

症例報告

遅発性低酸素白質脳症の2症例

奥田 志保^{1)*} 上野 正夫¹⁾ 早川みち子²⁾
 荒木 学³⁾ 荏田 典生⁴⁾ 高野 真¹⁾

要旨：遅発性低酸素脳症（DPL）は、低酸素血症による意識障害から、一旦回復した数日から数週間後に、神経症状の増悪と頭部画像所見の悪化がみとめられるまれな病態である。われわれはベンゾジアゼピン系薬の過量内服によりDPLをきたした2症例を経験した。いずれもアリルスルファターゼA活性は正常であった。ベンゾジアゼピン系薬の中毒症は、救急診療の場においてしばしば遭遇することから、DPLの特徴である2相性の臨床経過や頭部MRIでみとめられる白質病変を理解し、DPL発症の可能性を常に念頭におくことが必要であると思われた。

（臨床神経 2012;52:672-676）

Key words：遅発性低酸素白質脳症, ベンゾジアゼピン系薬, 過量投与

はじめに

遅発性低酸素白質脳症（DPL：Delayed posthypoxic leukoencephalopathy）は、低酸素血症による意識障害から一旦回復した数日から数週間後に、意識障害、高次脳機能障害、パーキンソン症状、精神症状などの重篤な神経症状が出現し、大脳半球に広範な白質病変がみとめられるまれな疾患である^{1)~4)}。救急診療などで遭遇する低酸素脳症が単相性の経過を示すのに対し、DPLは2相性の経過を示すことから、新たな神経疾患の合併がうたがわれ治療されるばあも多く、その特徴的な臨床経過や画像所見を理解することが重要と思われる。われわれは最近、ベンゾジアゼピン系薬の過量内服によるDPL症例を2例経験したので報告する。

症 例

症例1

62歳、女性

主訴：意識障害、歩行障害

家族歴：特記事項なし。

既往歴：糖尿病、高血圧。

現病歴（Fig. 1A）：X年9月初旬、ベンゾジアゼピン系薬をふくむ常用していた睡眠導入剤を普段より多めに内服。翌朝意識を失って倒れているのを発見された。下顎呼吸様の浅い呼吸で、リザーバマスクによるO₂ 10L投与でSpO₂ 84%で

あった。嘔吐、誤嚥があり、気管内挿管直後に心停止となり、心肺蘇生で12分後に心拍が再開した。頭部CT上はとくに異常所見をみとめなかった（Fig. 2A）。誤嚥性肺炎があり、抗生剤、ヒト免疫グロブリンで治療し約10日後に抜管。その後意識障害は順調に改善し食事も取れていたが、発症約4週間後よりボーとしていることが多くなり発語も減った。頭部単純MRIでは、拡散強調画像とT₂強調画像で側脳室周囲の大脳半球白質に高信号域が多発していた（Fig. 2B, 2C）。多発性脳梗塞もうたがわれ加療されたが、症状はさらに増悪し、歩行障害、動作緩慢、注意障害をみとめた。リハビリテーション目的で、発症3カ月後に当院に転院した。

入院後経過（Fig. 1A）：入院時現症は身長148cm、体重63.1kg、血圧90/62mmHg、脈拍90/分、眼瞼、眼球結膜、胸腹部に異常なし。表在リンパ節腫脹なし。神経学的所見では、時間と場所に関する失見当識、注意障害や発動性の低下をみとめた。明らかな麻痺はないが四肢および体幹失調をみとめ、歩行は不安定で、ADLに介助が必要な状態であった。高次脳機能検査ではMMSEは21点と低下していたが、本人が検査に拒否的で、精査はおこなえなかった。発症4カ月後頃から簡単な命令には応じるようになり、日常会話が徐々に可能となる。失調性歩行も改善し、介助での階段昇降も可能となる。また手指の巧緻運動障害も改善し、編み物もできるようになったが、認知面では注意障害が残存し危険回避はできない状態であった。発症5カ月後に自宅に退院。発症7カ月後のMMSEは26点と改善し、頭部MRIのDWIやT₂強調画像でみとめられた大脳白質の高信号域の縮小をみとめた（Fig. 2D, 2E）。血清ア

*Corresponding author: 兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科〔〒651-2181 神戸市西区曙町1070〕

¹⁾兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科

²⁾同 内科

³⁾国立精神・神経医療研究センター病院

⁴⁾神戸大学医学部附属病院神経内科

（受付日：2012年4月3日）

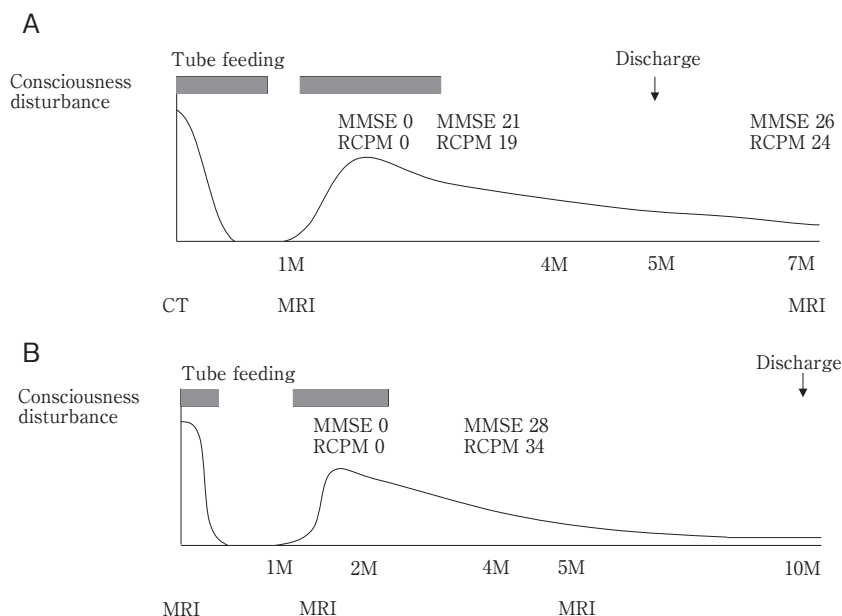


Fig. 1

A, Clinical course of case 1.

M = month, MMSE = Mini-Mental State Examination, RCPM = Raven's Colored Progressive Matrices

ces

B, Clinical course of case 2.

リルスルファターゼ A (ARSA) 活性 (SRL) は正常であった。

症例 2

34 歳, 男性

主訴: 歩行障害, 注意障害

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: うつ病.

現病歴 (Fig. 1B): うつ病で神経科通院加療中. X 年 9 月自殺企図で大量の抗うつ剤, ベンゾジアゼピン系薬などを内服し, 近医に救急搬送された. 搬送時, 意識レベルは GCS E1V1M1, 低呼吸状態で, O_2 10L 投与で動脈血ガス分析では pH7.296, PaO_2 61.6mmHg, $PaCO_2$ 45.6mmHg, BE -4.8 で, 気管挿管の上, 呼吸循環管理がおこなわれた. 内服薬の詳細は不明であるが, ベンゾジアゼピン系の薬物反応が陽性であった. 横紋筋融解, 急性腎不全を合併したが, 2 週間の透析で改善. 頭部単純 MRI では T_2 強調画像で両側淡蒼球内側部に高信号をみとめた (Fig. 3A, 3B). 全身状態も改善し退院予定であったが, 約 4 週間後より意識障害が出現し, 歩行できなくなった. 食事も取れなくなり経管栄養が開始となる. 頭部単純 MRI では拡散強調画像と T_2 強調画像で側脳室周囲の大脳半球白質に高信号域が多発しており (Fig. 3C, 3D), ウィルス性脳炎や ADEM もうたがわれたためアシクロビル投与とステロイドパルスが施行された. しかし臨床症状の改善はなく, 頭部 MRI では白質病変の拡大をみとめた. 発症 2 カ月後より意識障害が改善し, 徐々に発語がみとめられ, 四肢の動きも改善傾向になった. 精神的に興奮しやすく大声を出し易怒性があったが, 経口摂取が可能となった. 右下肢遠位筋の筋力低下

と疼痛, 背側面の表在覚低下をみとめ, 長期臥床による圧迫が原因の右坐骨神経麻痺と考えられた. 発症 4 カ月後にリハビリテーション目的で当院に転院した.

入院後経過 (Fig. 1B): 入院時現症は身長 170cm, 体重 55.2 kg, 血圧 134/90mmHg, 脈拍 73/分, 眼瞼, 眼球結膜, 胸腹部に異常なし. 表在リンパ節腫脹なし. 神経学的所見では, 失調性構音障害をみとめ, 右下肢筋力低下があり, 徒手筋力テストでは近位筋 4, 遠位筋 0 で, 膝および足関節の拘縮をみとめた. また右膝から下の異常感覚をみとめ, 運動時痛もあり移動は車椅子であった. 精神的には落ち着いており, MMSE は 28 点であったが, 注意障害をみとめ, 日付のまちがい, 車椅子のブレーキのかけ忘れなどをみとめた. 発症 5 カ月後には注意障害はやや改善したが, 概念・セットの転換障害が依然としてみとめられ, 簡単な作業でも慣れないものは困難であり, リハビリも予定の変更があると忘れてしまうなどの症状があった. 頭部 MRI の拡散強調画像や T_2 強調画像でみとめられた大脳白質の高信号域は縮小しており (Fig. 3E, 3F), 発症 10 カ月後には右膝関節の拘縮, 遠位筋の筋力低下は残存するものの, 短下肢装具と松葉杖使用で自力歩行可能となり自宅退院した. 血清 ARSA 活性は正常であった.

考 察

DPL は低酸素血症による意識障害が完全に回復した数日から数週間後に, ふたたび神経症状の増悪, 頭部画像所見における皮質下白質病変の出現などをみとめる疾患である. 今回

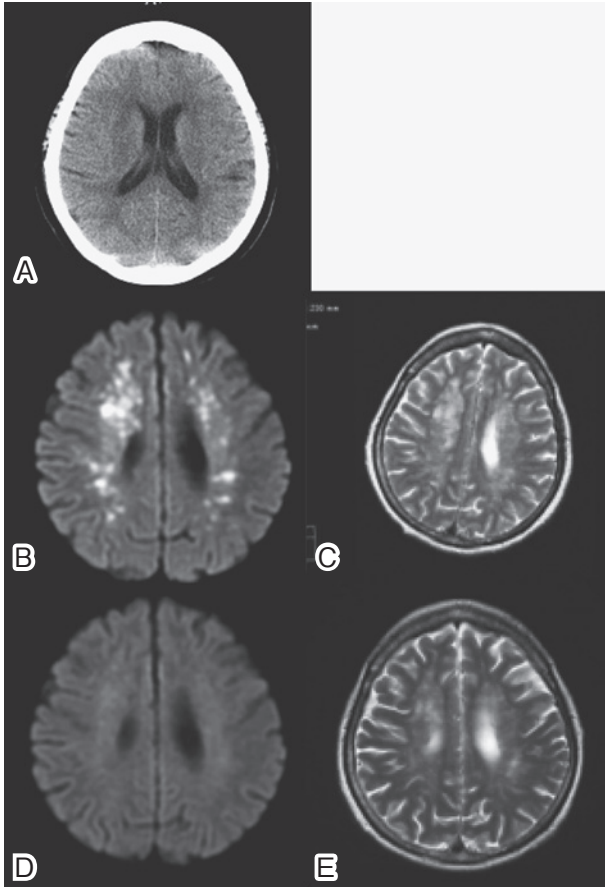


Fig. 2 Brain CT and MRI of case 1.

A, The brain CT on admission.
B, Axial Diffusion weighted (DW) image of brain (obtained at 1 month postinsult) and C, T₂ weighted (T₂W) image. D, DW image and E, T₂W image obtained 7 months after initial insult.

われわれが経験した症例も、過去に報告されたDPLの臨床症状や画像所見に合致したものであった^{1)~4)}。無酸素や低酸素血症後の急性期の意識障害や神経症状の出現は、低酸素脳症としてよく知られているが、DPLという病態はあまり知られておらず、その2相性の臨床経過や頭部画像における白質病変の出現から、新たな疾患の合併がうたがわれることも多いと思われる。本症例でも多発性脳梗塞、ウイルス性脳炎、ADEMがうたがわれていた。

DPLの原因として、一酸化炭素中毒における間欠型一酸化炭素中毒がよく知られている⁵⁾が、一酸化炭素にかぎらず、アルコール⁶⁾やコカイン³⁾、ヘロイン³⁾などの麻薬によっても同様の症状が引き起こされる。これらはdelayed extensive subcortical demyelination⁶⁾、delayed hypoxic leukoencephalopathy³⁾などの病名によって報告されているが、本態は同一と考えられDPLと称されることが多い。ヘロイン中毒によるDPLの症例の中に、遅発性の神経症状の悪化がおこった20日後に患者が死亡し、剖検では白質の空胞化と浮腫がみとめられ、低酸素脳症に特徴的な壊死や淡着球の変化などはみと

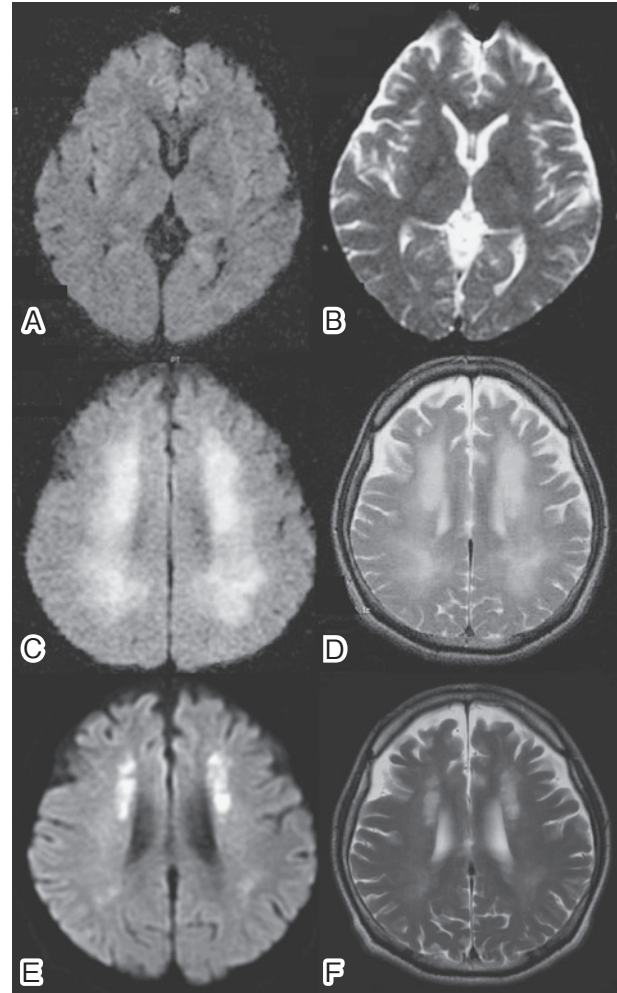


Fig. 3 Brain MRI of case 2.

A, Axial DW image of brain (obtained at admission) and B, T₂W image.
C, Axial DW image of brain (obtained at 1 month postinsult) and D, T₂W image. E, DW image and F, T₂W image obtained 5 months after initial insult.

められなかったという報告がある⁷⁾。ヘロイン中毒の中には海綿状白質脳症をおこし、DPLとはことなった病態が存在する可能性もあるが、DPLの発症に低酸素だけではなく、薬剤自体の毒性も関与しているのかどうかについてはよくわかっていない。またまれではあるが、今回われわれが経験したようなベンゾジアゼピン系薬の過量投与が原因とされるDPL症例も報告されており^{1)8)~10)}、その中には、血清ARSA活性の低下がみとめられたという報告もある⁹⁾¹⁰⁾。ARSAは、ミエリンの主要な糖脂質であるセレブロシド硫酸塩の脱硫酸塩化に関与するが、その活性が低下すると、中枢神経、末梢神経、腎臓などにセレブロシド硫酸塩が蓄積し、オリゴデンドログリアやシュワン細胞を破壊し、中枢や末梢神経の脱髄をひきおこす¹¹⁾。ARSA活性低下の患者では、ミエリンは低酸素による障害を受けやすい。しかし、本症例のARSA活性は両者とも正常であり、ベンゾジアゼピン系薬によるDPL症例のすべてが

ARSA 活性の低下をとまなうものではないと考えられている。

DPL 発症に関与する因子としては、年齢と低酸素血症の程度も挙げられる⁵⁾。DPL ではこれまで 30 歳以下の報告例はなく、われわれの症例でも 2 例とも 30 歳以上であった。また低酸素血症の程度は、重度ではなく中等度で、灰白質が障害を受けない程度と考えられている⁵⁾。われわれの症例では、症例 1 では心肺停止があったため、重度の低酸素血症があった可能性も否定はできないが、すみやかに心肺蘇生がおこなわれていた。症例 2 は、来院時の PaO₂ が 61.6mmHg であったために人工呼吸器管理となったが、翌日には意識が回復し抜管され、軽度の低酸素血症があったと思われる。重度の低酸素血症のばあいは、通常低酸素脳症の経過で、灰白質主体の病変となり²⁾、中等度の低酸素血症のばあいは、DPL のような 2 相性の臨床経過をとり、白質病変が主体となる¹⁾のではないかと思われる。

DPL における白質病変の主体は、MR スペクトロスコピーでは脱髄と考えられている¹²⁾。またミエリンの生存半減期は 2.5~8.7 日で、その後 10 日から 14 日で細胞死に陥ることが知られており¹³⁾、この期間が DPL の意識清明期にほぼ合致することから、意識清明期には白質における脱髄がおこっていると考えられている。白質病変は重篤かつ広範で、数カ月の経過中に悪化したとの報告¹⁴⁾もある一方、白質病変の一部は可逆的であるとする報告もあり³⁾¹⁵⁾、本研究も半年から 1 年にわたる経過観察で、臨床症状の改善とともに画像所見の改善が確認された。

ベンゾジアゼピン系薬の過量投与による DPL の報告数は、本薬の使用頻度や薬物中毒患者数にくらべると明らかに少なく、見逃されている症例も少なくないと考えられる。DPL は入院の必要のない軽度の低酸素血症でもおこりえるものであり、救急医療の現場で常に念頭に置いておく必要がある。現在のところ、DPL の予防や治療において有効なものはないが、救急医、内科医に啓蒙し、症例の蓄積をはかるべきであると考えられる。

※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) Lee HB, Lyketsos CG. Delayed post-hypoxic leukoen-

cephalopathy. *Psychosomatics* 2001;42:530-533.

- 2) Molly S, Soh C, Williams TL. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1763-1765.
- 3) Shprecher D, Flanigan K, Smith A, et al. Clinical and diagnostic features of delayed hypoxic leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:473-477.
- 4) Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation* 2010; 26:65-72.
- 5) Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40:433-435.
- 6) Rizzuto N, Morbin M, Ferrari S, et al. Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse. *Acta Neuropathol* 1997;94:87-90.
- 7) Sharma V, Tan J. Post-hypoxic early selective putaminal necrosis followed by delayed extensive sub-cortical demyelination. *Brain Injury* 2007;21:1199-1202.
- 8) Heckmann JG, Erbguth F, Neundorfer B. Delayed postanoxic demyelination registry. *Neurology* 1998;51:1235-1236.
- 9) Weinberger LM, Schmidley JW, Schafer IA, et al. Delayed postanoxic demyelination and arylsulfatase-A pseudodeficiency. *Neurology* 1994;44:152-154.
- 10) Gottfried JA, Mayer SA, Shungu DC, et al. Delayed posthypoxic demyelination. *Neurology* 1997;49:1400-1404.
- 11) Victor M. Adams and Victor's principles of neurology. 7th edition. U.S.A.: McGraw-Hill; 2001. p. 1012-1013.
- 12) Chen-Plotkin AS, Pau KT, Schmahmann JD. Delayed Leukoencephalopathy after hypoxic-ischemic injury. *Arch Neurol* 2008;65:144-155.
- 13) Chee PY, Dahl JL. Measurement of protein turnover in rat brain. *J Neurochem* 1978;30:1485-1493.
- 14) 米田行宏, 大川慎吾, 吉田高志ら. 遅発性低酸素性白質脳症の経時的画像変化. *臨床神経* 1995;35:49-54.
- 15) Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Mov Disord* 1994;9:550-558.

Abstract**Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: Case reports**

Shiho Okuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Masao Ueno, M.D.¹⁾, Michiko Hayakawa, M.D., Ph.D.²⁾,
Manabu Araki, M.D., Ph.D.³⁾, Fumio Kanda, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Shin Takano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hyogo Rehabilitation Center Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Hyogo Rehabilitation Center Hospital

³⁾National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

⁴⁾Department of Neurology, Kobe University Hospital

Delayed posthypoxic leukoencephalopathy (DPL) is a rare and less well known complication of hypoxic brain injury. Although it is well known that anoxic or hypoxic injury produces acute neurologic deficits, DPL typically manifests days to weeks after apparent recovery from an obtunded state, and patients with DPL demonstrate cognitive impairment, high brain dysfunction, parkinsonism, or psychosis. MRI findings of the brain demonstrate deep white matter abnormalities. We report 2 cases of DPL after hypoxia due to benzodiazepine overdose. Both of our patients had normal arylsulfatase A activity. Although DPL is seen in carbon monoxide poisoning, pseudodeficiency of arylsulfatase A activity, or drug overdose with heroin or morphine, there are only some previous studies of DPL caused by an overdose with benzodiazepine. It is unclear whether neurotoxicity from the drug in addition to hypoxia alone is involved, however, it is important to note that overdose of common drugs as sleeping medicine can cause DPL. Since DPL may often be misdiagnosed and be subjected to unnecessary treatments, it is also important to understand its unique clinical course and MRI findings. With prompt recognition of DPL, we expect that more cases of DPL caused by overdose with benzodiazepine will be diagnosed, because benzodiazepine overdoses are common.

(Clin Neurol 2012;52:672-676)

Key words: Delayed posthypoxic leukoencephalopathy, Overdose with benzodiazepine, Normal arylsulfatase A activity
