

## Case 15-2020：低 Na 血症と腕と顔面の不随意運動を伴う 79 歳男性

### 症例提示

79 歳の男性が低 Na 血症と腕と顔面の不随意運動のために入院した。

患者はこの入院の 5 週間前まで健康な状態にあり 1 日 3 マイル歩いていたが、その時には倦怠感が生じていた。日課の散歩中、1/4 マイル歩いたところで疲労のために休憩をとったが、胸痛や呼吸困難、足の痛みは認めなかった。加えて、彼にとっては珍しいことに、その日昼寝をした。入院の 3 週間前に、患者はかかりつけ医で診察を受けた。検査で低 Na 血症が認められた。精査加療のため、当院の救急科を受診するように言われた。

過去一年間で 2.2kg の体重増加を認めたが、起坐呼吸や下腿浮腫は認めなかった。食事は普段どおりで、吐き気や嘔吐、下痢の訴えは無かった。筋力低下や感覚低下、頭痛、視野障害もなかった。他の病歴は、高血圧症と脂質異常症に特徴的なものだった。内服薬は、リシノプリル、ヒドロクロチアジド、アトルバスタチンで、いずれも薬物アレルギーの既往は無かった。喫煙歴があったが、40 年前から禁煙していた。滅多に飲酒はせず、違法薬物の使用もなかった。教師を退職し、妻と一緒にニューイングランドに住んでいた。父に心臓病、母に膵臓癌の既往があった。

体温 36.8°C、血圧 156/76 mmHg、脈拍 56 bpm、呼吸数 20 回/分、SpO<sub>2</sub>:98%(RA)。体重 74.8kg、BMI 24.4、身体所見は正常であった。Na 123mmol/l、他の血液検査は表 1 参照。250ml 生理食塩水投与した。4 時間後、Na 127mmol/l。ヒドロクロチアジドの内服を中止し、かかりつけ医に診てもらおうよう指示され、救急科を退院した。家に戻った後、倦怠感は無くなった。1 週間後、左腕と左手の不随意運動が生じた。肘や手首が屈曲するような痙攣で、時間は 5 秒未満、1 日に何度も生じた。腕の位置を変えた際や急に動かした際に起こり、その時持っていた物を落としたりした。痙攣の直前に違和感を感じたが、抑えることは出来ないと述べた。妻は、痙攣の際に患者の顔の左側が引きつり動くことに気がついた。これらのエピソードは次の 2 週間で増加し、救急科から退院した 3 週間後、さらなる精査のために再び病院へと戻ってきた。

検査したところ、膝蓋腱反射 3+、その他の身体所見は正常であった。血中 Na 123mmol/l、その他の検査結果は表 1 に示す。甲状腺刺激ホルモン、NT-proBNP は正常であった。血中コルチゾールは 13.5 μg/dl で、コシントロピン 250 μg を投与してから 30 分後の血中コルチゾールは 27.9 μg/dl だった。1L の生理食塩水を投与した。頭部単純 CT にて、脳室周囲と皮質下白質の軽度の散在した非特異的な低吸収域が明らかになった。患者は精査のため入院となった。

10 時間後、血中 Na 121mmol/l だった。患者は 1 日の水分摂取量を 1 L 未満に制限され、塩化ナトリウム製剤を投与された。12 時間後、血中 Na 123mmol/l。これまで無かった左腕と顔の左側の不随意運動が一度見られた。

入院 2、3 日目、デスマプレシンと高張掖が投与され、血中 Na 132mmol/l に増加した。追加の画像検査が行われた。頭部造影 MRI T2 強調にて、脳室周囲および皮質下白質に軽

度の散在する高信号が見られた。胸部から骨盤部の造影 CT で右中葉に小結節影と線状影を認め、腰椎と両側股関節に進行性病変を認めた。

入院4日目、高張液とデスマプレシン投与を中止し、フロセミドを追加し塩化ナトリウム錠内服を継続した。次の3日間で血中 Na 137mol/l に増加した。新たな不随意運動が見られなかったため、入院7日目に自宅へと退院した。

血中 Na 濃度は退院後2日目、8日目は正常であった。喉が渴いた際に制限せずに飲水して良いと指示された。退院2週間後、左腕と顔の左側の不随意運動の再発に気がついた。かかりつけ医を受診したが、身体所見は正常で、不随意運動は認めなかった。Na 134mmol/l。水分摂取量を1日2Lに制限するように指導された。

退院4週間後、患者は当院の腎臓内科で精査された。左腕と左顔の不随意運動は1時間に1回の頻度で生じていた。血中 Na 134mmol/l。精査のため神経内科へ紹介され、精査、診断をされた。

### **鑑別診断**

健康な79歳の男性で、最初は倦怠感のみを認めた。低ナトリウム血症と診断されたが、これは全身倦怠感の原因となり得る。初期からずっと低Na血症を認めたことから、このことを中心に鑑別を進める。低ナトリウム血症は入院患者で最も頻度の高い電解質異常で、その評価には様々な方法がある。いかなる患者の低ナトリウム血症の鑑別を行う際も、疾患を絞り込むために一連の質問を行う。

### **高血糖症**

患者は高血糖症であるか。コントロール不良の糖尿病患者によくみられる細胞外高血糖は、細胞内の水を細胞外へと引き込む浸透圧勾配を作り出す。公式を利用することで、高血糖症が存在しない場合の血中ナトリウム濃度を予測できる。救急入院中の検査での軽度の血糖上昇では、低ナトリウム血症は説明できない。今回の入院で血糖濃度が正常であったことから、高血糖症は除外できる。

### **血漿浸透圧**

患者の血漿浸透圧はどれくらいか。血漿浸透圧は細胞内または細胞外へ水を引き寄せる力を近似することができ、血中尿素値が非常に高い場合を除いて非常に正確である。マンニトールや免疫グロブリン静脈内投与などの高血糖症や他の医原敵要素によって起こる高浸透圧性低ナトリウム血症は細胞内の水を細胞外へと移動させ、細胞の萎縮、血中ナトリウムの低下を引き起こす。偽性低ナトリウム血症は、タンパク質・脂質が高値なために血中ナトリウムが測定出来ない現象で、直接測定した血中ナトリウム値は正常であり、細胞の膨張萎縮も無く、水の細胞内外への移動も認めない。低浸透圧性低ナトリウム血症は水とナトリウムの濃度差を反映し、細胞の膨張と最終的には細胞内外液の希釈を引き起こす。入院3週間

前の救急科での精査では血漿浸透圧は測定されなかったが、現在の診察では血漿浸透圧の低値、低浸透圧性低ナトリウム血症が認められた。

## 腎機能

この患者に低浸透圧性低ナトリウム血症の原因となる岳の腎機能異常があっただろうか。血中ナトリウム濃度を正常に保つためには(低/高ナトリウム血症を避けるために)尿濃縮の際に水排泄量を適切に調節する腎機能が必要である。基本的に糸球体濾過率と尿を最大希釈する際のネフロン効率によって、尿の希釈は定められる。腎不全が進行した患者では、糸球体濾過率が低下し希釈能力に限界があるため水分の in/out のバランスが上手くいかない。本患者の腎機能は正常であった。しかし、高血圧薬のサイアザイド系利尿薬が低ナトリウム血症を引き起こした原因であると考えられる。サイアザイド系利尿薬はネフロンにおいて尿希釈を担う遠位尿細管の NaCl 共輸送体に作用し、腎臓の尿濃縮機能を制限する。最初に救急で診察された際、サイアザイド系利尿薬が低ナトリウム血症の原因と考えられ中止された。しかし、中止した後も3週間低ナトリウム血症が持続したため、これが原因とは考えられにくい。

## 抗利尿ホルモン

入院時の尿浸透圧は 720 mOsm であり、抗利尿ホルモンの分泌を示唆する所見であった。抗利尿ホルモンは視床体下部で生成され、2つの生理的刺激に反応して下垂体後葉から分泌される。日々の抗利尿ホルモンの分泌は視床下部の神経細胞で感知される。浸透圧が正常かそれより低い場合、抗利尿ホルモンの分泌はすぐに止まる。血液量が減少すると動脈循環で感知され抗利尿ホルモンの分泌が止まる。抗利尿ホルモンは、全身の血管を収縮させるとともに、集合管の管腔膜に存在するアクアポリンを通して腎臓に直接作用する。アクアポリンは不透過性の集合管を超える水の移動を可能にし、水の排泄を防ぎ、尿を濃縮させる。この患者で見られた水分過剰と低浸透圧は、血液量を減少させる作用が持続しない限り、抗利尿ホルモンの放出を抑制するはずである。

### ・全身水分量

脱水になると抗利尿ホルモンの放出は強力に促進され水分排泄は制限される。

またうっ血性心不全や非代償性肝硬変などの溢水をきたす浮腫性疾患も有効循環血漿量の低下から抗利尿ホルモンの放出を促進する。

この患者の身体所見は循環血漿量減少を示唆するものではなかったが、微妙な循環血漿量減少と正常循環血漿量は臨床的に区別するのが困難な場合が多い。尿中ナトリウムと尿酸を調べるのが鑑別に役立つ。

この患者に循環血漿量の減少があるとすれば、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が活性化され、ナトリウム再吸収が促進すると予想される。尿中ナトリウム濃度は

100mmol/L を超えており、循環血漿量の減少はないと考えられた。また、血中尿酸値が低いこと (<4 mg/dl [ $<238 \mu\text{mol/L}$ ]) は、正常循環血漿量を示唆している。最後にもしこの患者に循環血漿量減少があったとしたら、点滴によりこの患者のように血中ナトリウム値が低下するのではなく、血中ナトリウム値が上昇すると考えられる。

#### ・ SIADH

この患者の臨床症状は、循環血漿量の減少を伴わず低浸透圧血症、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン分泌を伴っていて、SIADH と一致している。重度の甲状腺機能低下症や副腎不全もこのような臨床像を呈することがあるが、本症例では甲状腺ホルモンやコルチゾール値は正常であった。

SIADH の鑑別診断は、がん、肺疾患、中枢神経系 (CNS) 疾患、薬物使用、痛みや吐き気や激しい運動など、の 5 つの主要なカテゴリーがある。

この患者は、潜伏がんの証拠を探すために頭部、胸部、腹部、骨盤の画像診断したが、悪性所見は検出なかった。この患者は SIADH に関連する薬剤を服用していなかった。徹底的に検索したにもかかわらず SIADH の原因ははっきりしなかった。

この時点で SIADH と左腕と顔面左側の反復性痙攣の悪化が関連しているかどうかを判断しようと考えた。

#### ・ 神経症状

低ナトリウム血症は疲労、認知機能低下、てんかん発作、昏睡から死亡までの神経症状と関連している。

しかしながら、患者の血中ナトリウム濃度が最も低いときには腕や顔面の痙攣がなく、血中ナトリウム濃度が正常に近いときにはこれらの症状が悪化していたことは注目すべきことである。

浸透圧脱髄症候群は、低ナトリウム血症とその管理の際に注意すべき合併症である。症状にはてんかん発作、麻痺、パーキンソン様神経症状が含まれる。浸透圧性脱髄症候群は、低ナトリウム血症の補正初期に起こることがある。この患者の臨床像を説明できるだろうか？この患者は重度の低ナトリウム血症 (ナトリウム 110mmol 未満)、肝臓病、低カリウム血症、アルコール中毒、栄養失調など、浸透圧性脱髄症候群の典型的な危険因子を有していなかったし、片側の症状があり浸透圧性脱髄症候群には非典型的である。

この患者に見られる低ナトリウム血症と神経症状の両方を説明できる疾患があるだろうか？私が始めて診る症状の組み合わせを持っていたこの患者を担当したとしたら、文献で症例を検索する。多くの試行錯誤の後 PubMed にて"顔"、"腕"、"ジストニア"、"低ナトリウム血症"の組み合わせで1つの検索結果を得た：「faciobrachial dystonic seizure は Lgi1 抗体肢体脳炎に先行する」"LGI1 抗体四肢脳炎"と"低ナトリウム血症"をさらに検索

すると、主に神経学的文献を中心に、この辺縁系脳炎と、症例の約 60%に合併する低ナトリウム血症の臨床的特徴とを関連付ける多くの論文が見つかった。特筆すべきは、LGI1 (leucine-rich, glioma-inactivated 1) 抗体を伴う脳炎を有する患者は、この患者に見られたように、頭部 MRI 上で正常所見または非特異的变化を示すことがあることである。この抗体は血液と脳脊髄液 (CSF) の両方に存在することがあり、抗体は視床下部の抗利尿ホルモンの放出に影響を与えるか、または腎臓の受容体に直接作用する説がある。

LGI1 脳炎の診断は、疲労と低ナトリウム血症を伴う初期症状や、その後の特徴的な **faciobrachial dystonic seizure** など、この患者の臨床経過とよく一致する。この症例の診断を下すには、血液検査または髄液検査で LGI1 抗体の検査を行う。

### 腎臓インプレッション

Pui W. Cheung：今回の入院中はこの患者を循環血漿量減少と評価したが、尿浸透圧が不適切に高く、SIADH 可能性が高い正常血漿量だった。1 リットルの生理食塩水を投与した後、血中ナトリウム濃度の低下を認めた。この現象は **desalination** と呼ばれ、高張性尿の排泄と同時に(電解質を含まない)自由水が生成される現象であるが、尿浸透圧が 500mOsm 以上、尿ナトリウム値が 130mmol/L 以上の患者に多くみられる。

加えてこの患者は尿中カリウムは 37.4mmol/l であり、彼の自由水クリアランスは-0.7 となる。つまり彼は 1L の排尿によって 0.7L の自由水を得ることになる。

入院時には臨床的に有意な神経症状はなく、低ナトリウム血症は慢性のものと考えられたため、24 時間以内に血中ナトリウム濃度を 1 リットル当たり 4~6mmol 上昇させることを目標とした。彼の尿浸透圧と尿中 Na が不適切に高いことから、水分制限だけでは彼の低ナトリウム血症は改善しないだろうと予測された。よって高調食塩水とデスマプレシンが併用された。

血中ナトリウム濃度が上昇した後、尿素フリーの水クリアランスを増加させるためにフロセミドを追加した。

血中ナトリウム値は退院後に週 1 回チェックし、体液制限、塩タブレット、フロセミドを使用して 1 リットルあたり約 135mmol で安定していた。しかし、退院後 8 週目に受診したところ、左腕と顔面左側の不随意運動が増加しており、神経内科クリニックの運動障害外来に紹介された。

### 神経内科臨床印象

エレン・B・ペニー：患者の評価にあたり、まず異常な動きの原因の特定を試みた。ベースラインの運動検査は完全に正常だった。問診の間、不随意運動が何度か見られた。各エ

ピソードは約 2 秒の短いものであった。各エピソードで患者の左腕は肘、手首、中手指節関節で突然屈曲し、指は進展していた。同時に顔の左側は片目を閉じ、口が横に引っ張られた状態で笑ったようであった。意識レベルに変化はなかった。動作は、発作的な左腕と顔面左側のジストニアと考えられた。

このような断続的な典型的な不随意運動の鑑別診断は比較的限られている。1 つには、てんかん発作、特に部分性運動発作が考えられ、脳波検査を行う必要がある。患者が立つことでエピソードが誘発されているように見えたので発作性運動原生ジスキネジアも考えられた。まれな失調で自発運動によって引き起こされるジストニア様の異常運動である。発作性運動性ジスキネジアは通常、小児期に発症し、特定の先天異常と関連することがある。しかし局所の病変によって成人であっても起こることがある。最後の可能性としては **faciobrachial dystonic seizure** で 5 秒以内の腕と同側の顔面のジストニア運動を特徴とする。**Facio-brachial dystonic seizure** は LGI1 脳炎の診断項目であり、低ナトリウム血症を伴うことが多い。

SIADH の診断を受けた患者にこのような症状がみられていることから **faciobrachial dystonic seizure** を示唆していると考え、血清自己抗体パネル（臨床自己免疫性脳症パネル）を採取して診断を確定した。

## 臨床診断

SIADH を伴う **faciobrachial dystonic seizure**

シンシア・M・クーパー博士の診断

LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1) 抗体に伴う脳炎。

## 確定診断のための検査

ジェニー J. リンノイラ医師 自己免疫性脳症パネルで、2 つの陽性項目があった：**voltage gated** カリウムチャンネル (VGKC) **complex** 抗体 (0.28nmol/L) と、VGKC 複合体抗体のより特異的なサブタイプである LGI1 抗体である。VGKC-complex 抗体は、大脳皮質から可溶化され、放射性 (125I)  $\alpha$ -デンドロトキシンで標識された VGKC-complex 抗原を患者サンプルにインキュベートし、放射性 (125I)  $\alpha$ -デンドロトキシンを標識として同定した。LGI1 抗体は、血液または脳脊髄液サンプルを LGI1 タンパク質を発現するヒト胚性腎細胞に埋め込み、ヒト IgG に対する蛍光標識二次抗体を用いて、LGI1 を標的とした IgG と LGI1 タンパク質との結合を可視化するという検査方法で同定された。この患者は、**faciobrachial dystonic seizure** の存在と血清 LGI1 自己抗体の存在に基づいて、LGI1 自己免疫性脳炎の診断を受けた。

## 管理について

リンノイラ医師 LGI1 自己免疫性脳炎は、グルココルチコイドによる治療に高い反応性を示すことが知られており、特に認知機能障害の発症前に治療された場合には、再発しやすいことが知られている。

この患者にはメチルプレドニゾロンの静脈内投与（1日 1g を 3 回投与、その後毎週 6 回投与、隔週で 3 回投与、3 週目に 3 回投与、毎月 3 回投与）が行われたが、これは、免疫療法に対する発作が優勢な自己免疫性脳炎の反応性を評価した発表された臨床試験に基づいたレジメンである。

メチルプレドニゾロンの 2 回目の静脈内投与で **faciobrachial dystonic seizure** は完全に消失し、治療に良く反応した。投与後数日間は不眠、食欲亢進、軽度の過眠症の症状があったが、治療には差し支えなかった。塩タブレットとフロセミドの投与は中止され、水分摂取制限は解除された。再検査で血中ナトリウム濃度は正常であった。初期症状の発現から 9 ヶ月後に実施された神経心理学的検索では、前頭側頭系に微妙な非効率性が認められたが、それ以外は比較的正常な認知能力を有しており、注意力の低下や戦略的学習、記憶、発音の流暢性の軽度の障害がみられた；これらの所見は自己免疫性脳炎の既往歴と一致する。これらの所見は、最初の症状から 2 年後、ステロイド投与終了から 1 年後の現在も、患者は健康である。

## 最終診断

LGI1 自己免疫性脳炎。