

塩酸クロニジンが有効であった急性散在性脳脊髄炎および 低酸素脳症後の paroxysmal sympathetic storm の 1 例

進村 光規¹⁾ 河村 信利¹⁾ 立石 貴久¹⁾
重藤 寛史¹⁾ 村井 弘之¹⁾ 吉良 潤一^{1)*}

要旨：症例は 17 歳女性。急性散在性脳脊髄炎を発症後に重度の誤嚥性肺炎を合併、その際に数分間の呼吸停止があり、頭部 MRI 検査で低酸素脳症の所見を認めた。その後、突発的な高体温、高血圧、頻脈、過呼吸、筋緊張異常を呈する、交感神経の過剰興奮と思われる発作を繰り返すようになった。発作時の採血検査にてカテコラミンが上昇しており、低酸素脳症に伴う paroxysmal sympathetic storm と診断。塩酸クロニジンの内服で発作は明らかに減少した。

(臨床神経 2016;56:108-111)

Key words：塩酸クロニジン, paroxysmal sympathetic storm, 急性散在性脳脊髄炎, 低酸素脳症, 自律神経障害

はじめに

Paroxysmal sympathetic storm (PSS) は、高血圧、頻脈性不整脈、頻呼吸、高体温、発汗過多などを特徴とする自律神経制御異常を発作性にきたす症候群である。1929 年に Penfield らが“diencephalic autonomic seizure”と提唱した概念に相当する¹⁾。頭部外傷、脳出血、クモ膜下出血、低酸素脳症など重度の急性神経疾患に伴ってみられることが多い²⁾。視床下部・脳幹に接続する側頭葉・前頭葉の神経細胞興奮による交感神経過活動などが病態として考えられているが、その詳細な機序は明らかではない。PSS は重篤で致命的となる可能性があり、その治療は非常に重要である。今回、PSS のコントロールに塩酸クロニジンが極めて有効と考えられた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：17 歳、女性

主訴：意識障害、発作性の頻呼吸、頻脈、発汗

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006 年 6 月中旬に発熱、腹痛が出現し、その 1 週間後よりふらつき、構音・嚥下障害、呼吸困難感、意識障害を認め、近医で人工呼吸器管理となり、頭部 MRI で小脳、頭頂葉、前頭葉に散在性病巣を認め (Fig. 1a)、当科紹介となっ

た。急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) と診断し、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日、3 日間) 後にプレドニゾロン内服 (50 mg/日) を開始した。意識障害は次第に改善したが強い嚥下障害が残存し、7 月中旬に気管切開術を施行した。その後、嚥下障害および画像所見は改善傾向にあったが、9 月中旬に誤嚥性肺炎を契機としたショック、播種性血管内凝固症候群をきたし、数分間の呼吸停止後に意識障害が再燃した。肺炎改善後も意識障害は回復せず、頭部 MRI にて低酸素脳症の所見を認め、近医転院にて高圧酸素療法を 14 回施行された。10 月上旬より発作性の過呼吸、頻脈、発汗などを認めるようになり当科再入院となった。

一般身体所見：身長 160 cm、体重 33 kg、体温 37.5°C、脈拍 110/分・整、血圧 110/62 mmHg。

神経学的所見：自発開眼がみられるものの発語、追視はなく、無動性無言の状態であった。瞳孔は正円同大で、対光反射は遅延していた。頭位変換眼球反射は陽性で、眼球浮き運動を認めた。四肢は弛緩性であり、自発運動はなく筋緊張は低下し、腱反射は下肢で消失していた。病的反射を両側で認めた。痛み刺激に対する逃避反応はなく、失禁、残尿を認めた。

検査所見：WBC 13,540/mm³, AST 70 U/l, ALT 50 U/l, ALP 425 U/l, γ-GTP 231 U/l と白血球の増加、肝胆道系酵素の上昇以外は、血算、生化学、各種自己抗体、髄液所見に異常なし。内分泌検査で発作時に血中および尿中のアドレナリン・ノルアドレナリンの上昇を認め、アドレナリンの上昇がより顕著

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学

(Received August 11, 2015; Accepted October 2, 2015; Published online in J-STAGE on January 9, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000793

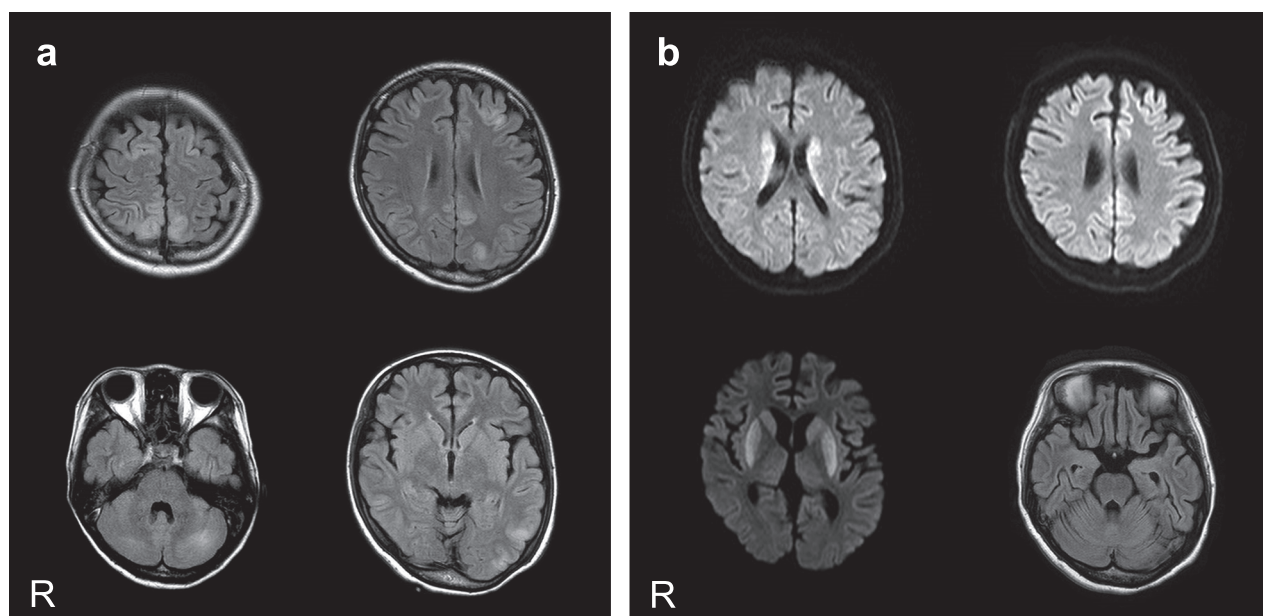


Fig. 1 Brain MRI obtained before (a) and after (b) hypoxic encephalopathy.

(a) Fluid-attenuated inversion recovery images (TR 9,000 ms, TE 110 ms) showing multiple high signal intensity lesions disseminated in the subcortical white matter and cerebellar hemispheres. (b) Diffusion-weighted imaging (TR 3,000 ms, TE 60 ms) revealing diffuse hyperintensity lesions in the bilateral striatum, putamen, thalami, hippocampi and cerebral cortex.

Table 1 Plasma and urine catecholamine levels before and after treatment with clonidine.

	Normal range	During Storm	Between Storm	After treatment (Clonidine)
Plasma				
Adrenaline (pg/ml)	< 100	403	141	38
Noradrenaline (pg/ml)	100–450	415	220	43
Dopamine (pg/ml)	< 20	18	11	7
Urine				
Adrenaline (μg/day)	3.4–26.9	77.4	47.9	28.8
Noradrenaline (μg/day)	48.6–168.4	78.8	50.8	28.6
Dopamine (μg/day)	365.0–961.5	238.6	191.1	559.8
Metanephrine (μg/day)	0.04–0.19	0.37	0.32	0.19
Normetanephrine (μg/day)	0.09–0.33	0.19	0.14	0.06
VMA (μg/day)	1.4–4.9	1.2	1.0	2.2

VMA = vanillylmandelic acid.

であった (Table 1)。発作時の尿中メタネフリン値も上昇を認めたが、尿中ノルメタネフリン値、尿中バニルマンデル酸値は発作時、非発作時ともに正常であった。頭部 MRI では、両側尾状核、被殻、視床、海馬、大脳皮質の T₂ 強調画像や拡散強調画像での高信号域がより明瞭化し、前頭葉優位にびまん性脳萎縮の進行を認めたが、脳幹部に異常はなかった (Fig. 1b)。脳波では広汎性の低振幅 δ 波がみられた。聴性脳幹反応は正常で、心臓超音波検査およびホルター心電図で異常はなかった。

入院後経過：特に誘因なく突発的に 40°C 前後の高体温、160/分以上の頻脈、60/分以上の過呼吸、140 mmHg 以上の血圧上昇、多汗、瞳孔散大、頸部後屈・除脳硬直肢位での筋緊張亢進がみられた。非発作時にはこれら交感神経系の過緊張による症状は消失していた。発作時の血漿中および尿中のカテコラミンの上昇がみられたことにより PSS と診断した。発作は 1 日複数回認め、ジアゼパム静注は無効であり、ミダゾラム持続静注 (10 mg/日) も効果が限定的で、1 日 4 回程度

ミダゾラム追加投与を必要とした。ミダゾラムによる呼吸抑制のため人工呼吸器管理からの離脱は困難であった。治療として塩酸プロプラノロール(5 mg/回)、塩酸ラベタロール(最大 200 mg/日)の投与を行ったが発作症状に変化を認めず中止した。塩酸クロニジン(225 µg/日)内服を開始したところ発作は減少し、変動はあるものの非発作時には簡単な指示に従えるようになった。900 µg/日まで漸増したところ発作は著明に減少し、血中および尿中カテコラミン 3 分画は尿中アドレナリンの軽度上昇を除き正常となった (Table 1)。2007 年 1 月にはミダゾラム持続静注を中止し、2 月以降はミダゾラム静注が必要な発作は認めず、9 月には人工呼吸器管理から離脱した。

考 察

本例は ADEM および低酸素脳症後に重度の PSS をきたした症例であるが、頻脈、高血圧などの交感神経系亢進症状のコントロールに塩酸クロニジンが著効した点が特徴と考えた。Rabinstein³⁾の提唱した診断基準に基づいて、高体温、頻脈、高血圧、頻呼吸、瞳孔散大、頸部後屈すべての臨床的症候を認め、敗血症、気道閉塞などを認めないこと、血中、尿中のカテコラミンの著明な高値を認めたことから PSS と診断した。本例の PSS は ADEM に加え、低酸素脳症をきたしたことが原因となり発症したと考えた。

本例における PSS の発作は頻回かつ重度でありコントロールに難渋した。PSS に対し過去に様々な薬物療法が試されているが、確立した治療法はいまだない⁴⁾⁵⁾。本例で使用した塩酸クロニジンは α_2 受容体アゴニストで中枢性と末梢性の作用をもち、 α_2 作用による抑制系の賦活化を介して、中枢の交感神経系を抑制する作用をもつとされる。PSS における塩酸

クロニジンの有用性に関して、頭部外傷後の PSS において血中のカテコラミン濃度の低下がみられた報告がある⁶⁾。しかし、その作用は高血圧や頻脈の治療に有用ではあるが、その他の症状のコントロールには効果がなく、有用性は限定的とされている。本例では高血圧、頻脈に加えて、高体温、頻呼吸の改善、発作頻度の減少などがみられ、胃瘻からの流動食注入も可能となった。

PSS による交感神経緊張亢進症状のコントロールにしばしば難渋することが多いが、その治療として塩酸クロニジンの有用性はあまり知られておらず、治療の選択肢として重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1929;22:358-374.
- 2) Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. Ann Neurol 2010; 68:126-135.
- 3) Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. Neurol Res 2007;29:680-682.
- 4) Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. Curr Treat Options Neurol 2008; 10:151-157.
- 5) Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. Pharmacological management of dysautonomia following traumatic brain injury. Brain Inj 2004;18:409-417.
- 6) Payen D, Quintin L, Plaisance P, et al. Head injury: clonidine decreases plasma catecholamines. Crit Care Med 1990;18:392-395.

Abstract**A case of paroxysmal sympathetic storm after acute disseminated encephalomyelitis and hypoxic encephalopathy responding to clonidine hydrochloride**

Mitsunori Shimmura, M.D.¹⁾, Nobutoshi Kawamura, M.D.¹⁾, Takahisa Tateishi, M.D.¹⁾, Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroyuki Murai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report the case of a 17-year-old woman with paroxysmal sympathetic storm (PSS), which was successfully treated with clonidine hydrochloride. The patient was hospitalized for acute disseminated encephalomyelitis in June 2006. Dysphagia led to severe aspiration pneumonia in September 2006, and she suffered cardiopulmonary arrest. She survived but had severe brain damage, with her brain MRI showing diffuse hypoxic encephalopathy. From October 2006, she had several episodes of profound tachypnea (> 60/min), tachycardia (160 to 170 beats/min), hypertension (> 140 mmHg), hyperthermia (39°C), and decerebrate posturing. During the attacks, the levels of catecholamines in the patient's blood and urine were markedly elevated. Accordingly, a diagnosis of PSS associated with hypoxic encephalopathy was made. Her PSS clearly improved after the administration of clonidine hydrochloride (900 µg/day). This case suggests that clonidine hydrochloride, an α₂ blocker, may be one therapeutic option for PSS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:108-111)

Key words: clonidine hydrochloride, paroxysmal sympathetic storm, acute disseminated encephalomyelitis, hypoxic encephalopathy, autonomic dysfunction
