下垂体卒中に誘発される内頸動脈狭窄の病態解析

寺本紳一郎^{*1,2} 田原 重志^{*2} 近藤 聡英^{*1} 森田 明夫^{*2}

^{*1} 順天堂大学 脳神経外科、^{*2} 日本医科大学 脳神経外科

まえがき

下垂体卒中は主に下垂体腺腫に出血または梗塞が生じ、突然の頭痛・嘔吐・視機能障害・内分泌障害・意識障害を引き起こす急性の病態である。下垂体腺腫における下垂体卒中の頻度は0.6–10%で、原因は高血圧・糖尿病・内分泌負荷試験・分娩・薬剤性・凝固系・頭蓋内圧変化・頭部外傷・心臓手術などが挙げられる¹⁾。下垂体卒中は非常に稀に内頸動脈の狭窄や閉塞を誘発して、脳梗塞を合併するリスクを伴う^{2), 3)}。下垂体卒中に合併した脳梗塞症例の mortality rate は26.8–36%とされ、予後は非常に不良である³⁾。下垂体卒中における内頸動脈の狭窄/閉塞の発生メカニズムは二つ提唱されており、一つは下垂体卒中により増大した下垂体腫瘍が直接内頸動脈を圧迫する mechanical compression、もう一つは下垂体卒中を起こした腫瘍組織がクモ膜下腔を穿破し漏出した血液や下垂体腫瘍または障害を受けた下垂体茎・視床下部からの vasoactive substances による cerebral vasospasm である^{4), 5)}。下垂体卒中により狭窄した内頸動脈は腫瘍摘出によって回復するとされている^{2), 3)}。我々が渉猟した限り、下垂体卒中において誘発される内頸動脈狭窄の関連事象についての報告はあるが、関連因子についての詳細な検討はないため調査した。

1. 対象と方法

本研究における症候性下垂体卒中の定義は、急性の頭痛・視力視野障害・眼球運動障害・内分泌障害のいずれかを呈し、画像上で不均一に描出される下垂体腫瘍とした。調査対象は、2010年から2019年に日本医科大学付属病院で内視鏡下経鼻の下垂体腫瘍摘出術を施行した症候性下垂体卒中の45症例(男/女:33/12例、平均年齢:56.0±18.1歳)とした。内頸動脈狭窄の診断は Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID)法を用いた50%以上の狭窄として(Figure 1)⁶⁾、対象患者を Stenotic internal carotid artery (ICA) group と Normal ICA group に分類した。内頸動脈の狭窄が動脈硬化や石灰化等の影響でないことは、術後MRIで狭窄が回復したことを確認し判断した。そして、患者背景(年齢・性別)、病歴(高血圧・脂質異常症・糖尿病・抗血栓薬・喫煙歴)、腫瘍特性(腫瘍タイプ・腫瘍サイズ[最大腫瘍径・

腫瘍体積・Knosp grade]・ICA間の距離)、臨床所見(頭痛・視機能障害・眼球運動障害・下垂体機能低下症・蝶形骨洞粘膜の肥厚・炎症反応)、治療結果(手術時期・腫瘍摘出率・機能予後変化)において、Stenotic ICA group と Normal ICA group で単変量解析を行い、さらにそれらの単変量解析の結果を用いて多変量解析を行って、下垂体卒中における内頸動脈狭窄の独立予測因子を特定した。

Figure 1. Measurement of the degree of internal carotid artery (ICA) narrowing. The percent of ICA narrowing was calculated by comparing the diameter at the narrowest portion of the ICA (A) with the estimated normal diameter at the petrous segment of the ICA (B).

2. 結果

Stenotic ICA group は8例、Normal ICA group は37例に分類された。単変量解析の結果はTable 1に示した。患者背景において、平均年齢は Stenotic ICA group の方が37.0±13.8歳と Normal ICA group の60.1±16.6歳よりも有意に若かった(p=0.001)。性別比では、男性が両方のグループで多く、両グループ間において有意差は認めなかった(p=0.419)。病歴では、高血圧(p=0.087)・脂質異常症(p=0.402)・糖尿病(p=0.661)・抗血栓薬治療(p=0.590)・喫煙歴(p=0.059)において両グループ間で有意差は認めなかった。腫瘍タイプでは、下垂体腫瘍はすべて腺腫であり、非機能性下垂体腺腫が両方のグループにおいて最も多く、両グループ間に有意差は認めなかつ

Table 1. Baseline Characteristics of Stenotic and Normal ICA Groups

Baseline Characteristics	ICA Status		p Value
	Stenosis (n = 8)	Normal (n = 37)	
Patient Background			
Mean age, years	37.0 ± 13.8	60.1 ± 16.6	0.001*
Men sex, % (n)	87.5 (7)	70.3 (26)	0.419
Medical history			
Hypertension, % (n)	0 (0)	32.4 (12)	0.087
Dyslipidemia, % (n)	12.5 (1)	35.1 (13)	0.402
Diabetes mellitus, % (n)	12.5 (1)	24.3 (9)	0.661
Antithrombotic Therapy, % (n)	25.0 (2)	13.5 (5)	0.590
Smoking, % (n)	50.0 (4)	16.2 (6)	0.059
Diagnosis, % (n)			1.000
Nonfunctioning adenoma	87.5 (7)	81.1 (30)	
Somatotroph adenoma	12.5 (1)	10.8 (4)	
Prolactinoma	0 (0)	8.1 (3)	
Tumor Size			
Mean maximum diameter, mm	31.02 ± 5.44	21.91 ± 5.86	0.001*
Mean volume, ml	8.87 ± 3.95	5.37 ± 3.10	0.044*
Median Knosp grade (IQR)	3 (2.75-4)	2 (1-2)	<0.001*
Mean distance between both ICAs			
Paraclinoid segment, mm	20.67 ± 4.04	16.54 ± 3.16	0.024*
Cavernous segment, mm	27.82 ± 4.25	22.76 ± 3.43	0.012*
Clinical Finding			
Headache, % (n)	100.0 (8)	86.5 (32)	0.568
Visual impairment, % (n)	50.0 (4)	37.8 (14)	0.694
Ophthalmoplegia, % (n)	62.5 (5)	37.8 (14)	0.253
Hypopituitarism, % (n)	62.5 (5)	48.6 (18)	0.699
SSMT, % (n)	75.0 (6)	29.7 (11)	0.039*
Evaluation of inflammation			
WBC, cells/mm ³	9151.3 ± 3197.6	7642.4 ± 2740.0	0.245
CRP, mg/dl	4.5 ± 5.1	2.2 ± 3.4	0.255
Surgical Treatment			
Median time to surgery, day (IQR)	5 (2-7.5)	4 (2-8)	0.929
Tumor removal, % (n)			0.165
Total removal	75.0 (6)	89.2 (33)	
Near-total removal	25.0 (2)	5.4 (2)	
Subtotal removal	0 (0)	5.4 (2)	
Functional Outcome			
Median score change in mRS (IQR)	1 (0.75-1.25)	1 (1-2)	0.732

ICA, internal carotid artery; IQR, interquartile range; SSMT, sphenoid sinus mucosal thickening; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; mRS, modified Rankin Scale.

*Statistically significant at $p < 0.05$.

た($p=1.000$)。腫瘍サイズは、最大腫瘍径($p=0.001$)・腫瘍体積($p=0.044$)・Knosp grade ($p<0.001$)のすべての評価において Stenotic ICA groupの方が Normal ICA groupよりも有意に大きかった。また、ICA間の距離でも paraclinoid segment ($p=0.024$)と cavernous segment ($p=0.012$)において Stenotic ICA groupの方が Normal ICA groupよりも有意に長かった。臨床所見では、頭痛($p=0.568$)・視機能障害($p=0.694$)・眼球運動障害($p=0.253$)・下垂体機能低下症($p=0.699$)において両グループ間に有意差は認めなかった。一方で、蝶形骨洞粘膜の肥厚は Stenotic ICA groupの方が Normal ICA groupよりも有意に多く発生していた($p=0.039$)。蝶形骨洞粘膜の肥厚は炎症反応に関連するとされるため⁷⁾、白血球数($p=0.245$)とCRP値($p=0.255$)で両グループを比較した結果、ともに有意差はないが Stenotic ICA groupの方が Normal ICA groupよりも高値の傾向を示した。治療結果では、手術までの平均待機期間は Stenotic ICA groupは5日(IQR 2–7.5日)、Normal ICA groupは4日(IQR

2–8日)と有意差はなかった($p=0.929$)。腫瘍摘出率は Normal ICA groupの方が Stenotic ICA groupよりも total removal率は高かったが、両グループ間に有意差は認めなかった($p=0.165$)。mRSを利用した機能予後変化では、Stenotic ICA group 1点(IQR 0.75–1.25点)、Normal ICA group 1点(IQR 1–2点)と同様の転帰改善を認め有意差はなかった($p=0.732$)。Stenotic ICA groupの内頸動脈狭窄の所見は治療3ヶ月後のf/u MRIで全例において回復していることを確認した(Figure 2)。

多変量解析では、単変量解析で有意な関連因子となった“年齢”、“腫瘍サイズ(Knosp grade)”、“蝶形骨洞粘膜の肥厚”を使用した。その結果(Table 2)、“年齢”のみが下垂体卒中における内頸動脈狭窄の有意な独立予測因子として示され(オッズ比 0.915、95%信頼区間 0.846–0.991、 $p=0.029$)、加齢に伴い内頸動脈狭窄のリスクは減少し、若年者では下垂体卒中において内頸動脈狭窄を呈する可能性が示唆された。さらに、下垂体卒中に内頸動脈狭窄が発生する“年齢”のカットオフ値は、

Figure 2. A 29-year-old man with internal carotid artery (ICA) stenosis associated with pituitary apoplexy. Admission sagittal (A) and coronal (B) MRI showing a heterogeneously enhanced sellar and suprasellar tumor (dotted circle) indicating pituitary apoplexy. (C) Admission MRA demonstrating stenosis of the paraclinoid and cavernous segments of the right ICA (arrows). Three-month follow-up postoperative sagittal (D) and coronal (E) MRI showing the total removal of the pituitary tumor (dotted circle). (F) Three-month follow-up postoperative MRA demonstrating the morphological restoration of the right ICA stenosis (arrows).

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis Demonstrating Predictors for ICA Stenosis Associated with Pituitary Apoplexy

Variable	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p Value
Age	0.915	0.846 - 0.991	0.029*
Knosp grade	6.890	0.978 - 48.500	0.053
SSMT	1.890	0.119 - 29.900	0.652

ICA, internal carotid artery; SSMT, sphenoid sinus mucosal thickening.

*Statistically significant at $p < 0.05$.

35.0 歳(感度 0.750、特異度 0.946、AUC 0.867)と比較的若年齢であることが示された (Figure 3)。

Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrating that the optimal age cut-off point for internal carotid artery stenosis associated with pituitary apoplexy was 35.0 years (specificity 0.946, sensitivity 0.750). Area under the ROC curve value was 0.867 (95% confidence interval 0.734–0.999).

3. 考 察

本研究結果より下垂体卒中に起因する内頸動脈狭窄の有意な関連因子は、“年齢”、“腫瘍サイズ”、“蝶形骨洞粘膜の肥厚”が示された。頭蓋内血管は加齢による動脈硬化に伴い血管硬化性は上昇し、また vasoactive substances への反応性も低下する⁸⁾。頭蓋内血管のアテローム性動脈硬化は 40 代から観察され⁹⁾、脳血管攣縮の危険因子は 50 歳以下と報告されている⁸⁾。故に下垂体卒中により生じる mechanical compression や cerebral vasospasm は、血管硬化性が弱く、血管反応性が良好な若年者に内頸動脈狭窄を誘発させやすい可能性があり、独立予測因子として特定された年齢のカットオフ値は 35 歳と若年齢で示されたのかもしれない。下垂体卒中は一般的に 1cm 以下の下垂体腫瘍には生じず、大半が大きい腫瘍に発症する¹⁾。正常のトルコ鞍内圧は正常頭蓋内圧と同様に 7–15mmHg と考えられているが、下垂体卒中によりトルコ鞍の内圧は 47mmHg まで上昇するため^{4), 5)}、大きい下垂体腫瘍が卒中を起こすと内頸動脈が圧排されるリスクは高いと考えられる。本研究では、Stenotic ICA group の paraclinoid segment および cavernous segment の ICA 間距離は Normal ICA group よりも有意に長いことが証明され、トルコ鞍内圧が高い可能性が示唆された。また、大きな下垂体腫瘍は卒中により多くの vasoactive substances を放出すると考えられるため^{4), 5)}、内頸動脈狭窄を惹起しやすいリスクがある。蝶形骨洞粘膜の肥厚

は下垂体卒中の急性期に認めることがあり、重症度の指標とされる⁷⁾。蝶形骨洞粘膜の肥厚と炎症反応が関連することは報告されており⁷⁾、本研究においても有意差はなかったが Stenotic ICA groupの方が Normal ICA groupより炎症反応(白血球数・CRP 値)の高値を示す傾向を認めた。炎症反応の活性化機構は脳血管攣縮を誘導することがあるため¹⁰⁾、重症度の高い下垂体卒中は内頸動脈狭窄を誘発しやすいかもしれない。

結 語

下垂体卒中において誘発される内頸動脈狭窄の関連因子の中で、“年齢”が有意な独立予測因子であることが示され、若年者の下垂体卒中症例では内頸動脈の形状に留意する必要性が示唆された。

参考文献

- 1) Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK, Swearingen B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg.* 2014;82:781–790.
- 2) Zhang C, Feng F, Zhu Y, Wang R, Xing B. Cerebral infarction caused by pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Turk Neurosurg.* 2014;24:782–787.
- 3) Banerjee C, Snelling B, Hanft S, Komotar RJ. Bilateral cerebral infarction in the setting of pituitary apoplexy: a case presentation and literature review. *Pituitary.* 2015;18:352–358.
- 4) Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy and vasospasm. *Surg Neurol.* 1983;20:391–395.
- 5) Pozzati E, Frank G, Nasi MT, Giuliani G. Pituitary apoplexy, bilateral carotid vasospasm, and cerebral infarction in a 15-year-old boy. *Neurosurgery.* 1987;20:56–59.
- 6) Baradaran H, Patel P, Gialdini G, Al-Dasuqi K, Giambrone A, Kamel H, Gupta A. Quantifying intracranial internal carotid artery stenosis on magnetic resonance angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:986–990.
- 7) Waqar M, McCreary R, Kearney T, Karabatsou K, Gnanalingham KK. Sphenoid sinus mucosal thickening in the acute phase of pituitary apoplexy. *Pituitary.* 2017;20:441–449.
- 8) Magge SN, Chen HI, Ramakrishna R, Cen L, Chen Z, Elliott JP, Winn HR, Roux PDL. Association of a younger age with an increased risk of angiographic and symptomatic vasospasms following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2009;112:1208–1215.
- 9) Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation.* 1963;27: 929–934.
- 10) Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:887–906.