症例報告

維持血液透析中に糖尿病性尿毒症症候群を発症した 1 例

清 澄 理 恵 平 井 太 郎 後 藤 巨 木 香 取 秀 幸
 小 俣 正 子
 海老名総合病院腎臓内科

キーワード：糖尿病性尿毒症症候群，血管原性浮腫，ADC-map

〈要旨〉

症例は 54 歳男性，糖尿病歴 35 年，透析歴 5 年．歩行障害，動作緩慢，構音障害などのパーキンソニズム，意識障害を急性に発症した．頭部 MRI で両側大脳基底核に血管原性浮腫を呈する病変を認めた．臨床経過と画像所見より，糖尿病性尿毒症症候群（diabetic uremic syndrome）と診断し，およそ 2 週間のリハビリテーションを行い症状の改善と画像所見の改善が得られた．本疾患は報告症例が少なく，病因や治療法など不明な点が多い疾患である．MRI 所見を中心に糖尿病性尿毒症症候群の発症機序に関して血糖コントロール不良や血液脳関門の破綻が関連している可能性を含め，若干の文献的考察を加え，検討した．

A case in which diabetic uremic syndrome developed in a maintenance hemodialysis patient

Rie Kiyosumi, Taro Hirai, Naoki Goto, Hideyuki Katori, Masako Omata

Division of Nephrology, Ebina General Hospital

Keywords: diabetic uremic syndrome, vasogenic edema, ADC-map

〈Abstract〉

This case involved a 54-year-old Japanese male, who had a 35-year history of diabetes and a 5-year history of dialysis. He developed acute episodes of mild disturbances of consciousness, and parkinsonism, such as gait disturbance, bradykinesia, dysarthria, etc. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed vasogenic edematous lesions in the bilateral basal ganglia. He was diagnosed with diabetic uremic syndrome. After about 2 weeks of rehabilitation and supportive therapy, his neurological symptoms and MRI findings had markedly improved. Only a few cases of diabetic uremic syndrome involving maintenance hemodialysis patients have been reported. The pathogenesis of and optimal treatment for this condition are unclear. Based on our patient's MRI findings, we consider that poorly controlled glycemia and the breakdown of the blood-brain barrier are involved in the onset of this condition.

緒 言

糖尿病性尿毒症症候群（diabetic uremic syndrome）は，2003 年に Wang ら¹⁾が提唱した概念で，両側大脳基底核病変を有し急性から亜急性のパーキンソニズムや意識障害，不随意運動など発症し，かつ画像あるいは症状が可逆性のケースがあることが特徴的な疾患で

ある．アジアを中心に糖尿病性末期腎不全症例での報告が多い．今回われわれは同様の経過をたどった慢性維持透析症例を経験した．

I. 症 例

患者：54 歳男性，透析歴 5 年．

主訴：歩行障害，構音障害．

清澄 理恵 海老名総合病院腎臓内科 〒243-0433 神奈川県海老名市河原口 1320

Rie Kiyosumi Tel: 046-233-1311 Fax: 046-233-1934 E-mail: rie_kiyosumi@jin-ai.or.jp

〔受付日：2017 年 3 月 27 日，受理日：2017 年 9 月 12 日〕

表 1 Laboratory examination on admission

WBC	9,130/ μ L	TP	7.4 g/dL	HbA1c	7.3%
Neu	82.4%	ALB	3.8 g/dL	CRP	0.67 mg/dL
Eos	2.9%	AST	14 U/L	銅	98 μ g/dL
Baso	0.2%	ALT	10 IU/L	Al	1.0 未満 μ g/dL
Mon	5.2%	LDH	203 IU/L	亜鉛	77 μ g/dL
Lym	9.4%	BUN	64.7 mg/dL	セルロプラスミン	24.0 mg/dL
RBC	351 $\times 10^4$ / μ L	Cre	12.01 mg/dL	フェリチン	106 ng/mL
Hb	11.8 g/dL	UA	6.3 mg/dL	乳酸	15.8 mg/dL
Ht	35.1%	Na	135 mEq/L	ビルビン酸	0.49 mg/dL
Plt	24.3 $\times 10^4$ / μ L	K	5.6 mEq/L	ビタミン B ₁	37 ng/mL
		Cl	96 mEq/L	ビタミン B ₁₂	464 pg/mL
		Ca	8.6 mg/dL	C3	90 mg/dL
		P	4.2 mg/dL	C4	40 mg/dL
				抗核抗体	40倍
				CH50	45 U/mL

既往歴: 2型糖尿病, 狭心症.

家族歴: 特記事項なし.

生活歴: 飲酒なし, 喫煙なし.

現病歴: 19歳で糖尿病を指摘されるが放置. その後34歳でタイに移住. 48歳時にタイの医療機関を受診し糖尿病性腎不全と診断, 49歳から血液透析を開始した. 52歳時に帰国し日本で維持透析を開始. 53歳で糖尿病治療を自己中断. 受診の1か月前から動作緩慢, 歩行障害, 構音障害などパーキンソニズムが出現し, 精査加療目的で当院受診となった.

入院前の透析状況は, 大量除水やナトリウム (Na) 異常はなかった. また透析前採血における血糖は150~300 mg/dL 台, HbA1c (NGSP) 7.3~8.5%と血糖コントロールは不良ではあったが, 極端な高血糖や低血糖はなかった.

初診時現症: 体温 35.8°C, 心拍数 94/分 (整), 血圧 162/88 mmHg, 身長 169 cm, 体重 80.6 kg. 四肢に浮腫を認めなかった. 意識レベル JCS I-1, 見当識は保たれているが表情は乏しく, 受け答えに時間を要した. 構音障害があり, 動作緩慢で上肢には静止時振戦が認められた. 四肢麻痺はないが, 自力での起立・歩行は不能であった. 筋トーンの亢進はなく, 腱反射は下肢で減弱しており, また両下肢で位置覚・振動覚の低下があった.

初診時検査所見: 初診時検査所見を表1に示す. 軽度の高カリウム (K) 血症を認める以外は特記すべき異常所見は認められなかった. 空腹時血糖値は130 mg/dL, HbA1c 7.3%であった. 単純・帯状疱疹ウイルス抗体価, EBウイルス抗体価はいずれも正常であった. 髄液検査では, 細胞数 12/mm³, 蛋白 164 mg/dLと蛋白の軽度上昇を認めた. 頭部CTでは両側大脳基底核に左右対称性の低吸収域を認めた. 頭部MRIでは T₂ 強調画像で両側被殻, 淡蒼球, 外包, 内包後脚に左右対称の腫脹を伴う高信号域を認め, 同部位は T₁

強調画像では低信号を呈し, 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) で高信号を呈した. またこれら異常信号域による脳室の圧排を認めた. この異常信号域は DWI で高信号を呈しているが apparent diffusion coefficient (ADC)-map で低信号はみられないことから T₂ shine through と考えられ, 血管原性浮腫を反映する所見と考えられた (図1).

入院後経過: 臨床経過, 画像所見から糖尿病性尿毒症症候群と診断し, 血液透析を継続し, リハビリテーションを開始した. 透析条件としては入院前 Kt/V 1.35に対して入院後 Kt/V 1.5と若干の改善があるもののほとんど変化はなかった. 第1病日は傾眠傾向で起座動作に介助を要したが, 第6病日には覚醒改善し, 立位保持が可能となり, 第10病日にはサークル歩行が可能となった. 第15病日には独歩, 第17病日には階段昇降が可能となった. 頭部MRIでも臨床経過とともに異常信号域の改善を認め (図1), 第30病日には入院時にみられた構音障害, 動作緩慢, 歩行障害などの症状はほぼ消失し, 後遺症なく独歩で自宅退院となり, 現在は外来で維持透析を継続中である.

II. 考 察

糖尿病性尿毒症症候群 (diabetic uremic syndrome) は, 2003年に Wang ら¹⁾が提唱した概念で, 主に糖尿病と末期腎不全を有する患者で, 急性から亜急性にパーキンソニズムや不随意運動を発症し両側大脳基底核に特徴的病変を有する疾患群であり, またこれらの画像や症状はある程度可逆性であることが特徴的である. パーキンソニズムの症状は多彩であり無動, 固縮, 姿勢反射障害をはじめ, ほかにも動作緩慢, 構音障害, 嚥下障害, 運動失調が認められることが多く, 中には意識障害が出現することもある. 検索し得た範囲では, 本症例を含め23例の報告があるが, そのうち12

図 1 Clinical course of head MRI and symptoms

Head MRI on the first day showed high signal intensity in both side of basal ganglion on T₂ weighted image, DWI and FLAIR. And the lesion was not low on ADC-map.

These findings were involved with improvement of symptoms.

例は台湾, 7 例は日本, 2 例は韓国, 残りはイタリアとオーストラリアから 1 例ずつ, でありアジアでの報告が多い²⁻⁶⁾. 本症例は急性に構音障害, 軽度意識障害が発症し, 特徴的な両側大脳基底核病変を有することから, 糖尿病性尿毒症症候群と診断した. 本症例の鑑別診断として, 代謝性 (低酸素, 血糖異常, 浸透圧性

脱髄症候群など), 中毒性 (一酸化炭素中毒, 金属中毒など), 感染性 (EB ウイルス, Creutzfeldt-Jakob 病), 薬剤性パーキンソニズム, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy (CADASIL)⁷⁾などがあげられたが, 臨床経過や各種検査結果からは否定的と考えた.

本疾患の治療としては、特異的な治療法は示されていない。現在までの報告では適切な血液透析を継続することにより、完全に回復する症例もあるが、十分な改善が得られず症状や画像所見が残存する症例もある。またL-ドパに関しても有効性は明らかではなく、L-ドパの投与により改善した報告もあるが、改善を認めなかった報告もある。過去の報告では、パーキンソニズムは改善したものの肺炎や敗血症などを合併して死亡するなど全体的な予後不良例が多く報告されていたが、近年においては画像所見・臨床症状・予後いずれも改善している症例が多い。疾患概念の浸透で早期診断が可能になったこと、透析療法やダイアライザーの進歩により適切な透析管理が行われていることが予後の改善に寄与している可能性もある。本症例は比較的早期に診断でき、リハビリや透析療法などの支持療法を行うことができ、後遺症なく退院とすることができた。

本疾患の詳細な発症機序は明らかでないが、画像所見上、大脳基底核に浮腫性病変が出現することから、次のような機序が考えられている。糖尿病患者では長年にわたる高血糖から微小血管障害が起こり、血管平滑筋が脆弱化している。そこに腎不全による尿毒素の蓄積や代謝性アシドーシスなど中毒性・代謝性の要因が加わることで、局所的に細胞代謝障害や自動調節能の破綻から血管拡張が起こり、組織障害・浮腫が起こる。大脳基底核は脳の中でも特に中毒性物質や代謝産物による影響を受けやすいため、大脳基底核に浮腫性変化が起こり糖尿病性尿毒症症候群が発症する、というものである³⁾。しかしアジア人に多い理由や、画像・臨床症状の経過に多様性がある点、多数の糖尿病・腎不全の患者がいながら発症は少数である点など本疾患の機序に関する不明点は多い。

本疾患では先に述べたように画像所見から大脳基底核に浮腫性病変が出現することが知られている。本症例のMRI所見において、病変はT₂強調画像で高信号、DWIで高信号を呈したことからT₂ shine throughと考えられ、さらにADC-mapで低下はみられなかったことから、本症例の浮腫病変は血管原性浮腫であると考えられる。脳浮腫はKlatzoらによりその原因から大きく2つに分類されており、細胞毒性浮腫と血管原性浮腫がある⁸⁾。血管原性浮腫は血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB)の破綻を伴うのが特徴であり⁸⁾、一般的には可逆的であるとされている。一方細胞毒性浮腫は虚血や低酸素が原因で起こり、不可逆性であることが多い。血管原性浮腫の代表的な疾患としては、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

(RPLS)⁹⁾・posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)¹⁰⁾などがある。RPLSやPRESは症状・画像が可逆性変化をたどることがある点で本疾患と類似しているが、主な病態は血管原性浮腫であり、各種抗がん剤や免疫抑制剤や著明な高血圧などのさまざまな原因により、脳血管内皮細胞の障害に加えて脳血流の自動調節能やBBBの破綻が引き起こされることにより細胞間質への水分の流入が増加し、浮腫性変化が引き起こされると考えられている^{9,11,12)}。病態早期の時点で治療が開始されることによってこれらの変化は可逆性に回復するが、RPLS・PRESの原因除去が速やかに行われない場合は可逆性の病変が、細胞毒性浮腫へ進行し不可逆性となってしまうと考えられている¹²⁾。今までの報告例ではNishimuraらとKimらがADC-mapについて検討しているが、高信号と低信号が混在したり、スリット状に高信号が残存したと報告されている^{3,6)}。これら2報告においては血管原性浮腫と細胞毒性浮腫が混在していると考えられ、いずれも症状が完全に回復していない点が、MRIで血管原性浮腫を呈し完全に症状が回復した本症例と異なる点であった。これについては本症例が軽症であったためなのか、経過による違いなのか、あるいは本疾患の多様性なのかは不明である。

現在わが国だけでも約12万人の糖尿病腎症の患者が透析を行っているが、本疾患の発症・報告例は少数にとどまっている。その原因は不明であるが、これまでの報告症例をみると本疾患を発症した23症例の透析導入年齢の平均は55.75歳、日本人症例7例でも平均透析導入年齢は55.66歳であり、わが国の糖尿病性腎症による透析導入の平均年齢67.29歳と比べると比較的若年で透析導入されていることがわかる¹³⁾。すなわち本疾患の発症患者らは本症例同様、糖尿病発症から腎不全期までの期間において血糖コントロールが不良であったことが推察される。“metabolic memory (高血糖の記憶)”として明らかになったように、高血糖状態に強く長く曝露されることが、その後10年にわたり心血管疾患リスクの上昇と関連することが明らかにされており¹⁴⁾、その原因の1つとして高血糖によって不可逆的に生成・蓄積された終末糖化産物 (advanced glycation end-products: AGEs) が考えられている¹⁴⁾。透析患者においては正常血糖でも尿毒症や酸化ストレスによりAGEsの生成が亢進していることが知られている¹⁵⁾。またAGEsはサイトカインを介してBBBを破綻させることがShimizuらにより示されている¹⁶⁾。

高血糖や維持透析を背景としてBBBの破綻が原因

の1つになり, 中毒性・代謝性物質などの影響を受けやすい大脳基底核に浮腫が起こり¹⁾, 本疾患を発症している可能性はあるのかもしれない。しかし細胞毒性浮腫と血管原性浮腫は臨床的には必ずしも明確に区別できるわけではなく混在していることも多い^{8,17)}。また本疾患の他の報告症例ではADC低下例もあるのでBBB破綻からの血管原性浮腫がすべての糖尿病性尿毒症症候群に起こっているとは言い切れない。

いずれにしても高血糖は心血管疾患だけでなくその他さまざまな疾患のリスクになり得, 高血糖に曝露される期間・程度を少なくすることの重要性は明らかである。機序の検討がすすめば治療法も確立されたいと思われ, 本疾患のさらなる今後の検討が待たれる。

結 語

本疾患は報告数よりも実際は高頻度で起こっているという指摘もある¹⁾。糖尿病性腎症による透析患者において急性のパーキンソニズムが発症した場合には, 糖尿病性尿毒症症候群を念頭において速やかに検査・精査をすすめていかなければならない。本疾患の報告症例が増え, 病因をさらに検討することで, 治療法や予防法の一助になると思われ, さらなる検討が待たれる。

本論文の一部は第61回日本透析医学会学術集会・総会(2016年, 大阪)で発表した。

本症例報告につきましては, 該当する利益相反するCOIはない。

文献

- 1) Wang HC, Cheng SJ. The syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremic patients. *J Neurol* 2003; 250: 948-55.
- 2) Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H, Kanno K, Oouchi M. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology* 1991; 33: 524-6.
- 3) Nishimura Y, Shibata K, Funaki T, Ito H, Ito E, Otsuka K. A case of subacute parkinsonism presenting as bilateral basal ganglia lesions by MRI in diabetic uremic syndrome. *Clin Neurol* 2013; 53: 217-23.
- 4) 藤澤尚人, 大森正志, 四方英二, 白川典仁, 関貫聖二, 荒木みどり. 急性可逆性パーキンソニズムを呈した血液透析患者の1例. *透析会誌* 2012; 45(Suppl 1): 915.
- 5) 古澤泰伸, 白井直樹, 松原長樹, 他. 糖尿病性腎症末期人工透析患者に発症した糖尿病性尿毒症性脳症の1治験例. *透析会誌* 2012; 45(Suppl 1): 930.
- 6) Kim TK, Seo SI, Kim JH, Lee NJ, Seol HY. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremia. *Mov Disord* 2006; 21: 1267-70.
- 7) 内野誠. CADASILの病態と治療. *臨床神経* 2011; 51: 945-8.
- 8) Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol* 1987; 72: 236-9.
- 9) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- 10) Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199-206.
- 11) 大石知瑞子, 岡野晴子, 上釜和也, 他. 遷延した経過をたどったbrainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndromeの1例. *臨床神経* 2008; 48: 737-41.
- 12) 河北賢哉, 阿部祐子, 切詰和孝, 他. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)の5症例. *日救急医学会誌* 2012; 23: 357-63.
- 13) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況(2015年12月31日現在). 東京: 日本透析医学会. 2016.
- 14) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
- 15) 村本弘昭, 武藤寿生, 竹内正義. 透析患者における血清終末糖化産物(AGEs)濃度—セベラマー塩酸塩少量投与の効果—. *透析会誌* 2013; 46: 467-73.
- 16) Shimizu F, Sano Y, Tominaga O, Maeda T, Abe MA, Kanda T. Advanced glycation end-products disrupt the blood brain barrier by stimulating the release of transforming growth factor- β by pericytes and vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 by endothelial in vitro. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 1902-12.
- 17) 安井正人. アクアポリンの基礎と臨床, 特に脳浮腫との関連において. *脳と発達* 2011; 43: 191-4.