

## 〔原 著〕

(東女医大誌 第31巻 第6号)  
(頁287—304 昭和36年6月)

## ステロイド糖尿病に関する研究

## 第1報 ステロイド糖尿病症例について

東京女子医科大学内科学教室 (主任 中山光重教授)

大 森 安 恵  
オオ モリ ヤス エ

(受付 昭和36年5月20日)

## I 緒 言

1936年 Kendall によつてコーチゾンが発見されて以来、多くの副腎皮質ホルモン剤が合成されその臨床面における活用はめざましく進歩し、リュウマチを始め各種疾患の治療に大いに貢献しているが、反面、投与による副作用がいろいろ報告されている。

副作用として満月様顔貌、多毛症、精神変調、浮腫、胃腸障害、血圧上昇、痤瘡、月経異常などがあげられているが、過血糖および糖尿を来す

いわゆるステロイド糖尿病の発症症例についての報告は、他の副作用に比し比較的少ない。かつその成因に関して種々論じられているが未だ解明されていない。われわれは血液疾患の治療として輸血および副腎皮質ホルモン剤を大量投与治療中、過血糖を呈し、いわゆるステロイド糖尿病を呈した症例を経験し、一部症例では剖検することが出来特異な所見を得たのでここに報告する。

## II 症 例

第1表 ステロイド糖尿病症例

症例	年齢性	基礎疾患名	糖尿の既往及び遺伝関係	治療より糖尿病発現までの月数	ステロイド糖尿病発現迄のステロイドの種類、量	死亡又は退院までの総量	発現までの輸血量	輸血総量	空腹時血糖値(最高)	1日尿糖値(最高)	転帰	剖検
1	59才♂	再生不良性貧血	(-)	約1ヵ月	MP 348 mg	MP 2124 mg	2200 cc	16400 cc	348 mg/dl	135 g	死亡	(+)
2	49才♀	"	(-)	約6ヵ月	P 2800	P 2800 MP 2696 DM 125 C 125	20100	35100	135	800	死亡	(+)
3	22才♂	"	(-)	約10ヵ月	P 2990 MP 1228	P 2990 MP 1408	15700	16600	99	(-)	存命	
4	44才♂	急性骨髄性白血病	(-)	約8ヵ月	DM 104 P 340 MP 32	DM 104 P 1700 MP 32	4600	7600	128	8.2	死亡	(+)
5	35才♀	"	(-)	約4ヵ月	MP 708	MP 2180	10900	21000	133	(-)	死亡	(-)
6	43才♂	慢性骨髄性白血病	(-)	約5.5ヵ月	P 1140	P 1140	4300	4300	118	不明	存命	

MP……メチルプレドニゾン

DM……デキサメサゾン

P……プレドニゾン

C……コーチゾン

Yasue ŌMORI (Nakayama Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College) Studies on steroid diabetes. I. Case-report of steroid diabetes.

第2表 症例1. 末梢血液像および骨髓像

月 日	30/IV	18/V	20/VI	20/VII	26/VIII	28/IX	19/X	26/X
血色素量	33%	56	65	70	67	60	40	33
赤血球	105万	270	315	432	380	314	211	118
網状赤血球	6%	5	5	6				
栓球	4200	64800	6300	17280	11400	9420	2100	
白血球	1800	3300	2300	3100	2200	1800	2900	800
白血球百分率	好中球	3	8	3	2	4	10	
	桿状核分葉核	25	25	21	5	5	19	
	大	6	16	24	37	43	25	
	小	61.5	48	49	51	43	39	
	好酸球	2	1	0	0	0	0	
単球	2.5	2	3	5	5	7		

症例は第1表の如く再生不良性貧血3例，急性骨髓性白血病2例，慢性骨髓性白血病1例，合計6例で，そのうち2例は健在であるが，残り4例は死亡し，その中3例は剖検することができた。

**症例1：小○治○ 51才 男 ミシン販売業**  
再生不良性貧血

既往歴：49才パラチフス。45才右中耳炎に罹患。

家族歴には特記することはない。

現病歴：昭和34年1月初め耳鳴，心悸亢進，息切れがあり，2月某病院ドックに入院。冠不全と貧血を指摘されている。当時血色素64%，赤血球290万，白血球3500であつたが，貧血の原因に対する精査は受けていない。また尿糖は陰性，葡萄糖100g負荷による糖同化能検査には異常を認められていない。その後階段の昇降にさいし，心悸亢進が強く，微熱がつづき，下肢に浮腫を生じたので，同年4月30日当科に入院した。

入院時所見：体格栄養中等度，顔面やや蒼白，眼瞼結膜貧血状，心尖部に収縮期雑音を聴取，肝脾を触知せず。下肢に軽度浮腫を認むも軀幹，四肢に紫斑，点状出血はない。脈搏整，72/分，血圧118/74。

検査成績：血色素33%，赤血球105万，白血球1800，栓球数4200で，血液像に好中球の減少が目立ち(第2表)，さらに骨髓組織像は著明な脂肪髄で，有核細胞数9550で再生不良像を認め，再生不良性貧血と診断された(第3表)。出血時間は21分で延長，凝固時間正常，ルンペルレーデ反応は強陽性であつた。尿尿には異常はみられなかつた。心電図上は冠不全の徴はみられず正常，眼底には両側乳頭周辺に多数の出血斑がみられた。

		有核細胞数 9550		1/V
白血球系	好中球	骨髓芽球		0%
		前骨髓球		1.2
		後骨髓球		18.0
		桿状核		3.1
	分葉核		5.0	
好酸球	好酸球			0.8
	好塩基球			0
	単球			0
	淋已球			38.0
赤血球系	大赤芽細胞	塩多正	基染性	2.3
		正染性		0
	正赤芽細胞	塩多正	基染性	5.4
		正染性		0
		正染性		10.9
		骨髓巨核細胞		0
		網状織内皮細胞		2.3
		プラスマ細胞		1.3

経過：入院後輸血1日100ccおよびメチルプレドニソロン12mgを併用投与により，徐々に貧血の回復，栓球数の増加を示し，自覚症が改善された。上記治療開始後約1カ月目に尿糖は証明されなかつたが，米飯500gを負荷し，糖同化能検査を行なつたところ，空腹時血糖値103mg/dl，食後1時間180mg/dl，2時間174mg/dl，3時間154mg/dlで明らかに糖同化能異常を認めた。これまでに使用したステロイドホルモン量(以下ス・

第3表 症例1. 検査成績

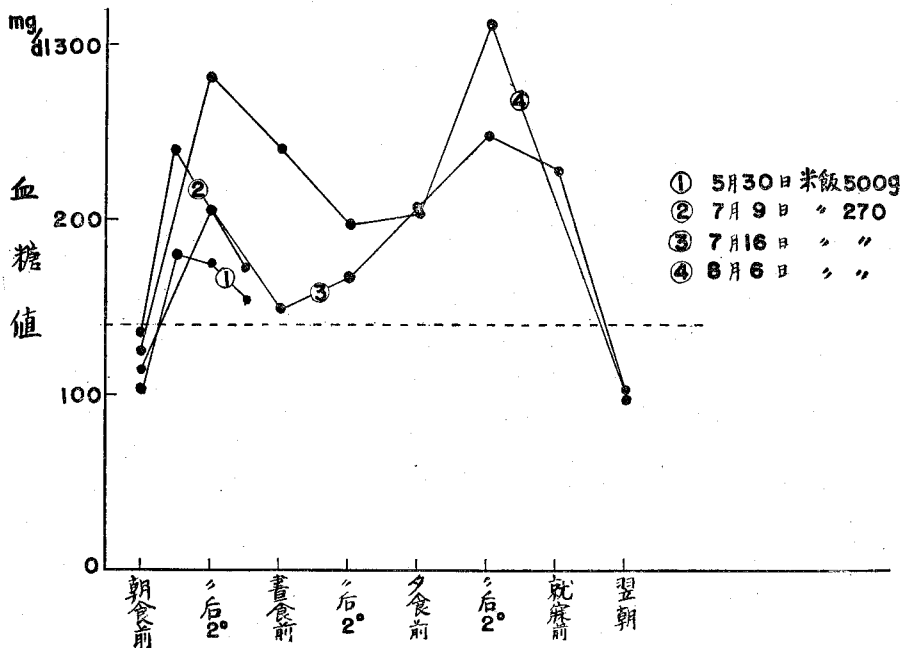
項目	月日	1/V	6/VI	1/VII	6/X
総蛋白		g/dl 6.12	6.67		6.28
A/G		2.60	1.88		1.36
総コレステロール		mg/dl 115		159	126
硫酸亜鉛法		11.15			5.0
NPN		mg/dl 28			33
Na			mg/dl 340	334	
K			" 19.5	16.6	
Cl			" 369	369	
モイレングラハト		4			
高田反応		(-)			
出血時間		21'	11'		23'

ホルモン量と略す)はメチルプレドニソロン 348 mg, 輸血量は 2200cc で, 口渴その他糖尿病に関する自覚症は認められなかつた。その後上腕側に点状出血があらわれ, 38°C 位の発熱をみたので, ス・ホルモン量は減量せず, 水性ペニシリン 1日 120 万単位投与, 直ちに下熱し血球数は引続き増加の傾向を示し, 以後発熱もみられず, 基礎疾患は緩解するかに見え 輸血の間隔も 1日おきにな

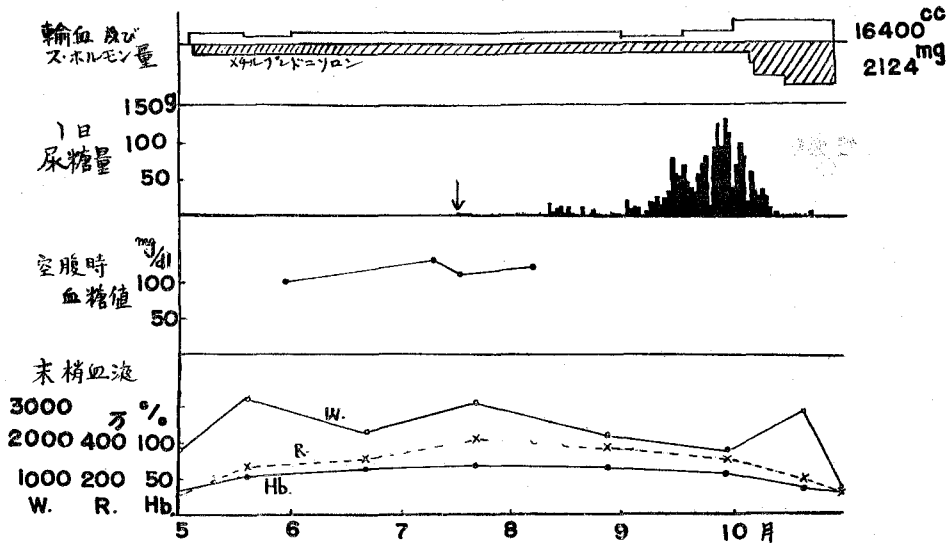
つたが, 漸次尿量が増加し, 7月に入つて食後に尿糖が出現した。

この時の血糖曲線は第1図の如く, 前回に比しさらに耐糖力低下を示した。同時に入院時, 最高 120, 最低 70mm Hg 前後の血圧が 150/100 前後となり軽度上昇をみた。血清電解質は軽い低カリウム血症を示したのみで, 著変はなかつた(第3表)。ドック入院のさい指摘された冠不全は, 入院中その発作はなく, 自覚的には特に苦痛となる障害はなかつたが, 時に点状出血が上腕, 下肢にみられ, ス・ホルモン量は減量できず, 1日 12mg を維持量として約 2カ月続けた。入院時見られた眼底出血は 9月に入り却つて少なくなつたが, 9月 21日連続止血剤を併用していたにもかかわらず, 血尿を来し, つづいて全身にかなり強い点状出血および紫斑を来たしたので, ス・ホルモンは 24mg に増量した。1日尿糖量は漸次増加し(第2図)発病当時 0.5g 前後のものが, 100g を超えるようになった。

なお出血傾向が強いため, 連日の皮下注に耐えられず, インシュリンは投与を行なわなかつた。血尿は約 10 日目にて軽快したが, 10月に入つて再び熱発し, 頭痛を訴えるようになり, メチルプレドニソロンを 36mg に増量した。強力な止血剤使用と, ス・ホルモンの増量が効を奏し, 一時下熱,



第1図 症例1. 血糖値の推移



第2図 症例1. 経過概要

下肢の点状出血も少なくなつたが、血圧が急に下り、重病感を増すとともに、再び  $38\sim 39^{\circ}\text{C}$  の高熱がつづき、メチルプレドニソロンは  $48\text{mg}$  に増加したが効なく、10月25日前昏睡状態、時に間代性痙攣を起して26日死亡した。死亡までの輸血総量は  $16,400\text{ cc}$ 、メチルプレドニソロン投与量は  $2124\text{mg}$  であつた。

**症例2：**徳○ふ○ 49才女 主婦 再生不良性貧血

既往歴：22才乳腺炎。分娩は6回、いずれも正常。

家族歴：末子が同病に罹患している他、糖尿病その他遺伝関係はない。

現病歴：昭和30年頃から疲れた時などに顔が浮腫状となり、膝部に紫斑が出没したが受診したことはなかつた。昭和32年12月初旬頃より、全身倦怠感、下肢に浮腫が出、階段を登ると動悸が強くなり、同年12月25日某病院に受診、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。骨髓穿刺にて骨髓有核細胞数1万、出血時間11分、血沈1時間70であつた。入院中時々鼻出血、歯齦出血、皮膚点状出血があり、 $38^{\circ}\text{C}$  前後の発熱が数回あつた。同年5月6日血色素65% 赤血球数324万、白血球数1400、栓球数13万にて、同月13日本院へ転院して来た。この約4カ月間に投与された輸血総量は  $8000\text{ cc}$ 、プレドニソロン量は  $300\text{mg}$  であつた。

入院時所見：体格栄養中等度、顔面蒼白、眼珠結膜貧血状、心尖部軽度収縮期雑音を聴取、肝臓は1横指触知し圧痛あり。脾臓はふれない。浮腫は認めず。軀幹、四肢に紫斑点状出血が多数ある。

歯齦出血軽度、眼底には異常を認めない。血圧  $116/70$ 。第4表の如く血色素61%、赤血球367万、白血球数3800。胸骨穿刺による骨髓組織像は著明な脂肪髓で有核細胞数16,800。出血時間12分、凝固時間は正常。肝機能はBSP排泄試験で45分5%で軽度障害があるほか、尿尿には異常を認めなかつた(第5表)。

経過：入院後直ちに毎日  $100\text{cc}$  の輸血を行なつたが、血球数は増加の傾向をみせず、出血傾向が強くなり、さらに微熱がつづくようになったので6月1日よりプレドニソロンを併用、最初  $30\text{mg}$  で投与を開始し、漸減しつつ1カ月後に中止したところ、当日より  $38^{\circ}\text{C}$  に達する高熱が持続し、再びプレドニソロン  $10\text{mg}$  を継続投与した。これで歯齦出血と発熱が抑制されたが、8月に入つて満月様顔貌が著明になつた。

ス・ホルモンおよび輸血の併用療法開始後約6カ月目に口渴を訴えるようになり、11月19日早朝空腹時検尿で尿糖が陽性であることを発見した。翌20日米飯  $200\text{g}$  で糖同化能検査を行なつたところ、空腹時血糖値  $176\text{ mg/dl}$ 、1時間値  $273\text{ mg/dl}$ 、2時間値  $282\text{ mg/dl}$ 、3時間値  $257\text{ mg/dl}$  で明らかに異常を示し(第3図)尿糖1日量は  $161\text{g}$  に達した(第4図の尿糖量は3日間の平均値を表す)。ス・ホルモン投与前に糖同化能検査を行なつていないが、頻回の検尿で尿糖陰性であつたことから、ステロイド糖尿病と診断し、直ちにNPHインシュリン12単位を投与し、口渴はやや軽快

第4表 症例2. 末梢血液像および骨髓像

月 日		S33' 12/V	16/VI	8/VII	9/IX	20/XI	S34' 19/I	13/III	8/V	29/VI	10/IX	16/XI	3/XII
血 色 素		61%	60	66	67	51	48	57	68	50	57	60	75
赤 血 球		367万	363	383	334	248	193	263	324	309	305	338	290
網 状 赤 血 球		2%	0	0.5	0	5	9	11	12	19	12	56	
栓 球		3800	0	3800	1000	4600	3860	5260	3000		9000	6760	470
白 血 球		2500	1566	1250	2000	2700	2275	3225	3700	1700	3500	2800	4700
白 血 球 百 分 率	好 後 骨 髓 球	1%	3	0	0		0.5	1	0	0	0	0	
	中 桿 状 核	4	8	5.5	6		3	0	5	3	5	7	
	球 分 葉 核	18	12	4	8		27	25	21	27	51	36	
	淋 巴 球	9	41	16	21		26.5	36	47	41	30	50	
	大 小	67	35	69	50		38.5	27	17	23	9	3	
好 酸 球		0	0	0.5	1		0.5	0	4	1	0	2	
	単 球	1	1	5	14		4	11	6	5	5	2	
赤 芽 球											2個	6個	

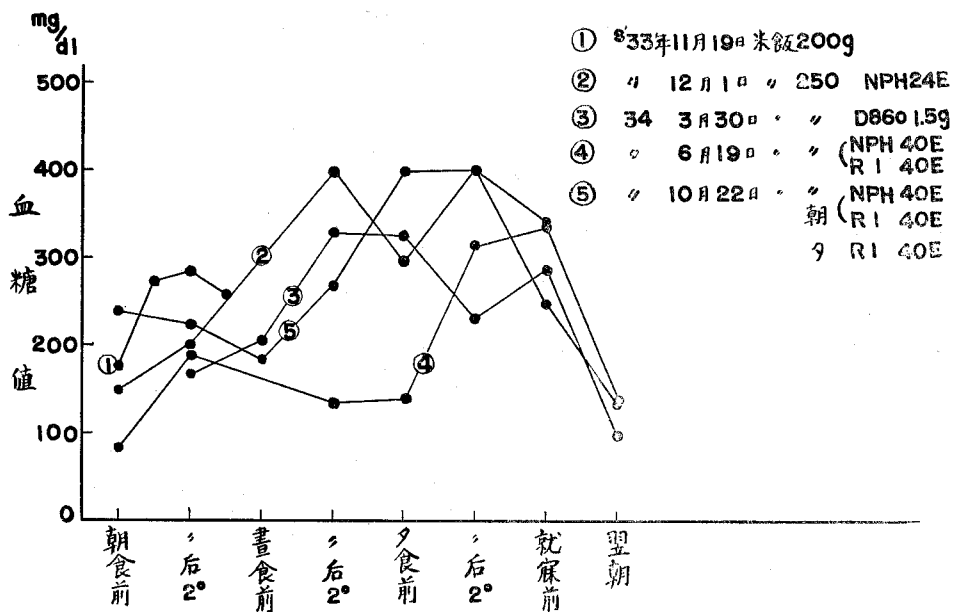
したが、尿糖量は減少せず、1日100gを越え、インシュリン24単位に増量してもなお40~50gに達したので、34年1月25日からトルブタマイド1g投与に切りかえ、尿糖量は50gから10g前後に漸次減少し、さらにトルブタマイド1.5g投与によつて、陰性化または10g以下となつたがトルブタマイドの肝細胞または骨髓に対する作用を考慮して再び4月1日よりNPHインシュリンに変更した。この間、血色素量は大体40~80%を

第5表 症例2. 検査成績

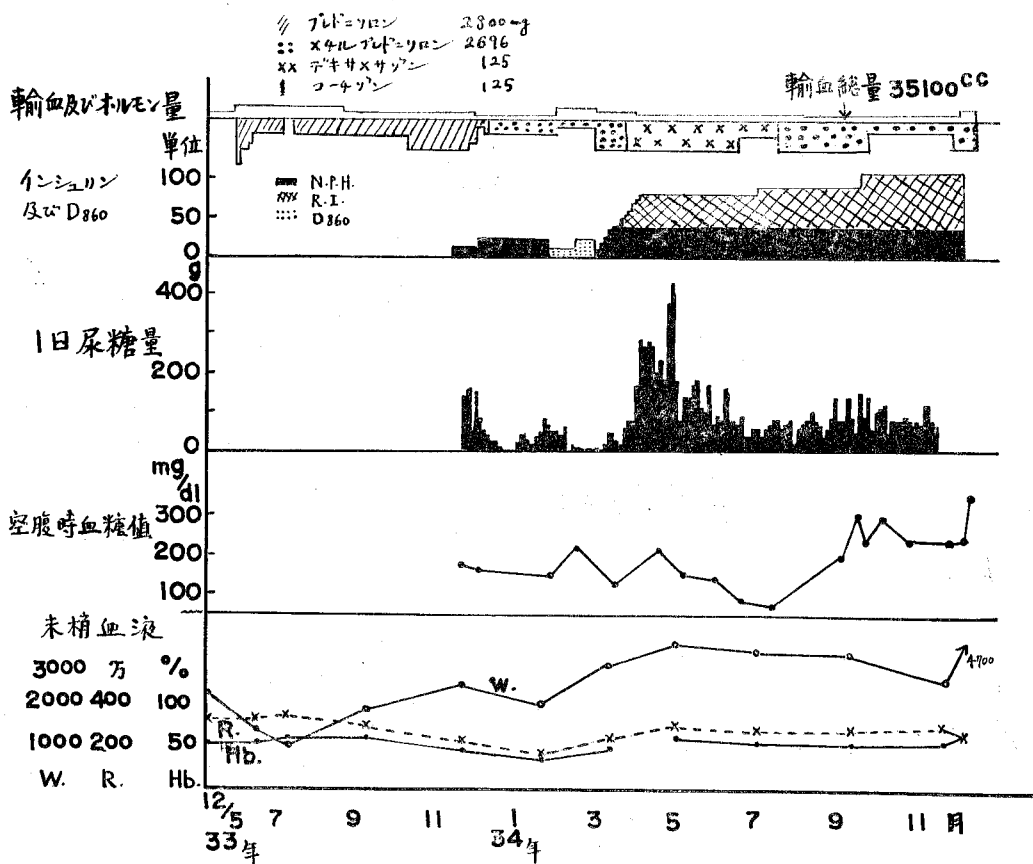
項目	月 日	S33' 13/V	29/X	S34' 11/V	16/IX
総 蛋 白		9.05g/dl	5.34	7.35	6.94
A/G		1.02	0.98	1.26	1.16
総コレステロール		mg/dl 171	301	140	181
磷 脂 質		8.1"		12.6	9.9
NPN		33 "		24	21
Na			mg/dl 306	330	327
K			16.8"	16.2	15.6
Cl			349"	336	349
モイレングラハト		6		5	8.5
高田反応		±		-	-
BSP		5%	10	20	15
出血時間		12'	11	20	14

		有 核 細 胞 数 16800	31/V
白 血 球 系	骨 髓 芽 細 胞		0
	好 前 骨 髓 球		0.4
	中 骨 髓 球		17.2
	球 後 骨 髓 球		4.0
	分 桿 状 核 葉 核		5.7
好 酸 球	好 塩 基 球		4.9
	好 塩 基 球		0.4
	単 球		0.4
	淋 巴 球		48.0
赤 血 球 系	大 赤 芽 細 胞	塩 基 性 多 染 性	0.9
		正 染 性	0.9
		正 染 性	0
骨 髓 巨 核 細 胞	正 赤 芽 細 胞	塩 基 性 多 染 性	4.0
		正 染 性	5.7
		正 染 性	0
	骨 髓 巨 核 細 胞		0
	網 状 織 内 皮 細 胞		4.0
	プ ラ ス マ 細 胞		1.3

維持したが、血小板数は増加せず、四肢および腹部に出血斑が次々に出現した。満月様顔貌は顔面紅潮と相まつて、一層目立ち、精神状態も常に興奮しがちで食餌療法を守らず、これもス・ホルモンの副作用と思われた。4月1日からNPHインシュリン20単位に変更したが、尿糖はなお300g排泄されるので26単位、36、40、52単位と増



第 3 図 症例 2. 血糖値の推移



第 4 図 症例 2. 経過概要

第 6 表 症例 3. 末梢血液像および骨髓像

月 日		S33' 14/VII	30/IX	25/XI	S34' 13/I	13/IV	12/V	
血 色 素		39%	57	61	45	72	56	
赤 血 球		233万	333	257	266	352	278	
網 状 赤 血 球		4%	2	3	5	5	7	
栓 球		56000	10000		5300	36000	61000	
白 血 球		1200	3300	3300	3200		3300	
白血球百分率	好中球	後 骨 髓 球	2%	2	0	3	0	0
		桿 状 核	7	3	3	10	2	13
		分 葉 核	33	4	10	11	15	32
	淋巴球	大	9	58	38	27	37	7
		小	45	28	40	43	43	45
	好 酸 球	0	1	1	1	1	1	
	単 球	4	4	8	5	2	2	

量したが変化なく、4月末にはNPHインシュリン 40 単位としレギュラーインシュリン 36 単位併用にてなお最高800gにおよぶ尿糖量を示した。NPHインシュリン 40 単位、レギュラーインシュリン 40 単位でようやく 200~100gの尿糖量におさえることができたが、口渴があり尿量は 3300 ccに達した。当時の血糖曲線は第3図の如く過血糖を示し、Radoslav変法によるインシュリン感性テストは 0.72 で耐性を示した。6月初めから腹部膨隆し、下肢に浮腫を生じた。6月13日鼻出血が約 30 分つづき、この頃から腹水貯溜、全身点状出血がさらに強くなった。尿蛋白陰性、腎機能検査はPSP排泄試験 15 分 40%、2 時間値 80%で正常。心不全を認めず。これもス・ホルモンの副作用と思われたが、全身出血傾向に対して中止することができず、メチルプレドニソロン 16 mg を維持量として継続投与した。利尿剤としてクロールサイアザイド、炭酸脱水酵素抑制剤を強力に用いたにもかかわらず、浮腫は消滅せず、体重は 8 月半ば、58kg となった(入院当時 53 kg)。血色素量 60% 前後の状態が、貧血に関する自覚症状がなく好調なので、輸血は 4 日に 1 日の割で 100cc ずつ行なわれたが、栓球数は依然 1 万以下であった。

NPHイ、およびレギュラーイ、1日合計90単位投与にかかわらず、9月15日の空腹時血糖値は 302 mg/dl の高値を示し、以後インシュリンはNPH40単位、レギュラー 70 単位、合計 110 単位を維持量としたが、尿糖量は 50g~150gの間を交

		有 核 細 胞 数 12500	16/VII
白血球系	好中球	骨 髓 芽 球	0
		前 骨 髓 球	0.4
		骨 髓 球	2.8
		後 骨 髓 球	2.4
		桿 状 核 球	12.3
	好酸球	分 葉 核	6.6
		好 酸 球	0.3
		好 塩 基 球	0
		単 球	2.0
		淋 巴 球	47.2
赤血球系	大赤芽細胞	塩 基 性	0
		多 染 性	5.0
		正 染 性	0
	正赤芽細胞	塩 基 性	0.6
		多 染 性	8.0
正 染 性	8.6		
	骨 髓 巨 核 細 胞	0	
	網 状 織 内 皮 細 胞	0.8	
	プ ラ ス マ 細 胞	3.0	

動した。10月に到つて浮腫はやや減少し、新しい出血斑もなく、症状は静止状態にみえたが、11月21日突然、高熱を発生し胸部湿性ラ音を聴取、クロラムフェニコール、ペニシリン、テトラサイクリン等の抗生物質に反応せず、12月4日より前昏睡状態となり12月12日死亡した。これ迄の輸血総量 35,100cc、ス・ホルモン量は、プレドニソロン 2800 mg、メチルプレドニソロン 2696mg、デキサメサ

第7表 症例3. 検査成績

月日	S33/ 15/VII	22/IX	21/XI	15/XII	S34/ 9/V
総蛋白	g/dl 7.47	7.40	7.0		6.4
A/G	2.53	2.33	1.79		2.02
総コレステロール			mg/dl 211	147	135
Na			309	総ビリルビン 4.63 間比1.83 直比2.78	15.8
K			16.4		
Cl			396		
モイレングラハト	6		9	22	6
高田反応	(-)		(-)	(-)	(-)
BSP	5%	5↓	5↓		15
出血時間	20'30"	41'	7'	7'	4'

ゾン 423.2mg, コーチゾン 125mg であつた。

症例3: 徳○学○ 23才 男子 自動車修理工 再生不良性貧血 症例2の末子。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 母がほぼ同時期に同病に罹患しているほか特記すべきことなし。

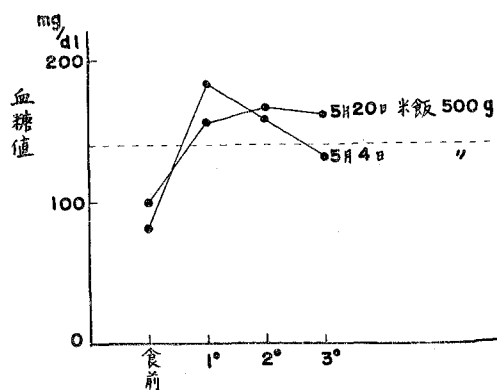
現病歴: 昭和31年, 21才から自動車修理工場に元気で勤務していたが, 昭和33年4月頃より全身倦怠感つよめまい, 頭痛があり, 6月頃顔色の悪いのに気付き, 齒齦出血および, 階段の昇降にさいし動悸がひどくなり, 7月に入つて視力障害があらわれ, 7月12日母につづいて入院した。

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。独楽音および心尖部に軽度収縮期雑音を聴取, 肝脾は触知しないが肝臓部に一致して圧痛がある。軀幹, 四肢に出血斑を認めるが発熱はない。眼底は両側共円板状の大きな出血斑があり, 黄斑部の出血が視力障害の原因になつていた。第6表の如く血色素量 39%, 赤血球233万白血球 1200, 栓球数 56,000, 骨髓有核細胞数は 12,500 で全般に低形成著明, 再生不良性貧血の診断の下に, 直ちに増血止血剤と共に毎日 100cc の輸血を施行し, 2週間後には動悸や眩暈, 頭痛等自覚症の改善をみたが, 貧血はさほど回復せず, さらに点状出血が散発するので, 9月2日からプレドニソロンを維持量20mgとして併用投与した。しかし時に齒齦出血, 鼻出血が見られ, 9月22日には出血時間は 41分に延長していた。血色素量は徐々に増加して 63% となり, 10月半から輸血

は1日おきになつた。この頃既に満月様顔貌となり, 瘡瘡がひどく, 顔面湿疹も認められた。12月に入つて眼球結膜が垂黄疸となり, モイレングラハト22, 尿ビリルビン陽性, 血清ビリルビン量 4.63mg (直接比 2.78mg), BSP13% で, 血清肝炎の疑いの下に12月20日から輸血を1時中止し肝臓療法を強力に行なうことになつた。このため一旦止つていた鼻出血が再三出現した。黄疸は漸次軽快消失したので翌34年1月7日から輸血を再開したが, 出血傾向がみられるので, プレドニソロンからメチルプレドニソロンに切り換え, 維持量を 12mg とした。栓球数はさほど増加の傾向がなかつたが, 血色素量は 50~60% を保ち, 4月には輸血は1週間1回の割合で行なわれた。母が重症ステロイド糖尿病のため, 本例もその副作用を考慮して, 5月4日米飯 500g を負荷して血糖検査を行なつたところ, 第5図の如く空腹時血糖 81mg/dl, 1時間値 132mg/dl, 2時間値 158mg/dl, 3時間値 131mg/dl で糖尿病の疑いのあることがわかつた。その後時に食後尿糖陽性になることがあり, 約3週後の5月20日, 再検査を行なつたところ, 空腹時血糖値 100mg/dl, 1時間 158mg/dl, 2時間値 166mg/dl, 3時間値 161mg/dl で明らかに糖尿病曲線を示した。インシュリン感性テストは Radoslav 変法 1.0 で正常であつた。

これまでに投与したス・ホルモン量はプレドニソロン 2990mg, メチルプレドニソロン 1228mg 輸血量は 15,700cc であつた。

5月7日の胸骨骨髓穿刺による有核細胞数は, 42400, 出血時間4分で皮膚点状出血も消失し, 入院時視力障害の原因になつていた眼底出血もほと



第5図 症例3. 血糖値の推移



第 8 表 症例 4. 末梢血液像および骨髓像

月 日		12/XI	30/XI	28/XI
血色素		54%	80	82
赤血球		231万		372
網状赤血球		5%	28	1
白血球		25410	17950	7440
血小板		5600	9800	25700
白血球百分率	骨髓母細胞	10.5%	33	84
	前骨髓細胞	0	0	0
	好中球	0	4	1
	後骨髓細胞	0	0	0
	桿状核	4.5	13	1
	分葉核	14	23	2
	淋巴球	31	7	6
	大	39.5	19	3
	小			
	好酸球	0	0	0
単球	0.5	1	3	

有核細胞数 27000		13/XI	
白血球系	骨髓芽球	64.5%	
	好中球	前骨髓球	0
		骨髓球	2.0
		後骨髓球	1.0
		桿状核	1.0
	分葉核	3.0	
	好酸球	酸球	0
		塩基球	0
		単淋巴球	18.5
	赤血球系	大赤芽細胞	塩多正
基染性			0.5
染性			0
正赤芽細胞		塩多正	1.0
		基染性	3.0
		染性	2.0
系		骨髓巨核細胞	0
		網状織内皮細胞	0
		プラスマ細胞	0

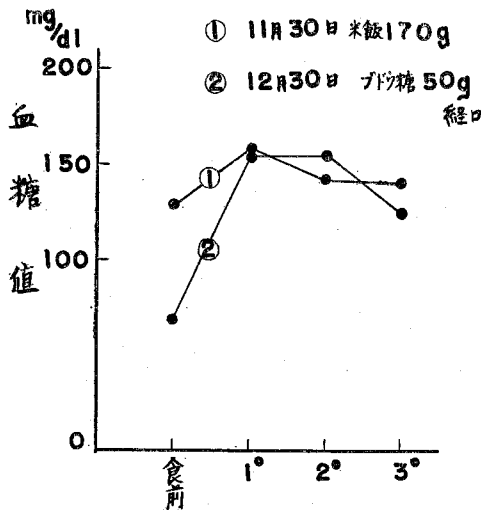
んど跡を残さず吸収され、1週おきの輸血でも血色素量 50~60% を保ち、自覚症がないため、34年5月末日退院し、外来治療に切りかえ、メチルプレドニソロン 12mg を維持量のまま現在通院治療中である。血糖は増加の傾向をみていない。

症例 4：小○幸○ 44才 男子 調理士、急性骨髓性白血病。

既往歴：25才発疹チフス。

家族歴：母親が脳溢血で死亡。その他特記すべきことなし。

現病歴：昭和34年1月より左坐骨神経痛および発熱が



第 6 図 症例 4. 血糖値の推移

第 9 表 症例 4. 検査成績

月 日	13/XI	1/XII
項目		
総 蛋 白	6.21g/dl	7.05
A/G	2.14	
総コレステロール	124mg/dl	144
N P N		28mg/dl
Na		324 "
K		21.6 "
Cl		346 "
出 血 時 間	2' 30"	6' 0"

つづき、同年3月10日某病院に入院、貧血、脾腫、白血球増多(50000)あり。血液末梢像に骨髓母細胞 90% を認め、胸骨骨髓穿刺にて有核細胞数 39 万、骨髓母細胞は 92.4% をしめ、急性骨髓性白血病と診断され、デキサメサゾンおよび、6メルカプトプリン(6MP)輸血の併用投与をうけ約2カ月で軽快退院し、以後6MP 50mg、デキサメサゾン 1.6mg を維持量として外来通院していたが、同年10月頃より膝関節痛、腰痛、発熱が再燃し、11月13日当科に入院して来た。

入院時所見：全身栄養障害を認めるが、満月様

第 10 表 症例 5. 末梢血液像および骨髓像

月	日	27/Ⅲ	11/Ⅳ	16/V	20/Ⅵ	10/Ⅶ	28/Ⅷ	16/Ⅸ	4/Ⅺ
血	色	34%	54	83	63	60	59	57	54
赤	血	172万	308	404	303	284	350	309	313
網	状	21%		2	3			0	0
粒	赤	43000	46000	44440	27270	2840		0	0
白	血	2600	3700	13600	8600	9600	18000	31100	8300
白血球百分率	骨髓母細胞	48%	55	67	76	71	86	78	42
	前骨髄細胞	2	8	1	5	9	1	4	5
	好中球	0	0	2	1	0	0	0	0
	好中球	1	0	3	0	0	0	0	0
	好中球	2	0	1	0	0	0	0	1
	好中球	4	3	9	3	2	0	13	11
	リンパ球	30	27	15	9	15	3	0	10
	リンパ球	8	2	0	2	1	6	5	7
	好酸球	0	0	0	0	0	1	0	0
	単球	5	1	2	4	2	3	0	24
	その他		4						

顔貌で、一見元気そうに見える。しかし腰痛のため苦悶状、皮膚は乾燥し、眼瞼結膜および爪床蒼白、脾腫なし。肝臓は1横指半触知する。皮下出血や点状出血は認めない。眼底は脈絡膜硬化があるほかは白斑および出血斑を認めず。

第8表の如く、貧血および末梢血液像に10.5%の骨髓母細胞を認め、直ちに1日100ccの輸血を施行、プレドニソロン30mgを併用投与して下熱し、腰痛および諸関節痛は軽快したので20mgに減量したところ、翌日再び38°Cの発熱と共に胸痛を訴えるようになり、ス・ホルモンは漸次増量し60mgに達したが、高熱をおさえきれず、白血球は増多の一途をたどり、昭和35年1月3日入院後約1カ月半、発病以来約1年の経過で死の転帰をとつた。

本例は発病当初、急性骨髓性白血病の症状軽快にス・ホルモンが著効を奏し、長期連用したので、ステロイド糖尿病に留意し11月30日米飯170g(300gの負荷を行なう予定であつたが170gしかたべられなかつた)で糖同化能検査を行なつたところ、第6図の如く軽度の異常を認めた。尿糖量は12月4日0.05%程度で、多くは陰性であつたが、死の直前1月1日は1日尿糖量8.2gであつた。11月30日糖負荷試験を行なうまでに用いた

		有核細胞数 481500	38/Ⅲ
白血球系	骨髓芽球		74.8%
	好中球	前骨髄球	0
		骨髄球	3.0
		後骨髄球	0.8
		桿状核	2.8
		分葉核	11.4
	好酸球		0.2
	好塩基球		0
	単球		0.2
		淋巴球	0.4
赤血球系	大赤芽細胞	塩基性	0.4
		多染性	0.2
		正染性	0
	正赤芽細胞	塩基性	1.0
		多染性	2.8
	正染性	1.2	
骨髓巨核細胞		0	
網状織内皮細胞		0.4	
プラスマ細胞		0.4	

輸血量は、前回某病院入院をふくめて合計4600cc、ス・ホルモン量はデキサメサゾン104mg、プレドニソロン340mg、メチルプレドニソロン32mgであつた。

第11表 症例5. 検査成績

月日	6/VI	30/VI	30/XI
項目			
総蛋白	8.58g/dl	8.79	7.85
A/G	0.93	0.83	0.74
総コレステロール	198mg/dl	93	
NPN	27 "	24	34
Na		327mg/dl	317
K		17 "	17.8
Cl		369 "	250
高田反応	3 (+)		(-)
BSP	0		
出血時間	2'30"	18'	50' ↑

症例5：吉○ま○子 36才 女子 主婦，急性骨髄性白血病。

既往歴：31才で3人目の末子を妊娠中，子癇の発作があつたが無事出産。

家族歴：9人兄妹のうち姉1人が肺結核に罹患したことあり。

現病歴：昭和33年12月31日突然悪寒，発熱，下痢をもつて発病し，腸チフス，リュウマチ，肺結核等の疑いの下に種々抗生物質の投与をうけたが軽快せず，貧血のあるのに気付いて1月31日某病院に入院，血色素量16%，赤血球119万，白血球6300で3月までに約2300ccの輸血をうけたが貧血の改善をみず，全身脱力感，微熱を主訴として当病院に転院して来た。

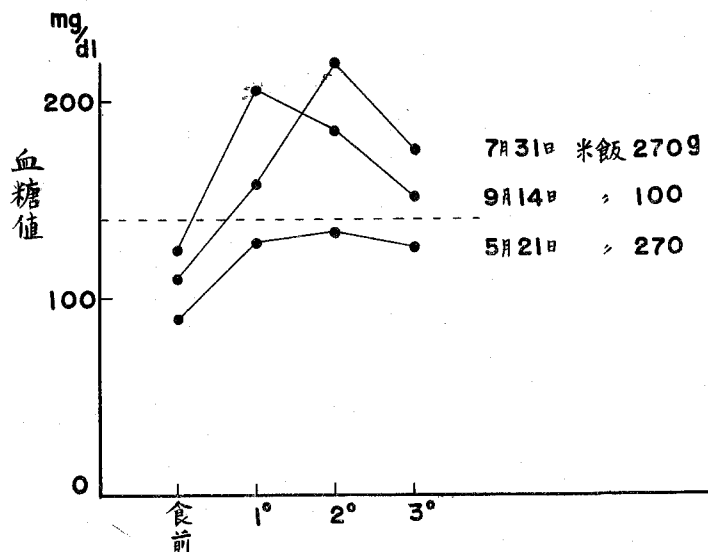
入院時所見：体格栄養中等度，顔面蒼白，肺に理学的所見なく，肝，脾を触知せず。微熱があるが，全身に出血傾向の徴候を認めない。入院時第10表の如く，血色素35%，赤血球172万，白血球2600，末梢血液像に48%の骨髄母細胞を認めFiatus leucämicusあり。さらに胸骨骨髄穿刺では有核細胞数48万で，74.4%は骨髄母細胞であることから，急性骨髄性白血病と診断された。

増血剤，輸血およびメチルプレドニソロン16mg～4mgを併用投与し，貧血は徐々に回復したが，骨髄母細胞は増加の一途をたどり，ス・ホルモンの増量でも阻止できず，出血時間は2分30秒から同年9月には32分となり，著しい出血傾向を示した(第11表)。ス・ホルモン投与開始から約2ヵ月後に施行した糖同化能検査はほぼ正常であつたが(第7図)4ヵ月後の7月31日には明らかに過血糖を示し，尿量の増加(平均2500cc)を見た。しかし尿糖は陰性で，口渴その他糖尿病に関する自覚症はみられなかつた。菌膿は自発痛を伴つて高度に腫脹し，8月末より40°Cに達する不定の高熱が持続，肝脾の腫脹を来して12月16日肺炎を併発，死亡した。

糖同化能異常を示すまでのス・ホルモン量はメチルプレドニソロン708mg，輸血量は10900ccであつた。

症例6：石○仁○郎 43才 男子 運送会社荷物扱い，慢性骨髄性白血病。

既往歴：幼時より軽度の知能障害あり，(父親によれ



第7図 症例5. 血糖値の推移

第12表(1) 症例6. 末梢血液像および骨髓像

月	日	2/II	15/III	15/IV	25/V	25/VI	9/VII	4/VIII
血	色	40%	85	100	98	95	100	94
赤	血	281万	419	577	445	420	413	410
網	状	6%			3			
粒	赤	66000	4600	115400	99000	100000	11000	100000
白	血	5400	3100	6900	3500	3300	4400	3800
白血球百分率	骨髓母細胞	3%	10	6	11	3	2	4
	前骨髓細胞	1	2	0	6	1	3	1
	好中球	1	6	0	0	0	0	0
	後骨髓核	4	2	3	0	0	0	0
	桿状核	37	21	23	2	6	4	2
	分葉核	28	29	32	58	62	55	66
	リソソーム	10	18	14	14	20	20	2
	大小	11	4	19	9	6	14	21
	好酸球	0	2	0	0	2	2	2
	単球	0	5	3	0	0	0	2
その他	5	1	0	0	0	0	0	

第13表 症例6. 検査成績

項目	2/II	19/V	28/VI
総蛋白質	7.8g/dl		
A/G	2.06	2.15	
総コレステロール	142mg/dl	128	
硫酸亜鉛法	8.6		
NPN	30mg/dl	28	
Na	327		
K	17.5	17.5	
Cl	364	371	
BSP	0%		25
高田反応	-	-	
ビリルビン	0.87mg/dl	5.29 <sup>直</sup> 4.35 <sup>間</sup>	0.95
モイレングラハト	7	18	6
出血時間	2'	3'30"	2

第12表(2)

		有核細胞数 122000	16/II
白血球系	骨髓芽球		1.8%
	好中球	前骨髓球	12.5
		後骨髓球	30.6
		桿状核	5.8
		分葉核	13.3
		好酸球	2.6
		好塩基球	1.4
		単球	0
		淋巴球	2.8
	赤血球系	大赤芽細胞	塩多正
		塩多正	0.7
		塩多正	0
正赤芽細胞		塩多正	1.5
		塩多正	0.5
		塩多正	0.8
	骨髓巨核細胞		0
	網状織内皮細胞		0.2
	プラズマ細胞		0.8

ば2才の時脳膜炎に罹患したためであるという)

家族歴：母親が30才台で面疔で死亡したほか特記すべきことなし。

現病歴：昭和35年1月15日頃から時に眩暈，鼻出血を見ることあり。同時に顔面浮腫状となり嘔声が始つた。

嘔声は次第に悪化し1月末には発声困難となつたので某耳鼻科を受診したところ，貧血を指摘され，2月1日当科に入院した。

入院時所見：体格栄養中等度，顔面やや浮腫状

で蒼白。嘔声あり、約2横指脾を触知。血圧 150/80、問診ではつきり解る程の知能障害は認めない。

入院時血色素量 40%、赤血球 281 万で貧血著明、白血球数は正常であるが、末梢血液像は第12表(1)の如く白血病像を示し、さらに胸骨骨髓穿刺にて有核細胞数 122,500。その組織像は第12表(2)の如くであった。

比較的軽微な臨床症状等から併せ考えて、亜急性または慢性骨髓性白血病と診断され、輸血とス・ホルモン併用療法が開始された。

ス・ホルモンはプレドニソロン 20mg から漸減し 5mg を維持量とし、輸血は1日 100cc で、開始約 20 日後にはほとんど貧血は回復し、同時に嘔声も軽快、脾腫も消失したので、輸血は4月初め中止された。栓球数も6万~10万前後を有し、出血傾向もなく、末梢血幼若細胞も増加の傾向を示さないで、4月23日一旦退院したが、5月17日頃より黄疸が出現し(黄疸指数18)5月17日血清肝炎の疑いの下に再入院した。当時貧血は認めなかつたが、時々鼻出血があつた。依然 Aleukie の状態にて末梢血の骨髓母細胞は5~11%。肝臓は触知せず。ス・ホルモン 5~10 mg および肝臓療法で黄疸は約3週後には消失、8月半に軽快退院した。初回入院時、米飯 270g および 300g を負荷して糖同化能検査を試みた際は、異常を認めなかつたが、ス・ホルモンおよび輸血併用療法開始から約 5.5カ月後の8月13日同検査ではあき

らかに糖尿病状態を示し、尿糖陽性であつた。これまでの輸血量は 4300cc、プレドニソロン量は 1140mg であつた。満月様顔貌その他の副作用は認めていない。

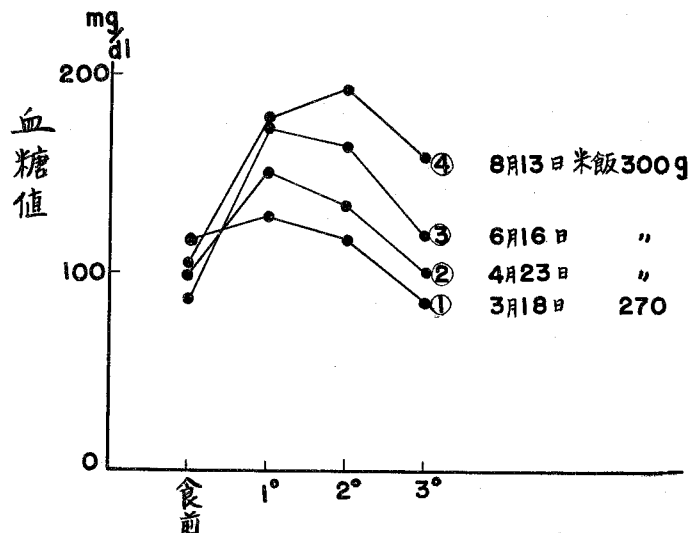
### III 剖検所見

以上6症例のうち死亡したものは4例あり、このうち剖検し得た3例(症例1, 2, 4)についての剖検所見では、血液病特有の所見および抵抗力減弱による感染症等の二次的所見は別として、軽重の差はあるが次のような共通点を認めた。すなわち、

1) 全身的なヘモジデローゼの傾向がつよく、脾臓、肝臓、膵臓、骨髄、リンパ腺では間葉性細胞のみならず、実質細胞にも鉄の沈着が見られた。このヘモジデローゼ傾向は単なる長期輸血例ではみられない程強いものであつた(写真1, 2, 6, 7)。

2) 膵臓においては実質細胞、毛細管内皮細胞に鉄沈着を見、さらに大小不規則な島の新生を認めた。しかしこの島細胞は  $\alpha$  細胞とも  $\beta$  細胞ともつかない円柱上皮様の細胞から成つていて核は形が不揃いで、かなり濃縮した核が混在している第4例では  $\alpha$  細胞がやや多くみられた(写真3, 8)。

3) 副腎は皮質、髓質とも萎縮し、特に皮質のリポイドは著明に減少し、第1例では、球状帯、第2例では束状帯がはつきり判らぬ位減少していた(写真5)。



第8図 症例6. 血糖値の推移

4) 脳下垂体は、第1, 4例では著変がないが第2例では、好酸性細胞に核の濃縮した退行型が多く、好塩基性細胞では、しばしば空胞を含むものが見える。

5) 甲状腺はコロイド減少、巣状の実質萎縮が見られ、軽度ではあるが、間質はジデローゼを伴っている。

6) 皮下および諸内臓には脂肪組織が異常に増加していた。

7) 肝臓は、肝細胞、星細胞、間質細胞に鉄の沈着がある。この程度は症例により多少異なり、鉄沈着の著明な第2例では肝硬変への動きが認められた(写真4, 9)。

#### IV 考 按

副腎皮質の糖コルチコイド分泌過剰によつておこる糖尿病状態は、クッシング症候群として周知のものであるが、実験的に副腎ステロイドを大量投与して過血糖と糖尿の出現することを最初に観察したのは Ingle<sup>1)</sup>である。彼はコーチゾン、ハイドロコーチゾン、コルチコステロンを正常ラットに大量注射して、この事実を証明し、さらにインシュリン耐性を示し、著しい窒素の負の出納を見ること、ステロイドを中止すると糖尿病は自然に回復すること等の特性を認めて、これにステロイド糖尿病と名づけた。次いで1948年 Conn<sup>2)</sup>は Ingle の実験を人に応用して1日120~150単位のACTHを投与し2g~50gに到る尿糖および過血糖を認め、インシュリン耐性、負の窒素平衡を見た。これが人のステロイド糖尿病に関する初めての記載である。

副腎ステロイドの研究が進むにつれ、次々に新しい強力な物質が合成され、その臨床面への応用が各種疾患に画期的な成果を収める一方、その副作用が各方面から報告されるようになり、その中で特に重要な副作用としてステロイド糖尿病の症例が漸次注目されるようになった。1953年 Bookmann<sup>3)</sup>は紅斑性痕瘡、天疱瘡の患者をコーチゾンおよびACTHで治療中に惹起した5症例を、Creveld<sup>4)</sup>はネフローゼ型腎炎の小児にACTHを投与して起きた1例を、Traissac<sup>5)</sup>は肝硬変症の1例に大量のコーチゾンを投与して惹起した1例を、Rausch-Stroomann<sup>6)</sup>は天疱瘡と紅皮症に同じくコーチゾンとACTHで治療中ひき起した13例をそれぞれ報告している。わが国では、石突が

コーチゾンおよびプレドニンで血液疾患を治療中にひきおこした3例を、同様に梅原<sup>9)</sup>が7例について報告している。ここに挙げたわれわれの症例は、石突、梅原の報告例に等しく、その基礎疾患はすべて、血液病であること、糖尿病に関する家族歴または既往症を持たない点で、諸外国の症例と異なっている。これはおそらく、わが国に血液疾患が多い反面、糖尿病は逆に諸外国に多いことを意味するのではなからうか。

ステロイド糖尿病の成因に関しては、未だ定説はない。副腎皮質糖ホルモンが糖原新生作用を有していることは既に知られていることであるが、さらに Boutwell および Chang<sup>10)</sup>は糖消費量の低下を報告し、1950年既に Kass<sup>11)</sup>らは、ACTHを投与した患者に見られた腎性糖尿について述べ、Froesh<sup>12)</sup>も糖ホルモンが腎の再吸収能に及ぼす影響について注目しているが、耐糖力低下と糖尿の出現とは一定の関係を見出し得ず、われわれの症例では、症例2を除きすべてが、糖尿出現以前に耐糖力の低下を見ている。従つてこれらは、ステロイド糖尿病の成り立ちの条件であつてもその根本原因には考えられない。Kobernick<sup>13)</sup>、Hau-sberger<sup>14)</sup> Lazarus<sup>15)</sup>らは動物実験によつて、脾臓の可逆的ないし不可逆的に起こる器質的変化を見ているが、人のステロイド糖尿病についての病理所見は報告がない。

われわれの観察した上記6症例は重症再生不良性貧血または、不治の白血病で、ステロイドホルモンを中止すると症状が悪化するので、ほとんど死に到るまで継続投与された関係上、中止して糖尿病状態が軽快するか否かは見る事ができなかったが、症例2は、ステロイド糖尿病としては重症で、これに一致して脾臓の器質的変化が高度なのでおそらく中止しても、糖尿病状態はそのまま続いたのではないかと思う。脾臓の器質的変化は輸血によるヘモジデローゼを基盤として発生しており、これらの症例のステロイド糖尿病の発症に輸血が大きな役割を果していることが窺える。すなわち輸血と、ステロイドホルモンを併用投与した上述の血液疾患では、単に輸血のみ投与された患者群に比し高度のヘモジデローゼを示す。これはステロイドホルモンが何らかの形で鉄代謝に関係し、これがさらにブロンズ糖尿病に類似の病変を示し、ステロイド糖尿病を惹起したものと考え

る。従つてこれらは将来完全なヘモクロマトーゼに発達することが想定される。当教室で敗血症、リュウマチ、ネフローゼ等の患者数例にプレドニソロン維持量 10~5mg を短期間継続投与したものに過血糖は証明していない。比較的長期のものでリュウマチ患者 2 例にプレドニソロンを単独投与して 10 カ月および 1 年 3 カ月後（総量約 1800 mg）に糖同化能検査を試みたが異常を認めず、尿糖も証明されなかつた。リュウマチは血液疾患に比し、維持量が少ないことにも由来するであろうが、上記症例中 1 および 5 症例が、メチルプレドニソロン 348mg ないし 708mg で既に過血糖を呈している事実と比較してステロイド糖尿病発症に輸血が大きな役割を果している感を深くする。

糖尿病状態の軽重はよくその剖検所見と一致し症例 2 は著しい過血糖を示したが剖検例中最も強いヘモジデローゼが見られた。症例 4 は極く軽い過血糖を示した。輸血量が前者に比し非常に少なく、従つてヘモジデローゼの傾向、膵臓における病変も軽度であつた。梅原<sup>8)</sup>は、“軽症あるいは実験的ステロイド糖尿病は、過剰の外因性糖ホルモン自身の影響によるところが大であり、糖ホルモンの糖代謝あるいは腎機能に対する作用がその主役を演ずるものであるが、重症ステロイド糖尿病においては体内における外因性糖ホルモン過剰の去つた後においても、なおその症状の存続するのは糖ホルモン自身の直接影響よりも、なんらかの間接的あるいは二次的因子の働きを想定しなければならない”といつているが、第 1, 第 2 例ではヘモジデローゼが強くおそらく糖同化能異常は不可逆的のものであり、第 4 例は軽度であるから可逆的であり、梅原の想定を肯定する成績を得た。

輸血および、ステロイドホルモンを併用投与してから、ステロイド糖尿病発現までの期間は最短 1 カ月、最長 10 カ月で画一性は見出し得ず、それまでの使用量も各個人によつて異なる。これはステロイドホルモンを支配する脳下垂体およびその他の内分泌腺との平衡関係に個人差があるためと考える。

血液疾患の治療に現今、ステロイドホルモンは不可欠の薬剤であるが、その投与に当つては、長期かつ大量投与を必要とするものについては、常に前記の副作用の発現に留意し、適時糖同化能検査を施行し、適切な治療を併用する必要があると

思考する。

## V 結 語

再生不良性貧血 3 例、急性骨髄性白血病 2 例、慢性骨髄性白血病 1 例、計 6 例の血液疾患に、副腎皮質ホルモン製剤の長期使用と輸血療法を行なつた結果発症したステロイド糖尿病について報告し、3 例の剖検所見よりステロイド糖尿病の発症に、この場合輸血が密接な関係のあることを想定した。

本論文の要旨は昭和 35 年 4 月第 33 回日本内分泌学会総会において発表した。

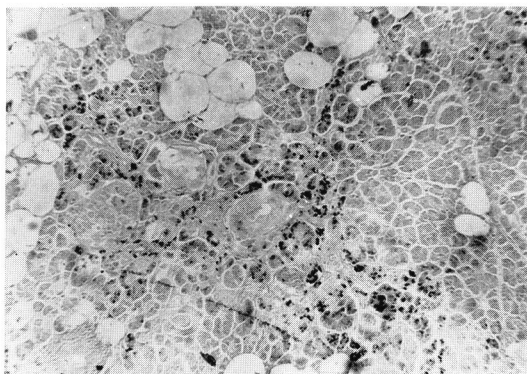
稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた中山教授、山田助教授、渡辺亮先生、病理学教室の今井教授に厚く御礼申し上げます。また各症例を受持たれた医局の諸先生、病理学教室の武石、近藤、平山諸先生に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Ingle D. J. : Endocrinology 29 ; 649, (1941)  
Ingle D. J., et al : Am. J. physiol. 166 ; 171, (1951)
- 2) Conn J. W., et al : J. Lab. & Clin. Med., 33 ; 651 (1948)
- 3) Bookmann J. J. : Diabetes, 2 ; 100 (1953)
- 4) Creveld Svan : Annales Paediatricae Fennic 3 ; 521 (1957)
- 5) Traissac F. J. : 1958. Kongresszentralblatt für die gesamte innere Medizin (Die Behandlung der Cirrhose mit Delta-Cortisone. Schwerer Cortisone Diabetes)
- 6) Rausch-Stroemann et al : 第 3 回国際糖尿病学会抄録より
- 7) 石突吉持・他 : 日本内分泌誌, 33(9) : 828 (1957)
- 8) 梅原千治・他 : 日本臨床 18 (7), 1223 (1960)
- 9) Bautwell F. K. et al : Arch. Biochem. & Biophysics, 50 ; 461, (1954)
- 10) Kass E. H. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & M., 73 ; 669 (1950)
- 11) Froesh R. et al : J. clin. Invest. 37 ; 524
- 12) Kobernick et al : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 74 ; 602 (1950)
- 13) Hausberger F. X. et al : Endocrinology. 53 ; 423 (1953)
- 14) Lazarus S. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89 ; 114 (1955)

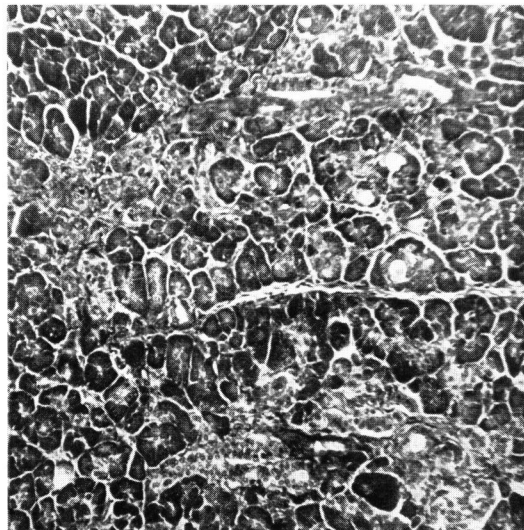
## 大森論文付図(1)

写真1



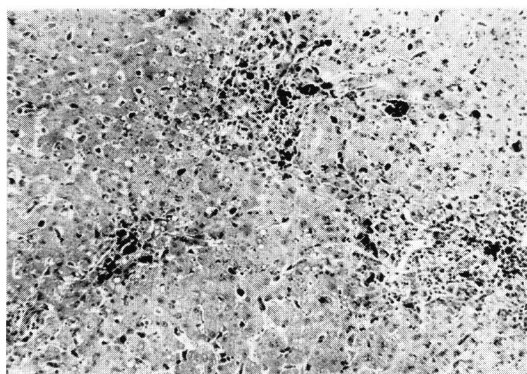
症例I 脾臓の鉄沈着 (鉄染色 ×100)

写真3



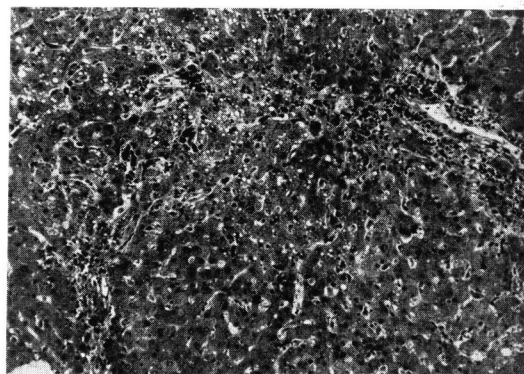
症例I 脾臓 (masson 染色×100)

写真2



症例I 肝臓の鉄沈着 (鉄染色× 100)

写真4

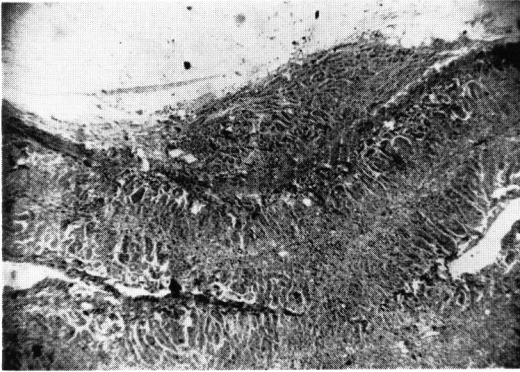


症例II 肝臓 (masson 染色×100)



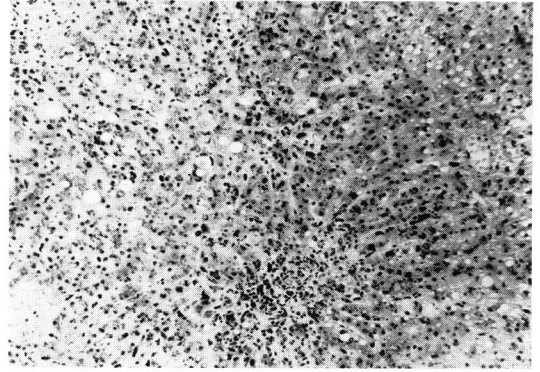
大森論文付図(2)

写真5



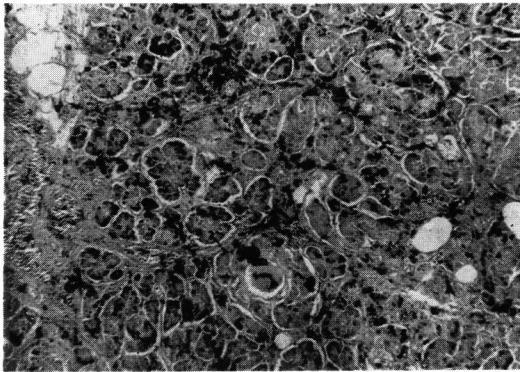
症例II 副腎 (masson 染色 ×35)

写真7



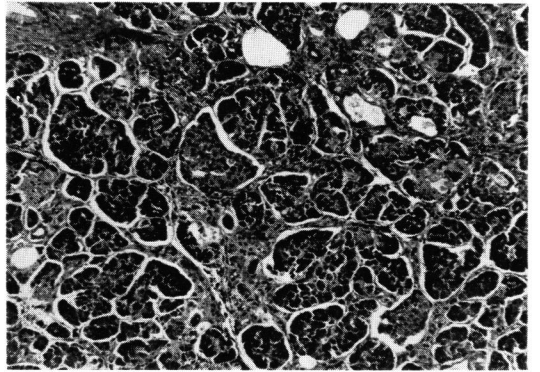
症例II 肝臓の鉄沈着 (鉄染色×100)

写真6



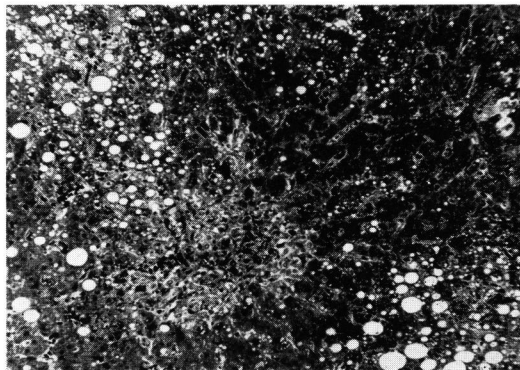
症例II 脾臓の鉄沈着 (鉄染色×100)

写真8



症例II 脾臓 (masson 染色×100)

写真9



症例II 肝臓 (masson 染色×100)