

臨床 感覚性失語，焦点発作と片麻痺を認めた非ケトン性 高浸透圧性糖尿病昏睡の1例

国立循環器病センター内科脳血管部門 紀田康雄◇ 澤田 徹 成富博章
滋賀医科大学第三内科 原納 優 柏木厚典 繁田幸男

概要 血清浸透圧の上昇に伴い意識障害，失語，焦点発作と片麻痺を認めた非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡(NHC)の1例を報告する。患者は58才，男性で痙攣，意識障害を主訴に入院。著明な高血糖と高浸透圧血症を認めNHCと診断した。輸液とインスリン投与後痙攣は消失し，他の神経症状と数日で消失した。急性期の脳波では全般性高振幅徐波と左側頭部に鋭波を認め，臨床所見の改善にやや遅れて脳波も正常化した。高血糖で入退院を繰り返したが，神経症状は高血糖のみでは出現せず，同時に浸透圧が著明に上昇した時にのみ出現した。基礎に脳梗塞と左内頸動脈閉塞症があり，潜在性病変に加え浸透圧の著明な上昇が神経症状の発現に重要と考えられた。

〔日内会誌 77:74~79, 1988〕

緒 言

非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡(NHC)は，意識障害に加えしばしば痙攣や局所神経症状を合併する事が知られている^{1)~6)}。その機序として脳内のGABA濃度の低下や細胞内の脱水が挙げられており，単症状の発現には潜在性病変を伴う例が多い^{6)~8)}。また多数の検討から，神経症状発現と浸透圧上昇との密接な関係が示唆されている^{9)~12)}。しかし症例毎に症状発現時の浸透圧には固体差があり詳細は明らかでない。また発症後の浸透圧の変化と神経症状や脳波の推移を詳細に観察した報告も少ない。

我々は意識障害と痙攣，失語などの単症状を一過性に認めたNHCの1例を経験した。浸透圧の改善に伴う神経症状や脳波所見の経時的な観察が可能であった。NHCにおける神経症状発現に，浸透圧の上昇が重要な因子である事を裏付ける貴重な症例と考えられたので報告した。

症 例

患者： 58才，男性。

主訴： 意識障害，痙攣。

家族歴： 特記事項なし。

既往歴： 高血圧(45才)，糖尿病(53才)，脳梗塞(57才)。頭部外傷や痙攣の既往なし。

現病歴： 昭和53年に糖尿病と診断されてから既に5回高血糖により入院を繰り返しているが，退院時は毎回食事療法で血糖は良好であった。昭和57年に右片麻痺，感覚性失語で発症する脳梗塞を起こし，脳血管写で左内頸動脈閉塞が確認され，CT(図1)で左側頭葉に小梗塞を認めた。1カ月後バイパス術を行ない神経症状を認めぬまでに改善した。梗塞発症時の血糖や浸透圧の上昇は軽度であった。

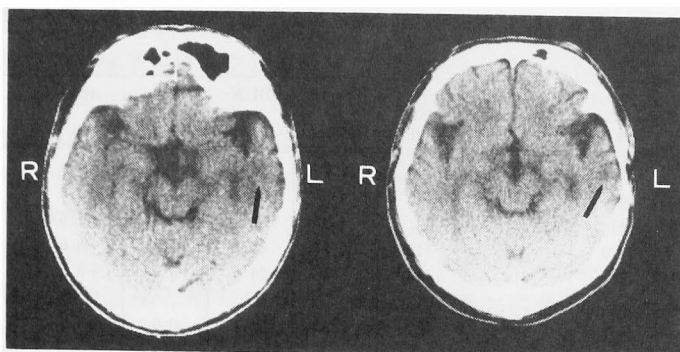
昭和58年11月末より感冒に罹患し食欲低下，口渇，多尿が出現。12月5日午前3時に起床しパンを食べたが嘔吐し，夫人が見に行くとjargon様の言葉(パンペンチト……)を認めたが，そのま

〔昭和62年2月9日受稿〕

A case of non-ketotic hyperosmolar coma with sensory aphasia, focal seizure and hemiparesis.

Yasuo KIDA, Tohru SAWADA and Hiroaki NARITOMI, Cerebrovascular Division of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita.

Yutaka HARANO, Atsunori KASHIWAGI and Yukio SHIGETA, The Third Department of Internal Medicine, University of Shiga Medical Science, Ohtsu



昭和58年1月6日
昭和58年12月6日
図1. 頭部CT. NHC発症時(右)は脳梗塞発症時(左)同様、左側頭葉に小梗塞(矢印)を認めたが新たな変化はなかった。

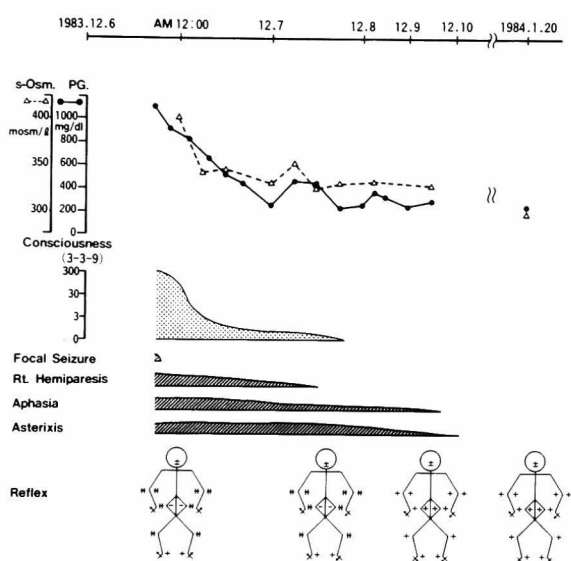


図2. 臨床経過. 輸液とインスリン投与後、徐々に血糖と浸透圧は低下し、神経症状も順次消失した。

ま寝かせた。翌朝ふらついてトイレに行くのを家人が発見、自発語はなく、問いかけにうなづく程度で傾眠状態であった。まもなく痙攣発作を4回繰り返した。いずれも右への共同偏視に始まり痙攣が右上下肢から左半身へ広がる数分間のジャクソン型焦点発作であった。来院時の血糖は1101 mg/dlと著明に高く6回目の入院となった。

入院時身体所見： 血圧160/90mmHg, 心拍数150/分(整), 呼吸数18/分でクスマウル呼吸なし。

体重52kgで前回退院時より4.3kg減少。皮膚粘膜は乾燥。胸腹部特記所見なし。神経所見では意識レベルは半昏睡、眼球偏位なく瞳孔左右同大、対光反射は両側遅延。筋緊張は低下、両側腱反射亢進とBabinski反射陽性。入院後、意識がかなり改善した時点で右不全片麻痺、両上肢の羽ばたき振戦と了解障害、錯語を認めた。

入院時検査所見： 検尿は尿蛋白(+), 尿糖(4+), 尿ケトン(+), 血液検査ではHt 43%, Hb 13.5g/dl, WBC 9800/mm³, 血沈1時間値81 mm, CRP(2+)で感冒による炎症反応と考えられた。血液化学では著明な高血糖1101mg/dlと高浸透圧血症402mOsm/lを認め、Na 139mEq/l, K 7mEq/l, Cl 95mEq/l, Cr 6mg/dl, BUN 107mg/dlも上昇していた。肝機能異常なし。T Cho 240 mg/dl, TG 253mg/dl, HDL-C 36mg/dlと高脂血症を認めた。内分泌検査ではコルチゾル33.3μg/dl, GH 2.5ng/ml, ACTH 71pg/mlであった。動脈血ガスはpH 7.069, Pco₂ 45mmHg, Po₂ 106 mmHg, Hco₃ 12.5mEq/l, BE -16.8mEq/lと代謝性アシドーシスを認め、Pco₂も相対的に高く呼吸性の代償不全を認めた。NHC発症時の特徴を知るため、本例の7回にわたる入院時の検査結果を表1にまとめた。神経所見を認めた事、高血糖に加え浸透圧も著明に高い事、脱水による体重減少、腎機能低下と相対的Na高値がNHC発症時の特徴であった。

表1. 7回の入院時データの比較. NHC発症時は高血糖に加え浸透圧の著明な上昇, 脱水による体重減少, 相対的Na高値, 腎機能低下を認めた

	Date	Blood Glucose (mg/dl)	Serum Osmolarity (mOsm/l)	Serum Na (mEq/l)	Serum K (mEq/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ΔBW (kg)	Neurological Sign
1st Admission	1978. 8. 1	1341	329	113	6.0	45.8	4.1	+1.4	(-)
2nd Admission	1980. 3. 25	686	311	125	4.6	39.4	3.2	+4.9	(-)
3rd Admission	1981. 9. 29	816	321	121	4.9	67.4	3.7	+1.5	(-)
4th Admission	1983. 1. 4	1020	332	116	6.7	63.7	4.2	+0.6	(-)
5th Admission	1983. 8. 19	839	319	118	5.4	70.6	5.0	+0.8	(-)
6th Admission	1983. 12. 6	1101	402	139	7.0	102.4	6.0	-4.3	Disturbed Consciousness Focal Seizure Hemiparesis Aphasia
7th Admission	1984. 6. 1	756	312	120	4.4	55.7	5.0	+2.5	(-)

ΔBW: Body Weight on Admission - Body Weight on Discharge

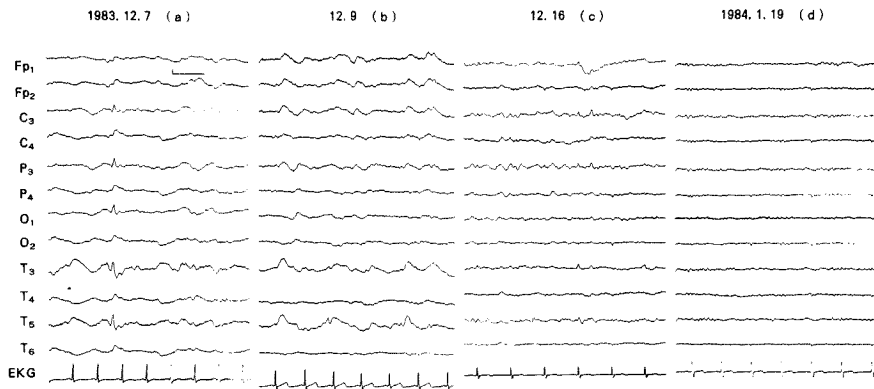


図3. 脳波の推移. (a) 広範な高振幅徐波と左側頭葉中心に鋭波が散発. (b) 左半球に高振幅徐波. (c) 左半球は依然徐波傾向. (d) 脳波は左右差なく正常化.

他の検査では胸腹部単純X線像, 心電図に特記所見なく, 反復撮影した頭部CT (図1) も前回同様で新たな変化はなかった.

入院後経過 (図2): 輸液と即効性インスリン (4U/h) の持続注入により12時間後には血糖は245 mg/dlに低下, 浸透圧334mOsm/l, pHも7.321に改善した. 痙攣はインスリン投与後一度も出現せず, 意識障害も比較的急速に改善し右片麻痺は入院翌日には消失した. 一方意識がほぼ清明となった第3~4病日まで軽い錯語や了解障害を認め, 軽度の感覚性失語を有するものと考えられた. 第5病日以降は明らかな神経症状を残さず回復した.

図3 (a~d) に脳波の経時的変化を示した. 入

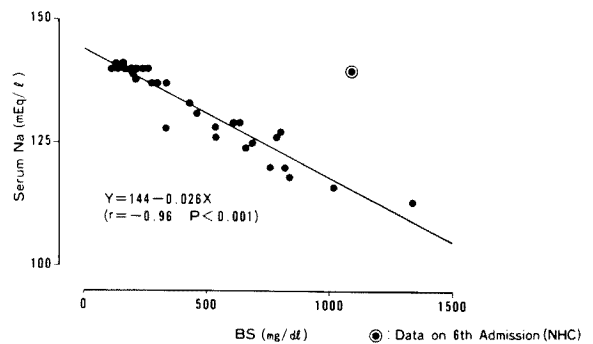


図4. 血糖と血清Na. 両者に有意な負の相関を認めたが, NHC時は明らかに直線から逸脱し, 相対的高Na血症を認めた.

入院翌日浸透圧が351mOsm/l, 血糖443mg/dl, pH 7.317の時点で痙攣は消失していたが, 脳波(a)で

は広範な高振幅徐波と左側頭葉を中心とする鋭波を散発性に認めた。発作時の様子と併せ左側頭葉が焦点発作のフォーカスと考えられた。第4病日(b)には浸透圧が312mOsm/lと改善し血糖397mg/dl, pH 7.428の時点で右半球の徐波はほぼ消失したが、左側頭部には依然高振幅徐波を認めた。第11病日(c)の血清浸透圧は318mOsm/l, pH 7.390であったが血糖は460mg/dlとやや高かった。しかしこの時点で高振幅徐波は消失し左半球に僅かな徐波を認めるのみであった。浸透圧が299mOsm/l, 血糖219mg/dl, pH 7.337となった45病日(d)には明らかな左右差なく正常化した。以上の観察から、脳波の改善は血糖やpHとは必ずしも相関しないが、浸透圧の改善との間には密接な関係がある様に思われた。

退院時、食事療法のみで空腹時血糖は120mg/dl前後と良好であったが、退院後も感冒の度に高血糖となり入退院を繰り返している。しかし以後は浸透圧の著明な上昇はなく神経症状も出現していない。

考 案

非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡(NHC)は、低血糖や糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)と並び糖尿病性昏睡の代表的なものである¹³⁾。NHCは高血糖、高浸透圧血症に意識障害や巣症状を合併した場合に疑われ、浸透圧は350mOsm/l以上の例が多い^{4)5)12)~14)}。またケトアシドーシスを伴う点も重要とされるが、本例は入院時に著明な代謝性アシドーシスを認め、アニオンギャップが38.5mEq/lと拡大していた。急性期の血中ケトン体が不明のためケトアシドーシスの関与は明らかでないが、クスマウル呼吸を認めなかった事や、尿ケトン(1+)程度で入院1時間後には消失した事から血中ケトン体の上昇は軽度と考えられた。原納¹⁵⁾は尿ケトンと血中ケトン体の関係を調べ、(1+)の場合は大半が1mMol/l以下の低濃度であったとしており、本例もケトアシドーシスの関与は少ないものと考えられた。一方乳酸が上昇していた可能性は否定できないが、循環不全や低酸素血症、肝機能障害等がなく積極的に乳酸アシ

ドーシスを示唆する所見はなかった。ただしこれらがpH低下にある程度寄与した可能性はあろう。さらに腎不全に伴う有機酸の蓄積や、痙攣後の低換気による呼吸性アシドーシスの合併がpHの著明な低下を引き起こしたのではないかと推測された。pH低下はインスリンと輸液のみで急速に改善し、5時間後にpH 7.339, BE -1.8mEq/lとなり、翌日にはpH 7.364, BE -3.3mEq/lと改善した。腎機能も慢性期にはCr 5mg/dl, BUN 52mg/dlまで改善したが、不可逆的な腎機能低下を認めた。NHCでは本例のように腎不全を有する例も多く、軽度の尿ケトン陽性例や代謝性アシドーシスを合併する例も少なからず報告されている⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。本例も主たる病態はNHCに基づくものと考えて問題なからうと思われた。

NHCは高齢者に多く、糖尿病歴のない者に見られる事もある。しばしば痙攣や片麻痺、失語等の巣症状を合併する事が報告され、脳卒中との鑑別が時として問題となる⁶⁾。また死亡率も高く正確な診断と早期の治療が要求される。

NHCに伴う神経症状の発現には、従来から高血糖よりも血清浸透圧の上昇が重要な因子であろうと推定されてきた^{9)~12)}。実験的にも高浸透圧物質の投与により、痙攣発作が誘発され得る事が証明されている¹⁸⁾¹⁹⁾。しかしNHC発症時の血清浸透圧は症例毎にばらつきがある。また浸透圧や血糖と神経症状の消長とが一致せぬ例もあり詳細は不明である²⁾。さらに浸透圧以外の因子、例えば電解質異常、脱水による血液粘度の上昇や血圧変化、DICや血栓症の合併⁶⁾²⁰⁾、潜在性の脳病変や血管病変の有無、さらに浸透圧の上昇速度と持続期間等も無視できない。本例は高血糖で入退院を繰り返したが、一度だけ血糖上昇時に神経症状を認めた。本例の神経症状発現にいかなる因子が重要であったかを知るために、7回目までの入院時データを表1にまとめた。この表からも明らかなように700~1300mg/dlの著明な高血糖にも関わらず血清浸透圧が332mOsm/l以下の場合には、神経症状は認めなかった。しかし高血糖に加え血清浸透圧が402mOsm/lになった第6回目の入院時には意

識障害、痙攣、右片麻痺、失語が出現し、NHCの神経症状発現に浸透圧の上昇が重要である事が示された。他に症状発現に関連性が疑われる因子としてuremic toxinが挙げられるが、本例はその後腎機能が悪化し現在透析を行っており、BUN、CrがNHC発症時よりさらに上昇した時点でも神経症状が出現せぬ事から、uremic toxin自体の直接的な影響は少ないものと考えられた。またアンドロースが神経症状発現に何らかの役割を果たした可能性もあるが、一般にアンドロースの著明なDKAでもアンドロースのみでは神経症状の出現は少ないとされている⁹⁾¹²⁾。本例も症状の改善とアンドロースの是正とが必ずしも並行せず、アンドロースの関与は少ないと考えられた。次に本例は基礎に内頸動脈閉塞症があり、かつ4kg以上の体重減少が認められた事から、脱水に伴う血行動態の変化も神経症状発現に関与している可能性がある。しかし入院後血圧の大きな変動はなく、血液粘度を反映するHtも入院時43%で、梗塞発症時の45%より低かった。またCTで新たな変化がなく、血管写でバイパスグラフトのpatencyが良い事やウイリス輪を介する副血行路の発達を確認されており、血行動態の変化に伴う局所脳虚血の関与は少ないと考えられた。

神経症状の推移では、入院前夜にまずjargonと考えられる症状が見られ、翌朝意識障害が明らかとなり、最後に焦点発作が繰り返し出現した。逆に入院後の症状の消失は焦点発作が最も早かった。この事から痙攣は他の症状と比べ、発症時の浸透圧の域値がより高いのではないかと思われた。片麻痺も比較的速やかに改善し、痙攣後のTodd麻痺の可能性も考えられた。一方早期から見られた感覚性失語と考えられる了解障害や錯語は最後に消失した。この事から高次の神経機能（皮質症状）は痙攣と比べ浸透圧の上昇に、より影響され易くかつ回復も遷延する傾向が示唆された。ただし持続性部分発作が意識障害に先行して見られた例もSinghら⁸⁾により報告されている。やはり痙攣に対応する部位に潜在病変を持つ例が多く、浸透圧の軽度の上昇とNa低下が痙攣誘発に重要

であったとしている。この様に基礎に存在する病変の性質や合併する電解質の変化等によっても、症状が修飾される可能性がある。

脳波では入院翌日に浸透圧が351mOsm/lの時点で両側性に広範な徐波化を認め、痙攣が消失していたにも拘らず左側頭部には散発性に鋭波を認めた。第4病日に浸透圧が312mOsm/lに低下した時点でも左側頭部には高振幅徐波を認めた。神経症状が消失していた第11病日、浸透圧318mOsm/lの時点でも左側では依然右半球に比べ徐波化傾向を認めた。しかし浸透圧が299mOsm/lとなった第45病日には左右差なく正常化している。この事から浸透圧が350mOsm/l以上では全般性徐波が出現し易く、かつ潜在病変を有する領域には鋭波などの発作波も出現する事、また浸透圧が320mOsm/l以下では健側にはほとんど影響がないが、病変側では依然徐波を認め浸透圧の上昇に対し、よりvulnerableである事等が示唆された。さらにこれら脳波の改善は、臨床所見の改善よりかなり遅れる事が観察された。

最後に本症例の高血糖の原因として、病歴から初回は利尿薬の服用であり、以後は感冒と考えられた。またNHC発症時の浸透圧の著明な上昇は、脱水が原因と考えられた。高血糖の初期は多飲や浸透圧利尿によるNa喪失、血管外から血管内への体液移行等により血清Naは相対的に低下する事がある。本例も他の入院時はNaが110~120mEq/lと低下し、体重も退院時と比べ約1~2kgの増加を認めた。また同時に測定し得たNaと血糖をすべてプロットすると $r = -0.96$, $p < 0.001$ の高い負の相関を認めた(図4)。しかしNHC発症時は4kg以上の著明な体重減少と相対的な高Na血症を認め、血糖とNaの関係は明らかに直線から逸脱している。この時のみ脱水が進行した原因は明らかでないが、高血糖の持続時間が他より長かったのではないかと思われた。かかる著明な脱水が、浸透圧上昇と細胞内脱水に伴う神経機能の障害を誘発したのと考えられた。なお、本例はNaが低下した際にも、これのみでは意識障害は認めなかった。

結 語

一過性に、焦点発作、片麻痺、感覚性失語の観察された非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡の1例を報告した。神経症状、脳波の改善と浸透圧の改善との間に密接な関係が見られた。本症例の神経症状の発現には、脳血管障害に基づく潜在病変に加え血清浸透圧の著明な上昇が重要であった。

文 献

- 1) Maccario M, Brooklyn NY: Neurological dysfunction associated with non-ketotic hyperglycemia. Arch Neurol 19: 529, 1968.
- 2) Bik L, Phillips PJ: Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma—Less sodium in therapy? Anaesth Intens Care 8: 349, 1980.
- 3) Khardori R, Soler NG: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. Amer J Med 77: 899, 1984.
- 4) 河西浩一, 他: 高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡症例の臨床所見. 本邦報告例316例の集計より. 最新医学 11: 2347, 1984.
- 5) Grace TW: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Amer Fam Physician 32: 119, 1985.
- 6) 山之内博: 急性期の臨床診断. ことに真の脳卒中か非脳卒中かについて. 最新医学 32: 2306, 1977.
- 7) Guisado R, Arieff AI: Neurologic manifestations of diabetic coma: Corretation with biochemical alterations in the brain. Metabolism 24: 665, 1975.
- 8) Singh BM, Strobos RJ: Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: Clinical and biochemical profile of 21 patients. Ann Neurol 8: 155, 1980.
- 9) Arieff AI, Carrol HJ: Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolar coma. Diabetes 23: 525, 1974.
- 10) Podolsky S: Hyperosmolar nonketotic coma: Under diagnosed and under treated. In Clinical Diabetes, Modern Management, ed by Podolsky S, Appelton-Century-Crofts, New York, 1980, p206.
- 11) Fulop M, et al: Hyperosmolar nature of diabetic coma. Diabetes 24: 594, 1975.
- 12) Fulop M, et al: Ketotic hyperosmolar coma. Lancet 2: 635, 1973.
- 13) Fonseca V, Phear DN: Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome precipitated by treatment with diuretics. Brit Med J 284: 36, 1982.
- 14) 岡本和美, 森 昌造: 高浸透圧性非ケトン性昏睡の病態生理. 外科 45: 473, 1983.
- 15) Harano Y, et al: Development of paperstrip test for 3-hydroxybutyrate and its clinical application. Diabetes Care 7: 481, 1984.
- 16) Arieff AI, Caroll HG: Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical feature, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. Medicine 51: 73, 1972.
- 17) 太田正之, 他: 代謝性アシドーシスを伴った高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の1例—症例報告及び本邦29例の集計—. 糖尿病 21: 855, 1978.
- 18) Dodge PR, et al: Neurophysiologic disturbances in hypertonic dehydration. Trans Amer Neurol Assoc 87: 33, 1962.
- 19) Vastola EF, et al: Activation of epileptogenic foci by hyperosmolality. Neurology 17: 520, 1967.
- 20) Evan-Wong LA, et al: Alterations in erythrocytes in hyperosmolar diabetic decompensation: A pathophysiological basis for impaired blood flow and for an improved design of fluid therapy. Diabetologia 28: 739, 1985.