

症例報告

反復する無自覚性低血糖の治療に Pioglitazone が有効であった 筋強直性ジストロフィーの1例

山本 敏之¹⁾³⁾ 大矢 寧¹⁾ 古澤 嘉彦¹⁾ 埜中 征哉²⁾ 村田 美穂^{1)*}

要旨：筋強直性ジストロフィー (DM1) の20歳女性が、傾眠と易疲労、突然の応答の悪さに気づかれた。食前食後の血糖測定で無自覚性低血糖の反復をみとめた。75g 経口糖負荷試験 (OGTT) では、空腹時の血糖値、血中インスリン値 (IRI) は正常であったが、IRI は糖負荷60分後に最高528 μ IU/mlまで上昇し、120分後血糖は57mg/dlに低下した。インスリン過分泌による低血糖症と診断し、pioglitazone 内服治療を開始した。治療から2週後と10カ月後のOGTTでは、インスリン分泌は抑制され、低血糖はなかった。非糖尿病のDM1患者の反復する無自覚性低血糖にpioglitazone が有効であった。

(臨床神経, 49 : 641—645, 2009)

Key words：筋強直性ジストロフィー, 反復性無自覚性低血糖, インスリン過分泌, Pioglitazone, 75g経口糖負荷試験

はじめに

筋強直性ジストロフィー (DM1) では、糖負荷によりいちじるしく血中インスリン値 (IRI) が上昇する耐糖能異常があり、インスリン受容体の異常によるインスリン抵抗性が原因とされる¹⁾²⁾。Pioglitazone は、sulfonylurea 薬に代表されるインスリン分泌促進薬とことなり、インスリン抵抗性を改善させ、血糖を低下させる³⁾。糖尿病を合併したDM1患者へのpioglitazone 治療は、高血糖も高インスリン血症も改善する⁴⁾。

無自覚性低血糖は、インスリンの相対的、もしくは絶対的過剰状態が原因で、動悸、振戦、不安症状、発汗、空腹感などの自律神経症状を欠いたまま、中枢神経系の糖欠乏による頭痛、行動変化、錯乱、疲労、意識障害、痙攣などの症状が現れる現象である⁵⁾⁶⁾。非糖尿病のDM1患者がインスリン過分泌による無自覚性低血糖をくりかえし、pioglitazone 治療が有効であったことを報告する。

症 例

患者：20歳 女性。

主訴：傾眠傾向、易疲労、会話中の突然の応答低下。

既往歴：19歳、右チョコレート嚢胞摘除術。20歳、歯髄炎。過去に糖尿病の指摘なし。

家族歴：父親は消息不明。同胞は弟1人で、精神運動発達

遅滞をみとめる。

現病歴：出生時3,170g、満期産であった。一人歩きは1歳6~7カ月であった。小学校は障害児学級に通学した。小学校高学年で握った手を開けないことに気づかれた。高校は養護学校に進学し、在学中に大学病院を受診した。精神運動発達遅滞、前腕や下腿の筋力低下、ミオトニアなどを指摘された。末梢白血球でミオトニプロテインキナーゼ遺伝子の非翻訳領域のCTGリピート数が約830回に延長し、DM1と診断された。19歳頃、疲れやすいため車椅子を購入した。20歳、屋外で車椅子を使用するようになった。日中の眠気が強く、一日18時間ぐらいついてる日もあった。会話中に、突然、ボーっとし、話しかけても返事をしないことがあるのに家族が気付いた。応答が悪い時でも開眼し、眠っていなかった。家族は、会話に集中できていないと思っていた。

現症：血圧110/64、脈拍72回/分、整、体温35.8度、胸部腹部に異常なし。黄疸なし。意識清明で、自発的に会話することは少なかった。食事はほぼ一定して十分量を摂取した。間食が多かった。Body mass indexは17.1で、過去6カ月に体重減少はなく、46.6kgであった。軽度の白内障があった。高口蓋をみとめた。前腕と下腿の筋力低下、深部反射低下、胸鎖乳突筋の萎縮、両手の把握ミオトニアと叩打ミオトニアをみとめた。

検査所見：血液検査ではHb 9.4g/dl、MCV 77.1fl、血清鉄20 μ g/dl、UIBC 391 μ g/dl、TIBC 411 μ g/dlと鉄欠乏性貧血をみとめた。一般生化学検査では、肝機能、甲状腺機能をふくめ異常なかった。空腹時血糖76mg/dl、HbA_{1c} 4.7%、脳性ナト

*Corresponding author: 国立精神・神経センター病院 [〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

¹⁾国立精神・神経センター病院神経内科

²⁾同 小児神経科

³⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

(受付日：2009年4月28日)

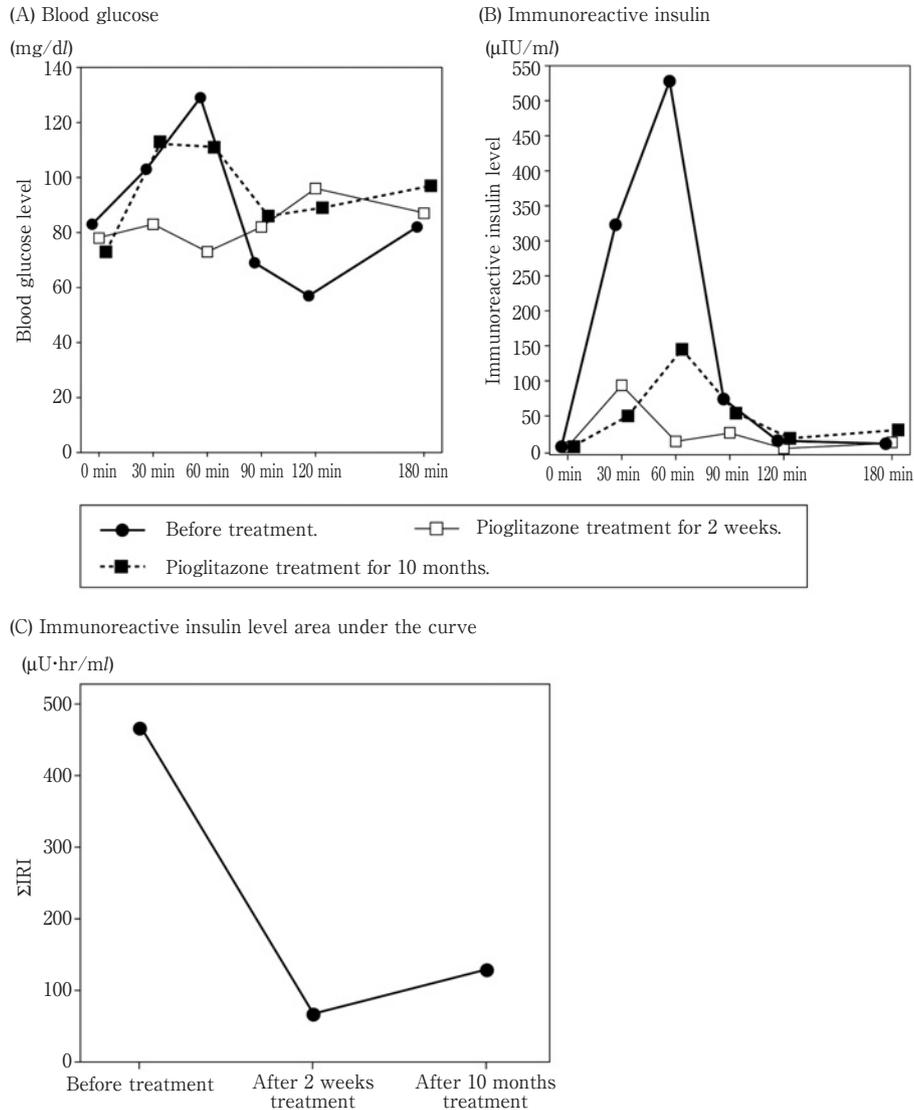


Fig. 1 Blood glucose level (A), immunoreactive insulin (IRI) level (B), and IRI area under the curve of the OGTT (Σ IRI) (C) on a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) in the present patient. Before treatment, IRI increases from 30 minutes to 60 minutes after glucose loading, and blood glucose level at 120 minutes decreases to 57 mg/dl. During pioglitazone treatment, Σ IRI decreases. After 2 weeks of treatment, blood glucose level at 120 minutes is lower than fasting blood glucose level, but does not represent hypoglycemia. After 10 months of treatment, blood glucose level after glucose loading exceeds fasting blood glucose level. Pioglitazone treatment does not cause hypoglycemia but improves blood glucose level at 120 minutes.

リウム利尿ペプチド(BNP)は4.0g/mlで正常であった。血中オレキシンは測定しなかった。心電図、心エコー、ホルター心電図は正常で、胸部X線写真では心拡大はなかった。腹部CTでは腫瘍性病変はなかった。呼吸機能検査では座位の肺活量が2.51Lであった。覚醒時、睡眠中とも、酸素飽和度は95%以上であった。嚥下造影検査では誤嚥はなかった。頭部MRIでは、びまん性に脳萎縮をみとめたが、信号異常はなかった。脳波に異常はなかった。ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版では、言語性IQ 55、動作性IQ 75、全IQ 61であった。

会話中の応答の悪さのくりかえしが低血糖による意識障害

の可能性を考え、毎食前と毎食後2時間の血糖を4日間検査した。朝食後の血糖で測定限界(20mg/dl)以下が1回、夕食前の血糖で44mg/dlが1回あった。いずれも発汗や動悸、手指振戦など交感神経症状はなく、傾眠でもなく、医師や看護師には応答の変化はわからなかった。高血糖はみとめなかった。

75g経口糖負荷試験(OGTT)では、空腹時血糖83mg/dl、空腹時IRI 5.96 μ IU/mlで、インスリン抵抗性の評価指数(HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance)⁷⁾は1.22と正常であった。しかし、60分後にIRI 528 μ IU/mlと最高値をとり、120分後の血糖は57mg/dlに低下

した (Fig. 1). 糖負荷後 120 分までの IRI 曲線下面積 (Σ IRI) は $469.8\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であった. 蓄尿できず, 尿中 C-ペプチドは検査できなかった.

経過: 当院倫理委員会の承認の下, 本人と家族の同意をえて, 入院観察下で pioglitazone (Actos[®]) の治療を開始した. 最初の 1 週間は pioglitazone 15mg を朝食後に内服し, その後, 30mg に増量し, 維持量とした. 治療開始前後に, 栄養指導や運動療法などはおこなわなかった.

Pioglitazone 治療開始から 21 日間, 毎食前と毎食後 2 時間の血糖を検査した. 低血糖は治療開始 6 日後に 1 回, 7 日後に 2 回, 10 日後に 1 回おこり, いずれのときも傾眠はなく, 低血糖を示唆する変化はなかった. 治療開始 11 日目から 21 日目までは低血糖はなかった. 治療開始から 2 週後の OGTT では, IRI は糖負荷 30 分後に $93.6\mu\text{IU}/\text{ml}$ で最高になり, 120 分後の血糖は $96\text{mg}/\text{dl}$ であった (Fig. 1). 糖負荷 60 分後の血糖は $73\text{mg}/\text{dl}$ で, 糖負荷前の $78\text{mg}/\text{dl}$ よりも低値であった. Σ IRI は $67.4\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, HOMA-IR は 1.00 であった.

Pioglitazone 治療中, 家族からみて, 会話中に応答が悪くなることは減った. しかし, 傾眠と易疲労は変化なかった. 治療開始 8 カ月後, pioglitazone の副作用の可能性のある腹部膨満感を訴えた. 対処治療薬を追加し, 治療を続した.

Pioglitazone 治療開始から 10 カ月後, 毎食前と毎食後 2 時間の血糖を 4 日間測定した. 低血糖はなかった. OGTT では, IRI が 60 分後に $145.0\mu\text{IU}/\text{ml}$ と最高になり, 120 分後の血糖は $111\text{mg}/\text{dl}$ であった (Fig. 1). 糖負荷後の血糖が糖負荷前の血糖 $73\text{mg}/\text{dl}$ より低下することはなかった. Σ IRI は $129.4\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, HOMA-IR は 1.08 であった. 尿中 C-ペプチドは $32.6\mu\text{g}/\text{日}$ で正常であった.

なお, BNP, 胸部 X 線写真, 心電図は変化なく, 浮腫や肝機能障害, 腎機能障害は生じなかった.

考 察

本患者は無自覚性低血糖を反復した非糖尿病の DM1 患者である. DM1 患者では, FBS や HOMA-IR が正常であっても, インスリン過分泌や耐糖能常をみとめることがあり⁸⁾, OGTT では DM1 患者の 49% に, 糖負荷によって上昇した血糖が, 一度下がり, ふたたび上がる, 二峰性の血糖変化をみとめる⁹⁾. DM1 患者は糖負荷後の急激なインスリン過分泌のため低血糖が誘発されることがある¹⁰⁾が, その頻度は不明である. インスリンノーマのためインスリン過分泌をみとめた DM1 患者の報告はある¹¹⁾が, 本患者の空腹時血糖, 空腹時 IRI は正常で, インスリンノーマは否定された.

Pioglitazone は, 脂肪細胞の分化を促進し, 小型脂肪細胞を増加させることで, アディポネクチン分泌とインスリン依存性糖輸送活性を増加させ, インスリン抵抗性を改善する³⁾. われわれはこれまでに, 糖尿病を合併した DM1 患者への pioglitazone 治療を報告した⁴⁾. この報告では, 治療前にインスリン過分泌 (Σ IRI $\geq 250\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) があった DM1 患者 4 人は治療中の Σ IRI が低下し, インスリン分泌不良 (Σ IRI

$\leq 150\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) があった患者 4 人は治療中の Σ IRI が増加した. いずれの患者も高血糖が改善した. Pioglitazone 治療は DM1 患者のインスリン抵抗性を改善することによって, 糖尿病を合併した DM1 患者の血糖を改善させると考察した. 本患者は非糖尿病の DM1 患者で, 治療前の Σ IRI が $469.8\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であり, 糖の利用が上昇したとき低血糖をくりかえす病態が考えられた. Pioglitazone 治療によって, 本患者のインスリン抵抗性が改善し, 糖負荷後のインスリン過分泌が抑制されたことで低血糖が改善したと考えた. α -グルコシダーゼ阻害薬で血糖の吸収を遅らせ, インスリン過分泌を抑制する治療も考えられるが, インスリン抵抗性による病態であることを考慮すると pioglitazone 治療が適切であると考えた.

Pioglitazone は健常者に対する臨床第 I 相試験で危惧すべき副作用がなく¹²⁾, 非糖尿病患者のメタボリック症候群や高血圧の治療にも使われることがある¹³⁾¹⁴⁾. しかしながら, 非糖尿病の DM1 患者への pioglitazone 治療の有害事象は不明である. インスリン感受性の改善によるインスリン作用の増大が, 低血糖を発生させる可能性もあるため, 治療開始時には入院で慎重に観察する必要があると考えた. また, 一般に pioglitazone の効果発現は緩徐であり, 効果の安定には 3 カ月から 6 カ月程度要する³⁾. 非糖尿病の DM1 患者への pioglitazone 治療中は定期的に評価をおこない, 有害事象に対処しながら適切な維持量を検討する必要があると考えた.

本患者は低血糖時に自律神経性反応が欠如しており, 無自覚性低血糖と診断した. 無自覚性低血糖は, 1 型糖尿病患者のインスリン治療中に合併することが多く, インスリンノーマでの報告も散見される⁶⁾¹⁵⁾. 無自覚性低血糖は自律神経ニューロパシーとはことなる機能障害で, 反復する低血糖に対する膵 α 細胞からのグルカゴン分泌の低下とエピネフリン反応の減弱が原因と考えられており, 一定期間, 低血糖を回避することによって回復する⁵⁾⁶⁾. DM1 患者では糖負荷後のグルカゴンの分泌は健常者よりも上昇することが多く¹⁶⁾. また, DM1 患者のエピネフリン反応については不明である. 本患者で無自覚性低血糖が出現した機序は不明であるが, 上記の機序を考えると, 無自覚性低血糖が現れるまでには, 相当, 低血糖をくりかえしたと推定された.

DM1 では, しばしば傾眠をみとめ, その原因として肺胞低換気や REM 睡眠異常などがうたがわれている^{17)~19)}. 本患者は低血糖による中枢神経異常が現われていた可能性は否定できないが, pioglitazone 治療で傾眠や易疲労は改善しておらず, これらの症状は DM1 による過眠症や筋力低下が原因であると考えた. 会話中の応答の低下は, pioglitazone 治療中は軽減しており, 無症候性低血糖の影響があったと考えるが, 低血糖による意識障害があったのかは不明であった.

本患者は, 空腹時血糖や HbA1c は正常で, 低血糖時に自律神経性反応がなく, 精神運動発達遅滞のため, 応答の悪さなどの変化は家族にしかわからなかった. DM1 患者では, 低血糖をうたがって食前食後の血糖測定や OGTT をおこなわなければ, 反復する低血糖や高インスリン血症に対する治療が遅れる可能性があった. 今後, 他の DM1 患者で無自覚性低血糖

を評価し, pioglitazone の有効性について検討したい。

謝辞 : 診療情報を提供いただいた東京大学神経内科 清水 潤先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Huff TA, Horton ES, Lebovitz HE: Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. *N Engl J Med* 1967; 277: 837—841
- 2) Hudson AJ, Huff MW, Wright CG, et al: The role of insulin resistance in the pathogenesis of myotonic muscular dystrophy. *Brain* 1987; 110(Pt 2): 469—488
- 3) 加来浩平 : インスリン抵抗性改善薬. *日内会誌* 2009 ; 98 : 742—749
- 4) 山本敏之, 大矢 寧, 磯部建夫ら : Pioglitazone 長期投与による筋強直性ジストロフィーの糖尿病治療. *臨床神経* 2005 ; 45 : 287—292
- 5) Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272—2279
- 6) Gerich JE, Mokan M, Veneman T, et al: Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12: 356—371
- 7) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412—419
- 8) 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
- 9) Russell D, Sjaastad O: Biphasic response on oral glucose tolerance testing in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1976; 53: 226—228
- 10) Sohmiya M, Yamauchi K, Koshimura K, et al: A case of myotonic dystrophy (MD) associated with glucose-induced hyperinsulinemia followed by reactive hypoglycemia and increased number of cytosine-thymine-guanine (CTG) trinucleotide repeats in MD gene. *Endocr J* 2000; 47: 277—283
- 11) Sugio T, Jinnai K, Ohara T, et al: Myotonic dystrophy associated with insulinoma. *Intern Med* 1999; 38: 504—506
- 12) 平賀興吾 : AD-4883 の臨床第 I 相試験成績. *臨床と研究* 1997 ; 74 : 1184—1201
- 13) Hammarstedt A, Sopasakis VR, Gogg S, et al: Improved insulin sensitivity and adipose tissue dysregulation after short-term treatment with pioglitazone in non-diabetic, insulin-resistant subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 96—104
- 14) Fullert S, Schneider F, Haak E, et al: Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5503—5506
- 15) Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al: Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993; 329: 834—839
- 16) Johansson A, Olsson T, Cederquist K, et al: Abnormal release of incretins and cortisol after oral glucose in subjects with insulin-resistant myotonic dystrophy. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 397—405
- 17) Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, et al: Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 510—505
- 18) Gibbs JW 3rd, Ciafaloni E, Radtke RA: Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep* 2002; 25: 662—665
- 19) Park JD, Radtke RA: Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 512—513

Abstract**Successful treatment of recurrent hypoglycemia by pioglitazone in a patient with myotonic dystrophy**

Toshiyuki Yamamoto, M.D.^{1,3)}, Yasushi Oya, M.D.¹⁾, Yoshihiko Furusawa, M.D.¹⁾,
Ikuya Nonaka, M.D., Ph.D.²⁾ and Miho Murata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

²⁾Department of Pediatric Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

³⁾Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

A 20 year-old woman with myotonic dystrophy type 1 (DM1) presented with fatigue, daytime somnolence, and sudden poor responsiveness. Blood glucose was measured before and after each meal for 4 days, and hypoglycemia was confirmed twice, although neither perspiration nor palpitations occurred in the hypoglycemic state. On a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), fasting blood glucose level was 83 mg/dl, and fasting blood immunoreactive insulin (IRI) level was 5.96 μ IU/ml. However, IRI increased to 528 μ IU/ml at 60 minutes and blood glucose decreased to 57 mg/dl at 120 minutes of the OGTT. The patient was diagnosed with reactive hypoglycemia due to excessive insulin secretion. Oral administration of pioglitazone improved the excessive insulin secretion as assessed by OGTT. After starting treatment, hypoglycemia was not detected either pre- or post-prandially. After 10 months of treatment, blood glucose level after glucose loading was higher than fasting blood glucose level during OGTT, and the IRI area under the curve of the OGTT decreased. We considered that hypoglycemia unawareness resulted from recurrent hypoglycemic episodes in this patient. Pioglitazone was effective in improving hyperinsulinemia and reactive hypoglycemia in nondiabetic DM1.

(Clin Neurol, 49: 641—645, 2009)

Key words: Myotonic dystrophy, recurrent hypoglycemia unawareness, hyperinsulinemia, pioglitazone, 75-g oral glucose tolerance test
