Cushing症候群を合併し、かつ慢性解離性 大動脈瘤を伴った高安動脈炎の1例

東京大学医学部老年病学教室

宮脇 淳 小沢 利男 半田 昇◇
藤田 拓男 吉川 政己

東京大学医学部胸部外科学教室

上野 明

東京大学医学部病理学教室

斎藤 建

A CASE OF CHRONIC DISSECTING AORTIC ANEURYSM DUE TO TAKAYASU'S ARTERITIS ASSOCIATED WITH CUSHING'S SYNDROME

Jun MIYAWAKI, Toshio OZAWA, Noboru Handa, TAKUO Fujita and Masaki YOSHIKAWA

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Akira UENO

Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Ken SARRO

Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

概要 高安動脈炎は本来狭窄，閉塞機転に着眼することにより確立された一つのclinicopathological entityであつたが，最近では拡張性病変・動脈瘤の合併例が増加している．しかしながら解離性大動脈瘤の合併は非常に希れであるとされており，本邦での報告は現在のところ数例にすぎない．最近われわれは38才の女子でCushing症候群を合併し，さらに慢性解離性大動脈瘤を伴った高安動脈炎の1例を経験した．高安動脈炎の診断は，最終的には頸部血行再建術中に採取された左総頸動脈壁の病理組織所見により確認された．本例で解離性大動脈瘤を生じたのは，たまたま合併したCushing症候群による内分泌異常が大動脈中膜の脆弱性に直接的にあるいはまた間接的に関与するためと推察された．

緒 言

高安動脈炎は病理学的に中・外膜の癒着化線維症と，それに続発する内膜線維症を特徴とし，大動脈炎症候群（上田）ともいわれる．本症は大動

脈から分岐する主要動脈枝では閉塞性変化を示すが，大動脈自体は腹部では縮窄を，胸部では拡張を示す傾向が強い．しかし解離性大動脈瘤をきたす頻度は非常に少ない．最近われわれは慢性解離性大動脈瘤を伴う高安動脈炎にCushing症候群を合併した稀有な1例を経験したので以下に報告する．

本論文の要旨は第236回内科学会関東地方会（昭和48年2月10日）で発表した．
〔昭和48年10月27日受稿〕

症 例

患者： 38才，女子，公務員。

主訴： 眩暈発作，左前胸部圧迫感。

家族歴： 父親に高血圧があり，母親が糖尿病である他，特記すべき事項はない。

既往歴： 29才の時子宮外妊娠により手術をうけている。ステロイドの使用歴はない。妊娠は一回のみで，子供はない。

現病歴： 昭和38年，子宮外妊娠手術後肥満，満月様顔貌，多毛などが出現したが，生理は順調であつた。昭和39年より多飲多尿が出現し糖尿病の診断をうけ，以後Acetohexamideを服用していた。昭和46年5月定期健康診断をはじめてうけ，X線像上胸部大動脈瘤を疑われた。この頃より左前胸部に軽度の圧迫感を自覚するようになった。ただし激しい胸痛発作はなく，悪心，嘔吐，冷汗，顔面蒼白などのショック症状を呈したこともない。昭和47年3月より眩暈発作が頻発するようになり，7月24日精査のために当科に入院した。

入院時現症： 身長147cm，体重50kgの軽度肥満した色白，肌理細かい女性であるが，中心性肥満はない。両頬部は紅潮し，やや多毛の傾向をみとめた。左側橈骨動脈，上腕動脈，鎖骨下動脈の拍動は減弱し，左総頸動脈は触知不能であり，両側頸部に血管性雑音が聴取された。血圧は上肢で右155/66mmHg，左115/100mmHgと左右差を認め，下肢で右144/84mmHg，左142/76mmHgであつた。その他胸部では打聴診上異常はなかつた。腹部では肝，腎，脾を触知せず，皮膚線条も認められなかつた。下肢には点状出血斑があるが，浮腫はない。神経学的に反射は正常だが，下肢に振動覚低下を認めた。

入院時検査成績： 血沈1時間値23mm，血算ではHb13.1g/dl，RBC 469×10^4 ，WBC 10400，Ret 11%，Platelet 22.1×10^4 ，Ht 41%と白血球増多があり，白血球百分率でリンパ球減少，好酸球減少を認めた。凝固時間は短縮し，тромボエラストグラムでは，k共正常下限を示したが，出血時間，prothrombin timeは正常であつた。血清反

応はCRP(±)の他はWassermann反応，ASLO，RA testは陰性，ツ反は強陽性，尿では尿糖(卅)，蛋白(一)，沈渣で白血球毎視野20~30コ，赤血球数視野1~5コ，尿細菌培養でE. Coli多数を認めた。血液生化学では，TP 7.61g/dl，alb 4.84g/dl，T. Chol. 257mg/dl，Triglyceride 156mg/dl，BUN 15.1mg/dl，uric acid 3.8mg/dl，Creatinine 0.69mg/dl，T. Bil. 0.28mg/dl，GOT 11，GPT 5，alk-P-ase 14.4K.A.，TTT 4，ZTT 7，LDH 258UV，amylase 163I-U，Na 140mEq/l，K 4.1mEq/l，Cl 101mEq/l，Ca 9.80mg/dl，P 4.01mg/dl，β-lipo 3.0mm，蛋白分画は，alb 59.4%，α₁ 3.9%，α₂ 10.8%，β 9.4%，γ 16.3%，免疫グロブリンはPartigen法で測定し，IgG 1500mg/dl，IgA 210mg/dl，IgM 360mg/dlであつた。腎機能はFishberg test，PSP test，intrinsic creatinine clearance共に正常で，IVP，renogram，renoscintigramなどにも異常は認められなかつた。入院時，空腹時血糖値は247mg/dlと高値を示した。心電図は左軸偏位の他は著変を認めず，一般呼吸機能検査，CO肺拡散能(Dlco)，血液ガス分析はいずれも正常であつた。また，指尖容積脈波では著明な左右差がみられた。

胸部X線写真(図1)で，大動脈弓下行部に一致して膨隆した辺縁不整の陰影を認めた。Seldin-

図1. 胸部X線写真では，大動脈弓下行部に一致して辺縁不整の陰影を認める。

図2. 胸部大動脈造影により左総頸動脈, 左鎖骨下動脈の完全閉塞および真腔と解離腔の隔壁のみられる解離性大動脈瘤を認める.

図3. 腹部大動脈造影で右腎動脈起始部に軽度の狭窄がみられる.

ger法による胸部大動脈造影(図2)では, 左総頸動脈, 左鎖骨下動脈の完全閉塞があり, 副血行路が発達し, かつ大動脈弓の左鎖骨下動脈分岐部遠位より真腔と解離腔の隔壁がみられ, 解離性大動脈瘤と診断された. 腹部大動脈造影(図3)で, 解離は腎動脈分岐部付近にまで達し, また右腎動

脈起始部にも軽度の狭窄がみられた. 高安静脈炎を疑い, 肺動脈造影を施行したところ, 右葉肺基底枝の狭窄像を認め, 右上葉外側部にも末梢部狭窄の所見があつた. $^{181}\text{IMAA}$ 肺シンチスキャンでは, 肺動脈造影の所見に一致して右下肺野の perfusion defect, および右中肺野外側部の concave defect を認めた.

眼底は両側後極部, とくに左側に多数の微小動脈瘤を認めた. 眼圧は右12.2mmHg, 左 8.5mmHg, 眼底血圧は右40/20mmHg, 左30/7 mmHgと左右差がみられ, 蛍光造影でも左にのみ蛍光に染まる小点があり, 腕・網膜循環時間も左側で22秒と遅延していた. また, 頸動脈洞反射は亢進していたが, 脳波・前庭機能検査共に異常は認めなかつた. なお, 補体結合反応による血中抗大動脈抗体価は5倍と低値を示し, レニン活性も正常範囲であつた.

内分泌学的検査は表1の如く, 尿中17-OHCSは

表 1

【副腎機能検査】

a) 尿中17-OHCS(3-6)12.8mg/日 17-KS(5-20) 15.6mg/日

b) テキサメサゾン抑制試験・ACTH試験

	前	デキサメサゾン			ACTH-Z		
		2mg×1	×2 8mg×1	×2 40U×1	×2	×3	
尿17-OHCS(mg/日)	12.8	14.2	6.5	8.1	5.7	17.1	31.9
尿17-KS (mg/日)	9.8	13.8	6.6	3.7	6.5	5.1	6.4
血中コルチゾール($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	18.2	—	15.1	—	11.5	—	13.5

ただし 血中コルチゾール正常値(6-17)

c) メトピロン試験

	前	3g×1	3g×2	後
尿17-OHCS	10.4	11.1	46.3	34.5
尿17-KS	4.2	10.8	23.7	13.6

d) 血中DHEA

Free 3.7ng/ml Sulfate ester 210 $\mu\text{g}/100\text{ml}$

e) 静脈カテーテルによる血中コルチゾール測定

左副腎静脈血 255mg/100ml

下大静脈(上) 28.4 (中) 27.6 (下) 21.6

【下垂体ホルモン測定】

HGH 2.75ng/ml LH 2.8m $\mu\text{g}/\text{ml}$ FSH 0.25m $\mu\text{g}/\text{ml}$

ACTH 162pg/ml TSH 1.7 $\mu\text{U}/\text{ml}$ MSH 95pg/ml

【尿中性ホルモン測定】

	卵胞期	黄体期	卵胞期	黄体期
Estrone ($\gamma/\text{日}$)	1.24	2.28	0.61	2.78
Estradiol	0	2.19	0.46	2.00
Estriol	0.12	5.63	0.44	11.93
Pregnandiol (mg/日)	0.92	0.75	0.47	1.45

【50g GTT】

	0分	30	60	90	120	180
血糖 (mg/dl)	227	389	443	400	353	299
インスリン($\mu\text{U}/\text{ml}$)	3	9	3	3	0	4

【インスリン感性試験】 インスリンに過敏

図4. 副腎静脈撮影で右副腎のhyperplasiaを認める。

高値を示し、dexamethazone suppression testでは2 mg投与2日目では抑制傾向がみられたが、ACTH試験、Methopirone試験では過剰反応を示し、血中cortisol、DHEAの増加があった。副腎静脈撮影（図4）で副腎過形成が疑われ、Cushing症候群と考えられた。さらに本例にみられた糖尿病は血中insulinの低下、およびinsulinに対する過敏性を示した。なお、尿中estrogenの過剰はみられず、逆に卵胞期尿中pregnandiolの増加をみた。

以上、理学的所見、諸検査成績の結果より、広範な慢性解離性大動脈瘤を伴う高安動脈炎に、Cushing症候群を合併したものと推察された。

入院時経過概要： 右鎖骨下動脈、左鎖骨下動脈および左総頸動脈分岐部間代用血管吻合術（図5）が施行され、主訴である眩暈発作は消失し、眼底検査でも左微小動脈瘤が減少し、左眼圧12mmHg、左眼底血圧60/25mmHgと上昇し、左側腕・網膜循環時間も正常化した。また、左鎖骨下動脈への血回流復により、上肢血圧は右122/88mmHg、左136/94mmHgと左右差は消失した。解離性大動脈瘤は経時的観察で血管陰影の増大を認めず、大動脈造影で、非常に広範であるが比較的前後良好とされるDe BakeyⅢ型と考えられた。これはre-entry

図5. 左鎖骨下動脈および左総頸動脈分岐部間代用血管吻合術による血行再建を示す。

図6. 術中に採取した左総頸動脈閉塞部の病理組織標本。外膜に著明な瘢痕性線維化が認められ、中膜外層の弾性線維と平滑筋細胞が消失して著明な破壊像を示す。内膜は二次的に肥厚し、陳旧性の血栓による内腔の閉塞がみられる（黒く染まった部分が破壊した中膜を示す）。

しており、その病像が安定固定化していると思われたため、外科的治療を加えなかつた。またCushing症候群に対しても著明な臨床症状を呈さ

なかつたことと、解離性大動脈瘤に伴う手術の危険性を考慮して、糖尿病、高脂血症など動脈硬化促進因子に対する内科的治療にとどめた。

左総頸動脈閉塞部の病理組織所見(図6): 術中に採取された左総頸動脈壁は、外膜に著明な瘢痕性線維化を認め、中膜外層の弾性線維と平滑筋は消失して著明な破壊像を呈し、さらに内膜の二次的肥厚を伴い、典型的な高安動脈炎の瘢痕化像を示した。なお、陳旧性の血栓による内腔の閉塞がみられた。

考 案

本例は臨床的に眩暈発作、左上肢脈拍減弱、頸動脈洞反射亢進、眼底の微小動脈瘤等を認め、また著明な炎症所見はみられなかつたものの大動脈造影、肺動脈造影では広範な解離性大動脈瘤とともに左鎖骨下動脈、左総頸動脈の閉塞、右腎動脈の狭窄および右肺動脈の一部に狭窄が認められた。術中に採取された左総頸動脈の閉塞部の病理組織所見では外膜の著明な線維化、中膜外層の弾性線維、平滑筋消失とともに内膜の続発性肥厚が示されていた。以上の所見を包括して高安動脈炎と診断された。

高安動脈炎に合併した解離性大動脈瘤の報告は著しく少ない。坪郷¹⁾は45才と38才の女性2例について臨床的に初めて報告し、新津ら²⁾は26才の女性で、脳動脈瘤と解離性大動脈瘤を伴った高安動脈炎の1剖検例を記載している。本例を含めて全例いずれも解離性大動脈瘤特有の激痛がなく慢性の経過をたどり、下行大動脈上部にはじまる広範な解離性大動脈瘤を特徴としている。これは外膜の著明な線維性肥厚を示す高安動脈炎では、外側部の抵抗が強いために慢性の経過をとるものと思われる。

高安動脈炎と類似の中膜変化を示す梅毒性大動脈炎は、動脈瘤形成や大動脈拡張の発生傾向が強いが、解離性大動脈瘤を生ずることは希れであるとされている。一般に古くより解離性大動脈瘤の主要な原因といわれている *medionecrosis idiopathica cystica*(Erdheim)も、梅毒性大動脈炎と同様

に中膜の崩壊が高度である。しかし、両者の解離の頻度にこのような差異があることは栄養血管の態度や炎症による血管壁の組織学的変化が関係しているものと推察される。Gore I³⁾は梅毒性大動脈炎では栄養血管周囲に反応性細胞浸潤、瘢痕組織を伴う閉塞性動脈内膜炎の像を示すために、中膜内出血がおこりにくいと論じている。一方解離性大動脈瘤では栄養血管の変化は通常ごく軽度のことが多い。以上の事実は梅毒性大動脈炎と同様に、栄養血管に著しい閉塞性動脈内膜炎を生ずる高安動脈炎では⁴⁾、解離性大動脈瘤を生じにくいことを示唆する。また本邦では希れとされる高年者にみられる巨細胞性動脈炎による解離性大動脈瘤が、M. Harris⁵⁾により11例報告されているが、いずれも栄養血管の閉塞性動脈内膜炎が軽度かまたは欠如している事実は、上記の考察に対する一つの傍証となるものと思われる。

高安動脈炎に大動脈の拡張傾向がみられることは、1968年上田ら⁶⁾が指摘しており、また斎藤、太田⁷⁾は高安動脈炎の長期経過例に大動脈弓の拡張が必発すると述べている。最近では、高安動脈炎の初期の特徴的な所見は大動脈の狭窄ではなくて拡張であると主張する意見⁸⁾もある。解離性大動脈瘤の要因としてBraunstein⁹⁾は管腔拡大が先行し、それにつづく内圧上昇による内膜亀裂の経過を想定したが、高安動脈炎にみられる胸部大動脈拡張傾向が解離性大動脈瘤発生の一誘因となりうる可能性も推察される。

さらに本例に特徴的なことは、副腎過形成によるCushing症候群の合併であり、副腎皮質ホルモン過剰などの内分泌因子が高安動脈炎の炎症性経過を修飾し、解離性大動脈瘤の発生に関与した可能性がある。両者の合併は非常に希れで、1935年Laurence¹⁰⁾により報告されたCushing症候群に解離性大動脈瘤を合併した症例があるのみである。本例では両者の因果関係は明らかでなく、たまたま合併した公算が大きい。

副腎皮質ホルモンが大動脈壁に及ぼす影響については不明な点が多い。動物実験では、Steffe¹¹⁾

はハムスターにcortisone acetateを大量投与して77例中51例に胸腹部出血を生ぜしめ、その中26例に解離性大動脈瘤を認めている。Dunn¹¹⁾は、2匹のマウスの皮下に副腎皮質癌を移植して大動脈中膜の変性を起こさせた。またEtheridge¹²⁾はcortisoneあるいはACTHの治療をうけた21才以下の剖検33例を検討し、11才以下の患者で内・中膜への脂質沈着の増加を認めている。一方、Erdheimの中膜壊死症の際に貯留する酸性ムコ多糖体(以下AMP S)の存在¹³⁾に関連して、AMP S代謝はACTH・ステロイドホルモンなどの各種ホルモン作用に大きく影響されるといわれ¹⁴⁾、興味深い。

さらにCushing症候群によつても惹起されうる高脂血症・糖尿病などにに基づく動脈硬化の進展¹⁴⁾も、本例では当然大動脈中膜の脆弱性に寄与しているものと考えられる。Wexler¹⁵⁾は、動物実験的に下垂体・副腎系が動脈硬化性病変に大きく関与していることを強調している。

高安動脈炎とCushing症候群の合併は、文献上未だその報告例がみられない。前述のごとく高安動脈炎では栄養血管に著明な閉塞性動脈内膜炎を起こすことが多いため、解離性動脈瘤を生じにくいと考えられる。しかし慢性のコーチゾール過剰分泌状態の下にあつては、その炎症抑制作用により栄養血管からの中膜内出血が容易に生じ得るであろうことは充分推察される。Harrisonら¹⁶⁾は側頭動脈炎の患者2例に対するcortisoneまたはACTH療法後の動脈壁の組織像を検討し、ステロイド療法は内膜肥厚または中膜癒痕に対しては無効であるが、細胞滲潤は消退させうると述べている。

結 語

38才の女性。Cushing症候群を合併し、かつ解離性大動脈瘤を伴った高安動脈炎の1例を報告

し、動脈瘤の発生機序について考察を試みた。

内分泌学的検索にかんし御教示をいただいた東京大学第三内科大沢仲昭講師に深謝致します。

文 献

- 1) 坪郷義崇ほか：高安動脈炎における腹部動脈撮影，脈管学，10(5)：245，1970。—2) 新津和良ほか：脳動脈瘤と解離性大動脈瘤を伴った大動脈炎の剖検例，medicina 9(10)：1898，1972。—3) Ira Gore, M.D.: Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta, A.M.A. Arch. Path. 53: 142, 1952。—4) 伊藤 巖：いわゆる大動脈炎症候群の成因に関する研究，文部省研究報告集録(昭和45年)医学及び薬学編(I)：146，1971。—5) M. Harris.: Dissecting Aneurysm of the Aorta due to Giant cell arteritis, Brit. Heart J. 30(6): 840, 1968。—6) Hideo Ueda, et al.: Two cases of Aortitis Syndrome with Aneurysm Formation, Jap. Heart J. 9: 88, 1968。—7) 斎藤 建ほか：いわゆる脈なし病の病理解剖学的所見，脈管学，12(5)：333，1972。—8) Gillanders, L.A. and Strachan, R.W.: The role of radiology in the diagnosis of Takayasu's arteriopathy, Clin. Radiol. 16: 119, 1965。—9) Braunstein, H.: Pathogenesis of Dissecting Aneurysm, Circulation, 28: 1071, 1963。—10) Lawrence, J.H. et al.: Pituitary basophilism: report of a case, Arch. Int. Med. 55: 745, 1935。—11) C. Harold Steffe, et al.: Dissecting Aortic Aneurysm in Hamsters Treated with Cortisone Acetate, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 90: 712, 1955。—12) Etheridge, E.M. et al.: Lipid deposition in aortas in younger age groups following cortisone and adrenocorticotrophic hormone, Amer. J. Path. 28: 315, 1952。—13) Manley, G.: Dissecting aneurysm of the aorta, M.D. Thesis, University of Bristol, 1962。—14) 竹田亮祐ほか：副腎皮質ホルモンと動脈硬化，ホルモンと臨床，20(8)：15，1972。—15) Wexler, B.C. et al.: Divergent responses of arteriosclerotic and non-arteriosclerotic rats to a catabolic dose of cortisone. Acta Endocrinol. 61: 509, 1969。—16) Harrison, R.J. et al.: Giant-cell arteritis with aneurysms. Effects of hormone therapy. Brit. Med. J. 2: 1593, 1955。