

# ステロイド糖尿病を呈せる母子の 再生不良性貧血

東京女子医科大学中山内科教室 (主任 中山光重教授)

西 千 鶴・多々良和子・寺内ちせ  
ニシ テ タヅラ タタラ フカヅ コ テラ ウチ

星 野 珠 子・鈴木美佐子・山住美津子  
ホシ ノ タマ コ スズキ ミ サ コ ヤマズミ ミ ツ コ

(受付 昭和 34年 10月 28日)

## 緒 言

再生不良性貧血は、難治の血液疾患の一つであったが、1951年 Gasser<sup>1)</sup> がステロイドホルモン大量使用で効をおさめてから、本剤が治療面で期待をかけられるようになった。しかし、ステロイド剤使用による副作用の面で、考慮すべき問題が種々あらわれてきた。本剤の副作用としてあげられるおもなものは、精神変調、満月様顔貌、浮腫および体液貯溜、多毛症、耐精力低下、血圧上昇、瘰癧、月経異常などであるが、このなかでも、満月様顔貌、多毛症は比較的多くみられるが、耐精力低下、糖尿および過血糖についての報告は少ない。

われわれは、母子ともほぼ同時期に発病した再生不良性貧血に、その治療としてステロイドホルモンをもちい、いわゆるステロイド糖尿病を併発したためずらしい例を経験したのでここに報告する。

〔症例 1〕 徳〇ふ〇 女 50才 主婦

既往歴 子ども6人。分娩はいずれも正常。

家族歴 末子が本症に罹患しているほか、本症の誘因となる因子は考えられない。

現病歴 昭和30年ごろより、つかれたときなどに、顔が浮腫状となり、また膝部に紫斑が出没したが受診したことはなかった。31年4月より発病時まで1年8カ月、電気器具下請工場にアルバイトに行っていた。工場では、煉瓦を削つたり銅についた錆をとつたりする操作がおこなわれていたが、貧血になった人はいな

い。昭和32年12月初旬ごろより、全身倦怠感、下肢の浮腫、動悸が強くなり、同年12月25日、豊島病院で受診し、再生不良性貧血と診断され、33年1月6日、同病院に入院した。入院時、血色素19%、赤血球数84万、白血球数1850、栓球数3万、出血時間11分、胸骨穿刺にて骨髓有核細胞数1万、血沈1時間70.であった。治療として4ヶ月間に、輸血合計8000ml、プレドニン内服総計300mgのほか、コバルトグリーンボールの注射などをうけた。その間、ときどき鼻出血、歯齦出血、皮膚点状出血をみ、また、38°C前後の発熱が数回あった。同年5月6日、血色素65%、赤血球数324万、白血球数1400、栓球数13万となり軽快し、同年5月13日日本へ転院してきた。

入院時所見 体格栄養中等度、顔面蒼白、眼球結膜貧血状、心陰影正常、心尖部軽度収縮期雑音あり、肝一横指触知し圧痛あり、脾ふれず、四肢に浮腫なく、軀幹、四肢に紫斑、点状出血が多数ある。

諸検査成績 第一表のように、血色素61%、赤血球数367万、白血球数2500、栓球数3800で、栓球の減少がめだち、また血液像で好中球の減少がいちぢるしい。

骨髓穿刺所見は第二表のようで、有核細胞数の著明な減少および比較的淋巴球増多がみられる。

第三表のごとく、出血時間は延長していたが凝固時間は正常であった。肝機能に軽度障害あるほか、尿、尿などには異常がみられなかった。

経過 入院後第一図のように、輸血一日100ml

Chizuru NISHI, Kazuko TATARA, Chise TERAUCHI, Tamako HOSHINO, Misako SUZUKI and Mitsuko YAMAZUMI (Nakayama Clinic Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College) : Steroid diabetes found during the treatment of aplastic anemia in mother and son.

第1表 末梢血液像

目付		母					子				
		12/5	9/9	3/2	13/4	8/5	14/7	30/9	25/11	13/4	12/5
血色素量		61	67	43	85	68	39	57	61	72	55
赤血球数		367	334	187	370	324	233	333	257	352	278
色素系数		1.2	1.0	1.6	1.2	1.1	0.8	0.9	1.2	1.0	1.5
網状赤血球数		2	0	9	6	12	4	2	3	5	7
栓球数		3800	1000	600	3000	3000	56000	10000	20000	36000	61000
白血球数		2500	2000	2400	2900	3700	1200	3300	3300	3600	3300
白血球百分率	好中球	1 } 23 4 } 18 }	6 } 14 8 } 8 }	2 } 22 20 } 20 }	4 } 42 20 } 18 }	5 } 26 21 } 21 }	2 } 42 7 } 33 }	2 } 9 3 } 4 }	3 } 13 10 } 10 }	2 } 17 15 } 15 }	13 } 45 32 } 32 }
	好酸球	0	1	0	0	4	0	1	1	1	1
	単球	1	14	2	4	6	4	4	8	2	2
淋巴球	大	9	21	19	27	47	9	58	38		7
	小	76	71	76	52	64	54	86	78	81	52

第2表 骨髓像

患者名		母		子		
		58' 31/5	59' 9/5	58 16/7	59 7/5	
有核細胞数		16800	7600	12500	42400	
白血球系	骨髓芽球	0	0	0.0	0	
	好中球	前骨髓球	0.4	2.0	0.4	4.8
		骨髓球	17.2	6.8	2.8	25.4
		後骨髓球	4.0	2.0	2.4	2.0
		桿状核	5.7	4.8	12.3	7.3
		分葉核	2.2	12.8	6.6	13.1
	好酸球	4.9	0.8	0.3	0	
	好塩基球	0.4	0	0	0	
	単球	0.4	1.6	2.0	0.9	
	淋巴球	48.0	50.0	47.2	15.7	
赤血球系	大赤芽細胞	塩基好性	0.9	0.8	0.0	19.3
		多染性	0.9	0.4	5.0	1.8
		正染性	0	0	0.0	0
	正赤芽細胞	塩基好性	4.0	5.2	0.6	4.4
		多染性	5.7	7.6	8.0	5.0
正染性	0	0	8.6	0		
骨髓巨核細胞		0	0	0	0	
網状織内皮細胞		4.0	1.6	0.8	0.1	
プラズマ細胞		1.3	3.6	3.0	0.2	

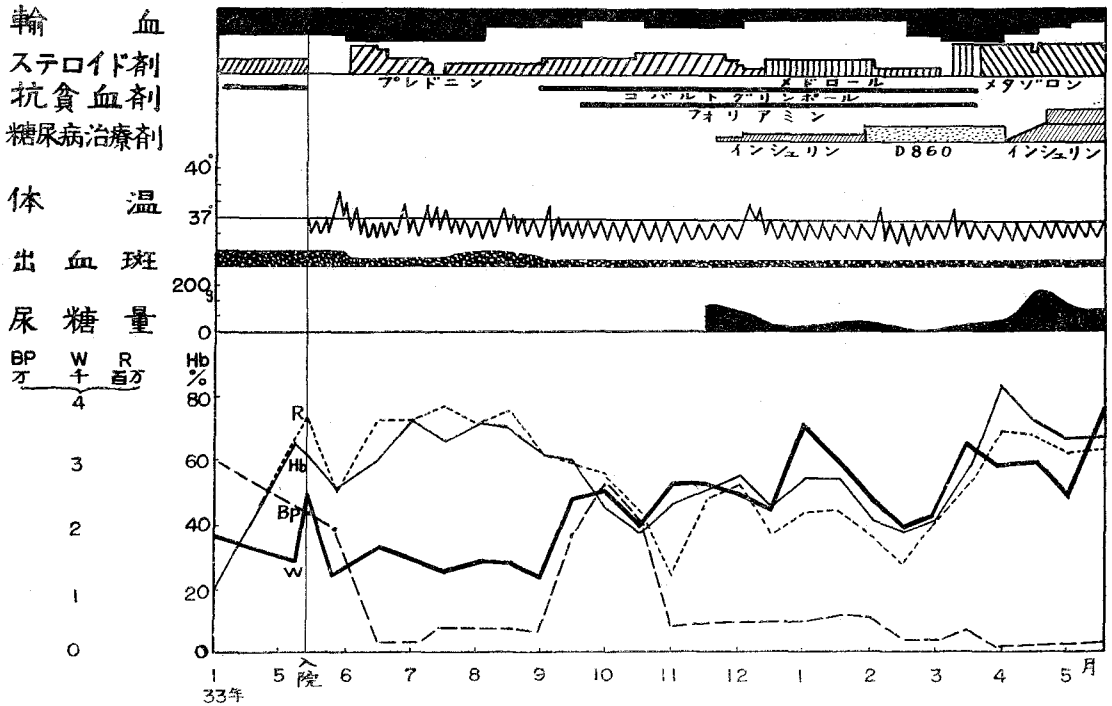
毎日施行したが、出血、発熱あり、6月よりプレドニン投与を開始した。まず20mgを2週間つづ

第3表 検査成績

項目	母		子	
	13/5 1958	11/5 1959	14/7 1958	9/5 1959
出血時間	12'	20'	20'30"	4'
凝固時間	開始	7'30"	6'	4'
	完結	16'	14'	14'
ルンベルレーデ	±	—	++	—
モイレングラハト	6	5	6	6
高田氏反応	±	—	—	—
B. S. P. (45分値)	5%	20%	5%	15%
総コレステロール	171	140	211	135
総蛋白質	9.05	7.37	7	6.4
A/G 比	1.02	1.26	1.79	2.02
リポイドP	8.1	12.6	7.2	6.7
血清カリウム	16.8	16.2	16.4	15.8

け、その後次第に減量しつつ7月5日より中止したところ、38°C にたつする発熱および齒齦出血がおこつたので、ふたたびプレドニンを継続使用した。8月末からは抗貧血剤のコバルトグリーンポール、葉酸などを併用し、出血傾向はおきへられ、血液所見も好転しつつあつた。

同年夏ごろより、軽い口渇感があつたが、11月にはいつてから、口渇、多尿、飢餓感が増強してきたため、糖同化能検査を行つたところ、第四表のように、高血糖および糖尿をみとめ、あきらかに糖尿病を併発していることを発見した。また、こ



第一図 母 50才

のころより満月様顔貌が著明になってきた。本時期までに使用したプレドニンは総計2500mgである。このため、糖尿病にたいして、11月21日よりNPHインシュリン12単位の注射を開始した。が効果がないので、24単位に増量し、はじめ1日尿糖排出約150gであつたのが次第に減量したが再び増加の傾向にあるので、1月28日より、インシュリンからD860にかえたところ、ふたたび尿

糖はやや減量をみたが、D860は骨髄毒になる懸念から、4月1日よりふたたびインシュリンにかえたが血糖値はおさえられず、インシュリン耐性となつていた。現在、NPHインシュリン40単位、レギュラーインシュリン40単位ずつ使用しているが、尿糖1日100~200g排出しており、血糖値は第四表のように、インシュリン大量使用にもかかわらず、空腹時150mg/dl前後、食後最高値

第4表 血 糖 値

母

20/11 1958	血 糖	尿糖	日 付	2/12	30/1	30/3	6/5		
食 前	mg/dl 176	+		血 糖	尿糖	血 糖	尿糖	血 糖	尿糖
米 飯	270 g			mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
1時間後	273	+	朝 食 前	132	+	147	+	168	+
2 "	282	+	2 時 間 後	201	+		+	204	+
3 "	257	+	昼 食 前	385以上	+		+	204	+
			2 時 間 後	測定不能	+	289	+	327	+
			夕 食 前	296	+	291	+	324	+
			2 時 間 後	385以上	+	252	+	231	+
			4 "	246	+	256	+	288	+
			翌 朝 食 前	133	+	112	+		+
			治 療	NPH24E.H.	D860 1g	D860 1.5g	NPH40E.H. R 40E.H.		
			一日尿糖量	104g	56	87	46		
			一日総カロリー	2000 Cal	2500	1900	2000		
			含水炭素量	300g	300	250	250		

300 mg/dl にたつしている。34 年 5 月、インシュリン感受性テストを行つたところ、Radoslav 変法 0.72 で、感受性の低下をみた。

骨髄所見は、入院時は低形成著明であつて、33 年 10 月には一時過形成の状態となつたが現在では強度の再生不良の像を呈している。

末梢血液においては、強力な輸血をくりかえしているにもかかわらず、貧血は恢復せず、粒球数減少がいちぢるしく、出血時間延長も増強してきている。

〔症例 2〕 徳〇学 〇 23 才 前症例の末子。

既往歴 生来健康、著患をしらず。

家族歴 母が同疾患に罹患している。他の同胞 5 人は健康。

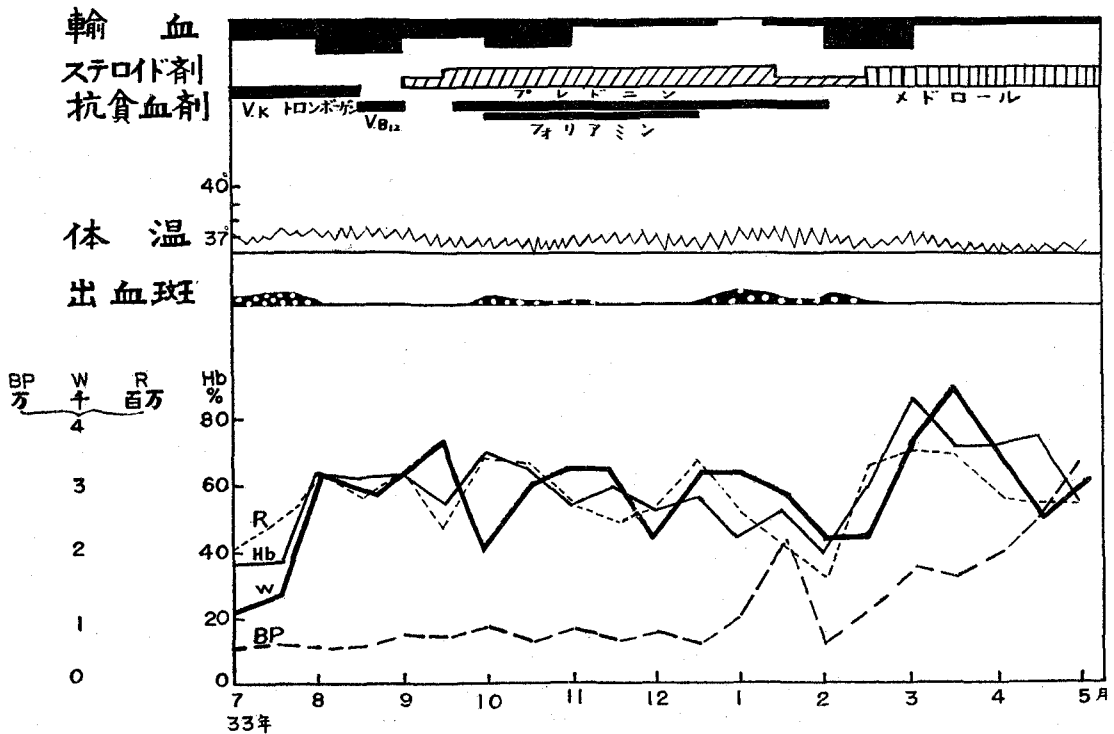
現病歴 昭和 31 年 6 月頃より自動車修理工場につとめ、常にオクタン価のたかいガソリンを使い、排気ガスのたちこめた部屋に起居していた。昭和 33 年 5 月ごろより、頭痛・眩暈、全身倦怠感ひどく、四肢にものがあつたあとは紫斑となるのにきづいた。6 月ごろより顔色蒼白となり階段の昇降時に動悸がひどいため、欠勤するようになった。またこのごろより歯齦出血あり、7 月 3 日には左視力障害、同月 7 日には右視力障害がおこり、7 月 12 日、母につづいて入院した。

入院時所見 体格栄養中等度、顔面蒼白浮腫状、眼瞼結膜貧血状、独楽音聴取、心陰影正常、心尖部軽度収縮期雑音あり、肝腫脹は判然とせざるも圧痛あり、脾ふれず、軀幹、四肢に出血斑あり、浮腫はみとめず、また両眼底に出血をみとめる。

諸検査成績、第一表の如く、入院時は高度の貧血状態で、血色素、赤、白血球数、血小板数全般にわたり高度に減少し、骨髓像にても、低形成著明であり、比較的淋巴球増多をみとめた。

また、第三表のごとく、出血時間の著明な延長があり、ルンベルレーデ氏反応陽性であつた。他は正常値であつた。

経過 入院後第二図のように、輸血毎日 100ml づつ施行し、またカチーフ、トロンボゲン、V B<sub>12</sub> を同時併用し、2 週間後には動悸もおさまり、出血斑も一時消失した。しかし、その後ときどき出血斑、微熱が出現した。8 月下旬には血色素 65% と増加したが、その後著明な改善がないため、9 月始よりプレドニン 10 mg より使用し、漸次増加し 9 月 13 日より維持量 20 mg としたにもかかわらず、9 月中旬より鼻出血および出血斑出現し、血小板減少、出血時間の延長がいちぢるしくなつてきた。9 月 20 日より 34 年 1 月 12 日



第二図 子 〇 23 才

までコバルトグリーンボールおよび葉酸を併用したが血液像はあまり改善されなかつた。10月17日の眼底検査では、両眼底の出血は吸収されていた。10月下旬ころより満月様顔貌となつてきた。これまでのプレドニン使用総量は約1000mgであつた。12月19日より顔面湿疹が発現してきた。プレドニン使用総量は1870mgである。

12月20日頃より眼瞼結膜が亜黄疸色となり肝炎の症状を呈したので輸血を中止し、肝被護療法施行により黄疸は軽快したので34年1月7日より再び輸血を開始した。その間プレドニンは継続した。2月初旬よりプレドニンをメドロールにきりかえ、1日12mg使用し、輸血も3月初旬まで毎日施行した。そのためか3月7日には血色素88%、赤血球数356万という入院以来の最良状態を示した。

同年5月4日、糖尿病を思わせる自覚症状は全くなかつたが糖同化能検査を行つたところ、第五表のごとく、500g米飯負荷で血糖値最高は182mg/dl(食後1時間)で食後2時間値は158mg/dl 3時間後131mg/dlで糖尿病の疑いを思わせる成績であつた。同年5月20日前回同様の検査を施行したところ、食後1,2,3時間とも140mg/dl以上の高血糖値をていし、尿糖も陽性であり、糖尿病と判明した。この時までのステロイドホルモンの使用総量はプレドニン2990mg、メドロール1228mgである。5月21日インシュリン感受性テストは、Radoslav 変法1.0で正常であつた。

第5表 血 糖 値  
子

時間	4/5 1959		8/5		20/5	
	血糖	尿糖	血糖	尿糖	血糖	尿糖
食前	mg/dl 81	-	mg/dl 100	-	mg/dl 99	-
米飯	500 g		270 g		500 g	
1時間後	182	-	166	-	156	+
2 "	158	+	136	-	167	+
3 "	131	+	132	-	161	-

同年6月4日、一時寛解の状態退院、その後は1週毎に100mlずつ輸血を施行し、経過観察中である。

### 考 察

両例は、母子でありしかもほぼ同時期に再生不

良性貧血を呈した例であるが、本邦において、家族的に再生不良性貧血を呈した報告は、昭和31年に「同時に姉妹二人にみられた再生不良性貧血」の例<sup>3)</sup>がみられるのみである。本症をおこした原因としては、息子の方は、2年間ガソリンを使用するなかで働いていたのが原因とも考えられるが、母はとくに職業上原因となるようなものは見いださず、また、家庭においても原因となるようなものは見いださなかつた。むしろ素質がある程度関係しているのではないかと考えられる。

次に、本例は長期のステロイドホルモン投与により、母子ともに糖尿病症状を呈したが、1940年 Long<sup>4)</sup>、1941年 Ingle<sup>9)</sup>、また1953年、1955年 Hansberger<sup>4)</sup>らが動物実験においてステロイドホルモン大量投与により、高血糖、糖尿をみ、これをステロイド糖尿病とよんだ。ACTH投与によつても同様で、これらのホルモンの併用は、体蛋白質からの糖原新生(Gluconeogenesis)を促進するとともに、ブドウ糖の利用速度を減退させ、ブドウ糖の細尿管吸収を減少せしめるものと考えられる。しかし1956年 Ingleの実験によれば、ラットにステロイド糖尿病を発生させるに必要なステロイドの最少投与量は、一匹あたりCortisone一日3mgで、人に換算すれば一日約10gという大量になる。また、ステロイド糖尿病とヒトの糖尿病との間にはかなりの相違点があり、ステロイド糖尿病はInsulinにたいして抵抗性があり、ホルモンの投与を中止すると、糖尿病は改善ないしは治癒するという特徴がある。文献<sup>4) 5)</sup>によれば、大量の副腎皮質ステロイドまたは、ACTHを使用した患者のなかから、ステロイド糖尿病の発症することもきわめてまれである、という点から、副腎皮質のステロイドがヒトの糖尿病発生にどれだけの関連を有するかについては、満足すべき結論を得られていないが、あまり関連がないのではないかといわれている。

一方、1949年、コーチゾンがリュウマチ患者に使用されていらい、1950年にはACTH、1951年にはハイドロコーチゾン、1955年にはプレドニンおよびプレドニゾン、そして1957年にはメチルプレドニゾンが広く臨床方面で使用され、その成果が多数報告されているが、すでに緒言でのべたように、その長期にわたる加療時にはしばしばステロイドホルモンの糖質効果、塩類効果

による副作用が種々みられるようになった。  
 Hench<sup>5)</sup>は510例のリュウマチ患者にコーチゾン、ハイドロコーチゾンを使用し、その副作用として精神変調をもつとも多くみ(125例24.5%)、ついで Cushing 症候とよばれるものおよび浮腫が多く、耐糖力低下は39例(7.6%)にみたが、糖尿病または潜在性糖尿病がないかぎりにはさして問題とならず、糖代謝はコーチゾン投与中止後2, 3週で正常にもどるといつている。また Goodman<sup>6)</sup>は、コーチゾン、ACTH 長期使用例(平均14.8カ月)100例の副作用をみているが、それによると Cushing 症候を呈せるもの85%でもつとも多く、糖尿は7%にみている。プレドニゾロンが使用されるようになってからはその塩類効果の減少により、副作用の発現頻度は少くなり、また質的にもややことなつてきたが、Henderson<sup>7)</sup>はプレドニゾロンを1066例に使用し、225例に副作用をみたが、やはり、中枢神経興奮、不眠、多幸症が多く、過血糖5例、糖尿は3例に、糖排泄域変化1例(但、潜在性糖尿病患者)をみた。また Brown<sup>8)</sup>らは、190例中33例に67種の副作用をみたが、やはり精神症状がもつとも多く、糖尿は2例にみられたにすぎない。また、三宅儀<sup>2)</sup>らは38例にプレドニゾロンを使用し、消化管出血4例、消化管症状を示したもの4例をみ、そのほか不眠、神経異常、蕁麻疹、満月様顔貌、色素沈着多毛症などの副作用をみたが、糖尿を呈した例はなかつた。また Neustadt<sup>9)</sup>はリュウマチ患者にプレドニンおよびプレドニゾロンを48例に、メチルプレドニゾロンを39例に、トリウムシノロンを38例に使用し、それぞれを比較検討しているが、その副作用としての糖尿を1) 6例(12.5%)、2) 2例(5.1%)、3) 1例(2.6%)にみている。すなわち、新しく改良合成されたメチルプレドニゾロン、トリウムシノロンは、ハイドロコーチゾンにくらべてそれぞれ抗炎症効果は4倍、3倍であり、しかも両者とも塩類効果は殆んどないすぐれた製品である。このように抗炎症効果の強力な製品が出れば、それだけ投与量も少なくてすみ、したがつて、副作用の発現も少くなるわけであるが、しかし、抗炎症効果とあいともなつて糖質効果も強力となつている現在、糖代謝方面の副作用については充分注意を要すると思う。以上の副作用の発現については、もちろんその投与量と期間が問

題となるのであるが、投与量が多いほど期間が長いほどその発現頻度はましているようであるが、はつきりした相関関係はわかつていない。性、年齢、素因、投与方法などにより差がみられるようである。

本症例の母の例においては、最初に糖同化能を測定していないから、潜在性糖同化障害がなかつたとはいきれないが、入院時糖尿陰性であつたことから、著明な糖尿病はなかつたものと思える。しかし、入院後プレドニン治療開始10カ月後、プレドニン総量2500mg使用後から糖尿病症状が発現し、インシュリンにたいして抵抗性であり、過血糖および腎の糖排出域値低下を示していることから、ステロイドにより発症したステロイド糖尿病と考えるのが妥当と思われる。

息子の場合には、プレドニン治療8カ月後の糖同化能検査では、糖尿病の疑を思わせる結果が出たが、2週間後の再試験(プレドニン2990mg、メドロール1228mg使用後)では糖同化能は増悪し、糖尿病になつていることから、ステロイドホルモンによる影響を考えられる。ステロイドホルモン投与を中止すれば両例とも発熱、出血傾向増悪がおこるので、投与を中止することができないため、ステロイド糖尿病が可逆性か否かを判定しえない状態であり、今後の経過を観察してゆきたいと思つている。

いずれにせよ、ロイマチスムスをはじめ血液疾患などに副腎皮質ホルモンを長期投与する必要がある場合、耐糖力低下または糖尿病状態が副作用としておこりうる可能性を考えて、注意深く観察してゆけば、本症のような例も相当発見しうらと思う。

## 結 語

母子ともほぼ同時期に再生不良性貧血に罹患し、治療剤として、プレドニンを長期使用し、いわゆるステロイド糖尿病になつた例を報告した。

稿を終るにのぞみ、御懇篤なる御指導をたまわつた中山教授、山田助教授に謝意をささげます。

## 文 献

- 1) 小宮悦造; 日臨 14 865 (1956) より引用
- 2) 三宅 儀・他; 内科 2 (3) 103 (1958)
- 3) 石井守政・他; 日血会誌 19 311 (1956)
- 4) 阿部正和・他; 「腺臓と内分泌」協同医書出版 書 754 (1958)
- 5) Hench, P.S. et al.: "The Medical use of

Cortisone<sup>®</sup> Blakiston Co. Inc. New York &  
Toronto, (1954)

- 6) **Goodman, L.S. et al.** : The Pharmacological  
Basis of Therapeutics. MacMillan Co. 1681

(1955)

- 7) 吉田常雄 ; 綜臨 5 726 (1956) より引用  
8) **Brown, E.B.** : J.A.M.A. 163 713 1957  
9) **Neustadt, D.H.** : J.A.M.A. 170 (11) 1959