

# 健診で偶然発見された高インスリン血症の2症例—無症候性インスリン自己免疫症候群発見の可能性—

與那嶺正人\*<sup>1)</sup>, 島尻 佳典\*<sup>2)</sup>, 田仲 秀明\*<sup>3)</sup>, 土井 基嗣\*<sup>1)</sup>, 益崎 裕章\*<sup>1)</sup>

症例は60歳および49歳の女性で、2症例ともに健診で空腹時の高インスリン血症を指摘された(症例1: 86.9  $\mu$ U/ml, 症例2: 135.4  $\mu$ U/ml)。75gOGTTにおいて症例1は境界型、症例2は正常耐糖能であった。2症例ともインスリン抗体が陽性であり、インスリン自己免疫症候群(IAS)との関連が知られているHLA遺伝子型を有していた(症例1: DRB1\*04:07, B1\*14:05/

症例2: DRB1\*04:03, B1\*04:05)。一方で、低血糖症エピソードを有していなかった。インスリン抗体の結合率はそれぞれ62.7%, 34.3%と高値ではなく、参考としてブタインスリンを用いたScatchard解析を行ったが、低親和性・低結合能パターンが検出され、低血糖をきたしていない要因と考えられた。無症候性IASの可能性が考えられたまれな症例として報告する。

Masato YONAMINE, Yoshinori SHIMAJIRI, Hideaki TANAKA, Mototsugu DOI, Hiroaki MASUZAKI: Two cases of fasting hyperinsulinemia detected by Medical health checkup —Possibility of asymptomatic insulin autoimmune syndrome—. *Diabetes Journal*, 45: 138~142, 2017

## はじめに

1970年に平田らは、インスリンの注射歴はないにもかかわらず血中にインスリン結合抗体が出現することで引き起こされている低血糖を報告し、インスリン自己免疫症候群(insulin autoimmune syndrome: IAS)の存在を明らかにした<sup>1)</sup>。

そもそもIASは自発性低血糖症の原因の1つであるが、低血糖症状を伴うことがなければインスリン値を測定する機会もないため、無症候性IASの報告はわれわれが検索するかぎりではない。今回われわれは、健康診断での高インスリン血症を契機に発見されたインスリン抗体陽性の2症例を経験したため、HLA解析およびブタインスリンを用いたScatchard解析の結果を踏まえて報告する。

## 1. 症例

症例1: 60歳, 女性。

主訴: 高インスリン血症精査。

既往歴: 35歳 子宮筋腫, 慢性副鼻腔炎。

家族歴: 糖尿病の家族歴なし。

生活歴: 喫煙, 飲酒歴なし。

内服・サプリメント: なし。

現病歴: 2012年12月に人間ドックを受診した際、75gOGTTを希望した。結果、境界型(空腹時血糖値90 mg/dl, 2時間血糖値 155mg/dl)を指摘され、同時に高インスリン血症(空腹時IRI 86.9  $\mu$ U/ml [CLIA法])が検出されたため、近病院に紹介入院となった。インスリンノーマ除外目的に絶食試験(52時間まで)が施行されたが低血糖は出現せず、画像検査でも膵臓に異常所見は認められなかった。さらなる精査目的に2013年4月1日当院に紹介入院となった。

現症: 身長 155.7cm, 体重 55.8kg(BMI 22.8 kg/m<sup>2</sup>), 血圧130/78mmHg, 理学所見に特記事項なし

入院時検査成績(表1): 血算にて白血球やや低値であったが、分画に異常は認められなかった。

\*<sup>1)</sup> 琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科講座(第二内科) ●〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

\*<sup>2)</sup> 島尻キンザー前クリニック, \*<sup>3)</sup> 医療法人秀明会 田仲医院

表1 症例1の入院時検査成績

<b>【末梢血】</b>	<b>【糖代謝関連検査】</b>	<b>【内分泌検査】</b>
WBC 3,200/ $\mu$ l	空腹時血糖値 89mg/dl	TSH 1.8 $\mu$ IU/ml
RBC 417 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IRI[CLIA法] 43.8 $\mu$ U/ml	FT4 1.3ng/dl
Hb 12.6g/dl	CPR 1.3ng/ml	ACTH 12.1pg/ml
Ht 39.3%	IRI/CPR モル比 1.73	コルチゾール 10.9 $\mu$ g/dl
PLT 19.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HbA1c 5.6%	<b>【免疫】</b>
<b>【生化学】</b>	プロインスリン 20.8pmol/l	IgG 1,174mg/dl
TP 6.3g/dl	尿中CPR 57.8 $\mu$ g/day	IgA 134mg/dl
T-Bil 0.9mg/dl	抗インスリン抗体(0.4未満) 50U/ml 以上	IgM 58mg/dl
AST 24IU/l	結合率 62.7%	抗TPO抗体(16未満) 5IU/ml
ALT 16IU/l	抗GAD抗体(1.5未満) 0.3U/ml 未満	抗TG抗体(28未満) 10.4IU/ml
$\gamma$ -GTP 18IU/l	<b>【75gOGTT】</b>	<b>【HLA】</b>
BUN 16mg/dl	Time (min) PG (mg/dl) IRI ( $\mu$ U/ml)	DRB1* 04:07
Cr 0.62mg/dl	0 89 44	DRB1* 14:05
Na 142mEq/l	30 198 233	
K 4.1mEq/l	60 174 180	
Cl 107mEq/l	120 147 206	

表2 症例2の外来検査成績

<b>【末梢血】</b>	<b>【糖代謝関連検査】</b>	<b>【HLA】</b>
WBC 6,900/ $\mu$ l	空腹時血糖値 89mg/dl	DRB1* 04:03
RBC 494 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IRI[CLIA法] 135.4 $\mu$ U/ml	DRB1* 04:05
Hb 14.3g/dl	CPR 4.1ng/ml	
Ht 44.2%	IRI/CPR モル比 3.64	
PLT 29.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HbA1c 5.7%	
<b>【生化学】</b>	抗インスリン抗体(125未満) 5,000nU/ml 以上	
AST 24IU/l	結合率 34.3%	
ALT 23IU/l	抗GAD抗体(1.5未満) 0.3U/ml 未満	
$\gamma$ -GTP 15IU/l	<b>【75gOGTT】</b>	
Cr 0.52mg/dl	Time (min) PG (mg/dl) IRI ( $\mu$ U/ml)	
Na 143mEq/l	0 93 171.8	
K 4.2mEq/l	30 135 255.1	
Cl 107mEq/l	60 186 1,694	
	120 127 1,747	

表3 症例1と2の比較

	HbA1c(%)	IRI( $\mu$ U/ml)	抗インスリン抗体結合率(%)	親和定数 K1 (1/10 <sup>8</sup> M)	結合部定数 R1 (10 <sup>8</sup> M)	HLA-DRB1 遺伝子型	低血糖症状
症例1	5.6	43.8	62.7	0.038	2.05	04:07/14:05	なし
症例2	5.7	135.4	34.3	0.193	0.67	04:03/04:05	なし
インスリン自己免疫症候群で認められるインスリン抗体 <sup>9)</sup>				0.04 ~ 0.24	11.5 ~ 53.2		
インスリン使用中に生じたインスリン抗体 <sup>9)</sup>				1.45 ~ 7.11	0.08 ~ 1.1		
誘因薬剤中止後に低血糖が消失したIAS症例 <sup>9)</sup> (中止前→中止後)				0.0493 → 0.26	31.0 → 5.2		
ステロイド治療後に低血糖が消失したIAS症例 <sup>9)</sup> (治療前→治療後)				0.00071 → 0.00064	420 → 280		
筋肉注射による肉芽腫を切除し低血糖が消失したIAS症例 <sup>10)</sup> (治療前→治療後)				0.085 → 0.474	17.5 → 7.0		

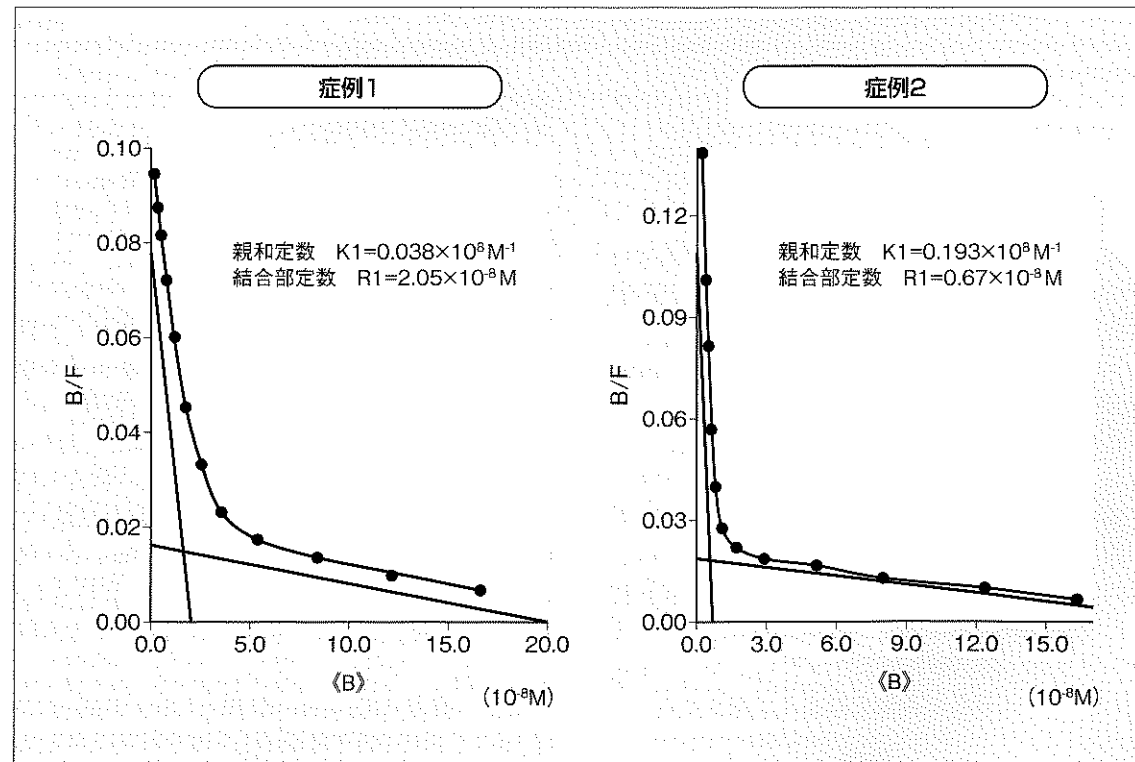


図1 インスリン抗体のブタインスリンを用いたScatchard解析

肝機能や腎機能異常なし。75gOGTT再検査でも血糖値は境界型を示し、空腹時から負荷後の高インスリン血症が認められた。IRI/CPRモル比の乖

離(IRI/CPRモル比=1.73)が認められたが、プロインスリン値は正常範囲、その他の内分泌検査も異常はなかった。免疫グロブリンも異常はなく、

抗GAD抗体、抗TPO・TG抗体は陰性だが、インスリン抗体が陽性であった。HLA解析にて遺伝子型はDRB1\*04:07とB1\*14:05であった。参考としてブタインスリンを用いたScatchard解析を行ったが、親和定数(K1)および結合部定数(R1)はそれぞれK1=0.038 $\times$ 10<sup>8</sup>M<sup>-1</sup>、R1=2.05 $\times$ 10<sup>8</sup>Mであり親和性・結合能ともに低値を呈していた(図1左、表3)。

**入院後経過**：入院中に3日間持続血糖モニター(continuous glucose monitoring: CGM)を施行したが、低血糖は確認できなかった(data not shown)。境界型の耐糖能異常に対して食事療法を指導し、高インスリン血症に対しては無治療で経過観察とした。

**症例2**：49歳、女性。

**主訴**：高インスリン血症精査。  
**既往歴**：49歳頃 胃ポリープと大腸ポリープ。  
**家族歴**：父親が2型糖尿病。  
**生活歴**：喫煙、飲酒歴なし。  
**内服・サプリメント**：15年程前に減量効果を期待して $\alpha$ リポ酸を3ヵ月程度摂取。

**現病歴**：2年に1回程度定期的に健康診断を受診していたが、特記すべき異常はなかった。2015年5月の健康診断で空腹時高インスリン血症(空腹時血糖値87mg/dl、IRI 1,176  $\mu$ U/ml[CLEIA法])を指摘され当院に2015年6月22日紹介受診となった。これまでに低血糖症状の自覚はない。

**現症**：身長 161.5cm、体重 78.2kg(BMI 30kg/m<sup>2</sup>)、血圧 100/70mmHg、理学所見に特記事項なし。

検査成績(表2)：血算および生化学検査に異常なし。空腹時IRI値は当院受診時の採血で135.4  $\mu\text{U}/\text{mL}$ [CLIA法]と健診時よりも低下していた。75gOGTTで耐糖能は正常型を示した。腹部造影CT検査で膵臓に腫瘍性病変は認めなかった。IRI/CPRモル比の著明な乖離(IRI/CPRモル比=3.64)も認められた。インスリン抗体陽性であり、HLA遺伝子型はDRB1\*04:03, B1\*04:05であった。参考としてブタインスリンを用いたScatchard解析を行ったが、K1およびR1はそれぞれ $K1=0.193 \times 10^8 \text{M}^{-1}$ ,  $R1=0.67 \times 10^8 \text{M}^{-1}$ であった(図1右, 表3)。

外来経過：低血糖発作を生じておらず無治療で経過観察とした。IRIは初診時135.4  $\mu\text{U}/\text{mL}$ であったが、半年後の外来受診時は82.1  $\mu\text{U}/\text{mL}$ [CLIA法]と低下傾向を示している。インスリン抗体は半年後も5,000nU/mL以上(結合率30.2%)とほぼ同様であった。

## II. 考察

空腹時IRIはインスリン分泌能の評価であるとともに、最も簡便なインスリン感受性の指標であるため健診でも頻りに測定されている。一般に空腹時IRIが基準値以上を示す場合にはインスリン抵抗性の存在が考えられるが、今回のように明らかな高IRI血症の場合には、低血糖症の有無を手掛かりにインスリノーマやIAS、さらには異常(プロ)インスリン血症、インスリン受容体異常の可能性を鑑別に加える必要がある。この際、膵臓 $\beta$ 細胞から等モルで分泌されるインスリンとCペプチドのモル比が有用である。2症例ともIRI/CPRモル比の乖離が認められ(表1, 2), IRI/CPRモル比 $>1$ であった。インスリノーマにおいてもIASにおいてもインスリン、CPRともに高値を示すが、インスリノーマがIRI/CPRモル比1未満であるのに対してIASにおいてはIRI/CPRモル比 $>1$ であると報告されており<sup>2)</sup>、両者の鑑別に有用である。

IASは特定のHLAと強く相関することが知られている疾患である。内潟らの報告によりIAS患者の90%以上が血清学的なDRB1抗原型のうちDR4を有していることが明らかになった<sup>3)</sup>。さらに日本人IAS 50例の検討でDR4を有する48例中42例がDRB1\*04:06を有し、5例がDRB1\*04:03, 1例がDRB1\*04:07と報告した<sup>4)</sup>。今回の2症例はIASと一

番相関の強いDRB1\*04:06ではないが、DRB1\*04:03やDRB1\*04:07という既報のIAS患者にも認められている限定的なDR $\beta$ 鎖のアミノ酸配列を保有しており、IASである可能性が高いと考えられた。なお、日本人におけるHLAアリル頻度の疫学研究<sup>5)</sup>ではDR1~DR17(undefinedを除く)まで存在するDRB1の抗原型の中でDR4保有頻度は23.8%と報告されている。さらに、遺伝子型までみるとB1\*04:06が3.39%(DR4の14.2%), B1\*04:03が3.06%(DR4の12.8%), B1\*04:07は0.57%(DR4の2.4%)と報告されており、IASに特徴的なHLA遺伝子型は日本人全体においては決して高頻度ではない。

今回の2症例で低血糖を生じていなかった理由として、2症例のScatchard解析の結果が示唆に富む。今回はブタインスリンを用いた解析のため、解析が参考程度であるがその結果から考察する。IASで低血糖を示す症例のヒトインスリンを用いたScatchard解析では、高結合・低親和能を示す症例を多く認める<sup>6,7)</sup>。一方で今回経験した2症例は表3に示すように低結合・低親和パターンを呈するとともに、インスリン抗体結合率も低値であった。IAS患者の経時的なScatchard解析の推移をみた報告において、誘因薬剤の中止<sup>8)</sup>やステロイド治療<sup>9)</sup>、肉芽腫の切除<sup>10)</sup>で低血糖の消失が得られた後のインスリン抗体では、結合活性(R1)の顕著な低下が認められ、本2症例の抗体の特性と類似していた(表3)。このようなインスリン抗体の性質の変化はB細胞のクローンの変化であることが示唆されている<sup>10)</sup>。以上のことから、2症例とも本人が認知できなかった無自覚低血糖症が過去に存在しており、当院受診時がIASからの自然治癒過程の一時点をみている可能性も推察された。特に、症例2において肥満を認めていたことは、無意識的に低血糖回避のため炭水化物を過剰摂取していた可能性も考えられた。

これまでSH基含有薬剤<sup>11~13)</sup>の使用がIASの発症に関与していることが明らかとなっている。SH基を有するメチマゾール、チオプロニン、D-ペニシラミン、またそれ自体はSH基を持たないが体内でSH基を持つジヒドロリポ酸へ還元される $\alpha$ リポ酸への曝露<sup>13,14)</sup>などが報告されている。症例1は、問診上インスリン注射の既往もなく、インスリン抗体を誘発する薬剤やサプリメントに曝露さ

れた記憶も定かではなく抗体産生のトリガーについては全く不明であった。一方、症例2については詳細な問診により $\alpha$ リポ酸の摂取歴が確認されたが、摂取から15年という長い年月が経過しており、今回発見されたインスリン抗体産生との因果関係は不明であった。健診時から当院受診までのIRI値低下から健診前数ヶ月間に摂取した薬剤やサプリメントの摂取歴を確認したが、誘因を特定するには至らなかった。

平田は自発性低血糖を臨床症状として伴う場合にのみIASと考えることが妥当であるとしている<sup>11)</sup>。このためわれわれが経験した2症例とも厳密にはIASの定義を満たさない。しかし、著者らは今回経験した2症例を無症候性IASという新しい疾患単位の可能性を有していると考え、そして、 $\alpha$ リポ酸などのインスリン抗体産生の誘因となるサプリメントも容易に入手できる現代において偶発的に発見される無症候性IASの症例をどのように理解して経過を観察していくのか、症例を集積しつつ議論していくことが重要と考える。IAS患者において低血糖発作が消失する自然治癒例が83%<sup>15)</sup>と報告されている一方で、インスリン抗体が消失するまでの期間に関して詳細に検討した報告はない。インスリン抗体により見かけ上の高IRI血症が長期間持続した場合、それが膵 $\beta$ 細胞の質的な異常を助長させるのか、また肝臓や骨格筋、脂肪細胞におけるインスリン作用を減弱または亢進させるのかは不明である。2症例の耐糖能およびインスリン分泌能、さらにはインスリン作用臓器に及ぼす影響を経時的に観察する必要があると思われた。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：とくになし

## 【文献】

- 1) 平田幸正, 石津 汪, 大内伸夫, ほか: 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: 312-320, 1970
- 2) Wong SL, Priestman A, Holmes DT: Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*, 29: 250-254, 2014
- 3) Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, et al: Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet*, 15: 393-394, 1992
- 4) Uchigata Y, Hirata Y, Omori 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: 154-157, 2000
- 5) Ikeda N, Kojima H, Nishikawa M, et al: Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on family study. *Tissue Antigens*, 85: 252-259, 2015
- 6) 内潟安子: 抗インスリン抗体, インスリン抗体. *Medicina*, 47: 227-229, 2010
- 7) 江口洋子: インスリン自己免疫症候群におけるインスリン自己抗体のScatchard解析について. *東大医大誌*, 59: 1296-1305, 1989
- 8) 山口実菜, 杉山 徹, 西沢麻依子, ほか: プシラミンにより発症したと考えられるインスリン自己免疫症候群の一例. *糖尿病*, 54: 698-701, 2011
- 9) 三宅隆史, 辻村文宏, 伊藤有史: 20年以上の病歴が疑われたモノクローナルインスリン抗体を持つインスリン自己免疫症候群の1例—1年間のプレドニゾン投与の効果—. *糖尿病*, 52: 45-49, 2009
- 10) Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, et al: Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in insulin autoimmune syndrome (Hirata's Disease). *Autoimmunity*, 19: 279-284, 1994
- 11) 平田幸正: インスリン自己免疫症候群. *東大医大誌*, 49: 689-696, 1979
- 12) Hirata Y: Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycemia. *Lancet*, 2: 1037-1038, 1983
- 13) 内潟安子: 薬剤性インスリン自己免疫症候群. *ホルモンと臨床*, 56: 85-91, 2008
- 14) 内潟安子: インスリン自己免疫症候群の新知見. *糖尿病*, 54: 877-879, 2011
- 15) 内潟安子, 大森安恵: 日本人インスリン自己免疫症候群(平田病)212名の臨床的特徴. *ホルモンと臨床*, 42(夏季増刊号) 内分泌興味ある症例 第24集: 229-232, 1994