

小児脳幹部 glioma 症例における 神経性高血圧の検討

石栗 仁*, 口脇 博治*, 長坂 昌登*
小林 達也*, 景山 直樹**

要 旨

中枢神経系疾患に合併する高血圧症の原因の一つに神経性高血圧がある。しかしその発生機序が十分に解明されていない為か、実際の症例報告は極めて少ない。我々は本態性高血圧の稀な小児例で、血圧調節中枢の存在する脳幹部に glioma を認めた 8 症例において、神経性高血圧症例の有無を検討した。その結果、8 症例中 2 例で臨床経過の末期約 1 ヶ月にわたる持続性高血圧の合併を認めた。2 例とも呼吸困難を契機として急激に血圧が上昇し、意識状態の回復後も 180/140 mmHg (症例 1), 160/120 mmHg (症例 2) 前後の高血圧状態が続いた。いずれも高血圧・腎疾患の既往はなく、一般臨床検査上も急性糸球体腎炎などの明らかな高血圧の原因疾患を示唆する所見はなかった。CTscan では橋 (症例 1), 橋・左視床下部・視床・被殻 (症例 2) に腫瘍塊を認めた。高血圧非合併例においても autopsy 所見上 (5 例), 腫瘍の進展の程度は様々であり、破壊性病変の大きさと高血圧発現との間には相関を見なかった。

病態の解明には、特定の神経核の破壊と血圧上昇との関連性の検討が今後の課題であると考えられる。

はじめに

中枢神経系疾患に合併する高血圧症の原因の一つには、神経性高血圧がある^{14, 15)}。

動物実験では中枢神経系が血圧調節に関与することは古くより知られていた。ことに脳幹には循環調節に関わる神経核が多数存在し¹⁾、延髄の nucleus tractus solitarii (NTS) や視床下部前部の破壊は血圧上昇を惹起することも明らかにされている^{3, 4, 6, 17)}。こうした血圧調節中枢が存在する脳幹部の破壊性あるいは刺激性病変は、神経性血圧調節機構を障害して血圧を上昇させると考えられている⁴⁾。しかし、実際には神経性高血圧の症例報告は少ない^{2, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 18)}。その発生機序が未だ充分解明されていないため、確実な診断が困難であり、臨床上見過される場合も少なくないと思われる。

今回の研究では、我々が過去に経験した中枢神経性疾患のうち、本態性高血圧症の稀な小児例で、血圧調節中枢が存在する brain stem に glioma を認めた症例について retrospective に神経性高血圧例の有無を検討し、その病態に関して臨床像から考察を加えた。

対象及び方法

対象とした症例は、当科にて 1968 年から 1986 年までの 19 年間に初診以来死の転帰をとるまで管理し得た小児 brain stem glioma の 8 症例 (年令 3-7 才, 男児 5, 女児 3 例) である (Table 1)。

初発時の神経症状は、斜視 (外転神経麻痺), 歩行障害, 半身麻痺などであり, 発症後の生存期間は 6~17 (平均 9.6) ケ月である。臨床症状及び気脳撮影, CTscan により, 脳幹部 glioma の診断後, いずれの症例も副腎皮質ステロイド剤 (dexamethasone 1~12 mg/day, 症例 6 のみ当初

*名古屋大学脳神経外科

**岸和田市民病院脳神経外科

Table 1 Summary of eight cases with brain stem glioma*

Case No.	Age (yrs), Sex	Clinical Findings at Onset	Treatment		Survival Time (mos)	Hypertension
			Radiation, Steroid	Operation		
1	7, M	rt. abducens palsy lt. hemiparesis	4000, 3070 rads dexa. 2-12 mg/day	—	14	yes
2	3, F	gait disturbance rt. hemiparesis	4040, 2525 rads dexa. 2-8 mg/day	—	11	yes
3	5, F	strabismus ptosis	3600 rads dexa. 4-5 mg/day	VP shunt	5	no
4	3, M	strabismus	3900 rads dexa. 1-2 mg/kg	VP shunt	6	no
5	4, M	lt. abducens palsy	4000, 2050 rads dexa. 4-5 mg/day	ventricular drainage	17	no
6	4, M	strabismus	2925 rads hydro. 25-dexa. 5 mg/day	—	5	no
7	6, M	strabismus gait disturbance	4725 rads dexa. 2-8 mg/day	—	10	no
8	4, M	gait disturbance	6000 rads dexa. 10 mg/day	ventricular drainage	9	no

*dexa. = dexamethasone, hydro. = hydrocortisone, VP = ventriculo-peritoneal

hydrocortisone 25 mg/day 使用) を投与し、放射線治療 (2050~6000 rads, 平均 3349 rads) を行った。手術は2例 (症例3, 4) に VP shunt 術を、2例 (症例5, 8) に脳室ドレナージを施行した。また、5例 (症例3, 4, 5, 6, 7) で autopsy が得られている。

結 果

全8症例中2例 (症例1, 2) において、死の転帰を取る約1ヶ月前より急性高血圧の合併を認めた。以下に、この2症例と高血圧非合併例6症例の臨床像を示す。

1. 急性高血圧合併例

a. 症例1 (7才, 男児)

臨床経過:

1977年11月右外転神経麻痺, 左半身不全麻痺にて発症し、翌1978年1月当科へ初回入院となった。入院時血圧は 110/80 mmHg と正常であり、高血圧症・腎疾患の既往はなかった。CTscan, 気脳撮影により、brain stem glioma と診断後、⁶⁰Co 照射 4000 rads, dexamethasone 2~3 mg/day 投与にて加療を行い、脳神経症状, 左半身麻痺も著明な改善を見たため、一時外来通院とした。同年8月、再び神経症状の悪化により再入院後、⁶⁰Co 3070 rads 照射, dexamethasone 2~12 mg/day

投与にもかかわらず徐々に四肢麻痺状態となった。1978年12月18日、呼吸困難のため気管切開後より顔面痙攣が出現し始め、翌19日には痙攣重積, 意識半昏睡状態となり、瞳孔不同, 眼振も出現した。この発作を契機に血圧は 210/140 mmHg へと急激に上昇し、高血圧性緊急症を呈した。痙攣は, valproic acid, phenytoin, diazepam 投与でコントロールされ、12月22日は意識も発作前と同様ほぼ清明状態まで回復したが、血圧は正常化せず、以後死の転帰をとる直前まで 180/140 mmHg 前後の高血圧状態が約1ヶ月にわたり持続した。

最終的には血小板減少症 (原因不明), 消化管出血にて、1979年1月21日死亡した (Fig. 1)。

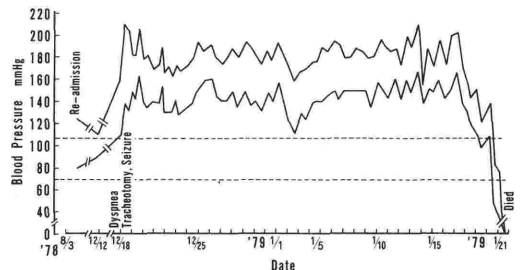


Fig. 1 Blood pressure in Case 1. Dotted lines represent normal average systolic and diastolic pressure for age.

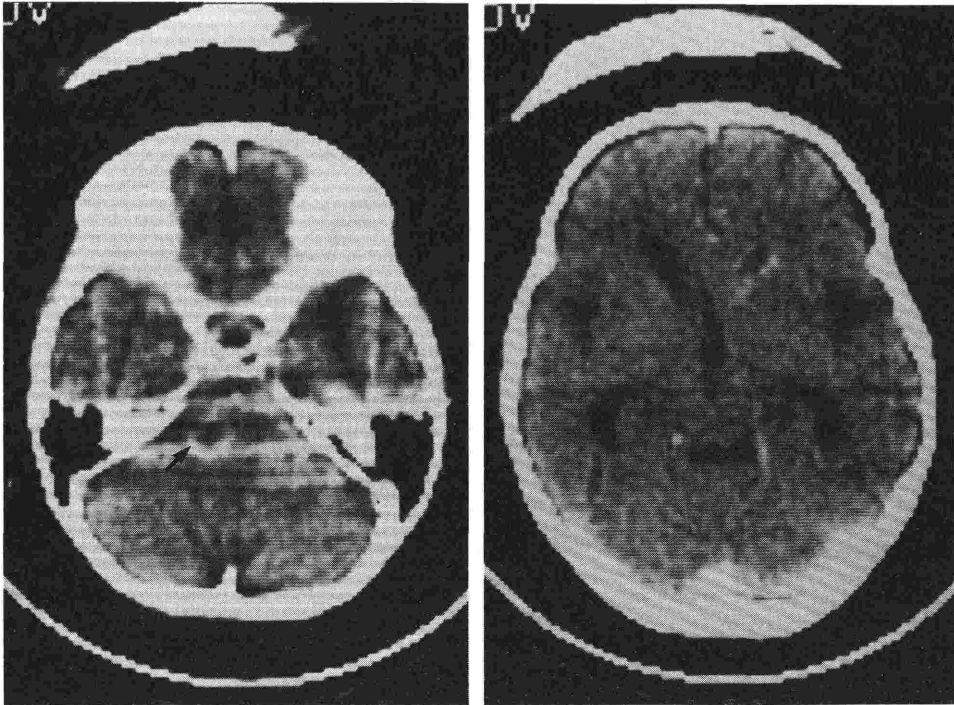


Fig. 2 Case 1. Computerized tomography scans (with contrast enhancement) three weeks before the onset of sustained hypertension. A ring-enhanced mass is seen in the pons (left, arrow). But tumor is not demonstrated at the level of the midbrain (right).

検査所見：

初回入院時一般血液・生化学・尿検査は正常であった。高血圧発症時の異常所見としては、白血球数増多 ($17.3 \sim 11.1 \times 10^3 / \mu l$), 血小板減少 ($3.8 \sim 1.7 \times 10^4 / \mu l$), 貧血, 尿蛋白(±), 尿潜血(+), 尿中細菌 *Klebsiella pneumoniae* 10^7 個/ml 以上を認めた。しかし、肉眼的血尿はなく、クレアチニン, BUN, 尿酸, 電解質, 尿量は正常で急性糸球体腎炎を示唆する所見はなかった。

CTscan：

急性高血圧発症3週間前の造影CT像では、橋の左腹側実質内に ring 状に増強される小腫瘍像を認めるのみであり (Fig. 2a), 中脳より吻側には腫瘍の進展を見なかった (Fig. 2b)。また、この時点では CT 上水頭症所見は明らかでなかった。

b. 症例2 (3才, 女児)

1979年7月歩行障害, 右半身麻痺にて発症し, CTscan にて pontine glioma と診断され当科へ初回入院となった。入院時血圧は 110/70 mmHg であり, 高血圧症, 腎疾患の既往はない。4040 rads, dexamethasone 2~8 mg/day 投与にて症状

は一時軽快し退院とした。翌1980年2月, 右半身麻痺増悪, えん下困難のため再入院し, 2525 rads 放射線再照射, dexamethasone 8 mg/day 投与にも反応せず, 4月下旬より呼吸困難となり5月4日気管切開を行った。これ以後, 再入院時 110/70 mmHg と正常であった血圧が 160/120 mmHg 前後へと上昇し, 以後約1ヶ月間にわたり高血圧状態が継続し, 最終的には消化管出血を合併して死亡した (Fig. 3)。意識状態は高血圧発

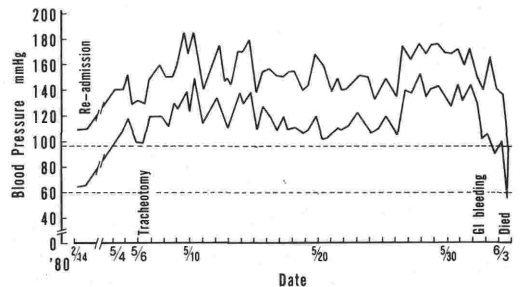


Fig. 3 Blood pressure in Case 2. Dotted lines represent normal average systolic and diastolic pressure for age.

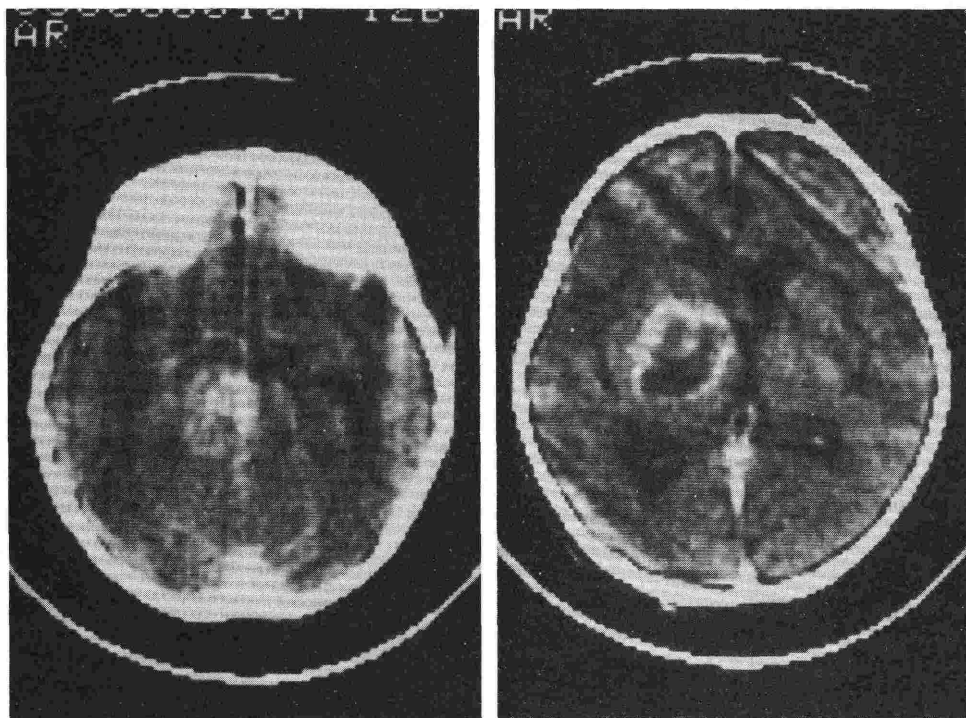


Fig. 4 Case 2. Computerized tomography scans (with contrast enhancement) three weeks before the onset of sustained hypertension. An enhanced mass is demonstrated at the level of the midbrain (left) to that of the left thalamus and basal ganglia (right).

症後も2週間にわたり比較的明瞭で、言語に対し応答が認められた。

検査所見：

高血圧発症以前の一般血液・生化学・尿検査所見は正常であった。高血圧発症直後では、白血球増多 ($13.1 \times 10^3/\mu\text{l}$)、尿蛋白(±)、尿潜血(+)、尿中細菌 *E. coli* 10^7 個/ml 以上と尿路感染症を示唆する所見を認めたが、クレアチニン、BUN、電解質、尿中沈渣、尿量に異常所見はなかった。

CTscan (Fig. 4)：

急性高血圧発現約3週間前のCTscanでは、橋全体が不整に造影され、腫瘍は左側視床下部、視床、被殻にまで及んでいた。この時点ではCT上水頭症を認めなかった。

2. 高血圧非合併例

a. 臨床像

前記2例を除く6例は、斜視や歩行障害で発症し、2925~6000 radsの放射線照射、dexamethasone 1~10 mg/day 投与にて加療を行ったが、初診時より死の転帰をとるまで、異常な全身血圧の上昇を全く認めなかった。また、著明な非交通

性水頭症 (Fig. 5) を合併した4例に対し、VP shunt 術や脳室ドレナージを施行したが、術前の頭蓋内圧亢進時にも全身血圧の上昇を認めなかった。

b. Autopsy 所見 (Table 2)

高血圧非合併例6例中5例で autopsy が得られた。脳幹の軸方向への glioma の進展状態を検討すると、全5例で橋に、3例(症例3, 6, 7)で上部延髄に、4例(症例3, 4, 5, 7)で中脳に腫瘍塊を認めた。さらに症例5では、両側視床下部、視床、大脳基底核へも進展し、脳幹全体が腫瘍で占められていた。また、水頭症は3例(症例3, 4, 5)で確認された。組織学的には glioblastoma 2例、astrocytoma 2例であった。

考 察

小児脳幹 glioma 患者8例中2例(25%)において、臨床経過の末期に突然異常な持続性高血圧の合併をみた。

小児の高血圧は成人に比べ稀で、本態性高血圧も少なく、殆どが二次性(腎性、血管性、内分泌

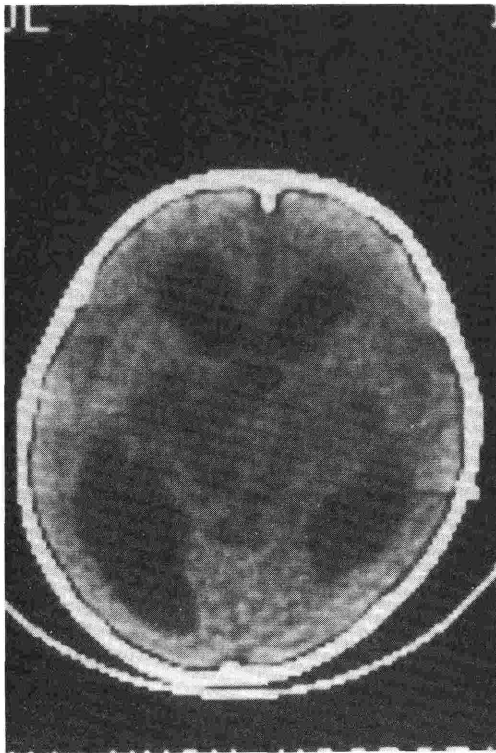


Fig. 5 Computerized tomography scan in Case 5. Note a prominent hydrocephalus and bilateral basal gangliosis.

性など)の原因に基づくものである¹⁴⁾。しかし、今回呈示した2症例では、腎疾患や高血圧症の既往もなく、また高血圧発症前後の一般臨床検査上も急性糸球体腎炎などの明らかな原因疾患を示唆する所見を認めなかった。この2例の共通点は、呼吸困難・無呼吸といった脳幹の機能障害を契機に高血圧症が発現した点である。

高血圧の稀な原因の一つに neurogenic hypertension (神経性高血圧)がある¹⁵⁾。これは中枢神

経系疾患が原因となり、脳幹に存在する sympathetic vasomotor center への刺激の亢進や抑制の低下により正常な血圧調節機構が障害され、高血圧状態を呈するものと考えられている⁴⁾。今回報告した2症例では、先に述べた臨床像の特徴から見てこの神経性高血圧の可能性が高いと考えられる。

Neurogenic hypertension の症例を脳腫瘍例に限って文献的に検討してみると、1970年 Cameron と Doig²⁾ の2例報告以来、5例の報告がみられる (Table 3)^{7,9,11)}。いずれも後頭蓋窩腫瘍であり、3例は小脳腫瘍 (hemangioblastoma, medulloblastoma, glioblastoma 各1例)、他2例は本症例と同じ brain stem glioma の症例である。

臨床像は症例により様々であり、Cameron と Doig²⁾、及び Evans ら⁹⁾ の報告した3例では pheochromocytoma 様の突発性高血圧を合併したのに対し、Guthrie ら¹¹⁾ の報告した1例では今回の2例と同様に持続性高血圧を合併している。興味あることに、これら4症例ではいずれも延髄を直接圧迫する腫瘍を手術時に確認し、さらに外科的摘除あるいは放射線照射で腫瘍の縮小を図ることにより、高血圧の改善や消失を認めたと報告している。Evans ら⁹⁾ や Guthrie ら¹¹⁾ は、こうした臨床所見に注目し、視床下部から延髄にかけて存在する vasomotor center への刺激で中枢性血管調節機構が障害され、高血圧を発現すると推測している。ただ小脳腫瘍は外側から脳幹を圧迫する一種の刺激性病変であるのに対して、今回の症例のような brain stem glioma は脳幹を直接破壊する病変であり、高血圧の発生機序は両者で多少異なると思われる。

神経解剖学的にみると、循環系の調節に関与する中枢は脳幹全体に広く分布しており、延髄の

Table 2 Autoptic findings of five cases not associated with hypertension

Case No.	Location of Tumor					Hydrocephalus	Histology
	Upper Medulla	Pons	Midbrain	Hypothalamus, Thalamus	Basal ganglia		
3	+	+	+	-	-	+	glioblastoma
4	-	+	+ (rt.)	-	-	+	astrocytoma (Gr. III)
5	-	+	+	+ (bil.)	+ (bil.)	+	-
6	+	+	-	-	-	-	glioblastoma
7	+	+	+	+ (lt.)	-	-	astrocytoma (Gr. II-III)

Table 3 Reported cases of brain tumor associated with neurogenic hypertension

Authors, Year	Age (yrs), Sex	Diagnosis	Hypertension			Treatment	Outcome of Hypertension
			Duration	Type	Max (mmHg)		
Cameron & Doig, 1970	58, F	cerebellar hemangioblastoma	7 mos	paroxysmal	200/130	decompression of the cyst, VA shunt	improved
	31, M	cerebellar medulloblastoma	7 yrs	paroxysmal	250/135	removal of the tumor, radiotherapy	improved
Evans et al., 1971	10, M	brain-stem astrocytoma	4 mos	paroxysmal	180/120	radiotherapy	controllable with medication
Eden et al., 1977	4, M	pontine glioma	4 days	paroxysmal	210/140	medication	not improved (died)
Guthrie et al., 1982	14, F	cerebellar glioblastoma	?	sustained	170/120	VP shunt, removal of the tumor, radiotherapy	improved

nucleus tractus solitarii (NTS), nucleus ambiguus 中脳の parabrachial nucleus, amygdala, 視床下部の paraventricular nucleus などの神経核と、それらの間の複雑な神経路の存在が認められている¹⁾。また、動物実験では⁴⁾、両側の NTS や視床下部の電氣的破壊により一過性の血圧上昇を来すことも明らかにされている^{3,6,17)}。Terminal stage の brain stem glioma 患者では脳幹全体が腫瘍により広範に破壊されており、これらの神経核や神経路が同時に破壊されれば、正常な神経性血圧調節は不可能となると考えられる。その際、今回の症例の如く高血圧を惹起する場合もあれば、反対に起立性の低血圧を引き起こす場合もある^{12,18)} ことは当然予測される。しかし、今回の高血圧合併症例では剖検がなく、これらの神経核や神経路と腫瘍の局在との関係を詳細に検討することは出来なかった。ただ、高血圧合併例の CT 所見や非合併例の autopsy 所見より明らかとなったことは、腫瘍の大きさ、つまり脳幹の破壊性病変の大きさが高血圧の発現とは直接相関しないということである。具体例をあげると、CT 上腫瘍が中脳以下に局限したと考えられる症例 1 で高血圧を合併したのに対して、ほぼ脳幹全体が腫瘍で占められていた症例 5 では異常な血圧の上昇を認めていない。

神経性高血圧の発生機序の一つとして、頭蓋内圧亢進に起因するクッシング現象 Cushing's

phenomenon がある⁵⁾。Cameron と Doig²⁾ は、自験例 (小脳腫瘍) の高血圧の原因としてこれをあげている。Brain stem glioma の場合では後頭蓋窩の腫瘍塊自体や非交通性水頭症が頭蓋内圧亢進の原因となり得る。しかし、今回対象とした 8 症例のうち最も大きな腫瘍塊をみた症例 5 や著明な水頭症をみた症例 3, 4, 5 では全く高血圧の合併を認めていない。クッシング現象は、急激かつ高度な頭蓋内圧亢進に伴って起こる現象であり、臨床的には impending brain death (切迫脳死) の状態を意味する。この状態が 1 ヶ月にもわたり (症例 1, 2 では約 1 ヶ月間高血圧状態が持続した) 続き得ることは考え難い。さらに、Eden ら⁷⁾ も自験例においては頭蓋内圧の亢進を認めなかったとも報告しており、クッシング現象のみで神経性高血圧を説明することは困難であると考えられる。

神経性高血圧の症例は、脳腫瘍例ばかりでなく脳底動脈瘤⁸⁾、脳出血¹⁶⁾ などの脳血管障害例にも報告がある。また、Jannetta ら¹³⁾ は、動脈硬化や arterial ectasis で屈曲蛇行した血管による左側延髄の圧迫が高血圧の原因となることを臨床例より推測し、これらの症例に対して神経血管減圧術を行い高血圧の改善を認めたと報告している。このように、神経性高血圧は各種中枢神経系疾患に合併し得るものと思われるが、その発生機序が充分明らかでないため診断が困難であり、臨床上

見過されている場合も少なくないと思われる。

現時点では、中枢性血圧調節機構について生理学的にも未だ充分解明されておらず、従って神経性高血圧の発生機序に関しても推測の域を脱していない。しかし、後頭蓋窩や脳幹の病変に合併した高血圧症については、神経性高血圧と思われる症例報告が徐々に増えつつある。こうした症例に対し、今後 MRI や high-resolution CT を用いて、病巣と脳幹の位置関係を詳細に検討することは、神経性高血圧の病態を臨床的に明らかにする一つの方法となると考えられる。

文 献

- 1) Calaresu, F. R., Ciriello, J., Caverson, M. M., Cechetto, D. F., Krukoff, T. L.: Functional neuroanatomy of central pathways controlling the circulation. p. 3-12 (ed. by Guthrie, G. P., Kotchen, T. A.: Hypertension and the Brain, Futura Publication Company, New York, 1984).
- 2) Cameron, S. J., Doig, A.: Cerebellar tumors presenting with clinical features of pheochromocytoma. *Lancet* 1:492-494, 1970.
- 3) Carey, R. M., Dacey, R. G., Jane, J. A., Winn, H. R., Ayers, C. R., Tyson, G. W.: Production of sustained hypertension by lesions in the nucleus tractus solitarii of the American foxhound. *Hypertension* 1:246-254, 1979.
- 4) Carey, R. M.: Experimental neurogenic hypertension. p. 281-303 (ed. by Guthrie, G. P., Kotchen, T. A.: Hypertension and the Brain, Futura Publication Company, New York, 1984.)
- 5) Cushing, H.: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 124:375-400, 1902.
- 6) Doba, N., Reis, D. J.: Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Cir Res* 32:584-593, 1973.
- 7) Eden, O. B., Sills, J. A., Brown, J. K.: Hypertension in acute neurological diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol* 19:437-445, 1977.
- 8) Emanuele, M. A., Dorsch, T. R., Scarff, T. B., Lawrence, A. M.: Basilar artery aneurysm simulating pheochromocytoma. *Neurology (NY)* 31:1560-1, 1981.
- 9) Evans, C. H., Westfall, V., Atuk, N. O.: Astrocytoma mimicking the features of pheochromocytoma. *N Eng J Med* 286:1397-1399, 1972.
- 10) Fein, J. M., Frishman, W.: Neurogenic hypertension related to vascular compression of the lateral medulla. *Neurosurgery* 6:615-622, 1980.
- 11) Guthrie, G. P., Tibbs, P. A., McAllister, R. G., Stevens, R. K., Clark, D. B.: Hypertension and neurofibromatosis. Case report. *Hypertension* 4: 894-897, 1982.
- 12) Hsu, C. Y., Hogan, E. L., Wingfield, W., Webb, J. G., Perot, P., Privitera, P. J., Talbert, O. R., Balentine, J. D.: Orthostatic hypertension with brainstem tumors. *Neurology (Cleveland)* 34: 1137-43, 1984.
- 13) Jannetta, P. J., Segal, R., Wolfson, S. K.: Neurogenic hypertension: Etiology and surgical treatment. 1 Observation in 53 patients. *Ann Surg* 201:391-398, 1985.
- 14) Jennifer, M. H., Loggie, M. B.: Hypertension in children and adolescents. I. Causes and diagnostic studies. *J Pediatr* 74:331-355, 1969.
- 15) 川戸英彦: 神経性および内分泌性高血圧. *小児科* 26: 625-639, 1985.
- 16) Mazey, R. M., Kotchen, T. A., Ernst, C. B.: A syndrome resembling pheochromocytoma following a stroke. Report of a case. *JAMA* 230: 575-577, 1974.
- 17) Nathan, M. A., Reis, D. J.: Fulminating arterial hypertension with pulmonary edema from release of adrenomedullary catecholamines after lesions of the anterior hypothalamus in the rat. *Cir Res* 37:226-235, 1975.
- 18) Telerman-Toppet, N., Vanderhaeghen, J. J., Warszawski, M.: Orthostatic hypertension with lower brain stem glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1147-50, 1982.

Neurogenic Hypertension in Pediatric Cases of Brain Stem Glioma

Hitoshi Ishiguri*, Hiroji Kuchiwaki*, Masato Nagasaka*,
Tatsuya Kobayashi* and Naoki Kageyama**

* Department of Neurosurgery, School of Medicine, Nagoya University,
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466

** Department of Neurosurgery, Kishiwada Municipal Hosoptal
4-27-1, Kamoricho, Kishiwada City, 596, Osaka

Any increase in excitation or reduction in the inhibition of the sympathetic vasomotor neurons, caused by disorders of the central nervous system, may theoretically produce an elevation of arterial blood pressure, termed neurogenic hypertension. Experimentally it has been produced in animals by surgical or chemical interventions at specific nervous system sites, such as the nucleus of the solitary tract or some hypothalamic nuclei. However, clinical cases associated with neurogenic hypertension are rarely reported.

In this retrospective study, we examined clinical cases in eight pediatric patients suffering from glioma located at the brain stem, where some neural center controlling arterial blood pressure is supposed to be present, and found two of them (seven-year-old boy: Case 1, and three-year-old girl: Case 2) to be associated with sustained hypertension (about 180-140 mmHg in Case 1, and 160/120 mmHg in Case 2). It appeared suddenly following respiratory distress, which seems to be related to acute dysfunction of the brain stem, and continued about one month in their terminal stage.

They became drowsy, but neither stuporous or comatose for about one week after the onset of hypertension. They had no past history of hypertension or renal diseases.

Moreover in both cases, general laboratory examinations indicated only infection of the urinary tract, but demonstrated no definite causes of hypertension.

These clinical findings suggest that their sustained hypertension may be neurogenic in origin. The location and massiveness of tumors of the eight cases assessed by computerized tomography scans or autopsies varied from one case to another, so we found no definite correlation between these factors and an abrupt elevation of arterial blood pressure.

Although further clinical and experimental studies are required to clarify the mechanism of the production of neurogenic hypertension, neurologists and neurosurgeons should bear in mind the clinical entity when making a differential diagnosis of hypertension in patients with an occupying lesion in the central nervous system, particularly located in the posterior fossa.