低血糖発作を頻回に起こしたインスリン自己免疫症候群の1例

尾形 剛¹⁾ 本藏 賢治¹⁾ 新妻さつき¹⁾ 山下 りか¹⁾
高橋 通規¹⁾ 海瀬 和郎¹⁾ 清野 仁²⁾

要 旨

症例は80歳、女性。意識障害を伴う頻回の低血糖発作の精査を行った。75 gOGTTは境界型で、この時血中インスリン (IRI) の前値は78.1 μ U/mlと高値で120分値は1,310 μ U/mlと上昇した。低血糖時のIRIは337 μ U/mlと高値、Cペプチドは4.4 ng/mlと軽度上昇していた。抗インスリン抗体結合率は90%以上と高値であったことからインスリン自己免疫症候群 (IAS) と診断した。インスリン使用歴はなく、抗甲状腺剤や α リポ酸などのサプリメントの使用歴はなかった。HLA DR4はDRB1*0410, DRB1*140501であった。低血糖発作は補食の摂取で消失した。

[日内会誌 100:2263~2265, 2011]

Key words インスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome), 低血糖, HLA

症 例

患者: 80歳、女性。主訴: 繰り返す低血糖。既往歴: 高血圧症、脂質異常症。家族歴: 特記事項なし。現病歴: 約8カ月前、夕食前に突然の意識障害が出現し救急車で前医を受診した。受診時、血糖31 mg/dlであり低血糖性昏睡と診断された。ブドウ糖投与により意識状態は改善し帰宅した。3日後、夕食前に意識障害が出現し同院を再受診した。血糖26 mg/dlであり、ブドウ糖投与により意識状態は改善したが、低血糖を繰り返しているため精査のため同院に入院し

た。入院後、食事摂取及びブドウ糖含有補液による治療を開始したが昼食前、夕食前に頻回に低血糖発作が出現した。血漿インスリン (IRI) 66.3 μ U/ml、抗インスリン抗体結合率90%以上と高値であったためIASを疑われ、精査加療を目的に当院を紹介され受診した。入院時現症: 身長: 132.5 cm、体重: 41.2 kg、BMI: 23.6、体温: 37.3°C、血圧: 105/56 mmHg、脈拍: 88/分・整、SpO₂: 98% (room air)、身体所見に特記事項なし。入院後検査所見: 空腹時血糖は87 mg/dlでIRIは324 μ U/ml、低血糖時のIRI 337 μ U/mlと高値で、このときのCペプチド (CPR) は4.4 ng/mlと軽度上昇していた。75 gOGTTは境界

[第191回東北地方会 (2010/06/19) 推薦][受稿 2011/01/12, 採用 2011/01/18]

¹⁾ 国立病院機構仙台医療センター総合診療科, ²⁾ 国立病院機構宮城病院内科

Case Report: A case of insulin autoimmune syndrome with frequent hypoglycemic attack.

Tsuyoshi Ogata¹⁾, Kenji Honkura¹⁾, Satsuki Niitsuma¹⁾, Rika Yamashita¹⁾, Michinori Takahashi¹⁾, Kazuro Kaise¹⁾ and Jin Seino²⁾: ¹⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Sendai Medical Center, Japan and ²⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Miyagi Hospital, Japan.

表 1. 入院時検査所見

<血算>		Na	144 mEq/l
WBC	5,000 /ul	K	4.2 mEq/l
RBC	3.57×10 ⁶ /ul	Cl	110 mEq/l
Hb	10.9 g/dl	FBS	87 mg/dl
Ht	34.3 %	IRI	324 μU/ml
Plt	28.7×10 ³ /ul	CPR	4.4 ng/ml
<凝固>		抗インスリン抗体結合率	90 %以上
ESR	30 mm	抗GAD抗体	0.3 U/ml未満
PT-INR	0.97	HbA1c	5.3 %
APTT	25.5 sec	ACTH	39.4 pg/ml
<生化学>		cortisol	17.5 ug/dl
TP	6.4 g/dl	TSH	0.457 uU/ml
Alb	3.6 g/dl	FT3	2.97 ng/dl
AST	18 U/l	FT4	1.34 pg/ml
ALT	13 U/l	<免疫>	
T-Bil	0.8 mg/dl	IgG	1,198 mg/dl
LDH	222 U/l	IgA	336 mg/dl
ALP	210 U/l	IgM	74 mg/dl
GGT	17 U/l	CEA	1.5 ng/ml
ChE	25 U/l	CA19-9	5 U/ml
CK	109 U/l	CA125	99.9 U/ml
S-AMY	85 U/l	ANA	23.5 U/ml
BUN	23 mg/dl	抗dsDNA抗体	5.1 U/ml
Cr	0.52 mg/dl	抗SS-A抗体	(-)
UA	3.2 mg/dl	抗SS-B抗体	(-)
T-chol	221 mg/dl	抗サイログロブリン抗体	0.3 U/ml以下
HDL-chol	82 mg/dl	抗TPO抗体	0.3 U/ml以下
TG	41 mg/dl	TRAb	9.6 %
CRP	0.2 mg/dl	TSAbs	114 %

表 2. 75 gOGTT試験

	血糖 (mg/dl)	IRI (μU/ml)
負荷前	91	78.1
30 分後	201	207
60 分後	233	1,190
120 分後	165	1,310
180 分後	94	823

型で、2 時間後のIRIは 1,310 μU/mlと上昇した。また抗インスリン自己抗体結合率は 90.0% 以上と高値であったが他の自己抗体は陰性であった。胸部X線、心電図で軽度左室肥大を認めたが、腹部造影CTで脾臓に腫瘍性病変は認められなかった。HLAタイピングは、DRB1*0410/DQB1

* 0402/DQA1*0104, DRB1*140501/DQB1
* 050301/DQA1*0303 であった。

臨床経過

入院後も低血糖が続くため 10 時および 15 時に補食を摂取して経過を見たところ低血糖発作は消失した。さらに、入院 28 日後の空腹時血糖は 93 mg/dlと改善し、この時のIRIは 48.7 μU/mlと改善傾向を認めCPRは 1.5 ng/mlと正常であった。

考 察

インスリン自己免疫症候群 (IAS) は自発性低血糖の原因の一つであり、インスリン注射の既往がないにもかかわらず低血糖発作で発見され、患者血中には大量のインスリンに結合した自己抗体が存在し¹⁾、抗体のインスリンへの親和性が弱いために抗体に結合したインスリンが容易に遊離することによって引き起こされる病態と考えられている。日本人に多く海外での報告は少ない。

IASの原因として抗甲状腺剤などのSH基をもつ薬剤やαリボ酸などが知られている。SH基をもつ薬剤は、そのSH基によりインスリン分子のSS結合が還元され、露出した自己ペプチドが抗原としてインスリン抗体の産生に関与すると推察されている²⁾。本例は甲状腺疾患や自己免疫疾患の合併はなく自己抗体も陰性であった。内服中の薬剤や発症時期に内服した薬剤にもSH基含有薬剤はなく、さらにαリボ酸含有サプリメントの使用もないことから原因は不明であった。

IASの発症にはHLA class II遺伝子が関与することが指摘されている³⁻⁵⁾。HLA-DR4との関連が報告され、特にDRB1*0406の関連が強いという³⁾。DRB1*0406を発現した抗原提示細胞はインスリン分子のSS結合が還元され露出した自己ペプチドを抗原と認識して免疫応答すると考えられている²⁾。また日本人においてDRB1*0406の頻度が欧米人より多く、このことは日本人に本症が多い要因とも考えられている⁴⁾。αリボ酸によるIASはいずれもDRB1*0406を有していた

という。しかし本例はDRB1*0410であった。またDQA1 0301/DQB1 0407との関連も報告されているが本例はいずれも一致しなかった。

本例では補食の摂取で低血糖発作は消失した。IASの多くは原因と考える薬剤を中止することにより比較的短時日の間に改善することが報告されている。本例でも血中IRIやCPRの推移から自然寛解していることが推測され、入院により何らかの原因物質が除去された可能性が推察された。

本例での検討から、IASの発症には従来知られていないHLA遺伝子型や誘因物質の存在が考えられ、今後の症例ごとの検討が必要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

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症の1例。糖尿病 13: 312-320, 1970.
- 2) Matsushita S, et al: Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1*0405 and DRB1*0406 complexes: implication for the HLA associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. J Exp Med 180: 873-883, 1994.
- 3) 宮村信博, 他：インスリン自己免疫症候群の2症例—HLAに関する新しい知見およびサプリメント摂取との関連—。Diabetes Journal 34: 136-141, 2006.
- 4) Uchigata Y, et al: Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. Hum Immunol 61 (2): 154-157, 2000.
- 5) Uchigata Y, et al: Differential immunogenetic determinants of polyclonal insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) and monoclonal insulin autoimmune syndrome. Diabetes 44 (10): 1227-1232, 1995.