

グルコースクランプ法でインスリン抵抗性の増大が確認された 筋緊張性ジストロフィーの1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

辻本伸宏, 金内雅夫, 尾崎博基
木村俊明, 藤井謙裕, 土肥和紘

奈良県立医科大学神経内科学教室

村田顕也, 高柳哲也

A CASE OF MYOTONIC DYSTROPHY WITH INCREASED INSULIN RESISTANCE CONFIRMED BY THE GLUCOSE CLAMP TECHNIQUE

NOBUHIRO TSUJIMOTO, MASAO KANAUCHI, HIROKI OZAKI,
TOSHIAKI KIMURA, YOSHIHIRO FUJII and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

KENYA MURATA and TETSUYA TAKAYANAGI
Department of Neurology, Nara Medical University

Received April 28, 1997

Abstract: We report a case of myotonic dystrophy with diabetes mellitus. A 37-year-old man was admitted for further examination of liver dysfunction, diabetes mellitus, and myotonic dystrophy. His father, his mother and his sister had been previously diagnosed as having myotonic dystrophy. He had been mentally retarded since childhood, and suffered from muscle weakness and hardness of hearing. He was diagnosed as having bilateral cataracts at the age of 30, when loss of hair gradually started to be noticed. Physical examination revealed atrophy of bilateral sternocleidomastoid muscles and muscle weakness. Laboratory investigations showed hyperlipidemia, liver dysfunction, hyperglycemia and primary hypogonadism. ECG showed 1st degree of AV block, EMG myotonic discharge dominantly in distal side. The microscopic findings of muscle biopsy showed hypertrophy of muscle fibers, predominantly in type 1 fibers. These findings were compatible with the diagnosis of myotonic dystrophy. DNA analysis of this patient showed an abnormal band of 6.2 Kb and 3.6 Kb (control; 3.4 Kb). His glucose infusion rate by the glucose clamp technique was decreased to about 6.0 mg/kg/min (normal range: 8.9 ± 1.1). We discuss the pathogenesis of insulin resistance in patients with myotonic dystrophy based on relevant studies published in the literature.

Index Terms

glucose clamp technique, insulin resistance, myotonic dystrophy

はじめに

筋緊張性ジストロフィーは、常染色体性優性の形式で遺伝する筋疾患であり、成人型筋ジストロフィーの中では最も頻度が高い^{1,2)}。本疾患は、筋症状のほか、白内

障、難聴、知能低下、性腺萎縮、心筋障害、耐糖能障害、肝機能障害などに由来する全身症状を呈する³⁾。なかでも耐糖能障害は本疾患に高頻度に認められるが、その発症機序は十分には解明されていない⁴⁾。今回著者らは、グルコースクランプ法でインスリン抵抗性の増大が確認さ

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		LDH	427	IU/l	Endocrinology	
protein	(-)	γ -GTP	85	IU/l	testosterone	2.6 ng/ml
sugar	(1+)	TP	6.4	g/dl		(2.7-10.7)
occult blood	(-)	Alb	4.1	g/dl	LH	8.5 mIU/ml
Hematology		TC	293	mg/dl		(1.8-5.2)
RBC	494×10^4	TG	293	mg/dl	FSH	20.4 mIU/ml
Hb	15.2	BUN	16	mg/dl		(2.9-8.2)
Hct	45.6	Cr	0.4	mg/dl	75 g OGTT	
WBC	7,600	CPK	191	IU/dl	BS (mg/dl)	IRI (IU/l)
Plts	22.6×10^4	Na	143	mEq/l	0 min	147 6.6
Blood chemistry		K	4.4	mEq/l	30 min	261 25.9
TB	1.0	Cl	106	mEq/l	60 min	287 28.2
GOT	25	glucose	174	mg/dl	90 min	320 46.4
GPT	39	HbA _{1c}	8.4	%	120 min	289 37.7
ALP	208				180 min	203 17.2

(): normal range

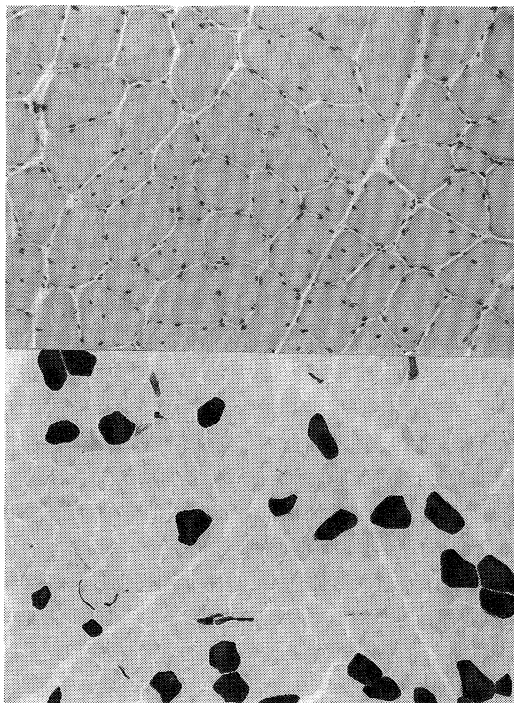


Fig. 1. Microscopic finding of muscle biopsy.
A: The number of internal nuclei is increased (HE stain, $\times 100$).
B: Type 1 fibers are predominant and atrophic (ATP ase stain, $\times 40$).

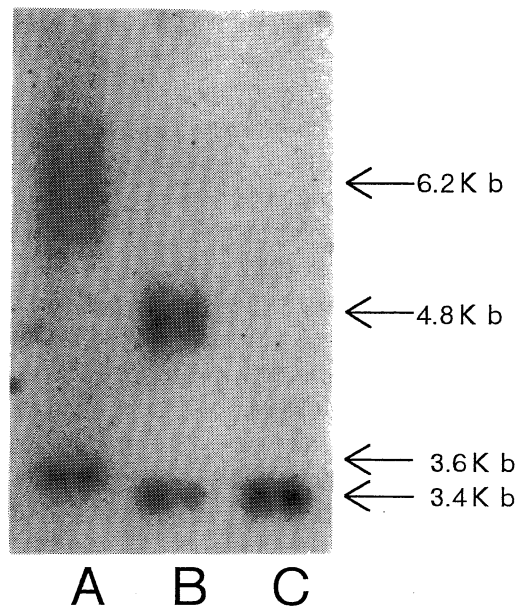


Fig. 2. DNA analysis of the patient, his sister and normal control.
(A; the patient B; the patient's sister C; normal control)
Lane A showed abnormal bands of 6.2 Kb and 3.6 Kb.
Lane B showed abnormal band of 4.8 Kb.

れた耐糖能障害を伴う筋緊張性ジストロフィーの1症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：37歳，男性

主 訴：筋力低下

既往歴：13歳，交通事故による頭部外傷(詳細不明)

家族歴：父 筋緊張性ジストロフィーと immunotactoid glomerulopathy による腎不全，母と妹 筋緊張性ジストロフィー

現病歴：出産時および小児期での病歴については，詳細が不明である。中学生の頃から知的退行が認められ，養護学校に通学していた。20歳頃から筋力低下と難聴を自覚している。24歳頃から視力障害が出現し，30歳時に白内障と診断されている。この頃から頭髪の脱毛が目立つようになった。平成7年5月に父が筋緊張性ジストロフィーと診断されたので，遺伝性疾患としての精査を勧められて当科を受診した。外来での血液検査に肝機能障害と高血糖を指摘され，精査を目的として入院した。

入院時身体所見：身長159cm，体重50kg，体温35.9℃，脈拍72/分，整。血圧132/88mmHg。頭髪は全周性に脱落している。顔貌は無欲様で，舌にミオトニー現象を認める。眼結膜に貧血と黄染を認めない。胸鎖乳突筋に萎縮を認める。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦軟であるが，辺縁鈍で硬度軟の肝を4横指触知する。脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。四肢筋の萎縮は顕著でないが，徒手筋力試験で両側上・下肢に筋力低下を認める。外性器も萎縮している。

入院時検査成績：検尿では，尿糖が(1+)であったが，尿蛋白と潜血は陰性であった。血液生化学検査では，空腹時血糖値は175mg/dl，GOTは25IU/l， γ -GPTは85IU/lであり，いずれも軽度に上昇していた。血中脂質は，総コレステロール値が293mg/dl，中性脂肪が293mg/dlであり，II a型の高脂血症に一致した。一方，CPK値は正常範囲の191IU/lであった。内分泌学的検査では，テストステロンが低値，LHとFSHが高値を示したことから，primary hypogonadismと診断された。75g経口糖負荷試験は，糖尿病型(血糖の2時間値が289mg/dl)を示したが，インスリン分泌が低下していた(Table 1)。

心電図所見：1度の房室ブロックを示した。

筋電図所見：末梢側優位にmyotonic dischargeが認められた。

筋生検所見：筋線維は，内在核が増加しており，全体

に肥大していた(Fig. 1-A)。ATPase染色では，type 1線維が優位であった(Fig. 1-B)。これらの所見は，筋緊張性ジストロフィーに一致する。

DNA遺伝子分析：末梢白血球から抽出したDNAを制限酵素のBgl 1で処理した後，電気泳動した。正常コントロールでは3.4Kbの位置にバンドがみられたが，本例では6.2Kbと3.6Kbに，患者の妹では4.8Kbに異常バンドが見られた。したがって，本例では2.8Kbと0.2Kbの，患者の妹では1.4Kbの塩基対の挿入があると考えられる(Fig. 2)。

グルコースクランプ法：De Fronzo, et al.⁹⁾の方法に準じ，前日の夕食後から絶食して検査当日の午前中に人工膵臓(STG-22，日機装)を装着した。速効型インスリン(ヒューマリンR，塩野義製薬)を10mU/kg/minの速度で左肘静脈内に持続注入し，10%グルコースを対側の肘静脈に持続注入した。血糖値を95mg/dlの定常状態に維持するのに要するグルコース注入率(glucose infusion rate；GIR)をインスリン抵抗性の指標にした。本例は，GIRが約6.0mg/kg/minであり，健常成人10名から求めた当施設での正常値(8.9±1.1mg/kg/min)に比して中等度に低下していた。

入院後経過：本例は，現病歴，身体所見，および家族歴から筋緊張性ジストロフィーが疑われ，筋生検所見と遺伝子解析から確診された。血糖値は，食事療法と経口血糖降下薬の投与で改善している。現在は，内科，神経内科，精神科の外来で経過が観察されている。

考 察

1. 筋緊張性ジストロフィーの原因遺伝子

筋緊張性ジストロフィーは，常染色体優性の形式で遺伝する筋肉疾患である。その有病率は，10万人当たり2～14人であり，成人型筋ジストロフィーの中では最も高い^{1,2)}。最近，本疾患の原因遺伝子が単離された^{1,2,6-8)}。すなわち，第19染色体q腕の3'側の非翻訳領域に存在する塩基配列のCTGのリピートが，正常では30回未満であるのに対し，本疾患では50回以上3,000回程度まで増加しているという。本例では，遺伝子解析で正常コントロールに比して2.8Kbと0.2Kbに相当する塩基対の延長が確認されたので，約900回前後と約70回前後のCTGリピートが挿入されているものと考えられる。

2. 筋緊張性ジストロフィーと内分泌異常

本疾患は，性成熟後から進行性に精巣機能が低下する。本例は，血中テストステロンの低値とゴナドトロピンの高値が認められ，primary hypogonadismと診断された。本疾患26例の性ホルモンと性腺刺激ホルモンを検索

した Takase, et al.³⁾の報告によると, 性ホルモンの低値は7例に認められたが, うち5例は性腺刺激ホルモンが高値であり, 残る2例は低値であったという。したがって, この本疾患に合併する性ホルモンの低値の原因が性腺にあるか, 下垂体由来であるかについては, 明らかにされていない。

3. 筋緊張性ジストロフィーと糖尿病

本疾患は, 耐糖能異常をしばしば合併する。本疾患患者123例を文献的に調査した Harper⁴⁾の報告によると, 20例(16%)に無症候性の耐糖能異常, 2例(1.6%)に顕性の糖尿病がみられたという。本疾患での糖尿病の合併はインスリン抵抗性に基づくものであると推測されている⁹⁾。本例も経口糖負荷試験で糖尿病型を呈した。その要因としてインスリン分泌低下に加えて, インスリン抵抗性の存在がグルコースクランプ法で確認された。したがって, 本例での糖尿病発症には, 膵β細胞からのインスリン分泌不全に加えて, 末梢組織でのインスリン抵抗性の増大も関与している可能性が高い。本疾患でのインスリン抵抗性の発現機序について言及した報告は少ない。インスリンレセプターの親和性の低下によるもの¹⁰⁾, インスリンレセプター以後の細胞内伝達機構の反応性の低下によるもの¹¹⁾などの報告が散見されるにすぎず, その詳細は今後の研究に待ちたい。

ま と め

グルコースクランプ法でインスリン抵抗性の増大が確認された筋緊張性ジストロフィーの1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は, 第33回日本糖尿病学会近畿地方会(1996年11月, 大阪)において発表した。

文 献

- 1) 山縣英久, 三木哲郎, Johnson, K., 荻原俊男: 筋緊張性ジストロフィー症のDNA診断. 医学のあゆみ 161: 947, 1992.
- 2) 山縣英久, 三木哲郎, 荻原俊男: 筋緊張性ジストロ

フィー症の分子遺伝学. 医学のあゆみ 162: 637, 1992.

- 3) Takase, S., Okita, N., Sakuma, H., Mochizuki, H., Ohara, Y., Mizuno, Y., Sato, T. and Hanew, K.: Endocrinological abnormalities in myotonic dystrophy. Tohoku J. Exp. Med. 153: 355, 1987.
- 4) Harper, P. S.: Myotonic dystrophy. Major problems. Neurology 9: 115, 1979.
- 5) DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. and Anders, R.: Glucose clamp technique a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 237: E 214, 1979.
- 6) Buxton, J., Shelbourne, P., Davies, J., Jones, C. and Tongeren, T.: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individual with myotonic dystrophy. Nature 355: 547, 1992.
- 7) Harley, H.: Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. Nature 355: 545, 1992.
- 8) Yamagata, H., Miki, T., Ogihara, T., Nakagawa, M., Higuchi, I., Osame, M., Shelbourne, P., Davies, J. and Johnson, K.: Expansion of an unstable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients. Lancet 339: 692, 1992.
- 9) Moxley, R. T., Corbett, A. J., Minaker, K. L. and Rowe, J. W.: Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. Ann. Neurol. 15: 157, 1984.
- 10) Stuart, C. A., Armstrong, R. M., Provov S. A. and Plishker, G. A.: Insulin resistance in patients with myotonic dystrophy. Neurology 33: 679, 1983.
- 11) Vialetters, B., Poujet, J., Viard, R., Moulin, J. P., Serratrice, G. and Vague, Ph.: Mechanism and significance of insulin resistance in myotonic dystrophy. Horm. Metab. Res. 18: 395, 1986.