

臨床病理検討会報告

著明な低血糖を伴った心肺停止の1例

臨床担当：前田 昂大 (研修医)・葛西 毅彦 (救命救急センター)
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of cardiopulmonary arrest with prominent hypoglycemia

Takahiro MAEDA, Takehiko KASAI, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : cardiopulmonary arrest – hypoglycemia

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代 女性

【主 訴】心肺停止

【現病歴】

X年1月24日23時頃が最終健常確認。1月25日8時30分頃、居間で意識がない状態で倒れているところを発見され、当院へ救急搬送された。

【既往歴】高血圧症、脳出血、認知症

【内服薬】降圧薬の服薬をしていたようだが詳細不明

【搬入時現症】

意識：JCS：300, GCS：3 (E1VTM1)

瞳孔：両眼7mm 対光反射 (-)

呼吸：0回/分

SpO₂：測定不能 (気管挿管：O₂ 10L)

血圧：測定不能 脈拍：測定不能 体温：未測定

救急隊によりアドレナリン3A投与済み。

明らかな外傷なし、嘔吐の痕跡なし。

【搬入時検査所見】

[血算]		[生化学]	
WBC	12700/μl	T-Bil	0.4 mg/dl
RBC	235万/μl	TP	5.1 g/dl
Hb	7.5 g/dl	Alb	2.7 g/dl
Ht	24.6 %	AST	78 U/l
Plt	9.8 × 10 ⁴ /μl	ALT	48 U/l
MCV	104.7 fl	LDH	422 U/l
MCH	31.9 pg	AMY	70 IU/l
[凝固因子]		Na	142 mEq/l
PT	14.1 sec	K	7.9 mEq/l
PT%	66.7 %	Cl	111 mEq/l
APTT	57.9 sec	Ca	9.2 mEq/l
INR	1.15	CRP	2.45 mg/dl
Fib	303 mg/dl	BUN	28.2 mg/dl
D-D	15.0 μg/ml	Cre	1.61 mg/dl
		eGFR	23.6 ml/min/l
		CK	692 U/l
		CK-MB	73.0 U/l
		Tn-I	14.6 ng/ml
		Mb	21919 ng/ml
		BNP	102.2
		[血液ガス分析]	
		pH	7.019
		pO ₂	242 mmHg
		pCO ₂	21.6 mmHg
		sO ₂	98.4 %
		HCO ₃	6.3 mmol/l
		BE	-21.7
		AG	26.6 mmol/l
		Lac	16 mmol/l
		Glu	1 mg/dl

【搬入後経過】

午前9時30分に当院搬入となった。初期波形は無脈性電気活動 (以下 PEA : Pulseless Electrical Activity) であった。ACLSを開始し、アドレナリン1mgを投与した。心エコー検査では心臓の壁運動は認められず、心嚢液や胸腹水の貯留も認めなかった。2分毎の心リズムのチェックではPEAが持続していた。更にアドレナリン1mgを追加投与したもののPEAの状態が持続した。血液ガス分析でGlu1mg/dlが判明したため、50%Glu40mlを静脈内投与した。その後Glu431mg/dlと上昇を確認したものの、心肺停止状態は継続、薬剤反応性不良であり血液ガス分析の結果などから蘇生困難と判断して、ACLSを中止した。午前10時35分に家族立ち会いのもと死亡確認となった。

【死亡時画像・検査所見】

< 髄液検査 > 清

< 胸部X線検査 (図1) > 肺血管陰影異常なし、心拡大なし、縦隔拡大なし、気管偏位なし、肺野の透過性低下なし

< Autopsy imaging (図2) > 頭蓋内出血及び占拠性病変なし。頸椎異常なし。肺、肺門・縦隔リンパ節の腫大なし。心嚢液貯留なし。冠動脈の石灰化を認める。大



図1 胸部X線画像

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2018年12月30日 受理日：2019年3月1日

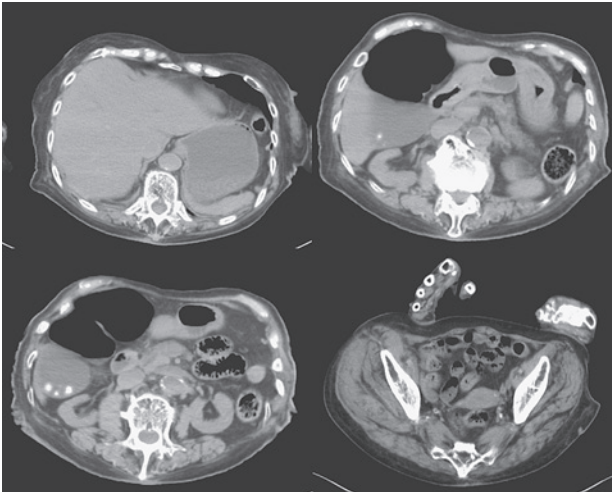


図2 Autopsy imaging

動脈の解離性病変なし。胸水・腹水なし。肝野清。胆嚢内に結石が散見される。脾に明らかな異常なし。腎・尿管・膀胱異常なし。腸管の病的肥厚・拡張なし。右大腿骨頸部骨折術後。腰椎圧迫骨折を認める。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 直接死因
- 低血糖の原因

III. 病理解剖所見

【所見】

身長 141cm, 体重 34.5kg. 表在リンパ節触知せず. Edema, icterus は認められない。

胸腹部切開で剖検開始。胸水・腹水なし。心臓 300g, 弁の硬化, 梗塞所見は認められない。肺左 200g, 肺右 230g. 下葉が両側とも軽度無気肺様。浮腫, 炎症所見なくほぼ正常に近い状態。肝臓 750g, 肝門部に嚢胞の形成有り。胆汁の流出良好。胆嚢内にコレステロール結石多数。膵臓 55g, 膵尾部に径0.7cm 程度の出血性腫瘍が認められ, 低血糖 (1 mg/dl) と合わせ Insulinoma かと思われた (図3)。腎臓左 60g, 腎臓右 55g. 副腎左 3.0g, 副腎右 4.5g で著変なし。甲状腺 4g で萎縮性。食道下部に逆流性食道炎, 胃粘膜びらん自己融解有り。十二指腸から直腸までは出血, 炎症, 腫瘍が認められずほぼ normal. 骨髄異常なし。膀胱, 子宮, 子宮付属器に異常なし。

剖検時はインスリノーマ疑い膵尾部腫瘍由来の低血糖が死因と考えられた。切り出し時には膵頭部, 膵尾部に出血が認められ, 組織では膵島の破壊を伴う急性出血性膵炎の所見であった。膵島の破壊と Insulin の流出が低

血糖を引き起こしたと考えられる。両側の軽度の副腎皮質出血が認められ, どの程度低血糖に関与したかは不明ではあるが, 副腎機能不全の可能性もあると考えた。その他の副所見は主として加齢性変化であり。今回の死因には関与は薄いと考えられた。(図4, 5, 6, 7, 8)

【病理解剖学的最終診断】

主病変：急性出血性壊死性膵炎 + 低血糖 1 mg/dl

副病変：1. 両側副腎皮質出血

2. 両側内腸骨動脈瘤
3. 大動脈硬化症
4. 胃潰瘍
5. 左下葉器質性肺炎
6. 胆石症
7. 良性腎硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

• 直接死因はなにか

剖検時は膵尾部に出血性腫瘍を認め, インスリノーマによる低血糖と思われたが, 病理像からはインスリノーマとは考えにくかった。膵島の破壊と出血性変化をみとめたため, インスリンの急速な流出による低血糖と思われた。その他副腎出血も伴っており, 副腎不全が関与した可能性もあるが, 死因となるほどとは考えにくく, 低血糖の遷延により心肺停止に至ったと考えられた。

V. 症例のまとめと考察

血糖値 1 mg/dl という著明な低血糖を伴った, 心肺停止の一例である。

救急搬送患者の約 1% が低血糖による意識障害を認め, 特徴としては, 約 60% 以上が 70 歳以上の高齢者で CKD stage 3-5 の腎機能障害をもち, SU 薬を内服してる患者であったとの報告¹⁾がある。低血糖が穏やかに進行した場合や, 繰り返し発症している場合などは自覚症状を認めずに急激な中枢神経症状が出現してくることがある。Hypoglycemic associated autonomic failure (HAAF) と呼ばれ, 頻回の低血糖により防御機能が低下, 徐々に自覚症状が乏しくなりさらなる低血糖を引き起こすという悪循環が生じてしまう。インスリン分泌抑制の障害やグルカゴン分泌増加障害, 交感神経-副腎系反応の障害などが原因と考えられており, 糖尿病患者や乳幼児・高齢者では注意が必要である²⁾。

低血糖性の昏睡の病態は未だに解明されていないが, 急性期はエネルギー欠損によるポンプ機能障害や興奮性

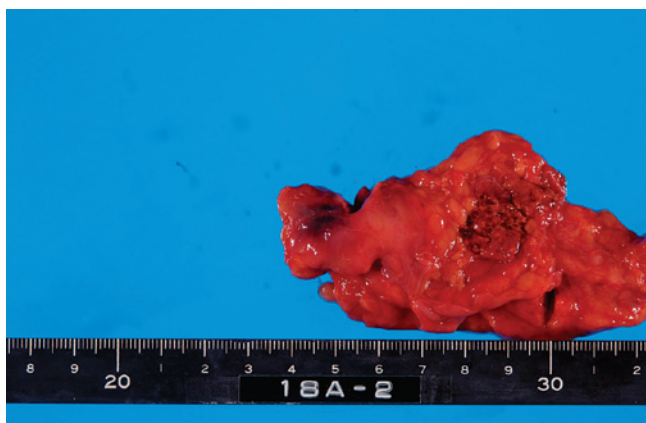


図3 膵尾部出血性腫瘍

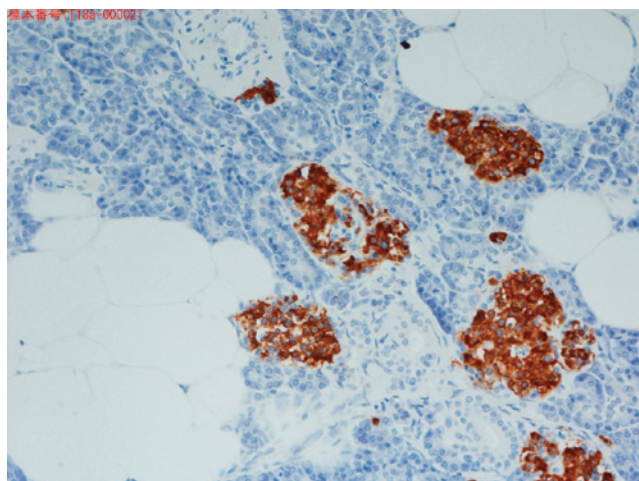


図4 正常膵尾部ラ氏島 Insulin × 20

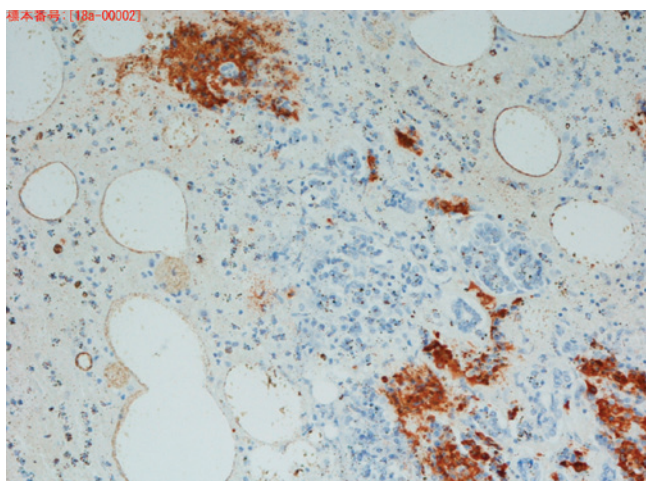


図5 膵尾部 Insulin × 20 : 膵島の破壊を認める

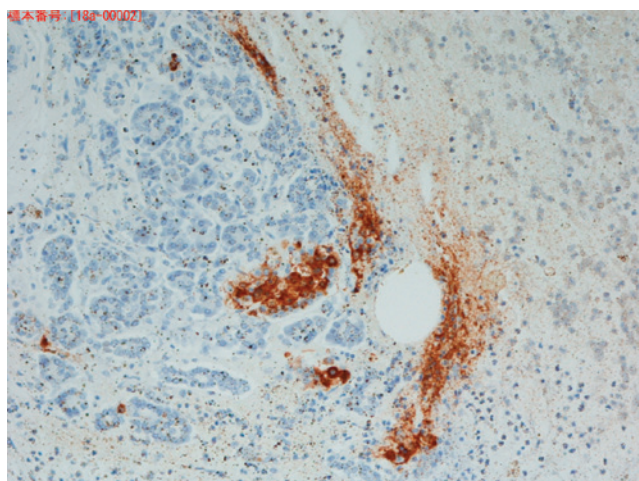


図6 膵尾部 Insulin × 20 : 膵島の破壊を認める

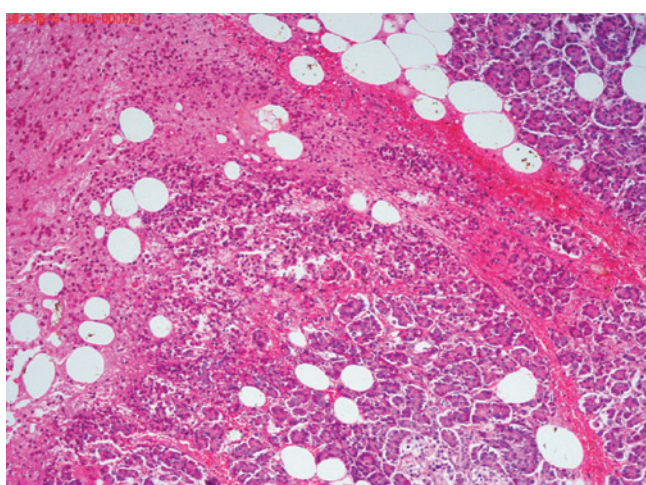


図7 膵尾部 HE × 10
間質への出血・膵実質の壊死を認める

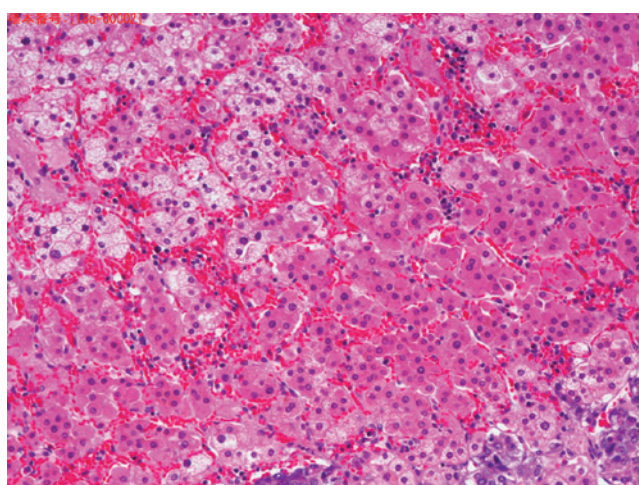


図8 副腎 HE × 20 : 皮質出血を認める

アミノ酸の過剰放出に伴う細胞浮腫・細胞死が生じ、亜急性期にはグルタミン酸受傷体を介して細胞死が誘導されると推察されている³⁾。報告によりばらつきはあるが、低血糖状態が5時間以上継続すると、血糖値が回復しても後遺症(意識障害, 麻痺)が残存したり、死に至ることもあると言われている⁴⁾。

本症例はPEAの状態では搬入されACLSを開始、低血糖判明後に速やかにブドウ糖の静脈内投与を行い速やかに血糖値の上昇を認めたが、救命はかなわなかった。少なくとも5時間以上は低血糖の状態に曝されていたと思われたが、糖尿病の指摘は無く、経口血糖降下薬・インスリン製剤の使用はしていなかった。

非糖尿病患者における低血糖の原因として、薬剤性、基礎疾患に伴うもの(肝硬変・副腎不全・敗血症など)、膵外性腫瘍、詐病性低血糖、内因性高インスリン血症などが挙げられる^{5, 6)}。

薬剤性に関しては経口血糖降下薬・インスリン製剤の他にアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬(ARB)・ST合剤・ニューキノロン系抗菌薬・シベノールなどが原因として挙げられる。いずれも高齢者や腎機能低下例で見られやすいが本症例では特定には至らなかった。

基礎疾患としての肝硬変や副腎不全によるホルモンの欠乏・先行する感染症なども認めていなかった。また膵外性腫瘍による低血糖も鑑別として考えられたが病理解剖により否定的であった。

詐病性低血糖は治療とは無関係なインスリン・血糖降下薬の服薬によるものである。特にインスリン注射によるものではインスリン濃度が上昇しているにも関わらず、C-ペプチドが正常～低値であることが特徴的である。

内因性高インスリン血症として代表的なものはインスリノーマが挙げられる。本症例でも病理解剖時に膵尾部の腫瘤性変化を認め、インスリノーマが疑われたものの、組織像から否定的であった。その他、Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemiaがあり、インスリン自己免疫症候群や胃切除後、機能性 β 膵細胞疾患などが考えられた。血清保存からインスリン値を分析したが正常

範囲内であった。しかし、血液内にはインスリナーゼや種々の蛋白分解酵素が含まれており、研究試料としての保存の場合などにはインスリン分解酵素阻害薬(アプロニチン)を加え、冷凍保存が望まれるとされている⁷⁾。保存後3ヶ月程度経過してから測定しており信頼性が十分なものではないと考えられる。

本症例では膵島の破壊を伴う出血性壊死性膵炎の病理像を認め、急激なインスリンの放出による内因性高インスリン血症が関与したのではないかと考えられた。

救急外来などの場面では、検査オーダーの制限もあり低血糖症状の特定が困難なことも少なくない。高度の低血糖症は死につながることもあり適切な予防および対応が重要である。

【文献】

- 1) Haneda M, Morikawa A. which hypoglycemic agents to use in type2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 338-341.
- 2) Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 362-372.
- 3) Suh SW, et al. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007; 55: 1280-1286.
- 4) 島津章. 低血糖性昏睡. *日内会誌* 105: 4: 683-688.
- 5) Cryer PE, et al. Evaluation and management of underlying disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-728.
- 6) Service FJ, Vella A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *Up to Date*.
- 7) Sapin R, Ongagna JC, Gasser F, et al. Insulin measurements in haemolysed serum: influence of insulinase inhibitors. *Clin Chim Acta* 1998; 274: 111-117.