

## 内分泌疾患

### 1. Introduction

### 2. 視床下部、下垂体

発生・分化の異常：無脳児ラトケ嚢胞

炎症性疾患：リンパ球性下垂体炎

下垂体虚血性壊死 ischemic necrosis of pituitary gland

分娩後汎下垂体機能低下症状（シーハン症候群 Sheehan syndrome）

腫瘍：

下垂体腺腫 pituitary adenoma

頭蓋咽頭腫 craniopharyngioma

### 3. 副腎

#### 3.1. 皮質

副腎皮質機能低下症 adrenocortical insufficiency

Waterhouse-Friderichsen 症候群

Addison 病—結核

過形成

腫瘍

副腎皮質腺腫 adrenocortical adenoma

原発性アルドステロン症 primary aldosteronism （Conn 症候群）

クッシング症候群 Cushing syndrome

副腎皮質癌 adrenocortical carcinoma

#### 3.2. 副腎髄質

褐色細胞腫 pheochromocytoma

神経芽細胞腫 neuroblastoma

### 4. 甲状腺

Basedow (Graves) 病

橋本病（慢性甲状腺炎）

腺腫様甲状腺腫

良性甲状腺腫瘍

濾胞腺腫

悪性甲状腺腫瘍

乳頭癌 濾胞癌 髄様癌 未分化癌

### 5. 副甲状腺

過形成——腺腫

## 1. Introduction

### 内分泌腺

古典的な内分泌臓器（下垂体、甲状腺、副腎、性腺など）に加えて、心臓、血管、腎臓、脂肪、白血球などもホルモン（あるいは生体内情報物質）を放出している  
内分泌器官の概念拡大は著しい

## 2. 視床下部、下垂体

下垂体前葉ホルモンを調節する視床下部ホルモンは下垂体門脈系を介して前葉に作用する。

下垂体後葉ホルモンは、視床下部ニューロンの軸索突起が後葉まで伸びて放出されているので、後葉自体はホルモン産生していない。

ロビンス 20-3 : 視床下部から放出される刺激性、抑制性因子は下垂体前葉の6ホルモンを調節

### 下垂体の発生

1) ラトケ嚢 Rathke pouch : 咽頭粘膜の陥入⇒腺性下垂体

(1) anterior limb : 下垂体前葉⇒GH、PRL、TSH、ACTH、FSH、LH

(2) posterior limb : 下垂体中葉⇒ $\alpha$ MSH

2) 間脳底部の突出部 : 下垂体後葉⇒抗利尿ホルモン ADH、オキシトシン oxytocin

### 下垂体前葉細胞

1) HE 染色による細胞質の染色性から

好酸性細胞 acidophilic cell : GH や PRL

好塩基性細胞 basophilic cell : ACTH、TSH、LH、FSH

嫌色素性細胞 chromophobe cell : 前葉細胞の 50 %相当

2) 免疫染色から見た下垂体内局在

GH 細胞 : 外側

ACTH 細胞 : 正中中心部～前側方

PRL 細胞・TSH 細胞 : 全域に散在性

3) 様々な転写因子、共役因子の組み合わせにより 3つの細胞系譜

GH-PRL-TSH ACTH(POMC) FSH/LH

### 下垂体後葉

後葉細胞は非分泌性。視床下部から下降する神経線維からなる。神経終末からはADH やオキシトシンが分泌（神経分泌 neurosecretion）

1) 発生・分化の異常

無脳児（下垂体異常⇒ホルモン欠損症） ラトケ嚢胞 Rathke cleft cyst

2) 炎症性疾患

リンパ球性下垂体炎

3) 下垂体虚血性壊死 ischemic necrosis of pituitary gland

下垂体機能低下症の原因として重要。

分娩後汎下垂体機能低下症状⇒下垂体梗塞 pituitary infarction

（シーハン症候群 Sheehan syndrome）

乳汁分泌（-）、脱毛、貧血、体力回復の遅延が重要所見。他に甲状腺機能低下（遅脈、低血圧、皮膚乾燥、寒がり）、副腎機能低下（起立性低血圧、脱力感、嗜眠、知覚鈍麻）の症状

4) 腫瘍：

(1) 下垂体腺腫 pituitary adenoma←下垂体前葉細胞由来の腫瘍

症状

[1]腫瘍の mass としての症状⇒視野狭窄

[2]ホルモン分泌細胞に由来するための症状⇒機能亢進もしくは機能低下（著変なしのことも）

種類

[1]機能性腺腫

●PRL 産生腺腫：嫌色素性～好酸性-女性では無月経、乳汁分泌過多。

高齢女性や男性では症状が乏しい

●GH 産生腺腫：嫌色素性～好酸性-小児では巨人症、成人では末端肥大症

●ACTH 産生腺腫：嫌色素性～好塩基性-Cushing disease、microadenoma が多い  
腫瘍周囲の下垂体に、時に Crook hyaline degeneration

●TSH 産生腺腫 FSH 産生腺腫：嫌色素性～好塩基性

[2]非機能性腺腫：嫌色素性～好酸性細胞

臨床症状を伴わない不顕性腺腫の総称

形態学的に分化（+）も臨床症状（-）

形態学的に分化（-）⇒ナルセル腺腫 null cell

(immuno-negative) adenoma

## (2) 頭蓋咽頭腫 craniopharyngioma

ラトケ嚢から発生する扁平上皮の性格を示す細胞からなる

発症時期：

[1] 小児型 腫瘍の進展に伴い身体発育の遅延、尿崩症、視力障害  
典型的なものは鞍上部に発症する嚢胞状腫瘍

(コレステリン結晶、peripheral palisading、wet keratin

[2] 成人型 嚢胞を形成せず、充実性に発育するものも多い

## 3. 副腎

解剖、組織

皮質 Cortex

球状帯 Zona glomerulosa-束状帯 Zona fasciculata-網状帯 Zona reticularis

髄質 Medulla

副腎皮質は、中腎隆線 mesonephric ridge から発生。交感神経由来の髄質細胞が外部から侵入し、中心部の髄質を形成

1) 副腎皮質は大きく 3 層からなる。-皮質細胞は滑面小胞体、ミトコンドリアが豊富

(1) 球状帯⇒鉱質コルチコイド mineralocorticoid

(2) 束状帯⇒糖質コルチコイド glucocorticoid

(3) 網状帯⇒性ホルモン sex hormone (特に C19 ステロイド：男性ホルモン androgen)

明調細胞：多量の脂肪を含む⇒明るい細胞質

充実細胞：ミトコンドリアを多く含む⇒胞体は好酸性・微細顆粒状

2) 副腎髄質からはカテコールアミン (特にアドレナリン adrenalin) とペプチドホルモン (エンケファリンなど) が分泌される。

副腎皮質の疾患

### (1) 副腎皮質機能低下症 adrenocortical insufficiency

hypoadrenocorticism, hypoadrenalism ともいう

[1] 原発性副腎皮質機能低下症：副腎に原因

[2] 続発性副腎皮質機能低下症

下垂体障害→ACTH の低下、ステロイドの長期投与

起こり方により

[1]急性に起こる場合

Waterhouse-Friderichsen 症候群:急速な副腎不全←副腎出血←感染による敗血症

長期ステロイド治療の急激な中止

[2]慢性に起こる場合：Addison 病-結核

自己免疫性副腎炎 アミロイドーシス 真菌症 癌転移 ACTH 不応症

(2)過形成

[1]原発性過形成

先天性副腎皮質過形成（酵素欠損によるものを含む）

結節性過形成（高血圧、糖尿病患者など）

[2]続発性過形成←ACTH 分泌過剰

(3)腫瘍

[1]副腎皮質腺腫 adrenocortical adenoma

<1>機能性腺腫 functioning adenoma

分泌されるホルモンに応じた臨床症状：アルドステロン産生腫瘍⇒

原発性アルドステロン症 primary aldosteronism (Conn 症候群)

コルチゾール産生腫瘍⇒クッシング症候群 Cushing syndrome

<2>非機能性腺腫 nonfunctioning adenoma

[2]副腎皮質癌 adrenocortical carcinoma

きわめてまれな腫瘍。核分裂像などから悪性所見を示す場合もあるが、細胞異型がめだたないにも関わらず、被膜外浸潤、脈管浸潤や他臓器転移を来す症例あり

クッシング病とクッシング症候群

コルチゾール過剰

脂肪沈着 蛋白異化 蛋白合成低下 グルコース新生 免疫反応抑制 成長ホルモン抑制

症状:満月様顔貌 中心性肥満 高血圧 糖尿病 腹部線条 感染 筋力低下

高アルドステロン症 (コン) 症候群

アルドステロン過剰

腎尿細管より NaCl 再吸収の増加-Na, H<sub>2</sub>O 貯蔵-高血圧

K 排泄増加-低 K 血症-不整脈、アルカローシス-テタニー

副腎髄質の疾患

(1) 褐色細胞腫 pheochromocytoma

副腎髄質のクロム親和性細胞から発生する腫瘍。細胞質内に神経内分泌顆粒に関連するタンパクであるクロモグラニンが認められる。

10%両側性、10%悪性、10%副腎外、10%家族性

MEN (multiple endocrine neoplasia) 2 型

甲状腺髄様癌、両側性副腎褐色細胞腫=Sipple 症候群

参考：MEN 1 型（下垂体腺腫、膵内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍）

(2) 神経芽細胞腫 neuroblastoma

起源：神経堤 (neural crest) 由来の未分化な神経細胞 (神経芽細胞) を起源として発生した腫瘍

神経堤 (neural crest) :

神経管の背側方に形成される索状の神経外胚葉性細胞集団、多分化能、遊走能を有する

疫学：性差 なし 年齢 50%以上は2歳以下の発生

好発部位：副腎髄質 (40%)、後腹膜・後縦隔の交感神経節

症状：転移 頭蓋骨-眼瞼周囲出血斑、眼球突出 骨髄-骨痛 皮膚-皮下結節  
リンパ節、肝、肺など

症状：高血圧← カテコラミン産生、腎動脈の圧迫による

難治性下痢← vasoactive intestinal peptide (VIP) 産生による

病因：N-myc 遺伝子の増幅 (数10倍~数100倍)

N-myc：転写調節因子。主に細胞の増殖に関与

予後：

自然退縮あり

自然消失、神経節腫 (良性腫瘍) への分化・成熟

1. 発症年齢 ~1歳 > 1歳~
2. 病期 stage I, II, IVs > stage III, IV
3. N-myc 遺伝子の増幅 増幅なし > 増幅あり

4. 甲状腺

甲状腺ホルモン (トリヨードサイロニン (T3)、サイロキシシン (T4))

濾胞上皮細胞が産生 ホルモン前駆体を濾胞内 (=細胞外) に貯留している

基礎代謝の維持・亢進作用

カルシトニン

傍濾胞細胞が産生 血清カルシウムの骨沈着を促進し、血清 Ca 値を下げる作用

副甲状腺（上皮小体）

Parathyroid：英語、直訳で副甲状腺

Epithelkörperchen：ドイツ語、直訳で上皮小体 (epithelium + corpusc(u)le)

副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone (PTH), parathormone)

骨吸収を促進し、血清 Ca 値を上げる作用

甲状腺の代表的な疾患

Basedow(Graves)病 橋本病（慢性甲状腺炎） 腺腫様甲状腺腫

良性甲状腺腫瘍 濾胞腺腫

悪性甲状腺腫瘍

乳頭癌 濾胞癌 髄様癌 未分化癌

低分化癌（新しい概念、低分化な乳頭癌と低分化な濾胞癌をここに分類する）

悪性リンパ腫

甲状腺疾患に特有の用語：goiter(英語), struma(ラテン語)

甲状腺の腫大を意味する症候学的用語で、和訳は「甲状腺腫」

腫瘍性/非腫瘍性の区別はない

びまん性腫大は diffuse goiter、結節性腫大は nodular goiter

甲状腺疾患は びまん性/結節性 に分けて理解する

びまん性：バセドウ病、橋本病

結節性：腺腫様甲状腺腫、良性甲状腺腫瘍、悪性甲状腺腫瘍

甲状腺の慢性炎症に悪性腫瘍が合併してくることがある

橋本病→甲状腺癌、悪性リンパ腫

Basedow (Graves) 病

濾胞上皮に発現する TSH 受容体を自己抗体が刺激することによって、甲状腺のびまん性過形成と機能亢進をきたす。

濾胞上皮の背丈が高くなり、濾胞腔へ向かって上皮が突出する。

しばしば上皮と接するコロイドに空胞が形成される。

橋本病（慢性甲状腺炎）

患者数は女性（潜在的には約10人に1人）>>男性

甲状腺ペルオキシダーゼ、サイログロブリンに対する自己抗体が陽性

リンパ濾胞形成を伴うリンパ球浸潤（左図）

甲状腺濾胞上皮細胞の破壊と再生、甲状腺濾胞の小型化（右図）

終末期には甲状腺は萎縮し、時に悪性腫瘍が合併する

### 腺腫様甲状腺腫 adenomatous goiter

病変の本質は過形成、しばしば多発する、高齢者に多い

正常の甲状腺との境界は明瞭で、薄い線維性被膜で仕切られる

濾胞は概して大型化するが、大小不同も示す

時に内部が変性して空洞状となる

### 濾胞腺腫 follicular adenoma

若年～中年にかけて発生してくる単発の境界明瞭な腫瘤

小型で均一な濾胞構造を形成する

厚い線維性被膜を有し、被膜内に限局する→被膜破壊があれば濾胞癌とする

### 乳頭癌 papillary carcinoma

悪性甲状腺腫瘍の約90%を占める 若年～中年にかけて発生してくる、女性に多い

予後は比較的良好、でもリンパ節転移しやすい

一般には乳頭状構築（左図）を形成するが、濾胞を形成することもある

特有な核所見（核内封入体、核溝、すりガラス状の核）と石灰化

乳頭癌の核内封入体：核の皺（しわ）が深いので、核内に細胞質が陥入

核内に細胞質が入り込んだように見えるのでこれを核内封入体と呼ぶが、核内偽封入体、あるいは核内細胞質封入体という呼称もある

核の皺が狭い、あるいは浅いと・・・封入体のように見えず、切れ込み線（溝）のように見える“コーヒー豆様”とも表現される

すりガラス状核：核膜がヘマトキシリンで濃く青く染まり、核内が半透明で空虚に見える

### 濾胞癌 follicular carcinoma

濾胞構造を形成し、乳頭癌の核所見（すりガラス状変化、核内封入体、核溝）を持たない悪性の甲状腺腫瘍と定義される

悪性甲状腺腫瘍の約10%、女性に多い、若年～中年に発生

被膜浸潤（左図）、脈管侵襲、遠隔転移が悪性の指標 予後は比較的良好



髄様癌 medullary carcinoma

“髄様”とは”細胞が充実性に存在する”の意味  
頻度は低い（甲状腺癌の数%）

家族性(Sipple 症候群、MEN 2A型)に発生するものが約1/3

傍濾胞細胞由来 → カルシトニンを産生

カルシトニン分子から成るアミロイドの沈着を伴うことがある

MEN 2A型：髄様癌 副甲状腺腺腫 褐色細胞腫

未分化癌 undifferentiated carcinoma

ヒトの悪性腫瘍の中でも最も予後不良なものの一つ（1年以内に死亡）

頻度は低い（数%）、高齢者に多い

細胞の異型が極めて強く、しばしば肉腫様に見える

より低悪性度の先行病変から二次的に発生することが多い

5. 副甲状腺

4つとも大きい——過形成      1つのみ大きい——腺腫

主要な特徴

骨粗しょう症 骨折 腎臓結石

うつ けいれん 胆石 消化性潰瘍 急性膵炎