

髄液オレキシンが異常低値で重度の過眠症を呈した 筋強直性ジストロフィーの1例

岩田 朋晃¹⁾ 鈴木 直輝^{1)*} 水野 秀紀¹⁾
中島 一郎¹⁾ 神林 崇²⁾ 糸山 泰人¹⁾

要旨：遺伝子診断で確定した筋強直性ジストロフィー1型の60歳女性においてナルコレプシーを合併した症例を経験したので報告する。DMPK 遺伝子の3'側非翻訳領域のCTG くりかえし配列は1,800~2,400回と著明に延長していた。脳MRIでは脳幹・視床下部に異常をみとめなかった。終夜睡眠ポリグラフ検査では睡眠時無呼吸と肺胞低換気のみとめた。睡眠潜時反復検査では入眠時レム睡眠はみとめなかったが、髄液オレキシン（またはヒポクレチン）濃度が測定感度以下と著明に低下しており、身体疾患によるナルコレプシーと診断した。睡眠時無呼吸は突然死の原因にもなり、ナルコレプシーも生活の質の低下も招くことから筋強直性ジストロフィーの睡眠障害の内容を評価し、症例の社会環境を考慮し適切に対応することが重要と考えられた。

（臨床神経，49：437—439，2009）

Key words：筋強直性ジストロフィー，オレキシン/ヒポクレチン，日中の過剰な眠気，身体疾患によるナルコレプシー

はじめに

筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は筋力低下・筋萎縮、ミオトニアに加え白内障・糖尿病・不整脈などの多臓器障害を特徴とする常染色体優性の遺伝性筋疾患である¹⁾。成人の遺伝性疾患の中でもっとも頻度が高く、また有病率も約5人/10万人と成人発症の筋ジストロフィー中最多である。DM1は染色体19q13.3上にあるDM protein kinase 遺伝子(DMPK)の3'非翻訳領域において、CTGの3塩基リピートの異常伸長が原因で発症する。多臓器障害はスプライシング異常による可能性が示唆されている。DM1にはナルコレプシーでみられるような睡眠障害が報告されており、中等度の髄液オレキシン（またはヒポクレチン）の低値も指摘されている²⁾。今回われわれは1日18時間前後の過剰睡眠を呈し、髄液オレキシンが測定感度以下という異常低値を示したDM1の一例を経験した。DM1の合併症として過剰睡眠の病態論およびQOLの観点から重要と思われたので報告する。

症 例

患者：60歳，女性。

主訴：日中も寝てばかりいる。会話も成り立ちにくい。

既往歴：50歳頃から聴力低下。58歳時に白内障にて手術。
家族歴：妹に同症・糖尿病あり突然死。弟は栄養失調により10代で死亡。

現病歴：40代までは買い物などもしていたが、50歳頃から足腰が弱くなり外出しなくなり家で寝ていることが多くなった。55歳頃から火の始末ができなくなり食事を作る際に焦がしても気にしなくなった。また、会話が中途半端になりテレビをみてボーっとしていることも増えた。57歳頃から食事を作れなくなり、家の中でも部屋をまちがえるようになった。起居が不自由になり寝ていることが多くなった。

身体所見：身長149cm，体重61.6kg，斧状顔貌であり，白内障もみとめた。神経学的にはMMSEは22点と軽度の認知機能低下のみとめた。徒手筋力テストで4レベルの近位筋優位の四肢筋力低下と筋萎縮のみとめた。叩打性ミオトニアおよび把握性ミオトニアもみとめた。

検査所見：血算には異常ないが，生化学検査では， γ -GTP 291IU/l，AST 45IU/l，ALT 46IU/lと軽度の肝酵素上昇，TSH 1.938 μ IU/ml，fT4 0.73ng/dl，fT3 2.40pg/mlと軽度のfT4低値のみとめた。この数値は3カ月後もほぼ同様であり，抗Tg，TPO抗体は陰性だったことから認知機能への影響は低いものと考えた。CKは75IU/lと正常だった。IgGは598mg/dlと低値であった。針筋電図では四肢筋でミオトニー放電と軽度の筋原性変化を呈した。脳波は基礎波7Hzと徐波化して

*Corresponding author: 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野〔〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1〕

¹⁾東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

²⁾秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野

(受付日：2009年3月5日)

いた。頭部 MRI は軽度のびまん性の脳萎縮のみで、脳幹・視床下部などに病変はみとめなかった。

本人・家族の同意をえて遺伝子診断をおこない DMPK 遺伝子の 3 側非翻訳領域において、CTG の 3 塩基くりかえし配列の異常伸張 (1,800~2,400 repeats) をみとめた。

入院中は午後 2 時に起床、午後 3 時頃に昼寝、午後 6 時に夕食、午後 7 時はテレビ鑑賞するが午後 9 時には就寝と 1 日のほとんどを眠って過ごし、中枢性過眠症の存在をうたがった。自宅でも同様の睡眠時間と生活であるとのことであった。情動性脱力発作や睡眠麻痺、入眠時幻覚をうたがわせるような症状はみとめなかった。終夜睡眠ポリグラフ検査では検査環境に慣れず総睡眠時間が 256 分とむしろ夜間の睡眠時間は短かったが、重症の閉塞性睡眠時無呼吸症 (AHI 59.2/時間) と肺胞低換気存在が判明した。ひき続きの睡眠潜時反復検査 (multiple sleep latency test : MSLT) を本人が希望せず、日を改めておこなった。MSLT の前日の入院で十分な睡眠を取っていたが入眠潜時の短縮や入眠時レム睡眠はみとめなかった。髄液中のオレキシンは 200pg/ml 以上が正常値であるが、測定感度の 40pg/ml 以下と著減していた (110pg/ml 以下が異常低値)。HLA-DR は DR4, DR12 であり、ナルコレプシー関連の HLA は陰性であった。

閉塞性睡眠時無呼吸症の改善のために夜間の非侵襲的陽性換気も試みたが装着時の違和感のため中止となった。本人の過眠症状に対する治療の希望がないことから、ナルコレプシーに対する薬物治療はおこなわなかった。

考 察

日中の過眠は DM1 患者の多くが訴える。原因として本例でもみられた睡眠時無呼吸や肺胞低換気による影響も指摘されてきたが^{3,4)}、夜間の補助呼吸によって改善しない例が報告されており⁵⁾、中枢性の睡眠異常の機序が示唆されていた。以前より DM1 では過眠症状やレム睡眠早期出現、それに modafinil による過眠症に対する治療効果が報告されており⁶⁾、ナルコレプシーと共通の病態が存在している可能性が想定されてきた。本例では 1 日 18 時間の過剰睡眠を呈し、HLA-DR2 が陰性であり、髄液オレキシンが測定感度以下という著明な低値をきたした点が特徴的であった。2005 年に改定された睡眠障害国際分類第二版では「身体疾患によるナルコレプシー」という項が設けられ、本例のような終夜睡眠ポリグラフ検査や睡眠潜時検査で平均睡眠潜時が 8 分未満あるいは入眠時レム期の出現が 2 回以上という従来のナルコレプシーの基準を満たさなくても髄液オレキシン低値 (110pg/ml 以下) が確認できればナルコレプシーの診断がなされるようになった⁷⁾。髄液オレキシン低下によりモノアミン系神経細胞の興奮がおこらず覚醒度の低下がおこるものと考えられる⁸⁾が、本例では睡眠時無呼吸症候群と肺胞低換気も併存しておりこれらも過眠に関与しているものと考えられる。

本症例は HLA-DR2 が陰性であり、本態性のナルコレプシーの偶然的合併では無く症候性のナルコレプシーと考えら

れた。症候性のナルコレプシーでは、本態性の症例でみとめられるような、情動性脱力発作や入眠直後のレム睡眠をきたすことは比較的少なく、総睡眠時間の延長をしばしばみとめて、特発性過眠症の臨床症状にむしろ近い症例が多く報告されている²⁾。

DM1 において糖尿病・白内障など多臓器異常の病態背景にはスプライシング異常があることが徐々に明らかになってきており、本例の髄液オレキシン低値もオレキシンニューロンにおけるスプライシング異常により一元的に説明できる可能性もある。Martinez-Rodriguez ら⁹⁾は 6 例の DM1 患者の髄液中のオレキシン濃度を測定し、正常人に比べ有意に低値を示すことを報告した。そのうち一例は 91pg/ml と 110pg/ml というナルコレプシーの患者で多くみられる基準以下まで低下していた。彼らの報告ではオレキシン濃度と反復配列の数には相関関係なしとしているが、本例ではオレキシン測定感度以下という著明低値を呈し CTG 反復配列も 1,800~2,400 repeat という著明な延長がみられており、CTG リピートと関連して世代を経る毎に低値になる可能性も考えられる。一方で Cifaloni ら¹⁰⁾は 17 例の DM1 患者の髄液オレキシン濃度を測定し正常人と有意な差が無く、オレキシン受容体のスプライシング異常もみられなかったとしている。MD1 の過眠の病態解明には剖検例をふくめた今後の症例の積み重ねが重要と考える。

DM1 においては睡眠時の呼吸障害が突然死の原因ともなるため注目されているが、DM1 にみられる睡眠異常として本例のように髄液オレキシン低値をとともなう症候性ナルコレプシーの合併もありうる。症例毎の社会環境を考慮しナルコレプシーに準じた治療対応が必要ならばあいもあるものと考えられた。

文 献

- 1) Cho DH, Tapscott SJ: Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 195—204
- 2) Nishino S, Kanbayashi T: Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2007; 9: 269—310
- 3) Gibbs JW 3rd, Cifaloni E, Radtke RA: Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep* 2002; 25: 662—665
- 4) Begin P, Mathieu J, Almirall J, et al: Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 133—139
- 5) van der Meche FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, et al: Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 626—628
- 6) Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, et al: Modafinil for ex-

- cessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56: 794—796
- 7) Billiard M: Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International classification of sleep disorders, 2nd edition. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 377—388
- 8) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573—585
- 9) Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, et al: Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003; 26: 287—290
- 10) Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, et al: The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008; 70: 226—230

Abstract

A marked decrease of orexin in the cerebrospinal fluid in a patient with myotonic dystrophy type 1 showing an excessive daytime sleepiness

Tomoaki Iwata, M.D.¹⁾, Naoki Suzuki, M.D.¹⁾, Hideki Mizuno, M.D.¹⁾,
Ichiro Nakashima, M.D.¹⁾, Takashi Kanbayashi, M.D.²⁾ and Yasuto Itoyama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

²⁾Department of Psychiatry, Akita University School of Medicine

Excessive daytime somnolence is one of the common complaints in patients with myotonic dystrophy. Here we report a 60-year-old female case of myotonic dystrophy type 1 with narcolepsy due to medical condition. The size of the CTG repeat in the 3' untranslated region of the DMPK gene was 1,800-2,400 repeats. Brain MRI was normal. Polysomnography revealed sleep apnea and chronic alveolar hypoventilation. Multiple sleep latency tests revealed normal sleep latencies and sleep onset REM was not observed. Orexin/hypocretin in the cerebrospinal fluid was markedly decreased to an undetectable level. Such sleep-related disorders may worsen the quality of life and possibly cause sudden death in patients with myotonic dystrophy. Narcolepsy associated with myotonic dystrophy should be evaluated appropriately.

(*Clin Neurol*, 49: 437—439, 2009)

Key words: Myotonic dystrophy, orexin/hypocretin, excessive daytime somnolence, narcolepsy due to medical condition
