

症例報告

副腎不全，糖尿病合併患者が感染を契機に不可逆の低血糖脳症に陥った一例

名古屋市立大学病院 総合研修センター¹⁾，名古屋市立大学病院 救急科²⁾岩田 麻里¹⁾，坪内 希親²⁾，宮崎 ゆか²⁾，松居 亮平²⁾，
今井 一徳²⁾，山岸 庸太²⁾，笹野 寛²⁾，服部 友紀²⁾

はじめに

低血糖遷延による不可逆的神経学的後遺症，すなわち低血糖脳症は，低血糖症例の1%程度と少ないが¹⁾，死亡退院となった報告もあり，また救命し得ても高次機能障害の後遺症が起きることがある²⁾。低血糖発作は救急において頻度の高い疾患であり，大部分はグルコースの静注で改善するが，血糖値補正後も意識障害が遷延する場合は低血糖脳症を鑑別に挙げるのが重要である。我々は最長16時間低血糖が続いた後，広範かつ不可逆な大脳障害に陥った低血糖脳症の一例を経験したため報告する。

症 例

患者：86歳，女性

主 訴：意識障害

既往歴：高血圧，糖尿病，右腎臓癌，下垂体性副腎機能低下症，下垂体腫瘍，転移性肺腫瘍

ADL：自立，息子と二世帯住宅の3階に独居

内服歴：カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠(8mg/6.25mg)1錠/分1，ニフェジピン(40mg)2錠/分2，ボノプラザンフマル(10mg)1錠分1，アキシチニブ(1mg)4錠分2，アセトアミノフェン(300mg)2錠分1，ベポタスチンベジル(10mg)1錠分1，ツムラ麻子仁丸(2.5g)3包分3，ボグリボース(0.2mg)3錠分3，トラネキサム(250mg)3錠分3，ヒドロコルチゾン(朝10mg夕5mg)，インスリンデグルデク/インスリンアスパルト配合溶解インスリンアナログ注射液(夕食直前6単位)，デュラグルチド注射液(0.75mg)週1回

現病歴：X-1日の18:00，普段通りに息子が超速効型・持効型インスリン配合注射を6単位投与(皮下注射)した。この時は意識清明で，会話可能であった。その後の夕食摂取や常用薬内服の有無は確認できていない。X日の9:30に息子が様子を見に行った

ところ，流涎し倒れている患者を発見し，当院に救急搬送となった。

来院時所見：Glasgow Coma Scale

(GCS)：E1V1M2，

心拍数：97回/分，

血 圧：150/125mmHg，

SpO₂：97%(酸素4L/分投与下)，

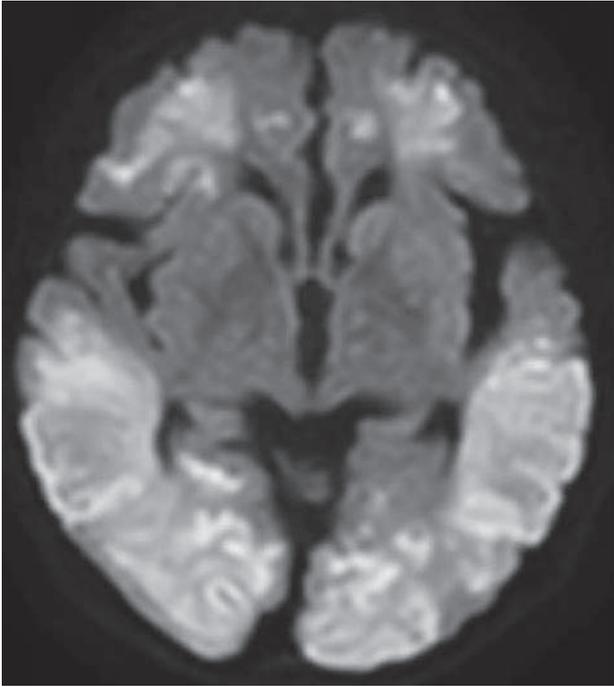
呼吸数：28回/分，

体 温：38.9℃。項部硬直なく，瞳孔は2/2mmで対光反射は迅速であった。全身発汗及び末梢冷感を認めた。頸静脈怒張を認めたが努力呼吸を認めなかった。

救急外来での処置・診断までの経過

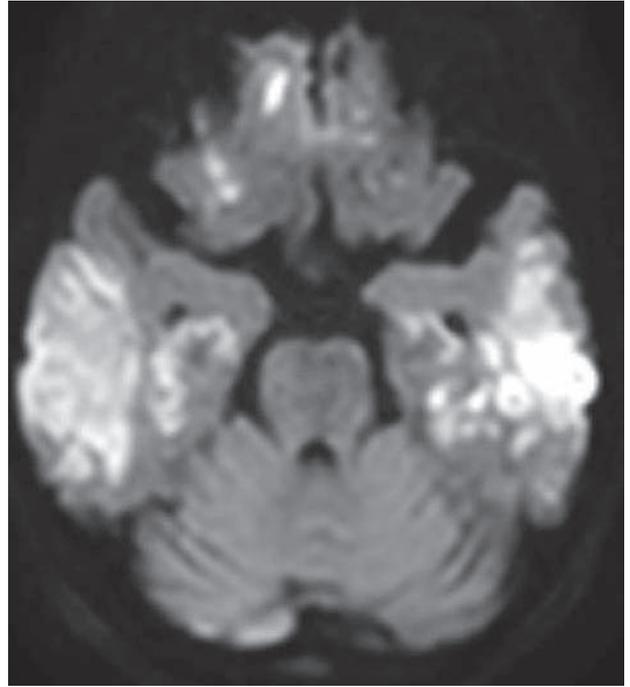
来院直後の静脈血液ガス測定時に低血糖(14mg/dl)が判明し，直ちに50%ブドウ糖液40mlを静脈内投与し15分後には血糖194mg/dlと低血糖は改善した。しかし意識レベルの改善は認めなかった。心電図は洞性頻脈の他に特記事項なく，心エコー検査では，左室駆出率40-50%(目視)，明らかな壁運動低下，右房拡大，心嚢水の貯留を認めなかった。胸部レントゲンにて心拡大や胸水貯留，明らかな肺炎像を認めなかった。

意識障害・熱源精査のため，血液・生化学検査，血液・尿培養検査，頭部・胸腹骨盤部単純CT撮影を施行した。結果を表に示す。血液培養検査は2セットとも陰性であり，熱源として尿路感染症を疑った。



図A-1 来院時のMRI 拡散強調像 (DWI)

DWI 画像：血管支配と無関係に広範囲にわたって高信号領域を認めるが、海馬や基底核に異常を認めず、皮質・白質に病変は限局している。



図A-2 来院時のMRI 拡散強調像 (DWI)

DWI 画像：血管支配と無関係に広範囲にわたって高信号領域を認めるが、海馬や基底核に異常を認めず、皮質・白質に病変は限局している。

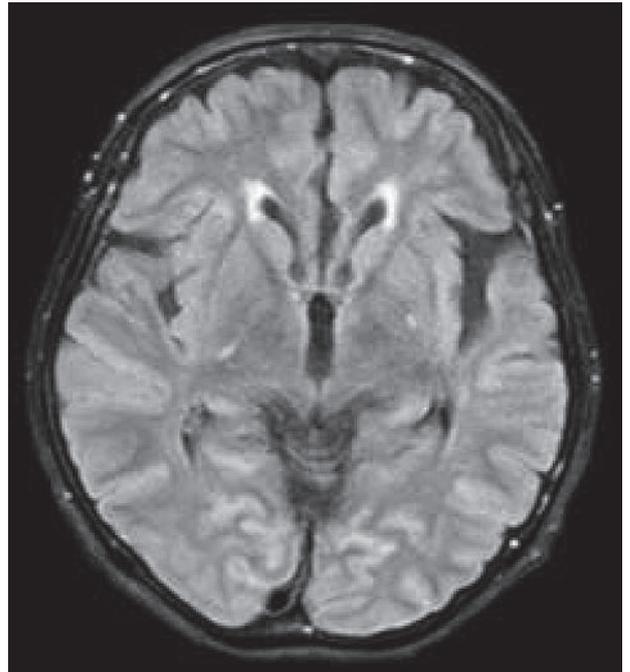
頭部CTでは意識障害が遷延する原因を認めなかったため、長時間の低血糖状態による器質的脳障害を疑い頭部MRIを施行した。拡散強調像(diffusion weighted image:DWI)で、側頭後頭葉、大脳皮質優位に両側大脳に広範な左右対称性の高信号を認めた(図A-1,2)。FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery)像では脳回の腫大と高信号を認めた(図B)。これらの所見から『下垂体性副腎機能低下症の患者が尿路感染症により相対的副腎不全に陥り、インスリン等の作用が増強され低血糖脳症を発症した』と診断し、内分泌内科に入院治療を依頼した。

表 来院時の静脈血液ガス, 血液, 尿検査

静脈血液ガス(酸素4L/分投与下)		血算・凝固		尿定性	
pH	7.371 /μ l	WBC	12900 /μ l	白血球	(3+)
PCO2	52.7 mmHg	RBC	643 万/μ l	亜硝酸塩	(+)
PO2	34.9 mmHg	Hb	15.0 g/dl	蛋白質定性	(3+)
HCO3	29.9 mmol/l	Plt	20.4 万/μ l	糖定性	(-)
Na	144 mmol/l	好中球	72.6 %	ケトン体定性	(-)
K	3.5 mmol/l	リンパ球	16.8 %	潜血反応	(3+)
Glu	14 mg/dl	PT-INR	1.09		
Lactate	26 mg/dl	FDP	6.5 μg/ml		
		D-dimer	3.7 μg/ml		

生化学

AST	42 U/l	BUN	23.9 mg/dl
ALT	19 U/l	Glu	5 mg/dl
LDH	378 U/l	Alb	3.5 g/dl
γ-GTP	12 U/l	CRP	4.37 mg/dl
AMY	661 U/l	NT-proBNP	3184 pg/ml
P-AMY	95 U/l	NH3	41 μg/dl
Na	141 mmol/l	プレセプシン	268 pg/ml
K	3.6 mmol/l	ACTH	1.5 未満 pg/ml
Cl	99 mmol/l	コルチゾール	10.2 μg/dl
Ca	9.8 mg/dl	TSH	3.535 μIU/ml
CREA	0.89 mg/dl	FT4	1.68 ng/dl
eGFR	45.4 ml/min/1.73m ²	FT3	3.31 pg/ml



図B 来院時のFLAIR像

全般性に脳回の腫大と高信号変化を認める。

入院後の治療経過

入院後に血中 ACTH・コルチゾールが低値であることが判明し(表), 来院前日夕方にヒドロコルチゾン内服ができていなかった可能性が示唆された。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100mg/日, ブドウ糖 10% 500ml/日, メロペネム 1g × 3/日の投与を開始した。感染は速やかに寛解し, 血糖コントロールも良好であったが, 意識レベルの改善は認めず, 第 23 病日に GCS:E4V1M3 の状態で介護施設へ転院となった。

考 察

低血糖脳症は, 「意識障害を呈する他の疾患が除外され, 血糖値 50mg/dl 未満, かつ昏睡状態を呈しているもの, かつ血糖値が正常化されても 24 時間以上昏睡が持続するもの」と定義され³⁾, 低血糖症例の 1% 程度である¹⁾。2-4% が失外套状態, 慢性植物状態, または死亡するとの報告があり, 救命し得ても後遺症として高次機能障害を残すことがある²⁾。スルホニル尿素薬を使用している高齢者に頻度が高く, その原因としては加齢による薬剤代謝遷延や食事摂取量が不安定なこと, 自己血糖測定が難しいことが挙げられる。また, 独居の高齢者では発見が遅れるため発症頻度が増加する³⁾。本例では, 既往に下垂体性副腎機能低下症と糖尿病があり, 通常量のインスリンが投与された事と尿路感染症による経口摂取不良及びヒドロコルチゾン内服不良が重なり重度の低血糖を発症したと考えられた。

低血糖脳症の予後について適切な評価は確立されていないが, これまでの報告から搬送時に①血糖値が低い②低血糖の持続時間が長い③高体温④低乳酸値⑤MRI(DWI)で高信号領域が広範囲に及ぶ, これらを満たす項目が多いほど生命予後および神経学的予後は不良である^{4) 5) 6)}。低血糖脳症と低血糖の持続時間には明確な相関関係はないが, 最終健常時間から 7 時間後に発見された低血糖で不可逆な高次機能障害を起こした報告⁷⁾がある。また, 発症から 24 時間経過しても後遺症を残さず回復した報告⁸⁾もある。本症例では来院時著名な低血糖(5mg/dl)を認め, また正確な持続時間は不明であるが, 最長で 16 時間低血糖が持続した可能性が考えられた。

低血糖脳症の MRI 所見は多様だが, 脳皮質, 基底核や海馬が侵されやすく, DWI や FLAIR, T1 強調画像(T1 weighted image: T2WI)で高信号をきたし, 病変は血管支配とは無関係で, 視床・小脳・脳幹は障害されないことが特徴的な所見である^{4) 5)}。類似する MRI 所見の鑑別として急性期脳梗塞, 低酸素脳症が挙がるが, 急性期脳梗塞とは血管支配と無関係に病変を認める点が異なり, 低酸素脳症とは視床に病変が及ばない点異なる^{4) 5)}。しかし, 実臨床では

血糖値や病歴から判断せざるを得ない場合が多い⁹⁾。本症例のように発症早期の MRI 所見で広範な皮質・白質病変を示した場合は予後不良であるとの報告が多いが^{2) 3)}, 完全寛解に至った例も散見される^{1) 3)}。本症例は転院(第 23 病日)の時点では意識の回復は認められていない。

低血糖脳症の病態は完全には解明されていない。長期神経学的予後を確実に予測できる項目はなく, 治療法も血糖値を正常に維持すること以外に確立されたものはない。近年の研究で, 低血糖によって脳のエネルギーが欠乏し神経障害を引き起こす病態と, グルコース静注によりアルデヒドの一種の 4-HNE(4-hydroxy-2-nonenal)が蓄積し, 神経障害を引き起こす病態の 2 つが提唱されるようになった^{6) 10)}。動物実験では, アルデヒド分解酵素刺激薬(ALDH2 アゴニスト)を投与したラットで神経細胞死が抑制されたと報告されており, 注目されている¹⁰⁾。

結 語

本症例は, ステロイドとインスリン治療が必要な患者が尿路感染を契機としてホルモン療法のバランスが崩れ高度の低血糖に陥り不可逆の低血糖脳症に至ってしまったと考えられた。MRI/DWI では白質と皮質に局限した広範囲にわたる高信号領域を認め神経学的予後は不良であった。低血糖発作は救急において頻度の高い疾患であり, 大部分はグルコースの静注で改善するが, 血糖補正後も意識障害が遷延する場合は低血糖脳症を鑑別に挙げるのが重要である。また, 低血糖脳症は病院到着時には病態が完成していることが多く, 現時点で治療法も確立していないため, 低血糖に陥らないよう, 日頃から患者やその家族に十分指導し, 再発防止に努めることが大切である。

参 考 文 献

- 1) 高橋哲也, 伊藤敏孝, 武居哲洋, 他: 救急外来における低血糖症例の検討. 日救急医学会誌. 2013; 24: 391-98.
- 2) 今中章弘, 藤川徳美, 高見浩, 他: 低血糖昏睡が 1 週間持続した後, 高次脳機能障害を呈した 1 症例. 精神医学. 2008; 50: 809-12.
- 3) Witsch J, Neugbauer H et al: Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. Journal of Neurology. 2012; 259: 2172-81.
- 4) Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, et al: MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. Neuroradiology. 2009; 51: 641-49.
- 5) Jung SL, Kim BS, Lee KS, et al: Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging changes after hypoglycemic coma. J Neuroimaging. 2005; 15: 193-96.

- 6) Ikeda T, Takahashi T, Sato A, et al: Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 ; 101 : 159-63.
- 7) 大堀哲也, 犬飼浩一, 今井健太, 他: 長期に意識障害認めたが救命し顕著な意識状態の改善を認めた2型糖尿病患者における低血糖脳症の1例. *日本糖尿病学会誌.* 2012 ; 55 : 774-80.
- 8) Bottcher J, Kunze A, et al: Localized reversible reduction of apparent diffusion coefficient in transient hypoglycemia-induced hemiparesis. *Stroke.* 2005 ; 36 : e20-e22
- 9) Finelli PF : Diffusion-weighted MR in hypoglycemic coma. *Neurology.* 2001 ; 57 : 933-35.
- 10) Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, et al: Effects of Alda-1, an Aldehyde Dehydrogenase-2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. *PLoS One.* 2015 ; 10 : e0128844