糖尿病時における性腺機能に関する研究

第 1 報 糖尿病患者脳下垂体前葉細胞の組織学的検索

講 師 入 沢 俊 氏

研 究 生 白 井 将 文

東北大学医学部泌尿器科学教室
(指導: 矢戸仙太郎教授) 研 究 生 松 下 鈺 三 郎

大学院学生 加 賀 山 学

大学院学生 一 条 貞 敏

SEXUAL DISTURBANCES IN DIABETES MELLITUS

REPORT 1

HISTOLOGICAL EXAMINATIONS OF THE HUMAN
ADENOHYPOPHYSIS ON DIABETES MELLITUS

Shunshi Irisawa, Masafumi Shirai, Shōzaburo Nasu, Manabu Kagayama and Sadatoshi Ichijō

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

(Director: Prof. S. Schishito)

Sexual disturbances in diabetics were frequently observed. Endocrine studies of these patients revealed that almost all had decreased urinary excretion of pituitary gonadotropin. But the cause of the decrease of pituitary gonadotropin remained unknown. So histological examinations of pituitary glands were also performed.

The urinary excretion of pituitary gonadotropin was determined in fifteen diabetics. The urinary gonadotropin was absorbed in kaolin and finally measured by the increase in weight of the infantile mouse uterus according to Matsushima's method. Determinations of gonadotropin in fifteen diabetics revealed only two patients with values over normal limits, other patients showed values under normal limits.

Histological examinations of the pituitary glands which obtained from eleven cases of diabetics and seventeen cases of other disease for controls were performed. These were selected from the routine necropsy cases at the Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine. All cases known to have had endocrine disease without diabetics were excluded. The pituitary were fixed in 10% neutral formal saline and sectioned at a thickness of 4 micra in the horizontal plane. These sections were stained by Hematoxylin-Eosin, PAS-Orange-G Methylblue, Aldehyde-Fuchsin-Goldner, Masson-Goldner, and Iron-PAS stain. In diabetes mellitus there were a significant increase in the proportion of acidophils and a significant decrease in the proportion of basophils, especially of delta cells.

Results of the histological examinations of pituitary glands and measurements of urinary excretion of pituitary gonadotropins suggest that sexual disturbances in diabetics are frequently due to hypogonadotropic hypogonadism and that the delta cells are the source of the pituitary gonadotropins.

I. 緒 言

従来糖尿病患者にしばしば著明な性機能障害を伴うことは知られており、臨床的にもインポテンツを主訴として来院する患者にはしばしば糖尿病を合併していることは我々の日常経験するところである。これら性機能障害

に関しては Naunyn (1906)¹⁾, Noorden 等(1927)²⁾, Neudorfer (1950)³⁾, Foglia 等 (1963)⁴⁾, Schöffing 等 (1963)⁵⁾, Willianueva 等 (1964)⁶⁾ 等多くの研究があるがその発生機序についてはいまだ明確ではなく、更にその上位中枢である脳下垂体に関しては全く不明の

点が多い。よつて我々は糖尿病時の性機能障害発生機転究明の目的で、まずその上位中枢である脳下垂体の変化について組織学的検索を行うと同時に性腺刺激ホルモン分泌との関係についても検索を行い、いささかの興味ある結果を得たのでここに報告する。

II. 症例並びに検索方法

症例は東北大学病理学教室で最近経験した糖尿病患者の剖検例中死後5時間以内に解剖した症例のみ11例を選び、更に対照として糖尿病以外で死亡した17例の脳下垂体について検索した。これら糖尿病患者は男子6例、女子5例であり年齢は26~73才である。更にこれら症例中糖尿病以外に合併疾患がある場合これら合併疾患によつて脳下垂体に変化が来るかどうかを見る目的でこれら糖尿病以外の合併疾患と同じ疾患で死亡した症例を対照として選んだ。なおこの際できるだけ糖尿病患者と同じ性、年齢の患者を選び年齢、性による差を除外するようにした。標本は10%中性ホルマリンに固定し、垂平面で約4μの厚さの切片を作製し、これらに対し Hematoxylin-Eosin 染色, PAS-Orange G-Methylblue 染色, Aldehyde-Fuchsin-Goldner 染色, Masson-Goldner 染色, Iron-PAS 染色等をほとんど組織学的検索を行う一方、15例の糖尿病患者の尿中 Gonadotropin 排泄量についても検索を行った。測定法は松島等⁷⁾の方法に従つてカオリン吸着、幼若マウス子宮重量法にて測定した。

III. 検索成績

A) 脳下垂体前葉の組織像

近年糖尿病に対する治療の進歩にともない糖尿病のみで死亡する例は極めて少なくなり他の合併疾患により死亡することが多くなつたため、我々の症例も糖尿病以外に合併疾患があつた場合、それら合併疾患ごとにくつつかの群に分類して検索を行った。すなわち

1. 糖尿病のみで他に合併疾患のない症例2例。これらは糖尿病性昏睡で死亡した症例である。
2. 糖尿病に合併疾患を有する症例

	対照例	
a) Kimmelstiel-Wilson 症候群	3例	6例
b) 再生不良性貧血	1例	2例
c) 肺癌	2例	2例
d) 敗血症	2例	2例
e) 腎盂腎炎	2例	4例

である。

- 1) 糖尿病のみで他に合併疾患のない症例(糖尿病性昏睡)

症例 1. 38才、女子。約2年前より全身羸瘦を認めているが糖尿病と診断を受けてから死亡迄の期間は約2週間である。空腹時血糖 215mg/dl, 尿糖は 2.5%で吉川変法でアセトン体は強陽性であつた。組織所見：下垂体の組織像では(図1)一般に充血が著明で年齢の割に酸好性細胞の増加が目立ち、しばしば大型化し核も肥大している所見がみられるが、脱顆粒は認められなかつた。又色素嫌性細胞と酸好性細胞の移行型と思われる細胞が所々に出現し、塩基好性細胞は数の増加はなく、しばしば脱顆粒も認められ、更にこれら塩基好性細胞のほとんどがβ細胞であり、δ細胞は極めて少なく、特にβ細胞では顆粒も密なものから粗なものまで種々認められた。

症例 2. 26才、男子。4年前より糖尿病で治療を受けており、尿糖は強陽性で尿アセトンも認められ空腹時血糖最高値は 388mg/dlであつた。組織所見：酸好性細胞が全体としては増加しているがそれ程著明ではなく、顆粒密度、細胞の大きさ、形状等は種々である。一方塩基好性細胞は多少とも数を減じβ細胞の大きさ、顆粒の密度も種々であり一部に空胞形成もみられ、δ細胞は極めて少数認められたに過ぎない。

2) 糖尿病に合併疾患を有する症例

a) Kimmelstiel-Wilson 症候群

症例 1. 73才、男子。4年前に糖尿病を発見されている。尿糖12g/day, 尿蛋白9g/day, 血圧190~100mmHg, GFR 63.7cc/min, Creatinine clearance 5.84cc/min. で著明に低下し空腹時血糖 262mg/dlで Urea Nは最高 309mg/dl にも達した。組織所見：本症例の下垂体前葉細胞の組織所見(図2)では酸好性細胞、塩基好性細胞も共に増加しており、特に酸好性細胞は部分的に密に増加している所見がみられ、塩基好性細胞ではその大部分がβ細胞であり、δ細胞はほとんど認められなかつた。

症例 2. 68才、男子。9年前に糖尿病の診断を受けている。尿糖は 0.5%で Glucose tolerance test で前 140mg/dl, Glucose 100g 経口投与で3時間後に407mg/dlであり、尿蛋白は3~5%, 血圧は 240~100mmHg., GFR 37.2cc/min., Creatinine clearance 7cc/min., Urea Nは40.9mg/dlであつた。組織所見：酸好性細胞の大型細胞はあるが数はそれ程多くないが顆粒は密で充実性であり、塩基好性細胞は脱顆粒等もあり著明ではなくδ細胞もかなり認められ一般に糖尿病性昏睡の症例に見られた如き強い変化は見られなかつた。

図1 糖尿病性昏睡患者の下垂体組織像, iron-PAS 染色, $\times 400$

所々に β 細胞が認められる以外ほとんどが α 細胞である。 δ 細胞は認められない。

α : 酸好性細胞 (オレンジ色)
 β : β 細胞 (赤色)

図4 再生不良性貧血を合併せる症例の下垂体組織像 Aldehyde-Fuchsin-Goldner 染色, $\times 400$
 酸好性細胞が著明に増加し顆粒も密である。 β 細胞が散在するが δ 細胞は見られない。

α : 酸好性細胞 β : β 細胞

図2 Kimmelstiel-Wilson 症候群を合併せる症例の下垂体組織像 Aldehyde-Fuchsin-Goldner 染色, $\times 400$

酸好性細胞が著明に増殖し顆粒も密でしばしば大型化している。 β 細胞は所々に認められるが δ 細胞は見られない。

α : 酸好性細胞 β : β 細胞 γ : 色素嫌性細胞

図3 対照群 Kimmelstiel-Wilson 症候群の下垂体組織像 iron-PAS 染色, $\times 400$

酸好性細胞は多彩で、即ち顆粒の密度も種々である。一方塩基好性細胞も同様で一般に δ 細胞も多く見られ、又主細胞もかなりみられる。

α : 酸好性細胞 β : β 細胞, δ : δ 細胞
 γ : 主細胞 (色素嫌性細胞)

図5 対照群: 再生不良性貧血患者の下垂体組織像 iron-PAS 染色, $\times 400$

酸好性細胞の大きさも種々であり、顆粒の密度も種々である。塩基好性細胞も良く保たれている。

α : 酸好性細胞 β : β 細胞 δ : δ 細胞

図6 肺癌を合併せる糖尿病患者の下垂体組織像 iron-PAS 染色, $\times 400$

全体として酸好性細胞が多く顆粒も密である。塩基好性細胞の殆んどが β 細胞で δ 細胞はみられない。

α : 酸好性細胞 β : β 細胞

図7 敗血症を合併せる症例の下垂体組織像 iron-PAS 染色, $\times 400$

酸好性細胞及び塩基好性細胞共に変化が著明で、空胞形成、脱顆粒等がみられる。塩基好性細胞中特に β 型細胞の変化が著明で、 δ 細胞は比較的良く保たれている。

α : 酸好性細胞 (オレンジ色)

β : β 細胞 (赤色)

δ : δ 細胞 (青紫色粗大顆粒を持つ)

図8 対照群敗血症患者の下垂体組織像 iron-PAS 染色, $\times 400$

酸好性細胞の顆粒の密度は種々であり、塩基好性細胞もかなり認められ顆粒も粗なものから密なものまで種々である。 δ 細胞も認められる。

α : 酸好性細胞, β : β 細胞, δ : δ 細胞,

γ : 色素嫌性細胞

図9 腎盂腎炎を合併せる症例の下垂体組織所見 iron-PAS 染色, $\times 400$

酸好性細胞が著明に増加している。一方塩基好性細胞で大型化し核が細胞周辺に集まりあたかも去勢細胞の如き細胞がみられる。

α : 酸好性細胞, β : β 細胞

症例 3. 67才, 女子. 6年前より糖尿病といわれている。血圧 248~120mmHg, 尿蛋白(卅), 尿糖(+), 空腹時血糖値 225mg/dl, 残余窒素 120mg/dlであった。下垂体組織所見: 限局性の線維化が認められ、酸好性細胞は多少とも増加しているが、一部顆粒の抜けている部分も認められ、塩基好性細胞も比較的多く認められるが δ 細胞は非常に少ない。

対照群

対照 1. 43才, 男子. 悪性腎硬化症で死亡した症例である。下垂体組織像では酸好性細胞は対照群共通に多彩である。即ち酸好性細胞は大型より小型まで種々であり、顆粒の密度も種々である。一方塩基好性細胞も同様で一般に δ 型の細胞が多くみられ、又主細胞(色素嫌性細胞)もかなり多く認められた。

対照 2. 57才, 女子. 悪性腎硬化症で死亡。比較的酸好性細胞は少なく、酸好性とも塩基好性とも区別のない細胞が存在する。一方塩基好性細胞の顆粒も粗になつており、色素嫌性細胞には空胞形成がみられた。これらの所見より糖尿病患者の下垂体の所見とかなりの差がみられ、一般的に δ 細胞の変化は比較的少ないように思われる。

対照 3. 48才, 男子. 悪性腎硬化症で死亡。酸好性細胞の増加が認められる。しかし糖尿病時にみられるような増殖はなく、酸好性細胞、塩基好性細胞、主細胞が良く混在し、これら3種の細胞中脱顆粒や、空胞を形成するものもあり、またこれら3者の識別が困難な細胞もあり δ 細胞もかなり認められた。

対照 4. 43才, 男子. 悪性腎硬化症

下垂体には一般に軽度の充血がみられ、中心部に線維化像がみられた、酸好性細胞の顆粒の密度は種々であり、塩基好性細胞では δ 型の細胞が多数に認められた(図3)。

対照 5. 52才, 男子. 悪性腎硬化症

酸好性細胞は極めて少なく顆粒も粗であり、塩基好性細胞もあまり多くはないが、酸好性細胞に比較すると塩基好性細胞の方が良く保たれている。塩基好性細胞でも空胞形成、顆粒の染まりの悪いものまで存在し δ 細胞もかなりあり、主体をなす細胞は色素嫌性細胞であり、本細胞の増加が認められた。

対照 6. 43才. 男子. 悪性腎硬化症

酸好性細胞の顆粒の密度は種々であり、またこの顆粒は粗なものが多い。塩基好性細胞は比較的良く保たれているが、 δ 細胞は少ない。

b) 再生不良性貧血

症例. 63才, 男子. 糖尿病発病時期は不明であるが、尿糖は陽性、糖負荷試験で空腹時血糖値は 166mg/dlであ

り、最高値は 275mg/dlであつた。組織所見：本症の下垂体組織所見では（図4）酸好性細胞は一般に数が増加し密に配列しており顆粒も密であるが、所々に脱顆粒を認めるものもあり、その中間型のものも存在する。一方塩基好性細胞では脱顆粒や空胞の形成が目立ち、特に β 型のものに比して δ 型の細胞にこのような変化が強く認められ、色素嫌性細胞との中間型の如き細胞が増加して染まり方も種々であり、 β 型が δ 型に比して圧倒的に多く δ 細胞はほとんど認められなかつた。

対照群の下垂体の組織像であるが、糖尿病を有さず再生不良性貧血で死亡した症例である。

対照 1. 21才、女子。下垂体前葉では酸好性細胞は大きさは種々で、糖尿病患者の脳下垂体前葉にみられるごとく密ではなく、密度もさまざまである。一方塩基好性細胞の配列にも異常なく β 細胞 δ 細胞共に認められる（図5）。

対照 2. 64才、女子。酸好性細胞の増加はなく顆粒も密なものより粗なものまで種々であり、塩基好性細胞も比較的多く認められるが、 δ 細胞は非常に少ない。しかし糖尿病患者程著明な減少は認められない。

c) 肺癌

症例. 66才、女子。1年5カ月前に糖尿病の診断を受けている。検査成績では尿糖、蛋白共に陽性であり糖負荷試験で前値 270mg/dl、120分値 320mg/dl、残余窒素は 78.4mg/dlである。下垂体組織所見（図6）：下垂体には毛細血管の浮腫と共に充血がかなりみられ、本来酸好性細胞の多い場所で酸好性細胞の数はあまり多くなく、一方他の場所では顆粒の粗なものより密のものまで存在していた。しかし全体として対照群と比較して酸好性細胞が多く顆粒も密であり、塩基好性細胞はしばしば塊状をなして増殖しており、所々に空胞形成がられ、これら塩基好性細胞の殆んどが β 細胞であり、 δ 細胞は殆んど認められなかつた。

対照 1. 54才、女子。肺癌で死亡。下垂体組織所見：一般に充血は認められるが酸好性細胞は糖尿病の前症例と比較すると数も顆粒の密度も低い。一方塩基好性細胞も δ 型細胞もかなり多く存在し、顆粒の密度もさまざまで空胞形成等も認められた。

対照 2. 64才、男子。肺癌で死亡した症例。下垂体組織所見：下垂体は全体に充血および一部に出血がみられ、中心部に線維化巣がみられる。酸好性細胞は大型のものが存在するが密度は少なく、顆粒も粗なもののみられ、一方色素嫌性細胞が一部結節状に増殖している所も

あり、塩基好性細胞も顆粒の密度が種々であり δ 細胞もかなり認められた。

対照 3. 52才、女子、肺癌

下垂体には限局性の間質の線維化がみられ、酸好性細胞は軽度減少しており脱顆粒が目立つ。一方塩基好性細胞は軽度の増加がみられ、顆粒の密度もさまざまである。しかし比較的薄く染まるものが多く、 δ 細胞はあまり存在しない。

d) 敗血症

症例 1. 57才、男子。脊髄腫瘍の疑いで入院中たまたま糖尿病を発見されている。検査成績：尿糖強陽性、空腹時血糖値 212mg/dl。下垂体組織所見：酸好性細胞は細胞数、顆粒の密度は増加して、細胞はしばしば大型化し、中間型のものも認められる。一方塩基好性細胞には脱顆粒が著明にみられ、更に色素嫌性細胞と酸好性細胞との中間型のものが目立ち、また時には酸好性とも塩基好性とも色素嫌性細胞とも区別のつかない細胞が認められた。

症例 2. 65才、男子。約5年前より両下肢のシビレ感があり、約2年前に糖尿病の診断を受けている。尿糖は陽性（3.8 g/dl）で糖負荷試験で空腹時血糖 131mg/dl、最高値 194mg/dlであつた。下垂体組織所見（図7）：毛細管周囲の軽度の浮腫がみられるが酸好性および塩基好性細胞共に変化が著明であり空胞形成、脱顆粒等がみられる。塩基好性細胞の中では特に β 型の細胞の変化が著明であり、 δ 型細胞は比較的良く保たれているのが認められる。

対照 1. 64才、男子。敗血症、慢性腎盂腎炎。下垂体組織所見（図8）：酸好性細胞か、塩基好性細胞か明らかなでない細胞による小腺腫がみられ、その中心部に癭痕形成がみられ、また外側先端部に新しい癭痕がある。酸好性細胞の多い部分によつて顆粒の密度がまちまちで、その間に塩基好性細胞が存在し、糖尿病患者の下垂体とかなり違う像を呈していた。塩基好性細胞もかなり認められ顆粒も粗のものから密なものまで種々であり中間型の塩基好性細胞に空胞形成等の変化が強いが、 δ 細胞は比較的良く保たれていた。

対照 2. 66才、男子。敗血症

下垂体組織所見：酸好性細胞も脱顆粒があるところもあるが割に良く保たれており、数はまばらである。また塩基好性細胞の方にも脱顆粒等の変化がみられ、糖尿病患者の下垂体とはかなり違う像を呈していた。

e) 腎盂腎炎

症例 1. 60才, 女子. 4 年前糖尿病の診断を受ける. 急性腎不全を起し死亡. 検査成績: 空腹時血糖(最高値) 360mg/dl, 尿糖, 蛋白陽性. 下垂体組織所見(図 9): 酸好性細胞が非常に増加しており, 顆粒も密である. 一方塩基好性細胞は数は比較的少ないが, 比較的良く保たれており, しばしば大型化し核が細胞周辺に集まりあたたかも去勢細胞の如き細胞が増加しているのがみられ, 更に新しい脱落巣, 即ち nekrose の部分も認められた. また色素嫌性細胞は極めて少なくなっている.

症例 2. 52才, 女子. 昏睡状態となり糖尿病性 come であることが発見された. 尿糖は強陽性, 尿蛋白も陽性であり, 血糖は測定していない. 剖検により Pyelonephritis purulenta が証明された. 下垂体組織所見: 全体的に充血が強くみられ, 所々に限局性の Fibrose がみられる. 中央部に Mikroadenom の如き色素嫌性細胞の部分があり, 増加している細胞の主体をなすものは主細胞であるが Eosinophiles adenom と思われ, 他の部分には酸好性細胞は多くはないが他側 Lappen にも同様の酸好性細胞の結節状増殖 (adenomatöse Hyperplasie) がみられ, 塩基好性細胞の方は δ 細胞が多少とも減少しているように思われた.

対照 1. 69才, 女子. 両側腎盂腎炎

下垂体組織所見: 一般に充血性で酸好性細胞の分布が粗であり, 糖尿病時の如く酸好性細胞が密であることはない. また塩基好性細胞では δ 細胞が糖尿病に比して多

少とも多く認められる.

対照 2. 57才, 女子. 両側腎盂腎炎

下垂体組織所見: 酸好性細胞は増加しているが糖尿病時のように顆粒が密でなく, 型および顆粒の密度も種々であり, 塩基好性細胞では空胞や, 脱顆粒なども見られ多彩で, かつ色素嫌性細胞がかなり目立っている.

対照 3. 60才, 男子. 腎盂腎炎

下垂体組織所見: 塩基好性細胞が比較的多く, 種々の程度の細胞がみられ, 核は多少辺縁によつているが pyknotisch のものや大きな空胞等はみられず, 小さい型の塩基好性細胞には脱顆粒がみられ, また色素嫌性細胞との中間型も認められる.

対照 4. 46才, 女子. 腎結石症, 腎盂腎炎. 下垂体組織所見: 酸好性細胞の数も少なく, むしろ塩基好性細胞の方が多いように思われるが, 去勢細胞のような極端に大きい細胞および大きい空胞等もみられず, δ 細胞は比較的良く保たれている.

3) 小 括

糖尿病患者の脳下垂体前葉細胞は対照群に比して著明な酸好性細胞の増加と塩基好性細胞の減少がみられ, これらの組織学的変化を表にまとめると表 1 の如くなる. 即ち殆どどの症例で酸好性細胞が著明に増加し, しばしば大型化し, 核も大きく顆粒も密である像が認められた. 一方塩基好性細胞は一般に減少し, その数の減少と同時にしばしば脱顆粒, 空胞形成等が目立ち, 塩基好

表 1 糖尿病患者の脳下垂体前葉の組織像

合併疾患別 分 類	年 令	性 別	糖尿病 発症年 令	血 糖 高 値 mg/dl	脳下垂体前葉の組織像														色 素 嫌 性 細 胞	線 維 化	充 血
					酸好性細胞				塩基好性細胞												
					細胞数	大きさ	顆粒 密度	空胞 形成	β 細胞				δ 細胞								
糖尿病性 昏 睡	38	♀	35	215	↗	↗	↗	—	↘	→	↘	+	↘	↘	↘	+	→	—	+		
	26	♂	22	388	↗	↘	↘	—	↘	↘	↘	+	↘	↘	↘	+	→	—	+		
Kimmelstiel- wilson症候群	73	♂	69	262	↗	↗	↗	—	↗	→	→	—	↘	↘	↘	+	→	—	—		
	68	♂	59	407	↗	↗	↗	—	↘	→	→	—	↘	↘	↘	—	→	—	—		
	67	♀	61	225	↗	→	↘	—	→	→	→	—	↘	↘	↘	+	→	+	—		
再生不良性貧血	63	♂	不明	275	↗	↗	↗	—	↘	→	↘	+	↘	↘	↘	+	↗	—	—		
肺 癌	66	♀	65	320	↗	→	↗	—	↗	→	↘	+	↘	↘	↘	+	→	—	+		
敗血症	57	♂	不明	212	↗	↗	↗	—	↘	→	↘	+	↘	↘	↘	+	↗	—	—		
	65	♂	63	194	→	↘	↘	+	↘	→	↘	+	↘	↘	↘	+	→	—	+		
腎盂腎炎	60	♀	56	360	↗	→	↗	—	↘	→	→	—	↘	↗	↘	+	↘	+	—		
	52	♀	不明	測せず	↗	腺様増殖	→	—	→	→	→	—	↘	→	↘	+	↗	+	+		

↘ 増加または減少, ↗ 著明増加, ↗ 中等度増加, ↗ 増加, → 不変, ↘ 著明減少, ↘ 中等度減少, ↘ 減少

性細胞のほとんど β 細胞であり対照群においても δ 細胞の減少は認められたが、糖尿病時には殆んど消失した。また色素嫌性細胞の変化は前2者に比して著明ではなく症例によつて増加または減少を示し、一定の傾向はみられず、更に症例によつては部分的に線維化、充血等が認められた。

B) 糖尿病患者の尿中ゴナドトロピン測定値。

1) 尿中 Total Gonadotropin 定値

15例の糖尿病患者に対し尿中 Total Gonadotropin 分泌量を測定した。これら症例の年齢は19才より70才である。尿中 Total Gonadotropin の測定値は(表2)症例1(62才),症例2(63才)のみが24 m.u.u. で正常範囲上限を示し、症例3(65才),症例6(81才),症例9(19才),症例12(41才)は12 m.u.u. で正常範囲下限を示したが、他の9例はいずれも6 m.u.u. 以下を示した。これら低値を示した症例は症例10および症例13をのぞいていずれも60才以後の高令者であり中でも症例7(69才)は閉経以後の婦人であるにもかゝらず6 m.u.u. 以下と極めて低い値を示していた。即ち糖尿病患者の尿中 Total Gonadotropin 測定値では正常範囲を示した者は15例中6例であり、他の9例は低値を示した。

IV. 総括並びに考察

下垂体前葉細胞の形態学的分類については Flesch (1884)⁸⁾ が前葉細胞を色素好性細胞と色素嫌性細胞とに分類して以来、現在では下垂体前葉の実質細胞を次の3種の細胞型に分けている。即ち酸好性細胞、塩基好性細胞および色素嫌性細胞であり、更に Halmi (1950), Sano (1956)⁹⁾ 等は酸好性細胞を α 細胞、 ϵ 細胞の2型に、塩基好性細胞を δ 細胞と β 細胞の2型に区別した。これら細胞は年齢、性、部位等により分布状態が異なり、それぞれ tropic hormone を産生分泌していると考えられている。

表2 糖尿病患者の尿中 total gonadotropin 排泄量

酸好性細胞は細胞体に酸性色素 (Eosin, Fuchsin, Orange-G 等) で好染する顆粒を含み、人類では前葉主部の中央部、後側方部に密集し、発現率は女子の方が男子より多く、しかも男女共老年になる程発現は少なくなると云われている。Purves 等 (1961)¹⁰⁾ は本細胞は Somatotrophin と Prolactin を分泌するものであるとし Friedman 等 (1941)¹¹⁾, Hurst 等 (1942)¹²⁾, Everett 等 (1945)¹³⁾, Desclin (1945)¹⁴⁾ 等も Luteotropic hormone (LTH) を分泌すると述べている。一方塩基好性細胞は細胞体に塩基性色素で好染する顆粒を含む細胞で、動物の種類および染色法によつて種々の染色所見を示すが、少なくとも2種の細胞 (β および δ 細胞) に分けられている。即ち Halmi (1950)^{16) 17) 18)} Purves 等¹⁹⁾ によると Gomori (1950)¹⁵⁾ の Aldehyde-Fuchsin に好染する細胞が β 細胞、染まらない細胞が δ 細胞であるとされている。これらの細胞は前葉中心部に多く発現し、周辺部には比較的少なく、その発現率では一般に女性より男性に多く、Rasmussen (1934)²⁰⁾, Halpern (1938)²¹⁾ 等は若年者より老年者に多いと述べている。また本細胞のホルモン分泌については Purves 等 (1954)²²⁾, (1954)²³⁾ は β 細胞は TSH を、 δ 細胞は FSH および LH を分泌し、Ezrin 等 (1958)²⁴⁾, (1959)²⁵⁾ も β 細胞は TSH, δ 細胞は Gonadotropin を分泌すると述べている。一方色素嫌性細胞はその細胞内に酸性および塩基性色素に可染性の顆粒を殆んど持たない細胞であり、Hauptzelle, Chromophobe Zelle, ungranulierte Zelle 等と称されている。また Romeis (1940)²⁶⁾ はこの細胞を γ 細胞と称し、独立した一細胞型と見做し、未分化細胞より生じたものであると述べている。

下垂体の糖尿病性変化については種々なる報告がある。即ち Kraus (1923)²⁷⁾ によるとヒトの糖尿病部検例で下垂体の重量の減少、エオジン好性細胞の著減、萎縮、異型、配列の変化および核の濃縮がみられ、実験的糖尿病ネコの下垂体にも同様の变化を認めたと述べている。また長与 (1930)²⁸⁾ も酸好性細胞の減少と同時に塩基好性細胞にも同様の減少を認め、更に岩田 (1952)²⁹⁾, 西村³⁰⁾, 本庄 (1960)³¹⁾ 等も実験的糖尿病犬の下垂体に同様の变化を認めている。一方 Jersov (1927)³²⁾ 等は実験的糖尿病犬の下垂体には著変は認められなかつたと述べている。また Bassi 等 (1949)³³⁾ はアロキサン糖尿病ウサギの下垂体前葉において初期には酸好性細胞が機能亢進を示し、次いで塩基好性細胞がこれに参与するとし、また那須 (1956)³⁴⁾ も実験的糖尿病動物の下垂

体には一般に対照動物に比して酸好性細胞の増加が認められ、これに反し塩基好性細胞および色素嫌性細胞は減少の傾向を示したと述べている。このように下垂体の糖尿病性変化については種々の説があり、Ezrin 等によると塩基好性細胞である δ 細胞は種々なる疾患に際して容易に変化を示し、また発病後時間の経過と共に著明に減少すると述べている。

従って我々は症例を選ぶ場合糖尿病以外の合併疾患による影響を除外する意味で合併疾患がある場合、その合併疾患と同じ疾患で死亡した症例を対照群として選び比較検討した。その結果一般に酸好性細胞の著明な増加と塩基好性細胞の減少が認められ、那須の成績と一致する成績が得られた。更に先にも述べた如く人においては一般に年令の増加と共に酸好性細胞の減少と塩基好性細胞の増加を来すことは明らかであるが、我々の症例では比較的高令者であるにもかかわらず酸好性細胞の増加と塩基好性細胞の減少を示しており、この原因は糖尿病による直接の影響と考えられ興味深い。

下垂体前葉が糖代謝との間に密接な関係のあることは古くから知られており、Houssay (1930)^{35) 36)} は臍膵切除により糖尿病を起した犬に下垂体臍切除を行うと血糖低下、ケトン体消失等と共に症状の改善を認め、更に健常犬に下垂体抽出物を投与して糖尿病を発生させることに成功し、Young (1937)³⁷⁾ もキツネに下垂体抽出液の投与が永久性糖尿病を来すことを認めている。これら下垂体抽出物の糖尿病原性作用は GH, ACTH, TSH, Prolactin 等のホルモンの総合効果が考えられるが、中でも GH が重要であり Campbell^{38) 39) 40)} は健常犬および臍膵切除犬に GH を投与した際には何れも糖尿および高血糖となり、更に GH 長期投与により永久性糖尿病を発症させ得る事より、GH は下垂体の糖尿病惹起作用の本体をなすものであると述べている。この GH は下垂体前葉の酸好性細胞より分泌されると考えられ、我々の症例でもこの酸好性細胞の著明な増加が認められている。

下垂体の Gonadotropin 含有量について Bahn 等 (1953)⁴¹⁾ は年令と共に増加すると述べ、志田⁴²⁾ も尿中 Gonadotropin 排泄量は成熟期以後も一般に年令に応じて増加の傾向を示し、40才以後は年令の推移と共に増加の傾向が一層著明になると述べている。糖尿病患者の尿中 Gonadotropin 排泄量について Schöffling (1963) 等はインポテンツを主訴とする糖尿病患者の約 1/3 は尿中 Gonadotropin の排泄量が低下していたとし、石神等 (1962)⁴³⁾ も糖尿病患者には同様の低下が認められたと

述べている。我々の症例でも15例中9例が低値を示しており、しかもこれら症例は比較的高年令者であり、本来ならば Gonadotropin が当然高値を示さなければならぬのに、かくの如く低値を示した事実は下垂体の塩基好性細胞、特に δ 細胞の減少と密接な関係があるものと考えられる。

以上糖尿病患者の下垂体前葉細胞の変化の特徴は酸好性細胞の増加と塩基好性細胞の減少、特に δ 細胞の著明な減少である。酸好性細胞は GH を分泌すると云われており、この細胞の著明な増加は糖尿病の2次的変化か否かは未だ不明であるが、糖尿病発生と何等かの関係があるものと考えられ興味深い。一方塩基好性細胞、特に δ 細胞は著明な減少がみられ、この際の尿中 Gonadotropin 排泄量も著明に減少を示し、 δ 細胞が Gonadotropin を分泌していることは間違いのない事実より、この δ 細胞の減少が糖尿病時における性機能障害を惹起する重要な因子の一つであることが考えられた。

V. 結 語

我々は最近経験した11例の糖尿病患者剖検例および17例の対照群の脳下垂体前葉細胞について組織学的検索を行い、更に尿中 Gonadotropin との関係についても検索を行った。その結果下垂体前葉の組織学的変化は酸好性細胞の著明な増加と塩基好性細胞の減少、特に δ 細胞の著明な減少が認められ、この際の尿中 Gonadotropin 排泄量は著明に減少しており、Gonadotropin は δ 細胞より分泌されていることは明らかである所からこの δ 細胞の減少が糖尿病時における性機能障害を惹起する重要な因子の1つであることが考えられた。

(稿を終るに臨み御指導と御校閲を賜った恩師矢戸仙太郎教授に衷心より感謝致します。また絶えず御指導を受けた本学病理学教室笹野伸昭教授に深謝致します。)

文 献

- 1) Naunyn, B.: Der Diabetes Mellitus, Wien, Hölder, 1906.
- 2) Noorden, C.V. and Isaac, S.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8 Aufl., Berlin, Springer, 1927.
- 3) Neudorfer, G.: Generativer Ablauf bei zuckerkranken männlichen Partnern(im Vergleich zu generativen Ablauf bei Diabetes der Frau), Inaugural Disseratation, München, 1950.
- 4) Foglia, V.G., Borghelli, R.F., Chieri, R.A., Fernandez-Collazo, E.L., Spindler, I. and Wesely, O.: Diabetes, 12, 231, 1963.
- 5) Schöffling, K., Federlin, K., Ditschuneit, H.

- and Pfeiffer, E.F.: Diabetes, 12, 519, 1963.
- 6) Willianueva, A. et al.: Rev. Invest. Clin., 16, 31, 1964.
 - 7) 松島早苗, 出口雅三: ホと臨床, 8, 749, 1960.
 - 8) Flesch, M.: C.R. des travaux présentés à la 67 session de la Société Helvetique des Science natur., réunie à Locarno. Arch. Sci. phys. et natur., 112, 1884, Cited from Romeis, 1940.
 - 9) Sano, M.: Folia anat. Jap., 29, 247, 1956.
 - 10) Purves, H.D.: Sex and internal secretions, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 3rd ed., Vol. 1, p. 176, 1961.
 - 11) Friedman, M.H. and Hall, S.R.: Endocrinol., 29, 179, 1941.
 - 12) Hurst, V. and Turner, C.W.: Endocrinol., 31, 334, 1942.
 - 13) Everett, N.B. and Baker, B.I.: Endocrinol., 37, 83, 1945.
 - 14) Desclin, L.: Arch. de Biol., 59, 261, 1945.
 - 15) Gomori, G.: Am. J. Clin. Path., 20, 665, 1950.
 - 16) Halmi, N.S.: Endocrinol., 47, 289, 1956.
 - 17) Halmi, N.S.: Anat. Rec., 109, 300, 1951.
 - 18) Halmi, N.S.: Stain Technol., 27, 61, 1952.
 - 19) Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: Endocrinol., 49, 427, 1951.
 - 20) Rasmussen, A.T.: Endocrinol., 12, 129, 1928.
 - 21) Halpern, S.R.: Endocrinol., 22, 173, 1938.
 - 22) Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: Endocrinol., 55, 785, 1954.
 - 23) Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: Endocrinol., 56, 374, 1955.
 - 24) Ezrin, C., Swanson, H.E., Humphrey, J.G., Dawson, J.W. and Wilson, W.D.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18, 917, 1958.
 - 25) Ezrin, C., Swanson, H.E., Humphrey, J.G., Dawson, J.W. and Hill, F.M.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19, 958, 1959.
 - 26) Romeis, B.: Hypophyse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgegeben von W., v. Möllendorff, Bd. 6, 2/III, Springer, Berlin, 1940.
 - 27) Kraus, E.J.: Virchow' Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. Klin. Med., Bd. 247, 1, 1923.
 - 28) 長与又郎: 糖尿病性昏睡, 治療及び処方, 第1冊, 279, 昭5.
 - 29) 岩田徳太郎: 日本消化器病学雑誌, 49, 43, 昭27.
 - 30) 西村慎四郎, 比企能達, 吉田富三, 赤崎兼義, 宮崎吉夫, 滝沢延郎, 伴俊男: 東京医学会雑誌, 47, 1, 昭8.
 - 31) 本庄一夫: 糖尿病 (医学シンポジウム第17輯), 診断と治療社, 東京, 3版, p. 170, 昭35.
 - 32) Jersov, A.: Mediko-biologiceskij zurnal, Jg. 3, H. 1, p. 34, 1927.
 - 33) Bassi, M. und Capone-Braga, M.: Rass. Neur. Veget., 7, 59, 1949. Cited from Weller, D. and Bettge, S.: Klin. Wschr., Jahrgang., 32, 103, 1954.
 - 34) 那須聰: 神戸医大紀要, 8, 67, 1956.
 - 35) Houssay, B.A.: Compt. Rend. Soc. de Biol., 104, 407, 1930.
 - 36) Houssay, B.A.: Arch. f. d. Ges. Physiol., 227, 664, 1931.
 - 37) Young, F.G.: Lancet, 2, 372, 1937.
 - 38) Campbell, J.: Endocrinol., 53, 549, 1953.
 - 39) Campbell, J.: Endocrinol., 46, 273, 1950.
 - 40) Campbell, J.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 6, 95, 1953.
 - 41) Bahn, R.C., Lorenz, N., Bennett, W.A. and Albert, A.: Endocrinol., 52, 135, 1953.
 - 42) 志田圭三: 日本泌尿器科全書, 金原出版, 東京, 8, II, p. 293, 昭36.
 - 43) 石神襄次: 不妊学会誌, 7, 45, 1962.

(昭和40年4月2日受付)