著しい高インスリン血症を認めた筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の 1 例

筑波大学臨床医学系神経内科

宮崎邦彦 渡邊雅彦 上野友之 望月昭英 庄司進一

概要 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) において高インスリン血症を認めることが知られている。特に糖負荷後の高インスリン血症の頻度は高く、インスリン抵抗性の機序について研究が進められている。今回、我々は遺伝子診断にて診断を確定しえた DM1 症例においてブドウ糖負荷後のみならず、空腹時にも著しい高インスリン血症を認めた。本症における著しいインスリン抵抗性の結果、耐糖能障害が明らかになる前にグルコース負荷前後にわたる著しい高インスリン血症を示す時期がある可能性がある。〔日内会誌 94: 337~339, 2005〕

Key words: 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1), 高インスリン血症, myotonin protein kinase, CTG repeat

症 例

患者: 16 歳, 女性。主訴: 手指のこわばり。家族歴: 2 人姉妹の次女で, 父親に若年性禿頭をみとめた。ミオトニアの家族歴なし。現病歴: 6 歳頃より IQ80 程度の学習障害が認められていた。8 歳より 15 歳まで, けいれん発作のため, テグレオールを内服していた。内服を中止した 2003 年 1 月よりハサミを使っている時に右手が動かなくなり, 手指をぬくことができなくなった。また, 右手を握ると, 開くことができないこともあった。入院時現症: 身長 150.4cm 体重 44.7kg 体温 36.5℃ その他一般身体所見に特記なし。神経学的所見: 長谷川式簡易知能評価スケール 26/30 点と, 計算と数字の逆唱で減点あり。脳神経系では, 軽度の眼瞼下垂, 側頭筋萎縮を認めた。運動系では把握性ミオトニア, 叩打性ミオトニアを認めた。血算・凝固・尿一般・生化学心電図検査で異常所見は見られなかった。

細隙灯検査で, 皮質下にごく軽度の白内障がみられた。頭部 X 線写真では, 頭蓋骨の肥厚を認め, MRI では対称性の軽度の脳室拡大と頭蓋骨内板肥厚を認めた。筋電図検査では, 短母指屈筋にて刺入時に漸減性の約 50Hz の陽性鋭波をみとめ, ミオトニア放電と判定した。75g OGTT では, 負荷前/30 分/60 分/90 分/120 分の血糖は 96/176/166/105/101mg/dl で境界型の耐糖能障害を示した。IRI は 72/304/246/46/33μU/ml で負荷前より著しいインスリンレベルの高値を示し, Insulinogenic Index 2.9 と高値を示した。また, HOMA-R 17.1 と著しいインスリン抵抗性の値を示した。DM キナーゼの Southern blot 解析の結果 (図), 患者において, コントロールよりも 1.2kb 大きな DNA 断片が検出された。この断片は, CTG3 塩基反復配列を含んでおり, CTG 反復配列は約 400 回の増大と判定し, 診断を確定した。

〔平成 15 年 11 月 8 日 第 513 回関東地方会推薦〕

Marked hyperinsulinemia in a patient with myotonic dystrophy.

Kunihiko Miyazaki, Masahiko Watanabe, Tomoyuki Ueno, Akihide Mochizuki and Shin'ichi Shoji: University of Tsukuba, Department of Neurology, Tsukuba.

図. DMキナーゼ遺伝子のSouthern blot解析
左はEcoR1 消化ゲノムDNA, 右はBglI 消化ゲノムDNAを用いたSouthern blot解析. レーン 1 はコントロールDNA, レーン 2 は患者DNA. いずれの解析でも患者DNAにおいてコントロールDNAよりも約 1.2kb大きな断片シグナルを認める.

表. 筋強直性ジストロフィー患者における空腹時ならびに糖負荷時インスリンレベル

author, year	case	F-IRI level (control) (μ U/ml)	Σ IRI (control)
Moxley RT et al 1978 ¹⁾	6	11 ± 1 (10 ± 1)	373 ± 131 (171 ± 54)
Festoff BW et al 1979 ²⁾	6	11.4 ± 3.2 (13)	332 ± 114 (284)
Vialettes B et al 1985 ³⁾	8	26 ± 1.5 (11 ± 2)	
Takano K wt et al 1990 ⁴⁾	9	11.1 ± 1.4	240 ± 30 (94 ± 15)
Krentz AJ et al 1990 ⁵⁾	10	7.5 ± 1.6 (2.4 ± 0.4)	202
後藤 尚ら 1995 ⁶⁾	6	4.8 ± 1.7 (3.6 ± 1.4)	
Fernandez-RJM et al 1999 ⁷⁾	22	4.7 ± 2.5 (2.16 ± 1.3)	
本例		72 (5 ~ 20)	583

$$\Sigma \text{IRI} = \text{IRI}_{30'} + \text{IRI}_{60'} + \text{IRI}_{120'}$$

考 察

DM1 における糖負荷試験では糖負荷後の高インスリン血症が高頻度であり(表), 本症ではインスリン抵抗性があると考えられている. 本例においても同様の傾向を認めたが, 負荷後インスリンレベルは既報と比較しても最も高い水準にある.

DM1 はDMPK遺伝子の3' 非翻訳領域にあるCTG3 塩基反復配列の増大により発症する. その病態メカニズムとして増大したCUG反復配列を有した転写産物(CUG-repeat RNA)が核内に蓄積しRNA結合蛋白(CUG-BP)の機能障害をきた

す機序が注目されている⁸⁾. この結果, トランスドミナント効果によりいろいろな遺伝子の転写産物のalternative splicingを障害し多様な細胞機能障害を来すとされる. さらにこのようにして障害される標的遺伝子には骨格筋インスリン受容体遺伝子や筋特異的クロールチャンネル遺伝子が含まれることが明らかにされており, 前者がインスリン抵抗性, 後者がミオトニアの原因と考えられる. すなわち, DM1 患者骨格筋ではCUG-repeat RNAの核内蓄積により, CUG-BPの発現レベルが上昇し, インスリン受容体遺伝子のエクソン11のalternative splicingが影響を受

け,エクソン 11 を含まないIR-Aアイソフォームの転写産物が増えるが,このIR-Aはインスリン応答が弱いためインスリン抵抗性の原因となるという機序が提唱されている⁹⁾。

本例では負荷前後にわたるインスリンレベルの著明な高値を示しており,上記の機序による末梢組織の著しいインスリン抵抗性があると考えられる。この結果,連続的なインスリン分泌を余儀なくされた膵ラ氏島β細胞はやがて疲弊をきたし,耐糖能障害を生じさせるとともに,その後空腹時のインスリンレベルは維持できなくなるのではないかと予測した。

遺伝子診断により診断したDM1 症例において,同症のインスリン分泌調節障害の初期像を検索しえたと考え報告した。

文 献

- 1) Moxley RT, et al: Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 62: 857-867, 1978.
- 2) Festoff BW, et al: Evaluation of the insulin receptor in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 6: 60-65, 1979.
- 3) Vialettes B, et al: Mechanism and significance of insulin resistance in myotonic dystrophy. *Horm Metabol Res* 18: 395-399, 1986.
- 4) Kahei T, et al: Binding activity and autophosphorylation of the insulin receptor from patients with myotonic dystrophy. *J Lab Clin Med* 115: 688-695, 1990.
- 5) Krentz AJ, et al: Abnormal regulation of intermediary metabolism after oral glucose ingestion in myotonic dystrophy. *Metabolism* 39: 938-942, 1990.
- 6) 後藤 尚, 他: 筋緊張性ジストロフィー症における高インスリン血症の成因に関する検討. *脳神経* 47: 251-254, 1995.
- 7) Fernandez-Real JM, et al: Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *DIABETES* 48: 1108-1112, 1999.
- 8) Timchenko LT: Myotonic dystrophy: The role RNA CUG triplet repeats. *Am J Hum Genet* 64: 360-364, 1999.
- 9) Savkur RS, et al: Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nature Genet* 29: 40-47, 2001.