

主論文

Changes in Serum Biochemical Markers in Relation to Chief Complaints and Aging in General Medicine

(総合内科診療における、主訴と年齢に着目した血液生化学マーカーの変化について)

【緒言】

総合内科領域において、初診の患者の主訴は、多様で複雑なものが多い。診療所、中小規模病院、大学病院での主訴については複数研究されており、いずれの施設においても、代表的な上位 10 個以内の主訴に咳嗽、発熱、頭痛、全身倦怠感などが含まれた。患者の症状に基づいた診断のプロセスには、詳細な医療面接、正確な身体検査、血液検査、放射線検査を含む様々な臨床検査が含まれる。我々は、最終的な診断のために、より迅速で効率的な方法が必要であると考え、大学病院の初診時に、主要な症状と検査値との潜在的な相互関係を明らかにすることを目的に本研究をデザインした。

検査値の中でも特に、水と電解質の代謝に関連する臨床マーカーに焦点を当てた。浸透圧は、血漿または血清に含まれる様々な溶質の濃度によって決定される。血清中に特異的な溶質が存在しない場合、血清ナトリウム(Na)値、血糖値、尿素窒素(UN)値から浸透圧を予測することができる。従って、患者の代謝バランスにおいて、水と電解質の影響を受ける血清 Na、血清カリウム(K)値、UN、クレアチニン(Cr)、UN/Cr および甲状腺機能に焦点を当て、初期症状と、検査結果について解析した。本研究では、初診時の食事の影響を避けられず、血糖値は除外した。また、加齢による変化の影響を算出するために、年齢に応じた分布を併せて算出した。本研究では、浸透圧関連マーカーの年齢に応じた変化を考慮すると様々な主要症状から潜在性疾患の存在を明らかにすることが出来た。

【対象と方法】

対象患者

2012 年 1 月から 12 月までに岡山大学病院総合内科を受診した初診患者 1540 名のうち、初診時に血液検査を施行した 843 名に関してカルテを後方視的に解析した。主訴毎に、患者を 10 群に分類し、症状と検査データとの間の相互関係を分析した。無症状群には、主に血液検査異常または生活習慣病を主訴に来院した患者が含まれていた。患者は、平均年齢 51.2 歳(15~91 歳)で、男性 358 人および女性 485 人であった。患者のうち、32.5%が 40 歳未満、28.4%が 40~60 歳、35.5%が 60 歳以上であった。最終診断には、感染症(15.8%)、精神神経疾患(13.2%)、消化管疾患(12.0%)、代謝内分泌疾患(10.7%)、整形外科疾患(5.1%)、耳鼻科疾患(4.9%)、免疫膠原病疾患(4.3%)、循環器疾患(4.3%)、泌尿器科(3.4%)、呼吸器疾患(3.3%)、血液疾患(2.8%)、皮膚疾患(1.5%)、薬剤の副作用(1.3%)、不明(17.4%)であった。

臨床検査

Na、K、UN、Cr、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離チロキシン(FT4)値は、岡山大学病院中央検査部で測定された値を採用した。

統計解析

得られたデータは unpaired t 検定および Kruskal-Wallis 検定で解析し、Kruskal-Wallis 検定で有意差を認めた場合には Steel-Dwass's post-hoc test を行い疾患群間で解析を行った。また、検査項目ごとの相関関係は Spearman の順位相関係数で解析を行い、線形回帰を行った。P < 0.05 を有意差ありとした。解析ソフトは EZR を使用した。

【結果】

・患者の主訴毎の特徴:

患者の主訴は、1)体性痛、2)内臓痛、3)発熱、4)咳、5)めまい、6)全身倦怠感、7)食思不振、8)浮腫、9)症状なし、10)その他に分類可能であった。体性痛(n=169)、内臓痛(n=132)、発熱(n=108)、咳嗽(n=83)、めまい(n=61)、疲労(n=56)、食思不振(n=34)、浮腫(n=25)、症状なし(n=61)、その他(n=114)であった。最多の主訴は、体性痛、内臓痛を含む痛みであった(40.9%)。男女比は、痛み(F=59.5%)、咳嗽(F=56.6%)、めまい(F=59.0%)、全身倦怠感(F=64.3%)、浮腫(F=64.0%)、食思不振(F=52.9%)と、女性の割合が高かった。食思不振群が最も年齢中央値が高く、発熱群が最も低かった。

・電解質と主訴の関連:

発熱群(n = 108)の Na 値は、発熱のない群(n = 735)より有意に低かった(P <0.01)。

発熱群(n = 108)の K 値は、発熱のない群(n = 735)より有意に低く(P <0.01)、症状なし群(n = 68)よりも低かった(P <0.05)。

Na 値は、発熱群(n = 108)では年齢と有意な逆相関があった(R=-0.227、P<0.05)が、症状なし群では有意ではなかった。

・UN/Cr と主訴の関連:

発熱群(n=107)の UN/Cr は、発熱のない群(n = 732)および症状なし群(n=68)より有意に低かった(P <0.01)。

咳嗽群(n=83)の UN/Cr は症状なし群(n=68)よりも低かった(P <0.05)。

食思不振群(n=34)の UN/Cr は、症状なし群(n=805)より高かった(P <0.05)。

UN / Cr は、浮腫群(n = 25; R = 0.684、P <0.01)および食思不振群(n = 34; R = 0.456、P <0.01)では年齢と有意に相関しており、発熱群(n = 107; R = 0.197、P <0.05)では年齢との相関が弱かった。また、症状なし群では年齢との相関はなかった。

・甲状腺機能と主訴の関連:

めまい群(n = 35)の FT4 は、症状なし群(n = 417)より有意に低かった(P <0.05)。

FT4 は、めまい群(n = 35)では年齢と有意な逆相関があった(R = -0.469、P <0.01)が、症状なし群では有意ではなかった。

・検査値と最終診断の関連:

感染症および代謝内分泌疾患の Na 値は、耳鼻科疾患よりも低下していた。

感染症の UN/Cr は、消化管疾患、代謝内分泌疾患、免疫膠原病疾患、循環器疾患および呼吸器疾患よりも有意に低かった。

【考察】

身体的、精神的、社会的に多様性のため高齢者には様々な個人差があり、主訴や病歴はしばしば非典型的である。本研究では、843 人の初診外来患者についての臨床データを後方視的に分析し、年齢に基づいた変化に焦点を当てて解析した。本研究では、最終的な診断の種類に関わらず、主訴と生化学検査の間に以下の 3 つの相互関係を見出した。1)発熱群では、Na および K が低下を示した。注目すべきは、発熱患者において、Na が高齢になるほど低下傾向があったことである。2)発熱群では UN/Cr が低下したが、食思不振群では増加した。UN/Cr の比率は、特に浮腫群および食思不振群において年齢と共に増加する傾向があった。3)めまい群で FT4 が低下し、めまい患者では FT4 が高齢者ほど低下する傾向がみられたが、TSH では差はなかった。従って、診断にかかわらず、電解質および甲状腺機能における症状・年齢の特徴に注意しなければならない。

血清電解質の変化については、発熱患者において Na および K が低下し、診断ベースでは感染群で Na が減少を示していた。既報においても、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が誘発され、発熱状態と Na が逆相関することが示されている。高齢者については、鉍質コルチコイド反応性低 Na 血症(MRHE)による低 Na も着目されている。MRHE は、腎臓からの Na 損失によって引き起こされる軽度の血液量減少性低 Na 血症であると考えられている。高齢者では、尿細管における Na 再吸収が減少する傾向があり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性も鈍化する。したがって、発熱を伴う高齢者

は、尿中ナトリウム排泄の増加により SIADH または MRHE 状態を有する可能性がある。そのため、発熱患者では若年者よりも高齢者に低ナトリウム血症を引き起こす傾向が強いということに注意が必要である。

次に、発熱群では UN/Cr も低下したが、食思不振群では増加を示し、診断ベースでは、感染症は UN/Cr の減少を示す要因であった。また、全ての主訴で、UN/Cr は加齢とともに増加する傾向があった。UN は筋破壊によって産生されるため、食思不振群患者のように、異化作用が増すにつれて増加する可能性がある。また、尿素排泄は腎血流の影響を大きく受けるため、脱水や心不全などの腎前性因子とともに尿中排泄が増加し、一方、多尿症例では尿中排泄が減少する。そのため、利尿薬、心不全、腎不全、消化管出血、血管内容量の減少とともに UN/Cr が増加することが報告されている。利尿薬を服用した患者は 8 人、胃潰瘍と診断された患者は 2 人であり、浮腫群、食思不振群における UN/Cr の増加は、心不全または腎不全に起因している可能性が高いと考えられた。

最後に、めまい群患者では FT4 が低下し、高齢の眩暈患者では FT4 が更に低下する傾向があった。老化による FT4 の低下は、潜在的に起こることが報告されており、高齢者では若年者に比べて、甲状腺機能低下症の症状を認めにくいことが報告されている。一方で、甲状腺機能低下症とメニエール病との関連が示されており、高齢者はめまい症状を起こしやすいと推察される。本研究では、めまい患者のうち 2 例で甲状腺自己抗体が測定されており、甲状腺機能低下症(82 歳女性)と橋本病(67 歳女性)とそれぞれ診断された。これらのことから、潜伏期の甲状腺機能障害は高齢者のめまいと関連している可能性がある。

【結論】

発熱、食思不振または浮腫を有する高齢患者については、電解質および UN/Cr に注意を払わなければならないことが示された。また、めまい患者では甲状腺機能が低下することがあり、めまいのある高齢者では甲状腺疾患を区別する必要があることが示唆された。浸透圧関連検査の年齢に応じた変化を考慮することは、総合診療における様々な主訴から潜在性疾患を診断するのに有用である。