

# JSEPTIC クイズ第 11 弾

(2019 年 4 月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

クイズ作成者

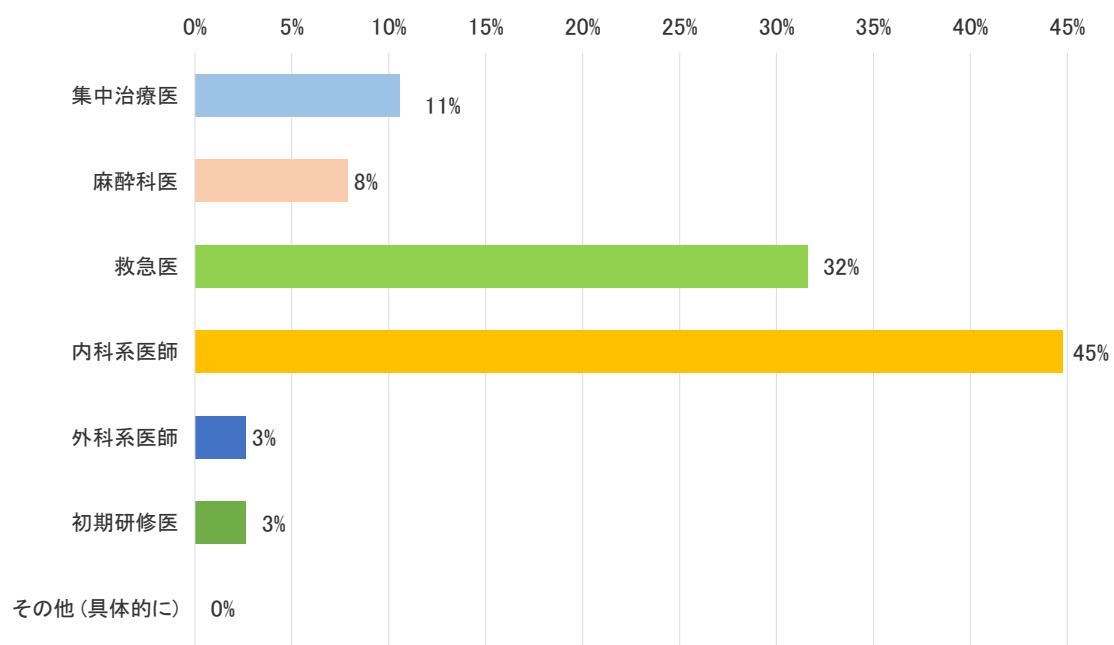
藤田医科大学 救急総合内科

植西憲達

## 2019年4月の問題の解答

今回は2019年5月7日の時点で38名の方が解答して下さいました。問題と皆様の答え、解答および解説を掲載したいと思います。

### <回答者内訳>



以下の症例についてのクイズに教えてください。

**症例：**頭痛、腹痛で受診し著明な血圧変動を示した 46 歳 男性

**【現病歴】** 2 年前より高血圧で近医でアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(オルメテック®)を投与されコントロール良好であった。受診 40 日前に頭痛、不眠、立ちくらみで近医受診し、うつ病の診断にてセロトニン作動性抗不安薬(タンドスピロン®)の処方を受けた。その後も頭痛、不眠、立ちくらみが続き、受診前日に近医を再受診しセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシプラン®)に変更された。この日より血圧が 180 台まで上昇するようになった。入院当日、頭痛とともに激しい腹痛がおこり救急車で受診した。

**【既往歴】** 神経線維腫症 I 型：生下時よりカフェオレ斑、中学生より皮膚神経線維腫  
胆石症：26 歳時に胆嚢摘出術、高血圧：40 歳より

**【生活歴】** 会社員、喫煙なし、飲酒なし

**【身体所見】**

腹痛にて苦悶様、意識清明、体温 36.1℃、呼吸数 20 回/分、SpO<sub>2</sub> 95%(室内気)

血圧 280/160mmHg、脈拍 166/分、整から血圧 50/30mmHg、脈拍 100/分を 5-10 分毎に繰り返し変動する。両側頭部、後頭部に拍動性の頭痛を訴えるが圧痛や腫脹なし

呼吸音異常なし、心音：頻脈以外異常なし

腹部：平坦、腸蠕動音低下、腹部全体に圧痛著明、板状硬

皮膚：蒼白、発汗あり、前胸部、背部にカフェオレ斑、体表に可動性ある軟らかい 20-25mm の皮下腫瘍多数。四肢：冷感あり

Q1. この様な発作性の著明な血圧の変動を見たときにどんな疾患を疑うか？鑑別診断をあげよ（解答自由記載）

[検査所見]

WBC 9400, Hb 15.3, PLT 21800, BUN 20.6, Cr 1.37, Na 138, K 4.1, Cl 98, AST 22, ALT 16, ALP 161, GGT 25, AMY 89, CK 32, Trop I 陰性, CRP 1.32, BS 236, HbA1c 6.8%

[心電図]: 心拍数 160 の洞性頻脈以外は異常所見なし

[腹部造影 CT]

右胃動脈の仮性動脈瘤を認め、大量の血性を思わせる CT 値の高い腹水  
両側副腎に腫瘤

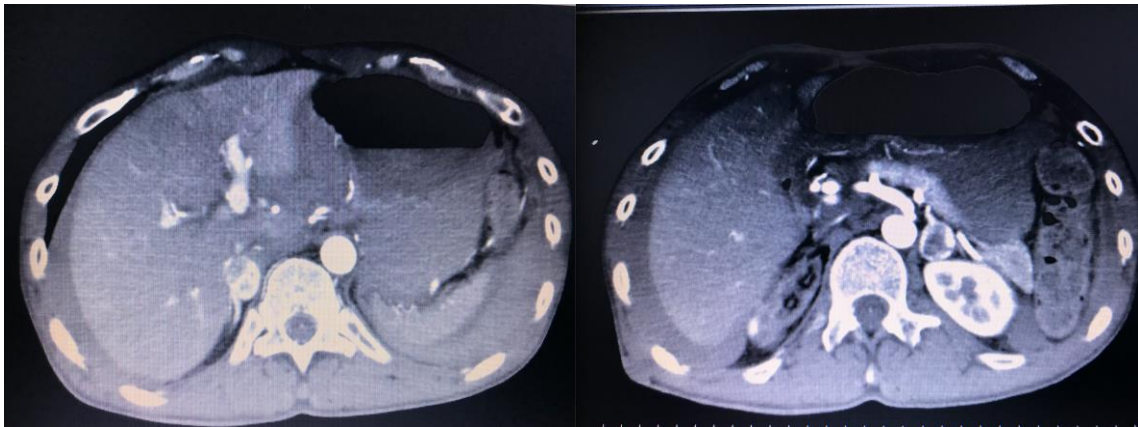


図 1. 両側副腎の腫瘤. 血性腹水(造影 CT)

<皆様の回答>

- ・ 褐色細胞腫 (10)
- ・ 褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症 (2)
- ・ 褐色細胞腫、薬剤中毒、大動脈炎症候群
- ・ 褐色細胞腫クリーゼ、腎臓脈狭窄
- ・ 褐色細胞腫、薬剤中毒、大動脈炎症候群
- ・ 褐色細胞腫、薬剤性、神経調節性障害
- ・ 褐色細胞腫、副腎クリーゼ、腎性高血圧症
- ・ 褐色細胞腫、大動脈解離
- ・ 褐色細胞腫、高度脱水
- ・ 褐色細胞腫、偽性褐色細胞腫、パーキンソン病など  $\alpha$  シヌクレイオパチー、セロトニン症候群
- ・ 褐色細胞腫、偽性褐色細胞腫、カテコールアミン分泌腫瘍

- 褐色細胞腫、亜急性甲状腺炎
- 褐色細胞腫、セロトニン症候群、悪性高血圧症候群
- 褐色細胞腫、セロトニン症候群
- 褐色細胞腫、PSVT、高血圧緊急症
- 褐色細胞腫、cushing 症候群
- 褐色細胞腫、Autonomic storm として GBS などの神経疾患
- 自律神経障害を来す疾患（パーキンソン病、MSA、サルコイドーシス等）、褐色細胞腫、セロトニン症候群
- 自律神経障害、褐色細胞腫、パニック発作、動脈瘤破裂
- 自律神経障害（多系統萎縮症、Parkinson 病、糖尿病性ニューロパチー、家族性アミロイドポリニューロパチー）、副腎機能異常、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫
- 副腎疾患、内分泌疾患
- 破傷風、セロトニン症候群
- 脳占拠性病変によるクッシング兆候、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症
- 頭蓋内出血性病変、壊死性腸炎、悪性症候群
- 高血圧クライゼ（褐色細胞腫）
- 甲状腺クライゼ、副腎クライゼ
- セロトニン症候群、褐色細胞腫、出血
- SNRI による高血圧クライゼ、褐色細胞腫、pseudopheochromocytoma、baroreflex failure
- NF1、hyperthyroidism(crisis)

# Q1. 解答・解説

## 解答：解説内の疾患

解説：

皆様から上記のようにさまざまな回答をいただきました。どれもなるほどというものです。下記の解答はここに含まれているものが全てではありませんが、ICUでは比較的良好に出くわすものとして掲載しております。

急激で著明な血圧上昇と手足の冷感、皮膚蒼白、発汗は交感神経の過緊張を示唆する。また、数分後の血圧低下、脈拍の低下は交感神経の過緊張からの急激な離脱や迷走神経反射を示唆する。このような状況を定義の差異はあるものの、しばしば”autonomic storm”や”autonomic dysreflexia”、“autonomic hyperactivity”などと呼ばれることがある<sup>1-3)</sup>。

原因となる代表的な疾患として以下のようなものがある。

表1. “Autonomic storm” を起こしうる疾患

神経精神疾患	脳や脊髄の外傷、悪性症候群、Guillain-Barré 症候群、多系統萎縮、筋萎縮性側索硬化症、NMDA 脳炎、緊張病性昏迷(malignant catatonia)
中毒や薬物	セロトニン症候群、アンフェタミンやコカインなどの興奮薬の中毒、悪性症候群
薬物からの離脱	アルコール離脱、悪性症候群
感染症	破傷風
代謝，内分泌疾患	褐色細胞腫クリーゼ、甲状腺クリーゼ

## Q2. この患者の血圧変動の原因疾患は何が最も考えられるか？(解答自由記載)

[経過]

右胃動脈瘤からの出血に対して緊急経カテーテル動脈塞栓術を行い止血した。濃厚赤血球液 4 単位投与した。ICU に入室したが、その後も収縮期血圧が 300 台と 60 台を 5-10 分で繰り返した。

### <皆様の回答>

- ・ 褐色細胞腫 (24)
- ・ 褐色細胞腫、レックリンハウゼン病
- ・ 褐色細胞腫クリーゼ
- ・ セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシプラン®)による薬剤性褐色細胞腫クリーゼ
- ・ 副腎腫瘍、副腎機能障害
- ・ 褐色細胞腫、高度脱水
- ・ 副腎腫瘍、出血
- ・ 元々クッシング病か褐色細胞腫の病態が基礎疾患にあり、SAM から動脈瘤破裂し、腹腔内出血、副腎グリーゼと副腎梗塞の合併した病態に至った。
- ・ 褐色細胞腫、正中弓状靭帯圧迫症候群や神経線維腫を背景とした腹腔内動脈瘤の破裂による出血
- ・ カテコラミンの発作的な放出
- ・ SSRI と SNRI 併用でおきたセロトニン症候群
- ・ セロトニン症候群
- ・ 急性膵炎
- ・ 腹部血管の血管破綻
- ・ 胃動脈瘤破裂

## Q2. 解答・解説

### 解答：褐色細胞腫

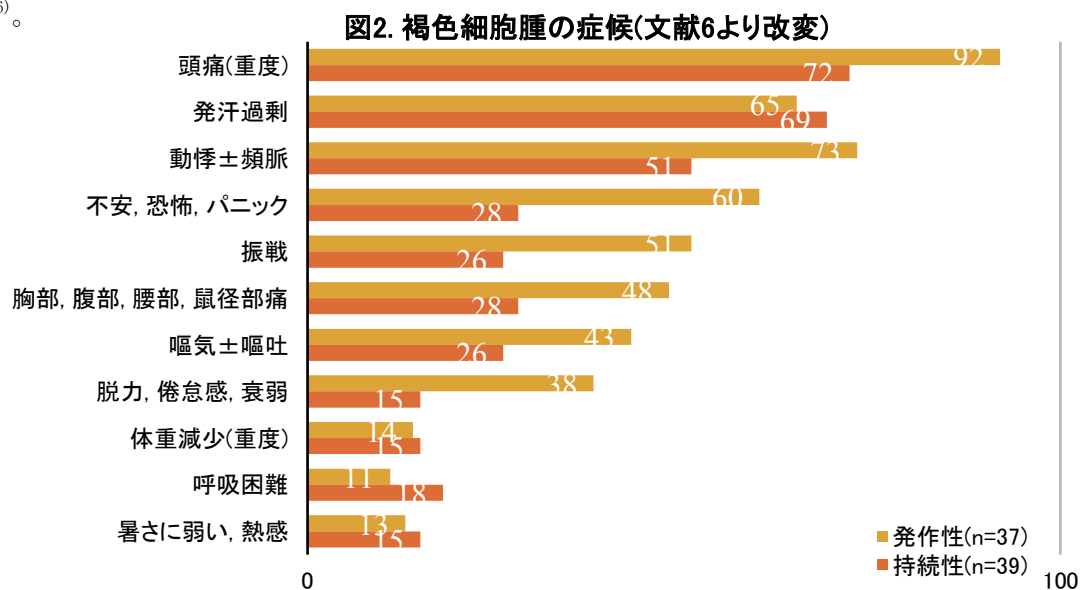
解説：

皆様とても素晴らしい回答でした。中には褐色細胞腫だけでなく、その原因や出血の部位などさらに具体的に回答をしてくださった方もおられました。

この患者では、発症前に頭痛や立ちくらみを認めており、来院時に胃動脈瘤の破裂できているものの発作性の交感神経の過緊張を示す症状をみとめている。また、過去に神経線維腫症 I 型と診断されており、CT で両側の副腎に腫瘤を認めている。神経線維腫症 I 型(von Recklinghausen 病)は NF-1 遺伝子の変異による皮膚の神経線維腫や Café au lait 斑を特徴とする常染色体優性の遺伝性疾患で、眼、中枢神経、軟部組織の腫瘍、骨の形成障害を来す。まれではあるが、褐色細胞腫との関連はよく知られておりしばしば両側性におこる<sup>4)</sup>。ちなみに、動脈性血管病変との関連も示唆されており、本例での胃動脈瘤破裂も関連がある可能性がある<sup>5)</sup>。

褐色細胞腫はカテコラミンを産生する副腎髄質のクロム親和性細胞の腫瘍である。副腎外の傍神経節細胞に発生するものもあり、パラガングリオーマと呼ばれる。褐色細胞腫の 10%程度が悪性である。褐色細胞腫は典型的には主にノルエピネフリンと少量のエピネフリンを分泌するが、稀なケースではドパミンやレボドーパを分泌することもある。

褐色細胞腫の症状は症例によりかなり異なるが頭痛、高血圧、頻脈、顔面蒼白、パニック発作などをきたすのは典型である(図 2)。また、これらの症状が発作的に起こり数分から数時間でおさまることもみられる。また、起立性低血圧も比較的良好に見られる症状である<sup>6)</sup>。

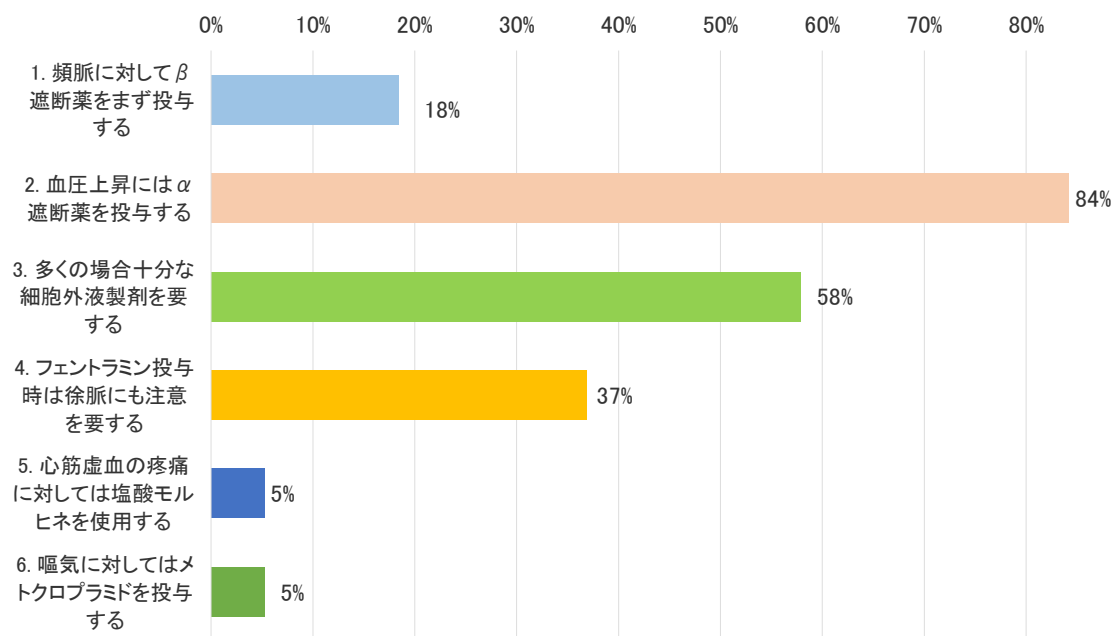




### Q3. この疾患の患者の管理で正しいものはどれか？（解答複数選択可）

1. 頻脈に対して $\beta$ 遮断薬をまず投与する
2. 血圧上昇には $\alpha$ 遮断薬を投与する
3. 多くの場合十分な細胞外液製剤を要する
4. フェントラミン投与時は徐脈にも注意を要する
5. 心筋虚血の疼痛に対しては塩酸モルヒネを使用する
6. 嘔気に対してはメトクロプラミドを投与する

#### <皆様の回答>



## Q3. 解答・解説

解答：2, 3

解説：褐色細胞腫の循環管理のポイントは、

1. 降圧目的に  $\alpha$  受容体遮断薬を中心とした薬物療法
2. 循環血液量減少に対する細胞外液製剤補充
3.  $\beta$  遮断薬の単独使用の回避(必ず  $\alpha$  遮断薬投与後)
4. クリーゼを誘発する薬剤やストレスの回避
5. 術前の  $\alpha$  遮断による血圧のコントロールと循環血液量の正常化
6. 術後の血圧変動(多くは血圧低下)との対応と予防

である。

褐色細胞腫の心血管合併症は高血圧クリーゼ、低血圧/ショック、不整脈、心筋梗塞、カテコラミン誘発性心筋症、脳卒中、大動脈解離などがある<sup>7,8)</sup>。

発作性高血圧は頻度が高く、褐色細胞腫の 1/3 でみられ、時に重度な高血圧となり持続時間も数分から 1 時間程度と様々である。発作は腹部診察や手術操作による圧迫、特定の薬剤、飲酒、ストレス、妊娠などをきっかけに誘発されることがある。メトクロプラミドや多くの精神科の薬剤、モルヒネなどはクリーゼを誘発する可能性がある薬剤として避けるべきである(表 2)。本患者は受診前にセロトニン作動性抗不安薬およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が投与されており、今回のクリーゼの誘発に関与した可能性がある。造影 CT に関しては、ごく稀ではあるが、クリーゼを誘発する例が報告されていることから、本邦の添付文書では褐色細胞腫は「原則禁忌」となっている。「やむを得ず実施する際にはフェントラミン、プロプラノロールを準備する」ことが添付文書に記載されている。これらの記載の背景になっている報告はイオン性造影剤を使用している<sup>9,10)</sup>。しかし、本邦で広く使用されている非イオン性造影剤での報告は稀であり安全に使用できる可能性が高い<sup>11)</sup>。塩酸モルヒネはヒスタミン遊離効果を介してアドレナリン分泌を助長するため使用を控える方がよい。フェンタニルは血中のカテコラミン濃度に影響を与えず使用可能である。

表 2. 褐色細胞腫においてクリーゼを誘発する可能性のある薬剤(文献 8 より改変)

副腎皮質ステロイド	ヒドロコルチゾン, プレドニン, デキサメサゾン, ベタメタゾン
D2 受容体遮断薬	メトクロプラミド, スルピリド, チアプリド, クロルプロマジン, プロクロルペラジン, ドロペリドール
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン, イミプラミン
SSRI	パロキセチン
MAO 阻害薬/阻害作用	セレギリン, リネゾリド
$\beta$ 遮断薬	$\alpha$ 遮断薬を使用しない状況でクリーゼのリスクあり. カルベジロールやラベタロールのような $\alpha\beta$ 遮断薬でも $\alpha$ 遮断薬の前投与が必要
交感神経刺激薬	ケタミン, エフェドリン, プソイドエフェドリン, メチルフェニデート, サルブタモール, アンフェタミン, コカイン
麻薬系鎮痛薬	モルヒネ, ペチジン, トラマドール
神経筋遮断薬	サクシニルコリン, パンクロニウム
ペムチド類	ACTH, グルカゴン

褐色細胞腫の血圧上昇に対してはカテコラミンの  $\alpha_1$  受容体刺激に拮抗することを目的に  $\alpha$  受容体遮断薬を第一選択として用いる。一方で、褐色細胞腫では高濃度のカテコラミンに長時間暴露されることによりアドレナリン受容体が down-regulate しており、 $\alpha_1$  受容体のカテコラミンに対する反応性が低下している。これにより、褐色細胞腫では起立性低血圧や発作性のカテコラミン分泌の終了時の血圧低下がおこることがある。 $\alpha$  受容体遮断薬を投与することによりカテコラミン受容体の再感作をおこない反射性あるいは起立時の急激な血圧低下の予防にもつながると考えられている。また、 $\alpha$  受容体遮断薬は循環血液量を増加する効果も示されている。褐色細胞腫では長期にわたる高レベルのエピネフリンとノルエピネフリンへの暴露により動静脈の血管収縮により、体液量が慢性的に減少している場合が多い。 $\alpha$  受容体遮断薬による血管収縮の改善により血管内容量が増加することが期待できる。褐色細胞腫における循環血液量減少は血管収縮とあいまって臓器障害の一因となったり血圧の乱高下の原因となる。したがって、細胞外液補充とともに  $\alpha$  受容体遮断薬の投与により体液量を回復させて、臓器障害の進展抑制や血圧変動の安定が期待できる。

頻脈に対して  $\beta$  遮断薬を用いるときは注意が必要である。 $\alpha$  受容体遮断薬の前に使用すると、特に非選択的な  $\beta$  遮断薬では  $\beta_2$  遮断作用により  $\alpha$  作用が優位となり高血圧クリ

一ゼを誘発もしくは悪化させるからである。従って  $\beta$  遮断薬の使用の前に  $\alpha$  遮断薬の投与が必須である<sup>12)</sup>。

$\alpha$  遮断薬としてよく使用されるフェントラミンは  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  受容体の両方を遮断するため、 $\alpha 1$  遮断による降圧作用はあるものの、 $\alpha 2$  受容体も遮断することから神経終末よりノルアドレナリンが放出され  $\beta 1$  作用により頻脈や不整脈を誘発することがある。このため、 $\beta 1$  受容体に選択的な  $\beta$  遮断薬の併用が一般的に行われる。

合併症として心筋症による重症低左心機能を伴う場合や低血圧/ショックを呈する場合は程度に応じて PCPS、IABP などの循環補助やバゾプレシンを中心とした昇圧薬などが必要となることもある。詳細はぜひ Intensivist 特集内分泌・代謝・電解質<sup>8)</sup>を参照されたい。

腫瘍摘出の周術期管理についての詳細は成書に譲るが、ポイントは ①  $\alpha$  遮断による血圧の正常化と②食塩摂取もしくは細胞外液製剤補充による循環血液量の正常化、③腫瘍摘出後の低血圧、低血糖の管理が重要である<sup>13)</sup>。多くの状況では術前の 7-14 日前より  $\alpha$  遮断薬の投与を行う。目標は十分な  $\alpha$  遮断を達成するまでではある。①血圧が 160/90 を超えないことが 24 時間維持されること②起立性の血圧低下(ただし 80/45 以上)であること③心電図で ST-T 変化が 1 週間ないこと④5 分間に 1 回以上の心室性期外収縮がないことを適切な  $\alpha$  遮断の目安とするという意見もある。これが達成できない場合は状況に応じて Ca 拮抗薬や  $\beta$  遮断薬の追加も考慮される。

さらに体液量正常化を目的として食塩や等張性晶質液を併用する。十分な  $\alpha$  遮断薬の投与を行った後に頻脈のコントロール目的に  $\beta$  遮断薬を投与することも多い。腫瘍摘出後急性期の最も重要な合併症は血圧異常である。特に、急激なカテコラミン濃度の低下、カテコラミン受容体の脱感作、術前の  $\alpha$  遮断薬の作用持続といった機序により術後低血圧を示す例が多い。輸液、ノルアドレナリン、バゾプレシンなどで対応する。反応しない場合は PCPS も考慮する。逆に術後高血圧が持続することも稀ではなく、1 週間以上続く場合は腫瘍残存や偶発的な腎動脈の結紮も考慮する必要がある。また、低血糖も重要な術後早期の合併症であり 4%の患者で見られる。これはカテコラミンの突然の減少による高インスリン血症によると考えられる。術後 48 時間は血糖のモニタリングと必要時の補充が重要である<sup>12)</sup>。

褐色細胞腫の中には本患者のように重度の高血圧と低血圧を 5-20 分単位で繰り返す患者がいる。病態生理については不明なことが多いが、圧受容体反射の関与が大きいことが考えられている。この状況では発作性の血圧上昇自体が圧受容体を刺激し、交感神経系へのネガティブフィードバックが過剰にかかり血圧が低下すると考えられている。このような症候を示すものはエピネフリンを主に産生する腫瘍での報告が多い<sup>7)</sup>と言われているが、本症例でも発作時のエピネフリンの血中濃度の方がノルエピネフリンの濃度よりも高いことが示されていた。

## 参考文献

1. Christopher H. Gibbons; John W. Engstrom. Chapter 432: Disorders of the Autonomic Nervous System. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, McGraw-Hill Education
2. Novak P. Autonomic Disorders. Am J Med. 2018 Oct 9. pii:S0002-9343(18)30951-3. [Epub ahead of print] PMID: 30308186
3. 都築 誠一郎, 植西憲達. 自律神経障害-autonomic stormを呈する疾患の対応を中心に. 特集 ICUにおける神経内科. Intensivist. 2016; 8(4):869-889.
4. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF Jr, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Jan;86(1):141-149. PMID: 27460956
5. Hassen-Khodja R, Declémy S, Batt M, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP, Le Bas P. Visceral artery aneurysms in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. J Vasc Surg. 1997 Mar;25(3):572-5. PMID: 9081141
6. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens. 2002;4(1):62-72. PMID: 11821644
7. Kobal SL, Paran E, Jamali A, Mizrahi S, Siegel RJ, Leor J. Pheochromocytoma: cyclic attacks of hypertension alternating with hypotension. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Jan;5(1):53-7. PMID: 18094673
8. 大楠 崇浩. 褐色細胞腫-ER・ICUにおける診断と治療. 特集内分泌・代謝・電解質. Intensivist. 2015; 7(3):631-644
9. Gold RE, Wisinger BM, Geraci AR, Heinz LM. Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma. Radiology. 1972 Mar;102(3):579-80. PMID: 5060162
10. Raisanen J, Shapiro B, Glazer GM, Desai S, Sisson JC. Plasma catecholamines in pheochromocytoma: effect of urographic contrast media. AJR Am J Roentgenol. 1984 Jul;143(1):43-6. PMID: 6610328
11. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. AJR Am J Roentgenol. 2007 Apr;188(4):970-4. PMID: 17377032
12. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42. PMID:24893135

13. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Aug;31(4):1427-1439. PMID: 28392094

JSEPTIC 症例クイズに対するご意見やご要望をご記入ください。

- 難しかったです！勉強します。
- とても楽しい！
- 文献添付による詳細な解説を期待しています。
- 考えさせられる良問です。