大宮赤十字病院内科 石井芳樹◇岡山健次 横田 修

自治医科大学内分泌代謝科 岩本安彦 佐倉 宏 葛谷 健

概要 空腹時高インスリン血症を伴う糖尿病患者の分析から、異常インスリン症の新たな1家系を見出した。発端者は、44才、女性。インスリン抗体、同受容体抗体は陰性。外因性インスリンへの感受性は、ほぼ良好でインスリン抵抗性を認めず、患者赤血球インスリン受容体結合能も正常。Cペプチド/インスリンモル比は低値を示した。母、姉、弟及び三女に同様の高インスリン血症を認め、常染色体優性遺伝と考えられた。患者インスリンを逆相高速液体クロマトグラフィーにて分析したところ、大部分が正常インスリンより疎水性の強い異常インスリンと判明した。異常インスリン症は、現在まで世界で4例の報告があるのみで、極めて貴重な症例である。

〔日内会誌75:1274~1278, 1986〕

緒 言

糖尿病は、インスリンの欠乏あるいは、その作用を阻害する諸因子によつてインスリンの効果が不足して生じる疾患であり、インスリンの分泌不足、拮抗物質の存在、標的細胞の異常などにより発症するが、インスリン自体の異常、すなわち、インスリンの生物活性に重要な部位に構造異常が存在する場合にも発症しうる。以前よりこの可能性は考えられており、Kimmelらは、糖尿病患者の膵より抽出したインスリンのアミノ酸組成を分析しているが、異常を見いだすことはできなかった¹⁾。1979年はじめてTagerらにより実際に異常インスリンによる糖尿病の症例が報告され²⁾³⁾、それ以来、現在までに4例の報告がある⁴⁾⁵⁾。このうち3例については、インスリン遺伝子のpoint mutationに基づくインスリン分子中の1アミノ酸の置換が証明されている^{6)~8)}。

我々は、空腹時高インスリン血症を伴う糖尿病患者の分析から異常インスリンによる糖尿病の新たな1家系を見出したので報告する。

症 例

患者： 44才、女性。

家族歴： 血族結婚なし（家族の糖負荷試験成績については、後出の表3参照）。

既往歴： 29才、胆嚢炎（胆石症）。

現病歴： 昭和58年3月、感冒にて近医を受診時、尿糖陽性を指摘され糖負荷試験を受けたところ、空腹時高血糖（244mg/dl）と高インスリン血症（128 μ U/ml）が認められたため、同年5月、大宮赤十字病院内科を紹介され受診。食事療法および経口血糖降下剤により経過観察後、昭和59年5月精査のため入院した。

入院時現症： 身長144cm、体重55kgと肥満（+25%）を認めた。血圧120/80。心肺、腹部に異常所見は認めず、眼底は正常。神経学的異常所見なし。黒色表皮症はなく、多嚢胞卵巣等の婦人科的異常所見やSjögren症候群も認めなかった。

入院時検査成績： 表1に示すように一般検査成績では、空腹時高血糖（150mg/dl）、尿糖陽性、中性脂肪の高値（242mg/dl）およびHDL-コレステロールの低値（25mg/dl）を認める以外、肝、腎機能に異常は認めなかった。

内分泌学的検査（表2）では、グルカゴンがやや上昇していたがその他のインスリン拮抗ホルモ

〔昭和60年3月9日 第345回関東地方会推薦〕

A family of diabetes due to an abnormal insulin

Yoshiki ISHII, Kenji OKAYAMA and Osamu YOKOTA,

Ohmiya Red Cross Hospital, Yono, Saitama

Yasuhiko IWAMOTO, Hiroshi SAKURA and Takeshi KUZUYA,

Jichi Medical School, Tochigi

Department of Internal Medicine,

Devision of Endocrinology and Metabolism,

表 1. 入院時一般検査所見

Hematology		Na	144 mEq/l
Hb	12.1 g/dl	K	4.2 mEq/l
Hct	36.5 %	Cl	108 mEq/l
RBC	$428 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ESR	10 mm/h
Plt	$28.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Serology	
WBC	5100 mm^3	CRP	(-)
Biochemistry		RA	(-)
FPG	150 mg/dl	LE test	(-)
GOT	17 mU/ml	DNA	(-)
GPT	19 mU/ml	ANF	(-)
LDH	193 mU/ml	CH ₅₀	29.8 U/ml
ALP	65 mU/ml	Urinalysis	
TP	7.1 g/dl	Protein	(-)
ALB	4.3 g/dl	Sugar	(+)
T-Bil	0.7 mg/dl	Sediment	W.N.L.
BUN	12 mg/dl	ECG	W.N.L.
Cr	0.8 mg/dl	Chest Xp	W.N.L.
T-Chol	153 mg/dl		
TG	242 mg/dl		
B-Lipo	402 mg/dl		
HDL-Chol	25 mg/dl		

表 2. 内分泌学的検査所見

Glucagon	210 pg/dl
GH	<0.3 ng/ml
Cortisol	19 $\mu\text{g}/\text{dl}$
ACTH	30 pg/ml
TSH	3.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$
T ₃	1.3 ng/dl
T ₄	8.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$
インスリン抗体	(-)
インスリン受容体抗体	(-)

ンは正常であり、インスリン抗体は陰性、ヒト胎盤を用いて測定したインスリン受容体抗体も陰性であった。

100g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の成績(図1)では、血糖値は、空腹時137mg/dl, 60分値286mg/dl, 120分値263mg/dlと明らかな糖尿病型血糖曲線を呈した。インスリン(IRI)は、基礎値が204 $\mu\text{U}/\text{ml}$ と異常高値で、負荷後はさらに遅延高反応を示し、120分で1224 $\mu\text{U}/\text{ml}$ まで上昇した。C-ペプチド(CPR)は、基礎値が3.4ng/mlとやや高く、負荷後も高反応を呈したが、CPRとIRIのモル比は、0.83~1.45であり、正常値の4以上と比較し終始低値を示した。

レギュラーインスリン0.1U/kg静注によるイン

図 1. 経口ブドウ糖負荷試験成績 (100g)

図 2. インスリン感受性テスト

スリン感受性テスト(図2)では、ほぼ良好な血糖低下反応を示した。

患者赤血球に対する¹²⁵I-標識インスリンの結合(図3)は、健常者赤血球に対する結合とよく一致しており、患者赤血球インスリン受容体の結合能は正常であった。

患者家族の検査成績(表3): 本例の高インスリン血症が家族性かどうか明らかにするため、近親者にOGTTを施行した。検査しえた両親、同胞、子供の3世代9名のうち、母、姉、弟および三女に高インスリン血症とCPR/IRIモル比の低値を認め、このうち、母、姉の2名は、明らかな糖尿病であった。これより高インスリン血症は、常染色体優性遺伝をとると考えられた。

図3. 赤血球に対する ^{125}I -インスリンの結合

表3. 家族における糖負荷試験成績

No.	AGE SEX	FPG (mg/dl)	IRI ($\mu\text{U/ml}$)	CPR (ng/ml)	Molar ratio (CPR/IRI)	GTT pattern
1	70 M	98	8	1.5	9.04	Impaired
2	69 F	227	314	5.8	0.92	Diabetic
3	49 F	180	249	4.8	0.96	Diabetic
5	44 F	137	204	3.4	0.83	Diabetic
6	37 M	90	237	3.9	0.83	Normal
7	34 M	84	11	2.2	10.0	Normal
8	13 F	93	10	1.2	5.88	Normal
9	11 F	104	8	1.3	8.33	Normal
10	8 F	94	111	1.4	0.63	Normal

患者血清インスリンの分析: Bio-gel P30カラムを使用した血清ゲル濾過(図4)では、患者血清IRIのピークは ^{125}I -標識インスリンの溶出部位と一致し、患者血清IRIの大部分が分子量的には正常インスリンと同一であり、高プロインスリン血症によるものではないことが証明された。

以上の所見より本例の糖尿病はインスリン自体の異常によるものと思われ、家族性を示すことから、家族性異常インスリン症を疑った。

異常インスリンであることを確定するため、患者血清からインスリン抗体を用いたアフィニ

図4. Bio-gel P30カラムによる血清ゲル濾過像。上段は ^{125}I -標識インスリン、下段は患者血清のゲル濾過像であり、両者のピークは完全に一致している。

図5. 逆相HPLCによる異常インスリンの分離。上段はウシ、ヒト、ブタの標準インスリン混合液の溶出パターン。下段は患者インスリンの溶出パターンで、上段のヒトインスリンと同一部位の小さなピークが正常インスリンであり、それより右方のより疎水性の強い部位にある大きなピークが異常インスリンである。両者の比は、約1:7。

ティー・カラムによりインスリンを抽出したのち、逆相高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography: HPLC) にて分析した。図5の上段に示しているのは、ウシ、ブタおよびヒトの標準インスリン混合液を分析した溶出パターンであり、ウシ、ヒト、ブタと疎水性

表 4. 異常インスリン症報告例 (自験例を含む)

	発見場所	報告者	発端者	GTT	CPR* IRI	molar ratio	HPLC	アミノ酸異常	DNA異常	文 献
1	アメリカ (シカゴ)	Tagerら Givenら	51才 男	DM	— 67-101	—	hydro- philic	B25 Phe→Leu	TTC→TTG	2) 3) 6) 12)
2	アメリカ (ロサンゼルス)	Hanedaら	28才 女	DM	2.5 89-130	1.11	hydro- philic	B24 Phe→Ser	TTC→TCC	4) 7) 12) 15)
3	日 本 (和歌山)	南条ら	59才 女	DM	1.8 87	1.03	hydro- phobic	A3 Val→Leu		5) 8) 12)
4	日 本 (和歌山)	南条ら	58才 男	IGT	2.4 130	0.92				5) 8)
5	本 例 (埼玉)	石井ら	44才 女	DM	3.4 204	0.83	hydro- phobic			

* CPR: ng/ml, IRI: μ U/ml

の強いインスリンほど遅れて溶出されている。下段は、患者インスリンの溶出パターンであり、上段のヒトインスリンと同一部位の小さなピークとそれより遅れて溶出される大きなピークに分離され、両者の比は、約 1 : 7 であった。このことより、患者血中には、正常インスリンと異常インスリンの両者が存在しており、患者インスリンの大部分はブタインスリンより疎水性の性質を有する異常インスリンであることが証明された。

考 案

異常インスリン症は、表 4 に示すように、1979 年 Tager らの報告以来、現在まで本例を含めて 5 家系の報告がある^{2)~5)}。

異常インスリン血症の診断は、まず第一に高インスリン血症を呈する他の原因を除外することであり、1) インスリン抗体、インスリン受容体抗体を認めないこと、2) インスリン拮抗ホルモンが正常であること、3) インスリン感受性テストで外因性インスリンに対して正常反応を示すこと、4) 患者赤血球または単球などのインスリンレセプター結合が正常であること等を証明し、さらにゲル濾過によって家族性高プロインスリン血症^{9)~11)}を否定する必要がある。

また本症の特徴的所見として、1) 常染色体優性遺伝と考えられる家族性を有すること、2) CPR と IRI のモル比が低値を示すことが重要なポイントとなる。

次に異常インスリンであることを確定する必要があるが、これには、HPLC が比較的簡単で有用で

ある。HPLC によりインスリンを構成する 1 アミノ酸の置換を疎水性の変化として検出することができる。本例では、患者インスリンの大部分は、正常ヒトインスリンより疎水性に溶出しており、より親水性に溶出された¹²⁾Insulin Chicago や Insulin Los Angeles とは明らかに異なる異常インスリンであることが分かった。Insulin Wakayama については、本例と同様に疎水性を示す点^{8) 12)}から異同が問題になるが調べた範囲では血縁関係は認められなかった。

さらに、患者インスリンの生物活性の低下やインスリン受容体への結合能の低下を証明し、アミノ酸分析や遺伝子分析により構造異常部位を同定することで最終的な診断を行なう必要がある。

異常インスリン症における糖尿病の発症機序に関してはまだ不明な点が多い。同じように高インスリン血症を呈する者であつても、糖負荷試験で異常を認めないものから明らかな糖尿病を呈するものまでさまざまであるが、概してケトosis を呈したり、インスリンを使用したりするような高度な症例は少ない。これは、患者が異常インスリンばかりではなく、正常インスリンも産生していることによると思われる。Tager らが脾臓より抽出したインスリンを分析した結果では、正常と異常のインスリンの割合が約 4 : 6 であったと報告されており²⁾、対立遺伝子の一方が異常で、一方が正常の heterozygote であるとすれば、脾では 1 : 1 で産生されていると思われる。しかし、末梢血では大部分が異常インスリンであり、われわれの

症例でも約85%を占めている。この理由として、異常インスリンは受容体結合能が低下しており、受容体を介してのインスリン分解¹³⁾も低下しているためであると考えられている。実際に、半合成された異常インスリンを、ヒトやイヌに静注することで分解が著明に延長していることが確認されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

また、末梢血で正常インスリンの割合が少ないとは言つても高インスリン血症を呈していれば、絶対量としては充分の正常インスリンが存在し、糖尿病は発症しないのではないかと考えられる。この点、Tagerらは、異常インスリンが正常インスリンのantagonistとして働く可能性を示した¹⁶⁾、Kobayashiら¹⁷⁾やKeeferら¹⁸⁾は、これと異なる結果を出しており、現時点では否定的である。

われわれの症例でもそうであるが、高インスリン血症を呈しても比較的若年者では糖尿病の発症がみられず、ある程度の加齢にともなつて発症する傾向がみられる。このことからB細胞機能の老化、さらにはインスリン過剰分泌による疲弊が発症に関与している可能性が大きいと考えられる。この点、II型糖尿病の発症を考えるうえにも興味深いと思われる。今後、さらに、本例の異常インスリンの生物活性やアミノ酸組成、遺伝子構造等の検索を進めていきたい。

結 語

空腹時高インスリン血症を伴う糖尿病患者の分析から、異常インスリン症の新たな1家系を発見したので報告した。本症における糖尿病の発症機序などまだ不明な点が多いが、II型糖尿病の発症機序を考える上でも極めて興味深い症例であると思われた。

謝辞 インスリン受容体抗体の測定をしていただきました東京女子医大糖尿病センター 大森安恵先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Kimmel JR and Pollock HG: Studies of human insulin from non-diabetic and diabetic pancreas. *Diabetes* 16: 687, 1967.
- 2) Tager H, et al: A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 281: 122, 1979.
- 3) Given B, et al: Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *New Engl J Med* 302: 129, 1980.
- 4) Haneda M, et al: Familial hyperinsulinemia due to a structurally abnormal insulin—Definition of an emerging new clinical syndrome—. *New Engl J Med* 310: 1288, 1984.
- 5) 南条輝志男, 他: 異常インスリン血症によると思われる家族性高インスリン血症の2例. *日内分泌会誌* 59: 1410, 1983 (抄録).
- 6) Kwok S, et al: Identification of a point mutation in the human insulin gene giving rise to a structurally abnormal insulin (Insulin Chicago). *Diabetes* 32: 872, 1983.
- 7) Haneda M, et al: Studies on mutant human insulin genes: Identification and sequence analysis of a gene encoding [Ser^{B24}] insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 6366, 1983.
- 8) 三家登喜夫, 他: 異常インスリン血症の2家系. *日内分泌会誌* 61: 257, 1985 (抄録).
- 9) Gabbay KH, et al: Familial hyperproinsulinemia—An autosomal dominant defect—. *New Engl J Med* 294: 911, 1976.
- 10) Kanazawa Y, et al: Familial proinsulinemia: A rare disorder of insulin biosynthesis in proinsulin. Baba S, et al, ed, *Insulin and C-peptide*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p262.
- 11) Robbins DC, et al: Familial hyperproinsulinemia. Two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J Clin Invest* 73: 714, 1984.
- 12) Shoelson S, et al: Three mutant insulins in man. *Nature* 302: 540, 1983.
- 13) Terris S and Steiner DF: Binding and degradation of ¹²⁵I-insulin by rat hepatocytes. *J Biol Chem* 250: 8389, 1975.
- 14) Kobayashi M, et al: Prolonged disappearance rate of a structurally abnormal mutant insulin in the circulating blood. *Diabetes* 33: 17A, 1984 (Abstract).
- 15) Shoelson S, et al: Human insulin B24 (Phe→Ser). Secretion and metabolic clearance of the abnormal insulin in man and in a dog model. *J Clin Invest* 73: 1351, 1984.
- 16) Tager H, et al: Semisynthesis and biological activity of porcine [Leu^{B24}]-insulin and [Leu^{B25}]-insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 3181, 1980.
- 17) Kobayashi M, et al: Characterization of [Leu^{B24}]- and [Leu^{B25}]-insulin analogues. Receptor binding and biological activity. *Biochem J* 206: 597, 1982.
- 18) Keefer LM, et al: Impaired negative cooperativity of the semisynthetic analogues human [Leu^{B24}]- and [Leu^{B25}]-insulins. *Biochem. Biophys Res Commun* 100: 1229, 1981.