◆ 症例報告 ◆

被殻出血を契機に診断に至った先端巨大症の1例

長島 良¹⁾ 大井田知彌¹⁾ 有屋田健一¹⁾ 堤 恭介¹⁾ 田中健太郎¹⁾
 柳橋 万隆¹⁾ 中村 安伸¹⁾ 花川 一郎¹⁾ 村尾 昌彦¹⁾ 井手 隆文¹⁾

要旨：症例は67歳の男性。10年来の高血圧と糖尿病で近医内科に通院していたが、血圧や血糖のコントロールは不良であった。右片麻痺、失語で発症した左被殻出血で入院し、身体所見から先端巨大症を疑い確定診断に至った。リハビリテーションを優先してから下垂体腫瘍の手術を行った。その後も脳梗塞やTIAを反复し、加療とリハビリテーションを要した。当患者の脳出血や脳虚血の背景には、GH過剰分泌が関与する二次性的高血圧や糖尿病の影響が推定された。コントロール不良の高血圧や糖尿病では、二次性の病態である可能性を再考して鑑別診断すれば、原疾患の診断と治療に繋がり、予後の改善に寄与すると考えられた。先端巨大症患者の脳血管障害についての報告では、その死亡率は通常よりも高いとされており、高血圧や糖尿病の背景疾患の鑑別による先端巨大症の早期発見と早期治療介入は、先端巨大症の予後改善に繋がることが予測され重要と考えられた。

Key words: acromegaly, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, hypertension, diabetes

はじめに

脳血管障害の背景疾患として、高血圧や糖尿病が与える影響は大きい。生活習慣病として二次予防が重要視されている高血圧や糖尿病の日常管理が重要であることは周知であるが、二次性的高血圧や糖尿病の場合は、それ自体の管理と共に原疾患の治療が重要となる。原疾患に対する治療がなされなければ、高血圧や糖尿病のコントロールが不良になり、脳血管障害を惹起する要因になりうると考えられる。今回、被殻出血での入院を契機に診断に至った先端巨大症の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳、男性

主訴：右片麻痺、失語

既往歴：高血圧、糖尿病、糖尿病性網膜症、心肥大指摘、手根管症候群、副鼻腔炎

内服歴：アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg/日、オルメサルタンメドキシミル錠剤 40 mg/日、ビソプロロール

フマル酸塩錠 2.5 mg/日、グリベンクラミド錠 3.75 mg/日

家族歴：父が心疾患で死亡、母が悪性腫瘍で死亡。

生活歴：過去喫煙歴あり、機会飲酒、アレルギー指摘なし。

現病歴：高血圧と糖尿病の診断で、約10年もの間、近医内科に通院し薬剤調整されていたが、血圧値や血糖値のコントロールは不良であり、複数の薬剤投与でも血圧値やHbA1cの管理目標値の達成は得られなかった (Fig. 1)。2016年1月、自宅内で失語と右片麻痺を呈して倒れているところを発見され、救急車で当院搬送された。

身体所見：身長170.0 cm、体重74 kg、E4V2M5/GCS、血圧220/90 mmHg、HR84回整、SpO2 97% (room air)。右片麻痺 (徒手筋力テストで上下肢共に1/5)、運動性失語、構音障害を認めた。

検査所見：血液検査でGlu 206 mg/dl、HbA1c 8.5%と糖尿病が示唆された。胸部Xpでは明らかな異常所見は認めなかった。心電図では前胸部誘導でR波の増高を認め、頭部CTで3.5×3.5×2.0 cmの左被殻出血を認めた (Fig. 2)。

身体所見：眉弓部や頬骨の突出、鼻・口唇の肥大、手指の肥大、巨舌などの特徴的な身体所見から先端巨大症が疑われた。

入院後経過：左被殻出血の診断で、血圧コントロール

¹⁾東京都立墨東病院脳神経外科
 (2018年11月11日受付、2019年7月7日受理)
 doi: 10.3995/jstroke.10680

Fig. 1 治療前後の高血圧と糖尿病の病勢・治療薬推移

各年度におけるカルテ記載から得られた血圧値の平均と採血でのHbA1c値の平均をプロットし、処方された治療薬内容を記載した。手術以前には薬剤用量調整が行われているものの、血圧値とHbA1c値の軽快が得られていないが、手術施行後は投薬内容も考慮して軽快傾向が認められると判断した。

Fig. 2 来院時 CT

3.5×3.5×2.0 cm の左被殻出血を認める。

Fig. 3 入院後の頭部造影 MRI (enhanced T1WI)

正常下垂体よりも低信号の長径 15 mm 程度の下垂体腫瘍を認める。視交叉の圧排、偏位は見られなかった。

による保存加療の方針とし、リハビリテーションを開始した。Xpで足底軟部組織の肥厚や末節骨のカリフラワー様肥大などの所見を認め、心エコーではEF 66%、左室の全周性の求心性肥大、moderate AR/MR、僧帽弁逸脱が指摘されたが、心腔内血栓は指摘されず、頸動脈エコーでも有意な狭窄病変は認めなかった。造影MRIでは正常下垂体よりも低信号の長径 15 mm 程度の下垂体腫瘍を認めたが、視交叉の圧排、偏位は見られなかった (Fig. 3)。出血直後であったためホルモン負荷試験は行わなかった。ホルモン基礎値は、GH 17.71 ng/ml、IGF-1 475 ng/ml、PRL 20.2 ng/ml、ACTH 15.5 pg/ml、cortisol 24.3 µg/dl、TSH 0.10 µU/ml、Free T3 2.13 pg/ml、Free T4 1.23 pg/ml で、IGF-1 の有意な上昇を認めたが、

他のホルモン値では有意な疾患は示唆されなかった。75 g OGTT 負荷試験施行し、GH の抑制が見られず (Table 1)、先端巨大症と確定診断した。

入院後、リハビリテーション加療と共に失語は改善傾向となり、経口摂取も可能となったが、右片麻痺は強く残存し、視交叉の圧迫がないことも考慮して、手術療法よりリハビリテーションを優先する方針として、第 42 病日に回復期リハビリテーション病院へ転院した。第 205 病日にリハビリテーション病院を退院し、4 点杖、右下肢装具での歩行が可能であった。手術加療の検討のため他院間脳下垂体外科を紹介受診の上、第 282 病日に経蝶形骨洞腫瘍摘出術が施行された。病理検査では好酸性顆粒状細胞にやや富んだ充実性増殖からなり、

Table 1 診断時の GH・IGF-1 値と術後検査値

	入院時	空腹時	75 gOGTT 30 分後	75 gOGTT 60 分後	75 gOGTT 90 分後	75 gOGTT 120 分後	術後
GH (2.5 ng/ml 以下)	17.7	25.7	36.8	35.7	36.1	39.6	1.52
IGF-1 (65–209 ng/ml)	475						105

75 g OGTT 負荷試験でも GH の抑制が得られず先端巨大症の診断となった。下垂体術後にはホルモン値の軽快が見られた。

Fig. 4 初回脳梗塞発症時の MRI

A : DWI で両側の分水嶺領域に高信号を呈する小領域が散在。

B : MRA では左 M2 以降で壁不整が目立つ。

Fig. 5 脳梗塞で再入院時の MRI

A : DWI で両側大脳半球に高信号域の散在を認める。

B : 同様に左 M2 部の壁不整が認められる。

免疫染色では、GH(+)80%程度、PRL(+)20%程度、ACTH(-)、FSH(-)、TSH(-)、Ki-67 0.3%、SF-1(+), Pit-1(+), GH-PRL 産生腺腫の所見であった。

術後、再度回復期リハビリテーション病院に入院となっていたが、入院中、全身倦怠感の自覚から検査施行され、甲状腺ホルモンの低下を認めたため、ホルモン補充療法が開始された。血圧推移が安定していたため降圧薬は中止となった。第 346 病日の起床時に、構音障害、運動性失語が出現し、MRI で両側放線冠に新規脳梗塞の所見を認め(Fig. 4)、再度当院に転院となった。MRA で M2 以遠の壁不整を認め、アテローム硬化による血管狭窄が疑われたが、運動性失語を来す虚血巣を DWI で

は認めなかったため、血管狭窄を背景とした血行力学性脳梗塞と診断し、シロスタゾール 100 mg/日を開始した。第 358 病日にリハビリテーション病院へ戻り、第 421 病日に退院した。その後、再度第 454 病日に運動性失語症状のため入院し、入院時 MRI では新規脳梗塞を示唆する所見は認めず、補液、抗血小板薬増量での加療で数日後に症状軽快を認め、TIA の診断となった。第 573 病日にも構音障害を認め、画像上、前頭頭頂葉領域に新規脳梗塞を認め(Fig. 5)、加療を要した。下垂体腫瘍については、術後 MRI では残存腫瘍は指摘されておらず、内分泌的検査では GH の抑制にはやや乏しいものの、IGF-1 が低値で推移しているため追加治療はせずに

経過観察の方針となり、現在も当院内分泌科外来に定期通院中である。高血圧と糖尿病については、数値の改善と治療薬の減量が得られており、病勢が術前と比較しコントロールできている状態で治療が継続されている (Fig. 1)。

考 察

本症例は、被殻出血や脳梗塞などの脳血管障害を反復した先端巨大症の症例であった。脳梗塞病変については、画像所見を伴わない運動性失語という巣症状からは血行力学性脳梗塞の病態を想定し、両側分水嶺梗塞と判断したが、MRI での両側微小虚血病変の存在は、何らかの心原性脳梗塞の可能性も考慮されるところである。これまで心房細動は指摘されておらず、心房細動による心原性脳塞栓の関与は否定的と判断した。未治療で長期罹患した先端巨大症患者において、acromegalic cardiomyopathy による心原性脳塞栓の報告がある¹⁾が、心エコーで EF の著明な低下がなく、これまでの経過でもうっ血性心不全を呈したことがないこと、心肥大所見は左心室の求心性肥大のみであることから、両心室の肥大を特徴とする acromegalic cardiomyopathy の診断には本症例は現時点では至らないと考えられるが、病態進行の経過である可能性は否定できない。僧帽弁逸脱による心原性脳梗塞による所見を見ている可能性もあるが、本症例では脳出血罹患後でもあり、治療としては抗凝固薬と抗血小板薬の併用は出血リスクが高いと判断し、抗血小板薬での治療を行っている。高血圧、糖尿病、僧帽弁逸脱といった各病態は先端巨大症を背景として形成される病態であり、本症例は、先端巨大症に合併した病態により、脳血管障害を反復したと考えられる。

先端巨大症の患者は多彩な合併疾患を有し、特に、脳・心血管障害や悪性腫瘍は、健常人と比較して先端巨大症患者の予後が不良となる主要因であることが知られている²⁾。

高血圧と糖尿病の合併そのものが予後不良因子であるとする報告もあり³⁾、また、先端巨大症関連死の予測因子として、男性、年齢、高血圧、発症から診断までの期間 (= 診断の遅れ) などが指摘されており⁴⁾、本症例は死亡例ではないが、予後不良の背景を複数持つことが、神経学的予後不良となる経過に影響を与えていると考えられる。

先端巨大症患者における脳血管関連死が一般集団の 2~8 倍、脳血管関連死の標準化死亡比として 1.57~8.24 といった高い数値が報告されている⁵⁾。GH 値や IGF-1 値は死亡率上昇の独立した予測因子とされており⁴⁾、脳

血管障害のリスクの回避・低減のためには、それらを治療によって早期に低下させ、その作用によってもたらされる高血圧や糖尿病を抑制することが重要である。逆に、根治的な治療が行われなければ、先端巨大症による二次性の高血圧や糖尿病では、血圧や血糖のコントロールが悪く、治療の遅れが高血圧や高血糖に曝露される期間を長期化させ、脳血管障害などの合併症による転帰不良を惹起するであろうことが予測される。今回の症例では、被殻出血で入院し先端巨大症の診断に至る以前の外来診療において、食事療法・運動療法指導などと共に各種治療薬が処方・用量調整されていたものの、血圧値や HbA1c の管理目標値への到達が実質的には得られていない経過であり、高血圧や糖尿病が二次性の病態であるかどうかにかかわらず、まずは各経過に応じて更に積極的な薬剤治療強化を行う必要性が非常に高かったと考えられる。被殻出血発症前に、Ca blocker, ARB, β blocker の 3 剤に増量されている経過があるが、それでも血圧値の軽快が得られなかったため脳出血に至ったことが予測される。結果的に、約 10 年もの間、先端巨大症による二次性の高血圧や糖尿病の根治的な治療がなされずに経過しており、診断の遅れによる先端巨大症の合併症の進行や反復が起きていると考えられた。

先端巨大症で認められる特異的な顔貌や手足の肥大は一見して診断に結びつく特徴的な症候であり⁶⁾、早期治療介入のための早期診断に寄与すると思われるが、視診上の変化は緩徐に進行するという特性のため、本人や家族だけでなく、長期に診療している医師にも変化が気づかれにくいことが指摘されており⁷⁾、本症例でもその特性が転帰不良の一因になっていると考えられた。軽度の顔貌変化の場合、一般医による診断率は約 20% 程度との報告があり⁸⁾、視診による早期診断にも限界があることを示唆していると考えられる。

報告により数値に多少の幅はあるが、先端巨大症患者における高血圧と糖尿病の合併率は、これまで共に約 30% 前後との報告が主であり、先端巨大症に合併する多彩な合併症の中でも頻度が高い^{9,10)}。また、先端巨大症の患者では通常よりも高血圧の発症が早いという報告¹¹⁾や、高血圧を伴う先端巨大症の治療による高血圧の緩解が 14% 程度しかないとの報告がある¹²⁾。そうした観点からも、先端巨大症の診断自体をより早く達成することの重要性はやはり大きいと考えられる。

昨今の日常診療では、科を問わず高血圧や糖尿病の診療を行う機会が多く、高血圧や糖尿病の患者において、病勢のコントロールが不良な場合には、二次性の病態である可能性を考慮して積極的に原疾患の鑑別に立ち返る

ことで、先端巨大症やその他の背景疾患が拾い出される確率が上昇すると考えられ、それにより先端巨大症の早期発見と早期治療による予後改善が期待できると考えられた。

結 語

先端巨大症を背景とした二次性の高血圧、糖尿病により脳血管障害を来したと考えられる 1 例を経験した。高血圧や糖尿病は必ずしも生活習慣病であるとは限らず、本症例のように二次性の病態である可能性を常に考慮して、病勢のコントロールが悪い時には積極的に原疾患の鑑別を再考する意義があると考えられる。

先端巨大症による二次性の高血圧や糖尿病は、根治的な治療を行わなければ、血圧や血糖のコントロールが悪く、病態の進行する高血圧、糖尿病を背景として脳血管障害を来し転帰不良となるため、積極的に鑑別し治療に繋げることが重要である。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Mendoza E, Malong CL, Tanchee-Ngo MJ: Acromegaly with cardiomyopathy, cardiac thrombus and hemorrhagic cerebral infarct: a case report of therapeutic dilemma with review of literature. *Int J Endocrinol Metab* 13: e18841, 2015
- 2) Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 667–674, 2004
- 3) Ayuk J, Sheppard MC: Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 9: 33–39, 2008
- 4) Ben-Shlomo A: Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. *Nat Rev Endocrinol* 6: 67–69, 2010
- 5) Erfurth EM, Hagmar L: Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab* 16: 334–342, 2005
- 6) Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, et al: Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2035–2041, 2008
- 7) Reid TJ, Post KD, Bruce JN, et al: Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72: 203–208, 2010
- 8) Schneider HJ, Kosilek RP, Gunther M, et al: A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2074–2080, 2011
- 9) Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25: 102–152, 2004
- 10) Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al: Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* 24: 505–518, 2017
- 11) Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, et al: Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 470–476, 2005
- 12) Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, et al: GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 613–620, 2008

Abstract**A case of acromegaly diagnosed with putaminal hemorrhage**

Ryo Nagashima, M.D.,¹⁾ Tomoya Ohida, M.D.,¹⁾ Kenichi Ariyada, M.D.,¹⁾ Kyousuke Tsutsumi, M.D.,¹⁾
Kentarou Tanaka, M.D.,¹⁾ Kazutaka Yanagibashi, M.D.,¹⁾ Yasunobu Nakamura, M.D.,¹⁾
Kazuo Hanakawa, M.D.,¹⁾ Masahiko Murao, M.D.,¹⁾ and Takafumi Ide, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

The case is a 67-year-old man attending the internal medicine out-patient clinic nearby for the treatment of hypertension and diabetes for more than 10 years, but his blood pressure and blood sugar has been poorly controlled. The patient was diagnosed with left putaminal hemorrhage associated with right hemiplegia and aphasia, and was admitted to our hospital. The physical examination on the admission suggested acromegaly, leading to a definitive diagnosis of acromegaly at the screening after hospitalization. Since no compression on optic chiasm and severe paralysis were observed, rehabilitation was carried out, followed by the surgery to treat the pituitary tumor. After surgery, he visited hospital again, but cerebral infarction and TIA were recurred, resulting in the need for treatment and rehabilitation. As the underlying cause of cerebral hemorrhage and cerebral infarction in this case, the possible presence of secondary hypertension and diabetes mellitus associated with over-secretion of Growth Hormone (GH) was suggested. Early differential diagnosis should be needed considering the possible presence of secondary disease, which may lead to early treatment of the causative disease and contribute to improved prognosis in patients with hypertension and diabetes. A limited number of studies have reported on the patients with acromegaly accompanied by cerebrovascular dysfunction, whose mortality rate is considered to be higher compared with the general population. The early treatment of hypertension and diabetes may lead to improved prognosis in patients with acromegaly.

Key words: acromegaly, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, hypertension, diabetes

(Jpn J Stroke 42: 423–428, 2020)