

粘液水腫性昏睡

東京医療センター総合内科

レジデント： 田中めぐみ

監修： 森川日出男

山田康博

分野： 内分泌

テーマ： 治療

症例 60歳女性

【主訴】便秘

【現病歴】

来院4日まえから排便がないこと、来院当日に歩行困難となり、本人が救急要請し当院に搬送された。

【既往歴】

ヘルニア術後（小児期）

胸部皮膚腫瘍摘出後（詳細不明、30歳代）

【内服薬】

ビオフェルミンS（5年前から）

第一三共胃腸薬（5年前から）

症例 60歳女性

【嗜好歴】

喫煙 5本 20～27歳

飲酒 ビール350ml/日 20歳～半年前まで

【アレルギー歴】

なし

【生活歴】

主婦

夫、子供2人と同居

症例 60歳女性

【現病歴の追加】(夫より聴取)

5年くらいまえから下腿浮腫、頭髪脱毛、側彎を認めるようになり倦怠感を自覚していた。3年前から腹部膨隆、便秘となり、下肢の筋力低下と歩行困難を認めるようになった。

2～3か月前から、体調不良のため外出ができないこともあった。

1か月前から全身皮膚黄色を自覚し体力低下が著明となり外出不能となった。3週間前から顔面浮腫が出現。そのころから質問に対して適切な返答ができなくなり意思疎通が徐々に取りにくくなっていた。

2、3日前まで家事はできる範囲で行えていたが来院当日は急に動けなくなった。

診察所見

【Vital】

意識: **GCS E4V4M6**

JCS I-2 (時間の見当識障害あり)

体温: **32.6 °C (腋窩温)** 血圧: 126/76 mmHg

脈拍: 69回/min, 整

呼吸回数: 21回/min

SpO2: **98 % (2L nasal)**

頭頸部：顔面浮腫著明、眉毛外側脱毛あり
眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜蒼白
厚い口唇あり、巨舌あり
頭髪脱毛あり
甲状腺腫大なし・圧痛なし・腫瘤なし
頸部リンパ節腫脹なし

胸部：心音整、明らかな雑音なし
左下肺呼吸音減弱

腹部：軽度膨満、軟 軽度便塊をふれる
グル音減弱、圧痛なし
恥毛減少

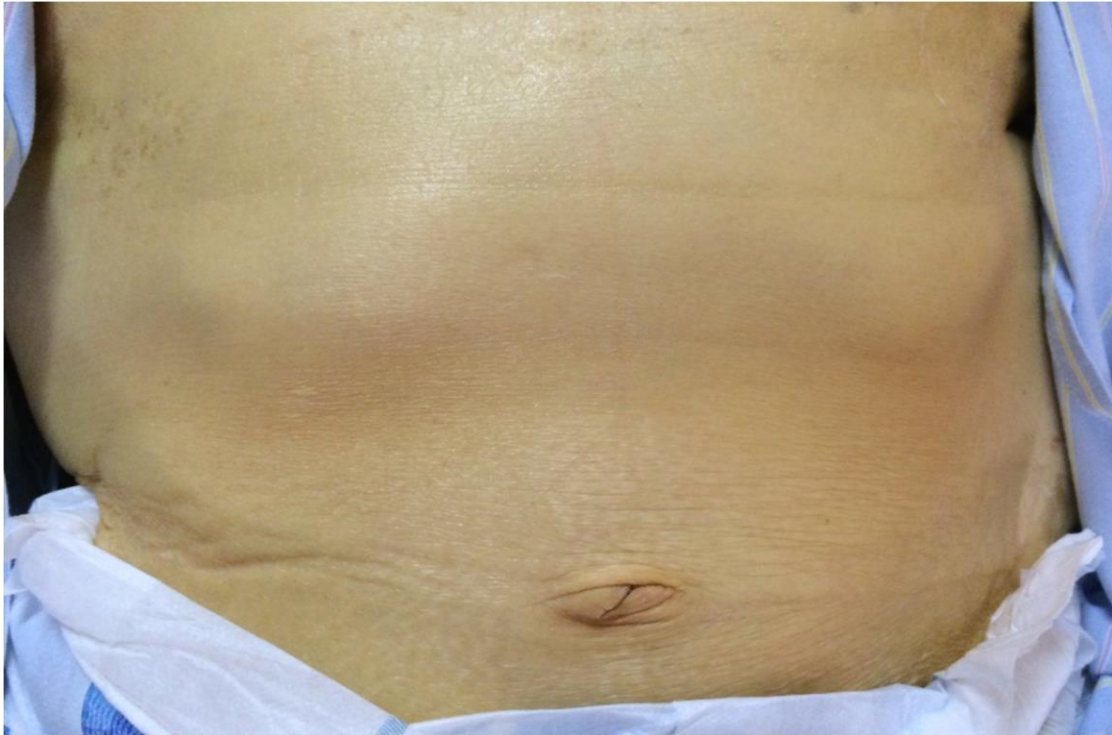


四肢：末梢冷感著明

両下肢屈側・足背にnon pitting edema、両下腿皮膚乾燥
色素沈着あり

膝蓋腱反射・アキレス腱反射減弱

皮膚：全身淡黄色



入院時検査所見

【血算】

| | |
|-----|---------------|
| WBC | 2300/ μ l |
| RBC | 298万/ μ l |
| Hb | 8.1g/dl |
| Hct | 26.2% |
| Plt | 8.4万/ μ l |

【凝固】

| | |
|--------|-------|
| PT | 10.6秒 |
| | 100% |
| PT-INR | 1.00 |
| APTT | 40.4秒 |

【生化学】

| | |
|--------|-----------|
| ALP | 740U/l |
| AST | 59U/l |
| ALT | 27U/l |
| LDH | 247U/l |
| T-Bill | 0.8mg/dl |
| CRP | 0.3mg/dl |
| TP | 7.2g/dl |
| UA | 4.4mg/dl |
| BUN | 21.9mg/dl |
| Cr | 0.47mg/dl |

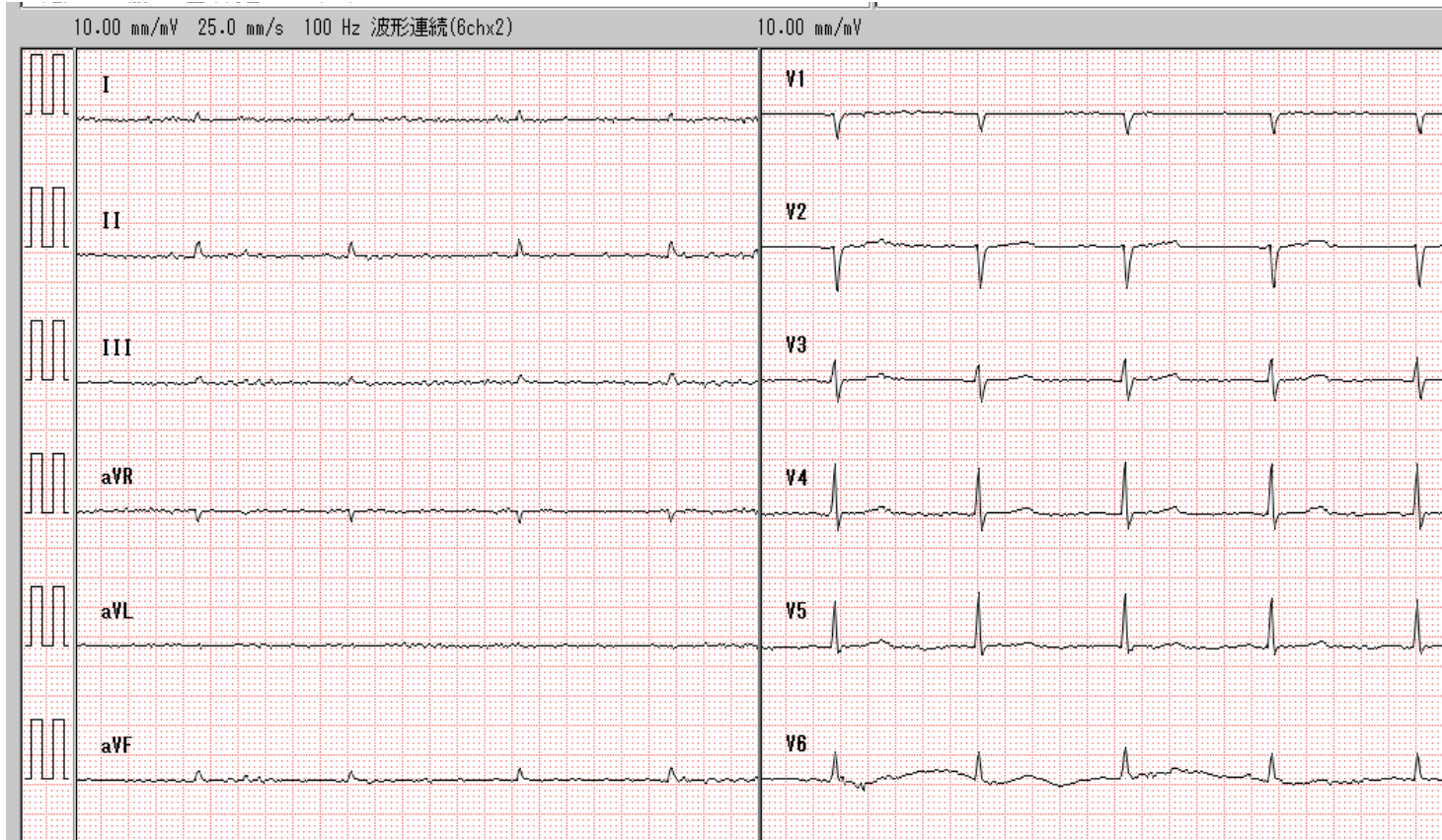
| | |
|-----|---------------|
| Na | 138mEq/l |
| K | 4.1mEq/l |
| Cl | 101mEq/l |
| Ca | 9.1mEq/l |
| CK | 190U/l |
| NH3 | 54 μ g/dl |
| Glu | 68mg/dl |

入院時血液ガス(O₂ nasal2L)

| | | | |
|------------------|--------------|------------------|-------------|
| pH | 7.431 | AG | 7.3 mmol/L |
| PCO ₂ | 48.8mmHg | Ca ²⁺ | 1.15 mmol/L |
| PO ₂ | 60.2mmHg | Glu | 71mg/dL |
| HCO ₃ | 31.7mmol/L | Lac | 7.8mg/dL |
| BE | 6.5mmol/L | | |
| sO ₂ | 91% | | |
| Na | 137.2 mmol/L | | |
| K | 3.84 mmol/L | | |
| Cl | 102 mmol/L | | |

その他検査所見

【ECG】

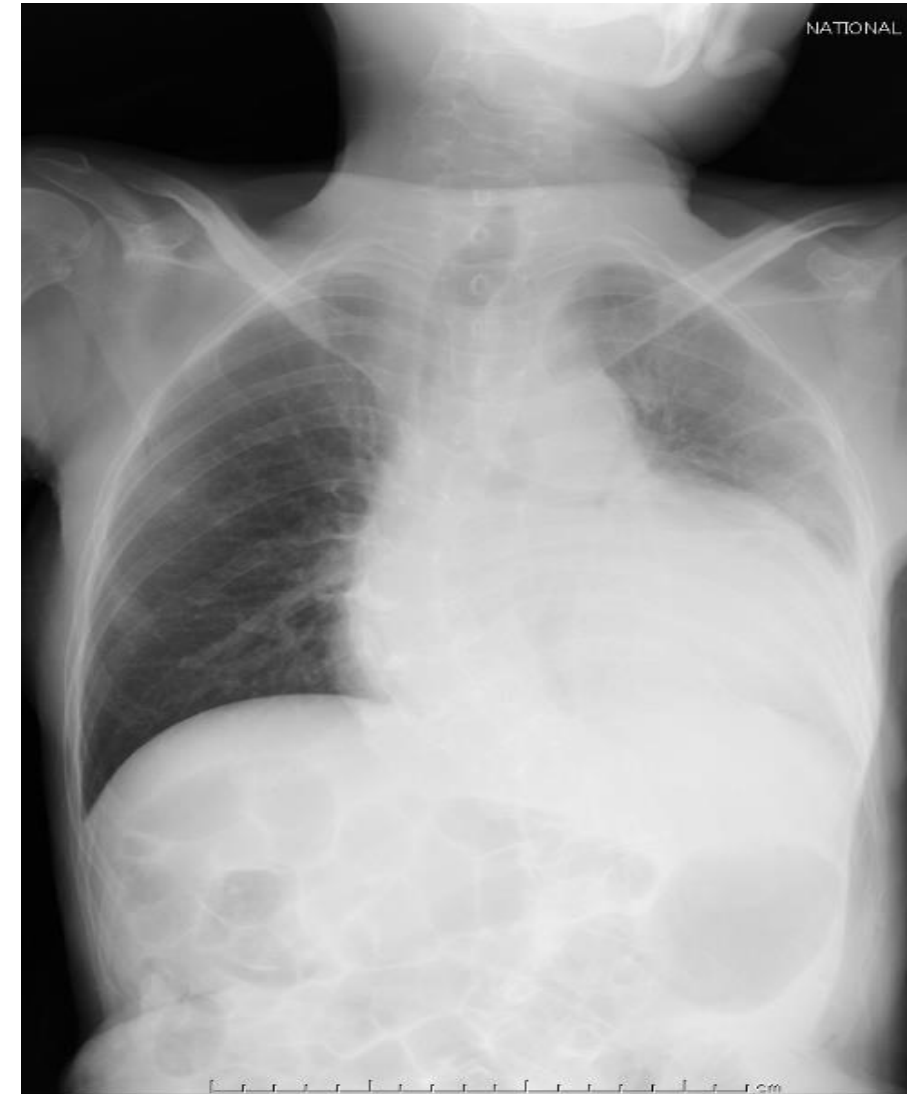


↑ HR69、NSR、軸変異なし

肢誘導低電位、V1-V6 ST平定化

心拡大著明、左横隔膜line不明瞭化、左第4弓拡大→

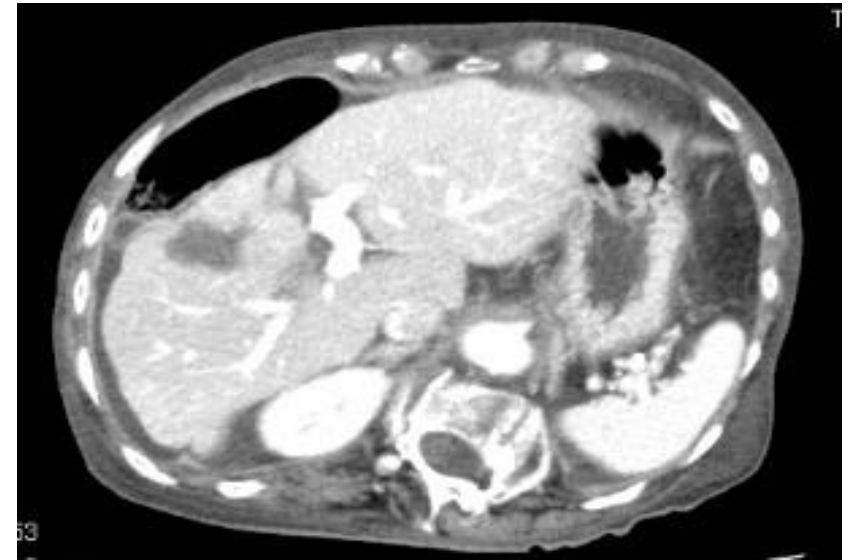
【CXP】



【頭部CT】

明らかな出血、early CT signなし。萎縮なし。

【造影CT】



↑ 甲状腺は両葉著明に萎縮、著明な心嚢液貯留あり
胸腹水貯留あり、左下肺背側に浸潤影あり

内分泌検査(採血初日、第3病日に報告)

【甲状腺ホルモン】

TSH 271.10 μ IU/ml $\uparrow \uparrow$

F-T4 0.1 ng/dl $\downarrow \downarrow$

F-T3 <0.3 pg/ml $\downarrow \downarrow$

TSHレセプター抗体 0.6 IU/L

Tg-Ab 218 IU/ml \uparrow

TPO-Ab 54 IU/ml \uparrow

【副腎皮質ホルモン】

Cor 16.6 μ g/dl

ACTH: 夜間のため保存できず

救急外来の経過

粘液水腫様顔貌を認め、意識レベル低下・低体温・低血糖などを呈しており、甲状腺機能低下症はあるものと考えた。しかし休日の夜間帯のためにホルモン検査はできず、確定診断は不能であった。

意識障害の原因として最も疑われたのが内分泌疾患（甲状腺・副腎）であった。症状、検査結果から粘液水腫性昏睡を考えたが、ERの時点では意識障害の程度は軽度であったため、まずは全身管理の方針としてホルモン補充療法は行わずに入院とした。

Clinical Question

Q1. 粘液水腫性昏睡の診断

Q1-1: どのような臨床所見、検査結果で本症を疑うか？

Q1-2: 予後に関連する因子はあるか？

Q2. 粘液水腫性昏睡の治療

Q2-1: 甲状腺ホルモンの検査がすぐにはわからないとき、どの時点で治療を開始するか？

Q2-2: 補充ホルモンの種類や投与方法は？

粘液水腫性昏睡 (Myxedema coma) とは

【定義】

甲状腺機能低下症が基礎にあり重度で長期にわたる甲状腺ホルモンの欠乏に由来する、あるいはさらに何らかの誘因により惹起された低体温、呼吸不全、循環不全などが中枢神経系の機能障害をきたす疾患(1)

【疫学】日本で数年で10数例(診断確実例)

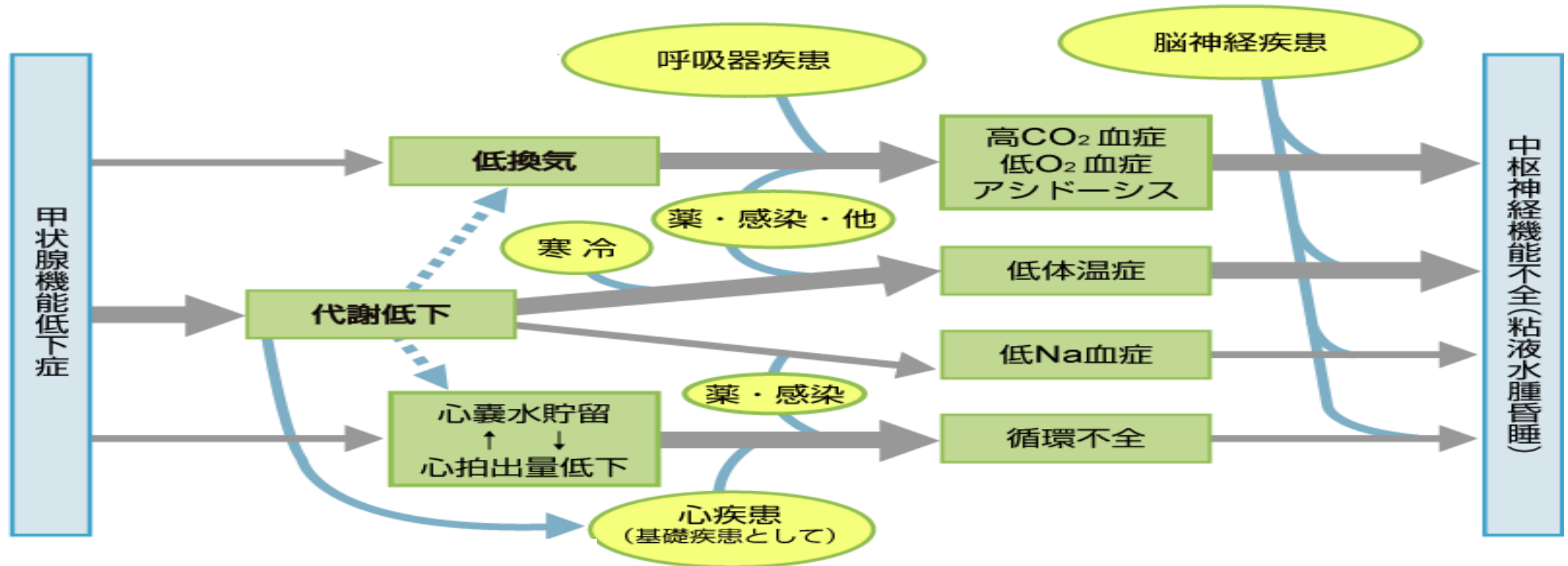
【予後】死亡率は25-60%⇒**内科的緊急疾患**(2, 3)

1) 笠井貴久男:「粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針」作成委員会.日本甲状腺学会,2010.

2) Wartfaky L: Myxedema coma. Wernr and Ingbar 's The Thyroid. 9th ed; 850-855, 2005.

3) Wall CR: Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician; 62 2485-2490, 2000.

粘液水腫性昏睡の病態生理



- ・病態形成には、ある程度長期の機能低下症の持続が必要と考えられる。
- ・原発性機能低下と中枢性機能低下とでは、病像が若干異なる。

図:今日の臨床サポート 2015一部改変

Maxwell P:Myxedema coma.Journal of Intensive Care Medicine;22(4),2007.

粘液水腫性昏睡の誘因・増悪因子

- ・感染症、敗血症
- ・外傷
- ・薬物・・・麻酔薬、鎮静薬、睡眠薬、向精神薬
アミオダロン等
- ・寒冷暴露
- ・脳血管障害
- ・心筋梗塞、心不全
- ・消化管出血



必ず誘因を検索！！
多くは寒冷期に発症！

Q1-1: どのような臨床所見、検査結果で本症を疑うか？

A:

甲状腺機能低下症所見・検査値
+
意識レベルの低下

レベル低下は
会話困難～昏睡まで
幅広い

粘液水腫性昏睡・甲状腺機能低下の症状

| 原因 | 身体所見 | 検査所見 |
|-------|--|---|
| 代謝の低下 | 低体温・寒がり・体重増加 動作・言語緩慢 | 基礎代謝率(BMR) ↓ 血中脂質増加(T-Chol・中性脂肪) |
| 皮膚 | 乾燥して厚く粗造、冷たく青白い 手掌黄染(カロチン沈着による) | |
| 頭頸部 | 脱毛・眉毛外側1/3の消失 甲状腺腫(認めない場合もある) かすれてスラーのかかった太い声 (舌・咽頭の粘液水腫性浮腫による) | |
| 心血管系 | 徐脈・心拡大・心嚢水貯留・浮腫 | 徐脈・心拡大・心嚢水貯留 |
| 消化器系 | 便秘 | 低酸化・ビタミンB ₁₂ 吸収不全 肝機能検査値異常 |
| 呼吸器系 | 胸水貯留 | 胸水貯留・高CO ₂ 血症・低O ₂ 血症 |
| 造血器系 | 貧血 | 貧血(小球性～大球性まで) |
| 筋神経系 | アキレス腱反射の回復相の遅延 手根管症候群、neuropathy 筋けいれん・筋肉痛(EMGでは変化なし) 関節痛 Hoffman症候群 (筋仮性肥大を伴う筋力低下) | CK上昇 |
| 精神神経系 | 記憶力低下・うつ・傾眠傾向・難聴 | 脳波の徐波化 |

粘液水腫性昏睡：臨床所見のポイント①

①意識障害

会話の緩慢さ、傾眠、昏睡など幅がひろい

※完全な昏睡に至ることはまれ(1)

多くは数日の経過で緩徐に進行する

初期は考えがまとまらない
日常の仕事ができない

昏睡まではいかない
ことが多い

②低体温

多くの症例で 35°C以下

③低血圧、徐脈

心嚢液貯留も認めるが徐々に進行するため心タンポナーデはまれ
全身酸素消費量低下のため心不全に至ることは少ない(2)

1) Maxwell P: Myedema coma. Journal of Intensive Care Medicine; 22(4), 2007.

2) 生山祥一郎: 粘液水腫性昏睡. 総合臨床; 53 1179-1182, 2004.

粘液水腫性昏睡：臨床所見のポイント②

④呼吸不全（低換気、呼吸性アシドーシス、CO₂ナルコーシス）

低O₂、高CO₂となりやすい

⑤粘液水腫様顔貌、non-pitting edema

顔面浮腫・眉毛外側脱毛・厚い口唇・巨舌・鞍鼻など

四肢に圧痕を残さない浮腫

粘液水腫性昏睡の診断

- Up to date でははっきりした診断基準は示されていない(1)
⇒ 病歴・身体所見・ほかの意識障害を否定して診断する
- 日本では2013年に日本甲状腺学会で提唱された
粘液水腫性昏睡診断基準(3次案)に基づいて診断をすることが
すすめられる
- 2014年のEndocrine practiceで Geanina Popoveniucらが
粘液水腫性昏睡の診断スコアリングを提唱している(2)

1) Ross DS: Myxedema coma. Up to date. Version 11.0.

2) Geanina Popoveniuc: A Diagnostic scoring system for myxedema coma. Endocrine practice; 20(8), 2014.

粘液水腫性昏睡診断基準(3次案)

必須項目

1. 甲状腺機能低下症の存在
2. 中枢神経症状(JCSで10以上、15-GCSで12以下)

症候項目

1. 低体温(35 °C以下:2点、35.7 °C以下:1点)
2. 低換気(PaCO₂ 48 Torr以上、動脈血pH 7.35以下、あるいは酸素投与:どれかあれば1点)
3. 循環不全(平均血圧75 mmHg以下、脈拍数60/分以下あるいは昇圧剤投与例:どれかあれば1点)
4. 代謝異常(低Na血症 130 mEq/L以下) 1点

確診: 必須項目2項目+症候項目2点以上

疑い例: a. 必須項目(1、2)および症候項目2点未満

b. 甲状腺機能低下症を疑う所見があり必須項目の1は確認できないが、必須項目の2に加え症候項目2点以上

c. 必須項目の1があり、軽度の中枢神経系の症状(JCSで1~3または15-GCSで1~2)があり、症候項目2点以上

Geanina Popoveniucらの診断基準

| ①低体温(°C) | 点 | ④心機能障害 | 点 | ⑤代謝障害 | 点 |
|----------|----|-----------|----|----------|----|
| >35 | 0 | 徐脈 なし | 0 | 低ナトリウム血症 | 10 |
| 32-35 | 10 | 50-59/分 | 10 | 低血糖 | 10 |
| <32 | 20 | 40-49/分 | 20 | 低酸素血症 | 10 |
| ②意識レベル | | <40/分 | 30 | 高二酸化炭素血症 | 10 |
| 正常 | 0 | 他の心電図変化あり | 10 | eGFRの低下 | 10 |
| 眠気 | 10 | 心嚢液あり | 10 | | |
| 不活発 | 15 | 肺うっ血 | 15 | | |
| 昏迷 | 20 | 心肥大 | 15 | | |
| 昏睡 | 30 | 低血圧 | 20 | | |
| ③誘発因子 | | | | | |
| なし | 0 | | | | |
| あり | 10 | | | | |

<判定>

合計60/335点以上・・・**確診・疑診(感度100%、特異度87.1%)**

25-59/335点以上・・・**高リスク**

25/335点以下・・・**否定的**

Q1-2: 予後に関連する因子はあるか？

A:

年齢・低GCS・高APACHE II スコアなどが
関連するかもしれない

- ・SOFAスコアやAPACHE II スコアが予後と関与するという報告がある(1, 2)
- ・高齢者、心疾患合併患者の死亡率が高いとの報告がある(3)

1) Dutta P: Predictors of outcome in myxedema coma: a study from a tertiary care centre. *Critical Care*; 12(1):R1, 2008.

2) Rodriguez I: Factors associated with mortality of patient with myxedema coma. *J Endocrinol*; 180: 347-350, 2004.

3) Yamamoto T: Factors associated with mortality of myxedema coma. *Thyroid*; 9: 1167-1174, 1999.

Q2-1: 甲状腺ホルモンの検査がすぐにはわからないとき、どの時点で治療を開始するか？

A:

診断もしくは疑った時点で
直ちに治療を開始する

- ・症例数が少ないため、意識障害の程度や発症のどの時期に治療を開始するかで予後がどう変わるかの関連を示した論文はない
- ・致死率が高い疾患であるため、診断・疑診の段階で早期に治療を開始することが大切

治療のポイント

① 全身管理

⇒ 基本的にはICUに入室し、呼吸・循環をモニターしながら治療

② ホルモン補充

⇒ 甲状腺ホルモンと副腎皮質ホルモンを補充

③ 誘因対策

治療①全身管理

| | 管理法 |
|-------|---|
| 呼吸 | 気管挿管下での人工呼吸管理のタイミングを逸さない、早めに考慮する 酸素投与は0.5-1.0L/min程度からはじめる |
| 循環 | 中心静脈圧を測定しながら輸液量を調整する sBP < 80mmHg程度で補液・ステロイドに反応ないときは昇圧剤投与 |
| 電解質異常 | 低Na血症 (< 120mEq/L) では補正するが、過剰補正に注意 |
| 低体温 | 30-35°C程度: 毛布・室温調整でおこなう 30°C以下: 機械的加温 (電気毛布、点滴加温など) も考慮 |

青木千枝: 粘液水腫性昏睡の診断と治療. 日本臨床; 70(11), 2012.

田中祐司: 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針. 日本甲状腺学会雑誌; (4), 2013.

治療③誘因対策

| 誘因 | 対応 |
|------|--|
| 誘因薬剤 | 中止する |
| 感染症 | 感染症が疑われる場合、そうでなくても否定ができるまでは 広域スペクトラムの抗生剤投与を行う |

Q2-2: 補充ホルモンの種類や投与方法は？

A:

レボチロキシン(T4) 50-200 μ g/日 内服or注腸
±
リオチロニン(T3) ~50 μ g/日 内服or注腸
が有用かもしれない
+
ハイドロコルチゾン 100mg q8hr 静注

甲状腺ホルモン治療

治療の前提として……

- ・粘液水腫にたいしての甲状腺ホルモン投与は必須
- ・粘液水腫性昏睡の症例数は少ないため、国内外で具体的な根拠を示した治療指針はない
- ・投与すべき甲状腺ホルモンの種類(T4orT3)、投与量(大量・少量)、投与経路(経静脈or経口orその他)に関しては確立された治療方法はない

甲状腺ホルモン治療の問題点

【甲状腺ホルモンの種類】

| | 効果時間 | 特徴 |
|---------------------|----------------|---|
| レボ チロキシン (T4) | 遅い (14時間程度) | ○緩やかに補充できる ×腸管吸収が低く個人差が大きい 粘液水腫ではT4→T3の変換が抑制されている |
| リオ チロニン (T3) | 早い (2-3時間) | ○確実なホルモン作用 ×血中濃度の変動が大きい 心血管病変の副作用がある |

・速やかな効果発現のためにはT3を使用したいが心副作用懸念あり

【甲状腺ホルモンの投与経路】

- ・投与経路は静注・経口・注腸など
- ・本邦では甲状腺ホルモン製剤は経口薬のみ
⇒海外では静注薬がある
- ・吸収率は静注 > 経口(静注の40～70%) > 注腸
⇒本邦では実際には経鼻胃管からの投与報告が多い
(ただし施設によっては研究試薬をベースに静注薬を調整したり経口薬から座薬を調整している)

【甲状腺ホルモンの投与量】

・確立されたものはない

T3単独・・・T3濃度が高い群で優位に高死亡率(1)

T4単独・・・単独でも効果ありとの報告あり(2)

T3+T4併用療法・・・最近ではこれを有用と報告するものが多い(1,3)

※大量投与(T4 500 μ g/日以上、T3 75 μ g/日以上)は控えられる傾向(4)

1) Wartfaky L: Myxedema coma. Wernr and Ingbar 's The Thyroid. 9th ed; 850-855, 2005.

2) Dutta P: Predictors of outcome in myxedema coma: a study from a tertiary care centre. Critical Care; 12(1)R1, 2008.

3) Ross DS: Myxedema coma. Up to date. Version 11.0.

4) 田中祐司: 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針. 日本甲状腺学会雑誌; (4), 2013.

甲状腺ホルモン治療のまとめ

- ・T4はゆるやかに効果があり有用だが、作用発現までに時間がかかる
- ・T4→T3への変換が抑制されている
- ・腸管吸収低下のために、早く効果を求めるのであればT3の補充が理にかなっている
- ・T3は確実なホルモン作用が期待できるが、血中濃度の変動が大きく、心血管病変のリスクがある



T4に少量T3を補充する方法が有用かもしれない

・ただし、小児・高齢者・心疾患患者は減量を考慮

副腎皮質ホルモンの補充

- ・原発性副腎不全を合併している可能性や、相対的副腎不全の可能性があり、副腎不全が否定されるまでは副腎皮質ホルモンの補充を必ず行う



静注でヒドロコルチゾン100mgを8時間ごと投与

- ・副腎不全が否定されれば漸減終了可能

Jacqueline Jonklaas: Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. American Thyroid Association:1670-1751,2014.

Ross DS: Myxedema coma. Up to date. Version 11.0.

田中祐司: 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針. 日本甲状腺学会雑誌;(4),2013.

ハリソン内科学17版

Up to date
Version 11.0

日本内科学会雑誌
2010(99)769-775

日本甲状腺学会
治療指針(案)

静注か経口でT4:500 μg
初回投与。
翌日から50~100 μg/日。

静注でT4:200~
400 μg+T3:5~
20 μg初回投与。以
後T4 :50~100 μg/
日、T3:2.5~10 μgを
8時間ごとに投与。

経口か注腸で、T4:50~200 μg/日初
回投与。意識が改善するまで継続する
か、翌日から50~100 μg/日に減量。
T3:12.5~50 μg/日の併用も考慮。

経口か注腸で、T4:50~200 μg/
日初回投与。意識が改善するま
で継続するか、翌日から50~
100 μg/日に減量。
T3:~50 μg/日の併用も考慮。

静注か経口でT3:10~
25 μgを8~12時間ごとに
投与。

同様

【T4単独】T4:500 μg/日初回。翌日か
ら200 μg/日。

同様

【T3単独】T3 :10~25 μg/を8~12時
間ごとに投与。

同様

【T3/T4併用】T4200 μg+T3:25 μg投与
翌日からT4:50~100 μg24時間ごと
+T3:10 μg8時間ごとに投与。

静注か経口でT4 :
200 μg+T3:25 μg投与。
翌日からT4:50~
100 μg24時間ごと+T3:
10 μg8時間ごとに投与。

経口でT4:100~500 μg/6~8hr投与
の後、50~100 μg/日で継続。

治療開始後のポイント

- ・治療のゴールは、意識レベルの改善・心機能や呼吸機能など全身状態の改善・甲状腺ホルモンの改善
 - ⇒適切な治療でおおむね1週間でこれらは改善する
 - ⇒改善が乏しいときはT4・T3の増量やT3の追加を検討する
(頻脈・不整脈などに注意)
- ・1-2日おきに血中FT4、FT3の値をチェックする

症例の経過

入院12時間後あたりからGCS E4V3M5/JCS I -3~II -10程度にレベルが悪化した。粘液水腫性昏睡の診断基準の必須項目を1つ、症候項目2つ（低体温・酸素投与）を満たしたため、**粘液水腫性昏睡の疑い例と診断**。速やかに**FT4 100 μ g q24h+DEX 4mg q12h**の胃管投与を開始した。

また肺炎を発症していると考え、各種培養採取後に**CTRX**で加療を開始。

その後、意識レベルは徐々に良くなり、2-3日で元来へ改善。低体温は1日以内に改善した。顔面・四肢の浮腫も1週間程度で著明に改善した。

本症例では、入院時に左下肺の浸潤影を認めており**肺炎と寒冷暴露を契機に発症した粘液水腫性昏睡**と考えられた。

Take home message

- ・粘液水腫性昏睡は特徴的な身体所見に留意し、そこから甲状腺機能低下症を想起して早期に治療を開始する
- ・意識障害は傾眠～昏睡まで、広い範囲をとりうる
- ・粘液水腫性昏睡を疑ったら、誘因(感染症、寒冷、薬物、心血管障害等)がないか検索する
- ・治療はT4と少量T3の併用療法が有用かもしれない