

症 例

インスリン自己免疫症候群の一例

片 桐 尚¹⁾ 鈴 木 丈 吉¹⁾ 八 幡 和 明¹⁾
 土 田 桂 蔵¹⁾ 大 野 康 彦¹⁾ 亀 山 宏 平¹⁾
 津 田 晶 子²⁾ 百 都 健²⁾ 伊 藤 正 毅²⁾

はじめに

インスリン自己免疫症候群は、自発性低血糖、血中インスリン自己抗体の存在等の特徴とする症候群であり、1970年平田ら¹⁾により初めて報告されて以来、本邦を中心に100例を超える報告がなされている。しかしながらその成因、発現機序については未だ不明な点も多い。私どもは、最近本症候群と考えられる1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：58歳 男性 自営業
 主 訴：意識消失発作、発汗
 家族歴：特記すべきことなし
 既往歴：10歳、右胸膜炎
 52歳、急性心筋梗塞（側壁）にて5日間だけGIK療法にてインスリン投与を受ける。以後 Nifedipine、Propranolol を内服
 55歳、腰椎椎間板ヘルニア
 現病歴：昭和62年4月4日午後4時30分頃急に気の遠くなるような感じがあり、多量の発汗とともに眠気がみられた。10~15分で自然に軽快した。以後、同様の症状が計5回いずれも空腹時に認められた。
 （尚、4月6日に慢性湿疹にて皮膚科受診し、Glutathione200mg の静注を受けている）
 4月17日、当科初診、翌日施行した75g OGTT にて血糖値は境界型を示し、著明な高インスリン血症が認められたため（図1）、精査を目的として4月27日入院した。

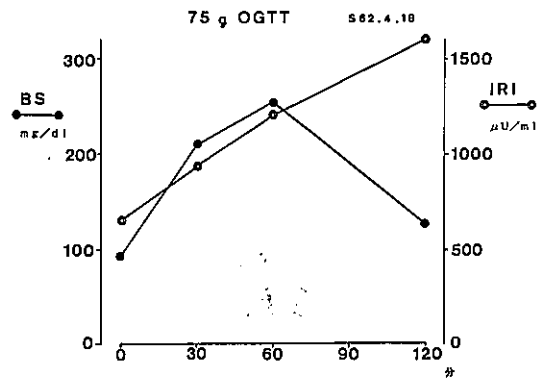


図1 当科初診時の75g OGTT 血糖(BS)とimmunoreactive insulin(IRI)の推移。

入院時現症：体格中等度、貧血、黄疸なし、心音異常なし、右側胸部で呼吸音減弱するもラ音なし、腹部異常所見なし、深部反射正常。

入院時検査所見及び入院後の経過：一般検査所見は表1に示すごとく特に異常を認めなかった。5月6日に行った75gOGTTでは、やはりtotal IRIの著明な高値を示したが、free IRIはむしろ遅延、低反応を示した。

血糖値は境界型を呈し、インスリン結合率は負荷前79%と高値を示したが血糖上昇に伴い低下した（図2）。以上のことから血中インスリン抗体の存在を疑った。

インスリン抗体以外の自己抗体は陰性で、甲状腺機能も正常、腹部CT、血管造影でもインスリンノーマを示唆する所見は認められなかった（表2）。またHLAはCW-4を認めた（表3）。

入院後、冷汗、眠気などの症状は一度も認められず、5月23日退院した。退院約2週間後、3カ月半後の75g OGTTではtotal IRIの低下が認められ、寛解に向かっているものと思われる（図3）。

1) 中央総合病院 内科
 2) 新潟大学医学部 第一内科

検血	NA	144	mEq/L		
RBC	437	$\times 10^4$ /mm ³	K	4.6	mEq/L
Hb	13.5	g/dl	Cl	101	mEq/L
Plt	25.4	$\times 10^4$ /mm ³	IP	4.2	mg/dl
Ht	42.0	%	Ca	8.8	mg/dl
WBC	5300	/mm ³	TC	229	mg/dl
生化学	TG	129	mg/dl		
GOT	19	KU	HDL-C	48	mg/dl
GPT	20	KU	TP	6.9	g/dl
ALP	102	IU/L	Alb	61.2	%
LDH	284	IU/L	$\alpha 1$ -glb	2.8	%
γ -GTP	21	IU/L	$\alpha 2$	9.7	%
ChE	6478	IU/L	β	10.3	%
T.Bil	0.6	mg/dl	γ	16.0	%
BUN	18.8	mg/dl	検尿		
Cre	0.9	mg/dl	蛋白	(-)	
UA	5.4	mg/dl	糖	(-)	
			沈渣	異常なし	

表1 入院時検査所見

免疫学的検査		内分泌学的検査	
マイクロソームテスト	(-)	T3	1.36 ng/ml
サイロイドテスト	(-)	T4	7.58 μ g/dl
RA	(-)	TSH	1.75 μ U/ml
LEテスト	(-)	血漿コルチゾール	16.8 μ g/dl
抗核抗体	(-)	尿17OHCS	3.40 mg/日
抗胃壁細胞抗体	(-)	17KS	4.10 mg/日
画像診断	胸部X線写真	右胸腺腫のみ	
	腹部超音波	異常なし	
	腹部CT	"	
	ERCP	"	
	腹部血管造影	"	

表2 その他の検査所見

A2	A11
BW51	BW62
CW4	CW(-)
DR4	DRW9

表3 HLA Typing

	Ig G	Ig A	Ig M	$\beta 2$ micro	$\beta 2$ micro
patient serum	55.0	3.5	2.0	8.0	1.8
normal control	3.4	1.9	1.4	1.6	1.8

表4 Immunoglobulin class (B/T%)
(B/T%は放射活性比率を表す)

75 g OGTT

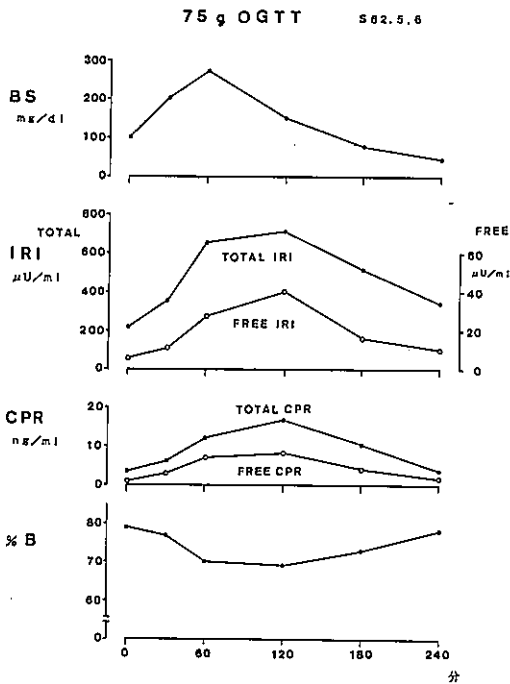


図2 入院時75 g OGTT BS, IRI, CPR(C-peptide)、%B(血清インスリン結合率)の推移。

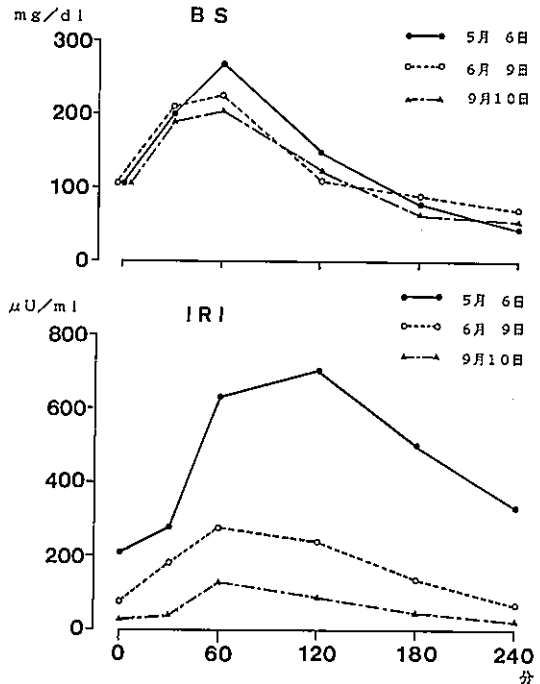


図3 入院時及び退院後の75 g OGTT BS及びIRIの比較。

インスリン自己抗体の検討

(1)血中インスリン自己抗体の説明

①血清希釈試験 (図4)

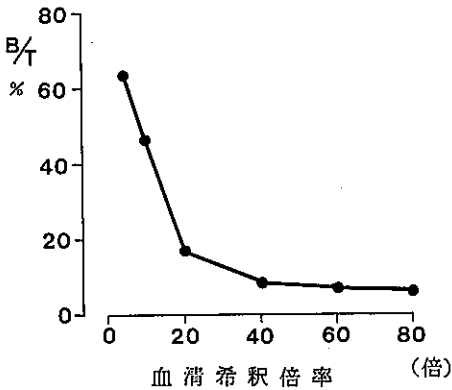


図4 希釈試験 (縦軸%, B/Tは総合インスリンの比率を表す)

デキストラン炭末にてインスリンを除いた患者血清 0.1mlに¹²⁵I-インスリン0.1mlを加え、48時間incubateした後 polyethyleneglycol法 (以下PEG法) にてインスリンを結合と非結合インスリンとに分離。結合インスリンの¹²⁵I放射活性を測定することにより¹²⁵I-インスリンと結合している血清中のインスリン抗体の量を測定した。図4に見られるごとく血清希釈倍率が高い程、結合インスリンの割合 (B/T%) も低下し、血清中に¹²⁵I-インスリンと結合する物質が存在し、希釈により減少することを示唆している。

②Cold insulin 添加試験 (図5)

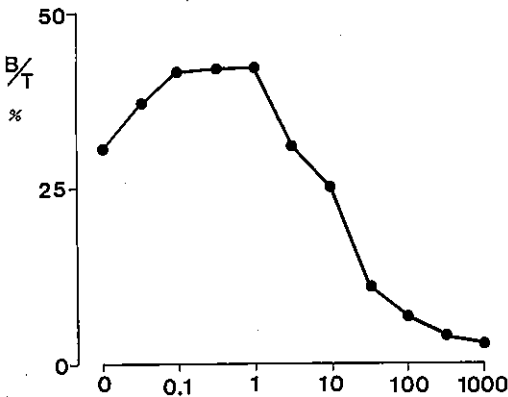


図5 Cold Insulin 添加試験

10倍希釈したデキストラン処理患者血清 0.1ml と¹²⁵I-インスリン0.1ml混和液にcold insulinを添加し、48時間incubateした後、PEG法にて分離、¹²⁵I-インスリン結合率がcold insulin添加により減少することを確かめた (図5)。このことは患者血清中の¹²⁵I-インスリンと結合する物質がcold insulinと競合的に結合、そのため結合¹²⁵I-インスリンの割合 (B/T%) が減少することを示している。

以上の成績より患者血清中のインスリン抗体の存在が証明された。

(2)インスリン自己抗体の性状に関する検討

①Scatchard analysis (図6)

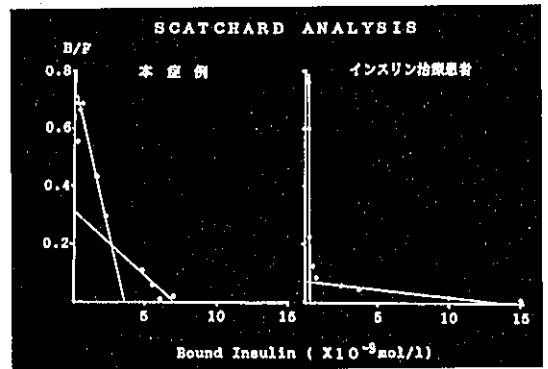


図6 Scatchard analysis

Goldmannら²⁾の方法に従った。図6に結果を示す。左が本症例、右がインスリン治療を行っている症例についての結果である。High affinity siteの親和恒数を K_1 、Low affinity siteの親和恒数を K_2 とするとインスリン治療例にみられるインスリン抗体の K_1 と K_2 の比率は一般に100のレベルとされ、図6においても右側のインスリン治療例では810と大きいのに対し、本例では4.3と小さく外来性インスリンによってできたインスリン抗体とは異っていることが示された。

②自己抗体のタイプ

10倍希釈の患者血清0.1mlに¹²⁵I-インスリン0.1mlを加え、48時間incubateした後、抗IgG、IgA、IgM血清、抗K、λ血清0.4mlに加え、さらに24時間incubateし、遠沈後、放射活性を測定した。表4に示すごとく、本症例のインスリン自己抗体のタイプはIgG、K型と同定された。

考 按

インスリン自己免疫症候群は、平田ら³⁾によれば、①問診上、インスリン注射を一度も受けたことがないこと。②その血中にインスリン抗体を認めるが、その

抗体の性質及びその他血清についての検索により、このインスリン抗体がインスリン注射によって生じたものと区別できること。③低血糖の原因がインスリン抗体の存在すること以外に求めにくいこと。④発作時、あるいはそれに近い時期に血清中に著しいインスリン量の存在が証明されること。⑤臨床症状として低血糖症を現わし発作時あるいはそれに近い時期に低血糖（血糖50mg/dl以下）を証明すること等を満たすものとされている。さらにその中において、本症候群におけるインスリン自己抗体の特徴は、インスリン治療例において生じた抗体がIgGの他にIgA、IgM、IgDにも存在し、light chainはK、 λ 両型をもちあわせていると言われるのに対し、⁴¹⁻⁴³ IgGに属し、light chainにおけるK/ λ 比が著しく高い⁷⁾こととされている。

本症例においても、5年前にインスリン使用歴があるものの、その後今回初めて低血糖様症状を起したことで、血中インスリン抗体の存在が認められ、しかもその抗体の性状がインスリン自己免疫症候群に特徴的なIgG、K型を呈したこと、scatchard analysis法によっても、外来性インスリンによってできる抗体の性状とは異なる結果を得たことから上記症候群のカテゴリーに入ると考えて良いと思われた。

インスリン自己免疫症候群の成因については、まだ不明な点が多いが、上記疾患が甲状腺機能亢進症にてメルカゾール内服中の患者⁸¹⁻¹²⁾あるいは α -mercaptopyropionyl glycine (以下MPG¹³¹¹⁴⁾、glutathione内服中の患者に散見されることからその関連性が注目されている。

Ishiharaら¹²⁾は、メルカゾールとMPGはともにSH基を有しており、これがインスリンのS-S結合部に作用して内因性インスリンの抗原性を変化させ自己抗体産生に結びつくのではないかと推論しているが、glutathioneもSH基を有しており同様のことが言え興味深い。しかしながら本症候群は上記薬物とは無関係にインスリンノーマに合併した例も報告されており¹⁷⁾、現在のところ一元的には説明されていないようである。

本症例では、その因果関係上注目すべきものとして、glutathioneの静注を受けているが初回の低血糖様症状がglutathione投与前に起こっていること、過去の報告例では投与後2～3週間で発症しているのに対し、本症例では10日以内に頻発していること等を考えると、glutathioneが原因とは考えられず、その原因は明らかではない。

結 語

インスリン自己免疫症候群と考えられる一例を報告

した。血清中のインスリン自己抗体の存在を証明し、本症候群の成因と合わせ、若干の文献学的考察を加えた。本症例の原因は不明であった。

尚、本症例は第80回日本内科学会信越地方会において発表した。

文 献

- 1) 平田幸正他：インスリン自己免疫を示した自発性低血糖の1例，糖尿病，13：312，1980。
- 2) Goldmann J., et al: Equilibrium Binding Assay and Kinetic characterization of Insulin antibodies Diabetes, 27: 653, 1978.
- 3) 平田幸正：インスリン自己免疫症候群，東女医誌，49：689，1979。
- 4) 見坊隆、平田幸正：インスリン自己免疫症候群におけるインスリン結合抗体のImmunoglobulin classならびにlight chain typeについて，糖尿病，19：53，1976。
- 5) 中川昌一他：インスリン自己免疫症候群の血中インスリン抗体について，糖尿病，15：409，1972。
- 6) 平田幸正他：インスリン自己免疫を示す低血糖症について，日内会誌，61：1296，1972。
- 7) 猪股茂樹他：インスリン自己免疫症候群の2例，糖尿病，25：985，1982。
- 8) 伊藤淳一他：パセドウ病における自発性低血糖症の2例，Diabetes J, 120, 1973.
- 9) 白石正勝他：甲状腺機能亢進を伴い低血糖を呈したインスリン自己免疫症候群の1例，日内会誌，66：1269，1977。
- 10) 竹居真知子他：8歳で発症した自己免疫症候群の1例，糖尿病，21：935，1978。
- 11) 木村透、近藤俊彦：抗甲状腺薬によりインスリン自己免疫症候群と薬剤性肝障害を同時に呈した1例，日内会誌，71：133，1982。
- 12) Ichihara K et al: Mechanism of hyperglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. Diabetes, 26: 500, 1977.
- 13) 坂本安弘他： α -Mercaptopyropionyl Glycineを使用後に発症したと思われるインスリン自己免疫症候群の1例，糖尿病，25：985，1982。
- 14) 小花光夫他：Subclinical Sjogren 症候群を伴った慢性関節リウマチ患者でTiopronin (α -Mercaptopyropionyl Glycine) 投与により発症したインスリン自己免疫症候群の1例，糖尿病，29：279，1986。
- 15) 佐藤潤一他：Insulin自己免疫症候群の1例，東医大誌，43：1111，1985。