

＜シンポジウム (3)—5—1＞神経内科医にとっての筋強直性ジストロフィー診療上の盲点

筋強直性ジストロフィー type 1 における耐糖能障害

高田 博仁¹⁾ 小山 慶信¹⁾ 今 清覚¹⁾ 後藤 尚²⁾

要旨：筋強直性ジストロフィー type 1 における糖代謝異常はインスリン抵抗性を特徴とする。インスリン抵抗性は複数要因に基づき、耐糖能障害は 2 型糖尿病とはことなる機序で進展する。耐糖能障害の早期では空腹時血糖の低値が特徴的であり、経過と共に耐糖能障害が増悪する例があるので、早期からの介入が望ましい。早期におけるインスリン抵抗性の改善には、塩酸メトホルミンによる介入が有効である。糖尿病発症例は軽症のばあいが多いが、昼から夕にかけて高くなる血糖のコントロールに難渋する例もあるので注意が必要である。

(臨床神経 2012;52:1259-1260)

Key words：筋強直性ジストロフィー、耐糖能障害、インスリン抵抗性、空腹時血糖、メトホルミン

筋強直性ジストロフィー type 1 (DM1) における糖代謝異常は、糖負荷に対するインスリンの過剰反応と、高インスリン血症および高血糖の遷延を特徴とする。糖尿病自体の合併率は 10% 未満とそれ程高くはない¹⁾が、インスリン抵抗性が 70% にみとめられる²⁾。DM1 におけるインスリン抵抗性については、主として筋に由来するという報告と他因子の関与を指摘する報告があるが、未だ議論のあるところである¹⁾。われわれの糖尿病未発症 DM1 患者 77 例を対象として、経口糖負荷試験結果から算出する Abdul-Ghani MA らによって提唱された肝インスリン抵抗性および筋インスリン抵抗性を示す指数³⁾やインスリン分泌指数などを 230 例の 2 型糖尿病予備軍と比較検討した研究結果によると、DM1 例では耐糖能障害の軽い段階から、筋インスリン抵抗性と同様に肝インスリン抵抗性がみとめられ、インスリン分泌機能が障害されていることが示唆された⁴⁾。DM1 の耐糖能障害は複数要因に基づき、2 型糖尿病とはことなる機序で進展するものと考えられる。また、これらの耐糖能障害早期例では、2 型糖尿病予備群にくらべ、空腹時血糖が有意に低かった⁴⁾。DM1 では 2 型糖尿病に比して低い空腹時血糖で糖尿病を発症するとの報告⁵⁾もあり、空腹時血糖の低値は DM1 における耐糖能障害の初期に特徴的な所見と考えられる。

代謝病学的には、インスリン抵抗性に対しては積極的に介入すべきであるとされる。われわれの検討によると、35 例の非糖尿病 DM1 患者 (正常 12 例、境界型 23 例) に対しておこなった 3 年間の追跡調査で 8 例が糖尿病を発症していたことから、耐糖能障害に関係なく死亡する例がある一方で、経過とともに確実に耐糖能障害が増悪する例が存在することが確認された⁶⁾。DM1 例においても、耐糖能障害早期からの介入をおこなうべきであろう。DM1 では、独特な性格や知能低下、運動機能障害などによって食事療法や運動療法の実施が困難なばあいが多いことから、薬物治療が現実的な介入手段となる。DM1 における耐糖能障害の要因を考慮すると、インスリン抵

抗性改善薬を中心とした治療が望ましい。われわれは、17 例の高インスリン血症を呈した DM1 に対する 12 週間にわたるビッグアナイドの介入試験において、塩酸メトホルミンがインスリン抵抗性の改善に効果があり、観察期間内に問題となるような有害事象がみとめられなかったことを報告した⁷⁾。DM1 における耐糖能障害の初期には有力な介入方法であると考えられる。DM1 に合併する糖尿病は軽症例が多い⁸⁾とされるが、一方で、DM1 にはしばしば血糖コントロール難治例が存在し、インスリン強化療法が奏功したとの報告⁹⁾もあるので慎重に対応すべきである。現時点では、基本的には糖尿病診療ガイドライン¹⁰⁾に則った治療をおこなうべきと考えられるが、DM1 における糖尿病では朝よりも昼、昼よりも夕と血糖が上昇していくステロイド糖尿のような血糖日内変動がみられるので、2 型糖尿病の平均的なパターンとはことなる血糖の変動を呈することに留意する必要がある。

他に、DM1 の耐糖能障害に関して、日常診療上、注意を払うべき事項として、血糖降下剤などを使用していないにもかかわらずインスリン分泌の過多により低血糖発作がみられるばあいがあること (睡眠覚醒障害の合併があると低血糖症状に気づきにくい)、生活環境に変化がないにもかかわらず血糖コントロールが急に改善した時には嚙下障害の増悪が原因であるばあいがあること、感染症の合併により急激な高血糖を呈するばあいがあることなどがあげられる。

DM1 の糖代謝異常に関しては、未だ自然歴が明らかにされておらず、どのように介入すべきかという標準的な治療指針も確立されていない。患者登録によるデータベースなどを利用した大規模臨床試験による自然歴の解明や標準治療の確立が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

¹⁾青森病院神経内科 [〒038-1331 青森市浪岡女鹿沢平野 155]

²⁾秋田赤十字病院内科

(受付日：2012 年 5 月 25 日)

文 献

- 1) Harper PS. Myotonic dystrophy. third ed. London: Saunders WB; 2001. p. 167-198.
- 2) 井村裕夫, 高橋桂一, 姜 進ら. Myotonic Dystrophy における内分泌異常. 厚生省神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究 昭和 60 年度研究報告書. 1986. p. 205-207.
- 3) Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007;30:89-94.
- 4) Takada H, Goto T, Kon S, et al. Liver insulin resistance and insulin secretion abnormality exist in myotonic dystrophy type 1: study for insulin resistance indexes derived from oral glucose tolerance test. Paris: Myology 2011 Association Française contre les Myopathies, Association reconnue d'utilité publique; 2011. p. 416.
- 5) Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2009;276:60-65.
- 6) 高田博仁, 今 清覚, 小山慶信. 筋強直性ジストロフィーにおける糖代謝異常に関する多施設共同研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究 平成 20-22 年度総括研究報告書. 2011. p. 150.
- 7) Takada H, Kon S, Oyama Y. Therapeutic effect of metformin against insulin resistance in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2011;21:717.
- 8) 葛谷英嗣. Myotonic Dystrophy における内分泌異常: インスリン抵抗性. 厚生省神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床および治療開発に関する研究 昭和 62 年度研究報告書. 1988. p. 167-170.
- 9) 木村 隆, 若林義規, 飯田高久ら. 筋強直性ジストロフィーにおける糖尿病薬物療法の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 平成 17-19 年度総括研究報告書. 2008. p. 266.
- 10) 日本糖尿病学会, 編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010.

Abstract

Glucose intolerance in myotonic dystrophy type 1

Hiroto Takada, M.D.¹⁾, Yoshinobu Oyama, M.D.¹⁾, Seiko Kon, M.D.¹⁾ and Takashi Goto, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Aomori Hospital, National Hospital Organization

²⁾Department of Internal Medicine, Akita Red Cross Hospital

Insulin resistance is a characteristic feature of glucose intolerance in myotonic dystrophy type 1 (DM1). DM1 patients with dysglycaemia have liver insulin resistance as well as muscle insulin resistance, and also abnormality of insulin secretion. Insulin resistance in DM1 might result in multiple metabolic defects. Low level of fasting plasma glucose is a characteristic feature in the early stage of glucose intolerance in DM1. Early intervention against insulin resistance in DM1 is suggested because glucose intolerance could deteriorate in a certain degree of cases. Metformin treatment is useful to improve insulin resistance in DM1. Diabetic patients with DM1 usually show mild hyperglycemia. However, poorly controlled patients with hyperglycemic pattern tending to rise from morning to evening exist. Intensive insulin therapy might be necessary in such cases. We should pay attention to hypoglycemia due to hyperinsulinemia, pseudo improvement of glucose control according to exacerbated dysphagia, and acute aggravation caused by infections, at a bedside.

(*Clin Neurol* 2012;52:1259-1260)

Key words: myotonic dystrophy, glucose intolerance, insulin resistance, fasting plasma glucose, metformin