

症例報告

糖尿病発症を契機に急性リチウム中毒に至った
双極性障害の一例

石井 彰¹⁾, 菅原 齊¹⁾, 渡辺 珠美¹⁾, 吉川 修平¹⁾,
田代 研¹⁾, 石岡 春彦²⁾, 深津 健²⁾, 大沼 哲²⁾,
牛木真理子²⁾, 讚井 将満²⁾, 川上 正舒¹⁾

要 旨

症例は双極性障害の31歳男性で炭酸リチウムにて治療中であった。主訴は意識障害。経過中口渇感を自覚し清涼飲料水を多飲するようになり、定期受診でHbA1c13%と高血糖であった。その後他院を受診し、尿ケトンが2+とケトーシスの状態で内服治療が開始となった。その9日後に意識障害が出現し昏睡状態に至ったため当センターへ緊急転院した。リチウム血中濃度は4.0mEq/Lと高値で救命はできたが後遺症として小脳失調症状が残存した。リチウムは治療域が狭く、中毒域では重篤な症状をきたす。高血糖に伴う血管内脱水は、腎前性腎機能障害も引き起こす危険性があり一旦腎機能障害を起こすとリチウム排泄障害も加わり重篤なりチウム中毒の誘因となる。糖尿病に関連したりチウム中毒の報告例はまれであり、今回教訓的な症例を経験したので、炭酸リチウム治療中には糖尿病の発症や血管内脱水に注意する必要がある。加えてリチウム中毒による小脳失調の機序についての文献的考察を交え報告する。

(キーワード：リチウム中毒，糖尿病，血糖コントロール，意識障害，小脳失調)

I 緒言

双極性障害など精神疾患を持つ患者で2型糖尿病の発症率が高いことが知られている¹⁾。リチウムのように有効血中濃度が狭い薬物は高血糖による有効循環血液量の変動の影響を受けやすく、糖尿病に関連した血管内脱水を引き起こす病態ではリチウム中毒発症の危険性が高いと考えられる。しかし、糖尿病合併例でのリチウム中毒の報告例は少ない。疫学的に糖尿病有病率は増加の一途をたどっており、今後の日常診療において警鐘的な症例を経験したので報告する。

II 症例

症 例：31歳，男性

主 訴：意識障害

既往歴：双極性障害（16歳）

家族歴：特記事項なし

生活歴：高校を中退後も大学入学資格検定に合格し、コンピュータプログラミングの資格を取りファーストフードのフロアマネージャーやIT企業のプログラマーなどの仕事をしてきた。2年前まで仕事をしていたが、退職後は自宅にこもっていた。

喫 煙：20本／日 飲酒：ビール700ml／日

現病歴：発症2か月前に精神科定期外来で躁状態が安定していたためリチウム800mg1日1回から600mg1日1回に減量，その後より食欲不振と嘔気を自覚した。以後固形物はほとんど摂取できず，清涼飲料水（ポカリスエットR）を1日4L／日ほど飲んでた。

発症40日前の定期受診時，原因不明の嘔気が

1) 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 総合診療科
2) 自治医科大学附属さいたま医療センター 中央診療部門集中治療部

続くため炭酸リチウム800mgに増量となった。同日の血液検査でHbA1cが13%であった。なお血清クレアチニン (SCr) は0.87mg/dlであった。

発症9日前に糖尿病加療および嘔気の精査目的に他病院を紹介受診。随時血糖223mg/dl, 尿中ケトン2+ とケトーシスの状態であったがグリメピリド4mg, メトホルミン500mgで治療開始となった。しかし以後も嘔気, 食欲不振は持続した。

発症1日前に食欲不振・嘔気に対して上部内視鏡を施行。異常所見はみられなかったが内視鏡施行後に興奮状態となった。

発症当日朝より突然ズボンを脱ぐなど不隠状態が強くなった。午後になり発語困難で意識状態が悪化したため家族が精神科病院に連れて行き措置入院となった。

精神科病院入院時の体温は39.5度で傾眠傾向がみられた。SCrは4.0mg/dlと上昇していた。入院後に計3500mlの補液療法を受けたが, 乏尿と意識障害の改善はみられなかった。

翌日に当院転院搬送となった。前医でのリチウム血中濃度は後日4.0mEq/Lと判明した。

入院前内服薬: 炭酸リチウム800mg 1日1回, プロメタジン15mg 1日1回, ハロペリドール3mg 1日1回, ロフラゼブ酸エチル1mg 1日1回, ゴルピデム1mg 1日1回, ゴピクロン7.5mg 1日1回, グリメピリド1mg 1日2回, メトホルミン250mg 1日3回

入院時現症: 170cm, 75.5kg, BMI26.1, 意識レベルJCSⅢ-200, GCS5点E1V1M3, BT39℃, BP96/46mmHg, 脈拍100/min整, RR 29/min。瞳孔は正中で対光反射両側迅速, 人形の目現象は陽性で結膜貧血なし。舌根沈下し上気道に低調な呼気・吸気のいびき音あり。肺野はびまん性にcoarse cracklesを聴取。心雑音なし。腹部は平坦軟, 両側前脛部に1+の圧痕浮腫あり。Babinski反射は両側陰性。

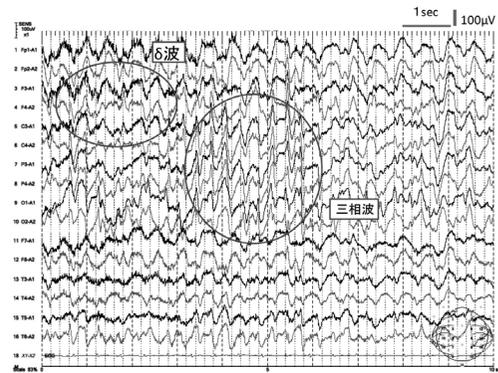
入院時検査所見 (Table 1)

頭部MRIでは異常なし。しかし, 脳波では全般的に θ 波とやや大きな δ 波があり。頭頂部を中心に三相脳波がみられた。(Fig. 1-a)

Table 1. 受診時検査所見

血算			生化学		
WBC	14510	/pl	HbA1c	10.6	%
RBC	479 × 10 ⁴	/pl	TP	5.4	g/dL
Hb	14.3	g/dl	Alb	2.8	g/dL
Ht	40.7	%	T-BIL	2.52	mg/dl
PLT	246 × 10 ³	/pl	D-bil	1.31	mg/dl
血液ガス(室内気)			AST	34	IU/dl
pH	7.460	g/dl	ALT	15	IU/dl
pCO2	26	mmHg	LD	256	IU/dl
pO2	71	mmHg	CK	593	IU/dl
HCO3	26.4	mmol/l	ALP	590	mg/dl
尿素	41	mg/dl	Na	131	mEq/L
尿検査			K	3.2	mEq/L
比重	1.020		Cl	95	mEq/L
蛋白	2+		BUN	15	mg/dl
糖	2+		Cr	4.16	mg/dl
潜血	3+		CRP	7.36	mg/dl
白血球	—		Glu	96	mg/dl

Figure 1-a: 受診時脳波



III 入院後経過 (Fig. 2)

転院後集中治療部にて速やかに血液ろ過を施行。受診時血圧が低くHD困難なため高流量CHDF (HD800ml/h, HF1200ml/h, 徐水なし)による持続透析を選択した。48時間後にはリチウム血中濃度は1mEq/L未満まで低下。急性腎不全を併発していたが, CHDF72時間後には利尿がつきCHDFを離脱できた。以後腎機能は徐々に改善し, 正常化した。

しかし昏睡状態は遷延したため, 気管切開するとともに人工呼吸器管理を継続した。発症前の興奮状態からアルコール離脱の関与も否定できなかったがリチウムの血中濃度上昇が高度で

あり意識障害の原因はリチウム中毒によるものと考えた。第3病日の髄液検査では単球優位の細胞数の増加(126/3)が見られ、顕著な血糖低下はないものの細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎の両者を考え CTRX + VCM およびゾピラックス点滴静注を併用した。7日間で解熱、髄液も正常化した。髄液中 HSV-IgM 抗体は陰性であった。

2週間毎に EEG の再評価を繰り返したところ徐波から a 波に、ほぼ覚醒レベルと並行して脳波の改善が見られ第86病日には正常化した (Fig. 1-b)。

Figure1-b : 第 86 病日脳波

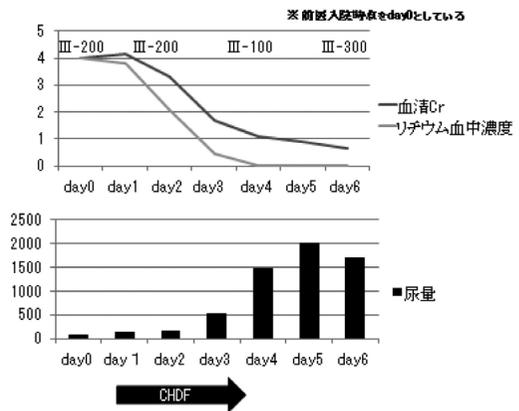


しかし、話し方は緩慢で断続的な slurred speech で四肢の筋緊張低下、企図振戦、失調性体幹障害、注視方向性眼振は持続していた。

小脳機能障害が神経学的後遺症として残存していると考え、言語、作業、理学療法を施行。緩徐ながら改善が見られた。入院約4週間後には歩行訓練が開始になったが歩幅の広い失調性歩行であった。約2カ月を経過した時点でも自力歩行は困難で、構音障害も目立った回復はみられなかった。第80病日に施行した MRI では入院時と比較し小脳半球および小脳虫部の委縮がみられ、不可逆的な後遺症になるものと判断した (Fig. 2)。

以後リハビリ病院へ転院の方針を目指していたが第80病日頃より徐々に独話が増え、リハビリ中も興奮する、ナースステーションで自慰行為をするなど双極性障害による精神症状が顕在化した。そのため精神科病院にコンサルテ-

Figure2 入院後経過



ションし第88病日転院した。

IV 考察

炭酸リチウムは74Dalton と小分子であり蛋白結合せずに血中に存在する。分布が自由水と同様の体内分布を示し100%腎排泄である。リチウムは治療閾値が狭く、中毒域に至ると多臓器を致死的なレベルまで障害する。血管内脱水は近位尿細管でのリチウム再吸収が増大しリチウムの血中濃度を上昇させるため急性リチウム中毒の発症契機として重要である²⁾。大量服薬後血中濃度と中毒症の症状は相関があり、10%の症例で小脳失調症状を主にした永続的な神経学的後遺症をきたす³⁾。

統合失調症やうつ病の患者は肥満傾向および糖尿病の発症率が高いことが知られているが¹⁾、リチウム治療を必要とする躁病や双極性障害と糖尿病の発症についてははっきりとした報告はない⁴⁾。しかし、健康日本21では2010年時点での糖尿病有病者を1080万人と推定しており、このように近年の糖尿病の有病率の高さから考えるとリチウム内服患者に糖尿病を合併する可能性は十分に考えられる。本症例ではソフトドリンクトーシスを疑わせる病歴とその後の高血糖を示す HbA1c の高値があり、今回のリチウム中毒症の発症にソフトドリンクトーシスが関与していたと考えられる。高血糖では浸透圧利尿で血管内脱水を引き起こすとともに、Na の強制排泄により近位尿細管での Na 再吸収亢進に伴いリチウムのクリアランスの低下が起る

ため、さらにリチウム血中濃度が上昇しやすくなる。血管内脱水は腎前性の腎機能障害も併発するためリチウムクリアランスがさらに低下する。リチウムは中毒域になるとリチウムそのものが腎毒性を起こすこともあり、高血糖ではリチウム濃度上昇へと導く悪循環の病態に陥りやすい。本症例ではリチウムの1日内服量が800mgでそれほど多くないにもかかわらず、重症化したものと推測された。

リチウム中毒の神経学的後遺症としての小脳失調はしばしば報告されている。Schou⁵⁾の報告では、神経学的後遺症としては小脳失調が典型的で、失調性発語や体幹失調、失調性歩行、動作時振戦がみられ、また症状の多くは左右対称性で筋緊張は低下していた。

本症例はリチウムの血中濃度が治療域の1.5mmol/L未満まで低下しているにもかかわらず、意識障害の遷延化やその後に振戦、失調、構音障害などの神経学的後遺症を呈した。

今回MRIでは小脳の委縮が約80日後にみられたがTesioら⁶⁾もリチウム中毒後に小脳委縮がみられた症例を報告している。今症例のように発症72時間後にはリチウムが中毒域以下に血中濃度を下げた例でも2カ月以上の経過の後小脳の委縮が見られたことは、血中と脳内でのリチウムの動態が異なる可能性も推測される。

なお本症例は髄膜炎を初期に併発していたがMRI画像上は脳浮腫や水頭症など小脳を含めた炎症所見はみられず、小脳失調および小脳委縮との関連性はないものと考えた。

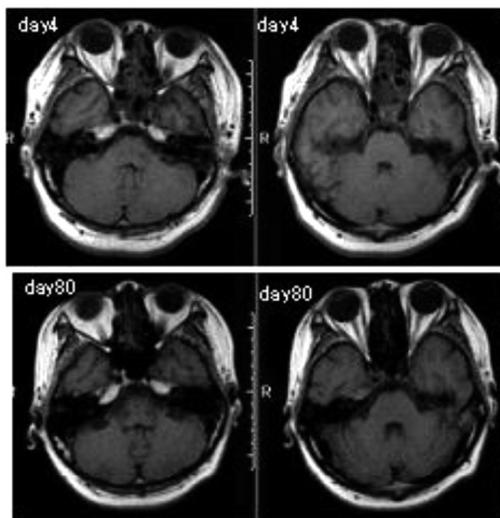
小脳失調とリチウムの関連については、リチウム血中濃度の低下とその後の神経後遺症との解離はリチウムそのもの、もしくはその代謝産物が小脳での電解質、糖代謝や細胞膜安定化に影響しているのではないかとしている³⁾。Schneiderはリチウム中毒の患者の病理解剖で小脳オリブ核、赤核の変性とまばらなBergmann's gliosisを伴うプルキンエ細胞の消失が見られたと報告している⁷⁾。リチウムがプルキンエ細胞や顆粒細胞を特異的に障害する⁸⁾との報告がある。これらの報告はリチウムの小脳に対する特異的な毒性を示唆するものだが、しかしその機序はまだ十分解明されていない。

V 結語

糖尿病の発症を契機に急性リチウム中毒症に至った双極性障害の症例を経験した。リチウム中毒の引き金となる血管内脱水は糖尿病発症時に起こりやすく、腎前性腎機能障害を起こしリチウム中毒を重症化する病態である。

リチウム中毒は後遺症として小脳失調がみられるが、小脳に特異的に影響する理由や神経学的後遺症の遷延の機序については現時点では不明な点が多く、リハビリテーション以外に有効な治療もない。リチウム中毒の重症化を防ぐためにもリチウム内服中には糖尿病の新規発現に注意するとともに、糖尿病治療に当たっては、リチウム血中濃度の上昇を来さぬよう脱水に注意した慎重な対応が必要である

Figure3：頭部MRIの経時変化



文献

- 1) Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI et al: Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 129-36, 2008.
- 2) Price LH, Heninger GR: Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 331: 591-8, 1994.
- 3) Blanka Kores and Malcolm H. Lader.: Irreversible lithium neurotoxicity. *Clinical*

- Neuropharmacology vol 20: 283-299, 1997.
- 4) Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE et al :
Hyperglycemia and diabetes in patients with
schizophrenia or schizoaffective disorders.
Diabetes Care 29: 786-791, 2006.
 - 5) Schou: Long-lasting neurological sequelae
after lithium intoxication. Acta Psychiatr
Scand 70: 594-602, 1984.
 - 6) Tesio L, Porta GL, Messa E: Cerebellar
syndrome in lithium poisoning: a case
of partial recovery. J Neurol Neurosurg
Psychiatry 50: 235, 1987.
 - 7) Schneider JA and Mirra SS: Neuropathologic
correlates of persistent neurologic deficit in
lithium intoxication. Ann Neurol 36: 928-31,
1994.
 - 8) Ferbert A and Czernik A: Persistent
cerebellar syndrome following lithium
poisoning, Nervenarzt 58: 764-70, 1987.

Acute lithium toxicosis induced by the new onset of diabetes mellitus in a patient with bipolar disorder

Akira ISHII¹⁾, Hitoshi SUGAWARA¹⁾, Tamami WATANABE¹⁾, Shuhei YOSHIKAWA¹⁾,
Ken TASHIRO¹⁾, Haruhiko ISHIOKA²⁾, Ken HUKATU²⁾, Tetsu OONUMA²⁾,
Mariko USHIKI²⁾, Hiromitsu SANUI²⁾, Masanobu KAWAKAMI¹⁾

Abstract

The patient was a 31-year-old man with bipolar disorder who developed acute lithium toxicosis induced by the new onset of diabetes mellitus. He was being treated with lithium carbonate and presented with loss of consciousness. He had been drinking a large quantity of soft drinks because of increasing thirst over the previous 2 months. At a regular hospital visit, his HbA1c was found to be 13%. He was treated with oral hypoglycemic medication despite the presence of ketosis. Nine days later, he was transported to our hospital unconscious. His plasma lithium level was 4.0 mEq/L. When he finally regained consciousness, he had severe residual cerebellar ataxia. Hypovolemia induced by high blood glucose causes prerenal acute renal failure. Once renal dysfunction has occurred, the serum lithium level quickly reaches toxic levels. Lithium toxicosis related to diabetes mellitus has rarely been reported. The mechanism of cerebellar ataxia due to lithium poisoning is not yet clear. This instructive case is presented along with a review of the relevant literature.

1) Division of General Medicine, Clinical Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University
2) Intensive Care Unit, Central Clinical Department, Saitama Medical Center, Jichi Medical University