

症例報告

過眠を主症状とし、脳幹、視床下部の posterior reversible encephalopathy syndrome を呈した uremic encephalopathy の 1 例

志賀 裕二¹⁾ 金谷 雄平¹⁾ 河野 龍平¹⁾
 竹島 慎一¹⁾ 下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 73 歳，女性。主訴は過眠症状と食欲不振。糖尿病性腎症の加療中で透析は未導入。高血圧は治療中で安定し変動はない。神経学的他覚所見異常なし。クレアチン 3.7 mg/dl の腎不全で，軽度の低 Na と低 K 血症を認めた。頭部 MRI 画像で中脳背側，視床内側，視床下部に血管浮腫性の posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を認めた。電解質と脱水の補正を行い，症状と MRI 病変は改善したが，MRI 病変は 3 ヶ月後も残存した。髄液オレキシンが低値を示し，半年後に改善した。非典型的な脳幹型 PRES を示し，視床下部を障害した尿毒症性脳症と考えられた。

(臨床神経 2016;56:43-47)

Key words：尿毒症性脳症，脳幹型 posterior reversible encephalopathy syndrome，オレキシン，過眠症，食欲不振

はじめに

尿毒症性脳症 (uremic encephalopathy; UE) は腎不全により中枢神経系の機能障害をきたした状態で，急性腎不全によるものと慢性腎不全によるものとで症状の発現様式が異なる。特に慢性腎不全によるのは代謝異常が緩徐に進行するため，血液成分の異常は高度でも中枢神経系の症状を認めないこともある^{1)~4)}。今回，糖尿病による慢性腎不全を基礎疾患にもち，日中の過度の眠気および食欲不振をきたした症例において，頭部 MRI で非典型的な脳幹型 posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を示し，髄液中オレキシン (ORX) の低下を認めた。発症病態および臨床経過に関して考察したので報告する。

症 例

患者：73 歳，女性，主婦

主訴：日中の過度の眠気

既往歴：糖尿病 (diabetes mellitus; DM) は発症約 30 年，高血圧，脂質異常症，慢性腎不全。

生活歴：飲酒：なし，喫煙：なし，睡眠：7 時間程度，睡眠時無呼吸なし。

家族歴：特記事項無し。内服薬：ビソプロロールフマル酸塩，アムロジピンベシル酸塩，ベニジピン塩酸塩，アジルサルタン，トリクロールメチアジド，カルベジロール，グリメビ

リド，リナグリプチン，ポリスチレンスルホン酸カルシウム 20%ゼリー，球形吸着炭，ロスバスタチンカルシウム，エソメプラゾールマグネシウム水和物。

現病歴：2014 年 4 月初旬から日中過度の眠気が出現し，食事中でも眠くなり，目を閉じると意識が薄れてくるため，5 月中旬当院を受診した。食欲不振があり，頭痛は認めない。入院時現症：身長 149 cm，体重 47 kg。血圧 98/57 mmHg，脈拍 54 回/分・整，体温 36.5°C。神経学的所見：意識は傾眠傾向で，眠気の評価スケールである Epworth sleepiness scale (ESS)⁵⁾ は 20/24 点であった。高次脳機能障害はなし。脳神経領域では眼球運動，対光反射を含めて異常なし。四肢運動麻痺，運動失調なし。両側下肢で振動覚は軽度しているが，位置覚低下なく，表在覚は正常。両側アキレス腱反射が減弱し，病的反射なし。起立歩行は正常で不随意運動なし。血液検査所見：WBC 5,600/ μ l，Hb 10.2 g/dl，Plt 26.4×10^4 / μ l，血糖 131 mg/dl，HbA1c (NGSP) 7.1%。BUN 85.7 mg/dl，クレアチン (Cre) 3.7 mg/dl，eGFR 10.0 ml/min/1.73 m²，尿酸 10.2 mg/dl であり，DM に伴う腎不全の状態であった。肝機能，甲状腺機能は正常。Na 130 mEq/l，K 3.3 mEq/l，Cl 96 mEq/l，Ca 8.9 mg/dl，Mg 2.4 mg/dl，Fe 21 μ g/dl，Ferritin 2.4 ng/ml であり低 Na，低 K 血症を認めた。貧血は腎性と鉄欠乏性の混合性の貧血と考えられた。凝固系ではフィブリノゲン 341.8 mg/dl，D ダイマー 5.5 μ g/ml と増加していた。免疫系では抗核抗体 40 倍未満で，抗 AQP4 抗体を含め各種自己抗体 (ds-DNA，抗 RNP，抗リン脂質，抗 SSA，抗 SSB，PR3-ANCA，MPO-ANCA，抗 TPO，

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町三丁目 6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

(Received August 25, 2015; Accepted September 25, 2015; Published online in J-STAGE on December 5, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000806

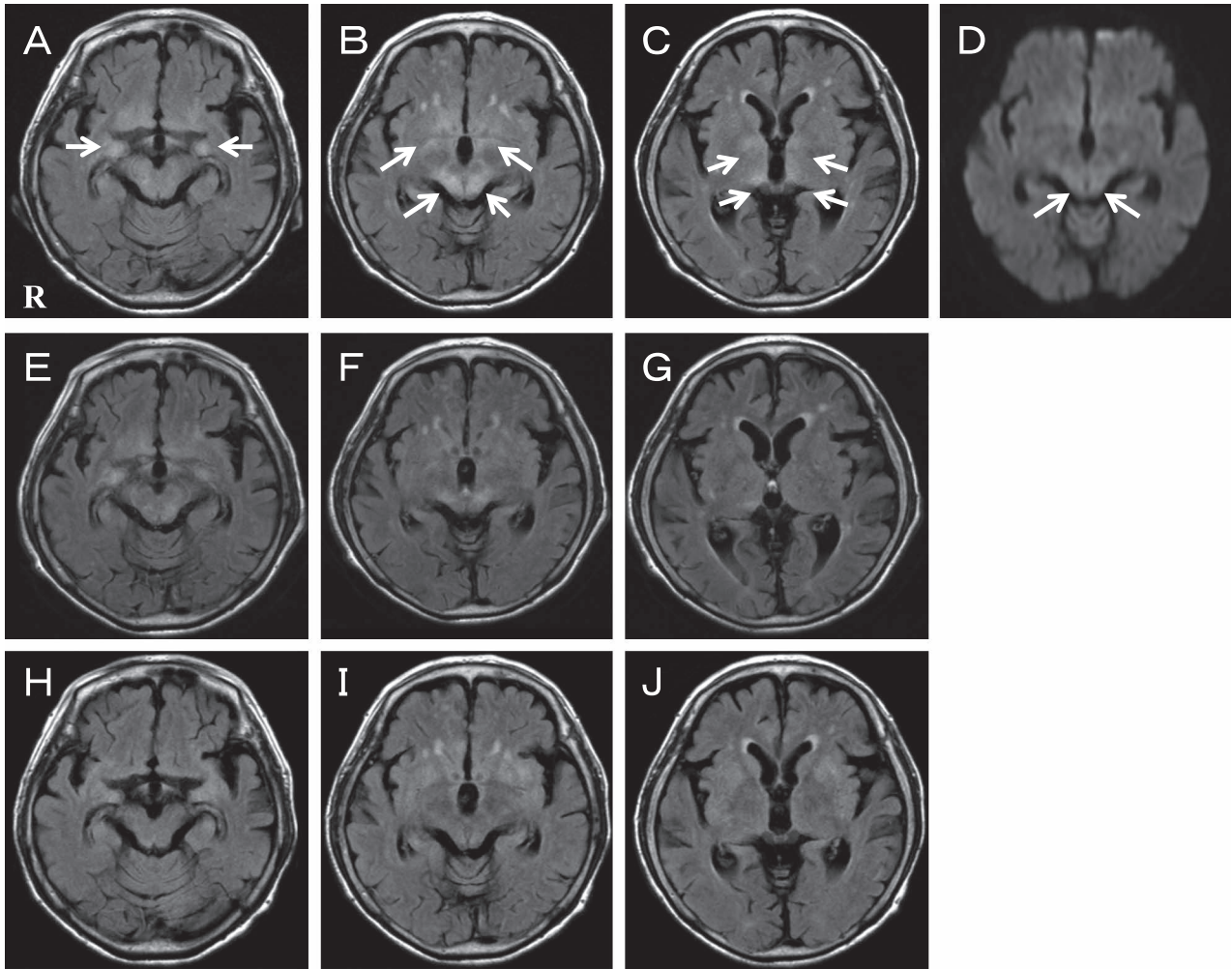


Fig 1 Patient magnetic resonance imaging (MRI).

On admission (A–D), high signals in MRI fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) images were detected bilaterally in the medial temporal lobe (A, arrows), dorsal part (tegmentum) and hypothalamus of the midbrain (B, arrows), and medial thalamus (C, arrows). In MRI diffusion images (D, arrows), the lesions showed high signals, indicating vasogenic edema. Ten days after admission (E–G), the high signals gradually improved, but faint high signals were still present in the dorsal midbrain 3 months after discharge (H–J). FLAIR image (A–C, E–J); 1.5 T, axial, TR; 9,000 ms, TE; 87–91 ms. Diffusion image (D); 1.5 T, axial, TR; 5,000 ms, TE; 95 ms.

抗TGなどの抗体は陰性であった。髄液検査は蛋白77 mg/dl, 糖83 mg/dl, 細胞数6/μl, オリゴクローナルバンド陰性, ミエリン塩基性蛋白は正常であった。MRIのFLAIR画像で側頭葉内側, 中脳背側, 視床下部内側, モンロー孔周辺に左右対称性の高信号がみられた。拡散強調画像では中脳背側部位は淡い高信号であったが, ADCの低下は認めなかった (Fig. 1A–D)。病巣部位はウエルニッケ脳症 (Wernicke encephalopathy; WE) の分布に類似していたが, ビタミンB₁ 27 ng/ml は正常で, ビタミンB₁₂ 839 pg/ml, 葉酸9.5 ng/ml など低下は認めなかった。SPECT (99mTc-ECD) では両側前頭葉前部や右頭頂葉に血流低下を認めた。脳波は, 覚醒時8–10 Hzの後頭葉優位のα波が基礎波で, 左右差はなく徐波の混入を認めるが, 全般的な持続的徐波ではなく傾眠の影響と考えられた。

ポリソムノグラフィー (PSG) とORX: REM睡眠時間は

4.4%で出現率は低下し (正常: 15–20%), AHI (apnea-plus-hyponea index) は8.1回/時と軽度増加を認めた。またナルコレプシーに特徴的なSleep Onset REM period (SOREMP, 入眠時レム睡眠期)の出現も認めなかった。入院時の髄液中のORXを測定したところ, 141 pg/ml (正常値250–300 pg/ml) と低下を認めた。

入院後経過: 腎機能および電解質バランスを改善させるために, 低K血症に対してグルコン酸カリウムの経口投与, 低Na, 脱水改善のため細胞外液の点滴を行った。K, Naともに正常化し, 来院時に高値であったBUN, Creも改善した。過眠に関しては著明には改善しなかったが, 食事の摂取量は徐々に増加した (Fig. 2)。入院中血糖値も比較的安定して推移した。入院10日目の頭部MRIでは視床内側の高信号はやや低下したが, 病変は残存していた (Fig. 1E–G)。15日目に

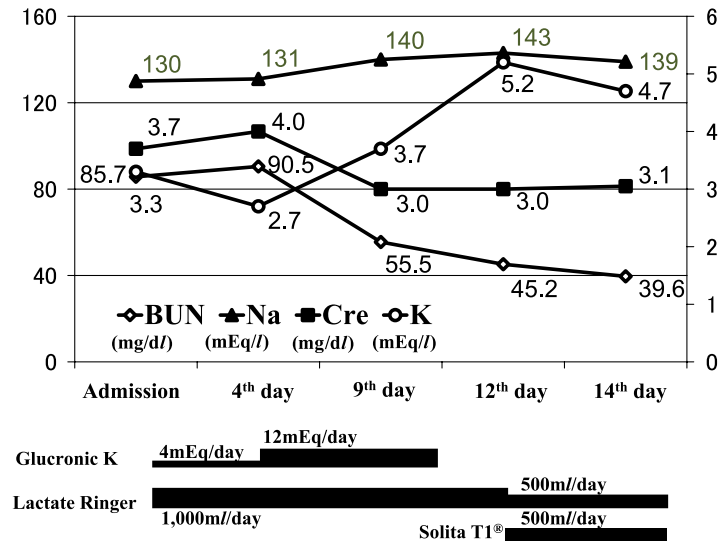


Fig. 2 Changes in laboratory findings after treatment.

Serum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine gradually decreased, and serum sodium and potassium were corrected and normalized after 2 weeks.

退院し、その後は腎臓病の専門医であるかかりつけの病院で治療を継続し、定期的に当院で経過観察した。3か月目の画像では側頭葉内側、中脳背側、視床下部内側、モンロー孔においてさらに改善をみとめた(Fig. 1H~J)。この時点でのESSは9点であり、傾眠傾向も改善した。さらに約6ヵ月後の髄液中のORX濃度は194 pg/mlと改善した。

考 察

腎不全に伴う脳症ではUE、WE、透析脳症、腎移植後拒絶脳症など異なる病態で脳症が発症する、また腎不全の基礎疾患による脳症も発現するため鑑別が重要である^{1)~4)}。本症例では透析は未導入で、ビタミンB1低下も認めず、SLEや血管炎などの膠原病あるいは肝機能障害の合併はなく、また高血圧は治療中で、血圧のコントロールは良好であり、内服中の薬剤の降圧薬、DM薬、腎不全薬などの副作用も考えられなかった。長期のDM歴を要し、DMに伴う慢性腎不全が脳症の原因と考えられた。本症例のMRI画像所見は特徴的で、脳幹型PRESと思われるが、さらに視床下部まで病変は及んでいた。また症状は睡眠異常と食思不振であり、視床下部障害による症状と推測された。

睡眠・覚醒に関する視床下部の機能と関連する神経ペプチドに関しては、ガラニン、メラニン凝集ホルモンとならびORXが重要な生理活性物質である事が判明し^{6)~8)}、動物ナルコレプシーモデルでは、OX2受容体遺伝子の変異が証明され⁹⁾、またヒトでもナルコレプシー患者の90%の症例で髄液ORXが著明に低下していることが判明している^{10)~12)}。本症例の過眠症状と食思不振は視床下部の障害によるORXが関与している可能性を推測し、髄液で測定したところ、ORXは

低下しており、症状の改善した6ヵ月後にはORXも上昇していた。症例は、ナルコレプシーに特有なREM期関連の症状は認めず、PSGでもSOREMPも認められず、ナルコレプシーは否定的で、症候性中枢性過眠症と診断した。2005年、Nishinoらは1924年以降の116例の症候性ナルコレプシー、カタプレキシーおよび過眠症の文献をまとめ、遺伝性・先天性疾患32%、脳腫瘍29%、頭部外傷17%、多発性硬化症9%、脳血管障害5%、変性疾患3%であり、代謝性疾患はミトコンドリア病、白質脳症、脊髄小脳変性症などが報告されている¹³⁾。しかし、UEによる過眠症の報告はない。腎不全に伴う睡眠障害に関しては、透析中に多く報告されているが²⁾、透析以前の腎不全状態でも発現する³⁾。しかし、睡眠障害は不眠や睡眠時無呼吸、REM期関連のむずむず足症候群などが多くナルコレプシー様の過眠症状は少ない^{1)~4)}。

本症例のMRI画像は、特徴的であった。FLAIR画像で側頭葉内側、中脳背側、視床下部内側、モンロー孔周辺に左右対称性の高信号を認め、拡散強調画像で高信号であったが、ADCの低下は認めなかった。この病態は血管原性浮腫に一致する画像で、PRESの病態と思われたが、一般的なPRESの症状の頭痛、けいれん、意識障害は認めず、また所見は可逆性ではあるが、3ヶ月経過しても残存しており非典型的であった。本症例の病巣分布はWEに極めて類似した分布であったが、ビタミンB1も正常で、WEで見られる眼球運動障害や運動失調も認めなかった。また高血圧の治療は良好で発症時には血圧の変動も認められず高血圧性脳症の病態とは異なっていた。

PRESは、典型的には大脳半球の後頭葉から頭頂葉にかけて左右対称的に出現する画像所見として報告されたが¹⁴⁾、その後非典型的な症例が多く報告されている^{15)~18)}。近年

McKinney らによる 76 症例¹⁹⁾,あるいは Bartynski らの 136 例の解析では²⁰⁾,後頭葉から頭頂葉の分布が最多であるが,他の大脳半球部,視床,小脳にも広く分布する.基底核 12~14%,脳幹部に 18~13%を認めており,McKinney らの報告では,脳幹部の全体に及ぶ 14 例 (18%),橋 12 例 (16%),中脳 5 例 (7%),延髄 3 例 (4%)が報告されている¹⁹⁾.PRES の一般的な原因としては,高血圧,子癇,膠原病以外には臓器移植後の免疫抑制剤(サイクロスポリン A,タクロリムス)によるものが多く,腎障害で出現する場合高血圧を伴った場合が多い¹⁸⁾.いずれにしろ,本症例で認められた病変の分布は少なく,高血圧のない UE 症例は稀と思われる.本症例では,発症時に腎不全による Cre, BUN の上昇に加えて,電解質 K および Na の低下が認められた.低 Na 血症で PRES が発症した症例が報告されており²¹⁾²²⁾,病態に関与した可能性がある.PRES は一般的には,2 週間以内で症状は改善し,画像も数ヶ月に及ぶことは少ない.大石らは,DM 性腎症の症例で透析導入後に血圧上昇により生じた脳幹型 PRES で,病巣が 10 ヶ月にわたり遅延した症例を報告している²³⁾.腎不全では,電解質異常を含め多数の代謝産物が複雑に絡み合った病態が発現し,いまだ完全には解明されていない.PRES の発現機序は一般的には,交感神経系による血圧コントロールの障害が主因とされているが^{14)~18)},腎不全に伴う場合は典型例とは異なる特殊な病態が存在する可能性があり,今後とも症例の集積が重要と思われた.

本論文の症例は第 111 回日本内科学会中国地方会(平成 26 年 11 月 8 日)で発表した.

謝辞:オレキシンを測定していただいた,秋田大学精神科神林崇博士,抗 AQP4 抗体を測定していただいた東北大学神経内科高橋利幸博士に深謝いたします.

※本論文に関連し,開示すべき COI 状態にある企業,組織,団体はいずれもありません.

文 献

- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16.
- Merlino G, Gigli GL, Valente M. Sleep disturbances in dialysis patients. *J Nephrol* 2008;21 Suppl 13:S66-70.
- De Santo RM, Perna A, Di Iorio BR, et al. Sleep disorders in kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2010;62:111-128.
- Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014;119:383-393.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- 桜井 武. 視床下部に局在する神経ペプチドと睡眠・覚醒. *Brain Nerve* 2012;64:629-637.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322-327.
- Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-376.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-997.
- Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005;4:673-682.
- Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol* 2015;14:318-328.
- Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y, et al. A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology* 2005;47:652-656.
- Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210.
- Katano K, Kakuchi Y, Nakashima A, et al. Apparent diffusion coefficient map based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful in diagnosing the brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with uremia. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:479-482.
- 北口浩史, 富本秀和. 脳幹型 RPLS. *神経内科* 2008;69:49-54.
- McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:904-912.
- Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-1327.
- Jeon JS, Park SP, Seo JG. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hyponatremia. *J Epilepsy Res* 2014;4:31-33.
- Aulakh P, Fatakhov E, Koch CF Jr, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with documented hyponatraemia. *BMJ Case Rep* 2013; bcr2013-009311.
- 大石知瑞子, 岡野晴子, 上釜和也ら. 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;48:737-741.

Abstract**Posterior reversible encephalopathy syndrome of the midbrain and hypothalamus
— a case report of uremic encephalopathy presenting with hypersomnia —**

Yuji Shiga, M.D.¹⁾, Yuhei Kanaya, M.D.¹⁾, Ryuhei Kono, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾,
Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

We report the case of a 73-year-old woman presenting with hypersomnia and loss of appetite. She suffered from diabetic nephropathy without receiving dialysis, in addition to hypertension, which was well controlled without marked fluctuation. There were no objective neurological findings. Her laboratory findings showed renal failure with 3.7 mg/dl of serum creatinine and decreased serum sodium and potassium. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with vasogenic edema, which was distributed in the dorsal midbrain, medial thalamus, and hypothalamus. After we addressed the electrolyte imbalance and dehydration, her symptoms and MRI findings gradually improved, but faint high signals on MRI were still present 3 months later. Orexin in the cerebrospinal fluid was decreased on admission, but improved 6 months later. We diagnosed uremic encephalopathy with atypical form PRES showing functional disturbance of the hypothalamus.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:43-47)

Key words: uremic encephalopathy, variant form of posterior reversible encephalopathy syndrome, orexin, hypersomnia, loss of appetite
