Pituitary Necrosis in a Case of Diabetes Mellitus

S. KIJIMA, Y. KITaura and T. IGARASHI

(Department of Internal Medicine, Kobe Municipal Central Hospital, Japan)

A case is reported of a 42-year-old woman dying of complicated diabetes mellitus. In an attempt to study the pathological changes in the anterior lobe of the hypophysis on serial section, two areas of necrosis were found, in which one was round and the other was wedge-shaped. The former was 1.0mm. in diameter and the other was 1.5mm. in length. It is conceivable that these are too small to exert any effect on the pituitary function. While the cause is unknown there is good reason to suspect that the necrosis is of ischemic origin in relation to arteriosclerosis.

(pp. 983~987)

下垂体前葉壊死をおこした糖尿病の1例

神戸市立中央市民病院内科

木 島 滋 二
北 浦 保 智
五 十 嵐 哲 也

(昭和38年6月19日受付)

糖尿病屍に、下垂体前葉壊死をみることは、少なくないという人もあるのに、わが国では、ほとんどその報告がない。私たちは、生前通常の糖尿病と考えられた1例につき、解剖の結果、たまたま、下垂体前葉壊死を発見し、その病理学的変化を詳細に調べる機会に恵まれたので報告する。

症 例

患者：北〇寿〇 42才，女 家婦

主訴：多飲，多尿，やせ，味，嗅，視覚および聴力障害

既往歴：特別のことはない。

現病歴：昭和35年7月下旬から、のどの渇き，多飲，多尿が現われ，甘い物がむやみに欲しくなり，また，陰唇部がはれて，かゆくなつたりした。糖尿病と診断されて，食餌を制限していたが，次第にやせ始め，浮腫出現，体力が衰えて，12月には，歩行困難となった。そのころ，かぜをひいて，喘息様のせきとたん，胸痛があり，病臥するようになったが，衰弱がますます加わり，昭和36年1月から，糖尿病内服薬の投与を受けているが，効果が現われない。2月からは，味覚，嗅覚がなくなり，視力も低下し，難聴も覚えるようになったので，昭和36年4月14日入院した。月経は，15才時初潮以来順調であつたが，発病以来止まつている。

入院時所見：体格中等，栄養衰え，皮膚やや蒼白，むくみ気味で，顔つきは，Fig.1の如く，眼球軽度突出，鼻がとがり，表情に乏しい。瞳孔，対光反応は，異常がない。舌には，白苔を認め，甲状腺腫，手指振顫は認められない。脈拍87，整，胸部に特別の変化は見られない。腹部膨満しているが，波動を証明せず，肝，脾を触れない。下肢は，浮腫著明，膝蓋腱およびアヒレス腱反射が消失しているが，知覚異常は認められない。

検査所見：血圧115/75，尿蛋白(－)，糖(++)，ウロビリノーゲン(－)，アセトン(－)，沈渣に，赤血球，紡錘状上皮細胞，トリコモナス，ことに白血球多数を認める。尿の潜血反応(++)，鉤虫卵(+)，血沈1時間値50ミリ，2時間値95ミリ。血液化学検査では，血清蛋白量5.1g/dl，A/G比0.50，コリンエステラーゼ値(4pH) 0.2，CCF(－)，アルカリホスファターゼ4.2U，総コレステロール値 230mg/dl，アミラーゼ72U，Na 135mEq/l，K 4.7mEq/l。血液所見は，赤血球数180万，血色素量 6.3g/dl，ヘマトクリット値18%，白血球数16,500，百分比では好中球70% (桿核球11%，分節核球 59%)，好酸球 1%，好塩基球 1%，リンパ球28%。たん結核菌とまつ(－)，胸部X線所見，心電図には著変を認めない。トルコ鞍X線撮影では異常は認められない。

経過：糖尿病食(含水炭素200g)，D860毎日 1gずつ経口投与を行ない，インスリンは，4月21日および22日の2日間20単位ずつ使用したが，急速に食思不振，沈衰，もうろう状態を示すに至つたので中止している。尿量は1日量4,000ccから2,000ccに減少したが，1日の排糖量は10～60gと一定しない。4月20日頃から，残尿多く，下腹部膨隆し，導尿で排尿していたが，4月28日から発熱38℃前後を来し，シノミン，クロマイ投与により下熱したが，衰弱加わり，嗜眠状となり5月8日死亡した。在院日数29日，全経過9ヶ月余で

Fig. 1. Emaciation and facial expression at the time of the admission into the hospital

ある。

5月6日の検査では、尿アセトン(-)、血液所見では、赤血球数57万、血色素量 2.4g/dl、ヘマトクリット値 7%、白血球数13,800、好中球71% (桿核球13%、分節核球 58%)、好酸球 0%、好塩基球 0%、単球 1%、リンパ球28%である。血液化学検査では、血清蛋白量6.0g/dl、A/G 比0.2、コリンエステラーゼ 値 0.2、CCF(-)、総コレステロール値 204mg/dl、GOT 6U、尿素 N 64.2mg/dl、CRP (++)。髄液所見は、無色透明、初圧130mmH₂O、1cc採取して、終圧110mmH₂O、細胞数3/3、ノンネアペルト (-)、蛋白量 36mg/dlである。

Fig. 2. Parenchymatous cells are atrophic and dissociated from the sinusoid capillary.

剖検所見：解剖所見は、糖尿病，すなわち膵臓島減少および島細胞変性，合併症として左肺膿瘍，両側化膿性気管支炎，両側ことに右の膿腎，腎盂腎炎，化膿性膀胱炎，尿管拡張，尿道狭窄などが認められる。

脳では，くも膜水腫を示すが，大脳，視床，膝状体などには，組織学的に炎症所見あるいは脱髓現象は見られない。ところが，嗅，視神経など脳神経では，グリヤ細胞の増殖，ビルシヨウスキイ染色でも，線維の蛇行，断裂が認められ，多発性神経炎の像と考えられる所見を示している。

さて，下垂体前葉では洞毛細血管と実質細胞の間隙が解離を示し，実質細胞は萎縮状で，ことに α 細胞は周辺部においてもその数が少なく，かつ萎縮している Fig.2。また前葉には，連続切片により観察すると，2コの凝固壊死巣が認められ，その一つは側方結合織血管索を頂点とする楔形をなし，長形1.5mm，他の一つは円形で，直径は1mm，両側性と思われる Fig.3。壊死巣周囲には，細胞反応は認められない Fig.4。

Fig. 3. Two areas of necrosis are found in which the left is wedge-shaped and the right is round.

Fig. 4. No cell reactions are found around the necrotic area.

4図). また, 病巣内および周辺においては, 拡張した洞内に白血球が認められ, 血管外にも, 核破片の散在を認める. 側方結合織血管索における血管壁にはとくに異常を認めない.

そのほか肝血管腫, 舌線維腫, 直腸潰瘍, 大動脈アテローム変性, 脾萎縮などが認められる.

考 按

この症例は42才の女子で, 生前通常の糖尿病として扱われたが, 合併した感染症, ことに尿路系の化膿性炎が, 有力な死因となつたと考えられる患者である. しかし, 解剖の結果たまたま生前診断し得なかつた下垂体前葉壊死を発見したものである.

諸種疾患につき, 病理解剖学的に下垂体前葉壊死を観察したものには, 1920年 Kraus¹⁾ 以来, Balo²⁾, Kiyono³⁾, Simmonds⁴⁾, Sheehan⁵⁾ らの業績が知られているが, すでに報告したように⁶⁾, 著者らの調査によると1940年までに諸家文献例95例, 自験例24例, 合せて119例である. 病名別では産褥期に最も多く出現し, そのほか敗血症, 流行性出血熱, 糖尿病, 化膿性髄膜炎などに認められることが多い. さて, その後下垂体壊死に関する研究は, 約10年間のほとんど空白な期間を経て, 1950年代に入り, ふたたび脚光を浴びたかのように見られる. すなわち, 下垂体壊死は上に述べたように, 産褥婦人におこることが最も多く⁶⁾⁷⁾⁸⁾, それが, Sheehan 症候群や Simmonds 症候群の原因ともなるのであるが, 直径2 mm以下程度の小範囲の壊死は, Plaut⁹⁾の報告にもあるとおり, 決してまれなものではなく, 連続切片を作つて調べると通常の剖検でも, 大約3%程度に認められるという⁷⁾.

ところで糖尿病屍の下垂体壊死に関する報告は, 古くは Kraus¹⁾, Balo²⁾, Kiyono³⁾, その後 Sheehan⁵⁾⁷⁾, Plaut⁹⁾, Israel¹⁰⁾, Brennan¹¹⁾, Kaplan¹²⁾ら, その数が増加している. たとえば Plaut⁹⁾の24例の下垂体壊死中, 糖尿病は2例であり, Brennan¹¹⁾によると, 成人7326屍体中, 糖尿病患者は146例で, その中3例に下垂体壊死が認められ, 非糖尿病患者7180例中13例に壊死を認めている. すなわち糖尿病の場合には, 他の一般の疾病の場合の約10倍の頻度で, 下垂体壊死が発見されると述べている.

糖尿病屍の下垂体前葉各細胞の示す態度につき, Kraus¹⁾, Kiyono³⁾, Cunz¹³⁾ らは, α 細胞減少に注目し, Fry¹⁴⁾ は α 細胞の腺腫性増殖を記載し, またそれを後述のように, 糖尿病の発生機序に結びつけて, 下垂体前葉成長ホルモンとの関係を考えるならば, α 細胞減少よりもむしろ増加が認められて然るべきと述べている人もある¹⁵⁾. β 細胞, γ 細胞についても若干の報告がなされている¹⁾⁹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾. 要するに糖尿病の場合, 前葉細胞の態度については諸説があつて一致しない. それはその場合の糖尿病に色々の異なつた成因のものが含まれているためであろう. 私たちの症例については α 細胞の著しい減少のほか, γ 細胞にも萎縮を認めている.

次に下垂体に何故に壊死ができるかという問題について, 最も頻度の多い産褥婦人ではそれまで血栓, 栓塞によるとする説が有であつたのを⁶⁾, 実は胎盤アレルギー性血管スパズムによる貧血性梗塞と解すべきであるということを著者らがすでに昭和23年の日本内分泌学会で報告している⁶⁾. ところが産褥婦人の下垂体壊死について最も多くの症例をもつ Sheehan が, 当時は子宮出血にもとづく乏血を成因と唱えていたのに最近では血管スパズム説に傾いているようである⁷⁾.

糖尿病の場合についても壊死の形態は, 周囲に細胞反応を伴わない貧血性梗塞であるから, 当然血行性障害を考えなければならないが, 産褥婦人の場合のようにアレルギー性要素を想定することは困難であるから, 動脈硬化と関係のある乏血に帰すべきものかと思われる.

次に糖尿病の前葉壊死の数についてはこの症例では2コ認められたが, 1コのことでも数コのこともあり⁹⁾, 2コ以上のものは左右対称的に分れていることが多いようであるが⁶⁾, この症例もそれに近いものである.

壊死の大きさは Plaut⁹⁾の報告では, 1 mm~5 mmまでであり, その中本症例のように, 2 mm 以下という小さなものが13例中10例を占めており, また Sheehan and Summer¹⁸⁾ は, 前葉破壊の大きさにより, severe, moderate, minor, slight の四段階に分けているが, この症例は slight, すなわち1/4あるいはそれより少ない破壊に属している. 壊死の形は貧血性梗塞に似ているといつても, 必ずしも楔形とは限らず,

Plaut⁹⁾も楔形のもは一つもないと述べている。私たちの症例は2コの中1コは円形を示したが、他の1コは楔形に近い像を示しており、血栓こそ証明できないが原因が動脈にあることを物語っている。

次に壊死により下垂体の機能が廃絶すれば、糖尿病の臨床経過にどのような影響を及ぼすかということは、実験的に下垂体を剔出することのできない人体については極めて興味のある課題である。すなわち、脾摘出犬で下垂体を剔出すると、糖尿病は軽快し、下垂体前葉移植によりふたたび悪化するという Houssay (1930)¹⁹⁾の実験は、あまりにも有名であるが、これにより脾剔出糖尿病に下垂体が関与することが初めて明らかとなつてゐる。一方この Houssay 現象の人間版ともいふべきものとして²⁰⁾、糖尿病が下垂体機能低下を来たすことにより好転する事実が知られて来ている²¹⁾。従来糖尿病と下垂体機能低下が併存することはまれであるといわれているが¹⁹⁾¹¹⁾¹²⁾²²⁾、最近では漸次その数が増えているようである。その場合、糖尿病は一時好転を示すのがふつうであるが、一方患者がインスリン療法を必要としてもインスリンに対し感受性がたかまり、低血糖症状から回復し得ない状態をひきおこすことが、しばしばのようである¹²⁾。その発生機転につき、肝の低血糖調節機序消失、血液あるいは組織によるインスリン不活性化の程度を減ずるため、前葉とくに成長ホルモンの抗インスリン因子の欠如のためなどの説明がなされている²³⁾。この症例は臨床的にはいいそうが著しく、Isaaci, Baennan, Kaplan, Grunberg ら下垂体の機能低下を思わせる所見も示している。これは、病理組織学的に α 細胞の減少していることと関係があると思われるが、壊死にもとづく下垂体前葉の機能廃絶に帰するのはあたらない。Israel¹⁰⁾は、下垂体の残存健全実質が10~15%あれば臨床上問題となるほどの症状はおこさないと述べているが、径2 mm程度の小さな壊死巣では腺性臓器である下垂体の全機能に対してはとくべつの影響を及ぼさなかつたであろう。従つてこの患者では糖尿病の経過に対しても、Houssay 現象というほどの影響を及ぼすことはできなかつたものと思われる。

む す び

私たちは42才の糖尿病女屍に認められた下垂体前葉壊死につき、連続切片による病理学的検索を行なつた。壊死の数は2コ認められ、その一つは円形を示し、他の1コは楔形状を示した。壊死の大きさは円形のもは径1 mm、楔形状のもは長径1.5 mm でいわゆる小範囲のものに属し、下垂体機能に対しとくべつの影響は及ぼさなかつたものと推定される。また壊死の成因については、血管性要素、すなわち動脈硬化と関係のある乏血に帰すべきものと考えられる。

(本論文の要旨は、昭和38年4月日本内分泌学会の席上発表した。)

主 要 文 献

- 1) KRAUS, E.J.: Virchow's Arch., 228: 68, (1920).
- 2) BALO, J.: Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol., 72: 599, (1923).
- 3) KIYONO, H.: Virchow's Arch., 262: 149, (1926).
- 4) SIMMONDS, J.P.: Endocrinology, 9: 117, (1925).
- 5) SHEEHAN, H.L.: J. Path. & Bact., 45: 189, (1937).
- 6) 木島滋二: 日新医学, 36(2), 47 (昭24).
- 7) SHEEHAN, H.L. and STANFIELD, J.P.: Acta Endocrinol., 37: 509, (1961).
- 8) 木島滋二: 日本内分泌学会雑誌, 24, 18 (昭23).
- 9) PLAUT, A.: Am. J. Pathol., 28: 883 (1952).
- 10) ISRAEL, S.L. and CONSTON, A.S.: J.A.M.A., 148: 189 (1952).
- 11) BRENNAN, C.F., MALONE, R.G.S. & WEAVER, J.A.: Lancet, No. 6932: 12, (1956).
- 12) KAPLAN, N.M., PARKER, G.W. & BEERING, S.C.: Metabolism, 10: 447, (1961).
- 13) CUNZ, H.: Schweiz. Med. Wschr., 75: 561, (1945).
- 14) FRY, H.B.: Quart. J. Med., 8: 277, (1915).
- 15) 齊藤達雄: 現代内科学大系, 代謝異常II, 中山書店, p. 68 (1960).
- 16) GROOKE, A.C.: J. Path. & Bact., 41: 339, (1935).
- 17) HAWKING, F.: J. Path. & Bact., 42: 689, (1936).
- 18) SHEEHAN, H.L. & SUMMER, V.K.: Quart. J. Med., 18: 319, (1949).
- 19) HOUSSAY, B.A. & BIASOTTI, A.: Arch. f. Ges. Physiol., 227: 664, (1931).
- 20) CALVERT, R.J. and CAPLIN, G.: Brit. Med. J., 2: 71, (1957).
- 21) GEORAS, C.S., MEISSNER, G.F., DILTON, J.A. and CALENDIA, D.G.: New Eng. J. Med., 263: 374, (1960).
- 22) GRUNBERG, A. and BLAIR, J.L.: Brit. Med. J., 2: 439, (1957).
- 23) 中尾・中村・大森: 脳下垂体ホルモン, 生理と薬理, 医学書院 (1957).