

3 低血糖脳症の臨床 —病態の理解と創薬に向けて—

下畑 享良・池田 哲彦・高橋 哲哉
金澤 雅人・西澤 正豊
新潟大学脳研究所神経内科

Clinical Aspects of Hypoglycemic Encephalopathy — Toward Understanding the Pathogenesis and Drug Discovery —

Takayoshi SHIMOHATA, Tetsuhiko IKEDA, Tetsuya TAKAHASHI,
Masato KANAZAWA and Masatoyo NISHIZAWA

*Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University*

要 旨

低血糖症のなかで、グルコース投与によっても神経症状が改善しない重篤なケースは「低血糖脳症」と区別して呼ばれている。我々は、低血糖脳症の治療薬の開発を目的として、治療標的の同定につながる予後を増悪する因子の検討、および治療薬の評価を行う簡便な動物モデルの開発を行った。前者に関して、臨床像の解析では、血糖値、低血糖状態の持続時間、体温、血中乳酸値、治療後高血糖が予後に影響を及ぼす可能性を見出した。また頭部MRIの解析では、異常信号病変の出現に、体温が影響する可能性が示唆された。後者に関しては、平坦脳波を短時間にし、人工呼吸器を使用しない、より生理的な低血糖脳症動物モデル（短時間昏睡モデル）を確立した。今後、これらの知見をもとに、低血糖脳症に対する神経保護療法の開発を目指したい。

キーワード：低血糖脳症、予後増悪因子、頭部MRI、動物モデル、創薬

はじめに

低血糖症は血糖値の低下により神経症状をきたす状態で、一般的には血糖値が60mg/dL以下になる場合を指す¹⁾。950万人と言われる日本人糖尿病患者のうち、年間0.3%（2.7万人）の頻度で、低血糖症のための病院受診があると言われている。原因としては、糖尿病に対するインスリン注射や経口糖尿病薬投与の誤用が多い。低血糖症の症状は振戦、動悸、発汗、空腹感、不安感、興奮、

四肢のしびれなどの神経症状であり、グルコース投与によっても神経症状が改善しない重篤なケースは「低血糖脳症」と区別して呼ばれることがある。当科では、この重症例が入院するケースが以前より増加しているが、同様の報告も認められる²⁾。この増加の原因としては、血糖コントロールの厳格化の推奨や、糖尿病患者の高齢化に伴う血糖降下薬の誤用の増加、高齢者の一人暮らし等による低血糖症への対処の遅れが推測される。一方、低血糖症を繰り返すと、認知症発症のリスクが増加

Reprint requests to: Takayoshi SHIMOHATA
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8585, Japan.

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学脳研究所神経内科 下畑 享良

することも報告されている³⁾。以上より、低血糖症・低血糖脳症は、救急疾患であるだけでなく、糖尿病患者における認知症の危険因子となることから、高齢化社会において取り組むべき喫緊の課題と言える。

我々は、低血糖脳症の治療薬の開発を目的として、①治療標的の同定に有用である予後を増悪する因子（臨床的特徴、頭部MRI）の同定、および②治療薬の評価を行う簡便な動物モデルの開発を行ってきた。以下、その結果を紹介したい。

低血糖症の予後とその増悪因子

我々は、まず低血糖症の予後と、予後を増悪させる因子について検討を行った。新潟県の救急病院5施設による共同研究として行い、臨床的特徴と頭部MRIと予後の関係を検討した⁴⁾。前者の臨床的特徴としては、動物実験での既報で知られている予後の増悪因子が、ヒトの臨床でも当てはまるのかを検討した。具体的には、血糖値（低いほど重症）、低血糖の持続時間（長いほど重症）、補正後最高血糖値（動物モデルでは治療前との差が大きいほど神経細胞障害を招き、グルコース再灌流障害と呼ばれている）、来院時体温（げっ歯

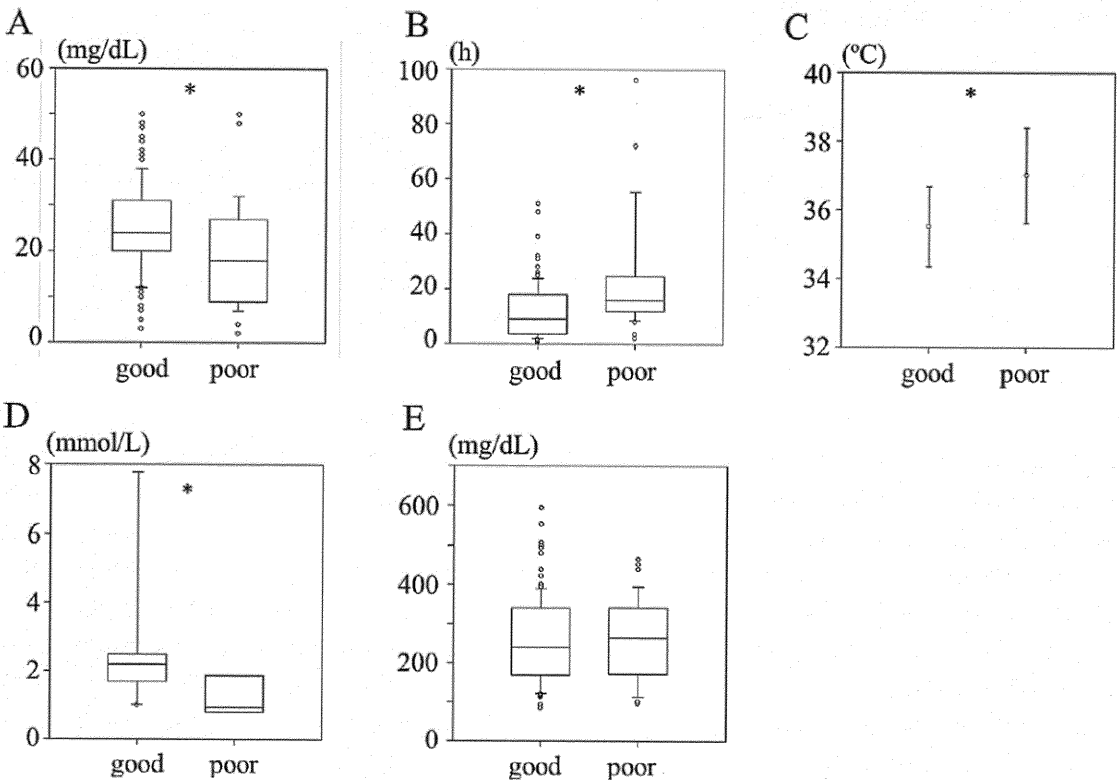


図1 低血糖脳症の予後に影響を及ぼす因子

順に血糖値、低血糖状態の持続時間、体温、乳酸値、治療後高血糖を、予後良好群と不良群で比較した。この結果、予後を増悪する因子として、血糖値が低いこと、持続時間が長いこと、体温低下がないこと、血中乳酸値の上昇がないことが示唆された。さらに治療後高血糖は有意差を認めないものの、いずれの群でも高頻度に認められることが分かった。

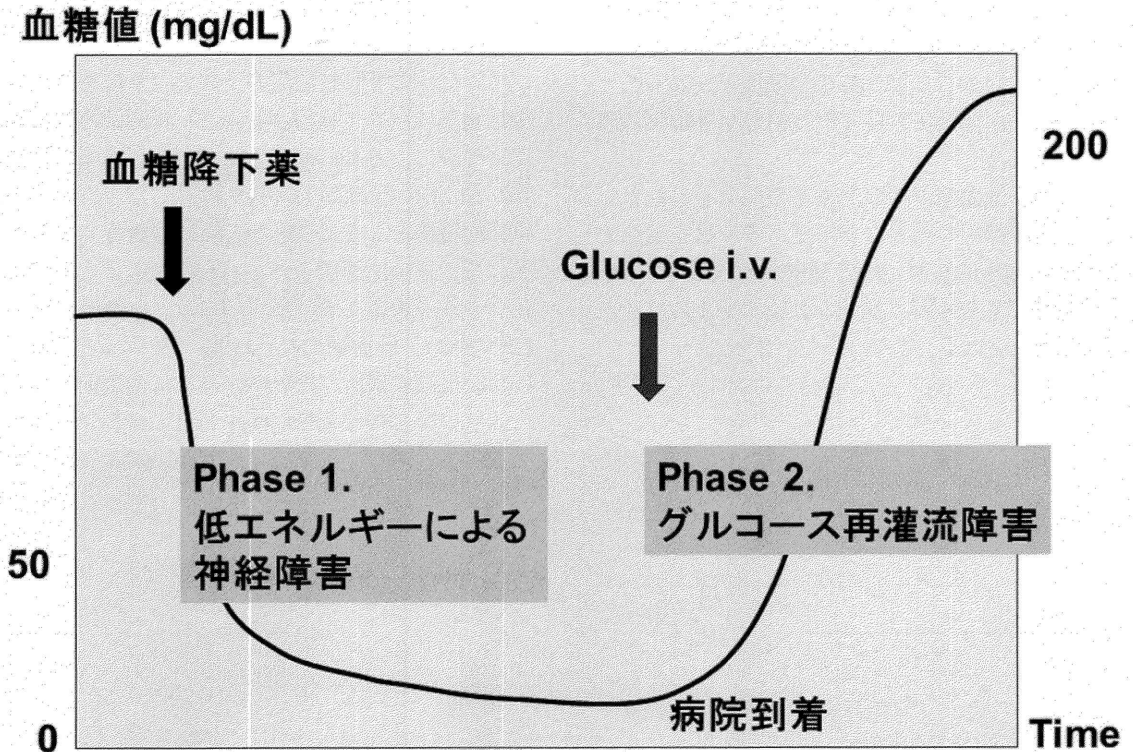


図2 脳障害の2つのフェーズ

低血糖脳症では、血糖降下薬等に伴うエネルギー欠乏が第一の神経障害をもたらす。治療として行うグルコース静注は、第二の神経障害（グルコース再灌流障害）を引き起こす。

類では低血糖により体温が低下するが、これを保温により維持すると予後は増悪する)、来院時の血中乳酸値（乳酸は脳でグルコースの代替エネルギーとして使用できるため、適度な増加は有益である）の5項目を検討した。

方法は、2005-2011年に上記施設で加療した低血糖症165名を対象とした後方視的研究として行った。発症1週間後のGlasgow outcome scale (GOS)にて、予後良好群(GOS=5)と予後不良群(GOS=1-4)に分けて、上記項目を比較した。

結果としては、年齢は69.1±15.5歳で、原因・基礎疾患は、血糖降下薬誤用123名、下痢・食事量低下37名、アルコール依存症26名、その他13

名であった。予後良好群は127名、予後不良群は38名であった。また予後不良群の血糖値は良好群に比べて低く(P=0.002)、低血糖持続時間は長かった(P<0.001)。予後不良群の来院時体温は良好群に比べて高く(P<0.001)、血中乳酸値は低かった(P=0.032)。補正後血糖最高値には有意差を認めなかったものの、予後不良群、良好群とも平均265,240mg/dLと高値で、なかには400-600mg/dLに達する症例も見られた(図1)。

以上より、より低い血糖値、長い持続時間は、脳のエネルギー欠乏を増強し、予後を増悪させるものと考えられた。体温の低下や血中乳酸値の上昇は、げっ歯類同様、ヒトでも起こり、神経保護的に作用している可能性がある。最後に治療とし

て行ったグルコース静注は、適正な投与量が不明なため、過量となることが多く、耐糖能障害と相まって容易に異常高値になる可能性が考えられた。この大幅な血糖値の変化は、グルコース再灌流障害をもたらし、脳に2回目の障害をもたらすものと考えられた(図2)。

低血糖脳症の頭部MRI所見と予後

低血糖脳症の頭部MRI所見の特徴としては、①病変分布は血管支配とは無関係であること、②さまざまな病変分布を呈しうること、③小脳・脳幹は障害されないことが報告されている⁵⁾。

我々は、上記の低血糖脳症患者165名のうち、頭部MRIを1回以上撮像している44例を対象とし、予後により2群に分類し、その特徴を比較した。この結果、26名(59.6%)に異常信号を認めしたが、一側の異常信号を呈する症例が、大脳皮質・白質、内包、基底核において20%程度認められ、脳梗塞との鑑別が必要であることが分かった。異常信号の出現は、予後不良となる傾向を示した。また病変部位に関しては、内包に限局する単独の病変を呈した症例では予後良好で、予後不良例は1/10(10%)と少なかった。最後に異常信号病変の出現に影響する因子を検討したところ、体温が影響する可能性が示唆された。

治療薬開発を目指した動物モデル

我々は、上記の知見をもとにして、動物モデルの開発と神経障害の回復を目指した研究を行った。低血糖脳症の動物モデルとして、平坦脳波を長時間維持するモデル(低血糖昏睡モデル)と、平坦脳波に到達させないモデル(低血糖非昏睡モデル)が存在する。前者は高度の低血糖状態を長時間維持し、人工呼吸器を用いる点で、ヒトの低血糖脳症とは病態が異なる可能性がある。後者は平坦脳波に代わる指標が研究者によりさまざまであり、十分な低血糖負荷となっていない可能性があるなど、いずれのモデルにも欠点がある。よって平坦脳波を低血糖負荷の指標としつつも、呼吸

抑制が起きない程度の低血糖状態となる動物モデルが望ましい。

以上を踏まえ、我々は低血糖脳症の指標である平坦脳波の持続時間を短縮し、人工呼吸器を使用しない、より生理的な低血糖脳症動物モデルを確立することを目指した。最終的に、平坦脳波を2分間に短縮し、グルコース投与後の血糖値を250mg/dL程度に維持し、グルコース再灌流障害を起こすという、ヒトの臨床に近い病態を再現した低血糖脳症モデルを確立し、低血糖短時間昏睡モデルと名づけた⁶⁾。本モデルでは安定した低血糖による脳障害が得られており、今後、本モデルを使用し、グルコース再灌流障害の緩和や体温コントロールの影響などを検討する予定である。

結 語

以上、低血糖脳症に対する治療の可能性としては、体温コントロール(低温に保ち、少なくとも体温上昇させない)と、血糖補正後のグルコース再灌流障害の緩和が考えられた。今後、低血糖脳症に対する神経保護薬を確立するために、臨床研究、基礎研究を継続する必要がある。

謝 辞

研究にご指導、ご協力いただきました信楽園病院神経内科田中 一先生、新潟市民病院脳神経内科五十嵐修一先生、佐藤 晶先生、長岡赤十字病院神経内科藤田信也先生、新潟県立新発田病院神経内科桑原武夫先生、新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター脳機能解析学分野伊藤浩介先生、同生体磁気共鳴学分野五十嵐博中教授に御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Cryer PE: Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 117: 868-870, 2007.
- 2) 谷川敬一郎: 低血糖昏睡で搬送される糖尿病患者の増加について. *糖尿病* 53: 48, 2010.
- 3) Whitmer RA1, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry

- CP Jr and Selby JV: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565 - 1572, 2009.
- 4) Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M, Nishizawa M and Shimohata T: Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 101: 159 - 163, 2013.
- 5) Jung SL, Kim BS, Lee KS, Yoon KH and Byun JY: Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging changes after hypoglycemic coma. *J Neuroimaging* 15: 193 - 196, 2005.
- 6) Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, Kanazawa M, Toriyabe M, Koyama M, Itoh K, Nakada T, Nishizawa M and Shimohata T: Effects of Alda - 1, an Aldehyde Dehydrogenase - 2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. *PLoS One* 10: e0128844, 2015

4 糖尿病性臓器障害の基礎的検討 —糖尿病性心筋症・腎症と小胞体ストレス—

渡辺 賢一・Arun PL・Vivian S・Flori RS
 Vijayakumar S・Vijayasree V・Rejina Afrin・Somasundaram Arumugam
 Vengadesh Karuppagounder・Rajarajan A. Thandavarayan
 Vigneshwaran Pitchaimani・Remya Sreedhar・張馬 梅蕾
 結城 智史・鈴木 浩史・宮下しずか
 野本真由美・中村 隆志
 新潟薬科大学・薬学部・臨床薬理学

Basic Studies of Diabetes Mellitus - diabetic Cardiomyopathy and Nephropathy

K WATANABE, Arun Prasath LAKSHMANAN, Vivian SOETIKNO, Flori R SARI
 Vijayakumar SUKUMARAN, Vijayasree V GIRIDHARAN, Rejina AFRIN
 Somasundaram ARUMUGAM, Vengadesh KARUPPAGOUNDER, Rajarajan A THANDAVARAYAN
 Vigneshwaran PITCHAIMANI, Remya SREEDHAR, M HARIMA, S YUKI, H SUZUKI
 S MIYASHITA, M NOMOTO and T NAKAMURA

*Department of Clinical Pharmacology, Niigata University of
 Pharmacy and Applied Life Sciences*

要 旨

心臓・腎臓など糖尿病性臓器障害の進展は、AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) と小胞体ストレスが関与する。AMPKと小胞体ストレスは、糖尿病性臓器障害における新治療薬の標的となりうることが示唆される。糖尿病性腎症モデルの腎臓では酸化ストレス・炎症・線維

Reprint requests to: Kenichi WATANABE
 Department of Clinical Pharmacology, Niigata
 University of Pharmacy and Applied Life Sciences,
 265 - 1 Higashijima, Akiha - ku,
 Niigata 956 - 8603, Japan.

別刷請求先：〒956-8603 新潟市秋葉区東島 265-1
 新潟薬科大学・薬学部・臨床薬理学 渡辺 賢一