

MRI 上の広範な白質病変と遷延する意識障害にもかかわらず 長期予後良好であった低血糖性昏睡の 1 例

横井 聡¹⁾³⁾* 安井 敬三¹⁾ 長谷川康博¹⁾
笠井 貴敏²⁾ 稲垣 朱実²⁾ 祖父江 元³⁾

要旨：症例は 28 歳女性である。インスリノーマによる低血糖で昏睡となった。入院時の頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で両側頭頂後頭葉白質にびまん性高信号域をみとめ、血糖補正後も意識障害が遷延した。しかし、インスリノーマを切除し、血糖を管理しながら経過を観察したところ、発症 1 年後にはほぼ後遺症なく回復し、復職を果たした。一般に、広範な白質病変をともなう低血糖性昏睡は予後不良とされているが、初期治療の反応が不良であっても、長期的にみれば徐々に改善する予後良好な症例が存在すると考えられる。

(臨床神経 2013;53:724-727)

Key words：低血糖性昏睡、インスリノーマ、白質脳症、ステロイド

はじめに

低血糖性昏睡は、治療に反応して回復するばあいもあれば、不可逆的経過をとることもある。低血糖性昏睡の MRI 所見は多様で、大脳皮質や海馬、基底核、脳梁膨大部、内包後脚、大脳深部白質などの様々な部位の異常信号が報告されている¹⁾。こうした MRI 所見と長期予後との関連を系統的に検討した報告はないが、一般に大脳皮質²⁾や広範囲の白質³⁾に異常信号がみられた際には、予後が悪いと考えられている。今回、われわれは治療後も意識障害が遷延し、DWI で広範な白質病変をみとめたにもかかわらず、長期予後は良好であったインスリノーマによる低血糖性昏睡の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：28 歳、女性

主訴：意識障害

家族歴：父が多発性内分泌腫瘍 (MEN) 1 型。

既往歴：特記事項無し。

生活歴：喫煙、飲酒歴なし。職業は保健所勤務。

現病歴：2010 年 5 月某日から体調不良となり、翌日 (第 1 病日)、自宅で意識がない状態で発見され、救急搬送された。

入院時現症：身長 154 cm、体重 54 kg、体温は 37.4°C で、

脈拍は 110/分・整。血圧 113/57 mmHg。酸素飽和度は室内気で 100%であった。神経学的所見として、意識は GCS で E1V2M3、瞳孔は左右同大で、対光反射を迅速にみとめた。項部硬直はみとめなかった。四肢に痙性強く、Babinski 反射は両側陽性であった。

入院時検査所見：血液検査では、白血球 16,400/ μ l (好中球 89%) と高値で、他の血球は正常範囲であった。血糖は 24 mg/dl といちじるしく低値で、CRP は 0.2 mg/dl 未満であった。血清インスリンは、血糖 73 mg/dl の時に 14.4 μ U/ml で相対的に高値であった。動脈血液ガス分析は、室内気で pH 7.390、 O_2 分圧 121 mmHg、 CO_2 分圧 38.1 mmHg であった。脳脊髄液検査は、初圧が 235 mmH₂O と高値だが、細胞数 (単核球) 1/ μ l、蛋白 14 mg/dl と正常であった。第 1 病日に頭部 MRI (1.5 テスラ) を施行したところ、DWI で脳梁および脳室周囲深部白質に、後方優位に左右対称性に広がる高信号域をみとめた (Fig. 1a)。FLAIR 画像では同部位にごく淡い高信号域をみとめた。造影効果はなかった。第 2 病日に記録した脳波は全般性の 2~5 Hz の高度な徐波化を示した。

入院後経過：低血糖性昏睡と診断し、ブドウ糖を静脈内に投与したが、意識のすみやかな改善はみられなかった。入院の上、ブドウ糖の投与にて血糖を 100 mg/dl 以上で管理した。第 5 病日になっても意識障害 (GCS で E4V1M5) は回復せず、再検した頭部 MRI (1.5 テスラ) でも、DWI での高信号は軽減するも、FLAIR 画像での高信号はややめだつようになった (Fig. 1b)。橋本脳症などの治療可能な病態の合併を考慮し、

*Corresponding author: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

¹⁾ 名古屋第二赤十字病院神経内科

²⁾ 名古屋第二赤十字病院糖尿病・内分泌内科

³⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

(受付日：2012 年 12 月 12 日)

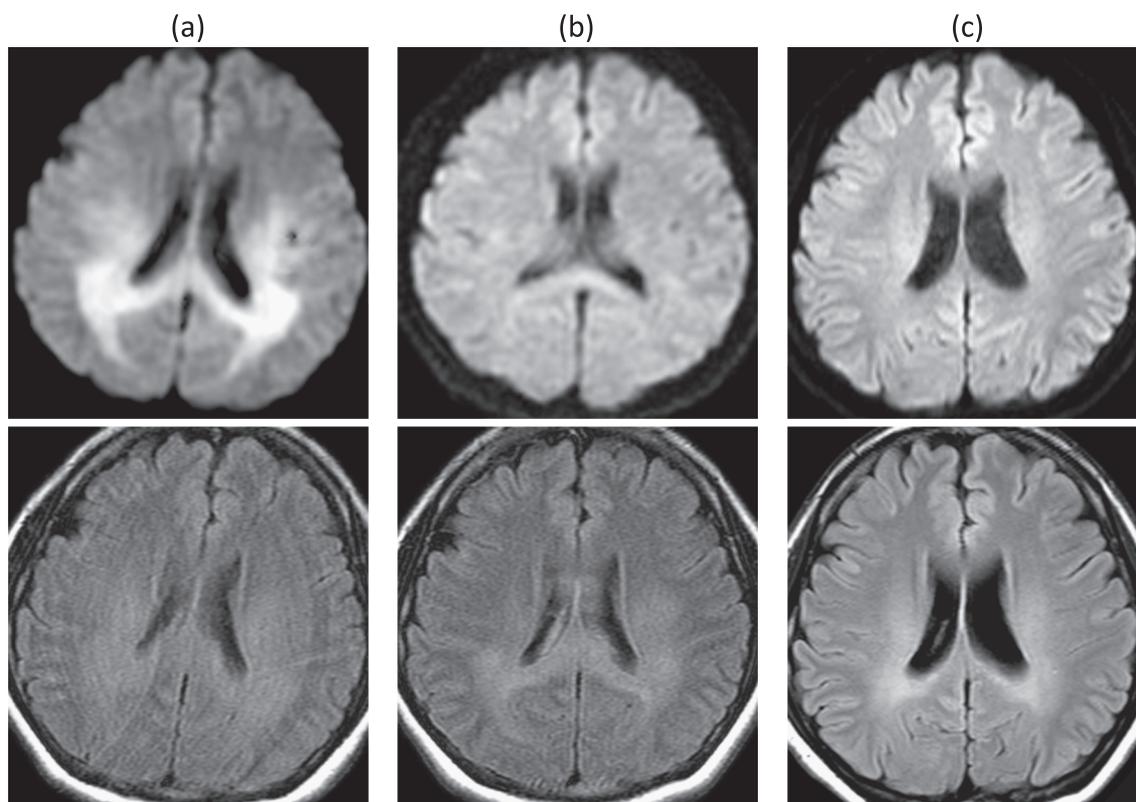


Fig. 1 Temporal changes in the brain MRI findings.

(a) On admission. (b) 5 days after admission. (c) 1 year after admission.

Upper line: Diffusion weighted images ((a), (b) 1.5 T; TR 5,000 ms, TE 76.6 ms, b value = 1,000 sec/mm². (c) 3.0 T; TR 5,000 ms, TE 58 ms, b value = 1,000 sec/mm²). Lower line: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images ((a), (b) 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 138 ms. (c) 3.0 T; TR 11,000 ms, TE 125 ms.).

Diffuse hyper signals involving bilateral cerebral white matter and the callosum were observed mainly by DWI (a). After glucose infusion therapy, hyper signals of DWI were improved, but those of FLAIR were exacerbated (b). One year later, hyper signals further improved but ventricular dilatation remained (c).

同日からステロイドパルス療法 1,000 mg を 3 日間施行した。意識障害はその後緩徐な改善傾向を示し、第 20 病日には GCS で E4V4M6 となった。しかしながら失認、失行、失語が残存し、筋強剛や小歩、深部腱反射亢進もともなった。低血糖の原因を精査したところ、腓胝尾部にインスリノーマをみとめたため、第 35 病日に腓胝尾部切除術を施行した。術後から血糖コントロールは容易になった。

ひき続き経過を追ったところ、運動障害も徐々に改善し、わずかな筋強剛は残るものの、ほぼ正常に歩行できるまでに回復した。しかしながら、WAIS-III で TIQ64 レベルの高次脳機能障害が残存していたので、第 58 病日に回復期リハビリテーション病院に転院した。高次脳機能障害はその後も緩徐ながら改善し続け、発症 1 年後には WAIS-III で TIQ116 となり、ほぼ病前の状態で復職を果たした。1 年後に再検した MRI (1.5 テスラ) では、DWI や FLAIR 画像の高信号は消失していた。ただし、3 テスラの MRI による再検では、軽度の脳室拡大と脳室周囲の淡い FLAIR 画像での高信号をみとめた (Fig. 1c)。

考 察

本例は MRI で広範な白質病変をみとめ、初期治療に対する反応が悪かったにもかかわらず、その後神経症状が緩徐に改善し、約 1 年でほぼ発症前の水準にまで回復した。

低血糖性昏睡の画像所見と予後の関係をまとめた報告は少ない。予後だけに関していうと、生存したばあいの機能予後は良好だとするレビュー¹⁾があるが、MRI 所見との関連は十分検討されていない。画像所見と予後の関連を検討した唯一の前向き研究³⁾では、びまん性白質病変を呈した例は全例予後不良であることが示されている。ただし、この研究では 1 週間の短期予後しか検討されておらず、長期予後に関しては不明である。白質に広範な病変を生じた既報告^{2)4)~6)}をまとめてみると、両側深部白質病変をとまない、初期治療に反応しない例は、全例長期予後が悪かった (Table 1)。したがって本論文は、広範な白質病変をとまない、初期治療に反応しなかったにもかかわらず、その後緩徐に改善して 1 年後

Table 1 Review of hypoglycemic encephalopathy patients with diffuse white matter lesion.

Authors	Case Age/Sex	Brain Lesion (MRI)						Outcome
		Cerebral Cortex	Corpus Callosum	Internal Capsule	Corona Radiata	Centrum Semiovale	PVWM	
Lo et al. ²⁾	69/M	-	+	+	+	-	-	Recovered immediately
Kang et al. ⁵⁾	-	-	+	-	+	+	ND	Recovered immediately
	-	-	+	-	+	+	ND	Recovered immediately
	-	-	-	-	+	+	ND	Recovered immediately
	-	-	-	-	+	+	ND	Recovered immediately
Kim et al. ⁴⁾	77/F	-	-	-	-	+	+	Death
Ma et al. ⁶⁾	69/F	-	+	-	-	+	+	Vegetative state
	32/F	-	+	+	-	+	+	Vegetative state
	76/F	-	-	-	-	+	+	Vegetative state
Present case	28/F	-	+	-	-	+	+	Recovered gradually

PVWM: periventricular white matter. ND: not declared.

にはほぼ完全に回復した低血糖性昏睡を、詳細に記載した初報告と考えられる。

低血糖性昏睡の病態は未だ解明されていないが、急性期はエネルギー欠損によるポンプ機能低下や興奮性アミノ酸の過剰放出にともなう細胞性浮腫、細胞死が生じ、亜急性期にはグルタミン酸受容体を介して細胞死が誘導されると推定されている⁷⁾。これらの障害は神経細胞—グリア細胞間や、軸索、シナプスを介して伝播し、グリア細胞は興奮性アミノ酸により膨張することから、保護的に作用すると考えられている⁸⁾。そのため、MRI 所見が内包のみであればあいは可逆的である一方、広範な白質に存在すると皮質をふくめた不可逆な障害が伝播し残存するとされている³⁾。本例で急性期に DWI 異常が改善したのは、エネルギー欠損にともなう細胞性浮腫が血糖の治療に反応したためと考えられる。しかし、意識障害は残存し、慢性期に脳室拡大をみとめたことから、興奮性アミノ酸などを介した亜急性期の障害の存在が伺われる。

本例の長期予後が良好であった理由は、低血糖の早期治療に加え、亜急性期の障害を緩和した因子が推定されるが、その実態は不詳である。若年で、低血糖が糖尿病薬に起因しなかったことが経過に影響した可能性がある。ステロイドは、グリア細胞の細胞外グルタミン酸の取り込みを促進する⁹⁾ため、本例の経過に寄与した可能性は否定できないが、低血糖性昏睡への効果を検討した既報告は存在せず、本例でも亜急性期に 1 度投与したのみであるため、実際に効果があったかどうかは不明である。インスリン—マ合併例で、切除後に意識障害が緩徐に改善した報告¹⁰⁾があるが、報告例の MRI は内包後脚と視床に高信号をみとめただけなので、本例と直接比較するのは困難である。今後、ステロイドの有用性もふくめて、低血糖性昏睡の画像経過、長期予後の検討および知見の蓄積が期待される。

本報告の要旨は、第 131 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本論文執筆にあたり、ご助言、ご指導をいただいた渡辺宏久先生（名古屋大学神経内科講師）に深謝する。

※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) Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, et al. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. *J Neurol* 2012;259:2172-2181.
- 2) Lo L, Tan CHA, Umapathi T, et al. Diffusion-weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1222-1224.
- 3) Johkura K, Nakae Y, Kudo Y, et al. Early diffusion MR imaging findings and short-term outcome in comatose patients with hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:904-909.
- 4) Kim JH, Koh SB. Extensive white matter injury in hypoglycemic coma. *Neurology* 2007;68:1074.
- 5) Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, et al. Diffusion MR imaging of hypoglycemic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:559-564.
- 6) Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2009;51:641-649.
- 7) Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280-1286.
- 8) Moritani T, Smoker WR, Sato Y, et al. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:216-228.
- 9) Popoli M, Yan Z, McEwen BS, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* 2011;13:22-37.
- 10) Pakhetra R, Priya G, Jyotsna VP, et al. Insulinoma: reversal of brain magnetic resonance imaging changes following resection. *Neurology India* 2008;56:192-194.

Abstract

A case of hypoglycemic coma with good outcome despite sustained unconsciousness and widespread leukoencephalopathy

Satoshi Yokoi, M.D.^{1,3)}, Keizo Yasui, M.D.¹⁾, Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾,
Takatoshi Kasai, M.D.²⁾, Akemi Inagaki, M.D.²⁾ and Gen Sobue, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

²⁾Department of Diabetology and Endocrinology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

³⁾Department of Neurology, Nagoya University, Graduate School of Medicine

We described a 28-year-old woman with insulinoma-induced hypoglycemic coma. Her initial diffusion-weighted MRI revealed diffuse hyperintense lesions involving bilateral hemispheric white matter. She did not respond to the initial treatment with glucose. However, after surgical removal of insulinoma, she began to recover gradually, and 1 year later, returned to her previous work. In general, the outcome of hypoglycemic coma with widespread leukoencephalopathy on MRI is thought to be poor. However, we should be aware that some of such cases could recover in the long term.

(Clin Neurol 2013;53:724-727)

Key words: hypoglycemic coma, insulinoma, leukoencephalopathy, steroid
