

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

自発性低血糖症の実態把握のための全国調査

(H21-難治—一般—046)

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**自発性低血糖症の実態把握のための全国調査
(H21-難治—一般—046)**

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

自発性低血糖症の実態把握のための全国調査

内潟 安子

II. アンケート調査用紙一覧

III. 研究に使用した刊行物

IV. その他

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

自発性低血糖症の実態把握のための全国調査

平成21年度総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

東京女子医科大学医学部第三内科(糖尿病センター) 教授

研究要旨

自発性低血糖症は、経口血糖降下薬やインスリン注射治療を施行していないにもかかわらず、突然低血糖症状や低血糖値をきたし、放置すると意識障害にいたる低血糖症をいう。この原因として代表的なものは、インスリノーマ、膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)や、1970年に日本で発見されたインスリン自己免疫症候群(IAS)である。本疾患の原因疾患に関する調査は、第1回は1982年に、第2回は1988年に行なわれている。20年を経たいま、調査を再度実施し、実態を明らかにしようとした。

200床以上の全国医療施設および大学病院に依頼状を送付したところ、平成22年1月までに207症例が登録された。第1位はインスリノーマであり、これは前回と同じである。第2位は前回調査で第3位であったインスリン自己免疫症候群であった。前回第2位のNCITHは第6位と後退していることがわかった。

インスリン自己免疫症候群症例の増加の原因は、薬物やサプリメントを誘因とした本症候群が増加したためであった。なかでも、 α -リポ酸が45%を占め、他には数%ながらコエンザイムQやブジラミン(抗リウマチ薬)があった。 α -リポ酸に関する健康危険情報を提出し、平成22年4月23日、厚労省医薬食品局食品安全部から、都道府県、健康食品業界団体に対して、注意喚起を求める通知が出された。

分担研究者氏名・所属機関および所属機関における職名

岩本 安彦 東京女子医科大学第三内科
糖尿病センター・センター長・
主任教授

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学・糖尿病代謝
内分泌内科学講座・主任教授

西村 理明 東京慈恵会医科大学・糖尿病代謝
内分泌内科学講座・講師

吉岡 成人 北海道大学医学部病態内科学講座
・第二内科・准教授

伊藤 光泰 藤田保健衛生大学・医学部・内分泌代
謝内科・教授

花房 俊昭 大阪医科大学・医学部・第1内科・教授
荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学研究部・
教授

A. 研究目的

自発性低血糖症は、経口血糖降下薬やインスリン注射剤による治療を施行していないにもかかわらず、突然低血糖をおこし意識障害をおこす低血糖症をいう。自発性低血糖症の原因疾患として代表的なものは、インスリノーマ、膵外腫瘍(膵臓由来細胞の腫瘍ではないということ)、そして1970年に日本で発見されたインスリン自己免疫症

候群である(文献1)。

自発性低血糖症の原因調査は主任研究者の施設において、1982年に第1回、1988年に第2回の、全国200床以上の病院を対象に独自におこなった歴史がある。

この調査によって日本の自発性低血糖症の原因疾患があきらかになった(第1回の集計された症例数は258、第2回は185例)(文献2)。調査の結果、上位3疾患は第1位がインスリノーマ(約50%)、第2位が膵外腫瘍(約30%)、そして第3位がインスリン自己免疫症候群(約18%)であった。あとは数例の疾患のみであった。第1回と第2回の調査の結果が同じであったことより、その後、このような全国調査はなされないままになった。

インスリン自己免疫症候群は、自身の血中に存在するヒトインスリンに対して自己抗体を産生してしまい、このインスリン自己抗体の性質から低血糖症を発症する疾患である。ときに、インスリン受容体に対する自己抗体も同時産生してしまい、重症の低血糖症が続いて、治療にてこずる症例もある(文献3)。本症候群の自己抗原であるヒトインスリンは異常インスリンではないことはすでに証明されている。

最近、学会発表および学会雑誌において、このような自発性低血糖症例の報告が目だってきた(文献4)。これらの症例は、いずれもインスリノーマは容易に除外される症例ばかりで、その一方、発症時にサプリメントや漢方薬の類の摂取歴があることが多く、低血糖症との関連が疑われていた。

そこで、20年を経過した現在の自発性低血糖症の原因疾患の順位を明らかにし、時代変遷による疾患順位に相違がないか、検討する。

次に、過去において第3位に位置しているインスリン自己免疫症候群が、最近増加してきているのかどうかを調査する。これまでの主任研究者らの研究において、インスリン自己免疫症候群発症には、なんらかの薬物が関連することが明らかにさ

れている(文献5)。よって、低血糖症の発症と関連する薬物、食物、サプリメントには、どのようなものがあるのかを調査したい。

インスリン自己免疫症候群は、欧米には稀で日本人に高頻度で発症する疾患である(文献5)。この理由は、インスリン自己免疫症候群と強く関連するHLA型が明らかにされ、この型が日本を含む極東アジア人に多く分布することが明らかにされたことに帰することができる(文献6)。

第1症例の報告がなされた1970年から2007年までに報告されたものと当施設に報告があったものを集計すると、325例に及ぶ。この42%の患者の診断時にSH基保有薬物の服用歴があった。のこりの約15%にSH基をもたない薬物の服用歴があった(Uchigata Y, et al. submitted)。

SH基保有薬物と低血糖症の関連は、過去にはチアマゾールが有名なところ(文献7)で、バセドウ病の治療薬チアマゾール服用歴をもったインスリン自己免疫症候群が多数を占めることが明らかにされている(文献5)。

一方、自発性低血糖症に対する治療法は、それぞれの原因疾患の治療法による。インスリノーマの治療法、および膵外腫瘍による低血糖症(Non-Islet cell Tumor Hypoglycemia, NCIH)は、それぞれ治療法がほぼ確立しているが、その他の自発性低血糖症の治療法はいまだ確立しているといえない。本研究では治療法についても調査し、効果的な治療へのアクセスとともに、効果的な治療ガイドライン策定をする。

本計画は東京女子医科大学倫理委員会の承認、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)のもとにおこなう。調査方法は過去3年間の自発性低血糖症症例を医療記録からの転載のみとし、該当患者には各施設の記載者によって新たな番号をつけて報告してもらうという倫理面での配慮(二重連結匿名化)を行う。

B. 研究方法

[対象]

対象は、各施設で過去3年間に経験した自発性低血糖症患者である。自発性低血糖の選択基準は、血糖値が低いこと(70mg/dl以下)、中枢神経および自律神経症状からなる低血糖症が存在すること、甘い物の摂取でこの症状がなくなることである。これらを中心に診断した患者と定義するが、紛らわしいものは主治医の判断とし、明らかな経口血糖降下薬やインスリン注射による低血糖症は除外する。

収集された患者が本研究の対象者として適切かどうか、診断名が適切かどうかは、年度末に、主任研究者と分担研究者は自発性低血糖症判定委員会を開催し、判定をおこなう。インスリンノーマの診断は、Whipple's triasのほかに、画像検査で膵腫瘍の存在、絶食試験、グルカゴン試験の結果、ASVS法の結果などから診断する。膵外腫瘍による低血糖症の診断は、大きな腫瘍の存在とIGF-Ⅱの存在などから診断する。インスリン自己免疫症候群は、血中インスリン値とインスリン抗体の存在、絶食試験が陰性、画像検査での腫瘍が検出できないことから診断する。インスリン拮抗ホルモン低下症による低血糖症は、各々のインスリン拮抗ホルモン値の低値、インスリン抗体が陰性、血中インスリン値が正常域であることなどからなされる。

[方法]

1. 本研究の事務局は、東京女子医科大学糖尿病センター内に置く。
2. 本研究は、後向きの全国規模の横断調査研究である。
3. 書籍「病院要覧」(医学書院発行)から200床以上の病院、さらに全国国公立大学医学部および小児科のリストを作成する。
4. 上記の対象施設に、本研究への依頼状を送付する。ファックスでの回答を依頼。

5. ファックスにて、調査に協力できると返事をいただいた施設に、実施計画書、患者さん用の説明文書、そして施設内の調査実施という内容のポスターと調査用紙を送付する。調査用紙に記入されて返送された症例を、対象患者としてエントリーする。
6. 調査は過去の調査項目とほぼ同じ項目についてたずねることとした。つまり、過去3年間の該当患者について、年齢、性別とともに、低血糖症の前駆症状期間、発症時服用薬物、嗜好品、薬物やサプリメントなどの有無と種類、胃切の有無、低血糖発症時間帯、低血糖持続時間、昏睡の有無、予後(自然寛解の有無、再発の有無)、薬物治療の有無、その種類(ステロイド、免疫抑制剤など)、検査値(総インスリン値、遊離インスリン値、インスリン結合率、ブドウ糖負荷試験の血糖値の結果(できればIRI値も)、C-ペプチド値)、HLAタイプおよびアレル、さらに診断に要した他の検査結果と、報告された症例の場合はその報告先の雑誌名および学会名。
7. 収集された調査用紙につき、自発性低血糖症の定義に合致するかどうかの判定を、分担研究者とともに行う。

(倫理面での配慮)

本研究は、医療機関の過去3年間の医療記録から情報を収集するものである。記載する医師には、匿名化をお願いする。調査用紙の収集先である事務局の東京女子医科大学糖尿病センターでもさらに匿名化する(二重匿名化)。このデータはこの研究だけのための専用コンピュータを用意し、鍵をかけるキャビネットに保管する。

また、以上の研究は、ヘルシンキ宣言に則り、また、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に遵守し、申請者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の審査および許可を得て、はじめておこなうものである。

東京女子医科大学倫理委員会審査の結果、平成

21年8月7日、承認番号1669を取得している。

C. 研究結果

本調査は、20年前におこなった2回の自発性低血糖症調査とおなじ方法を採用した。すなわち、調査年を含めた過去3年間に於ける、自発性低血糖症の症例を、全国の200床以上の医療施設ならびに大学病院あわせて2183施設に、調査依頼をおこなった。ちょうど、昨年夏から秋、冬にかけて、新型インフルエンザの流行という未曾有の事態が発生したこととかち合ってしまう、返事および返却がおそくなる感がみられた。

それでも、2009年8月から2010年1月31日までに、2183施設のうち80施設から、310症例の調査用紙の依頼を受けた。調査用紙を郵送した後、返却された調査用紙から症例登録した。登録ができたのが、1月31日までに、207症例であった。

いまなお、数件が返送されてきているが、以下、207症例につき、結果を述べる。

頻度順と性別

最も多いのはインスリノーマ(54/207、全体の26.0%)であった。これは、これまでの2回の調査の結果と同じである。

第2位は、インスリン自己免疫症候群であり(38/207、全体の18.4%)、これまでの調査では第3位であったのが、第2位に上がったことがわかった。

第3、4、5位は汎下垂体性機能低下症をはじめとするインスリン拮抗ホルモン低下症(19/207、全体の9.1%)反応性低血糖症(18/207、全体の8.7%)、アルコール性低血糖症(9/207、全体の4.3%)、膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)は8例であり(全体の3.8%)、順位は6位であった。

2009年調査の原因疾患の頻度順

1. インスリノーマ 26.0%
2. インスリン自己免疫症候群 18.6%
3. インスリン拮抗ホルモン低下症 9.6%
4. 反応性低血糖症 8.7%
5. アルコール性低血糖症 4.3%

6. 膵外腫瘍による低血糖症(NICTH) 3.8%

7. その他(3例以下のもの) 29.0%

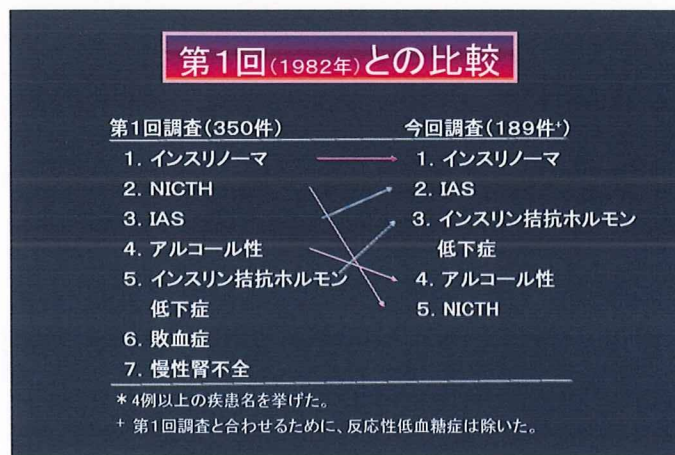
インスリノーマの54例の性別は、男性:女性が18:36で、1:2であった。インスリン自己免疫症候群の性別は、男性:女性が9:29で、約1:3となる。インスリン拮抗ホルモン低下症の性別は、男性:女性が4:16で、1:4と、女性に多かった。アルコール性低血糖症は男性に多い。膵外腫瘍によるものは、男性:女性が3:5で、すこし女性が多い傾向であった。

しかし、診断のつかない自発性低血糖症患者が全体の29.0%を占めていた。中には、低血糖症が1年以上も継続していて、診断にも治療にも困難をきたしている症例も存在した(診断に多くの検査が必要となるので、患者負担の軽減をどうしたらよいかの質問もいただいた)。

第1回調査(1988年)との比較

第1回目の調査は1988年に実施されている。これは、1988年を含む過去3年間に経験した自発性低血糖症患者の調査であった。反応性低血糖症は、第1回調査では除かれているので、今回の調査の207例から反応性低血糖症18例をのぞいた189例と、比較した。4例以上の登録のあった疾患のみを検討する。

第1回調査の第1位はインスリノーマで、これは今回調査でも同じく、第1位であった。



第1回調査の第2位であった膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)は、今回は患者数が少なくなって第4位に大きく下がった。

第1回調査で第3位であったインスリン自己免疫症候群は、今回の調査では上位にのぼり、頻度順では第2位となった。第1回調査時に第4位であったアルコール性低血糖症は、今回も第4位であった。

順位があがった疾患には、もうひとつ、インスリン拮抗ホルモン低下症がある。ここでのインスリン拮抗ホルモン低下症は、下垂体機能不全、拮抗ホルモン分泌対象臓器自体の不全など、すべてを含める。第1回調査では第5位は、今回は第3位になった。

第1回、第2回調査の上位3疾患に限定した比較

第1回調査は登録件数350、第2回調査の登録件数は264名であるが、第1回調査と第2回調査の上位3疾患の登録数は、それぞれ258名、185名であった。

この2回調査の、上位3つの疾患の順序と疾患名は同じであった。第1位はインスリノーマ、第2位は膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)、そして第3位はインスリン自己免疫症候群であった。

この3疾患だけに限定して、その3疾患内の比率をみると、第1回調査も、第2回調査も、それぞれ、5:3:2で、同じであった。

今回調査の上記の3疾患の登録数は100名である。この100名につき、上位3疾患の比率をしらべてみると、インスリノーマ54例、NICTH8例、インスリン自己免疫症候群38例であり。その比率は、5:1:4だった。

1 および2回調査との比較			
	第1回調査(1982)	第2回調査(1988)	今回調査(2009)
依頼先数	2094	2094	2183
登録件数	350	264	207
	258	185	100
インスリノーマ	125(48.4%)	93(50.3%)	54(54.0%)
NICTH	92(35.6%)	56(30.2%)	8(8.0%)
IAS	41(15.9%)	36(19.5%)	38(38.0%)
	5	5	5
	3	3	1
	2	2	4

189例のうち、低血糖症と関連すると報告された薬物およびサプリメント

反応性低血糖症は、自発性低血糖症の中に入らないので、これをのぞいた189例のなかで、どのような薬物やサプリメントが自発性低血糖症と関連しているのか、調べた。

もっとも多いのが、 α -リポ酸であり、17例が登録されていた。次いで、アルコール、コエンザイムQ、コハク酸シベゾリン(不整脈薬)、男根増進薬、ブジラミン(抗リウマチ薬)、メチマゾール(バセドウ病薬)、ベシル酸アムロジピン、ディオバン、カルベジローラが登録されていた。ブジラミン以下はすべて1例ずつの登録である。

結果	
3. 189例(反応性を除外)のうち、低血糖症と関連していると報告された薬物およびサプリメントで頻度の多いもの	
α -リポ酸*	17(8.9%)
アルコール	9(4.7%)
コエンザイムQ	2(1.0%)
コハク酸シベゾリン(不整脈薬)	3(1.6%)
男根増進薬	2(1.0%)
ブジラミン(リマチル®)(RA)*	1(0.5%)
メチマゾール(バセドウ病)*	1(0.5%)
その他、ベシル酸アムロジピン、バルサルタン、カルベジローラなど	
* IASと関連するもの	

考察でくわしく述べるが、以前には、バセドウ病のために治療薬としてメチマゾールを服用して2、3か月後に発症する低血糖症が多かったのだが、今回はバセドウ病合併インスリン自己免疫症候群症例が減っていて、 α -リポ酸を服用中に低血糖症を発症した症例が増加していることがわかった。

上記の薬物およびサプリメントのうち、どれがインスリン自己免疫症候群と診断された症例において関連薬物として挙げられたのは、 α -リポ酸、ブジラミン(抗リウマチ薬)、メチマゾール(バセドウ病薬)である。

インスリン自己免疫症候群38例について

インスリン自己免疫症候群は38症例が登録された。全員が薬物との関連があるのではなくて、関連なしと

いう症例はうち21例あった(55.2%)。

関連していると報告のあった薬物ないしサプリメントには、 α -リポ酸、コエンザイムQ、ブシラミン(抗リウマチ薬)、メチマゾール(バセドウ病薬)が挙げられる。

インスリン自己免疫症候群症例の44.7%は α -リポ酸、5.2%はコエンザイムQ、2.6%はブシラミン(抗リウマチ薬)とメチマゾール(バセドウ病薬)であった。

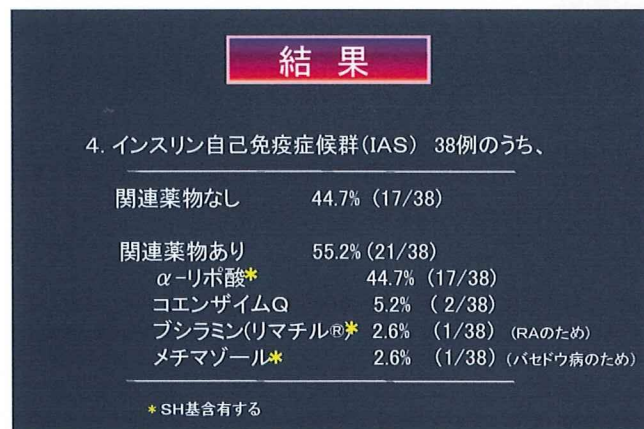
HLA検索がなされているのは、38症例中34症例であった。HLADRB1*0406保持例が28例、DRB1*0403保持例が6例であった。それ以外のDRB1アレルはみつからなかった。

物およびサプリメントに、どのような変遷があったかを調べた。

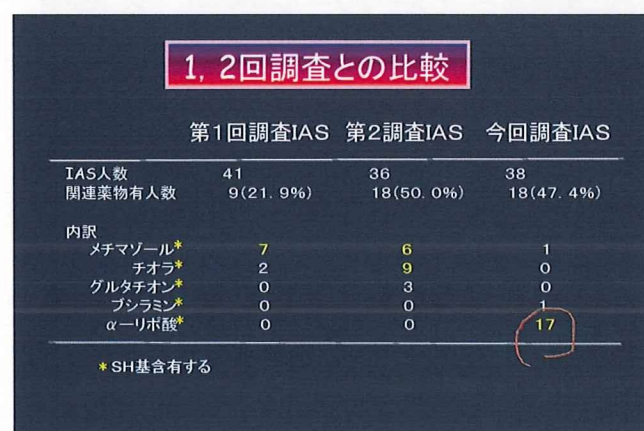
第1回調査ではメチマゾール(バセドウ病薬)、チオラのみであったが、第2回調査ではグルタチオンが加わっている。今回調査で、 α -リポ酸、ブシラミン(抗リウマチ薬)がさらに加わった。

汎下垂体機能低下症などのインスリン拮抗ホルモン低下症

以下にあらわしたように、ACTH単独欠損症が多く、ついで下垂体機能不全による低血糖症が多いことがわかる。



インスリン自己免疫症候群関連薬物およびサプリメントの変遷



第1回調査、第2回調査と、今回調査におけるインスリン自己免疫症候群症例のみを抽出して、関連薬

腺外腫瘍による低血糖症 (non-islet cell tumor hypoglycemia)

どのような腫瘍が低血糖症を発症したか。胃がん4例、肝がん2例、髄膜腫1例、後腹膜線維性腫瘍1例が登録された。

D. 考察

研究代表者の医療機関における本調査研究の倫理委員会承認が8月初旬に取得でき、200床以上の全国の医療施設および大学病院(内科、小児科)2183施設に、自発性低血糖症の定義と本調査の主旨を記した「調査協力依頼状」を、2009年8月初旬から送付開始できた。

返送された調査用紙の診断は、経口糖尿病薬やインスリン注射治療がないことなどを再度確認した上

で、登録した。

登録された中でもっとも多いのはインスリノーマであった(全体の26.0%、反応性低血糖症を除いた189例の28.5%)。これは、これまでの2回の調査の結果と同じである。自発性低血糖症の原因疾患の第1位は、20年前と同じくインスリノーマであり、約4分の1を占めると考えてよい。

第2位は、インスリン自己免疫症候群であり(全体の18.4%、反応性低血糖症をのぞいた群の20%)、これまでの2回の調査ではともに第3位であったのが、今回調査で第2位に上がったことがわかった。この理由については、後で考察する。

ここで、インスリン自己免疫症候群でなぜ低血糖症を発症してしまうのかについて、考察する。なんらかの成因で、ヒトインスリンに対する自己抗体を産生してしまうことが第一ステップである。この抗体によって血中のヒトインスリンはトラップされてしまい、血中インスリンの血糖降下作用が減少してしまう。そのため、血糖上昇がおきないように膵臓からインスリンをさらに分泌される。さらにそれはトラップされつづける。インスリンとインスリン自己抗体の結合は飽和状態になると、今度は親和性の弱い自己抗体である特徴から、平衡関係を保つために、この結合が解離される方向にいく。すると、トラップされていたインスリンが血中に解放され、低血糖をおこすことになる、と考えることができる(文献8)。

今回調査の第3、4、5位は汎下垂体性機能低下症(全体の9.6%、反応性低血糖症をのぞいた群の10.5%)、反応性低血糖症(全体の8.7%)、アルコール性低血糖症(全体の4.3%、反応性低血糖症をのぞいた群の4.7%)であり、膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)は8例で、順位は6位であった。

過去2回の調査によると、インスリノーマ:膵外腫瘍による低血糖症(NICTH):インスリン自己免疫症候群の割合は、5:3:2であった。今回の調査においても同様の3疾患に限定して、3疾患間の割合をみると、5:1:4となった。つまり、インスリノーマ、膵

外腫瘍による低血糖症(NICTH)、インスリン自己免疫症候群の3疾患に限ると、過去約30年間では、インスリノーマの割合の増加はなく、3疾患の総数の中では常に約半数を占めることがわかった。

今回のインスリノーマ症例は女性症例が男性症例の2倍であった。過去2回の調査には性別の記載がない。一般的にはインスリノーマには性差がないことといわれるので、もうすこし検討が必要であろう。

今回の調査によるインスリン自己免疫症候群患者は男性:女性が9:29であり、圧倒的に女性患者が多かった。この理由は、インスリン自己免疫症候群38例のうち、 α -リポ酸摂取と関連したインスリン自己免疫症候群が17例いたことと関連すると考えられる。17例のうち、16例が女性であった。また、コエンザイムQ服用が2例いた。コエンザイムQ以外に、他にサプリメント服用がないか、今後とも詳細に、検討する必要がある。

過去2回の調査においては、インスリン自己免疫症候群と関連する薬物として、メチマゾールが上げられる(文献2)。これはパセドウ病の治療薬である。パセドウ病自体は、女性に多く発症する疾患であるので、パセドウ病でメチマゾール治療薬服用後に発症するインスリン自己免疫症候群は、女性が圧倒的に多かった。

今回の調査では、メチマゾールによるインスリン自己免疫症候群患者はいなかった。たぶん、パセドウ病の治療薬として、チウラジールを用いることが多くなって、メチマゾールを避ける傾向があるのではないかと考えられる。

α -リポ酸は2004年に健康食品として厚生労働省に認可されてから、アンチエイジング、美白用のサプリメントとして流行し、特に女性には人気の高いサプリメントとなっている。このため、 α -リポ酸関連インスリン自己免疫症候群が、男性よりも女性に多く発症し、そのため、38例中の女性が多くなったと考えられる。

今回、インスリン自己免疫症候群患者の44.7%

が α -リポ酸によって発症したインスリン自己免疫症候群であったことは特筆すべきことである。これまで、なにかしらの薬物と関連するインスリン自己免疫症候群症例は、インスリン自己免疫症候群症例全体の56.6%を占めることが明らかになっている(文献9)。

インスリン自己免疫症候群発症に関連する薬物としてもっとも頻度の高いのは、チアマゾールである。他に、チオラ、グルタチオン、ゴールドチオグルコース、ペニシラミン、カプトプリルが報告されている(文献9)。チアマゾール以下、これらはすべて構造式の中に、SH基をもつという特徴をもつ(文献10)。そして、今回の α -リポ酸もSH基を持ち、酸化作用が非常に強く、ビタミンCの400倍もの抗酸化作用をもつといわれる。

これらSH基を有する関連薬物全部を合わせてもこれまでの調査では、SH基関連インスリン自己免疫症候群はインスリン自己免疫症候群全体の42%であった(文献9)のが、今回、 α -リポ酸によるインスリン自己免疫症候群だけでインスリン自己免疫症候群38症例の44.7%を占めてしまった。これは特筆すべきことである。 α -リポ酸が巷間に大流行していることが、インスリン自己免疫症候群症例の増加につながったと考えられる。そのため、今回調査において、インスリン自己免疫症候群が自発性低血糖症の原因疾患の第2位と躍進したと考えられる。

SH基をもつ薬物がなぜ、インスリン自己免疫症候群を発症するのかについては、すでに主任研究者らが明らかにしている。ところで、SH基をもつ薬物を摂取しても、摂取した者全員がインスリン自己免疫症候群を発症するわけではない。特異なHLA型をもつ者に発症する。

インスリン自己免疫症候群は、組織適合性白血球抗原のHLA-DRと強く関連する疾患であることが1992年明らかにされた(文献11)。インスリン自己免疫症候群の疾患感受性をもつHLA型はDR4である(Odds ratio 39.9, $p < 10^{-4}$)。DR4のうちでも、DRB1*0406がもっとも感受性をもつアレルである(Odds ratio 56.6)。他に、DRB1*0403(Odds ratio 1.6), DRB1*0407(Odds ratio 1.1), DRB1*0901(Odds ratio 0.8)

の症例もあるが、これらは疾患感受性をもたない。これらはインスリン自己免疫症候群を発症しうるアレルではあるが、特に発症を促進するアレルではないといえる(文献12)。たとえば、バセドウ病患者でメチマゾール治療中の患者がHLA-DRB1*0406をもつなら、高頻度にインスリン自己免疫症候群を発症するといえる(文献13)。

一方、DRB1*0406保持抗原提示細胞が、還元剤処理されたヒトインスリン由来ペプチドを、Tリンパ球に抗原提示することを、主任研究者らはすでに明らかにした(文献14)。このTリンパ球は、Bリンパ球に対して、インスリン自己抗体産生を指示することになる。なお、この現象は日本人の代表的DRアレルであるDRB1*0405保持抗原提示細胞を用いた実験ではおこらなかった。以上から、DRB1*0406アレルをもつ方に、SH基をもつ薬物、たとえばメチマゾール、 α -リポ酸など、が投与されると、インスリン自己抗体が産生され、インスリン自己免疫症候群がほぼ100%近くの高頻度に、発症しうるといえる。

今度は、低血糖症の発症に関連する薬物として、本調査で挙がってきたものを、SH基有するものとSH基を有しないものに分けて考察してみる。

SH基を有するものは、上記で述べた、メチマゾール、 α -リポ酸のほかに、抗リウマチ薬であるブジラミンが登録された。これらの薬物によって発症した疾患はインスリン自己抗体産生による低血糖症であるので、インスリン自己免疫症候群である。

ブジラミンによる低血糖症、つまり、インスリン自己免疫症候群の発症は1例のみであった(DRB1*0406保持していた)。ブジラミンの構造式をみると、SH基が2つ存在する。ブジラミンは日本で開発された現在もっとも使用される抗リウマチ薬である。HLA-DRB1*0406有する方がリウマチを発症し、ブジラミン服用した場合は、インスリン自己免疫症候群を発症する可能性が非常に高い。ペニシラミンも抗リウマチ薬としてよく使用されるものであり、同様にSH基をもつので、同じ機序でインスリン自己免疫症候群を発症しうる。

抗リウマチ治療薬とインスリン自己免疫症候群との

関連をみると、関節リウマチのためにチオプロノン服用後発症した日本人インスリン自己免疫症候群が1例、白人で抗リウマチ薬としてペニシラミンまたはピリチノール服用後発症したインスリン自己免疫症候群がそれぞれ1例ずつ、すでに報告されている(文献5)。

ここで、ピリチノールについて述べる。ピリチノール(エンセファボール、セルボン6®)はリウマチの治療薬として用いられるが、1970年から海外ではOTCドラッグとして、1990年からは米国ではサプリメントの扱いとなり、一般に入手可能となっている。S-S bondでつながった構造をしており、強力な抗酸化作用を発するといわれる。認知能力、記憶能力を向上させる医薬品(いわゆるスマートドラッグ)という謳い文句で広告されているようだ。医師の処方なしでも個人輸入することができるので、脳に関して一般市民の関心の高い今日、要注意の薬物といえよう。

SH基を有しないものとして、有名なところはアルコールである。他には、コエンザイムQ、シベゾリン、男根増進薬、ベシル酸アムロジピン、バルサルタン、カルベジロールが低血糖症発症時に服用していた薬物として、多く登録された薬物である。

アルコールは、摂取することによって肝臓で分解され、この際補酵素であるNADが消費され、 NADH_2/NAD 比によってコントロールされる代謝に影響をきたし、乳酸からピルビン酸への変換ステップの抑制、TCAサイクルにおけるいくつかのステップの抑制と、グリセロール、グルタミン酸から糖への変換ステップの抑制をおこし、すなわち糖新生機構が抑制され、低血糖に傾くことがすでに言われている。

男根増進薬には、糖尿病治療薬であるスルホニル尿素薬が含有されているといわれる。

シベゾリンは、抗不整脈薬のひとつで、膵β細胞ATP感受性カリウムチャネルのKir6.2サブユニットに結合し、チャネル活性を直接的に抑制し、インスリン分泌を促進することによって、低血糖をおこすといわ

れている(Mukai E, et al. BBRC 251:477, 1998)。同様の機序による低血糖をおこす薬物として、抗不整脈薬ジゾピラミド、ニューキノロン薬であるガチフロキサシンがある。

ベシル酸アムロジピン、バルサルタン、カルベジロールなどの降圧薬はほんとうに低血糖症に関連していたかどうかは不明である。ベシル酸アムロジピンのベシル酸部分に $-\text{SO}_3\text{H}$ があるが、血中で加水分解されることはないという。バルサルタンの添付文書には副作用として低血糖がすでにあがっている。カルベジロールは、β遮断薬のによる低血糖発生として一般にいられていることであるが、肝臓のβ2受容体を遮断することによってグルカゴン分泌が減少し、グリコーゲン分解と糖新生を抑制することによるといわれている。

降圧薬でSH基をもつものは、カプトリルである。ACE阻害薬にはSH基をもつものともたないものに二分され、カプトリルはSH基をもつものの代表である。カプトリルがインスリン自己免疫症候群発症時に服用していたという症例は、1例であるがこれまでに報告されている。

降圧薬のアンギオテンシンII受容体ブロッカーであるバルサルタンの添付文書には、副作用として低血糖症が現れることがあると、記載されている。特に糖尿病治療中患者に多いと記載されている。アンギオテンシンIIがアンギオテンシンII受容体に結合すると、IRS-1のチロシンリン酸化を抑制することがいわれている。アンギオテンシンII受容体ブロッカーが投与されるとこの抑制が緩和し、インスリン作用が増強する。そのために、低血糖を発症すると考えられている。

降圧薬のカルベジロールにも、副作用として、低血糖が挙げられている。低血糖の発症機序として、肝臓β2受容体を遮断することにより、グルカゴン分泌が減少し、グリコーゲン分泌が減少し、グルコーゲン分解と糖新生の抑制がおこり、そのために、低血糖を発症しうるのだろうと考えられている。

最後に、コエンザイムQについて述べる。コエンザ

イムQを服用してインスリン自己免疫症候群を発症したという症例は、今回2例、登録された。コエンザイムQ自体はSH基を有しない。低血糖にほんとうに関与していたのかどうかは定かではない。しかし、主任研究者の拝見している α -リポ酸でインスリン自己免疫症候群が誘発された患者によると、 α -リポ酸を購入したわけではないのに、他のサプリメント購入時に、いわゆる「おまけ」として付いていたという。患者自身、 α -リポ酸を服用したことを最初は思い出すことが困難であった。約1年後に、部屋の角にあった空いた α -リポ酸の外袋を偶然に見つけて、 α -リポ酸を服用したことがはじめて明らかになった。このようなことが、本調査の患者さんにもありうるであろう。NHKテレビ総合チャンネル平成22年5月10日の朝の生番組「あさイチ」(8:15-9:54)(主婦向けの朝の情報番組)が α -リポ酸と低血糖症のことを取り上げてくれたので、この番組の中で、患者身らの体験談として、この話をしてもらった。

E. 結論

高血糖症、糖尿病、メタボリックシンドロームに大きな関心が寄せられている今日であるが、2007年から2009年の自発性低血糖症の実態調査により、低血糖症の原因を明らかにできず、診断や治療に困難をきたしている自発性低血糖症が、全体の約29%に存在することがあきらかとなった。

診断される疾患として最も多いのは、インスリノーマであり、次いでインスリン自己免疫症候群、インスリン拮抗ホルモン低下症、アルコール性低血糖症、膵外腫瘍による低血糖症であった。反応性低血糖症も収集できたが、自発性低血糖症ではないので、順位から省いた。

インスリン自己免疫症候群に関連する薬物として、 α -リポ酸がもっとも多く、約45%を占めた。これまで多かったメチマゾールは1例のみしかいなかった。インスリン自己免疫症候群に関連する薬物として新しくブジラミンが登録された。 α -リポ酸もブジラミン

も強力な抗酸化作用をもつ。一方、インスリン自己免疫症候群と関連するHLA-DRアレルはこれまでと同じく、DRB1*0406とDRB1*0403であり、DRB1*0406が多かった。これはこれまでの報告と同じ傾向である。

インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群、インスリン拮抗ホルモン低下症は、負荷試験でのホルモン値、インスリン値、インスリン抗体を測定することによって診断はできることが多いが、それらで診断つかない症例には、多くの他の画像診断や、時には肝臓生検をして酵素活性を測定して除外診断をしなければならぬ。

このような診断にいたるまでに、多くの検査を必要とする症例に対して、患者費用負担の軽減をどのようにしたらよいか、なにか公的な補助がないものか、という質問を、アンケート用紙の返却時にいただいた。

F. 健康危険情報

健康危険情報をすでに申請した。

G. 研究発表

1. 論文発表

論文作成中

2. 学会発表

2010年5月の、第53回日本糖尿病学会学術集会において、口演による発表と、プレジデンシャルポスターによる発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

いまだ、なし

II. アンケート調査用紙一覧

関係各位殿

平成 20 年 8 月 吉日

自発性低血糖症の全国調査研究委員会
委員長 岩本安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）

「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」 協力をお願い

拝啓

盛夏の候、先生におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

日本の糖尿病人口の増加のニュースもさることながら、昨今、サプリメントやある種の薬物と関連したような自発性低血糖症の患者さんの症例発表が目立ってまいりました。

そこで、自発性低血糖症の実態調査を、**平成 21 年度厚生省科学研究難治性疾患克服研究事業の調査研究**として、実施する運びとなりました。

このような調査は、以前 1982 年と 1988 年に行っておりまして、この 2 つの調査により日本の自発性低血糖症の原因の第 1 位、第 2 位、第 3 位が明らかになりました。

今回は、21 年ぶりに、皆様にご協力をお願いする次第です。なお、本研究は東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ておこなうものであります。

1. 対象は、貴施設に現在通院中もしくは過去 3 年間に発症した自発性低血糖症患者さんです。
2. 自発性低血糖症の診断は、主治医である先生の臨時的判断におまかせします。
3. 過去の患者さんについては、医療記録から情報を収集したいと思います。
4. 現在、通院中の患者さんには、説明文書を用いて説明し、調査いたします（書面同意は不要）。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただきたくよろしく願いいたします。

ご協力いただける場合には、ご多忙中恐縮ですが、別紙の FAX あるいはメールにてご回答くださいますようお願い申し上げます。後日改めて調査票などを送らせていただきます。

なお、ご不明な点がありましたら、下記までお問い合わせください。何とぞよろしく願いいたします。

敬具

自発性低血糖症全国実態調査研究委員会

委員（順不同）： 田嶋尚子（東京慈恵医科大学）伊藤光泰（藤田保健衛生大学）
西村理明（東京慈恵医科大学）吉岡成人（北海道大学）花房俊昭（大阪医科大学）
荒木栄一（熊本大学）内潟安子（東京女子医科大学糖尿病センター）

本調査の連絡先：東京女子医科大学糖尿病センター 内潟安子まで
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
Tel: 03-3353-8111(内線27117)
FAX: 03-3358-1941
uchigata@dmc.twmu.ac.jp（内潟宛）

Fax : 03-3358-1941

東京女子医科大学糖尿病センター
内潟安子（厚生労働省「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」）行

FAX 回答用紙

「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」

・ 調査に協力できます _____ 名ほど

〒 _____

ご住所： _____

ご所属： _____

お名前： _____

電話番号： _____

FAX 番号： _____

Fax:03-3358-1941

病院
殿

平成20年8月吉日

自発性低血糖症の全国調査研究委員会

厚労省科学研究

「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」

拝復

早速にご協力のお返事ファックスを賜り、まことにありがとうございます。

1. 対象は、貴施設に現在通院中もしくは過去3年間に発症した自発性低血糖症患者さんです。
2. 自発性低血糖症の診断は、主治医である先生の臨床的判断におまかせします。
* ここでは、自発性低血糖症とは、**糖尿病の治療薬による低血糖症ではない低血糖症**と定義いたします。糖尿病治療薬以外でも低血糖をおこすことがございますので、調査用紙にご記入のほど、お願いします。
3. 過去の患者さんについては、医療記録から情報を収集したいと思います。
4. 現在、通院中の患者さんには、**説明文書を用いて説明し、調査いたします(書面同意は不要)**。
5. 追加用紙のご希望がありましたら、裏面のファックス用紙をご利用ください。
6. なお、同封いたしましたものはこの調査をおこなっていることを示す院内用のポスターです。どうぞ、ご利用ください。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただきたくよろしく願いいたします。

なお、ご不明な点がありましたら、下記までお問い合わせください。何とぞよろしく願いいたします。

敬具

自発性低血糖症全国実態調査研究委員会

(順不同) : 岩本安彦 (東京女子医科大学糖尿病センター) 田嶋尚子 (東京慈恵医科大学)
伊藤光泰 (藤田保健衛生大学) 西村理明 (東京慈恵医科大学) 吉岡成人 (北海道大学)
花房俊昭 (大阪医科大学) 荒木栄一 (熊本大学) 内潟安子 (東京女子医科大学糖尿病センター)

本調査の連絡先 : 東京女子医科大学糖尿病センター 内潟安子まで
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
Tel: 03-3353-8111(内線27117)
FAX: 03-3358-1941
uchigata@dmc.twmu.ac.jp (内潟宛)

Fax : 03-3358-1941

東京女子医科大学糖尿病センター
内潟安子（厚生労働省「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」）行

FAX 回答用紙

「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」

・ 追加の調査用紙をお願いします _____ 名ほど

〒 _____

ご住所 : _____

ご所属 : _____

お名前 : _____

電話番号 : _____

FAX 番号 : _____

Fax:03-3358-1941

「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」

実施計画書

背景：

東京女子医科大学糖尿病センター前所長平田幸正らがインスリン注射歴がないにもかかわらず低血糖と意識消失をおこすインスリン自己免疫症候群の第1例を報告したのが1970年である（糖尿病13:312,1970）。その後、本症候群とHLA-DRB1*0406との強い相関(Uchigata Y. et al. Lancet 229:393, 1992)、メルカゾール（SH基を有する）服用中パセドウ病患者に本症候群が発症しやすいこと、チオラ、グルタチオン、ゴールドチオグルコース、ペニシラミン（すべてSH基を有する）の服用後にも発症しやすいことがわかり、DRB1*0406保有者がSH基含有薬物を服用すると本症候群を発症しうることを報告した（Uchigata Y, et al. J Clin End Metab 77, 249, 1993）。

ところが、2000年ごろからサプリメント摂取後の低血糖が注目され、2003年にサプリメントのひとつ、 α -リポ酸（SH基保有、強力な還元作用をもつ）と本症候群との関連を示唆する報告がなされ、その後 α -リポ酸摂取後の本症候群症例（DRB1*0406保持）の報告が増加してきた。内潟らは医学中央雑誌から報告された本症候群症例を検索し、 α -リポ酸摂取による本症候群増加の動向を最近報告したところである（Uchigata Y, et al. Diab Res Clin Prac, 2009）。このように、昨今の食生活の変化（特にアンチエイジング、ダイエットへの強い嗜好）が、思わぬ新しい疾患を引き起こし兼ねない。

これまで、第1回は1982年、第2回は1988年に、自発性（自然発症の）低血糖に関する全国調査が行なわれている（東京女子医科大学糖尿病センター、Takayama-Hasumi S et al, Diab Res Clin Prac 10.211, 1990）。この調査によりはじめて日本における低血糖原因疾患の順位が明らかになった（1位：インスリノーマ、2位：膵外腫瘍、3位：インスリン自己免疫症候群）。

第2回調査から20年を経過した現在、自発性低血糖症の疫学調査を行い、この疾患の発症と関連すると思われる薬物、食物、病態、治療の実態を明らかにし、日本の自発性低血糖症のガイドライン、治療のための指針を作成したい。

なお、本研究は厚生労働省科学研究における多施設共同研究である。

目的：

多施設共同後方視的研究により、日本における自発性低血糖症の現状を逐次把握し、より良い治療法を検討し、効果的な治療ガイドラインの策定を目的とする。

対象：

自発性低血糖症患者を対象とする。自発性低血糖の選択基準は、血糖値が低いこと（70mg/dl以下）、中枢神経および自律神経症状からなる低血糖症が存在すること、甘い物摂取でこの症状がなくなることを中心に、紛らわしいものは主治医の判断とし、明らかな血糖降下薬やインスリン注射による低血糖患者は除外する。

方法：

1. 本研究の事務局は東京女子医科大学糖尿病センターに置く。
2. 書籍「病院要覧」から200床以上の病院を対象に調査用紙を送付して、対象患者をエントリーする。
3. 過去3年間の該当患者を対象とする。通院中の患者に限り、説明文書を用いて説明する（同意書は不要）。通院していない患者の場合は、平成20年7月改正の臨床研究に関する倫理指針19ページに準じて、過去の医療記録から情報を収集する。
4. 調査内容は、年齢、性別とともに、低血糖症の前駆症状期間、発症時服用薬物、嗜好品、サプリメントなどの有無と種類、胃切の有無、低血糖発症時間帯、低血糖持続時間、昏睡の有無、予後（自然寛解の有無、再発の有無）、薬物治療の有無、その種類（ステロイド、免疫抑制剤など）、検査値（総インスリン値、遊離インスリン値、インスリン結合率、ブドウ糖負荷試験の血糖値の結果（できればIRI値も）、C-ペプチド値）、HLAタイプおよびアレル、さらに報告された症例の場合はその報告先の雑誌名および学会名。
5. 同封のポスターを掲示し、参加施設はこの調査に参加していることを情報公開する。
6. 収集された調査用紙につき、自発性低血糖の定義に合致するかどうかの判定を、分担研究者とともに行う。

個人情報保護：

記載する医師には匿名化をお願いします。調査用紙の収集先である事務局の東京女子医科大学糖尿病センターでもさらに匿名化する（二重匿名化）。データはこの研究だけのための専用コンピュータを用意し、鍵をかけるキャビネットに保管する。

以上の研究は、ヘルシンキ宣言に則り、また、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）に遵守し、申請者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の審査および許可を得て、はじめておこなうものである。

研究の経費：

本研究は厚生労働省科学研究の一環としておこなう。医療記録からのデータ収集のため、患者自身に本研究についての費用を分担することはない。

同意の任意性：

協力するしないは患者の自由意志に任されていること、同意したあとでも協力の撤回はいつでもできること、同意しなくても患者の不利益になることは一切ないことを、説明文書を用いて説明する。

研究成果の発表：

本研究自体はコホート研究であり、各患者について独立して研究発表はなされない。学術的な研究成果としての報告は関連学会および雑誌で行われる。

本研究責任医師、担当医師、連絡先：