

ミニレクチャー

内分泌疾患と電解質異常

藤丸季可

大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科

多様な作用を持つ物質が適切に調和し、全身の臓器に作用することで、人の生命や活動性は維持されている。このような生体の恒常性（ホメオスタシス）を保つために不可欠な機構として、腎臓の比類稀な体液恒常性維持能とともに内分泌代謝や電解質は重要である。内分泌作用を示す物質はホルモンと呼ばれ、血液中では電解質とともに実に狭い基準範囲内で巧妙に調節されている。内分泌疾患とは、ホルモンを作る内分泌臓器（脳下垂体、甲状腺、副腎など）の障害によって、ホルモンの分泌が異常（増加または低下）となる場合と、ホルモンが作用する標的細胞の障害（ホルモン受容体やホルモン情報伝達の障害）によりホルモンの作用が異常となる場合がある。

一見不定愁訴と思われるような全身症状の訴えから、内分泌疾患を見過ごさないためには、疑わなければ気づかないことを理解し、全身に影響が生じることを鑑み、皮膚（乾燥湿潤など）、体毛（脱毛など）、成長（成長率など）、栄養（食べても痩せるなど）、血圧、脈拍などとともに、ちょっと気になる電解質異常を放っておかないことが重要である。

1. 体液恒常性維持能

成人の腎臓では、1日に約150Lの血液を濾過して原尿を生成する。しかし、その約99%は尿細管で再吸収されるため、尿量は約1.5L/日に制御されている。この一見無駄では？、と思われる大量の糸球体濾過量や再吸収量を維持する腎臓の比類稀な体液恒常性維持能のおかげで、人は大量の水や電解質を摂取しても、または摂取量が極端に少なくても、体内の水電解質バランスをほぼ一定に維持することが可能に

なっている。成人においては、水では0～25L/日、ナトリウムやカリウムでは0～500mEq/日などとされており、このような大きな調節能（flexibility）がないと、人は環境の変化に耐えられず、生存が危ぶまれることになる。大量の糸球体濾過量や再吸収量は、生命のセーフガードであり、体液恒常性維持の中心的役割を果たしている。

2. ホメオスタシス（生命恒常性維持機能）

ホメオスタシス（homeostasis）は、古代ギリシア語で「同様の、似た」を意味する“homoios（ホモイオス）”と「停滞、静止」を意味する“stasis（スタシス）”が結合してできた言葉である。ホメオスタシス（生命恒常性維持機能）は、生物が外部・内部環境の絶え間ない変化に応じて、自律的にその形態や機能的状態をある範囲内の安定的な状態（至適状態）に保つ機構である。例えば「暑くなったら、体は勝手に汗をかいて体温を調整する」といったような、体温調節、睡眠、免疫機能、栄養摂取、体液バランスなどであり、内なる生命の底力といわれている。このような生体の恒常性を保つために不可欠な機構として、腎臓の比類稀な体液恒常性維持能とともに内分泌代謝や電解質は重要である。ホメオスタシスは、内分泌系、免疫系、自律神経系から成り立っており、互いに生体内情報伝達物質により調節されている（図1）。内分泌作用を示す物質はホルモンと呼ばれ、血液中では電解質などとともに実に狭い基準範囲内で巧妙に調節されている。

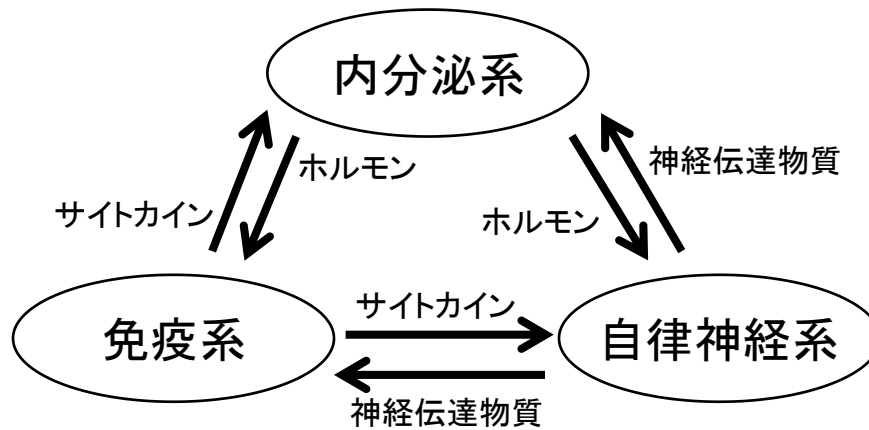


図1 ホメオスタシス (生命恒常性維持機能)

ホメオスタシスは、内分泌系、免疫系、自律神経系から成り立っており、互いに生体内情報伝達物質 (ホルモン、サイトカイン、神経伝達物質) により調節されている

3. ホルモン

ホルモンは内分泌臓器で作られる。代表的な内分泌臓器は、脳下垂体、甲状腺・副甲状腺、副腎皮質・髄質、膵内分泌、睾丸・卵巣であるが、例えば腎臓ではエリスロポエチン、レニン、プロスタグランディン、ビタミンDが産生され、骨細胞ではFGF23が産生されるなど、現在は全身のあらゆる臓器が内分泌臓器である可能性が示唆されている。

a) 代表的なホルモンの働き

- ・微量で各々が異なる効果を発揮する
- ・特定の内分泌腺や細胞から主に血液中に拍動性に分泌される
- ・ホルモンが作用する細胞 (標的細胞) にはホルモンを受け取るレセプターがあり、特異的に結合して作用を発揮する

b) ホルモンの特徴

- ・フィードバック調節

ホルモン分泌の調節機序のひとつとして、ホルモン自身あるいはホルモン作用の結果として生じる物質 (あるいは状態) によって、負のフィードバック調節がある。副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) とコルチゾール、甲状腺刺激ホルモン (TSH) と遊離サイロキシシン (fT4)、抗利尿ホルモン (ADH) と血漿浸透圧・ナトリウムなど、上位ホルモン、下位ホルモン、効果指標などのフィードバック機構を考えて、同時に測定して評価することが重要である。

・サーカディアンリズム

ある時間になると自然に眠くなり、ある時間になると自然に目が覚める。このような人が生まれながらにもっている身体リズムを「体内時計」と呼んでいる。このうち24時間周期のものは「サーカディアンリズム (概日リズム)」と呼ばれている。ホルモン分泌にはサーカディアンリズムがあり、分泌リズムの消失は疾病を疑う根拠になる。例えば、全身倦怠感が朝に強く、早朝空腹時の血中コルチゾール値が4 μ g/dL未満の場合は、副腎不全を疑い精査を行う必要がある¹⁾。

4. 内分泌疾患

内分泌疾患とは、ホルモンの異常による病気である。ホルモンを作る内分泌臓器の障害によりホルモンの分泌量が異常 (増加または低下) となる場合や、ホルモンが作用する標的細胞の障害 (ホルモン受容体やホルモン情報伝達の障害) により、ホルモンの作用が異常となる場合がある。内分泌疾患は、血液中や尿中のホルモンや代謝産物の測定により診断されるが、単回測定で得られた基礎値のみでは正確な病態判断ができない場合があり、ホルモン分泌の動態を把握するためには、分泌刺激試験や分泌抑制試験などの負荷試験が必要である。治療の基本は、不足しているホルモンがあれば補充し、過剰なホルモンがあれば抑制し、ちょうど良い状態 (基

準範囲内)に保つことである。

内分泌疾患は急を要さない慢性疾患であることが多く、徐々に顕在化するため、診断に時間を要する場合がある。一方で、クリーゼ(内分泌疾患緊急症)は生命に関わるため、早急な診断が必要である。しかし、クリーゼは全身倦怠感、消化器症状、意識障害、ショックなどの非特異的症状のみで発症し、一見するとクリーゼとは気づかない場合も存在する。代表的なクリーゼである甲状腺クリーゼ²⁾では、相対的副腎皮質機能低下状態となり、低ナトリウム血症を合併することがあり、注意が必要である。基礎疾患としてはバセドウ病が多いが、眼症状は個人差が大きく、必ずしも眼球突出を認めない(眼球自体の異常ではなく、眼球を動かす筋肉や眼球を包む脂肪組織の炎症性肥厚により生じる)。また、甲状腺の腫れ(甲状腺腫)も個人差が大きいことに注意が必要である。

内分泌疾患はいくつかが合併することがあり、注意が必要である。多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia: MEN)は、遺伝子異常により複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、MEN 1、MEN2に分類されている。多腺性自己免疫症候群(autoimmune polyglandular syndrome: APS)は、自己免疫疾患に起因した内分泌腺を含む複数組織の機能障害を特徴的な組合せで定義しており、特にAPS1は小児期に発症を認める。アジソン病(慢性原発性副腎皮質機能低下症)の2/3症例は橋本病を合併し、Schmidt症候群と呼ばれる。アジソン病、甲状腺機能低下症、1型糖尿病の3疾患合併例はCarpenter症候群と呼ばれる。

染色体異常症では、ダウン症候群は甲状腺機能亢進症・低下症の合併が多く、ターナー症候群は卵巣機能不全、橋本病など、クラインフェルター症候群では性腺発育不全、中枢性甲状腺機能低下症などの内分泌疾患の合併を認める。また、小児がんの治療後の晩期合併症として内分泌疾患は必発とされている。

5. 内分泌疾患と電解質異常

一見不定愁訴と思われるような全身症状の訴えから、内分泌疾患を見逃さないためには、疑わなければ気づかないことを理解する必要がある³⁾。全身に影響が生じることを鑑み、皮膚(乾燥湿潤など)、体毛(脱毛など)、成長(成長率など)、栄養(食べても痩せるなど)、血圧、脈拍などとともに、ちょっと気になる電解質異常を放っておかないことが重要である(表1)。電解質異常は、無症状であったり、軽微な数値の異常のみでは、放置されてしまいがちである。しかし、異常の度合いが軽微なものであったとしても、長期的に持続しているようなら、何かしらの原因があるものと考えて診断を進めることが重要である(表2)。

6. 内分泌疾患と低ナトリウム血症

低ナトリウム血症の鑑別には、検体採取が重要である。特殊スピッツであるADH、ACTHをはじめとして、コルチゾール、fT4、TSH、尿中ナトリウム、尿中クレアチニンなどを治療開始前に採取しておく。症候性低ナトリウム血症で、生命予後が最も悪いのは、副腎クリーゼ(急性副腎不全)とされており、早急に治療を開始する必要がある¹⁾。副腎クリーゼは、コルチゾールが相対的低値の場合に診断されるため、ストレス時(随時)の血中コルチゾール値が $18 \mu\text{g/dL}$ 以下の場合には副腎不全を疑わなくてはならない。症候性低ナトリウム血症では、上記の検体採取後にまずステロイド補充(成人ではヒドロコルチゾン100mgを静脈内投与)を行い、生命の危機を脱してから鑑別診断や治療を行う必要がある。

副腎皮質機能低下症(副腎不全)では、副腎から分泌されるアルドステロン(鉱質コルチコイド)、コルチゾール(糖質コルチコイド)、アンドロゲンの分泌が障害される。アルドステロン欠乏では、遠位尿管でのナトリウム再吸収低下を来し、細胞外液量の減少が認められる。アルドステロンの調節は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系で行われており、視床下部-下垂体系とは独立している。よっ

内分泌疾患と電解質異常

表 1 内分泌疾患を疑う症状・所見

症状・所見	主な内分泌疾患
皮膚乾燥	橋本病、副腎不全(アンドロゲン低下)など
寒がり	甲状腺機能低下症など
色素沈着	原発性副腎不全(続発性ではみられない)、クッシング病など
脱毛	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症 女性の腋毛・恥毛の脱落(副腎不全、アンドロゲン欠乏)など
多毛、発毛	男性型発毛:多嚢胞性卵巣症候群、晩発性副腎皮質過形成、男性化腫瘍など 非男性型発毛:先端巨大症など
栄養障害 (食べても痩せる)	甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、1型糖尿病、尿崩症など
動悸、頻脈	甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫など
成長障害	成長ホルモン分泌不全症、甲状腺機能低下症など
多尿	尿崩症、糖尿病、低カリウム血症、高カルシウム血症など
脂質異常症	甲状腺機能低下症、橋本病など
高血圧	原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症など
低血圧	副腎不全、甲状腺機能低下症など
高血糖	糖尿病、クッシング症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症、先端巨大症など
低血糖	副腎不全(主に続発性)、成長ホルモン分泌不全症、インスリノーマなど
肥満	クッシング症候群など
尿路結石	副甲状腺機能亢進症など
肝機能異常	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症など

表 2 内分泌疾患と電解質異常

電解質異常	自覚症状、身体所見	主な内分泌疾患
低ナトリウム血症	頭痛、見当識障害、傾眠、 痙攣、昏睡など	副腎皮質機能低下症、甲状腺クリーゼ、抗利尿ホルモン 不適切分泌症候群、21水酸化酵素欠損症など
高ナトリウム血症	傾眠、興奮、痙攣など	尿崩症、本態性高ナトリウム血症など
低カリウム血症	便秘、筋力低下、周期性四 肢麻痺など	原発性アルドステロン症、甲状腺機能亢進症、クッシング 症候群など
高カリウム血症	悪心・嘔吐、脱力、しびれ感 など	原発性副腎不全(続発性はみられない)、インスリン欠乏、 偽性低アルドステロン症など
低カルシウム血症	くる病、うつ感、テタニー、 しびれ感など	副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD 欠乏症など
高カルシウム血症	脱力感、幻覚、昏睡など	原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD過剰症など
低リン血症	尿路結石、くる病、骨軟化症、 易骨折など	原発性副甲状腺機能亢進症、リフィーディング症候群、 Fanconi症候群など
高リン血症	腎機能低下、異所性石灰化 など	副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、続発 性副甲状腺機能亢進症など

て、アルドステロン欠乏は副腎自体の病変による原発性副腎不全のみに認められ、視床下部-下垂体系の病変による続発性副腎不全ではみられない。そのため、高カリウム血症はアルドステロン欠乏を来す原発性副腎不全にのみ認めら

れることに注意が必要である。コルチゾール欠乏では、ADH 分泌を抑制する負のフィードバックを阻害し、ADH の分泌を促進するため抗利尿ホルモン不適切分泌症候群類似の病態となり、細胞外液量の減少は認められない。原発性

副腎不全では、2つの経路によって血清ナトリウム値が低下する可能性があり、体液量（細胞外液量）は低下している場合と正常である場合があることに注意が必要である。

7. まとめ

非特異的な症状に隠れがちな内分泌疾患と電解質異常について述べた。内分泌疾患は、患者の訴えや症候が特徴的でないことが多いため、患者自身が内分泌科や内分泌専門医を最初から受診することが少ない。しかし、内分泌疾患では、日常診療で一見不定愁訴と思われるような「ありふれた症候」と各々の疾患に「特徴的な徴候」が混在している場合も多くみられる。潜在する内分泌疾患を見逃さないために、詳細な問診と身体診察を行い、電解質異常などの軽微な異常から、「内分泌疾患かも」と思い描き、疑って、アプローチしていく姿勢が重要である。

【利益相反】

著者のCOI開示：本内容に関連して申告はありません。

【文 献】

- 1) 柳瀬敏彦, 他: 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. 日内分泌学会誌 91:1 - 78, 2015
- 2) 日本甲状腺学会, 他 (編): 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017, 南江堂, 1 - 112, 2017
- 3) 中井一貴, 槇田紀子: 多彩な症状に潜む内分泌疾患. 診断と治療 Vol.106, No.9, 1044 - 48, 2018