Myotonic dystrophyの6例 とくにその 内分泌機能について

福島県立医科大学第三内科教室（主任 楠 信男）

永井 宏美 尾形 学 齊藤 邦夫

小川さつき 山口 昭彦 林 四朗

浜田 明子

REPORT OF SIX CASES OF MYOTONIC DYSTROPHY, ESPECIALLY ON THE ENDOCRINE FUNCTIONS

Hiromi NAGAI, Manabu OGATA, Kunio SAITO, Satsuki OGAWA,

Akihiko YAMAGUCHI, Shirō HAYASHI and Akiko HAMADA

The Third Department of Internal Medicine, Fukushima

Medical College, Fukushima, Japan

(Director: Prof. N. Kusunoki)

概要 最近6家系6症例（男3例，女3例，年齢29～37才）のmyotonic dystrophyを経験した。各例で優性遺伝の家族歴，染色体異常はなかった。白内障，頭蓋骨X線像上の異常所見は高頻度で，腸骨生検では3例中2例に骨硬化症が認められた。下垂体副腎皮質機能はほぼ正常であつたが，メトピロン試験の低下，尿中17-KS排泄低下が各1例にみられ，Arg負荷およびインスリン負荷時のHGH反応は2例中1例で解離していた。BMR低下は全例にあり，これは甲状腺以外の要因によると思われた。睾丸は男全例で萎縮していた。100g GTTで6例中5例が平坦な曲線を呈し，トルブタマイド，グルカゴンおよびインスリン感性試験は正常であつた。これらの試験で血清IRIは2～3例に過剰ないし軽度過剰反応が認められた。健常者に比し，血漿遊離アミノ酸ではArgの減少，Glu+Glnの増加が，尿遊離アミノ酸ではAsn, Ileの減少が，加水分解後の尿中アミノ酸ではHyp, Val, Ile, Leu, Tyrの減少が認められた。

はじめに

Myotonic dystrophyは常染色体性優性遺伝の疾患で，筋萎縮，筋緊張，不随意筋障害，知能低下，前頭部脱毛，白内障，過骨形成，内分泌障害などを呈するmultisystemic diseaseであり，比較的まれな疾患とされている。本症における内分泌

異常，中でも糖代謝異常は最近注目されているところで，1967年Huffら¹⁾がブドウ糖負荷による血清IRIの過剰反応，しかもその際に低血糖症状を起こさず，外来性インスリンには感受性を示していることを報告して以来，IRIの過剰反応を認めるものと，認めないものとの報告が相次いで現われている。

われわれは最近1年半の間に，6家系6例の本症例を経験し，これについて内分泌学的諸検査と

〔昭和48年4月2日受稿〕

なお本論文の要旨の一部は昭和47年6月9日第77回内科学会東北地方会で発表した。

表 1. 症例の病歴

症 例	症 例 1	症 例 2	*症例 3	症 例 4	症 例 5	症 例 6
	M.W.	H.N.	K.T.	K.W.	T.W.	M.M.
年 令 ・ 性	35才・♂	36才・♂	29才・♂	29才・♀	30才・♀	37才・♀
発 症 年 令	31才頃	33才頃	25才頭部 打撲後発症	20才頃	23才頃	30才頃
発症より受診まで	4年	3年	4年	13年	7年	7年
家 族 歴	兄に本症, 従 兄に本症の疑 いあり	1)兄に本症, 弟に 本症の疑いあり 2)父白内障の手術 を受ける	なし	母方に白内障 の家族歴あり	1)両親従姉妹 の結婚 2)従姉に本症 の疑いあり 3)母に白内障 の疑いあり	1)父に本症の疑い あり 2)祖父, 父の兄弟 に白内障の疑い あり

* 症例 3 は東北大長町分院神経内科入院の既往あり。

ともに血漿および尿中の遊離アミノ酸, および酸加水分解後の尿中アミノ酸を測定したのでここに報告する。

I. 症 例

症例の年令, 発症年令, 家族歴は表 1 のとおりで, 男 3 例, 女 3 例である。家族歴で表示以外につけ加えると, 症例 1~5 の両親, 祖父母に本症は認められず, また症例 6 では父に本症の疑いがもたれたが, 祖父母には認められなかった。症例 1~5 は入院のうえ, 症例 6 は外来にて検査を行なった。主症状はいずれも開拳障害, 握力低下で, 舌および拇指球のpercussion myotonia, 頸部, 胸部, 手掌各部の筋萎縮が全例に認められた。症例 1, 4 には歩行障害もみられ, 症例 1~3 の男子例および症例 4 の女子例では前頭部もしくは頭頂部の脱毛を認めた。膝蓋腱反射は全例消失ないし減弱し, Babinski 反射は陰性であつた。なお症例 2, 6 は結婚しており症例 6 には 2 子があるが, 症例 2 の妻は妊娠したことはない。症例 5 は結婚歴があるが, 同様に妊娠の経験がない。

II. 検査成績

1. 染色体

本学公衆衛生学教室山内徹学士を煩わし, 末梢白血球培養によつて症例 1~5 について検索した

表 2. 臨床検査成績 I
血清, 尿についての主なる検査所見

症 例	1	2	3	4	5	6
症 例						
GOT	RFu	60	34	32	27	45
酵 GPT	RFu	58	32	30	30	41
LDH	Wru	290	660	215	295	420
素 CPK	nu/ml	30	83	22	34	74
Aldolase	u	28	13	15	14	22
生 S-クレアチン	mg/dl	0.8	1.1	1.3	1.0	1.0
S-クレアチニン	mg/dl	1.0	0.9	0.9	0.6	0.8
化 U-クレアチン	g/day	0.29	0.57	0.14	0.32	0.47
U-クレアチニン	g/day	1.1	1.21	1.2	0.56	0.73
血 Na	mEq/l	140	147	145	148	137
K	mEq/l	4.2	4.0	4.1	3.9	4.2
清 Cl	mEq/l	110	107	107	110	105
電 Ca	mEq/l		4.4	4.7	4.2	4.9
解 Mg	mEq/l		2.3	1.4	2.1	1.8
質 P(inorganic)	mg/dl		3.8	4.1	3.7	4.5
脂 Tot. chol.	mg/dl	218	170	264	154	145
Trigly.	mg/dl	160	94	132	162	83
P-Lipid	mg/dl	200	172	250	180	159
質 NEFA	mg/dl	9.7	2.8	4.8	4.1	3.7
T-P	g/dl	7.0	6.2	7.0	6.6	7.0
蛋 A/G		2.9	2.7	1.7	2.4	2.0
白 γ-gl.	%	7.9	3.3	11.0	14.2	15.7
免疫グロブリン						
IgA	mg/dl	354	160	291	188	178
IgM	mg/dl	75	118	125	181	413
IgG	mg/dl	1000	440	1124	1028	1480

結果, 染色体の数と形はすべて正常であつた。

2. 血清, 尿についての主なる検査所見 (表 2)

症例1にGOT, GPTの軽度上昇 (本例では脂肪肝の存在を肝生検で認めた), 症例2にLDHの上昇を認めた。血清クレアチンはやや高目

で, 5例ではクレアチニンに比し高かつた。尿中クレアチン排泄量は被検5例全例において増加し, クレアチン係数は2.6~11.5であつた。血清電解質は正常であつた。脂質ではNEFAの低下が全例に認められた。免疫グロブリンについてはIgGの低下を1例に, IgMの低下および上昇を1

表3. 臨床検査成績Ⅱ

症 例		1	2	3	4	5	6
染 色 体		正 常	正 常	正 常	正 常	正 常	
白 内 障		+	+	+	+	+	+
頭蓋骨X線像	内 板 肥 厚	+	+	+	+	+	+
	トルコ鞍 架 橋	+	+	+	+	-	-
	トルコ鞍 面 積	72.6mm ²	64.2mm ²	75.1mm ²	47.8mm ²	55.0mm ²	80.6mm ²
骨 生 検	骨 梁 面 積	31%	48%	18%			
知 能 指 数		60	53	75	62	52	93
E G		8～9%	8～9%	8～9%	7～8%	7～9%	9%
筋 電 図	刺入電位延長	+	+	+	+	+	+
	low amplitude NMU	+	+	-	+	+	+
筋 生 検	核 増 加	+	+		+	+	
	ring fiber	-	-		-	+	
	sarcoplasmic mass	+	+		+	-	
下垂体- 副腎皮質	メトピロン試験	低下	正 常	正 常	正 常	正 常	
	デキサメサゾン抑制試験	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常	
	アルギニン負荷時 HGH		正 常	低下	正 常	正 常	
	インスリン負荷時 HGH			正 常		正 常	
	尿中17-KS mg/day	4.5	1.2	4.6	3.4	3.4	
	尿中17-OHCS mg/day	3.8	5.5	5.0	2.9	3.0	
	ACTH-Z負荷	正 常	正 常	正 常	遅 延	低 下	
甲 狀 腺	BMR (TSH負荷後)	-11%	-18(-25)%	-16(-33)%	-22(-10)%	-14(+5)%	-9.5%
	PBI (TSH負荷後)	6.7μg/dl	2.7(6.9)μg/dl	5.7(7.6)μg/dl	3.4(6.0)μg/dl	4.0(5.7)μg/dl	6.1μg/dl
	T ₄ RSU (TSH負荷後)	29.7%	30.6(34.1)%	27.0(31.9)%	25.9(27.9)%	30.0(30.9)%	24%
	¹³¹ I-uptake (TSH負荷後)		22.8(29.5)%	15.2(28.4)%	14.5(47.5)%	7.7(39.4)%	
辜 丸	触 診	萎縮性	萎 縮 性	萎 縮 性			
	生 検 上 の 変 化	+	+				
糖 代 謝	耐糖曲線	平 坦	平 坦	平 坦	正 常	平 坦	平 坦
	ブドウ糖経口 IRI	過 剰	正 常	過 剰	軽度過剰	正 常	正 常
	血糖下降 トルブタミド静注 IRI	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常	
		軽度過剰	正 常	正 常	正 常	軽度過剰	
	血糖上昇 グルカゴン静注 IRI		正 常	正 常	正 常	正 常	
		軽度過剰	過 剰	軽度過剰	正 常		
インスリン感性		正 常	正 常	正 常	正 常	正 常	

例に, IgAの低下を3例に認めた. CPKの上昇は症例2, 5, 6に, aldolaseの軽度上昇は全例に認められた.

3. 眼所見 (以下表3)

全例において水晶体前面の皮質直下に点状の白内障を, 症例4, 5では水晶体後面に星芒状の白内障を認めた.

4. 頭蓋骨X線像およびトルコ鞍像

頭蓋内板肥厚が程度の差はあるが全例に, トルコ鞍架橋が症例1~4に認められた. トルコ鞍面積を野木村²⁾の法に従い測定すると, 野木村の平均値(成人男 98 ± 20.2 , 成人女 $82 \pm 16.5 \text{ mm}^2$)に比較して6例中5例にトルコ鞍狭小が認められた.

5. 骨生検所見

症例1~3で行なつた. 採取部位は腸骨で, 10%ホルマリン固定, エチルアルコールで脱水, メチルエタクリレートで包埋し, millingcutterで厚さ 200μ に切り, 80μ まで研磨, マイクロラジオグラフを撮り, さらに 20μ まで研磨し, HE染色した. 検索部位は骨海綿質である. HE染色標本で, 骨梁面積をZeissのintegrating-disk turretを用い測定し表3の結果を得た. すなわち症例1, 2は明らかに骨硬化症であるといえる(写真1).

写真1. 症例2の腸骨の非脱灰HE染色標本($\times 40$).骨梁の増加が顕著で, 骨髓の減少が認められる. しかし骨吸収, 類骨の増加は見られない.

骨吸収, osteitis fibrosa, 類骨増加は3例ともみられなかった.

6. 知能指数および脳波

Wais法によるIQは症例6を除き低下しており軽愚から境界域までを示し, 脳波では2例に除波を, 4例にslow wavesを認めた.

7. 筋電図

全例に刺入電位の延長, 5例に随意収縮時のlow amplitude NMU voltageが認められた.

8. 筋生検所見

症例1, 2, 4, 5において行なつた. 採取組織は腕橈骨筋で, 症例1のみはさらに大胸筋についても検索した. 採取標本は10%ホルマリン固定し, HE, PAS, エラスチカ・ワンギーソン, PTAH染色を施し鏡検した.

被検全例に筋線維の断裂, 横紋消失があり, 特に症例1の大胸筋で筋線維の萎縮, 横紋消失が著明であつた. 中心核の鎖状配列, 念珠状配列は各例ともみられたが, 症例5では他に比して軽度であつた. ringfiberは症例5にみられたにすぎなかった. しかしsarcoplasmic massは症例5に認められず, 他の3例に認められた. sarcoplasmic schlauchは3例にみられ, とくに症例1の大胸筋で著明であつた. 間質の膠原線維の増加は症例1, 2の腕橈骨筋にみられ, 更に症例1の大胸筋には脂肪組織の増加が著明であつた.

9. 内分泌学的検査

a. 下垂体-副腎皮質

メトピロン($0.5 \text{ g} \times 4/\text{日}$)試験, デキサメサゾン($2 \text{ mg} \times 2 \text{ 日}$)抑制試験, Arg($30 \text{ g}/\text{生食} 500 \text{ cc}$)負荷によるHGH測定の結果は図1, 2に示す. メトピロン試験は症例1~5で行ない, 症例1が低反応を示した. デキサメサゾン抑制試験は症例1~5で行ない, 全例尿中17-OHCSの減少を示し正常反応を呈した. Arg負荷時HGH反応は症例2~5で行ない症例3が低下, その他は正常反応を示した.

図 1

図 2. アルギニン負荷試験

レギュラーインスリン (0.1u/kg) を負荷した場合のHGHは、症例5で前値14.0 μ g/mlに対し、40分値39.4 μ g/ml、60分値53.9 μ g/mlであった。また症例3では、インスリン静注後20~30分に低血糖症状を起こしたのでブドウ糖投与のやむなきにいたったが、HGHは前値0.3 μ g/mlに対し、30分値10.0 μ g/ml、50分値16.7 μ g/mlに上昇し、HGH反応は正常と解された。

症例1~5における尿中17-KS、17-OHCSの3日間平均の値は表3に、ACTH-Z (テトラコクチド1mg x 3日) 筋注し、尿中17-OHCSを測定した結果は図3に示す如くである。尿中17-KSは症例2が低下を示した他は正常、尿中17-OHCSは全例正常範囲にあつた。ACTH-Z負荷試験では症例4が遅延、症例5が低下反応を示した。

b. 甲状腺

図 3. ACTH-Z負荷試験

図 4. TSH負荷試験

症例1~6について行なつた結果は表3に示す如く、BMRの低下を全例に認めるが、PBIについては症例2、 ^{131}I -uptakeについては症例5のみに低下がみられた。TSH負荷24時間後の甲状腺機能検査を4例について行なつた結果は図4の如く、BMRを除いてはいずれも上昇を示した。

c. 性腺

睾丸は3例とも萎縮性で、症例1、2の生検ではspermatogenesisの低下、精細管の基底膜の肥厚、間質における間細胞の増加があつた。

図 5. ブドウ糖負荷試験

図 7. グルカゴン負荷試験

図 6. トルブタミド負荷試験

図 8. インスリン感性試験

d. 糖質代謝

症例 1～6 で行なつた 100 g G T T は図 5 に、トルブタミド 1 g 静注負荷時の血糖曲線および血清 I R I の推移は図 6 に、症例 2～5 で行なつたグルカゴン 1 mg 静注負荷時の血糖曲線および血清 I R I の推移は図 7 に、症例 1～5 で行なつたレギュラーインスリン 0.1u/kg 静注に対する感性試験の結果は図 8 に示すとおりである。ブドウ糖負荷では 6 例中 5 例に平坦な耐糖曲線を示した。その際の血清 I R I は症例 1, 3 で過剰反応、症例 4 で軽度過剰を呈し、症例 2, 5, 6 では正常反応であつた。トルブタミド負荷では 20 分値の血糖がいずれも前値の 52～69% に下降し、血清 I

R I は症例 1, 5 で軽度上昇を示した。グルカゴン負荷では全例に軽度の血糖上昇が認められ、この際の I R I は症例 3 で過剰反応、症例 2, 4 で軽度上昇を示した。レギュラーインスリンに対する感受性試験では全例血糖下降し、感受性を示し、症例 2, 3 では低血糖症状をもきたした。

10. 血漿および尿中のアミノ酸

症例 1～5 について、血漿および尿の遊離アミノ酸および尿の酸加水分解後のアミノ酸を測定した。

対照健康者としたものは、血漿では男 5 例、女 6 例(年令 20～40 才)、尿では男 5 例、女 6 例(年令 20～52 才)であつた。

試料としては早朝空腹時採血した血漿と、24時間尿を用い、1%ピクリン酸で除蛋白した後Dowex 1×8 (100~200メッシュ) でピクリン酸を除去し、溶出液をロータリーエバポレーターで濃縮した。尿の酸加水分解は6 N-HCl, 110°C, 22時間で行なつた。アミノ酸分析はアミノ酸自動分析計 (JLC-6AH) を用い、リチウム法で行なつ

た。

血漿遊離アミノ酸の測定結果は表4に示す如く、平均値としてArgの減少とGlu+Glnの増加を認め、尿遊離アミノ酸 (表5) ではAsn, Ileが減少し、尿中排泄増加を示す遊離アミノ酸はなかつた。加水分解後の尿中アミノ酸 (表6) ではHyp, Val, Ile, Leu, Tyrの減少を認めた。

表4. 血漿遊離アミノ酸

	三 林	健 常 者*	症					例
		mean±Sd	1	2	3	4	5	mean±Sd
Orn		0.409±0.306	0.317	1.163	0.159	1.057	0.317	0.603±0.420
Lys	2.07	1.189±0.784	1.433	2.105	0.365	2.003	1.360	1.453±0.620
His	0.67	0.587±0.309	0.403	0.745	痕 跡	0.776	0.326	0.450±0.288
Try	0.15	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡
Arg	0.78	0.804±0.406	0.105	0.505	痕 跡	0.401	0.122	0.227±0.192***
Tau	0.50	0.536±0.224	0.438	0.463	0.338	0.538	0.488	0.453±0.066
Asp	0.20	0.064±0.027	0.106	0.067	0.040	0.093	0.053	0.072±0.025
Hyp		0	0	0	0	0	0	0
Thr	0.83	1.051±0.289	1.251	1.391	0.548	1.227	1.370	1.157±0.311
Ser	3.70	0.915±0.192	7.041	0.977	0.483	0.977	1.124	2.120±2.470
Asn		0.438±0.439	24.137	0.410	0.198	0.449	0.436	0.377±0.102
Glu	0.47	9.589±4.190		14.312	15.866	21.527	17.743	17.362±2.694**
Gln								
Pro	0.93	1.012±0.315	1.025	1.359	0.771	1.151	0.633	0.988±0.260
Gly	0.94	1.272±0.364	1.584	1.629	0.946	1.351	1.404	1.383±0.242
Ala	1.99	2.447±0.644	3.680	3.029	2.013	2.495	1.648	2.573±0.722
Val	1.19	1.878±0.533	2.261	1.687	1.652	2.144	1.359	1.821±0.334
Cys	0.70	0.473±0.413	痕 跡	0.697	痕 跡	痕 跡	痕 跡	0.139±0.279
Met	0.16	0.212±0.105	0.358	0.388	0.269	0.358	0.298	0.334±0.044
Ile	0.44	0.533±0.161	0.748	0.551	0.577	0.748	0.446	0.614±0.118
Leu	0.75	1.008±0.261	1.115	1.036	0.905	1.229	0.748	1.021±0.187
Tyr	0.50	0.659±0.234	1.105	0.707	0.380	0.652	0.417	0.652±0.260
Phe	0.42	0.495±0.175	1.107	0.611	0.413	0.578	0.396	0.621±0.258

(mg/dl)

(mg/dl)

* n=11

** 対照との差 p<0.01

*** 対照との差 p<0.05

表 5. 尿中遊離アミノ酸

	三林	健 常 者*	症 例					
		mean ± Sd	1	2	3	4	5	mean ± Sd
Orn		1.5 ± 0.7	6.6	1.7	0.6	0.5	0.2	1.9 ± 2.4
His	227	151.2 ± 125.0	211.1	91.6	57.6	55.5	126.6	108.5 ± 57.5
Try	87	48.6 ± 14.7	43.0	29.9	82.1	8.8	59.6	44.7 ± 25.0
Arg	11	痕 跡	14.7	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	
Tau	60	130.6 ± 62.6	77.9	119.3	115.8	41.4	149.4	100.8 ± 37.4
Asp	5	14.8 ± 7.4	15.8	14.4	16.4	5.8	3.8	11.2 ± 5.3
Hyp		0	0	0	0	0	0	0
Thr	20	29.6 ± 16.1	42.5	21.2	12.9	11.6	43.6	26.4 ± 14.0
Ser	102	51.2 ± 15.9	46.7	32.9	34.2	18.5	58.6	38.2 ± 13.6
Asn		19.9 ± 9.5	11.4	6.6	5.3	3.9	13.8	8.2 ± 3.8**
Glu	4	250.7 ± 133.2	138.8	89.0	0	40.6	182.2	136.1 ± 66.7
Gln								
Pro		0	0	0	0	0	0	0
Gly	101	122.6 ± 35.3	179.3	132.6	129.0	78.3	238.1	151.5 ± 53.8
Ala	30	37.1 ± 13.5	66.7	33.4	54.1	11.6	39.3	41.0 ± 18.7
Val	8	3.3 ± 1.7	4.2	2.8	3.4	1.9	4.4	3.3 ± 0.9
Cys	30	5.3 ± 6.0	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡
Met	8	4.8 ± 3.6	3.5	7.1	7.7	0.5	7.2	5.2 ± 2.8
Ile	11	3.5 ± 1.4	1.9	1.9	2.5	1.3	2.4	2.0 ± 0.4**
Leu	10	8.6 ± 4.3	8.7	4.3	4.2	7.2	4.4	5.8 ± 1.8
Tyr	19	21.0 ± 10.8	31.0	11.7	14.1	6.1	12.2	15.0 ± 8.4
Phe	10	8.3 ± 3.9	10.8	7.2	8.8	4.2	7.9	7.8 ± 2.1

* n=9

註 1) LysはNH₂との分離不良のため表示しなかった。

** 対照との差 p<0.01

註 2) GluとGlnとの分離不充分のため一括して計算した。

III. 考 案

6 症例は頸部、胸部、手掌の筋萎縮、舌と拇指球のpercussion myotonia、前頭部脱毛、筋電図上 myotonic discharge の存在などから、臨床的に典型的な myotonic dystrophy と診断した。

1. 遺伝関係について

本症は一般に常染色体性優性遺伝とされているが、従来の報告においても必ずしも優性遺伝とはいえないようで、孤発例、同胞発症例が多い。自験の 6 例のうち 1 例は全く家族歴がなく、交通事故による頭部打撲で約 1 週間意識不明に陥り、その後本症の発症をみたという家族の話であり、頭部打撲が誘因となつている印象を受ける。他病院での脳血管写には異常を認められておらず、本症発症にかんする一つの興味ある示唆を与えるように思われる。他の 5 例の家族歴では、1 例父に本症の疑い、2 例で同胞発生、1 例従姉に本

表 6. 加水分解後尿中アミノ酸

	健 常 者*	症 例					
	mean ± Sd	1	2	3	4	5	mean ± Sd
Orn	10.9 ± 2.9	15.5	7.3	11.1	3.5	9.0	9.3 ± 4.0
His	218.5 ± 148.1	218.1	74.3	91.0	54.7	140.0	115.6 ± 58.5
Try	58.1 ± 20.4	42.6	14.6	30.8	4.7	25.7	23.7 ± 13.1
Arg	23.8 ± 8.3	29.2	17.3	22.9	6.4	16.5	18.4 ± 7.6
Tau	207.7 ± 94.6	87.1	138.6	146.0	43.7	170.1	117.2 ± 45.6
Asp	160.3 ± 43.7	139.0	123.2	117.3	48.3	117.2	109.0 ± 31.4
Hyp	63.8 ± 35.5	7.8	19.0	10.2	2.9	6.8	9.3 ± 5.4**
Thr	51.9 ± 21.3	62.4	42.3	29.3	21.3	61.6	43.4 ± 16.6
Ser	76.4 ± 26.0	70.9	56.5	57.0	28.0	81.1	58.7 ± 17.9
Glu	306.4 ± 109.3	534.7	337.0	412.1	130.7	257.1	334.3 ± 136.9
Pro	68.8 ± 30.9	49.5	55.0	45.3	15.4	36.2	40.3 ± 13.9
Gly	317.3 ± 66.3	287.6	241.1	328.1	126.3	326.5	261.9 ± 74.9
Ala	79.3 ± 38.3	107.9	56.8	96.1	27.9	76.9	73.1 ± 28.5
Val	20.5 ± 4.8	16.7	14.5	15.9	5.8	15.6	13.7 ± 4.0***
Cys	34.6 ± 20.3	44.6	19.4	29.2	6.4	痕 跡	19.9 ± 15.9
Met	14.2 ± 5.9	13.7	10.0	15.0	4.1	12.9	11.1 ± 3.9
Ile	12.8 ± 3.4	8.7	9.5	8.7	5.6	8.3	8.2 ± 1.3***
Leu	27.5 ± 6.9	25.7	19.6	20.4	9.0	18.7	18.7 ± 5.4***
Tyr	41.8 ± 20.5	45.7	20.3	27.6	13.0	19.1	25.1 ± 11.3***
Phe	30.8 ± 6.8	30.0	22.2	22.2	8.8	19.0	20.5 ± 6.9

(mg/day)

* n=9

註 1) LysはNH₂との分離不良のため表示しなかった。

** 対照との差 P<0.01

*** 対照との差 P<0.05

症の疑いあり、白内障は 4 例に認められるようである。しかし典型的な累代発現は認められない。

本症において染色体の異常が認められたとの報告もあるが、われわれの症例では正常であつた。

2. 白内障の合併について

白内障の合併については Greenfield (1911 年) が最初に報じ、その特徴は細塵状、点状で赤や緑に輝き、皮質下に近い前後、特に後皮質に局限していることで、さらに進行すると星芒状を呈し、前者は Vogt type、後者は Fleischer type と称されている³⁾。われわれの症例では全例に白内障を認め、症例 4、5 は Fleischer type を示し、レンズ摘出術を受けた。罹病期間は症例 4 が 13 年、症例 5 が 7 年で他の症例に比し長いが、罹病期間と白内障症状の程度との間には特別の関係はないように思われた。浜崎ら⁴⁾による本邦報告例では、本症の白内障合併率は 75% であるが、田坂ら⁵⁾は 90

%以上の存在を推定しており、白内障の特徴的所見を目標とすれば本症診断の一助として有力と考えられる。

3. 骨変化について

骨変化については頭蓋骨の異常にかんしての報告が多い。その異常は頭蓋骨内板肥厚、トルコ鞍狭小および架橋形成、前頭洞拡張である。Leeら⁶⁾は本症18例につきX線所見を検討し頭蓋冠肥厚、トルコ鞍狭小を認め、またKrainら(1971年)はトルコ鞍狭小は30%にみられるとしている。自験例では程度の差はあるが頭蓋内板肥厚を6例全例に、トルコ鞍狭小、橋形成を4例に認めている。Leeら⁶⁾は思春期前に発症すればこれらの変化も強くなり、臨床症状の程度ともよく関連すると述べているが、自験例では思春期をすぎた年令で発症したと思われる例でもかなり著明に頭蓋骨の異常をきたしている。

本症の骨生検にかんする報告は見当らない。著者らが腸骨について行なつたところでは、生検3例中2例に骨硬化症の所見があり、頭蓋骨内板肥厚と同意義と考えられ、かような骨変化は全身性であろうと解釈した。

4. 知能および脳波について

本症に知能低下の合併することは一般によく知られており、われわれは6例中5例に認めた。田坂ら⁵⁾は本症発症と前後して漸次知能低下を来した1例を報告しているが、自験症例3は県立高校を卒業しており、その後症状発現にしたがつて知能低下を来したものと思われ、田坂らの報告例に似ている。

脳波による異常所見も本症に認められ、その異常としては基礎波の徐波化がある。更井ら⁷⁾は8~10c/sの不規則な波で、7c/sを混ざる例を認めているが、自験例でも基礎律動は8、9c/sの遅いα波であり、2例では7c/sのθ波がかなり混在している。

5. 筋電図について

刺入電位の延長、随意収縮時にshort durationのlow amplitude NMU voltageを認めることは本症

の特徴とされ⁸⁾、本疾患の診断にも有力となつている。自験例でも刺入電位延長を全6例に、low amplitude NMUを5例に認めている。

6. 筋生検について

本症に比較的特有な所見として鎖状核、ring-fiber, sarcoplasmic massの存在があげられており⁹⁾本症診断の一助となつている。しかしringfiber, sarcoplasmic massは他の神経筋疾患でもみられている⁹⁾。自験例では鎖状核は被検全例に認められたがringfiberは1例にしか認められず、従来の報告より頻度は少なかつた。sarcoplasmic massは4例中3例に認められた。

7. 血清生化学的所見について

a. CPK, aldolaseについて

本症ではこれらの値は、正常またはわずかに上昇する程度とされている⁹⁾。自験例でもCPKは3例で軽度上昇している他は正常範囲で、aldolaseは全例が軽度の上昇を示しているにすぎない。既に周知の事実であるがdystrophyの存在にも拘らず、これら筋に特異性の高い酵素が著明に上昇しないことは、クレアチンの尿中排泄増加が他の神経筋疾患に比し比較的軽度であることと同様に、興味あることである。

b. 免疫グロブリンについて

Wochnerら(1966年)は19例中15例にIgGの濃度の低下と異化亢進を認め、Jensenら(1971年)も同様のことを認めている。しかしIgA, Mについては正常とする報告が多い。本邦では黒岩ら(1967年)が4例中2例にIgGの低下を認めている。自験例ではIgGの低下は1例に、IgMは1例で低下、1例で上昇を、IgAは3例に軽度低下を認め従来の報告とやや異なつた結果を示している。IgGの低下は症例によつて差があり、本症の一般的徴候ではないことが考えられた。

8. 内分泌機能検査について

a. 下垂体-副腎皮質機能について

トルコ鞍狭小、架橋形成のあることから下垂体の器質的変化が推察され、前葉の萎縮を報告するものもあり(松岡ら, 1969年)、更井ら⁷⁾は腺腔拡

大と好酸性細胞の減少を報告している。メトピロン試験では、反応低下（森ら、1968年）と正常¹⁰⁾の報告があり、デキサメサゾン抑制試験では正常の報告がある¹⁰⁾。自験例ではメトピロン試験で症例1が低下反応を示し、デキサメサゾン抑制試験では大槻ら¹⁰⁾の報告と同じく全例正常反応を示した。また、Arg負荷によるHGH反応は3例で正常、1例で低下、インスリン負荷によるHGH反応は施行した2例ともに正常であつた。これらの結果を総合すると、5例について行なつた検査の中で、なんらかの検査で機能低下の結果を示したものは2例（症例1、3）があるが、総括的判断としては、被検5例ともに下垂体前葉機能はほぼ正常であつたとみてよいと思われる。なおなんらかの機能検査で反応低下を示した例のトルコ鞍が特に狭小であるという関係もなかつた。

ここで興味あることは、大槻らはインスリン低血糖のさいのHGH反応は正常であるが、Arg負荷によるHGH反応は欠如し、同じくHGH反応でも両者の間に解離のあつた1例を報告しているが、自験例においても症例3ではこの解離現象が認められた。この解離は、中川ら¹¹⁾によれば間脳疾患の或る種のものでみられ、Argの作用部位がインスリン低血糖時の作用部位よりも下位であることから生ずる可能性があるという。今後検討に値する問題であろう。

副腎皮質の組織像については萎縮を報告するものがある⁷⁾。機能検査では尿中17-KS、17-OHCSの排泄とACTH試験において異常を報告するもの（Shimrigk1966年、田坂ら⁵⁾、大淵ら1969年）と、正常を報告するもの¹⁰⁾とがある。自験例では尿中17-KSの排泄低下を1例に認めたが、17-OHCSについては被検5例全例正常範囲にあつた。ACTH負荷による尿中17-OHCS排泄の経過は1例低下、1例遅延反応を示した。自験例の副腎皮質機能は従来の報告の如く、症例によつて差があり、一定の傾向は示さなかつたといえる。また下垂体副腎皮質機能と罹病期間の間にも直接の関係はないと考えた。

b. 甲状腺について

本症では一般にBMRの低下を認め、PBI、T₃RSU、¹³¹I-uptakeは正常を示す報告が多く、Jacobson（1955年）はこのBMRの低下は筋の萎縮に基づく代謝低下の結果であるとしているが、一方、大槻ら¹⁰⁾はBMRと¹³¹I-uptakeの低下があり、PBIは正常下限、T₃RSUは正常の1例を報告し、BMRの低下を単に甲状腺以外の要因によるものとはいえないと述べている。

自験例では、BMR低下は全6例に認め、PBIの軽度低下を1例に、¹³¹I-uptake低下を1例に認めたが、その他の甲状腺機能検査所見を考慮するとき、必ずしも甲状腺機能低下があるとは考えにくい。また4例についてTSH負荷試験を行なつた結果ではBMRの他はいずれも上昇を示したことから、本症においては甲状腺性の機能低下はなく、BMRの低下は従来の報告と同様に甲状腺以外の因子によるものと考ええる。ただし今回¹³¹I-uptakeの軽度低下を示した例においても、種々の下垂体機能検査は正常であつたから少なくとも下垂体機能低下によるものではないであろう。

c. 性腺について

本症の内分泌障害の頻度の高いものとして睾丸萎縮がある。本邦報告例では67%である⁴⁾が実際はもつと多いものと思われる。組織像については腺組織の萎縮、基底膜の肥厚、精細管周囲の結合組織増生、spermatogenesisの低下などを認める報告が多い。自験例でも睾丸は萎縮性、軟で、2例について行なつた生検像は従来の報告例に一致する。症例2は結婚後7年を経過するが子供はない。

女性の場合には男性ほど障害は強度ではないが、月経異常、早期閉経、流産などが多発するとされている。今回の女性例では月経は全例順調である。しかし症例5は25才で結婚し、3年間結婚生活を続けたが一度も妊娠せず、症例6は28才第1子正常分娩、30才第2子死産し、32才第3子分娩の際は早期破水、陣痛微弱を伴い仮死分娩にて現在脳性麻痺と診断されている。症例6の場合第2子、第3子分娩の際は本症の発症後と考えら

れ、本症の影響が充分考えられるところである。

d. 糖質代謝について

耐糖曲線の異常については比較的古くから知られ、糖尿病型を報告するもの (Jacobson 1955 年, Stanbury 1954 年) と平坦な曲線を報告するもの (Marschall 1959 年) とがある。本邦では平坦な曲線を報告するものが多い (大淵ら 1969 年, 大槻ら¹⁰⁾, 斉藤ら¹²⁾)。自験例でも 6 例中 5 例に平坦な耐糖曲線を認めた。

1967 年 Huff ら¹¹⁾ は本症 6 例にブドウ糖を投与したところ血清 IRI が著しく上昇したことを報じ、1968 年にはグルカゴン、トルブタマイド静注でも著しい IRI 上昇を示すことを発表した¹³⁾。その後これにかんする報告が相次いで出され、1969 年 Jackson らは 3 例中 1 例に IRI の上昇を、Gorden らは 12 例中 7 例に IRI 過剰反応を報告したが、Mendelsohn らによればブドウ糖経口投与で 11 例中 1 例、トルブタマイド静注で 9 例中 2 例、グルカゴン静注では 1 例にしか IRI の上昇が認められなかつたという。1970 年になり Walsh ら¹⁴⁾ は本症 20 例中 17 例に、本症家系非発病者 25 例中 10 例に IRI 高値を認め、本症早期発見にもブドウ糖経口投与時の IRI 測定が有用であると指摘した。また Bird らも 10 例中 4 例に過剰反応を認めた。本邦では大淵ら (1969 年) は 2 例中 1 例に、斉藤ら¹²⁾ は 4 例全例にブドウ糖、トルブタマイド負荷による IRI の高値を認めている。

自験例でみるとブドウ糖経口投与で 6 例中 3 例に IRI 過剰反応を、トルブタマイド負荷では 5 例全例に有意の血糖下降と、2 例に IRI の軽度増加を認めている。しかし Huff ら¹³⁾ の報告ほどの値には達しなかつた。グルカゴン負荷では 4 例全例軽度の血糖上昇を示し、3 例に IRI の高値を認め、Huff ら¹³⁾ の報告に近い結果を得た。

かように報告者により耐糖曲線に差があり、IRI についても上昇を認める例と、認めない例がある。しかし IRI の高値を認める例でも低血糖症状はきたさず、外来性インスリンには感受性を示し、トルブタマイド静注にて血糖下降を示し、

空腹を長時間続ければ血糖下降と IRI の減少を示すことから血糖調節機構は正常であるとされている¹¹⁾。自験例でもインスリン感受性あり、トルブタマイド静注により血糖下降し、グルカゴン静注によつては血糖上昇し、血糖調節は正常と考えられる。

インスリンは、筋の ribosome によるアミノ酸からの蛋白合成を直接刺激し、また筋細胞分化と myotube 形成とを引きおこすという報告があるところから、Huff らは myofibril の形成および蛋白合成に際し、過剰のインスリンが必要とされるならば、本症のインスリン過剰分泌の説明はつくし、過剰インスリン分泌は筋再生を促すための代償機構であろうと想定している。しかしこの考えでは IRI 高値の際、低血糖をおこさないことの説明はつかず、immunoassay によつて測られるインスリンの活性と生物学的活性との間の解離、末梢の糖利用における抵抗性、あるいは antagonist の関与などの問題が考えられているが、これらについての結論は得られていない。

9. 血中、尿中アミノ酸について

今回対照とした正常人の血漿遊離アミノ酸を三林¹⁵⁾のデータと比較すると (表 4), Try, Asp, Ser の他は余り差はない。尿については (表 5) Tau, Asp が多く、Cys, Try, Ser, Ile は少なかつた。尿の値は血漿より変動が大きい、三林¹⁵⁾によればこの尿中アミノ酸排泄の変動については、人種差、性差、季節差などはあまり関係なく、食事の影響によることが大きいという。

本症の血漿遊離アミノ酸については Gly, Tyr, Phe, Glu, Orn の増加を報告するもの¹⁶⁾¹⁷⁾と、正常を報告するもの¹⁸⁾がある。われわれの今回の症例では Arg の減少と Glu + Gln の増加を認めた。従来の報告とわれわれの結果とを勘案すると、本症に特有なパターンはないようである。

本症の尿遊離アミノ酸については中尾ら¹⁶⁾は Tau, Leu の軽度増加を、Emery ら¹⁷⁾は Thr, Ser, Gln, Gly の増加を、Carver ら¹⁸⁾はアミノ酸全般の低下を、Bank ら¹⁹⁾は正常を報じ、報告者により

区々である。自験例ではAsn, Ileが減少していたが、尿中排泄増加を示したアミノ酸はなく、従来の報告と異なっている。

骨の有機成分の94%はコラーゲンが占めるといわれ、その組成アミノ酸にはGly, Pro, Ala, Hypが多く含まれている。この中でHypはコラーゲンとそれに類似の構造蛋白質にのみ見出され、一般の蛋白に含まれていない特殊なアミノ酸で²⁰⁾、コラーゲン蛋白の合成される過程でProが水酸化されてつくられると考えられている。したがって尿中Hypはコラーゲンの分解により生じ、その大部分はペプチド結合をしているものと考えられている。著者らは自験例の腸骨生検にて骨硬化症が認められたので、この変化がコラーゲン代謝にどのように反映されているかを知るために、主に尿中Hypに注目して加水分解後の尿中のアミノ酸を測定した。本症にかんしての水解後の尿中アミノ酸についての報告は見当らないようである。その結果、Hypは対照健常者より増加を示すことなくむしろ減少し、Val, Ile, Leu, Tyrの減少も認められた。Proは減少気味であつたが有意の差はなかつた。骨生長や骨破壊を伴う疾患では尿中Hypが増加することが知られているが、骨硬化症と尿中Hypの関係については今後の検討にまきたい。

IV. 結 論

6家系由来の6例のmyotonic dystrophyについて内分泌学的諸検査、血漿および尿中のアミノ酸の測定、骨組織像その他の検査を行ない、これらを検討し、次の結果を得た。

- 1) 自験例では典型的な累代発現は認められなかつた。また染色体には異常がなかつた。
- 2) 白内障の合併は全例にあり、本症状の合併率は高いと考えられる。
- 3) 腸骨生検にて3例中2例に骨硬化症の所見を認めた。また被検5例のすべてにおいて加水分解後の尿のHypの低下がみられたが、これと骨硬化症と関係あるか否かは不明である。
- 4) 血清免疫グロブリンについてはIgGの低下は6例中1例にのみ認められ、3例においてIgA

が低下していた。

5) 下垂体副腎皮質機能はほぼ正常と思われたが、1例にメトピロン試験で低下、1例で尿中17-KSの排泄低下がみられた。アルギニンおよびインスリン負荷時のHGH反応は2例中1例で解離していた。

6) 全例にBMRの低下が認められたが、これは甲状腺以外の要因によるものであり、甲状腺機能は全例正常と考えられた。

7) ブドウ糖負荷時の耐糖曲線は6例中5例で平坦であつた。トルブタマイド静注による血糖下降、グルカゴン静注による血糖上昇およびインスリン感性は被検全例において正常であつた。ブドウ糖負荷、トルブタマイド静注、グルカゴン静注のさいのIRIはそれぞれ2~3例において軽度過剰ないし過剰反応を呈した。

8) 血漿遊離アミノ酸では健常者群と比較してArgが減少、Glu+Glnが増加、尿中遊離アミノ酸ではAsn, Ileが減少、加水分解後尿のアミノ酸ではHyp, Val, Ile, Leu, Tyrが減少していた。

(今回の報告にあたり眼科的検査をしていただいた本学眼科学教室丸子順子講師、筋電図の検査をしていただいた本学整形外科教室筋電図グループ諸氏、知能および脳波の検査をしていただいた本学神経精神科学教室の諸氏、ならびに種々御援助賜わった当教室柏倉昭技師、朽木セツ嬢に深甚の謝意を表します。)

文 献

- 1) Huff, T.A., Horton, E.S. and Lebovitz, H.E.: Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. New Engl. J. Med., 277: 837, 1967. —2) 野木村琢之: 転跡線移動方式断層撮影法(Roulettes Tomography)(第9報)臨床的应用(第4報)トルコ鞍断層撮影(第4報)断層撮影に依るトルコ鞍の計測, 日医放線会誌, 22: 102, 1962. —3) Duke-Elder, S. and Jay, B.: Disease of the lens and vitreous; glaucoma and hypotony. System of Ophthalmology, Vol. XI, Herry Kimpton, London, 1969, p. 183. —4) 浜崎勝幸: 皮膚線条を伴う myotonic dystrophy の一家系, 通信医学, 22: 309, 1970. —5) 田坂定孝, 吉植庄平, 余村吉一, 大橋辰哉, 山中正巳, 岡庭弘, 尾形悦郎, 藤田雄二, 松村俊彦, 阿部薫, 井上昇: Myotonia Dystrophica. 内科, 6: 528, 1960. —6) Lee, K.F., Lin, S. and

- myotonic dystrophy. An analysis of 18 patients. *Amer. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.*, 115: 179, 1972. —7) 更井啓介, 石野博志, 吉岡千尋, 小椋力, 五明田学: 筋緊張性異常症の剖検1例, *臨床神経*, 9: 1, 1969. —8) 田辺等: 筋強直性ジストロフィーの診断, とくに概念の検討および病態診断について, *内科*, 25: 646, 1970. —9) Bethlem, J. and Van Wijngaarden, G.K.: The incidence of ringed fibres and sarcoplasmic masses in normal and diseased muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 26: 326, 1963. —10) 大槻真, 大槻礼子, 佐古田雅弘: 筋強直性ジストロフィー症の1例, 一特に内分泌像に関して一, *綜合臨牀*, 20: 835, 1971. —11) 中川光二, 岡本正敏, 堀内淑彦, 真下啓明: 間脳・下垂体疾患における成長ホルモン分泌刺激試験, *Arginine 試験および insulin 試験*, *最新医学*, 24: 2333, 1969. —12) 斉藤毅, 奥山牧夫, 三浦亮, 佐藤徳太郎, 佐藤隆夫, 本間一男, 安田圭吾, 鳥飼竜生, 高瀬貞夫: *Dystrophia myotonica* における耐糖尿能異常について, *糖尿病*, 13: 36, 1970. —13) Huff, T.S. and Lebovitz, H.: Dynamics of insulin secretion in myotonic dystrophy. *J. clin. Endocrinol.*, 28: 992, 1968. —14) Walsh, J.C., Turtle, J.R., Miller, S. and McLeod, J.G.: Abnormalities of insulin secretion in *dystrophia myotonica*. *Brain*, 93: 731, 1970. —15) 三林英子: アミノ酸代謝の研究. —正常日本人及び妊娠・出産時の血中及び尿中アミノ酸の消長一, *日体質誌*, 31: 10, 1968. —16) 中尾喜久, 寺尾寿夫, 茂在敏司: アミノ酸代謝の研究 III 各種筋肉疾患における尿中および血中アミノ酸, *臨床神経学*, 5: 145, 1965. —17) Emery, A.E.H. and Burt, D.: Amino acid, creatine and creatinine studies in myotonic dystrophy. *Clin. Chim. Acta*, 39: 361, 1972. —18) Carver, M.J., Dutch, S.J. and Wittson, C.L.: Aminoaciduria in representative neuromuscular disorders. *Metabolism*, 10: 582, 1961. —19) Bank, W.J., Rowland, L. P. and Ipsen, J.: Amino acids of plasma and urine in diseases of muscle. *Arch. Neurol.*, 24: 176, 1971. —20) 大高裕一: 結合組織—構造と代謝, 病態とその診断一, 第1版, 宇宙堂八木書店, 東京, 1968, p.29.