

## ◆ 症例報告 ◆

フィナステリドとミノキシジルを服用中に  
出血性脳梗塞を発症した若年男性の1例久野 智之<sup>1)</sup> 打田 佑人<sup>1,2)</sup> 宇佐美寿彦<sup>1)</sup> 小林 晋<sup>3)</sup>  
高田 幸児<sup>1)</sup> 大村 真弘<sup>2)</sup> 松川 則之<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は21歳の男性である。8カ月前から男性型脱毛症に対してフィナステリドとミノキシジルを服用していた。ウエイトトレーニング中に突然、頭痛と視野異常を自覚した。視野検査では、左上四分盲を認め、画像検査では、右後頭葉に出血性脳梗塞を認めた。右後大脳動脈の塞栓症と考えられたが、塞栓源は明らかではなく、フィナステリドとミノキシジルの関与が疑われた。若年性脳梗塞を発症した場合、非認可薬を含めた服薬歴を詳細に問診する必要がある。

**Key words:** finasteride, minoxidil, stroke

## はじめに

フィナステリドとミノキシジルは、男性型脱毛症の治療薬として使用されている薬剤である。医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベースでは、フィナステリドの服用中に脳梗塞を発症した症例が複数報告されている。一方、ミノキシジルは、フィステナリドとの併用例としては報告があるが<sup>1)</sup>、脳梗塞との因果関係は明らかになっていない。我々はフィナステリドとミノキシジルを服薬中に出血性脳梗塞を発症した若年男性の1例を経験した。本剤の合併症として脳梗塞を発症する可能性は、一般的には認識されていないため、本症例が脳梗塞に至った病態機序の考察を含めて報告する。

## 症 例

症例：21歳、男性。

主訴：頭痛、視野異常。

既往歴：3歳時に先天性無気肺に対して右肺中葉切除術を施行された。8カ月前から男性型脱毛症に対してフィナステリド0.4 mg/日、ミノキシジル4 mg/日を内服していた。

家族歴：なし

生活歴：喫煙、飲酒の習慣はない。

現病歴：スポーツジムでウエイトトレーニング中に突然、頭痛と視野異常を自覚した。様子をみていたが症状が改善しないため、翌日に近医を受診した。頭部MRIで脳梗塞を指摘され、同日に当院へ紹介となった。

入院時現症：身長176 cm、体重66 kg、体温36.5°C。血圧129/70 mmHg。脈拍77回/分、整。胸部の聴診に異常はなく、その他の一般理学所見に特記すべき異常は認めなかった。

神経学的所見：意識清明で髄膜刺激症候は認めなかった。視野検査では左上四分盲を認めた。その他の脳神経に異常はなく、運動系、感覚系、協調運動、および高次脳機能にも明らかな異常は認めなかった。

画像所見：頭部CTでは、右後頭葉に低吸収域を認めた。頭部MRIでは、拡散強調画像で同部位に高信号域を認め、T2\*強調画像で病巣の一部に低信号域を認めた。MRAでは異常は認めず、pearl and stringなどの動脈解離を示唆する所見は明らかではなかった(Fig. 1)。胸部造影CTでは大動脈弓部の異常や肺動静脈瘻は認めなかった。脳血流SPECT(ECD)では右後頭葉の集積低下を認めたが、その他に異常は認めなかった。

生理学的所見：胸部12誘導心電図では正常洞調律であり、ホルター心電図でも異常は認めなかった。頸動脈エコー、経胸壁心エコーではいずれも異常は認めなかった。経食道心エコーでは左心耳内の血栓や卵円孔開存は

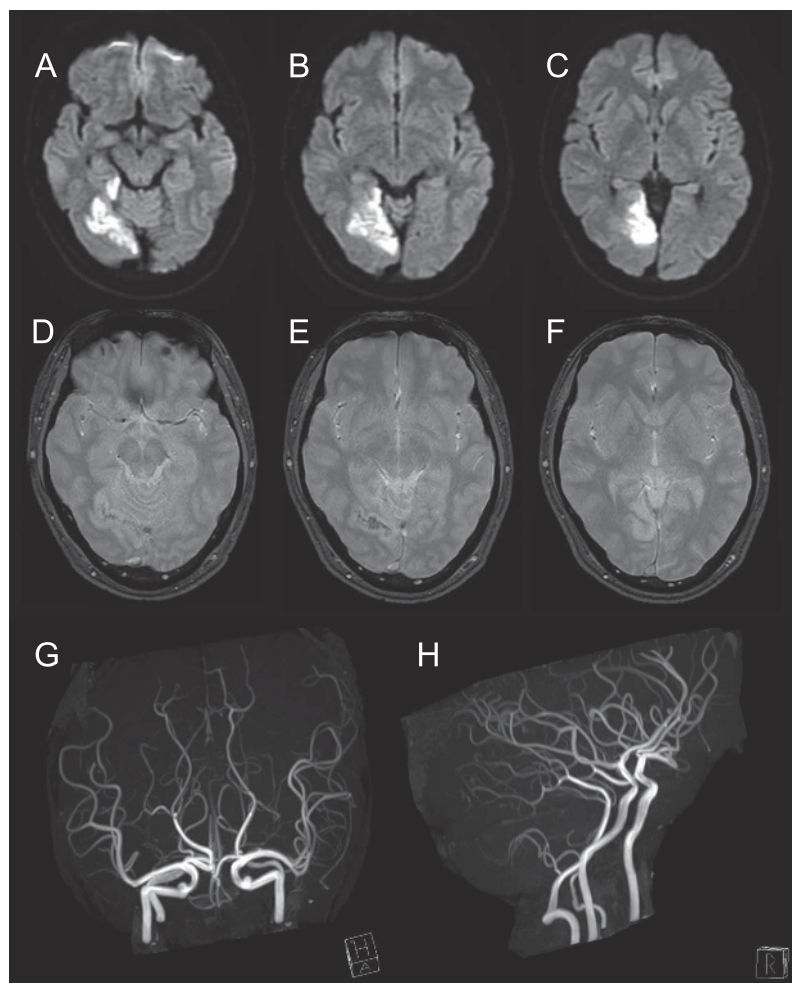
<sup>1)</sup> 豊川市民病院神経内科

<sup>2)</sup> 名古屋市立大学大学院脳神経内科学

<sup>3)</sup> 豊川市民病院放射線科

(2019年2月27日受付、2019年4月7日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10722



**Fig. 1** Brain MRI and MRA findings on admission. Diffusion-weighted images show high intensity in the right occipital lobe (A–C). T<sub>2</sub>-weighted images show low intensity in the corresponding area, suggesting the diagnosis of hemorrhagic cerebral infarction (D–F). MRA images show no abnormality in the right posterior cerebral artery (G, H).

認めず、マイクロバブルテストは陰性であった。

その他の検査所見：血算に異常はない。血沈 15 mm, 中性脂肪 63 mg/dl, 総コレステロール 138 mg/dl, HDL-コレステロール 57 mg/dl, LDL-コレステロール 73 mg/dl, 血糖 98 mg/dl, HbA1c 5.3%, BNP<5 pg/ml, CRP<0.01 mg/dl, 抗核抗体, 抗リン脂質抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA はいずれも陰性で, 単純ヘルペスウイルス IgM 抗体, 水痘帯状疱疹ウイルス IgM 抗体, サイトメガロウイルス IgM 抗体, VCA-IgM 抗体, 血清梅毒反応, アスペルギルス抗原も全て陰性であった。凝固系は APTT 28.9 秒, PT-INR 1.14, D-dimer 1.2 µg/ml, プロテイン C 活性 84%, プロテイン S 活性 85% であり, 軽度の D-dimer の上昇を認めるのみであった。血清エストラジオールは 29.6 pg/ml (男性正常値: 14.6–48.8), 血清テストステロンは 6.99 ng/ml (男性正常値: 1.31–8.71) であった。脳脊髄液では, 蛋白の上昇や細胞数の増多は認めなかった。

経過：既報告より, フィナステリドとミノキシジルの内服による合併症が考えられたため, 双方を中止した。

その上で脳梗塞の原因を検索したが, 異常所見は認めなかったため, 抗血栓療法は導入せずに経過観察とした。その後, 脳梗塞の再発は認めていない。

## 考 察

出血性脳梗塞は, 塞栓症に多いとされるが, 脳動脈解離, 可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS), など, 他の原因の脳梗塞でもしばしば認められる。本症例では, 既往歴から肺動静脈瘻を介した塞栓症の可能性も考えたが, 胸部造影 CT 所見からは否定的であった。血管炎や posterior reversible encephalopathy syndrome も鑑別に挙がるが, 臨床経過, 髄液所見, MRI の経時的变化はいずれも非典型的であった。その他, 検索しえた範囲では病態の特定に至らず, 既報告からフィナステリドとミノキシジルの関与を疑った。その病態について以下に考察する。

フィナステリドは, テストステロンをジヒドロステロンに変換する II 型 5- $\alpha$  還元酵素に対する阻害剤である<sup>2)</sup>。ジヒドロステロンは, 前頭部や頭頂部の男性ホル

**Table 1** Cases of cerebral thrombosis with the use of finasteride

No.	Authors (year)	Age	Sex	Past history	Dose of Finasteride	Concomitant medication	Diagnosis
1	This case (2019)	21	M	-	0.4 mg	Minoxidil	CI
2	PMDA (2018)	N/A	M	-	1 mg	-	CI
3	PMDA (2016)	N/A	M	-	1 mg	Minoxidil	CI
4	Tsuji <sup>1)</sup> (2014)	41	M	-	1 mg	Minoxidil	CI
5	Tsuji <sup>1)</sup> (2014)	35	M	DM	1 mg	-	SST
6	PMDA (2010)	30s	M	-	1 mg	-	SST
7	PMDA (2006)	40s	M	-	1 mg	-	CI

PMDA: cases reported to Japanese adverse drug event report database of The Japan Pharmaceutical and Medical Devices Agency, N/A: not applicable, M: male, DM: diabetes mellitus, CI: cerebral infarction, SST: sagittal sinus thrombosis

モン感受性毛包において男性ホルモン受容体と結合し、Transforming Growth Factor  $\beta$  や Dickkopf-1 の誘導を介して、毛母細胞の成長期を短縮する<sup>3)</sup>。フィナステリドは、これを抑制することによって発毛に寄与すると考えられている。日本皮膚科学会の「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版」では、男性型脱毛症に対してはフィナステリドの内服を行うことが推奨されている<sup>4)</sup>。特に 40 歳未満の症例では、より高い治療効果を示しており<sup>5)</sup>、今後、若年男性の服用が増加すると予想される。

本邦からは、2014 年に、フィナステリド内服中に発症した若年性脳梗塞の 2 症例が報告されている<sup>1)</sup>。ここでは、フィナステリドが脱毛症に効果を発揮する一方で、エストロゲンの相対的増加による血液凝固促進を介して、血栓症を誘発する可能性が指摘されている。本症例では凝固活性は正常範囲内であり、エストロゲンの増加も認めなかった。既報告例と比較してフィナステリドの用量が少ないことも影響したと考えられ (Table 1)、フィナステリドのみの関与による脳梗塞の発症には懐疑的であった。

一方、ミノキシジルも発毛促進薬であり、本症例においては、長期間にわたりフィナステリドと併用していた。本剤は、元々は降圧薬として開発されたが、全身の多毛症を起こす副作用があることから、脱毛症に対して使用されるようになった<sup>6)</sup>。外用薬に関しては、ガイドライン<sup>4)</sup>でも男性型脱毛症、女性型脱毛症に対して使用が推奨されている。内服薬に関しては、海外における市販後調査で、不整脈や心不全等、循環動態に関連する副作用が報告され、本邦では、利益と危険性が十分に検証されていないという判断で認可されていない。しかしながら、海外から個人輸入で入手した医師が処方したり、

一般人が自己判断で使用していることが問題視されている。本症例でもミノキシジルの内服薬を服用していた。

ミノキシジルによる発毛促進効果の機序は、ATP 感受性カリウムチャネル ( $K_{ATP}$ ) への作用を介した毛母細胞のアポトーシスの抑制や、末梢血管拡張による毛組織血流の改善効果などが考えられている<sup>6)</sup>。 $K_{ATP}$  の活性化は、細胞外液中のカリウム濃度を上昇させ、細胞膜のイオン透過性変化を介して、心筋細胞の不応期の不均一性や伝導性の低下、刺激生成異常を生じることによって、心房細動を来しやすい素地を形成することが報告されている<sup>7)</sup>。

また一方で、ミノキシジルによる持続的な血管拡張効果は、二次的に交感神経系の活性化を生じうることも報告されている<sup>8)</sup>。交感神経系の活性化は、RCVS や脳動脈解離、発作性心房細動の誘因になり得る<sup>9, 10)</sup>。本症例では、MRI で血管攣縮や脳動脈解離は認めず、ホルター心電図で発作性心房細動は認めなかった。しかしながら、RCVS では、発症時には脳主幹動脈に血管攣縮を伴わず、数週間以内に中枢側に伝播する場合もある<sup>11)</sup>。また、小径血管における脳動脈解離は、3D 回転血管撮影で初めて診断がつくことも珍しくない<sup>12)</sup>。発作性心房細動は、ホルター心電図では捉えられないことも多く、心原性脳塞栓症を生じた可能性も否定はできない。本症例は、ミノキシジルの服用による二次的な交感神経系の活性化を背景に、運動負荷によって交感神経系がさらに活性化された結果、これらの病態が惹起され、脳梗塞を発症した可能性が考えられた。

## 結 語

今回、我々はフィナステリドとミノキシジルの関与が示唆された若年性脳梗塞の 1 例を経験した。本剤を服用中に原因不明の脳梗塞を発症した場合、フィナステリド

やミノキシジルが関与している可能性がある。若年性脳梗塞の原因検索においては、非認可薬も含めた詳細な服薬歴の問診が重要である。

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) 辻佑木生, 中山貴博, 坊野恵子ら: 男性型脱毛症用薬フィナステリド服用中に若年性脳卒中を発症した2症例. 臨神経 54: 423–428, 2014
- 2) Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, et al: The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 41: 550–554, 1999
- 3) Inui S, Itami S: Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. Exp Dermatol 22: 168–171, 2013
- 4) 眞鍋 求, 坪井良治, 板見 智ら: 男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版. 日皮会誌 127: 2763–2777, 2017
- 5) Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, et al: Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. J Dermatol 42: 735–738, 2015
- 6) 小友 進: ミノキシジルの発毛作用について. 日薬理誌 119: 167–174, 2002
- 7) 宮田 彰, 小林洋一, 浅野 拓ら: 心房細動の発生と維持に対する  $K_{ATP}$  チャネルの関与. 心電図 23 Suppl 3: 53–67, 2003
- 8) Satoh H, Morikawa S, Fujiwara C, et al: A case of acute myocardial infarction associated with topical use of minoxidil (RiUP) for treatment of baldness. Jpn Heart J 41: 519–523, 2000
- 9) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. Expert Rev Neurother 11: 1265–1276, 2011
- 10) Coumel P: Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In Falk RH, Podrid PJ (eds): Atrial Fibrillation Mechanisms and Management, New York, Raven Press, 1992, pp109–125
- 11) Shimoda M, Oda S, Hirayama A, et al: Centripetal propagation of vasoconstriction at the time of headache resolution in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 37: 1594–1598, 2016
- 12) Matsumoto S, Takada T, Yasaka M, et al: Intracranial arterial dissections in ischemic stroke assessed by 3D rotational angiography. J Neurol Sci 296: 55–58, 2010

#### Abstract

#### A young male of hemorrhagic cerebral infarction associated with finasteride and minoxidil

Tomoyuki Kuno, M.D.,<sup>1)</sup> Yuto Uchida, M.D.,<sup>1,2)</sup> Toshihiko Usami, M.D.,<sup>1)</sup> Susumu Kobayashi, M.D.,<sup>3)</sup> Koji Takada, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Masahiro Oomura, M.D., Ph.D.,<sup>2)</sup> and Noriyuki Matsukawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Toyokawa City Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

<sup>3)</sup>Department of Radiology, Toyokawa City Hospital

We report a young male of hemorrhagic cerebral infarction associated with finasteride and minoxidil. He had undertaken 0.4 mg of finasteride and 4 mg of minoxidil daily for 8 months. During his exercising, he suddenly presented with a headache, followed by visual disorder. On admission, his brain MRI showed hemorrhagic cerebral infarction in the right occipital lobe. However, our examinations that revealed the cause of his cerebral infarction showed no abnormalities. Thereafter, we suspected adverse effects of finasteride and minoxidil and discontinued these medications. He never had recurrent stroke since then. We emphasize the importance of a detailed interview including unusual medications to investigate the cause of cerebral infarction.

**Key words:** finasteride, minoxidil, stroke

(Jpn J Stroke 42: 244–247, 2020)