インスリン自己免疫を示す低血糖症について

鳥取大学医学部第一内科

平田 幸正 西村 ひろみ 富長 将人

北九州市立小倉病院 石津 汪

岡山済生会総合病院 有道 徳

九州中央病院 小串 俊雄

九州大学医学部第三内科

大内 伸夫 本村 正治

九州大学医学部第二内科 仲村 吉弘

SPONTANEOUS HYPOGLYCEMIA WITH INSULIN-AUTOIMMUNITY

Yukimasa HIRATA, Hiromi NISHIMURA and Masato TOMINAGA

The First Department of Internal Medicine,

Tottori University School of Medicine

Hiroshi ISHIZU

Kitakyushu City Hospital of Kokura

Megumu ARIMICHI

Okayama Saiseikai General Hospital

Toshio OGUSHI

Kyushu Central Hospital

Nobuo OUCHI and Seiji MOTOMURA

The Third Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Kyushu University

Yoshihiro NAKAMURA

The Second Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Kyushu University

概要 従来、インスリン未使用例の血中にインスリン結合抗体を証明したという報告はなかつた。しかし、最近3年間にインスリン自己免疫の存在を思わせる3症例を経験することができた。これら症例には次のような共通点が認められた。①臨床症状は自発性低血糖であり、いずれも低血糖発作が受診の動機となつた。②職業、病歴などからインスリン注射の機会はなかつたと考えられる。③血清中にインスリン結合抗体が存在し、またその血清から正常者の約100倍の高濃度のインスリンが抽出された。このインスリンは免疫学的にヒトインスリンに一致した。④ブドウ糖負荷試験において糖尿病型の血糖反応が示された。⑤3例中2例において膵切除が行なわれたが、膵Langerhans島の過形成が著明であり、インスリノーマは存在しなかつた。以上から、インスリンの自己免疫に関係する一つの症候群が存在するものと考えたい。

〔昭和47年7月14日受稿〕

はじめに

インスリン治療を施行中の患者の血清中にインスリン結合抗体を高率に証明することは、1956年 Berson¹⁾の報告以来、広く認められている。しかし、これに対してインスリン未使用の患者にインスリン結合抗体を発見したという報告は、現在までのところ、国の内外において全くないようである。なお従来、インスリン未治療患者にインスリン自己免疫の存在を疑わせるものがあつたという二、三の報告^{2)~5)}があるが、それらの研究で用いられた方法は、いずれも免疫成立の証明法として非特異的なものであろうという批判があり、特異性が高とも高いといわれているインスリン結合抗体の証明は、インスリン未使用例では全て陰性結果に終っている。すなわち、インスリン抗体は、インスリン使用によつて、初めて産生されると信じられている。

しかし、最近、わたくしどもは、インスリンの未使用者であつて低血糖発作を示し、その血中にインスリン結合抗体の存在を認めた3例を経験した。なおこれらの血清ならびに脾組織についての検討からは、インスリンの自己免疫が存在すると考えられる成績がえられた。以上から、恐らくインスリンの自己免疫による新しい症候群があるのではないかと想像された。

症 例

1. 症例の病歴および経過

第1例 ■■■ 52才（入院時）、男、労務者。

現病歴：昭和38年（47才）の夏、潮干狩りに行き、その夕方帰途に意識が混濁した。これが第1回の発作であり、その後1年に4～5回の発作をみるようになった。多くは午前4～5時ころに発汗、意識混濁、痙攣をもつて起こるものであつた。昭和41年（50才）、食後に尿糖を発見され、糖尿病を疑われたが、治療は受けなかつたという。この点については当時の主治医からも無治療であつたという証言をえた。昭和43年1月の早朝発作では医師の往診を受けブドウ糖注射による軽快を

確認されたが、特別の検査や治療を受けることなく、そのまま放置されたという。昭和43年6月、田植で過労が続く発作が頻発するようになったため、同月九大第三内科に入院した。

病歴ならびに家族歴：特記すべきことを認めない。

入院時所見：肥満があるほか、理学的には何らの異常も認めなかつた。検査所見として注目を惹いたのは、食後尿糖が陽性であり、1日5gの尿糖排泄をみたことである。なおくり返し測定した空腹時血糖（静脈血、真糖）は51～95mg/dlであり、昭和43年7月22日午後6時には、症状は軽度であつたが36mg/dlという低血糖を示した。100gブドウ糖負荷試験においては、糖尿病型の血糖反応を認めた（表1）。

入院後経過：昭和43年8月21日、九大第一外科においてインスリンノーマの診断のもとに脾切除（尾側部^{1/3}）が行なわれた。切除脾には肉眼的には著変を認めなかつた。術後、低血糖発作は消失したが、術後3年を経ても、依然として食後尿糖を認めている。また、術後54日、2年、3年とく

表1. 100gブドウ糖負荷試験における血糖および血清インスリン（抽出IRI）の変動

		負荷前	30分	60分	120分	180分
第1例	43. 7. 11	血糖 mg/dl	80	167	218	270
		IRI μ U/ml	2.220	2.320		
	43. 7. 23	血糖 mg/dl	71	124	190	200
	43. 10. 14	血糖 mg/dl	102	237	322	350
	術後54日	IRI μ U/ml	1.240	1.920	3.000	
	45. 7. 13*	血糖 mg/dl	117	205	246	184
第2例	術後2年	IRI μ U/ml	274	400	520	520
	46. 7. 5*	血糖 mg/dl	116	224	256	224
	術後3年	IRI μ U/ml	288	300	360	436
	44. 8. 25	血糖 mg/dl	34	192	251	179
	44. 10. 28	血糖 mg/dl	81	320	326	92
	術後34日					48
第3例	46. 2. 26	血糖 mg/dl	98	237	140	35
	術後1年5ヵ月	IRI μ U/ml	38	178	154	58
	46. 5. 11	血糖 mg/dl	84		407	259
	46. 5. 27	血糖 mg/dl	89	199	264	335
	46. 6. 4	血糖 mg/dl	89	223	218	285
		IRI μ U/ml	1.760		2.520	2.960
	46. 7. 9	血糖 mg/dl	97	248	307	176

* 50gブドウ糖負荷

りかえしてブドウ糖負荷試験を施行したが、いずれも糖尿病型の血糖反応を示した。しかし日常の労務には何ら異常を示していない。

第2例 ■■■ 61才(入院時)，男，会社役員。

現病歴： 昭和43年(60才)ころから、1週間に2回くらいの割合で意識障害発作が起こるようになった。そのほか食事前になると不機嫌になり、脱力を示すことが多かった。昭和44年8月14日午前3時、突然起きだして興奮状態となり、ついで痙攣発作を生じ、そのまま意識が消失した。その後連日、同様の発作が、午前3時を中心として起こるようになったため、岡山済生会総合病院内科に入院した。なお本人は従来、医療には全く無関係の職に就いており、また家族にも医療関係者はなく、インスリン注射の機会はなかったと思われる。

前病歴： 31才の時、胃潰瘍ということで胃切除を受けたという。

家族歴： 血縁に糖尿病患者を認めない。

入院時現症： 理学的所見として、肥満および上腹部正中線に手術瘢痕を認めるほかには異常はなかった。入院時も、早朝空腹時に低血糖発作が頻発し、その際には4～34mg/dlという低血糖をみた。検査所見では食後に尿糖の出現があり、胃透視では切除胃であることが認められた。100gブドウ糖負荷試験において負荷前34mg/dlという低血糖であったが、負荷後は明らかな糖尿病型を示した(表1)。

入院後経過： 昭和44年9月24日、インスリノーマの診断のもとに同病院外科において手術を受けたが、脾に腫瘍を発見しえず、脾頭部を残し、体部および尾部の切除が行なわれた。術後は低血糖発作が消失し、空腹時血糖も正常化し、術後1年5カ月を経た時点でブドウ糖負荷試験の成績も、術前の糖尿病型からoxyhyperglycemia型へと改善を示した。本例では、この時点において第1例との類似点が発見された。本例も現在、何らの

支障なく社会生活に復帰している。

第3例 ■■■ 67才(入院時)，主婦。

現病歴： 昭和46年5月、早朝空腹時および夕食前に空腹感、全身の脱力感、動悸、ふるえなどが起こり、食事をとると軽快するという症状が現われた。同月、九州中央病院に入院した。なお、本人は医師からインスリン治療を受けたこともなく、本人および家族にインスリン注射を行なうことのできる知識はなかった。

前病歴 および 家族歴： 特記すべきことはない。

入院時所見： 身長はやや低いが栄養状態は良好であり(身長141.8cm、体重48kg)、食後尿糖を認めるほか異常はなかった。空腹時血糖は正常範囲にあったが、ブドウ糖負荷後に著明な血糖の上昇があり、臨床的には軽症糖尿病とされた。しかし糖尿病と異なる点として、トルブタミド静注試験で血糖は著明に低下し、かつ持続しており(前値76, 30分67, 60分55, 90分51mg/dl)、むしろインスリノーマを思わせる反応であった。低血糖発作はまれにしか起こらず、かつ軽度であった。たとえば6月18日、昼食を摂らなかつたところ、午後1時半、脱力著明となつたが、血糖は55mg/dlを示すにすぎなかつた。この症状は食事摂取によつて軽快した。なお血糖は測定しえなかつたが、同様の発作を入院中に4回、いずれも早朝空腹時に認めた。100gブドウ糖負荷試験では負荷後著明な血糖の上昇を認め、糖尿病型の反応であった(表1)。

入院後経過： 入院中にインスリン測定を依頼された九大第二内科において、血中インスリン結合蛋白の存在が発見され、血清は鳥取大に送付された。本症例では低血糖の程度も軽く、糖尿病としての食事療法のみ施行され、7月10日退院した。その後、現在まで低血糖発作をみることなく、自覚症状はないが、食後に尿糖陽性、ブドウ糖負荷試験における糖尿病型反応が続けている。

2. 血中インスリンおよびインスリン結合抗体

a. 血中インスリン

上述の3症例のうち、第2例については、自己免疫の可能性を考えついた時に、すでに膵切除前の血清を残していなかったために、術前の真のインスリン値を求めることは不可能であった。血中にインスリン結合抗体が存在する時には、血中インスリンの免疫学的測定は不可能であるために、わたくしどもはGrotskyら⁶⁾の方法にならない、酸性アルコールによるインスリンの抽出を施行した。抽出インスリンは、さきに報告したエタノール沈殿法によって、IRI(immunoreactive insulin)として測定した。

i) 各症例の血中インスリン

表1に示すように、第1例の術前のIRIはきわめて高く、正常値の約100倍の値であった。しかし術後は次第に低下し、正常値の約10倍となっている。またブドウ糖負荷後はIRIの明らかな上昇が認められた。

第2例では、術前、未処理の血清をそのまま2抗体法で測定した値は $1,100\mu\text{U/ml}$ という高値を示したが、これは恐らく抗体が存在するままで測定してあるために、真のインスリン値ではないと思われる。本例は上述したように膵切除を施行し、症状の消失した後、1年5カ月を経て、はじめてインスリン抽出が行なわれている。しかし、それでもなお空腹時のIRIは $38\mu\text{U/ml}$ ということで、エタノール沈殿法による正常者の空腹時IRIよりも、やや高値を示した。

第3例も第1例と同様に、その血糖が糖尿病型であるのかかわらず、IRIの著しい高値と、ブドウ糖負荷に対するIRIの反応の増大とが示されたのであった。

ii) 抽出インスリンの免疫学的反応性

これら症例から抽出されたインスリンの免疫学的な特性をみるために、二つのインスリン測

P-P system: ^{125}I -ブタインスリンと抗ブタインスリン血清によるインスリン測定系。

B-B system: ^{125}I -ウシインスリンと抗ウシインスリン血清によるインスリン測定系。

$\frac{B}{T} \%$: 抗体に結合した ^{125}I -インスリンの添加総 ^{125}I -インスリンに対する百分率。

H, P, B: それぞれ標準ヒト、ブタ、ウシインスリンによって求めたIRI測定用の標準曲線

図1. インスリン測定系

定系を使用した。一つは ^{125}I -ブタインスリンと抗ブタインスリン血清（モルモットを結晶ブタインスリンで免疫して作製）の系であり、他は ^{125}I -ウシインスリンと抗ウシインスリン血清（モルモットを結晶ウシインスリンで免疫して作製）の系である。この両系で、ヒト、ブタ、ウシの3種類の標準インスリンを測定した。わたくしどもの作った抗インスリン血清では、ある程度の種特異性が存在したために、ヒト、ブタ、ウシの各インスリンごとに、異なつた標準曲線を得ることができた（図1）。

各症例の同一抽出物を二分し、両系の測定系で同時に測定した。なお対照として、インスリン治療中の糖尿病患者血清の抽出物、さらに結晶ウシインスリンとブタインスリンの混合液（混合比7:3）などについても上述の両測定系による測定を施行した。これらの値は表2に示す通りであつて、上述の3例の抽出インスリン測定値は、ヒ

表2. 二つの異なるインスリン測定系における同一サンプル*のIRI測定値

	標準 インスリン	¹²⁵ I-ブタインスリン・抗ブタインスリン血清系によるIRIの測定, μU/ml			¹²⁵ I-ウシインスリン・抗ウシインスリン血清系によるIRIの測定, μU/ml		
		ヒト インスリン	ブタ インスリン	ウシ インスリン	ヒト インスリン	ブタ インスリン	ウシ インスリン
自己免疫 インスリン	第1例	780	530	1,270	800	550	350
	第2例	17	11	22	24	17	9
	第3例	2,160	1,440	3,800	2,040	1,320	840
インスリン 治療例	56才♂	1,680	1,240	2,360	4,000	2,600	1,640
	24才♀	440	320	640	920	620	400
	60才♂	620	400	860	1,420	820	580
	44才♂	350	220	500	975	625	420
	25才♀	204	140	288	472	288	192
インスリン 混液**		73	44	102	140	86	64

* インスリン自己免疫第1例、第2例はともに膵切除後の早期空腹時血清、第3例は入院時早期空腹時血清、インスリン治療例は早期空腹時インスリン注射前血清について、それぞれ酸性エタノールによる抽出を施行した。

** 80 μU/ml ブタおよびウシ標準インスリンを7:3に混じけたもの。

トあるいはブタインスリンの標準曲線で求めた値では、両測定系でよく一致し、ウシインスリン標準曲線で求めた値では両系で差が著しかった。これに対して、対照のインスリン治療中の患者の血清インスリンは、ヒト、ブタ、ウシのいずれのインスリンとしても両測定系の値の間で差が大きか

つた。ただし、比較的にはウシインスリンとして求めた値で差が少なかった。この傾向はブタとウシとの結晶インスリンの混液(7:3)の測定値においても認められた(表2)。

b. インスリン結合抗体

i) インスリン結合蛋白の存在

上記3症例の血清と¹²⁵I-インスリンあるいは¹²⁵I-インスリンを混じて4℃48時間incubateした後Sephadex G-50カラムで蛋白に結合した放射性インスリンと遊離のそれとを分離した。図2に示すように、中性カラム(pH 7.4)では、インスリンの大部分は蛋白部分とともに流出し、正常血清とは明らかに異なり、インスリンは蛋白に結合することを示した。つぎにincubateしたインスリン・血清混合物を酸性カラム(pH 2.8)に通す時には、インスリンは蛋白と別れて流出した。これに対し対照正常者血清を使用した場合は、中性カラム、酸性カラムともに添加した放射性インスリンは蛋白部分から別れて流出した(図2)。

ii) インスリン結合蛋白分離

上述の3症例の血清に¹²⁵I-インスリンを加え、

血清 0.3mlに¹²⁵I-インスリン 0.1ml (0.03ng)を加え4℃48時間 incubate, ついで中性および酸性 Sephadex G-50カラムにより濾過した。インスリン自己免疫の3症例において pH 7.4では¹²⁵I-インスリンの大部分は蛋白部分に流出, pH 2.8では蛋白より遊離して流出した。

図2. ¹²⁵I-インスリン加血清のゲル濾過

表 3. 血清IgGと ^{125}I -ブタインスリンとの結合百分率*

	第 1 例 (46. 7. 5 採血)	第 2 例 (46. 11. 27 採血)	第 3 例 (46. 7. 9 採血)	正常血清 (対 照)
抗Ig G による沈殿	51.4%	8.5%	48.6%	2.8%
抗Ig M による沈殿	0.9%	1.8%	0.7%	2.0%
抗Ig A による沈殿	2.3%	3.4%	2.3%	3.0%

* 被検血清 0.02 ml と ^{125}I -インスリン 0.02 ml (0.01 ng) とを混じり 4℃24 時間 incubate, さらに抗ヒト Ig G, 抗 Ig M, 抗 Ig A 血清をそれぞれ 0.3 ml ずつ加え, 4℃24 時間 incubate. この沈殿物中の放射能の添加全放射能に対する百分率を求めた。

4℃24時間incubateした後, さらに抗IgG, 抗IgM, 抗IgAをそれぞれ加えて 4℃24時間incubateした. その沈殿物中の放射能の添加総放射能に対する割合を表3に示したが, 放射能は抗IgGによる沈殿物中に上昇を示した. これに対し対照正常者血清ではIgG沈殿物中の放射能は低値にとどまった.

iii) インスリン結合抗体のインスリンに対する種特異性

血中抗体の真の結合力については, 血清を一度酸性にして抗原を除くべきであるといわれる⁸⁾.

上記3症例のうち第1例および第3例について血清を上述の酸性Sephadexカラムに通し, その蛋白部分を求めた. この蛋白部分に ^{125}I -あるいは ^{181}I -ブタインスリンを加え, さらにヒト, ブタあるいはウシの結晶インスリンを添加して48時間incubateした. このようにして放射性インスリンと抗体との結合に対する各種結晶インスリンの抑制効果を比較した.

すでに第1例について ^{181}I -ブタインスリンの結合率は, ウシ結晶インスリン 400 $\mu\text{U/ml}$ 添加の場合の39.4%に対し, ヒト結晶インスリン 400 $\mu\text{U/ml}$ 添加では34.0%に低下することを報告した⁹⁾. 同時にウシ結晶インスリンで免疫したモルモット血清では, ウシ結晶インスリン 400 $\mu\text{U/ml}$ 添加で ^{181}I -ブタインスリンとの結合率28.6%に対し, ヒト結晶インスリン 400 $\mu\text{U/ml}$ 添加では逆に34.0%と上昇した.

第3例については酸性Sephadexカラム処理血

酸性処理血清 (4 倍希釈) 0.1ml に ^{125}I -ブタインスリン 0.1ml (0.03ng) を加え, さらにヒトあるいはブタ標準インスリンを加え, 4℃48時間incubateした後, 中性Sephadex G-50カラムにより濾過した. 上段左は本論文の第3例T.I. に ^{125}I -インスリンのみを混じたもの, 上段右はさらに 320 $\mu\text{U/ml}$ のヒト (実線) あるいはブタ (破線) 標準インスリンを 0.1ml 加えて incubate したものの. 下段はインスリン治療中の患者 (Rapitard 20U/日, 3年間) について行なったものであるが, 添加標準インスリンは, ブタ, ヒトインスリンともに 160 $\mu\text{U/ml}$ とし, その 0.1ml ずつを加えた. 下段例では明らかにブタインスリンはヒトインスリンよりも ^{125}I -インスリンの結合を抑制したが, 上段例では, むしろ逆の傾向が伺えた.

図 3. 標準インスリンを添加した ^{125}I -インスリン加抗体のゲル濾過

清と ^{125}I -ブタインスリンの結合に対するヒトおよびブタ結晶インスリンの抑制の差を検討したのであるが, 図3上段に示すように, ヒト結晶インスリン 320 $\mu\text{U/ml}$ を添加した方が, ブタ結晶インスリン 320 $\mu\text{U/ml}$ の添加よりも僅かに抑制が強いという傾向を示した. これに対し, インスリン使

図4. 第1例 〇〇〇の膵, HE染色, 140×.
膵島の肥大, 島内の毛細血管周囲の拡大が認められる.

図5. 第2例 〇〇〇の膵, HE染色, 100×.
膵島の肥大, 増殖, 核の大小不同が著しい.

用中の患者の酸性Sephadexカラム処理血清では図3下段に示すように, $160\mu\text{U/ml}$ ブタ結晶インスリンの方が $160\mu\text{U/ml}$ ヒト結晶インスリンに比べて明らかに ^{125}I -インスリンの結合を抑制した.

第2例については, すでに血清中のインスリン結合抗体が減少しており, その血清と ^{125}I -ブタインスリンとの結合は22.6%にすぎず, これに $80\mu\text{U/ml}$ の割合でヒト結晶インスリンを加え結合は10.6%, 同量のブタ結晶インスリンを加え結合は11.6%となり, 差異は明らかでなかった(エタノール沈殿法による¹⁰⁾).

3. 膵の組織学的検査

第1例および第2例については膵切除が施行さ

れたので, これらについて組織学的検査が行なわれた. 第1例は発症後5年を経たものであり, 第2例は発症間もないという差異があつた. しかし両者に共通した特徴があり, いずれもLangerhans島の肥大, 増殖が認められた. なお第1例では, 島の不正形, 島内の毛細血管周囲の拡大があつた. 第2例では, 島細胞の過形成が著明であり, 核の大小不同が著しいほか, 膵間質部分における円形細胞の浸潤やリンパ濾胞の形成をみた(図4, 5). またいずれの島もGomori染色AF法において, β 顆粒を認める細胞が大部分を占めた.

考 察

従来, インスリン未使用者には, インスリン結合抗体を認めることがないということが定説となつている. ただし, インスリン自己免疫の存在を証明したという少数の報告があるが, それは寒天層内沈降反応とか²⁾, complement consumption test^{3)~5)}などの方法を用いており, いずれもインスリン結合抗体の存在をみたものではない. すなわちこれらの方法は, インスリン抗体の特異性を立証するには疑問があると考えられている. これに対しインスリン結合抗体の特異性が高いことは, この結合抗体を利用して, インスリンの免疫学的測定法が開発されたことから明らかである.

ここにとりあげた3例については, 病歴のみならず, 入院後経過, その血中インスリンおよび抗体の免疫学的特質, さらに組織像などから, 従来の定説とは異なり, インスリン未使用でありながら, インスリンに対する免疫が成立したと想像されたのであつた. とくに血中インスリン結合抗体の存在したことは重要であるといえる.

かねてGrotsky一派は, 外因性インスリンの使用によつて, ヒト¹¹⁾およびウサギ¹²⁾の内因性インスリンに対する自己免疫が誘発されることを証明しているが, それについてもGrotsky一派以外には詳細な報告をみない. Grotskyらの症例においても, インスリン自己免疫の成立には外因性インスリンの大量使用が前提となつており, その抗体も, 外因性インスリンの使用中止によつて急速に

消失するものであつた。すなわちGrotskyらの示した自己免疫症例においては、わたくしどもの第1例が示すように、長期間、抗体が存続するものではなかつた。

なお、上述の自己免疫を思わせるわたくしどもの症例の血中から抽出したインスリンは免疫学的には、ヒトあるいはブタインスリンのいずれかであるが、ウシインスリンではないという成績であつた。これに対し、インスリン治療中の患者血清から抽出したインスリンは、単一のものではないことが示された。問題は上述の自己免疫を思わせる症例の血中インスリンが、ヒトインスリンかブタインスリンのいずれかであろうということであるが、このインスリンがブタインスリンであるためには、ブタインスリンを患者が使用することが必要であり、しかも長期間にわたつて血中インスリンが高値を示したことから、もしブタインスリンであるとすれば、これを長期間、常に注射していることになる。医療従事者でない上述の症例が、とくにブタインスリンを選んで、これを長期間注射していたとは考え難いので、これら症例の血清から抽出されたインスリンはヒトインスリンであると推定される。

つぎにウシ結晶インスリンで免疫したモルモット、あるいはインスリン使用糖尿病患者のインスリン結合抗体は、ヒト結晶インスリンよりも、ウシあるいはブタ結晶インスリンに対してより強い結合を示したのであるが、上述の3症例では、そのような差は明らかでないか、あるいは逆に、ヒト結晶インスリンに対してより強い結合を示すようであつた。

なお組織学的検査においても、膵島の肥大と島細胞の過形成という特有の所見が認められたのであるが、その他の変化として間質部における円形細胞浸潤といった自己免疫の成立を思わせる所見があるようであり、この点については、あらためて報告する予定である。

最近Evans & Chir¹⁸⁾は長期間にわたつてインスリン治療を行なつた1例の若年糖尿病患者の膵に

おいて、肥大した不正形の多数の島と β 細胞の数の増加を認めた。なお彼らの示した写真によると膵島内毛細血管周囲の拡大もみられるようであつた。これらはすべて上述の第1例の膵所見によく一致するものであつた。ただし、第2例とは膵島の肥大、 β 細胞の増殖という点のみ類似を示した。Evans & Chirの例でも恐らくインスリン注射によつて、インスリン結合抗体を生じていたと思われるが、それにしてもインスリン注射を長期間施行した若年糖尿病にいまだかつてこのような変化をみたという報告はないという。これに対しわたくしどもの第1例は低血糖を主症状とした症例でありながら、両者の膵組織像に共通点が多いことは興味深い。

またKlöppel¹⁴⁾によれば、ラットに対するインスリン免疫モルモット血清の反復注射は、膵島 β 細胞の過形成と、膵島の細胞浸潤をもたらすという。また彼らはこの膵島の炎症所見はインスリン沈降抗体によつて惹起されると説いている。上述のGrotskyらの報告したインスリン免疫ウサギにおいても膵島に炎症所見が認められているが、これらと異なり、わたくしどもの症例では膵島の炎症所見を証明しえなかつた。わたくしどもの症例では、インスリンに対する非沈降性結合抗体と島細胞の過形成性をみたのであつた。

注意を要する問題として、軽症糖尿病の唯一の症状は低血糖であるとするSeltzer¹⁵⁾の論文がある。わたくしどもの第3例はSeltzerの説く軽症糖尿病に一致するのではないかということも考えられる。事実、日常の診療において、空腹時に軽い自発性低血糖と思われる症状を呈する軽症糖尿病を経験することは少なくないのであるが、現在まで、わたくしどもが多数の軽症糖尿病患者について行なつた検索では、1例もインスリン抗体を認めたものはなかつた。したがつて、インスリン自己免疫によつて軽症糖尿病を生ずるというようなことは、普通にはありえないと思われる。

何故に、インスリン未使用例にインスリン免疫が発生したかは想像の域を出ない。最近Schlicht-

krull¹⁶⁾が臨床上普通にみられるインスリン免疫について、その使用インスリンの不純に原因を求めていることは注目される。現在、使用されている結晶インスリンは不純であり、もしきわめて純化したインスリンであるmonocomponent insulinに転換すれば、インスリン抗体をみなくなるという。すなわち、僅少量の形の変化したインスリンの混在が、インスリン抗体を産生するというのである。このことから考えると、僅少であつても、生理的に存在するインスリンあるいはその誘導体とはやや形の異なつたインスリンの分泌が起こると、インスリン結合抗体を生ずるのではないかと考えられる。その意味では上述の第2例において脾の切除後、急速にインスリン結合抗体の低下が認められたことは興味深いと思われる。

ま と め

低血糖発作がありながら、その脾にはインスリンノーマはなく、脾島の肥大増殖のみを認めた2例と、脾切除を施行しないまま低血糖は次第に消失し、糖尿病状態のみを残した1例とを経験した。それらの共通した特徴は、インスリン未使用であるのかにかかわらず、その血中にインスリン結合抗体が存在したことである。その他、ブドウ糖負荷試験において血糖反応は糖尿病型を示したこと、血清からきわめて大量のインスリンが抽出できたこと、そのインスリンは免疫学的にはヒトあるいはブタと考えられる性質を示したこと、抗体はヒトインスリンに対して強い結合力を示したことなど、いくつかの特有な所見があつた。恐らく、これら3例では、インスリンに対する自己免疫が成立したものであり、自発性低血糖症のなかには、このような症例の存在することを考える必要があると思われる。

文 献

- 1) Berson, S.A., Yalow, R.S., Rothschild, M.A. & Newerly, K.: Insulin-¹³¹I metabolism in hum-

an subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J. clin. Invest.* 35: 170, 1956. —2) Penchev, I., Andreev, D. & Ditzov, S.: Insulin-precipitating antibodies in insulin-treated and untreated diabetic patients. *Diabetologia* 4: 164, 1968. —3) Páv, J., Ježková, Z. & Škrha, F.: Insulin antibodies. *Lancet* 2: 221, 1963. —4) Chetty, M. P. and Watson, K.G.: Antibody-like activity in diabetic and normal serum measured by complement consumption, *Lancet* 1: 67, 1965. —5) Engelberth, O., Chavat, J., Ježková, Z. & Roboch, J.: Autoantibodies in chromatin-positive men, *Lancet* 2: 1194, 1966. —6) Grodsky, G.M. & Forsham, P.H.: An immunochemical assay of total extractable insulin in man. *J. clin. Invest.* 39: 1070, 1960. —7) 仲村吉弘, 平田幸正, 西村ひろみ, 藤沢正二: エタノール沈殿法による血漿インスリン測定法. *糖尿病*, 15: 18, 1972. —8) Dixon, K., Exon, P.D. & Hughes, H. R.: Insulin antibodies in aetiology of labile diabetes. *Lancet* 1: 343, 1972. —9) 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, 1970. —10) 平田幸正, 有道德: インスリン自己免疫を示した自発性低血糖症(第2例). *糖尿病*, 15: 187, 1972. —11) Karam, J.H., Grodsky, G.M. & Forsham, P.H.: Insulin-resistant diabetes with autoantibodies induced by exogenous insulin. Successful treatment by insulin withdrawal. *Diabetes* 18: 445, 1969. —12) Grodsky, G.M., Feldman, R., Toreson, W.E. & Lee, J.C.: Diabetes mellitus in rabbits immunized with insulin. *Diabetes* 15: 579, 1966. —13) Evans, D.J. & Chir, B.: Generalized islet hypertrophy & beta-cell hyperplasia in a case of long-term juvenile diabetes. *Diabetes* 21: 114, 1972. —14) Klöppel, G., Freytay, G. & Bommmer, G.: Enzymehistochemical studies on the pancreatic islets in mice injected with anti-insulin serum. *Diabetologia* 8: 19, 1972. —15) Seltzer, H.S., Fajans, S.S. & Conn, J.W.: Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes* 5: 437, 1956. —16) Schlichtkrull, J., Heding, L.G., Christiansen, Aa. H. & Volund, Aa.: Immunological aspects of insulin therapy, 7th Acta Endocrinologica Congress, July 1971, Copenhagen.