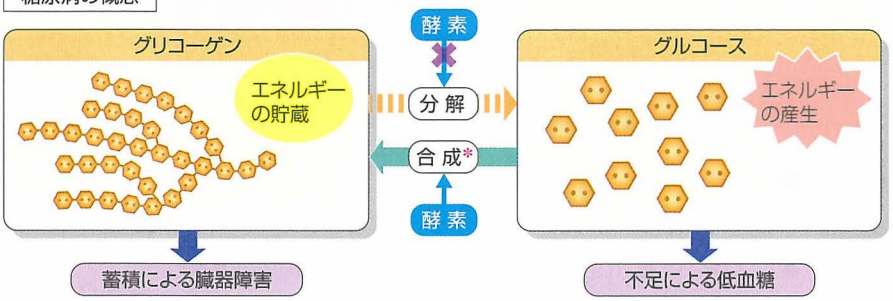
糖代謝異常症

先天糖代謝異常の代表疾患には，糖原病，ガラクトース血症などがある．

グリコーゲンの異常蓄積をきたす 糖原病とは

- グリコーゲンは，多くのグルコース（ブドウ糖）が結合（重合）した多糖類であり，主に肝臓や筋肉で合成される．エネルギーを貯蔵する役割をもち，エネルギーが必要になるとグルコースに分解される（3，4頁）．
- 糖原病は，グリコーゲン代謝に関与する酵素が欠損し，グリコーゲンの異常蓄積による臓器障害や，グルコース不足による低血糖などを呈する疾患群である．

糖原病の概念



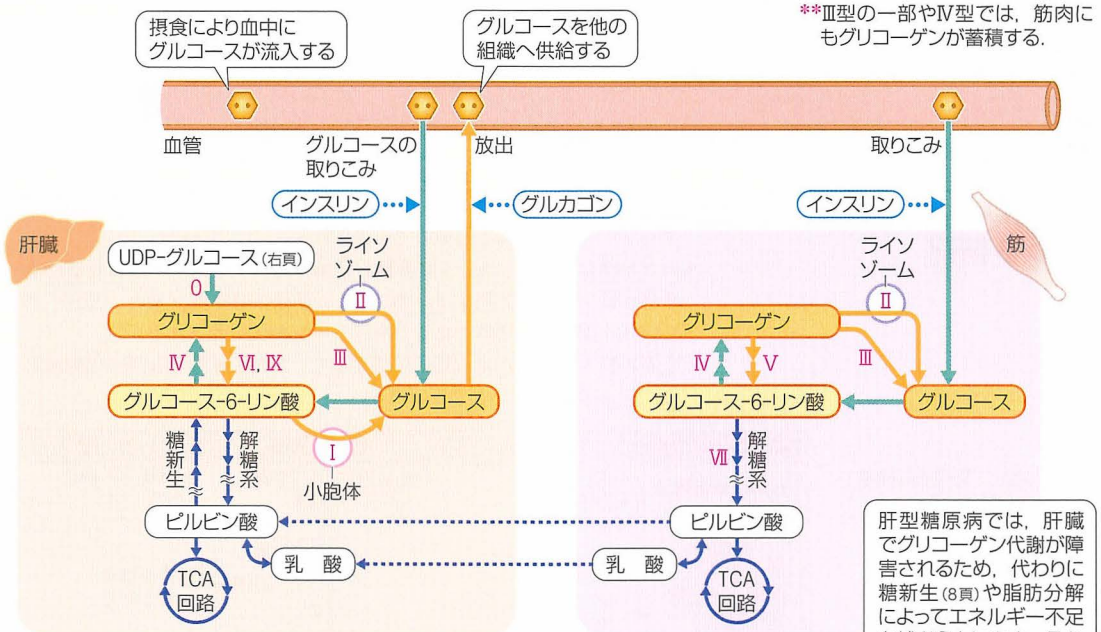
*グリコーゲンの合成障害によるもの（Ⅳ型，0型）もある．

酵素欠損部位に応じて各病型に分類される 糖原病の病態と病型分類

- グリコーゲンの合成・分解には，下図のように，肝臓や筋肉に存在する様々な酵素が関わっている．
- 糖原病はⅠ～Ⅷ型，0型などの病型に分類されており，主にグリコーゲンが蓄積する部位によって，肝型（Ⅰ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ，Ⅸ）**，筋型（Ⅴ，Ⅶ型），全身型（Ⅱ型）などに大別される．

**Ⅲ型の一部やⅣ型では，筋肉にもグリコーゲンが蓄積する．

グリコーゲン代謝と各病型の酵素欠損部位



- Ⅰ型にはG6Paseが欠損するIa型の他に，小胞体輸送系酵素が欠損するIb型がある．
- Ⅱ型はライソゾーム病（152頁）に分類され，ライソゾーム内の酸性α-グルコシダーゼの欠損が原因となり，主に骨格筋，心筋，平滑筋などが障害される．
- Ⅲ型はグリコーゲンの分枝を分解する酵素の欠損，Ⅳ型は分枝を生成する酵素の欠損である．Ⅳ型では難溶性の異常グリコーゲンが蓄積する．

→：グリコーゲンの合成
→：グリコーゲンの分解
赤数字：各病型の酵素欠損部位

肝型糖原病では，肝臓でグリコーゲン代謝が障害されるため，代わりに糖新生（8頁）や脂肪分解によってエネルギー不足を補おうとします．それらの経路が亢進する結果，高尿酸血症や高乳酸血症（乳酸アシドーシス），脂質異常症などが生じます．



小児科医

- TCA回路：tricarboxylic acid cycle
- グルコース-6-ホスファターゼ（G6Pase）：glucose-6-phosphatase
- α-グルコシダーゼ：α-glucosidase

肝型・筋型・全身型

糖原病の臨床像

- 肝型糖原病では主に肝腫大，低血糖，乳酸アシドーシスなどがみられ，一方，筋型糖原病では筋力低下や筋痛，CK高値などの所見がみられる．
- ここでは，肝型，筋型，全身型から，それぞれ代表的な病型について以下に示す．

Ⅰ型(von Gierke病)に特徴的な人形様顔貌



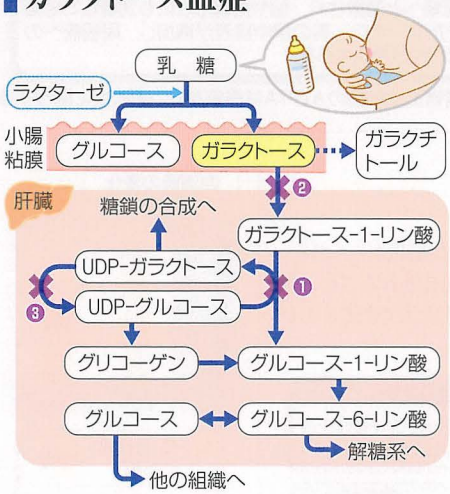
- 頬部(および四肢，殿部)への皮下脂肪蓄積により，ふっくらとした人形様顔貌となる．

	代表疾患*(遺伝形式)	主な症状	検査・診断	治　療
肝型	糖原病Ⅰ型(フォン ギールケ von Gierke病)〔Ⅰa型〕 AR	・肝腫大，腹部膨満 ・低血糖発作 ・人形様顔貌 ・発育遅延，低身長(知能正常) ・鼻出血(出血傾向)	血液検査 ・低血糖 ・TG↑ ・乳酸↑ ・尿酸↑ ・AST，ALT↑ 確定診断 ・酵素活性測定，遺伝子診断(肝・筋組織，末梢血などを用いる)	・低血糖の予防(高糖質食の少量頻回投与) ・ガラクトース，乳糖，果糖，ショ糖の制限
全身型	糖原病Ⅱ型(ポンペ Pompe病) AR	乳児型 ・重度の筋力低下 ・心肥大(心不全) ・肝腫大 ・巨舌 小児型・成人型 ・近位筋の筋力低下 ・呼吸困難	血液検査 ・CK↑ その他の検査 ・心肥大(心エコー) ・筋原性変化(筋電図)	・酵素補充療法 ・リハビリテーション
筋型	糖原病Ⅴ型(マッカードル McArdle病) AR	・運動時の易疲労感 ・筋力低下 ・筋痛	血液検査 ・CK↑ ・阻血試験(乳酸➡) 尿検査 ・ミオグロビン尿	・生活指導(激しい運動を避ける) ・ビタミンB_6補充療法

*Ⅷ型の大部分がXR，他は全てARである．

新生児マス・スクリーニングで発見される

ガラクトース血症



❶GALTの欠損　：**ガラクトース血症Ⅰ型**(古典型)
❷GALKの欠損　：**ガラクトース血症Ⅱ型**
❸GALEの活性低下：**ガラクトース血症Ⅲ型**

- ガラクトースは乳糖(グルコース＋ガラクトース)の成分としてミルクや母乳中に多く含まれる糖である．
- ガラクトース血症は，ガラクトース代謝経路の酵素欠損によって，血中ガラクトース高値を呈する病態である．欠損酵素によって3つの病型に分けられる．
- 多くは新生児マス・スクリーニング(149頁)で発見される．

代表疾患(遺伝形式)	主な症状	検査・診断	治　療
ガラクトース血症(Ⅰ型) AR	生後数日～ ・嘔吐，下痢 ・黄疸 ・肝腫大 生後数ヵ月～ ・白内障*(両側性) ・精神発達遅滞 ・肝硬変	血液検査 ・アシドーシス ・血中ガラクトース**↑ ・ガラクトース-1-リン酸↑ 尿検査 ・ガラクチトール↑ 確定診断 ・赤血球の酵素活性測定	・乳糖制限食(乳糖除去ミルク)

*水晶体へのガラクチトール蓄積による．
**Beutler(ボイトラー)法，Paigen(ペイゲン)法による(148頁)．

乳糖除去ミルクは，先天性乳糖不耐症の治療にも用います．先天性乳糖不耐症は小腸粘膜上皮でラクターゼ(乳糖分解酵素)が欠損し，慢性下痢を呈する疾患です．



- Ⅱ型は両側性の白内障が主な症状となる．
- Ⅲ型のほとんどは，酵素活性低下が赤血球や白血球に限局するため，無症状である(治療は不要)．
- 酵素欠損以外に，門脈形成異常により高ガラクトース血症をきたす場合も多い．そのため酵素活性正常例では，超音波検査などの画像診断を行う．

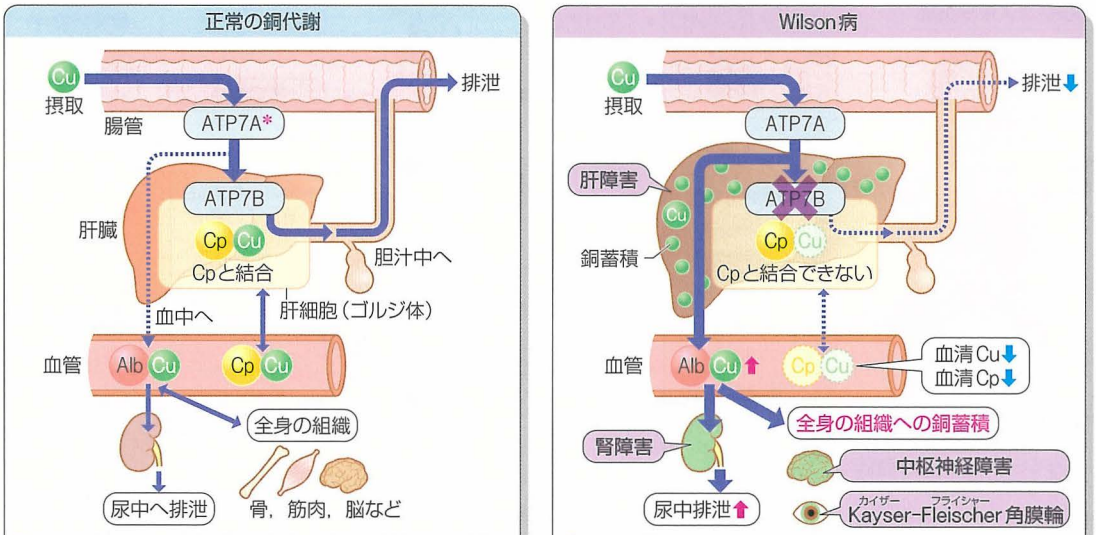
- クレアチンキナーゼ(CK)：creatine kinase　- トリグリセライド(TG)：triglyceride　- 酵素補充療法(ERT)：enzyme replacement therapy　- ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)：galactose 1-phosphate uridylyltransferase　- ガラクトキナーゼ(GALK)：galactokinase　- UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ(GALE)：UDP-galactose-4-epimerase

金属代謝異常症

先天金属代謝異常の代表疾患には，Wilson（ウィルソン）病，Menkes（メンケス）病，遺伝性ヘモクロマトーシスなどがある．

銅蓄積による多臓器障害
Wilson病の病態

- 銅は様々な酵素の構成要素であり，生命維持に欠かせない必須微量元素（168頁）である．
- Wilson病は，先天銅代謝異常疾患であり，およそ3～4万人に1人の割合で発症する．
- 肝細胞の銅輸送蛋白（ATP7B）の欠損によって，肝臓，脳，角膜，腎臓など全身の組織への過剰な銅蓄積をきたす．



❶上部消化管から吸収された銅（Cu）は，門脈を経て肝臓に運ばれ，ATP7Bの働きでセルロプラスミン（Cp）と結合する．Cpと結合した銅は血中へ放出されるが，ほとんどの銅は胆汁中へ排出される．

❷血中の銅の95%以上はCpと結合しており，その他はアルブミン（Alb）などと結合している．Albと結合した銅は，全身の組織へと運搬されたり，尿中排泄されたりする．

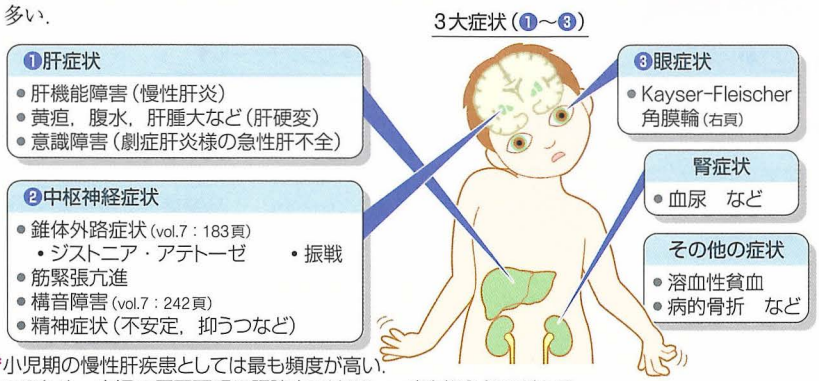
❶Wilson病では，肝のATP7Bの欠損によって銅の胆汁中への排泄や，Cpとの結合が障害され，肝細胞内に過剰な銅が蓄積する．肝細胞は壊死に陥り，肝障害が引き起こされる．

❷肝細胞壊死によって血中に放出された銅はAlbと結合し，全身の組織へと運搬され，脳や角膜などにも沈着して組織障害をきたす．また，銅の尿中排泄が増加し，尿細管への蓄積により腎障害を生じる．

*肝で発現するATP7Bに対し，肝以外の全ての組織で発現する銅輸送蛋白．腸管上皮細胞のATP7Aは腸管からの銅吸収に関与する．

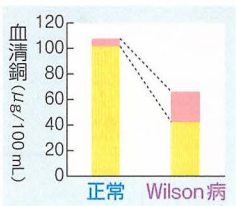
肝・神経・眼症状などがみられる
Wilson病の症状

- 全身の組織への過剰な銅蓄積により，肝，中枢神経，眼，腎などに多彩な症状がみられる．
- 小児期（3～15歳）には，原因不明の肝障害（肝炎，肝硬変）として発見されることが多く**，思春期以降では，振戦や構音障害などの中枢神経症状が初発症状であることが多い．



**小児期の慢性肝疾患としては最も頻度が高い．このため，小児の原因不明の肝障害ではWilson病を疑う必要がある．

血清銅の変化



- Wilson病では，Cpと結合した銅が減少するが，Albなどと結合した銅は増加している．
- Albと結合した銅は遊離しやすいため，組織への銅蓄積が起こりやすくなる．

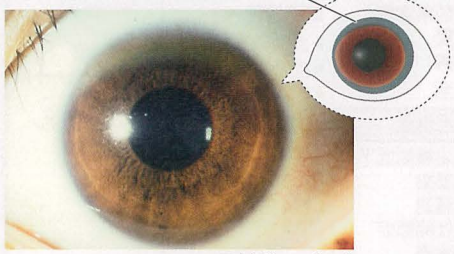
• ATP7B：copper-transporting ATPase, beta polypeptide • ATP7A：copper-transporting ATPase, alpha polypeptide • 門脈：portal vein • セルロプラスミン（Cp）：ceruloplasmin • 胆汁：bile • アルブミン（Alb）：albumin • 振戦：tremor • 構音障害：dysarthria • 抑うつ：depression • 血尿：hematuria

Wilson病に特異的な所見

Kayser-Fleischer角膜輪

- 角膜のDescemet膜への帯状の銅沈着をKayser-Fleischer角膜輪という.
- Wilson病に特異的な臨床所見であり，診断的価値が高い.
- 近年では早期治療が行われるようになったため，典型的なKayser-Fleischer角膜輪をきたす例は減少している.

Kayser-Fleischer角膜輪



写真提供：三方　修

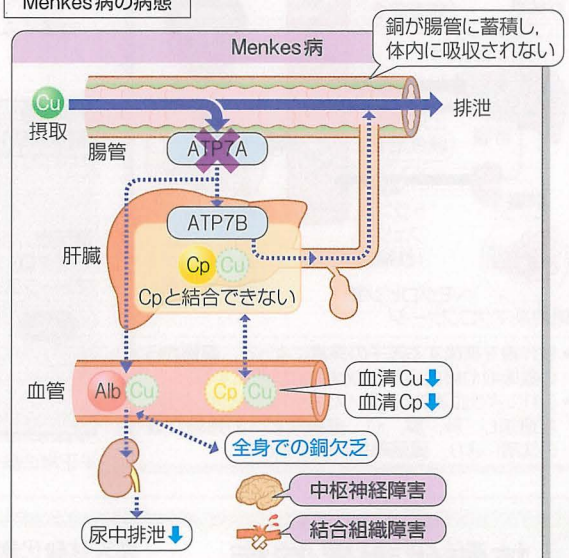
- 角膜周辺は緑褐色（～黄金色）を呈する.

銅吸収障害によって銅欠乏症状をきたす

Menkes病

- Menkes病は，肝以外の組織に発現する銅輸送蛋白（ATP7A）の欠損により銅欠乏が生じ，中枢神経障害や結合組織障害などをきたす疾患である.

Menkes病の病態



❶腸管上皮細胞のATP7Aが欠損し，銅吸収が阻害されると，体内は重篤な銅欠乏をきたす.

❷銅欠乏によって銅酵素（チトクロムCオキシダーゼなど）の活性が低下し，様々な障害をきたす.

Menkes病に特徴的な頭髪異常

- 新生児期から赤毛，縮れ毛（捻転毛），脱毛などがみられる.



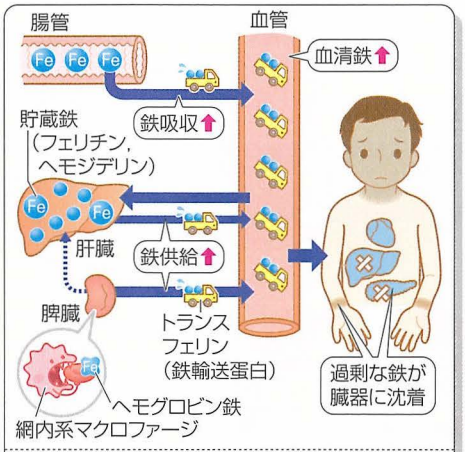
Wilson病とMenkes病の比較

疾患（遺伝形式）	病態	主な症状	検査・診断	治療
Wilson病 AR	・ATP7Bの欠損→銅蓄積による障害	・肝症状（慢性肝障害，黄疸，腹水） ・中枢神経症状（錐体外路症状，精神症状） ・Kayser-Fleischer角膜輪 ・腎症状（血尿，結石，尿細管障害）	血液検査 ・血清銅↓ ・血清Cp↓ 尿・便検査 ・尿中銅排泄↑ ・便中銅排泄↓ 確定診断 ・肝などの組織中銅↑ ・遺伝子診断	・銅キレート剤（ペニシラミン，塩酸トリエンチン） ・亜鉛製剤 ・銅制限食（貝・甲殻類，レバー，キノコ，チョコレートなどを避ける） ※早期に治療を開始すれば予後は良好.（劇症肝不全での発症例は予後不良）
Menkes病 XR	・ATP7Aの欠損→銅欠乏による障害	新生児期～ ・頭髪異常（赤毛，縮れ毛，脱毛） ・低体温 3ヵ月頃～ ・中枢神経症状（精神発達遅滞，けいれん，筋力低下） ・骨粗鬆症 ・血管壁障害	血液検査 ・血清銅↓ ・血清Cp↓ 尿検査 ・尿中銅排泄↓ 確定診断 ・遺伝子診断	・銅の非経口投与（ヒスチジン銅の皮下注射） ※予後不良（小児期に死亡することが多い）

・角膜：cornea　・黄疸：jaundice　・腹水：ascitic fluid　・錐体外路症状：extrapyramidal symptoms　・精神発達遅滞：psychomotor retardation　・けいれん：convulsion　・骨粗鬆症：osteoporosis

過剰な鉄が肝・膵・皮膚などに蓄積する

ヘモクロマトーシス



- 鉄代謝を調節する因子の異常によって，腸管からの鉄吸収や網内系からの鉄供給が増加する．
- これにより血清鉄（トランスフェリンと結合した鉄）が増加し，肝，膵，心，皮膚などへの過剰な鉄の沈着により，臓器障害を引き起こす．

- ヘモクロマトーシスとは，組織・臓器に鉄（ヘモジデリン）が過剰蓄積し，臓器障害をきたす病態であり，遺伝性と二次性に分類される．
- 遺伝性ヘモクロマトーシスは，鉄代謝に関与する各種の遺伝子の異常が原因となる．
- 40歳以降に発症することが多く，圧倒的に男性に多い．
- 二次性ヘモクロマトーシスは，鉄芽球性貧血，再生不良性貧血，サラセミアなどで長期・頻回の輸血，鉄剤投与を受けている場合に多くみられる（vol.5：27頁）．

疾患（遺伝形式）	主な症状	検査・診断	治療
遺伝性ヘモクロマトーシス AR	3徴：皮膚色素沈着，肝硬変，糖尿病 心不全 合併症：内分泌機能低下，睾丸萎縮，性欲減退，有痛性関節症，肝細胞癌	血液検査：血清鉄⬆，血清フェリチン⬆，トランスフェリン飽和率⬆ 確定診断：肝鉄含有量⬆	鉄の除去（瀉血，鉄キレート剤） 糖尿病→インスリン

※正常の鉄代謝についてはvol.5：18頁を参照のこと．

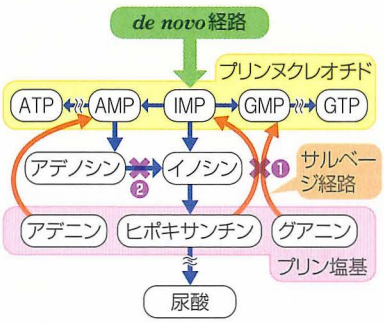
核酸代謝異常症

先天核酸代謝異常の代表疾患には，Lesch-Nyhan症候群（128頁），アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症などがある．

プリン体の代謝経路が障害される

核酸代謝異常症

- Lesch-Nyhan症候群は，プリン体代謝のサルベージ経路（125頁）で働く酵素のうち，HPRTが完全欠損することにより，尿酸が体内の各臓器に蓄積する疾患であり，予後は不良である．
- ADA欠損症はアデノシンをイノシンに代謝する酵素（ADA）の欠損によって起こる疾患である．蓄積したアデノシンが細胞毒性を発揮し，リンパ球（T細胞とB細胞）が著減するため，免疫不全が起こる（重症複合免疫不全〔vol.6：30頁〕）．



❶HPRTの欠損*：Lesch-Nyhan症候群
❷ADAの欠損　：ADA欠損症

- ❶のHPRTが欠損すると，プリン塩基を再利用できなくなり，代償的にde novo合成が亢進するため，尿酸の蓄積が生じる．

*HPRT部分欠損症では，主に高尿酸血症による症状がみられる．

代表疾患（遺伝形式）	主な症状	検査・診断	治療
Lesch-Nyhan症候群 XR	乳児期～：精神運動発達遅滞，不随意運動（舞踏運動など），錐体路徴候 幼児期～：自傷行為，高尿酸血症（尿路結石，腎障害など）	血中・尿中尿酸値⬆，X線（尿路結石） 確定診断：赤血球，線維芽細胞中のHPRT活性測定	高尿酸血症→アロプリノール 不随意運動→薬物治療 自傷行為→マウスガード，プロテクター
アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症 AR	重症の反復感染（肺炎，中耳炎，鵞口瘡など），難治性下痢，体重増加不良	血液検査：リンパ球⬇，γ-グロブリン⬇ 確定診断：血液細胞中のADA活性測定	酵素補充療法 造血幹細胞移植 遺伝子治療

●アデノシンデアミナーゼ（ADA）：adenosine deaminase　●ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）：hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase　●アデノシン三リン酸（ATP）：adenosine triphosphate　●アデノシン一リン酸（AMP）：adenosine monophosphate　●イノシン一リン酸（IMP）：inosine monophosphate　●グアノシン一リン酸（GMP）：guanosine monophosphate　●グアノシン三リン酸（GTP）：guanosine triphosphate

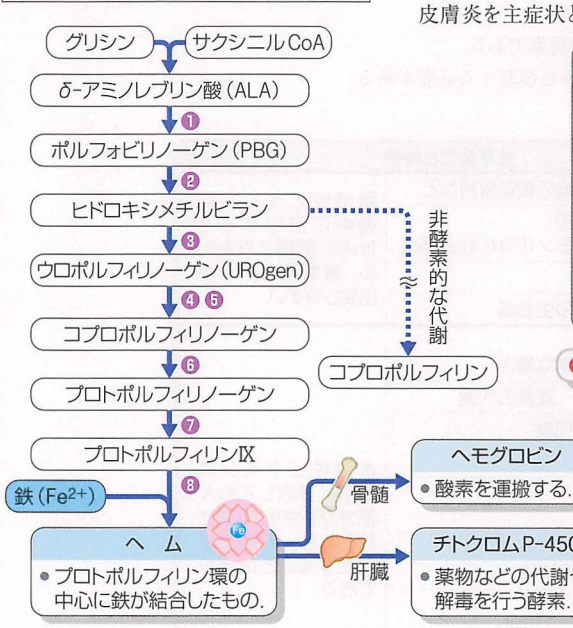
色素代謝異常

主な色素代謝異常症には，ポルフィリン症や遺伝性のビリルビン代謝異常症（Crigler-Najjar症候群，Gilbert症候群）〔vol.1：187頁〕などがある．

急性発作や皮膚症状を呈する ポルフィリン症

- ポルフィリン症は，ヘム合成経路で働く酵素の活性低下・欠損によって，ポルフィリンやその前駆物質が体内に蓄積する疾患群である．
- 本症には8つの病型が知られている．これらは臨床的に，急性発作（腹痛，精神・神経症状など）を主症状とする急性ポルフィリン症と，光線過敏性皮膚炎を主症状とする皮膚ポルフィリン症に分けられる．

ヘム合成経路と各病型の酵素欠損部位



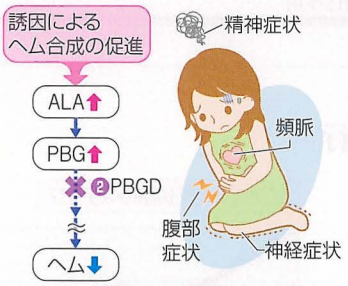
病型		
①ALAD欠損性ポルフィリン症（ADP）	●	肝
②急性間欠性ポルフィリン症（AIP）	●	肝
③先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）	●	骨
④晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）	●	肝
⑤肝骨髄性ポルフィリン症（HEP）	●	肝（骨）
⑥遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）	●▲	肝
⑦多様性ポルフィリン症（VP）	●▲	肝
⑧骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）	●	骨

●：急性発作　●：皮膚症状　肝：肝型　骨：骨髄型

- 体内のヘムのうち，70～80%は骨髄（赤芽球）でつくられ，グロビンと結合してヘモグロビンとなる（vol.5：12頁）．その他は主に肝臓（肝細胞）で合成され，チトクロムP-450などの成分となる．
- 各病型とそれぞれの酵素欠損部位（①～⑧）は左図のように対応する．
- 各酵素の発現量は肝臓と骨髄で異なっており，主にどちらの臓器で代謝異常が生じるかによって，肝型と骨髄型にも大別される．

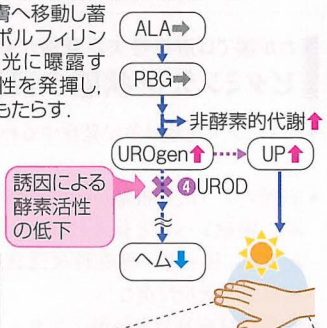
急性間欠性ポルフィリン症（AIP）

- 遺伝子異常（PBGDの活性低下）を基礎として，薬剤（バルビツール酸系，経口避妊薬），ストレス，飢餓，感染，アルコールなどの誘因が加わり，急性腹症，神経症状（弛緩性四肢麻痺），精神症状，頻脈などを呈する．
- ALAやPBGの蓄積や，チトクロムP-450の機能低下などにより，神経症状が生じると考えられている．



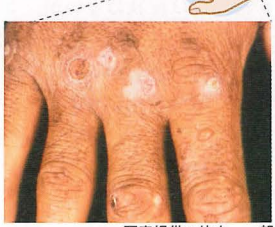
晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）

- 長期大量飲酒による肝障害，エストロゲン，鉄剤の過剰摂取などの誘因が発症に関与する．
- 肝臓から皮膚へ移動し蓄積したウロポルフィリン（UP）は，日光に曝露すると細胞毒性を発揮し，皮膚症状をもたらす．



代表疾患（遺伝形式*）		主な症状	検査・診断	治療
急性	急性間欠性ポルフィリン症（AIP） AD	• 腹部症状 • 精神症状 • 神経症状 （3徴） • 頻脈 • 高血圧	尿検査 • 尿中PBG↑ • 尿中ALA↑	急性発作の予防 • 誘因を避ける 発作時の治療 • ブドウ糖の投与 • ヘム製剤
皮膚	晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT） AD	• 皮膚光線過敏（水疱，びらん，潰瘍） • 多毛 • 赤ブドウ酒色尿	尿・便検査 • 尿中UP↑ • 便中コプロポルフィリン↑	• 遮光 • 誘因の除去（禁酒など） • 瀉血 • 鉄キレート剤

*ADP，CEP，HEP以外は全てADである．



写真提供：片山　一朗

- 露光部に水疱，瘢痕，色素沈着がみられる．

• δ-アミノレブリン酸（ALA）：δ-aminolevulinic acid　• ポルフォビリノーゲン（PBG）：porphobilinogen　• ウロポルフィリノーゲン（UROgen）：uroporphyrinogen　• 急性間欠性ポルフィリン症（AIP）：acute intermittent porphyria　• 晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）：porphyria cutanea tarda　• ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ（PBGD）：porphobilinogen deaminase　• ウロポルフィリン（UP）：uroporphyrin　• ウロポルフィリノーゲンⅢデカルボキシラーゼ（UROD）：uroporphyrinogen III decarboxylase

ビタミンの欠乏症と過剰症

監修 橋詰 直孝

脂溶性ビタミンと水溶性ビタミンの特徴をおさえる

主なビタミンの種類と働き

- ビタミンは，生体内の様々な生化学反応に必要な微量栄養素である．
- 大部分のビタミンは生体内では合成されないため，食事から摂取する必要がある．

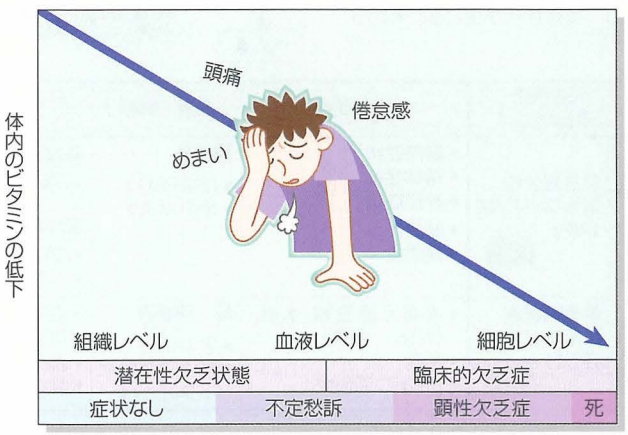
	名称		主な働きと特徴	
脂溶性ビタミン	ビタミンA		●視覚，上皮組織の機能維持など	脂溶性ビタミンは，過剰に摂取すると，体内に蓄積されるため，過剰症(167頁)が出現しやすい．
	ビタミンD		●Ca，P吸収増加 ●副甲状腺ホルモン(PTH)分泌抑制	
	ビタミンE		●抗酸化作用	
	ビタミンK		●血液凝固因子の生合成	
水溶性ビタミン	ビタミンB群	ビタミンB_1	●糖質の代謝 ●神経細胞の正常な働き	水溶性ビタミンは，過剰に摂取しても大部分が尿中に排泄されるため，過剰症が発生することはまれである．
		ビタミンB_2	●脂質・蛋白質・糖質の代謝	
		ナイアシン	●糖質・脂質の代謝	
		ビタミンB_6	●蛋白質の代謝	
		ビタミンB_{12}	●赤血球の生成 ●核酸の合成	
		パントテン酸	●糖質・脂質・蛋白質の代謝に関わる補酵素を構成	
		葉酸	●赤血球の生成 ●核酸の合成	
		ビオチン	●糖質・脂質・蛋白質の代謝	
	ビタミンC		●コラーゲンの生合成 ●抗酸化作用	

わが国では潜在性欠乏状態が多い

ビタミン欠乏状態の段階的な進行

- ビタミン欠乏症は急に発症するわけではない．
- 右図のように，組織レベル，血液レベル，細胞レベルと徐々にビタミンが不足するに従って，潜在性欠乏状態から臨床的欠乏症に進む．
- 初期には症状はないが，ビタミン不足が進むに従って不定愁訴，顕性欠乏症と症状が出現するようになる．
- 現在，わが国では昔に比べて臨床的欠乏症は少なくなったが，潜在性欠乏状態は多数存在していると思われる．

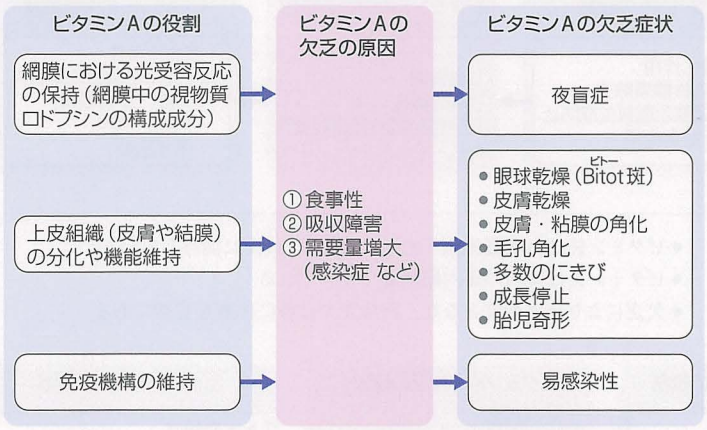
ビタミン欠乏状態のステップ



●ビタミン欠乏症：avitaminosis ●ビタミン過剰症：hypervitaminosis ●副甲状腺ホルモン(PTH)：parathyroid hormone ●抗酸化作用：antioxidative effect ●脂溶性ビタミン：fat-soluble vitamin ●ナイアシン：niacin ●パントテン酸：pantothenic acid ●葉酸：folic acid ●ビオチン：biotin ●水溶性ビタミン：water-soluble vitamin

夜盲症が代表的な欠乏症
ビタミンA

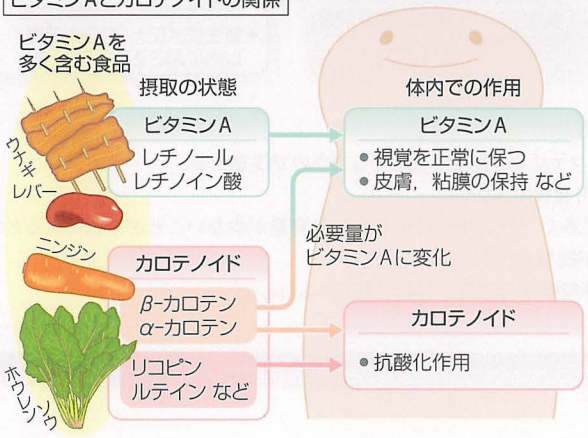
- ビタミンAは眼や上皮組織に作用するビタミンで，レチノールやカロテンが代表的である．レチノールはそのままビタミンAとして働くが，カロテンは体内で必要な分だけビタミンAに変換され，残りはカロテノイドとして抗酸化作用を発揮する．
- また最近ビタミンAの核内レセプターが発見されホルモンの一種と考えられるようになった．



Bitot斑

- 角膜上皮細胞が角化し集まってできた白色斑．放置すると角膜潰瘍から穿孔を生じ，失明に至ることもある．

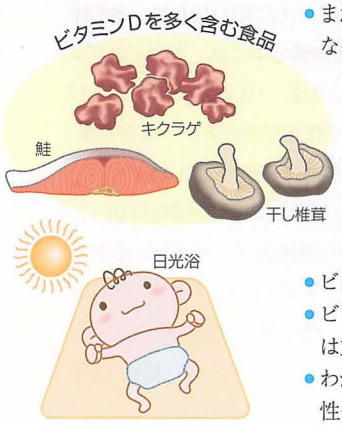
ビタミンAとカロテノイドの関係

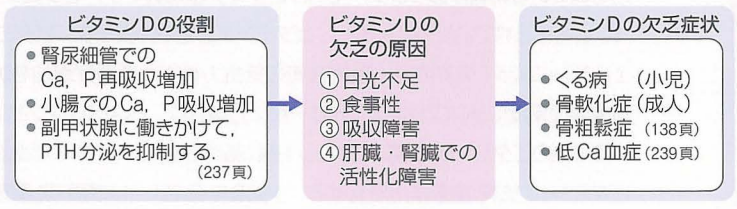


- レチノール，レチノイン酸は動物性食品に多く含まれる．脂溶性であるため摂りすぎると過剰症をきたしやすい．
- カロテノイドは緑黄色野菜に多く含まれる色素で，抗酸化作用が強く癌の予防効果があると考えられている．
- カロテンはカロテノイドの一種でα-カロテン，β-カロテンなどがある．
- カロテンは必要に応じてビタミンAに変換されるので，ビタミンA過剰症をきたしにくい．このため，カロテンの形でビタミンAを摂取するのが一般的には望ましい．
- カロテノイドにはカロテンの他にリコピンやルテインなどがあり，体内で強い抗酸化作用をもつ．

Caの吸収に必要
ビタミンD

- ビタミンDは日光を浴びることで体内でも合成されるビタミンである．肝臓や腎臓で活性化され，CaやPの調節を行っている．欠乏により，くる病や骨軟化症，骨粗鬆症，低Ca血症をきたし，過剰により，結石，高Ca血症などが生じる．
- また最近ビタミンDの核内レセプターが発見されホルモンの一種と考えられるようになった．





- ビタミンDは骨粗鬆症の治療に用いられている（146頁）．
- ビタミンDは母乳にも牛乳にも含まれていないため，乳幼児における適度な日光浴は重要な意味をもつ．
- わが国におけるビタミンD欠乏症の原因としては，腎不全などに伴うビタミンD活性化障害が多い（243頁）．

●レチノール：retinol ●カロテン：carotene ●夜盲症：night blindness ●レチノイン酸：retinoic acid ●リコピン：lycopene ●ルテイン：lutein ●カロテノイド：carotenoid ●くる病：rickets ●骨軟化症：osteomalacia ●骨粗鬆症：osteoporosis ●低カルシウム血症：hypocalcemia

抗酸化作用により動脈硬化を防ぐ
ビタミンE

- ビタミンEは抗酸化作用が強く，末梢血管の拡張に関与している．
- 脂溶性ビタミンとしては例外的に欠乏症や過剰症は起こりにくい．



ビタミンEの役割

- 抗酸化作用
  - 活性酸素除去
  - 過酸化脂質生成防止
- 膜安定化作用

ビタミンEの欠乏の原因（欠乏は起こりにくい）

①未熟児
②吸収障害
③不飽和脂肪酸過剰投与

ビタミンEの欠乏症状

- 溶血性貧血
- 未熟児で脂漏性皮膚炎（浮腫，皮膚乾燥，落屑，脱毛，頭部脂漏）

凝固因子の生合成に必要
ビタミンK

- ビタミンKは血液凝固因子の生合成やCa代謝に関与している．
- ビタミンKは体内の腸内細菌叢で産生される．
- 欠乏により出血傾向となり，新生児では特に注意が必要である．



ビタミンKの役割

- 血液凝固因子の肝臓での生合成
- 骨吸収抑制作用

ビタミンKの欠乏の原因

①吸収障害
②活性化障害　（肝障害 など）
③抗菌薬などによる腸内細菌のビタミンK合成低下
④新生児　（腸内細菌叢未熟）
⑤ビタミンK拮抗物質投与（ワルファリン など）

ビタミンKの欠乏症状

- 出血傾向
- プロトロンビン時間延長
- 特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症（頭蓋内出血）
- 新生児メレナ（生後1週間以内に起こる消化管出血）

- 凝固因子のⅡ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹはビタミンk依存性である．
- ワルファリン投与時にビタミンKを摂取すると，ワルファリンの作用を弱めてしまうので注意する．
- 新生児は腸内細菌叢が未熟なため，ビタミンKを体内合成できない．
- 特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症は母乳栄養児に多く，母乳中のビタミンK含有量が少ないことが原因であるとする説がある．現在は新生児にはビタミンK_2シロップが投与されている．
- ビタミンK_2はCa不足時に骨吸収を抑制するため，骨粗鬆症の治療に使用されている（146頁）．

column

ビタミンの親戚　ビタミン様物質

体内で全く合成できないか合成できてもその量が不十分であるために，食事によって補う必要のある栄養素，それがビタミンです．

一方，ビタミンの定義にはあてはまらないのですが，しばしばビタミンとともに取り扱われ，その作用も似ている物質があります．それがビタミン様物質です．ビタミン様物質の中には，かつてはビタミンと考えられていたものも多く，ビタミンPがその代表です．ビタミンPは，1936年，セント・ジェルジーによって発見され，毛細血管の抵抗力低下や透過性増加を防ぐ作用があります．現在では，柑橘類の果皮に多いフラボノイドの一種に分類され，ヘスペリジンという名前で知られています．

その他のビタミン様物質に，オロット酸（脂肪肝を防ぐ：1948年命名〔ビタミンB_{13}とも呼ばれた〕），ビタミンU（抗胃潰瘍作用を有する：1950年命名），リポ酸（乳酸菌の増殖因子：1955年命名），ユビキノン（補酵素〔代謝の改善〕：1955年命名）などがあります．また2003年，14番目の新ビタミン，あるいはビタミン様物質としてピロロキノリンキノン（PQQ）が，理化学研究所の研究チームによって確認されました．

橋詰 直孝

- 不飽和脂肪酸：unsaturated fatty acid　- 脂漏性皮膚炎：seborrheic dermatitis　- 血液凝固因子：blood coagulation factors
- 出血傾向：bleeding tendency　- オロット酸：orotic acid　- リポ酸：lipoic acid　- ユビキノン：ubiquinone　- ピロロキノリンキノン（PQQ）：pyrroloquinoline quinone

脚気やWernicke脳症が代表的な欠乏症

ビタミンB_1（チアミン）

- ビタミンB_1には炭水化物をエネルギーに変換する反応の補酵素としての作用と，神経機能を正常に保つ作用とがある．
- 欠乏により脚気，Wernicke（ウェルニッケ）脳症を生じる．



ビタミンB_1の役割
- 糖代謝系酵素の補酵素
- 神経興奮性膜の一成分

ビタミンB_1の欠乏の原因
①食事性
②需要量増大（糖質過剰摂取，重労働 など）
③吸収障害（アルコール など）
④活性化障害（肝障害 など）
⑤高カロリー輸液

ビタミンB_1の欠乏症状
- 脚　気（末梢神経症状）
- Wernicke脳症（中枢神経症状）

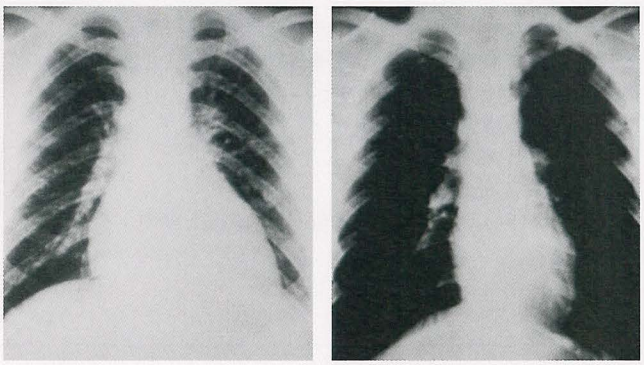
脚　気

- 脚気は，多発性末梢神経障害が強い乾性脚気と，浮腫に伴う心不全の所見が強い湿性脚気に分類できるが，多くは両者の混合型である．
- わが国におけるビタミン欠乏症の中では，脚気の発症頻度は比較的高い．
- 偏食，過労，アルコール常用が三大誘因として挙げられる．

衝心脚気

- 急性の高拍出量性心不全．多くは急激に発症し，高度の心悸亢進，呼吸困難，胸内苦悶，口渇，悪心・嘔吐，無尿，チアノーゼなどをきたし，1～3日で死亡することがある．
- 江戸時代には“3日坊主”として恐れられていた．

脚気の胸部X線写真



- 心胸郭比（CTR）の増大がみられる．
- 治療により心拡大（心不全）の改善がみられた．

Wernicke脳症

- 慢性アルコール中毒などに起因するビタミンB_1欠乏によって生じる．
- 眼球運動障害，失調性歩行，精神症状をきたす（vol.7：482頁）．
- Wernicke脳症に記憶障害や作話の症状が加わったものをWernicke（ウェルニッケ）-Korsakoff（コルサコフ）症候群という．

口内炎や口角炎を防ぐ

ビタミンB_2（リボフラビン）

- ビタミンB_2は，酸化還元反応に関わるフラビン酵素の補酵素として働いている．



ビタミンB_2の役割
- フラビン酵素の補酵素
  - 脂質，蛋白質，糖質の代謝
  - 呼吸鎖によるエネルギー産生

ビタミンB_2の欠乏の原因
①食事性
②吸収障害
③活性化障害（肝障害，甲状腺機能低下 など）
④腸内細菌合成抑制（抗菌薬投与 など）
⑤需要量増大

ビタミンB_2の欠乏症状
- 口内炎，口角炎，口唇炎，舌炎
- 羞明（しゅうめい），流涙，角膜の表在性血管新生
- 脂漏性皮膚炎 など

- Wernicke脳症：Wernicke encephalopathy　- 脚気：beriberi　- 衝心脚気：heart failure from beriberi, shoshin beriberi　- 心胸〔郭〕比〔係数〕（CTR）：cardiothoracic ratio　- リボフラビン：riboflavin

ペラグラが代表的な欠乏症

ナイアシン（ニコチン酸，ニコチン酸アミド）

- ナイアシンはニコチン酸やニコチン酸アミドなどの総称である．生体内のあらゆる酸化還元反応の補酵素として重要であり，糖質や脂質，蛋白質などのエネルギー代謝やその他の代謝に大きく影響する．
- 欠乏するとペラグラをきたす．



ナイアシンの役割

酸化還元反応の補酵素

ナイアシンの欠乏の原因

①食事性
②吸収障害（アルコール，偏食）

ナイアシンの欠乏症状

ペラグラ
- 皮膚症状（露光部に紅斑，色素沈着）
- 消化器症状（下痢）
- 精神・神経症状（認知症，うつ，けいれん）

ペラグラ

- ナイアシンの欠乏を原因とする種々の全身症状を呈する疾患．
- わが国では，偏食やアルコール多飲が原因となることが多い．
- ペラグラの症状は“3D”と覚えるとよい．
  - ① 皮膚炎（Dermatitis）
  - ② 下痢　（Diarrhea）
  - ③ 認知症（Dementia）
- 右はペラグラの皮膚炎で，暗褐色の色素沈着と鱗屑，痂皮がみられる．



妊娠・薬剤による欠乏に注意する

ビタミン B_6（ピリドキシン）

- ビタミン B_6 はアミノ酸代謝に関与する酵素の補酵素として重要である．



ビタミン B_6 の役割

- 蛋白質代謝酵素の補酵素
- ホモシステインをシステインに変換
- ヘム前駆物質の合成

ビタミン B_6 の欠乏の原因

①食事性
②吸収障害
③活性化障害（INH，ペニシラミン など）
④腸内細菌合成抑制（抗菌薬投与 など）
⑤需要量増大（妊娠 など）
⑥血液透析

ビタミン B_6 の欠乏症状

- 口内炎，口角炎
- 脂漏性皮膚炎
- 多発性末梢神経炎

動脈硬化のリスク上昇（166頁）

低色素性小球性貧血（vol.5：20頁）

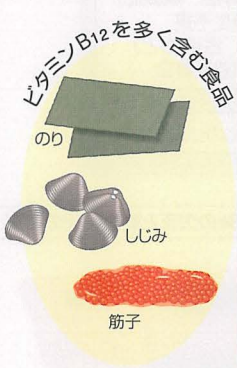
- 抗結核薬のイソニアジド（INH）はビタミン B_6 の代謝を低下させるため，INH投与時はビタミン B_6 を併せて投与する．
- 蛋白質を大量に摂取すると，ビタミン B_6 の必要量が増える．

- ナイアシン：niacin　- ニコチン酸：nicotinic acid　- ニコチン酸アミド：nicotinamide　- ペラグラ：pellagra　- 皮膚炎：dermatitis　- 下痢：diarrhea　- 認知症：dementia　- ピリドキシン：pyridoxine　- ホモシステイン：homocysteine　- イソニアジド（INH）：isonicotinic acid hydrazide　- コバラミン：cobalamin　- 巨赤芽球性貧血：megaloblastic anemia

巨赤芽球性貧血が代表的な欠乏症

ビタミンB_{12}（コバラミン）

- ビタミンB_{12}は，赤血球の生成や神経機能の維持など，幅広く作用する．
- 通常約2 mgのビタミンB_{12}（コバラミン）が肝臓に貯蔵されており，さらに2 mgがその他の部分に貯えられている．このため吸収が急に止まった場合でも，コバラミン欠乏状態になるまでには通常で3～6年を要する．



ビタミンB_{12}の役割

核酸代謝，メチル基転移反応に関与

- 造血作用
- 核酸合成
- 神経伝達物質合成
- 葉酸がホモシステインをメチオニンに変換する際の補助

ビタミンB_{12}の欠乏の原因

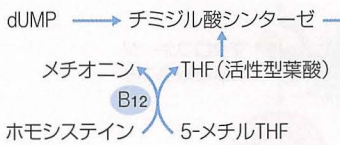
① 吸収障害（内因子産生不十分，胃切除術後 など）
② 需要量増大（妊娠 など）
③ 活性化障害（肝障害 など）
④ 食事性（菜食主義 など）

ビタミンB_{12}の欠乏症状

- 巨赤芽球性貧血（悪性貧血）〔vol.5：28頁〕
- 粘膜障害（Hunter舌炎）
- 神経症状（亜急性脊髄連合変性症）〔vol.7：300頁〕
- 動脈硬化のリスク上昇（166頁）

- ビタミンB_{12}は，胃の壁細胞から分泌される内因子と結合し，回腸末端の受容体を介して吸収される．
- 胃の壁細胞が消失し内因子が分泌されなくなると，悪性貧血が生じやすくなる（vol.5：29頁）．
- 吸収障害による欠乏はシアノコバラミンの注射によって補充する．

ビタミンB_{12}と葉酸の代謝



- ビタミンB_{12}と葉酸の代謝はDNA合成に関与している．
- これらが欠乏するとDNA合成障害が起こる．その結果，細胞分裂が遅くなるのに対し細胞質の発達は進行していくため，赤芽球の巨大化（巨赤芽球性貧血）をきたす（vol.5：28頁）．

各種代謝において重要な役割を果たす

パントテン酸

- パントテン酸は糖質・蛋白質・脂質の代謝に関わる補酵素（コエンザイム）Aを構成している．
- 様々な食品に含まれるので欠乏症状はほとんど起こらない．



パントテン酸の役割

- 補酵素（コエンザイム）Aを構成

パントテン酸の欠乏の原因

（欠乏は起こりにくい）

パントテン酸の欠乏症状

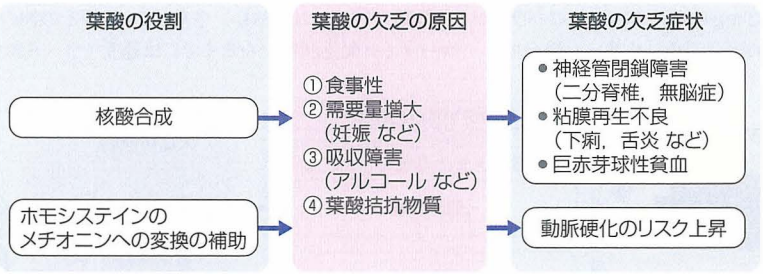
- 足の灼熱感，四肢のしびれ感
- 心拍数増加
- 起立性低血圧

- 悪性貧血：pernicious anemia　- 亜急性脊髄連合変性症（SCDC）：subacute combined degeneration of spinal cord　- デオキシウリジンーリン酸（dUMP）：deoxyuridine monophosphate　- デオキシチミジンーリン酸（dTMP）：deoxythymidine monophosphate　- テトラヒドロ葉酸（THF）：tetrahydrofolic acid　- デオキシリボ核酸（DNA）：deoxyribonucleic acid　- パントテン酸：pantothenic acid　- 補酵素〔コエンザイム〕A（CoA）：coenzyme A　- 起立性低血圧：orthostatic hypotension

巨赤芽球性貧血が代表的な欠乏症
葉酸

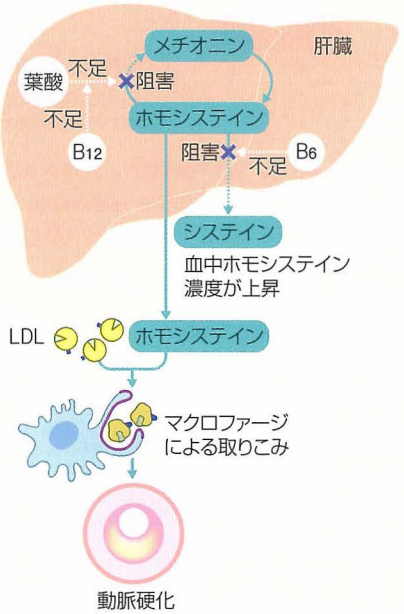
- 葉酸は様々な酵素の補酵素であり，主に核酸合成に関連するビタミンである．





- 葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血はビタミンB_{12}欠乏と似た症状をきたすが，B_{12}欠乏にみられる神経症状はない（vol.5：28頁）．
- 妊娠初期に葉酸が欠乏すると，新生児の神経管障害を起こす可能性があるため，妊娠を希望する全ての女性に対し，葉酸摂取（400 μg/日）が推奨される（vol.10：80頁）．

葉酸，ビタミンB_{12}，B_6の欠乏と動脈硬化の関係

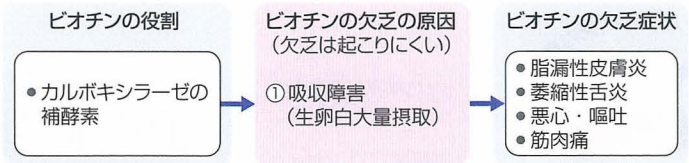


- ビタミンB_{12}，葉酸が不足するとホモシステインからメチオニンに変換される過程が阻害され，ホモシステイン過剰となる．
- ビタミンB_6が欠乏するとホモシステインからシステインへの変換が阻害され，ホモシステインが過剰となる．
- 血中のホモシステイン濃度が上昇すると，ホモシステインはLDLコレステロールと結合し，マクロファージに取りこまれ，血管壁に付着する．これによって動脈硬化のリスクが上昇する（91頁）．

腸内細菌により合成されている
ビオチン

- ビオチンはカルボキシラーゼの補酵素であり，糖質・脂質・蛋白質の代謝に関わっている．
- ヒトのビオチン要求量の大部分は，腸内細菌による合成で対応できるため欠乏は起こりにくい．



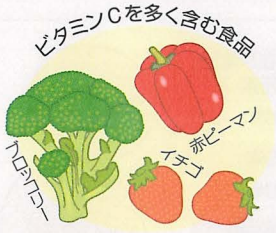


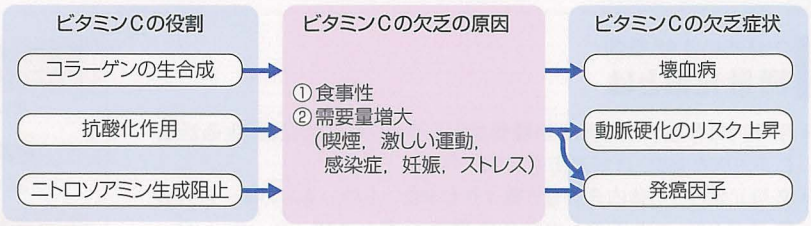
- 卵白に多く含まれるアビジンは，ビオチンと強固に結合して腸管からの吸収を妨げるため，総エネルギーの30％にあたる生卵白を摂取するとビオチン欠乏を引き起こす．
- アビジンは熱に不安定であるため加熱すれば問題ない．

・葉酸：folic acid　・二分脊椎：spinal bifida　・無脳症：anencephaly　・低比重リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　・ビオチン：biotin　・カルボキシラーゼ：carboxylase

コラーゲンの生成に関わる
ビタミンC（アスコルビン酸）

- ビタミンCは体内の酸化還元酵素反応に広く関与するビタミンで，その生理作用機構は多岐にわたる．霊長類では体内で生合成できない．
- 欠乏により壊血病などを生じ，免疫力も低下する．





壊血病

- ビタミンCが極度に不足すると，コラーゲンの生合成が障害され，壊血病になり，全身倦怠感，皮下の出血傾向，皮膚乾燥，歯肉腫脹，毛嚢角化などの症状が出現し，死に至ることもある．
- 昔，遠洋航海の船乗りがかかった病気として有名である（わが国ではまれである）．
- 小児において壊血病に骨発達障害が加わったものをMöller-Barlow病という．

脂溶性ビタミンは過剰症をきたしやすい
ビタミン過剰症

- 脂溶性ビタミンは体内に蓄積されやすいため，過剰摂取による過剰症が起こりやすい．
- 脂溶性ビタミンの中でも，ビタミンEは例外的に過剰症をきたしにくい．
- ビタミンAの過剰摂取は，催奇形性（頭蓋骨顔面骨異常など）があるため，妊婦にはレバーの大量摂取などを控えるよう指導する．

	名　称	症　状
脂溶性ビタミン	ビタミンA	急性症状：●頭蓋内圧亢進症状（頭痛，嘔吐など，小児では大泉門膨隆） 慢性症状：●骨病変（四肢の疼痛性腫脹 など）●脱毛●肝腫 など
	ビタミンD	●消化器症状（腹痛・下痢など）●尿細管障害による多尿（腎不全をきたすこともある）
	ビタミンK	●溶血性貧血（vol.5：36頁）●高ビリルビン血症（新生児では核黄疸）（vol.1：184頁）
水溶性ビタミン	ビタミンB6	●末梢神経障害に伴う感覚障害●骨痛●筋肉脆弱●精巣萎縮，精子数減少
	ナイアシン	●血管拡張による顔面紅潮●肝機能障害

column

おおよその目安にしよう　ビタミンの食事摂取基準

日本人の食事摂取基準は5年ごとに改定されます．2004年までは所要量と言っていましたが，2005年度から食事摂取基準と名称が変わりました（現在は2015年版が出ています）．ビタミンA，D，E，K，B_1，B_2，ナイアシン，B_6，葉酸，B_{12}，ビオチン，パントテン酸，Cの13種類が策定されています．

ビタミンの吸収による体内利用効率は個人差があります．したがって推奨量や目安量をぎりぎりに食べているから安心であるとか，耐容上限量より少しでもオーバーになると過剰症が心配であるとか，食事摂取基準を厳格なルールのように受け止めるのは適当ではありません．あまり細かい数字に目をやらず，ひとつの目安として利用してください．2015年版では，主な生活習慣病の発症予防に加えて，重症化予防にも力点がおかれています．

橋詰 直孝

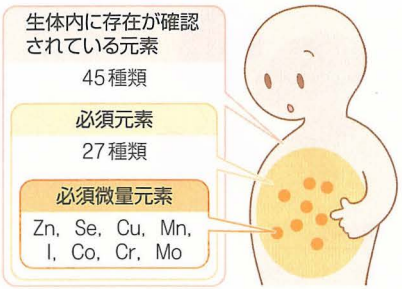
● アスコルビン酸：ascorbic acid　● コラーゲン：collagen　● 壊血病：scurvy　● ニトロソアミン：nitrosamine　● 催奇形性：teratogenesis

微量元素の欠乏症と過剰症

監修 湧上 聖

生体内には45種類
微量元素とは

- 生体内に存在する元素は45種類あり，そのうち必須元素（生命活動に不可欠な元素）は27種と考えられている．
- 必須元素のうち体内含有量が鉄よりも少ないもの，あるいは一日の必要量が100 mg以下のものを必須微量元素とよび，Zn，Se，Cu，Mn，I，Co，Cr，Moがこれに含まれる．
- 必須微量元素の定義は確定しておらず，他の元素をこれに加える考え方もある．



Zn，Se，Cu，Feなど
代表的な微量元素の欠乏症・過剰症

- ここでは臨床的に重要な必須微量元素*の欠乏症，過剰症を取り上げる．

	体内での主な作用		過剰・欠乏による症状	原　因
亜鉛（Zn）	●蛋白，DNA・RNAの合成などに関わる多数の酵素の構成成分であり，創傷治癒や成長などに関与する．	過剰	●悪心・嘔吐・下痢 ●銅欠乏症	●サプリメントによる摂取
		欠乏	●脱毛・皮膚炎・下痢 ●味覚異常・免疫不全 ●性機能低下　など	●亜鉛の少ない哺乳・輸液・流動食 ●吸収不良　●ダイエット ●銅の過剰摂取　●腸性肢端皮膚炎
銅（Cu）	●鉄代謝，コラーゲンの合成・架橋，抗酸化作用などに関わる種々の酵素の構成成分として働く．赤血球，骨，脳，神経組織などの生成に広く関与する．	過剰	●悪心・嘔吐・肝機能障害 ●溶血性貧血 ●腎不全	●Wilson病（156頁）
		欠乏	●貧血 ●骨の発育不全 ●好中球減少　など	●銅の少ない哺乳・輸液・流動食 ●吸収不良　●Menkes病（157頁） ●亜鉛の過剰摂取
セレン（Se）	●抗酸化作用をもつ酵素の構成成分として働き，細胞膜などを酸化障害から守る．	過剰	●脱毛 ●神経症状　など	●特になし
		欠乏	●心筋・骨格筋変性 ●肝臓・腎臓の壊死 ●膵臓の萎縮　など	●長期にわたる高カロリー輸液・流動食 ●土壌にセレンが少ない地域での摂食
鉄（Fe）	●ヘム酵素，ヘモグロビン，ミオグロビンの構成成分である．	過剰	●胃腸障害 ●鉄の沈着による臓器障害	●ヘモクロマトーシス（158頁） ●難治性貧血に対する輸血，鉄剤内服
		欠乏	●鉄欠乏性貧血（動悸，息切れ，舌炎，異食症，匙状爪など）	●出血（消化管出血・外傷・月経など） ●摂取不良 ●ダイエット ●妊娠中

*厳密には鉄を含めない場合が多いが，臨床で重要になることが多いため，ここでは加えている．

亜鉛不足・吸収不良による
腸性肢端皮膚炎

- 亜鉛の吸収不良をきたす先天性疾患である．
- 乾癬性皮膚炎，成長障害，脱毛，反復性感染（免疫不全），下痢などの症状がみられる．
- 後天的にも亜鉛摂取不足により，同症状が出現することがある．



●口囲・鼻腔周囲を中心に皮疹，びらんがみられる．

第98回医師国家試験 I44

●必須微量元素：essential trace element　●悪心：nauea　●嘔吐：vomiting　●下痢：diarrhea　●脱毛（症）：alopecia　●皮膚炎：dermatitis　●免疫不全：immunodeficiency　●輸液：transfusion　●腸性肢端皮膚炎：enteropathic acrodermatitis　●貧血：anemia　●臓器障害：organ dysfunction　●輸血：blood transfusion　●びらん：erosion

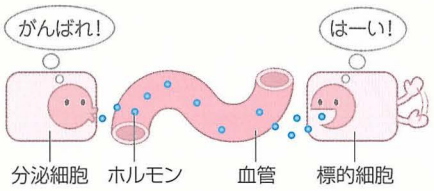

内分泌
Endocrinology

内分泌の概念と作用機構

監修 土井 賢

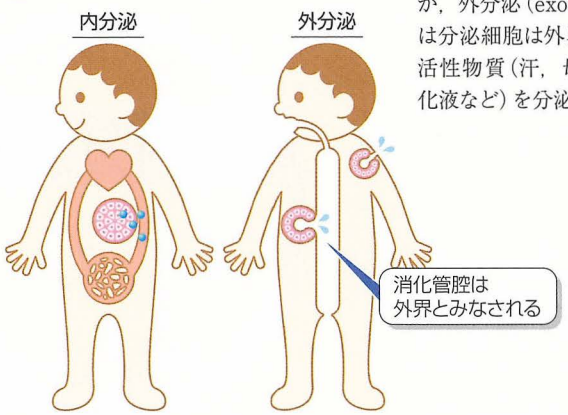
ホルモンを介した情報伝達
内分泌の概念

- 内分泌（endocrine）とは，分泌細胞が血中に生理活性物質（ホルモン）を分泌し，それを標的細胞が受け取ることで作用が発揮されるしくみのことである．
- 神経系・免疫系と協調して体内の恒常性（ホメオスターシス）の維持に関与している．



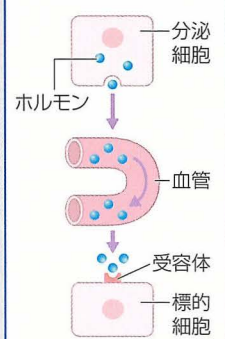
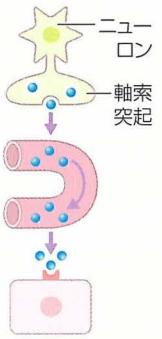
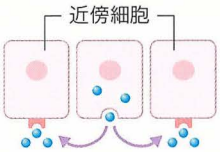
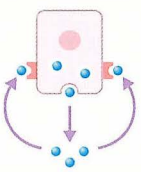
内分泌は血中にホルモンを分泌する
外分泌との違い

- 内分泌では分泌細胞は血中にホルモンを分泌するが，外分泌（exocrine）では分泌細胞は外界に生理活性物質（汗，母乳，消化液など）を分泌する．



ホルモンとは?
ホルモンの概念

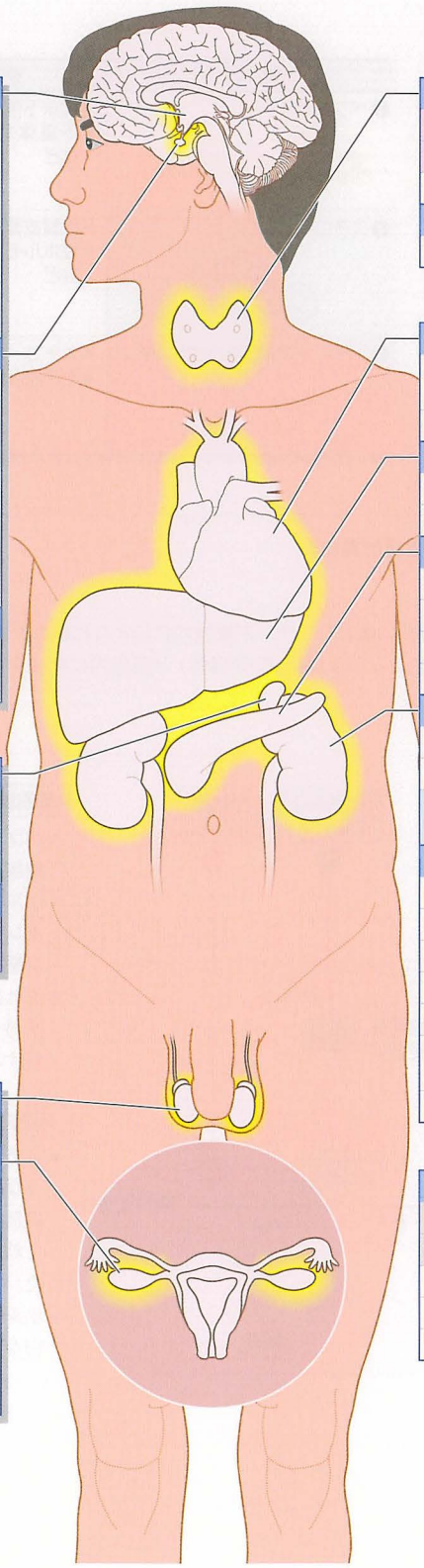
- ホルモンはこれまで，「分泌細胞から分泌された後，血流を介して運搬され，標的細胞に作用する物質」と定義されてきた．
- しかし研究が進むにつれ，神経細胞（ニューロン）や脂肪組織，血管内皮細胞などから分泌される生理活性物質が発見された．また，血流を介さずに近隣の細胞や分泌細胞自体に作用する物質の存在も明らかとなってきた．
- 現在ではこのような化学物質もホルモンと呼ばれ，「生体内における細胞間の情報伝達物質」と定義される．

	内分泌（endocrine）		傍分泌（paracrine）	自己分泌（autocrine）	細胞内分泌（intracrine）
	狭義の内分泌	神経内分泌			
作用機序					
	● 分泌細胞から分泌されたホルモンは，血流を介して標的細胞に達し，受容体に結合して作用を発揮する．	● ニューロンで産生されたホルモンは，軸索突起から血中に放出され，血流を介して標的細胞に達し作用を発揮する．	● ホルモンは血流を介さずに，近傍の細胞に作用を発揮する．	● いったん細胞外に分泌されたホルモンは，分泌細胞自体に作用を発揮する．	● 分泌細胞内で産生されたホルモンは，細胞内で作用を発揮する．
例	● 一般的なホルモン	● 視床下部ホルモン（176頁） ● 下垂体後葉ホルモン（200頁）	● ソマトスタチン　など	● エンドセリン　など	● 一部のペプチドホルモン

● 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　● ソマトスタチン：somatostatin　● 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　● ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）：human chorionic gonadotropin　● ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）：human placental lactogen　● サイロキシン（T_4）：thyroxine　● トリヨードサイロニン（T_3）：3,5,3'-triiodothyronine　● カルシトニン（CT）：calcitonin　● 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　● 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）：atrial natriuretic peptide

多彩な生体内伝達物質

ホルモンの産生部位



視床下部
- 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）
- ソマトスタチン
- 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）
- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）
- 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ゴナドトロピン放出ホルモン）〔GnRH〕

下垂体前葉
- 成長ホルモン（GH）（178頁）
- プロラクチン（PRL）（179頁）
- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）（180頁）
- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）（180頁）
- 黄体形成ホルモン（LH）（181頁）
- 卵胞刺激ホルモン（FSH）（181頁）

下垂体後葉
- バゾプレシン（AVP）（201頁）
- オキシトシン（OT）（200頁）

副腎皮質
- コルチゾール（252頁）
- アルドステロン（254頁）
- 副腎アンドロゲン（255頁）

副腎髄質
- カテコールアミン（ノルアドレナリン，アドレナリン）（277頁）

性腺（精巣）
- テストステロン（250頁）

性腺（卵巣）
- エストロゲン（181頁）
- プロゲステロン（181頁）
- インヒビン

胎盤
- ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）（vol.10：35頁）
- ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）（vol.10：36頁）

甲状腺
- サイロキシン（T_4）（213頁）
- トリヨードサイロニン（T_3）（213頁）
- カルシトニン（CT）（237頁）

副甲状腺
- 副甲状腺ホルモン（PTH）（237頁）

心臓
- 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）（206頁）
- 脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）

肝臓
- アンジオテンシン（254頁）
- インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）（186頁）

膵臓
- インスリン（5頁）
- グルカゴン（11頁）
- ソマトスタチン（6頁）
- 膵ポリペプチド（PP）

腎臓
- レニン（254頁）
- エリスロポエチン（EPO）
- 活性型ビタミンD（1,25-(OH)$_2$D）〔237頁〕

消化管
- ガストリン（284頁）
- セクレチン（285頁）
- 胃抑制性ポリペプチド（GIP）（48頁）
- グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）（52頁）
- コレシストキニン（CCK）
- 血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）〔281頁〕
- グレリン

その他
- プロスタグランジン（PG）
- 一酸化窒素（NO）
- レプチン（119頁）
- エンドセリン
- アドレノメジュリン

ペプチドホルモン
ステロイドホルモン
アミン・アミノ酸誘導体ホルモン
その他のホルモン

• 脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）：brain natriuretic peptide • インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）：insulin-like growth factor-Ⅰ • 膵ポリペプチド（PP）：pancreatic polypeptide • エリスロポエチン（EPO）：erythropoietin • コレシストキニン（CCK）：cholecystokinin • 胃抑制性ポリペプチド（GIP）：gastric-inhibitory polypeptide • 血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）：vasoactive intestinal polypeptide • グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）：glucagon-like peptide 1 • プロスタグランジン（PG）：prostaglandin • 一酸化窒素（NO）：nitric oxide

3種類に分けられる

ホルモンの種類

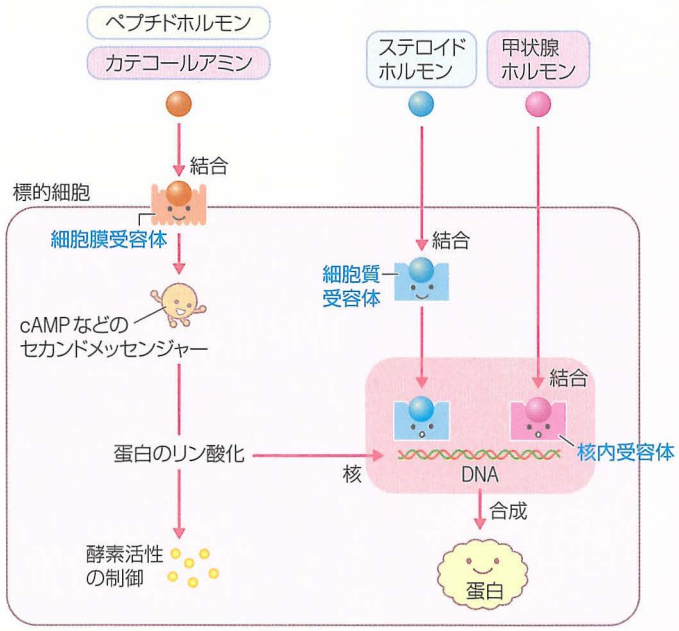
- ホルモンはその化学構造から，
  ❶ペプチドホルモン
  ❷ステロイドホルモン
  ❸アミン・アミノ酸誘導体ホルモン
  の3つに分けられる．

種　類	例	構　造
❶ペプチドホルモン 	●視床下部ホルモン ●下垂体ホルモン など	●アミノ酸がペプチド結合により長く連なったポリペプチド（蛋白の一種）からなる．
❷ステロイドホルモン 	●副腎皮質ホルモン ●性ホルモン など	●コレステロールから合成され，ステロイド骨格をもつ．
❸アミン・アミノ酸誘導体ホルモン 	●カテコールアミン ●甲状腺ホルモン	●少数のアミノ酸で構成される．

ホルモンの種類によって受容体の場所が異なる

ホルモンの作用機序

- 標的細胞に達したホルモンは，受容体に結合し，それが細胞内に伝えられることで作用を発揮する．
- ホルモン受容体は細胞膜部分に存在するもの（細胞膜受容体）と細胞内に存在するもの（細胞質受容体，核内受容体）の2つに大別される．



細胞膜受容体

- ペプチドホルモン，カテコールアミンは細胞膜受容体に結合する．
- ホルモンと結合した受容体はセカンドメッセンジャーなどを介して蛋白を活性化（リン酸化）する．
- これにより転写因子の調節や細胞内酵素活性の制御が行われ，ホルモン作用が発現する．

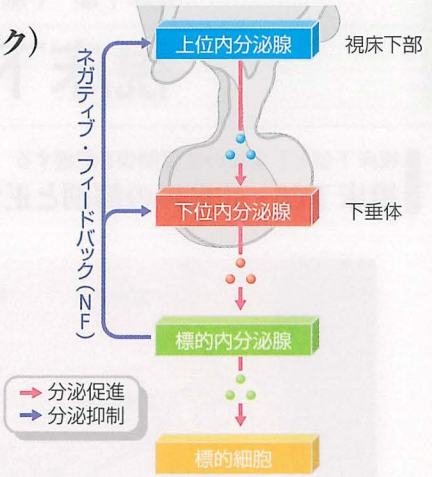
細胞内受容体

- ステロイドホルモン，甲状腺ホルモンのような疎水性のホルモンは細胞膜を通過し，細胞質，あるいは核内に存在する受容体と結合する．これらの（ホルモンと結合した）受容体の多くは転写因子として働く．
- ホルモンと結合した受容体の働きにより蛋白が合成され，ホルモン作用が発現する．

●ペプチドホルモン：peptide hormone　●ステロイドホルモン：steroid hormone　●アミノ酸誘導体：amino acid derivative　●細胞膜受容体：membrane receptor　●細胞質受容体：cytoplasmic receptor　●核内受容体：nuclear receptor　●サイクリックアデノシン3',5'-一リン酸（cAMP）：cyclic adenosine 3',5'-monophosphate

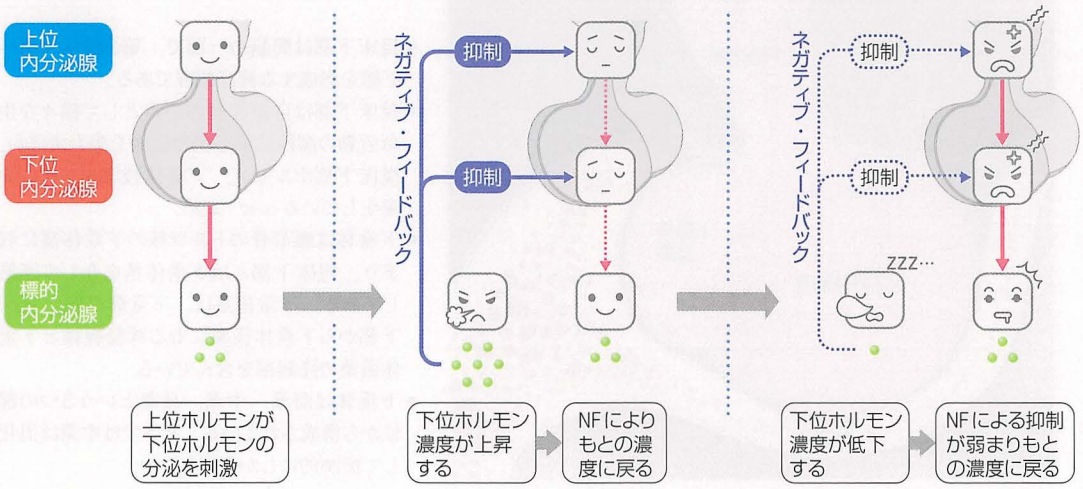
血中ホルモン濃度が一定に保たれる
フィードバックによる調節（ネガティブ・フィードバック）

- 内分泌系は階層によって支配されている．
- 上位の内分泌腺が分泌するホルモンにより下位内分泌腺が刺激され，その下位内分泌腺がさらにホルモンを分泌するという機構が順に行われることにより，最終的に標的細胞にホルモンが作用し，生物学的効果が生まれる．



ネガティブ・フィードバック（Negative Feedback）

- ホルモンは微量で強力な作用を有するため，各ホルモンの血中濃度が常に正常範囲に保たれるよう，主にネガティブ・フィードバック（NF）によって調節されている．
- ネガティブ・フィードバックとは，下位ホルモンがある一定の濃度に達すると，その分泌を刺激している上位ホルモンの分泌が抑制され，血中濃度が一定の値に維持されるしくみのことである．

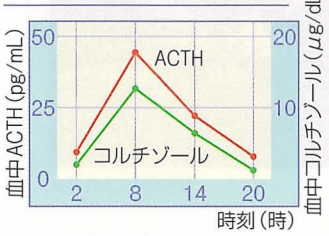


ホルモンの血中濃度が周期的に変動する
生体リズム

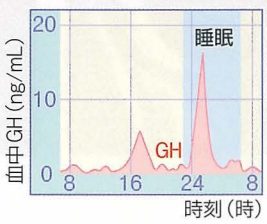
- ホルモンの中には，決まった周期で分泌され，それに伴い血中濃度が変動するものがある．
- 変動パターンとして右のようなものがある．

	分　泌	代表的なホルモン
❶日内変動	• 24時間周期で分泌される． • 生物時計や睡眠の支配を受ける．	• ACTH（180頁） • コルチゾール（252頁） • GH（178頁）　など
❷時間変動	• 1～3時間周期で分泌される（脈動性分泌）．	• GH（178頁） • GnRH（181頁）　など
❸性周期変動	• 性周期に合わせ分泌される．	• LH・FSH（181頁）など

ACTH・コルチゾールの日内変動



成長ホルモン（GH）の日内・時間変動



LH・FSHの性周期変動



• 標的細胞：target cell　• 血中濃度：blood concentration　• 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　• 成長ホルモン（GH）：growth hormone　• ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　• 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　• 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone

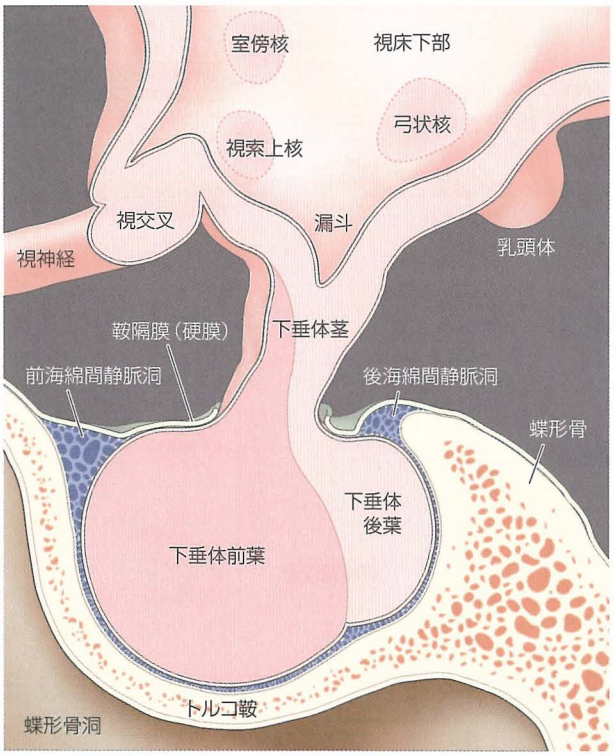
視床下部－下垂体総論

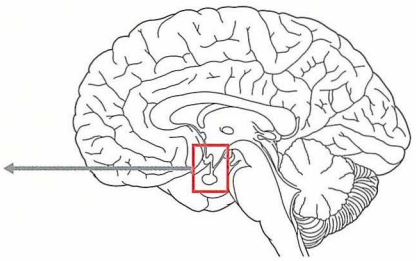
監修
岩﨑　泰正

視床下部と下垂体の位置関係を把握する

視床下部－下垂体の解剖と正常像

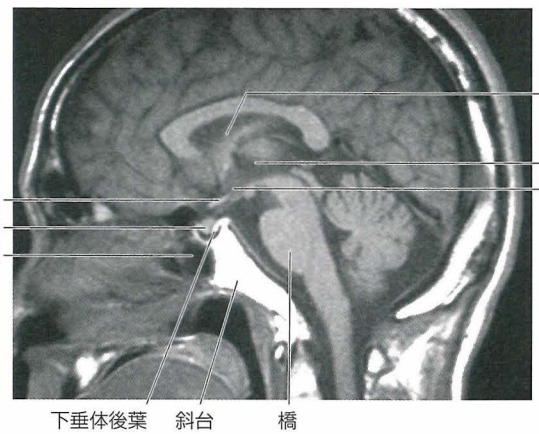
解剖監修
松村　譲児



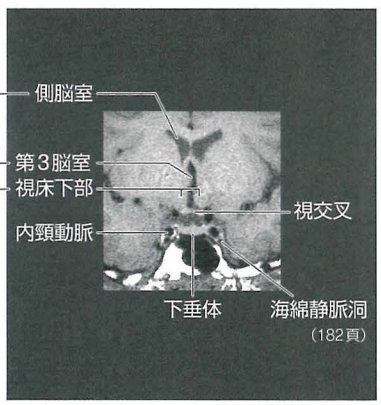


- 視床下部は間脳の一部で，第3脳室の側～下壁を形成する神経核群である．
- 視床下部は自律神経の中枢として様々な生命活動の調節に中心的な役割を果たすほか，視床下部ホルモン，下垂体後葉ホルモンを産生している（vol.7：38頁）．
- 下垂体は蝶形骨のトルコ鞍の下垂体窩に収まり，視床下部とは下垂体茎を介して連絡している．下垂体茎は，下垂体門脈，視床下部から下垂体後葉に走る神経線維と下垂体前葉の隆起部を含んでいる．
- 下垂体は前葉，中葉，後葉という3つの部位から構成されている．ヒトでは中葉は退化して痕跡的にしか存在しない．

頭部MRI T1強調像（矢状断）



頭部MRI T1強調像（冠状断）



写真提供：大村 昌夫

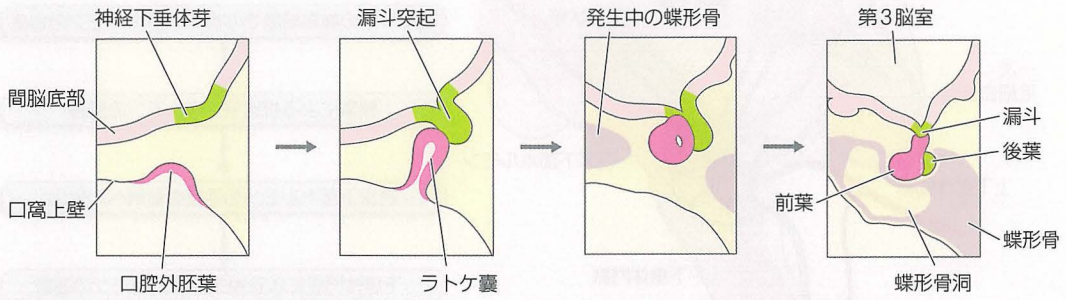
• 視床下部：hypothalamus • 下垂体：pituitary gland • 視交叉：optic chiasm • 下垂体茎：pituitary stalk • 鞍隔膜：sellar diaphragm • 下垂体前葉：anterior pituitary（gland） • 下垂体後葉：posterior pituitary（gland） • トルコ鞍：sella turcica • 蝶形骨洞：sphenoidal sinus • 間脳：diencephalon • 脳室：（cerebral）ventricle • 海綿静脈洞（CS）：cavernous sinus • 橋：pons

前葉と後葉は異なる起源をもつ

下垂体の発生

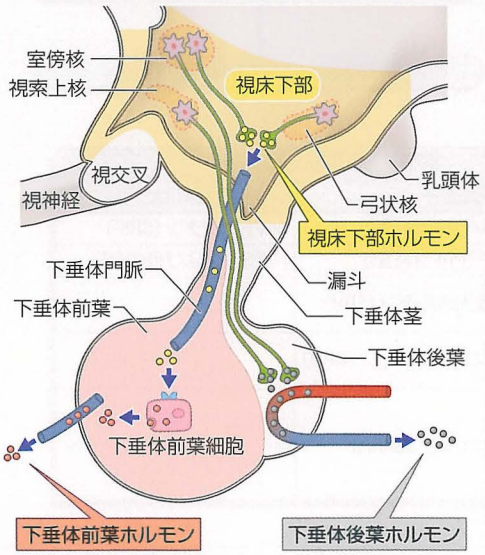
- 下垂体の前葉と後葉は全く別の組織から発生する．
- 胎生4～5週頃，口窩（原始口腔）の上壁の一部が脳へ向かって嚢状に発育し，ラトケ嚢となる．一方，間脳の底部からは漏斗突起が下方へ陥没する．この2つが結合して下垂体となり，それぞれ腺下垂体（前葉）と神経下垂体（後葉）を形成する．





前葉・後葉のホルモン分泌調節機構の違い

下垂体ホルモンの分泌機構

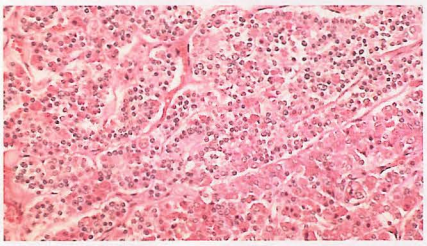


- 視床下部ホルモンは視床下部神経細胞（室傍核，弓状核など）で合成され，下垂体門脈を通って前葉細胞に到達する．その刺激を受けて，前葉細胞から下垂体前葉ホルモンが分泌される（176頁）．
- 下垂体後葉ホルモンは，視床下部神経細胞（視索上核，室傍核）で合成される．長い軸索内を運搬され，後葉に分布する神経終末に貯蔵された後，分泌される（170，200頁）．

前葉は腺構造，後葉は神経構造

下垂体を構成する細胞

腺組織（下垂体前葉）

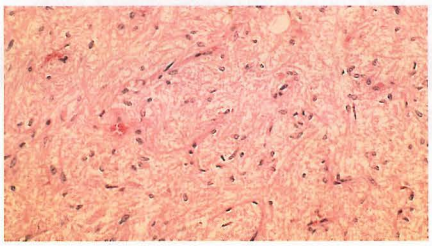




写真提供：木口　英子

- 前葉には5種類のホルモン産生細胞（GH細胞，PRL細胞，TSH細胞，ACTH細胞，LH・FSH細胞）が存在する．
- 下垂体前葉ホルモン産生細胞は共通の幹細胞から形成される．その途中，Pit-1，Prop-1などの転写因子が関与することで異なる種類の細胞に分化する．
- 免疫染色法を用いて上記5種類のホルモン産生細胞を区別することができる．

神経組織（下垂体後葉）





写真提供：木口　英子

- 後葉は無髄神経線維，神経膠細胞からなる神経組織である．
- 無髄神経線維は，視床下部の視索上核および室傍核から伸びてきた軸索突起である．その神経終末は後葉の毛細血管壁に近接する．

- ラトケ嚢：Rathke's pouch　- 下垂体門脈：hypophyseal portal vessels　- 軸索：axon　- 成長ホルモン（GH）：growth hormone　- プロラクチン（PRL）：prolactin　- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　- 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone　- Pit-1：pituitary specific transcription activator-1　- Prop-1：prophet of Pit-1　- 転写因子：transcription factor

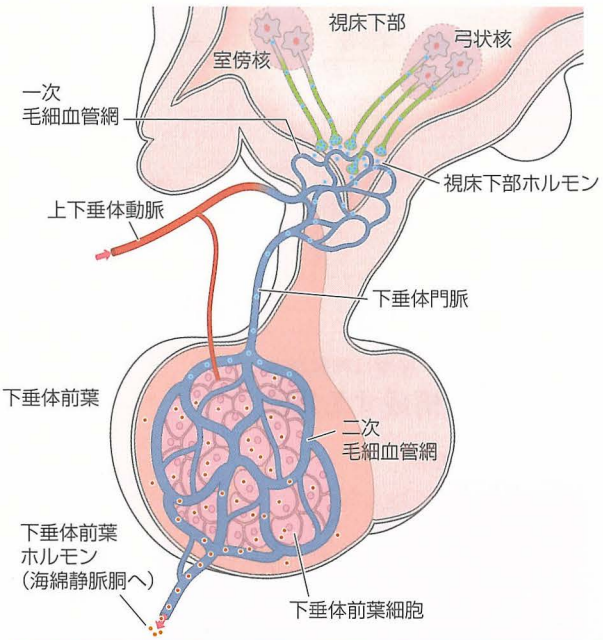
下垂体前葉総論

監修
岩﨑　泰正

様々なホルモンが分泌される 下垂体前葉系

● 下垂体前葉ホルモンは視床下部ホルモンの刺激を受けて分泌される．

解剖監修
松村　譲児



視床下部の神経細胞での視床下部ホルモンの合成
↓
軸索による視床下部ホルモンの運搬
↓
視床下部ホルモンの毛細血管網への放出
↓
下垂体門脈による視床下部ホルモンの運搬
↓
下垂体前葉ホルモン産生細胞の刺激または抑制
↓
下垂体前葉ホルモンの産生・分泌
↓
海綿静脈胴から全身の各標的器官へ

下垂体前葉ホルモン	分泌細胞	視床下部ホルモン	
		分泌促進因子	分泌抑制因子
成長ホルモン（GH）〔178頁〕	GH細胞	成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）	ソマトスタチン（SRIF）
プロラクチン（PRL）〔179頁〕	PRL細胞	プロラクチン放出因子（PRF〔190頁〕）	ドパミンおよび他のPIF
甲状腺刺激ホルモン（TSH）〔180頁〕	TSH細胞	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）	－
副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）〔180頁〕	ACTH細胞	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）	－
黄体形成ホルモン（LH）〔181頁〕	LH・FSH細胞	ゴナドトロピン*放出ホルモン（GnRH）	－
卵胞刺激ホルモン（FSH）〔181頁〕			－

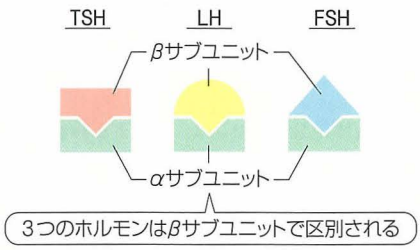
*LH，FSHを総称してゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）とよぶ．

Supplement

下垂体前葉ホルモンの構造

● ペプチドホルモンである下垂体前葉ホルモンは，アミノ酸が連なったポリペプチドの構造をしている（172頁）．

● GH，PRL，ACTHは1本のポリペプチド鎖からなるが，TSH，LH，FSHは2本のポリペプチド鎖（αサブユニット，βサブユニット）からなる．αサブユニットはこれらのホルモンに共通だが，βサブユニットは異なり，各ホルモン作用の特異性はβサブユニットが決定している．

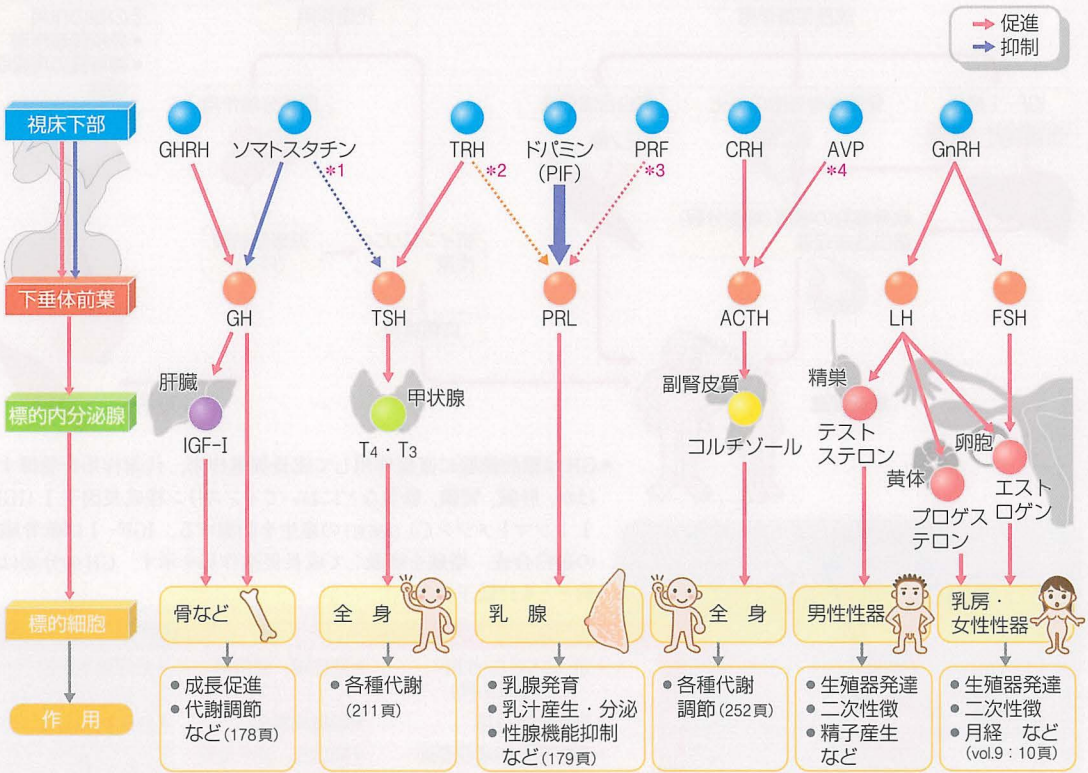


● 下垂体前葉：anterior pituitary（gland）　● 成長ホルモン（GH）：growth hormone　● 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　● ソマトスタチン：somatostatin　● プロラクチン（PRL）：prolactin　● プロラクチン放出因子（PRF）：prolactin-releasing factor　● プロラクチン抑制因子（PIF）：prolactin-inhibiting factor　● 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　● 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　● 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone

下垂体前葉ホルモンの分泌調節機構を把握する

視床下部-下垂体前葉のホルモン調節機構

- 視床下部-下垂体前葉-標的内分泌腺では，上位のホルモンが下位のホルモン分泌を刺激するような階層的な関係がある．
- その一方で上位ホルモンは下位のホルモンによるネガティブ・フィードバックを受ける（次項参照）．



*1 ソマトスタチンはTSHを抑制するが，生理的な調節因子としての意義は少ない．

*2 TRHのPRL分泌刺激作用は強力であるが，PRL放出因子として生理的に機能しているかどうかは不明である．

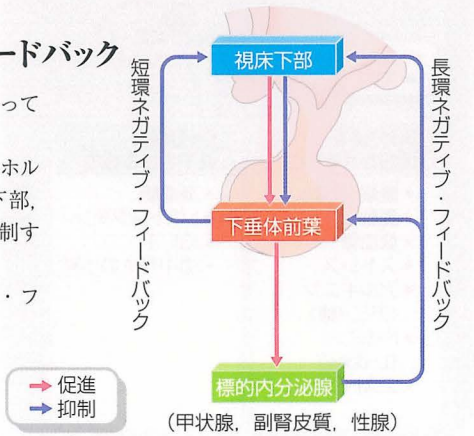
*3 PRFの本態は明らかになっていない．

*4 CRHのACTH分泌刺激作用は，バソプレシン（AVP）によって増強される．AVPはADH（抗利尿ホルモン）ともよばれる．

長環と短環がある

下垂体前葉ホルモンにおけるネガティブ・フィードバック

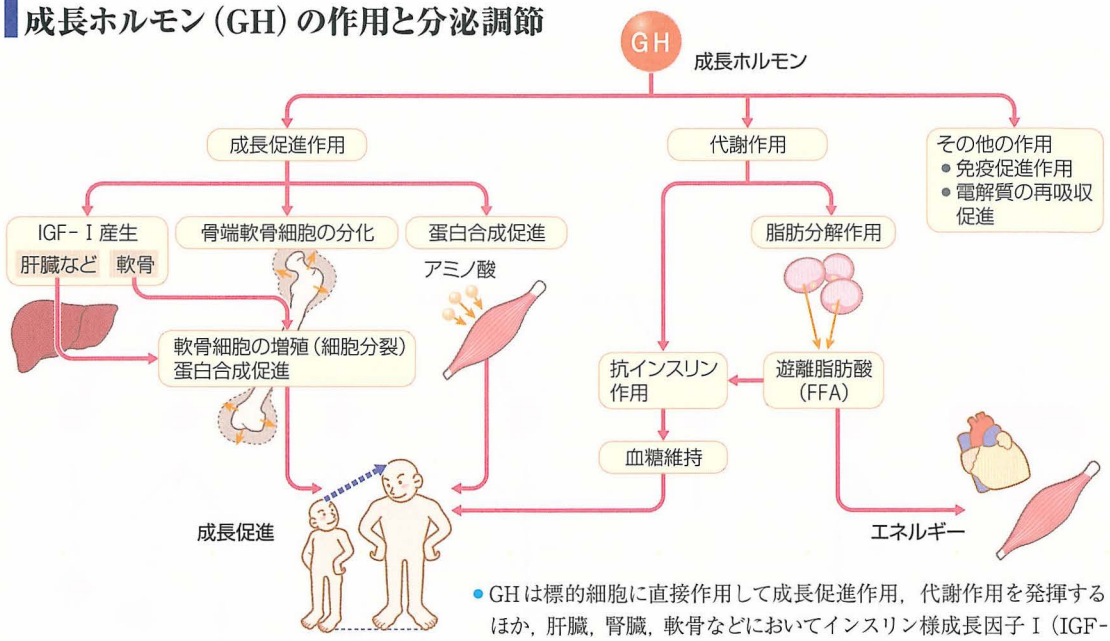
- 下垂体前葉ホルモンの分泌は主にネガティブ・フィードバックによって調節されている．
- TSH，ACTH，LH・FSHは，それぞれの標的内分泌腺を刺激し，ホルモン分泌を促進する．標的内分泌腺からの分泌ホルモンは，視床下部，下垂体前葉にフィードバックし，それぞれからのホルモン分泌を抑制する（長環ネガティブ・フィードバック）．
- GH，PRLは血中濃度が上昇すると，視床下部に対するネガティブ・フィードバックが起こる（短環ネガティブ・フィードバック）．



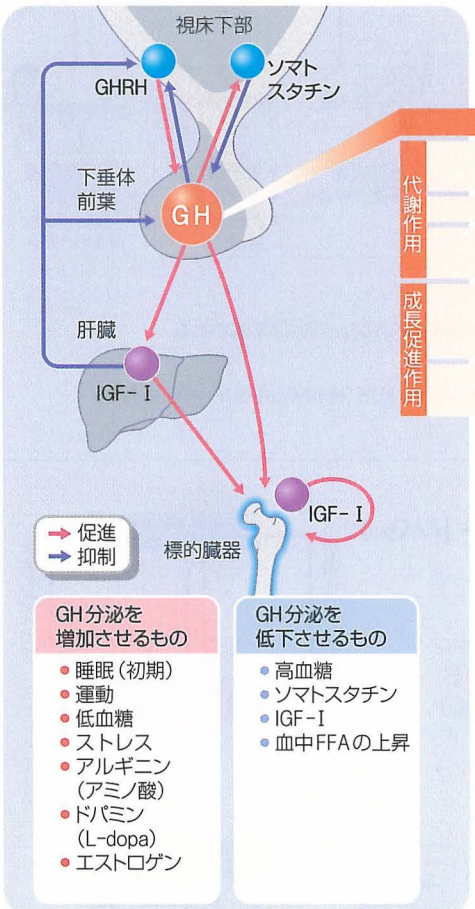
●副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　●黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　●卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone　●ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　●インスリン様成長因子I（IGF-I）：insulin-like growth factor-I　●バソプレシン（AVP）：arginine vasopressin　●抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone

成長促進作用と代謝作用

成長ホルモン（GH）の作用と分泌調節



● GHは標的細胞に直接作用して成長促進作用，代謝作用を発揮するほか，肝臓，腎臓，軟骨などにおいてインスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ；ソマトメジンC）〔186頁〕の産生を刺激する．IGF-Ⅰは軟骨細胞の蛋白合成，増殖を刺激して成長促進作用を示す．GHの分泌は加齢とともに低下する．



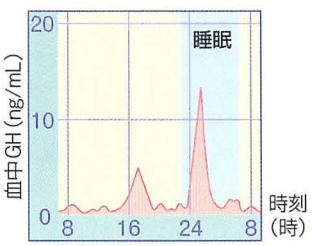
GHの作用		分泌過剰症状	分泌低下症状
代謝作用	● 抗インスリン作用（血糖上昇）	● 高血糖，糖尿病	● 低血糖（小児）
	● 脂肪分解作用	● 脂質異常症	● 体脂肪の増加
	● 電解質の再吸収促進	● 高血圧，高P血症	
成長促進作用	● 骨端軟骨形成促進	● 高身長（小児），四肢末端肥大（成人）	● 低身長，骨年齢遅延
	● 蛋白合成促進	● 軟部組織肥厚	● 筋力低下
		過剰症状のみられる代表的な疾患	低下症状のみられる代表的な疾患
		● 先端巨大症 ● 下垂体性巨人症 〔186頁〕	● GH分泌不全性低身長症 〔196頁〕

GH分泌を増加させるもの	GH分泌を低下させるもの
● 睡眠（初期） ● 運動 ● 低血糖 ● ストレス ● アルギニン（アミノ酸） ● ドパミン（L-dopa） ● エストロゲン	● 高血糖 ● ソマトスタチン ● IGF-Ⅰ ● 血中FFAの上昇

GHの入眠時上昇

● GHの分泌は脈動性を示し，睡眠初期に著しく増加する．運動，食事，ストレスなどによっても変化するので，採血の際に注意を要する．

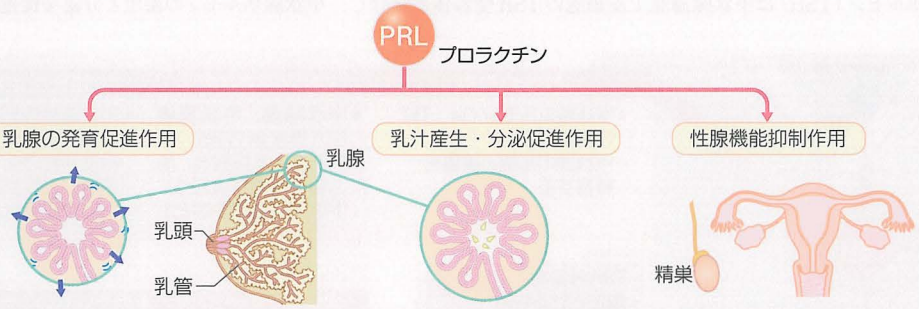




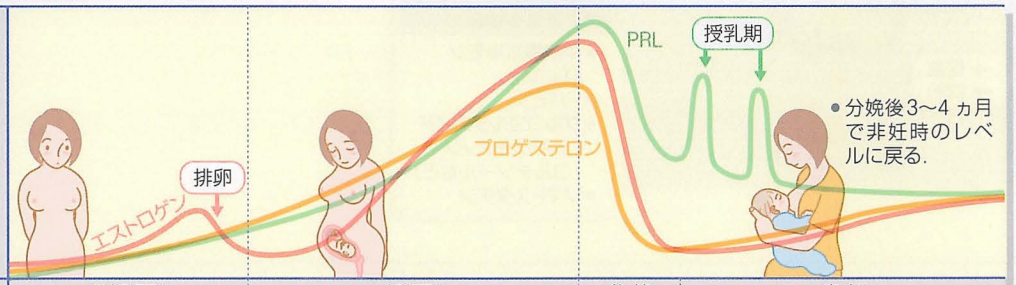
● 成長ホルモン（GH）：growth hormone　● インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）：insulin-like growth factor-Ⅰ　● 骨端軟骨：epiphyseal cartilage　● 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid　● 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　● 脂質異常症：dyslipidemia　● 電解質：electrolyte

普段は抑制されている乳汁産生ホルモン

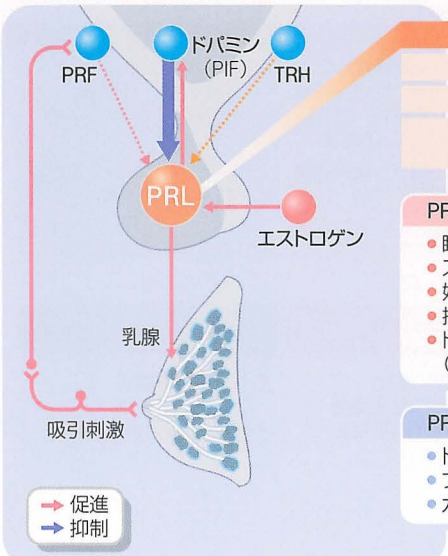
プロラクチン（PRL）の作用と分泌調節



- エストロゲン，プロゲステロン，hPL（ヒト胎盤性ラクトゲン）などとともに，妊娠中に乳腺を発育させる．
- 乳腺細胞において乳汁の産生を促進する．射乳はオキシトシン（OT）の作用である（200頁）．
- 授乳期の女性や高PRL血症（190頁）では，無排卵・無月経が起こる．



	非妊娠時	妊娠時	分娩	産褥
PRLの作用	● PRL分泌は低値であり，PRLの作用は働かない．	● PRL分泌は増加し，乳腺発育を促進する． ● 胎盤からのエストロゲン・プロゲステロンによりPRLの乳汁分泌作用は抑制される．	● 胎盤娩出によりエストロゲン・プロゲステロンが低下し乳汁分泌が開始される． ● 授乳中の吸引刺激によりPRL分泌は増加する． ● PRLの性腺抑制作用により無排卵・無月経となる．	



PRLの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
● 乳腺発育を促進 ● 乳汁産生・分泌を促進 ● 性腺機能を抑制	● 乳房肥大 ● 乳汁漏出 ● 無排卵，無月経，精子産生障害	● 乳房の萎縮 ● 乳汁分泌不全
	過剰症状のみられる代表的な疾患 ● PRL産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）（190頁）	低下症状のみられる代表的な疾患 ● Sheehan（シーハン）症候群（194頁）

PRL分泌を増加させるもの
- 睡眠
- ストレス
- 妊娠
- 授乳
- レセルピン
- TRH
- エストロゲン
- 胸痛（胸壁疾患）
- ドパミン受容体遮断薬（抗精神病薬など）

PRL分泌を低下させるもの
- ドパミン
- ブロモクリプチン
- カベルゴリン

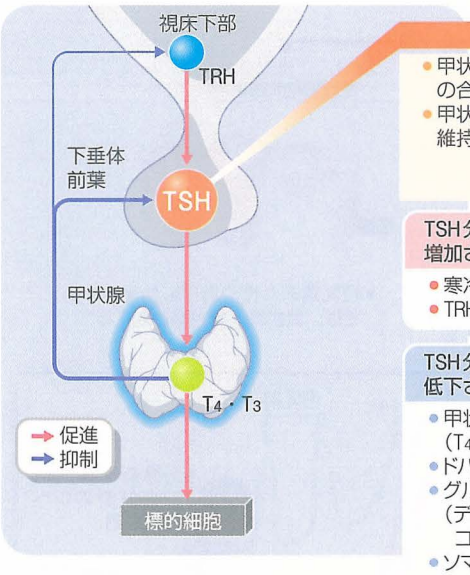
- PRLの分泌は，主として抑制因子（ドパミンおよび他のPIF）により調節されている．その点で他の下垂体前葉ホルモンの分泌調節機構と異なる．
- したがって，視床下部が障害された場合，PRLの分泌は増加する．

● プロラクチン（PRL）：prolactin ● ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）：human placental lactogen ● プロラクチン放出因子（PRF）：prolactin-releasing factor ● 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone ● プロラクチン抑制因子（PIF）：prolactin-inhibiting factor

甲状腺ホルモンの分泌を増加させる

甲状腺刺激ホルモン（TSH）の作用と分泌調節

- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）は甲状腺濾胞上皮細胞のTSH受容体と結合し，甲状腺ホルモンの産生と分泌を促進する．



TSHの作用
- 甲状腺ホルモン（T_4・T_3）の合成促進
- 甲状腺の形態と重量を維持する

分泌過剰症状
- 甲状腺腫，甲状腺機能亢進症状（頻脈，発汗過多，手指振戦，筋力低下，微熱〔暑がり〕，下痢，体重減少など）

分泌低下症状
- 甲状腺機能低下症状（耐寒性の低下，精神活動の低下，便秘，皮膚の乾燥，徐脈，脱毛など）

TSH分泌を増加させるもの
- 寒冷刺激
- TRH

過剰症状のみられる代表的な疾患
- TSH産生下垂体腺腫 （182頁）

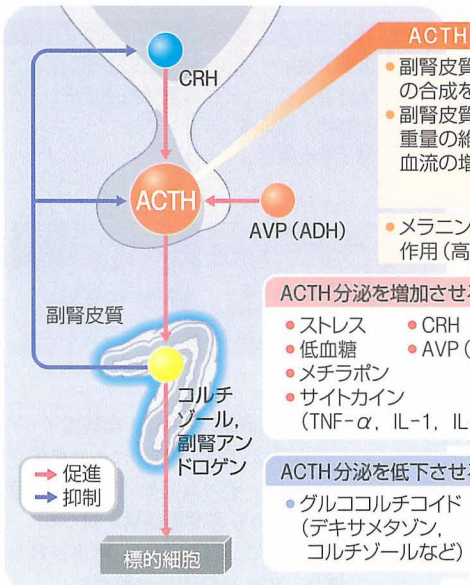
低下症状のみられる代表的な疾患
- 続発性（二次性・三次性）甲状腺機能低下症 （227頁）

TSH分泌を低下させるもの
- 甲状腺ホルモン（T_4, T_3）
- ドパミン
- グルココルチコイド（デキサメタゾン，コルチゾールなど）
- ソマトスタチン

副腎皮質ホルモンの分泌を増加させる

副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の作用と分泌調節

- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は副腎皮質の束状層と網状層に作用し，コルチゾールと副腎アンドロゲンの合成を促進する．また，副腎皮質の構造，重量を維持し，血流を増加させる作用もある．副腎外作用として，高濃度ではメラニン細胞刺激作用や脂肪分解作用を示す．



ACTHの作用
- 副腎皮質ホルモンの合成を促進
- 副腎皮質の形態，重量の維持，血流の増加
- メラニン細胞刺激作用（高濃度）

分泌過剰症状
- コルチゾール過剰症状
  - 中心性肥満，満月様顔貌，高血圧，糖尿病，易感染性，筋力低下（筋萎縮）
- 副腎アンドロゲン過剰症状
  - 性腺機能低下 など
- 色素沈着

分泌低下症状
- コルチゾール欠乏症状
  - 易疲労感，低血糖，低血圧，水利尿不全 など
- 副腎アンドロゲン欠乏症状
  - 腋毛・恥毛の脱落 など

ACTH分泌を増加させるもの
- ストレス
- CRH
- 低血糖
- AVP（ADH）
- メチラポン
- サイトカイン（TNF-α，IL-1，IL-6）

過剰症状のみられる代表的な疾患
- Cushing（クッシング）病 （192頁）
- 異所性ACTH産生腫瘍（異所性ACTH症候群）〔258頁〕

低下症状のみられる代表的な疾患
- 下垂体前葉機能低下症 （194頁）
- ACTH単独欠損症 （195頁）

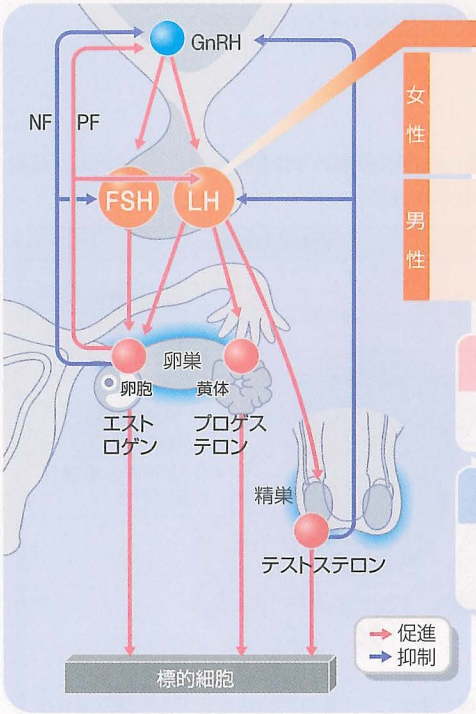
ACTH分泌を低下させるもの
- グルココルチコイド（デキサメタゾン，コルチゾールなど）

- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　- バソプレシン（AVP）：arginine vasopressin　- 抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone　- 腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）：tumor necrosis factor-α　- インターロイキン（IL）：interleukin

生殖能を維持し，性ホルモンの分泌を増加させる

性腺刺激ホルモン（LH・FSH）の作用と分泌調節

- 性腺刺激ホルモンは性腺（卵巣・精巣）に作用して，女性では卵胞の発育，排卵，黄体形成，女性ホルモン（エストロゲン，プロゲステロン）の産生を刺激する．男性では，精巣の発育，精子形成，男性ホルモン（テストステロン）の産生を促進する．性腺刺激ホルモンには，黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）がある（vol.9：12頁）．



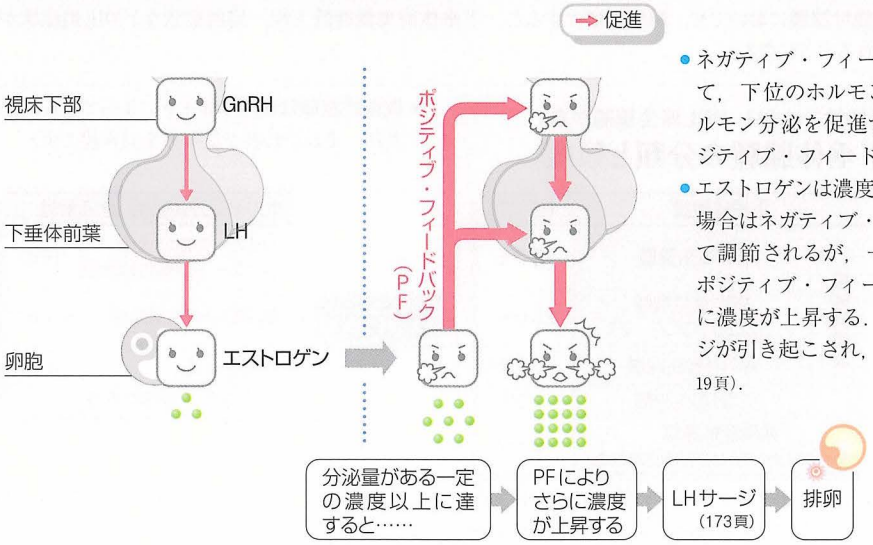
	LH・FSHの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
女性	・エストロゲン・プロゲステロンの分泌を促進 ・卵胞発育・排卵・黄体形成を促進	・思春期の早期発現（小児） ・骨端線早期閉鎖（小児）	・無月経 ・不妊 ・性器・乳房の萎縮
男性	・テストステロンの分泌を促進 ・精巣発育・精子形成を促進	・思春期の早期発現（小児） ・骨端線早期閉鎖（小児）	・男性不妊 ・性欲低下 ・精巣萎縮
		過剰症状のみられる代表的な疾患	低下症状のみられる代表的な疾患
		・性早熟症	・下垂体前葉機能低下症（194頁）

LH・FSH分泌を増加させるもの
- GnRH
- クロミフェン

LH・FSH分泌を低下させるもの
- エストロゲン，テストステロン
- インヒビン（FSH）

- LHとFSHを総称してゴナドトロピンといい，視床下部から分泌されるGnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）によって分泌が促進される．
- 女性ではLH・FSHは排卵調節に，LHは黄体の維持に関与している．
- 男性ではLHはLeydig（ライディッヒ）細胞のテストステロン産生に，FSHはSertoli（セルトリ）細胞の精子形成作用に重要である．

ポジティブ・フィードバック（Positive Feedback）



- ネガティブ・フィードバック（173頁）に対して，下位のホルモン分泌がより上位のホルモン分泌を促進するような機序を，ポジティブ・フィードバックという．
- エストロゲンは濃度が一定の範囲内にある場合はネガティブ・フィードバックによって調節されるが，一定の濃度を超えるとポジティブ・フィードバックによってさらに濃度が上昇する．これによってLHサージが引き起こされ，排卵につながる（vol.9：19頁）．

- 排卵：ovulation　- 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　- 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone　- ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　- 思春期早発：precocious puberty　- 不妊：infertility　- ネガティブ・フィードバック（NF）：negative feedback　- ポジティブ・フィードバック（PF）：positive feedback



D35.2

下垂体腺腫

監修 岩﨑 泰正

intro.

下垂体腺腫は下垂体前葉細胞から発生する良性腫瘍である．全脳腫瘍の約18%を占め，成人に多い．

下垂体腺腫
- 機能性腺腫　：腺腫細胞がホルモンを産生・分泌する
- 非機能性腺腫：腺腫細胞がホルモンを分泌しない

Words & terms

下垂体卒中（pituitary apoplexy） 〔182頁〕
下垂体腺腫内の出血性梗塞により，腺腫容積が急激に増大するため，突然の頭痛および視力低下が出現する．視力低下に対しては緊急手術が必要となる．

プロラクチノーマ 〔182頁〕
プロラクチンを産生する下垂体腺腫．高プロラクチン血症の約3分の1を占める．

海綿静脈洞 〔184頁〕
トルコ鞍の外側に位置し，内腔は多数の結合線維束の連絡によって海綿状を呈する．内部に内頸動脈や動眼神経，滑車神経，外転神経，眼神経，上顎神経が走っている．

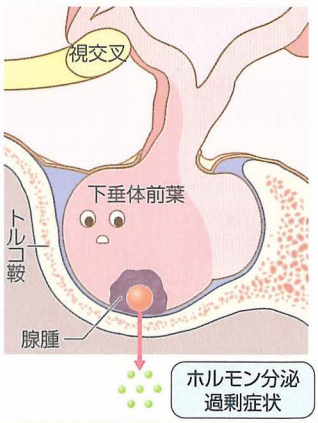
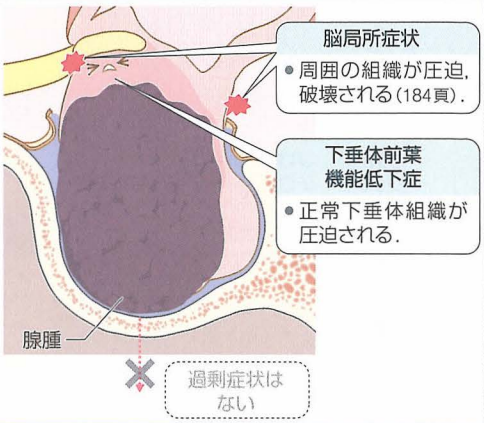
徐放剤（徐放性製剤） 〔184頁〕
成分が徐々に放出されるよう工夫された薬剤．薬効が長時間にわたって持続するため，投与回数を減らすことができるうえ，薬物血中濃度が急激に上昇せず副作用が出にくいという利点がある．

ブロモクリプチン 〔184頁〕
ドパミン受容体作動薬．下垂体前葉からのプロラクチン分泌を抑制する．

カベルゴリン 〔184頁〕
ドパミン受容体作動薬．ブロモクリプチン同様に下垂体前葉からのプロラクチン分泌を抑制するが，半減期が長く，より長時間作用する．

ホルモンを分泌するかどうかで異なる
下垂体腺腫の症状

- 下垂体腺腫は，腺腫細胞からのホルモン分泌の有無で機能性腺腫と非機能性腺腫に分けられる．機能性腺腫と非機能性腺腫では以下のように出現する症状が異なる．

分類	機能性腺腫	非機能性腺腫
症状		
特徴	●早期からホルモン分泌過剰症状が出現するため，ミクロアデノーマ（直径1 cm以下）として発見されることが多い．	●腫瘍が増大し，下垂体前葉機能低下症や局所症状が出現して初めて気づかれるため，マクロアデノーマ（直径1 cm以上）として発見されることが多い．負荷試験，放射線治療などを契機として下垂体卒中をきたすことがある．

- 機能性腺腫においても，腺腫が増大すると，下垂体前葉機能低下症，局所症状などの圧迫症状がみられるようになる．

機能性ではGH，PRL産生腺腫が多い
下垂体腺腫の分類と頻度

- 機能性腺腫は産生ホルモンによってさらに分類され，それぞれ異なる疾患を引き起こす．

下垂体腺腫		頻度
機能性腺腫	GH産生腺腫	22.0%
	PRL産生腺腫（プロラクチノーマ）	25.0%
	ACTH産生腺腫	5.5%
	TSH産生腺腫	1.0%
非機能性腺腫（多くはLH・FSH産生細胞由来）		46.5%

ホルモン分泌↑により

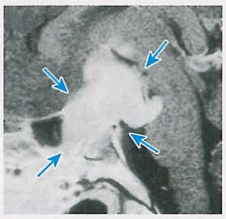
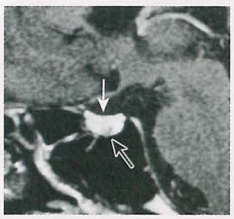
ホルモン分泌過剰による疾患	
成人－先端巨大症 小児－下垂体性巨人症	（186頁）
高プロラクチン血症	（190頁）
クッシング Cushing病	（192頁）
二次性甲状腺機能亢進症	

- GH，PRLは同一の分子より進化したと考えられており，構造面・作用面で似ている点が多い．そのため，GH，PRLを同時に産生する下垂体腺腫もしばしばみられる．

- 下垂体腺腫：pituitary adenoma　- 機能性腺腫：functioning adenoma　- 非機能性腺腫：non-functioning adenoma　- 海綿静脈洞（CS）：cavernous sinus　- 成長ホルモン（GH）：growth hormone　- プロラクチン（PRL）：prolactin　- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　- 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone

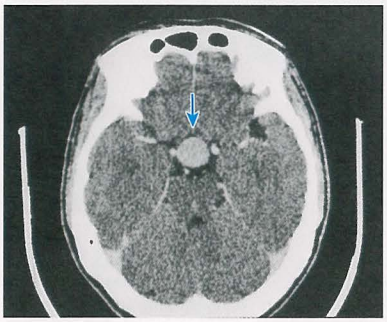
下垂体腺腫の画像検査❶
頭部MRI像

- 画像診断として，最も有用である．

	下垂体腺腫（マクロアデノーマ）	下垂体微小腺腫（ミクロアデノーマ）
MRIの利点	• 腺腫の広がりや周辺組織との関係がわかる．	• 正常下垂体組織と区別でき，特に有用．
所見	T1強調像（矢状断）  写真提供：大村 昌夫 • トルコ鞍上部への伸展，視交叉の圧迫，蝶形骨洞への浸潤（➔）を認めることが多い． • 腺腫内部はT1強調像で低～等信号，T2強調像で等～高信号を示すが，嚢胞化，壊死などで不均一となることもある．	造影T1強調像（矢状断）  写真提供：大村 昌夫 • 正常下垂体前葉組織（⇨）は造影により著明に増強され，高信号を示す．ミクロアデノーマ（➔）は正常組織ほどは強く増強されず，低～等信号を示す．

下垂体腺腫の画像検査❷
頭部CT像

- MRI検査が施行できない例で行う．
- 単純CTでは視交叉槽を占拠する低～等吸収域を認め，造影CTで造影される（➔）．
- CTでは直径5 mm以下のミクロアデノーマの確実な同定は難しい．


写真提供：大村 昌夫

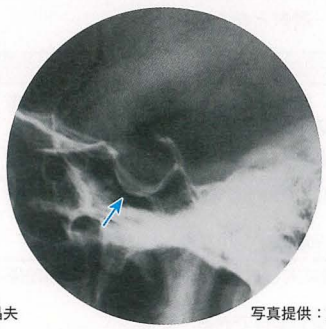
下垂体腺腫の画像検査❸
頭部単純X線像

トルコ鞍の風船状拡大（ballooning）

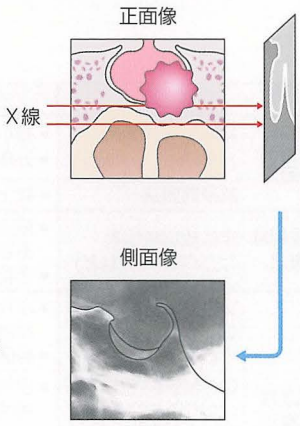

写真提供：大村 昌夫

- 増大した下垂体腺腫によりトルコ鞍が風船状（➔）に拡大する．
- 同時に，トルコ鞍底，鞍背，後床突起などに骨の菲薄化や破壊が認められる．

トルコ鞍の二重底（double floor）


写真提供：大村 昌夫

- 下垂体腺腫が存在する側のトルコ鞍底部が下方に圧迫された結果，側面像で左右の鞍底が二重（➔）にみえる．

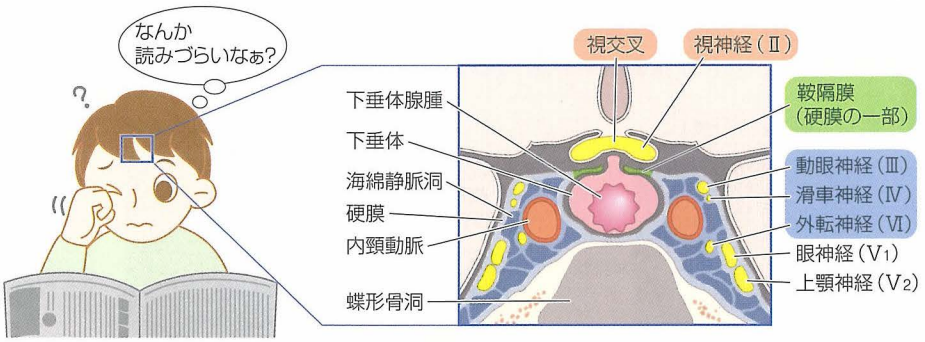


• トルコ鞍：sella turcica • 視交叉：optic chiasm • 蝶形骨洞：sphenoidal sinus • 嚢胞：cyst • 壊死：necrosis

腫瘍が周囲の組織を圧迫する

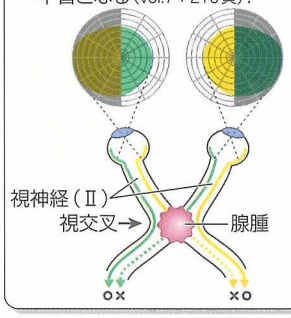
下垂体腺腫による脳局所症状

- 下垂体腺腫がある程度大きくなると，以下の局所症状が出現する．
- 非機能性腺腫は局所症状によって初めて気づかれることが多い．



視野障害・視力低下

- 視交叉が圧迫されると，視神経(Ⅱ)の一部が障害され，両耳側半盲となる(vol.7：216頁)．



頭　痛

- 鞍隔膜や周囲の硬膜が刺激されて，前頭部や眼窩部の鈍痛，頭重感が出現する．



眼筋麻痺

- 腫瘍が海綿静脈洞に進展すると，動眼神経(Ⅲ)，滑車神経(Ⅳ)，外転神経(Ⅵ)の機能が障害され，眼筋麻痺が起きる(vol.7：221頁)．



- トルコ鞍近位を病巣とする疾患(頭蓋咽頭腫，胚細胞腫瘍，ラトケ嚢胞など)でも同様の局所症状を示すことがあり，鑑別を要する．

基本は手術を行う

下垂体腺腫の治療

- 下垂体腺腫の治療には，手術療法，放射線療法，薬物療法がある．
- ホルモン過剰症状，腺腫による局所症状を除去するとともに下垂体前葉機能低下症状の改善を目標とする．
- 薬物療法が著効するプロラクチノーマを除き，機能性・非機能性腺腫とも手術が第一選択となる．

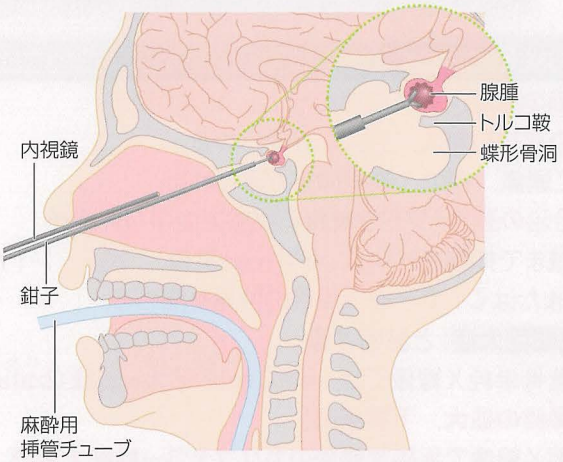
治療法		特　徴	問題点
手術療法	経蝶形骨洞手術(TSS〔Hardy(ハーディ)手術〕)	・微小腺腫や，鞍上部への伸展が少ない腺腫に有用． ・近年は内視鏡下で経鼻的に行われることが多い．	・マクロアデノーマでは再発も多い． ・術後の髄液漏・感染．
	前頭開頭法	・鞍上部への伸展が著しい腺腫に対して行う．	・完全摘出は困難で，他の治療を併用する．
放射線療法	定位放射線照射(ガンマナイフなど)	・限られた部位に高線量を照射することが可能である． ・手術後の残存腫瘍に対して行われることもある．	・効果の発現に約半年～1年かかる． ・放射線による脳血管障害や神経障害，下垂体卒中(182頁)の危険がある．
薬物療法	ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド，ランレオチド)	・GH産生腺腫に対して用いられ，GH分泌抑制効果が高い． ・腺腫縮小効果も期待できる．	・徐放剤では月1回の筋注で効果が期待できる． ・長期にわたる治療が必要．
	GH受容体拮抗薬(ペグビソマント)	・GH受容体に作用し，GHの過剰作用を減弱させ，血清IGF-I濃度を正常化する．	・連日の自己注射が必要．
	ドパミン受容体作動薬(182頁)(ブロモクリプチン，カベルゴリン)	・プロラクチノーマ，GH産生腺腫に対して用いられる． ・ドパミン受容体を刺激し，GH・PRL分泌を抑制する． ・プロラクチノーマでは有効率が高く，経口投与が可能で簡便．	・GH産生腺腫での有効例は10%程度． ・長期にわたる治療が必要．

・視交叉：optic chiasm　・鞍隔膜：sellar diaphragm　・海綿静脈洞(CS)：cavernous sinus　・動眼神経：oculomotor nerve　・滑車神経：trochlear nerve　・外転神経：abducens nerve　・視神経：optic nerve　・両耳側半盲：bitemporal hemianopsia　・経蝶形骨洞手術(TSS)：transsphenoidal surgery　・内視鏡：endoscope　・定位放射線照射(STI)：stereotactic irradiation　・成長ホルモン(GH)：growth hormone　・プロラクチン(PRL)：prolactin

鼻腔から行うため低侵襲

経蝶形骨洞手術

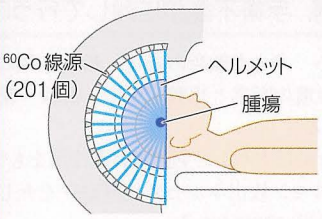
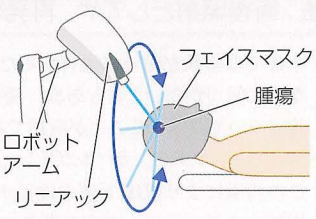
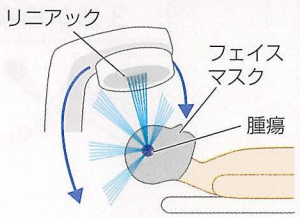
- 経蝶形骨洞手術（TSS〔Hardy（ハーディ）手術〕）は，蝶形骨洞を経由してトルコ鞍底に達し，腺腫を摘出する方法である．
- 最近では術後の疼痛や違和感が少ないなどの理由から，鼻腔から内視鏡を用いて行う方法が一般的である．



病巣のみに高線量を集中

定位放射線照射

- 定位放射線照射とは，病変部に対して多方向から低線量の放射線ビームを高精度に集中させることで，正常組織の被曝を最小限に抑え，病巣にのみ高線量を照射する治療法である．
- 定位放射線照射にはガンマ線を用いたガンマナイフによるものと，X線を用いた定位的リニアックによるものがある．主要な機器の比較を以下に示す．

治療法	ガンマナイフ	定位的リニアック	
		サイバーナイフ	ノバリス
イメージ			
概　念	●半球面に配置された^{60}Coから，ガンマ線を集中的に照射する．	●リニアックをロボットアームで操作し，多方向から照射する．	●リニアックを円弧状に操作してビームの束で照射を行う．
線　源	^{60}Coのガンマ線	X線	X線
適応部位	頭蓋内病変専用	頭頸部および体幹部	全身
頭部固定	頭蓋フレーム（侵襲的）	フェイスマスク（非侵襲的）	フェイスマスク（非侵襲的）
SRS/SRT	定位手術的放射線治療（SRS）のみ	SRSと定位放射線治療（SRT）	SRS<SRT
特　徴	●照射野の精度が高く，線量の集中がよい． ●多発病変の治療が容易．	●腫瘍の位置をリアルタイムに認識し，補正しながら照射する． ●複雑な形状の腫瘍に対しても均一に照射できる．	●患者の動きを赤外線で追尾し，照射前に確認できる． ●腫瘍の形に合わせて照射でき，1回の照射が短時間ですむ．

●リニアック（LINAC）：linear accelerator　●定位手術的放射線治療（SRS）：stereotactic radiosurgery　●定位放射線治療（SRT）：stereotactic radiotherapy

E22.0 先端巨大症・下垂体性巨人症

intro.

先端巨大症・下垂体性巨人症は，成長ホルモン（GH）の過剰が原因で骨・軟部組織，諸臓器の異常な発育と代謝異常をきたす疾患である．

本症の診断の要点は，特徴的な身体所見と，GH，IGF-Ⅰの高値を確認することにある．病因のほとんどはGH産生下垂体腺腫であり，同時にPRLも産生されることが多い（190頁）．

MINIMUM ESSENCE　acromegaly

❶**眉弓部の膨隆**，**鼻・口唇の肥大**，**下顎の突出**
手足の容積の増大，**巨大舌**がみられる．〈骨・軟部組織の肥大所見〉

❷ときに頭痛，視力・視野障害がみられる．〈下垂体腺腫による視交叉の圧迫〉

❸**GH分泌の過剰**（ブドウ糖負荷試験で血中GH値が正常域まで抑制されない．尿中GH高値），**IGF-Ⅰ↑**がみられる．〈GH高値〉

❹**MRI**または**CT**で**下垂体腺腫**の所見を認める．

➡ **先端巨大症** と診断する．

- 頭蓋骨単純X線像では，**トルコ鞍の拡大・破壊**（**ballooning**，**double floor**），**副鼻腔の拡大**，**下顎前突**，〈下垂体腺腫〉
  手部X線像で**手指末節骨のカリフラワー様肥大変形**，**種子骨の肥大**，
  足部X線像で**足底部軟部組織の肥厚**（**heel pad thickness**）〈軟部組織肥大〉
  などの所見がみられる．
- 大腸ポリープ，大腸癌を合併することがあるため下部消化管内視鏡検査を行う．

治療 **まず第一に外科的手術により下垂体腺腫の完全摘出を目指す．**

1. 手術的摘出：**経蝶形骨洞手術**（**TSS**〔**Hardy手術**〕）or 前頭開頭法
2. 薬物療法：GH分泌抑制薬として，
   オクトレオチド，**ランレオチド**（ともにソマトスタチン誘導体），
   ペグビソマント（GH受容体拮抗薬），
   カベルゴリン，**ブロモクリプチン**（ともにドパミン受容体作動薬）
3. 放射線療法：術後照射としてや，再発例，手術不能例に対して行うことがある．

補足事項

- 本症では症候が徐々に進行するため，本人が顔貌の変化，指輪・靴のサイズの変化などに気づかないこともある．発症前の写真と比較したり，指輪・靴のサイズの変化について問診することが有用である．
- ブロモクリプチン，カベルゴリン（182頁）はドパミン受容体刺激作用をもつ．正常では，この刺激により視床下部の成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）を介してGH分泌は増加するが（178頁），本症の患者では逆に抑制される．
- 完全治癒の判定には下記の所見を指標とする．
  - 75gOGTTのGH底値が1 μg/L未満
  - IGF-Iの正常化
  - 臨床的活動性を示す徴候が全くない

Words & terms

IGF-Ⅰ（ソマトメジンC）〔186頁〕
インスリン様成長因子Ⅰ．肝臓などで合成され，プロインスリンに類似した構造をもつ．GHの成長促進作用を仲介するペプチド（178頁）．

種子骨〔186頁〕
腱の内部に含まれる骨のことで，腱をなめらかに動かし，関節運動に役立つ．最大の種子骨は膝蓋骨である．

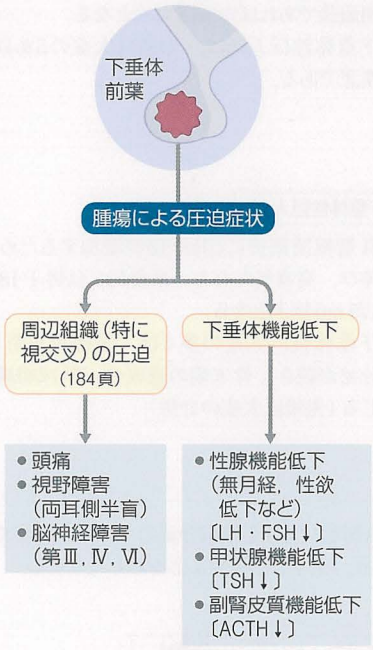
オクトレオチド〔186頁〕
ソマトスタチン誘導体．GH分泌を抑制し，多くの症例でGH産生下垂体腺腫を縮小させる．

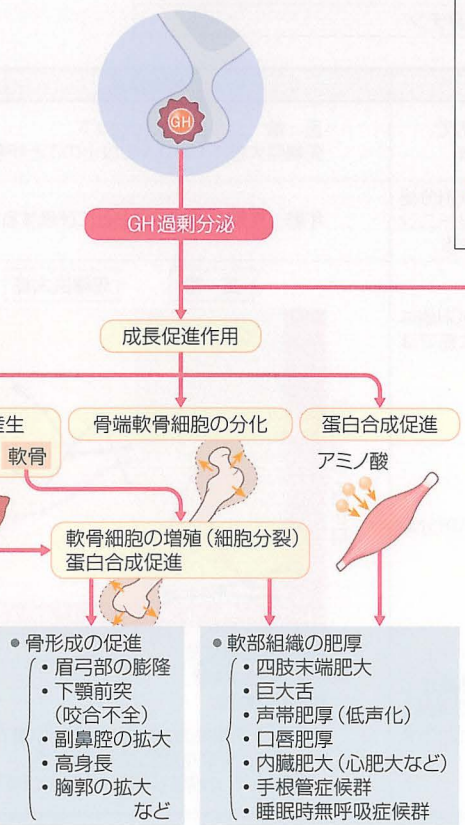
骨端線〔188頁〕
長管骨の骨端と骨幹の間の軟骨性接合部で長軸方向の成長が起こる部位．X線写真上で明るい透明層として認められる．

● 先端巨大症：acromegaly　● 成長ホルモン（GH）：growth hormone　● インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）：insulin-like growth factor-Ⅰ　● プロラクチン（PRL）：prolactin　● 種子骨：sesamoid bones　● 膝蓋骨：kneecap, patella　● 骨端線：epiphyseal line　● 視交叉：optic chiasm　● 経蝶形骨洞手術（TSS）：transsphenoidal surgery　● 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　● 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test

下垂体腺腫による圧迫症状とGH過剰分泌の症状

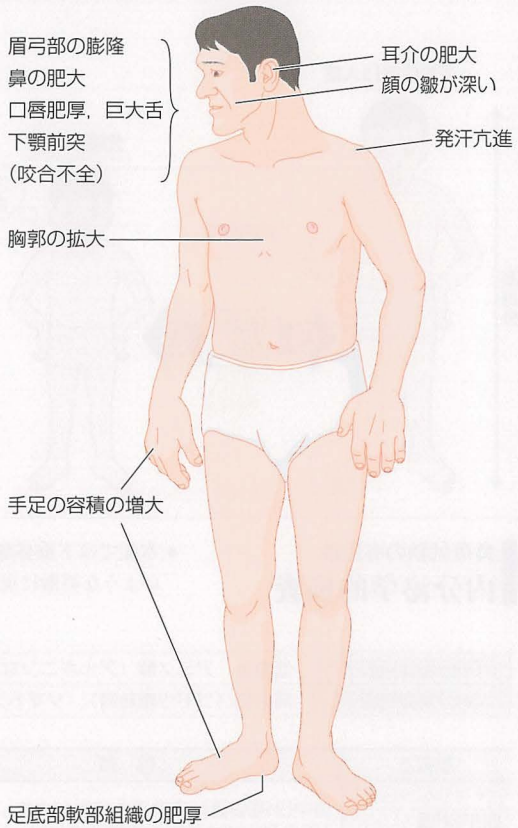
先端巨大症・下垂体性巨人症の病態





先端巨大症・下垂体性巨人症でみられる特徴

身体所見

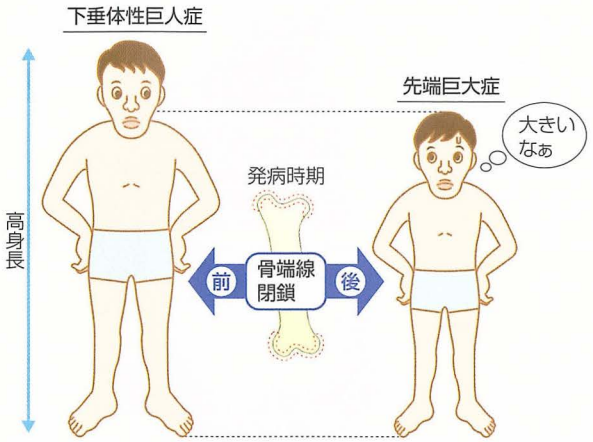


• GH過剰による骨，軟骨および軟部組織の増殖肥大は全身に認められ，特徴的な身体所見を呈する．

• 両耳側半盲：bitemporal hemianopsia • 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone • 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone • 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone • 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone • 耳介：auricle • 咬合不全：malocclusion • 骨形成：osteogenesis, bone formation • 手根管症候群（CTS）：carpal tunnel syndrome • 睡眠時無呼吸症候群（SAS）：sleep apnea syndrome • 遊離脂肪酸（FFA）：free fatty acid

発病時期で決まる
先端巨大症と下垂体性巨人症の違い

- 先端巨大症になるか，下垂体性巨人症になるかは発病時期によって決定される．
- 発病時期が骨端線の閉鎖前であれば下垂体性巨人症，閉鎖後であれば先端巨大症となる．
- 下垂体性巨人症は，先端巨大症の5%以下とまれな疾患である．



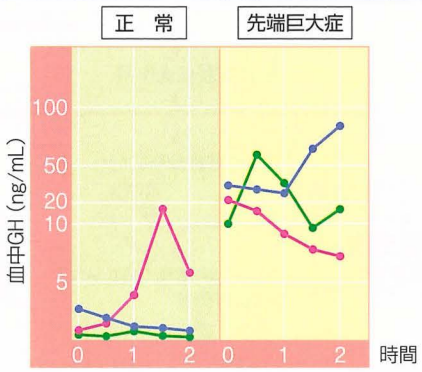
下垂体性巨人症

- 骨端線閉鎖前にGH分泌が増加するため，長管骨が伸び，高身長となる．最終的には男子185 cm，女子175 cm以上となる．
- 下垂体性巨人症の多くは，骨端線が閉じた後もGH分泌が続き，骨末端の過成長，軟部組織の肥厚が生じる（先端巨大症の合併）．

負荷試験の有用性
内分泌学的検査

- 本症では下垂体腺腫細胞が自律性にGHを過剰分泌しており，正常では反応しないような刺激に反応を示したり，正常とは逆の反応を示したりする．

GH分泌促進因子	低血糖，アミノ酸（アルギニンなど），グルカゴン，ドパミン，GHRH
GH分泌抑制因子	高血糖（ブドウ糖負荷），ソマトスタチン

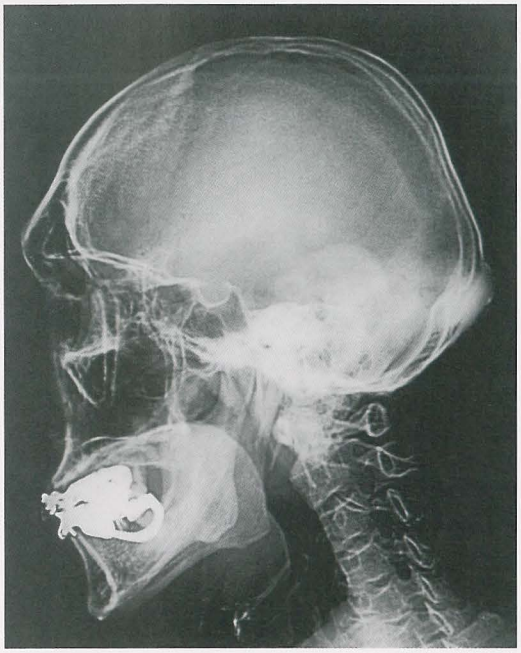
検査法	特　徴	検査所見
血中GH値	血中GH基礎値は正常でも変動が大きいので，1回の測定では診断的意義は少ない(173頁)．	正　常　：2.5 ng/mL以下 先端巨大症：10 ng/mL以上のことが多い
血中IGF-I値	GHによって増加し，変動が少ないのでGH分泌量を反映する優れた指標．本症のスクリーニング，活動性や治療効果の判定に有用である．	年齢，性別の基準値をもとに評価する．
75 g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）(32頁)	75 gブドウ糖負荷により，正常では血中GH値は1 ng/mL未満に抑制されるが，先端巨大症では抑制されない． ※糖尿病患者には行わない．	 ● 正常と先端巨大症におけるブドウ糖75 g，L-dopa 500 mg経口負荷およびTRH 500 μg静注に対する血中GHの反応．
L-dopa負荷試験 ブロモクリプチン負荷試験	L-dopaやブロモクリプチンは正常ではGH分泌を促進するが，本症では逆に抑制する．	
TRH試験 GnRH試験	正常ではTRH，GnRHによりGH分泌量は変化しないが，GH産生下垂体腺腫ではTRHやGnRHの刺激に反応してGH分泌が増加することがある（奇異性上昇）．	

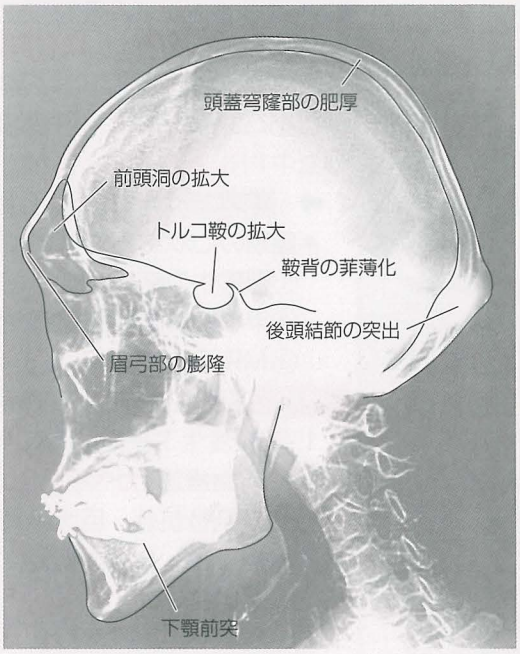
● 成長ホルモン（GH）：growth hormone　● 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　● 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）：oral glucose tolerance test　● 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　● ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　● 奇異性上昇：paradoxical increase

先端巨大症・下垂体性巨人症の画像所見

先端巨大症のX線像

頭部X線像

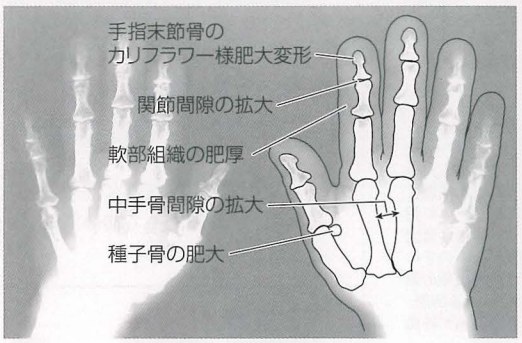




写真提供：大村 昌夫

手部X線像





写真提供：大村 昌夫

足部X線像



写真提供：大村 昌夫

- 踵骨から足底面までの最短距離を足底部軟部組織厚という．正常では22 mm未満であるが，先端巨大症では22 mm以上となる（ただし，これは欧米人で得られた基準値）．
- いったん肥大した骨は縮小しないが，軟部組織は治療に応じて縮小するため，足底部軟部組織厚の測定は治療効果の判定に使用できる．

E22.1 高プロラクチン血症

intro. 高プロラクチン血症とは，下垂体前葉からのプロラクチン（PRL）分泌が過剰になった状態で，PRL産生下垂体腫瘍や薬剤によるものが多い．20～30代の若い女性に多い．

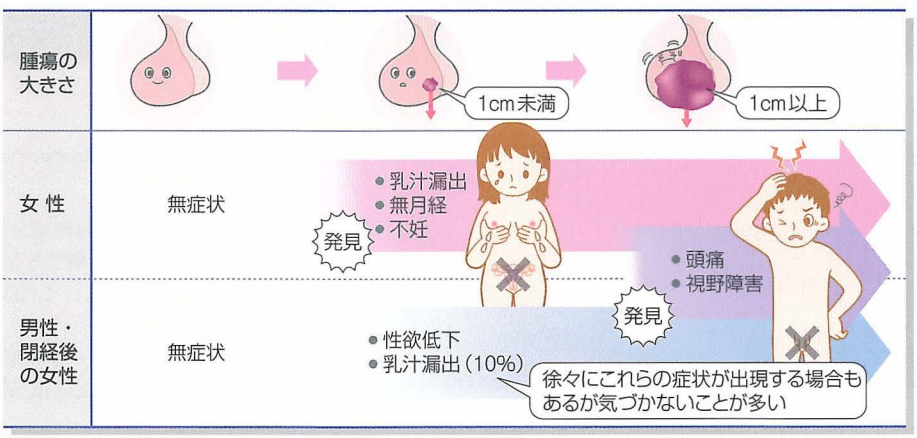
MINIMUM ESSENCE hyperprolactinemia

❶女性で，**乳汁漏出**と**性腺機能低下**（**月経不順**・**無月経**・**不妊**），〈PRL ↑，LH・FSH ↓〉
　男性で，性欲低下，陰茎萎縮などがある． 〈男女比 1：3.6〉
❷ときに頭痛，視力・視野障害がみられる． 〈下垂体腺腫が原因の場合による圧迫症状〉
❸血中**PRL基礎値の上昇**がある．
➡ **高プロラクチン血症** と診断する．
- 鑑別のために，次の3つのチェックを行う．
　①服薬中の薬剤のチェック
　②甲状腺機能検査（原発性甲状腺機能低下症の有無）
　③MRI（視床下部・下垂体病変の有無），CT，頭部X線像

治療 原因によって，治療は異なる．
1. PRL産生下垂体腺腫（**プロラクチノーマ**）によるもの
　a. 薬物療法（**カベルゴリン**，**ブロモクリプチン**，テルグリド）
　b. 薬剤抵抗性，巨大腺腫では手術療法（経蝶形骨洞手術）
2. 視床下部・下垂体病変によるもの
　a. 特発性では，**カベルゴリン**，**ブロモクリプチン**投与
　b. 続発性（頭蓋咽頭腫，胚細胞腫瘍など）では，手術療法，放射線療法
3. 薬剤性では服用中の薬剤中止
4. 原発性甲状腺機能低下症に伴うものでは，甲状腺ホルモン補充療法

女性の方が出現しやすい 高プロラクチン血症の症状

- 女性では，腫瘍サイズが小さい時期から無月経，乳汁漏出など内分泌異常に基づく臨床的症状が出現しやすいため，ミクロアデノーマ（直径1 cm未満）として発見されることが多い．
- 一方，男性や閉経後の女性では，目立った症状がなく腫瘍が増大し，周囲組織の圧迫症状（視野障害，頭痛など）が出現して初めて気づかれるため，マクロアデノーマ（直径1 cm以上）として発見されることが多い．



Words & terms

プロラクチン放出因子（PRF） 〔191頁〕
視床下部から放出され，下垂体前葉に対してPRL分泌促進作用を示す．VIPなどが考えられているが生理的意義は不明である（179頁）．

プロラクチン抑制因子（PIF） 〔191頁〕
視床下部から放出され，下垂体前葉に対してPRL分泌抑制作用を示す．ドパミンが主要な因子と考えられている（179頁）．

無月経乳汁漏出症候群 〔191頁〕
授乳期以外に乳汁の漏出を認め，無月経を伴うもの．約90%に血中PRL値の上昇を認める．原因疾患としては，PRL産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ〔Forbes-Albright症候群〕），視床下部機能障害（Chiari-Frommel症候群，Argonz-del Castillo症候群）などが代表的である（vol.9：38頁）．

Chiari-Frommel（キアリ フロンメル）症候群 〔191頁〕
高PRL血症により無月経乳汁漏出症候群を呈するもののうち，非腫瘍性で，分娩後に発症する産褥性のものをいう．分娩後の長期の無月経，乳汁分泌持続，卵巣・子宮萎縮が特徴である．

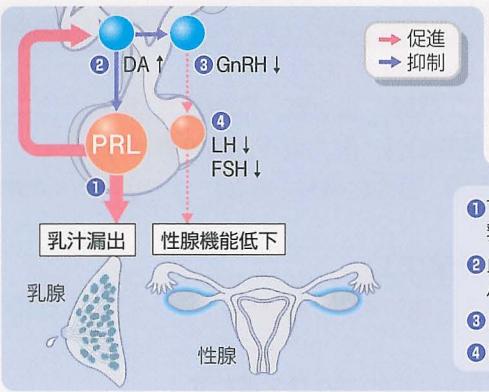
Argonz-del Castillo（アルゴンツ デル カスティロ）症候群 〔191頁〕
高PRL血症により無月経乳汁漏出症候群を呈するもののうち，非腫瘍性で，視床下部の機能障害として特発性に発症するものをいう．

Forbes-Albright（フォーブス オルブライト）症候群
中枢性無月経の中で，PRL産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）によるもののこと．

- プロラクチン（PRL）：prolactin　- プロラクチン放出因子（PRF）：prolactin-releasing factor　- 血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）：vasoactive intestinal polypeptide　- プロラクチン抑制因子（PIF）：prolactin-inhibiting factor　- ドパミン：dopamine　- 乳汁漏出：galactorrhea　- 無月経：amenorrhea　- 不妊：infertility　- 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　- 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle stimulating hormone　- 頭蓋咽頭腫：craniopharyngioma　- 胚細胞腫瘍：germ cell tumor

乳汁漏出や無月経が起こる
高プロラクチン血症の病態生理

高プロラクチン血症の病態生理



- 他の下垂体前葉ホルモンとは異なり，PRLの分泌調節では，放出因子（PRF）による分泌促進作用よりも抑制因子（PIF），すなわちドパミン（DA）による抑制作用の方がはるかに強い（179頁）．このため，通常（非妊娠時）は，PRLは低値にとどまり乳汁は分泌されない．
- しかしPRLが腫瘍性に分泌されたり，ドパミンによるPRL分泌抑制が作用しなくなったりすると，❶～❹のような機序で乳汁漏出や性腺機能低下が生じる．

❶下垂体からのPRL分泌が過剰になると，乳腺での乳汁産生を刺激し乳汁漏出を起こす．
❷血中PRL濃度の上昇は，視床下部においてPRL抑制因子であるドパミンの産生を促進する．
❸DAはGnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）の脈動的分泌を抑制する．
❹LH・FSHの分泌が低下し性腺機能の低下をもたらす．

多彩な原因で高プロラクチン血症に至る
高プロラクチン血症の原因

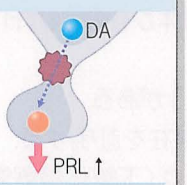
- 高プロラクチン血症をきたす病態・疾患は多彩であり，下記の鑑別が重要である．

PRL産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）



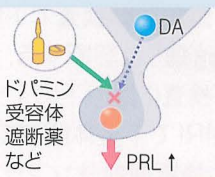
- 腺腫より自律性にPRLの過剰分泌が起こる．

視床下部・下垂体障害



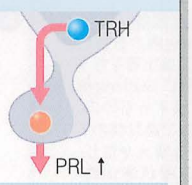
- 視床下部の機能的な障害や，視床下部・下垂体茎におよんだ腫瘍，炎症，肉芽腫などによって，ドパミンの産生・輸送が障害され，PRLの分泌が増加する．

薬剤性



- ドパミン受容体遮断薬やドパミン産生抑制薬などによりPRLの過剰分泌が起こる．

甲状腺機能低下症



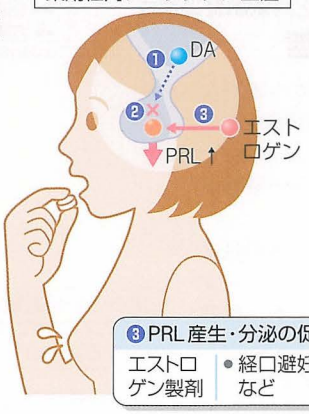
- 甲状腺ホルモンの低下により，視床下部からのTRH分泌が増加し，その刺激でPRL分泌が増加する（227頁）．

- 無月経乳汁漏出症候群のうち，分娩後に視床下部の機能障害が原因で起こるものがChiari-Frommel（キアリ・フロンメル）症候群であり，分娩と関係なく特発性に起こるのがArgonz-del Castillo（アルゴンツ・デル・カスティロ）症候群である．

よくある薬が原因となる
薬剤性高プロラクチン血症

- 高プロラクチン血症をきたす薬剤として，右記のものがある．
- 臨床現場でよく用いられる薬が多く，問診時に薬の服用歴について確認することが重要である．

薬剤性高プロラクチン血症



❶ドパミン産生の抑制

降圧薬・循環器薬	●レセルピン ●メチルドパ ●ベラパミル

❷ドパミン受容体の遮断

抗精神病薬	●ハロペリドール ●クロルプロマジン
抗うつ薬	●イミプラミン ●アミトリプチリン ●パロキセチン
制吐薬・抗潰瘍薬	●メトクロプラミド ●ドンペリドン ●スルピリド ●H_2遮断薬（シメチジン，ラニチジンなど）

❸PRL産生・分泌の促進

エストロゲン製剤	●経口避妊薬など

●ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　●甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　●降圧薬：antihypertensive（drug, agent）　●循環器薬：cardiovascular drug　●抗精神病薬：antipsychotic（drug, agent）　●抗うつ薬：antidepressive drug, antidepressant　●制吐薬：antiemetic drug　●抗潰瘍薬：antiulcer drug

E24.0 Cushing病

監修 大村 昌夫

intro.

コルチゾールの慢性的な過剰分泌によって特有の症状を呈する病態を総称してCushing症候群(256頁)という．このうち下垂体腺腫(ACTH産生腺腫)によるものがCushing病である．

MINIMUM ESSENCE Cushing's disease

❶**満月様顔貌**，**中心性肥満**，**水牛様肩**(**buffalo hump**)，**赤色皮膚線条**，**皮膚の菲薄化**，**高血圧**，浮腫，高血糖，脂質異常症，骨粗鬆症，腎・尿路結石，皮下溢血，易感染性，筋力低下，精神異常．〈コルチゾール分泌過剰〉

❷痤瘡(にきび)，女性では加えて，月経異常，男性化徴候(**多毛**)．〈アンドロゲン分泌過剰〉

❸Na↑，K↓，代謝性アルカローシス，白血球数↑(好中球↑，リンパ球↓，好酸球↓)．

❹血中 or 尿中遊離**コルチゾール**(→～)↑，**血中ACTH**(→～)↑，〈コルチゾール分泌過剰〉血中DHEA-S↑．

❺以下のスクリーニング検査で①および②～④のいずれかを満たす．
①低用量デキサメタゾン抑制試験(0.5 mg)で抑制されない．
②血中コルチゾールの**日内変動の消失**をみる．〈ACTH依存性〉
③DDAVP試験(4μg)に反応する．
④深夜唾液中コルチゾールが高値となる．

❻❺に加え，確定診断検査で下垂体からのACTH自律性分泌を確認する．
➡ **Cushing病** と診断する．〈ACTH産生下垂体腺腫〉

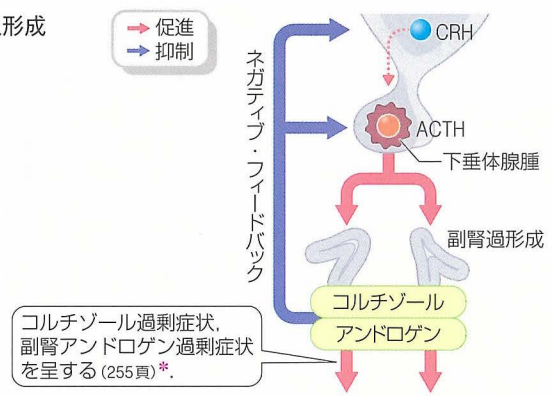
- 確定診断検査には以下の1～3がある．
  1. 頭部MRIで下垂体腫瘍の存在を証明する．
  2. **選択的静脈洞血サンプリング**(下錐体静脈洞または海綿静脈洞)で，下垂体からのACTH過剰分泌を認める．
  3. CRH試験で血中ACTH↑(＞前値の1.5倍)となる．

治療

1. 手術療法：**経蝶形骨洞手術**(TSS〔Hardy手術〕)
2. 薬物療法：メチラポン，トリロスタン，ミトタン，ブロモクリプチンなど
3. 放射線療法：ガンマナイフなど

ACTH産生下垂体腺腫と両側副腎過形成
Cushing病の病態

- ACTH産生下垂体腺腫から過剰なACTHが分泌され，この刺激を受けて両側の副腎が肥大し，コルチゾールおよび副腎アンドロゲンの過剰症状を呈する．
- 過剰分泌されたコルチゾールは視床下部-下垂体にネガティブ・フィードバックによる抑制をかけるが，腺腫はACTHを自律性分泌しているため，抑制されない(CRHは抑制される)．



*ACTH過剰症状(色素沈着)がみられることもある．

Words & terms

痤瘡〔192頁〕
青年期の男女の顔面などに好発する毛包炎．いわゆる"にきび"のこと．アクネ桿菌，内分泌，ストレスなどにより生じる．

メチラポン〔192頁〕
11β-水酸化酵素阻害により，アルドステロンおよびコルチゾールの合成を阻害する副腎皮質ホルモン合成阻害薬．

トリロスタン〔192頁〕
3β-HSD阻害によりアルドステロンおよびコルチゾールの合成を阻害する副腎皮質ホルモン合成阻害薬．

ミトタン(o,p'-DDD)〔192頁〕
殺虫剤DDT誘導体で，副腎皮質萎縮作用とステロイド合成酵素阻害作用がある．

Nelson症候群
Cushing病の患者に両側副腎摘出術を行うと一時的にCushing症状は軽快するものの，術後数年で進行性の下垂体腺腫増大が生じ，著明な皮膚色素沈着，頭痛，視野狭窄などの症状を呈することがあり，これをNelson症候群とよぶ．両側副腎の摘出によりコルチゾールの下垂体へのネガティブ・フィードバックが解除され，ACTH産生下垂体腺腫が増大するためと考えられている．

subclinical Cushing病
ACTHの自律性分泌を認めるが，Cushing病に特徴的な臨床症状が欠如している状態．頭部画像検査や圧迫症状の出現などにより発見され，臨床的には非機能性下垂体腺腫と診断される(261頁)．

silent corticotroph adenoma
subclinical Cushing病と同様にCushing病に特徴的な臨床症状が欠如しており，ACTHの自律性分泌は認められないが，病理検査で，ACTH関連蛋白やACTH前駆細胞の遺伝子が認められる下垂体腺腫をいう．

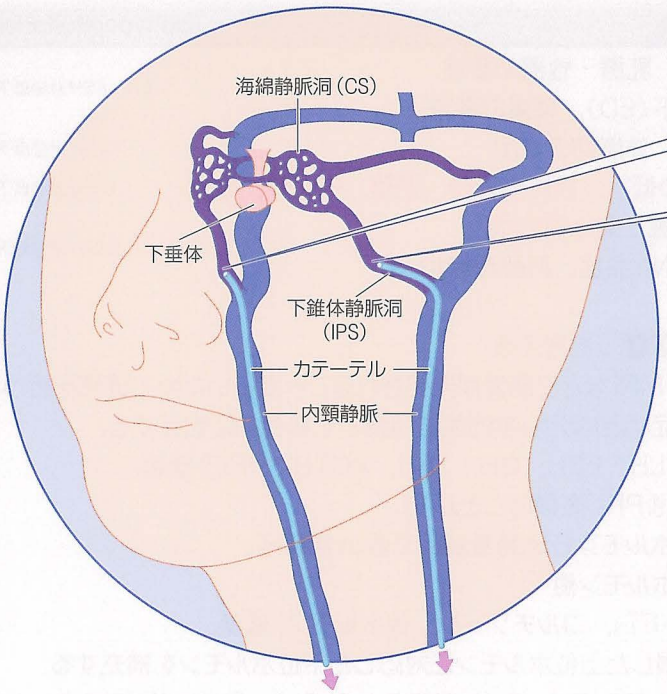
- 下垂体腺腫：pituitary adenoma
- 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)：adrenocorticotropic hormone
- 硫酸デヒドロエピアンドロステロン(DHEA-S)：dehydroepiandrosterone sulfate
- 酢酸デスモプレシン(DDAVP)：desmopressin acetate(1-deamino-8-d-arginine vasopressin)
- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)：corticotropin-releasing hormone
- 経蝶形骨洞手術(TSS)：transsphenoidal surgery
- ミトタン：mitotane
- o,p'-DDD：1,1-dichloro-2(o-chlorophenyl)-2(p-chlorophenyl)ethane

下垂体からのACTH過剰分泌を直接確認する

下錐体静脈洞・海綿静脈洞サンプリング

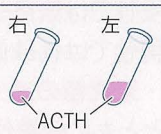
解剖監修
松村　譲児

- 下錐体静脈洞（IPS）または海綿静脈洞（CS）から直接静脈血を採取し，下垂体からのACTHの過剰分泌を証明する検査である．
- ACTH産生下垂体腺腫のうち，径1 cm未満のミクロアデノーマ（微小腺腫）が占める割合は80～90％と非常に多く，MRIで描出されない場合も多い．
- またMRIで腺腫が描出された場合でも，病変が非機能性であり，他に責任病巣が存在する場合もある．
- そのため本検査は，Cushing病（ACTH産生下垂体腺腫）と異所性ACTH産生腫瘍（異所性ACTH症候群）との鑑別に，欠かせない検査となっている．



左右の血中ACTH値の比較

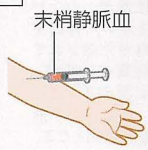
- カテーテルを右大腿静脈より挿入し，先端部を左右のIPSまたはCSまで進める．
- 左右それぞれの静脈洞から採取した静脈血に含まれるACTH値を比較する．

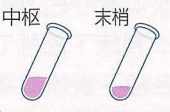


1.4倍以上の差があればACTH高値側に腺腫がある可能性が高い．

中枢と末梢の血中ACTH値の比較

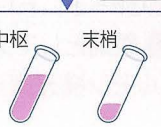
- IPSまたはCSから採取した血液（中枢側：C）と末梢静脈血（末梢側：P）に含まれるACTH値を比較する（C/P比）．
- 差を認めない場合は異所性にACTHが分泌されている可能性が高い．





2倍以上の差（C/P比≧2）があればCushing病の可能性が高い．

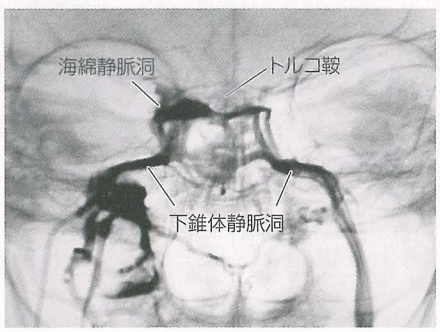
CRH（100 μg）静脈注射後



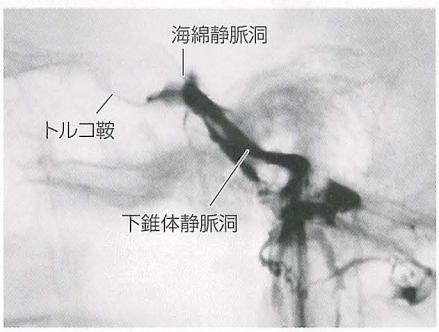
3倍以上の差（C/P比≧3）があればCushing病の可能性が高い．

下錐体静脈洞造影像

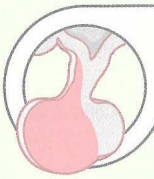
正面像



側面像



- 色素沈着：chromatosis　- 下錐体静脈洞（IPS）：inferior petrosal sinus　- 海綿静脈洞（CS）：cavernous sinus　- カテーテル：catheter　- 右大腿静脈：right femoral vein　- 内頸静脈：internal jugular vein　- トルコ鞍：sella turcica



E23.0

下垂体前葉機能低下症

監修 岩﨑 泰正

intro.

下垂体前葉ホルモンの低下した状態で，原因により視床下部性と下垂体性に，欠乏するホルモンの数から汎下垂体機能低下症（すべての前葉ホルモンの欠乏），部分的下垂体機能低下症（2種類以上の欠乏），下垂体ホルモン単独欠損症（1種類のみの欠乏）に分類される．

- 原因
  - 視床下部性……鞍上部腫瘍（頭蓋咽頭腫〔vol.7：438頁〕，胚細胞腫瘍〔vol.7：426頁〕），肉芽腫性病変，外傷，放射線，先天奇形など
  - 下垂体性……下垂体腺腫，Sheehan（シーハン）症候群，リンパ球性下垂体炎など

汎下垂体機能低下症

MINIMUM ESSENCE　panhypopituitarism

❶成人女性では**無月経**，乳房・性器の萎縮，
成人男性では性欲低下（ED），精巣の萎縮．〈LH・FSH分泌低下〉

❷**筋力・筋肉量の減少**，体脂肪の増加．〈GH分泌低下〉

❸経過とともに**耐寒性の低下**，**皮膚の乾燥**，**便秘**，**不活発**，**徐脈**．〈TSH分泌低下〉

❹**全身倦怠感**，食欲不振，**消化器症状**，
低血圧，**低血糖**，低Na血症，好酸球増加
がみられる．〈ACTH分泌低下〉

➡ **汎下垂体機能低下症** を考える．

- 頭部X線像，CT，MRIなどで病変が発見されることが多いため，確認を行う．
- 診断は，代表的な症状と内分泌学的検査所見とを総合的に判断する．
  - ①血中ホルモン値（LH・FSH，GH，TSH，ACTH，PRL）低値．
    - ※視床下部性ではPRL高値のことが多い．
  - ②各種下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験で低or無反応．
  - ③血中の標的器官ホルモン値
    （IGF-Ⅰ，FT_4・FT_3，コルチゾール，性ホルモン）低値．

治療 原則として欠損した上位ホルモンに対応した下位ホルモンを補充する．

1. **ホルモン補充療法**：コルチゾール（ヒドロコルチゾン），T_4（レボチロキシン），性ホルモンなど
2. 原因にあわせて手術，薬物療法，放射線照射などの適応を考慮する．



- 標的器官（副腎・甲状腺・性腺）の原発性機能低下症でも類似した症状が現れるが，これらの疾患では対応する血中下垂体ホルモンは高値となり，分泌刺激試験に対しても過剰増加反応を示す点から鑑別できる．
- 原則として欠損した上位ホルモンに対応した下位ホルモンを補充する（GHを除く）．
- ACTHとTSHの両者が欠乏する場合には，先に副腎皮質ホルモンを補充してから甲状腺ホルモンの投与を開始する．甲状腺ホルモンを先に投与すると急性副腎不全（副腎クリーゼ〔273頁〕）に陥る危険がある．
- 続発性性腺機能低下症によるホルモン欠乏症状には性ホルモンを投与する．不妊に対しては，ゴナドトロピン療法を行う．
- 甲状腺ホルモンを補充する場合は，症状の観察とともに血中FT_4・FT_3を定期的に測定して補充量を調節する．
- 副腎皮質ホルモンを補充する場合は，ストレスが加わるとコルチゾールの需要量が増えるので投与量を増量しなければならないことに注意する．



Words & terms

Sheehan症候群〔194頁〕
分娩時の大出血によるショックに伴い，下垂体門脈系の循環障害を介して下垂体前葉に虚血性梗塞が起こる．その結果，下垂体細胞が破壊されて下垂体機能不全に陥る（vol.9：54頁）．

リンパ球性下垂体炎〔194頁〕
下垂体前葉ないし後葉（ときに両者）に生じる炎症性疾患．リンパ球浸潤を伴い，自己免疫の関与が示唆されている．前葉炎は妊娠・出産時に発症することが多い．後葉炎は中枢性尿崩症の原因となる．

Kallmann（カルマン）症候群〔195頁〕
視床下部におけるGnRH合成障害を原因として生じるゴナドトロピン単独欠損症．性腺機能低下症とともに嗅覚の低下を伴う．多くは家族性に発生する．

Laurence（ローレンス）-Moon（ムーン）-Biedl（ビードル）症候群〔195頁〕
肥満，網膜色素変性症，知能低下，多指症をきたす．一部にGnRH欠損症を認め，性腺機能が低下する．常染色体劣性遺伝．

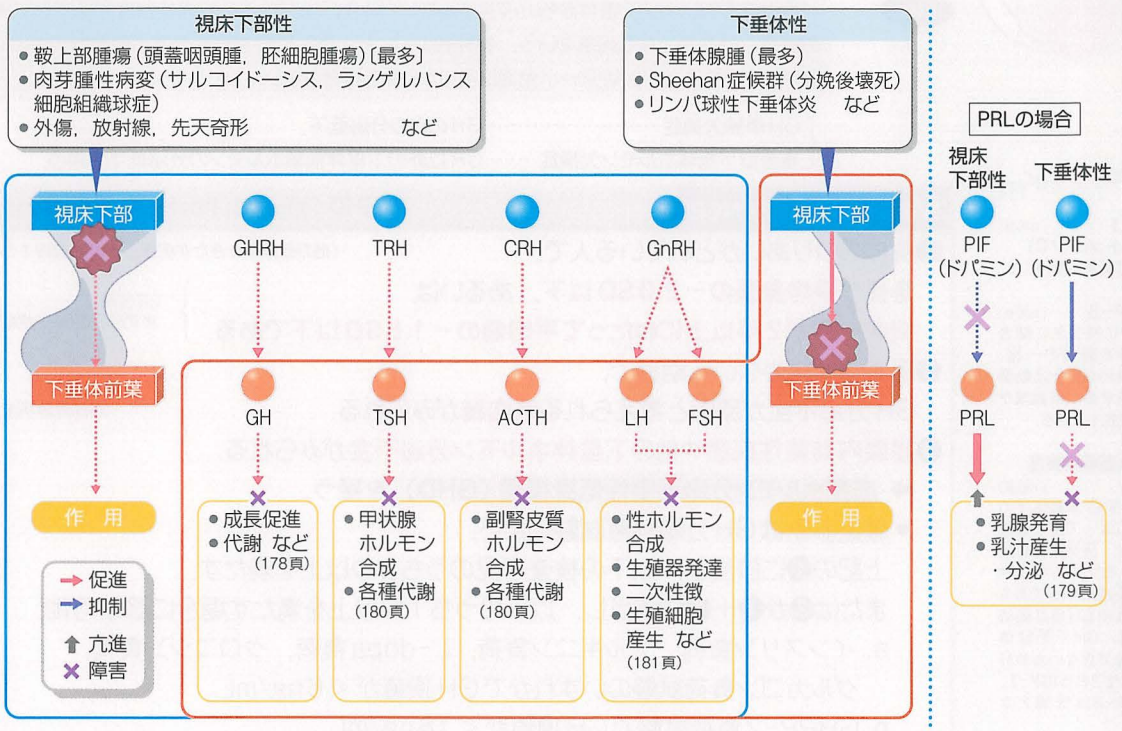
Prader（プラダー）-Willi（ウィリー）症候群〔195頁〕
筋緊張低下，性腺機能低下，知能低下，肥満を特徴とする．約半数に15q11-13領域の欠失を認める．

Fröhlich（フレーリヒ）症候群
視床下部の器質性病変により満腹中枢とGnRH産生が障害され，肥満と性腺機能低下をきたす．

- リンパ球性下垂体炎：lymphocytic hypophysitis　● 勃起障害（ED）：erection disorder　● 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone　● 卵胞刺激ホルモン（FSH）：follicle-stimulating hormone　● 成長ホルモン（GH）：growth hormone　● 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　● 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　● プロラクチン（PRL）：prolactin　● インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）：insulin-like growth factor-Ⅰ　● 遊離T_4（FT_4）：free T_4　● 遊離T_3（FT_3）：free T_3

腫瘍によるものが多い
原因による分類

- 下垂体前葉機能低下症はその原因から，視床下部性（視床下部や下垂体茎が障害される）と下垂体性（下垂体そのものが障害される）に分類される．



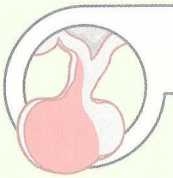
- 基本的に，視床下部性，下垂体性ともに下位ホルモンの分泌が低下する．
- PRLのみ例外的に，下垂体性では低下するが，視床下部性ではドパミンによる抑制が弱まるために分泌が亢進する．

単一のホルモンの分泌が低下
下垂体ホルモン単独欠損症

- 単一の下垂体前葉ホルモンの分泌が障害されたものをいい，視床下部障害と下垂体障害によって生じる．
- GH，ACTH，ゴナドトロピン単独欠損症が比較的多い．
- 下垂体機能低下症に準じて，ホルモン補充療法を行う．

		GH単独欠損症	ゴナドトロピン単独欠損症	TSH単独欠損症	ACTH単独欠損症
欠損するホルモン	視床下部性	GHRH	GnRH	TRH	CRH
	下垂体性	GH	LH，FSH	TSH	ACTH
主な症状		• 成長ホルモン分泌不全性低身長症（196頁）	• 外性器発育不全 • 二次性徴の欠如（女性では原発性無月経，男性では類宦官様体型）	• 甲状腺機能低下症（226頁）	• 副腎皮質機能低下症（270頁）
特　徴		• 特発性のものが多い． • 均整のとれた低身長を示す．	• 視床下部性90%，下垂体性10%であり，視床下部性は男性に多い． • 遺伝子異常によるものが多い． • 視床下部性のものの約半数は嗅覚障害を伴ったKallmann症候群である． • Laurence-Moon-Biedl症候群やPrader-Willi症候群などにも合併することがある．	• 極めてまれである． • 視床下部性が多く，TRH分泌不全によるものが多い．	• 40～60歳代に多く，男性に多い． • 自己免疫によるものが多い．

• 肉芽腫：granuloma　• 先天奇形：congenital anomaly　• 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）：growth hormone-releasing hormone　• 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　• 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　• ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）：gonadotropin-releasing hormone　• プロラクチン抑制因子（PIF）：prolactin-inhibiting factor　• 二次性徴：secondary sex characteristic



E23.0

成長ホルモン分泌不全性低身長症

監修 長谷川 奉延

intro.

種々の原因により下垂体からの成長ホルモン（GH）分泌が低下して成長速度が低下し，その結果，低身長となる病態をいう．特発性のものと，他に原疾患が存在する器質性のものに分けられ，特発性では幼児～小児期に明らかになる場合が多い．

- GH単独欠損症 …… GHのみの分泌低下
- 複合型下垂体ホルモン欠損症 …… GH以外の下垂体前葉ホルモンの分泌低下も伴う．

Words & terms

IGF-Ⅰ（ソマトメジンC） 〔196頁〕
186頁を参照のこと．

IGFBP-3 〔196頁〕
IGFに特異的に結合している蛋白の一種．内因性のGH分泌動態を反映する．半減期が長く安定している．

Laron（ラロン）型低身長症 〔196頁〕
GH受容体遺伝子の欠損によって生じる低身長症．身体所見は成長ホルモン分泌不全性低身長症と同じであるが，血中GH値は高値となる．GHが受容体に結合できないため肝臓で産生されるIGF-Ⅰ，IGFBP-3は低値となる．

成長曲線 〔196頁〕
個々の年齢ごとの身体計測値をプロットした曲線．標準成長曲線には，日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値（SD）が描かれており，低身長の診断などに有用である．

GHRP-2 〔196頁〕
人工的に合成されたGH放出ペプチド（GHRP）の一種．GHDの診断薬として用いられる．GH分泌刺激物質受容体（GHSR）に結合し，GH分泌を刺激するペプチドである．GHRHよりも強いGH分泌促進作用を発揮する．

MINIMUM ESSENCE　GHD：growth hormone deficiency

❶身体のつりあいがとれている人で，　〈他の低身長をきたす疾患との鑑別点の1つ〉
身長が**平均身長の－2.0SD以下**，あるいは
成長速度が2年以上にわたって平均値の－1.5SD以下である．　〈成長障害，まず成長曲線を作成〉

❷低身長を認めない乳幼児で，
GH分泌不全が原因と考えられる**低血糖**がみられる．
❸**頭蓋内器質性疾患**や他の**下垂体ホルモン分泌不全**がみられる．　〈GH分泌不全〉

➡ **成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）**を疑う．

- 確定診断はGH分泌刺激試験による．
  上記❶に該当し，以下の検査所見のうち2つ以上を満たす，
  または❷か❶＋❸に該当し，以下のうち1つ以上を満たす場合に診断可能．
  a. インスリン負荷，アルギニン負荷，L-dopa負荷，クロニジン負荷，グルカゴン負荷試験のいずれかでGH頂値が＜6ng/mL
  b. GHRP-2負荷試験でGH頂値が＜16ng/mL

治療　不足しているホルモンを補い，身長増加を促進させ，成人身長を正常化することが目標．

1. **GH補充療法**：開始基準，継続基準を満たす例で適応となる．
2. 原疾患の治療：治療可能な器質的原因によるGH分泌不全の場合はその治療を行う．
3. 他の下垂体ホルモン分泌不全を伴う場合は，それらに対しての治療を行う．

補足事項

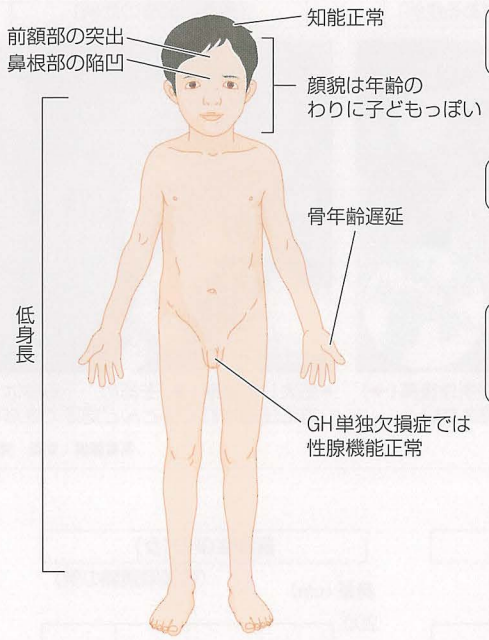
- 上記❶の他に，成長速度の急激な低下がみられた場合は本症を強く疑う（むしろこの場合のほうが本症である可能性が高い）．
- 参考所見として下記のものがあり，診断の基準を満たさなくても，下記のいくつかの基準を満たせばGHDを疑う．
  ①明らかな周産期障害がある．
  ②血清（血漿）IGF-Ⅰや血清IGFBP-3が正常に比べ低値である．
  ③骨年齢が暦年齢の80%以下である．
- まれな類縁疾患としてGH不応症（Laron型低身長症）がある．



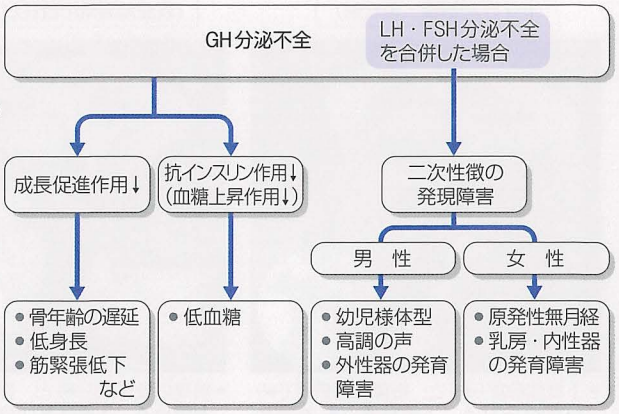
- 成長ホルモン（GH）：growth hormone　- 成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）：growth hormone deficiency　- インスリン様成長因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）：insulin-like growth factor-Ⅰ　- インスリン様成長因子結合蛋白3（IGFBP-3）：insulin-like growth factor binding protein-3　- 標準偏差（SD）：standard deviation　- 成長ホルモン放出ペプチド（GHRP）：growth hormone-releasing peptide　- GH分泌刺激物質（GHS）：GH secretagogue

GH分泌不全による特徴

身体所見



全身のプロポーションは正常

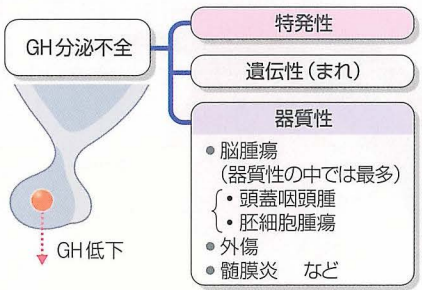


- 骨年齢は暦年齢の80%以下と遅延する(この遅延は必発ではなく，器質性では発症から時間がたたないと明らかとならない).
- GH単独欠損症では，正常よりやや遅れるものの二次性徴の発現はみられる.
- 乳幼児では低血糖(66頁)による症状が出現しやすい(178頁). また重症例では筋緊張低下もみられる.

特発性と器質性の違いをおさえる

病因

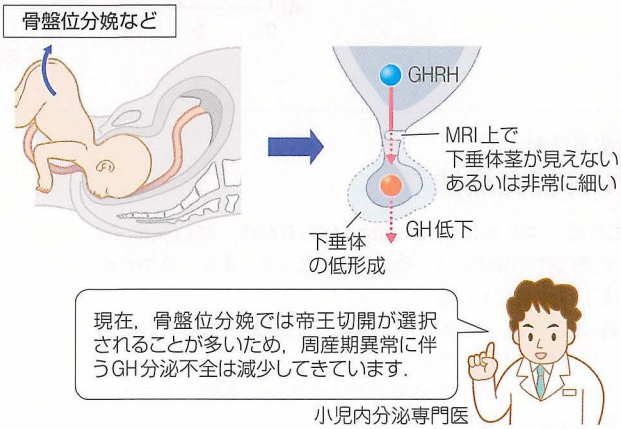
- GH分泌不全性低身長症は，原因が明確でない特発性，遺伝子異常による遺伝性，原因疾患が明確な器質性とに大別される. 多くは特発性である.
- 器質性では，複合型下垂体ホルモン欠損症として他の下垂体ホルモンの分泌も障害されることが多い.
- また，まれに遺伝性のものもあり，GH分泌のみが障害されるGH単独欠損症や，特定の組み合わせでの下垂体ホルモン分泌低下をきたすことがある.



MRIで下垂体茎が見えない，あるいは非常に細い

特発性GH分泌不全と周産期異常

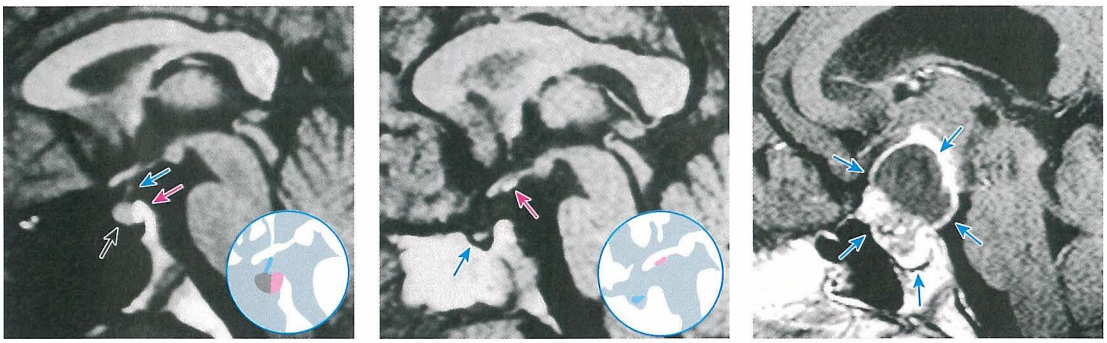
- 特発性に分類される症例の中には，出生時に周産期異常の既往(骨盤位分娩，吸引分娩，出生時仮死など)をもつものもみられる.
- これらの例ではMRI上で下垂体茎(視床下部と下垂体の連結部)が見えない，あるいは非常に細いことがある.
- このため，画像上の病変が明らかなGH分泌不全は，周産期障害に起因する器質性とすべきであるという意見もある.



• 黄体形成ホルモン(LH) : luteinizing hormone • 卵胞刺激ホルモン(FSH) : follicle-stimulating hormone • 二次性徴 : secondary sex characteristics • 脳腫瘍 : brain tumor • 髄膜炎 : meningitis • 周産期異常 : perinatal abnormality • 骨盤位分娩 : breech delivery • 吸引分娩 : vacuum extraction delivery • 帝王切開 : cesarean section

正常と特発性・器質性

MRI像



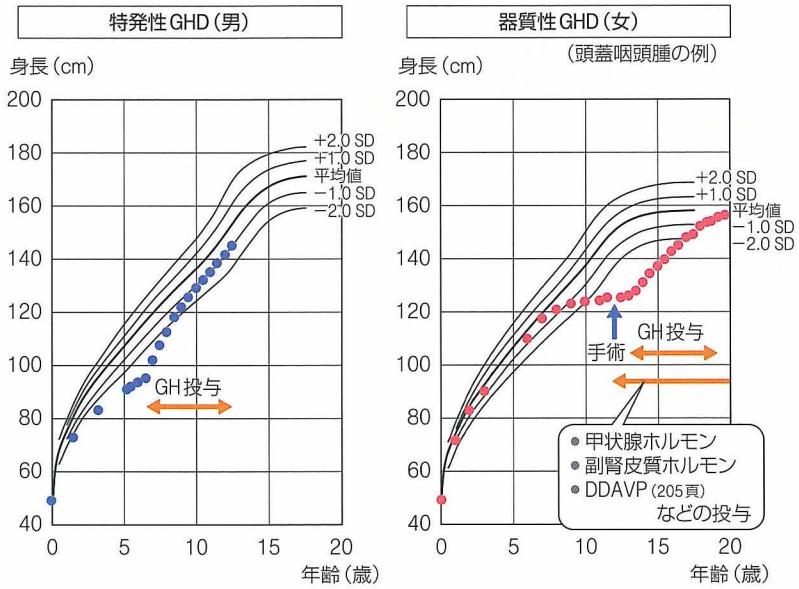
- 下垂体前葉（➔）と，後葉の高信号（➔）が認められる．下垂体茎（➔）も認められる．
- 前葉の低形成（➔）と，異所性後葉（➔）を認める．下垂体茎は見えない．
- 肥大した腫瘍（➔）を認め，下垂体は下方に圧迫されてほとんど同定できない．

写真提供：立花　克彦

まずは成長曲線を作成する

成長曲線

- 成長障害を疑ったら，まず成長曲線を作成する．
- 出生時の身長・体重は正常であるが，特発性では乳児期より成長障害が始まる．成長速度の低下のため時間とともに平均との差が広がり，身長が平均身長の－2.0 SD（平均-標準偏差×2）以下となる．
- 器質性のものでは，原疾患の発症時期に一致して成長速度の低下が出現する．



データ提供：立花　克彦

皮下注射する

GH補充療法

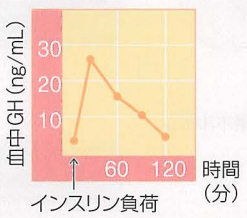
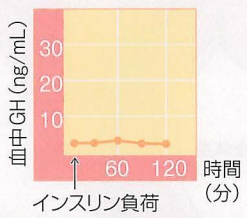
- GHはペプチドホルモン（172頁）であるため，経口摂取すると消化管で消化され，効果がなくなってしまう．そのため，皮下注射が行われる．
- 週に6～7回，就寝前に大腿部，殿部などに患児自身もしくは保護者が注射する．
- 不足しているGHを出来るだけ早期から補充することで，正常身長への早期回復が期待できる．



- 成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）：growth hormone deficiency　- 周産期異常：perinatal abnormality　- 頭蓋咽頭腫：craniopharyngioma　- 成長曲線：growth curve　- 標準偏差（SD）：standard deviation　- 酢酸デスモプレシン（DDAVP）：desmopressin acetate（1-deamino-8-d-arginine vasopressin）　- 皮下注射：subcutaneous injection　- 成長ホルモン（GH）：growth hormone

確定診断に使う
GH分泌刺激試験

- GHは脈動的に分泌されているため日内変動が大きく，1ポイントのみの測定では分泌が低下しているのかどうか判断できない(173頁).
- このため，確定診断としてGH分泌刺激試験を行う.
- 分泌刺激試験は必要に応じて2種類以上行い，低反応を示した場合にGHDと診断する.

投　与	検査に要する時間	所　見(インスリン負荷試験の例)	
		正　常	GH分泌不全
• インスリン • アルギニン • L-dopa • クロニジン	120分	• インスリンによる低血糖で下垂体が刺激され，GH分泌が上昇する. 	• 刺激を受けたにもかかわらず，30分ごとに測定した血清(血漿)GH濃度は低値のままである. 
• グルカゴン	180分		
• GHRP-2	60分		

Advanced Study
成人成長ホルモン分泌不全症(aGHD)

監修　岩﨑　泰正

- GHは身長を伸ばす作用の他に様々な代謝作用をもっており，成人期においても多様な役割を果たしている(178頁).
- 近年，成人における重度GH分泌不全・分泌低下では，正常に比べ耐糖能異常，脂質異常症，動脈硬化などの合併が高率に生じ，心血管系疾患による死亡が多いことが明らかになってきた.
- わが国では重症のaGHDに限りGH補充療法が保険適用となっている.

重症aGHDの進行



原　因	自覚症状	身体所見	合併症
• 小児からのGH分泌不全 • 成人における脳腫瘍・外傷・炎症	• 易疲労感 • うつ状態 • スタミナ低下 • 集中力低下 • 気力低下 • 性欲低下　など	• 体脂肪(内臓脂肪)増加 • ウェスト/ヒップ比の増加 • 骨塩量の低下 • 筋力の低下　など	• 脂質代謝異常 • 動脈硬化 • 内臓脂肪型肥満 • 耐糖能異常 • 骨粗鬆症





重度のGHDで治療中の患児や両親にはaGHDについて十分に説明し，成長促進のためのGH補充療法が終了した後も，継続したフォローあるいは成人の内分泌専門医への紹介をします.
そうすることで，本症と診断された場合，引き続きGH補充療法を行うことが可能になり，合併症の予防につながります.

小児内分泌専門医

- 重症aGHDの診断には，強力なGH分泌刺激作用をもつGHRP-2(196頁)によるGH分泌刺激試験が有用である.
- GHRP-2負荷後の血中GH≦9 ng/mLの場合，GH補充療法の対象となる.

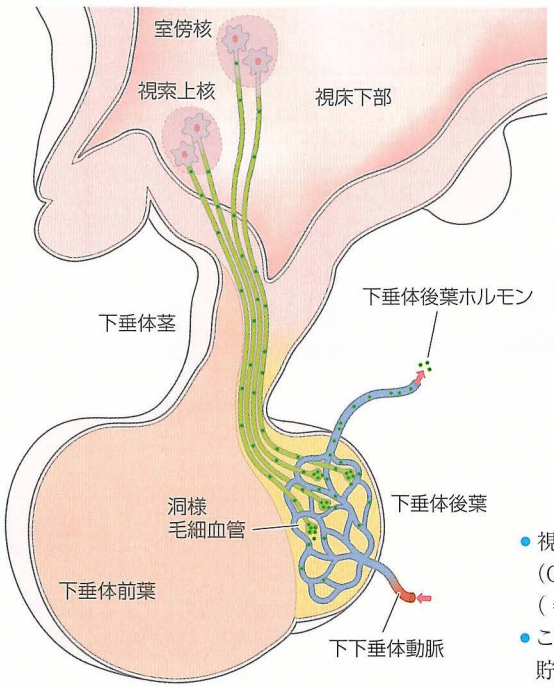
• 日内変動：diurnal variation　• 成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)：growth hormone-releasing hormone　• 成長ホルモン放出ペプチド(GHRP)：growth hormone-releasing peptide　• 成人成長ホルモン分泌不全症(aGHD)：adult growth hormone deficiency　• 耐糖能異常(IGT)：impaired glucose tolerance　• 脂質異常症：dyslipidemia　• 動脈硬化：arteriosclerosis　• 易疲労感：easy fatigability

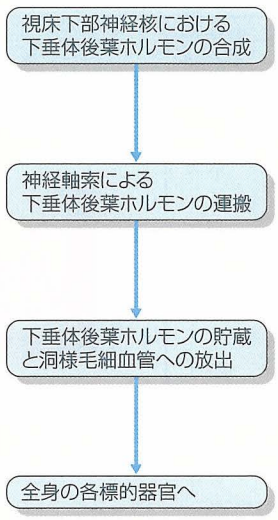
下垂体後葉総論

監修
岩﨑　泰正

下垂体後葉ホルモンは視床下部で産生される
下垂体後葉系

解剖監修
松村　譲児

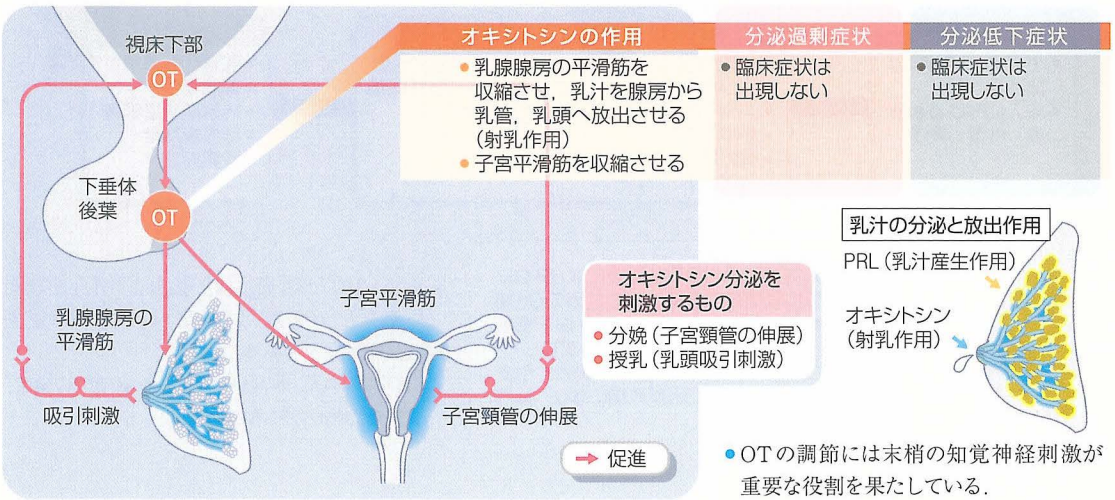




- 視床下部の視索上核，室傍核の神経細胞はオキシトシン（OT）とバゾプレシン（アルギニンバゾプレシン〔AVP〕）（＝抗利尿ホルモン〔ADH〕）を産生する．
- これらのホルモンは長く伸びた軸索を通って下垂体後葉に貯蔵された後，血管に放出される．

PRLとの違いに注意する
オキシトシン（OT）の作用と分泌調節

- オキシトシン（OT）は乳腺腺房の平滑筋細胞を収縮させ，乳汁を腺房から乳管へ放出させる（射乳作用）．子宮では子宮平滑筋を収縮させることにより分娩の進行を早め，胎盤娩出後の出血を少なくする．



- OTの調節には末梢の知覚神経刺激が重要な役割を果たしている．

- 下垂体後葉：posterior pituitary gland　- 洞様毛細血管：sinusoidal capillary　- 視索上核：supraoptic nucleus　- 室傍核：paraventricular nucleus　- オキシトシン（OT）：oxytocin　- バゾプレシン（AVP）：arginine vasopressin　- 抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone　- プロラクチン（PRL）：prolactin　- 子宮頸管：cervical canal of uterus　- 授乳：lactation

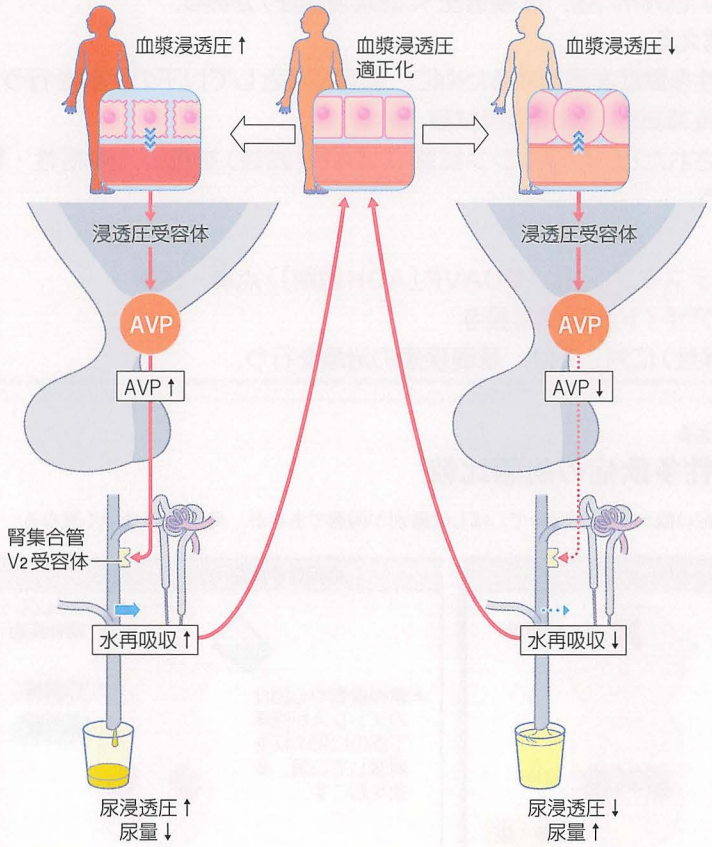
浸透圧の変化に敏感に反応する

バゾプレシン（AVP）の作用と分泌調節

- AVPは腎臓の集合管細胞V_2受容体に結合して，水の再吸収を促進する．その結果，水が体内に保持され，血漿浸透圧は一定の狭い範囲内（およそ280～300 mOsm/kg）に維持される．
- AVPは抗利尿ホルモン（ADH）とも呼ばれる．

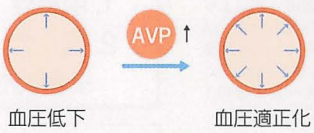
血漿浸透圧の変化による分泌刺激

- 視床下部の浸透圧受容体は血漿浸透圧の変化に敏感に反応する．血漿浸透圧がわずか1～2%上昇するだけでAVPの分泌は増加する．

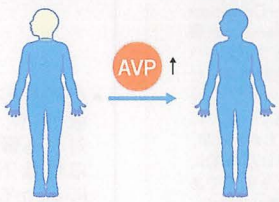


循環血液量の変化による分泌刺激

- 循環血液量の減少によってもAVPの分泌は増加する．左心房の容量受容体，大動脈弓や頸動脈洞の圧受容体が刺激を感知するためである．



- 循環血液量の減少に対するAVPの分泌応答は感受性が低く，10～15%以上減少しないとAVPの分泌は増加しない．



AVPの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
• 腎集合管における水の再吸収を促進し，水分保持作用（尿量減少作用）を示す	• 希釈性低Na血症，低浸透圧血症	• 多尿，口渇，多飲 • 高張性脱水傾向
	過剰症状のみられる代表的な疾患	低下症状のみられる代表的な疾患
	• SIADH（206頁）	• 尿崩症（202頁）

AVP分泌を増加させるもの

- 血漿浸透圧の増加
- 循環血液量減少
- 血圧低下
- 薬剤（ピンクリスチン，クロフィブラート，クロルプロパミド，カルバマゼピン，抗うつ薬）
- 悪心
- 喫煙

など

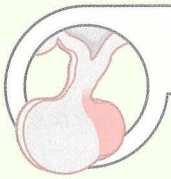
AVP分泌を低下させるもの

- 血漿浸透圧の低下
- 循環血液量増加
- アルコール，フェニトイン

など

- 上記の作用の他に，血管平滑筋のV_{1a}受容体に働き血管を収縮させる作用，下垂体前葉細胞のV_{1b}受容体に結合してACTHの分泌を促す作用がある．

• 血漿浸透圧（Posm）：plasma osmolality • 尿浸透圧（Uosm）：urine osmolality • 循環血液量：circulating blood volume • ADH不適合分泌症候群（SIADH）：syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone • 尿崩症（DI）：diabetes insipidus • 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone



E23.2

尿崩症

監修 岩﨑 泰正

intro. AVP合成・分泌障害（中枢性尿崩症）あるいは腎臓のAVPに対する反応性低下（腎性尿崩症）のため，腎集合管における水の再吸収が障害されて多尿（希釈尿）を起こす疾患である．

MINIMUM ESSENCE

DI：diabetes insipidus

❶口渇，多飲，**多尿**がある（尿量は**3L/日以上**，**多くは5～10L/日**）．

❷**尿比重1.010以下**の**低張尿**　〈浸透圧利尿との鑑別〉

（**尿浸透圧＜300mOsm/kg**，尿浸透圧＜血漿浸透圧）がある．

➡ **尿崩症** を考える．

- 尿崩症と心因性多飲症を鑑別するために，確認検査として以下の試験を行う．
  ①**高張食塩水負荷試験**　②**水制限試験**
- 尿崩症と診断されたら**バゾプレシン試験**（**DDAVP試験**）を行い，中枢性・腎性の鑑別を行う．

治療

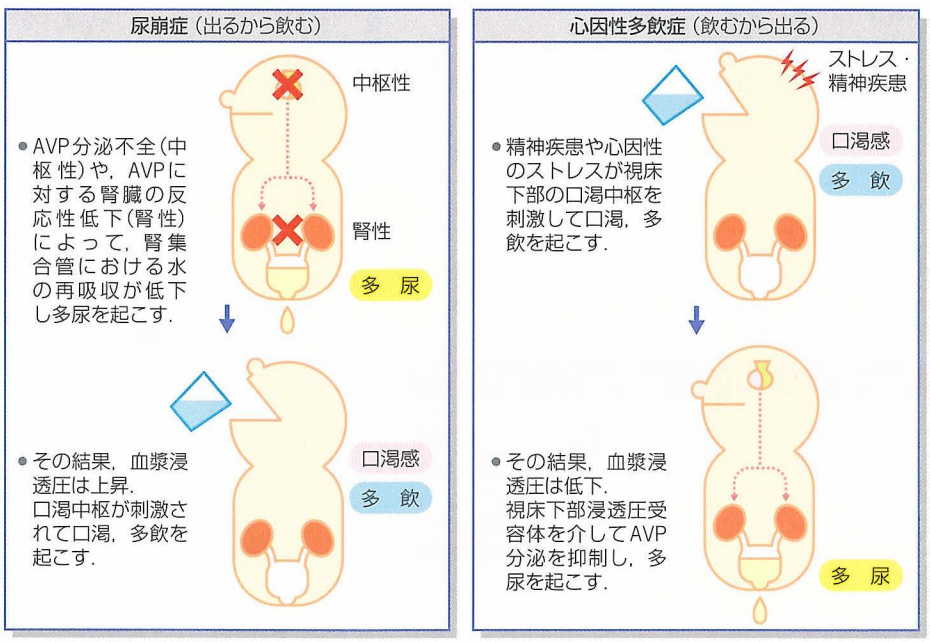
1. 中枢性：**酢酸デスモプレシン**（**DDAVP**〔**ADH製剤**〕）点鼻・内服
2. 腎　性：**サイアザイド系利尿薬**投与

※続発性（症候性）に対しては，基礎疾患の治療を行う．

尿崩症の特徴をおさえる

尿崩症と心因性多飲症の病態比較

- 尿崩症と心因性多飲症は臨床症状が同一でしばしば鑑別が困難であるが，発生機序は全く異なる．



- 症状や血漿浸透圧，尿浸透圧などの検査所見から尿崩症と心因性多飲症を鑑別することはできないため，両者を鑑別するには高張食塩水負荷試験や水制限試験が必要である．

Words & terms

低張尿〔202頁〕
尿浸透圧が血漿浸透圧以下である状態を指す．

サイアザイド系利尿薬〔202頁〕
遠位尿細管に作用してNaとClの再吸収を抑制し，それに伴って水の再吸収を抑制し利尿作用を示す．しかし腎性尿崩症に対しては，尿希釈阻害作用により抗利尿効果を示す（205頁）．本来は降圧利尿薬として本態性高血圧に対する第一選択薬の1つとして用いられる．

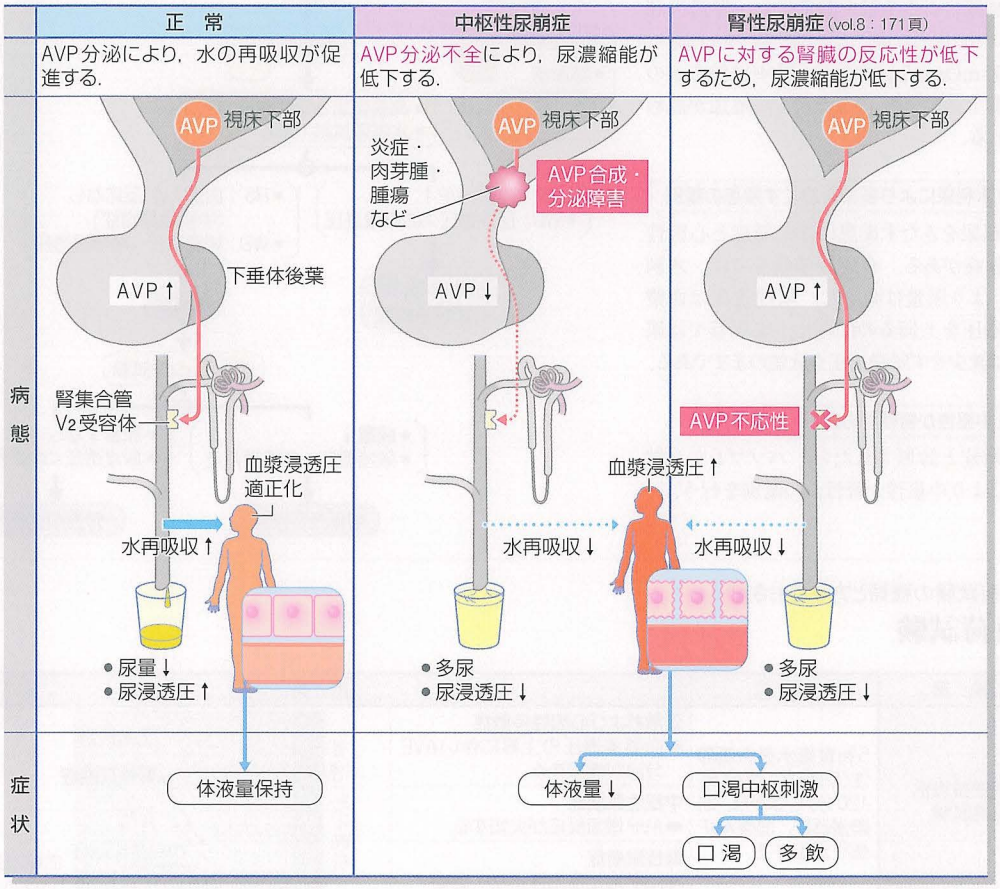
ランゲルハンス細胞組織球症〔203頁〕
ランゲルハンス細胞が原因不明に組織（皮膚，骨，リンパ節，肺，下垂体など）で異常に浸潤・増加する疾患．好酸球性肉芽腫症，Hand-Schüller-Christian病，Letterer-Siwe病の3疾患をランゲルハンス細胞組織球症（ヒスチオサイトーシスX）という病名で一括りにしてきた．しかし近年，この3疾患は基本的にかなり異なる疾患であることが判明しており，ランゲルハンス細胞組織球症（ヒスチオサイトーシスX）ではなく，個々の疾患名で診断されるようになってきている（vol.4：189頁）．

水中毒〔205頁〕
腎臓の処理能をはるかに超える量の水の摂取によって，体内の水がNaと比べて著しく増加した状態．浸透圧の差により細胞外から細胞内に水が移動して，脳浮腫を起こす．

- バゾプレシン（AVP）：arginine vasopressin　- 低張尿：hyposthenuria　- 水中毒：water intoxication　- 尿浸透圧（Uosm）：urine osmolality　- 血漿浸透圧（Posm）：plasma osmolality　- 心因性多飲症：psychogenic polydipsia　- 酢酸デスモプレシン（DDAVP）：desmopressin acetate（1-deamino-8-d-arginine vasopressin）　- 抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone

中枢性か腎性か
尿崩症の病態と症状

- 尿崩症は中枢性尿崩症と腎性尿崩症に分類される．ともに多飲・多尿をきたす．
- 本症では，通常多尿によって喪失した水分は多飲により補われるため，体液量は保持され脱水はみられない．
- しかし，高齢者や視床下部病変による口渇中枢の障害の合併などにより飲水量が減少すると，高張性脱水をきたす．



高齢者は口渇中枢が鈍くなってしまい，飲水量が減少して脱水をきたすことが多いので注意しましょう（65頁）．



続発性のものが多い
尿崩症の原因

- 中枢性，腎性とも続発性尿崩症が原因の過半数を占める．
- 従来，特発性であると思われていた症例の中にリンパ球性下垂体炎（194頁）によるものが含まれていることが，近年明らかになった．

中枢性	特発性	● 特異的な病因が特定できないもの（40%）
	家族性	● 多くは*AVP*遺伝子の変異（常染色体優性遺伝）
	続発性	● 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫（vol.7：438頁），胚細胞腫瘍（vol.7：426頁）など） ● 肉芽腫性病変（サルコイドーシス，ランゲルハンス細胞組織球症など） ● 炎症（リンパ球性漏斗下垂体後葉炎，髄膜炎，脳炎など） ● 外傷・手術後
腎　性	遺伝性	● V_2受容体遺伝子の変異（X連鎖劣性遺伝）など
	続発性	● 腎疾患（アミロイド腎（vol.8：195頁）など） ● 高Ca血症，低K血症 ● 薬剤性（リチウム製剤など）

● 多尿：polyuria　● 高張性脱水：hypertonic dehydration　● アミロイド腎：amyloid nephropathy

3段階のステップで鑑別を行う

多尿をきたす疾患の鑑別フローチャート

❶ 浸透圧利尿と水利尿の鑑別

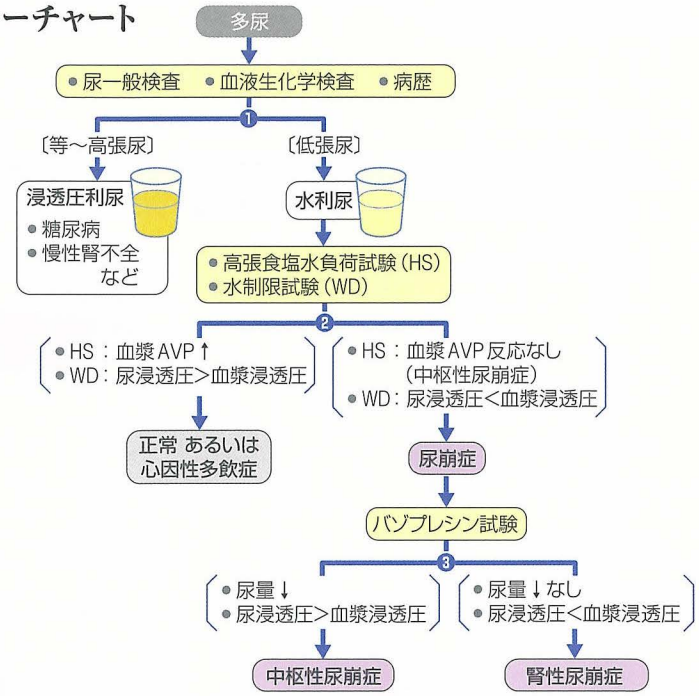
- 尿中の浸透圧物質が増加するために起こる多尿（＝浸透圧利尿）と，尿崩症など水利尿による多尿を鑑別する．浸透圧利尿では尿比重，尿浸透圧は高く（300 mOsm/kg以上），尿中に何らかの溶質（ブドウ糖，Naなど）の増加が認められる．

❷ 水利尿により多尿を起こす疾患の鑑別

- 水利尿をきたす疾患には尿崩症と心因性多飲症がある．心因性多飲症では，水制限により尿量は減少し，尿浸透圧は血漿浸透圧を上回るのに対し，尿崩症では尿量は減少せず尿浸透圧も低値のままである．

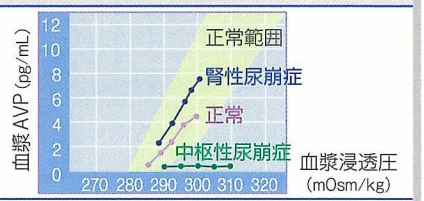
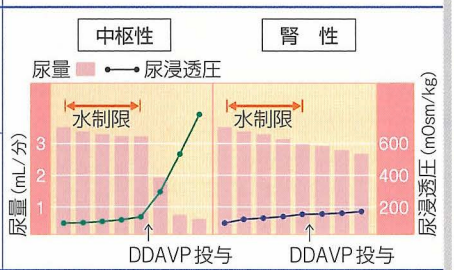
❸ 中枢性か腎性かの鑑別

- 尿崩症と診断されたら，バゾプレシン試験により中枢性か腎性かの鑑別を行う．



負荷試験の種類と方法をおさえる

負荷試験

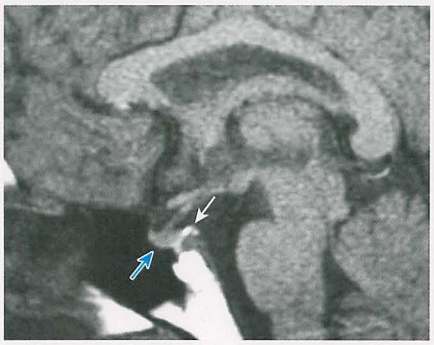
検査	方法	所見	
高張食塩水負荷試験	5%食塩水を点滴静注（0.05 mL/kg/分，120分）しながら，血漿浸透圧，血漿AVP値を測定する．	**正常および心因性多飲症** ➡血漿浸透圧の上昇に伴いAVP分泌が増加する． **中枢性尿崩症** ➡AVP増加反応が欠如する． **腎性尿崩症** ➡AVP増加反応は正常～過剰．	
水制限試験（3%体重減少法） ※必要な場合のみ実施する．	体重が3%減少するまで飲水を禁止し，その間経時的に血漿浸透圧，尿浸透圧を測定する．	**正常および心因性多飲症** ➡血漿浸透圧の上昇に伴いAVP分泌が増加し，尿量は減少，尿浸透圧は血漿浸透圧を超えて上昇する． **尿崩症** ➡尿量の減少や尿浸透圧の上昇は認められず，脱水の進行とともに血漿浸透圧は上昇する．	尿浸透圧 ＞ 血漿浸透圧 尿浸透圧 ＜ 血漿浸透圧
バゾプレシン試験	水溶性ピトレシンまたは酢酸デスモプレシン（DDAVP〔ADH製剤〕）を投与して血漿浸透圧，尿浸透圧，尿量を測定する．	**中枢性尿崩症** ➡DDAVPに反応して尿量は減少し，尿浸透圧は血漿浸透圧を上回る． **腎性尿崩症** ➡DDAVPを投与しても尿量の減少や尿浸透圧の上昇はみられない．	

- 多尿：polyuria　- 浸透圧利尿：osmotic diuresis　- 水利尿：water diuresis　- 慢性腎不全（CRF）：chronic renal failure　- 高張食塩水負荷試験（HS）：hypertonic saline infusion　- 水制限試験（WD）：water deprivation test　- 血漿浸透圧（Posm）：plasma osmolality　- 尿浸透圧（Uosm）：urine osmolality　- バゾプレシン（AVP）：arginine vasopressin　- 酢酸デスモプレシン（DDAVP）：desmopressin acetate（1-deamino-8-d-arginine vasopressin）　- 抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone

中枢性尿崩症における後葉高信号の消失
トルコ鞍部MRI像

- 中枢性尿崩症の診断にはMRIが有用である.
- 正常下垂体後葉はT1強調像で高信号を示し，これより低信号の前葉と区別できる.
- 下垂体後葉の高信号は，後葉内に貯えられるAVP分泌顆粒が原因と考えられている.
- 中枢性尿崩症では，AVPの産生障害により後葉部分の高信号が消失することが特徴的である.

正常（T1強調像・矢状断）



写真提供：大村 昌夫

- 下垂体前葉（➔）と，後葉の高信号（⇨）が認められる.

中枢性尿崩症（T1強調像・矢状断）



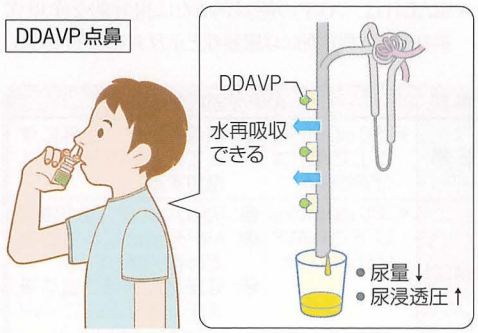
写真提供：大村 昌夫

- 後葉の高信号は消失している（⇨）.

中枢性尿崩症の治療に用いる
酢酸デスモプレシン（DDAVP）

- 中枢性尿崩症に用いる.
- DDAVPはAVPから人工的に作られた化合物（誘導体）であり，不足しているAVP作用を補うために点鼻で投与する.
- DDAVPはV_2受容体に選択性が高く，また体内で分解されにくいため，抗利尿作用が長く続く.このため，量が多すぎると水中毒（202頁）を起こすので投与量には注意を要する.
- 経過観察は体重，血清Naが指標となる.

DDAVP点鼻



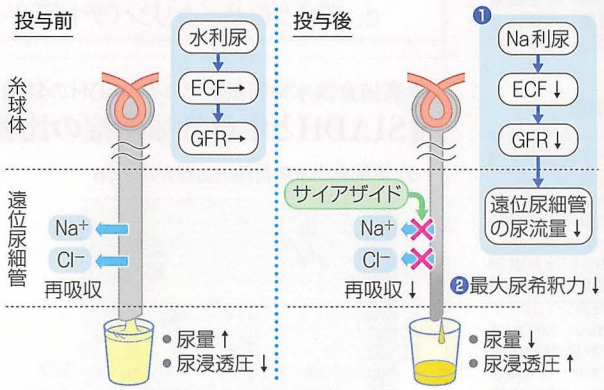
- DDAVPは経鼻的に投与されるスプレー製剤の他，口腔内崩壊錠（ミニリンメルト®）も使用可能である.

腎性尿崩症の治療に用いる
サイアザイド系利尿薬

- 腎性尿崩症に用いる.
- 尿崩症に利尿薬を用いるのは一見矛盾するようだが，以下のような2つの機序により二次的に尿量が減少するものと考えられている.

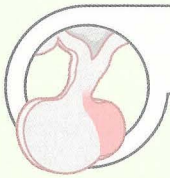
サイアザイド投与による変化

- サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管のNa^+-Cl^-共輸送体の阻害により，Na利尿を促進する〔vol.8：69頁〕.



❶遠位尿細管でのNa・Clの再吸収抑制によってNa利尿が生じ，細胞外液量（ECF）減少，糸球体濾過量（GFR）低下が起こるため，遠位尿細管へ流入する水分が減少して尿量が減少する.
❷遠位尿細管でのNa・Clの再吸収抑制により，最大尿希釈力が低下するため，結果的に尿量が減少する.

● 遠位尿細管（DT）：distal tubule　● 細胞外液量（ECF）：extracellular fluid volume　● 糸球体濾過量〔値〕（GFR）：glomerular filtration rate



E22.2

SIADH(バゾプレシン分泌過剰症)

監修 岩﨑 泰正

intro.

バゾプレシン(AVP，抗利尿ホルモン〔ADH〕)の不適切な持続的分泌により体内に水分が貯留し，血液が希釈されて低Na血症などを呈する病態をいう．バゾプレシン不適合分泌症候群ともよばれる．予後は原疾患によって異なる．

MINIMUM ESSENCE　SIADH : Syndrome of inappropriate secretion of ADH

❶**倦怠感**，**食欲低下**，**意識障害**などがみられる．　〈希釈性低Na血症による脳浮腫〉

❷血液検査にて**低Na血症**，および血中尿酸・BUNの低下(GFR↑による)を認める．

❸**中枢神経系疾患**(脳腫瘍，脳炎，髄膜炎，脳血管障害，頭部外傷)，
胸腔内疾患(肺炎，肺結核)などの基礎疾患，　〈内因性AVP分泌亢進〉

❹または**悪性腫瘍**(**肺小細胞癌**，膵癌)などの基礎疾患，　〈異所性AVP産生腫瘍〉

❺または**薬剤**投与歴(**ビンクリスチン**，**抗うつ薬**，**カルバマゼピン**，クロフィブラートなど)がみられる．

➡ **SIADH** を考える．

- 確定診断は，以下の基準が満たされた場合．

1. 低Na血症(＜135 mEq/L以下)，低浸透圧血症(＜280 mOsm/kg)
2. 尿浸透圧＞300 mOsm/kg
3. 低Na血症にかかわらず，Naは尿中には持続的に排泄．(尿Na≧20 mEq/L)
4. 腎機能，副腎機能正常(血清Cr≦1.2 mg/dL，早朝血清コルチゾール≧6 μg/dL)
5. 血漿バゾプレシンが測定可能(測定感度以上)　6. 脱水所見(－)

治療

1. 原疾患に対する治療(薬剤性であれば原因薬剤の中止)
2. 低Na血症に対する治療
   a. 軽症例では，水制限(15～20 mL/kg/日)と食塩投与(200 mEq/日以上)
   b. 重症例では，フロセミド＋高張食塩水(3%NaCl)
   c. 異所性AVP産生腫瘍による例では，モザバプタン(V_2受容体拮抗薬)
   d. デメクロサイクリン(テトラサイクリン系抗菌薬)

Words & terms

心房性Na利尿ペプチド(ANP)　〔208頁〕
心房で合成され，体液量増加などにより心房が伸展すると分泌される．主に腎臓，血管に作用し，腎臓からのNa排泄，血管拡張，血圧低下を促す(vol.8：66頁)．

橋中心髄鞘崩壊症　〔209頁〕
低Na血症を急速に補正した場合にしばしば起こる医原性の橋中心部の左右対称性脱髄をいう．低Na血症による意識障害は改善するが，橋中心部の脱髄のために再び意識障害，脳神経麻痺，四肢麻痺，閉じ込め症候群(vol.7：90頁)などを呈する．橋中心融解症候群ともいう．

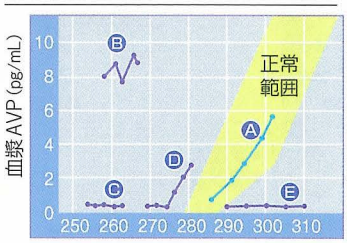
V_2受容体拮抗薬　〔209頁〕
AVPの作用点である腎臓の集合管に存在するV_2受容体(201頁)に拮抗し，腎臓での水の再吸収を阻害する薬剤．保険適用となる疾患は，異所性AVP産生腫瘍(悪性腫瘍)が原因となり引き起こされるSIADHである．

水負荷試験
飲水による水分負荷により水利尿機能を測定する試験である．20 mL/kgの飲水後，健常者ではAVP分泌抑制により4時間以内に80～90%以上が排泄され，同時に尿量の増加と尿浸透圧の低下が認められる．SIADHではこの希釈尿の排出が障害されており，水分排泄量は低下し，尿浸透圧は150～300 mOsm/kg以上が持続する．しかし本試験では水負荷により低Na血症が増悪する可能性があるため，現在ではほとんど行われない．

高張食塩水負荷試験でみるSIADHの特徴
SIADHと中枢性尿崩症の比較

- SIADHは，AVPの絶対的または相対的な作用亢進状態で，機能的には尿崩症と正反対の状態である．

5%高張食塩水負荷時の血漿AVP分泌



- 通常，血漿浸透圧がおよそ280 mOsm/kg以下(低血漿浸透圧領域)ではAVPは分泌されず，およそ280 mOsm/kg以上では血漿浸透圧の上昇に伴って，AVP分泌量は上昇する(Ⓐ)．

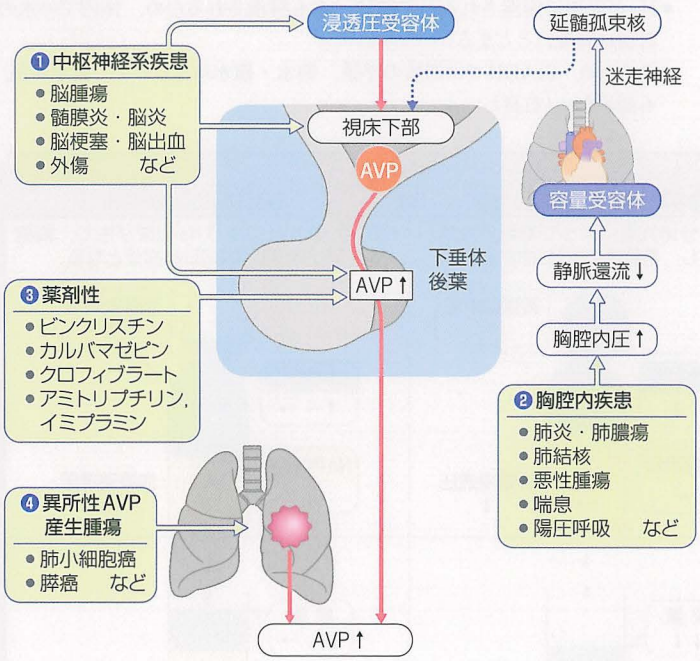
病態	AVP分泌パターン	
正常	・280 mOsm/kg以上でAVPは分泌される．	Ⓐ：血漿浸透圧の上昇に伴って，AVPの分泌量は増加する．
SIADH	・280 mOsm/kg以下でもAVPは分泌される．	Ⓑ：明らかなAVP分泌高値例 Ⓒ：AVP分泌は極めて低値であるが持続する例 Ⓓ：低浸透圧領域で血漿浸透圧の増加に応じてAVPの分泌が上昇する例
中枢性尿崩症(203頁)	・280 mOsm/kg以上でもAVPは分泌されない．	Ⓔ：血漿浸透圧が上昇しても，AVPの分泌量が増加しない．

・バゾプレシン不適合分泌症候群(SIADH)：syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone　・心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)：atrial natriuretic peptide　・橋中心髄鞘崩壊症(CPM)：central pontine myelinolysis　・意識障害：disturbance of consciousness　・バゾプレシン(AVP)：arginine vasopressin　・抗利尿ホルモン(ADH)：antidiuretic hormone　・血中尿素窒素(BUN)：blood urea nitrogen

AVPの分泌刺激がないのに分泌が持続

SIADHの病因

- SIADHでは，AVP（ADH）分泌が刺激されない低血漿浸透圧領域でもAVP分泌が持続している（不適合分泌）．
- この状態を引き起こすのが下のような原因である．



❶中枢神経系疾患

- AVPを産生する視床下部の神経細胞は，前視床下部の浸透圧受容体からは促進的な支配を，脳幹部からは主に抑制的な支配を受けている．中枢神経疾患によって前者の経路が刺激されるか，後者の経路が障害された場合にSIADHが起こる．

❷胸腔内疾患

- 胸腔内圧の上昇による静脈還流量の減少が左心房の容量受容体に感知され，迷走神経を介するAVP分泌抑制機構が解除される．

❸薬剤性

- 下垂体後葉からのAVP分泌を亢進させる．ビンクリスチン，カルバマゼピン，クロフィブラート，三環系抗うつ薬（アミトリプチリン，イミプラミン）などがある．

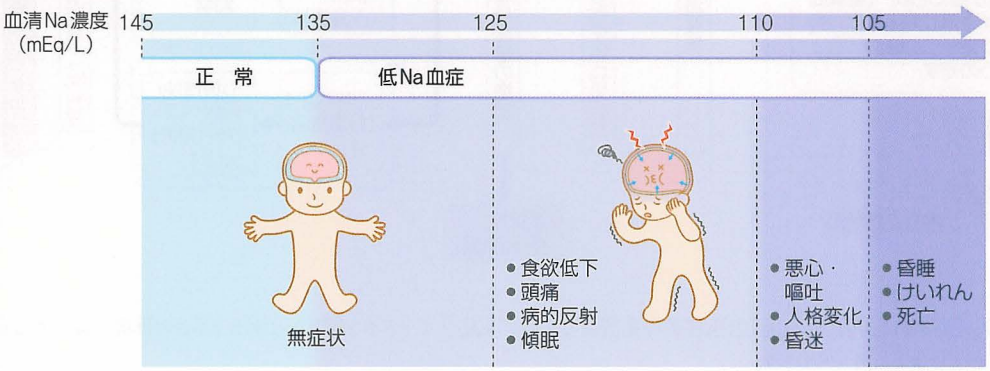
❹異所性AVP産生腫瘍

- 肺小細胞癌などは生理的制御を受けず持続的にAVPを分泌することがある（vol.4：224頁）．

脳浮腫による神経症状

低Na血症の症状

- SIADHで臨床上問題となるのは，低Na血症（vol.8：84頁）による脳浮腫の症状である．
- 細胞外液のNa濃度が低下すると，浸透圧の差に従い，細胞外から細胞内に水が移動する（201頁）．これが脳細胞で起こると，脳浮腫をきたす．
- このため，低Na血症の症状は主に脳浮腫による神経学的なものであり，症状の重症度は血清Na濃度が低いほど，また低下する速度が速い（急性のもの）ほど強くなる．
- 慢性的に低Na血症が進行した場合は無症状のことが多く，血液検査をきっかけに偶然低Na血症が発見されるケースも少なくない．

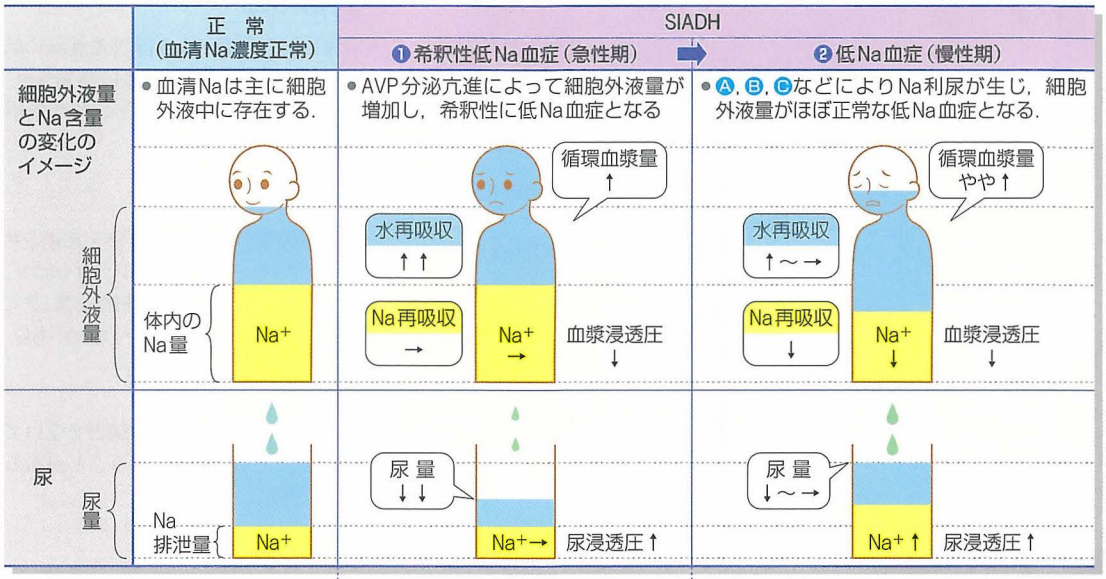


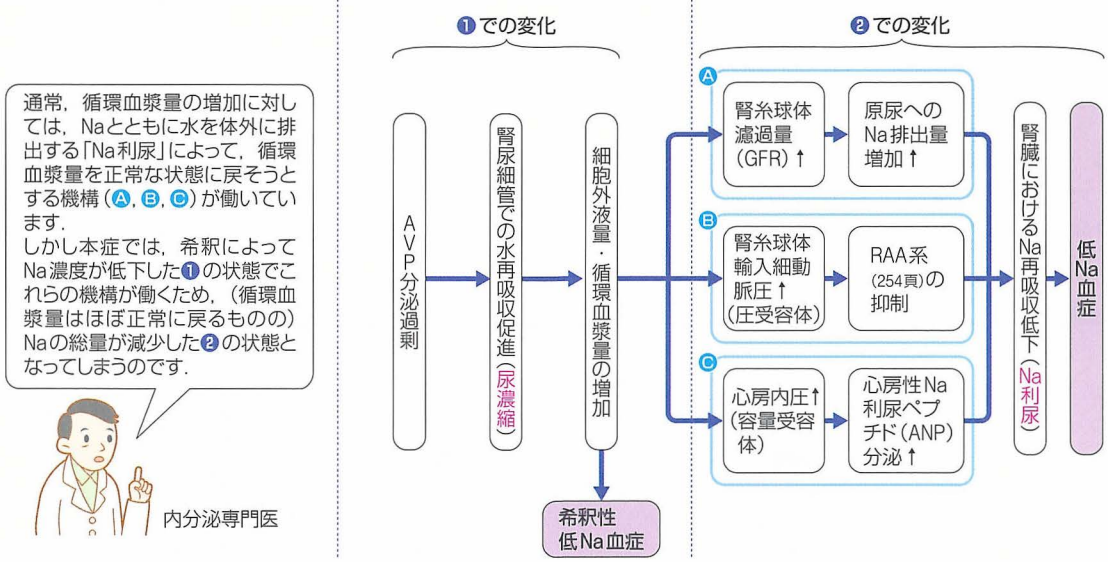
●脳浮腫：brain（cerebral）edema　●傾眠：drowsiness　●人格変化：personality change　●昏迷：stupor　●昏睡：coma　●けいれん：convulsion

浮腫はきたさない．重要なのは低Na血症

低Na血症の発生機序

- SIADHにみられる低Na血症（vol.8：84頁）の発生機序は，以下の2段階に分けて考えられる．
  - ❶AVPが過剰になると，腎での水再吸収が増加して（尿中への水排泄↓）尿は濃縮される．循環血漿量は増加するため，希釈性低Na血症となる．
  - ❷循環血漿量が増えると，以下のⒶ，Ⓑ，Ⓒなどの機序が働き，腎でのNa再吸収が低下して（尿中へのNa排泄↑），低Na血症に拍車をかける．
- Naが尿中に排泄されると同時に，水も排泄されるため，体内での水の貯留は軽度にとどまる．
- このため，SIADHでは四肢の浮腫，胸水・腹水はみられず，脱水所見も認めない（右頁）．





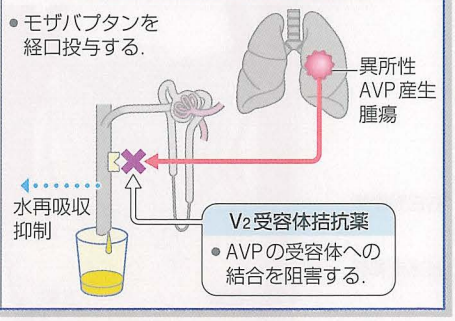
- ❷はⒶ，Ⓑ，Ⓒの他にAVP escape（低張性循環血漿量の増加に反応して，アクアポリン2水チャネルの作動が減少する）などの機序も関与すると考えられている．

- バソプレシン不適合分泌症候群（SIADH）：syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone　●バソプレシン（AVP）：arginine vasopressin　●循環血漿量：circulating plasma volume　●胸水：pleural effusion　●腹水：ascitic fluid　●糸球体濾過量〔値〕（GFR）：glomerular filtration rate　●心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）：atrial natriuretic peptide　●レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）：renin-angiotensin-aldosterone system

水制限が基本
SIADHの治療

- 治療は低Na血症の改善が主眼となる.
- 原疾患がある場合はその治療を行い，薬剤によるSIADHでは原因薬剤の中止を行う.
- 軽～中等症の低Na血症の場合，原則として低Na血症の急速な補正は行わない.

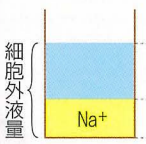
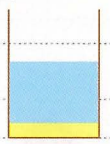
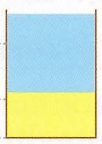
低Na血症に対する治療

軽～中等度の低Na血症の場合	重症低Na血症（120 mEq/L以下）で中枢神経症状が強い場合	異所性AVP産生腫瘍が原因で，既存の治療で効果不十分な場合
基本は水制限＋食塩投与	**フロセミド＋高張食塩水（3%NaCl）**	**V_2受容体拮抗薬（モザバプタン）**
• 1日の総水分摂取量を15～20 mL/kg（体重）に制限する. • 食塩を経口or非経口的に1日200 mEq以上投与する.  ➡多くの場合，水制限＋食塩投与のみで症状は改善する.	• フロセミド（ループ利尿薬）と高張食塩水の静脈内投与を行う. • 急激に血清Na濃度を上昇させると橋中心髄鞘崩壊症（CPM〈206頁〉）を招く恐れがあるため，1日の血清Na濃度上昇は10 mEq/L以下とする. 	• モザバプタンを経口投与する. 

- SIADHの低Na血症に対する薬物療法として，腎集合尿細管でAVP感受性を低下させるデメクロサイクリン（テトラサイクリン系抗菌薬）が用いられることがある.
- 国外では，モザバプタンと同じV_2受容体拮抗薬であるトルバプタンが，SIADHの治療に広く用いられている.

SIADHの診断は除外診断
低Na血症の鑑別

- 臨床的に低Na血症の発生頻度は電解質異常の中で比較的高く，低Na血症をきたす疾患・病態は様々である.
- SIADHの診断は基本的に除外診断によって行われる．このため，様々な検査によって他の疾患を除外する必要がある.

	正　常	低Na血症					
血清Na濃度（mEq/L）	135～145	<135					
血漿浸透圧（mOsm/kg）	280～300	<280					
細胞外液量	正　常	❶低下*		❷正常（～やや増加）		❸増加	
細胞外液量とNaの量の関係		• 水分の喪失とそれを上回るNaの喪失  脱水（＋）		• 水分の貯留とNaの喪失  脱水（－），浮腫（－）		• Naの貯留とそれを上回る水分の貯留  浮腫（＋）	
尿中Na濃度（mEq/L）	－**	<20（腎外性Na喪失）	>20（腎性Na喪失）	<20	>20	<20	>20
低Na血症をきたす主な疾患・病態	なし	• 下痢 • 嘔吐 • 熱傷 • 急性膵炎	• 腎疾患 • 利尿薬過剰投与 • Addison（アジソン）病（270頁）	• 低張輸液過剰投与 • 心因性多飲症（202頁）	• SIADH • 続発性副腎皮質機能低下症（270頁） • 甲状腺機能低下症（226頁）	• 心不全 • 肝硬変 • ネフローゼ	• 腎不全

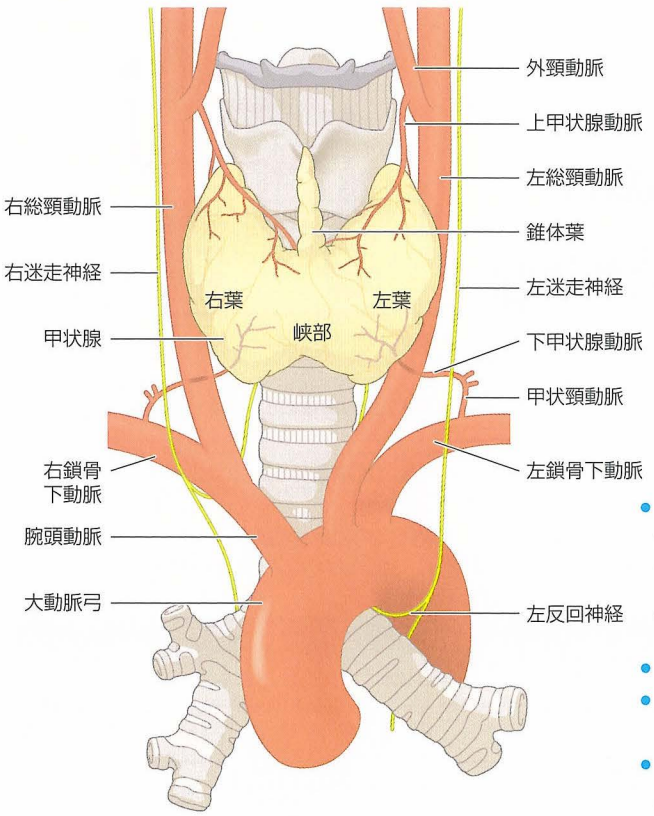
*❶の低Na血症は腎性または腎外性のNa喪失によるものに分けられる．これらは尿中Na濃度の測定によって鑑別することができる.
**尿量・Na摂取量などにより様々である.

• 橋中心髄鞘崩壊症（CPM）：central pontine myelinolysis　• 尿浸透圧（Uosm）：urine osmolality　• 血漿浸透圧（Posm）：plasma osmolality　• 細胞外液量：extracellular fluid volume　• 心因性多飲症：psychogenic polydipsia

甲状腺総論

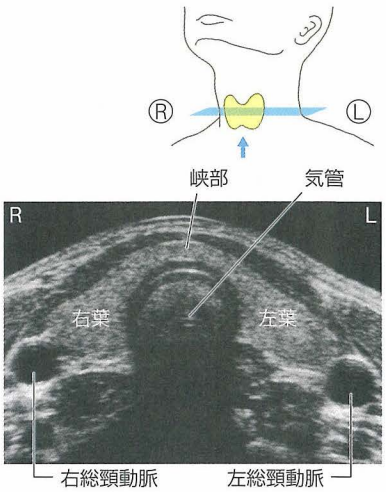
監修
阿部　好文

甲状腺は男女で位置が異なる
甲状腺の解剖



甲状腺の正常超音波像

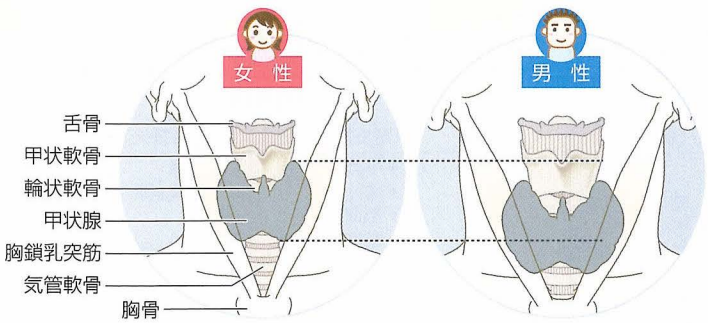
解剖監修
松村　譲児



- 甲状腺は喉頭と気管の前外側にある左右の葉と，気管の前面（第2～4気管軟骨の高さ）で左右の葉をつなぐ峡部とからなる内分泌腺で，蝶が羽を広げたような形をしている．約60%の人には峡部から上に伸びる錐体葉がみられる．
- 甲状腺は上・下甲状腺動脈からの血流を受ける．
- 外頸動脈の第1枝である上甲状腺動脈は下行して左右の葉に達する．
- 下甲状腺動脈は鎖骨下動脈の枝である甲状頸動脈から分岐し，上行して甲状腺に達する．
- 静脈血は内頸静脈・腕頭静脈から上大静脈へ注ぐ．

男女における甲状腺の位置の違い

- 甲状腺の位置は男女で異なり，男性の方が女性より低い位置にある．
- 輪状軟骨と甲状腺の位置関係には個人差がないため，触診などの際にはこれが目安となる（234頁）．
- 甲状腺の峡部の上縁は輪状軟骨から1 cmほど下に，気管の前面に貼り付くような形で存在する．
- 輪状軟骨の上縁から5 mm頭側に左右の葉の上縁があり，そこから尾側に縦の長さ4 cm，横幅2 cmで両側の葉がそれぞれ存在する（正常の甲状腺は厚みがなくやわらかいため一般には触れない）．



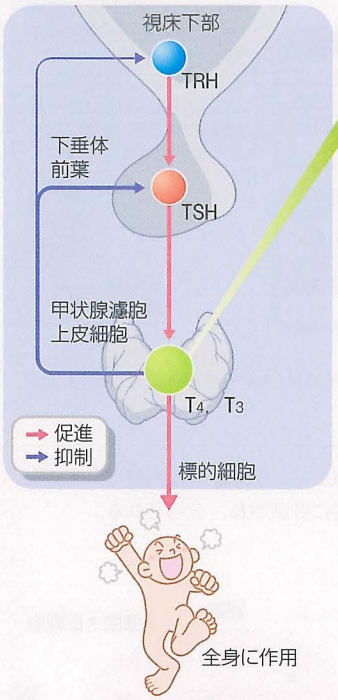
- 甲状腺は前頸部中央に存在する．
- 甲状腺は前頸部下方に存在する．

- 甲状腺：thyroid（gland）　- 総頸動脈：common carotid artery　- 迷走神経：vagus nerve　- 腕頭動脈：brachiocephalic trunk
- 大動脈弓：aortic arch　- 外頸動脈：external carotid artery　- 反回神経：recurrent laryngeal nerve　- 葉：lobus　- 峡部：isthmus　- 甲状軟骨：thyroid cartilage　- 輪状軟骨：annular cartilage　- 胸鎖乳突筋：sternocleidomastoid muscle

甲状腺ホルモンはほとんどの組織に作用して代謝を亢進させる

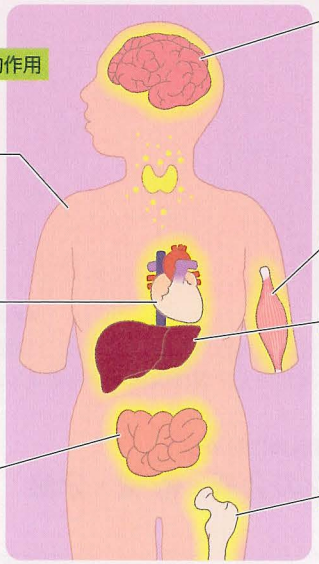
甲状腺ホルモンの作用と分泌調節

- 甲状腺ホルモンは，全身の諸臓器に作用し，エネルギー産生や様々な代謝，循環器系の調節などに関与している．
- また個体が成長・発育する際にも重要な役割を果たしている．





甲状腺ホルモンの生理的作用



熱産生作用
ほとんどの組織でO_2消費量を増加させ，基礎代謝率を上昇させる．

心臓に対する作用
アドレナリン（276頁）のβ受容体を介する作用を亢進させて，心収縮力と心拍数を増加させる．

糖代謝に対する作用
消化管からの糖の吸収を促進し，血糖値を上げる．

神経系に対する作用
カテコールアミン（276頁）の反応性の増強により思考の迅速化・被刺激性の亢進作用を示す．またシナプスやミエリン形成作用により脳の発育を促進する．

骨格筋に対する作用
蛋白質の異化作用を示す．

脂質代謝に対する作用
肝臓などでLDL受容体を増加させ血中コレステロール値を下げる．中性脂肪を低下させる作用もある（96頁）．

成長・成熟への作用
身体・脳の正常な発育と，骨格の成熟に必須である．

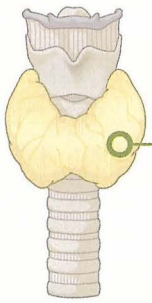
症　状	分泌過剰症状	分泌低下症状
全身症状	全身倦怠感 暑がり 発汗過多，皮膚湿潤，熱感 体重減少	易疲労感，動作緩慢 寒がり 発汗低下，皮膚乾燥，冷感，蒼白 体重増加
精神症状	いらいら，不穏，せん妄	感情鈍麻，傾眠傾向
循環器症状	頻脈，ときに心房細動（AF） 収縮期血圧上昇，拡張期血圧低下，脈圧↑ 心拍動増強，心拍出量増加，Ⅲ音亢進	徐脈 収縮期血圧低下，拡張期血圧増加 心筋活動性低下，心拍出量低下，心拡大，心音微弱
消化器症状	食欲亢進 腸蠕動運動亢進→軟便，下痢	食欲低下 腸蠕動運動低下→便秘
筋症状	近位筋の筋力低下	筋力低下，仮性筋肥大
神経症状	腱反射亢進 手指振戦	腱反射減弱 異常感覚（錯感覚）
月経	希発月経，無月経	月経過多，無月経
浮腫	前脛骨または限局性粘液水腫	粘液水腫
その他	脱毛，骨粗鬆症，女性化乳房	嗄声，巨大舌，脱毛，難聴
	⌄⌄	⌄⌄
	分泌過剰症状のみられる代表的な疾患	分泌低下症状のみられる代表的な疾患
	Basedow（バセドウ）病（216頁） Plummer（プランマー）病（221頁） 無痛性甲状腺炎（224頁）など	慢性甲状腺炎（橋本病）（228頁） 甲状腺術後・放射線療法後（221頁）など

- 視床下部：hypothalamus　- 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- サイロキシン（T_4）：thyroxine　- 基礎代謝率：basal metabolic rate　- 低密度リポ蛋白（LDL）：low density lipoprotein　- 心房細動（AF）：atrial fibrillation　- 腱反射：tendon reflex　- 振戦：tremor　- 前脛骨粘液水腫：pretibial myxedema

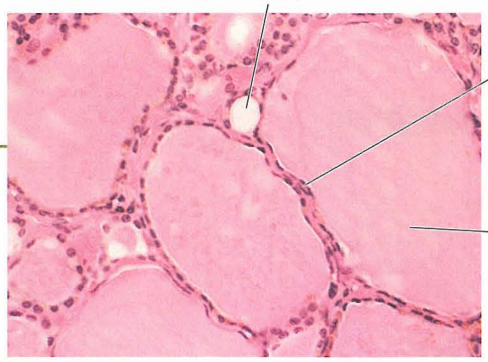
濾胞は甲状腺ホルモンを貯える

甲状腺の組織

- 甲状腺実質は多数の小葉に分かれている．各小葉内には濾胞と呼ばれる直径0.05～0.9 mmの軟式野球のボールに似た中空の袋が詰まっており，その間を毛細血管に富む結合組織が満たしている．



甲状腺の正常組織像



濾胞上皮細胞
- 単層立方もしくは円柱の細胞で濾胞を囲んでいる．

コロイド
- 甲状腺ホルモンがTgに結合した形で貯蔵されている．

ホルモンの前駆体を濾胞内に貯蔵する機能は甲状腺に特有の機能です．このため，炎症などによって濾胞が破れると一過性の甲状腺中毒症になってしまうのです(216頁)．



内分泌専門医

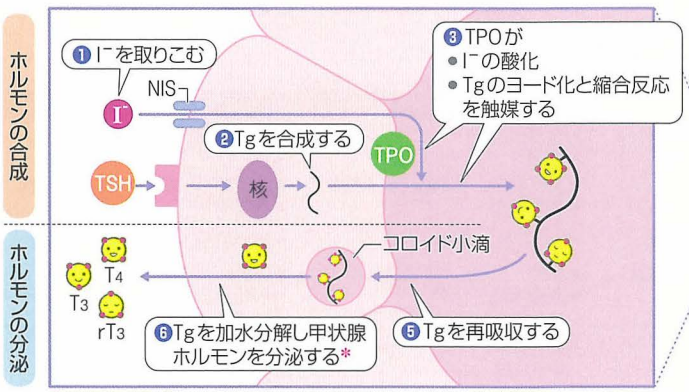
写真提供：木口　英子

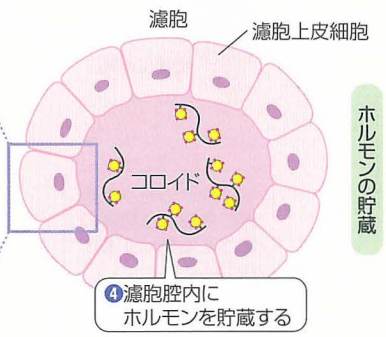
- 甲状腺には上記の他に傍濾胞細胞がある．これは結合組織内に存在し，カルシトニン(237頁)というホルモンを分泌するが，ヒトでは数が少なく，通常の光学顕微鏡標本では発見不可能である．

上皮細胞でつくり，濾胞内に貯める

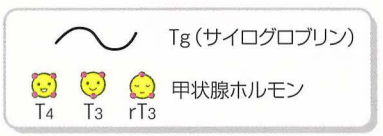
甲状腺ホルモンの合成・貯蔵・分泌

- 甲状腺ホルモンは濾胞上皮細胞で合成され，濾胞腔内に貯蔵され，分泌される．





*T3，rT3の多くは，末梢組織でT4から産生される(右頁)．



ホルモンの合成

❶濾胞上皮細胞にI⁻（ヨウ素イオン）が取りこまれ，濾胞腔内で濃縮される．

❷一方，TSHの作用によって濾胞上皮細胞でTg（サイログロブリン）が合成され，濾胞腔内へ分泌される．

❸TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ）の作用によりTg分子中のチロシン残基のヨード化と縮合が起こり，甲状腺ホルモンがTg分子上で合成される．

ホルモンの貯蔵

❹甲状腺ホルモン（T4，T3）はTgに結合した形で濾胞腔内に貯蔵される．

ホルモンの分泌

❺Tgがコロイド小滴として濾胞上皮細胞に再吸収される．

❻Tgが加水分解され，甲状腺ホルモン（T4，T3）が血中に分泌される．

甲状腺ホルモンの主原料はヨード（ヨウ素）です．ヨードは海産物に多く含まれるため，日本では欠乏することがほとんどありません．
欧米や中国などの山間部ではヨード欠乏による甲状腺機能低下症や甲状腺腫瘍が多いため，予防として食塩にヨードが添加されています．

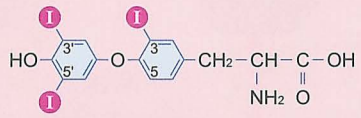


管理栄養士

- 濾胞上皮細胞：follicular epithelial cell　- コロイド：colloid　- 傍濾胞細胞：parafollicular cell　- 結合組織：connective tissue
- 甲状腺中毒症：thyrotoxicosis　- Na^+-I^-共輸送体（NIS）：sodium-iodide symporter　- サイログロブリン（Tg）：thyroglobulin
- サイロキシン（T4）：thyroxine　- トリヨードサイロニン（T3）：3,5,3′-triiodothyronine　- リバーストリヨードサイロニン（rT3）：reverse T3　- 甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）：thyroid peroxidase

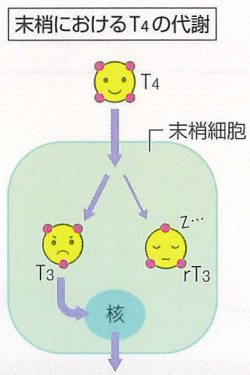
T4が最も多く分泌される
甲状腺ホルモンの種類

- 甲状腺ホルモンは，チロシン残基へのヨード結合の数と場所によって下記の3種類に分けられる．このうち甲状腺から最も多く分泌されているのはT4である．
- 一方，核内でレセプターに結合してホルモン作用を発現するのはT3である．血中T3の約80％は末梢組織でT4から産生される．rT3はほとんど作用をもたない．

甲状腺ホルモン	ホルモン作用	分子構造	分泌割合
T4（サイロキシン）	T3に代謝され作用をもつ		98%
T3（トリヨードサイロニン）	強い生理作用をもつ		1.5%
rT3（リバーストリヨードサイロニン）	ほとんど作用をもたない		0.5%

T4は末梢で代謝され活性を示す
末梢でのホルモン代謝

- 甲状腺から分泌されたT4は，末梢組織でT3またはrT3に代謝される．
- T3への代謝を5′脱ヨード化反応，rT3への代謝を5脱ヨード化反応という（前項の分子構造を参照）．



- 体の状態に合わせてT3・rT3への代謝の割合を変化させることで甲状腺のホルモン作用が調節され，全身の代謝が正常に行われる．

遊離型のみが活性を示す
FT4，FT3

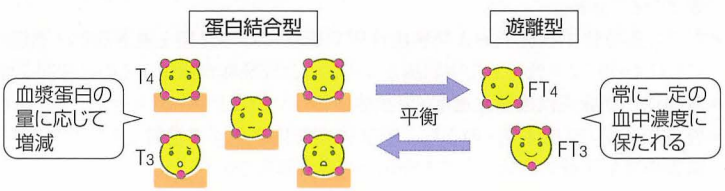
- 甲状腺ホルモンには，TBG（サイロキシン結合グロブリン）やアルブミンなどの血漿蛋白と結合している蛋白結合型と，遊離型（FT4，FT3）が存在する．
- 蛋白結合型は細胞内に入ることができず，遊離型のみが細胞内に入ることができ，活性を示す．
- 甲状腺ホルモンの検査では，FT4，FT3を直接測定するのが一般的である．



- 結合型は細胞内に入ることができない．
- 遊離型は細胞内に入り，活性を示す．

遊離型は一定濃度に保たれる
ホルモンの平衡

- 血中に分泌されたT4，T3の大半はTBGなどの血漿蛋白と結合しており，血中総T4，T3濃度は結合蛋白の濃度変化などに伴って変動する．
- 一方，遊離型のT4，T3は通常，総T4，T3の0.03%，0.3%のみであるが，蛋白結合型ホルモンとの間には可逆的平衡状態が保たれている．TBGの増加がみられる場合（妊娠，エストロゲン投与など），血中総T4，T3濃度も増加するが，遊離T4，T3濃度は変化しない．



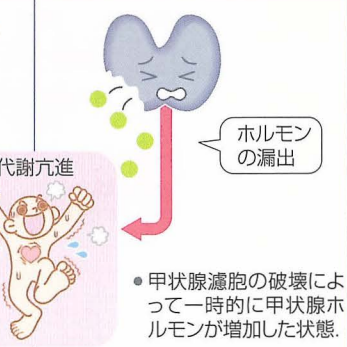
- チロシン残基：tyrosine residue　- 5′脱ヨード化反応：5′-deiodination　- サイロキシン結合グロブリン（TBG）：thyroxine-binding globulin　- 遊離T4（FT4）：free T4　- 遊離T3（FT3）：free T3　- 血漿蛋白：plasma protein

甲状腺疾患総論

監修 阿部 好文

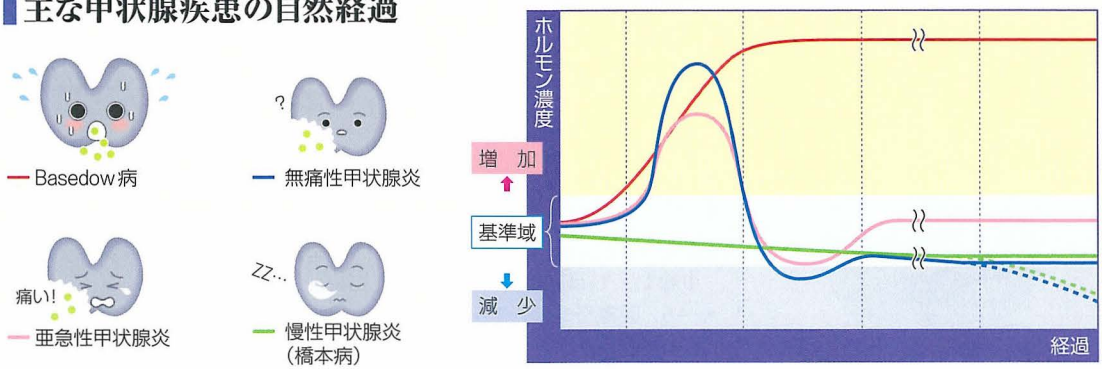
機能による分類
甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症

- 甲状腺疾患は甲状腺ホルモンの分泌・作用状態により，甲状腺中毒症と機能低下症に分類できる．

	甲状腺中毒症* ⬆UP		甲状腺機能低下症 ⬇DOWN
	● 甲状腺ホルモンの増加により，全身の代謝や各臓器の働きが亢進する(211頁)．		● 甲状腺ホルモンの減少や作用不足により，代謝や各臓器の働きが低下する．
病態	甲状腺機能亢進症	破壊性甲状腺中毒症	
	 ● 甲状腺ホルモンの合成・分泌(212頁)が亢進した状態．	 ● 甲状腺濾胞の破壊によって一時的に甲状腺ホルモンが増加した状態．	 ● 甲状腺や下垂体，視床下部の病変によって甲状腺ホルモンの産生が低下した状態．
代表的な疾患	● Basedow(バセドウ)病(216頁) ● 機能性腺腫(Plummer(プランマー)病)(221頁)	● 亜急性甲状腺炎(222頁) ● 無痛性甲状腺炎(224頁)	● 慢性甲状腺炎(橋本病)(228頁) ● 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症) ● 甲状腺術後・放射線療法後 ● 下垂体・視床下部疾患 ● 甲状腺ホルモン不応症(受容体の異常)

*「甲状腺機能亢進症」という用語が「甲状腺中毒症」と同義に使われる場合も多い(216頁)．

それぞれの甲状腺疾患における経過を把握する
主な甲状腺疾患の自然経過

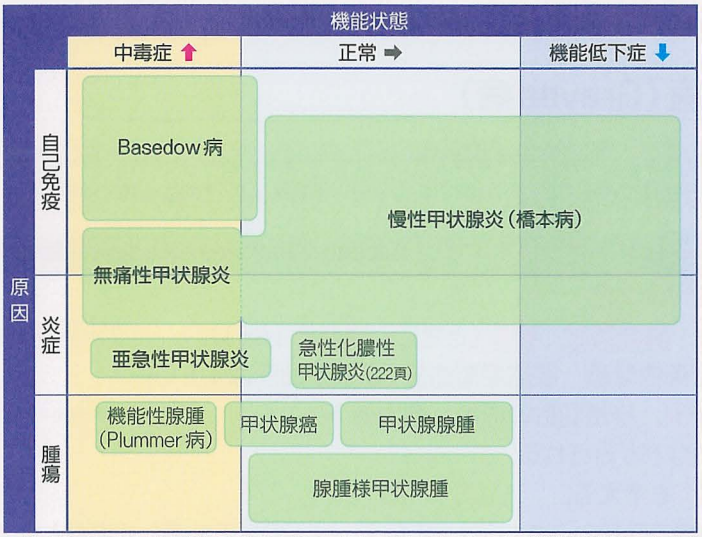


- Basedow病と亜急性甲状腺炎・無痛性甲状腺炎の急性期ではいずれも甲状腺中毒症状(216頁)を呈するため，鑑別が必要となる(217頁)．
- ただし亜急性甲状腺炎および無痛性甲状腺炎では急性期を過ぎると一過性の甲状腺機能低下状態となる場合もある．これは炎症により低下した甲状腺ホルモンの合成機能が回復するのに時間を要するためである．
- 無痛性甲状腺炎は機能亢進症(甲状腺中毒症)と低下症を繰り返すことがある(225頁)．
- 慢性甲状腺炎(橋本病)のうち，甲状腺機能低下症まで進展していくケース(上図の点線部)は15%程度であるが，甲状腺機能低下症の原因としてわが国では最も頻度が高い．

● 甲状腺中毒症：thyrotoxicosis ● 甲状腺機能低下症：hypothyroidism ● 甲状腺機能亢進症：hyperthyroidism ● 機能性腺腫(AFTN)：autonomously functioning thyroid nodule ● 亜急性甲状腺炎：subacute thyroiditis ● 無痛性甲状腺炎：painless thyroiditis ● 慢性甲状腺炎：chronic thyroiditis ● 橋本病：Hashimoto's thyroiditis ● クレチン症：cretinism

原因と機能による分類

甲状腺疾患の原因と機能状態



※各疾患の面積は患者数のおおよそのイメージを表している．機能性腺腫，急性化膿性甲状腺炎は実際はもっと少ない．

- 甲状腺疾患は機能状態による分類とは別に，病因によっても分類することができる．
- 甲状腺疾患は病因により自己免疫疾患，炎症性疾患，腫瘍性疾患に分けられる．この分類は疾患によってはオーバーラップする場合がある．

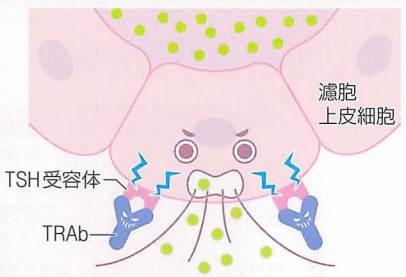
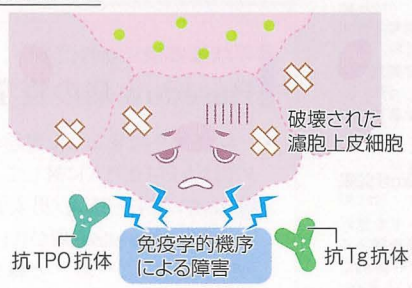


それぞれの自己抗体を理解する

甲状腺に対する自己抗体

- 自己免疫性甲状腺疾患にはBasedow病と慢性甲状腺炎（橋本病）があり，これらは臓器特異的自己免疫疾患の一種である．
- これらの自己免疫性甲状腺疾患では，TSH受容体に対する抗体と細胞成分（TPO，Tg）に対する抗体（抗甲状腺抗体）が認められる．
- TSH受容体に対する抗体は測定方法の違いにより，TSH受容体抗体（TRAb）または甲状腺刺激抗体（TSAb）とよばれる．
- TRAb，TSAbはBasedow病の診断に有用だが，抗甲状腺抗体（抗TPO抗体，抗Tg抗体）は橋本病に特異的に陽性となるわけではないので，これらの抗体が陽性であるだけでは確定診断とはならない．

◉ ほとんど陽性である
● 陽性であることが多い
× ほとんど陰性である

抗　体		TSH受容体抗体（TRAb），甲状腺刺激抗体（TSAb）	抗甲状腺抗体（抗TPO抗体，抗Tg抗体）
作　用		Basedow病の場合  ● TSHの代わりに受容体に結合し，持続的に甲状腺を刺激してしまう．	橋本病の場合  ● 抗TPO抗体，抗Tg抗体の作用はわかっていない． ● 両方とも橋本病で高率に検出される．
陽性率	Basedow病	◉	●
	橋本病	×	◉

- 抗甲状腺抗体の測定法としては，Tgあるいはマイクロゾームを用いる間接凝集法が行われてきたが，近年は，Tg，TPOを抗原として用いて，直接的に抗体を測定する高感度法が主流となっている．

● 腺腫様甲状腺腫：adenomatous goiter ● 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone ● 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（TRAb）：thyrotropin receptor antibody ● 甲状腺刺激抗体（TSAb）：thyroid-stimulating antibody ● 甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）：thyroid peroxidase ● サイログロブリン（Tg）：thyroglobulin ● 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（抗TPO抗体）：antithyroid peroxidase antibody ● 抗サイログロブリン抗体（抗Tg抗体）：antithyroglobulin antibody

甲状腺機能亢進症

監修 阿部 好文

intro. 甲状腺ホルモンが過剰に分泌される疾患の総称．最も頻度が高い疾患はBasedow病である．

E05.0 Basedow病（Graves病）

intro. Basedow病は，びまん性甲状腺腫を伴った甲状腺機能亢進症（214頁）であり，甲状腺に対する自己抗体であるTSH受容体抗体（TRAb）を認める自己免疫疾患である．

MINIMUM ESSENCE　Basedow's disease (Graves' disease)

❶好発：**20～40歳代の女性**

❷びまん性**甲状腺腫**，**眼球突出**，**頻脈**（ときに**心房細動**〔AF〕），〈Merseburg 3徴〉

❸動悸，息切れ，全身倦怠感，収縮期高血圧（拡張期血圧は↓），食欲亢進，**体重減少**，排便回数の増加，筋力低下，**発汗↑**，**手指振戦**などがみられる．〈甲状腺中毒症状〉

➡ **Basedow病** を考える．

- 確定診断は，❷❸の症状のうち1つ以上に加え，以下の全てを満たす場合とする．
  - ①**遊離T_4（FT_4）↑**，遊離T_3（FT_3）↑（いずれか一方，または両方），
  - ②**TSH↓**（≦0.1 μU/mL）．
  - ③**TSH受容体抗体**（**TRAb**）または**TSAb**が陽性．
  - ④^{123}Iまたは^{99m}Tcシンチグラフィで**びまん性**の取りこみがあり，**摂取率↑**．
  - ※コレステロール↓，ALP_3↑がみられることが多い．

治療

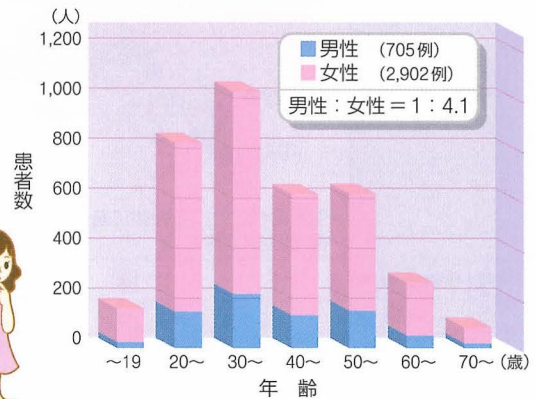
1. まず，**抗甲状腺薬**（**チアマゾール**，**プロピルチオウラシル**）を投与．
   ※副作用として**無顆粒球症**が発生した場合は，**直ちに投薬を中止**する．
2. 抗甲状腺薬で寛解しない場合 or 早く寛解させたい場合 or 抗甲状腺薬が副作用のため使用できない場合は，**甲状腺（亜）全摘術**，^{131}I内用療法．
3. 頻脈に対しては，**β遮断薬**を用いる．

甲状腺疾患は女性に多い
Basedow病の疫学

- 一般住民を対象とした健診のデータでは人口1,000人に対して，橋本病（228頁）が4～51人（男女比=1：10～30），Basedow病が0.4～1人（男女比=1：2～3），と報告されている．
- 右図は甲状腺専門病院で受診した患者のデータであるため，一般人口における疾患頻度とは多少異なるが，女性が男性の約4倍であり，20～30歳代にピークがある．



Basedow病患者の年齢分布



データ提供：伊藤　公一

Words & terms

TSH受容体抗体（TRAb）〔216頁〕
TSH受容体に対する抗体であり，これがTSH受容体と結合し，甲状腺を持続的に刺激することにより甲状腺が腫大し機能亢進を起こす（215頁）．

甲状腺中毒症〔217頁〕
血中の甲状腺ホルモン濃度が高値である状態．甲状腺機能亢進症という用語と同義に用いられることもあるが，甲状腺機能亢進症はホルモン産生そのものが亢進している状態，甲状腺中毒症は甲状腺の破壊によるホルモンの漏出なども含んだ状態として，厳密には区別されている（214頁）．

輻輳〔218頁〕
近方の固視点を注視するとき，両眼の視線が内方へ集中する眼球運動のこと．

bruit（血管雑音）〔218頁〕
甲状腺内の血管が増殖し血流が増加しているため甲状腺の上に聴診器をのせると連続性の雑音が聴取される．

顆粒球〔220頁〕
細胞質に顆粒を有する白血球の総称．ギムザ染色における顆粒の染色性によって，好中球，好酸球，好塩基球に分類される（vol.5：46頁）．

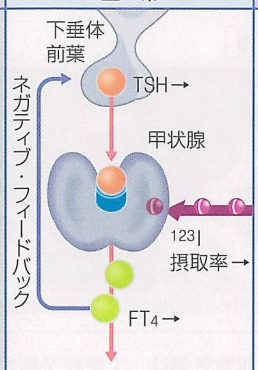
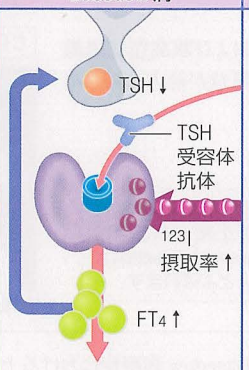
Wolff-Chaikoff効果〔221頁〕
大量のヨードを急に投与すると甲状腺ホルモンの合成が一時的に抑制されるという反応．血中ヨード濃度が急激に増加することで，チロシン基のヨード化やTgからの甲状腺ホルモンの切り出し（212頁）が抑制されると考えられている．この反応は一時的なものであり，長期間ヨードを大量に与え続けると甲状腺はまたホルモンを合成するようになる．

- 甲状腺機能亢進症：hyperthyroidism　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（TRAb）：thyrotropin receptor antibody　- 甲状腺刺激抗体（TSAb）：thyroid-stimulating antibody　- 輻輳：convergence　- 心房細動（AF）：atrial fibrillation　- アルカリホスファターゼ（ALP）：alkaline phosphatase　- サイロキシン（T_4）：thyroxine　- トリヨードサイロニン（T_3）：triiodothyronine　- 遊離T_4（FT_4）：free T_4　- 遊離T_3（FT_3）：free T_3　- 無顆粒球症：agranulocytosis

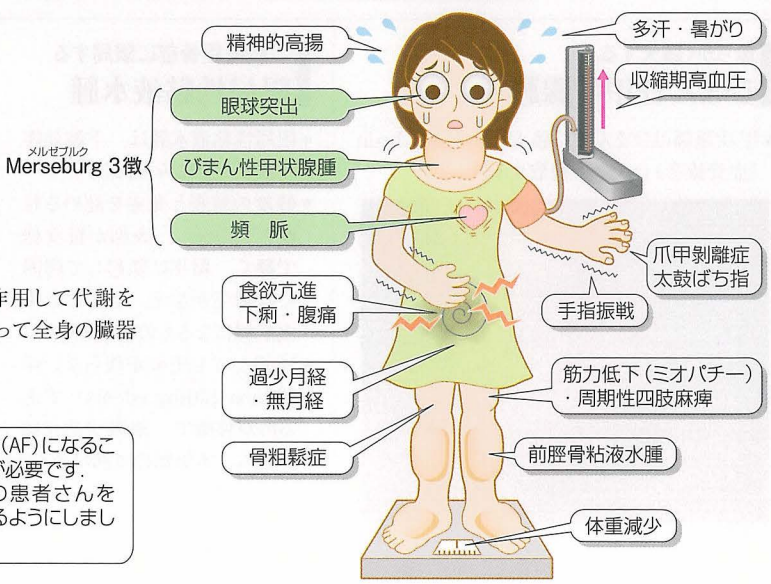
それぞれの甲状腺中毒症の病態を理解する
甲状腺中毒症の病態と鑑別

● Basedow病，亜急性甲状腺炎・無痛性甲状腺炎の急性期はいずれも甲状腺中毒症を呈し，血中FT_3・FT_4高値，血中TSH低値を示す．

→促進 ⊣抑制

	正　常	Basedow病	亜急性甲状腺炎（222頁）	無痛性甲状腺炎（224頁）
病　態	 ● TSHによる刺激によって甲状腺ホルモンが産生されるが，ネガティブ・フィードバックによる抑制によりホルモン産生は調節されている．	 ● TSH受容体抗体によってTSH受容体が刺激されるため，ホルモンの産生能が亢進し，甲状腺機能亢進症状を呈する．	 ● ウイルス感染により甲状腺が破壊され，一過性に甲状腺中毒症を呈する． ● ホルモン産生能は低下している．	 ● 橋本病を基礎として何らかの誘因により甲状腺が破壊され，一過性に甲状腺中毒症を呈する． ● ホルモン産生能は低下している．
血中TSH値	0.45～4.5 μU/mL	⬇	⬇	⬇
血中FT_4・FT_3値	FT_4：0.7～1.7 ng/dL FT_3：2.5～4.5 pg/mL	⬆	一過性に⬆	一過性に⬆
123I 摂取率	➡	⬆	⬇	⬇
TSH受容体抗体	−	＋	まれに一過性に（＋）	まれに一過性に（＋）
抗甲状腺抗体	−	＋	−	＋

多彩な全身症状を呈する
Basedow病の症状



● 甲状腺ホルモンは全身の細胞に作用して代謝を調節しているため，その過剰によって全身の臓器に様々な症状が出現する．



頻脈から心房細動（AF）になることもあるので注意が必要です．また，心房細動の患者さんを診たら，FT_4を測るようにしましょう（vol.2：121頁）．

● 亜急性甲状腺炎：subacute thyroiditis ● 無痛性甲状腺炎：painless thyroiditis ● 眼球突出：exophthalmos ● びまん性甲状腺腫：diffuse goiter ● 頻脈：tachycardia ● 振戦：tremor ● 前脛骨粘液水腫：pretibial myxedema

いわゆる“びっくりまなこ”

眼球突出

- 眼球突出などのBasedow（バセドウ）病特有の眼症状は，Basedow病眼症（Graves' ophthalmopathy）とよばれる．
- Basedow病に特有の大きく見開いて突出した眼は，眼球突出と上眼瞼後退による．
- 眼球突出は何らかの自己抗体が関与して，外眼筋および眼窩脂肪組織に炎症性腫脹が起きた結果，眼窩内が狭くなり，眼球が前方に押し出されるためと考えられている．

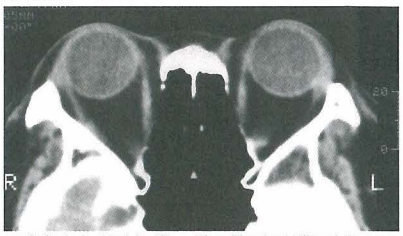


眼症があって自己抗体（TRAbまたはTSAb）が陽性にもかかわらず，甲状腺機能が正常（FT_4およびTSHが正常）な例はeuthyroid Graves' disease（またはeuthyroid ophthalmopathy）とよばれます．

眼球突出



CT像



- 眼球突出と脂肪組織・外眼筋腫脹が認められる．

Basedow病眼症でみられる

Graefe徴候，Dalrymple徴候

- Basedow病眼症における上眼瞼後退は，上眼瞼挙筋の過度の緊張によるものであり，Graefe徴候やDalrymple徴候が特徴的である．

Graefe（グレーフェ）徴候

正　常



Graefe徴候



- Graefe徴候では下方視の際に上眼瞼の下降に遅れ（upper lid lags）がみられる．

Dalrymple（ダルリンプル）徴候

正　常



Dalrymple徴候



- Dalrymple徴候では正面視により上眼瞼が後退し，虹彩上部の眼球結膜がみられる．

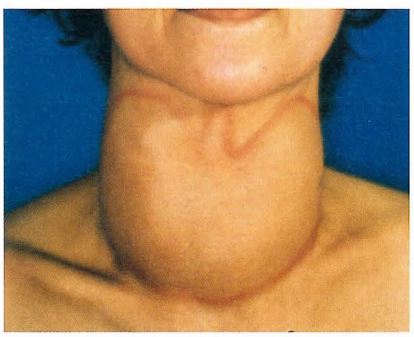
Basedow病眼症でみられるその他の症状

- 瞬目減少（Stellwag（シュテルワーク）徴候）
- 輻輳（ふくそう）困難（Möbius（メビウス）徴候）
- 複視

軟らかく腫大する

びまん性甲状腺腫

- 甲状腺腫はびまん性に腫大し，ときにbruit（ブリュイ）（血管雑音）（216頁）を聴取する．



下肢前脛骨部に限局する

限局性粘液水腫

- 限局性粘液水腫は，下肢前脛骨部や足背にみられる．
- 軽度の腫脹と発赤を認める程度のものから，表面が橙皮様で硬く，扁平に隆起して周囲には剛毛が生え，さらには象皮病様になるものまである．
- 圧迫しても圧痕が残らない浮腫（non-pitting（ノン ピッティング） edema（エデマ））であるのが特徴で，組織学的には酸性ムコ多糖類の浸潤による．

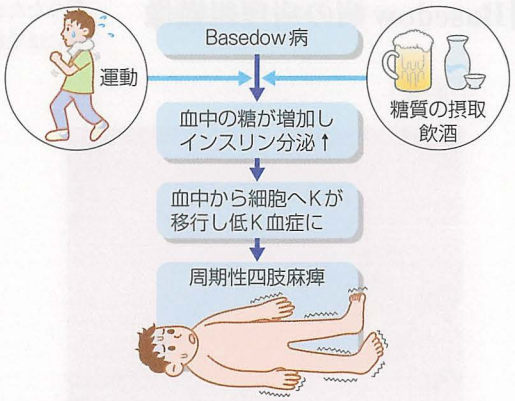


- 眼球突出：exophthalmos　- 自己抗体：autoantibody　- 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（TRAb）：thyrotropin receptor antibody　- 甲状腺刺激抗体（TSAb）：thyroid-stimulating antibody　- 上眼瞼挙筋：levator palpebrae superioris muscle　- 瞬目減少：blinking decrease　- 輻輳困難：convergence difficulty　- 複視：double vision　- 限局性粘液水腫：circumscribed myxedema

Basedow病の男性に多い

周期性四肢麻痺

- 東洋人の男性のBasedow病患者の数％に周期性四肢麻痺（vol.7：314頁）がみられる．
- 糖質の摂取，飲酒や過激な運動などが誘因となり，弛緩性の麻痺や脱力が発作的に起こり，数時間から1日程度持続する．
- このような発作が数ヵ月に一度のペースで繰り返される．発作時には低K血症が認められる．
- 原則としてBasedow病の治療を行い，発作時にKの経口投与やアルドステロン拮抗薬（スピロノラクトンなど）〔268頁〕の投与を行う．
- 甲状腺中毒症状が改善すると発作は生じなくなる．

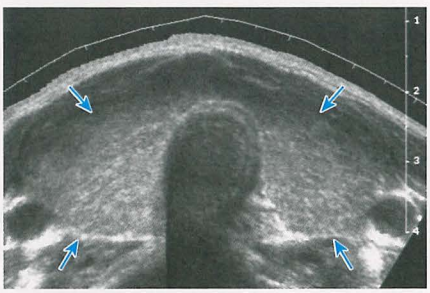


最初に行う画像検査

頸部超音波検査

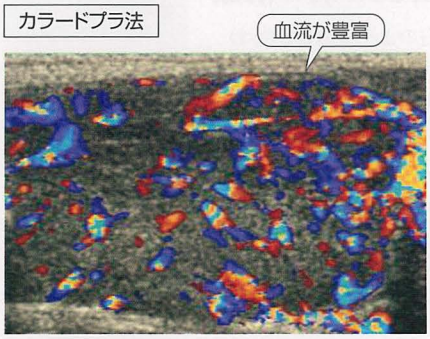
- カラードプラ法による血流測定は，無痛性甲状腺炎との鑑別に有用である．

超音波断層法



- びまん性に腫大した甲状腺（➔）が描出される．内部は均一でやや高エコーを示す．低エコー部として内部血管の拡張像がみられる（正常像は210頁を参照のこと）．

カラードプラ法

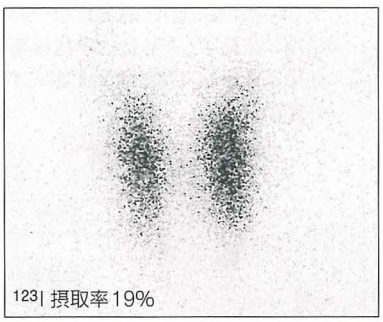


- 間質における著しい血管の増生を反映して，全体的な血流の増加に加えて上甲状腺動脈の血流の増加も認める．

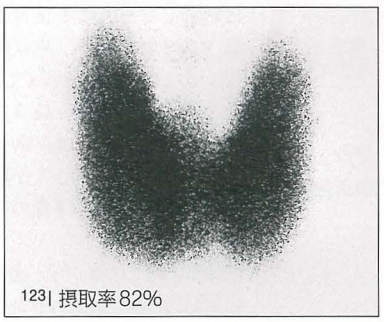
ヨードの取りこみが亢進

甲状腺^{123}Iシンチグラフィ

正常のシンチグラム



Basedow病のシンチグラム



- 放射性ヨードを体外から投与して，ヨードが甲状腺へ取りこまれる率を測定する．
- Basedow病ではTSH受容体抗体（TRAb）が甲状腺濾胞上皮細胞のヨード取りこみとホルモン合成を促進している（215頁）ため，甲状腺両葉に全体的に均一な集積を認める．正常に比べ^{123}Iの摂取率が高いため，甲状腺の輪郭が明瞭に描出されている．
- ^{123}Iの代わりに^{99m}Tcが使われることもある．

- 周期性四肢麻痺：periodic paralysis　- スピロノラクトン：spironolactone　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 濾胞上皮細胞：follicular epithelial cell

濾胞上皮細胞は円柱状となって増殖

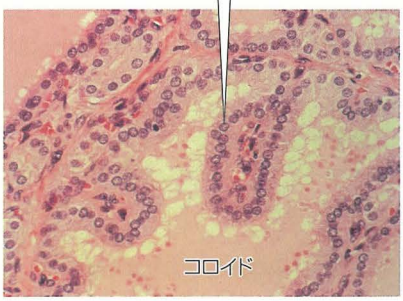
Basedow病の病理組織像

- 濾胞の大きさは大小不ぞろいで，濾胞上皮細胞は円柱状となり乳頭状に折りたたまれるように増殖している．内腔のコロイドは減少している．間質には毛細血管が豊富で，リンパ球浸潤を認める．

正常



Basedow病　乳頭状に増殖した濾胞上皮細胞



写真提供：木口　英子

症例により使いわける

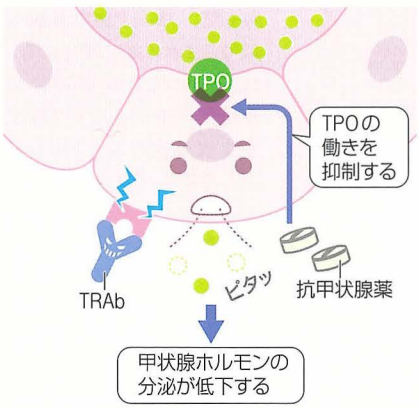
Basedow病の治療

- 主に右のような治療が行われる．
- 動悸や振戦，頻脈といった交感神経過敏に基づく症状には，対症療法としてβ遮断薬が使用される．
- 甲状腺ホルモンは体内の交感神経β受容体を介する作用を亢進させるため，この受容体を遮断することにより症状の軽減が期待できる（211，277頁）．

治療法	主な適応	利　点	欠点・副作用
抗甲状腺薬 ・チアマゾール（MMI） ・プロピルチオウラシル（PTU）	●日本では初回治療の約9割を占める．	●ほとんどの患者で可能 ●外来で治療できる ●不可逆性の機能低下症にならない	●寛解率が低く治療期間が長い ●副作用の頻度が高い（無顆粒球症，肝障害，皮疹，ANCA関連血管炎，MMIの催奇形性）
^{131}I内用療法（アイソトープ治療）	●抗甲状腺薬が使えない患者 ●抗甲状腺薬で寛解しない患者 ●術後の再発	●比較的効果が早い ●確実性が高い ●外来でも可能	●甲状腺機能低下症 ●Basedow病眼症の悪化 ●18歳以下の小児では慎重投与の必要あり
手術による治療（甲状腺全摘術，亜全摘術）	●癌などの腫瘍の合併 ●抗甲状腺薬が使えない患者 ●^{131}I内用療法を希望しない患者	●効果が早い ●確実性が高い	●甲状腺機能低下症 ●反回神経麻痺 ●副甲状腺機能低下症

TPOの働きを抑制する

抗甲状腺薬（チアマゾール，プロピルチオウラシル）



- 抗甲状腺薬（チアマゾール〔MMI〕，プロピルチオウラシル〔PTU〕）は甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO〔212頁〕）に結合してその酵素活性を低下させることで，甲状腺ホルモンの合成を抑制する．
- 投与開始から数週～数ヵ月で甲状腺ホルモンは正常化するが，TRAb（215頁）が陰性化するまでは維持量の投与が必要である．
- 治療効果などの面から，通常はMMIが第一選択とされる（妊娠初期を除く）．

抗甲状腺薬の副作用

無顆粒球症

- 抗甲状腺薬の副作用として，約0.4%の頻度で生じる（特に初期に多い）．
- 白血球数および顆粒球（216頁）数が激減（500/μL以下）し，感染症を併発する危険が高くなり，重篤化しやすい．
- 早期に発見するために抗甲状腺薬投与中は定期的に顆粒球数を測定する必要がある．

無顆粒球症の初期症状*



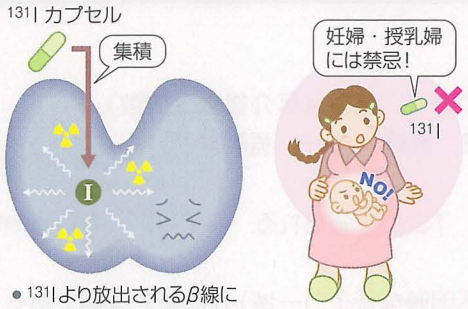
*感染症による．

●濾胞上皮細胞：follicular epithelial cell　●コロイド：colloid　●チアマゾール（MMI）：thiamazole，1-methyl-2-mercaptoimidazole　●プロピルチオウラシル（PTU）：6-propylthiouracil　●無顆粒球症：agranulocytosis　●甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）：thyroid peroxidase　●甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（TRAb）：thyrotropin receptor antibody

放射線により甲状腺を破壊して抑制

^{131}I内用療法（アイソトープ治療）

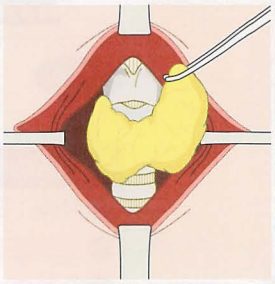
- 大量の^{131}Iを経口投与し，甲状腺を破壊して過剰なホルモン合成を抑制する方法で，1～2ヵ月後に効果が現われる．
- 数年後に甲状腺機能低下症になることが多い．



- ^{131}Iより放出されるβ線により甲状腺が破壊される．

確実性が高い

外科的甲状腺切除



- 術式には両葉亜全摘術と，一葉全摘＋対側葉亜全摘術または甲状腺全摘術がある．
- 近年は難治例が手術適応となることが多いため，後者の2つの術式によって確実に甲状腺機能を低下させ，甲状腺ホルモンを補充する症例が増えている．
- 甲状腺クリーゼを防ぐために，手術前には抗甲状腺薬で甲状腺機能をできるだけ正常化しておく．
- 手術では反回神経の走行（210頁）に注意し，傷つけずに温存することが重要である．術後まれに反回神経麻痺による声帯麻痺から嗄声（させい）を生じることや，副甲状腺機能低下症（244頁）を生じることがある．

極度の甲状腺中毒症状

甲状腺クリーゼ

誘　因
感染，外傷，手術，ストレス，分娩など

甲状腺クリーゼの症状
- 中枢神経症状（不穏，せん妄，精神異常など）
- 発熱（38℃以上）
- 頻脈（130回/分以上）
- 心不全症状
- 消化器症状（嘔吐，下痢，黄疸など）



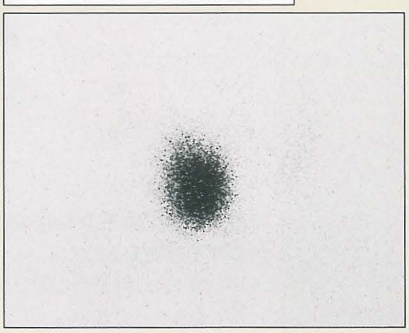
- 甲状腺クリーゼとは，甲状腺中毒症の原因となる甲状腺基礎疾患が存在し，これに何らかの強いストレス（誘因）が加わったときに，複数の臓器の機能不全をきたして生命の危機に直面するような，緊急治療を要する病態をいう．
- 輸液・酸素吸入などの全身管理をし，心身を安静にし，冷却（cooling）で体温を低く維持し，直ちに治療を開始する必要がある．
- 甲状腺ホルモンの産生を阻害するため，大量の抗甲状腺薬を投与した後に無機ヨードを大量に投与する．
- 無機ヨードの大量投与により甲状腺ホルモン分泌は一過性に抑制される（Wolff-Chaikoff（ウォルフ-チャイコフ）効果（216頁））．
- 末梢でのT_4からT_3への変換（213頁）を阻害するためにPTU，β遮断薬，副腎皮質ホルモンを投与することがある．
- 近年は甲状腺クリーゼの発生頻度は少なくなっているが，放置すれば急速に死に至るため，その致死率は依然として高い．

Advanced Study

Plummer病

- Plummer（プランマー）病とは甲状腺ホルモンを分泌する機能性甲状腺腫（多くは良性）により，甲状腺機能亢進症をきたす疾患である．
- 甲状腺機能亢進症をきたすが，TRAbなどの自己抗体は陰性であり，Basedow病のように眼球突出（218頁）はきたさない．
- Plummer病では腫瘍がヨードを取りこんでホルモンを産生する一方，他の部位は（TSHがネガティブ・フィードバックにより抑制されるため）ヨードを取りこまないので，シンチグラフィでhot nodule（高摂取結節：腫瘍に一致した放射性ヨードの取りこみを示す）に映る．
- 治療は，外科的腫瘍切除や経皮的エタノール注入療法などが行われる．

Plummer病の^{123}I シンチグラム



- 嗄声：hoarseness　- 甲状腺クリーゼ：thyroid crisis　- 甲状腺機能亢進症：hyperthyroidism　- 自己抗体：autoantibody　- 眼球突出：exophthalmos　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 経皮的エタノール注入療法（PEIT）：percutaneous ethnol injection therapy

E06.1

亜急性甲状腺炎

監修 阿部 好文

intro. 本症は，原因不明（おそらくウイルス感染）の甲状腺炎で，濾胞破壊による甲状腺ホルモンの血中への流入により，一過性の甲状腺中毒症状を呈する．予後良好である．

MINIMUM ESSENCE subacute thyroiditis

❶好発：**30～40歳代の女性**
❷**上気道炎の前駆症状**．
❸**自発痛**，**圧痛を伴う甲状腺腫**（結節性で**硬く**，痛みは耳介後部へ放散）．
❹**高熱**（しばしば38℃以上），全身倦怠感，動悸，多汗，振戦，体重減少．〈甲状腺中毒症状〉
❺血液検査で，**赤沈亢進**，**CRP↑**，**FT_4↑**，**TSH↓**がみられる．〈炎症所見〉

➡ **亜急性甲状腺炎** を考える．

- **超音波検査**（疼痛部に一致した境界不明瞭な低エコー域）が診断に有用である．
- ^{123}I または ^{99m}Tc シンチグラフィで急性期は甲状腺摂取率は低値となる．

治療 無治療でも数週～数ヵ月の経過で**自然治癒**する．

1. 軽症例では，アスピリンなどのNSAIDs（エヌセイズ）．
2. 炎症所見が強いときは，**副腎皮質ステロイド**．
3. 甲状腺中毒症状に対しては，β遮断薬．

補足事項

- 診断には橋本病の急性増悪，嚢胞への出血，急性化膿性甲状腺炎，未分化癌などの有痛性の前頸部腫瘤を伴う疾患を除外する．
- 抗甲状腺抗体は通常は陰性だが，高感度法（215頁）で測定すると未治療時から陽性になることもある．

Words & terms

甲状腺炎 〔222頁〕
甲状腺に生じる炎症性疾患の総称．機能状態は正常のことが多いが，ときに機能低下症や甲状腺中毒症をきたすこともある．甲状腺炎の炎症は急性から慢性への移行を示すものではなく，原因および病態は各疾患でそれぞれ異なる．

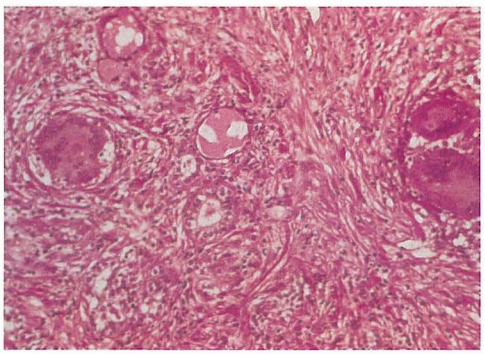
赤沈 〔222頁〕
赤血球沈降速度．ガラス管内での赤血球の沈降を測定する．貧血，炎症などで亢進する．

急性化膿性甲状腺炎 〔222頁〕
細菌感染による甲状腺の化膿性炎症．比較的まれな疾患で，小児に好発し，発熱，有痛性の甲状腺腫を伴う．白血球数増加，CRP↑，赤沈の著明な亢進を認める．甲状腺機能は正常のことが多い．治療は抗菌薬投与を行う．

一時的に甲状腺中毒症状をきたす
亜急性甲状腺炎の症状と病理

濾胞の破壊と肉芽腫性病変





- 多核巨細胞を伴う肉芽腫性病変を認める．

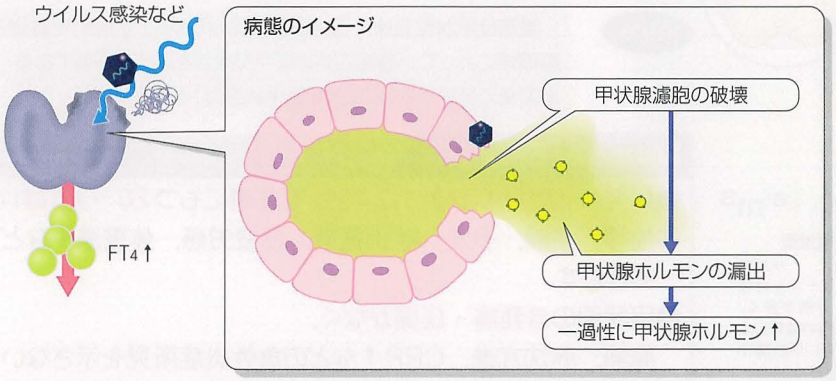
- 多くは上気道感染症状に続いて，38℃を超す高熱，全身倦怠感とともに前頸部から耳介や下顎に放散する疼痛をきたす．
- 甲状腺には片側性に激しい圧痛のある硬い甲状腺腫が出現し，経過とともに他葉へ移動（クリーピング）することも多い．

- 甲状腺中毒症：thyrotoxicosis　- 急性化膿性甲状腺炎：acute suppurative thyroiditis　- 白血球数（WBC）：white blood cell（count）　- C反応性蛋白（CRP）：C-reactive protein　- 遊離T_4（FT_4）：free T_4　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）：non-steroidal anti-inflammatory drugs　- 肉芽腫：granuloma　- 多核巨細胞：multinucleated giant cell

甲状腺ホルモンの漏出による

亜急性甲状腺炎の病態

- 主にウイルス感染によるものと考えられる炎症により，甲状腺組織が破壊される．
- 貯蔵されていたホルモンが大量に血中へ漏出すると，一過性の甲状腺中毒症状をきたす（破壊性甲状腺中毒症）〔214頁〕．

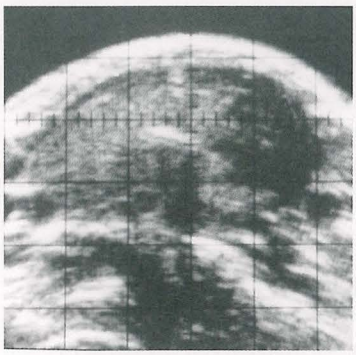


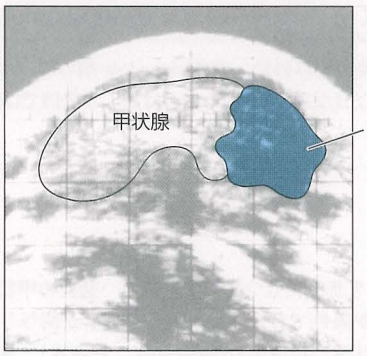
- Basedow（バセドウ）病とは異なりホルモン産生が亢進しているわけではないので，甲状腺中毒症の持続時期は3ヵ月以内であり，炎症がおさまると甲状腺ホルモンはそのまま（あるいは一過性の低下症を経て）正常化する（225頁）．
- 同じく一過性の甲状腺中毒症状を示す疾患に，無痛性甲状腺炎がある（224頁）．

亜急性甲状腺炎の画像診断❶

頸部超音波検査

- 超音波検査では，疼痛部に一致した低エコー域がみられる．





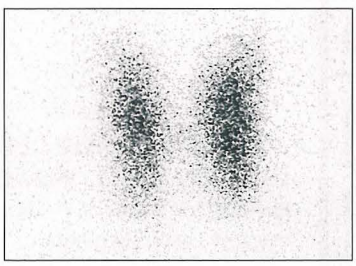
- 炎症部位に一致して，境界不明瞭な低エコー領域を認める．

亜急性甲状腺炎の画像診断❷

甲状腺 ^{123}I シンチグラフィ

- 甲状腺の破壊を反映して，^{123}I または ^{99m}Tc の甲状腺への取りこみ率は著明に低値となる（Basedow病との鑑別）．

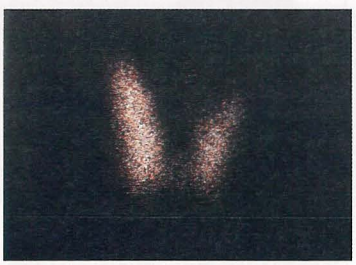
正常のシンチグラム



亜急性甲状腺炎（極期）



亜急性甲状腺炎（回復期）



- 症状の極期（急性期）は ^{123}I の甲状腺への集積が著しく低下するが，回復するに従い徐々に集積が戻る．

- 甲状腺機能低下症：hypothyroidism　- 無痛性甲状腺炎：painless thyroiditis

E06.3

無痛性甲状腺炎

監修
阿部　好文

intro.

無痛性甲状腺炎は，慢性甲状腺炎（橋本病）〔228頁〕を基礎として発症することが多く，濾胞破壊によって一過性に甲状腺中毒症状を呈する病態である．散発性に自然発症するものと出産後に発症するもの（出産後甲状腺炎）とがある．

MINIMUM ESSENCE　painless thyroiditis (silent thyroiditis)

①好発：**慢性甲状腺炎（橋本病）**を基礎にもつ**20～40歳代の女性**
②動悸，頻脈，多汗，手指振戦，易疲労感，体重減少などをきたす．〈甲状腺中毒症状〉
③甲状腺の**自発痛・圧痛がなく**，発熱，赤沈亢進，CRP↑などの急性炎症所見を示さない．〈亜急性甲状腺炎との鑑別〉
④血液検査で**FT_4↑**，**TSH↓**がみられる．
⑤^{123}Iまたは^{99m}Tcシンチグラフィで甲状腺摂取率の低値，超音波検査（甲状腺血流測定）で血流の低下，尿中ヨウ素測定で増加を認める．〈Basedow（バセドウ）病との鑑別〉
➡ **無痛性甲状腺炎** を考える．

治療　多くは**3ヵ月以内に自然回復**するので，基本的には経過観察とする．
※頻脈に対してβ遮断薬などの対症療法が行われる場合もある．

Words & terms

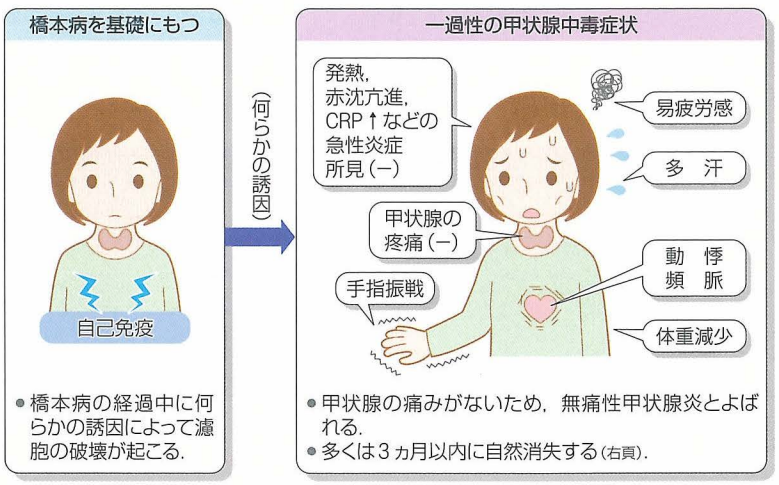
出産後甲状腺炎〔224頁〕
出産の3～4ヵ月後に発症する例が多く，甲状腺濾胞の破壊によって一過性に甲状腺中毒症状を呈する．

補足事項

- 橋本病以外に，寛解Basedow病の経過中に発症するものもある．
- TSH受容体抗体（215頁）は多くの症例では陰性だが，約3%の症例では陽性となる．

橋本病が基礎となり発症する
無痛性甲状腺炎の症状

- 本症の多くは慢性甲状腺炎（橋本病）を基礎にもつ患者に生じ，一過性の甲状腺中毒症が引き起こされる．
- 橋本病と同様に抗甲状腺抗体（215頁）が陽性であり，自己免疫的機序が関与していると考えられる．
- 亜急性甲状腺炎（222頁）と異なり，甲状腺の自発痛や圧痛がなく（無痛性），発熱などの急性炎症症状も伴わない．



- 橋本病の経過中に何らかの誘因によって濾胞の破壊が起こる．
- 甲状腺の痛みがないため，無痛性甲状腺炎とよばれる．
- 多くは3ヵ月以内に自然消失する（右頁）．

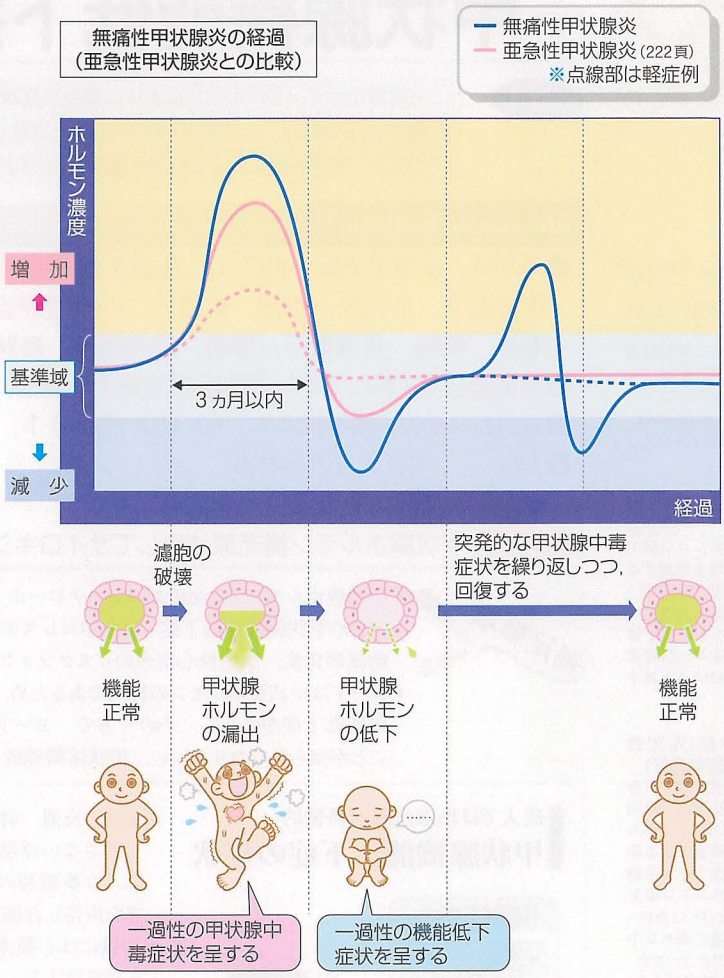
- 甲状腺中毒症状は，ほとんど自覚症状がないものから，重度の動悸や頻脈を呈するものまで，様々であるが，軽度の場合が多い．
- 病初期の甲状腺中毒症が見逃され，その後，一過性の甲状腺機能低下症で気づかれることがある．

- 慢性甲状腺炎：chronic thyroiditis　- C反応性蛋白（CRP）：C-reactive protein　- 亜急性甲状腺炎：subacute thyroiditis　- 遊離T_4（FT_4）：free T_4　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 甲状腺中毒症：thyrotoxicosis　- 甲状腺機能低下症：hypothyroidism

亜急性甲状腺炎との比較

無痛性甲状腺炎の病態

- 無痛性甲状腺炎にみられる甲状腺中毒症状は3ヵ月以内に消失し，その後は機能低下症を経て自然回復することが多い．
- 無痛性甲状腺炎と亜急性甲状腺炎は，濾胞破壊により甲状腺ホルモンが漏出し，類似した経過をたどる（破壊性甲状腺中毒症〔214頁〕）．
- しかしその原因は，無痛性甲状腺炎（自己免疫的機序が関与して発症）と亜急性甲状腺炎（ウイルスなどの感染を契機に発症）で異なっており，また無痛性甲状腺炎は再発例が少なくない（一生のうちで何度も繰り返す）という点も異なっている．
- 多くの例では一過性に甲状腺機能が低下した後に甲状腺機能が正常化するが，一部の例では甲状腺機能が正常化せずに永続性の甲状腺機能低下症に移行することがある．

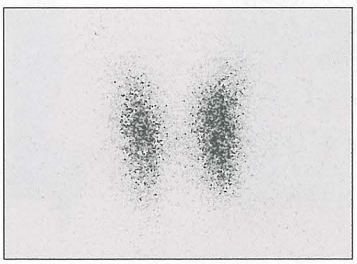


無痛性甲状腺炎の画像診断

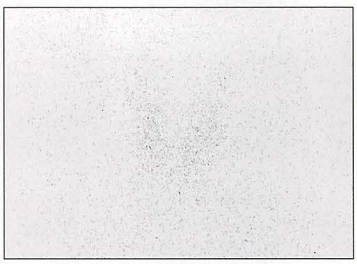
甲状腺 ^{99m}Tc シンチグラフィ

- 本症では，^{123}Iや^{99m}Tcによるシンチグラフィが診断に用いられる．
- 濾胞の破壊を反映して，甲状腺への^{123}Iや^{99m}Tcの取りこみ率は低値となる（Basedow病との鑑別〔219頁〕）．

正常のシンチグラム



無痛性甲状腺炎のシンチグラム



- 甲状腺の描出はほとんど認められない．

E03.0〜E03.9

甲状腺機能低下症

監修 阿部 好文

intro.

甲状腺ホルモンの作用不足により，様々な症状がみられる疾患の総称．病変部位により，原発性（甲状腺性），二次性（下垂体性），三次性（視床下部性），甲状腺ホルモン不応症に分けられる．甲状腺機能低下症の原因疾患の大半は慢性甲状腺炎（橋本病）である．

MINIMUM ESSENCE hypothyroidism

❶寒がり，皮膚の乾燥，発汗↓，圧痕を残さない浮腫，筋力低下，心拡大，徐脈，低血圧，心膜液貯留，月経過多，嗄声（させい），便秘，食欲低下，傾眠，動作緩慢，難聴，低体温，脱毛．〈甲状腺ホルモン↓〉

❷腱反射遅延（特にアキレス腱反射弛緩相の遅延）．〈Lamberts（ランバーツ）徴候〉

❸総コレステロール（TC）↑，CK（CK-MM）↑．

❹FT_4↓，TSH↑がみられる．

➡ **甲状腺機能低下症** を考える．

治療 甲状腺ホルモン補充療法としてサイロキシン（T_4製剤）を投与．

補足事項

- 甲状腺ホルモンには血中総コレステロール（TC）を低下させる作用がある（211頁）．このため甲状腺機能低下症では血中コレステロールが上昇，二次性高脂血症をきたし，動脈硬化症，虚血性心疾患のリスクファクターとなる（96頁）．
- ヨードは甲状腺ホルモンの材料であるため，地域によってはヨード欠乏により甲状腺機能低下症が生じる．その一方で，ヨード過剰も甲状腺ホルモンの合成を抑制することが知られており（216頁），甲状腺機能低下症の原因となることがまれにある．

Words & terms

腱反射弛緩相〔226頁〕
腱をハンマーなどでたたき，筋に伸展刺激を与えたときに起こる筋収縮を腱反射という．弛緩相とは筋収縮の後，もとの状態に戻るまでをいう．

クレアチンキナーゼ（CK）〔226頁〕
クレアチンリン酸の合成・分解を触媒する酵素．M型（筋肉型）とB型（脳型）のサブユニットからなる2量体であり，様々な筋障害ではCK-MMが上昇する．

クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）
甲状腺発生異常（無甲状腺，低形成，異所性甲状腺など）とホルモン合成障害による甲状腺機能低下症．早期に甲状腺ホルモン補充を開始しなければ身体・精神の発達の遅れを予防・防止できないため，早期発見が重要である．わが国ではTSH値の測定による新生児マス・スクリーニングが行われており，マス・スクリーニング対象疾患の中で本症が最も頻度が高い（5,000人に1人）．

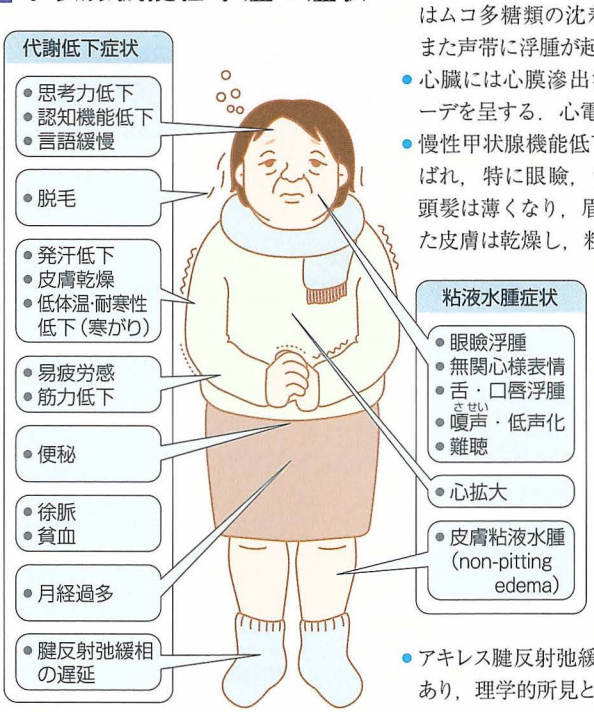
軽症例や自覚症状を欠く潜在性のものを含めると，成人女性の約10%が甲状腺機能低下症であると推定されています．



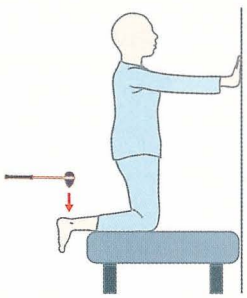
内分泌専門医

成人では粘液水腫が特徴的 甲状腺機能低下症の症状

- 全身の皮膚，特に眼瞼，顔面，前脛骨面に著明な“圧痕を残さない浮腫（non-pitting（ノン ピッティング） edema（エデマ））”を認める．これはムコ多糖類の沈着によるもので粘液水腫とよばれる．また声帯に浮腫が起こると嗄声となる．
- 心臓には心膜滲出液が貯留し，重症例では心タンポナーデを呈する．心電図は低電位となる．
- 慢性甲状腺機能低下症患者の顔貌は無関心様表情とよばれ，特に眼瞼，舌，口唇などの浮腫が著明である．頭髪は薄くなり，眉毛の外側1/3の脱毛がみられる．また皮膚は乾燥し，粗造となる．



アキレス腱反射弛緩相の遅延



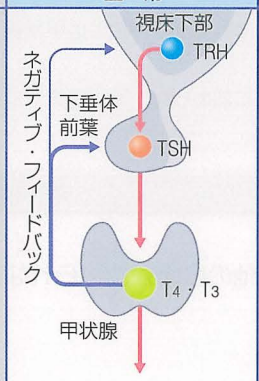
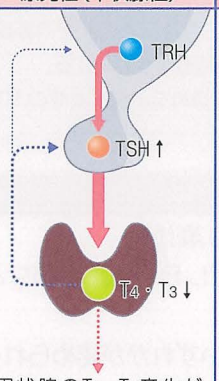
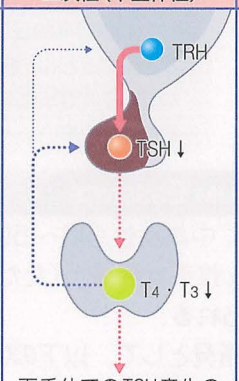
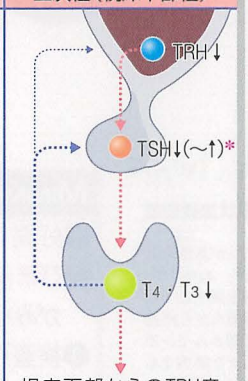
- アキレス腱反射弛緩相の遅延は本症でよくみられるものであり，理学的所見として重要である．

- 甲状腺機能低下症：hypothyroidism　- 嗄声：hoarseness　- 腱反射：tendon reflex　- 総コレステロール（TC）：total cholesterol　- クレアチンキナーゼ（CK）：creatine kinase　- 遊離T_4（FT_4）：free T_4　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- 粘液水腫：myxedema

どこが病変なのかを考えて鑑別を理解する

甲状腺機能低下症の分類と鑑別

→促進 ⊣抑制

	正常	原発性（甲状腺性）	二次性（下垂体性）	三次性（視床下部性）
病態		 甲状腺のT_4・T_3産生が低下し，ネガティブ・フィードバックによる抑制が弱まり，TSH高値となる．	 下垂体でのTSH産生の低下に伴って甲状腺からのT_4・T_3分泌が低下する．	 視床下部からのTRH産生の低下に伴ってTSHが低下し，甲状腺からのT_4・T_3分泌が低下する．
血中TSH値	0.45～4.5 μU/mL	↑	↓	↓(～↑)*
血中 FT_4・FT_3値	FT_4：0.7～1.7 ng/dL FT_3：2.5～4.5 pg/mL	↓	↓	↓
主な病因	—	● 慢性甲状腺炎（橋本病） ● 先天性甲状腺低形成 ● 甲状腺ホルモン合成障害 ● ヨード欠乏・過剰（226頁） ● 甲状腺術後・放射線療法後	● 下垂体腺腫（182頁） ● Sheehan（シーハン）症候群（194頁） ● 下垂体術後・放射線療法後 ● TSH単独欠損症（まれ）〔195頁〕	● 視床下部腫瘍 ● 浸潤性病変（サルコイドーシス，ランゲルハンス細胞組織球症（202頁）） ● 放射線療法後

*視床下部障害では低コルチゾール血症やTSHの構造異常のために測定上はTSHが正常～高値となることもある．

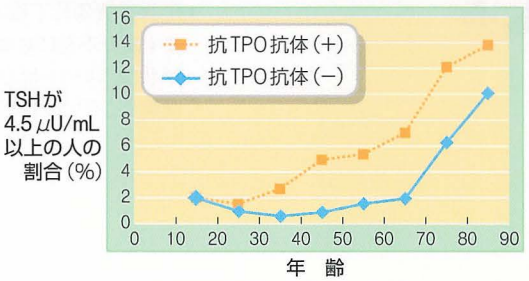
- 甲状腺機能低下症においては二次性（下垂体性）と三次性（視床下部性）との鑑別にTRH試験が有用である．TRH投与による下垂体からのTSH分泌反応をみる試験であり，二次性では下垂体に障害があるためTRHを投与してもTSH値は上昇しないが，三次性ではTRH投与により下垂体からのTSH分泌は上昇する．
- このほか，全身の甲状腺ホルモンの受容体異常により甲状腺機能低下症をきたす疾患（甲状腺ホルモン不応症）もある．この場合，血中FT_4高値，血中TSH高値を示す．
- TRHはプロラクチン（PRL）の分泌も促進する（177頁）．そのため甲状腺機能低下症に乳汁分泌・無月経を伴うことがある（191頁）．

TSHのみが高値

潜在性甲状腺機能低下症

- FT_4は正常範囲内であり，TSHのみが基準値（0.45～4.5 μU/mL）以上である場合を，潜在性甲状腺機能低下症という．
- わが国における出現頻度は3.3～6.1%と報告されており，加齢とともに増加することがわかっている．
- 多くは無症候性であるが，TSHが10 μU/mLを超えていると認知能が低下したり，動脈硬化が進むと考えられている．
- そのため，症例（TSH＞10 μU/mL，妊娠など）によっては甲状腺ホルモン補充療法が行われる．ホルモン補充によって高脂血症，認知能，心機能が改善する例もある．

加齢に伴うTSH高値である人の割合の増加



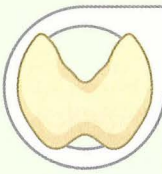
Hollowell JG et al.：Serum TSH，T_4 and thyroid antibodies in the United States population(1988 to 1994)：National health and nutrition examination survey (NHANES III)．J Clin Endocrinol Metab 87(2)，489～499(2002)

- 下垂体：pituitary gland　● 視床下部：hypothalamus　● 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）：thyrotropin-releasing hormone
- 慢性甲状腺炎：chronic thyroiditis　● 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（抗TPO抗体）：antithyroid peroxidase antibody

E06.3
E06.5

慢性甲状腺炎（橋本病）

監修 阿部 好文



intro.

甲状腺における慢性の炎症性疾患であり，中年女性に多い．血中に甲状腺自己抗体が証明され，臓器特異的自己免疫疾患の代表である．本症の70～80％は甲状腺機能が正常であるが，加齢とともに機能低下症が増える．

わが国では潜在性を含めると成人女性の10％に認められ，甲状腺機能低下症の原因として最も頻度が高い．

MINIMUM ESSENCE　chronic thyroiditis

❶好発：中年女性（40～50歳代）

❷**びまん性甲状腺腫大**（ただしBasedow（バセドウ）病など他の原因が認められないもの）がみられる．

❸検査所見として，以下のいずれかが認められる．

- **抗Tg抗体陽性**．
- **抗TPO抗体**（または**抗マイクロゾーム抗体**）**陽性**．

〈抗甲状腺抗体陽性〉

- 細胞診にてリンパ球浸潤がみられる．

※抗Tg抗体検査が第一選択．

➡ **慢性甲状腺炎（橋本病）** と診断する．

治療

1. 機能正常で甲状腺腫のみがあるときは，経過観察．
2. 機能低下症のときは，**甲状腺ホルモン**（**T_4製剤**）**を投与**．

補足事項

- 次のような場合にも橋本病を疑う．
  ①他の原因が認められない原発性甲状腺機能低下症
  ②甲状腺機能異常も甲状腺腫大も認めないが，抗マイクロゾーム抗体および抗Tg抗体陽性
  ③甲状腺超音波検査で内部エコー低下や不均一を認めるもの．
- 初期には甲状腺機能は正常であり，比較的やわらかい甲状腺腫以外の症状に乏しい．罹病期間が長くなると甲状腺は硬くなりゴム状硬（234頁）と表現され，甲状腺機能は低下する症例もある（214頁）．硬く感じるのは結合組織の増殖のためであり，表面には小葉構造をうかがわせる凹凸が認められる．圧痛や自発痛は伴わない．
- 橋本病には他の自己免疫疾患がしばしば合併するため，合併症の可能性を念頭におく必要がある．
- 副腎皮質機能低下症（Addison（アジソン）病〔270頁〕）と橋本病の併発をSchmidt（シュミット）症候群といい，多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome）の1つである（288頁）．
- 甲状腺機能低下症と副腎不全を合併する場合，副腎クリーゼ（273頁）を防ぐために，まず副腎不全に対する治療を十分に行い，その後甲状腺ホルモンの補充を開始する．
- 甲状腺ホルモンは心機能亢進に働き，心臓に負荷をかけるため，薬物治療開始前に高齢者などでは心電図で虚血性心疾患や心房細動の有無を評価することが重要である．

Words & terms

潜在性甲状腺機能低下症〔227頁〕
血中FT_4が基準範囲内であるが，血中TSHが基準値上限を超えるもの．軽微ながら持続する甲状腺ホルモン不足が，様々な障害をもたらす可能性がある．

粘液水腫性昏睡
重症の甲状腺機能低下症の患者に発症する昏睡．高齢女性に多く，ストレス，発熱，疲労などが誘因となり，全身，特に脳細胞に重度の代謝機能低下が起こることが原因と考えられる．極端な低体温，低換気に伴うCO_2ナルコーシス，低血圧，低血糖，低Na血症，ショックを特徴とする．

橋本 策（はかる）
明治～昭和時代の医学者．大正元年（1912年），ドイツの医学誌に『甲状腺リンパ節腫症的変化に関する研究報告』を発表．のちにこれが国際的に評価され，この疾患が「橋本病」と命名された．なお日本甲状腺学会のロゴマークには橋本博士の肖像が使われている．

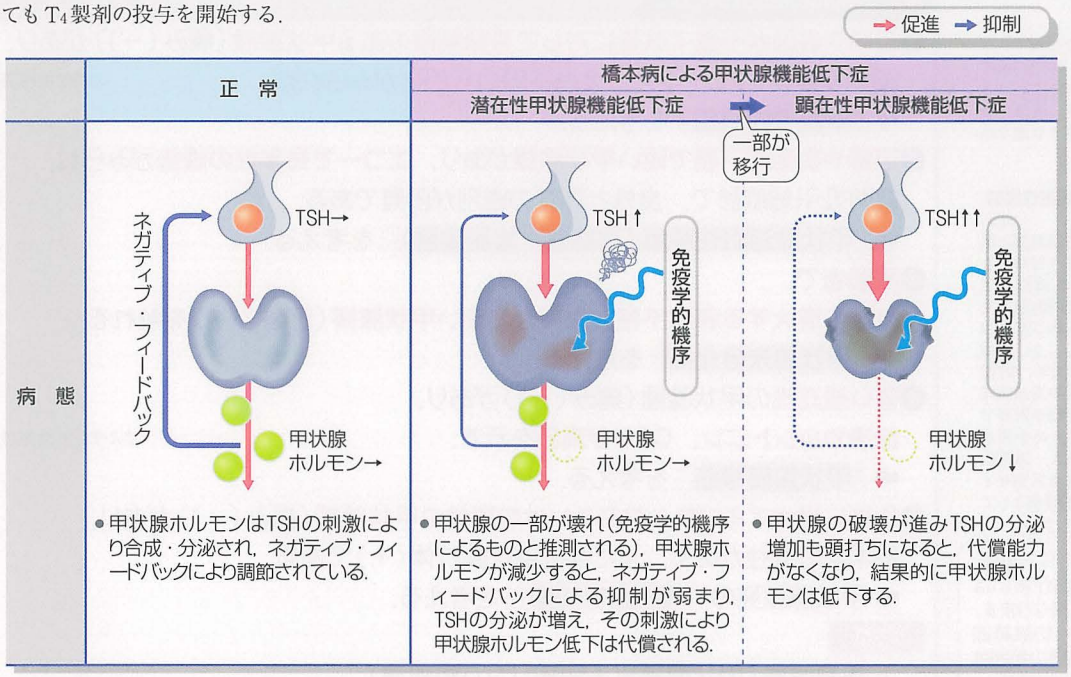


- 自己抗体：autoantibody　- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone　- サイログロブリン（Tg）：thyroglobulin
- 甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）：thyroid peroxidase　- サイロキシン（T_4）：thyroxine　- 多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome）：polyglandular autoimmune syndrome

免疫学的機序による甲状腺の破壊

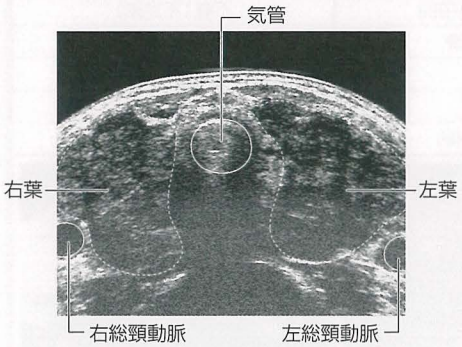
橋本病と甲状腺機能の状態

- 橋本病は甲状腺細胞がアポトーシスなどで破壊される自己免疫疾患と考えられている．
- 橋本病による甲状腺機能低下症のうち，TSHの上昇により甲状腺ホルモンの分泌が保たれている場合を潜在性甲状腺機能低下症，甲状腺ホルモン分泌が低下している場合を顕在性甲状腺機能低下症という．
- 橋本病では甲状腺機能は正常であることが多いが，40歳以後，次第に甲状腺機能が低下してくる症例が増え，最終的に約15％が機能低下症となる．特に潜在性甲状腺機能低下症（FT_4→，TSH↑）となった場合，4～5年後に顕在性甲状腺機能低下症（FT_4↓，TSH↑↑）となることが多いので，注意深く経過を観察し，症例によっては潜在性であってもT_4製剤の投与を開始する．



橋本病の画像診断

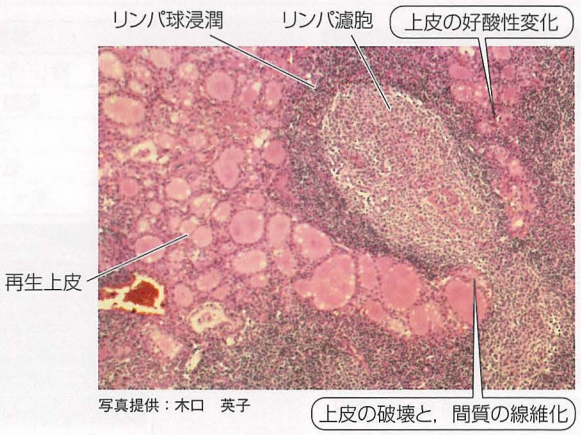
橋本病の甲状腺超音波検査



●甲状腺の両葉の腫大が認められ，辺縁は不整となる．内部エコーは不均一で低下しており，石灰化を伴うこともある．

リンパ球浸潤を伴う甲状腺組織

橋本病の病理組織像



●甲状腺濾胞上皮細胞は好酸性変化により，正常よりも赤く染まっている．間質はリンパ球浸潤と線維増生が著明で，リンパ濾胞の形成も認められる．

●甲状腺機能低下症：hypothyroidism　●甲状腺刺激ホルモン（TSH）：thyroid-stimulating hormone

C73

甲状腺腫瘍

監修
阿部　好文

intro.

甲状腺腫瘍は良性腫瘍と悪性腫瘍とに分けられる．甲状腺に発生する悪性腫瘍は，甲状腺癌と悪性リンパ腫に分けられ，甲状腺癌は主に乳頭癌，濾胞癌，髄様癌，未分化癌に分けられるが，それぞれの癌は違った生物学的特徴をもっており，全く別な疾患と考えて診断・治療する必要がある．ここでは主に悪性腫瘍について説明する．

Words & terms

カルシトニン 〔230頁〕
237頁を参照のこと．

CEA 〔230頁〕
代表的な腫瘍マーカーの1つ．消化器系の癌で上昇することが多いが，肺癌，乳癌，卵巣癌など様々な癌で高値となる．

(甲状腺)濾胞性腫瘍 〔232頁〕
良性の濾胞腺腫と悪性の濾胞癌を総称したもの．ともに濾胞上皮細胞由来で濾胞構造をもつ．濾胞癌は濾胞腺腫と鑑別しにくい濾胞構造を示すため，術前細胞診，術中迅速病理診断でも診断が困難である．そのため手術などの治療では，濾胞癌と濾胞腺腫を区別せずに，濾胞性腫瘍として取り扱うことが多い．

甲状腺癌の外科治療は，欧米では全摘が多いなど，わが国と異なります．また国内でも切除範囲やリンパ節郭清の範囲は施設により異なります．



内分泌
専門医

MINIMUM ESSENCE　thyroid cancer

❶**辺縁や表面が不整で気管に対して可動制限のある甲状腺腫**（痛み（－））があり，超音波検査（エコー）で，大小不同の**石灰化**がみられる．〈砂粒状石灰化〉
➡ **甲状腺乳頭癌** を考える．

❷**辺縁や表面が不整で硬い甲状腺腫**があり，**エコーで充実性の腫瘤**がみられ，穿刺吸引細胞診で，良性と悪性の鑑別が困難である．
➡ **甲状腺濾胞性腫瘍（濾胞癌／濾胞腺腫）** を考える．

❸**高齢者**で，**急速に増大する表面不整**な**充実性の硬い甲状腺腫**（**圧痛（＋）**）を触れる．
➡ **甲状腺未分化癌** を考える．

❹**硬い孤立性**の甲状腺腫（痛み（－））があり，**血清カルシトニン**，**CEAが高値**を示す．〈ホルモン産生能あり〉
➡ **甲状腺髄様癌** を考える．

❺**急速に増大するびまん性あるいは結節性の甲状腺腫**（痛み（－））があり，橋本病の既往がある，または抗甲状腺抗体（＋）である．
➡ 甲状腺原発の **悪性リンパ腫** を考える．

治療

1. 外科治療（甲状腺摘出＋頸部リンパ節郭清）
2. 放射線治療（放射性ヨード内用療法）
3. 化学療法

良性病変と悪性病変の特徴
頸部超音波検査

		良性病変	悪性病変
性　状		整（円形・楕円形）	不整（不定形）
境　界		明瞭・平滑	不明瞭・粗雑
内部エコー	性　状	均一	不均一
	エコーレベル	低～高	低
	石灰化像	粗大・規則的	微細・不規則
画像例		 嚢胞性良性結節	 乳頭癌
		●境界明瞭で内部が均一な嚢胞性病変を認める．	●境界不明瞭で内部が不均一な充実性病変を認める．内部には石灰沈着による高エコー域が散在する．

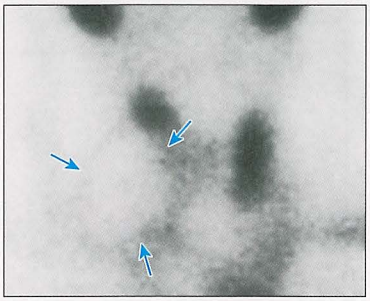
●触診により甲状腺に結節性病変を認めた場合，その内部構造や結節周辺の所見を得るには頸部超音波検査が最も有効である．

●癌胎児性抗原(CEA):carcinoembryonic antigen　●乳頭癌:papillary carcinoma　●濾胞癌:follicular carcinoma　●未分化癌:undifferentiated carcinoma　●髄様癌:medullary carcinoma　●悪性リンパ腫:malignant lymphoma　●リンパ節郭清:lymphadenectomy　●石灰化:calcification

甲状腺癌の画像所見
甲状腺シンチグラフィ

- 腫瘍組織の機能性・非機能性の鑑別や遠隔転移状況の把握に用いられる.
- ^{123}Iや^{99m}Tcによるシンチグラフィでは，腫瘍部分に一致した集積欠損がみられるのに対し，^{201}Tlによるものでは，腫瘍への集積がみられる.

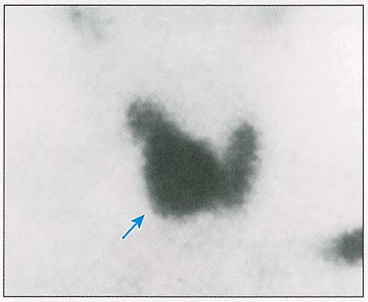
^{99m}Tc 甲状腺シンチグラム



- 多くの甲状腺腫瘍ではホルモン合成能は低下するため，腫瘍部は cold spot (➔) となる.

写真提供：大村　昌夫

^{201}Tl 甲状腺シンチグラム



- 悪性腫瘍に多く集積する (➔).

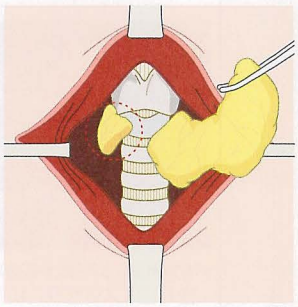
写真提供：大村　昌夫

それぞれの治療法を把握する
甲状腺腫瘍の治療

- 甲状腺腫瘍では，組織診断を正確に行い遠隔転移状況を把握したうえで病態に合った治療を選択する.
- 放射線治療には^{131}I内服療法以外に放射線外照射がある.
- 分化癌は放射線感受性が低いため，現時点では外照射の適応症例は限られるが，三次元原体照射 (3D-CRT) などで適応拡大が考えられている.

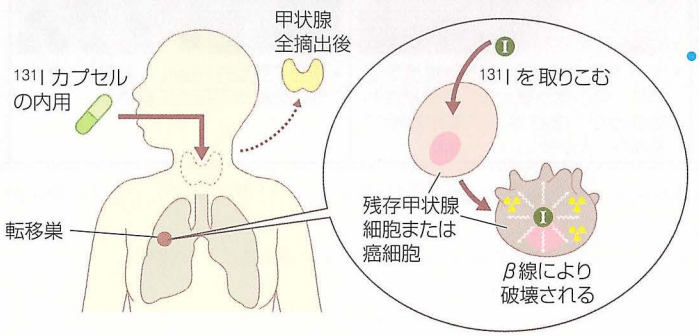
	治療法	治療上の注意点
乳頭癌	• 手術 (甲状腺摘出＋頸部リンパ節郭清) • 遠隔転移例には放射性ヨード内用療法	一般に増殖は遅く，根治術が可能な場合が多い．所属リンパ節へは転移しやすいが，遠隔転移は少ない．ハイリスクと評価された例では，甲状腺全摘術が推奨される．微小癌では経過観察も行われる.
濾胞癌		原発巣が小さい場合でも肺・骨へ血行性遠隔転移することがある．転移巣がヨード摂取能を示せば^{131}I 大量投与による内部照射が有効.
未分化癌	• 放射線外照射療法 • 化学療法 • 手術	増殖が非常に速く，根治的治療が不能なことが多い．周囲組織への浸潤が強く，外照射や化学療法を組み合わせて行うが効果は乏しい.
髄様癌	• 手術 (甲状腺摘出＋頸部リンパ節郭清)	家族性の場合は両葉に発生してくるため，甲状腺全摘術を行う．MEN2 (286頁) の場合，先に褐色細胞腫を摘出し血行動態を安定させてから行う.
悪性リンパ腫	• 放射線外照射療法 • 化学療法	放射線治療ではコバルト照射などが有効である．放射線治療と化学療法の組み合わせが主流だが，中には放射線治療が極めて有効な例がある.

甲状腺亜全摘術



- 図は健側葉上1/3を残した切除.

残存組織や転移巣を破壊する
アブレーションと放射線治療



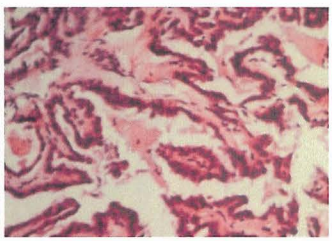
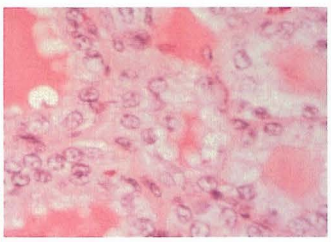
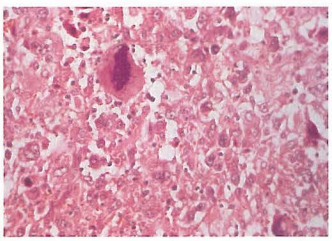
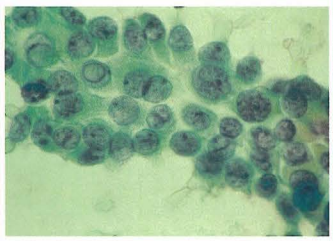
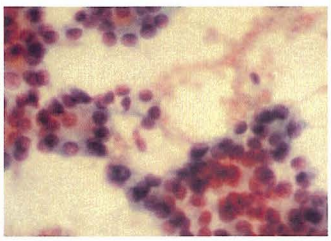
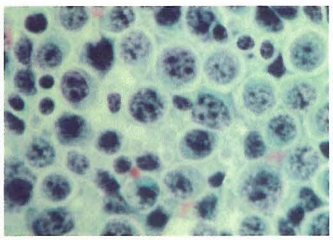
- 甲状腺全摘術後には，残存甲状腺組織 (レムナント) が高率に存在する．この残存組織の破壊・除去 (アブレーション) 目的*で，^{131}Iを用いた放射性ヨード内用療法が行われる.
- 分化型甲状腺癌の遠隔転移に対しても放射性ヨード内用療法が行われる．肺転移では寛解が，骨転移では予後改善が期待できるが，脳転移では効果は期待しがたい.

*残存組織が存在すると，血清サイログロブリン値による術後の経過観察が困難になる．さらにハイリスク症例では腫瘍の局所再発の危険性がある.

- 遠隔転移：metastasis　- 三次元原体照射 (3D-CRT)：three-dimensional conformal radiation therapy　- 多発性内分泌腫瘍症 (MEN)：multiple endocrine neoplasia　- 褐色細胞腫：pheochromocytoma　- サイログロブリン (Tg)：thyroglobulin

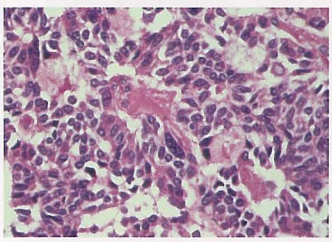
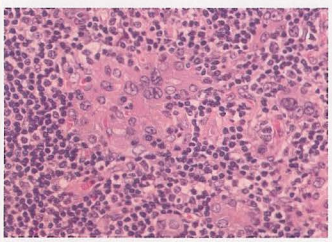
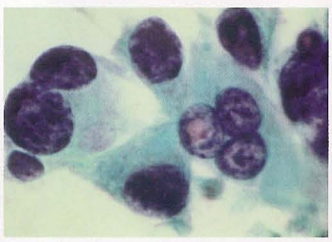
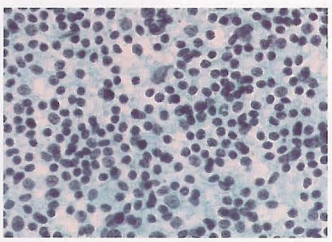
それぞれの特徴的な所見をおさえる

甲状腺腫瘍の所見

	分化型		未分化癌
	乳頭癌	濾胞癌	
頻　度	92%	5%	1～2%
好発年齢	30～50歳		60歳以上
症　状	 ●無自覚，可動性に乏しい結節		 ●急速に増大する結節 ●疼痛・発赤あり
特　徴	●血中サイログロブリン値上昇 ●エコーにて砂粒状石灰化がみられる.	●血中サイログロブリン値上昇 ●微小浸潤癌が多く，同じく濾胞性腫瘍である濾胞腺腫（良性腫瘍）との鑑別は困難である.	●全ての悪性腫瘍の中で最も予後不良とされる. ●著明な炎症所見（白血球数増加，赤沈亢進）がみられる.
発　育	緩　徐		急　速
転　移	リンパ行性にリンパ節・肺へ	血行性に肺・骨・肝臓へ	周囲への直接浸潤，リンパ行性・血行性
予　後 (10年生存率)	良　好 (95%)	比較的良好 (85%)	極めて不良 (0%)
病理組織像	濾胞上皮細胞由来		
	 ●腫瘍組織は乳頭状構造を示し，癌細胞の核はスリガラス状で好酸性核内封入体を認める.	 ●腫瘍組織は不ぞろいな濾胞構造を示し，異型性のある核を認める．周囲血管への浸潤傾向が強い.	 ●腫瘍細胞は充実性に増殖し，多形で高度の異型性がみられる．巨核あるいは多核をもつ極めて大型の細胞を認める.
穿刺吸引細胞診所見	 ●乳頭状に密に増殖した細胞の集塊を認める．核は重積し，核内封入体と核の切れこみが特徴的で，異型性は弱い.	 ●大小不同の濾胞状の細胞集塊を認める．核小体が腫大し，核重積性も認めるが，細胞診では確定診断は困難なことが多い.	 ●極めて異型性が強く，大型で，多形性の細胞を孤在性に認める.

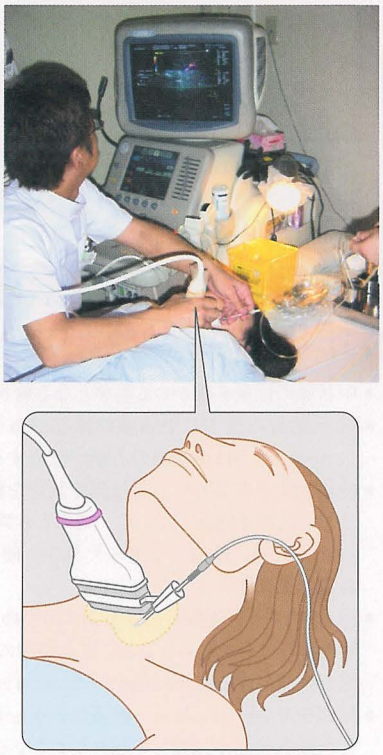
- 甲状腺の悪性腫瘍のうち，乳頭癌と濾胞癌は濾胞上皮細胞由来の分化型癌であり，これに癌抑制遺伝子*p53*の変異が加わると未分化癌が生じると考えられている.
- 髄様癌は傍濾胞細胞由来である．約1/3が遺伝性であり，*RET*遺伝子の点突然変異があることが判明しているため，遺伝子診断が可能である．遺伝性の大半がMEN2(286頁)の部分症である.
- 悪性リンパ腫は橋本病などにより浸潤したリンパ球から生じると考えられている.

● 乳頭癌：papillary carcinoma　● 濾胞癌：follicular carcinoma　● 未分化癌：undifferentiated carcinoma　● 濾胞上皮細胞：follicular epithelial cell　● 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia

	髄様癌	悪性リンパ腫
	1～2%	2～4%
	30～50歳	60歳以上
	 ● 硬い甲状腺腫	 ● 比較的急速な甲状腺腫大
	● 血清カルシトニン値上昇 ● 血清CEA上昇 ● 散発性と遺伝性がある. ● MEN2の部分症のことがある.	● 橋本病(228頁)に合併することが多く，発生母地と考えられる. ● B細胞リンパ腫がほとんど.
	比較的緩徐	比較的急速
	リンパ行性・血行性	リンパ行性
	比較的良好 (80%)	比較的不良 (50～70%)
	傍濾胞細胞由来	リンパ組織由来
	 ● 腫瘍細胞は髄様増殖*し，間質にはエオジンで淡く染まるアミロイド沈着がみられる.	 ● 異型性を有したリンパ球様細胞の増殖がみられる.
	 ● 多角形あるいは紡錘形の細胞を認める．核クロマチンが目立つ.	 ● 正常より大型の核を有する異型リンパ球を認める.

*間質が減少し，細胞のみが充実性に増生した状態.

穿刺吸引細胞診
(エコーガイド下)の手技



● 細い針(21～22G)を注射器に連結して腫瘍部位をエコーガイド下(超音波誘導下)に穿刺して強く吸引する．次いで注射針の中に入ってきた腫瘍細胞をスライドグラス上に吹き出し，染色して細胞診を行う.
● 甲状腺腫瘍の診断では良性，悪性の鑑別が重要であり，穿刺吸引細胞診はこの目的で非常に有用な検査である.

● 髄様癌：medullary carcinoma ● 悪性リンパ腫：malignant lymphoma ● 癌胎児性抗原(CEA)：carcinoembryonic antigen ● 傍濾胞細胞：parafollicular cell ● 穿刺吸引細胞診：fine needle aspiration cytology

Supplement

低T_3症候群(low T_3 syndrome)

身体が弱る
↓
T_4からT_3への変換が抑制され，T_3が減少する
↓
代謝が抑制され体力の消耗が防げる



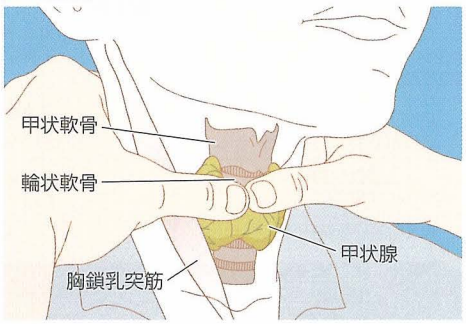
- 重症の熱傷や外傷，悪性腫瘍の末期，急性心筋梗塞，腎不全，低栄養状態などでは，甲状腺自体には異常がなくても，血中T_3濃度が低くなることがある．このような病態を低T_3症候群（あるいはnon-thyroidal illness）とよぶ．
- この病態ではT_4からT_3へ変換する5'脱ヨード酵素が抑制されT_3が減少し，生理活性をもたないrT_3への変換が増える．
- 代謝を促進するT_3を減少させることで全身の代謝を抑制し，体力の消耗を小さくしようとする生体の適応現象であり，T_3投与は無効であると考えられている．

Supplement

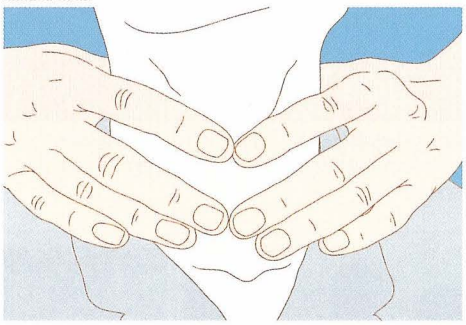
甲状腺の触診法と甲状腺腫の鑑別

- 甲状腺の位置を確かめる基準となる輪状軟骨を確認する．
- 輪状軟骨の直下に甲状腺の峡部があり，上縁から0.5～1 cmのところに甲状腺の上極が位置する．
- 輪状軟骨から下方へ，両母指で気管を軽く挟みこむようにして甲状腺を触診していく．このとき両母指の腹や先を使って左右差に注意しながら大きさ，硬さ，可動性，痛みの有無を確認する．
- 甲状腺は嚥下運動により上下するため，触診中に患者に唾を飲みこんでもらうことにより胸骨の後方に隠れた甲状腺も確認できる（診察と手技がみえる vol.1 第2版 64頁）．
- 頸部をやや前屈したり，触診しようとする側に少し傾けると胸鎖乳突筋が弛緩して触れやすくなる．
- 患者の背側から行う触診法では患者の後方に立ち，母指を項部に添えて第2・3・4指で触診する．
- 男性は甲状腺が低い位置にあるため胸骨上縁との間にスペースがなく，また下部から両端部にかけて胸鎖乳突筋に覆われているので触診が難しい（210頁）．
- 高齢者のBasedow（バセドウ）病ではごく小さな甲状腺腫しか認めないことが多いので，慎重に触診する必要がある．

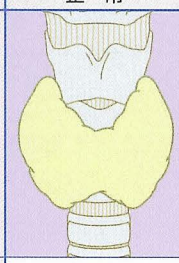
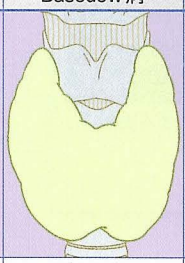
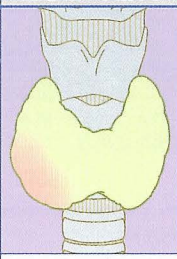
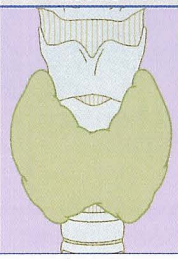
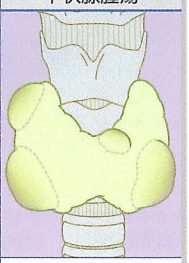
前方から



後方から



甲状腺腫の鑑別

	正　常	Basedow病	亜急性甲状腺炎	橋本病	甲状腺腫瘍
性　状					
甲状腺腫	なし	びまん性	限局性～びまん性	びまん性	結節性
硬　さ	軟	弾性軟	硬	硬（ゴム状）	硬
疼痛・圧痛	なし	なし	著明	なし	なし
可動性	良好	良好	ときに不良	良好	不良

- トリヨードサイロニン（T_3）：3,5,3´-triiodothyronine　- リバーストリヨードサイロニン（rT_3）：reverse T_3　- 輪状軟骨：annular cartilage
- 峡部：isthmus　- 胸鎖乳突筋：sternocleidomastoid muscle

Advanced Study

内分泌疾患と核医学

内分泌疾患の核医学検査・治療

- 核医学検査とは，放射性同位元素（核種）を含む製剤（放射性医薬品）を体内に投与し，その分布や取りこみ率などを調べることによって，臓器の形態や機能を評価する方法である．
- 放射性同位元素が発する放射線をとらえる撮像法がシンチグラフィであり，内分泌分野では広く行われている検査である．
- シンチグラフィなどで用いられる放射性医薬品はそれぞれ体内分布（目的臓器への取りこみ）に特徴がある．内分泌疾患では臓器ごとに右のようなものが用いられる．

検査に用いられる放射性医薬品と対象疾患

臓器	主な核種	半減期	放射性医薬品	対象疾患
甲状腺	^{123}I	13時間	$Na^{123}I$	• Basedow病 (216頁) • Plummer病 (221頁) • 亜急性甲状腺炎 (222頁) • 無痛性甲状腺炎 (224頁) など
	^{99m}Tc	6時間	$^{99m}TcO_4^-$	• Basedow病 (216頁) • Plummer病 (221頁) • 亜急性甲状腺炎 (222頁) • 無痛性甲状腺炎 (224頁) など
	^{201}Tl	73時間	$^{201}TlCl$	• 甲状腺癌（分化癌）(232頁)
副甲状腺	^{99m}Tc	6時間	^{99m}Tc-MIBI	• 副甲状腺機能亢進症 (240頁)
副腎	^{131}I	8日	^{131}I-ヨードコレステロール（^{131}I-アドステロール）	• Cushing症候群 (256頁) • 原発性アルドステロン症 (262頁)
			^{123}I-MIBG，^{131}I-MIBG	• 褐色細胞腫 (278頁)

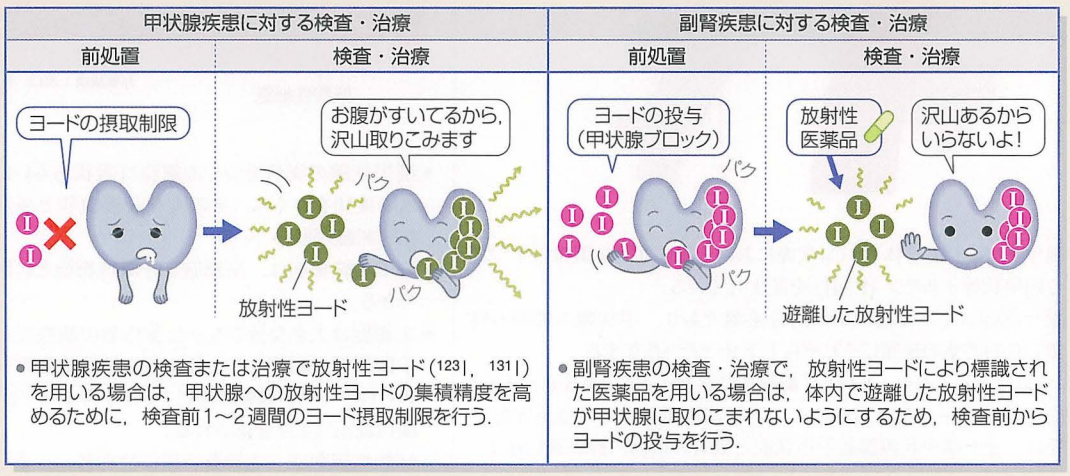
- 検査以外にも，内分泌機能の正常化や悪性腫瘍の破壊目的で放射性医薬品が投与されることがある．現在のところ甲状腺疾患が中心であるが，悪性褐色細胞腫などにも治療が試みられている．

治療に用いられる放射性医薬品と対象疾患

臓　器	放射性医薬品	対象疾患
甲状腺	$Na^{131}I$	• Basedow病 (216頁) • 甲状腺腫瘍 (230頁)
副腎	^{131}I-MIBG	• 悪性褐色細胞腫 (278頁)

ヨード摂取制限と甲状腺ブロック

- 甲状腺疾患の検査・治療では，効果的に甲状腺へ放射性ヨードを取りこませるために，事前にヨードの摂取制限を行う．
- 一方，副腎疾患では甲状腺が放射性ヨードを取りこまないようにするため，事前にヨード投与（甲状腺ブロック）を行う．



- 甲状腺疾患の検査または治療で放射性ヨード（^{123}I，^{131}I）を用いる場合は，甲状腺への放射性ヨードの集積精度を高めるために，検査前1～2週間のヨード摂取制限を行う．
- 副腎疾患の検査・治療で，放射性ヨードにより標識された医薬品を用いる場合は，体内で遊離した放射性ヨードが甲状腺に取りこまれないようにするため，検査前からヨードの投与を行う．



原子力発電所事故の際に最も放出されやすい核種として^{131}Iが知られています．この^{131}Iは呼吸や飲食によって体内に吸収され，甲状腺に集積して内部被曝を起こすため，必要に応じてヨードの投与（甲状腺ブロック）が行われます．2013年に原子力災害対策指針が改定され，事前配布等を含む安定ヨウ素剤の配布・服用の基本的な考え方が示されました．

- ^{99m}Tc-MIBI：^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile　• 亜急性甲状腺炎：subacute thyroiditis　• 無痛性甲状腺炎：painless thyroiditis
- 副甲状腺機能亢進症：hyperparathyroidism　• 褐色細胞腫：pheochromocytoma

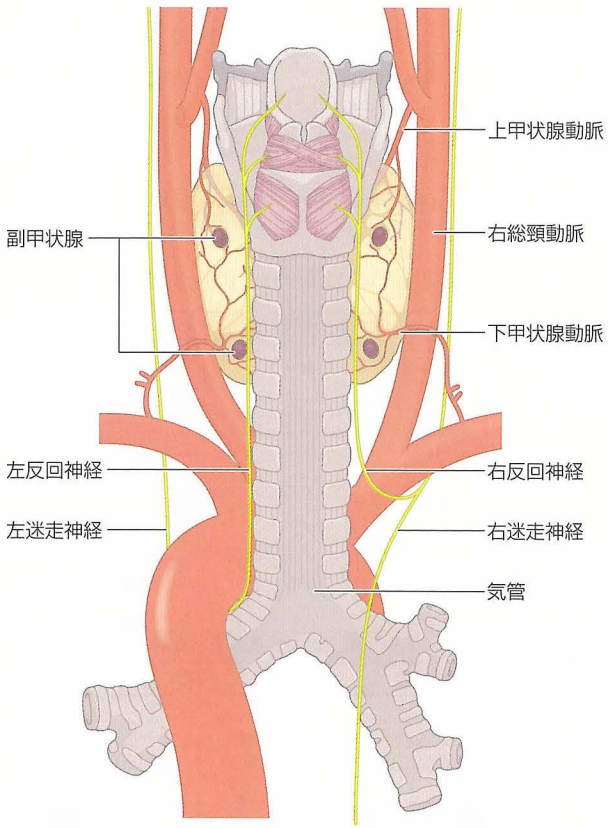
副甲状腺総論

監修
阿部　好文

副甲状腺は甲状腺の被膜の外側にある
副甲状腺の解剖

解剖監修
松村　譲兒

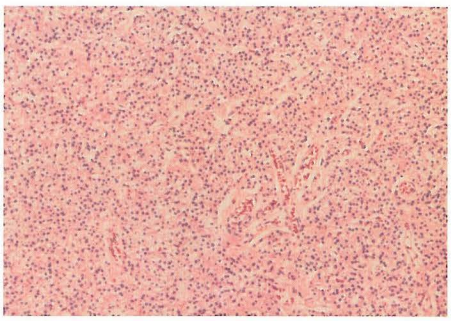
※喉頭，気管，甲状腺，副甲状腺と頸部の動脈を背側から見た図．



- 副甲状腺（上皮小体）はCa代謝において最も重要な調節因子である副甲状腺ホルモン（PTH）を産生している．
- 副甲状腺は小さな楕円形の内分泌腺であり，甲状腺の被膜の外側で左右の葉の後面にそれぞれ上下2つずつ存在する．
- 4つ以上あることや，下行して胸腺内に存在することもまれにある．
- 副甲状腺は甲状腺と同様に上・下甲状腺動脈からの血流支配を受け，また副甲状腺静脈が甲状腺と気管の前面の静脈叢に注ぐ．

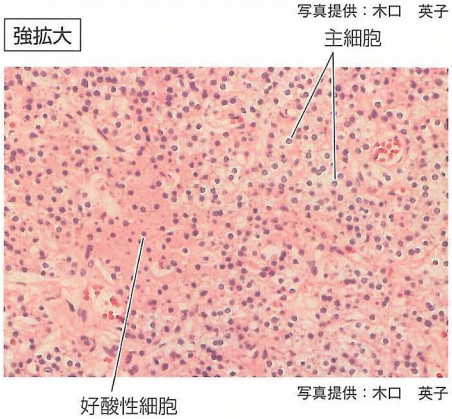
副甲状腺は主細胞と好酸性細胞からなる
副甲状腺の正常組織像

弱拡大



写真提供：木口　英子

強拡大



写真提供：木口　英子

- 副甲状腺の実質をつくる細胞は索状あるいは塊状の集団をつくり，その間を毛細血管と少量の結合組織が埋めている．
- 副甲状腺細胞は，主細胞と好酸性細胞とに区別できる．
- 主細胞は大きな核をもった多角形の細胞で，電子顕微鏡で観察すると細胞質には分泌顆粒が認められる．この顆粒の中にPTHが含まれており，開口放出により分泌される．
- 好酸性細胞は，主細胞の間に散在性に，あるいは小群をつくって混在する．豊富な細胞質にミトコンドリアが充満しているため，酸性の色素によく染まり赤っぽく見える．この細胞の意義についてはまだよくわかっていない．

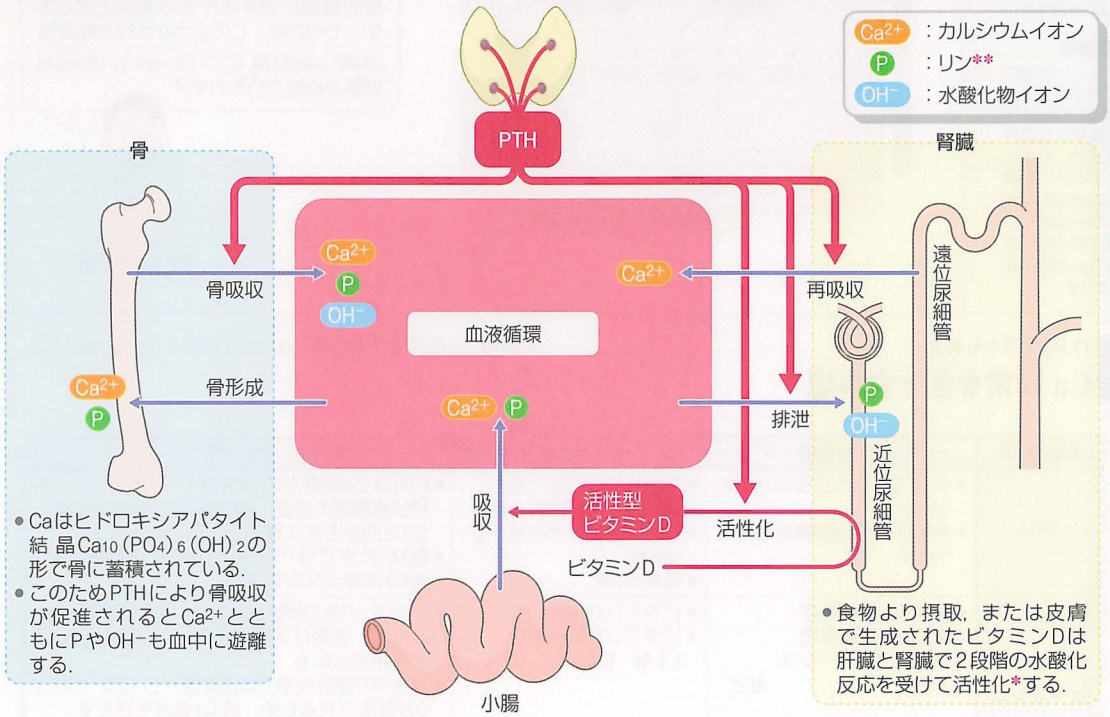
- 副甲状腺：parathyroid glands　- 反回神経：recurrent laryngeal nerve　- 迷走神経：vagus nerve　- 総頸動脈：common carotid artery　- 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　- 主細胞：chief cell

Caの吸収を促進する

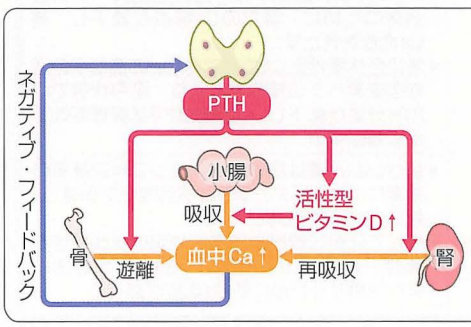
副甲状腺ホルモン（PTH）とCa代謝

- Ca代謝は，PTH，活性型ビタミンDにより緻密な調節を受けている．

	分泌器官	血中Ca	血中P	作　用
副甲状腺ホルモン（PTH）	副甲状腺	↑	↓	①破骨細胞を活性化して骨吸収を促進し，骨からCa^{2+}を遊離させる． ②骨からCa^{2+}とともに血中に遊離したP，OH^-の腎臓（近位尿細管）からの排泄を促進する． ③腎臓（遠位尿細管）でのCa^{2+}の再吸収を促進する． ④腎臓（近位尿細管）での活性型ビタミンDの産生を促進する*．
活性型ビタミンD（1,25-$(OH)_2$D）	腎臓	↑	↑	①小腸からのCa^{2+}，Pの吸収を促進する． ②骨吸収・骨形成ともに促進し，骨代謝を高める． ③腎臓（遠位尿細管）でのPTHのCa^{2+}再吸収作用を増強する．



- ビタミンDには植物（および菌類）由来のビタミンD_2と動物由来のビタミンD_3があるが，その作用は区別できず，両者を分離した測定も通常は行わない．薬剤として処方される活性型ビタミンDはD_3である．
- 上記の他に，Ca代謝に関係するホルモンとして甲状腺傍濾胞細胞（C細胞）から分泌されるカルシトニンがある．
- カルシトニンは魚類ではCa代謝に関与する重要なホルモンであるが，ヒトでの生理的意義は不明である．骨吸収を抑制し，血中ではCa^{2+}濃度を低下させるため，骨粗鬆症や高Ca血症に対する治療薬として使用されている．



PTHは血中（および細胞外液中）Ca濃度を維持するように働き，またそれによってネガティブ・フィードバックを受けるため，このように簡単に表すことができます．



内分泌専門医

*ビタミンDを直接，活性型に変換するのは，腎近位尿細管に存在する1α-水酸化酵素である．

**リン（P）代謝は，骨芽細胞から分泌されるFGF23によって調節を受けている．FGF23は腎でのP再吸収の抑制，およびビタミンDの活性化阻害を介した腸管からのCa，P吸収抑制により，血中P濃度を低下させる．

• 破骨細胞：osteoclast　• 骨吸収：bone resorption　• 骨形成：ossification　• 遠位尿細管（DT）：distal tubule　• 近位尿細管（PT）：proximal tubule　• 傍濾胞細胞：parafollicular cell　• カルシトニン（CT）：calcitonin　• 骨粗鬆症：osteoporosis　• 1α-水酸化酵素：1α-hydroxylase　• 線維芽細胞増殖因子（FGF）：fibroblast growth factor

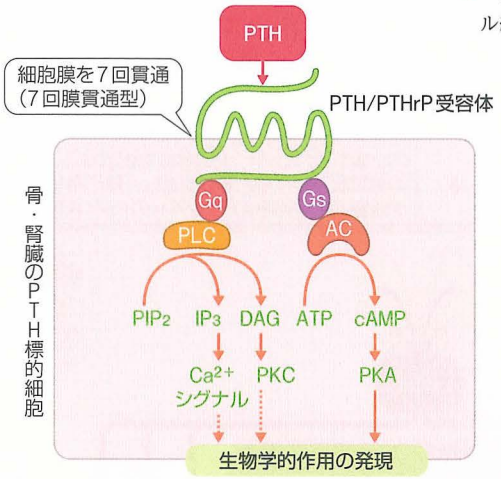
Words & terms

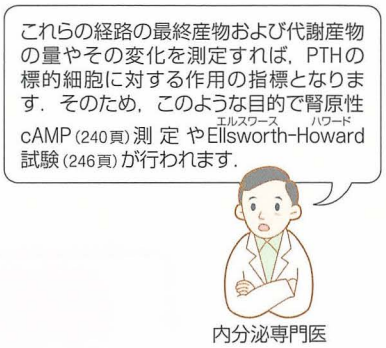
副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP) 〔238頁〕
PTHrPはPTHが84個のアミノ酸からなるのとは異なり，141個のアミノ酸からなるペプチドである．(活性を発現するのに必須な)N末端から34番目までのアミノ酸配列にPTHと高い相同性があり立体構造も似ている．多くの正常組織から分泌され，パラクリン(170頁)により作用する．

Ca感知受容体(CaSR) 〔238頁〕
Ca^{2+}に結合することで生理的反応をもたらす7回膜貫通型のG蛋白共役型受容体．全身に広く存在するが，副甲状腺でのCaSRの活性化はPTHの分泌抑制を，腎尿細管でのCaSRの活性化はCaの再吸収抑制をもたらす．

PTH作用発現に至るまで
PTHの作用機序

- PTHは，標的細胞上に存在するG蛋白共役型受容体であるPTH/PTHrP受容体に結合し，主にGs蛋白/cAMP/PKA系を活性化させる．
- 一方ではGq蛋白とも共役して細胞内Ca^{2+}シグナル経路も活性化する．





作用機序から考える
Ca異常をきたす疾患

- 血中Ca異常をきたす疾患には以下のようなものがある．

原因因子	高Ca血症	低Ca血症	病態
PTH	・原発性副甲状腺機能亢進症(240頁) ・多発性内分泌腫瘍症(MEN)〔286頁〕	・副甲状腺機能低下症(特発性，続発性)〔244頁〕 ・偽性副甲状腺機能低下症(246頁) ・低Mg血症	・PTHはCa濃度を直接調整しているため，副甲状腺機能亢進症・機能低下症は高Ca血症・低Ca血症の主な原因となる(237，239頁)． ・低Mg血症ではPTH分泌が抑制されるため，低Ca血症になりやすい．
ビタミンD	・ビタミンD中毒症 ・慢性肉芽腫性疾患 {・サルコイドーシス ・結核　など	・ビタミンD欠乏症 ・ビタミンD依存症(Ⅰ型・Ⅱ型)	・ビタミンDは腸管と腎のCa再吸収を促進するため，過剰は高Ca血症の，不足は低Ca血症の原因となる． ・慢性肉芽腫性疾患では肉芽腫から1,25-$(OH)_2$Dが産生されるため，高Ca血症をきたす． ・ビタミンD依存症Ⅰ型は腎のビタミンD活性化障害が，Ⅱ型はビタミンD受容体の遺伝子異常が原因である．
他の刺激因子(PTHrP，IL-6など)	・悪性腫瘍に伴う高Ca血症(HHM，LOH)(242頁)	−	・HHM，LOHについては242頁参照．
Ca感知受容体(CaSR)	・家族性低Ca尿性高Ca血症(FHH)〔240頁〕	・常染色体優性低Ca血症	・FHHは*CaSR*遺伝子の不活性型変異ヘテロ接合体のために，腎でのCa排泄が低下し，高Ca血症をきたす． ・常染色体優性低Ca血症では*CaSR*遺伝子の活性型変異ヘテロ接合体により，副甲状腺でのPTH分泌が低下し，特発性副甲状腺機能低下症に類似する．
その他	・薬剤 {・サイアザイド系利尿薬 ・ビタミンA　など ・内分泌疾患 {・Basedow(バセドウ)病(216頁) ・副腎不全　など	・慢性腎不全 ・薬剤 {・抗けいれん薬 ・ステロイド　など ・hungry bone(ハングリーボーン)症候群(HBS)	・抗けいれん薬は肝でのビタミンD代謝酵素の誘導により，ビタミンDの不活性化を促進し，低Ca血症をきたす． ・HBSでは甲状腺機能亢進症や副甲状腺機能亢進症の術後，Caと無機リン酸(IP)が急速に骨へ沈着するために低Ca血症が起こる．

・副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)：parathyroid hormone related peptide　・Ca感知受容体(CaSR)：calcium-sensing receptor　・副甲状腺ホルモン(PTH)：parathyroid hormone　・アデニル酸シクラーゼ(AC)：adenylate cyclase　・ホスホリパーゼC(PLC)：phospholipase C　・ホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP_2)：phosphatidyl inositol bisphosphate　・イノシトール三リン酸(IP_3)：inositol triphosphate　・ジアシルグリセロール(DAG)：diacyl glycerol　・アデノシン三リン酸(ATP)：adenosine triphosphate

特徴的な症状をおさえる

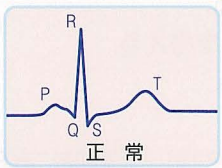
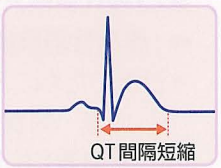
高Ca血症・低Ca血症の症状

- Ca^{2+}は生体内において右のような多彩な役割を果たす.

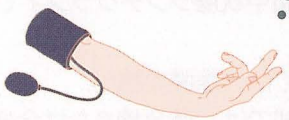
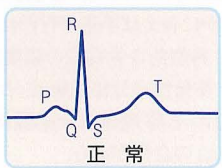
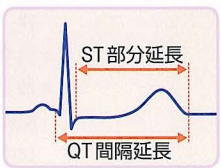
Caの役割
- 細胞内の情報伝達物質(メッセンジャー)として働く.
- 細胞外から細胞内へ流れるCa電流を起こして,分泌や収縮などの細胞機能を発動する.
- 細胞膜の脱分極閾値を調節する(膜安定効果).

- Ca^{2+}の濃度変化は上記のような働きに影響を与えるため,高Ca血症では筋,神経,心臓を中心として身体の様々な部位で多様な症状を引き起こす.一方,低Ca血症は高Ca血症と比べると頻度が低く,テタニー以外の症状はまれである.

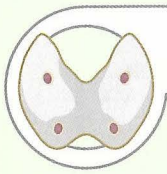
高Ca血症の症状 (vol.8:99頁)

全身症状	脱水,倦怠感,易疲労感 など	
消化器症状	悪心・嘔吐,食欲不振,消化性潰瘍,膵炎 など	➡高濃度のCa^{2+}によりガストリン分泌が亢進するため.
神経・筋症状	傾眠傾向,近位筋の筋力低下,うつ状態,意識障害 など	➡細胞外液のCa^{2+}濃度が上昇し,神経・筋細胞の膜が安定化して脱分極が起こりにくくなるため.
尿路系症状	口渇,多飲・多尿,腎機能低下	➡高濃度のCa^{2+}は腎集合管におけるAVP(ADH)の作用を阻害し,尿濃縮力を低下させるため(203頁).
	尿路結石	➡大量のCa^{2+}が尿路より排泄されるため.
心電図異常	QT間隔短縮など(vol.2:34頁)	➡高濃度のCa^{2+}により心筋の再分極に要する時間が短縮するため.
	 正 常	
その他	関節痛,皮膚瘙痒感,帯状角膜症 など	➡血中CaとともにPが上昇し,関節周囲,皮膚,角膜などに異所性石灰化が生じるため.

低Ca血症の症状 (vol.8:98頁)

テタニー症状 (245頁)	手・足・口唇のしびれ感,全身けいれん,Chvostek(クボステーク)徴候,Trousseau(トルソー)徴候	➡細胞外液のCa^{2+}濃度が低下して,神経・筋細胞の脱分極に要する電位差が低下し被刺激性が高まるため.
	 **Chvostek徴候** ● 耳介の前方・顎関節の上の部分をハンマーで軽くたたくと,顔面筋と眼輪筋のけいれんが起こる.	 **Trousseau徴候** ● 上肢に血圧計マンシェットを巻き,収縮期よりやや低めの圧で緊縛すると母指は内転して伸展し,他の指は手の中心線に向かい合って集まり,手掌は凹んで助産婦型手となる.
中枢神経症状	いらいら,記憶力低下,錐体外路症状(不随意運動)	➡神経細胞の被刺激性の亢進や,CaがPとともに大脳基底核に沈着し異所性石灰化が生じるため.
消化器症状	腹痛,悪心・嘔吐 など	➡Oddi(オッディ)括約筋の攣縮による.
呼吸器症状	喘息,呼吸困難 など	➡喉頭筋・呼吸筋の攣縮による.
心電図異常	ST部分延長,QT間隔延長(vol.2:34頁)	➡Ca^{2+}濃度の低下により心筋の再分極に要する時間が延長するため.
	 正 常	
その他	白内障,皮膚乾燥,色素沈着,毛髪は粗,爪は脆弱化	

- サイクリックアデノシン3´,5´-一リン酸(cAMP):cyclic adenosine 3´,5´-monophosphate ● プロテインキナーゼA(PKA):protein kinase A ● プロテインキナーゼC(PKC):protein kinase C ● 無機リン酸(IP):inorganic phosphate ● 抗利尿ホルモン(ADH):antidiuretic hormone ● 家族性低Ca尿性高Ca血症(FHH):familial hypocalciuric hypercalcemia ● 腫瘍随伴体液性高Ca血症(HHM):humoral hypercalcemia of malignancy ● 局所性骨溶解性高Ca血症(LOH):local osteolytic hypercalcemia



E21.0

原発性副甲状腺機能亢進症

監修 阿部 好文

intro.

副甲状腺の腺腫，過形成，癌などにより副甲状腺ホルモン（PTH）の産生が増加し，高Ca・低P血症，消化器症状，骨病変など多彩な症状を呈する病態をいう．

副甲状腺の病理所見では単腺の腺腫が約80%，過形成が10～15%，癌が1～2%である．

副甲状腺機能亢進症
- 原発性 ……副甲状腺自体の病変による機能亢進．
- 続発性（243頁） ……腎疾患などでの低Ca血症による代償性の機能亢進．

MINIMUM ESSENCE　primary hyperparathyroidism

❶**悪心**・嘔吐，食欲不振，**胃潰瘍**，〈消化器症状〉
口渇，**多飲・多尿**，**夜間頻尿**，**尿路結石**，〈尿路系症状〉
筋力低下，情緒不安定，うつ状態，易疲労感などがある．〈神経・筋症状〉
〈高Ca血症による症状〉

❷関節痛，骨自発痛，**汎発性線維性骨炎**，**病的骨折**などがある．〈重症例では骨病変〉

❸血清**Ca**↑，**P**↓，〈一般検査で見つかる〉
高Cl性**代謝性アシドーシス**がある．〈近位尿細管からのHCO_3^-再吸収抑制〉

➡ **原発性副甲状腺機能亢進症** を考える．

- 診断のために下記の検査を行う．
  - ① 血液・尿検査
    - 血清Ca↑と**血清intact PTH**↑が同時にみられる．
    - その他**ALP_3**↑，血清オステオカルシン（BGP）↑，活性型ビタミンD↑，などが参考になる．
  - ② 骨X線像：線維性骨炎，**指骨骨膜下吸収像**，骨量減少，頭蓋骨の塩胡椒像（salt and pepper appearance），歯槽硬線消失．〈骨脱灰の所見〉
  - ③ 部位診断（局在診断）
    - **頸部超音波検査**：腺腫の部位診断，カラードプラでは病変部に血流を認める．
    - 副甲状腺シンチグラフィ（^{99m}Tc-MIBI）．

治療

1. 腺腫では，腺腫の摘出．
2. 過形成では，亜全摘または全摘＋一部皮下に自家移植．
3. 高Ca血症クリーゼでは，脱水の是正やビスホスホネート製剤などの投与．

補足事項

- 原発性副甲状腺機能亢進症は，尿路結石や，骨自発痛，筋力低下，倦怠感などの非特異的な症状によって発見されることもあるが，患者のほとんどは無症候性であり，一般検査での異常値により発見されることも多い．
- 無症状でも手術適応基準（血清Ca値≧基準値上限+1.0 mg/dL，クレアチニンクリアランス〔Ccr〕60 mL/分未満，骨密度〔T値〕＜－2.5 SDもしくは脆弱性骨折の既往，50歳未満）のいずれかに合えば手術が行われる．
- 汎発性線維性骨炎など，典型的な骨病変の頻度は10%以下である．
- 多発性腺腫や過形成は，多発性内分泌腫瘍症（MEN）の合併の可能性がある（286頁）．MEN1は下垂体腺腫（182頁）と膵神経内分泌腫瘍（280頁），MEN2Aは甲状腺髄様癌（233頁）と褐色細胞腫（278頁）の合併がある．
- 原発性副甲状腺機能亢進症と同様に血清Ca↑，PTH↑となる疾患に家族性低Ca尿性高Ca血症（FHH）がある．FHHはCa感知受容体の異常であり，手術では治癒しないために原発性副甲状腺機能亢進症との鑑別が重要になる．

Words & terms

病的骨折 〔240頁〕
何らかの骨の基礎疾患のため，骨の外力に対する抵抗力が低下し，わずかな外力で骨折に至るものをいう．

intact PTH 〔240頁〕
PTHは血中へ分泌された後，分解されるためPTH-C（C末端側），PTH-M（中間側），intact PTH（完全分子）として測定することができる．このうちintact PTHは血中半減期や腎障害による影響を受けにくく，より安定した測定結果が得られる（正常値：10～60 pg/mL）．

ALP_3 〔240頁〕
ALPには6つのアイソザイム（同じ作用をもつが，組成や構造が異なっている酵素）があり，それぞれ由来が異なる．骨由来のALP$_3$は骨芽細胞が産生しており，骨形成の指標となる．ALPには他に肝臓，小腸，胎盤由来のものがある．

オステオカルシン（BGP） 〔240頁〕
骨の成分であり，血中にも微量に存在する蛋白．骨芽細胞より合成され，骨芽細胞の活性のマーカーとして用いられる．

線維性骨炎 〔240頁〕
Caの再吸収によって骨の内部が線維組織に置き換わった状態．副甲状腺機能亢進症でみられる．

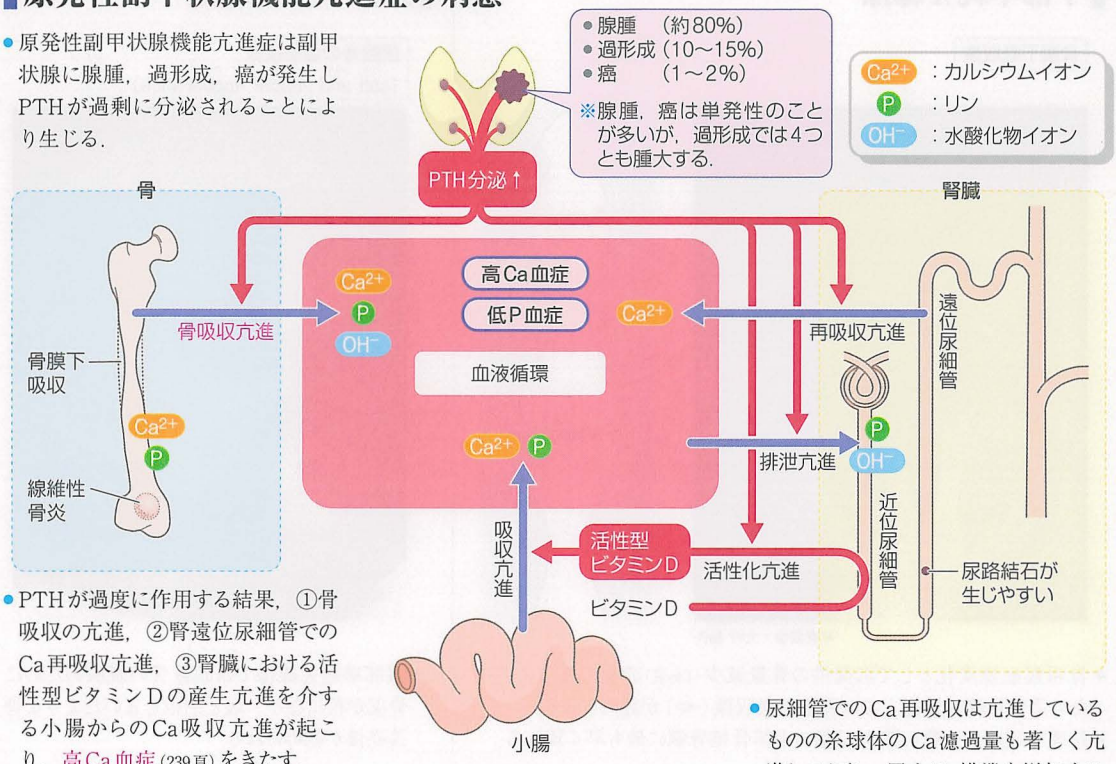
腎原性cAMP
尿中cAMPから糸球体で濾過されるcAMPを引いた値．PTH産生量の指標とされてきたが，PTHを直接測定できる現在では，診断的な重要性は薄らいでいる．Ca代謝異常が存在し，PTHやPTHrPの測定では病態が解明されないときに測定される．

- 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　- アルカリホスファターゼ（ALP）：alkaline phosphatase　- オステオカルシン（OC）：osteocalcin　- 骨γカルボキシグルタミン酸〔Gla〕含有蛋白（BGP）：bone γ-carboxyglutamic acid〔Gla〕protein　- サイクリックアデノシン3′,5′-一リン酸（cAMP）：cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate　- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia　- ^{99m}Tc-MIBI：^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile　- 副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）：parathyroid hormone related peptide

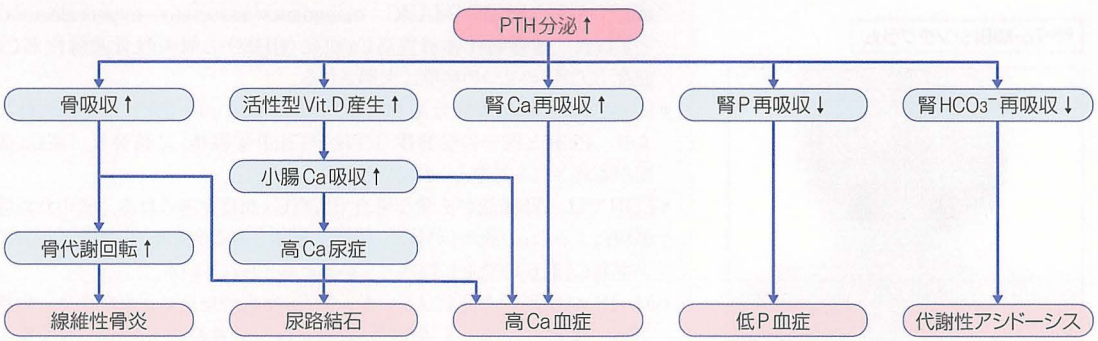
PTHの分泌過剰による

原発性副甲状腺機能亢進症の病態

- 原発性副甲状腺機能亢進症は副甲状腺に腺腫，過形成，癌が発生しPTHが過剰に分泌されることにより生じる．



- PTHが過度に作用する結果，①骨吸収の亢進，②腎遠位尿細管でのCa再吸収亢進，③腎臓における活性型ビタミンDの産生亢進を介する小腸からのCa吸収亢進が起こり，高Ca血症 (239頁) をきたす．
- Pについては骨・小腸からの吸収は増すものの，腎近位尿細管での排泄がそれを上回るため，低P血症となる．
- 尿細管でのCa再吸収は亢進しているものの糸球体のCa濾過量も著しく亢進しており，尿中Ca排泄も増加するため，尿路結石 (vol.8：238頁) が生じやすい．



- PTHは近位尿細管におけるHCO_3^-の再吸収を抑制することによってOH^-の排泄を促進している．したがって，PTHが過剰になると血中のHCO_3^-が減少し，代謝性アシドーシスとなる．またHCO_3^-の排泄亢進に伴いCl^-の再吸収が増加するため，高Cl性代謝性アシドーシスとなる．
- アシドーシスになるとアルブミンの陰イオン化が抑制され，その分Ca^{2+}と結合しにくくなる．このため生理活性のある遊離型のCa^{2+}が増加する (244頁)．
- 原発性副甲状腺機能亢進症の病型は以下のように大別できる．
  - 骨　型：骨病変 (線維性骨炎) が主体となる．
  - 腎　型：腎病変 (高Ca血症に基づく多尿および尿路結石) が主体となる．
  - 化学型：高Ca血症のみで無症状．2,000～3,000人当たり1人の有病率であり，現在はほとんどが化学型で発見される．

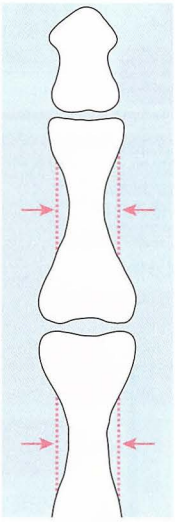
- 家族性低Ca尿性高Ca血症(FHH)：familial hypocalciuric hypercalcemia　- 近位尿細管(PT)：proximal tubule　- 遠位尿細管(DT)：distal tubule　- 代謝性アシドーシス：metabolic acidosis　- 線維性骨炎：fibrous osteitis　- 尿路結石：urinary calculus, urinary stone

特徴的な画像所見❶

手部単純X線像

骨膜下吸収像





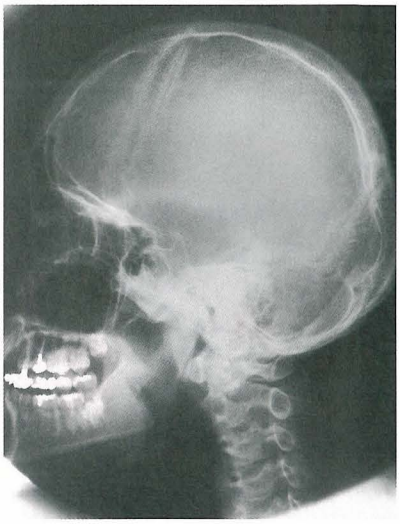
写真提供：大村 昌夫

- 骨粗鬆症様変化として汎発性の骨量減少（136頁）が生じる．このため手部単純X線像上では骨膜下吸収像（⇒）が認められる．
- 骨膜下吸収は一般に第2，3指の中節骨橈骨側に最も早く現れる．

特徴的な画像所見❷

頭部単純X線像

頭蓋骨の塩胡椒像
（salt and pepper appearance）

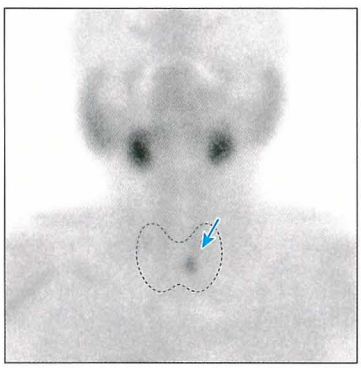


- 頭部単純X線像では頭蓋骨の脱灰のために骨梁が粗になり，塩と胡椒をまいたような骨透亮像が認められる．

特徴的な画像所見❸

副甲状腺シンチグラフィ

^{99m}Tc-MIBIシンチグラム



- 異所性副甲状腺腫をはじめ，術後再発性の病変や続発性副甲状腺機能亢進症（243頁）の主病変の検出に有用である．

Advanced Study

悪性腫瘍による高Ca血症

- がんによる入院患者に高Ca血症を認めることはまれではなく，“悪性腫瘍に伴う高Ca血症”（MAHC：malignancy associated hypercalcemia）とよばれ，腫瘍随伴体液性高Ca血症（HHM）と局所性骨溶解性高Ca血症（LOH）の2つの病態に大別される．
- HHMでは，腫瘍から分泌されるPTHrP（238頁）が，PTHとの相同性により，PTHと同一の受容体（PTH/PTHrP受容体）に結合し，高Ca血症が惹起されると考えられている．
- LOHでは，腎機能が正常な場合でも高Ca血症がみられる．そのため骨破壊によるCaの放出以外に，局所で産生されるケモカインやサイトカインが高Ca血症の発症に関与していると考えられている．
- MAHCに特異的な症状はないが，高Ca血症が是正されるだけで，食欲不振，便秘，夜間の多尿などが改善され，患者のQOLが違ってくることも多い．そのため，積極的に発見し治療すべきである．

	発症機序	主要な原因疾患
HHM（humoral hypercalcemia of malignancy）	● 腫瘍が分泌するPTHrPがPTHと同じ作用をもつため，高Ca血症となる．	● 肺癌 ● 扁平上皮癌 ● 腎癌 ● 膀胱癌 ● 卵巣癌 ● ATL など
LOH（local osteolytic hypercalcemia）	● 骨に転移，または浸潤した腫瘍の局所作用により，高Ca血症となる．	● 多発性骨髄腫 ● 乳癌 ● 悪性リンパ腫 など

● 骨粗鬆症：osteoporosis ● 骨膜下吸収：subperiosteal resorption ● ^{99m}Tc-MIBI：^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile ● 副甲状腺機能亢進症：hyperparathyroidism ● 腫瘍随伴体液性高Ca血症（HHM）：humoral hypercalcemia of malignancy ● 局所性骨溶解性高Ca血症（LOH）：local osteolytic hypercalcemia ● 副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）：parathyroid hormone related peptide ● クオリティ・オブ・ライフ（QOL）：quality of life ● 成人T細胞白血病（ATL）：adult T-cell leukemia

慢性腎不全が主な原因となる
続発性副甲状腺機能亢進症

- 副甲状腺以外の病変に由来する低Ca血症のためにPTHの分泌が持続的に亢進する病態を続発性(二次性)副甲状腺機能亢進症という.
- 原因疾患は慢性腎不全であることが圧倒的に多く，その他の原因としてはビタミンD作用不全，PTH不応症，薬剤性(フェノバルビタールなど)がある.

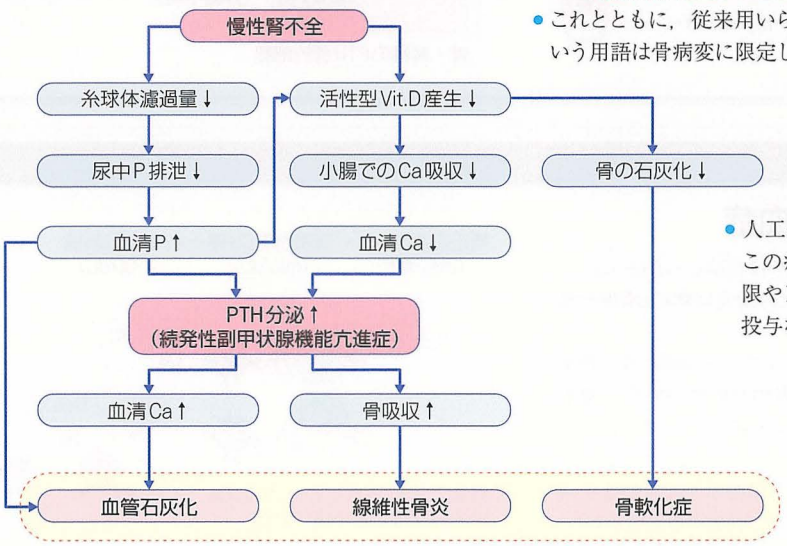
原発性と続発性との比較

	原発性	続発性
病態	副甲状腺の腫瘍・過形成 → PTH自律性過剰分泌 → 血清Ca高値	副甲状腺以外の病変による低Ca血症 → 代償性のPTH産生亢進 → 血清Ca低値～正常
症候	● 高Ca血症による症候 (239頁) ➡ 悪心・嘔吐，腹痛(消化器) ➡ 口渇，多飲・多尿，脱水，尿路結石(腎臓) ➡ 近位筋の筋力低下，倦怠感，易疲労感(神経，筋) ➡ 心電図異常(心臓) ● 骨変化 ➡ 線維性骨炎，骨粗鬆症様変化	● 異所性石灰化による症候 ➡ 血中のPが，骨吸収により生じたCaと結合して関節周囲，皮膚，結膜，血管壁へと沈着し，関節痛，皮膚瘙痒などの症状が生じる. ● CKD-MBD(慢性腎不全の場合) (vol.8：219頁)



- 続発性副甲状腺機能亢進症が慢性化し，副甲状腺からのPTH産生が自律的に亢進するようになった状態を三次性副甲状腺機能亢進症という.

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)の病態



- 慢性腎臓病では骨ミネラル(Ca，P)代謝異常が，血管を含む全身の石灰化をきたして生命予後に影響することが明らかになっており，そのため近年，「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)」という概念が提唱されている.
- これとともに，従来用いられていた「腎性骨異栄養症」という用語は骨病変に限定して使用されることとなった.

- 人工透析を受けている患者の多くはこの病態を呈するため，Pの摂取制限やP吸着剤，活性型ビタミンDの投与などが必要となる.



- 慢性腎不全(CRF)：chronic renal failure　- 副甲状腺ホルモン(PTH)：parathyroid hormone　- 線維性骨炎：fibrous osteitis
- 異所性石灰化：ectopic calcification　- 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)：chronic kidney disease - mineral and bone disorder　- 腎性骨異栄養症：renal osteodystrophy　- 糸球体濾過量〔値〕(GFR)：glomerular filtration rate　- 骨軟化症：osteomalacia

E20.0〜E20.9

副甲状腺機能低下症

監修 阿部 好文

intro.

副甲状腺ホルモン(PTH)の作用不足により低Ca血症(239頁)，高P血症をきたした病態をいう．PTH分泌不全による特発性・続発性副甲状腺機能低下症と，PTHに対する不応性による偽性副甲状腺機能低下症(246頁)に分けられる．

PTHの分泌および作用を中心に病態を理解する 副甲状腺機能低下症の分類と病態

- 特発性・続発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症は病因が全く異なるが，どちらも低Ca血症，高P血症となり，テタニー症状や大脳基底核の石灰化などが生じる．

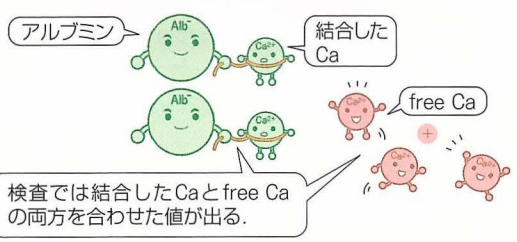
	特発性・続発性副甲状腺機能低下症	偽性副甲状腺機能低下症(PHP)
病因	●副甲状腺からのPTH分泌不全により低Ca血症，高P血症をきたす． ・特発性……自己免疫性(HAM症候群)(288頁) 先天性形成不全(DiGeorge症候群)(vol.6：30頁) ・続発性……甲状腺・頸部手術後など	●腎臓・骨のPTH不応症により，副甲状腺機能低下症に類似した症候を呈する．シグナル伝達の異常部位によりさらにⅠa型，Ⅰb型，Ⅱ型に分類される．
PTH分泌	●特発性 副甲状腺の破壊や形成不全によりPTH分泌が低下する． PTH分泌↓ ●続発性 甲状腺とともに副甲状腺も摘除されるため，PTH分泌が低下する．	PTH分泌↑ ●PTHが標的細胞に作用できず，血中Ca濃度が低下するため，副甲状腺からのPTHの分泌が増加する．
病態	骨 骨吸収低下 Ca^{2+} Ca^{2+} P OH^- 血液循環 Ca^{2+} P 腎臓 再吸収低下 遠位尿細管 排泄低下 P OH^- 低Ca血症 高P血症 吸収低下 活性型ビタミンD 活性低下 近位尿細管 ビタミンD 小腸	PTH PTH/PTHrP受容体 G蛋白遺伝子の…刷りこみ異常 PHP Ⅰb型 Gs AC G蛋白不活性化… PHP Ⅰa型 ATP cAMP cAMP産生以降の異常…… PHP Ⅱ型 生物学的作用発現 骨・腎臓のPTH標的細胞

Supplement

見かけ上の低Ca血症

- 血液中のCaで機能的に重要なのは遊離Ca(free Ca)であるが，測定に手間がかかるため通常は総Ca濃度を測定する．
- しかし総Caのうち約半分はアルブミン(Alb)などの蛋白と結合しているので，血中蛋白が低値の場合，遊離Ca濃度は正常でも総Ca濃度は低値となり“見かけ上の低Ca血症”となる．
- そこで血清Alb濃度が4 g/dL未満のときは右の補正式を用いて，Ca濃度を補正したうえで判断する必要がある．

補正血清Ca値(mg/dL) ＝ 実測血清Ca値(mg/dL) ＋4－血清Alb値(g/dL)



●副甲状腺ホルモン(PTH)：parathyroid hormone ●偽性副甲状腺機能低下症(PHP)：pseudo hypoparathyroidism ●HAM症候群：hypoparathyrodism-Addison-moniliasis syndrome ●アデニル酸シクラーゼ(AC)：adenylate cyclase ●アデノシン三リン酸(ATP)：adenosine triphosphate ●サイクリックアデノシン3′,5′-一リン酸(cAMP)：cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate

特発性副甲状腺機能低下症

intro.

自己免疫異常や先天性形成不全などにより副甲状腺からのPTH分泌が低下し，低Ca血症，高P血症をきたす病態をいう．甲状腺手術後などにPTH分泌が低下した場合は続発性副甲状腺機能低下症とよばれるが，その病態は特発性と同様である．

MINIMUM ESSENCE　idiopathic hypoparathyroidism

❶**テタニー症状**（**四肢強直性けいれん**，Chvostek（クボステーク）徴候，Trousseau（トルソー）徴候），精神症状，白内障，QT延長などがみられる．〈低Ca血症による症状〉

❷**血清Ca↓**（＜8.5mg/dL），尿中Ca↓，
血清P→～↑（≧3.5mg/dL）がみられる．

❸頭部CTで，大脳基底核や大脳白質内に**異常石灰化像**を認める．

➡ **副甲状腺機能低下症** を考える．

- 診断のために次の検査を行う．
  - ①糸球体濾過量測定……≧30mL/min/1.73m²（腎機能低下との鑑別）
  - ②血清intact PTH測定 …＜30pg/mL
    - ※偽性副甲状腺機能低下症では≧30pg/mLとなる

治療

1. **活性型ビタミンD₃**投与 …尿中Caの異常高値をきたしやすいため，血清Ca値の正常下限を目標とする．
2. Ca静注……けいれんやテタニー頻発がみられる際に用いる．
   - ※続発性のコントロールには，リン（P）制限食が有効である．

Words & terms

テタニー　〔245頁〕
低Ca血症や低Mg血症などにより神経が異常興奮し，筋肉の強縮やけいれんを主とした様々な症状を呈する状態をいう（239頁）．

補足事項

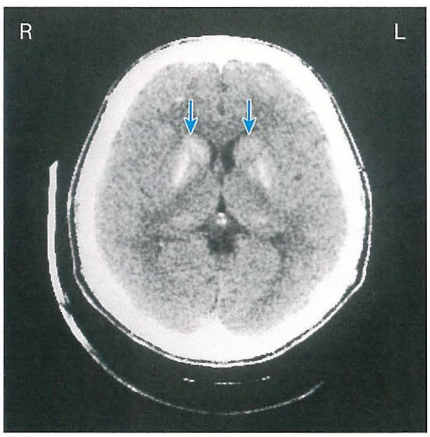
- 副甲状腺機能低下症の治療では，尿中Ca濃度が増加しすぎないように注意しながら活性型ビタミンD_3製剤を経口投与する．偽性副甲状腺機能低下症（246頁）では遠位尿細管でのPTH作用は残存しているので，特発性の場合の半量でよい．
- 低Mg血症では，標的臓器のPTH不応性のために血清PTHが上昇することがある．
- 同じく低Ca血症が見られる疾患に，ビタミンD欠乏症がある．この場合，診断には25-(OH)D測定が必要とされる（ただし，保険適用外）．

副甲状腺機能低下症に特徴的な画像所見

大脳基底核石灰化像

- 副甲状腺機能低下症では大脳基底核（vol.7：37頁）に異所性石灰化像をみることがある．
- ただし，大脳基底核石灰化像は本症以外にもParkinson（パーキンソン）病など種々の原因でみられ，原因が不明である場合も多い．
- 40歳以上でみられた場合は，生理的石灰化とみなし，それ以上の精査は不要である．

大脳基底核石灰化（単純CT像）



- 大脳基底核に左右対称性の高吸収域（異所性石灰化像）が認められる（➔）．

- テタニー：tetany　- けいれん：convulsion　- 白内障：cataract　- 異所性石灰化：ectopic calcification　- 大脳基底核：basal ganglia

偽性副甲状腺機能低下症（PHP）

intro. PTHの分泌は保たれているにもかかわらず，標的臓器のPTHに対する先天的不応性により，低Ca血症や高P血症などの副甲状腺機能低下状態を呈する疾患の総称．

MINIMUM ESSENCE　PHP：pseudo hypoparathyroidism

❶**全身けいれん（てんかん）**，**感覚異常**，**テタニー症状**（**Chvostek徴候**，**Trousseau徴候**），〈神経・筋系の興奮性亢進〉
不穏，不安，抑うつ，精神発達遅滞，認知症，〈精神・神経系の機能異常〉
皮膚乾燥，色素沈着，湿疹，
白内障，歯牙発育障害，**大脳基底核石灰化**　などがみられる．〈低Ca血症の症状〉

❷体型の異常（丸顔，低身長，中手骨の短縮）がみられる．〈Albright遺伝性骨異栄養症〈AHO〉〉

❸**血清Ca↓**，**P↑**（尿細管P再吸収率↑），**血清intact PTH↑**がみられる．

➡ **偽性副甲状腺機能低下症**を考える．

- 病型分類には，**Ellsworth-Howard試験**を行う．

治療　**活性型ビタミンD$_3$**を投与．

補足事項

- 偽性副甲状腺機能低下症（PHP）はホルモン不応症であるが，PTHが結合するPTH/PTHrP受容体（238頁）自体には異常はない．
- PHPは外因性のPTH負荷（Ellsworth-Howard試験）に対し，尿中cAMPおよびリン酸排泄の両方に増加がみられないⅠ型と，cAMP排泄増加反応は保たれているものの尿中リン酸排泄は増加しないⅡ型の2つに大別される．
- Ⅰ型はPTH/PTHrP受容体に共役するGsα蛋白の遺伝子に異常があり，さらにAHO（247頁）を呈するIa型と，AHOを呈さないIb型に分けられる．
- Ⅱ型はcAMP産生以降の障害によるものと考えられている（244頁）が，Ⅱ型と報告された患者の中にはその後，特発性副甲状腺機能低下症と判定されたものが多いため，存在自体に疑問が残されている．
- Ⅰa型と同様のAHOを示すが，腎のPTH反応性は障害されておらず血清CaやP濃度に異常を認めないものは，偽性偽性副甲状腺機能低下症とよばれている．これらの違いは組織特異的遺伝子刷りこみの違いに由来すると考えられている．

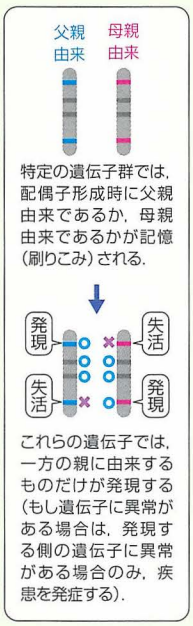
		低Ca血症 高P血症	血清PTH	E-H試験 cAMP反応	E-H試験 P反応	AHO	病　因
偽性副甲状腺機能低下症	Ia型	●	↑	−	−	●	*Gsα*遺伝子不活性化型変異（母親由来）＋遺伝子刷りこみ
	Ib型	●	↑	−	−	−	*Gsα*遺伝子刷りこみ異常
	Ⅱ型	●	↑	↑	−	−	cAMP産生以降の障害
偽性偽性副甲状腺機能低下症		−	→	↑	↑	●	*Gsα*遺伝子不活性化型変異（父親由来）＋遺伝子刷りこみ

● 陽性である

Words & terms

Ellsworth-Howard試験〔246頁〕
偽性副甲状腺機能低下症の病型を鑑別する検査．外因性にPTHを投与し，尿中のcAMPおよびP排泄量の変化を測定することにより鑑別する．

遺伝子刷りこみ〔246頁〕
ある特定の遺伝子群について，定められた一方の親（父あるいは母）から継承した遺伝子のみが選択的に機能し，他方の遺伝子は機能しないという遺伝現象．この現象は組織選択的に起こり，様々な遺伝病の原因ともなる．



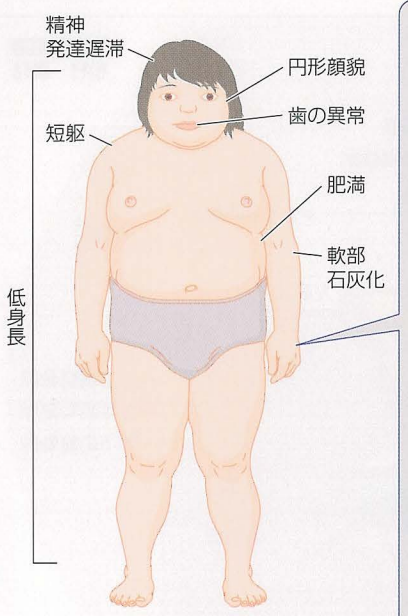
特定の遺伝子群では，配偶子形成時に父親由来であるか，母親由来であるかが記憶（刷りこみ）される．
これらの遺伝子では，一方の親に由来するものだけが発現する（もし遺伝子に異常がある場合は，発現する側の遺伝子に異常がある場合のみ，疾患を発症する）．

● 遺伝子刷りこみ：genomic imprinting　● Albright遺伝性骨異栄養症（AHO）：Albright hereditary osteodystrophy　● 副甲状腺ホルモン（PTH）：parathyroid hormone　● 副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）：parathyroid hormone related peptide　● サイクリックアデノシン3′,5′-一リン酸（cAMP）：cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate　● 偽性偽性副甲状腺機能低下症：pseudopseudohypoparathyroidism

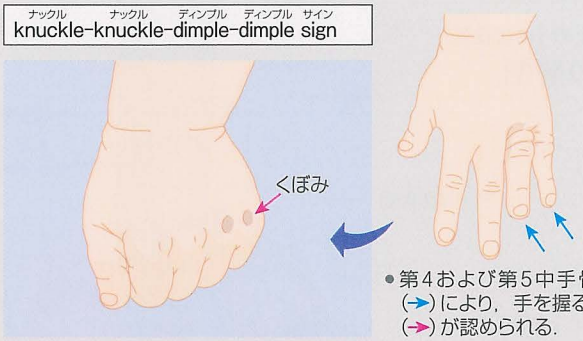
偽性副甲状腺機能低下症に特徴的

Albright遺伝性骨異栄養症（AHO）

- PHPのIa型，および偽性偽性副甲状腺機能低下症ではAlbright（オルブライト）遺伝性骨異栄養症（AHO）とよばれる特徴的な身体所見がみられる．



knuckle（ナックル）-knuckle（ナックル）-dimple（ディンプル）-dimple（ディンプル）sign（サイン）



- 第4および第5中手骨の短縮（➔）により，手を握るとくぼみ（➔）が認められる．

中手骨短小化（手部単純X線像）



- 左右の第4および第5中手骨が著明に短小化している（➔）．中足骨の短小化もみられることがある．

column

低Ca血症とてんかん

血中のCa濃度が下がると末梢神経線維の興奮性が高まり，自発性の反復性放電により筋が過剰に収縮をして「てんかん」に似たけいれんが起こります．一方，中枢神経では，血液脳関門が存在するため末梢神経に比べると影響は受けにくいのですが，やはり脳神経細胞の興奮性も上昇すると考えられており，不安，情緒不安定，集中困難などの多彩な精神症状がみられます．「最近イライラするんだ．カルシウムが足りないからかなあ」などという台詞をよく聞きますが，あながち嘘ではないかもしれません．

あるとき，てんかんの重積発作として搬送されてきた15歳の患者さんを診察しました．お母さんの話では家庭内暴力で困っているということでした．病名を聞くと「脳腫瘍」との答え．採血すると著明な低Ca血症を認め，血中Ca濃度を正常にしたらすべての症状が消えてしまいました．しかし血中副甲状腺ホルモン濃度は高値でした．

診断は？　そうです，偽性副甲状腺機能低下症なのです．この病気では脳に石灰化が起こります．それでこの患者さんはある病院の脳外科で脳腫瘍によるてんかんと診断されていたのです．てんかんの患者さんを診たらまず血清Ca濃度を測定してみる，これを鉄則にしたいですね．

阿部 好文

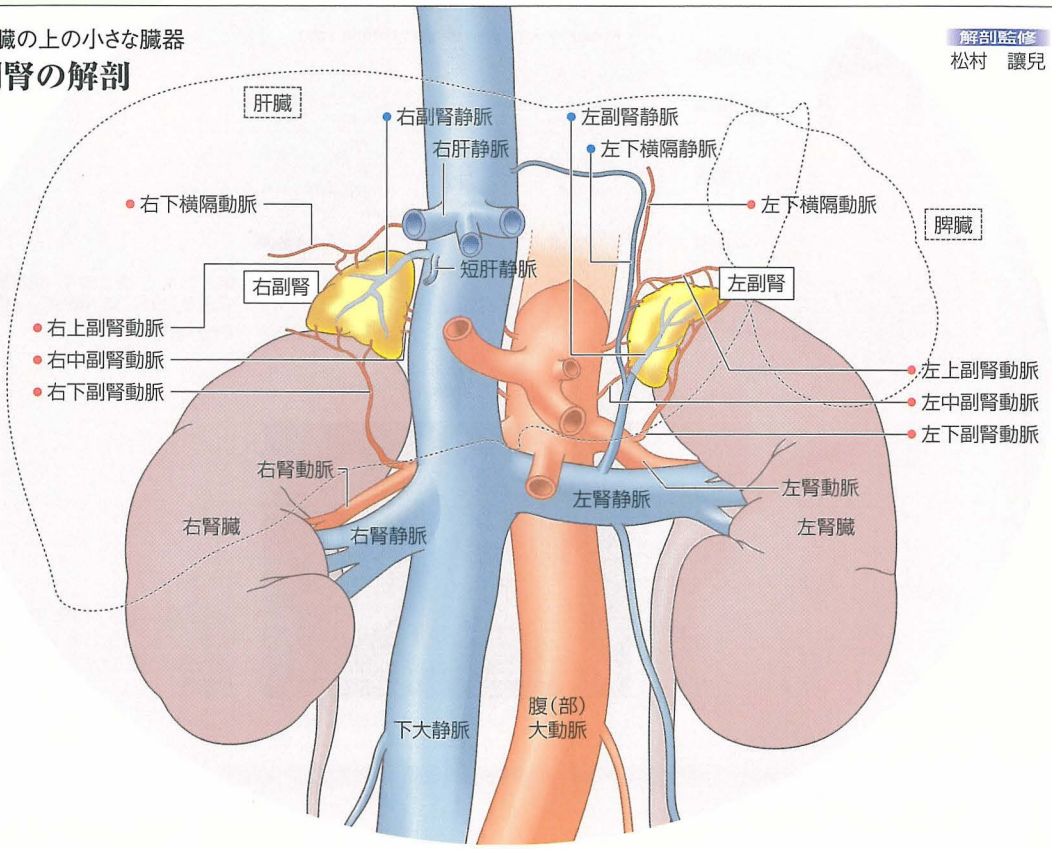
- 末梢神経：peripheral nerve　- 中枢神経：central nerve　- 血液脳関門（BBB）：blood-brain barrier　- 脳腫瘍：brain tumor

副腎総論

監修
大村　昌夫

腎臓の上の小さな臓器
副腎の解剖

解剖監修
松村　譲児

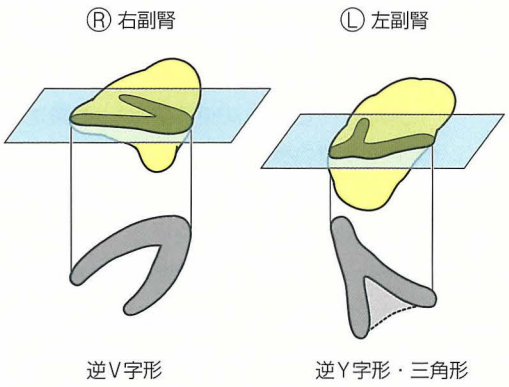


- 右副腎は右腎上極のやや上方，下大静脈背側，肝右葉内側に位置し，CT像（水平断）では逆Ｖ字形を呈する．
- 左副腎は左腎の上極前内側，膵尾部後方に位置し，CT像では逆Ｙ字形や三角形を呈する．
- 副腎は下横隔動脈，腹（部）大動脈，腎動脈から動脈支配を受ける．
- 右副腎静脈は直接下大静脈へ流入する．一方，左副腎静脈は左腎静脈へ流入することに注意する．

CT像でみる正常副腎の形態



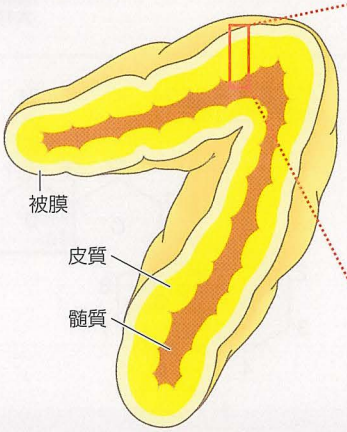
- 副腎は周囲を脂肪で取り囲まれており，CT上，軟部組織と同様の吸収値をもつ．



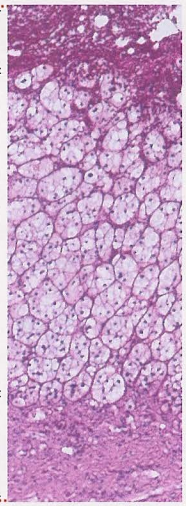
- 副腎動脈：adrenal artery　- 腹（部）大動脈：abdominal aorta　- 下横隔動脈：inferior phrenic artery　- 腎動脈：renal artery

副腎は皮質と髄質から構成される

副腎の組織



副腎の正常組織像



副腎の正常肉眼像

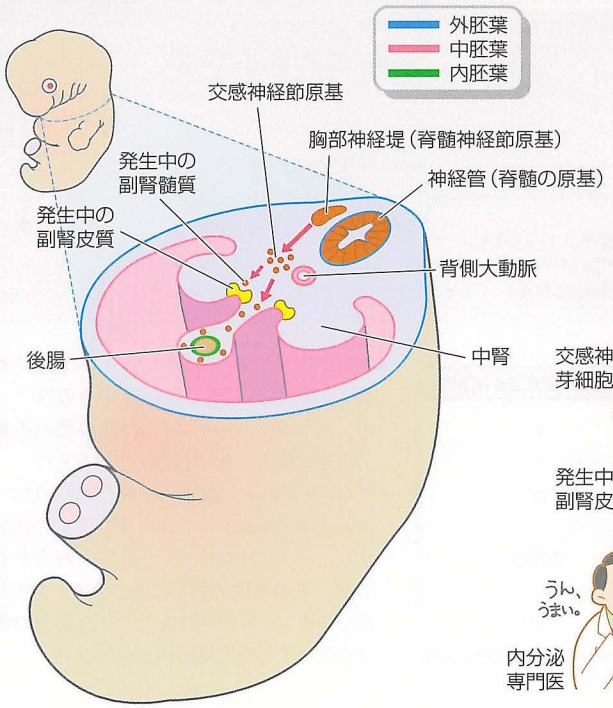


- 副腎は皮質（250頁）と髄質（276頁）からなる．
- 皮質ではコレステロールからステロイドホルモン（アルドステロン，コルチゾール，アンドロゲンなど）を合成・分泌する．
- 髄質は発生学的に皮質とは異なる起源をもち，その実態は「軸索を失った交感神経節後細胞」といわれている．髄質ではチロシンからカテコールアミン（主にアドレナリン）を合成・分泌する．

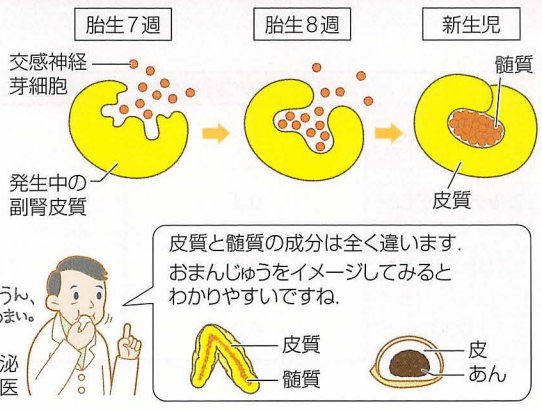
皮質と髄質は発生起源が異なる

副腎の発生

解剖監修
松村　譲児



- 副腎は2つの要素が合体して形成される．
  - 皮質－中胚葉由来
  - 髄質－外胚葉由来
- 胎生5週に，胸部神経堤由来の交感神経芽細胞の一部が発生中の皮質近くまで遊走する．この交感神経系由来の細胞が副腎の内方に侵入し，副腎髄質となる．



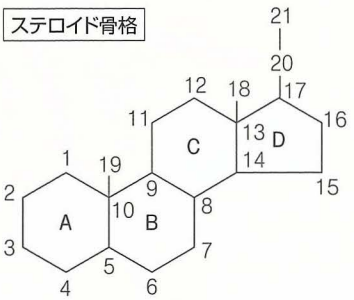
- 球状層：zona glomerulosa, glomerular zone　- 束状層：zona fasciculata, fascicular zone　- 網状層：zona reticularis, reticular zone　- ステロイドホルモン：steroid hormone　- アルドステロン：aldosterone　- コルチゾール：cortisol　- アンドロゲン：androgen　- カテコールアミン（CA）：catecholamine　- ノルアドレナリン（NA）：noradrenaline　- アドレナリン：adrenaline　- 交感神経節後線維：postganglionic sympathetic fiber

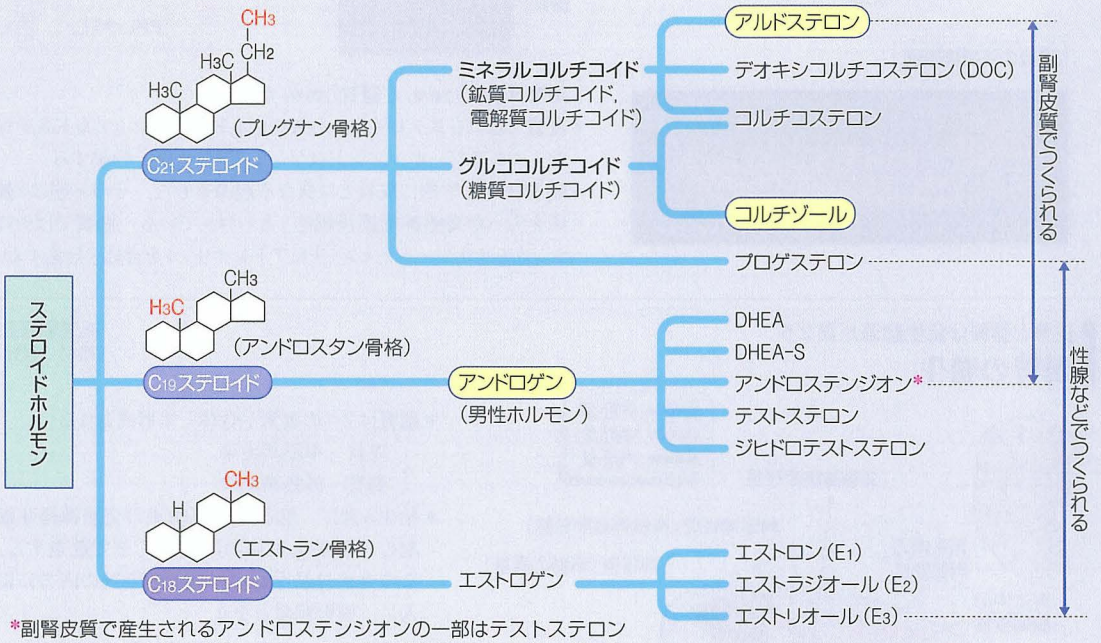
副腎皮質総論

監修
大村　昌夫

ステロイド骨格を有するホルモンである
ステロイドホルモンの種類

- ステロイド骨格をもつホルモンをステロイドホルモンという．基本骨格であるステロイド環に側鎖がつくことにより様々な作用をもつホルモンが生成される．生体内には副腎皮質ホルモンや性ホルモンがある．
- 副腎皮質では主にC_{21}ステロイドであるミネラルコルチコイド（アルドステロンなど）とグルココルチコイド（コルチゾールなど）がつくられる．性ホルモン（アンドロゲンやエストロゲンなど）は主に性腺でつくられるが，一部は副腎皮質でもつくられる（副腎アンドロゲン）．





*副腎皮質で産生されるアンドロステンジオンの一部はテストステロンに変換されて分泌される．また，それらの芳香化（アロマターゼによる変換）によりエストロンやエストラジオールも少量分泌される．

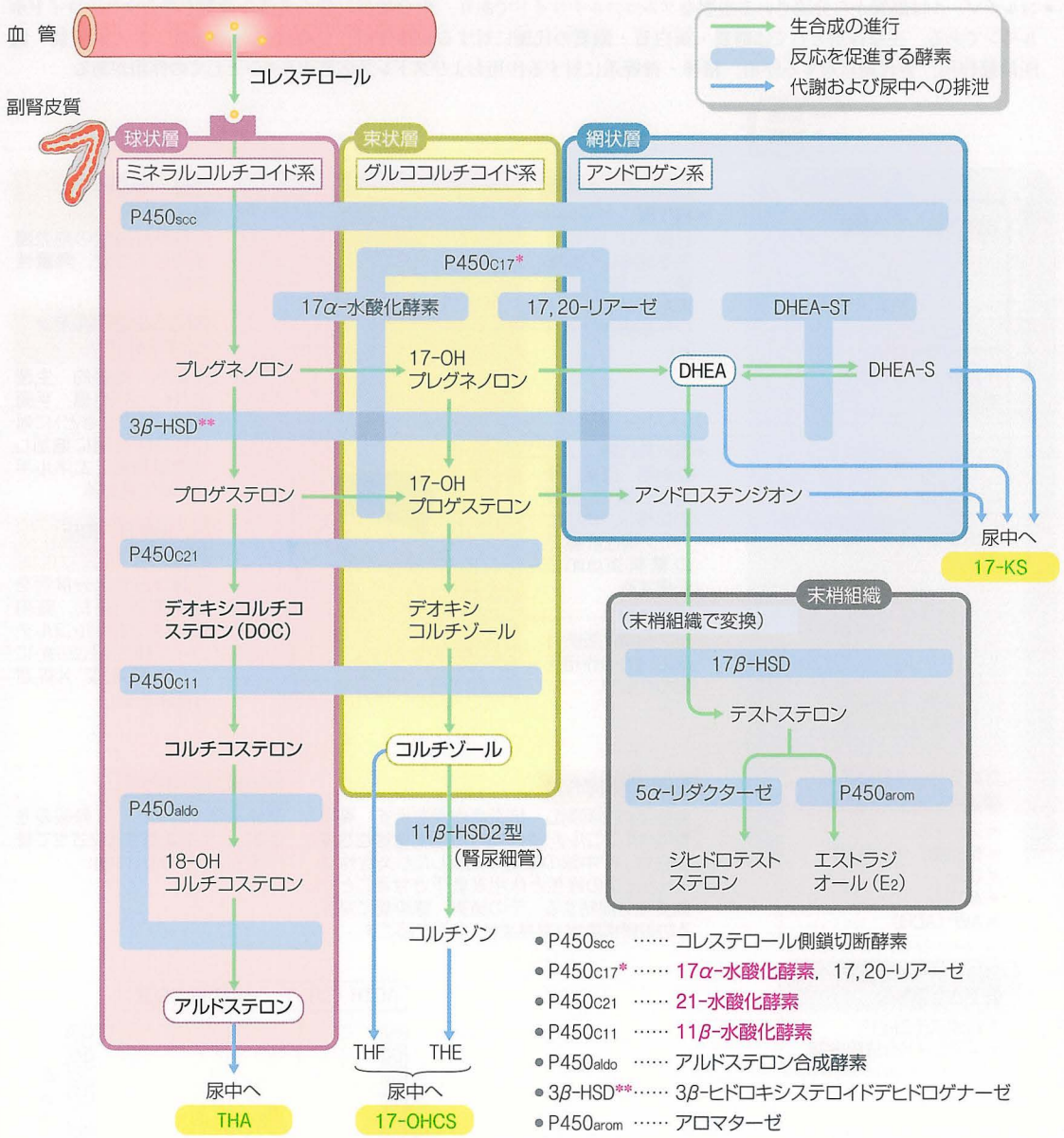
	グルココルチコイド活性	ミネラルコルチコイド活性
コルチゾール	1.0	1
コルチコステロン	0.3	15
アルドステロン	0.3	3,000
DOC	0.2	100

- グルココルチコイドはグルコース（糖質）や蛋白の代謝に対する強い作用をもつ．一方，ミネラルコルチコイドは電解質の代謝（Naの再吸収，Kの排泄）作用をもつ．
- アルドステロン，DOC，コルチコステロン，コルチゾールはグルココルチコイド活性およびミネラルコルチコイド活性の両方をもつが，その活性の強さに差がある．（左表にコルチゾールの活性を1とした場合の各コルチコイドの相対的活性を示す．）

- ミネラルコルチコイド：mineralocorticoid　- アルドステロン：aldosterone　- グルココルチコイド：glucocorticoid　- コルチゾール：cortisol　- アンドロゲン：androgen　- エストロゲン：estrogen　- デオキシコルチコステロン（DOC）：11-deoxycorticosterone　- デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）：dehydroepiandrosterone　- 硫酸デヒドロエピアンドロステロン（DHEA-S）：dehydroepiandrosterone sulfate

コレステロールから合成される

ステロイドホルモンの生合成・代謝（副腎皮質ホルモン）



*同一の酵素が異なる2つの活性をもつ．
**副腎にある3β-HSDには3β-HSD1と3β-HSD2の2つが存在することが最近判明した．3β-HSD1は主に球状層に，3β-HSD2は主に束状層に発現している．

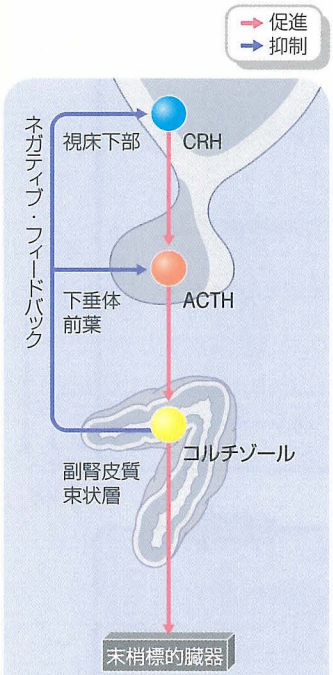
- 副腎皮質ステロイドホルモンはコレステロールを母体として，側鎖の切断→水酸化→脱水素の一連の反応によって生合成される（88頁）．この反応を媒介するのは5種類のチトクローム（P450）と3β-HSDであり，ミトコンドリアと滑面小胞体で行われる．それぞれの酵素につく数字（3，11，17，21）はステロイド骨格の炭素の位置（左頁参照）を表す．
- 球状層細胞にはP450C17がなくP450aldoが存在するため，コルチゾールは合成されず，アルドステロンが合成される．
- 副腎皮質ホルモンは肝臓で代謝を受けて尿中に排出される．アルドステロンはテトラヒドロ体（THA），コルチゾールは17-OHCS，副腎アンドロゲンは17-KSとして尿中に排泄される．

- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)：hydroxysteroid dehydrogenase
- テトラヒドロアルドステロン(THA)：tetrahydroaldosterone
- テトラヒドロコルチゾール(THF)：tetrahydrocortisol
- テトラヒドロコルチゾン(THE)：tetrahydrocortisone
- 17-OHCS：17-hydroxycorticosteroid
- デヒドロエピアンドロステロンスルホトランスフェラーゼ(DHEA-ST)：dehydroepiandrosterone sulfotransferase
- 17-KS：17-ketosteroid

視床下部－下垂体系により調節される

コルチゾールの作用と分泌調節

● コルチゾールは副腎から分泌される主要なグルココルチコイドであり，生命維持に最も重要な役割を果たすステロイドホルモンである．主な作用としては糖質・蛋白質・脂質の代謝に対する調節作用，免疫機能調節作用，水・電解質・血圧調節作用，骨代謝に対する作用，精神・神経系に対する作用およびストレス応答ホルモンとしての作用がある．

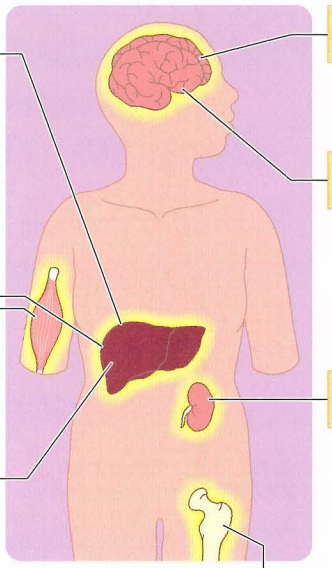


コルチゾール分泌を増加させるもの
- ストレス
- 低血糖，インスリン
- CRH
- ACTH
- AVP（ADH）

コルチゾール分泌を低下させるもの
- 合成ステロイド
- ステロイド合成阻害薬

代謝に対する作用

- **糖代謝**
  肝臓において糖新生を促進して血糖値を上昇させる．また，グリコーゲンを蓄積させる（4頁）．
- **蛋白質代謝**
  筋組織，皮膚，骨などで蛋白の分解を促進し，生じたアミノ酸を肝臓での糖新生（8頁）に利用する．
- **脂質代謝**
  脂肪分解と脂肪合成の両方の作用をあわせもつ．



精神・神経系に対する作用

中枢神経細胞の刺激閾値を低下させ，興奮性を高める．

ストレス応答ホルモンとしての作用

肉体的，精神的，生理的ストレス（外傷，手術，不安，低血糖など）に対し分泌は著明に増加し，循環器機能，エネルギー代謝を高める．

水・電解質・血圧調節作用

腎臓からの水分排泄を促進する．また，高用量ではミネラルコルチコイド様作用（250頁）によりNa再吸収，K排泄を促進する．

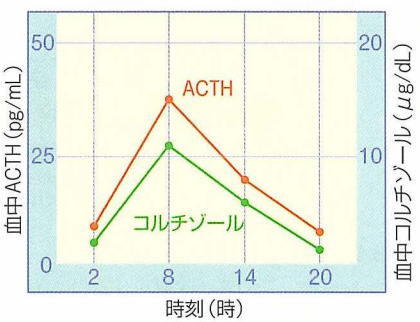
免疫機能調節作用

免疫反応を抑制し，抗炎症作用を示す．高用量のグルココルチコイドは毛細血管透過性を減弱させ，好中球の遊走を阻害したり炎症性サイトカインの産生と作用を低下させることで，免疫系を抑制する．その結果，感染症に対する防御機構障害（易感染性）を引き起こす．

骨代謝に対する作用

破骨細胞を増加させて骨吸収を促進し，骨芽細胞を減少させて骨形成を低下させる（137頁）．

ACTH・コルチゾールの日内変動



● ACTHとコルチゾールの分泌には典型的な日内変動が認められ，ヒトでは分泌ピークは早朝にあり，夜間に最低となる．



一般的に臨床で「ステロイド（副腎皮質ステロイド）」とよばれるのは，コルチゾールおよびコルチゾールのグルココルチコイド活性のみを強化した物質（合成ステロイド）のことです．
コルチゾール（ヒドロコルチゾン）はミネラルコルチコイド活性をあわせもっている（250頁）のに対し，合成ステロイドの多くは，抗炎症作用や免疫抑制作用などのグルココルチコイド活性のみを強く発揮するため，炎症・アレルギー・自己免疫疾患などの幅広い病態に対して用いられます（vol.6：50頁）．

● 視床下部：hypothalamus　● 下垂体：pituitary gland　● 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　● 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　● バゾプレシン（AVP）：arginine vasopressin　● 抗利尿ホルモン（ADH）：antidiuretic hormone　● 糖新生：glyconeogenesis　● 破骨細胞：osteoclast　● 骨吸収：bone resorption　● 骨形成：osteogenesis, bone formation

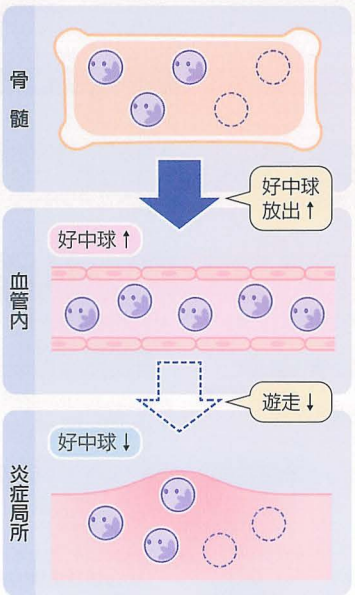
コルチゾールの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
・代謝に対する作用 ・肝臓での糖新生亢進 ・グリコーゲン合成促進 ・蛋白質分解促進 ・脂質代謝作用	・耐糖能低下（二次性糖尿病） ・筋萎縮，赤色皮膚線条，皮下溢血 ・脂質異常症，中心性肥満，満月様顔貌，buffalo hump（バッファロー ハンプ）	・低血糖
・免疫機能調節作用 ・抗炎症作用（高用量）	・易感染性	
・水・電解質・血圧調節作用 ・水利尿作用 ・ミネラルコルチコイド様作用（高用量）	・高血圧，浮腫	・低血圧，水利尿不全
・骨代謝に対する作用 ・骨形成抑制作用	・骨粗鬆症，尿路結石（骨から放出されたCaによる）	
・精神・神経系に対する作用 ・中枢神経の興奮性促進	・抑うつ，不安，不眠，多幸	・易疲労感，食欲低下
・ストレス応答ホルモンとしての作用 ・ストレス負荷時の循環およびエネルギー代謝の維持		

過剰症状のみられる代表的な疾患
- Cushing（クッシング）症候群（256頁）

低下症状のみられる代表的な疾患
- 先天性副腎皮質過形成（274頁）
- Addison（アジソン）病（270頁）
- 下垂体前葉機能低下症（194頁）

column

コルチゾール過剰と白血球



コルチゾール過剰状態では上記の様々な作用以外に，末梢血で白血球数の増加もみられます．コルチゾールのもつグルココルチコイド作用が免疫反応の抑制に働くことを考えると，白血球数が増加するのは一見おかしいように思えます．これはどうしてなのでしょうか？

コルチゾール過剰により増加する白血球の内訳をみてみると，好中球↑，好酸球↓，リンパ球↓であり，白血球の増加は好中球の増加によるものであることがわかります．コルチゾールの作用によって好中球の骨髄から血中への遊出は促進されますが，末梢血から組織（炎症局所など）への遊走は抑制されるため，末梢血中で好中球は増加します．一方，好酸球は脾臓や肺に留まるようになるため，末梢血中で好酸球は減少します．またリンパ球も，その増殖が抑制されるため減少します．

このように（炎症局所への遊走が抑制された）好中球の増加によって白血球数が増加する一方で，リンパ球が減少することなど*が免疫抑制へとつながるわけです．

医療情報科学研究所

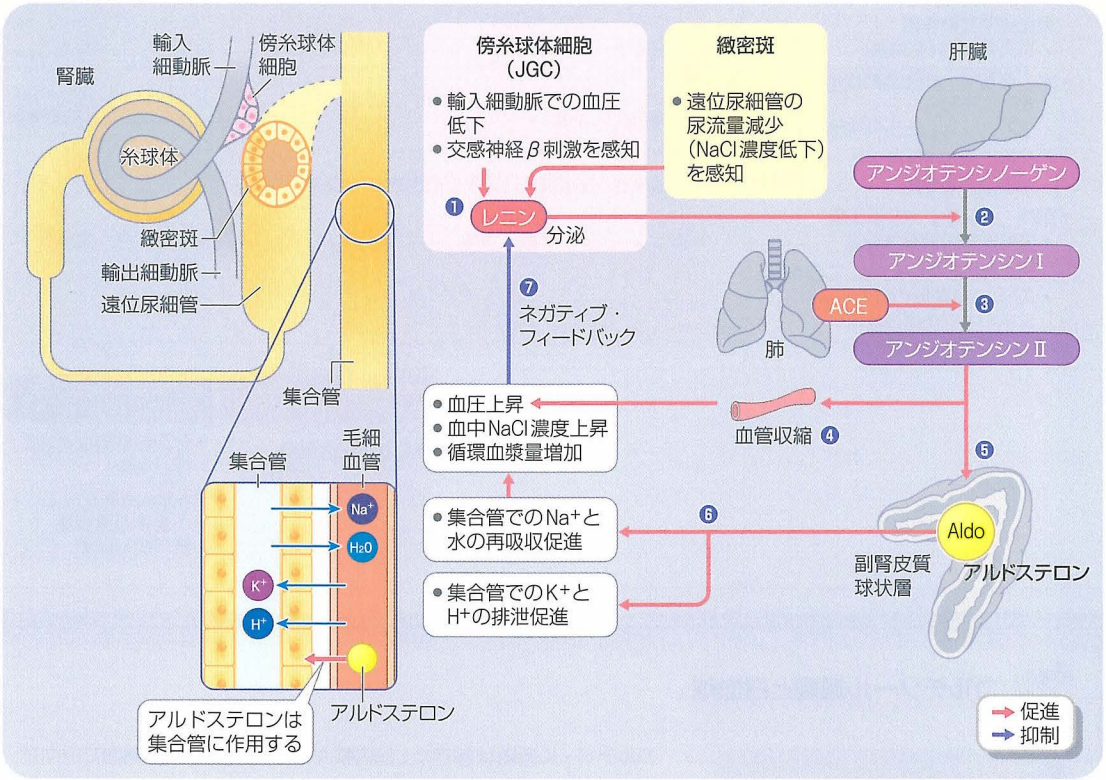
*実際にはリンパ球の減少以外にも，サイトカイン（IL-2など）の抑制，マクロファージの抗原提示能の低下など，様々な機序が関わっていると考えられている．

・筋萎縮：muscle atrophy　・赤色皮膚線条：red striae cutis　・皮下溢血：suggillation　・脂質異常症：dyslipidemia　・中心性肥満：central obesity　・満月様顔貌：moon face　・先天性副腎皮質過形成：congenital adrenocortical hyperplasia

RAA系により調節される

アルドステロンの作用と分泌調節

- アルドステロンは副腎から分泌される主要なミネラルコルチコイドであり，腎臓の集合管に作用して，Naと水の再吸収を促進し，血圧上昇や循環血漿量増加を示す．
- アルドステロンの分泌は，以下のようにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）によって調節されている．



❶①血圧低下，②遠位尿細管の尿流量低下，③交感神経β刺激を受けて傍糸球体細胞からレニンが分泌される．

❷レニンは，肝臓で産生されるアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンⅠに変換する．

❸肺などの血管内皮細胞から分泌されるACEによって，アンジオテンシンⅠはアンジオテンシンⅡへ変化する．

❹アンジオテンシンⅡは血管平滑筋のAT1受容体に作用して，全身の血管を収縮させる（昇圧作用）．

❺さらにアンジオテンシンⅡはAT1受容体を介して副腎皮質からのアルドステロン分泌を促進する．

❻アルドステロンが集合管におけるNa+と水の再吸収を促進し，循環血漿量は増加する．

❼❹❻によって血圧上昇やNaCl濃度上昇が起こり，レニン分泌は抑制される（ネガティブ・フィードバック）．

アルドステロンの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
• 電解質代謝作用 腎集合管での { • Na+，水の再吸収促進 { • K+，H+の排泄促進	• 高血圧 • 低K血症，筋力低下，代謝性アルカローシス	• 低血圧，低Na血症 • 高K血症，代謝性アシドーシス
	過剰症状のみられる代表的な疾患	低下症状のみられる代表的な疾患
	• アルドステロン症（262頁） • 腎血管性高血圧（vol.2：302頁） • 悪性高血圧	• 先天性副腎皮質過形成（P450c21欠損症塩喪失型など）〔274頁〕 • Addison（アジソン）病（270頁）

アルドステロン分泌を増加させるもの

- 血圧低下
- 体液量減少
- Na濃度低下
- K濃度上昇
- 交感神経刺激
- レニン
- アンジオテンシン
- ACTH
- プロスタグランジン
- 利尿薬

アルドステロン分泌を低下させるもの

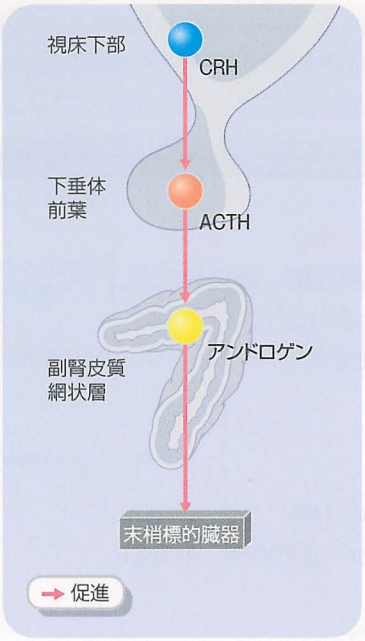
- 血圧上昇
- 体液量増加
- Na濃度上昇
- K濃度低下
- β遮断薬
- Ca拮抗薬
- レニン抑制薬
- ACE阻害薬
- アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）
- NSAIDs（エヌセイズ）

• レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）：renin-angiotensin-aldosterone system　• 傍糸球体細胞（JGC）：juxtaglomerular cell　• 緻密斑：macula densa　• アンジオテンシン変換酵素（ACE）：angiotensin converting enzyme　• アンジオテンシンⅡタイプ1受容体（AT1受容体）：angiotensin Ⅱ type 1 receptor　• 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）：non-steroidal anti-inflammatory drugs

視床下部-下垂体系により調節される

副腎アンドロゲンの作用と分泌調節

- 副腎皮質より分泌される性ホルモンで，男性では生殖器の発達・機能維持，女性では恥毛・腋毛の発生などの作用をもつ．



副腎アンドロゲンの作用	分泌過剰症状	分泌低下症状
• 男性化作用	• 体毛増加，声音低化，無月経（女性） • 骨端線早期閉鎖（発育期） • 46,XX DSD（274頁）	• 恥毛・腋毛の脱落（女性） • 性欲低下，ED（79頁）（男性）
	⌄⌄	⌄⌄
	過剰症状のみられる代表的な疾患	低下症状のみられる代表的な疾患
	• 先天性副腎皮質過形成（P450c11欠損症，P450c21欠損症など） • 副腎癌 • 異所性ACTH症候群 • Cushing病	• 先天性副腎皮質過形成（P450c17欠損症，先天性副腎リポイド過形成症） • Addison病

副腎アンドロゲン分泌を増加させるもの
- CRH
- ACTH

副腎アンドロゲン分泌を低下させるもの
- 合成ステロイド

- 副腎皮質が分泌する副腎アンドロゲン（DHEA，アンドロステンジオン）は末梢でテストステロンやエストロゲンに変換されて作用する．
- 副腎アンドロゲンは，精巣から分泌されるテストステロンの20%程度の男性化作用をもつ．正常量ではその作用は極めて弱いが，分泌過剰となると男性化徴候が出現する．

副腎アンドロゲンは，胎生期における性分化に重要な役割を果たしています．そのためアンドロゲン過剰を示す副腎疾患では，生下時より男性化徴候がみられます（副腎性器症候群〔274頁〕）．



内分泌専門医

- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　- 性分化疾患（DSD）：disorders of sex development　- 勃起障害（ED）：erectile dysfunction　- デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）：dehydroepiandrosterone

E24.9

Cushing症候群

監修 大村 昌夫

intro.

Cushing(クッシング)症候群は，副腎腺腫，副腎癌，副腎過形成，ACTH産生下垂体腺腫(Cushing病)〔192頁〕などにより，コルチゾールの過剰分泌を呈する病態の総称である．比較的まれな疾患であり，40～50歳代の女性に多い．

MINIMUM ESSENCE　Cushing's syndrome

❶好発：40～50歳代の女性　〈男女比1：4〉

❷**満月様顔貌**，**中心性肥満**，**水牛様肩**(**buffalo hump**(バッファロー ハンプ))，
赤色皮膚線条，**皮膚の菲薄化**(ひはく)，**高血圧**，浮腫，高血糖，脂質異常症，
骨粗鬆症，腎・尿路結石，皮下溢血，易感染性，筋力低下，精神異常．　〈コルチゾール分泌過剰〉

❸痤瘡(にきび)，女性では加えて，月経異常，男性化徴候(**多毛**)．〈アンドロゲン分泌過剰〉

❹Na↑，K↓，代謝性アルカローシス，
白血球数↑(好中球↑，リンパ球↓，好酸球↓)．

❺血中 or 尿中遊離**コルチゾール**(→～)↑，
血中コルチゾールの日内変動消失などの所見がみられる．　〈コルチゾール分泌過剰〉

❻低用量デキサメタゾン抑制試験(1 mg)でコルチゾールが抑制されない．

➡ **Cushing症候群** を考える．

- 病型分類，鑑別診断のために以下の検査を行う．

1. 内分泌学的検査：血中ACTH測定，血中DHEA-S測定，CRH試験，
選択的静脈洞血サンプリング(下錐体静脈洞または海綿静脈洞)．
2. 画像検査：
CT(副腎)，MRI(下垂体)，^{131}I-アドステロール副腎シンチグラフィ

治療　手術療法が第一選択となる．

1. **副腎腺腫**・副腎癌　：腫瘍摘出術
2. 副腎皮質過形成　：両側副腎の摘出後，ホルモン補充療法
3. Cushing病(下垂体腺腫)：経蝶形骨洞手術，ガンマナイフなど
4. 異所性ACTH産生腫瘍　：原発巣の摘出

※手術困難例に対しては薬物療法(メチラポン，トリロスタン，ミトタンなど)が行われる．

Words & terms

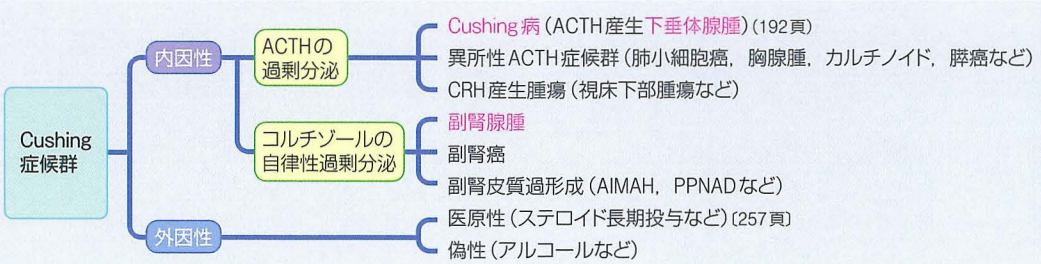
偽性Cushing症候群〔256頁〕
重症感染症などのストレス，多嚢胞性卵巣症候群，肥満，慢性アルコール中毒，内因性うつ病などが原因となり，血中・尿中コルチゾール高値，少量デキサメタゾン抑制試験での抑制欠如，ACTHおよびコルチゾールの日内変動消失など，Cushing症候群と類似した検査所見を呈する病態．

ACTH非依存性大結節性副腎過形成(AIMAH)〔256頁〕
両側副腎が腫大し，ACTH非依存性の大結節(4 cm以下)が多発する疾患．成因として*ARMC5*遺伝子の不活性化変異が指摘されている．

原発性色素結節性副腎皮質疾患(PPNAD)〔256頁〕
両側副腎に黒褐色の小結節が多発する疾患．*PRKAR1A*遺伝子の変異が報告されている．

コルチゾール過剰の原因により分類する
Cushing症候群の分類

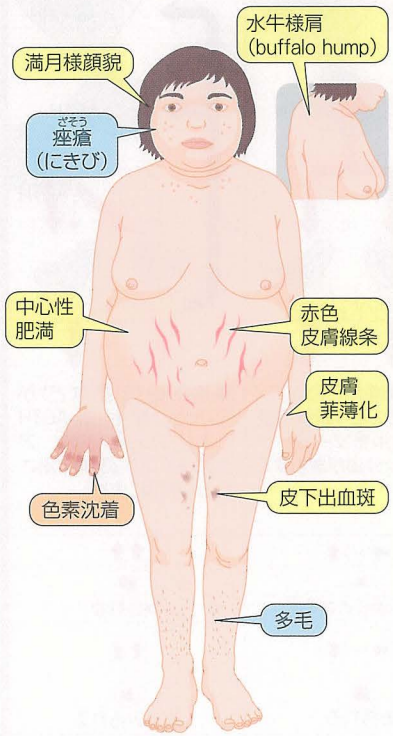
- Cushing症候群は慢性のコルチゾール過剰に起因する疾患の総称である．コルチゾールが過剰となる原因として以下のものがある．
- 副腎腺腫とCushing病(下垂体腺腫)が多くを占める(259頁)．



- コルチゾール：cortisol　- 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)：adrenocorticotropic hormone　- 硫酸デヒドロエピアンドロステロン(DHEA-S)：dehydroepiandrosterone sulfate　- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)：corticotropin-releasing hormone　- 経蝶形骨洞手術(TSS)：transsphenoidal surgery　- ACTH非依存性大結節性副腎過形成(AIMAH)：ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia　- 原発性色素結節性副腎皮質疾患(PPNAD)：primary pigmented nodular adrenocortical disease

各ホルモンの過剰症状が複数みられる
Cushing症候群の症状

- Cushing症候群の症状はコルチゾール過剰，アンドロゲン過剰，ACTH過剰のそれぞれに基づくものが出現する（180，252，255頁）．
- 病型により出現する症状に違いがあることに注意する（258頁）．



	症　状	病態生理	頻　度*
コルチゾール過剰症状	満月様顔貌・中心性肥満	体脂肪分布が異常になり，顔面や体幹に脂肪が集中的に沈着する一方，四肢はやせ細る．	約80%
	高血圧	コルチゾールのミネラルコルチコイド（アルドステロン）様作用により，Na，水が貯留する．	約80%
	水牛様肩	体脂肪分布異常により，肩甲骨付近にも脂肪が沈着する．	約65%
	（伸展性）赤色皮膚線条	蛋白異化亢進による皮膚の菲薄化と急速な脂肪沈着による真皮の伸展が起こり，真皮に亀裂が生じる．	約50%
	浮腫	高血圧と同様の機序による（浮腫は下腿に多く，女性にみられやすい）．	約50%
	筋萎縮・筋力低下	蛋白異化が亢進し，四肢はやせ細り，筋力が低下する．	約50%
	骨粗鬆症，尿路結石	骨新生の抑制，ビタミンDの作用抑制による腸管からのCa吸収↓，尿中Ca排泄↑．	約50%
	糖尿病	糖新生亢進，インスリン抵抗性増大による耐糖能低下．	約45%
	皮下溢血	血管壁の異化作用による断裂．	約45%
	精神症状	中枢神経細胞の被刺激性が亢進し，抑うつや精神的な不安定，不眠や多幸がみられることがある．	約20%
	易感染性	免疫反応の抑制．	約15%
アンドロゲン過剰症状	月経異常	アンドロゲン分泌過剰とコルチゾールによるLH分泌抑制により，無月経となる．	約60%
	多毛，瘙痒（にきび）	アンドロゲン分泌過剰による男性化徴候（瘙痒の発症には易感染性も関わる）．	約40%
ACTH過剰症状	色素沈着	ACTHの分泌が過剰な場合，皮膚粘膜に色素が沈着する（272頁）．	約20%

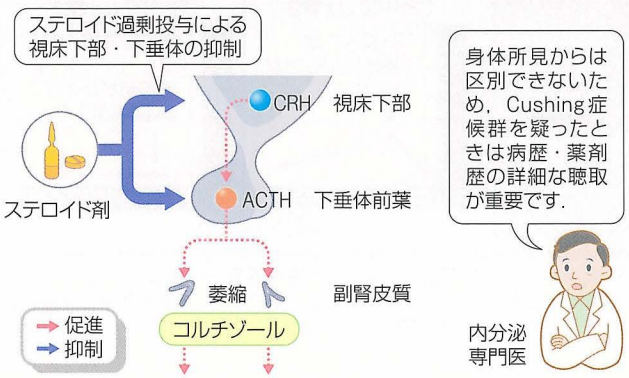
*厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会：平成10年度研究報告書より

- アンドロゲン過剰による症状は，副腎癌やACTHの過剰分泌によるもの（異所性ACTH症候群，Cushing病）でみられることが多い．

Supplement

医原性Cushing症候群

- ステロイド剤を長期にわたり投与すると，グルココルチコイド過剰症状を示す．この状態を医原性Cushing症候群という．
- 投与されたステロイドにより，視床下部や下垂体はネガティブ・フィードバックによる抑制を受ける．すると，ACTH分泌は抑制され，副腎からのコルチゾール分泌も低下する（血中コルチゾールは低値となる）．このためCushing症候群（256頁）診断のための各種負荷試験に無反応である．

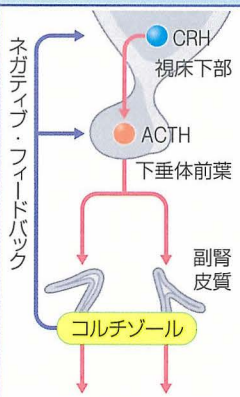
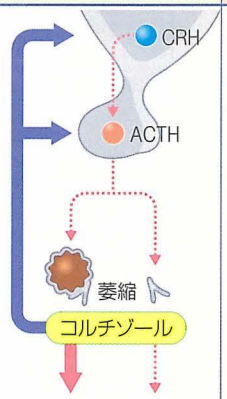
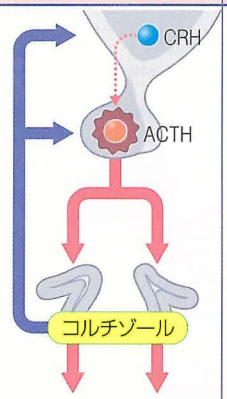
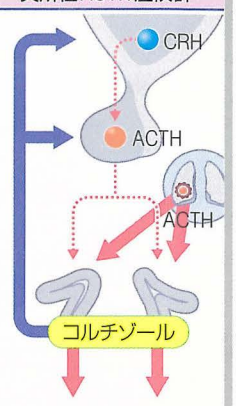
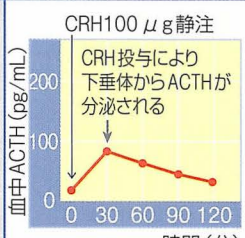
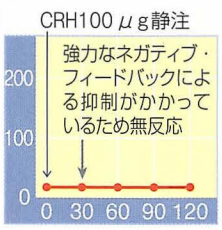
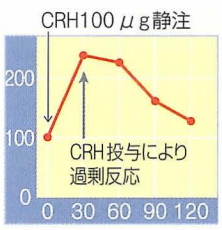
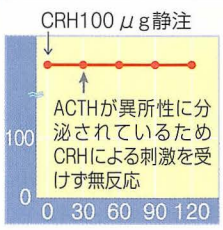


- 満月様顔貌：moon face　- 中心性肥満：central obesity　- 高血圧：hypertension　- 水牛様肩：buffalo hamp　- 赤色皮膚線条：red striae cutis　- 浮腫：edema　- 筋萎縮：muscle atrophy　- 骨粗鬆症：osteoporosis　- 糖尿病（DM）：diabetes mellitus，diabetes　- 多毛：hirsutism　- 色素沈着：chromatosis　- 黄体形成ホルモン（LH）：luteinizing hormone

ACTHの低下がみられたら副腎性である

病態および各病型における内分泌検査所見

→促進 →抑制

	正常	Cushing症候群		
		ACTH非依存性	ACTH依存性	
		副腎性	下垂体性（Cushing病）	異所性ACTH症候群
病態	 正常については副腎皮質総論参照（250頁）.	 副腎腫瘍（腺腫，癌）や過形成によりコルチゾールが自律性に分泌され，下垂体からのACTH分泌は抑制される（図は副腎腫瘍の場合）.	 下垂体腺腫からのACTH過剰分泌により副腎皮質からのコルチゾール，アンドロゲン分泌が増加する（192頁）.	 腫瘍細胞（肺癌など）が異所性に産生したACTHによりコルチゾール，アンドロゲンが過剰分泌される（非常にまれ）.
血中ACTH	➡	⬇	(➡～)⬆	⬆⬆
ACTH過剰症状	–	× みられない	▲ みられることがある	● みられる
血中or尿中遊離コルチゾール	➡	⬆	(➡～)⬆	⬆⬆
コルチゾール過剰症状	–	● みられる	● みられる	◉ 強くみられる
血中DHEA-S	➡	腺腫 ⬇ / 癌 ⬆⬆ / 過形成 ➡	⬆	⬆
アンドロゲン過剰症状	–	▲ / ● / ▲	● みられる	● みられる
デキサメタゾン抑制試験（低用量：0.5または1 mg*内服）	血中コルチゾール<5 μg/dL** 抑制される	血中コルチゾール≧5 μg/dL** 抑制されない	血中コルチゾール≧5 μg/dL** 抑制されない	血中コルチゾール≧5 μg/dL** 抑制されない
CRH試験				

*下垂体性を疑った場合は0.5 mg，副腎性を疑った場合は1 mgのデキサメタゾンを用いた抑制試験を行う．

**2014年5月現在，subclinical Cushing症候群（261頁）の診断基準の見直しが進められており，下垂体性・副腎性のどちらも一晩1 mgデキサメタゾン負荷後の血中コルチゾール≧1.8 μg/dLを，Cushing症候群も含めたカットオフ値とする方向で議論が進んでいる．

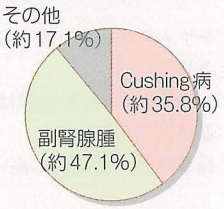
↗

●副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone ●副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone ●下垂体前葉：anterior ptuitary gland ●副腎皮質：adrenal cortex ●コルチゾール：cortisol ●下垂体腺腫：pituitary adenoma ●硫酸デヒドロエピアンドロステロン（DHEA-S）：dehydroepiandrosterone sulfate ●アンドロゲン：androgen ●デキサメタゾン：dexamethasone

［左頁の解説］

- 副腎性では，ACTH分泌は抑制されるためACTH過剰症状は出現しない．
- 副腎癌では腫瘍細胞がコルチゾール，アンドロゲンを自律性に分泌する場合があり，男性化徴候が現れることがある．
- 異所性ACTH産生腫瘍ではACTHの分泌量が多いため色素沈着がみられるが，下垂体性ではそれほど多量でないため色素沈着はみられにくい．
- デキサメタゾン抑制試験は「ACTH分泌抑制試験」である（260頁）．
- CRH試験は「ACTH分泌刺激試験」である．CRHを静注して血中ACTH（またはコルチゾール）の反応を調べる．正常では下垂体からのACTH分泌が刺激され，ACTHまたはコルチゾールの血中濃度が上昇する．

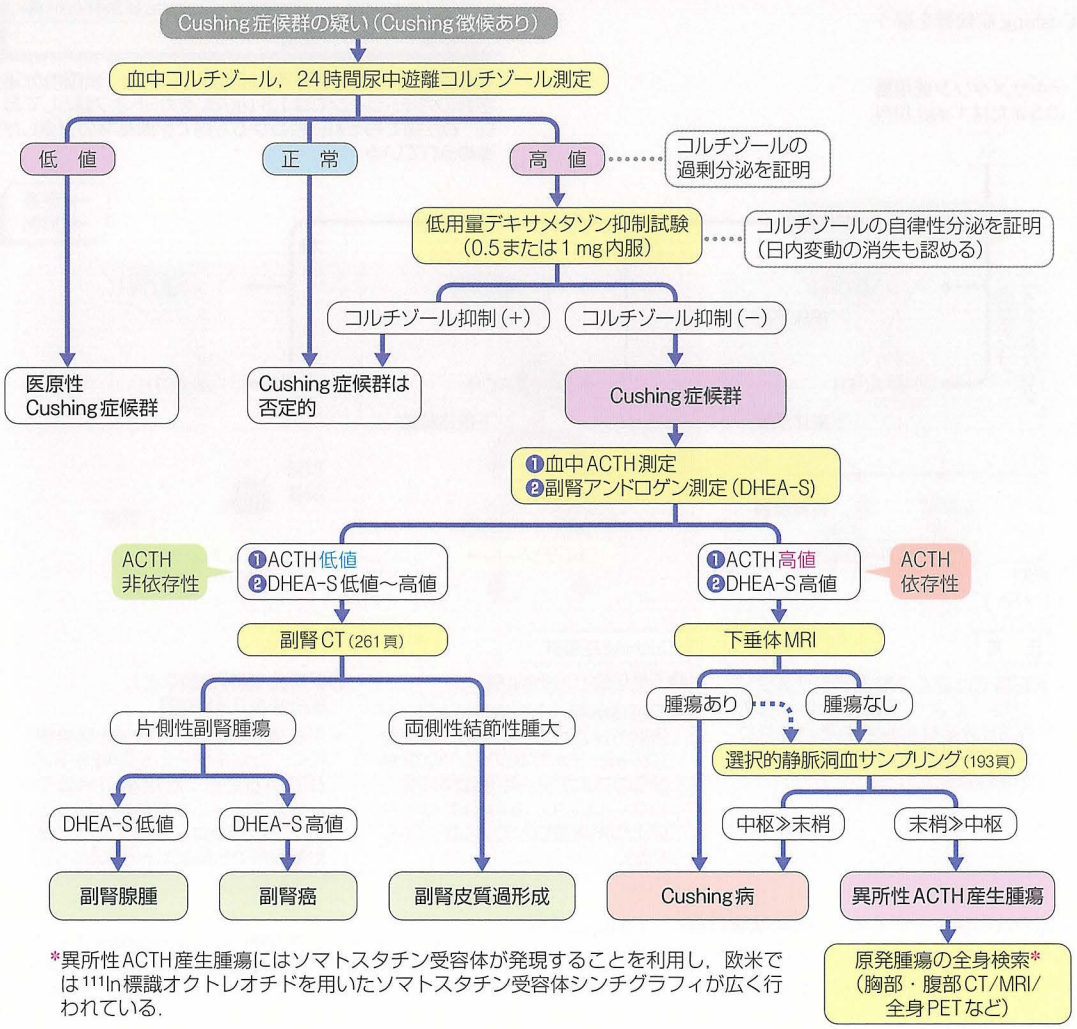
Cushing症候群の病因と頻度（医原性，偽性は除く）



厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会：平成10年度研究報告書より

内分泌学的検査や画像検査などを行う Cushing症候群の鑑別

- 診察の手順を以下に示す．
- Cushing症候群に特徴的な身体所見（Cushing徴候）を認める場合だけでなく，高血圧や糖尿病などの非特異的所見や，副腎偶発腫（261頁）などがみられる場合にもCushing症候群を疑う．



*異所性ACTH産生腫瘍にはソマトスタチン受容体が発現することを利用し，欧米では^{111}In標識オクトレオチドを用いたソマトスタチン受容体シンチグラフィが広く行われている．

- 色素沈着：chromatosis　- 陽電子放射断層撮影〔法〕（PET）：positron emission tomography

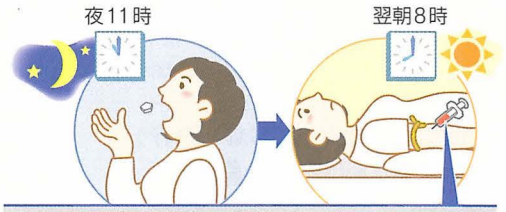
Cushing症候群のスクリーニング検査に用いられる

デキサメタゾン抑制試験

- デキサメタゾンは，強力なグルココルチコイド活性をもつ合成ステロイドである（ただし，血中コルチゾールとしては測定されない）．
- デキサメタゾン抑制試験は，デキサメタゾンの作用によって，副腎からのコルチゾール分泌がどの程度抑制されるかを調べる検査である．
- 手技が簡便で信頼性の高い，迅速法（一晩法，Nugent（ニュージェント）法，overnight（オーバーナイト）法）が用いられている．

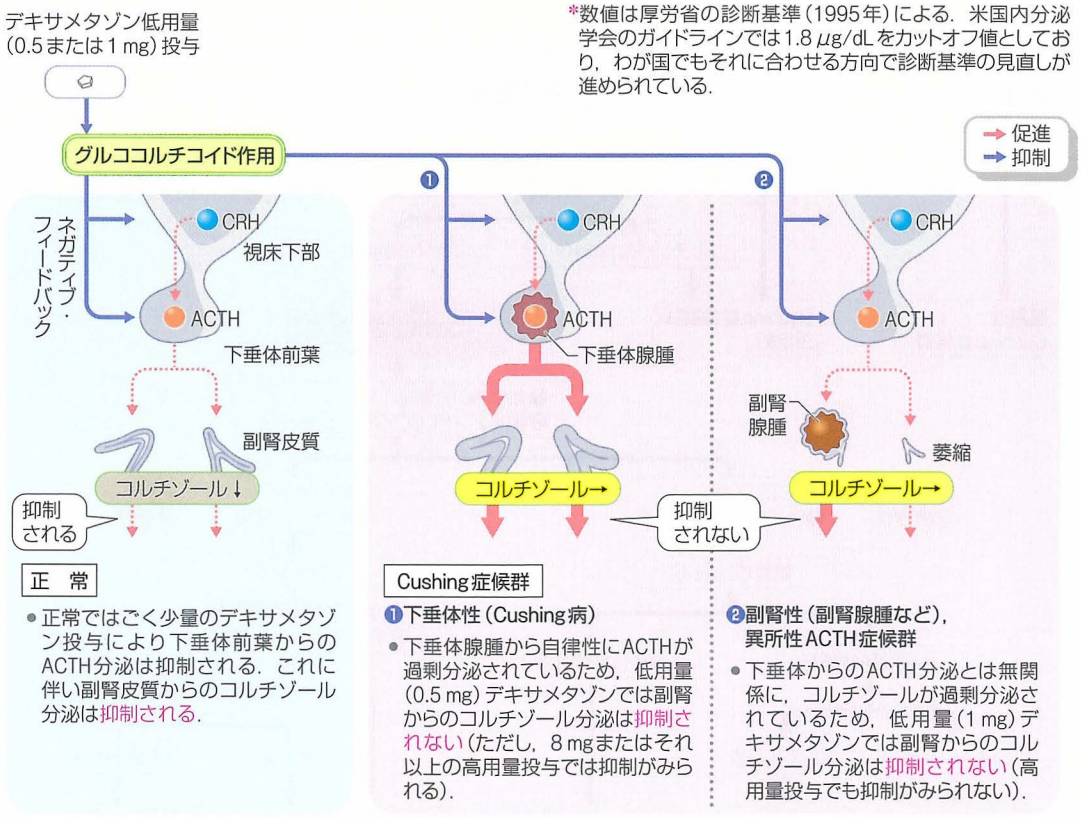
低用量デキサメタゾン抑制試験

- 低用量デキサメタゾン抑制試験は，Cushing（クッシング）症候群のスクリーニングに必須の検査である．
- デキサメタゾン0.5または1 mg（低用量）を夜11時に1回経口投与し，翌朝8時前後に空腹・安静臥床の状態で血中コルチゾールを測定する方法である．
- 正常では，血中コルチゾール値が3*μg/dL未満に抑制される．血中コルチゾール値が3μg/dL以上の場合は（subclinical）Cushing症候群を疑う．



血中コルチゾール値（μg/dL）	
5以上	Cushing症候群
3*以上～5未満	subclinical（サブクリニカル） Cushing症候群（261頁）
3*未満	正常

*数値は厚労省の診断基準（1995年）による．米国内分泌学会のガイドラインでは1.8 μg/dLをカットオフ値としており，わが国でもそれに合わせる方向で診断基準の見直しが進められている．



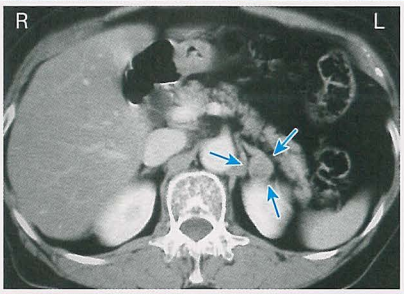
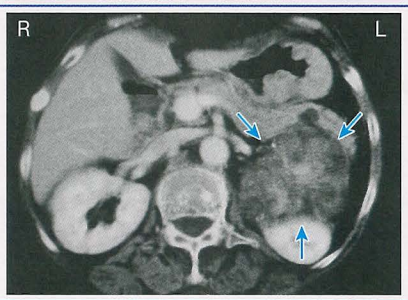
- 上記の低用量デキサメタゾン抑制試験の他に，Cushing症候群の確定診断や病型分類のための検査として，高用量（8 mg）デキサメタゾン抑制試験が行われる場合もあるが，近年は施行される頻度が減少している．

※スクリーニングの際には，まず血中ACTH・コルチゾールの日内変動検査を行い，引き続き低用量デキサメタゾン試験を行うことが多い．

●デキサメタゾン：dexamethasone　●グルココルチコイド：glucocorticoid　●コルチゾール：cortisol　●副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　●視床下部：hypothalamus　●副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　●下垂体前葉：anterior pituitary gland　●副腎皮質：adrenal cortex　●下垂体腺腫：pituitary adenoma

腺腫・癌・過形成の画像所見の違いをおさえる
副腎CTによる鑑別（造影CT）

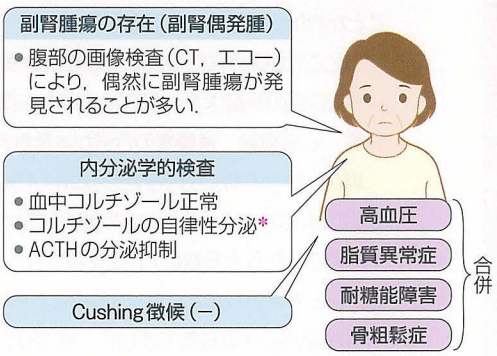
- Cushing症候群の副腎画像診断（局在・形態診断）にはCTが適している（正常像は248頁を参照）.
- 片側性病変の場合は，対側（健側）の副腎が，下垂体からのACTH抑制のために萎縮し，みえないことも多い.

副腎腺腫		● 左副腎に類円形の腫瘍（➔）を認め，単純CTでは低～等吸収，造影により腫瘍周囲に造影効果がみられる.
副腎癌		● 副腎癌（➔）は副腎腺腫に比して腫瘍径が大きく，内部構造が不均一（石灰化，出血，壊死を伴う）であり，造影により不均一に染まる.
副腎皮質過形成（副腎結節性過形成）		● 両側の副腎に多数の結節（➔）を認める（左右とも同一症例のCT〔拡大像〕であるが，断面の高さが異なる）.

Supplement

subclinical Cushing症候群

- 副腎腫瘍が存在し，腫瘍からのコルチゾールの自律性分泌を認めるが，Cushing症候群に特徴的な身体徴候を伴わない病態を（副腎性）subclinical（サブクリニカル） Cushing（クッシング）症候群という.
- 持続的なコルチゾールの過剰分泌により，高血圧，脂質異常症，耐糖能障害などを合併することがわかっている.
- 近年，画像診断の進歩により副腎偶発腫（インシデンタローマ）が多く発見されるようになった．そのうち約9%が本症を合併するという報告があり，本症の臨床的重要性が高まっている.
- 副腎摘出により，症状の改善や内分泌学的正常化をみる場合があるが，診断基準や手術適応については論議が続いている.
- 同様にACTH産生下垂体腺腫を認めるがCushing病の特徴的所見を伴わないものをsubclinical Cushing病という（192頁）.



*デキサメタゾン抑制試験（1 mg）（左頁）でコルチゾールの抑制が欠如する（3 μg/dL以上）.

● 高血圧：hypertension　● 脂質異常症：dyslipidemia

E26.0

原発性アルドステロン症(PA)

監修 大村 昌夫

intro.

腺腫や過形成などにより，副腎皮質球状層からアルドステロンが過剰に分泌され，腎集合管に作用して，Na貯留による高血圧をきたす疾患である．原因としてはアルドステロン産生腺腫（約74%），特発性アルドステロン症（約19%）がほとんどを占める．二次性高血圧の主な原因となっており，最近では高血圧全体の5%以上を占めるといわれている．

Words & terms

代謝性アルカローシス 〔262頁〕
血漿重炭酸イオンが増加することによって，pHが上昇した病態．

グルココルチコイド反応性アルドステロン症（GRA） 〔263頁〕
副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）に反応してアルドステロンが合成される常染色体優性遺伝疾患．若年性高血圧の原因となる．グルココルチコイド投与によりACTH分泌を抑制することで，アルドステロン合成が抑制される．

偽性アルドステロン症 〔269頁〕
医薬品などに含まれるグリチルリチン（甘草の有効成分）が腎尿細管の11β-HSDを抑制し，それにより増加したコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体に結合することで，PA様の症状（高血圧，低K血症など）を呈する病態をいう．

MINIMUM ESSENCE

PA：primary aldosteronism

❶**高血圧**がある． 〈水・Na貯留による症状〉

❷**低K血症**による所見（筋力低下，脱力発作，四肢麻痺，テタニー，心電図異常〔ST低下，T波平坦化，U波出現など〕，腎濃縮力障害〔多飲，多尿〕，**代謝性アルカローシス**）がみられる． 〈低K血症の頻度：5～38%〉

❸**血漿レニン活性↓，血漿アルドステロン濃度↑**を認める． 〈アルドステロン/レニン比（ARR）>200〉

➡ **原発性アルドステロン症（PA）**を考える．

- 確定診断と局在診断
  1. アルドステロン過剰分泌の確認のため，カプトプリル試験，フロセミド-立位試験，生理食塩水負荷試験を行い，2つ以上陽性でPAの確定診断とする．
  2. アルドステロン過剰分泌の局在診断のため，**選択的副腎静脈サンプリング（AVS）**．

治療

1. 片側性病変（主にアルドステロン産生腺腫〔APA〕）：
   a. 病側副腎摘出術（**腹腔鏡下手術**が多い）．
   b. 手術不能ならアルドステロン拮抗薬，Ca拮抗薬などによる薬物治療．
2. 両側性病変（主に特発性アルドステロン症〔IHA〕）：
   アルドステロン拮抗薬（**スピロノラクトン**，**エプレレノン**），その他の降圧薬（Ca拮抗薬など），K製剤などを併用した薬物治療．

column

高血圧との関わりが注目されているホルモン：アルドステロン

まれな疾患と考えられていた原発性アルドステロン症（PA）が実は高血圧の原因の5～10%を占めることがわかってきて，注目されています．従来，PAに特徴的な所見は低カリウム血症とされ，高血圧に加えこれがみられた場合に本症を疑い検査することが一般的でした．ところが近年PAにおける低カリウム血症の頻度は5～38%と必ずしも高くないことが明らかになってきました．さらに脳卒中や心筋梗塞，心房細動，腎障害の合併が本態性高血圧よりも多いことがわかってきました（269頁）．

現在，日本の高血圧の推定患者数は4,500万人ですが，その5%がPAとすると225万人のPAが存在することになります．ところが2008年に日本でPAと診断された推定患者数はたったの1,000例前後です．

このことから大多数のPAが見逃され，本態性高血圧として治療を受けている可能性が高いのではないかと考えられます．PAの多くを占めるアルドステロン産生腺腫（APA）は外科治療を行うことで治癒が期待できる病気ですから，低カリウム血症の有無に関係なく本症を疑うことで，多くのPA患者を本来不要な降圧治療から解放できるはずなのです．

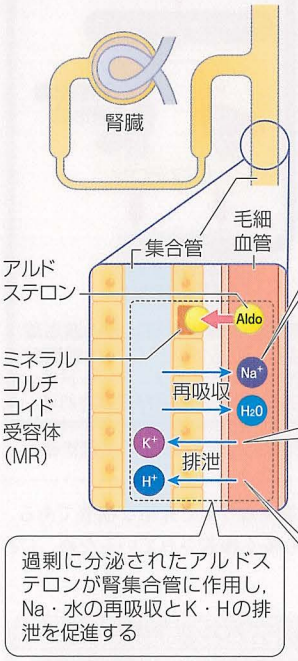
大村 昌夫

● 原発性アルドステロン症（PA）：primary aldosteronism ● アルドステロン産生腺腫（APA）：aldosterone-producing adenoma ● 特発性アルドステロン症（IHA）：idiopathic hyperaldosteronism ● 代謝性アルカローシス：metabolic alkalosis ● グルココルチコイド反応性アルドステロン症（GRA）：glucocorticoid remediable aldosteronism ● 偽性アルドステロン症：pseudohyperaldosteronism

PAの臨床像

Na・水の貯留による高血圧をきたす PAの症状

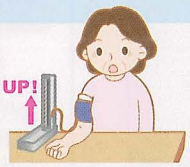
- 原発性アルドステロン症（PA）では，アルドステロンの過剰によって以下のような症状が出現しうるが，高血圧以外の異常所見や症状を認めない例も多い．



過剰に分泌されたアルドステロンが腎集合管に作用し，Na・水の再吸収とK・Hの排泄を促進する

高血圧

- Naの再吸収亢進によりNaと水が体内に貯留し，循環血漿量が増加することで高血圧となる．
- 慢性的なアルドステロン過剰で循環血漿量の増加が一定量に達すると，Na再吸収が抑制され，Na貯留が減弱する（エスケープ現象）．このため本症では浮腫を伴わず，血清Naは正常高値となる．



低K血症による症状

- Kの排泄亢進により低K血症となる．
- 高度な低K血症（血清K≦3.0 mEq/L）では細胞の脱分極状態が延長するため，心電図異常および筋力低下などの症候を示す．
- 低K血症によるインスリン分泌低下や，アルドステロン過剰によるインスリン抵抗性などが関与し，耐糖能異常（二次性糖尿病）が生じることがある．
- また，長期の低K血症では腎臓の間質に変性が生じ，尿濃縮力や腎機能の低下による多飲・多尿（特に夜間尿）をきたす．

低K血症による心電図異常（vol.2：35，38頁）

- ST低下
- T-U融合
- T波陰転化
- QT延長
- U波増高



代謝性アルカローシス

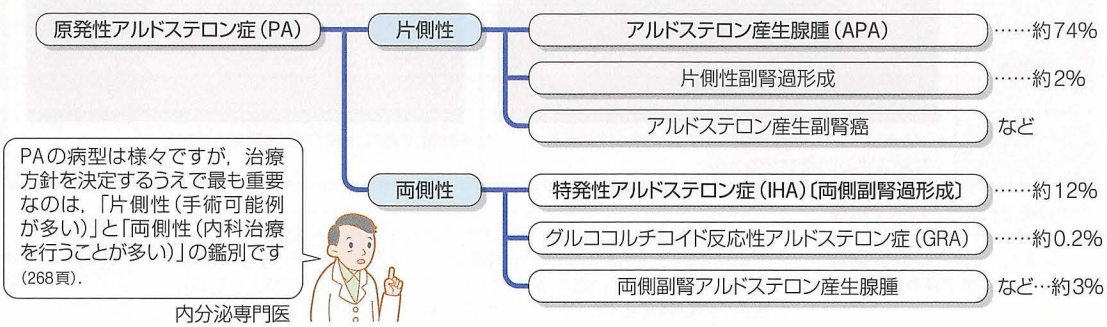
- Hの排泄亢進により代謝性アルカローシスとなる．
- 代謝性アルカローシスではAlb・HがHを放出し，Alb・Caとなるため，遊離Caが減少し，テタニーなどの低Ca血症の症状がみられることがある（239頁）．



- PAでは，高血圧によって心血管系・腎臓などの臓器が障害されるだけでなく，過剰に分泌されたアルドステロンによって直接的にこれらの臓器が障害されることが明らかとなった（269頁）．

片側性のAPAが最多 PAの病型

- PAは以下のような病型に分類することができる．
- このうち片側性のアルドステロン産生腺腫（APA）と両側性副腎過形成による特発性アルドステロン症（IHA）がほとんどを占める．
- 近年，PA（特にAPA）の病態には，Kチャネル遺伝子（*KCNJ5*）やその他の遺伝子（*ATP1A1*，*ATP2B3*，*CACNA1D*）の変異が関与していることが明らかになってきている．

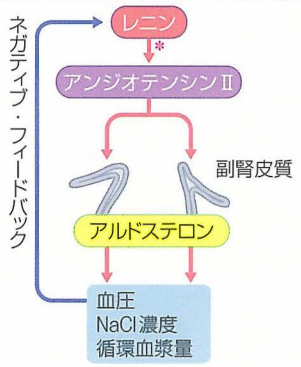
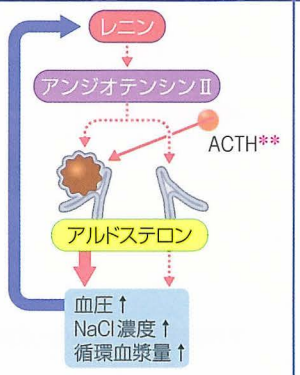
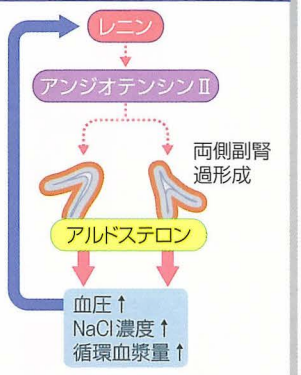


- 血漿アルドステロン濃度（PAC）：plasma aldosterone concentration
- 血漿レニン活性（PRA）：plasma renin activity
- アルドステロン／レニン比（ARR）：aldosterone-renin ratio
- 副腎静脈サンプリング（AVS）：adrenal venous sampling
- 循環血漿量：circulating plasma volume
- 脱分極：depolarization
- ミネラルコルチコイド受容体（MR）：mineralocorticoid receptor
- アルブミン（Alb）：albumin

APAとIHAが多い
PAの病態

●PAの原因として頻度が高いAPAとIHAについて，病態の比較を示す．

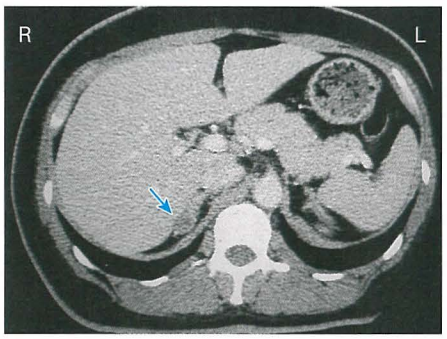
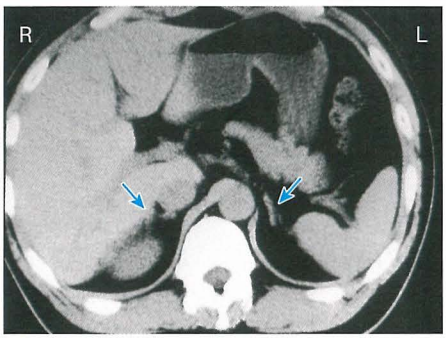
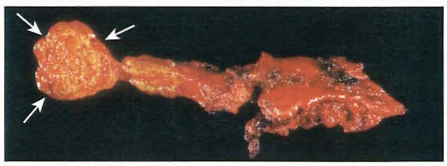
→促進 ⊣抑制

	正　常	アルドステロン産生腺腫（APA）	特発性アルドステロン症（IHA）
病　態			
	●正常ではアルドステロンの分泌はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）〔254頁〕によって調節される．	●副腎腺腫（多くは片側性）よりアルドステロンが過剰分泌され，ネガティブ・フィードバックによってレニン分泌が抑制される．	●両側性の副腎皮質球状層の過形成により，アルドステロンが過剰分泌され，ネガティブ・フィードバックによりレニン分泌が抑制される．

*上図ではアンジオテンシノーゲン，アンジオテンシンⅠを省略．　**腺腫からのアルドステロン分泌はACTHに反応する．

APAとIHAの画像所見
CT像と肉眼像

●副腎CTはPAの病変の性状（腫瘍か過形成か）を把握するうえで有用な検査である．
●しかし，CT所見と病巣が必ずしも一致しない症例も多く報告されているため，CTのみで手術部位を決定することはできない．

	アルドステロン産生腺腫（APA）	特発性アルドステロン症（IHA）
副腎CT***		
	●右副腎に低吸収域を示す円形の腫瘤（➔）を認める．	●両側の副腎に異常所見（➔）がみられる．
肉眼像		
	●アルドステロン産生腺腫（⇨）はリポイドに富み，割面は明るい黄金色を示す．	●副腎皮質は正常かやや肥大している．

***造影を行うと，APAでは腫瘤の造影効果が乏しいのに対し，IHAでは両側副腎が均一な濃染像を呈する．

CTで一側に明らかな腫瘤を認めても，これが非機能性腺腫で，対側にアルドステロンを産生する微小腺腫が存在する場合もあります．また，CTでは描出されない微小腺腫なども多いため，手術を前提とした局在診断には副腎静脈サンプリング（AVS）〔267頁〕が必要となります．

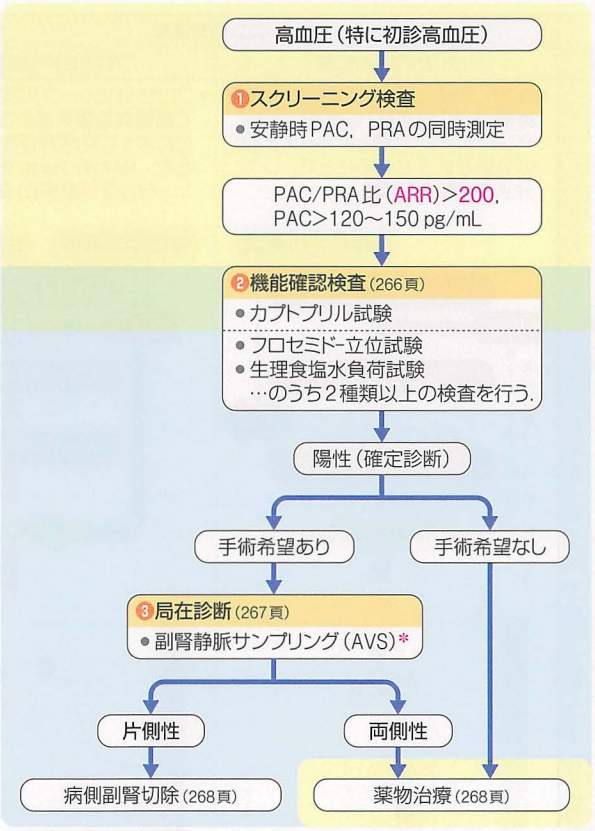

内分泌専門医

●アルドステロン産生腺腫（APA）：aldosterone-producing adenoma　●特発性アルドステロン症（IHA）：idiopathic hyperaldosteronism　●原発性アルドステロン症（PA）：primary aldosteronism　●レニン：renin　●アンジオテンシンII：angiotensin II　●循環血漿量：circulating plasma volume　●副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone

PAの検査・診断

一般医家と専門医療機関が連携
診療の手順

- PAの診療の手順を右に示す（日本内分泌学会『原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-』をもとに作成）.
- 一般医家は，高血圧全例に対して❶スクリーニング検査を行い，PA疑いの場合は，専門医療機関へ紹介するか，可能であれば❷のカプトプリル試験も実施する.
- 専門医療機関では，確定診断のために2種類以上の機能確認検査を行う．PAと診断され，手術適応，手術希望がある場合は，さらに❸局在診断のために副腎静脈サンプリング（AVS）〔267頁〕を行う.



※上記の日本内分泌学会によるガイドラインの他に，日本高血圧学会によるガイドライン（『高血圧治療ガイドライン2014』）がある．局在診断として，AVS以外にも副腎CT，副腎^{131}I-アドステロールシンチグラフィを用いるなどの記載があり，内容に若干の違いがみられる.

*副腎CTは副腎癌や褐色細胞腫（278頁）の除外診断に，副腎シンチグラフィはコルチゾール産生腺腫の合併の診断などに使用する.

PACとPRAを同時測定
スクリーニング検査

スクリーニングの基準値

PAC（pg/mL）／PRA（ng/mL/h）比（ARR）> 200

※さらにPAC>120～150 pg/mLを併用すると特異度が高くなる.

PAハイリスクの高血圧群

- 低K血症を伴う高血圧
- 薬剤抵抗性高血圧（降圧薬でのコントロールが不良な例）
- 若年性高血圧（特に30歳以下の発症）
- Ⅱ度（中等度）以上の重症高血圧（vol.2：285頁）
- 副腎偶発腫を合併する症例
- 40歳以下で脳血管障害などの臓器障害を合併する症例
- 睡眠時無呼吸症候群（SAS）を合併する高血圧　など

- 高血圧患者全例がスクリーニング対象となる．特に初診・無治療の症例や，PAのハイリスク群では積極的にスクリーニングを行う必要がある.
- 標準的な条件（安静座位15分後または，安静臥位30分後）で，血漿レニン活性（PRA）と血漿アルドステロン濃度（PAC）の同時測定を行い，左記の条件を満たしたときPAを疑う.



近年，PACとPRAの測定が容易になり，一般医家が外来でもスクリーニングできるようになりました.

※スクリーニング検査の際には，降圧薬による偽陽性や偽陰性を避けるため，未治療または一定期間休薬後に測定することが望ましい．可能であれば降圧薬を最低2週間以上は中止する．中止できない場合には，利尿薬，アルドステロン拮抗薬，β遮断薬以外の降圧薬（血管拡張薬，α遮断薬，Ca拮抗薬など）に変更した後で評価を行う.

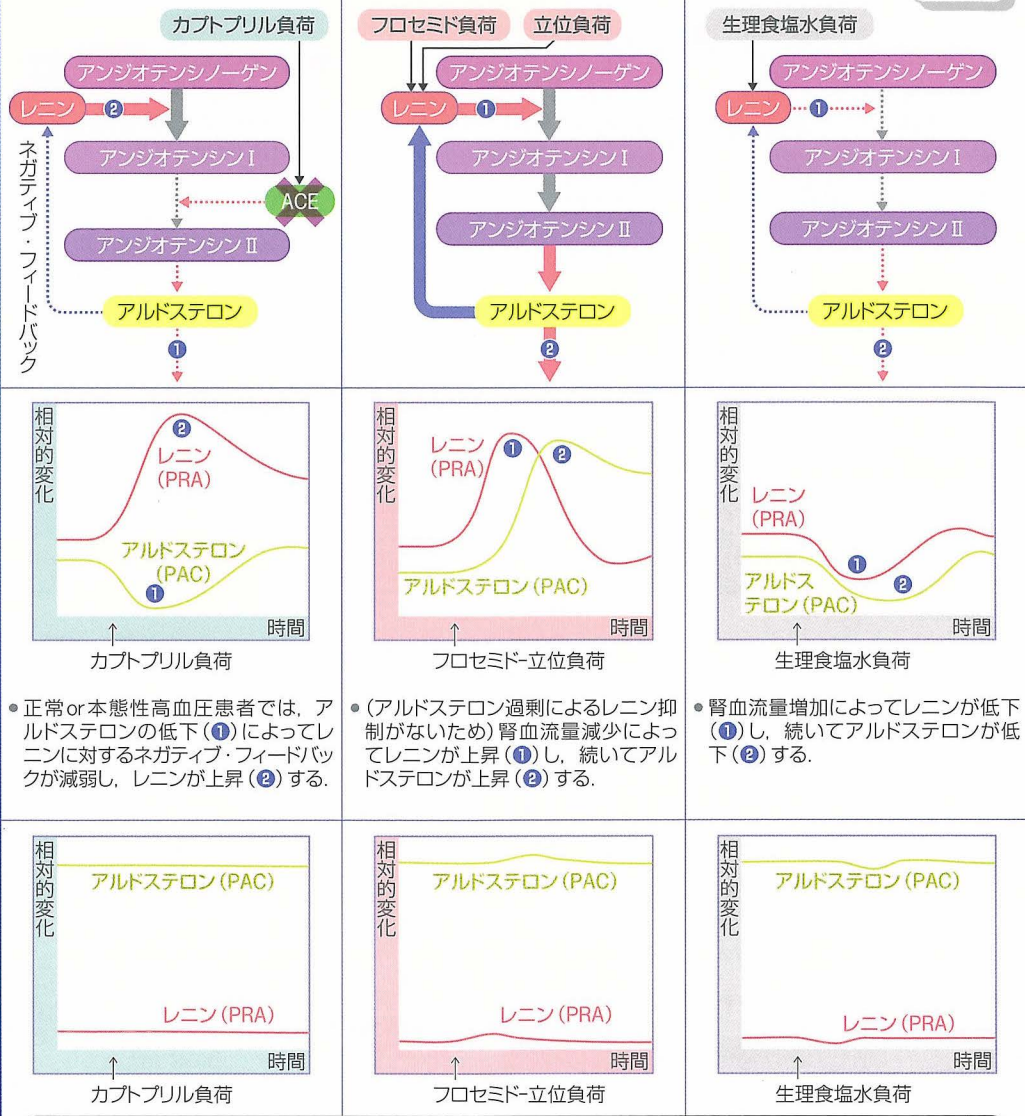
- 副腎静脈サンプリング（AVS）：adrenal venous sampling　● 血漿アルドステロン濃度（PAC）：plasma aldosterone concentration
- 血漿レニン活性（PRA）：plasma renin activity　● 褐色細胞腫：pheochromocytoma　● 副腎偶発腫：adrenal incidentaloma
- 睡眠時無呼吸症候群（SAS）：sleep apnea syndrome

アルドステロンの自律性分泌を証明する

確定診断のための機能確認検査

● スクリーニング検査によってPAが疑われた場合には，確定診断のために以下の機能確認検査を行う．

	レニン刺激試験		アルドステロン抑制試験
	カプトプリル試験	フロセミド-立位試験	生理食塩水負荷試験
原理	● カプトプリル（アンジオテンシン変換酵素〔ACE〕阻害薬）の投与によって，アンジオテンシンⅡとアルドステロンの分泌を低下させることで，レニン分泌を刺激する試験．	● フロセミド（ループ利尿薬）投与によって循環血漿量を減少させ，さらに立位によって交感神経を緊張させることで，RAA系（254頁）を促進する（レニン分泌を刺激する）試験．	● 生理食塩水の投与によって循環血漿量を増加させ，RAA系を抑制する（レニンおよびアルドステロンの分泌を抑制する）試験．
負荷後のレニン・アルドステロンの反応 正常	● 正常or本態性高血圧患者では，アルドステロンの低下（❶）によってレニンに対するネガティブ・フィードバックが減弱し，レニンが上昇（❷）する．	● （アルドステロン過剰によるレニン抑制がないため）腎血流量減少によってレニンが上昇（❶）し，続いてアルドステロンが上昇（❷）する．	● 腎血流量増加によってレニンが低下（❶）し，続いてアルドステロンが低下（❷）する．
負荷後のレニン・アルドステロンの反応 原発性アルドステロン症（PA）	● PAではアルドステロンが自律性に過剰分泌されており，ネガティブ・フィードバックによってレニン分泌に強い抑制がかかっている．このため，アルドステロンは高値を，レニンは低値を維持する．		
判定基準	カプトプリル50mg内服60or90分後：PAC/PRA比〔ARR〕>200	フロセミド40mg静注+立位負荷2時間後：PRA<2.0 ng/mL/h	生理食塩水2Lを4時間点滴静注後：PAC>60 pg/mL



● 原発性アルドステロン症（PA）：primary aldosteronism ● アンジオテンシン変換酵素（ACE）：angiotensin converting enzyme ● アンジオテンシノーゲン：angiotensinogen ● アンジオテンシンⅠ：angiotensin Ⅰ ● アンジオテンシンⅡ：angiotensin Ⅱ ● アルドステロン：aldosterone ● 血漿レニン活性（PRA）：plasma renin activity ● 血漿アルドステロン濃度（PAC）：plasma aldosterone concentration ● 交感神経：sympathetic nerve ● レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）：renin-angiotensin-aldosterone system

- カプトプリル試験は簡便で副作用も少なく，外来でも実施可能な検査である．腎血管性高血圧〔vol.2：302頁〕の診断にも使われるが，目的や判定基準などが異なる．
- フロセミド-立位試験は起立性低血圧を生じる場合があり，高齢者，脳血管障害，冠動脈疾患をもつ患者への施行には注意を要する．
- 生理食塩水負荷試験は検査時間が長く，入院が必要となる．容量負荷を行うため，あらかじめ心・腎機能を確認する必要がある．

これらの試験は原則として専門医療機関で行います．3種類の機能確認検査のうち，2種類以上の検査で陽性となる場合を確定診断とします．

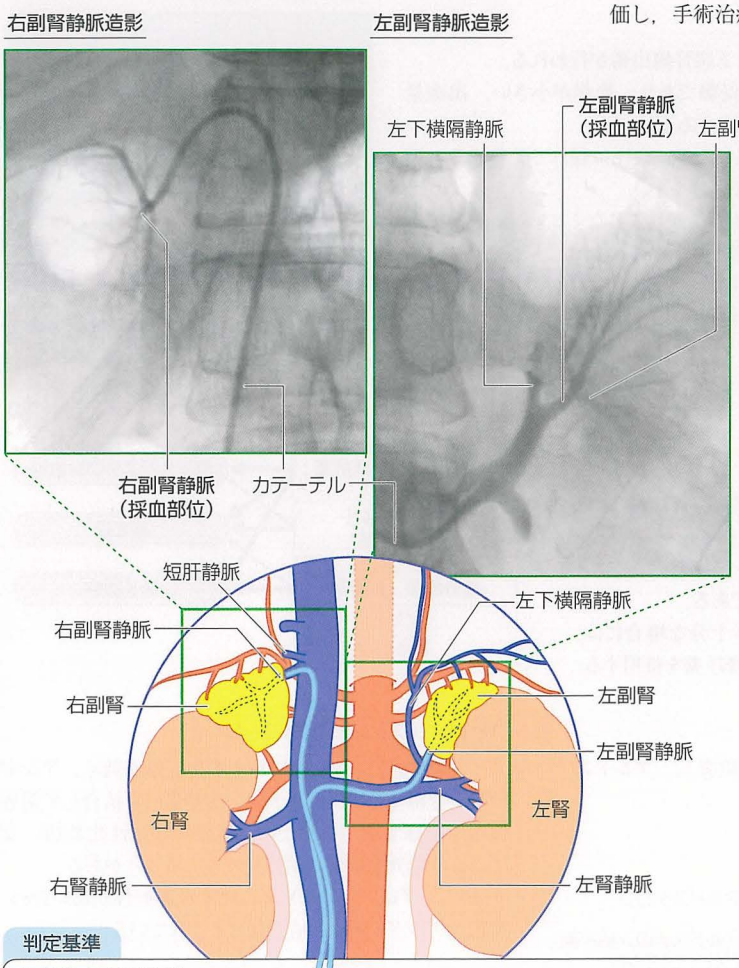


内分泌専門医

手術を前提として局在診断を行う

選択的副腎静脈サンプリング（選択的AVS）

- 機能確認検査が陽性で，患者が手術治療を希望する場合には，選択的副腎静脈サンプリング（選択的AVS）によってアルドステロンの分泌能を直接的に評価し，手術治療の適応を決定する．



AVSの実施方法

(1) 専用のカテーテルを右鼠径部大腿静脈より挿入し，先端部を左右の副腎静脈まで進め，カテーテルが正しい位置に挿入されていることを確認する．

(2) 点滴または静注によりACTHを投与後，左右それぞれの副腎静脈でアルドステロン濃度とコルチゾール濃度を測定する．

※診断の正確度を高めるために，ACTH負荷後に採血する方法が推奨されている．これは，アルドステロン産生腺腫（APA）が，ACTHに強く反応してアルドステロンを分泌するという性質を利用したものである．

- 検査前には，降圧薬の変更や，低K血症の是正（K補給）などの前準備を行う．
- AVSは手技の難易度が高く，熟練したIVR専門医が行う必要がある．

判定基準

*施設によって基準が異なる．

（片側性病変の場合）

❶ アルドステロン≧14,000 ／ アルドステロン<14,000

❷ アルドステロン（A） コルチゾール（C）

高値側 ／ 低値側

❶14,000 pg/mL以上のアルドステロン分泌が認められる場合，過剰分泌ありと判断する．

❷副腎静脈血中アルドステロン（A）とコルチゾール（C）の比（A/C比）を左右それぞれで算出する．高値側が低値側の2.6倍以上*であれば，高値側の片側性病変（主に腺腫）と考える．一方，2.6倍未満であれば両側性病変と考える．

- 腎血管性高血圧：renovascular hypertension
- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone
- 副腎静脈サンプリング（AVS）：adrenal venous sampling
- 副腎静脈：arenal vein
- アルドステロン産生腺腫（APA）：aldosterone-producing adenoma
- 血管内放射線治療（IVR）：interventional radiology

PAの治療

片側性は摘出術，両側性は薬物治療が原則

治療の概要

- 片側性病変では外科治療（腹腔鏡下副腎摘出術），両側性病変では薬物治療が原則である．

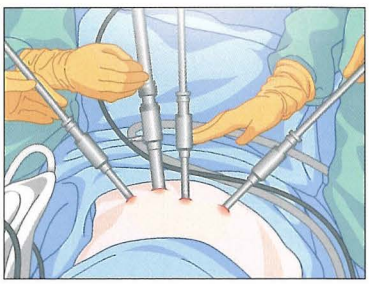
治療法	適　応	特　徴
腹腔鏡下副腎摘出術	●手術希望があり，AVS（267頁）で片側性病変と診断された場合	●術前の正確な局在診断をもとに，片側の副腎を摘出する．血圧正常化が期待できる．
薬物治療	●手術希望がない場合 ●AVSで両側性病変と診断された場合	●アルドステロン拮抗薬を中心として，Ca拮抗薬やK製剤などを使用する．

腹腔鏡下副腎摘出術が一般的

外科治療

- PAの外科治療では，一般的に腹腔鏡下副腎摘出術が行われる．
- 腹腔鏡手術は開放手術と比較して低侵襲であり，術創が小さい，出血量が少ない，術後の回復が早いなどの利点がある．
- 術後1～2日ほどで低K血症は正常化するが，血圧は遅れて改善する．高血圧歴が長いほど，術後に血圧が正常化しにくい．
- 近年では，腹腔鏡手術と開放手術の長所を取り入れたミニマム創内視鏡下手術や術創が1ヵ所である単孔式腹腔鏡手術も用いられている．
- ミニマム創内視鏡下手術は，臓器が取り出せる最も小さな切開（ミニマム創）により副腎摘出を行う，低侵襲で安全性の高い手術である．

腹腔鏡下副腎摘出術

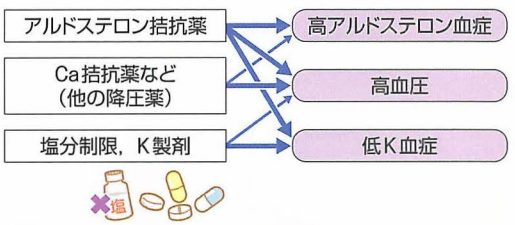


- 腹腔内にCO_2を注入（気腹）後，1～4ヵ所の操作孔から腹腔鏡や鉗子などを挿入し，副腎の摘出を行う（経腹膜到達法）．

アルドステロン拮抗薬が第一選択

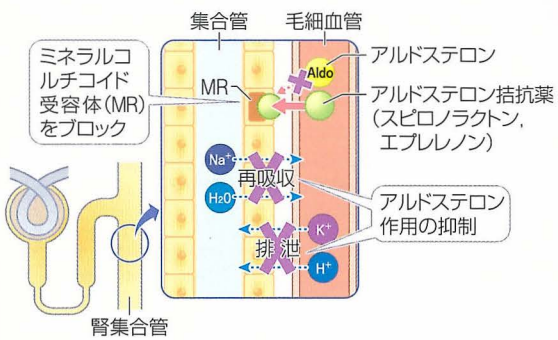
薬物治療

- PAの内科治療は，高アルドステロン血症，高血圧，低K血症などに対する薬物治療が中心となる．
- PAの薬物治療としてはアルドステロン拮抗薬（スピロノラクトンとエプレレノン）が第一選択である．
- アルドステロン拮抗薬による降圧が不十分な場合には，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARBなどの降圧薬を併用する．



アルドステロン拮抗薬

- ミネラルコルチコイド受容体（MR）を阻害し，アルドステロンに拮抗する作用をもつ．



スピロノラクトンとエプレレノン

- スピロノラクトンはMRに対する選択性が低く，アンドロゲン受容体やプロゲステロン受容体にも結合して阻害作用を発揮する．このため，男性では女性化乳房，女性では月経異常などの副作用が生じることがある．
- 一方，エプレレノンはMRに対する選択性が高いため，選択的アルドステロン拮抗薬とよばれている．

アルドステロン拮抗薬の臓器保護作用

- 近年，心不全などを対象とした大規模臨床試験によって，レニン-アンジオテンシン系抑制薬（ACE阻害薬など）を含む標準治療にアルドステロン拮抗薬を追加することで生命予後が著明に改善することが明らかとなった．
- また，PAにおいてもアルドステロン拮抗薬による臓器保護作用が認められている（次頁参照）．

- 副腎静脈サンプリング（AVS）：adrenal venous sampling　- アルドステロン拮抗薬：aldosterone blocker　- カルシウム拮抗薬（Ca拮抗薬）：calcium channel blocker　- スピロノラクトン：spironolactone　- エプレレノン：eplerenone　- アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）：angiotensin converting enzyme inhibitor　- アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）：angiotensin Ⅱ receptor blocker　- ミネラルコルチコイド受容体（MR）：mineralocorticoid receptor

Supplement

PAの鑑別疾患

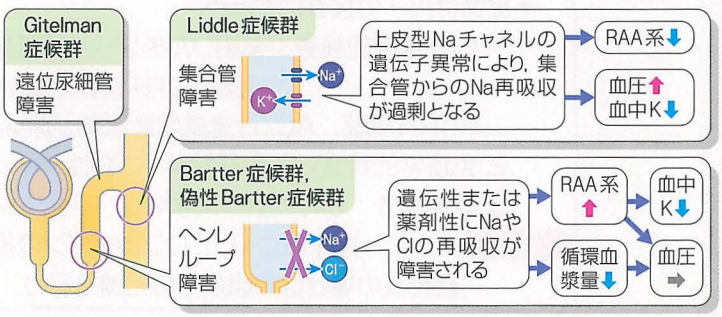
- PAと鑑別すべき疾患を以下の表に示す.
- 続発性アルドステロン症は，循環血漿量低下（ネフローゼ症候群，うっ血性心不全）や腎血流量低下（腎血管性高血圧）などの様々な原因により，RAA系の亢進（アルドステロンの過剰分泌）をきたす病態である.

疾患	レニン	アルドステロン	血圧	血中K	病態
原発性アルドステロン症（PA）	↓	↑	↑	↓～→	●副腎腺腫・過形成などからのアルドステロン過剰分泌
本態性高血圧 (vol.2：293頁)	様々	→	↑	→	●原因の明らかでない血圧↑（血中Kは正常）
偽性アルドステロン症 (262頁)	↓	↓	↑	↓	●グリチルリチン（甘草）の過剰投与による血圧↑
Liddle（リドル）症候群 (vol.8：171頁)					●腎集合管障害（Na再吸収過剰）によるRAA系↓
Cushing症候群 (256頁)	↓～→	↓～→			●コルチゾールのミネラルコルチコイド活性による血圧↑
続発性アルドステロン症			→～↑		●副腎皮質以外の疾患によるRAA系↑
Bartter（バーター）症候群 (vol.8：170頁)				↓	●ヘンレループ障害によるRAA系↑
偽性Bartter症候群 (vol.8：170頁)	↑	↑	→		●下痢・嘔吐，下剤・利尿薬の濫用（やせ目的）*によるNa利尿
Gitelman（ギッテルマン）症候群 (vol.8：170頁)					●遠位尿細管障害によるRAA系↑．Bartter症候群に類似するが，低Mg血症，低Ca尿症を呈する点が異なる.

*若い女性が，利尿薬（特にループ利尿薬）などを大量使用することが多い.

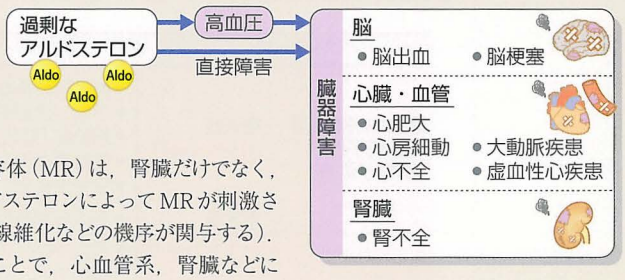
RAA系異常をきたす尿細管疾患

- RAA系に異常をきたす遺伝性の尿細管疾患には，Bartter症候群やGitelman症候群（常染色体劣性遺伝），Liddle症候群（常染色体優性遺伝）などがある．いずれもまれな疾患である.
- Bartter症候群は原因遺伝子により1～5型（それぞれ*SLC12A1*，*KCNJ1*，*OLCNKB*，*BSND*，*CLCKA* and *KB*）に分類される．またGitelman症候群も*SLC12A3*の異常が明らかになってきている.



Advanced Study

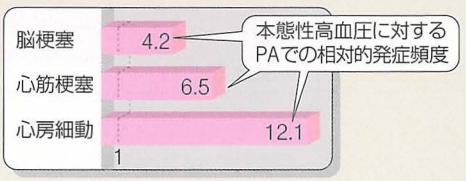
アルドステロンの臓器障害作用



- PAでは，高血圧を介して様々な臓器が障害されるが，近年ではさらに，アルドステロンの過剰によって生じる直接的な臓器障害が注目されている.
- アルドステロンが結合するミネラルコルチコイド受容体（MR）は，腎臓だけでなく，心血管系，脳などにも発現している．過剰なアルドステロンによってMRが刺激されることで，これらの臓器が直接障害される（血管線維化などの機序が関与する）.
- アルドステロン拮抗薬（左頁）はMRをブロックすることで，心血管系，腎臓などに対し臓器保護作用を発揮すると考えられている.

本態性高血圧とPAとの臓器障害リスクの比較

- PA患者では，本態性高血圧患者に比べ心血管疾患（特に左室肥大），脳卒中などを高率に合併する.
- 本態性高血圧における各臓器障害の発症頻度を1とした場合の，PAの相対的発症頻度を右に示す.



●循環血漿量：circulating plasma volume ●腎血管性高血圧：renovascular hypertension ●レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）：renin-angiotensin-aldosterone system ●本態性高血圧：essential hypertension ●脳出血：cerebral hemorrhage ●脳梗塞：cerebral infarction ●心肥大：cardiac hypertrophy ●心房細動（AF）：atrial fibrillation ●心不全：heart failure ●虚血性心疾患（IHD）：ischemic heart disease

E27.1〜E27.4

副腎皮質機能低下症

監修 大村 昌夫

intro.

副腎皮質ホルモンが不足した病態をいう．両側副腎の病変により皮質からの副腎皮質ホルモンの分泌が低下する原発性，視床下部や下垂体の病変によるACTH，CRHの分泌低下に伴い副腎皮質ホルモンの分泌が低下する続発性，および長期ステロイド投与による副腎皮質の萎縮に伴う医原性に分類される．また経過から急性と慢性に分類される．

Words & terms

結核性Addison(アジソン)病
〔272頁〕
原発性副腎機能低下症の原因として以前は最も頻度が高かった．現在は減少してきているが，まだ約30%を占めている．

Waterhouse(ウォーターハウス)-Friderichsen(フリードリクセン)症候群
〔273頁〕
髄膜炎菌による敗血症に続発する出血性急性副腎不全(副腎クリーゼ)．致死率60%以上である．

MINIMUM ESSENCE　adrenocortical insufficiency

❶**体重減少**，**低血糖**，**精神症状**，全身倦怠感，悪心・嘔吐，発熱，〈コルチゾール欠乏症状〉
血清Na↓，**K↑**，**低血圧**がみられる．〈アルドステロン欠乏症状〉

❷女性では月経不順，恥毛・腋毛の脱落などが同時にみられる．〈アンドロゲン欠乏症状〉

❸**顔面**・**頸部**・**歯肉**・**舌**・**手指**に**色素沈着**がみられる〈ACTH過剰による症状〉
(特徴的だが頻度は低い)．

❹**血中コルチゾール↓**，**血中ACTH↑**，PAC↓〜→，DHEA-S↓がみられる．
➡ **原発性副腎皮質機能低下症** を考える．

❺上記のうち，❸がみられず，血中ACTH↓〜→である．
➡ **続発性副腎皮質機能低下症** を考える．

- 診断は以下の検査にて行う．
  1. 内分泌学的検査：早朝コルチゾール基礎値↓(＜18μg/dL)および
     迅速ACTH試験で**血中コルチゾール↓**(＜18μg/dL)
     ※CRH試験，ACTH連続刺激試験が原発性・続発性の鑑別に有用．
  2. 免疫学的検査：抗副腎抗体(特発性Addison病でしばしば陽性となる)
  3. 画像検査：CT，腹部単純X線，下垂体MRI

治療 ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾンの投与)を行う．
続発性の場合は原因疾患の治療を行う．

病変部位により分類する 副腎皮質機能低下症の分類

- 副腎の障害による機能低下症を原発性，視床下部・下垂体の障害による機能低下症を続発性とよぶ．

分類		主な原因
原発性副腎皮質機能低下症(副腎が原因)	後天性(Addison病)	・特発性副腎萎縮(特発性Addison病，Schmidt(シュミット)症候群〔288頁〕など) ・手術，放射線照射，外傷による副腎障害 ・感染症(結核，AIDSなど) ・悪性腫瘍の副腎転移(肺癌，肝臓癌，悪性リンパ腫など) ・全身性疾患(サルコイドーシス，アミロイドーシスなど)
	先天性	・先天性副腎皮質過形成〔274頁〕，先天性副腎低形成，ACTH不応症
続発性副腎皮質機能低下症(視床下部・下垂体が原因)		・視床下部・下垂体腫瘍性病変(下垂体腺腫，頭蓋咽頭腫など) ・頭部手術，放射線照射，外傷による下垂体障害 ・出血，梗塞，血栓症(Sheehan(シーハン)症候群〔194頁〕，下垂体卒中など) ・感染症(結核，梅毒，真菌症，化膿性炎症など) ・特発性下垂体炎(リンパ球性下垂体炎) ・全身性疾患(サルコイドーシスなど)
医原性		・グルココルチコイドやACTH投与の中断

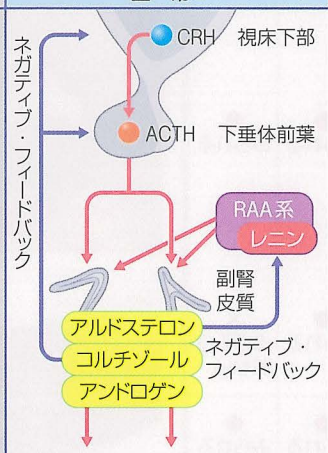
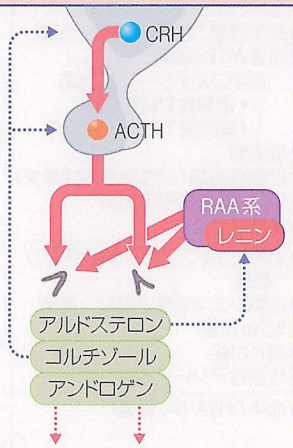
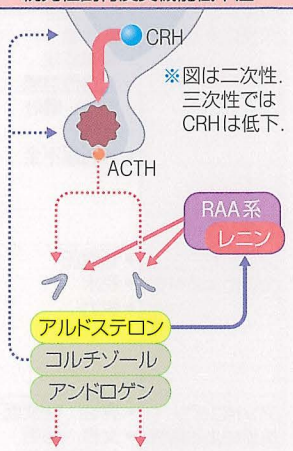
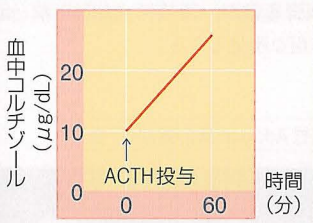
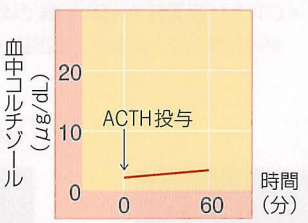
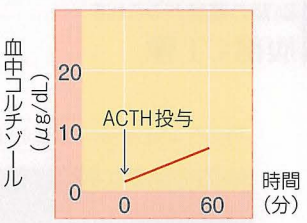
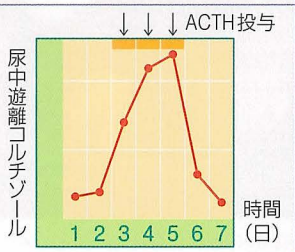
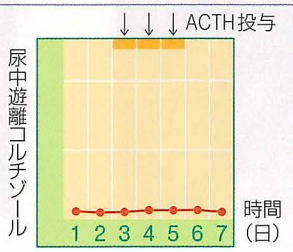
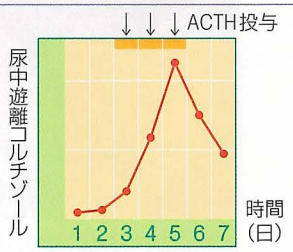
- 特発性Addison病は一種の自己免疫疾患であると考えられている．
- 特発性Addison病の一部で検出される抗副腎抗体の多くは，17-α水酸化酵素に対する抗体である．

- 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)：adrenocorticotropic hormone　- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)：corticotropin-releasing hormone　- 後天性免疫不全症候群(AIDS)：acquired immunodeficiency syndrome

原発性と続発性を比較する

副腎皮質機能低下症の病態

● 続発性では副腎萎縮のため，迅速ACTH試験に対しての反応性は低いことがある．一方，数日にわたる連続試験によりコルチゾール増加がみられる場合もあり，原発性との鑑別に有用である．

	正　常	原発性副腎皮質機能低下症	続発性副腎皮質機能低下症
病　態 → 促進 → 抑制	 正常については副腎皮質総論参照(250～255頁)．	 副腎皮質の組織の大部分が破壊されることによって，副腎皮質からのコルチゾール，アルドステロン，アンドロゲンの分泌が低下する．	 下垂体前葉(二次性)または視床下部(三次性)の障害によりコルチゾール，アンドロゲンの分泌が低下する．RAA系は障害されないため，アルドステロンの分泌は維持される．
ACTH過剰の臨床症状	－	● みられる	× みられない
コルチゾール欠乏症状	－	● みられる	● みられる
アルドステロン欠乏症状	－	● みられる	× ほぼみられない
アンドロゲン欠乏症状	－	● みられる	● みられる
迅速ACTH試験	 負荷されたACTHに反応して血中コルチゾール値が増加する．	 副腎皮質が障害されているためACTHを負荷しても血中コルチゾール値は無～低反応となる．	 ACTH負荷に対して血中コルチゾール値は低～無反応(原発性と異なりアルドステロン値は反応)．
ACTH連続刺激試験			

● ACTH試験を行った後，ACTH刺激でステロイドが枯渇し副腎不全を誘発することがあるため，注意が必要である．

● レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA系)：renin-angiotensin-aldosterone system

各ホルモンの欠乏症状がみられる

副腎皮質機能低下症の症状と検査所見

	臨床所見	検査所見	原発性	続発性
コルチゾール欠乏による所見 (253頁)	• 体重減少 • 低血糖 • 精神症状 • 全身倦怠感 • 悪心・嘔吐 • 発熱 • 水利尿不全	• 血中コルチゾール：低値 • 尿中遊離コルチゾール：低値 • 迅速ACTH試験：血中コルチゾールの反応 　• 原発性では無反応 　• 続発性では低～無反応 • 低血糖 • 好酸球増加（白血球全体は減少） • リンパ球の相対的増加 • 赤沈亢進	● みられる	● みられる
アルドステロン欠乏による所見 (254頁)	• 低血圧 • 脱水 • 脱力	• 血漿アルドステロン濃度（PAC）：低値 • 血漿レニン活性（PRA）：高値 • 低Na血症 • 高K血症 • 代謝性アシドーシス	● みられる	× ほぼみられない
アンドロゲン欠乏による所見 (255頁)	• 男性：性欲低下 • 女性：恥毛・腋毛の脱落	• 血中DHEA-S：低値	● みられる	● みられる
ACTH過剰による所見 (180頁)	• 皮膚・粘膜の色素沈着	• 血中ACTH：高値	● みられる	× みられない

ACTH過剰による色素沈着





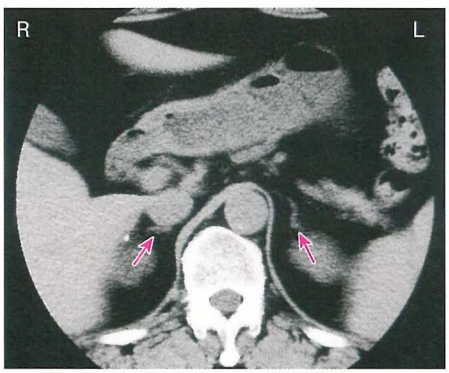
- 原発性では，コルチゾールの視床下部や下垂体前葉に対するネガティブ・フィードバックによる抑制が弱まることにより，ACTH過剰症状が出現する (180頁)．
- 女性の恥毛・腋毛の発育は副腎アンドロゲンのみに依存するため，その脱落は副腎アンドロゲン産生能の低下を示唆する有力な所見となる．男性では精巣からテストステロンが分泌されているため，副腎アンドロゲン低下による著明な症状は出現しないが，性欲低下はしばしば認められる．

副腎の萎縮がみられる

腹部CT像

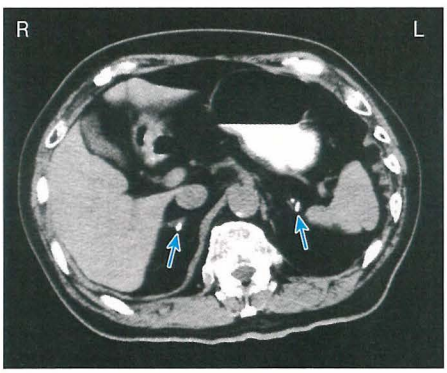
- CT上，特発性Addison（アジソン）病では副腎萎縮が，結核性Addison病 (270頁) では石灰化がみられることがあり，鑑別に有用な所見となる．

特発性Addison病の腹部CT像



- 両側副腎の萎縮が認められる (➔)．

結核性Addison病の腹部CT像

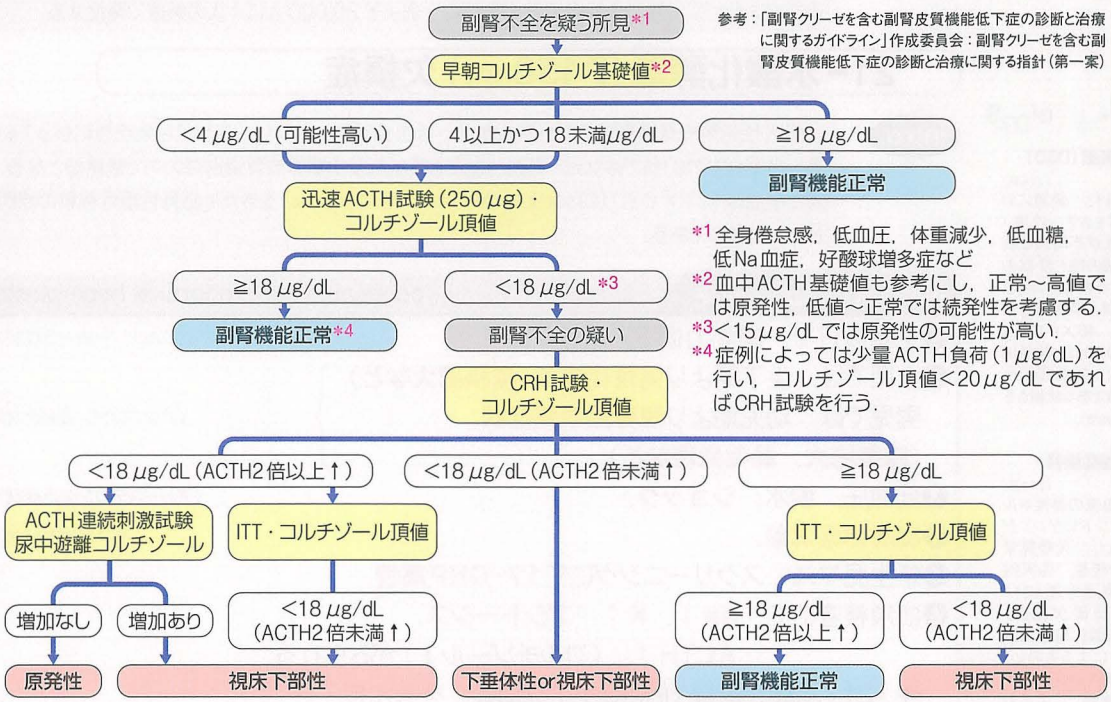


- 両側副腎の石灰化が認められる (➔)．

- 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)：adrenocorticotropic hormone　- 血漿アルドステロン濃度(PAC)：plasma aldosterone concentration
- 血漿レニン活性(PRA)：plasma renin activity　- 硫酸デヒドロエピアンドロステロン(DHEA-S)：dehydroepiandrosterone sulfate

迅速ACTH試験でスクリーニングを行う
副腎皮質機能低下症の診断

- 副腎皮質機能低下症（副腎不全）の診断には迅速ACTH試験による血中コルチゾール測定が有用である．
- ACTH負荷後のコルチゾール濃度が低値だった場合は，CRH試験やインスリン負荷試験（ITT）を行って原発性と続発性（下垂体性，視床下部性）を鑑別する．



参考：「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関するガイドライン」作成委員会：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針（第一案）

*1 全身倦怠感，低血圧，体重減少，低血糖，低Na血症，好酸球増多症など
*2 血中ACTH基礎値も参考にし，正常～高値では原発性，低値～正常では続発性を考慮する．
*3 <15 μg/dLでは原発性の可能性が高い．
*4 症例によっては少量ACTH負荷（1 μg/dL）を行い，コルチゾール頂値<20 μg/dLであればCRH試験を行う．

適切な処置を行わないと致命的である
副腎クリーゼ（急性副腎不全）

- 副腎クリーゼとは，下記の❶～❹のような原因により副腎の機能が急激に障害された場合に生じる．
- 急速に進行した低血糖による意識障害，血圧低下に伴うショック，悪心・嘔吐，下痢などの消化器症状，脱水などの症状を呈し，直ちに適切な処置を行わなければ致命的となる．

❶	慢性副腎不全の経過中に新たなストレスが加わった場合	外傷，感染，手術などの強いストレスが加わると，補充療法中でも発症する．
❷	急激な両側副腎出血により副腎皮質が広範に障害された場合	外傷，抗凝固療法，DIC（vol.5：176頁），Waterhouse-Friderichsen（ウォーターハウス　フリードリクセン）症候群（270頁），抗リン脂質抗体症候群（vol.5：180頁）
❸	下垂体の急激な障害によりACTH分泌が低下した場合	Sheehan（シーハン）症候群（194頁），下垂体卒中（182頁），下垂体手術，頭部外傷
❹	長期ステロイド投与患者における急激な投薬中止	ステロイドを長期投与されている状態では，正常副腎皮質が萎縮しているため，急激に中止すると急性副腎不全に陥る．



治　療
1. グルココルチコイド大量投与
2. 生理食塩水・ブドウ糖溶液の補液
3. 昇圧薬およびミネラルコルチコイド投与
4. 抗菌薬投与

- 治療としては，緊急に低血糖，低血圧の補正を行い，コルチゾールの大量静注と補液を行う必要がある．次いで，増悪因子の発見・除去，基礎疾患への対応を行う．

- インスリン負荷試験（ITT）：insulin tolerance test　- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone
- 播種性血管内凝固（DIC）：disseminated intravascular coagulation

E25.0

先天性副腎皮質過形成

監修 緒方 勤

intro.

副腎皮質および性腺におけるホルモンの生合成に関与する酵素の欠損により，ホルモン分泌異常に伴う諸症状を呈する疾患．コルチゾール産生低下に伴うACTH過剰により，副腎は過形成をきたす．常染色体劣性遺伝を示し，およそ20,000人に1人の頻度で発症する．

21-水酸化酵素（P450c21）欠損症

intro.

先天性副腎皮質過形成のうち最も多く，新生児マス・スクリーニング対象疾患になっている．小児（内分泌）科では女児・男児ともに本症が先天性副腎皮質過形成の中で最重要となる．また本症は46,XX DSD（Disorders of Sex Development）をきたす副腎性器症候群の原因としても最多である．

MINIMUM ESSENCE　congenital adrenocortical hyperplasia

❶生後数日で，哺乳力低下，嘔吐．　〈コルチゾール欠乏症状〉
❷女児では，生下時より**男性化症状（陰核肥大など）**
　男児では，幼児期より**思春期早発症状**
　（**陰茎肥大，恥毛発現など**）．　〈アンドロゲン過剰症状〉
❸低血圧，脱水，**ショック**．　〈アルドステロン欠乏症状〉
❹**皮膚色素沈着**．　〈ACTH過剰症状〉
❺新生児マス・スクリーニングにて**17-OHP高値**．
❻血液検査にて，**Na↓，K↑，アシドーシス，ACTH↑**，（コルチゾール↓）がみられる．

➡ **21-水酸化酵素（P450c21）欠損症** を考える．

治療 乳児期からグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの補充療法が必要である．

※女児の性器の男性化に関しては外科的な外性器形成術を行う．

補足事項

- 病態から考えれば，尿中17-OHCS↓，尿中17-KS・尿中プレグナントリオール↑となるが，胎児副腎が様々なステロイドを分泌するため，これらの尿中検査値は新生児期では正確には確認できない．
- 本症では，酵素活性の残存の程度によって様々な病態を示す．完全欠損ではアルドステロン，コルチゾールが産生されず副腎不全症状を呈するが，不完全欠損では増加したACTHにより，アルドステロン，コルチゾールがある程度分泌されるため，副腎不全症状を呈さない（単純男性化型）．アンドロゲン増加による男性化症状は共通してみられる．
- 完全欠損の場合，無治療では生後2週間以内に低Na血症，高K血症，脱水，低血圧などの塩喪失症状を呈し，ショックを起こして死亡することが少なくない．女児では生下時に外陰部異常がみられるため発見が早いが，男児ではNa喪失による症状で初めて気づかれるため，より重篤になることが多い．新生児マス・スクリーニングの対象疾患となっているのはこのためである．
- 過形成となった副腎を抑制しアンドロゲン過剰を是正するためには，適切な量のグルココルチコイドが必要である（短期間に高用量を用いる場合もあるが，コントロールが良好な場合は必要ない）．

Words & terms

性分化疾患（DSD） 〔274頁〕
性の分化・発達における異常をさす．性腺・性器の性が不明瞭な状態や性腺の性と性器の性が異なる状態，および性染色体の異常などが含まれる．46,XY DSD，46,XX DSDは，染色体の性と内・外性器の性が不一致である状態をさす（vol.9：48頁）．

副腎性器症候群 〔274頁〕
副腎由来の男性ホルモン（アンドロゲン）が過剰になり，性徴異常をきたす疾患．先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症，11β-水酸化酵素欠損症など）によるものと，副腎腫瘍（アンドロゲン産生腫瘍）によるものがあり，先天性副腎皮質過形成，とりわけ21-水酸化酵素欠損によって46,XX DSDをきたすものが多い．

胎児副腎 〔274頁〕
副腎は，生後まもなくは胎児副腎が大部分を占めており，次第に成人副腎におき換わる．胎児副腎は妊娠の維持に必要な様々なステロイドを分泌している．

POR欠損症 〔275頁〕
PORはマイクロゾームに存在する全ての酵素を触媒する酵素である．このため21-水酸化酵素活性と17α-水酸化酵素活性の複合欠損や胎盤のP450arom（アロマターゼ）活性低下を伴う．先天性副腎皮質過形成のうち，これまで原因不明とされていたものの多くが本症であることがわかってきている．

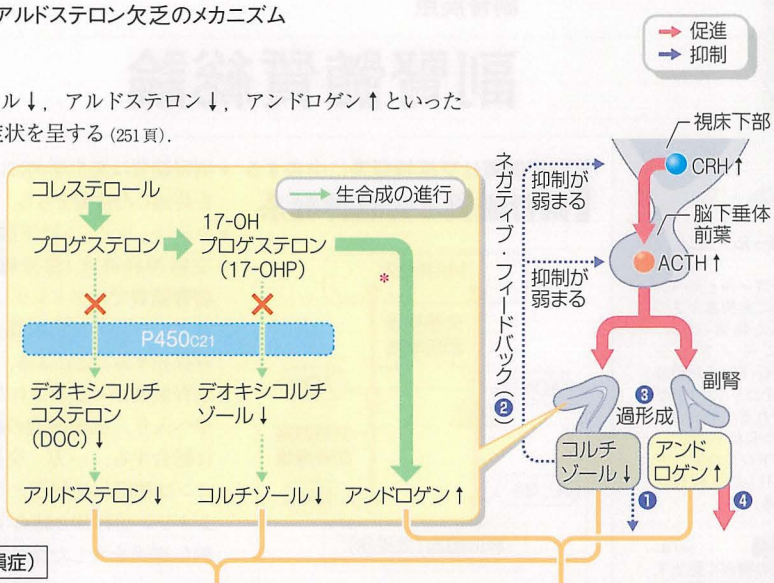
- 胎児副腎：fetal adrenal gland　- POR：P450 oxidoreductase　- 副腎性器症候群：adrenogenital syndrome　- 性分化疾患（DSD）：disorders of sex development　- 思春期早発：precocious puberty　- 色素沈着：chromatosis　- 17-OHプロゲステロン（17-OHP）：17α-hydroxyprogesterone　- 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：adrenocorticotropic hormone　- 17-OHCS：17-hydroxycorticosteroid　- 17-ケトステロイド（17-KS）：17-ketosteroids

アンドロゲン過剰とコルチゾール・アルドステロン欠乏のメカニズム

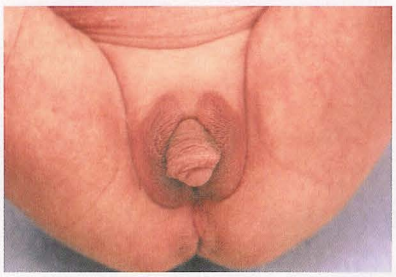
病態と症状

- 下記のような病態から，コルチゾール↓，アルドステロン↓，アンドロゲン↑といったホルモン分泌異常が生じ，様々な症状を呈する（251頁）．

❶P450c21の欠損のため，コルチゾール，アルドステロンは合成されない．このためコレステロールから合成されるステロイドホルモンはアンドロゲンとなり，副腎皮質からのアンドロゲンの分泌が増加する．
❷コルチゾール低下によって下垂体前葉に対してのネガティブ・フィードバックによる抑制が弱まり，ACTH分泌が著増する．
❸副腎皮質はACTHの刺激により過形成となる．
❹ACTH分泌増加によってアンドロゲン分泌はさらに増加する．



46,XX DSDの児（21-水酸化酵素欠損症）



写真提供：立花　克彦

副腎不全症状
- 低Na血症
- 高K血症
- 脱水
- 低血圧
- 代謝性アシドーシス など

男性化症状
- 女児：生下時より外陰部などに男性化症状（陰核肥大，陰唇融合，多毛など）
- 男児：幼児期より思春期早発症状（陰茎肥大，恥毛発現など）
- 骨端線早期閉鎖による低身長

*近年，胎児・乳児期に特異的な，17-OHPからテストステロンを介さずにDHTが生成される経路（backdoor pathway）が発見された．この経路が本症の病態形成にも関与していると推測されている．

Advanced Study

先天性副腎皮質過形成の分類と症状

- 先天性副腎皮質過形成では，酵素欠損があるとそれ以降の反応が進行せず，最終代謝産物が欠乏する．
- 一方，酵素欠損部位の前段階の中間代謝物質が蓄積し，その活性が発揮される．また，酵素欠損の前段階の物質を代謝する経路が他にも存在する場合，その経路による代謝が増加し，最終代謝産物が著増して活性が発揮される（251頁）．
- 17，20リアーゼ欠損症以外では，コルチゾール分泌不全による副腎皮質機能不全症状が共通してみられる．

病型		臨床症状	46,XX DSD	46,XY DSD	コルチゾール	アルドステロン	副腎アンドロゲン	頻度（割合）
21-水酸化酵素（P450c21）欠損症	塩喪失型（完全欠損）	塩喪失，男性化	●	−	↓	↓	↑	80%
	単純男性化型（不完全欠損）	男性化	●	−	↓〜→	↓〜→	↑	
副腎皮質リポイド過形成症*1（Prader（プラダー）病）		性腺機能不全	−	●	↓	↓	↓	5%
17α-水酸化酵素（P450c17）欠損症*2		性腺機能不全，高血圧	−	●	↓	↓〜→	↓	2%弱
17，20-リアーゼ欠損症*3		性腺機能不全	−	●	→	→	↓	
11β-水酸化酵素（P450c11）欠損症		男性化，高血圧*4	●	−	↓	↓	↑	2%弱
3β-水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）欠損症		弱い男性化（女児），不十分な男性化（男児）	●	●	↓	↓	↑	2%弱

*1StAR蛋白（コレステロールからプレグネノロンへの変換に関与するコレステロール輸送蛋白）の異常・欠損による．
*217α-水酸化酵素欠損によってDOCの産生が上昇するため高血圧となる（250，251頁）．一方，アルドステロンはネガティブ・フィードバックによるRAA系抑制のために低下することが多い．
*317α-水酸化酵素（P450c17）と17，20-リアーゼは同一酵素である．
*411β-水酸化酵素（P450c11）欠損によってDOCの産生が上昇するため高血圧をきたす．

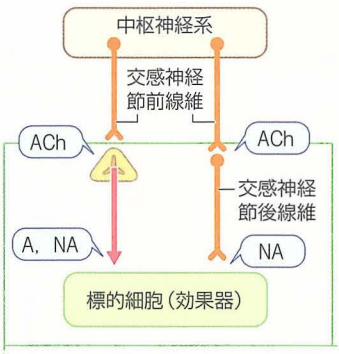
- 上記の他に，近年発見されたPOR欠損症がある（274頁）．

- デオキシコルチコステロン（DOC）：11-deoxycorticosterone　- 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）：corticotropin-releasing hormone　- ジヒドロテストステロン（DHT）：dihydrotestosterone　- 3β-水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）：3β-hydroxysteroid dehydrogenase　- StAR蛋白：steroidogenic acute regulatory protein

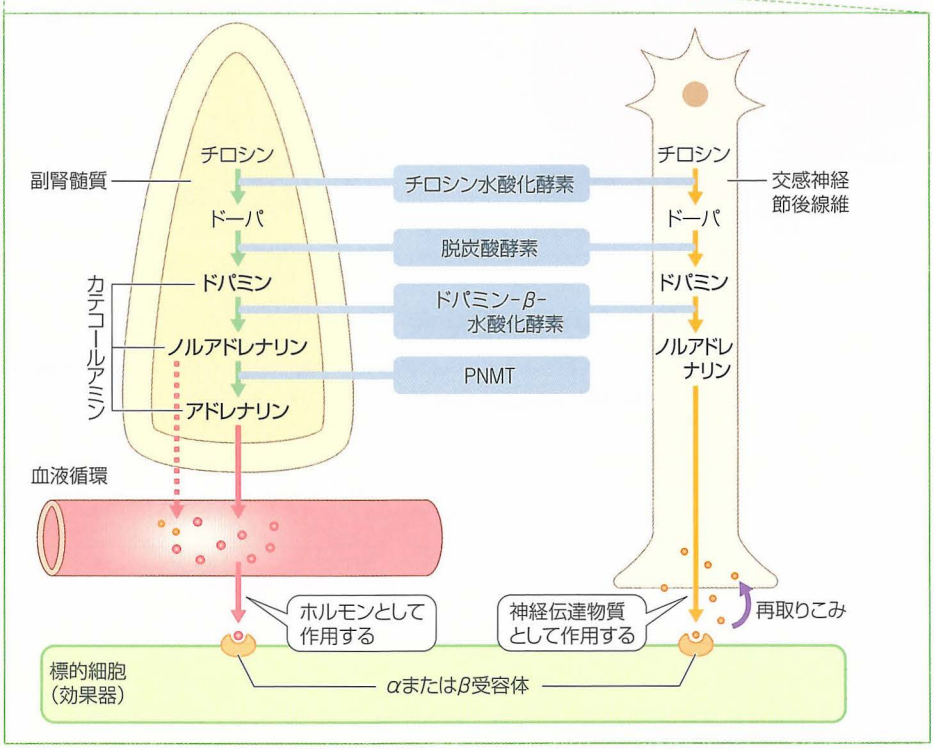
副腎髄質総論

監修
大村　昌夫

副腎髄質は交感神経系に由来する
副腎髄質と交感神経系



- 副腎髄質は発生学的には交感神経系の一部であり，機能的にも共通した性質をもち，互いに連携して生理作用を発揮する．
- カテコールアミンは下図のようにチロシンから合成される．
- 交感神経終末（節後線維）ではノルアドレナリン（NA）が，副腎髄質ではアドレナリン（A）が最終産物となる．この違いはNA→Aの反応を媒介する酵素（PNMT）が副腎髄質にのみ存在することによる．
- 副腎髄質から放出されたカテコールアミンはホルモンとして血中へ入り，標的細胞の細胞膜に存在するアドレナリン受容体に結合する．一方，交感神経終末から遊離したカテコールアミンは神経伝達物質として，効果器の細胞膜に存在するアドレナリン受容体と結合する．この受容体刺激により，細胞情報伝達系を介した標的細胞（効果器）の生理反応が起こる．



- ノルアドレナリン，アドレナリンに対する受容体は一括してアドレナリン受容体とよばれている．アドレナリン受容体はα，βの2種に分類され，さらにそれぞれα_1，α_2受容体，β_1，β_2，β_3受容体のサブタイプが存在する．
- これらの受容体は臓器や組織によって分布が異なる．また，受容体を介する生理作用は，受容体に結合するカテコールアミンの種類や量，親和性，受容体数の増減などによっても影響を受ける．このため，生体におけるカテコールアミンの作用はこれら各要因の総和として発現する．

Words & terms

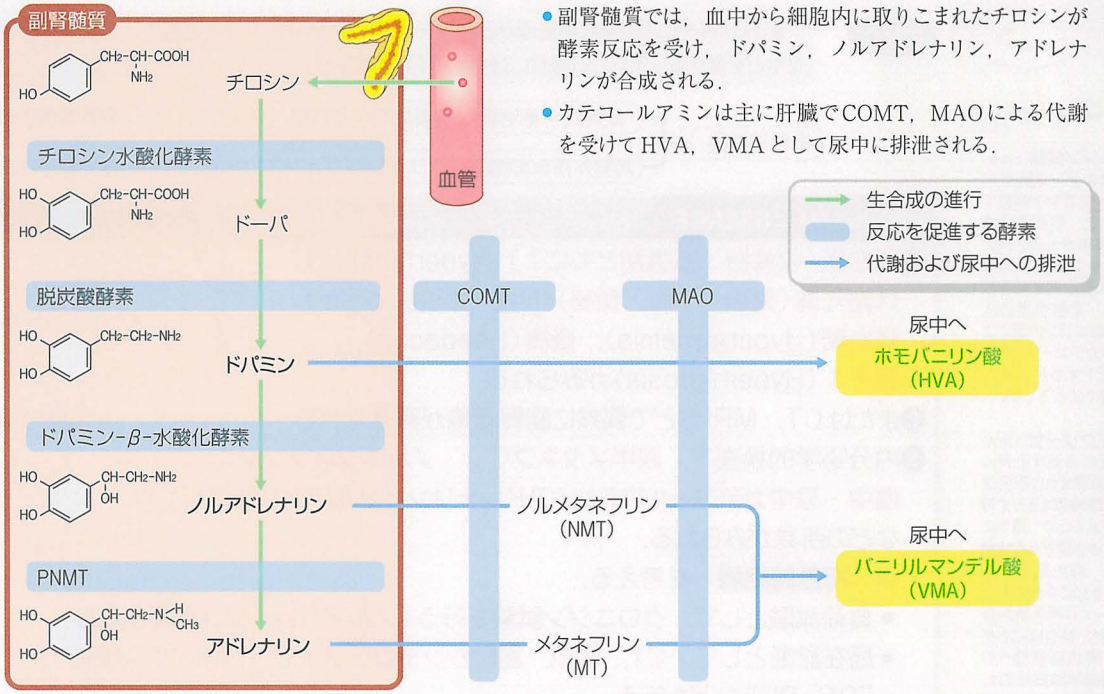
カテコールアミン 〔276頁〕
カテコールとはベンゼン環に水酸基が2つ結合した物質であり，これにモノアミン（R-CH_2-NH_2）が結合してカテコールアミンが生成される．カテコールアミンにはドパミン，ノルアドレナリン，アドレナリンの3種類が含まれる．

神経芽腫 〔277頁〕
小児の腹部に発生する代表的な悪性腫瘍であり，副腎髄質や交感神経節に好発する．悪性度が高く，褐色細胞腫と同様にカテコールアミンを産生する．1歳以下で発症することが最も多く，大部分は5歳以下で発見される．かつては神経芽細胞腫ともよばれていた．

- 副腎髄質：adrenal medulla　- カテコールアミン（CA）：catecholamine　- ノルアドレナリン（NA）：noradrenaline　- アドレナリン：adrenaline　- 交感神経系：sympathetic nervous system　- アセチルコリン（ACh）：acetylcholine　- チロシン水酸化酵素：tyrosine hydroxylase　- 脱炭酸酵素：decarboxylase　- ドパミン-β-水酸化酵素：dopamine-β-hydroxylase　- フェニルエタノールアミン-N-メチル転移酵素（PNMT）：phenylethanolamine-N-methyltransferase

チロシンからつくられる

カテコールアミン（副腎髄質ホルモン）の生合成・代謝

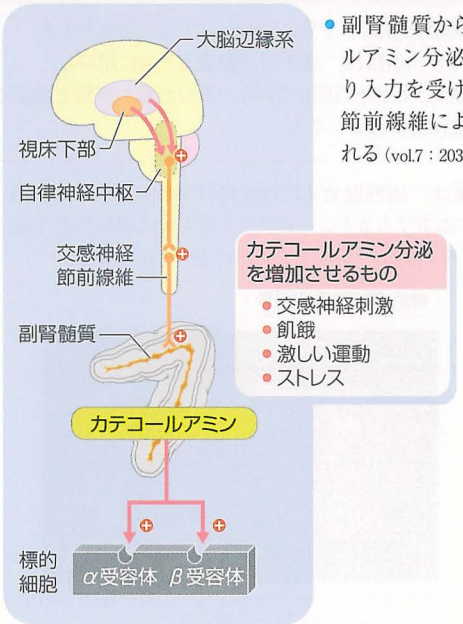


- 副腎髄質では，血中から細胞内に取りこまれたチロシンが酵素反応を受け，ドパミン，ノルアドレナリン，アドレナリンが合成される．
- カテコールアミンは主に肝臓でCOMT，MAOによる代謝を受けてHVA，VMAとして尿中に排泄される．

交感神経系の作用を増強する

カテコールアミンの分泌調節と過剰症状

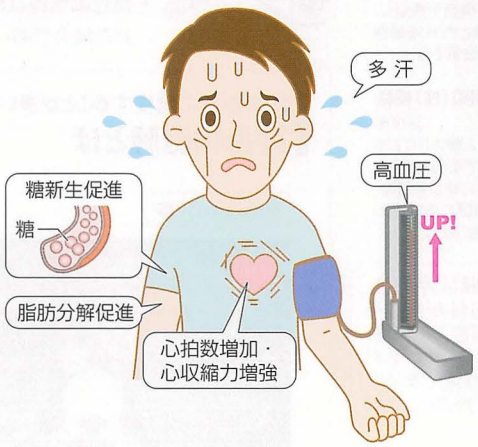
カテコールアミンの分泌調節



- 副腎髄質からのカテコールアミン分泌は，中枢より入力を受けた交感神経節前線維によって調節される（vol.7：203頁）．

カテコールアミン過剰でみられる症状

- カテコールアミンは，全身のアドレナリン受容体（α_1，α_2，β_1，β_2，β_3）に作用し，交感神経系の作用を増強する．



- 過剰症状のみられる代表的な疾患に褐色細胞腫（278頁），神経芽腫（276頁）がある．

- 神経芽腫（NB）：neuroblastoma　- カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）：catechol-O-methyltransferase　- モノアミンオキシダーゼ（MAO）：monoamine oxidase　- ノルメタネフリン（NMT）：normetanephrine　- メタネフリン（MT）：metanephrine　- ホモバニリン酸（HVA）：homovanillic acid　- バニリルマンデル酸（VMA）：vanillylmandelic acid　- 糖新生：glyconeogenesis　- 褐色細胞腫：pheochromocytoma

E27.5

褐色細胞腫

監修 大村 昌夫

intro. 副腎髄質または傍神経節組織から発生するカテコールアミン産生腫瘍で，高血圧や代謝亢進などを呈する．30～50歳代に好発する（男女差なし）．

褐色細胞腫
- 副腎褐色細胞腫（狭義の褐色細胞腫〔PHEO〕）……副腎髄質由来
- 副腎外褐色細胞腫（パラガングリオーマ〔PGL〕）……傍神経節由来

MINIMUM ESSENCE　pheochromocytoma

❶**高血圧**（**収縮期・拡張期ともに↑**）（Hypertension），**代謝亢進**（**頻脈**，**やせ**，**便秘**）（Hypermetabolism），**高血糖**（Hyperglycemia），**頭痛**（Headache），**発汗↑**（Hyperhidrosis）がみられる．〈5H's disease〉

❷またはCT，MRIなどで偶然に副腎腫瘍が発見される．〈副腎偶発腫〉

❸内分泌学的検査で，**尿中メタネフリン・ノルメタネフリン↑**
血中・尿中カテコールアミン（アドレナリン，ノルアドレナリン）↑
などの所見がみられる．

➡ **褐色細胞腫** を考える．

- 負荷試験として，クロニジン試験を行う（ノルアドレナリン高値例のみ）．
- 局在診断として，**CT**，**MRI**，**副腎シンチグラフィ**（^{123}I or ^{131}I-MIBG），FDG-PETなどを行う．

治療 手術療法が第一選択．術前の管理や手術困難例には薬物療法を行う．

1. 手術療法：**腹腔鏡下副腎摘出術**（悪性が疑われる場合は開放手術）．
2. 薬物療法：**α_1遮断薬**による降圧（頻脈に対してはβ遮断薬追加投与）．

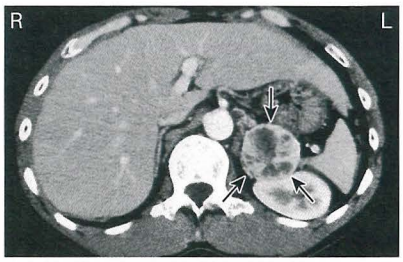
※β遮断薬の単独投与は禁忌！（高血圧クリーゼを引き起こすため）

補足事項
- 術前にα遮断薬と補液により，循環血漿量を十分に回復させておく必要がある．
- β遮断薬は頻脈や頻脈性不整脈などの治療に，必ずα遮断薬とともに用いる．
- 褐色細胞腫は組織学的に良性と悪性の区別が困難である．そのため，良性と診断された場合であっても，術後に経過観察が必要となる．

片側副腎に発生することが多い 褐色細胞腫とは

- 褐色細胞腫は，副腎髄質または副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来するカテコールアミン産生性の神経内分泌腫瘍である．片側副腎に発生することが多い（約90%）．

腹部造影CT像



- 内部不均一な左副腎腫瘍を認める．

褐色細胞腫の肉眼像



- 内部に出血壊死を伴う（CTと同一症例であり，CT所見と肉眼像が一致する）．



Words & terms

クロニジン試験〔278頁〕
クロニジンは脳幹にあるα_2受容体を刺激することで，末梢の交感神経終末からのノルアドレナリン放出を抑制し，降圧作用を示す薬である．本態性高血圧ではクロニジン内服により血中カテコールアミン値が低下するが，褐色細胞腫では低下しない．

高血圧クリーゼ〔278頁〕
血圧の急激な上昇により，放置すれば不可逆的な臓器障害をきたす可能性があるため，直ちに降圧する必要がある状態をいう．褐色細胞腫により引き起こされる高血圧クリーゼは褐色細胞腫クリーゼとよばれることがある．褐色細胞腫へのβ遮断薬単独投与では，カテコールアミンのβ受容体刺激による血管拡張作用が阻害され，α受容体刺激による血管収縮のみが生じることでクリーゼを起こす．

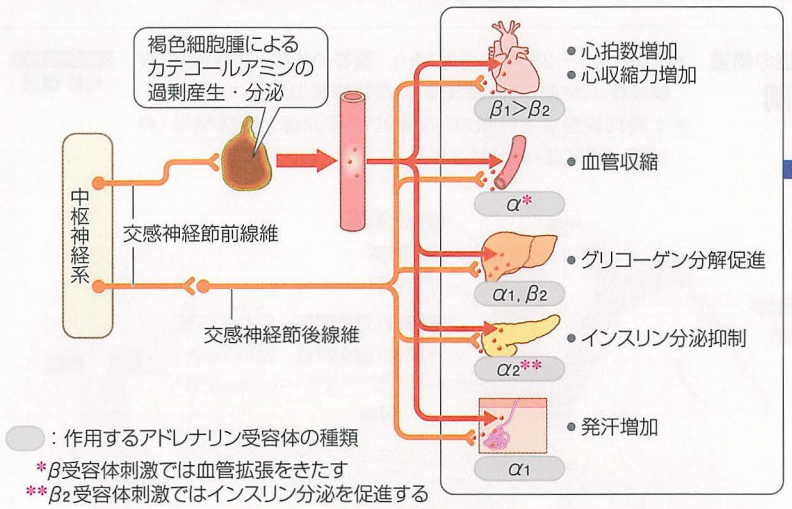
傍神経節（パラガングリオン）〔278頁〕
副腎髄質と同じく神経堤由来の後腹膜器官．胎生期に発達し，生後徐々に退縮する．交感神経節に構造が類似し，神経細胞と内分泌細胞の両方の性質をもつ．

クロム親和（性）細胞〔278頁〕
重クロム酸カリウムやクロム酸で染色したときに黄褐色に染まる細胞．褐色細胞腫の疾患名の由来ともなった．

- カテコールアミン（CA）：catecholamine　- 副腎髄質：adrenal medulla　- 褐色細胞腫（PHEO）：pheochromocytoma　- パラガングリオーマ（PGL）：paraganglioma　- メタネフリン（MT）：metanephrine　- クロニジン：clonidine　- ノルメタネフリン（NMT）：normetanephrine　- ^{131}I-ヨードベンジルグアニジン（^{131}I-MIBG）：^{131}I-meta-iodobenzylguanidine　- クロム親和性細胞：chromaffin cell

カテコールアミン過剰症状がみられる
褐色細胞腫の症状

- 腫瘍から過剰に分泌されたカテコールアミンは，全身の様々な臓器に存在するアドレナリン受容体を介して多彩な症状を引き起こす（277頁）．



褐色細胞腫の主要症候（5H）

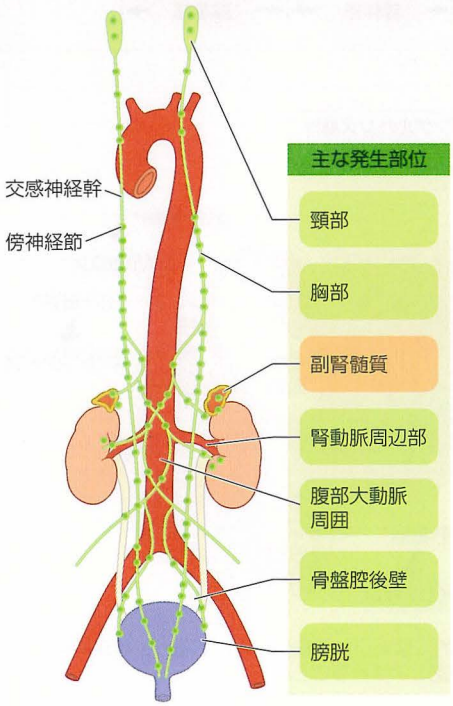
- 高血圧（Hypertension）
- 頭痛（Headache）
- 代謝亢進（Hypermetabolism）
- 高血糖（Hyperglycemia）
- 多汗（Hyperhidrosis）

- 上記以外にも動悸，振戦，悪心・嘔吐，腹痛，便秘，体重減少，四肢冷感，不安感などの交感神経刺激症状がみられる．

- 特定の誘因（重い物を持ち上げる，くしゃみ，排便，腹部触診，精神的動揺など）で交感神経がさらに緊張し，症状は増悪する．
- 高血圧があるにもかかわらず起立性低血圧を伴うことがある．これは圧反射機能の障害，循環血漿量の低下，交感神経刺激に対する血管系の反応性低下などの原因によると考えられる．

PHEOとPGLを区別する
褐色細胞腫の発生部位・病型

解剖監修
松村　譲児



- 副腎髄質由来の腫瘍を狭義の褐色細胞腫（PHEO），副腎外傍神経節由来の腫瘍をパラガングリオーマ（PGL）として明確に区別することがある．
- PHEOとPGLでは，良性・悪性の頻度や遺伝子変異の種類，予後などに違いがみられる．
- PGLは，左の図のように腹部大動脈周囲や膀胱，まれに縦隔などに発生する．

PHEOとPGLの比較

	局　在	頻　度	悪性率	原因遺伝子
褐色細胞腫（PHEO）	副腎髄質	約80～90%	約10%	• *RET* • *VHL* • *MEN1*
パラガングリオーマ（PGL）	副腎外（傍神経節）	約10～20%	約15～35%	• *SDHB* • *SDHD* • *SDHC* • *SDHAF2*

- 褐色細胞腫は，多発性内分泌腫瘍症2型（MEN2）〔286頁〕，von Hippel-Lindau病（VHL）〔vol.7：400頁〕，神経線維腫症1型（NF1）〔vol.7：394頁〕などを基礎として発症する場合がある，そのため必ずこれらの疾患の合併を念頭に置いて診察を進める．
- 内分泌腫瘍を引き起す遺伝子については，288頁を参照のこと．

- 起立性低血圧：orthostatic hypotension　- 循環血漿量：circulating plasma volume　- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia　- 神経線維腫症（NF）：neurofibromatosis

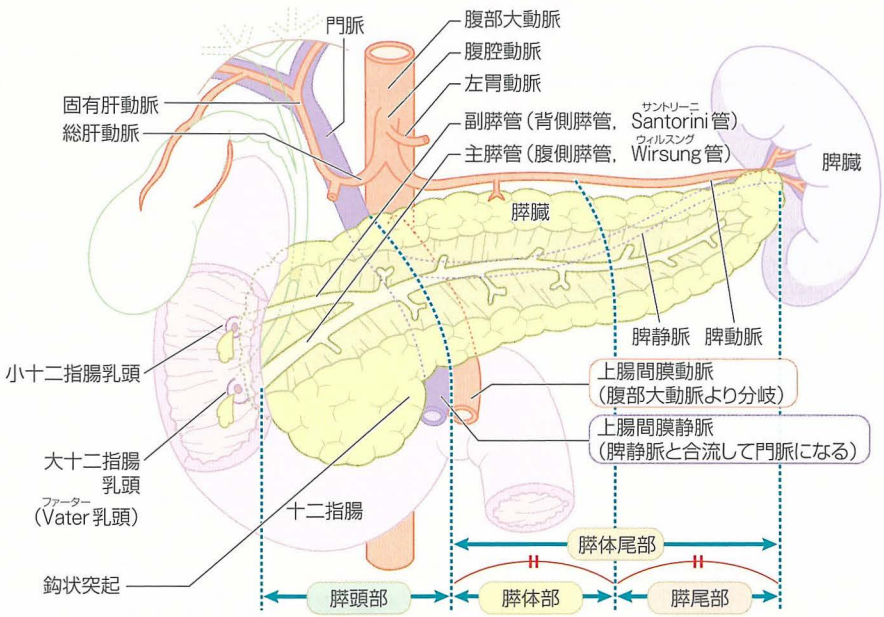
膵神経内分泌腫瘍総論

監修 土井 隆一郎

膵臓とその周辺の構造
膵臓の解剖

解剖監修 松村 讓兒

- 膵臓は第1～2腰椎の高さにあり，腹腔の背部の後腹膜腔（腹膜後腔）に位置する腹膜後器官（後腹膜臓器）〔vol.1：3頁〕である．
- 上腸間膜静脈と門脈の左側縁で，膵頭部と膵体尾部（膵体部・膵尾部）に分けられる．

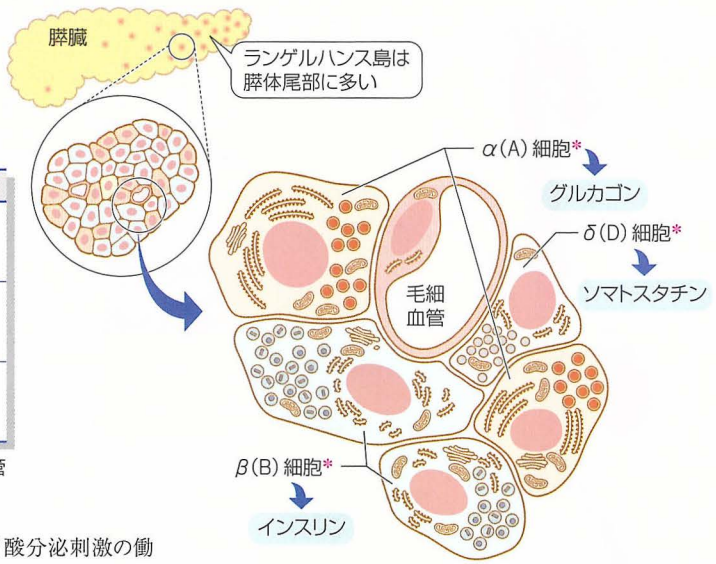


膵臓のホルモン分泌を把握する
膵臓の内分泌機能

- 膵臓にはランゲルハンス島が散在し，種々のホルモンを産生している．

	分泌物質	働き
α細胞	グルカゴン	●グリコーゲン分解や糖新生などにより血糖値を上げる．
β細胞	インスリン	●細胞内にグルコースを取りこみ血糖値を下げる．
δ（デルタ）細胞	ソマトスタチン	●インスリンやグルカゴンなどの分泌を抑える．

※ソマトスタチンは視床下部（178頁）や消化管（vol.1：11頁）などでも産生される．



- 膵臓にはα，β，δ細胞の他，G細胞（胃酸分泌刺激の働きのあるガストリンを分泌する）や，PP細胞（膵外分泌抑制の働きをするポリペプチドを分泌する）も存在する．

*解剖学的にはA，B，D細胞とよばれるが，臨床的にはα，β，δ細胞とよばれることが多い．

Words & terms

神経内分泌細胞〔281頁〕
ペプチドホルモン（172頁）を産生・分泌し，神経細胞との共通性が認められる内分泌細胞群．全身の様々な臓器に広く分布する．

神経内分泌腫瘍（NET）〔281頁〕
神経内分泌細胞に由来する腫瘍．下垂体，副甲状腺，副腎，膵，消化管，肺，子宮頸部など全身の様々な臓器に発生する．ホルモン過剰分泌による症状の有無で，機能性NETと非機能性NETに分けられる．

膵・消化管神経内分泌腫瘍〔286頁〕
種々のカルチノイド（Vol.1:144頁）や膵神経内分泌腫瘍を含む消化器領域のNETの総称．

● 膵臓：pancreas ● 上腸間膜動脈：superior mesenteric artery ● 上腸間膜静脈：superior mesenteric vein ● 鉤状突起：uncinate process ● 膵ポリペプチド（PP）：pancreatic polypeptide ● 神経内分泌腫瘍（NET）：neuroendocrine tumor ● 膵神経内分泌腫瘍：pancreatic neuroendocrine tumor

膵神経内分泌腫瘍の分類

代表的な膵NET

膵神経内分泌腫瘍（膵NET）
- 機能性NET
- 非機能性NET

- 膵臓および十二指腸の神経内分泌細胞を起源とする腫瘍を膵神経内分泌腫瘍（膵NET）という．
- 膵NETには，ランゲルハンス島に存在する細胞から発生する腫瘍とランゲルハンス島以外の細胞から発生する腫瘍がある．
- 代表的な機能性NETとして下表のものが挙げられるが，これらの他にもホルモン過剰症状を呈さない非機能性NET（PP産生腫瘍など）がある．

		名称 →産生ホルモン	主な症状	発生母地	好発部位 膵	好発部位 膵以外	悪性化
機能性NET	ラ島から発生	インスリノーマ（282頁） →インスリン	・低血糖症状 ・肥満	β細胞	膵体尾部	—	少ない（<10%）
		グルカゴノーマ →グルカゴン	・高血糖 ・壊死性遊走性紅斑	α細胞	膵体尾部	—	多い（50～80%）
		ソマトスタチノーマ →ソマトスタチン	・高血糖 ・脂肪便 ・胆石症 9割は無症状	δ細胞	膵頭部	十二指腸	多い（70～90%）
	ラ島以外から発生	ガストリノーマ →ガストリン*	・難治性消化性潰瘍 ・慢性水様性下痢	非β細胞	膵頭部	十二指腸，胃，腸間膜	多い（60～90%）
		VIPオーマ（WDHA症候群） →VIP**	・頑固な水様性下痢 ・低K血症 ・胃無酸症	非β細胞	膵全体	十二指腸	やや多い（40～70%）



*ガストリンは通常では胃の幽門前庭部から小腸上部にかけて存在するG細胞より分泌され，胃酸分泌を促進する（284頁）．
**VIPは通常，上部小腸の神経細胞より分泌され，胃酸分泌抑制・血管拡張・心拍出量増加などに関わる（vol.1：11頁）．

- WDHA症候群とは，VIPオーマの代表的な症状（Watery Diarrhea〔水様性下痢〕，Hypokalemia〔低K血症〕，Achlorhydria〔胃無酸症〕）の頭文字をとったものである．
- 膵NETは，多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）に合併することがある（286頁）．

膵NETは，以前は独立した疾患であると考えられていましたが，現在では神経内分泌腫瘍（NET）（280頁）の一種であるとされています．膵NETはNET全体の1割以下で，比較的まれな疾患です．
発生頻度では，非機能性NETが最も多く（約50%），さらにインスリノーマ（約30%），ガストリノーマ（約9%），グルカゴノーマ（約5%）の順になっています．


内分泌専門医

膵癌との鑑別が重要

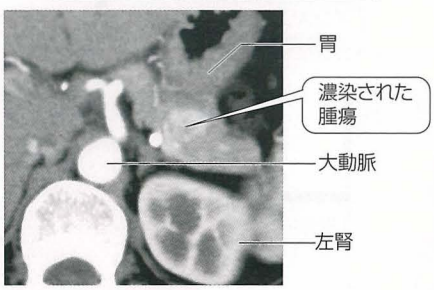
膵NETの鑑別（造影CT）

- 膵NETと同じく膵臓にできる腫瘍として膵癌（vol.1：292頁）があり，両者の鑑別が重要である．
- 鑑別には造影CTが有用であり，造影効果の有無により鑑別を行う．

膵NET

豊富な血行をもつ（hypervascular）．

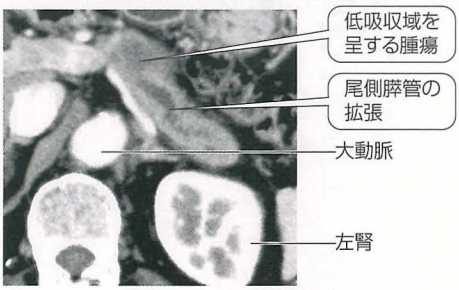
造影すると濃染像（高吸収域）となる．



膵癌（膵管癌）

血行に乏しい（hypovascular）．

造影すると低吸収域となる．



- 水様下痢低カリウム血症無胃酸症候群（WDHA症候群）：watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome
- 血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）：vasoactive intestinal polypeptide
- 壊死性遊走性紅斑：necrolytic migratory erythema
- 水様性下痢：watery diarrhea
- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia

C25.4
D13.7

インスリノーマ

監修
土井 隆一郎

intro.

膵ランゲルハンス島 β 細胞の腫瘍性増殖によりインスリンが自律的に分泌され，低血糖症状として空腹時意識障害，けいれん発作などをきたす疾患．食事摂取・ブドウ糖投与により，症状が改善する．約9割は良性腫瘍である．

Words & terms

核出 〔282頁〕
腫瘍などをくりぬくように，全体を破損させずに取り出す手術．良性腫瘍の根治目的に行うことが多い．

選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験） 〔283頁〕
腹部動脈造影の後に，肝静脈内にカテーテルを留置し，脾動脈，胃十二指腸動脈，上腸間膜動脈にカルシウムを注入して肝静脈血中インスリン値を測定する．腫瘍の存在領域を栄養する動脈を刺激したとき肝静脈血中インスリン値が増加する．

ダンピング症候群 〔283頁〕
胃切除術後の患者の食後に起こる種々の腹部症状と全身症状をいう．食後2～3時間後に生じる後期ダンピング症候群では，食事による一過性の高血糖によりインスリンが過剰に分泌され，低血糖をきたす（vol.1：88頁）．

MINIMUM ESSENCE　insulinoma

❶**空腹時**（あるいは**運動時**）に**意識消失発作**（**低血糖発作**）をきたす．
❷**発作時の血糖値50 mg/dL以下**である．
❸**摂食**（**ブドウ糖投与**）**にて症状改善**する．
〈Whipple（ウィップル）の3徴〉

❹**動悸**，**発汗**，**異常行動**，
肥満などがみられる．
〈その他の低血糖症状〉
〈インスリン過剰分泌による同化作用〉

➡ **インスリノーマ** を考える．

- 確定診断には，インスリノーマの存在診断および腫瘍の局在診断が必要である．

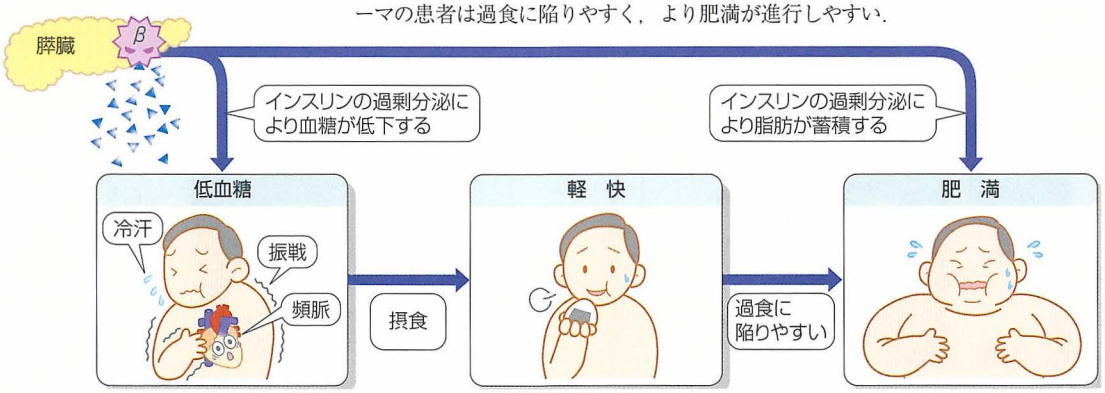
1. 存在診断
   a. 血糖・インスリン値測定（朝食前の採血を繰り返す）：
   血中インスリン（**IRI**）↑，**IRI/血糖**が0.3以上．
   b. **絶食試験**：空腹時低血糖下においても抑制を受けない自律性インスリン分泌を確認する．
2. 局在診断
   a. **造影CT**
   b. 選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験）

治療　基本的には外科的手術！　部位診断が非常に重要となる（➡術中エコー）

1. 良性腫瘍の場合は，**核出**．※核出が困難な例は膵体尾部切除などを行う．
2. 多発性や悪性で手術適応のない場合は，薬物療法．
3. **低血糖発作時**は，**ブドウ糖を投与**する．

低血糖なのに肥満が進行 インスリノーマの病態

- インスリノーマではインスリンの持続性分泌により同化作用が亢進し，肥満傾向になることが多い．著明な皮下脂肪の蓄積が特徴的である．
- インスリンの作用により低血糖が進むと，冷汗・振戦・頻脈などの交感神経症状をきたす（66頁）が，これらの症状は摂食によって軽快する．そのため，インスリノーマの患者は過食に陥りやすく，より肥満が進行しやすい．

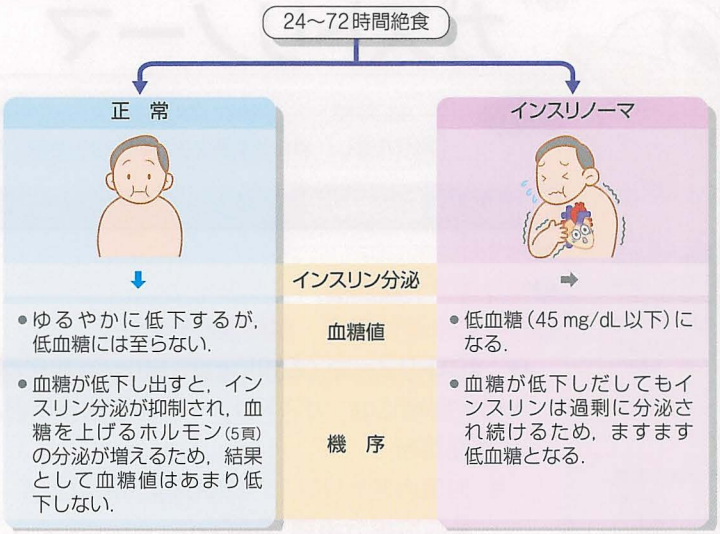


- 意識障害：disturbance of consciousness　- けいれん：convulsion　- 核出：enucleation　- 選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験）：selective arterial calcium injection test　- ダンピング症候群：dumping syndrome　- 血中インスリン（IRI）：immunoreactive insulin

インスリノーマの存在診断

絶食試験

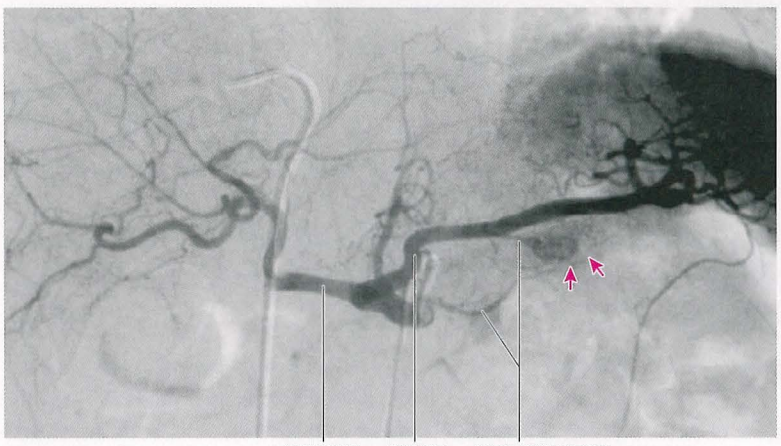
- インスリノーマによるインスリンの自律的な分泌を証明する試験である.
- 24～72時間絶食とし，その間血糖値，血中インスリン値，Cペプチド値（CPR）〔17頁〕を測定する.
- 血糖値が45 mg/dL以下になったら検査を終了する.



腫瘍が濃染される

インスリノーマの腹部動脈造影像

- 腹部動脈造影は，選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験）の際に行われる.



- 造影によって腫瘍が濃染像（➔）としてみられる.

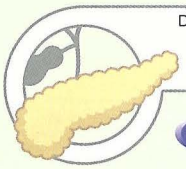
Supplement

様々な原因で起こる低血糖症

- 低血糖症はその原因により，空腹時，反応性，薬剤性の3つに大別される.
- 高度な低血糖は死に至ることもあるので，速やかにブドウ糖を投与しなければならない（67頁）.

低血糖症	空腹時低血糖	インスリノーマ，インスリン自己免疫症候群（66頁），下垂体前葉機能低下症，副腎皮質機能低下症 など
	反応性低血糖	胃切除後低血糖（後期ダンピング症候群〔vol.1：88頁〕）など
	薬剤性低血糖	インスリン療法（53頁），経口血糖降下薬（43頁）など

- 絶食試験：fasting test　- Cペプチド免疫活性（CPR）：C peptide immunoreactivity　- インスリン自己免疫症候群：insulin autoimmune syndrome　- 下垂体前葉機能低下症：anterior hypopituitarism　- 副腎皮質機能低下症：adrenal cortex hypofunction



D37.7

ガストリノーマ

監修 土井 隆一郎

intro. 主に膵臓と十二指腸に発生するガストリン産生腫瘍，ガストリンの過剰分泌により胃酸分泌が亢進し，消化性潰瘍を生じる．悪性腫瘍であることが多く，肝転移しやすい．

MINIMUM ESSENCE gastrinoma

1. **胸やけ**． 〈胃食道逆流症〉
2. **繰り返す上腹部痛**． 〈難治性消化性潰瘍〉
3. **慢性の水様性下痢・脂肪便**がみられる．

➡ **ガストリノーマ（Zollinger-Ellison症候群）** を考える．

- 確定診断には，ガストリノーマの存在診断および腫瘍の局在診断が必要である．

1. 存在診断
   a. **血清ガストリン↑↑**（300 pg/mL以上）， 〈ガストリン産生腫瘍〉
      基礎胃酸分泌量（BAO）↑ 〈胃酸分泌亢進〉
   b. Ca静注負荷試験，セクレチン静注負荷試験
2. 局在診断
   a. 腹部エコー，CT（腫瘍は大変小さいことが多いので，画像診断は困難）
   b. 選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験），
      選択的動脈内セクレチン注入試験（SASI試験）

治療

1. 外科的療法
   a. 原発巣が切除可能なら，**膵腫瘍切除術**
   b. 原発巣が切除不可能なら，**胃全摘術**
2. 内科的療法
   a. 対症療法：H_2受容体拮抗薬，プロトンポンプ阻害薬
   b. 抗腫瘍療法：ソマトスタチンアナログ製剤（オクトレオチド），
      mTOR阻害薬（エベロリムス）

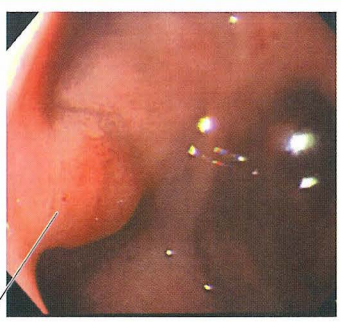
補足事項

- ①難治性消化性潰瘍，②胃酸分泌亢進，③膵ラ島非β細胞腫瘍（膵臓だけではなく，十二指腸などにも発生する）を3主徴とする疾患をZollinger（ツリンジャー）-Ellison（エリソン）症候群という．
- ガストリノーマの約25％はMEN1（286頁）として発症する．その場合は下垂体腫瘍（182頁），副甲状腺腺腫・過形成（240頁）を合併することが多い．

Supplement

十二指腸ガストリノーマ

- ガストリノーマは膵臓だけではなく十二指腸などにも生じる．
- 膵臓に生じるガストリノーマは発見するのが困難だが，十二指腸の病巣では上部消化管内視鏡下で粘膜下腫瘍として認められることが多い．



Words & terms

ガストリン 〔284頁〕
本来は胃幽門前庭部のG細胞で合成・分泌される消化管ホルモンであり，血行性に胃腺に作用し，胃酸分泌を促進する．十二指腸のS細胞から分泌されるセクレチンにより抑制される（vol.1：61頁）．

セクレチン静注負荷試験 〔284頁〕
セクレチンを静脈内投与後，末梢静脈血ガストリン値を測定する．通常ではガストリン分泌が抑制されるが，ガストリノーマではガストリン値が上昇する．2014年4月現在，日本ではセクレチンの販売が中止されているため，カルシウムが代用されている．

選択的動脈内セクレチン注入試験（SASI試験） 〔284頁〕
腹部血管造影の後に，肝静脈内にカテーテルを留置し，脾動脈，胃十二指腸動脈，上腸間膜動脈にセクレチンを注入して肝静脈内血中ガストリン値を測定する．腫瘍の存在領域を栄養する動脈を刺激したとき肝静脈血中ガストリン値が増加する．現在，日本ではセクレチンの代わりにカルシウムが使われている（SACI試験〔282頁〕）．

mTOR阻害薬 〔284頁〕
がんの増殖・成長および血管新生の調節因子であるmTORを選択的に阻害し，抗腫瘍効果を発揮する．わが国では転移性腎細胞癌の治療に用いられてきたが，膵神経内分泌腫瘍に対しても高い効果を有するため，2011年に適応が拡大された．

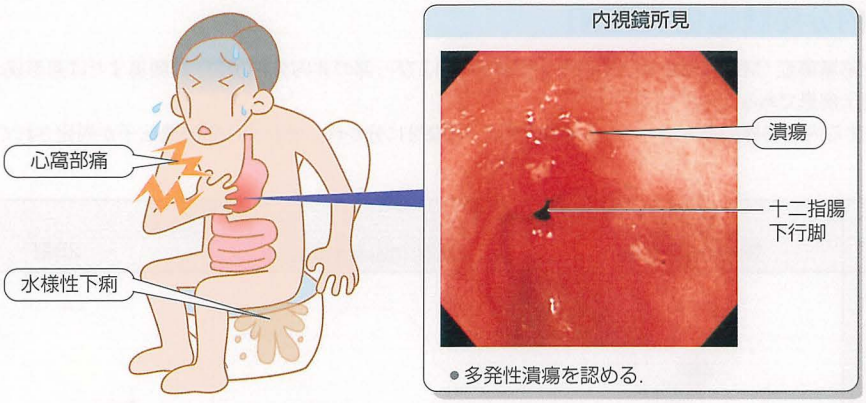
pseudo（シュード）-Zollinger-Ellison症候群
膵・十二指腸に腫瘍がないにもかかわらず，難治性潰瘍，胃酸分泌亢進を呈するものをいう．

- 脂肪便：fatty stool
- 上腸間膜動脈（SMA）：superior mesenteric artery
- 基礎胃酸分泌量（BAO）：basal acid output
- 選択的動脈内セクレチン注入試験（SASI試験）：selective arterial secretin injection test
- 選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験）：selective arterial calcium injection test
- 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）：mammalian target of rapamycin
- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia

腫瘍により産生されるホルモンが原因

繰り返す多発性の消化性潰瘍

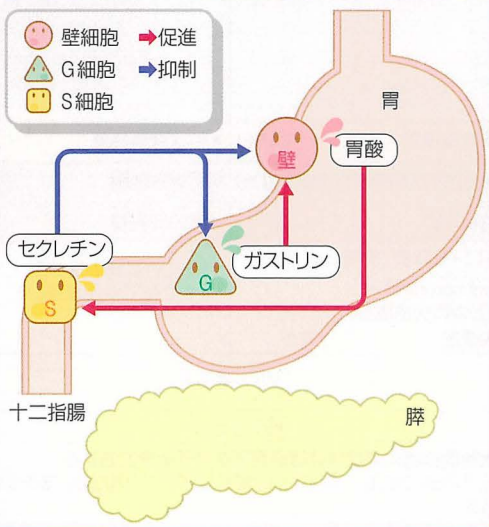
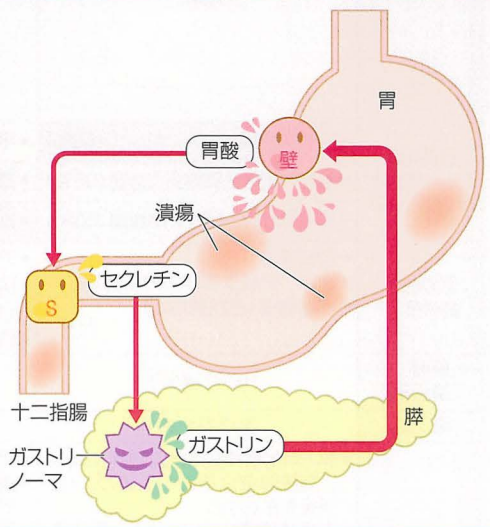
- 再発性・多発性の胃・十二指腸潰瘍や十二指腸球後部潰瘍（球部より肛門側の潰瘍）をみた場合は，必ずガストリノーマ（Zollinger-Ellison症候群）を考える必要がある．



胃酸分泌が亢進し胃潰瘍に

ガストリノーマの病態

- ガストリノーマでは，ガストリンが自律性に過剰分泌され，胃・十二指腸潰瘍をきたす．

	正常の胃酸分泌	ガストリノーマの胃酸分泌
病態イメージ		
ガストリンの産生と働き	●胃幽門部G細胞で合成・分泌され，壁細胞からの胃酸分泌を促進する．	●膵などの腫瘍細胞から過剰分泌され，胃の壁細胞に働き，胃酸分泌を強く促進する．
セクレチンの働き	●G細胞に働きガストリン分泌を抑制する． ●壁細胞に働き胃酸分泌を抑制する．	●本来ならガストリン分泌を抑制するはずのセクレチンが，ガストリノーマではガストリン分泌を促進してしまう．
胃の状態	正　常	胃・十二指腸潰瘍

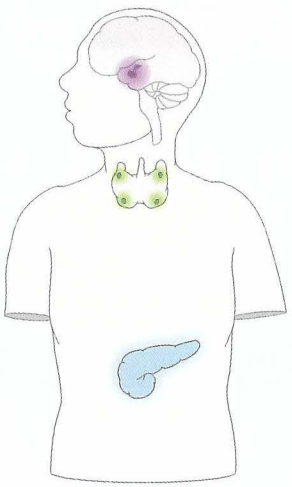
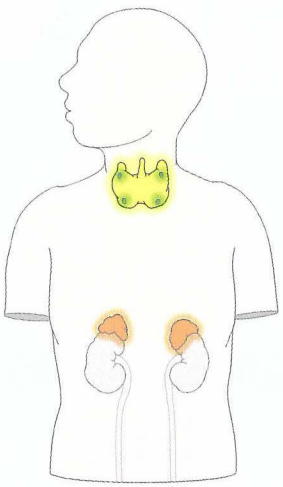
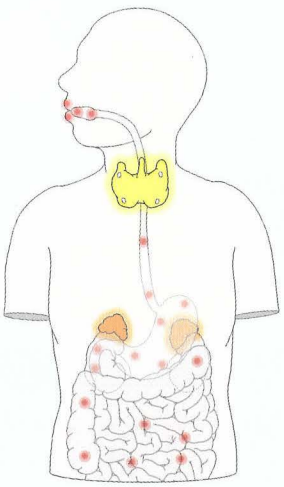
●胃・十二指腸潰瘍：gastroduodenal ulcer　●十二指腸球後部潰瘍：postbulbar duodenal ulcer　●壁細胞：parietal cell

その他の内分泌疾患

監修 大村 昌夫

遺伝子異常により発生する
多発性内分泌腫瘍症（MEN）

- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）は2つ以上の内分泌臓器（および一部の非内分泌臓器）に腫瘍または過形成が生じる常染色体優性遺伝疾患である．
- 腫瘍が発生する内分泌腺の組み合わせによりMEN1とMEN2に分かれ，それぞれ原因遺伝子が同定されている．

型	MEN 1（Wermer（ウェルマー）症候群）	MEN 2	
		2A型（Sipple（シップル）症候群）	2B型
腫瘍の発生部位			
合併腫瘍（三大病変とその浸透率）	• 下垂体腫瘍（50%） • 原発性副甲状腺機能亢進症（95%） • 膵・消化管神経内分泌腫瘍（60%）	• 甲状腺髄様癌（100%） • 原発性副甲状腺機能亢進症（10%） • 褐色細胞腫（60%）	• 甲状腺髄様癌（100%） • 粘膜神経腫（100%） • 褐色細胞腫（70%）
その他の合併症	• 副腎腫瘍 • 胸腺・気管支神経内分泌腫瘍 • 皮膚腫瘍（脂肪腫など）など	• アミロイド苔癬（皮膚） • Hirschsprung（ヒルシュスプルング）病（先天性巨大結腸症） • 卵巣腫瘍 など	• Marfan（マルファン）症候群様体型（やせ型で手足が長い）
原因遺伝子	*MEN1*遺伝子	*RET*遺伝子	
頻　度	約3万分の1	約3万分の1	
特　徴	• 膵・消化管神経内分泌腫瘍（280頁）と胸腺腫瘍は悪性のものがあり，予後を左右する． • 下垂体腫瘍はプロラクチン産生腫瘍（190頁）であることが多い． • 膵・消化管神経内分泌腫瘍はガストリノーマ（Zollinger（ゾリンジャー）-Ellison（エリソン）症候群）（284頁）であることが多い．	• 甲状腺髄様癌の発症はほぼ必発であり予後を左右する． • 遺伝子診断の結果，高リスクの場合は予防的甲状腺全摘術を行うことがある． ※甲状腺全摘術を行う際は，褐色細胞腫の合併の検査を慎重に行う．合併がある場合，まず褐色細胞腫の摘出を行い，血行動態を安定させてから甲状腺全摘術を行う．	

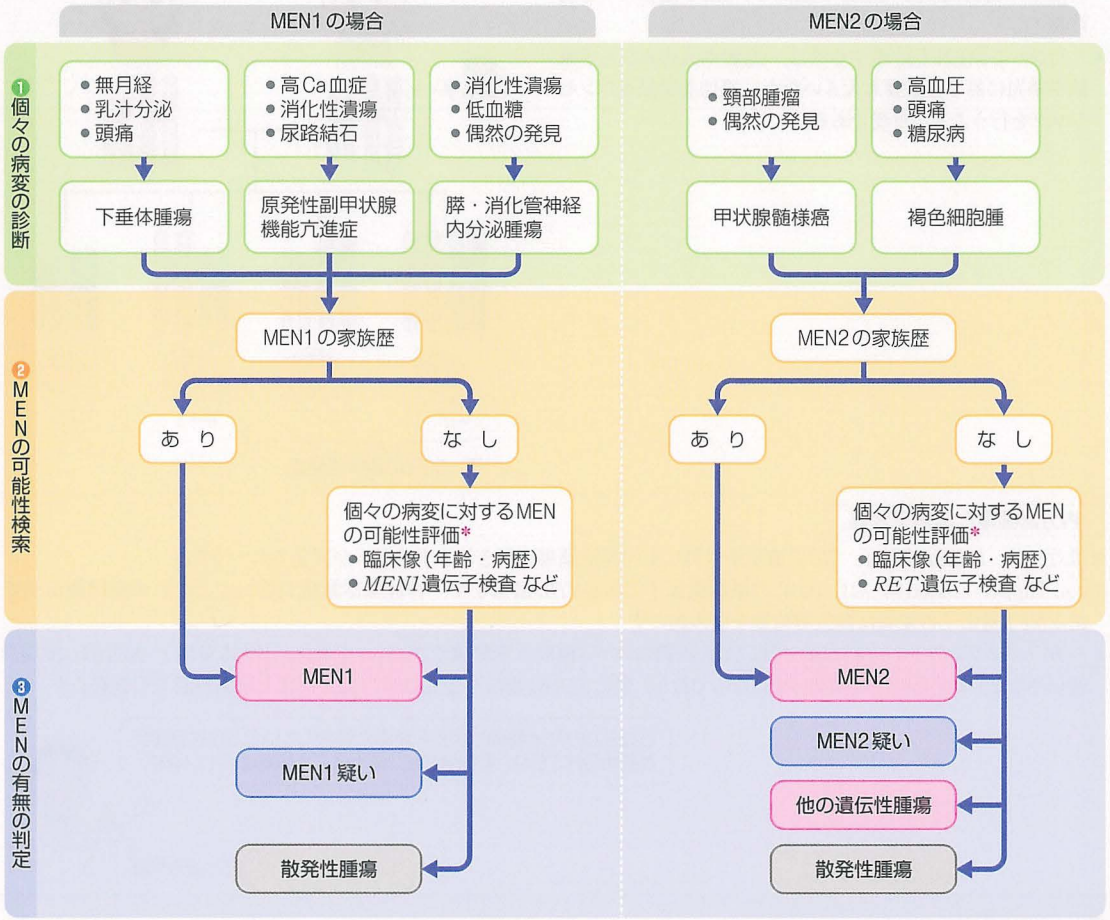
- MEN 2の亜型として，甲状腺髄様癌のみが生じる家族性甲状腺髄様癌（FMTC）がある．

- 多発性内分泌腫瘍症（MEN）：multiple endocrine neoplasia　- 副甲状腺腺腫：parathyroid adenoma　- カルチノイド：carcinoid
- 副腎腫瘍：adrenal tumor　- 甲状腺髄様癌：medullary thyroid carcinoma　- 褐色細胞腫：pheochromocytoma　- 多発性神経腫：multiple neuroma　- 家族性甲状腺髄様癌（FMTC）：familial medullary thyroid carcinoma

内分泌腫瘍の発見時に行う
MENの診断

- MENで生じやすい内分泌腫瘍（過形成）を発見した場合，MENの診断アルゴリズムによってMENの可能性を評価する必要がある．

MENの診断アルゴリズム

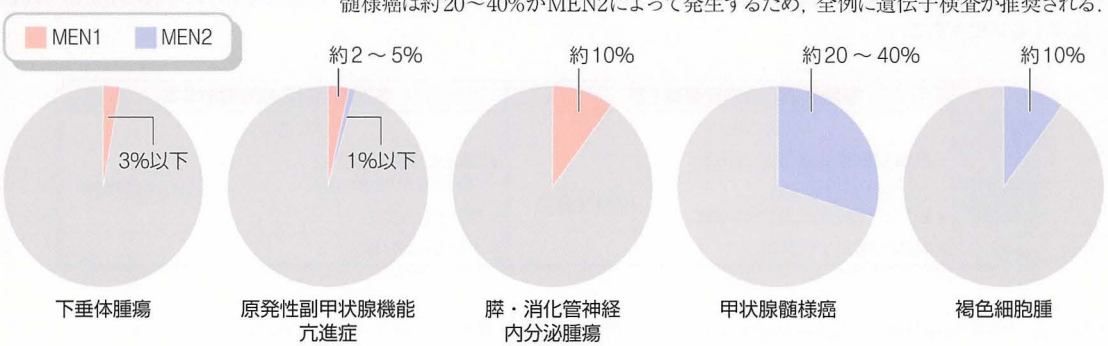


*それぞれの病変についての診断アルゴリズムを用いて行う．詳細は「多発性内分泌腫瘍症診断の手引き」を参照のこと．

日本内分泌学会臨床重要課題「多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と治療指針の作成」班他：多発性内分泌腫瘍症診断の手引き（引用改変）

髄様癌はMEN2と強く関連
個別の病変とMEN

- 個々の関連病変に占めるMEN患者の割合を以下に示す．
- 一つの病変が発見された場合，MENが疑われる患者に遺伝子検査が考慮されるが，髄様癌は約20～40%がMEN2によって発生するため，全例に遺伝子検査が推奨される．

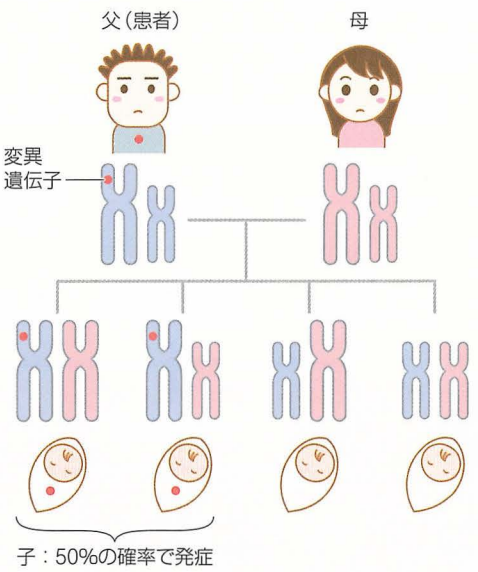


常染色体優性遺伝による

MENの遺伝形式

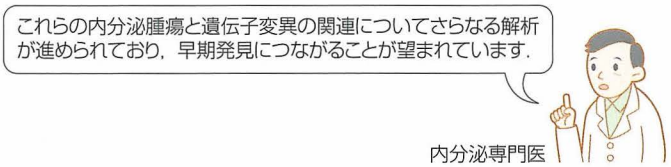
- MENは常染色体優性遺伝であるため，患者の子は50%の確率で変異遺伝子（*MEN1*遺伝子，*RET*遺伝子）を受け継ぐ．
- したがってMENを診断する際は，患者本人のみならず家族や挙児に対する影響も大きいため，適切な遺伝カウンセリングを行うことが重要である．

MENの遺伝形式（常染色体優性遺伝）



内分泌腫瘍と遺伝子変異

- 最近では，*MEN1*遺伝子，*RET*遺伝子以外にも内分泌腫瘍を引き起こす遺伝子が同定されつつある．
- von Hippel-Lindau病（vol.7：400頁）の原因遺伝子である*VHL*遺伝子や，神経線維腫症1型（vol.7：394頁）の原因遺伝子である*NF1*遺伝子の変異は褐色細胞腫を引き起こす．
- 一方，パラガングリオーマ（278頁）ではTCA回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子（*SDHB*，*SDHD*遺伝子など）の変異の関与が明らかになっており，特に*SDHB*遺伝子変異は高率に悪性化と遠隔転移を引き起こす．



Advanced Study

多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome）

- 多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome）とは，自己免疫性と考えられる障害が2つ以上の内分泌腺といくつかの非内分泌腺に生じたものをいい，下のように分類される．自己免疫性内分泌腺症候群（APS）ともよばれる．
- 多くは遺伝子異常によるものと考えられている．
- 欧米に比べてわが国ではまれな疾患だが，以下の疾患のうち1つでも存在したら，合併の考えられる他の疾患について検索する必要がある．

	多腺性自己免疫症候群Ⅰ型		多腺性自己免疫症候群Ⅱ型	
特　徴	小児に多い		成人に多い	
合併する主な疾患	・副腎皮質機能低下症（270頁）（特発性Addison病） ・副甲状腺機能低下症（244頁） ・粘膜皮膚カンジダ症	HAM症候群	・副腎皮質機能低下症（特発性Addison病） ・橋本病（228頁）	Schmidt症候群
			・1型糖尿病（18頁）	

- 他に自己免疫性甲状腺炎（Basedow病など），1型糖尿病，悪性貧血を合併するⅢ型が報告されている．

・多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome）：polyglandular autoimmune syndrome　・自己免疫性内分泌腺症候群（APS）：autoimmune polyglandular syndrome　・副腎皮質機能低下症：adrenal cortex hypofunction　・副甲状腺機能低下症：hypoparathyroidism　・HAM症候群：hypoparathyroidism-Addison-moniliasis syndrome　・1型糖尿病：type 1 diabetes mellitus　・悪性貧血：pernicious anemia

和文索引

あ

アイソザイム 240
亜鉛（Zn） 168
——欠乏症 3, **168**
赤毛 157
暁現象 59
アカルボース 52
アガロースゲル電気泳動 90
亜急性甲状腺炎 214, 217, **222**, 224, 234, 235
亜急性連合脊髄変性症 165
アキレス腱の肥厚 108
アキレス腱反射 79, 80, 226
悪性褐色細胞腫 235
悪性高血圧 254
悪性腫瘍に伴う高Ca血症 242
悪性貧血 165, 288
悪性リンパ腫 230, **233**, 270
悪玉アディポサイトカイン 45, 122
悪玉コレステロール 91
アジソン病 270
アシドーシス **60**, 62, 64, 149, 155
足白癬 83
アシルCoA 152
アスコルビン酸 167
アスパルテーム 150
アスピリン 132, 222
アセチルCoA **2**, 104, 106, 127, 152
アセトアルデヒド 127
圧痕を残さない浮腫 226
圧受容体 201
圧迫骨折 138, **139**
アディポサイトカイン 45, **117**, 122
アディポネクチン 24, 45, 117, **120**, 122
アテトーゼ 156
アデニン 124, 158
アデノシン 125, 158
アデノシンデアミナーゼ（ADA） 158
——欠損症 148, **158**
アテローム動脈硬化 100
アトルバスタチン 107
アドレナリン（A） 171, 249, **276**, 278
——β受容体 211
——受容体 **276**, 279
アドレノメジュリン 171
アナグリプチン 51, 52
アニオンギャップ 62
アビジン 166
アブレーション 231
アポB 111
アポC-Ⅱ 92
——欠損症 **96**, 97
アポE 92, 111
アポ蛋白 **89**, 90, 92, 98
アミトリプチリン 191, 207
アミノ基転移 150
アミノ酸 3, 8, 10, 49, 64, 172, 176, 178, 187, 188
——代謝異常症 3, 148, **150**
アミラーゼ 3
アミロイドーシス 270
アミロイド腎 203
アミロイド苔癬 286
アミン・アミノ酸誘導体ホルモン 171, **172**
アメリカ糖尿病学会（ADA） 31
アラニン 8
アルカリホスファターゼ（ALP） 240
アルカローシス 60
アルギニノコハク酸 151
アルギニン 151, 178, 188, 199
——バゾプレシン（AVP） 145, **200**
——負荷試験 196
アルコール 97, 145, 163, 166, 256
アルゴンツ・デル・カスティロ症候群 190
アルドース還元酵素 81
——阻害薬 **79**, 81
アルドステロン 171, 249, 250, 251, **254**, 262, 263, 264, 266, 270, 274
——拮抗薬 262, 265, **268**
——欠乏 272
——合成酵素（$P450_{aldo}$） 251
——産生腺腫（APA） 262, 263, **264**, 267
——産生副腎癌 263
——の作用 254
——の臓器障害作用 269
——抑制試験 266
アルドステロン/レニン比（ARR） 262, 263
アルブミン（Alb） 88, 156, 213, 244
アログリプチン 51, 52
アログリプチン・ピオグリタゾン配合 52
アロプリノール 128, **133**
アロマターゼ（$P450_{arom}$） 140, 251, 274
鞍隔膜 **174**, 184
アンジオテンシノーゲン **116**, 117, 122, 254, 264, 266
アンジオテンシン 171
——変換酵素（ACE） **254**, 266
アンジオテンシンⅠ 116, **254**, 264, 266
アンジオテンシンⅡ **254**, 264, 266
——受容体拮抗薬（ARB） 77, 254, 268
安息香酸ナトリウム 151
安息香酸誘導体 52
アンドロゲン 140, 192, 249, 250, **255**, 256, 258, 270, 274
——欠乏 272
——産生腫瘍 274
——受容体 268
——過剰症状 257
アンドロステンジオン 250, 251, 255
アンモニア 149, 150, 152

い

胃・十二指腸潰瘍 240, 285
易感染性 12, **69**, 82, 85, 161, 180, 192, 252, 256, 257
医原性Cushing症候群 257
医原性副腎皮質機能低下症 270
イコサペント酸エチル 107
意識障害 13, 18, 60, 62, 64, 66, 74, 149, 151, 152, 156, 206, 239, 270, 273, 282
意識消失 80
萎縮性舌炎 166
異食症 168
異所性ACTH症候群（異所性ACTH産生腫瘍） 193, 255, 256, 257, **258**, 259, 260, 180
異所性AVP産生腫瘍 206, **209**
異所性石灰化 239, 245
異所性副甲状腺腫 242
胃切除後低血糖 283
異染性白質ジストロフィー 148, **153**
胃全摘術 284
イソニアジド（INH） 164
イソロイシン 150
一過性脳虚血発作（TIA） 100
一酸化窒素（NO） 171
遺伝子刷りこみ 246
遺伝子治療 158
遺伝性高脂血症 111
遺伝性コプロポルフィリン症（HCP） 159
遺伝性ヘモクロマトーシス 148, 156, 158
イノシン 125, 126, 158
易疲労感 272
イプラグリフロジン 52
イミプラミン 191, 207
胃無酸症 281
胃抑制性ポリペプチド（GIP） 171
陰圧閉鎖療法 84
陰イオン交換樹脂（レジン） **98**, 104, 107, 108
陰核肥大 274
インクレチン 10, **48**, 50, 51
——関連薬 11, 13, 40, 41, 43, 45, 48, **50**, 52
——効果 48
——の作用 49
陰茎肥大 274
インスリノーマ 281, **282**, 283
インスリン 4, 6, **8**, 12, 14, 17, 20, 37, 42, 44, 48, 50, 60, 62, 64,66, 86, 118, 154, 171, 199, 219, 252, 263, 279, 280, 281, 282
——の作用 9, 10
インスリンアスパルト 55, 56
インスリンアナログ **22**, 55, 56
インスリン依存型糖尿病（IDDM） 14
インスリン依存状態 13, **14**, 16, 22, 34, 39, 53
インスリン感受性 23, **24**, 26, 29, 38, 115, 120
インスリン基礎分泌 **5**, 7, 18, 21, 22, 24, 28, 39, 43, 56
インスリン拮抗ホルモン 4, **5**, 8, 11, 59, 62, 65, 66
インスリングラルギン 55, 56
インスリングルリジン 55, 56
インスリン自己抗体（IAA） 18, **19**, 66
インスリン自己免疫症候群 16, **66**, 283
インスリン受容体 118
——基質（IRS） 10
インスリン製剤 54, **55**, 67
インスリン注射 61
インスリン追加分泌 **5**, 7, 18, 21, 22, 24, 26, 28, 38, 56
インスリン抵抗性 12, 22, 23, **24**, 27, 28, 29, 32, 34, 38, 40, 42, 45, 50, 52, 61, 62,86, 99, 103, 106, 111, 116, 118, 120, 122, 263
——改善薬 40, 43, 52
——指数（HOMA-R） 34
——症候群 121
インスリンデグルデク 55, 56
インスリンデテミル 55
インスリン非依存型糖尿病（NIDDM） 14
インスリン非依存状態 13, **14**, 19, 22, 39, 53
インスリン頻回注射 22
インスリン負荷試験（ITT） 196, **199**, 273
インスリン分泌 10, 18, 48
——異常 42
——指数 34
——障害 12, 22, 23, **24**, 27, 28, 37, 38, 50
——障害優位の2型糖尿病 38
——促進薬 40, 43, 52
——能 14, 19, 23, 24, 26, 32, 34, 39, 40, 43, 53
——不全 24

インスリン様成長因子I（IGF-I） 171, 177, 178, 184, **186**, 196
インスリン様成長因子結合蛋白3（IGFBP-3） 196
インスリンリスプロ 55, 56
インスリン療法 13, 18, 21, 22, 34, 36, 40, 43, **53**, 57, 77, 87
インドメタシン 128, 132
インヒビン 171, 181

う

ウィルソン病 148, **156**, 168
ウェルニッケ・コルサコフ症候群 163
ウェルニッケ脳症 163
ウェルマー症候群 286
打ち抜き像（punched out lesion） 131
ウラシル 124
ウロポルフィリン（UP） 159
運動強度 103

え

エイコサペンタエン酸/イコサペント酸（EPA） **98**, 104, 106, 107
エキセナチド 51, 52
壊死性筋膜炎 82
壊死性遊走性紅斑 281
エスケープ現象 263
エストラジオール（E_2） 250
エストリオール（E_3） 250
エストロゲン 96, 97, 136, 138, 140, 144, 146, 171, 177, 178, 179, 181, 213, 250, 255
——合成酵素 140
——製剤 191
エストロン（E_1） 250
エゼチミブ 104, **105**, 107, 108
壊疽 68, **83**, 84
エタンブトール 126
エプレレノン 262, **268**
エベロリムス（mTOR阻害薬） 284
エリスロポエチン（EPO） 33, 171
遠位尿細管（DT） 237
塩酸トリエンチン 157
炎症性サイトカイン 61, 143, 252
炎症メディエーター 130
エンドセリン 170, 171
円背 139

お

横隔動脈 248
黄色腫 109
黄体 177, **181**
——形成ホルモン（LH） 171, 173, 176, **181**, 187, 191, 195
黄疸 155, 156
黄斑部 71, 73
黄斑浮腫 70, 73
横紋筋融解症 63, **107**
オートクリン 118, 120, 170
オキシトシン（OT） 171, 179, **200**
オクトレオチド 184, **186**, 284
悪心・嘔吐 74, 163, 239, 240, 272, 273, 279
オステオカルシン 240
オステオン 134
オルニチン 151
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（OTC欠損症） 148, **151**
オルブライト遺伝性骨異栄養症 247
オロット酸 151, 162

か

カーボカウント 22
外因性経路 90, 91, **92**
外眼筋麻痺 **79**, 80
外環状層板 134
外基礎層板 134
壊血病 167
カイザー・フライシャー角膜輪 157
外転神経（VI） 182, 184
解糖系 3
外分泌 170
海綿骨 **134**, 136, 138, 140
海綿静脈洞 174, **182**, 184, 192, 256
潰瘍 83, 84
カイロミクロン（CM） **90**, 92, 94, 95, 96, 99, 106, 111
——レムナント 91, **92**, 94, 97, 106, 111
下顎前突 186, 189
核医学検査 235
核黄疸 167
核酸 124, 150
——合成 165, 166
——代謝 165
——代謝異常症 148, **158**
核出 282
核内受容体 172
核内封入体 232
角膜混濁 153
角膜輪 110
鵞口瘡 158
下垂体 173, **174**, 184, 193, 194, 214, 252, 255, 257, 270
——腫瘍 286, 287
——性巨人症 178, 182, **186**, 188
——腺腫 **182**, 184, 186, 192, 240, 258, 260, 270
——卒中 182, 184, 270, 273
——の発生 175
——ホルモン 172
——ホルモン単独欠損症 194
下垂体茎 **174**, 200
下垂体後葉 **200**, 203, 207
——ホルモン 170, 171, 174, **200**
下錐体静脈洞 192, 256
下垂体前葉 5, **176**, 178, 180, 187, 190, 200, 258, 260, 271, 272
——機能低下症 180, 182, 184, **194**, 253, 283
——細胞 182
——ホルモン 171, 175, **176**, 194, 196
下垂体門脈 174, 176
ガス壊疽 82
ガスクロマトグラフィ質量分析法（GC/MS） 149
ガストリノーマ 281, **284**, 285, 286
ガストリン 171, 239, 280, 281, **284**, 285
ガスリー法 148
家族性III型高脂血症 93, 96, 97, 99, **111**
家族性IV型高脂血症 96, 97, 99, **111**
家族性高コレステロール血症（FH） 3, 96, 97, 98, 100, **108**, 111
——の診断基準 110
家族性高脂血症 95
家族性甲状腺髄様癌（FMTC） 286
家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN） 126, **128**
家族性低Ca尿性高Ca血症（FHH） 238, 240
家族性複合型高脂血症（FCHL） 96, 97, 98, 99, **111**
家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症 96, 97, 99, **111**
脚気 163
滑車神経（IV） 182, 184
褐色細胞腫（PHEO） 16, 231, 235, 240, 277, **278**, 279, 286, 287
——クリーゼ 278
活性型ビタミンD（1,25-（OH）$_2$D） 171, **237**, 238, 240, 241, 243, 244
活性型ビタミンD_3 135, 138, **146**, 246
カテコールアミン 5, 61, 66, 150, 171, 172, 211, 249, **276**
——産生腫瘍 278
——の生合成・代謝 277
果糖 155
下半身肥満 114
カプトプリル試験 262, 265, **266**
カベルゴリン 179, **182**, 184, 186, 190
ガラクチトール 155
ガラクトース 155
——血症 3, 149, **155**
——代謝経路 155
ガラクトース-1-リン酸 155
顆粒球 216
ガルゴイリズム 153
カルシウム（Ca） 144, 145, 246
——異常 238
——感知受容体（CaSR） 238
——拮抗薬 254, 262, 265, 268
——静注負荷試験 284
——代謝 162, 236, 237
カルシウム塩 135
カルシトニン（CT） 171, 212, **230**, 233, 237
——製剤 146
カルチノイド 280
カルニチン 152
——回路 152
カルバマゼピン 201, 206, 207
カルバミルリン酸 151
カルボキシラーゼ 166
カルマン症候群 194
加齢性変化による骨粗鬆症 140
カロテノイド 161
カロテン 161
感覚異常 246
眼球運動障害 163
眼球乾燥 161
眼球突出 217, **218**, 221
眼筋麻痺 184
眼瞼黄色腫 110
還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド（NADH） 127
肝硬変 156, 158
肝骨髄性ポルフィリン症（HEP） 159
肝細胞癌 158
肝腫大 155, 156
緩徐進行型1型糖尿病（SPIDDM） 19, **20**
眼神経（V_1） 182, 184
肝性リパーゼ（HL） 92
関節痛 240
甘草 262, 269
肝臓 4, 7, 8, 28, 178
癌胎児性抗原（CEA） **230**, 233
眼底出血 42
冠動脈疾患 35, 69, 98, 115
——絶対リスク評価チャート 101, **102**
陥入爪 83
間脳 174
肝脾腫 100, 111, 153
ガンマナイフ **184**, 192, 256
顔面神経麻痺 79, 80

き

キアリ・フロンメル症候群 190

奇異性上昇 188
記憶障害 163
飢餓状態 9, 64
キサンチン 125
——オキシダーゼ 133
偽性Bartter症候群 269
偽性Cushing症候群 256
偽性アルドステロン症 **262**, 269
偽性偽性副甲状腺機能低下症 246
偽性副甲状腺機能低下症（PHP） 238, 244, 245, **246**
基礎胃酸分泌量（BAO） 284
基礎インスリン 58
基礎分泌 **5**, 6, 39, 54, 59
偽痛風 130, **133**
喫煙 102
機能性腺腫（下垂体） 182
亀背 139
キモトリプシン 3
ギャップ結合 135
弓状核 174
球状層 **249**, 251, 254, 262, 264
急性化膿性甲状腺炎 215, **222**
急性間欠性ポルフィリン症（AIP） 159
急性関節炎 128, 129
急性膵炎 111
急性副腎（皮質）不全 194, **273**
境界型 **31**, 38, 68
強化インスリン療法 21, 36, **57**, 58
狭心症 68, 94, 100
橋中心髄鞘崩壊症（CPM） **206**, 209
胸部神経提 249
虚血性心疾患 12, 13, 23, 35, 39, **68**, 80, 99, 112, 121, 127, 226
虚血性腸炎 100
巨赤芽球性貧血 165, 166
巨（大）舌 155, 186
巨大児出産 87
魚椎 138, 143
起立性低血圧 80, 165, 267, 279
筋 4, 7, 8, 28, 64
——萎縮 253, 257
——緊張亢進 156
近位尿細管（PT） 74, 237
金属代謝異常症 148, **156**
キンメルスティール・ウィルソン結節 78
筋力低下 153, 155, 226, 239, 240, 254, 256, 257, 262

く

グアニン 124, 158
グアノシン 125
空腹時血糖（FPG, FBG） 22, 26, **30**, 32, 34, 35, 38, 42, 86
空腹時血糖異常（IFG） 26, **31**
空腹時高血糖 32, 39, 43, 52
空腹時低血糖 49, 283
クエン酸回路 3, 81, 150
クエン酸製剤 128
クスマウル大呼吸 62, 64
クッシング症候群 16, **256**
靴ずれ 83
クリグラー・ナジャー症候群 148, 159
グリクラジド 52
グリケーション 68, 69
グリコーゲン 3, 4, 7, 8, 10, 29, 39, 61, 64, 112, 154, 252, 279
グリコサミノグリカン（GAG） 153
グリシン 159
グリセロール 3, 8, 64, 88, 116, 122, 152
グリチルリチン 262, 269
グリニド薬 22, 40, 41, 43, **44**, 52
クリノフィブラート 107
グリベンクラミド 52
グリメピリド **48**, 52
グルカゴノーマ 16, **281**
グルカゴン 4, 6, 10, **11**, 34, 43, 49, 50, 66, 154, 171, 188, 199, 280, 281
——負荷試験 **34**, 196
——分泌 40
——様ペプチド1（GLP-1） 40, **48**, 50, 171
グルコース（ブドウ糖） 3, **4**, 8, 10, 33, 34, 48, 50, 51, 60, 68, 81, 118, 152, 154, 250
グルコース-6-リン酸 154
グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP） **48**, 50
グルコースクランプ法 34
グルココルチコイド 16, 96, 143, 180, **250**, 252, 257, 260, 262, 270, 273, 274
——反応性アルドステロン症（GRA） **262**, 263
グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD） 19
くる病 161
クレアチニンクリアランス（Ccr） 78
クレアチンキナーゼ（CK） 226
グレーフェ徴候 218
グレーブス病 216
クレチン症（先天性甲状腺機能低下症） 149, 214, **226**
グレリン 171
クロニジン 199
——負荷試験 196, 278
グロビン 159
クロフィブラート 107, 201, 206, 207
クロミフェン 181
クロム（Cr） 168
——親和性細胞 278
クロルプロパミド 201
クロルプロマジン 191

け

鶏眼 83
経口血糖降下薬（OHA） 13, 18, 22, 36, **43**, 52, 58, 66, 67, 283
経口避妊薬 191
経口ブドウ糖負荷試験（OGTT） 30, **32**, 38, 123, 186, 188
経口薬併用療法（BOT） 57, 58
経蝶形骨洞手術（TSS） 184, **185**, 186, 190, 192, 256
傾眠 226, 239
けいれん 62, 65, 66, 245, 246, 282
外科的甲状腺切除 221
劇症1型糖尿病 **20**, 33, 87
血液凝固因子 160, 162
血液透析 77
血液網膜関門（BRB） **70**, 72
結核 238, 270
——性Addison病 **270**, 272
血管拡張薬 265
血管雑音（bruit） **216**, 218
血管作動性腸管ポリペプチド（VIP） 171, 281
血管内皮細胞 118
血管内皮傷害 120
血管内皮増殖因子（VEGF） **70**, 73
血管内放射線治療（IVR） 267
月経異常 115, 192, 256, 257, 268
血行再建術 82, 84
血漿アルドステロン濃度（PAC） 265, 272
血漿浸透圧 18, 32, 60, 62, 64, 201, 202, 204, 206, 209
楔状椎 138, 143
血漿レニン活性（PRA） 265, 272
血清オステオカルシン（BGP） 240
血清酸ホスファターゼ 153
血清尿酸値 132
結節性黄色腫 110
結節性病変 74, **78**
血中インスリン（IRI） 32, **34**, 282, 283
血中コルチゾール 258, 259
血糖（値） 4, 6, 9, 14, 18, 24, 26, **30**, 32, 38, 40, 45, 48, 51, 54, 60, 65, 66, 85, 86, 117, 149, 178
——管理（コントロール） 61, 87
——降下薬 50
——自己測定（SMBG） **57**, 58
血尿 156
血流障害 69, 82
ケトアシドーシス 8, 20, **60**, 64
——性昏睡 62
ケトーシス 46, 53, **60**, 87, 126
ケトン体 3, 8, 11, 14, 18, 21, 32, 42, 60, 62, 64, 149, 152
ケモカイン 116
下痢 164, 166, 168
牽引性網膜剝離 13, 70, **71**, 73
腱黄色腫 108, **109**, 111
限局性粘液水腫 218
健康日本21 **12**, 15
顕在性甲状腺機能低下症 229
献腎（死体腎）移植 77
顕性腎症 75, 76
倦怠感 239
原発性V型高脂血症 96
原発性アルドステロン症（PA） 235, 254, **262**, 264, 266, 269
原発性高カイロミクロン血症 **96**, 99
原発性高コレステロール血症 96
原発性高脂血症 **96**, 97
原発性甲状腺機能低下症 190, **227**
原発性骨粗鬆症 **138**, 140, 146
原発性色素結節性副腎皮質疾患（PPNAD） 256
原発性副甲状腺機能亢進症 238, **240**
原発性副腎皮質機能低下症 270
腱反射遅延 226

こ

高HDLコレステロール血症 108
高LDLコレステロール血症 94, 95, **98**, 108
抗RANKL抗体 147
抗Tg抗体 **215**, 228
抗TPO抗体 **215**, 227, 228
降圧薬 191
高アルドステロン血症 268
高アンモニア血症 151
抗インスリノーマ関連蛋白2（IA-2）抗体 19
高インスリン血症 34, 66, 121
抗インスリン作用 178, 187, 197
高インスリン正常血糖クランプ法 34
抗うつ薬 191, 206
抗炎症作用 120
構音障害 156
高カイロミクロン血症 96, 100
口角炎 163, 164
口渇 18, 22, 30, 62, 64, 202, 239, 240, 243
高カリウム（K）血症 74, 254, 272
高カルシウム（Ca）血症 161, **239**, 240, 241, 242
——クリーゼ 240
高カロリー輸液 163, 168
交感神経（系） 5, 10, 249, 254, **276**, 277
後期ダンピング症候群 283

抗けいれん薬 79, 238
高血圧 31, 32, 68, 99, 112, 115, 117, 121, 122, 127, 131, 178, 180, 187, 192, 253, 254,256, 257, 259, 261, 262, 263, 265, 268, 277, 278
——クリーゼ 278
抗結核薬 126
高血糖 11, **12**, 13, 14, 16, 18, 21, 22, 24, 25, 29, 30, 33, 37, 39, 44, 53, 58, 60, 62, 64, 65, 67, 68, 79, 85, 122, 138, 178, 187, 188, 192, 256, 278, 281
抗甲状腺抗体 **215**, 222, 224, 230
抗甲状腺薬 216, **220**
咬合不全 187
高コレステロール血症 **94**, 100, 104, 108
虹彩毛様体炎 70
虹彩ルベオーシス 70
抗酸化作用 160, 161, **162**, 167, 168
好酸球性肉芽腫症 202
好酸性細胞 236
高脂血症 68, **94**, 97, 100, 121, 122
鉱質コルチコイド 250
甲状腺 177, 180, 194, **210**, 212, 214, 219, 229, 236
——の解剖 210
——の触診法 234
甲状腺亜全摘術 216
甲状腺炎 222
甲状腺癌 215, **230**, 235
甲状腺機能亢進症 16, 214, **216**, 221, 287
甲状腺機能亢進症状 180
甲状腺機能低下症 96, 97, 187, 195, 209, 212, 214, 220, **226**, 228
甲状腺機能低下症状 180
甲状腺クリーゼ 221
甲状腺刺激抗体（TSAb） **215**, 218
甲状腺刺激ホルモン（TSH） 149, 171, 176, **180**, 187, 194, 195, 211, 216, 222, 226, 228, 229
——受容体抗体（TRAb） **215**, 218, 220
——放出ホルモン（TRH） 171, 176, 180, 195, 211, 227
甲状腺自己抗体 **215**, 228
甲状腺腫 180, 215, 222, 230, 233, **234**
甲状腺腫瘍 212, **230**, 234
甲状腺髄様癌 230, **233**, 240, 286, 287
甲状腺全摘術 216, 220, 286
甲状腺中毒症 212, **214**, 216, 224
甲状腺中毒症状 219, 221, 222
甲状腺乳頭癌 230, **232**
甲状腺ブロック 235
甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO） 212, 220
甲状腺傍濾胞細胞（C細胞） 237
甲状腺ホルモン 171, 172, 180, 194, 198, **211**, 212, 214, 216, 220, 222, 225, 226, 229
——不応症 214, 226, 227
——補充療法 190, 226
甲状腺未分化癌 222, 230, **232**
甲状腺濾胞 214
——癌 230, **232**
——上皮細胞 219, 229
——性腫瘍 230
甲状軟骨 **210**, 234
高浸透圧 62
——高血糖症候群（HHS） 12, 53, 60, **62**, 65
——性非ケトン性昏睡（HONC） 63
口唇肥大 186
抗精神病薬 191
合成ステロイド 252, 255, 260
硬性白斑 70, 71, 72
光線過敏 159
酵素補充療法（ERT） 153, 155, 158
高代謝回転 **137**, 144
高張食塩水負荷試験 202, **204**
抗糖尿病作用 120
抗動脈硬化作用 120
高トリグリセライド血症 94, 95, 98, **99**, 100, 104, 106, 121, 122, 123
口内炎 163, 164
高乳酸血症 126, 154
高尿酸血症 115, 125, **126**, 128, 130, 133, 154, 158
高比重リポ蛋白（HDL） **90**, 91, 94, 108, 115
高ビリルビン血症 167
抗副腎抗体 270
高プロラクチン（PRL）血症 179, 182, **190**
抗マイクロゾーム抗体 228
抗利尿ホルモン（ADH） 145, 177, 180, 200, **201**, 206, 239, 252
高リン（P）血症 178, 187, 244, 246
高レムナント血症 **93**, 99
コエンザイムA 165
ゴーシェ細胞 153
ゴーシェ病 148, 153
呼気アセトン臭 **62**, 64
呼吸困難 239
骨塩 134, 136
骨芽細胞 **135**, 136, 140, 144, 147, 240, 252
骨型アルカリホスファターゼ（BAP） 144
骨基質 134, 136
骨吸収 **135**, 137, 140, 147, 237, 241, 252
——マーカー 135, **144**
——抑制薬 143, 144
骨強度 **137**, 138, 140
骨形成 **135**, 137, 140, 237, 252
——マーカー 135, **144**
骨細胞 134
骨質 **137**, 138
骨小柱 134
骨髄 133, 134, 136
——移植 153
——腔 134
骨髄性プロトポルフィリン症（EPP） 159
骨折 144, 145, 153
骨組織 136
骨粗鬆症 3, 137, **138**, 140, 142, 145, 157, 161, 162, 192, 199, 217, 242, 253, 256, 257
男性における—— 138
骨代謝 **134**, 140
——回転 134, 144
——マーカー 144
骨単位 134
骨端線 186
——早期閉鎖 255
骨痛 153, 167
骨内膜 134
骨軟化症 161, 243
骨変形 153
骨膜 134
——下吸収像 240, **242**
骨密度 **137**, 138
骨梁 **134**, 138
——間 134
骨量 135, **136**, 138, 140, 145, 242
——減少 141
——測定法 142
ゴナドトロピン 176, **181**
——単独欠損症 195
——放出ホルモン（GnRH） 171, 173, 176, 181, 191, 195
——療法 194
コバラミン 165
コバルト（Co） 168
コプロポルフィリン 159
コラーゲン 120, 134, 136, 167, 168
コルチコステロン 250, 251
コルチゾール 5, 61, 171, 173, 177, 180, 192, 194, 249, 250, 251, **252**, 256, 258, 260, 267, 269, 270, 274
——過剰症状 257
——欠乏 272
——の作用 252
——の日内変動 252
——の日内変動消失 259
コルチゾン 251
コルヒチン 128, **132**
コレシストキニン（CCK） 171
コレステミド 107
コレスチラミン 107
コレステロール **88**, 90, 92, 94, 96, 100, 103, 106, 172, 211, 249, 251, 275
コレステロールエステル（CE） **88**, 89, 93
——転送蛋白（CETP） **93**, 108
コレステロール逆転送系 90, 91, **93**, 104, 108
コレステロール側鎖切断酵素（$P450_{scc}$） 251
コロイド **212**, 220
混合型インスリン 56
昏睡 18, 60, 62, 64, 66

さ

サイアザイド（系利尿薬） 96, 126, 202, **205**, 238
再吸収 46
細菌性関節炎 130
サイクリックアデノシン3',5'-一リン酸（cAMP） 172, 244, 246
細小血管障害 35, **68**, 74
最大骨量 **136**, 144, 145
最大酸素摂取量 103
細動脈硬化 131
細動脈性腎硬化症 131
サイトカイン 116, 135, 180, 242
サイバーナイフ 185
細胞外液量（ECF） 205, 209
細胞質受容体 172
細胞診 233
細胞内受容体 172
細胞内脱水 64
細胞内分泌 170
細胞膜受容体 172
サイロキシン（T_4） 171, 177, 180, 194, 211, **213**, 226, 227, 228, 234
サイログロブリン（Tg） 212, 232
サキサグリプチン 51, 52
酢酸 127
——デスモプレシン（DDAVP） 192, 198, 204, **205**
サクシニルCoA 151, 159
作話 163
匙状爪 168
嗄声 226
痤瘡 192, 256, 257
サブクリニカル・クッシング症候群 261

サルコイドーシス 195, 203, 227, 238, 270
サルコペニア 46
サルベージ経路 **125**, 158
酸化LDL 120
酸化還元反応 164, 167
酸化ストレス 69, 70, 81, 122
酸化的脱アミノ 150
三環系抗うつ薬 79, 207
三次元原体照射（3D-CRT） 231
三次性甲状腺機能低下症 227
三次性副甲状腺機能亢進症 243

し

ジアシルグリセロール（DAG） 68
シアノコバラミン 165
シーハン症候群 194
時間変動 173
色素代謝異常症 148, **159**
色素沈着 158, 164, 257, 270, 274
糸球体 74
——基底膜（GBM） 74
——高血圧 74
——濾過 46
——濾過量〔値〕（GFR） 75, 78, 205, 208
子宮体癌 146
持効型インスリン（アナログ） 21
持効型溶解インスリン **56**, 58
視交叉 174, 182, **184**, 187
自己分泌 170
自己免疫 13, 19
——疾患 252
——性甲状腺炎 288
——性甲状腺疾患 215
——性内分泌腺症候群（APS） 288
四肢強直性けいれん 245
脂質 **2**, 41, 42, 88, 90, 164
脂質異常症（高脂血症） 3, 31, 32, 68, **94**, 101, 103, 112, 115, 117, 121, 122, 123, 127, 154, 178, 187, 192, 199, 253, 256, 261
——の運動療法 103
——の食事療法 103
——の診断基準 94
——の生活習慣の改善 103
——の治療方針 101
脂質管理目標値 101
脂質降下薬 107
脂質代謝 40, **88**, 91, 211
——異常 121, 131
——経路の詳細 92
四肢のしびれ 74
歯周病 68, **85**
思春期早発 274
視床下部 119, 173, **174**, 176, 178, 180, 186, 194, 200, 203, 207, 214, 252, 255, 257, 258, 260, 270, 272
——ホルモン 170, 171, 172, 174, **176**
自傷行為 158
視神経（II） 174, 184
——萎縮 70
視神経乳頭 71
シスタチオニン 150
システイン 164, 166
ジストニア 156
歯槽硬線消失 240
持続血糖モニター（CGM） 58
持続性蛋白尿（顕性蛋白尿） 74, 76
持続的高血糖 69
持続皮下インスリン注入療法（CSII） 21, 57, **59**
死体腎（献腎）移植 77
シタグリプチン 51, 52
膝蓋骨 186
失調性歩行 163
シップル症候群 286
室傍核 174
失明 70
シトシン 124
シトルリン 151
死の四重奏 121
ジヒドロテストステロン 250
ジペプチド 3
脂肪（組織） 4, 7, 8, 10, 28, 39, 64, 178
脂肪肝（NAFLD） 29, 115, 117
脂肪細胞 45, 116, 118
脂肪酸 3, 11, 49, 88, 120, 150, 152
——β酸化 **2**, 106
——代謝異常症 3, 148, **152**
脂肪腫 286
脂肪分解 180, 187, 277
脂肪便 281, 284
シメチジン 191
若年性角膜輪 108
若年性冠動脈疾患 108, 111
若年成人平均値（YAM） 136, **138**, 141, 146
若年発症成人型糖尿病（MODY） 16
芍薬甘草湯 79
瀉血 158
尺骨神経麻痺 79
射乳 179, 200
シャルコー関節 82
周期性四肢麻痺 217, **219**
周産期異常 197, 198
収縮期高血圧 217
重症複合免疫不全 158
重炭酸Na 65
重炭酸イオン 262
シュード・ゾリンジャー・エリソン症候群 284
十二指腸ガストリノーマ 284
終末糖化産物（AGEs） 68
羞明 163
粥状動脈硬化 100
手根管症候群 187
主細胞 236
種子骨 186
手指振戦 224
手指末節骨のカリフラワー様肥大変形 189
手掌線状黄色腫 111
酒石酸耐性酸ホスファターゼ（TRACP-5b） 144
出血傾向 74, 153, 155
出血性急性副腎不全 270
出産後甲状腺炎 224
シュテルワーク徴候 218
授乳 179
シュミット症候群 228, 270, 288
腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α） 24, 45, 61, 85, 117, **118**, 120, 122
循環血漿量 208, 254
消化管ホルモン 171
上顎神経（V_2） 182, 184
消化性潰瘍 281, 284, **285**
上気道炎 222
踵骨 142
硝子体 71
——手術 70, 73
——出血 13, 70, 71, **73**
衝心脚気 163
脂溶性ビタミン 90, 105, 107, **160**, 162, 167
常染色体優性遺伝（AD） **108**, 159
常染色体優性低Ca血症 238
常染色体劣性遺伝（AR） 150, 152, 158
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ） 104, 105, 107, 108
上半身肥満 **114**, 121
上皮小体 236
静脈数珠状拡張 72
食後2時間血糖 35
食後高血糖 **26**, 32, 33, 37, 38, 42, 49, 50, 52, 68, 69
助産婦型手 239
女性化乳房 268
女性ホルモン 181
ショック 273, 274
ショ糖 155
徐放剤（徐放性製剤） 182
徐脈 226
自律神経障害 12, 42, 79, **80**
視力・視野障害 186, 190
ジルベール症候群 148, 159
脂漏性皮膚炎 162, 164
腎移植 77
心因性多飲症 **202**, 204, 209
心拡大 226
心窩部痛 285
腎癌 242
腎（機能）障害 128, 133
心筋梗塞 12, 63, 68, 80, 85, 94, 99, 100, 103, 108, 112, 234, 269
心筋肥大 153
神経因性膀胱 79
神経芽（細胞）腫 276, 277
神経管 249
神経膠細胞 175
神経障害 82
神経線維腫症1型（NF1） 279, 288
神経内分泌 170
——細胞 280
——腫瘍（NET） 278, **280**
心血管イベント 108
腎血管性高血圧 100, 254, 267
腎原性cAMP 238, 240
腎硬化症 77, 100
滲出性病変 78
腎症前期 75, 76
新生血管 **70**, 73
腎性骨異栄養症 243
新生児糖尿病 16
新生児マス・スクリーニング **149**, 150, 155, 226, 274
新生児メレナ 162
腎性糖尿 33
腎性尿崩症 202, **203**, 204
振戦 156, 217, 222, 224, 279
迅速ACTH試験 270, 272, **273**
腎代替療法 74, 77
心タンポナーデ 226
シンチグラフィ 235
浸透圧受容体 201
浸透圧利尿 18, 46, 47, 65, 202, 204
シンドロームX 121
シンバスタチン 107
心肥大 155
心不全 52, 74, 84, 158, 163
腎不全 12, 42, 63, 84, 126, 161, 234
腎不全期 75, 76
心房細動（AF） 211, 269
心房性Na利尿ペプチド（ANP） 171, **206**, 208
心膜液貯留 226

す

膵炎 16, 94, 100
水牛様肩 192, 256, **257**
随時血糖（値） 22, **30**, 32

膵・消化管神経内分泌腫瘍 **280**, 286, 287
膵神経内分泌腫瘍 240, **280**, 281
膵臓移植 **16**, 18
膵臓の解剖 280
錐体外路症状 156, 157, 239
膵体尾部 280
膵体部 280
錐体葉 210
錐体路症状 158
膵島移植 **16**, 18
膵島炎 19
膵島関連自己抗体 18, **19**, 20
膵島細胞抗体（ICA） 19
膵頭部 280
膵内分泌細胞 20
膵尾部 280
膵ポリペプチド（PP） 171
髄膜炎菌 270
睡眠時無呼吸症候群（SAS） 115, 187
髄様癌 230, **233**
水様性下痢 281, 284, 285
水溶性ビタミン 160
水溶性ビトレシン 204
髄様増殖 233
膵ランゲルハンス島α細胞 5, **6**, 11, 20, 49, 280
膵ランゲルハンス島β細胞 5, **6**, 8, 10, 14, 16, 18, 19, 20, 25, 32, 34, 43, 48, 50, 53, 280, 282
頭蓋咽頭腫 184, 190, 194, 197, 198, 203
頭蓋骨の塩胡椒像 240, **242**
頭蓋内圧亢進症状 167
スカベンジャー受容体 120
——B1（SR-B1） 93
スクラーゼ 44
スタチン 104, **105**, 107, 108
頭痛 278
ステロイド 65, 70, 144, 238, 252, 256, 270, 273, 274
——合成阻害薬 252
——骨格 172, 250
——性骨粗鬆症 138, **143**
ステロイドホルモン 88, 93, 171, 172, 249, **250**, 252, 275
——の種類 250
——の生合成・代謝 251
ストレス 180, 252, 256, 277
——ホルモン 61
スピロノラクトン 219, 262, **268**
スフィンゴ脂質 153
スルピリド 191
スルホニル尿素薬（SU薬） 22, 40, 41, 43, **44**, 50, 51, 52, 60, 67, 77

せ

生活習慣病 22, 127, 132
性器感染症 46
脆弱性骨折 **138**, 139, 141, 146
性周期変動 173
成熟型HDL 93
正常型 31
正常空腹時血糖（NFG） 26
正常耐糖能（NGT） 26
成人T細胞白血病（ATL） 242
精神運動発達遅滞 153, 158
精神症状 156, 163, 257
成人成長ホルモン分泌不全症（aGHD） 199
精神発達遅滞 155
性腺 177, 181, 194, 250, 274
性腺機能低下 180, 190
性腺機能不全症 143
性腺刺激ホルモン 176, **181**
——放出ホルモン（ゴナドトロピン放出ホルモン）〔GnRH〕 171, 173, 176, 181, 191, 195
精巣 177, 179, 181, 272
性早熟症 181
生体腎移植 77
生体リズム 173
成長曲線 196, **198**
成長促進作用 178, 186
成長ホルモン（GH） 5, 171, 173, 176, **178**, 186, 188, 195, 196, 198
——分泌刺激試験 199
——分泌不全性低身長症（GHD） 178, 195, **196**, 199
——放出ホルモン（GHRH） 171, 176, 178, 186, 188, 195
性分化疾患（DSD） 255, **274**
性ホルモン 88, 140, 172, **181**, 194, 195, 250
性欲減退 158
生理食塩水負荷試験 262, 265, **266**
セカンドメッセンジャー 172
赤色皮膚線条 192, 253, 256, **257**
赤沈 222
脊椎 140
セクレチン 171, 285
——静注負荷試験 284
舌炎 163, 166
石灰化 230
絶食試験 282, **283**
セルトリ細胞 181
セルロプラスミン（Cp） 156
セレン（Se） 168
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI） 79
線維血管組織 70
線維性骨炎 240, 241, 243
潜在性甲状腺機能低下症 **227**, 228, 229
穿刺吸引細胞診 233
腺腫様甲状腺腫 215
全身倦怠感 74, 75
喘息 239
選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM） 138, **146**
選択的静脈洞血サンプリング 192, **193**, 256, 259
選択的動脈内Ca注入試験（SACI試験） **282**, 283, 284
選択的動脈内セクレチン注入試験（SASI試験） 284
選択的副腎静脈サンプリング 262, 267
善玉アディポサイトカイン 45, 122
善玉コレステロール 91
先端巨大症 16, 137, 178, 182, **186**, 188
先天核酸代謝異常 158
先天性巨大結腸症（Hirschsprung病） 286
先天性甲状腺機能低下症（クレチン症） 149, 214, 226
先天性甲状腺低形成 227
先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP） 159
先天性銅代謝異常 156
先天性乳糖不耐症 155
先天性副腎皮質過形成 149, 253, 254, 255, 270, **274**
先天性副腎リポイド過形成症 255
先天代謝異常 148
先天糖（質）代謝異常 154
線溶系 118

そ

総肝動脈 283
早期腎症 75, 76
臓器特異的自己免疫疾患 228
造血幹細胞移植 158
総コレステロール（TC） 97, 98, 108, 226
巣状分節性糸球体硬化症（FSGS） 96
増殖前網膜症 71, **72**
増殖膜 71, 73
増殖網膜症 42, 71, **73**
早朝コルチゾール基礎値 273
束状層 180, **249**, 251, 252
足底部軟部組織厚 186, **189**
続発性アルドステロン症 269
続発性（二次性）高脂血症 **96**, 97, 226
続発性甲状腺機能低下症 180
続発性骨粗鬆症 138, **143**
続発性性腺機能低下症 194
続発性副甲状腺機能亢進症 242, **243**
続発性副甲状腺機能低下症 244
続発性副腎皮質機能低下症 209, **270**
速効型インスリン **56**, 61, 62, 64
——分泌促進薬（グリニド薬） 22, 43, **44**, 52
ソフトドリンクケトーシス 62, **63**
ソマトスタチノーマ 16, **281**
ソマトスタチン **6**, 10, 171, 176, 177, 178, 180, 188, 280, 281
——アナログ（誘導体） **184**, 186, 284
ソマトメジンC 178, **186**, 196
ソモジー効果 59
ゾリンジャー・エリソン症候群 **284**, 285, 286
ソルビトール 68, 81
——脱水素酵素 81

た

第1中足趾節関節 128, 130, 133
第2中手骨 142
大血管障害 68
太鼓ばち指 217
胎児副腎 274
代謝性アシドーシス 62, 74, 152, 240, 254, 272, 275
代謝性アルカローシス 192, 254, 256, **262**, 263
体重減少 18, 22, 30
帯状角膜症 239
大泉門膨隆 167
大腿骨近位部 138, 140, 142
——骨折 **139**, 146
大腸癌 186
大腸ポリープ 186
耐糖能 **32**, 87
——異常（IGT） 16, 25, 26, **31**, 32, 38, 68, 115, 121, 122, 199, 263
——障害 115, 261
大動脈解離 100
大動脈瘤 100
大脳基底核石灰化 244, **245**, 246
胎盤ホルモン 86
大理石骨病 137
多飲・多尿 18, 22, 30, 62, 64, 202, 239, 240, 243, 263
多尿 16, 204
多核巨細胞 222
多価不飽和脂肪酸 103
多汗 217, 222, 224, 277
多腺性自己免疫症候群（PGA syndrome） 228, **288**

脱水 16, 21, 46, 60, 62, 64, 126, 206, 239, 243, 272, 273, 274
脱炭酸酵素 276
脱毛 168, 226
脱力発作 262
多糖類 **20**, 67, 154
多嚢胞性卵巣症候群 256
ダパグリフロジン 52
多発神経障害 79, 80
多発性骨髄腫 242
多発性内分泌腫瘍症（MEN） 232, 238, 240, **286**, 288
——1型（MEN1） 240, 281, 284, **286**
——2型（MEN2） 231, 233, 279, **286**
多発性嚢胞腎 77
多発性末梢神経障害 163
多毛 159, 256, 257
多様性ポルフィリン症（VP） 159
ダルリンプル徴候 218
短肝静脈 267
短環ネガティブ・フィードバック 177
タンジール病 98
胆汁酸 88, 91, 92, 104
単純網膜症 71, **72**
単神経障害 79, 80
炭水化物 41, 42, 163
男性化症状 274
男性ホルモン 181, 274
タンデムマス法 **148**, 152
単糖類 3, **20**, 44, 67
蛋白（質） **3**, 8, 10, 34, 39, 41, 42, 64, 120, 164, 168, 178, 250
——異化 211
——合成 187
——尿 74, 75
ダンピング症候群 282

ち

チアゾリジン薬 22, 40, 41, 43, **45**, 52
チアノーゼ 163
チアマゾール（MMI） 216, **220**
チアミン 163
縮れ毛（捻転毛） 157
チトクロムCオキシダーゼ 157
チトクロムP-450 159
チミジル酸シンターゼ 165
緻密斑 254
チミン 124
中間型インスリン 56
中間比重リポ蛋白（IDL） **90**, 91, 92, 95, 96, 100, 104, 106
中手骨短小化 247
中心型肥満 114
中心性肥満 180, 192, 253, 256, 257
中枢神経障害 157
中枢神経症状 80
中枢性尿崩症 194, 202, **203**, 204, 206
中性脂肪 3, 8, 35, 112, **116**, 152, 211
超音波検査 230
聴覚過敏 153
腸肝循環 104
長環ネガティブ・フィードバック 177
蝶形骨洞 174, 183, 184
超持効型インスリン 34
腸性肢端皮膚炎 168
超速効型インスリン（アナログ） 21, **56**, 61
超低比重リポ蛋白（VLDL） **90**, 91, 92, 95, 96, 99, 104, 106, 111, 117
腸内細菌 166
治療後神経障害 79
チロシン 150, 249, 276
——水酸化酵素 276

つ

追加分泌 **5**, 6, 26, 38, 54, 59
椎体骨折評価基準 143
痛風 124, 127, **128**, 133
——関節炎 130
——結節 131
——腎 131
——発作 **128**, 130, 133
——発作治療薬 132
槌状趾（ハンマートゥ） 83
爪白癬 83

て

テイ・サックス病 148, 153
低HDLコレステロール血症 68, 94, 95, **98**, 99, 104, 121, 122, 123
低T_3症候群（low T_3 syndrome） 234
定位手術的放射線治療（SRS） 185
定位放射線照射（STI） 184
定位放射線治療（SRT） 185
低カリウム（K）血症 219, 254, 262, 263, 265, 268, 281
低カルシウム（Ca）血症 161, **239**, 243, 244, 246, 263
低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC） 144
低血圧 180, 194, 226, 228, 254, 270, 272, 274
低血糖 8, 12, 20, 33, 44, 45, 50, 52, 56, 58, 60, 63, **66**, 80, 87, 152, 155, 178, 180, 188, 194, 196, 197, 199, 228, 252, 270, 272, 281, 282, 283
——性昏睡 60
——発作 155
低色素性小球性貧血 164
低身長 153, 155
低浸透圧血症 206
低体温 157
低代謝回転 **137**, 144
低張尿 202
低ナトリウム（Na）血症 194, 206, **207**, 208, 254, 272, 228
低比重リポ蛋白（LDL） **90**, 91, 92, 94, 95, 96, 100, 104, 106, 111
低マグネシウム（Mg）血症 238, 245
低用量デキサメタゾン抑制試験 256, 259, **260**
定量的コンピュータ断層撮影（QCT） 142
定量的超音波（QUS） 142
定量的評価法（QM法） 143
低リン（P）血症 240, 241
デオキシコルチコステロン（DOC） **250**, 251, 275
デオキシコルチゾール 251, 275
デオキシピリジノリン（DPD） 144
デオキシリボ核酸（DNA） 2, 168
テオフィリン 126
デキサメタゾン 180, 260
——抑制試験 258, **260**
テストステロン 171, 177, 181, 250, 251, 255, 272
テストミール（標準食） 34
デスメ膜 157
テタニー **239**, 244, 245, 246, 262, 263
鉄（Fe） 158, 168
鉄欠乏性貧血 168
鉄代謝 168
デッドリー・カルテット 121
テトラサイクリン系抗菌薬 206, 209
テトラヒドロアルドステロン（THA） 251
テトラヒドロビオプテリン（BH_4） 150
テネリグリプチン 51, 52
手袋・靴下型 80
デブリドマン 82, 84
デメクロサイクリン 206, 209
デュロキセチン 79
テルグリド 190
電解質コルチコイド 250
てんかん 247
電気泳動 **90**, 93, 94
殿部型肥満 114

と

銅（Cu） 156, 168
糖化アルブミン 33, **34**
同化作用 39
糖化ヘモグロビン（グリコヘモグロビン） 20, **33**
動眼神経（Ⅲ） 182, 184
——麻痺 79
動悸 222, 224, 279, 282
糖吸収調節薬 40, 43, **52**
糖原病 3, 148, **154**
——I型（von Gierke病） 126, **155**
——II型（Pompe病） 148, **155**
——V型（McArdle病） 155
橈骨遠位端 138, 140, 142
糖（質） **2**, 10, 42, 44, 64, 120, 164
糖質コルチコイド 250
糖新生 3, 5, **8**, 10, 42, 45, 61, 64, 150, 152, 154, 252, 277
透析 13, 16, **77**
透析導入原因疾患の推移 77
透析療法期 75, 76
糖代謝 4, **8**, 12, 86, 211
——異常 14, **16**, 86, 131, 148, 154
——異常合併妊娠 86
——異常の判定区分 31
糖蛋白質代謝異常症 148
糖毒性 **25**, 39, 43, 63
糖尿病（DM） 3, 11, **12**, 14, 16, 24, 26, 30, 34, 35, 40, 42, 50, 60, 66, 68, 70, 79, 82, 85, 86, 93, 95, 96, 97, 99, 103, 112, 117, 121, 127, 158, 178, 180, 187, 204, 257, 259
——足病変 13, 22, 68, 79, **82**, 84
——型 22, 30, 31
——合併症 85
——合併妊娠 53, 59, 86
——急性合併症 60
——ケトアシドーシス（DKA） 12, 13, 18, 21, 53, 60, **62**, 64, 65, 87, 126
——ケトーシス 21
——昏睡 13, 53, 60, **62**
——三大合併症 70, 74, 79
——神経障害 13, 22, 32, 35, 39, 68, 74, **79**, 81, 85
——腎症 13, 22, 32, 35, 39, 68, **74**, 85, 87
——腎症の運動療法 77
——腎症の経過 76
——腎症の食事療法 77
——腎症の治療 76
——腎症の病理像 78
——腎症の薬物治療 77
——病期分類 75
——スクリーニング 38
——性糸球体硬化症 78
——の運動療法 35, **42**

——の検査 32
——の食事療法 35, **41**, 42
——の診断基準 30
——の分類 14
——の薬物療法 35
——の予防 15
——慢性合併症 68
——網膜症 13, 22, 30, 32, 35, 39, 68, **70**, 74, 85, 87
——予備群 15
糖排泄閾値 47
動脈硬化 22, 26, 31, 32, 38, 42, 68, 85, 91, 93, 94, 98, 99, **100**, 103, 108, 111,112, 116, 118, 120, 122, 123, 127, 162, 165, 166, 199, 226
——性疾患 35, 121
糖輸送担体（GLUT） 9, 10, 46
ドーパ 276
特発性Addison病 **270**, 272
特発性アルドステロン症（IHA） 262, 263, **264**
特発性高コレステロール血症 96
特発性高トリグリセライド血症 96
特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症 162
特発性副甲状腺機能低下症 244
トコフェロールニコチン酸エステル 107
閉じ込め症候群 206
突然死 103
ドパミン（DA） 176, 177, 179, 180, 188, 191, 195, **276**
——産生抑制薬 191
——受容体刺激薬（作動薬） 182, **184**, 186
——受容体遮断薬 179, 191
ドパミン-β-水酸化酵素 276
トピロキソスタット 133
トホグリフロジン 52
トランスフェリン 158
トリグリセライド（TG） 3, 8, **88**, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 99, 100, 106, 111, 112, 122, 152
トリプシン 3
トリペプチド 3
トリヨードサイロニン（T_3） 171, 177, 180, 194, 211, **213**, 227, 234
トリロスタン 192
トルコ鞍 **174**, 182, 193, 205
——の拡大 183, 186
——の二重底 183
ドンペリドン 191

な

ナイアシン 160, **164**, 167
——欠乏症 164
内因性インスリン 17, 20, 34
内因性経路 90, 91, **92**
内因性高トリグリセライド血症 96
内環状層板 134
内基礎層板 134
内頸静脈 193
内頸動脈 174, 182, 184
内臓脂肪 24, 45, 115, **116**, 117, 118, 120
——型肥満 68, 99, 112, **114**, 120, 126, 199
——症候群 121, 122
内分泌 170
——腫瘍 288
ナテグリニド 52
ナトリウム（Na） 145
ナプロキセン 128, 132
軟性白斑 71, 72
難聴 226

に

ニーマン・ピック細胞 153
ニーマン・ピック病 148, 153
ニコチン酸 164
——アミド 164
——誘導体 **98**, 104, 106, 107
ニコモール 107
二次性甲状腺機能亢進症 182
二次性甲状腺機能低下症 227
二次性徴 177, 195, 197
二次性糖尿病 253, 263
二次性肥満 114
二次無効 53
二重エネルギーX線吸収測定法（DXA） 137, 138, **142**
ニセリトロール 107
日内変動 **173**, 199, 256
二糖類 **20**, 44, 67
ニトロソアミン 167
二分脊椎 166
乳管 179, 200
乳癌 146, 242
乳酸 3, 8, 32, 127, 149, 154, 155
乳酸アシドーシス 45, 52, **60**, 154
乳汁 179, 200
——分泌 227
——漏出 190
乳腺 179
乳糖 155
——除去ミルク 155
乳頭癌 230, 232
乳幼児突然死症候群（SIDS） 151, 152
尿アルカリ化薬 128, 133
尿酸 124, **126**, 130, 133, 155, 158
——塩結晶 124, **128**, 130, 132
——クリアランス（C_{UA}） 126
——降下薬 130, **133**
——産生過剰型高尿酸血症 126
——産生過剰型痛風 128
——生成抑制薬 128, **133**
——代謝 124
——代謝異常 128
——排泄促進薬 128, **133**
——排泄低下型高尿酸血症 126
——排泄低下型痛風 128
——プール 124
——輸送体（URAT 1） **125**, 133
尿浸透圧 202, 204, 206
尿素 3, 124, 150
——回路 150, **151**
——サイクル異常症 3, 148, **151**
尿蛋白 32
尿中尿酸排泄量（E_{UA}） 126
尿中遊離コルチゾール 192, 256, 258, 259, 272
尿糖 18, 32, 33, 34, 87
——検査 33
——排泄薬 52
尿毒症 74
尿崩症 126, 201, **202**, 204
尿路感染症 46
尿路結石 128, 131, 133, 192, 239, 240, 241, 243, 253, 256, 257
人形様顔貌 155
妊娠 97, 165, 166
——高血圧症候群 87, 126
——糖尿病 13, 14, 16, 30, **86**
認知症 164, 246

ね

ネガティブ・フィードバック **173**, 177, 181, 192, 217, 221, 227, 229, 237, 252, 254, 257, 258, 260, 264, 266, 271, 272, 275
ネズミ尿臭 150
ネフローゼ症候群 74, 96, 97, 269
粘液水腫 226
——性昏睡 228
粘膜下腫瘍 284
粘膜神経腫 286
粘膜皮膚カンジダ症 288

の

脳血管障害 12, 35, 39, 60, 63, 65, 68, 112, 127
脳梗塞 12, 13, 63, 85, 94, 100, 112, 115, 269
脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP） 171
脳卒中 108
脳浮腫 207
ノバリス 185
ノルアドレナリン（NA） 171, 249, **276**, 278
ノルメタネフリン（NMT） **277**, 278

は

バージャー病 82
ハーラー症候群 148, 153
肺癌 242
胚細胞腫瘍 184, 190, 194, 197, 203
肺小細胞癌 207, 256
肺水腫 74
梅毒 270
排尿障害 80
廃用症候群 139
排卵 173, 179, 181
破壊性甲状腺中毒症 **214**, 223, 225
白内障 68, 70, 155, 239, 246
破骨細胞 **135**, 136, 140, 147, 237, 252
橋本策 228
橋本病 222, **228**, 233, 234, 288
播種性血管内凝固（DIC） 273
バセドウ病 216
バセドキシフェン 146
バゾプレシン（AVP） 145, 171, 177, 180, 200, **201**, 202, 206, 208, 239, 252
——試験 202, **204**
——不適合分泌症候群 206
——分泌過剰症 206
ばち指 217
発汗 278, 279, 282
バニリルマンデル酸（VMA） 277
ハネムーン期 **18**, 19
ハバース管 **134**, 136
ハム症候群 288
腹（部）大動脈 248
パラガングリオーマ（PGL） **278**, 279, 288
パラクリン 118, 170, 238
バリン 150
パロキセチン 191
ハロペリドール 191
反回神経 236
——麻痺 220, 221
汎下垂体機能低下症 194
斑状出血 72
ハンター症候群 148, 153
半定量的評価法（SQ法） 143
パントテン酸 160, **165**
——欠乏症 165
反応性低血糖 283

晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT） 159
反復感染 158, 168
汎網膜光凝固（PRP） 73

ひ

ピオグリタゾン 52
ピオグリタゾン・グリメピリド配合 52
ピオグリタゾン・メトホルミン配合 52
ビオチン 160, **166**
——欠乏症 166
皮下溢血 253, 256, **257**
被角血管腫 153
皮下結節 128
皮下脂肪 117
——型肥満 112, **114**
光凝固療法 70, **73**
非機能性腺腫（下垂体） 182
眉弓部膨隆 186
ビグアナイド薬 22, 40, 41, 43, **45**, 52, 60, 77
非酵素的糖化反応（グリケーション） 68, 69
皮質骨 **134**, 136, 140
ヒスチオサイトーシスX 202
ヒスチジン銅 157
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） 128, 132, 222, 254
ビスホスホネート 138, 143, 144, **146**, 240
ピタバスタチン 107
ビタミン 2, 149, 166
——過剰症 3, 160, **167**
——欠乏症 3, **160**, 163
——の食事摂取基準 167
——様物質 162
ビタミンA **160**, 167, 238
——欠乏症 161
ビタミンB_1（チアミン） 150, 160, **163**
——欠乏症 163
ビタミンB_2（リボフラビン） 160, **163**
——欠乏症 163
ビタミンB_6 150, 155, 160, **164**, 166
——欠乏症 164
ビタミンB_{12}（コバラミン） 79, 151, 160, **165**, 166
——欠乏症 165
ビタミンC 160, **167**
——欠乏症 167
ビタミンD 140, 144, 145, 160, **161**, 167, 237, 238, 241, 243, 244
——依存症 238
——欠乏症 **161**, 238
——中毒症 238
ビタミンD_2 237
ビタミンD_3 143, **237**
ビタミンE 160, **162**, 167
——欠乏症 162
ビタミンK 144, 145, 160, **162**, 167
——欠乏症 162
ビタミンK_2 146
ビタミンP 162
ビタミンU 162
左副腎静脈 267
必須微量元素 156, **168**
ヒトインスリン **22**, 55
ヒトー斑 161
ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG） 171
ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL） 86, 171, 179
ヒト白血球型抗原（HLA） 19
一晩法 260
ヒドロキシアパタイト 237
ヒドロコルチゾン 194, **252**, 270
皮膚炎 164, 168
皮膚乾燥 161, 162, 226, 239
皮膚灌流圧（SPP） 82
皮膚結節性黄色腫 108
皮膚菲薄化 192, 256
飛蚊症 23, **70**
ヒポキサンチン 125, 158
——グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT） 126, 128, 158
肥満 11, 15, 18, 22, 27, 29, 31, 32, 42, 44, 45, 52, 63, 68, 87, 106, **112**, 116, 118, 121, 122, 126, 128, 132, 256, 282
——の分類 114
肥満指数〔ボディ・マス・インデックス〕（BMI） 113
肥満症 **112**, 127
——の診断 115
——の治療 115
びまん性甲状腺腫 216, **218**
びまん性甲状腺腫大 228
びまん性病変 78
標準体重 76, 103, **113**
標準偏差（SD） 196, 198
病的骨折 156, 240
ピラジナミド 126
ピリドキシン 164
微量アルブミン尿 74, **75**, 76
微量元素 168
ビリルビン代謝異常症 159
ヒルシュスプルング病（先天性巨大結腸症） 286
ビルダグリプチン 51, 52
ビルビン酸 3, 8, 81, 149, 154
ピロリン酸カルシウム 133
ピロロキノリンキノン（PQQ） 162
ビンクリスチン 201, 206, 207
貧血 75, 153, 168
頻脈 45, 62, 65, 66, 217, 224, 278

ふ

ファブリー病 148, 153
不安定型糖尿病 59
フィブラート系薬剤 104, **106**, 107
フィブリン・キャップ 78
フェニトイン 201
フェニルアラニン 148, 150
——誘導体 52
フェニルエタノールアミン-N-メチル転移酵素（PNMT） 276
フェニルケトン体 150
フェニルケトン尿症 149, **150**
フェニル酢酸ナトリウム 151
フェノバルビタール 243
フェノフィブラート 107
フェブキソスタット 128, **133**
フェリチン 158
フォーブス・オルブライト症候群 190
フォルクマン管 134
フォン・ギールケ病 155
フォン・ヒッペル・リンドウ病 279, 288
腹腔鏡下手術 262
腹腔鏡下副腎摘出術 **268**, 278
複合型下垂体ホルモン欠損症 196
副甲状腺 135, 235, **236**, 240, 243, 245
——過形成 241, 286
——癌 241
——機能亢進症 137, 143, 147, 235, 238, **240**
——機能低下症 220, 221, 238, **244**, 288
——腺腫 241
——ホルモン（PTH） 135, 140, 145, 147, 160, 171, 236, **237**, 238, 240, 244
——ホルモン関連ペプチド（PTHrP） **238**, 240, 242
——ホルモン製剤 147
副腎 194, 235, **248**, 252, 254, 260, 274
——アンドロゲン 171, 180, 250, **255**, 272
——過形成 256, 258
——癌 255, 256, 257, 258, 259, 261
——偶発腫（インシデンタローマ） 259, 261, 265, 278
——クリーゼ 194, 228, **273**
——結節性過形成 261
——腫瘍 274, 278, 286
——静脈 248
——静脈サンプリング（AVS） 262, 264, 265, **267**
——シンチグラフィ 278
——性器症候群 255, **274**
——腺腫 256, 258, 259, 260, 261, 264
——動脈 248
——の解剖 248
——不全 228, 238, 271, **273**
副腎髄質 5, 249, **276**, 278
——ホルモン 171, **277**
副腎皮質 5, 177, 249, **250**, 260, 274
——過形成 259, 261
——機能低下症 187, 195, 228, **270**, 272, 283, 288
——機能低下症の診断 273
——刺激ホルモン（ACTH） 171, 173, 176, **180**, 187, 192, 194, 195, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 270, 274
——刺激ホルモン放出ホルモン（CRH） 171, 176, 180, 195, 252, 255, 258, 260, 270
——ステロイド 132, 222, 252
——ホルモン 88, 171, 172, 180, 194, 198, **250**, 270
——リポイド過形成症 275
腹水 156
輻輳 **216**, 218
副鼻腔拡大 186
腹部型肥満 114
腹膜透析 77
浮腫 75, 76, 162, 256, 257
不随意運動 158
不整脈 80
フットケア 84
ブドウ糖（グルコース） **4**, 7, 29, 30, 34, 52, 65, 66, 118, 152, 188, 273
不妊 190
部分的下垂体機能低下症 194
ブホルミン 52
プラスミノーゲン（PLG） 119
プラスミノーゲンアクチベーター 119
——インヒビター-1（PAI-1） 118
プラスミン 118, 119
プラダー・ウィリー症候群 194
プラバスタチン 107
フラビン酵素 163
フラボノイド 162
フリードワルドの式 94
プリン塩基 **124**, 133
プリン体 **124**, 126, 158
プリンヌクレオシド 125
プリンヌクレオチド 124, 126, 133
フルクトース 68, 81

フルバスタチン 107
フレーリヒ症候群 194
プレガバリン 79
プレグナントリオール 274
プレグネノロン 251
フレデリクソンの表現型 95
プロインスリン 17, 186
プロゲステロン
171, 177, 179, **181**, 250, 251, 275
——受容体 268
プロスタグランジン（PG） 171, 254
フロセミド 126, 206, 209
フロセミド-立位試験 262, 265, **266**
プロテインキナーゼC（PKC） **68**, 81
プロトンポンプ阻害薬 284
プロピオニルCoA 151
プロピオン酸血症 148, **151**
プロピルチオウラシル（PTU）
216, **220**
プロブコール **98**, 104, 107
プロベネシド 128, 133
プロモクリプチン
179, **182**, 184, 186, 190, 192
——負荷試験 188
プロラクチノーマ 179, **182**, 184, 190
プロラクチン（PRL）
171, 176, **179**, 182, 190, 200, 227
——産生下垂体腫瘍 190, 286
——放出因子（PRF） 176, **190**
——抑制因子（PIF）
176, 179, **190**, 195
分岐鎖α-ケト酸 150

へ

閉経 136, 138, 140, 144, 146
——後骨粗鬆症 **138**, 144, 146
ペイゲン法 148, 155
閉塞性血栓血管炎（TAO）〔Buerger病〕 82
閉塞性動脈硬化症（ASO）
12, 35, 39, 68, 82, 100, 111
壁細胞 134, 135, 285
ヘキソサミン経路 **68**, 69
ペグビソマント **184**, 186
ベザフィブラート 107
ヘスペリジン 162
ペットボトル症候群 63
ペニシラミン 157, 164
ヘパリン結合性EGF様増殖因子（HBEGF） 116, 117
ペプシン 3
ペプチドホルモン
171, **172**, 176, 198, 280
ヘム **159**, 164
ヘム酵素 168
ヘモグロビン（Hb） 33, **159**, 168
ヘモグロビンA1c（HbA1c） 18, 20, 22, 30, 32, **33**, 34, 37, 38, 58
ヘモクロマトーシス 3, 16, **158**, 168
ヘモジデリン 158
ペラグラ 164
ベラパミル 191
変形性関節症 115
ベンジルコハク酸誘導体 52
ベンズブロマロン 128, **133**
片側性副腎過形成 263
胼胝 83
便秘 278
扁平椎 138, 143

ほ

ボイトラー法 148
蜂窩織炎 **82**, 84
傍糸球体細胞（JGC） 254
放射性医薬品 235
放射性同位元素 235
放射性ヨード内用療法 230, 231
傍神経節（パラガングリオン） 278
傍分泌 170
泡沫細胞 98, 109, 120
傍濾胞細胞 212, 232, 233
飽和脂肪酸 103
ボグリボース 52
補酵素A 165
ポジティブ・フィードバック 181
ホスホリボシルピロリン酸（PRPP） 125, 126
勃起障害（ED） 13, **79**, 80, 255
発疹性黄色腫 100, 111
哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR） 284
ホメオスターシス 170
ホモシスチン 150
——尿症 149, **150**
ホモシステイン 150, 164, 166
ホモバニリン酸（HVA） 277
ポリアクリルアミドゲル（PAG） 90
ポリオール経路 68, 69, **81**
ポリペプチド 172, 176
ポルフィリン 150, **159**
——症 148, **159**
ポルフォビリノーゲン（PBG） 159
ホルモン 9, **170**, 212, 274, 276
——の種類 172
——補充療法 194, 270
本態性高血圧 262, 269
ポンペ病 155

ま

マイクロデンシトメトリ（MD） 142
マグネシウム（Mg） 145
マクロアデノーマ 182, 184, 190
マクロファージ 93, 98, 120, 166
マス・スクリーニング 148
マッカードル病 155
末梢型肥満 114
末梢神経炎 164
末梢神経障害 107
末梢動脈性疾患（PAD） 82
マルターゼ 3, 44
マルファン症候群 150
マンガン（Mn） 168
満月様顔貌 180, 192, 253, 256, **257**
慢性間質性腎炎 131
慢性甲状腺炎（橋本病）
211, 214, 224, 226, **228**
慢性糸球体腎炎 77
慢性腎臓病（CKD） 78, 100
——に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD） 243
慢性腎不全 13, 74, 204, 238, 243

み

ミオグロビン 168
——尿 107, 155
味覚異常 168
右副腎静脈 267
ミグリトール 52
ミクロアデノーマ 182, 190, 193
水制限試験 202, **204**
水中毒 **202**, 205
水負荷試験 206
水利尿 204
——不全 180
ミチグリニド 52
ミチグリニド・ボグリボース配合 52
ミトタン 192
ミニマム創内視鏡下手術 268
ミネラル（無機質） 2
ミネラルコルチコイド
250, 254, 269, 273, 274
——活性 252
——受容体（MR） 263, 268, 269
——様作用 252
未分化癌 230, 232
脈動性分泌 173
脈絡膜 71, 73

む

無顆粒球症 216, **220**
無関心様表情 226
無月経
179, 187, 190, 194, 197, 227, 255
——乳汁漏出症候群 190
ムコ多糖症（MPS） 148, 152, **153**
ムコ多糖類 226
ムコリピドーシス 148
無酸素運動 126
無自覚性低血糖 66, 67, **80**
無症候性高尿酸血症 129
無髄神経線維 175
無痛性甲状腺炎
211, 214, 217, 223, **224**, 235
無痛性心筋虚血 80
胸やけ 284
無脳症 166

め

迷走神経 207, 236
メープルシロップ尿症 149, **150**
メキシレチン 79
メサンギウム基質 74
メサンギウム細胞 74
メタネフリン（MT） 277, 278
メタボリックシンドローム 68, 93, 95, 99, 103, 111, **116**, 121, 122, 126
——の診断基準 123
メチオニン 149, 150, 165, 166
メチラポン 180, **192**
メチル基転移反応 165
メチルドパ 191
メチルマロニルCoA 151
メチルマロン酸血症 148, **151**
メトクロプラミド 191
メトホルミン 45, 52
メバロン酸 105
メビウス徴候 218
メラー・バーロー病 167
メラニン 150
——細胞 180
メルゼブルク3徴 216, 217
免疫抑制 252
免荷 82
綿花状白斑 72
メンケス病 148, 157

も

毛細血管瘤 72
網状層 180, **249**, 251, 255
網膜 71, 73
——血管 71
——脂血症 100
——出血 **70**, 72
——内細小血管異常（IRMA） **70**, 72
——剝離 68, 70, **71**, 73
——浮腫 70
モザバプタン 206, 209
モノグリセライド 3, 106
モノフィラメント 81

モリブデン（Mo） 168
モルキオ症候群 148, 153
門脈 7, 28, 156
——形成異常 155

や

薬剤性高プロラクチン血症 191
薬剤性低血糖 283
やせ 278
夜盲症 161

ゆ

有機酸（カルボン酸） 151
——代謝異常症 3, 148, **151**
有酸素運動 103
有痛性関節症 158
遊離Ca（free Ca） 244
遊離コレステロール（FC） **88**, 89, 93, 104
遊離サイロキシン（FT_4） **213**, 216, 217, 222, 226, 228
遊離脂肪酸（FFA） 5, 8, 45, 64, **88**, 90, 92, 106, 116, 122, 152, 178, 187
遊離トリヨードサイロニン（FT_3） **213**, 216, 217
ユビキノン 162

よ

溶血性貧血 156, 162, 167, 168
葉酸 150, 160, 165, 166
——欠乏症 166
ヨウ素（I） 168
ヨウ素イオン（I^-） 212
腰椎 142
腰痛症 115
洋梨型肥満 114
四環系抗うつ薬 79

ら

ライソゾーム **152**, 154
——加水分解酵素 153
——病 148, **152**, 154
ライディッヒ細胞 181
ライニング細胞 135
ライ様症候群 152
ラクターゼ 155
ラトケ嚢 175
ラトケ嚢胞 184
ラニチジン 191
ラロキシフェン 146
ランゲルハンス細胞組織球症 195, 202, 227
ランゲルハンス島 **6**, 280, 282
——β細胞 5, **6**, 8, 10
卵巣 181
——癌 242
——腫瘍 286
卵胞 177, 181
——刺激ホルモン（FSH） 171, 173, 176, **181**, 187, 191, 195

り

リガンド 89
リキシセナチド 51, 52
リコピン 161
リスク区分別脂質管理目標値 101
リチウム製剤 203
リナグリプチン 51, 52
リニアック（LINAC） 185
利尿薬 65, 126, 254, 265
リバーストリヨードサイロニン（rT_3） 213, 234
リパーゼ 3
リピドーシス（脂質蓄積症） 3, 148, 152, **153**
リポ酸 162
リポ蛋白 **89**, 90, 92, 95, 97, 100, 106
——の構造 89
——リパーゼ（LPL） 89, **92**, 106, 111
リボフラビン 163
リモデリング **135**, 136, 140
両耳側半盲 **184**, 187
両側性副腎アルドステロン産生腺腫 263
両側性副腎過形成 263
リラグルチド 51, 52
リン（P） 144, 145, 237, 246
——制限食 245
——代謝 237
りんご型肥満 114
リン酸化 172
リン脂質 88
輪状軟骨 **210**, 234
リンパ球性下垂体炎 **194**, 203, 270
リンパ節郭清 230
リンパ濾胞 229

る

類宦官様体型 195
類骨 135
ループ利尿薬 269
ルセオグリフロジン 52
ルテイン 161

れ

レジスチン **116**, 117
レジン **98**, 104, 107, 108
レセルピン 179, 191
レチノイン酸 161
レチノール 161
レッシュ・ナイハン症候群 126, 128, 148, **158**
レニン 116, 171, **254**, 262, 264, 266
——刺激試験 266
——抑制薬 254
レニン-アンジオテンシン系阻害薬 77
レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系） 116, 208, **254**, 264, 266, 269, 271
レパグリニド 52
レプチン 117, **119**, 171
レボチロキシン 194
レムナント **94**, 231
——受容体 91, 92

ろ

ロイシン 149, 150
ローレンス・ムーン・ビードル症候群 194
ロスバスタチン 107
ロドプシン 161
濾胞 **212**, 222, 224
——癌 230, **232**
——上皮細胞 **212**, 220, 232
——性腫瘍 230
——腺腫 230

わ

ワルファリン 146, 162

数字・欧文索引

記号・数字

1,25-(OH)$_2$D(活性型ビタミンD) 171, **237**, 238, 240, 241, 243, 244
1,5-AG 33, 34
1α-水酸化酵素 237
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX) 144
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX) 144
1型糖尿病 13, 14, 15, 16, **18**, 20, 23, 36, 53, 57, 60, 62, 64, 76, 288
——の治療 21
1時間値 86
2型糖尿病 4, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 20, **22**, 24, 26, 28, 32, 34, 37, 38, 43, 44, 48, 52, 57, 58, 60, 62, 65, 111, 115, 121, 122
2時間値 86
3β-HSD(3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ/3β-水酸化ステロイド脱水素酵素) 251
——欠損症 275
5H's disease 278
5α-リダクターゼ 251
5'脱ヨード化反応 213
5'脱ヨード酵素 234
10%病 278
11β-HSD2型 251
11β-水酸化酵素(P450$_{C11}$) 251
——欠損症 **274**, 275
17,20-リアーゼ 251
——欠損症 275
17-KS 251, 274
17-OHCS 251, 274
17-OHプレグネノロン 251
17-OHプロゲステロン(17-OHP) 149, 251, 274, 275
17α-水酸化酵素(P450$_{C17}$) 251, 270, 274
——欠損症 255, 275
18-OHコルチコステロン 251
21-水酸化酵素(P450$_{C21}$) 251
——欠損症 254, 255, **274**, 275
46,XX DSD 274
46,XY DSD 274
50%ブドウ糖注射液 66
75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT) 30, **32**, 34, 86, 188
^{99m}Tc 235
^{99m}Tc-MIBI **235**, 240, 242
^{99m}Tcシンチグラフィ 219, 225
^{123}I 235
^{123}I-MIBG 235
^{123}Iシンチグラフィ 219, 223
^{131}I-MIBG **235**, 278
^{131}I-アドステロール副腎シンチグラフィ 256
^{131}I内用療法 220, 221
^{131}I-ヨードコレステロール 235
^{201}Tl 235

ギリシャ文字

α(A)細胞 5, **6**, 11, 20, 49, 280
α_1遮断薬 278
α_2受容体 278
α-アミノ酸 150
α-カロテン 161
α-グルコシダーゼ 20, **44**, 154
——阻害薬(α-GI) 13, 22, 40, 41, 43, **44**, 52, 67
α-ケト酸 150
αサブユニット 176
α遮断薬 265
β(B)細胞 5, **6**, 8, 10, 14, 16, 18, 19, 20, 25, 32, 34, 43, 48, 50, 53, 280, 282
β-カロテン 161
βサブユニット 176
β酸化 **2**, 88, 152
β遮断薬 96, 216, 220, 222, 254, 265, 278
δ(D)細胞 6, 280
δ-アミノレブリン酸(ALA) 159

A

ABCA1 93
ABCG1 93
ABCG2 125, 126
ABI **82**, 84
ACE 254, 266
——阻害薬 77, 254, 266, 268
ACTH(副腎皮質刺激ホルモン) 171, 173, 176, **180**, 187, 192, 194, 195, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 270, 274
——過剰 257, 272
——過剰による色素沈着 272
——細胞 175, **176**
——産生下垂体腺腫 182, 192, 256
——単独欠損症 180, **195**
——の日内変動 252
——非依存性大結節性副腎過形成(AIMAH) 256
——不応症 270
——分泌刺激試験 259
——分泌抑制試験 259
AD(常染色体優性遺伝) 108, 159
ADA(アデノシンデアミナーゼ) 158
——欠損症 148, 158
Addison病 209, 228, 253, 254, 255, **270**, 288
ADH(抗利尿ホルモン) 145, 177, 180, 200, **205**, 206, 239, 252
ADP(ALAD欠損性ポルフィリン症) 159
AHO(Albright遺伝性骨異栄養症) 247
AIMAH(ACTH非依存性大結節性副腎過形成) 256
AIP(急性間欠性ポルフィリン症) 159
ALA(δ-アミノレブリン酸) 159
ALAD欠損性ポルフィリン症(ADP) 159
Albright遺伝性骨異栄養症(AHO) 247
ALP$_3$ 240
anion gap 62
ANP(心房性Na利尿ペプチド) 171, **206**, 208
APA(アルドステロン産生腺腫) 262, 263, **264**, 267
APS(自己免疫性内分泌腺症候群) 288
AR(常染色体劣性遺伝) 150, 152, 158
ARB 77, 254, 268
Argonz-del Castillo症候群 190
ASO(閉塞性動脈硬化症) 12, 35, 39, 68, 82, 100, 111
AT1受容体 254
ATP 2
*ATP1A1*遺伝子 263
*ATP2B3*遺伝子 263
ATP7A 156
ATP7B 156
autocrine 118, 120, **170**
AVP(バゾプレシン) 145, 171, 177, 180, 200, 202, **205**, 206, 208, 239, 252
AVS 268

B

ballooning **183**, 186
BAO(基礎胃酸分泌量) 284
BAP(骨型アルカリホスファターゼ) 144
Bartter症候群 269
basal bolus 58
basal plus 58
Basedow病 211, 214, **216**, 218, 221, 223, 224, 228, 234, 235, 238, 288
——眼症 **218**, 220
——の病理組織像 220
Beutler法 **148**, 155
BH$_4$(テトラヒドロビオプテリン) 150
Bitot斑 161
BMI 113
BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド) 171
BOT(経口薬併用療法) 57, 58
BRB(血液網膜関門) **70**, 72
broad βパターン 93, 94, **97**, 111
bruit(血管雑音) **216**, 218
*BSND*遺伝子 269
Buerger病 82
buffalo hump 192, 253, 256, **257**

C

C$_{18}$ステロイド 250
C$_{19}$ステロイド 250
C$_{21}$ステロイド 250
Ca$_{10}$(PO$_4$)$_6$(OH)$_2$ 237
Ca^{2+}(カルシウムイオン) 237
*CACNA1D*遺伝子 263
cAMP 172, 244, 246
CCK(コレシストキニン) 171
CE(コレステロールエステル) **88**, 89, 93
CEA(癌胎児性抗原) **230**, 233
CEP(先天性骨髄性ポルフィリン症) 159
CETP(コレステロールエステル転送蛋白) **93**, 108
——欠損症 108
CGM(持続血糖モニター) 58
Charcot関節 82
cherry red spot 153
Chiari-Frommel症候群 190
Chvostek徴候 239, 245, 246
CKD(慢性腎臓病) 78, 100
CKD-MBD 243
*CLCKA*遺伝子 269
*CLCKB*遺伝子 269
CM(カイロミクロン) **90**, 92, 94, 95, 96, 99, 106, 111
——レムナント 91, 92, **94**, 97, 106, 111
CO_2ナルコーシス 228
COMT 277
Cp(セルロプラスミン) 156
CPR(Cペプチド) 14, **17**, 18, 34, 283
CPTI欠損症 148
CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) 171, 176, 180, 195, 252, 255, **258**, 260, 270
——産生腫瘍 256
——試験 192, 256, 258, 273
Crigler-Najjar症候群 148, 159
CSII(持続皮下インスリン注入療法) 21, 57, **59**
CT(カルシトニン) 171, 212, **230**, 233, 237

CTX（I型コラーゲン架橋C-テロペプチド） 144
C_{UA}（尿酸クリアランス） 126
Cushing症候群 114, 143, 192, 235, 253, 255, **256**, 258, 260, 269
Cushing徴候 259, 261
Cushing病 180, 182, **192**, 256, 257, 258, 259, 260
Cペプチド（CPR） 14, **17**, 18, 34, 283

D

DAG（ジアシルグリセロール） 68
Dalrymple徴候 218
DDAVP（酢酸デスモプレシン） 192, 198, 204, **205**
——試験 202, 204
*de novo*経路 125, 158
deadly quartet 121
débridement 82, 84
Descemet膜 157
DHEA 250, 251, 255
DHEA-S 192, 250, 251, 256, 258, 259, 270, 272
DIC 273
DiGeorge症候群 244
DKA（糖尿病ケトアシドーシス） 12, 13, 18, 21, 53, 60, **62**, 64, 65, 87, 126
DM（糖尿病） 3, 11, **12**, 14, 16, 24, 26, 30, 34, 35, 40, 42, 50, 60, 66, 68, 70, 79, 82, 85, 86, 93, 95, 96, 97, 99, 103, 112, 117, 121, 127, 158, 178, 180, 187, 204, 257, 259
DNA（デオキシリボ核酸） 2, 168
DOC（デオキシコルチコステロン） **250**, 251, 275
double floor **183**, 186
DPD（デオキシピリジノリン） 144
DPP-4 50
——阻害薬 22, 40, 43, **50**, 52
DSD（性分化疾患） 255, 274
DXA（二重エネルギーX線吸収測定法） 137, 138, **142**

E

ED（勃起障害） 13, **79**, 80, 255
ELISA法 148
Ellsworth-Howard試験 238, **246**
endocrine 170
EPA（エイコサペンタエン酸/イコサペント酸） **98**, 104, 106, 107
EPO（エリスロポエチン） 33, 171
EPP（骨髄性プロトポルフィリン症） 159
ERT（酵素補充療法） 153, 155, 158
E_{UA}（尿中尿酸排泄量） 126
euthyroid Graves' disease 218
euthyroid ophthalmopathy 218
exocrine 170

F

Fabry病 148, **153**
FBG（空腹時血糖） 22, 26, **30**, 32, 34, 35, 38, 42, 86
FC（遊離コレステロール） **88**, 89, 93, 104
FCHL（家族性複合型高脂血症） 96, 97, 98, 99, **111**
FDG-PET 278
FFA（遊離脂肪酸） 5, 8, 45, 64, **88**, 90, 92, 106, 116, 122, 152, 178, 187
FGF23 237
FH（家族性高コレステロール血症） 3, 96, 97, 98, 100, **108**, 111
FHH（家族性低Ca尿性高Ca血症） 238, 240
fibrin cap 78
FJHN（家族性若年性高尿酸血症性腎症） 126, **128**
FMTC（家族性甲状腺髄様癌） 286
Forbes-Albright症候群 190
FPG（空腹時血糖） 22, 26, **30**, 32, 34, 35, 38, 42, 86
FRAX® 139, 146
Fredricksonの表現型 95
Friedewaldの式 94
Fröhlich症候群 194
FSGS（巣状分節性糸球体硬化症） 96
FSH（卵胞刺激ホルモン） 171, 173, 176, **181**, 187, 191, 195
——細胞 175, **176**
FT_3（遊離トリヨードサイロニン） **213**, 216, 227
FT_4（遊離サイロキシン） **213**, 216, 222, 226, 228

G

G6Pase 154
GAD（グルタミン酸脱炭酸酵素） 19
——抗体 18, **19**, 20
GAG（グリコサミノグリカン） 153
Gaucher病 148, **153**
GFR（糸球体濾過量〔値〕） 75, 78, 205, 208
GH（成長ホルモン） 5, 171, 173, 176, **178**, 186, 188, 195, 196, 198
——細胞 175, **176**
——産生下垂体腺腫 **182**, 184, 186
——受容体拮抗薬 **184**, 186
——単独欠損症 **195**, 196
——不応症 196
——分泌刺激試験 196, **199**
——分泌刺激物質（GHS） 196
——分泌刺激物質受容体（GHSR） 196
——分泌抑制薬 186
——補充療法 196, **198**
GHRH（成長ホルモン放出ホルモン） 171, **176**, 178, 186, 188, 195
GHRP-2 **196**, 199
——負荷試験 196
Gilbert症候群 148, 159
GIP（胃抑制性ポリペプチド/グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド） 48, **50**, 171
Gitelman症候群 269
GLP-1（グルカゴン様ペプチド） 40, **48**, 50, 171
——受容体作動薬 22, 36, 40, 43, **50**, 52
GLUT（糖輸送担体） 9, **10**, 46
——2 **10**, 46, 51
——4 9, **10**, 24, 118
Glycemic Index（GI） 22
GM_2ガングリオシドーシス 153
GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン） 171, 173, 176, 181, 191, 195
——試験 188
GRA（グルココルチコイド反応性アルドステロン症） 262, 263
Graefe徴候 218
Graves' ophthalmopathy 218
Graves病 216
Guthrie法 148
G細胞 280, 285
G蛋白共役型受容体 238

H

H_2遮断薬（H_2受容体拮抗薬） 191, 284
HAM症候群 244, 288
Hand-Schüller-Christian病 202
Hardy手術 184, **185**, 186, 192
HbA1c（糖化ヘモグロビン） 18, 20, 22, 30, 32, **33**, 34, 37, 38, 58
HBEGF **116**, 117
hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン） 171
HCP（遺伝性コプロポルフィリン症） 159
HDL（高比重リポ蛋白） **90**, 91, 94, 108, 115
——コレステロール（HDL-C） 35, 94, 107
heel pad thickness 186, **189**
HEP（肝骨髄性ポルフィリン症） 159
HHM 238, **242**
HHS（高浸透圧高血糖症候群） 12, 53, 60, **62**, 65
Hirschsprung病（先天性巨大結腸症） 286
HL（肝性リパーゼ） 92
HLA（ヒト白血球型抗原） 19
HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン） 104, **105**, 107, 108
HOMA-R 34
HOMA-β 34
HONC（高浸透圧性非ケトン性昏睡） 63
Horner症候群 80
hot nodule 221
hPL（ヒト胎盤性ラクトゲン） 86, 171, 179
HPRT（ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ） 126, 128, 158
hungry bone症候群（HBS） 238
Hunter症候群（MPSII型） 148, **153**
Hunter舌炎 165
Hurler症候群（MPSI型） 148, **153**
HVA（ホモバニリン酸） 277

I

I^-（ヨウ素イオン） 212
IAA（インスリン自己抗体） 18, **19**, 66
ICA（膵島細胞抗体） 19
IDDM（インスリン依存型糖尿病） 14
IDL（中間比重リポ蛋白） **90**, 91, 92, 95, 96, 100, 104, 106
IFG（空腹時血糖異常） 26, **31**
IGF-I（インスリン様成長因子I） 171, 177, 178, 184, **186**, 196
IGFBP-3 196
IGT（耐糖能異常） 16, 25, 26, **31**, 32, 38, 68, 115, 121, 122, 199, 261, 263
IHA（特発性アルドステロン症） 262, 263, **264**
IL-1 61
IL-6 61, **116**, 117, 238
INH（イソニアジド） 164
intact PTH 240, 246
intracrine 170
IRI（血中インスリン） 32, **34**, 282, 283
IRMA（網膜内細小血管異常） **70**, 72
IRS（インスリン受容体基質） 10
IRS-1 120
ITT（インスリン負荷試験） 196, **199**, 273

J

JDS（値） 30, **37**

K

Kallmann症候群 194
Kayser-Fleisher角膜輪 157
*KCNJ1*遺伝子 269
*KCNJ5*遺伝子 263
*KCNQ1*遺伝子 12
Kimmelstiel-Wilson結節 78
knuckle-knuckle-dimple-dimple sign 247
Kumamoto Study 35
Kussmaul大呼吸 **62**, 64

L

Lamberts徴候 226
Laron型低身長症 196
Laurence-Moon-Biedl症候群 194
LCAT 93
LDL（低比重リポ蛋白） **90**, 91, 92, 94, 95, 96, 100, 104, 106, 111
——アフェレーシス 108, **110**
——コレステロール（LDL-C） 35, 94, 97, 108, 166
——コレステロール管理目標設定のためのフローチャート 101
——受容体 104, 108, 111, 211
L-dopa 178, 199
——負荷試験 **188**, 196
Lesch-Nyhan症候群 126, 128, 148, **158**
Letterer-Siwe病 202
Leydig細胞 181
LH（黄体形成ホルモン） 171, 173, 176, **181**, 187, 191, 195
——サージ 173, 181
——細胞 175, **176**
Liddle症候群 269
LINAC（リニアック） 185
LOH 238, **242**
low T_3 syndrome（低T_3症候群） 234
Lp（a） 98
LPL（リポ蛋白リパーゼ） 89, **92**, 106, 111
L-カルニチン 151

M

MAHC 242
MAO 277
Marfan症候群 150
——様体型 286
MCAD欠損症 148, **152**
McArdle病 155
MCP-1 **116**, 117
MD（マイクロデンシトメトリ） 142
MEN（多発性内分泌腫瘍症） 232, 238, 240, **286**, 288
——の診断 287
——1 240, 281, 284, **286**
——2 231, 233, 279, **286**
——2A 240
*MEN1*遺伝子 279, 286, 288
Menkes病 3, 148, **157**, 168
Merseburg3徴 216, **217**
MIDD 16
Möbius徴候 218
MODY（若年発症成人型糖尿病） 16
Möler-Barlow病 167
Morquio症候群（MPSⅣ型） 148, **153**
mTOR阻害薬（エベロリムス） 284

N

Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT） 46
Na^+-I^-共輸送体（NIS） 212
NADH（還元型ニコチンアミドアデニンヌクレオチド） 127
Nelson症候群 192
NET（神経内分泌腫瘍） 278, 280
*NF1*遺伝子 288
NFG（正常空腹時血糖） 26
NGSP（値） 30, **37**
NGT（正常耐糖能） 26
NIDDM（インスリン非依存型糖尿病） 14
Niemann-Pick細胞 153
Niemann-Pick病 148, **153**
NO（一酸化窒素） 171
non HDL-C 95
non-pitting edema **218**, 226
non-thyroidal illness 234
NPC1L1 105
NPH **12**, 56, 59
NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬） 128, 132, 222, 254
NTX（I型コラーゲン架橋N-テロペプチド） 144
Nugent法 260

O

o,p'-DDD 192
Oddi括約筋 239
OGTT（経口ブドウ糖負荷試験） 30, **32**, 38, 123, 186, 188
*OLCNKB*遺伝子 269
OT（オキシトシン） 171, 179, 200
OTC欠損症 148, **151**
overnight法 260

P

$P450_{aldo}$（アルドステロン合成酵素） 251
$P450_{arom}$（アロマターゼ） 140, 251, 274
$P450_{C11}$（11β-水酸化酵素） 251
——欠損症 255, **275**
$P450_{C17}$（17α-水酸化酵素） 251, 270, 274
——欠損症 255, **275**
$P450_{C21}$（21-水酸化酵素） 251
——欠損症 254, 255, **274**, 275
$P450_{scc}$（コレステロール側鎖切断酵素） 251
*p53*遺伝子 232
PA（原発性アルドステロン症） 235, 254, **262**, 264, 266, 269
——の鑑別疾患 269
——の検査 265
——の症状 263
——の治療 268
——の病型 263
PAC 270
PAD（末梢動脈性疾患） 82
PAG（ポリアクリルアミドゲル） 90
——電気泳動 90
PAI-1 **117**, 122
Paigen法 148, 155
paracrine 118, 170, 238
Parkinson病 245
PBG（ポルフォビリノーゲン） 159
PCT（晩発性皮膚ポルフィリン症） 159
peak bone mass 136
PG（プロスタグランジン） 171, 254
PGA syndrome（多腺性自己免疫症候群） 228, **288**
PHP（偽性副甲状腺機能低下症） 238, 244, 245, **246**
PI3-キナーゼ 120
PIF（プロラクチン抑制因子） 176, 179, **190**, 195
Pit-1 175
PKC（プロテインキナーゼC） **68**, 81
Plummer病 211, 214, **221**, 235
PNMT 276
Pompe病 155
POR欠損症 **274**, 275
PPARα 106
PPNAD（原発性色素結節性副腎皮質疾患） 256
PP細胞 280
PQQ（ピロロキノリンキノン） 162
Prader-Willi症候群 194
Prader病 275
preβ HDL 93
PRF（プロラクチン放出因子） 176, **190**
PRL（プロラクチン） 171, 176, **179**, 182, 190, 195, 200, 227
——細胞 175, **176**
——産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ） 179, **182**, 184, 190
Prop-1 175
PRP（汎網膜光凝固） 73
PRPP（ホスホリボシルピロリン酸） 125, 126
pseudo-Zollinger-Ellison症候群 284
PTH（副甲状腺ホルモン） 135, 140, 145, 147, 161, 171, 236, **238**, 240, 242, 244
——製剤 147
——不応症 243
PTH/PTHrP受容体 **238**, 242, 244, 246
PTH-C 240
PTH-M 240
PTHrP（副甲状腺ホルモン関連ペプチド） 238, 240, 242
punched out lesion（打ち抜き像） 131

Q

QCT（定量的コンピュータ断層撮影） 142
QM法（定量的評価法） 143
QT延長 107, 239
QUS（定量的超音波） 142

R

RA（X線フィルム濃度測定） 142
RAA系 116, 208, **254**, 264, 266, 269, 271
RANKリガンド（RANKL） 147
RBP-4 **116**, 117
*RET*遺伝子 232, 279, 286, **288**
Reye様症候群 152
RNA 168
rT_3（リバーストリヨードサイロニン） **213**, 234

S

SACI試験（選択的動脈内Ca注入試験） **282**, 283, 284
salt and pepper appearance 240, **242**
SASI試験（選択的動脈内セクレチン注入試験） 284
Schmidt症候群 228, 270, **288**
SD（標準偏差） 196, 198
*SDHAF2*遺伝子 279

SDHB 遺伝子 279, 288
SDHC 遺伝子 279
SDHD 遺伝子 279, 288
SERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター） 138, **146**
Sertoli 細胞 181
SGLT（Na^+/グルコース共輸送担体） 46
——1 46
——2 46
——2 阻害薬 22, **46**, 52
Sheehan 症候群 179, **194**, 227, 270, 273
SIADH（バゾプレシン分泌過剰症） 201, **206**, 208
Sick day（シックデイ） 61
SIDS（乳幼児突然死症候群） 151 152
silent corticotroph adenoma 192
Sipple 症候群 286
SLC12A1 遺伝子 269
SLC12A3 遺伝子 269
small dense LDL 111
SMBG（血糖自己測定） **57**, 58
SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬） 79
Somogyi 効果 59
SPIDDM（緩徐進行型 1 型糖尿病） 19, **20**
SQ 法（半定量的評価法） 143
SR-B1（スカベンジャー受容体 B1） 93
SRS（定位手術的放射線治療） 185
SRT（定位放射線治療） 185
StAR 蛋白 275
Stellwag 徴候 218
STI（定位放射線照射） 184
subclinical Cushing 症候群 260, **261**
subclinical Cushing 病 **192**, 261
SU 薬（スルホニル尿素薬） 22, 40, 41, 43, **44**, 50, 51, 52, 58, 60, 67, 77
syndrome X（症候群 X） 121
S 細胞 285

T

T_3（トリヨードサイロニン） 171, 177, 180, **213**, 227, 234
T_4（サイロキシン） 171, 177, 180, 194, 211, **213**, 226, 227, 228, 234
Tangier 病 98
TAO（閉塞性血栓血管炎）〔Buerger 病〕 82
Tay-Sachs 病 148, **153**
TBG（サイロキシン結合グロブリン） 213
TC（総コレステロール値） 97, 98, 108, 226
TCA 回路（クエン酸回路） 3, 81, 150, 154
Tg（サイログロブリン） 212, 232
TG（トリグリセライド） 3, 8, **88**, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 99, 100, 106, 111, 112, 122, 152
TIA（一過性脳虚血発作） 100
TNF-α（腫瘍壊死因子アルファ） 24, 45, 61, 85, 117, **118**, 120, 122
TNFR-1 118
TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ） 212, 220
TRAb 218, 220
TRACP-5b（酒石酸耐性酸ホスファターゼ） 144
TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン） 171, 176, 180, 195, 211, 227
——試験 188
Trousseau 徴候 **239**, 245, 246
TSAb **215**, 218
TSH（甲状腺刺激ホルモン） 149, 171, 176, **180**, 187, 194, 195, 211, 216, 222, 226, 228, 229
——細胞 175, **176**
——産生下垂体腺腫 180, 182
——受容体 215
——受容体抗体（TRAb） **215**, 216, 218, 219, 220, 224
——単独欠損症 **195**, 227
TSS（経蝶形骨洞手術） 184, **185**, 186, 190, 192, 256
T スコア 141, 146

U

ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン） 144
UDP-ガラクトース 155
UDP-グルコース 154
UKPDS 48
UP（ウロポルフィリン） 159
URAT 1（尿酸輸送体） 125, 133

V

V_{1a} 受容体 201
V_{1b} 受容体 201
V_2 受容体 **201**, 203, 205
——拮抗薬 **206**, 209
VEGF（血管内皮増殖因子） 70, 73
VHL 遺伝子 279, 288
VIP（血管作動性腸管ポリペプチド） 171, 281
——オーマ 281
VLDL（超低比重リポ蛋白） **90**, 91, 92, 95, 96, 99, 104, 106, 111, 117
——レムナント **90**, 93, 94, 97, 100, 111
VMA（バニリルマンデル酸） 277
von Gierke 病 155
von Hippel-Lindau 病（VHL） 279, 288
VP（多様性ポルフィリン症） 159

W

Waterhouse-Friderichsen 症候群 **270**, 273
WDHA 症候群 281
Wermer 症候群 286
Wernicke-Korsakoff 症候群 163
Wernicke 脳症 163
Whipple の 3 徴 282
Wilson 病 3, 148, **156**, 168
Wolff-Chaikoff 効果 **216**, 221

X

XR（X 連鎖劣性遺伝） 151, 153, 158
X 線フィルム濃度測定（RA） 142
X 連鎖劣性遺伝（XR） 151, 153, 158

Y

YAM（若年成人平均値） 136, 138, **141**, 146

Z

zinc transporter8（Zn T8）抗体 19
Zollinger-Ellison 症候群 **284**, 285, 286

内分泌疾患に使用される主な薬剤

監修
弘世　貴久

薬剤の種類			一般名	代表的商品名	本書での参照頁 ※必ずしも適応を示すものではない（2014年5月現在）
下垂体ー視床下部の異常	向下垂体前葉ホルモン		オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン	• 先端巨大症／下垂体性巨人症（186頁） • ガストリノーマ（284頁）
			ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン	• 先端巨大症／下垂体性巨人症（186頁）
	成長ホルモン受容体拮抗薬		ペグビソマント	ソマバート	• 先端巨大症（186頁）
	ドパミン受容体刺激（作動）薬		ブロモクリプチンメシル酸塩	パーロデル	• 高PRL血症（190頁） • 先端巨大症／下垂体性巨人症（186頁）
			カベルゴリン	カバサール	• 高PRL血症（190頁） • 先端巨大症／下垂体性巨人症（保険適用外）
			テルグリド	テルロン	• 高PRL血症（190頁）
	成長ホルモン		ソマトロピン	ジェノトロピン，ノルディトロピン，ヒューマトロープ，グロウジェクト	• 成長ホルモン分泌不全性低身長症（196頁）
	下垂体後葉ホルモン	AVP誘導体	デスモプレシン酢酸塩水和物	デスモプレシン，ミニリンメルト	• 尿崩症（202頁）
	バゾプレシンV_2受容体拮抗薬		塩酸モザバプタン	フィズリン	• SIADH（異所性AVP産生腫瘍）（206頁）
甲状腺の異常	甲状腺ホルモン製剤		レボチロキシンナトリウム（T_4）水和物	チラーヂンS	• 甲状腺機能低下症（226頁） • 慢性甲状腺炎（228頁）
	抗甲状腺薬		プロピルチオウラシル	チウラジール，プロパジール	• 甲状腺機能亢進症（216頁）
			チアマゾール	メルカゾール	
	ヨウ素		ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム	• 甲状腺機能亢進症（216頁） • 甲状腺機能低下症（226頁）
			ヨウ化ナトリウム（^{131}I）	ヨウ化ナトリウム	• 甲状腺機能亢進症（216頁） • 甲状腺腫瘍（230頁）
	副腎皮質ステロイド		プレドニゾロン	プレドニン，プレドニゾロン	• 甲状腺機能亢進症（216頁） • 甲状腺機能低下症（226頁）
副甲状腺の異常	低Ca血症治療薬	活性型ビタミンD_3	アルファカルシドール	ワンアルファ，アルファロール	• 副甲状腺機能低下症（244頁）
			カルシトリオール	ロカルトロール	
			マキサカルシトール	オキサロール	• 続発性副甲状腺機能亢進症（243頁）
			ファレカルシトリオール	ホーネル，フルスタン	• 副甲状腺機能低下症（244頁） • 続発性副甲状腺機能亢進症（243頁）
副腎の異常	K保持性利尿薬	アルドステロン受容体拮抗薬	スピロノラクトン	アルダクトンA	• 原発性アルドステロン症（262頁）
		選択的アルドステロン受容体拮抗薬	エプレレノン	セララ	• 原発性アルドステロン症（262頁）
	副腎皮質ホルモン合成阻害薬		ミトタン	オペプリム	• Cushing症候群*（256頁）
			トリロスタン	デソパン	• Cushing症候群*（256頁） • 原発性アルドステロン症*（262頁）
			メチラポン	メトロピン	• Cushing症候群（256頁）
	副腎皮質ステロイド	グルココルチコイド	ヒドロコルチゾン	コートリル	• 副腎皮質機能低下症（270頁）
			コルチゾン酢酸エステル	コートン	
			プレドニゾロン	プレドニン，プレドニゾロン	
		ミネラルコルチコイド	フルドロコルチゾン酢酸エステル	フロリネフ	• 副腎皮質機能低下症（270頁）

*手術適応とならない場合に使われる．