Leprechaunism

—インスリンレセプター異常による著明なインスリン抵抗性を示した女児例—

兵庫県立こども病院代謝内分泌科

郷 司 克 己

滋賀医科大学第3内科教室

高 田 康 光, 小 林 正

A Case of Leprechaunism with Extreme Insulin Resistance
due to a Primary Defect in Insulin Receptors

Katsumi GOJI¹⁾, Yasumitsu TAKATA²⁾ and Masashi KOBAYASHI²⁾

1) Department of Endocrinology and Metabolism, Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan

2) The Third Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

This report describes a 3-month-old female infant with the typical physical features of leprechaunism. The patient demonstrated glucose intolerance and marked hyperinsulinemia ($4600\mu\text{U/ml}$). Since an intravenous insulin injection (actrapid insulin: 0.15U/kg) caused no significant decrease in the blood glucose level, the presence of insulin resistance was suggested. Neither insulin antibodies nor insulin receptor antibodies were found in the patient's plasma, and other circulating insulin antagonists such as glucagon, growth hormone, and cortisol were within normal limits. [^{125}I] Insulin binding to the erythrocytes from the patient was as low as 1.02% (control infants: $4.89 \pm 1.08\%$ [mean $\pm$ SD]). [^{125}I] Insulin binding to the cultured transformed lymphocytes from the patient was similarly reduced to 3.58% (control: $20.9 \pm 2.71\%$ [mean $\pm$ SD]). From these findings we concluded that the insulin resistance was due to a primary defect in insulin receptors.

Interestingly, transient remissions of the patient's glucose intolerance and hyperinsulinemia were observed during a year of follow-up study. The insulin tolerance test which was performed at the remission period showed an improvement in insulin resistance. However, the insulin binding defect to erythrocytes remained unchanged even at the remission period. The exact cause of these remissions was not clear and remained to be elucidated.

緒 言

Leprechaunism は1948年 Donohue³⁾ により初めて報告された稀な先天性の疾患で、特異な顔貌、多毛、外性器および乳腺、乳頭の肥大、皮下組織の減少、発育不全などを特徴とする^{1) 4) 11) 28)}。さらに本症においては高インスリン血症を伴った糖代謝異常が存在することが知られており、その原因となるインスリン抵抗性について最近関心がもたれている^{2) 19) 20) 23) 26) 31) 32) 33) 34) 35) 36)}。

我々は典型的な leprechaunism の身体症状を呈し、耐糖能異常および高インスリン血症を示した女児例を経験し、その原因としてインスリン抵抗性が存在した為、インスリン受容体抗体の検索ならびに赤血球および培養リンパ球のインスリン結合能を検討した。その結果、患児の赤血球および培養リンパ球においては対照に比し著しいインスリン結合の低下を認め、primary なインスリン・レセプター異常が示唆された。さらに興味あることに、本症例は約1年間の経過観察中に耐糖能および高インスリン血症の寛解増悪をくり返した。Leprechaunism の症例でこのような比較的短期間における一時的寛解は、我々の知るところでは現在までに報告例はなく、この機序についてもインスリン負荷テストおよび赤血球インスリン結合能の経時的変化を検討し、考察を試みた。

Fig. 1. Phenotypic features in leprechaun infant; (A) hirsutism, breast enlargement, abdominal distension, (B) abundant and curly hair, flat nasal bridge, large mouth, thick lips, (C) large ears, and (D) acanthosis nigricans.

症 例

患者：生後3ヵ月 女児

主訴：多毛

家族歴：血族結婚および糖尿病はない。

現病歴：母親，妊娠中異常なく，在胎42週，体重2876 g正常分娩にて出生。出生時より多毛が認められ，さらに生後2週目より不明熱の為に某病院に入院。1ヵ月後に軽快退院し，その後は順調に発育していたが，多毛が著明となった為に生後2ヵ月時，本院を受診した。受診時，血糖値139 mg/dl，血清インスリン値4600 μ U/mlと著明な高インスリン血症を認めた為に，生後3ヵ月時（昭和58年10月11日）精査入院となった。

入院時現症（Fig 1）：入院時，体重4820 g，身長60.0 cm，体臭が強く，皮膚は褐色で多毛があり，腋窩，頸部にAcanthosis nigricansを認めた。頭髪は濃くちぢれており，大きな耳介，鞍鼻，大きな口，厚い口唇が特徴的で，小鬼子様顔貌を呈していた。さらに手足のツメは短く変形し形成不全があり，乳腺，乳頭の肥大および腹部膨隆，臍ヘルニアを認めたが，肝脾の腫大はなかった。また心雑音は聴取しなかったが，心拍数160～180/minと頻脈傾向であった。

入院時検査所見：一般検血，肝機能，腎機能，血清電解質等には異常を認めなかった。内分泌学的には（Table 1），血糖値は81 mg/dlであったが，血清インスリン値は1700 μ U/ml（12.2 nM），CPR 33 ng/ml（10.3 nM）と高値であり，CPR/インスリンモル比は0.84であった。インスリン抗体は陰性であり，GH，TSH，LH，FSH， T_3 ， T_4 ，Cortisol等の基礎値に異常は認めなかった。DHEA，DHEA-S，Androstenedion，Teststeronは患児の月齢に比し正常上限から軽度高値の範囲にあった。24時間尿では17-OHCS，17-KSは正常範囲にあったが，尿糖は3.5 g/day検出され，CPR 750 μ g/dayと異常高値を示していた。なおアミノ酸尿は認めなかった。

経口ブドウ糖負荷：体重あたり1.75 gの経口ブドウ糖負荷では，Table 2に示す如く耐糖能障害および著明な高インスリン血症が認められた。血漿グルカゴンの基礎値ならびに負荷後の反応は正常であった。なお血清CPRおよびプロインスリンはともに異常高値でインスリンとほぼ平行して変動し，プロインスリンのモル濃度は全体のインスリン濃度の2.3～3.7%であった。

Table 1. Endocrinological findings on admission.

Blood glucose	81 mg/dl	DHEA	7.1 ng/ml
Insulin	1700 μ U/ml	DHEA-S	387 ng/ml
CPR	33 ng/ml	Androstenedion	1.5 ng/ml
Insulin binding antibody (—)		Teststeron	0.7 ng/ml
GH	4.9 ng/ml	Urine	
TSH	1.5 μ U/ml	17KS	0.4 mg/day
LH	9.2 mIU/ml	17OHCS	3.0 mg/day
FSH	2.4 mIU/ml	CPR	750 μ g/day
T_3	1.7 ng/ml	Glucose	3.5 g/day
T_4	12.7 μ g/dl		
Cortisol	15.9 μ g/dl		

Table 2. Oral glucose tolerance test (1.75 g/kg).

Time min	Glucose mg/dl	Insulin μ U/ml	Glucagon pg/ml
0	62	1300	120
30	155	1300	30
60	169	1200	31
90	198	1900	30
120	158	1700	30
180	84	1400	38

Table 3. Insulin tolerance test (Actrapid insulin 0.15U/kg iv).

Time (min)	0	30	60	90	120
Glucose (mg/dl)	69	67	60	64	65

インスリン負荷 (Table 3) : アクトラピッドインスリン (MC アクトラピッド[®]) 0.15 U/kg 静注負荷では、血糖の基礎値 69 mg/dl, 最低値 60 分で 60 mg/dl と -13% の下降にとどまり、インスリン抵抗性が存在した。

以上の検査所見より、患児には著明な高インスリン血症を伴った耐糖能障害が存在し、その原因としてインスリン抵抗性が示唆された。

インスリン抵抗性の機序に関する検討

1 方法 :

1) インスリン受容体抗体

インスリン受容体抗体は、IM-9 リンパ球を用い Flier らの方法⁷⁾ に準じて測定した。

2) 赤血球インスリン結合

赤血球インスリン結合の測定は、Kobayashi らの方法によった²¹⁾。すなわち、まず 3 ml のヘパリン化血を Ficoll-Hypaque 液を用いた比重遠沈法により分離し赤血球を得た。次に得られた赤血球を洗浄後 2.4×10^6 細胞/mm³ に調整し、¹²⁵I-インスリン 0.2 ng/ml および 1 から 100 ng/ml までの各種濃度のスタンダードインスリンと 15°C, 210 分間孵置し、インスリン結合、非結合を dibutyl phthalate により分離し、ガンマカウンタにて赤血球に結合した標識インスリンの放射能を測定した。

3) トランスフォームさせたリンパ球のインスリン結合

トランスフォームさせたリンパ球の cell line は分離したリンパ球を E-B virus に感染させることにより得られた^{19, 27)}。すなわち 5 ml のヘパリン化血を Ficoll-Hypaque 液を用いた比重遠沈法により分離し、単核球を得た。さらにこれを洗浄後培養液中で、E-B virus と混合し、37°C, CO₂ 5% の培養器に孵置し約 1 ヶ月後にトランスフォームされたリンパ球が得られた。

トランスフォームされたリンパ球におけるインスリン結合の測定はすでに報告されている方法に準じた¹⁰⁾。すなわちトランスフォームされたリンパ球を 5×10^6 細胞/ml の濃度に調整し、 ^{125}I -インスリン 0.2 ng/ml と 1 から 100 ng/ml の各種濃度のスタンダードインスリンと 15°C 90分間孵置し、培養リンパ球におけるインスリン結合を赤血球の場合と同様に測定した。

なお非特異結合は、非標識インスリン $20 \mu\text{g/ml}$ 存在下における標識インスリン結合として測定し、特異結合は全結合と非特異結合から算出した。またこれらの測定に際し、対照として健常乳児および成人より得た検体を用いた。

Fig. 2. ^{125}I -insulin binding to erythrocytes.

Fig. 3. ^{125}I -insulin binding to transformed lymphocytes.

2 結果：

1) インスリン受容体抗体は陰性であった。

2) 患児の赤血球では Fig. 2 に示す如く、低濃度から高濃度インスリン全域にわたり著明な結合率の低下が認められた。 ^{125}I -インスリン特異結合は対照乳児の $4.89 \pm 1.08\%$ (mean $\pm$ SD) に比し患児では1.02%であり、対照の21%と著しい低い結合を示した。

3) 患児のトランスフォームされたリンパ球においても赤血球と同様に著明な結合率の低下が認められた (Fig. 3)。 ^{125}I -インスリン特異結合は対照の $20.9 \pm 2.71\%$ (mean $\pm$ SD) に比し患児では3.58%であり、対照の17%と著しい低い結合を示した。

なお赤血球、培養リンパ球ともに著明な結合率の低下の為に Scatchard 解析³⁰⁾は不能であったが、高濃度の標識インスリン存在下においても結合率の上昇が認められなかった事より、インスリン・レセプター数の減少が示唆された。

臨床経過

本症例は興味あることに、現在まで約1年間の臨床経過中に、耐糖能および高インスリン血症の寛解増悪をくり返した。Fig. 4は生後3ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、13ヵ月時に施行したO-GTT (1.75g/kg)の結果を示している。生後3ヵ月時では、前述の如く (Table 2)、耐糖能障害および著明な高インスリン血症を呈していた。しかし生後5ヵ月時では、基礎値血糖97mg/dl、インスリン34 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 、ピーク値血糖141mg/dl、インスリン150 $\mu\text{U}/\text{ml}$ と明らかに耐糖能および高インスリン血症の改善が観察された。さらにその後、生後6ヵ月時には耐糖能および高インスリン血症が増悪し、生後13ヵ月時には寛解傾向が観察された (Fig. 4)。なおこれらのO-GTTの際のグルカゴンの反応はいずれの時期においても基礎値100pg/ml前後で負荷後正常に下降した。この様な寛解増悪のパターンは尿中CPRにおいても認められ、2.1 $\mu\text{g}/\text{day}$ (6.8 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) から750 $\mu\text{g}/\text{day}$ (2500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$)までの間を大きく変動し、かつ尿中CPRが高値の時程、尿糖量も多い傾向にあった。

Fig. 4. Clinical course: Blood glucose and insulin levels during oral glucose tolerance test.

Fig. 5. % decrease in the blood glucose level during insulin tolerance test (Actrapid insulin 0.15U/kg).

Fig. 6. ^{125}I -insulin binding to erythrocytes (studies were performed when marked hyperinsulinemia was present (A), and absent (B)).

次に高インスリン血症が顕著であった生後3ヵ月時および寛解期にあった生後13ヵ月時におけるアクトラピッドインスリン0.15U/kg 静注負荷に対する血糖の下降率を検討したところ (Fig. 5), 生後13ヵ月時では3ヵ月時に比し血糖の下降は大である傾向が観察され (生後3ヵ月: -13%, 生後13ヵ月: -33%), 耐糖能および高インスリン血症の寛解期にはインスリン抵抗性も改善しているものと推測された。

そこで, この様な高インスリン血症の顕著な時期および寛解期における赤血球インスリンレセプターについて検討したところ (Fig. 6), 著しい高インスリン血症の認められた図左に示したインスリン結合と寛解期の図右に示したそれとは, とともに著しく低く, 少なくとも赤血球においてはレセプターレベルでの変動は認められなかった。

考 察

本症例は leprechaunism の身体的特徴^{1) 4) 11) 28)}を備えており, さらに耐糖能障害を伴った著明な高インスリン血症が存在し, 外因性インスリン投与で血糖の有意な下降を認めなかった点よりインス

リン抵抗性が示唆された。血清インスリン、プロインスリンのモル比には異常はなく、外因性インスリン投与にても有意な血糖の変動が観察されなかった点よりインスリンの構造異常による高インスリン血症は除外された。また血漿グルカゴン、血清GH、コーチゾールレベルが正常で、かつインスリン抗体およびインスリン受容体抗体も検出されなかった点よりインスリン拮抗物質によるインスリン抵抗性の可能性も否定できた。

以上の点より、本症例のインスリン抵抗性の機序としてインスリン標的細胞レベルでのインスリン作用の障害が示唆された為、我々は患者赤血球および培養リンパ球を用い、インスリン結合能を検討した。患者赤血球では著明なインスリン結合能の低下が認められ、インスリン特異結合は正常乳児の21%と低値であった。赤血球におけるインスリン・レセプターの状態はインスリン標的臓器のレセプターを反映することが知られており^{8) 21)}、leprechaunismの赤血球においてインスリン結合の低下を認めたとする報告は他にもあるが^{13) 17)}高インスリン血症をはじめとする二次的な影響を完全には否定できずさらに検討を要するものと考えられる。

次に患児のトランスフォームされたリンパ球につき検討したところ、赤血球と同様に著しいインスリン結合の低下が認められた。E-B virusによりトランスフォームされたリンパ球は、高インスリン血症を初めとする二次的な影響をうけず、primaryなインスリン・レセプターの状態を反映すると考えられるので^{32) 34) 35) 36) 37)}、本症例にはprimaryなインスリン・レセプター異常が存在し、インスリン抵抗性の一因となっていたことが示唆されたことになる。

Table 4. Cell culture studies on patients with leprechaunism.

Case	Culture Tissue	Primary Defect	Ref.
I	Fibroblasts	Postreceptor	Kobayashi et al. 20)
	Lymphocytes	Post-receptor binding*	Taylor et al. 32) 33) 35) 36)
II	Fibroblasts	Postreceptor	D'Ercole et al. 2)
III	Fibroblasts	Receptor	Schilling et al. 19) 31)
IV	Lymphocytes	Receptor**	Taylor et al. 34)
	Fibroblasts	Receptor***	Kahn et al. 25) 26)
V	Lymphocytes	Receptor	The present study

* a defect in the regulation of receptor affinity

** a reduction in receptor number

*** a reduction in receptor affinity

本症例を含む leprechaunism の報告例で高インスリン血症を認めた症例は9例あり^{2) 6) 12) 15) 17) 20) 28) 34)}、さらにインスリン負荷によりインスリン抵抗性が証明されたのは6例^{2) 6) 12) 20) 34)}であるが、これらのうち培養細胞を用いて細胞レベルでのインスリン作用の検討をおこない得たのは、現在まで5症例にすぎない (Table 4)^{2) 19) 20) 25) 26) 31) 32) 33) 34) 35) 36)}。これら5症例のうち Kobayashi らが1978年に最初に報告した症例 I²⁰⁾ および D'Ercole らが報告した症例 II²⁾ では、培養細胞におけるインスリン結合に異常はなく

fibroblastにおけるインスリン作用の低下を認めたことより、レセプター以降の障害 (postreceptor defect) と考えられている。症例Ⅰに関してはその後さらに詳細に検討されインスリン・レセプター複合体の質的異常を示唆する報告が提出されている^{32) 33) 35) 36)}。したがって、従来レセプター以降の異常 (postreceptor defect) とされていた症例のなかには、インスリン結合部以降の異常 (post-receptor binding defect) を伴った例が含まれると考えられる。一方、症例Ⅲ³¹⁾、Ⅳ^{25) 34)} および今回の報告例である症例Ⅴでは培養細胞におけるインスリン結合の低下を認めた事よりレセプター自体のインスリン結合の量的異常が少なくとも存在していると考えられる。ここで注目すべきは症例Ⅳにおいて、培養リンパ球を用いた場合³⁴⁾ と培養線維芽細胞を用いた場合²⁵⁾ とでインスリン結合測定結果が異なる点である。すなわち培養リンパ球ではレセプター数の減少が示されたのに対し、培養線維芽細胞ではインスリンに対するレセプターの親和性の低下が示された点であるが、この解離の原因のひとつとして、培養リンパ球ではIGFレセプターを有しないのに対し培養線維芽細胞はIGFレセプターを有することが挙げられる^{34) 37)}。したがって、この点からは本症患者に対しインスリン結合能を検討する場合、培養リンパ球のほうが線維芽細胞より有利であると考えられる。

さらに興味あることに、本症例は約1年間の経過観察中に耐糖能および高インスリン血症の寛解増悪をくり返した。しかも寛解期にはインスリン抵抗性も改善していると考えられた。Leprechaunismをはじめとするインスリン受容体異常症 Type A の症例で、比較的短期間に寛解増悪をくり返した報告例は我々の知る限り現在まで本報告以外にはない。

この寛解の機序としては以下の可能性が考えられる。

1) インスリン・レセプター結合部位レベルの変動が高インスリン血症およびインスリン抵抗性の改善に関与した可能性：この場合レセプター数の増加または親和性の上昇が伴っていると考えられる。培養リンパ球における検討より、本症例にはインスリン・レセプター数の減少があり、これは primary に規定されたものと見做せることより、レセプター数が変化したとは考え難い。さらに高インスリン血症の顕著な時期および寛解期のいずれにおいても、赤血球インスリン結合は不変で著明な低下を示していた事より、親和性の変化もふくめインスリン・レセプター結合部位の変動が関与している可能性は少ないと考えられる。しかし赤血球を用いた場合、単球に比し急性の代謝性変化を反映しにくいとする報告^{5) 38)}もある為、単球を用いて寛解、増悪期のインスリン結合能の検討をさらに行う必要がある。

2) インスリン・レセプター結合部位より以降のインスリン情報伝達機構の変動が高インスリン血症の改善に関与した可能性：すなわち post-receptor binding レベルで代償性変化が生じたとするインスリン抵抗性の改善も説明できる。一般にインスリン標的細胞には spare receptor が存在し、adipocyte の場合、全体の約10%のレセプターにインスリンが結合すると glucose transport の最大反応が得られることが知られている^{9) 22)}。したがって理論的には、インスリン結合が低値で spare receptor が存在しない状態²⁹⁾ではレセプター数が10%以下に減少しないとインスリンによる最大反応は低下しないことになり^{16) 23) 24)}、インスリン受容体異常症 Type A の成因としてインスリン・レセプター結合部以降のレベルでの障害も伴っている可能性は否定できない²⁹⁾。故に本症例においてもインスリン・レセプター結合部位以降のレベルでの変化が存在すると仮定すると、何らかの機序によりその変化が代償的に作用した際に高インスリン血症、インスリン抵抗性が改善すると説明できる。この点をさらに詳細に検討する為にはインスリンに対する患者線維芽細胞または adipocyte の生物学的反応 (glucose transport, glucose oxidation など) に関する研究が必要である。

3)寛解期ではIGF レセプターをはじめとするインスリン・レセプター以外のレセプターを介して glucose transport, glucose oxidationなどが促進された可能性: Leprechaunismのfibroblast ではInsulin, MSAのいずれに対しても glucose incorporationの障害が認められたとする報告¹⁹⁾, およびインスリン・レセプター抗体のFabフラグメントでインスリン・レセプターのみをblockした rat adipocyteではインスリン, MASいずれにおいても glucose oxidationを促進することはできないとする報告¹⁸⁾がある。これらの報告はインスリンの glucose transportおよび glucose oxidation作用がIGF レセプターを介して寛解期に促進された可能性を否定するものであるが, この点についてはさらに検討の余地が残されているものと思われる。

4)インスリン拮抗物質の関与の可能性: グルカゴン, GH, コーチゾールなどのインスリン拮抗物質は経過中異常を認めず, 寛解には関与していないと考えられる。

以上, 本症例の寛解の機序を考察したが, いずれも推測の域を出ず今後の研究課題である。

結 語

典型的な leprechaunism の身体症状を呈し, 耐糖能異常および高インスリン血症を示した生後3ヵ月の女児例を経験した。外因性インスリン負荷で有意な血糖の低下を認めなかった事よりインスリン抵抗性の存在が示唆された。インスリン抗体およびインスリン受容体抗体は陰性で, グルカゴン, GH, コーチゾール等のインスリン拮抗物質にも異常を認めなかった。患児赤血球のインスリン結合は著明に低下しており, インスリン特異結合は1.02%であった(対照乳児: $4.89 \pm 1.08\%$)。E-B virusによりトランスフォームされたリンパ球においても赤血球と同様にインスリン結合の低下が認められ, 患児のインスリン特異結合は3.58%であった(対照: $20.9 \pm 2.71\%$)。以上の検討の結果, 患児のインスリン抵抗性の機序として primary なレセプター異常が考えられた。

さらに興味あることに, 患児はその経過中, 耐糖能障害, 高インスリン血症およびインスリン抵抗性の寛解増悪をくり返した。この機序の詳細は不明であるが, インスリン・レセプターならびにインスリン・レセプター結合部位以後のステップの変動につき今後さらに詳細に検討する必要があると考えられた。

本論文の要旨は昭和59年第57回日本内分泌学会秋季大会にて発表した。

文 献

- 1) Dekaban, A.: Metabolic and chromosomal studies in leprechaunism. Arch. Dis. Child., 40: 632-636, 1965.
- 2) D'Ercole, A.J., Underwood, L.E., Groelke, J. and Plet, A.: Leprechaunism: Studies of the relationship among hyperinsulinism, insulin resistance, and growth retardation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 495-502, 1979.
- 3) Donohue, W.L.: Clinicopathologic conference at the hospital for sick children: Dysendocrinism. J. Pediatr., 32: 739-748, 1948.
- 4) Donohue, W.L. and Uchida, I.: Leprechaunism, a euphenism for a rare familial disorder. J. Pediatr., 45: 505-519, 1954.
- 5) Dons, R.F., Ryan, J., Gorden, P. and Wachslight-Rodbard, H.: Erythrocyte and monocyte insulin binding in man: A comparative analysis in normal and disease states. Diabetes, 30: 896-902, 1981.
- 6) Elders, M.J., Schedewie, H.K., Olefsky, J., Givens, B., Char, F., Bier, D.M., Baldwin, D., Fiser, R.H., Seyedabadi, S. and Rubenstein, A.: Endo-

- crine-metabolic relationships in patients with leprechaunism. *J. Natl. Med. Assoc.*, 74: 1195–1210, 1982.
- 7) Flier, J.S., Kahn, C.R., Roth, J. and Bar, R.S.: Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science*, 190: 63–65, 1975.
- 8) Gambhir, K.K., Archer, J.A. and Bradley, C.J.: Characteristics of human erythrocyte insulin receptors. *Diabetes*, 27: 701–708, 1978.
- 9) Gammeltoft S. and Glieman, J.: Binding and degradation of 125 I-insulin by isolated rat fat cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 320: 16–32, 1973.
- 10) Gavin, III J.R., Gorden, P., Roth, J., Archer, J.A. and Buel, D.N.: Characteristics of the human lymphocyte insulin receptor. *J. Biol. Chem.*, 248: 2202–2207, 1973.
- 11) Goodman, R.M. and Gorlin, R.J.: *The malformed infant and child*. Oxford University Press, New York, 1983, p.270–271.
- 12) Hartdegan, R.G., Dogliotti, M. and Rabinowitz, L.: Leprechaunism. *Br. J. Dermatol.*, 93: 587–591, 1975.
- 13) Hill, D.E.: Effect of insulin on fetal growth. *Semin. Perinatol.*, 2: 319–328, 1978.
- 14) Hurley, J.N., Fu, S.M., Kunkel, H.G., McKenna, G. and Scharff, M.D.: Lymphoblastoid cell lines from patients with chronic lymphocytic leukemia: Identification of tumor origin by idiotypic analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 5706–5710, 1978.
- 15) Jacobs, R.F., Nestrud, R.M., Beard, A.G., Fiser, R.H., Fawcett, D.D., Hill, D.E., Morris, M.D. and Elders, M.J.: An inherited syndrome of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and failure to thrive – Possible insulin receptor defect. *Clin. Res.*, 26: 71A, 1977.
- 16) Kahn, C.R.: Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism*, 27: 1893–1902, 1978.
- 17) 柏 弘, 河口園江, 武田倫子, 小林正, 大森安恵: Leprechaunism の 1 例, *Diabetes J.*, 10: 71–75, 1982.
- 18) King, G.L., Kahn, C.R., Rechler, M.M. and Nissley, S.P.: Direct demonstration of separate receptors for growth and metabolic activities of insulin and multiplication activity (an insulinlike growth factor) using antibodies to the insulin receptor. *J. Clin. Invest.*, 66: 130–140, 1980.
- 19) Knight, A.B., Rechler, M.M., Romanus, J.A., Obberghen-Schilling, E.E. and Nissley, S.P.: Stimulation of glucose incorporation and amino acid transport by insulin and an insulin-like growth factor in fibroblast with defective insulin receptors cultured from a patient with leprechaunism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 2554–2558, 1981.
- 20) Kobayashi, M., Olefsky, J.M., Elders, J., Mako, M.E., Given, B.D., Schedwie, H.K., Fiser, R.H., Hintz, R.L., Horner J.A. and Rubenstein, A.H.: Insulin resistance due to a defect distal to the insulin receptor: Demonstration in a patient with leprechaunism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 3469–3473, 1978.
- 21) Kobayashi, M., Ohgaku, S., Iwasaki, M., Harano, Y., Maegawa, H. and Shigeta, Y.: Evaluation of the method of insulin binding studies in human erythrocytes. *Endocrinol. Japon.*, 27: 337–342, 1980.
- 22) Kono, T. and Barham, F.W.: The relationship between the insulin binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin: Studies with intact and trypsin-treated fat cells. *J. Biol. Chem.*, 246: 6210–6216, 1971.
- 23) Olefsky, J.M.: The insulin receptor: Its role in insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes*, 25: 1154–1165, 1976.
- 24) Olefsky, J.M.: Insulin resistance and insulin action: An in vitro and

- in vivo perspective. *Diabetes*, 30: 148–162, 1981.
- 25) Podskalny, J.M. and Kahn, C.R.: Cell culture studies on patients with extreme insulin resistance. I. Receptor defects on cultured fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 261–268, 1982.
- 26) Podskalny, J.M. and Kahn, C.R.: Cell culture studies on patients with extreme insulin resistance. II. Abnormal responses in cultured fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 269–275, 1982.
- 27) Pope, J.H.: Transformation by the virus in vitro. 205–223. Ed. by Epstein, M.A. and Achong, B.G., *The Epstein-Barr Virus*, Springer-Verlag, Berlin, 1979.
- 28) Rosenberg, A.M., Haworth, J.C., Degroot, G.W., Trevenen, C.L. and Rechler, M.M.: A case of leprechaunism with severe hyperinsulinemia. *Am. J. Dis. Child.*, 134: 170–175, 1980.
- 29) Scarlett, J.A., Kolterman, O.G., Moore, P., Saekow, M., Insel, J., Griffin, J., Mako, M., Rubenstein, A.H. and Olefsky, J.M.: Insulin resistance and diabetes due to a genetic defect in insulin receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 123–132, 1982.
- 30) Scatchard, G.: The attraction of proteins for molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 51: 660–672, 1949.
- 31) Schilling, E.E., Rechler, M.M., Grunfeld, C. and Rosenberg, A.M.: Primary defect of insulin receptors in the skin fibroblasts cultured from an infant with leprechaunism and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 5877–5881, 1979.
- 32) Taylor, S.I., Roth, J., Blizzard, R.M. and Elders, M.J.: Qualitative abnormalities in insulin binding in a patient with extreme insulin resistance: Decreased sensitivity to alternations in temperature and PH. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 7157–7161, 1981.
- 33) Taylor, S.I. and Betheda, S.L.: Absence of positive cooperativity in insulin receptors from a patient with congenital extreme insulin resistance (leprechaunism). *Diabetes*, 31: 131A (abstract 501), 1982.
- 34) Taylor, S.I., Samuels, B., Roth, J., Kasuga, M., Hedo, J.A., Gorden, P., Brasel, D.E., Pokora, T. and Engel, R.R.: Decreased insulin binding in cultured lymphocytes from two patients with extreme insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 919–930, 1982.
- 35) Taylor, S.I., Hedo, J.A., Underhill, L.H., Elders, M.J. and Roth, J.: Extreme insulin resistance in association with abnormally high binding affinity of insulin receptors from a patient with leprechaunism: Evidence for a defect intrinsic to the receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 1108–1113, 1982.
- 36) Taylor, S.I. and Leventhal, S.: Defect in cooperativity in insulin receptors from a patient with a congenital form of extreme insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 71: 1676–1685, 1983.
- 37) Taylor, S.I., Underhill, L.H., Hedo, J.A., Roth, J., Rios, M.S. and Blizzard, R.M.: Decreased insulin binding to cultured cells from a patient with the Rabson-Mendenhall syndrome: Dichotomy between studies with cultured lymphocytes and cultured fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 856–861, 1983.
- 38) Ward, G.M., Rees, A.R., Naylor, B.A. and Turner, R.C.: The relationship of erythrocyte insulin receptors to red cell age and to monocyte insulin receptors. *Clin. Endocrinol.*, 14: 269–278, 1981. (受付日: 60. 2. 18)