

Abstract

Long-term treatment of diabetes mellitus in myotonic dystrophy with pioglitazone

Toshiyuki Yamamoto, M.D., Yasushi Oya, M.D., Tateo Isobe, M.D., Toshihiko Shirafuji, M.D.,
Katsuhisa Ogata, M.D., Masafumi Ogawa, M.D. and Mitsuru Kawai, M.D.
Department of Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,
National Center of Neurology and Psychiatry

We report beneficial effects of pioglitazone on insulin resistance in diabetes mellitus accompanied with myotonic dystrophy (DM1). We studied eight DM1 patients with diabetes mellitus aged 32 to 60 (mean age 52.1 ± 8.6 years). Three of them were under glibenclamide treatment, but their plasma glucose control was poor because of occasional hypoglycemia; others had not been treated with any hypoglycemic drugs. We administered a daily dose of 15 mg pioglitazone for 6-36 months (mean period 14.8 ± 9.1 months). Plasma glucose control improved in all patients. In a 75g oral glucose tolerance test, plasma glucose level at 120 min dropped from 203.3 ± 41.7 mg/dl to 153.9 ± 39.5 mg/dl ($p = 0.04$); the area under the insulin curve up to 120 min (Σ IRI) dropped from 236.9 ± 170.2 $\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ to 169.6 ± 81.3 $\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ ($p = 0.12$). Σ IRI decreased in four patients with pretreatment Σ IRI ≥ 250 $\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$; it slightly increased in other patients with pretreatment Σ IRI ≤ 150 $\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$. The homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) improved from 2.1 ± 1.0 to 1.1 ± 0.4 ($p = 0.04$). Impairment of liver functions, cardiac failure, or hypoglycemia was not observed. Pioglitazone treatment is useful to improve insulin resistance and glucose control in DM1 patients with diabetes mellitus, especially patients with reactive hyperinsulinemia to glucose loading.

(Clin Neurol, 45 : 287—292, 2005)

Key words : myotonic dystrophy, diabetes mellitus, insulin resistance, thiazolidinedione derivative, 75g oral glucose tolerance test

筋強直性ジストロフィーでの息こらえによる息苦しきの検討

村上 泰生¹⁾²⁾ 大矢 寧¹⁾ 小川 雅文¹⁾ 川井 充¹⁾

要旨：筋強直性ジストロフィー (MyD) 患者はいちじらしい低酸素状態になっても呼吸困難感を訴えないことが多い。MyD 患者 9 名と健常人 8 名に息こらえをおこなわせ、息苦しきの感じ方をくらべた。患者でも健常人と同様に息苦しさを訴え、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は低下した。MyD 患者の息こらえによる SpO₂ 最低値は、24 時間モニタリングの SpO₂ 最低値より高かった。息こらえ試験では、MyD 患者の日常生活の中でみられる低酸素状態に対する感受性の低下 (呼吸困難感の欠如) は評価できないが、実際に生じている低酸素状態の重大性を実感させるには有用である。

(臨床神経, 45: 117-120, 2005)

Key words: 筋強直性ジストロフィー, 息こらえ, 低酸素血症, 呼吸困難感

はじめに

筋強直性ジストロフィー (MyD; DM1) 患者は、急性肺炎で呼吸状態が悪化しても呼吸困難感を訴えることはまれである。MyD 患者は低酸素状態に対する呼吸困難・息苦しきの感受性が低下しているのではないかと考えられる。吸気の酸素・二酸化炭素分圧への換気応答の低下も MyD 患者では報告されているが、これまで低酸素での呼吸困難感を検討した報告はない。MyD では肺活量低下に比して低酸素血症がめだつことが多く¹⁾、安静での低酸素状態が運動により改善することもあり²⁾、中枢神経病変もともなうため、中枢性要素も想定されている。息こらえは持続時間が短くなる以外には換気障害の影響がない。呼吸筋力低下の影響の少ない息こらえによって低酸素状態を作り出すことで、MyD 患者での息苦しきの感受性低下の確認を試みた。

対象・方法

検査内容を理解し承諾の上で協力がえられた、筋疾患病棟に入院中の MyD (DM1) 患者 9 名 (年齢 39~60 (52.0±7.1), 男 4 名・女 5 名, 1 名を除いて車椅子使用), 対照健常人 8 名 (年齢 28~56 (46.5±9.6), 男 6 名, 女 2 名) を対象とした。既往歴の他、患者では心電図や胸部写真などで、息こらえの安全性を評価・確認した。本研究は国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認を受け、被験者からインフォームドコンセントをえた。

SpO₂ 値をモニターしながら、日中覚醒時に 10 分間座位で安静を保ち、SpO₂ が安定していることを確認し、安静呼吸中

の吸気位で息止めを開始し (A)、そのまま息こらえを継続させた。息こらえ中に苦しさを少し感じ始めた時点 (B) と、限界に達し息こらえを継続できなくなった時点 (C) に、拳手による合図を求めた。この (C) の時点で直ちに呼吸を再開させた。SpO₂ は呼吸再開後も更に低下し、最低値になる時点 (D) を経て、息止め開始前の値に回復した。回復後、過換気による上昇を経て、十分安定するまで測定した。患者群と健常人群の比較は 2-way repeated ANOVA でおこなった。SpO₂ は Novametri 社のコズモ 7100 をもちいて、8 秒ごとに測定した。また患者で日常生活の SpO₂ 値の変動範囲を、日本光電製 BSM-7100 をもちいて 1 分ごとに 24 時間記録した。

結 果

患者 9 名全員と健常人 8 名中 2 名で、SpO₂ が低下する前に息苦しさを感じ始めた (Fig. 1)。SpO₂ が低下し始めた時点は、患者 3 名で息止め継続ができなくなった後であった。全例で呼吸再開後に過換気が出現したが、SpO₂ 値はその後も更に低下し最低値にいたった。患者と健常人で SpO₂ が低下していく変化を比較すると、SpO₂ 値 (%) は患者 (A) 95.9±1.2, (B) 96.0±0.9, (C) 95.1±0.8, (D) 91.7±1.7, 健常人 (A) 97.7±0.5, (B) 97.1±0.6, (C) 95.7±1.1, (D) 93.0±1.7 で、有意な違いはなかった (p=0.267)。息苦しさを感じ始めるまでの時間 (A~B) は患者 21.3±5.7 秒, 健常人 29.0±9.5 秒, 息こらえが継続できた時間 (A~C) は患者 35.6±8.1 秒, 健常人 49.0±15.7 秒, SpO₂ 最低値に到るまでの時間 (A~D) は患者 52.4±8.1, 健常人 74.0±19.0 秒, 呼吸再開から SpO₂ が息こらえ開始前の値に戻るまでの時間 (C~D) は患者 28.9±3.2, 健常人 41.5±6.0 秒であり、いずれも患者では健常人よりも短

¹⁾国立精神・神経センター武蔵病院神経内科〔〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1〕

²⁾現 東京慈恵会医科大学神経内科〔〒105-8471 港区西新橋 3-19-18〕

(受付日: 2004 年 1 月 26 日)

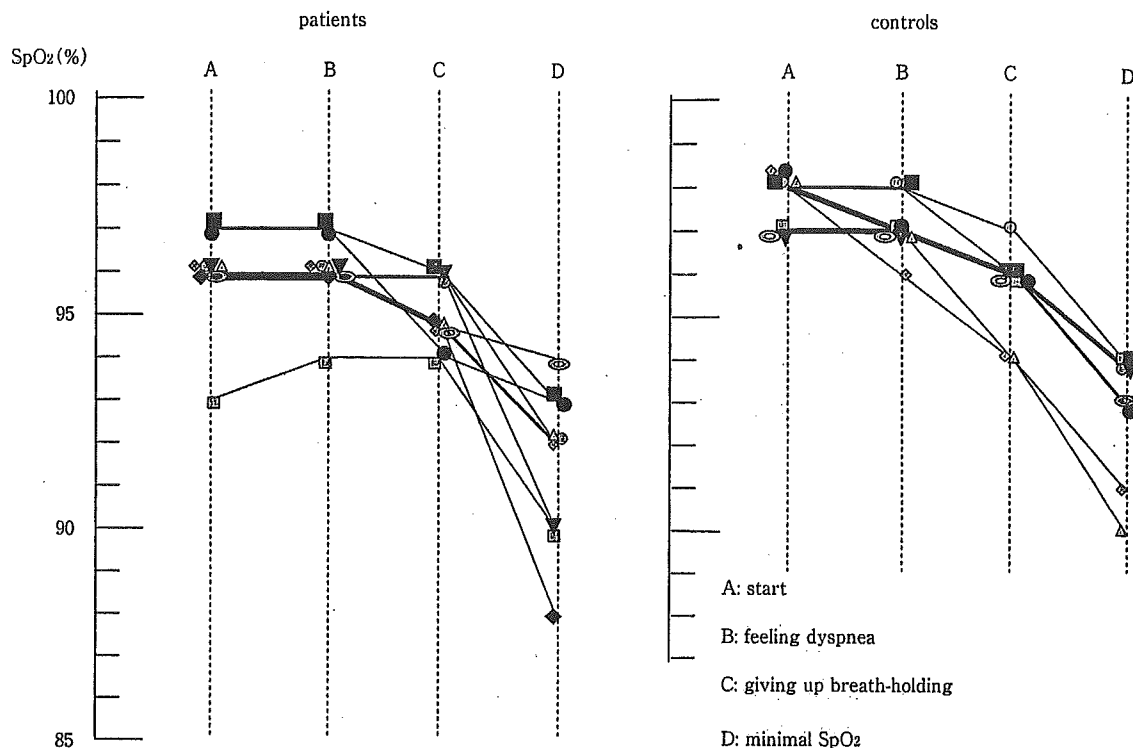


Fig. 1 SpO₂ changes in breath-holding test.

Patients feel dyspnea before decrease of SpO₂, as 2 out of 8 healthy controls. In 3 patients, SpO₂ starts to decrease after they give up breath-holding.

かった (有意差は A~B は $p=0.0582$, A~C は $p=0.0319$, A~D は $p=0.0071$, C~D は $p=0.0001$).

日常生活 24 時間での SpO₂ 変動範囲の最低値 (87.7 ± 2.4) と比較し, 息こらえ継続不能時の SpO₂ 値 (95.1 ± 0.8) は全例で, また呼吸再開後にみられた SpO₂ 最低値 (91.6 ± 1.7) も 1 名を除いた 8 名で, より高かった (Fig. 2). なお覚醒安静座位での SpO₂ は患者 6 名で日常の変動範囲の最高値より低かった. また SpO₂ 変動範囲のモニター中に息苦しさを訴えることはなかった. なお 2 種類の測定機器での同時測定を, 4 人の患者で安静呼吸と深呼吸をふくめ約 15~30 分間おこなったが SpO₂ 値はほぼ一致していた.

考 察

MyD 患者では息こらえでも息苦しさは生じにくいのではないかと予想したが, 予想に反し, 息こらえでは SpO₂ が低下する前に息苦しさは生じ, 健常者との間に有意な差はみとめられなかった. さらに, 息苦しさを訴えた時の SpO₂ や息こらえで生じた最低値は, 睡眠中もふくめた日常生活での SpO₂ 最低値を下回る値であった. 息こらえでは低酸素状態での息苦しさを評価できないことがわかり, 低酸素状態での息苦しさと息こらえでの息苦しさは別の機序に基づくことが

示された. なお, 息こらえ自体の持続時間, 酸素飽和度の最低値までの時間, また回復するまでの時間が, 患者群で短かったのは, 開始前の酸素飽和度が低いことが反映されていると考えられる.

息苦しさと呼吸困難感は単一の感覚ではなく, 生理学的機序も単純ではないことが示唆されている⁴⁾⁵⁾. 息こらえで生じる息苦しさは空気飢餓感に近い感覚とされ⁶⁾, 呼吸努力とは無関係で, 機械的刺激や化学的刺激に依存すると考えられる. MyD 患者でも, 少なくとも息こらえで生じる息苦しさに関する入力系の一部と中枢は正常に保たれていると考えられる. 息こらえ試験では, 呼吸終末二酸化炭素分圧は息止め中の値がえられず, 経皮的測定も反応に時間を要するために, 二酸化炭素分圧の検討はできなかった. 呼吸困難の知覚の評価方法には, 呼吸に抵抗を加えた時の主観的評価⁹⁾や, 再呼吸による呼気炭酸ガス上昇時の炭酸ガス分圧や換気量と呼吸困難感の変化⁷⁾⁸⁾があるが, MyD 患者での検討はなく, 今後の検討を要する.

覚醒時の息こらえと睡眠時無呼吸とで酸素飽和度低下を比較すると, 一般に酸素飽和度の低下率は睡眠時無呼吸と覚醒時息こらえとではほぼ同じで, 無呼吸開始時点での酸素飽和度に依存する⁹⁾. MyD でも睡眠時無呼吸による低酸素状態がいちじるしいことが多く, 覚醒時の息こらえ試験でも, ある程度

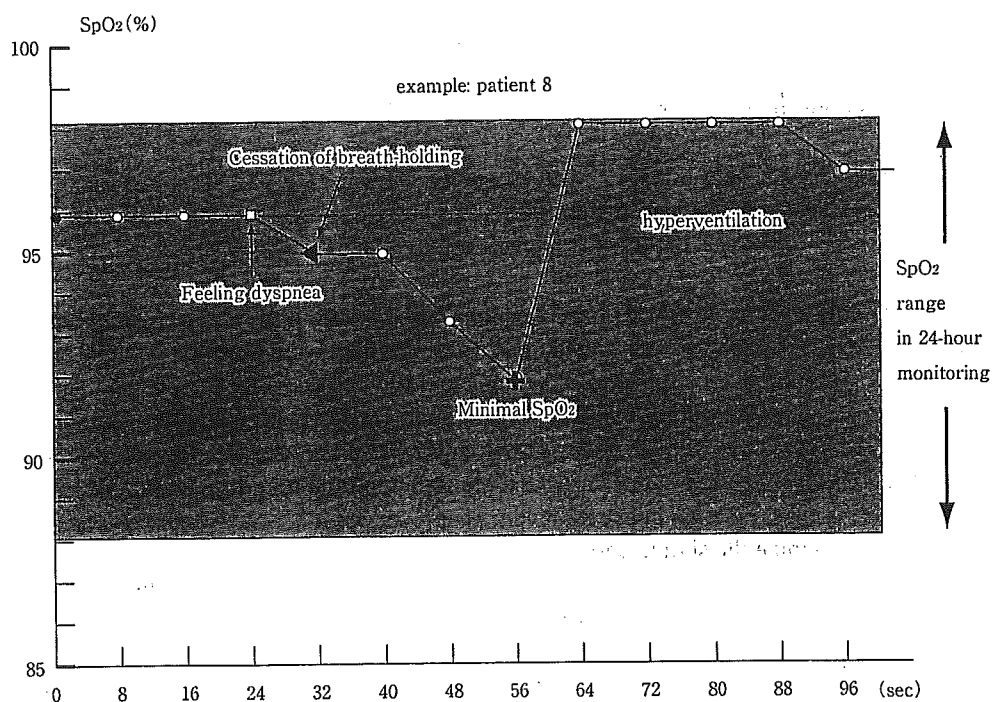
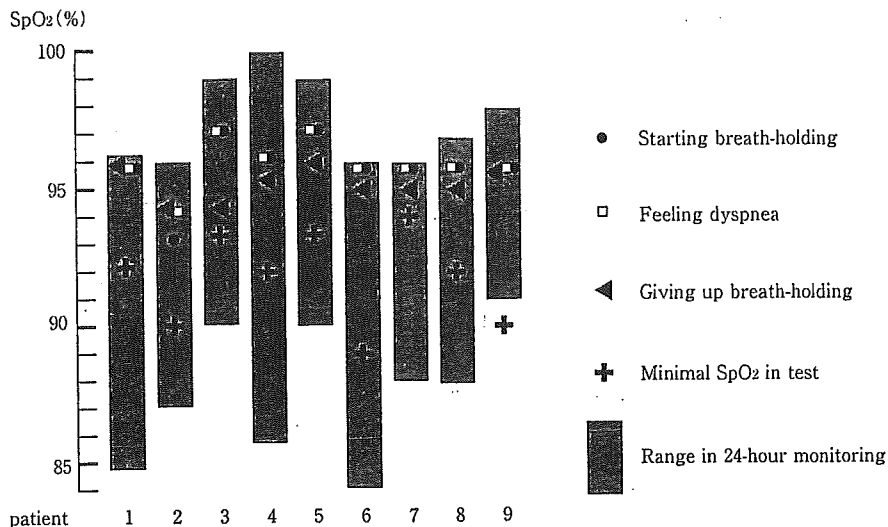


Fig. 2 SpO₂ ranges in breath-holding test and in 24-hour monitoring in 9 patients.

In all but one patient, minimal SpO₂ induced by breath-holding is higher than minimal SpO₂ in 24-hour monitoring. In 6 patients, when sitting awake at rest, SpO₂ is lower than maximal SpO₂ in 24-hour monitoring.

Example : patient 8.

の推測ができる可能性がある。

非侵襲的陽圧換気 (NIPPV) は、呼吸筋力が低下した神経筋疾患患者で寿命の延長などに有用だが、MyD 患者では精神発達遅滞や知的機能低下をとまなうこともあり、NIPPV の導入に関して、必ずしも合理的な説明で理解がえられず、NIPPV 導入自体に拒否的なこともある。導入して呼吸状態が改善しても、しばしばコンプライアンスは悪い¹⁰⁾。しかし

MyD 患者でも息こらえによる低酸素状態は息苦しさをともなうため、息苦しさを本来感じるはずの低酸素状態の重大さを実感させ、理解を促進するには、息こらえによるシミュレーションは有用であると考えた。

今回の息こらえ試験は座位でおこなった。MyD 患者の呼吸は姿勢による違いがあることが多いために、息こらえによる酸素飽和度低下が、睡眠中の無呼吸による酸素飽和度低下と

同じかどうかは、臥位での検討も要するであろう。

文 献

- 1) 尾方克久, 河野 智, 小宮 正ら : 呼吸機能と夜間酸素飽和度の対比からみた Duchenne 型および筋強直性ジストロフィーにおける呼吸不全の相違. 臨床神経 1996 ; 36 : 850—853
- 2) 中山貴博, 山本敦子, 内山 剛ら : 筋強直性ジストロフィーの呼吸調節機能異常. 臨床神経 1999 ; 39 : 1006—1009
- 3) Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV : Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 1977 ; 27 : 1125—1128
- 4) Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, et al : Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. Am Rev Respir Dis 1989 ; 140 : 1021—1027
- 5) Manning HL, Schwartzstein RM : Pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1547—1553
- 6) Weiner P, Inzelberg R, Davidovich A, et al : Respiratory muscle performance and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. Can J Neuro Sci 2002 ; 29 : 68—72
- 7) Lanini B, Misuri G, Gigliotti F, et al : Perception of dyspnea in patients with neuromuscular disease. Chest 2001 ; 120 : 402—408
- 8) Lanini B, Gigliotti F, Coli C, et al : Dissociation between respiratory effort and dyspnoea in a subset of patients with stroke. Clin Sci 2002 ; 103 : 467—473
- 9) Strohl KP, Altose MD : Oxygen saturation during breath-holding and during apnea in sleep. Chest 1984 ; 85 : 181—186
- 10) Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM : Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. Chest 2002 ; 121 : 459—464

Abstract

Perception of dyspnea due to breath-holding in myotonic dystrophy

Yasuo Murakami, M.D., Yasushi Oya, M.D., Masafumi Ogawa, M.D. and Mitsuru Kawai, M.D.
Department of Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Patients with myotonic dystrophy (DM1) rarely complain of dyspnea despite of severe hypoxemia. We studied the perception of dyspnea caused by breath-holding in 9 DM1 patients and 8 healthy control subjects. The patients, as well as the control subjects, complained of dyspnea and showed decrease in SpO₂. In none of the patients but one, however, the bottom SpO₂ became lower than the minimal SpO₂ recorded in 24-hour monitoring. DM1 patients were able to realize hypoxia caused by apnea, although they had not realized hypoxia that already existed. Consequently, the breath-holding test does not uncover a blunted perception of dyspnea in DM1; an afferent system contributable to air hunger sensation in breath-holding is preserved in DM1. Breath-holding test may be useful for a DM1 patient to recognize the significance of sleep apnea.

(Clin Neurol, 45 : 117—120, 2005)

Key words : myotonic dystrophy, breath-holding, hypoxemia, perception of dyspnea

V. 平成 17 年度分担研究者氏名一覧

分担研究者一覧

氏 名	所 属 施 設・職 名	住 所 (電話番号)
主任 西川 徹	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学分野・教授	〒113-8519 文京区湯島 1-5-4 TEL 03-5803-5237 (直)
福井 清	徳島大学分子酵素学研究センター 遺伝制御学部門・教授	〒7708503 徳島市蔵本町 3-18-15 TEL 088-633-7429 (直)
川井 充	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院・副院長	〒349-0196 蓮田市黒浜 4147 TEL 048-768-1161 (代)