粘液水腫性昏睡の診断基準案改良に向けた 症例報告集積による研究

防衛医科大学校 総合臨床部

佐野あずさ 大野 洋介 藤田 直也 小山 正剛 田中 祐司

まえがき

粘液水腫性昏睡は、甲状腺機能低下症を基盤として発症する緊急病態(死亡率は約 30%)であり、その診断基準と治療指針の策定は日本甲状腺学会の臨床重要課題に指定されている。2008 年に日本甲状腺学会員を対象とした調査で得られた 17 例から診断基準(3 次案)・治療指針案が策定された¹⁾が、症例数が少ないため確立には至っていない(表 1、2)。2017 年に大野らの DPC データベース解析研究²⁾により 149 例での疫学的特徴が判明したが、DPC データの特性上、バイタルサイン・検査値や詳細な臨床経過は不明であった。一方、これらの取組みを受けて、症例報告数は顕著な増加傾向がある。

表 1. 粘液水腫性昏睡の診断基準(3 次案) (文献 1 を引用・一部改変)

必須項目 1. 甲状腺機能低下症 2. 中枢神経症状 (Japan Coma Scale で 10 以上、Glasgow Coma Scale で 12 以下) 症候・検査項目 1. 低体温 (35℃ 以下: 2 点, 35.7℃ 以下: 1 点) 2. 低換気 (PaCO ₂ 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: どれかあれば 1 点) 4. 代謝異常 (血清 Na 130 mEq/L 以下: 1 点)	確定例: 必須項目 2 項目 + 症候・検査項目 2 点以上 疑い例: a. 甲状腺機能低下症を疑う所見あり、必須項目 1 は確認できないが 2 に加え症候・検査項目 2 点以上 b. 必須項目 (1, 2) および症候・検査項目 1 点 c. 必須項目 1 があり、軽度の中枢神経系の症状 (※) に加え症候・検査項目 2 点以上 (※) Japan Coma Scale 1~3 または Glasgow Coma Scale 13~14
---	---

表 2. 粘液水腫性昏睡の治療指針案 (文献 1 を引用・一部改変)

集中治療室で全身管理・モニターしながら治療 1. 全身管理 呼吸状態の管理 循環動態の管理 電解質異常などの補正 低体温に対する処置 2. 副腎皮質ステロイドの投与 甲状腺ホルモン薬に先行して副腎皮質ステロイドを投与	3. 甲状腺ホルモン薬の投与 従来は内服薬を胃管か坐薬等で投与 (筆者注釈: 2020 年 6 月、LT4 静注薬が販売開始) LT4 50~200 µg/日を投与 意識障害が改善するまで継続 あるいは翌日から 50~100 µg/日を投与 LT3 ~50 µg/日を併用することもある 4. 誘因の除去 抗菌薬の投与 誘因と考えられる薬剤の中止
--	--

1. 目的と方法

【目的】稀少な緊急病態である粘液水腫性昏睡の症例報告を集積することにより、検討数を増やし、臨床情報の傾向を探る。

【方法】PubMed 及び医学中央雑誌における本症の報告のうち、粘液水腫性昏睡診断基準(3 次案)の確定例・疑い例に該当する 123 例(和文誌 35 例、英文誌 37 例、学会抄録 51 例)を抽出した(紙面の制限のため、個々の出典は省略)。項目毎にデータ欠損例を除き、解析した。

2. 結 果

【臨床疫学的特徴(表 3)】

年齢 68.1 ± 15.7 歳、男女比 1:1.8、死亡率は 16.5% (121 例中 20 例)であった。また、診断基準案と照らし合わせると、確定例 98 例、疑い例 a 3 例、b 14 例、c 8 例であった。甲状腺機能低下症の病因は、原発性が約 9 割を占め、中枢性の 10 例は全例生存していた。体温 33.8 ± 3.2℃、収縮期血圧 114 ± 32 mmHg、平均血圧 83 ± 22 mmHg、脈拍 60 ± 22 回/分、血清 Na 132 ± 11 mEq/L、動脈血 pH 7.26 ± 0.16、PaCO₂ 64.9 ± 31.2 Torr であった。

表 3. 臨床疫学的特徴

項 目	解析数	平均±標準偏差等	DPC 研究 ²⁾ (149 例)
年 齢	122	68.1 ± 15.7 歳	77 ± 12 歳
男女比	122	1 : 1.8 (44 例: 78 例)	約 1 : 2
死亡率	121	16.5 % (20 例)	29.5 %
甲状腺機能低下症の病因	115	原発性 105 例, 中枢性 10 例	
体 温	105	33.8 ± 3.2 °C	
収縮期血圧	94	114 ± 32 mmHg	
平均血圧	87	83 ± 22 mmHg	
脈 拍	102	60 ± 22 回/分	
血清 Na 値	71	132 ± 11 mEq/L	
動脈血 pH	52	7.26 ± 0.16	
PaCO ₂	59	64.9 ± 31.2 mmHg	

【診断と死亡率(表 4)】

診断基準案の確定例と疑い例 a・b・c ごとの死亡率を示す。疑い例の 24% が死亡しており、確定例よりも高い割合であった。

表 4. 診断と死亡率

	生存(例)	死亡(例)	合計(例)	死亡率(%)
確定例	82	14	96	14.6
疑い例	a 2	1	3	33.3
b 10	4	14	28.6	24.0
c 7	1	8	12.5	
合 計	101	20	121	16.5

※転帰不明の 2 例を除く

【粘液水腫性昏睡の治療実態(表5、図1)】

甲状腺ホルモン薬は、約7割(76例)でLT₄単独、7例でLT₃単独、約1/4(27例)でLT₄とLT₃が併用されていた。副腎皮質ステロイド・昇圧薬・人工呼吸器に関しては記載が少なかったものの、記載のあった例のうち9割以上で使用されていた。

表5. 治療実態

治療内容	解析数	該当症例数	死亡率
甲状腺ホルモン薬	109	LT ₄ 単独 76例	14.5%
		LT ₃ 単独 7例	14.3%
		LT ₄ + LT ₃ 併用 26例	15.4%
副腎皮質ステロイド	86	使用あり 82例	13.4%
昇圧剤	38	使用あり 35例	20.0%
人工呼吸管理	51	使用あり 48例	12.5%

図1. 甲状腺ホルモン薬の種類

【発症に関連する可能性のある要因(表6)】

本症の誘因を抽出したところ、LT₄内服中断(22例)、薬剤性甲状腺障害(アミオダロン6例、リチウム1例、抗PD-1抗体1例、GnRH1例)などの薬剤関連例を多数認めた。また、全体の1/3以上(44例)で感染併発を認めた。

表6. 発症に関連する可能性のある要因

要 因		報告数
薬 剤	アミオダロン	6例
	リチウム	1例
	免疫チェックポイント阻害薬	1例
	GnRH製剤	1例
LT ₄ 内服中断		22例
感染併発		44例
術 後		5例

【死亡例の全体像と特徴(表7)】

死亡例のうち、約3割(20例中6例)が疑い例であった。感染合併が半数以上(11例)と本症全体と比較しても更に高い割合であった。平均年齢は67.2歳と全体とほぼ同様であり、男女比は1:3と女性がやや多かった。甲状腺機能低下症の原因が判明した17例は全例、原発性甲状腺機能低下症であった。

表7. 死亡例の全体像と特徴

診 断	疑い例が3割(確定例14例、疑い例a1例、b4例、c1例)
年 齢	平均67.2歳、最高齢92歳、最年少40歳
性 別	男女比1:3、男性は20例中5例のみ
病 因	甲状腺機能低下症の病因为判明している17例全例が原発性
体 温	平均34.3℃、生存例と大差なし(最高38℃台、最低24℃台)
血 圧	収縮期血圧・平均血圧とも、生存例の平均値より5~6mmHg低い
脈 拍	平均値(53.8回/分)、最大値(90回/分)、最小値(20回/分)とも、生存例と比較して少ない
誘因薬剤	LT ₄ 内服中断2例、PTU1例、アミオダロン1例、GnRH製剤1例
感染合併	11例 (肺炎4例、尿路感染症1例、肺炎か尿路感染症1例、カンジダ肺炎+結核1例、カテーテル関連血流感染1例、急性化膿性胆管炎1例、後腹膜膿瘍1例、MRSA皮膚炎1例)
術 後	2例(総胆管結石症1例、S状結腸腸捻転1例)
寒冷曝露	2例

【生存例・死亡例の臨床情報(表8)】

生存例・死亡例のバイタルサイン・検査値の比較では、解析数、特に死亡例数が少なく、各項目に有意差は検出されなかった。ただし、脈拍数は8割以上に記載があり、死亡例が生存例よりも平均値・最大数・最小数とも少ない結果であった。

表8. 生存例・死亡例の臨床情報

項 目	生存例(101例)		死亡例(20例)	
	平均値 ±標準偏差	解析数	平均値 ±標準偏差	解析数
年齢(歳)	67.1±15.9	100	72.2±15.0	20
体温(℃)	33.8±3.15	87	34.3±3.3	16
収縮期血圧(mmHg)	114.8±33.4	77	109.4±28.4	15
平均血圧(mmHg)	84.7±22.0	71	78.0±20.8	14
脈拍(回/分)	61.2±23.1	83	53.8±17.1	18
血清Na値(mEq/L)	132.6±11.0	58	132.0±11.6	13
動脈血pH	7.247±0.162	42	7.322±0.125	10
PaCO ₂ (Torr)	67.5±33.2	48	53.7±17.9	11

※各項目とも有意差は検出されず

3. 考 察

粘液水腫性昏睡の疫学的特徴はDPC研究と同様の傾向であった。疑い例の約1/4(25例中6例、24%)が死亡、感染併発例も多く、迅速な介入・全身管理の必要性が確認された。薬剤の影響を疑う例も多数あり、昏睡や多臓器不全を来す他要因の関与の割合や、疑い例をどう扱うかという課題を再認識した。

結 語

今回我々は粘液水腫性昏睡の症例報告を100例以上集積し、臨床実態を明らかにした。今後も症例を集積し、診断基準・治療指針確立の一助としたい。

文 献

- 1) 田中祐司, 白石美絵乃, 大野洋介, 山本頼綱. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針. 日本甲状腺学会雑誌. 2013; 4: 47-52.
- 2) Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017; 27: 117-22.