〈症例報告〉

痴呆様症状が遷延化した高齢者インスリノーマの1例

服部 英幸 松本 正幸 土屋 博 岩井 邦充
宮内 英二 高崎 幹裕 宗平 純一 河西 研一

〔要 約〕 77歳女性。主訴：物忘れ。2年前より次第に痴呆様症状が出現。初診時、もうろう状態を呈していたが、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が12点であることと血糖値34mg/dlと低値である以外著変なし。頭部MRIでは両側前頭葉白質および基底核に小梗塞巣散在。入院後ブドウ糖の点滴を行ない血糖値の改善を認めたが痴呆様症状は改善せず、管理困難のため退院となった。退院後も痴呆様症状および不随意運動を認めたが空腹時とは限らなかった。半年後再入院。内分泌検査でインスリン・血糖比が0.3以上と高値を示し、腹部エコーで膵尾部に1cm大の腫瘤を認めた。再入院2カ月後に膵尾部切除術施行。腫瘤には抗インスリン抗体で強陽性を示す腫瘍細胞の増殖を認め、インスリノーマと診断された。術後20日後でも脳波に徐波混入がめだった。1カ月後より精神症状の改善を認め、40日後にHDS-R27点と正常範囲に復した。5カ月後の脳波では徐波が著しく減少した。この症例で認められた痴呆様症状はWieckの通過症候群と考えられた。通過症候群は意識障害の回復あるいは増悪期に一過性に認められ、インスリノーマを含め、高齢者の身体疾患に伴って出現することがあり、痴呆に類似した症状を示すが治療可能である。本症例はインスリノーマによる痴呆様症状が著明改善した1例と考えられる。

Key words：インスリノーマ，高齢者，痴呆，通過症候群

（日老医誌 1998；35：566—570）

はじめに

高齢者では身体疾患を基礎として様々な精神神経症状が出現しやすく、また、症候も非定型的なため、管理が困難であることがしばしば見られる。インスリノーマは低血糖に伴って精神神経症状を呈することが多く、精神病や痴呆と誤診されやすい疾患である。今回我々は痴呆様症状が遷延化した高齢者の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：77歳，女性。

主訴：ぼんやりしている。物忘れ。

家族歴，既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：2年前より時々いないはずの人が見えたり、一人で外出して居場所がわからなくなったことがあり、近医にて痴呆およびうつ状態と診断されて治療を受けて

いた。傾眠傾向は認めなかった。また、本人は記憶障害の自覚はなかった。1カ月前よりボンヤリとして反応が鈍くなることがしばしばみられるようになってきたが近医で点滴をしてもらおうとようになっていたという。初診日の朝、反応が鈍く食事をとらなくなったため来院。精査加療目的のため、入院となった。

初診時所見：診察時開眼しており、傾眠傾向は認めなかった。呼名には反応し、姓名は正答したが住所は間違った場所を答え、計算はできなかった。質問に対する反応は鈍く、ボンヤリとした印象を与えたが、検査には協力的であった。身体所見には特記すべきものなくまた、神経学的にも著変なく、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）では12点と痴呆レベルであることを示していた。血液検査では血糖値が低いほかは血液ガス、髄液等に異常を認めなかった（Table 1）。頭部のMRIではT2強調画像で両側前頭葉白質および基底核に小梗塞巣が散在し、軽い脳萎縮を認めた（Fig. 1）。脳波では基礎律動は8Hzのα波であるが3から6Hzのδおよびθ波が全般性に高頻度に混入していた。

入院後経過：直ちにブドウ糖の点滴を開始し、血糖値の改善を認めたが、異常行動は改善せず、夜間に点滴の自己抜去、徘徊が認められたため、鎮静のため、抗精神

H. Hattori, M. Matsumoto, H. Tsuchiya, K. Iwai, E. Miyauchi, M. Takasaki, J. Munehira, K. Kawanishi：金沢医科大学老年病科

受付日：1998.2.2，採用日：1998.4.3

第8回日本老年医学会北陸地方会推薦論文

Table 1 Physical and laboratory findings on the first admission

Physical findings :
body temperature 36.5°C
blood pressure 120/56 mmHg
abdominal pain and vomiting : not observed.
Thorax and abdomen : no remarkable change
Electrocardiogram and chest X-ray : no remarkable change.
Neurological examination : no remarkable change.
<u>HDS-R : 12 points</u>
Laboratory findings :
WBC4,040 / μ l, RBC366 $\times 10^4$ / μ l, Hb11.5 g/dl, Ht 34.3 %, Plt16.0 $\times 10^4$ / μ l, Total protein6.1 g/dl, Albumin3.5 g/dl, GOT35 IU/l, GPT24 IU/l, ALP128 IU/l, LDH308 IU/l, Na134 mEq/l, K4.1 mEq/l, Cl106 mEq/l, BUN14.3 mg/dl, Creatinine0.8 mg/dl, UA5.4 mg/dl, Total cholesterol196 mg/dl, Triglyceride119 mg/dl, CK 122 IU/l, Amylase110 IU/l, Total bilirubin0.61 mg/dl, <u>Glucose34 mg/dl</u> , CRP0.8 mg/dl,
Serological tests of syphilis : negative
Blood gas analysis, cerebrospinal fluid, urine : no remarkable change

Underlines show the abnormal findings.

Fig. 1 Brain MRI of T2 weighted image on the first admission. The cerebral cortex was slightly atrophied. Small infarctions were observed in frontal white matter and basal ganglia.

病薬の投与を必要とした。翌日の血糖値も177mg/dlであったが異常行動は収まらず、徘徊多動が激しいため入院管理が困難となり、また家人の希望もあって一旦退院となった。この段階でインスリノーマも疑われたが、血

Table 2 Laboratory findings on the second admission

Daily profile of the plasma glucose and insulin

	Plasma glucose (PG) mg/dl	Insulin (IRI) μ U/ml	IRI/PG
pre-breakfast	37	8.0	0.21
post-	106	59.9	0.56
pre-lunch	85	39.3	0.46
post-	75	46.5	0.62
pre-dinner	49	4.9	0.10
post-	121	23.3	0.19
pre-sleep	53	20.9	0.40

GH0.50 ng/ml, Prolactin33 ng/ml, ACTH37 pg/ml, Cortisol6.8 μ g/dl, T_3 0.8 ng/ml, T_4 5.2 μ g/dl, TSH1.6 μ U/ml

Glucagon test : positive, Leucine test : positive

Abdominal echography : A tumor with a diameter of 1 cm was found in the pancreas

Abdominal CT : No tumor was found

糖値の改善が症状の改善に結びついていないように見えることや、腹部、CT、腹部エコーで腫瘍を認めず、確定にはいたらなかった。

退院後経過：外来で経過観察していたが、空腹時の低血糖はそのまま、数日に一回程度もうろう状態となり、さらに手足を捻じめるような不随意運動が認められた。これらの症状は必ずしも空腹時のみではなかった。症状が持続するため、前回入院から半年後に再入院となった。

再入院時経過：入院時に血糖とインスリンの日内変動を調べているとインスリン・血糖比が0.3以上を呈する時間帯が4回あったが、一方で低血糖時にインスリン値が低いという矛盾した結果も示していた。しかし、グルカゴン負荷テスト、ロイシン負荷テストが陽性であり、インスリノーマが強く疑われた。他の内分泌検査では尿中 C-peptide が高値である以外は正常であった (Table 2)。腹部エコーの再検査で膵尾部に1cm 大の腫瘍が認められたが、腹部CTでは異常は認められなかった。内分泌検査、腹部エコーの結果よりインスリノーマと診断され、腹部大動脈血管造影にて腫瘍影が認められた (Fig. 2)。再入院2カ月後に膵尾部切除術施行され、1.5×0.8 cm 大の白色腫瘍が摘出された。抗インスリン抗体による免疫染色によって腫瘍細胞が強陽性となり、インスリノーマと診断された (Fig. 3)。

手術後も臨床症状は持続したが、1カ月後より症状の改善が認められ、40日後にはHDS-Rで27点と正常範囲に復した。手術後20日の脳波は手術前と同様の全般性徐波の出現を認めたが、時間が経つに連れて回復し、5カ月後には徐波混入は著しく減少した (Fig. 4)。

Fig. 2 Angiography of the abdominal aorta. Photographs are serially taken in the alphabetical order (A-D). Tumor stain (arrows) was observed in each frame.

Fig. 3 The tumor cells (arrows) were clearly demonstrated with anti-insulin-antibody. Immunostain with anti-insulin-antibody. $\times 150$.

考 察

この症例は空腹時の低血糖が認められたものの、ブド

ウ糖投与による血糖値の改善が直ちに症状の改善と結びつかず、Whippleの3徴候²⁾に合致せず、確定診断が遅れた例といえる。初診時は画像所見より血管性痴呆と診断されていた。

インスリノーマによる低血糖症状は多彩な精神神経症状を呈するため、種々の中枢神経疾患と誤診されやすい²⁾。高齢者では痴呆との鑑別が非常に困難である。この症例の精神神経症状を精神医学的に考察すると、Kurt Schneiderのいう身体に基礎付けうる精神病という概念の中に入るものと考えられる³⁾。これは急性型と慢性型に分けられ、急性型には外因反応型およびせん妄状態を含む広い意味での意識障害が包含され、一方慢性型では痴呆、器質性人格障害が包含される。急性型は可逆性、動揺性であり、慢性型は非可逆性、固定進行性という一応の性質を持っているが、その中間として意識障害から痴呆へ移行あるいは正常に復する過程で意識清明のように見えながら、自発性低下、記憶障害、精神活動遅鈍といった症状が一過性に出現することがあり、Wieckによって通過症候群と名づけられた⁴⁾。我々の症例は、

Fig. 4 A: The electroencephalography (EEG) recorded 20 days after tumor resection. Generalized 3-6 Hz slow waves were observed, which was similar before the tumor resection. The montage used was the referential type. A: auricula, F: frontal, C: central, P: parietal, O: occipital, FT: frontotemporal, MT: midtemporal, OT: occipitotemporal.
B: The EEG recorded 5 month after operation. A remarkable decrease is observed in the amount of slow waves.

初診の2カ月前までは痴呆症状のみであり、意識障害を示唆する傾眠傾向や状態像の日内変動は認められなかった。この時点までの状態像は通過症候群として理解することができるのではないかと考えるが、初回入院後からもうろう状態が数日に1回程度見られるようになり、意識障害への移行があったのではないかと考える。そのまま放置すれば次第に強い意識障害へと進行し、たとえ回復しても後遺症としての痴呆が固定化したであろうと推測される。一方で、身体症状改善後においても精神症状の遷延化が認められた背景には加齢による神経細胞減少、脳血液循環の低下が病像形成的にはたらいと考

られ、意識障害からの回復期の通過症候群が持続したものと思われる。

高齢者の低血糖による脳障害については糖尿病患者において慢性無自覚性低血糖が持続することにより痴呆が発症する可能性が指摘されている⁵⁾。その機序としてグルコースの欠乏に加えて脳組織内のアスパラギン酸濃度の上昇、グルタミン酸濃度の低下という脳内アミノ酸の組成変化が起こり⁶⁾、このアスパラギン酸はその神経興奮作用により神経障害を惹起すると考えられている⁷⁾。

従来、痴呆は非可逆性の症候であるとされてきたが、最近、*treatable dementia* という概念が提唱され⁸⁾、治療によって痴呆症状が改善する例があることが注目されている。こうした症例の中には上記のような通過症候群あるいは遷延化した意識障害が含まれていると思われる。痴呆(様)症状を見たときに非可逆的なものとして決め付けず、原因を丹念に追求していく努力を継続させることにより治療可能な症例を発見することが重要である。

本稿の要旨は第8回日本老年医学会北陸地方会(1997年11月22日、金沢)にて発表した。

文 献

- 1) Whipple AO: The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3: 237—276.
- 2) Breidahl HD, Prestley JT: Clinical aspects of hyperinsulinism. *JAMA* 1956; 160: 198—204.
- 3) Kurt Schneider: 臨床精神病理学. 平井静也, 鹿子木敏範訳, 文光堂, 東京, 1957, p86—98.
- 4) Wieck HH: Zur Analyse der Syndrom genese bei koerperlich begruendbaren Psychosen. In: *Psychopathologie heute*, Kranz H (ed), Thieme, Stuttgart, 1962, p212—220.
- 5) 鯉谷佳和, 松本正幸, 土屋 博, 高崎幹裕, 滝沢 哲, 奥谷幸彦ほか: 高齢者糖尿病患者における痴呆発症—血糖コントロールとの関係—. *糖尿病* 1995; 38: 267—273.
- 6) Auer RN: Progress view: hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986; 17: 699—708.
- 7) Behar KL, den Hollander JA, Petroff OAC, Hetherington HP, Prichard JW, Shulman RG: Effect of hypoglycemic encephalopathy upon amino acids, high-energy phosphates, and pH in the rat brain in vivo: detection by sequential ¹H and ³¹P NMR spectroscopy. *J Neurochem* 1985; 44: 1045—1055.
- 8) Cummings JL: Treatable dementias. In: *The dementias*, Mayeux R, Rosen WG (ed), Raven Press, New York, 1983, p165—183.

Abstract

An Elderly Patient with an Insulinoma Who Had Prolonged Dementia-like Symptoms

Hideyuki Hattori, Masayuki Matsumoto, Hiroshi Tsuchiya, Kunimitu Iwai,
Eiji Miyauchi, Mikihiro Takasaki, Junichi Munehira and Kenichi Kawanishi

A 77-year-old woman had suffered from memory disturbance and disorientation for two years before she was admitted to the hospital because of confusion. Her score on the Hasegawa dementia scale revised (HDS-R) was 12 points at the time of the first medical examination. No other abnormalities could be found except for a blood glucose concentration of 34 mg/dl. A Magnetic Resonance Image (MRI) of the brain showed some small lacunae on both sides in the frontal white matter and basal ganglia. After hospitalization, glucose was administered and the blood glucose concentration increased, but the dementia-like symptoms did not resolve. She was discharged because the symptoms were too difficult to control in the general hospital. Although dementia-like symptoms were present even after discharge, they did not necessarily appear during fasting. Six months later she was rehospitalized. The insulin-blood sugar ratio was at least 0.3 and abdominal echogram showed a 1-cm tumor at the tail of pancreas. The pancreas tail was removed and the tumor cells were reacted with anti-insulin-antibodies. One month after the operation, the dementia-like symptoms had resolved. The HDS-R score was improved to 27 points (normal range) 40 days after the operation. The amount of the slow waves in the electroencephalogram decreased 5 months after the operation. The dementia-like symptoms observed in this case could be regarded as the Durchgangssyndrom of Wieck. This syndrome is observed transiently at the time of recovery of deterioration of disturbances of consciousness. But it is treatable. This patient was an interesting case that showed Durchgangssyndrom mimicking dementia associated with insulinoma.

Key words : *insulinoma, elderly, dementia, Durchgangssyndrom*

(Jpn J Geriat 1998 ; 35 : 566—570)

Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University