

下垂体腺腫に伴った神経因性膀胱の2例

都立大久保病院泌尿器科（部長：細田和成）

黒川 順二*

細田 和成

稲田登戸病院泌尿器科（部長：寛 龍二）

加藤 幹男

寛 龍二

埼玉医科大学泌尿器科学教室（主任：岡田耕市教授）

平賀 聖悟

NEUROGENIC BLADDER WITH PITUITARY ADENOMA:
REPORT OF TWO CASESJunji KUROKAWA and Kazushige HOSODA
Urological Clinic, Tokyo Metropolitan Ohkubo Hospital
(Chief: Dr. K. Hosoda)Mikio KATO and RYUJI Kakehi
Urological Clinic, Inada-Noborito Hospital
(Chief: Dr. R. Kakehi)Seigo HIRAGA
From the Department of Urology, Saitama Medical School
(Director: Prof. K. Okada)

Two cases of neurogenic bladder with pituitary adenoma are reported. The pituitary adenomas produced excessive GH (growth hormone). The etiology of the neurogenic bladder was not identified by X-ray examination or any other tests. Urodynamic study, however, indicated a functional cause of neurogenic bladder.

Case 1 was a 55-year-old male, who had a relatively small pituitary adenoma with mild symptoms. Urologically, there was complete urinary retention. Cystometrogram showed a flaccid pattern, detrusor-sphincter dyssynergia in sphincter-EMG and ice water test was negative.

Case 2 was a 67-year-old female, who had a large pituitary adenoma and severe symptoms. Cystometrogram showed an almost normal pattern, however, there was detrusor-sphincter dyssynergia and ice water test was negative.

We suggested that the neuropeptide takes some part in the pathophysiologic cause of neurogenic bladder.

Key words: Neurogenic bladder, Pituitary adenoma, Neuropeptide

* 現：東海大学移植学教室

緒 言

中枢神経障害に合併した神経因性膀胱の報告は数多く見られるが、手術の行なわれていない下垂体疾患に合併した神経因性膀胱の報告は皆無と云ってよい。最近われわれは、成長ホルモン産生下垂体腺腫に伴った神経因性膀胱の2例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

症例1：55歳，男性

初 診：1983年2月20日

主 訴：尿閉

既往歴：1983年2月14日，右足第5末節骨々折

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1983年2月14日，上記既往疾患のために稲田登戸病院整形外科入院中，排尿障害の訴えがあった。同時に嘔気を生じ，その後食思不振となり，7日後には全身衰弱，乏尿のため急性腎不全の疑にて泌尿器科へ転科した。泌尿器科的にはこの時乏尿とともに完全尿閉の状態であった。

入院時現症：身長 164.0 cm，体重 68.5 kg，顔面，四肢に末端肥大症が認められた。神経学的検査において特に異常はなかった。

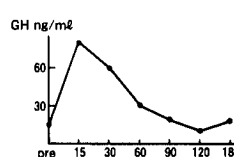
入院時一般検査成績：末梢血，赤血球数 457×10^4 ，白血球数6,000，血色素 14.8 g/dl，Ht 値 50.3%，血

小板数 8.0×10^4 ，血液生化学検査 GOT 22 U/l，GPT 29 U/l，LDH 601 U/l，ALP 190 U/l，LAP 36 U/l， γ -GTP 37 U/l，総ビリルビン 0.5 mg/dl，BUN 59.5 mg/dl，Cr 4.4 mg/dl，Na 179.8 mEq/l，K 4.4 mEq/l，Cl 126 mEq/l，Ca 9.7 mg/dl，P 3.6 mEq/l，血糖 98 mg/dl，総蛋白 7.7 g/dl，Alb 4.4 g/dl，尿検査，比重 1.016，pH 6.0，蛋白 (+)，糖 (-)，沈査，赤血球 1-5/HPF，白血球 30-50/HPF，上皮 1-5/HPF (Table 1)。

入院時内分泌学的検査成績：ADH 2.2 U/l，GH 17 pg/ml，TSH 1.3 U/ml，LH 18 mIU/ml，FSH 19 mIU/ml，ACTH 60 pg/ml，LH-RH test でホルモン産生腫瘍に特異的といえる paradoxical response を示した (Table 1)。

Urodynamic study: Urolabs (Life-Tech 社製) を用い，初診後1年4カ月に検査を施行した。尿流測定は自排尿がなく，尿道内圧波形 (UPP) は最大内圧 13 cmH₂O と低値，膀胱内圧測定で最大膀胱容量 600 ml，最大内圧は56 cmH₂O とやや低く，カテーテル周囲からの尿漏 (voiding around the catheter: VAC) は認められず，弛緩型膀胱と診断した。また外肛門括約筋々電図測定は detrusor-sphincter dys-synergia (DSD) を示し ice water test は陰性であ

Table 1. Laboratory data, case 1

Peripheral blood count		Urine	
WBC	6000	Grav	1.016
RBC ($\times 10^4$)	457	pH	6.0
Hb g/dl	14.8	Prot	(+)
Ht %	50.3	Glucose	(-)
Plat ($\times 10^4$)	8.0	Sediment	
Serum		RBC /HPF	1-5
		WBC	30-50
		Epith	1-5
Hormone		ADH μ U/ml	2.2 (1.3-9.5)
		GH pg/ml	17 (5>)
		TSH μ U/ml	1.3 (8.0>)
		LH mIU/ml	18 (2-32)
		FSH	19 (4-42)
		ACTH pg/ml	60 (10-90)
		LH-RH test	
		GH ng/ml	
			

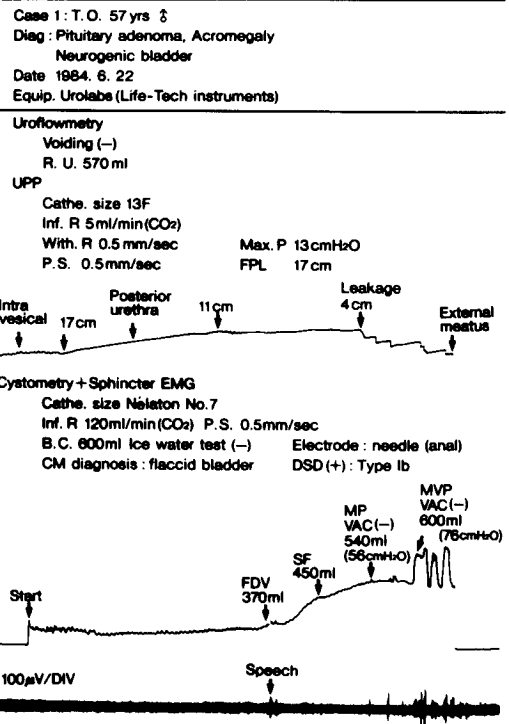


Fig. 1. Uroynamics data, case 1

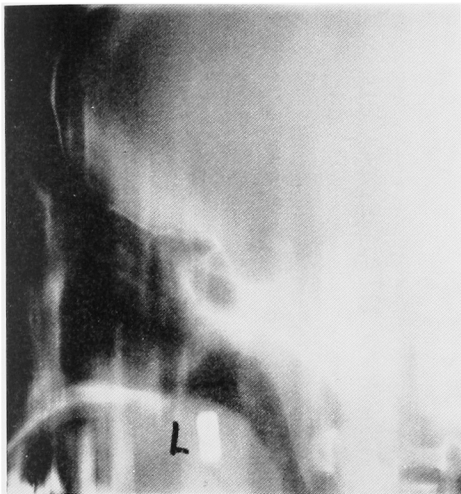


Fig. 2. A lateral skull tomogram shows a slightly enlarged sella turcica that was 22×15 mm in diameter on the original film

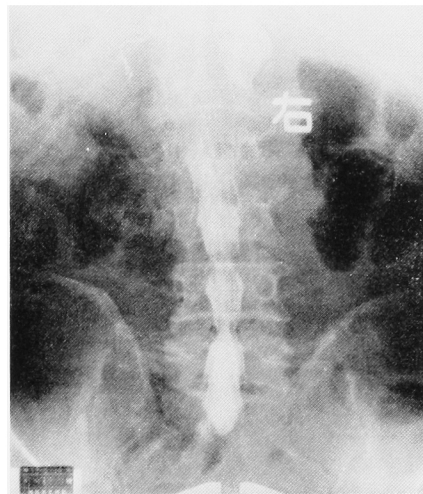


Fig. 4. No remarkable change on the myelogram with slightly passage disturbance of radiopaque medium



Fig. 3. Brain CT shows low density in sella turcica



Fig. 5. A picture of the patient shows characteristic acromegalic face and note disproportionately large hands

った (Fig. 1).

X線検査所見・頭部側面の断層撮影でトルコ鞍 22×15 mm と軽度の拡大が認められた (Fig. 2). 頭部 CT ではトルコ鞍内部は low density を示した (Fig. 3). IVP, 膀胱造影, 尿道造影にはとくに異常は見られなかった. 排尿障害の原因となる脊髄神経障害の検索のためにミエログラム検査を施行したところ, 第3, 4および第4, 5腰椎間に極く軽度の通過障害を認めたが, 神経学的に顕性の異常を生ずと思われる所見はなかった (Fig. 4).

入院経過: 成長ホルモン産生下垂体腺腫およびこれに伴う神経因性膀胱と診断した. しかし, 急性腎不全を合併したので, まず腎不全に対する治療を行なった. 一時的に膀胱内へ経尿道的にカテーテルを留置し輸液療法を施行したところ, 入院7日後には BUN

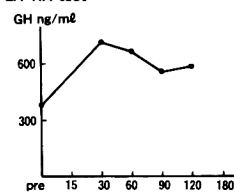
19.3 mg/dl クレアチニン 1.3 mg/dl, Na 143.4 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 99.4 mEq/l, と正常化した. 腎不全改善後に尿路X線検査を施行したが, 前述のように異常は認められなかった. しかし, その後も排尿障害は改善せず尿閉状態が続いたため間断的自己導尿法を指導し, 入院約2カ月後に退院した. なお, 原疾患の下垂体腺腫については, 腺腫が小さいために視神経の圧迫症状はなく, ホルモンレベルの上昇も軽度で末端肥大症などの症状も比較的軽いことから, 外科的治療は行わず, 保存的に経過を観察することとした.

症例2: 61歳, 女性

初診: 1984年6月23日

主訴: 排尿障害, 脱力感

Table 2. Laboratory data, case 2

Peripheral blood count		Urine	
WBC	4200	Grav	1.020
RBC ($\times 10^4$)	355	pH	6.0
Hb g/dl	11.3	Prot	($\pm$)
Ht %	36.3	GLUCOSE	(-)
Plat ($\times 10^4$)	12.6	Sediment	
Serum		RBC /HPF	2-3
GOT U/l	60	WBC	5-6
GPT	89	Epith	5-6
LDH	234	Hormone	
ALP	71	GH pg/ml	416 (5>)
γ -GTP	57	TSH μ U/ml	1.3(8.0>)
T-bil mg/dl	0.5	LH mIU/ml	5.7(3.0-276)
BUN	59.4	FSH	2.5(3.5-149)
Cr	4.4	ACTH pg/ml	50 (10-90)
Na mEq/l	136.0	LH-RH test	
K	4.5	GH ng/ml	
Cl	101.2		
Ca mg/dl	8.6		
P	2.5		
Glucose	110		
T-prot g/dl	7.2		
Alb	4.1		

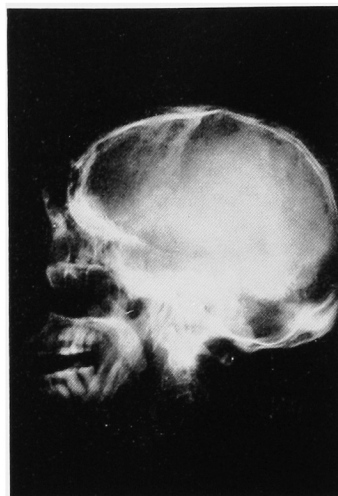


Fig. 7. A lateral plain skull x-ray film shows a markedly enlarged sella turcica with a "double floor" contour

Case 2: I. K. 61 yrs ♀
 Diag: Pituitary adenoma, Acromegaly
 Diabetes mellitus, Neurogenic bladder
 Date 1984.7.11
 Equip. Uro 2100 system (DISA)

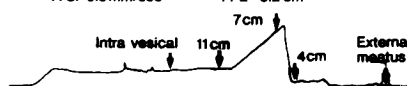
Uroflowmetry

Voiding (-)
 R. U. 280 ml

UFP

Cathe. size 13F
 Inf. R 2ml/min (CO₂)
 With. R 0.5mm/sec
 P. S. 0.5mm/sec

Max. P 70 cmH₂O
 FPL 5.2 cm



Cystometry + Sphincter EMG

Cathe. size Noleston No. 8
 Inf. R 100ml/min (CO₂) P. S. 1mm/sec
 B. C. 349ml Ice water test (-)
 CM diagnosis: normal type

Electrode: needle (anal)
 DSD (+): Type Ib

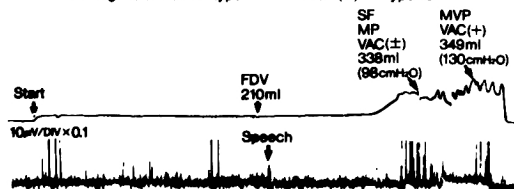


Fig. 6. Uroynamics data, case 2

既往歴: 51歳時軽度の糖尿病を指摘さる

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1959年7月不妊症を主訴に近医を受診したところ、末端肥大症と両耳側半盲を指摘され精査をす



Fig. 8. Brain CT shows a large high density area in sella turcica

められたが放置していた。1983年12月22日に全身倦怠感があり、精査のために埼玉医科大学第4内科へ入院、内分泌学的検査で成長ホルモン産生下垂体腺腫と診断された。内科入院時より頻尿、尿失禁があったが徐々に増悪して7ヵ月後には不完全尿閉となり、残尿523 mlに達したため泌尿器科を紹介された。

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 73 kg, 著明な巨人症顔貌と末端肥大症を認む (Fig. 5)。両耳側半盲が存在し、立位歩行が不可能であるが、神経学的検査では、運動麻痺及び知覚障害、病的反射などは認められなかった。

入院時一般検査成績: 末梢血, 赤血球数 335×10^4 , 白血球数 4,200, 血色素 11.3 g/dl, Ht 値 36.3%, 血小板数 12.6×10^4 , 血液生化学検査 GOT 60 U/l, GPT 89 U/l, LDH 234 U/l, ALP 71 U/l, γ -GTP

57 U/l, 総ビリルビン 0.5 mg/dl, BUN 59.4 mg/dl, Cr 4.4 mg/dl, Na 136.0 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 101.2 mEq/l, Ca 8.6 mg/dl, P 2.5 mg/dl, 血糖 110 mg/dl, 総蛋白 7.2 g/dl, Alb 4.1 g/dl, 尿検査, 比重 1.020, pH 6.0, 蛋白 (±), 糖 (-), 沈渣, 赤血球 2-3/HPF, 白血 5-6/HPF, 上皮 5-6/HPF (Table 2).

内分泌学的検査成績: GH416 pg/ml, TSH 1.3 g/ml, LH 5.7 mIU/ml, FSH 2.5 mIU/ml, ACTH 80 pg/ml, LH-RH test では症例1と同様に paradoxical response を示した (Table 2).

Urodynamic study: 測定器機として Uro-2100 system (DANTEC) を用いた。尿流測定では自排尿がなく, 尿道内圧波形の最大内圧 70 cm H₂O, 機能的尿道長 5.2 cm とやや高値, 膀胱内圧測定は膀胱容量が 338 ml とやや小さいが, 最大内圧 98 cm H₂O, 最大意識圧時には 130 cm H₂O まで内圧が上昇し, VAC も陽性であったことから正常型と診断した。しかし, 外肛門括約筋々電図測定では DSD が明らかに陽性で, ice water test は陰性であった (Fig. 6).

X線検査所見: 頭部側面撮影にてトルコ鞍の著明な拡大を認め (Fig. 7) 頭部 CT ではトルコ鞍内に 19×22 mm の high density な腫瘍を認めた (Fig. 8). IVP や下部尿路造影ではとくに異常を認めなかった。

入院経過: 以上より成長ホルモン産生下垂体腺腫および神経因性膀胱と診断した。尿管管理は, 全身の脱力感が強かったため経尿道的にカテーテル留置を行なった。また尿路感染予防のため化学療法剤を適宜投与した。下垂体腺腫に対しては, 成長ホルモンの異常高値と視神経の圧迫症状が著明に認められるため, 腺腫摘除術の施行が予定されている。

考 察

自験2症例について, 神経学的検査, 一般血液生化学的検査, X線学的検査において神経因性膀胱の原因となる器質的病変を確認できなかった。しかし urodynamic study により症例1の膀胱内圧測定は弛緩型膀胱であった。また2例ともに ice water test が陰性であるにも関わらず, 外肛門括約筋々電図測定で明らかな detrusor-sphincter dyssynergia が見られた。症例2については軽度の糖尿病を合併していた。しかし内科的に治療対象とされない程度であり, また糖尿病の程度と比較すると排尿障害(尿閉)が極めて高度であることから, 神経因性膀胱の主因から除外

できるものと考えられた。以上より, 潜在的な機能的原因による, 神経因性膀胱の共通の病態を疑った。

中枢神経疾患に合併した神経因性膀胱として, 脳血管障害¹⁾, 脳腫瘍²⁾, Parkinson 症候群³⁾ あるいは種々の変性疾患の報告があるが, われわれの検索した限りでは, 手術の行なわれていない下垂体腺腫に合併した神経因性膀胱の報告例はなかった。視床下部下垂体機能障害による疾患としては, 下垂体性こびと症, 下垂体前葉機能低下症, 末端肥大症及び巨人症, Cushing 病, 下垂体性尿崩症があげられる。これらの疾患のうち末端肥大症及び巨人症の占める割合は約15%程度とされ, 下垂体腺腫におけるホルモン産生下垂体腺腫の割合は約20%とされている⁴⁾。末端肥大症及び巨人症は診断基準により⁵⁾, 末端肥大症と, 下垂体性巨人症に分類され, 本2症例はいずれも末端肥大症の確実例に該当すると考えられた。

下垂体ホルモンの産生分泌は, それぞれのホルモンに対応する視床下部ホルモンや, ドーパミン, ガンマアミノ酪酸などの神経伝達物質や脳に存在する神経ペプチドの調節をうけている。神経ペプチドの一種である視床下部ホルモンの作用は, 必ずしも単一の下垂体ホルモンに向けられるとは限らず, 例えばソマトスタチンは, 成長ホルモン (GH) 分泌の他甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌を抑制することが知られている⁶⁾。これら視床下部ホルモンの下垂体への作用は, 下垂体細胞膜に局在するリセプターとホルモンとの結合, カルシウムイオンの動員, 下垂体ホルモン顆粒内容の細胞外への放出という3つの機序を介して行なわれている。このリセプターは個々の視床下部ホルモンに限って作用すると考えられているが, 分泌腺の腫瘍化により正常下垂体細胞ではあり得ない heterogeneous なリセプターが存在し, 視床下部ホルモンに対して paradoxical な response を示すようなことがあり⁷⁾, このことが下垂体腺腫の診断上重要な所見となる。末端肥大症では, TSH, LH-RH などの視床下部ホルモンに対して, GH の paradoxical response が見られ, その頻度は TRH では73%に⁸⁾, LH-RH では50%に⁹⁾認められたことが報告されている。われわれの経験した2症例においても, LH-RH に対して GH の上昇が見られ, 下垂体腺腫診断の重要な所見となり, また腫瘍化傾向の強い腺腫であると考えられた。

神経ペプチドは, 知覚神経系, 自律神経系, 大脳辺縁系のニューロンと関連し, Huntington 舞蹈病や, Parkinson 病では, ある種の神経ペプチドの増加や減少が見られるとの報告もあり^{10,11)}, これらの

神経系に関して何らかの機能を担っていると考えられる。特に TRH は脊髄下行性ニューロンに存在し、後角と較べ前角に約3倍多く存在するが¹²⁾、その意味から運動機能との関連が考えられ、カエル脊髄運動ニューロンではこのことが実証されている¹³⁾。一方、下垂体腺腫では、下垂体ホルモンの不均衡な生成による subunit や fragment などの異常が認められている¹⁴⁾。従って分泌を調節している神経ペプチドにも異常があることが予想され、これらの異常現象が神経因性膀胱をも惹起している可能性が推定し得る。神経ペプチドは未だに不明な点が多く、自験2例のように原因不明な神経因性膀胱の病態解明の糸口となることも考えられ、今後の検討が必要な興味ある問題と考えられた。

結 語

下垂体腺腫に合併した神経因性膀胱の2例を報告した。

症例1は、55歳男性、下垂体腺腫は比較的小さく、原疾患による症状は軽度であった。泌尿器科的には、完全尿閉状態であり、膀胱内圧測定で弛緩型膀胱を示し、DSD が陽性であった。

症例2は、61歳女性、下垂体腺腫は視神経の圧迫症状を示す程に腫大しており、末端肥大症などの症状も重篤であった。泌尿器科的には、不完全尿閉状態であり、膀胱内圧測定は正常型であったが、DSD は明らかに陽性であった。

自験2例の神経因性膀胱の原因について、諸検査から器質的原因是に全く認められなかったが、下垂体腺腫による成長ホルモン過剰産生に伴う機能的原因が推定され、とくに神経ペプチドの関与について考察を加えた。

われわれの検索した限りでは、下垂体腺腫に伴った神経因性膀胱の報告例は、本邦及び欧米文献上に見られなかった。

本論文の要旨は第33回共済医学会および、第36回日本泌尿器科学会西日本総会で報告した。

文 献

- 1) 川口光平・長野賢一・高野 学・村山和夫・勝見哲郎：脳血管障害による神経因性膀胱に関する臨床的観察。泌尿紀要 27：509～516, 1981
- 2) 植木幸明：脳腫瘍患者よりみた排尿障害。総合臨床 9：1361～1370, 1960
- 3) Murnaghan GF: Neurogenic disorder of the

bladder in Parkinsonism. Brit J Urol 33: 403～409, 1961

- 4) Ezrin C (Kovacs K and Horvath E): Pathology of the adenohypophysis. Endocrine Pathology 2nd ed, Bloodworth JMB, Williams and Wilkins, Baltimore, London, 101～132, 1982
- 5) 鎮目和夫：視床下部下垂体機能障害。総合臨床 26：805～822, 1977
- 6) Clayton RN and Catt KJ: Gonadotropin releasing hormone receptors; Characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. Endocrin Rev 2: 186～209, 1981
- 7) Saitoh S, Abe K, Yoshida H, Kaneko T, Nakamura E, Shimizu N and Yanaihara N: Effects of synthetic thyrotropin releasing hormone on plasma thyrotropin, growth hormone and insulin levels in man. Endocrinol Japan 18: 101～108, 1971
- 8) Irie M and Tushima T: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin releasing hormone in active acromegaly. J Clin Endocrinol and Metab 35: 97～100, 1972
- 9) Rubin AL, Levin SR, Bernstein RI, Tyrrell JB, Noacco C and Torsham PH: Stimulation of growth hormone by luteinizing hormone releasing hormone in active acromegaly. J Clin Endocrinol and Metab 37: 160～162, 1973
- 10) Kanazawa I, Bird E, O'connell R and Powell D: Evidence for a decrease in substance P content of substantia nigra in Huntingtons chorea. Brain Res 120: 387～392, 1977
- 11) Spindel ER, Wartmen RJ and Bird ED: Increase, TRH content of the basal ganglia in Huntingtons disease. New Engl J Med 303: 1235～1236, 1980
- 12) Kardon FC, Winokur A and Utiger RD: Tyrotropin releasing hormone (TRH) in rat spiral cord. Brain Res 122: 578～581, 1977
- 13) Nicoll RA: Excitatory action of TRH on spiral Motoneurons. Nature 265: 242～243, 1977
- 14) Goodman AD, Tanabbaum R and Rabinowitz D: Existence of two forms of immunoreactive growth hormone in human plasma. J Clin Endocrinol Metab 35: 868, 1972

(1985年10月20日受付)