

## 内分泌疾患分野

# 甲状腺中毒クリーゼ

### 1. 概要

甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

### 2. 疫学

約 250 人/年間（推定）

### 3. 原因

発症機序は不明であり、甲状腺機能検査では通常の甲状腺中毒症と区別できず、臨床的・徴候に基づいて診断される。しばしば感染、手術、ストレスなどを誘因として発症し、甲状腺ホルモンレベルが著明に高くない場合でも発症する。

### 4. 症状

- (1) 全身性症候：高体温、高度の頻脈や多汗、ショックなど。
- (2) 臓器症候：意識障害を中心とした中枢神経症状、下痢・嘔吐・黄疸などの消化器症状、心不全を中心とした循環器症状、が特徴的。これらの症状のうち、臓器症状では中枢神経症状の合併が最も多くかつ特異的であると考えられる。
- (3) 甲状腺基礎疾患関連症候：甲状腺腫、眼球突出など。

### 5. 合併症

多臓器不全、ショック

### 6. 治療法

- (1) 甲状腺ホルモン産生・分泌の減弱  
バセドウ病による場合、大量の抗甲状腺剤と無機ヨードを投与
- (2) 甲状腺ホルモン作用の減弱  
 $\beta$  ブロッカーや副腎皮質ホルモンの投与
- (3) 全身管理  
一般的緊急処置、十分な輸液と電解質補正、身体の冷却と解熱剤
- (4) 誘因除去

### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

### 甲状腺ホルモン不応症

1. 概要  
全身臓器において甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱する症候群
2. 疫学  
出生 4000 人に一人
3. 原因  
主に甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子の変異によって生じる。家族性症例の約 15%は TR $\beta$  遺伝子に変異を認めない。
4. 症状  
甲状腺中毒症様症状から甲状腺機能低下症様症状まで様々な症状を呈する。びまん性甲状腺腫大を認める。
5. 合併症  
特になし
6. 治療法  
なし。対症療法のみ。
7. 研究班  
ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

### 悪性眼球突出症（甲状腺眼症）

#### 1. 概要

甲状腺眼症はバセドウ病や稀に橋本病に伴ってみられる眼窩組織（眼瞼や涙腺、球後の外眼筋や脂肪組織）の自己免疫性疾患である。多彩な症状を呈し、重症例では複視や視力障害をきたし、quality of life が著しく損なわれる。眼窩内の炎症、偽腫瘍、肉芽腫、腫瘍、悪性リンパ腫、mucocele、頸動脈 - 海綿静脈洞瘻など 2 次性眼球突出を除外する。

#### 2. 疫学

成人男性 10 万人あたり 2.9 人、成人女性 10 万人あたり 16 人

#### 3. 原因

甲状腺/眼窩組織の共通に発現する分子例えば TSH 受容体などを自己抗原とする自己免疫疾患と考えられているが、発症のメカニズムは不明な点が多い。

#### 4. 症状

眼窩部痛、違和感、眼瞼発赤・腫脹、結膜充血・浮腫、涙丘の発赤・腫脹、眼球突出、複視、視力低下

#### 5. 合併症

甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、その他の自己免疫疾患

#### 6. 治療法

活動期：メチルプレドニゾン・パルス療法と眼窩部放射線照射療法（2 Gy x 10 回）

非活動期：眼科的視機能回復術

#### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

# バセドウ病

### 1. 概要

バセドウ病は、複数の遺伝因子と環境因子の関与によって引き起こされる多因子病であり、臓器特異的自己免疫性疾患の一つである。その主要な自己抗原は甲状腺細胞膜上に存在する甲状腺刺激ホルモン（TSH）受容体であり、抗 TSH 受容体抗体（TRAb）が甲状腺を刺激することによって甲状腺機能亢進症が引き起こされる。

### 2. 疫学

人口 1000 人に対して 0.4~1 人、我が国の推定患者数：約 48000~120000 人

### 3. 原因

TRAb の産生機序については現在のところ不明である。

### 4. 症状

- (1) 体重減少、手指振戦、発汗増加などの甲状腺中毒症所見
- (2) びまん性甲状腺腫大
- (3) 眼球突出または特有の眼症状（von Graefe, Mobius 徴候など）

### 5. 合併症

バセドウ眼症、下痢、心房細動、耐糖能障害、肝機能障害、周期性四肢麻痺、前脛骨粘液水腫

### 6. 治療法

- (1) 薬物療法：抗甲状腺薬（チアマゾール、プロピルチオウラシル）
- (2) 手術療法（甲状腺（亜）全摘術）
- (3) 放射性ヨード療法

### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

### 粘液水腫性昏睡

#### 1. 概要

粘液水腫性昏睡とは、甲状腺機能低下症が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏由来する、或いはさらに何らかの誘因(寒冷曝露・薬剤・感染症等)により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態である。的確な時期に正しく治療されないと生命予後に関わる。

#### 2. 疫学

本邦の 2008 年時の集計では 18 例の報告がある。

#### 3. 原因

原発性あるいは中枢性の甲状腺機能低下症による重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来し、さらに寒冷曝露・薬剤・感染症などの誘因が重なって起こる。

#### 4. 症状

必須項目として甲状腺機能低下症と中枢神経症状があり、その他低体温や低換気、循環不全、代謝異常などが認められる。

#### 5. 合併症

正しい治療が行われないと生命予後にかかわる。胸水・心嚢液貯留も良く認められる。

#### 6. 治療法

甲状腺ホルモン補充・呼吸/循環/体温管理・副腎皮質ホルモン補充・誘因除去が必須である。甲状腺ホルモン補充法としては、欧米では T4 の注射薬が本症の標準的治療法で、必要に応じて T3 製剤が併用されている。一方、本邦で市販される甲状腺ホルモン製剤は、経口 T4 (錠剤と散剤)、経口 T3 (錠剤と散剤)、乾燥甲状腺末の経口薬のみで、注射製剤をすぐ使用できる施設は殆ど無い。現実には注射製剤は自家調製(実験試薬より溶解・滅菌)や個人輸入をして使用するしかなく、一般には変法としての経口薬胃管投与や自家調製坐剤等の現場での工夫で治療が行われている。

#### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

# 偽性副甲状腺機能低下症

### 1. 概要

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) 分泌は保たれているにもかかわらず、標的臓器の PTH に対する先天性の不応性により、低カルシウム血症や高リン血症などの副甲状腺機能低下状態を呈する疾患の総称である。症は、外因性の PTH 負荷に対し尿中 cyclic AMP 及びリン酸排泄促進反応両者に障害が認められる 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促進反応が障害されている II 型の 2 つの型に大別される。このうち I 型はさらに、PTH 受容体からアデニル酸シクラーゼに情報を伝達する Gs 蛋白活性の低下を認める Ia 型、アデニル酸シクラーゼの catalytic unit の異常が想定される Ic 型と、これらに異常を認めない Ib 型に細分される。

### 2. 疫学

全国で約 430 名 (1998 年調査)

### 3. 原因

偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型は、Gs $\alpha$  蛋白をコードする GNAS 1 遺伝子のコード領域の変異により惹起される。Ib 型は、GNAS1 遺伝子インプリンティングの異常によるものと考えられている。一方本症 II 型の原因は不明であったが、近年 cAMP 産生以降の情報伝達系に異常を認める低カルシウム (Ca) 性疾患の原因として、PRKAR1A 遺伝子異常が報告されている。本研究班では、従来本症の病型分類に必要な Ellsworth-Howard 試験の実施法や本症診断基準を確立するとともに、GNAS1 遺伝子インプリンティング異常や Gs $\alpha$  mRNA の検討を報告してきた。

### 4. 症状

症状の大部分は低カルシウム血症に基づくものである。神経・筋の興奮性亢進によるものとして、全身痙攣、てんかん、テタニー発作、感覚異常などのほか、Chvostek 徴候、Trousseau 徴候などを認める。その他にも精神・神経系の機能異常として精神不穏状態、不安、抑うつ、知能発育遅延、認知障害などがみられる。

### 5. 合併症

偽性副甲状腺機能低下症のうち Ia 型では、Albright 骨異栄養症による円形顔貌、短躯、第 4 中手骨・中足骨の短縮や皮下骨腫 (osteoma cutis)、肥満などを認める。また、活性型ビタミン D3 による治療中には、過剰投与により高 Ca 血症や高 Ca 尿症、腎結石や腎石灰化などが認められる場合がある。

### 6. 治療法

テタニー発作や全身痙攣など、低カルシウム血症に伴う重篤な急性期症状に対しては、カルシウム製剤の経静脈的投与を行う。長期的には、活性型ビタミン D3 製剤による血中カルシウム濃度の維持が治療の目標となる。偽性副甲状腺機能低下症では、ほぼ生理量の活性型ビタミン D3 製剤の投与により、高カルシウム尿症をきたすことなく血中カルシウム濃度の正常化が期待できる。

### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

# ビタミンD受容機構異常症

### 1. 概要

くる病や骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。ビタミンDは、抗くる病因子として発見された。従ってビタミンD欠乏性くる病は、この天然型ビタミンDの補充により完治する。一方、この天然型ビタミンDの補充によっても改善しないくる病が、ビタミンD抵抗性くる病と総称されてきた。近年このビタミンD抵抗性くる病には、活性型ホルモンである1,25-水酸化ビタミンDを産生する酵素をコードする遺伝子の変異によるビタミンD依存症I型などいくつかの疾患が含まれること、ビタミンD抵抗性くる病の大部分は、リン調節ホルモンとして同定された線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)の過剰作用により惹起されるものであることが明らかにされた。

### 2. 疫学

FGF23関連低リン血症性疾患 約100名発症/年間(2011年報告書)、ビタミンD欠乏性くる病1名/10000人

### 3. 原因

FGF23関連低リン血症性疾患は、主に骨におけるFGF23産生により惹起されると考えられている。従来当研究班では、ビタミンD依存症I型の原因遺伝子をクローニングし、その遺伝子変異を明らかにすると共に、FGF23のクローニング、血中FGF23濃度測定法の確立、FGF23測定による低リン血症性疾患の鑑別法の報告を行ってきた。また本邦におけるビタミンD不足・欠乏の診断についての検討を進めてきた。

### 4. 症状

くる病では、成長障害、O脚・X脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が認められることがある。骨軟化症では、骨痛や筋力低下に加え、胸郭の変形(鳩胸)、脊柱の変形、偽骨折(Looser's zone)が生じることがある。

### 5. 合併症

ビタミンD欠乏やビタミンD依存症では、通常二次性副甲状腺機能亢進症を合併する。またFGF23関連低リン血症性疾患では、腱付着部の疼痛や石灰化を示す enthesopathy や後縦靭帯骨化症を伴うことがある。

### 6. 治療法

ビタミンD欠乏症に対しては、天然型ビタミンDの投与が理論的には望まれる。ただし本邦では、医薬品として認可された天然型ビタミンD単独製剤が存在しないため、活性型ビタミンD3製剤の投与が行われる。ビタミンD依存症に対しては、カルシウムや活性型ビタミンD3製剤が使用される。FGF23関連低リン血症性疾患には、中性リン製剤と活性型ビタミンD3製剤が使用されることが多い。

### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

## 内分泌疾患分野

# インスリン抵抗症（A、B、C型）

### 1. 概要

著しいインスリン抵抗性のために治療不応性の糖尿病を発症する疾患である。通常の糖尿病と異なり有効な治療法がなく、血糖コントロールが困難であり、種々の重篤な合併症をきたしやすい。

### 2. 疫学

不明

### 3. 原因

A型:インスリン受容体遺伝子異常

B型:インスリン受容体自己抗体

C型:不明（受容体以後のシグナル伝達障害が推察）

### 4. 症状

高血糖に基づく症状（口渇、多尿、倦怠感、脱水）

突発的な低血糖（B型の一部）

合併症に基づく症状（多彩）

### 5. 合併症

高血糖急性合併症（非ケトン性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス）、

糖尿病性細小血管症（糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症）

糖尿病性細大血管症（心筋梗塞、末梢動脈症）

### 6. 治療法

A型及びC型:大量インスリン皮下注射、IGF-1皮下注射、ビグアナイド薬

B型:大量インスリン皮下注射、IGF-1皮下注射、ビグアナイド薬、免疫抑制療法

### 7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班