

結果

4. インスリン自己免疫症候群 (IAS) 38例のうち、

関連薬物なし	44.7% (17/38)
関連薬物あり	55.2% (21/38)
α-リポ酸*	44.7% (17/38)
コエンザイムQ	5.2% (2/38)
ブシラミン(リマチル [®])*	2.6% (1/38) (RAのため)
メチマゾール*	2.6% (1/38) (バセドウ病のため)

*SH基含有する

1, 2回調査との比較

	第1回調査IAS	第2回調査IAS	今回調査IAS
IAS人数	41	36	38
関連薬物有人数	9(21.9%)	18(50.0%)	18(47.4%)
内訳			
メチマゾール*	7	6	1
チオラ*	2	9	0
グルタチオン*	0	3	0
ブシラミン*	0	0	0
α-リポ酸*	0	0	17

*SH基含有する

結果

5. インスリン拮抗ホルモン低下症 20例のうち、

ACTH単独欠損症	40% (8/20)
汎下垂体機能低下症	35% (7/20)
原発性副腎機能低下症	15% (3/20)
甲状腺機能低下症	10% (2/20)

考察

- コハク酸シベゾリン(不整脈薬)は、膵β細胞のKATPチャンネルを抑制し、インスリン分泌を促進する作用が報告されている。
- 男根増進薬には、経口血糖降下薬のひとつSU薬が含有していることがいわれている。
- コエンザイムQの低血糖との関連は不明。しかし、α-リポ酸含有の本サプリメントもあり。
- SH基薬物は、IAS発症と強い関連

Drug exposure ahead of the development of IAS among 244 Japanese IAS patients 1970 - 1997

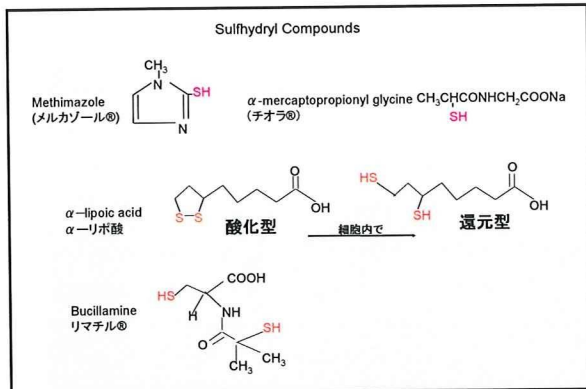
Drugs	Diseases	n
Methimazole (MTZ)	Graves' disease	49
α-mercaptopyropionyl glycine (MPG)	Chronic liver dysfunction	30
α-mercaptopyropionyl glycine (MPG)	Cataract	6
α-mercaptopyropionyl glycine (MPG)	Dermatitis	5
α-mercaptopyropionyl glycine (MPG)	Rheumatoid arthritis	2
Glutathione (GTT)	urticaria	8
Miscellaneous (Gold thioglucose, Penicillamine, Captopril, etc.)		44
	total	144

Uchigata Y et al. Ann Med Interne 150:245-253, 1999

Allele frequencies of DR4 group in IAS patients With/without Graves' disease (Rx. methimazole)

DRB1	Graves' w/ IAS n=13	Graves' w/o IAS n=50	Odds ratio	p
04	13 (100)	18 (36)	47.4 (5.78-389)	<4x10 ⁻⁵
0401	0 (0)	0 (0)	3.74(0.22-63.6)	1.0
0403	0 (0)	2(4)	0.72(0.06-7.45)	<0.47
0405	0 (0)	14(28)	0.09(0.01-0.77)	<0.034
0406	13 (100)	0 (0)	2,727(160-46,400)	<1x10 ⁻¹⁰
0407	0 (0)	1 (2)	1.22(0.10-14.4)	<0.61

Uchigata Y, et al. J Clin Endocrinol Metab 77:249, 1993

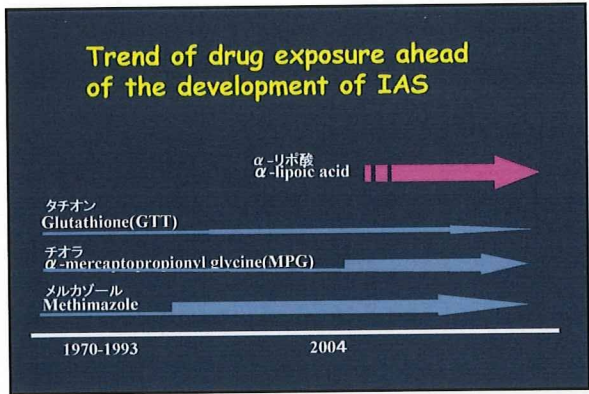


α -リポ酸は、

体内でも産生されており、クエン酸サイクルの中心的な補酵素である。国内では医薬品(ライ症候群の)として扱われてきたが、2004年より一般のサプリメントとして許可された。

ミトコンドリア内で、糖のエネルギー変換効率を上げる作用と活性酸素抑制作用をもつ。

この抗酸化作用はビタミンCやビタミンEの400倍ともいわれ、強力なアンチエイジング効果が期待されて、サプリメントとして脚光をあびてきている。



- ### これから
1. インスリノーマ
 2. インスリン自己免疫症候群(IAS)
 3. インスリン拮抗ホルモン低下症
 4. アルコール性低血糖症
 5. 膵外腫瘍による低血糖症(NICTH)
- 自発性低血糖症の診断基準の策定
 - 鑑別診断手順に、今回調査の結果を反映させていく。
 - 関連する可能性のある薬物ないしサプリメント、漢方薬のリスト作成
 - 低血糖予防のための肥満化予防への警告

主任研究者 内湯安子 東京女子医科大学(医学部) 糖尿病センター

分担研究者 岩本安彦 東京女子医科大学(医学部) 糖尿病センター
 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
 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
 吉岡成人 北海道大学医学部病態内科学講座・第二内科
 伊藤光泰 藤田保健衛生大学・医学部・内分泌代謝内科
 花房俊昭 大阪医科大学・医学部・第1内科
 荒木栄一 熊本大学大学院医学薬学研究部・内分泌代謝学分野

インスリン自己免疫症候群

内潟安子

東京女子医科大学糖尿病センター 教授

経口血糖降下薬治療やインスリン治療など、薬物治療中の糖尿病患者の意識障害をきたす原因のうち、最も頻度の高いものはもちろん低血糖症である。これは血糖降下を目的にした薬物治療によるものであり、外因性低血糖症と呼ぶ。低血糖症には、外因性低血糖症の他に、内因性低血糖症がある。これは原因不明で発症したものをいう。これから述べるインスリン自己免疫症候群は、自発性低血糖症のひとつである。

低血糖症の分類

図1は成因別による低血糖症の分類である。内因性低血糖症と外因性低血糖症に分類でき、内因性低血糖症のなかに、食後(とくに次の食事前)に発症する反応性低血糖と、自発性低血糖症(主に空腹時)がある。反応性低血糖症は経口摂取をしなければ発症しない。

自発性低血糖症は低血糖を起こす薬物として周知されているものによらないため、低血糖を起こす原因がみつけない。また、因果関係がありそうでも、発症がまれである物質によって発症していることもある。食事をきっかけに起こるなどの低血糖症はこのなかには含まれない。

自発性低血糖症を起こす主な疾患には、インスリン受容体抗体による低血糖症(インスリン受容体異常症B型)、インスリン自己免疫症候群、インスリノーマ、膵外腫瘍による低血糖などがある。表1に、日本における自発性低血糖症の原因の上位3つを示す¹⁾。これは2度の全国調査による結果である。第1位はインスリノーマで、第2位が膵外腫瘍による低血糖症、第3位がイン

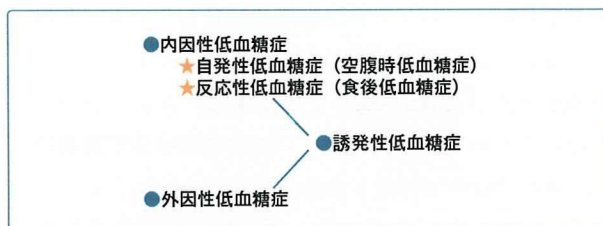


図1 成因による低血糖症の分類

表1 自発性低血糖(内因性空腹時低血糖)の原因の上位3つ(文献1)

①インスリノーマ
②膵外腫瘍による (non-islet-cell tumor hypoglycemia ; NICTH)
③インスリン自己免疫症候群

スリン自己免疫症候群であった。これまでの調査と比較するために、2009年には21年ぶりに第3回の同様の調査を開始した。

インスリン自己免疫症候群の概念

平田²⁾はこれまでの症例を詳細に検討した結果、イン

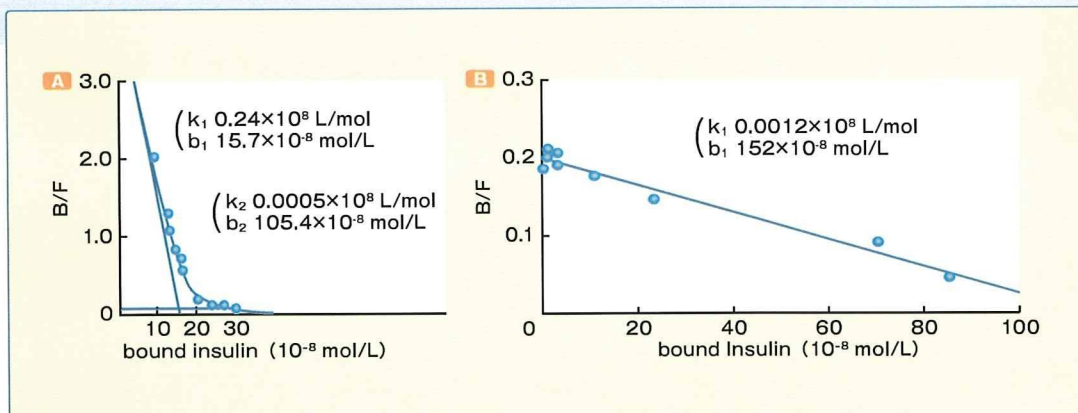


図2 スキャッチャード解析による典型的ポリクローナルインスリン自己抗体(A)とモノクローナルインスリン自己抗体(B)

スリン自己免疫症候群は、①インスリン注射歴がないにもかかわらず重症の低血糖発作で発見される、②患者血中には大量のヒトインスリン (IRI) が存在する、③その大部分はインスリン自己抗体と結合している、と概念づけることができると述べた。その後、インスリン自己免疫症候群は特定のHLAと強く相関することが明らかになったため³⁾、④インスリン自己免疫症候群患者のHLA-DR4 (DRB1*0406)との強い相関をつけ加える。

特定のHLA型と非常に強い相関を示す疾患として、ankylosing spondylitis患者の88%はHLA-B27⁴⁾を、pemphigus vulgaris患者の91%はDR4⁵⁾を、narcolepsy患者のほぼ100%はDR2⁶⁾を、primary sclerosing cholangitisのほぼ100%はHLA-DRw52aを持つ⁷⁾、と報告された(narcolepsyに関して、最近、さらなる研究結果が報告されたばかりである)。インスリン自己免疫症候群は特定のHLAとの強い相関を持つ5番目の疾患となる。

DRB1*0406のインスリン自己免疫症候群に対する疾患感受性

インスリン自己免疫症候群のHLA型

過去に報告があった主治医を探し、患者の同意を得て全国から集めることのできたものと、筆者に直接依頼された

ものを集めて、ポリクローナルなインスリン自己抗体を産生した日本人インスリン自己免疫症候群50名のHLA型を調べることができた⁸⁾。後で述べるが、モノクローナルインスリン自己抗体を産生するインスリン自己免疫症候群のHLAに関しては、別のルールに従うことも明らかにした。

インスリン自己免疫症候群患者のインスリン自己抗体には、ポリクローナルとモノクローナルがある。これはスキャッチャード解析によって分類することができる(図2)⁸⁾。

ポリクローナルなインスリン自己抗体を産生するインスリン自己免疫症候群患者にはBw62/Cw4/DR4のハプロタイプを持つものが多く、このハプロタイプのなかではDR4の頻度が最も高い。つまりDR4頻度をピークにして、ここから離れるほど頻度が下がることがわかった。つまり、連鎖不平衡が、DQ座はもちろんのことD座からC座、B座まで伸びていることがわかる。また、2名はDR9/-を持っていた(オッズ比0.8, 95% CI 0.39~1.82)。

DR4の3つの遺伝子型とインスリン自己免疫症候群に対する疾患感受性

DR4の遺伝子型を調べると、DRB1*0403, DRB1*0406, DRB1*0407を持つことがわかった。インスリン自己免疫症候群を発症していない日本人をコントロール群として比較すると、DRB1*0406の発現頻度だけがオッズ比56.6(95% CI 20.4~156)で、あとの2つのタイプはオッズ比

表2 日本のIASポリクローナルレスポナーとコントロール群におけるDRB1アレル、DRβ鎖のGlu⁷⁴およびDQB1アレルの出現率(文献8)

	IAS 患者	コントロール群	オッズ比 (95 % CI)	DRB1 鎖のアミノ酸残基			
				37 番目	74 番目	86 番目	
n	50	106	-	-	-	-	
DRB1 アレル	DR4	48 (96)	40 (38)	39.6 (9.12 ~ 171)	-	-	-
	DR9	12 (24)	29 (27)	0.8 (0.39 ~ 1.82)	Asn	Glu	Gly
	DRB1*0406	42 (84)	9 (8)	56.6 (20.4 ~ 156)	Ser	Glu	Val
	DRB1*0403	5 (10)	7 (7)	1.6 (0.47 ~ 5.22)	Tyr	Glu	Val
	DRB1*0407	1 (2)	2 (2)	1.1 (0.09 ~ 12.0)	Tyr	Glu	Gly
β鎖の Glu ⁷⁴	50 (100)	70 (66)	52.3 (6.95 ~ 393)	-	-	-	
DQB1 アレル	DQA1*0301	50 (100)	74 (70)	44.1 (5.84 ~ 332)	-	-	-
	DQB1*0302	48 (96)	26 (25)	73.8 (16.8 ~ 325)	-	-	-
	DQA1*0301/DQB1*0302	48 (96)	23 (22)	86.6 (18.8 ~ 380)	-	-	-

Data are n (%) or OR (95 % confidence interval) .

1.1 (95 % CI 0.09 ~ 12.0)ないし1.6 (95 % CI 0.47 ~ 5.22)であった(表2)。

このことは、DRB1*0406はインスリン自己免疫症候群に対する疾患感受性を持つといえるが、DRB1*0403ないしDRB1*0407およびDR9は、たまたまインスリン自己免疫症候群を発症することがあるが、発症しやすさを後押ししているわけではないと解釈できる。DRB1*0406それ自身か、これに関連するなにかの遺伝子がインスリン自己免疫症候群の感受性を亢進させていると解釈できる。

DRB1鎖の遺伝子型決定に特徴的な領域のうち、3つの遺伝子型に共通するDRB1鎖の74番残基Gluはインスリン自己免疫症候群の発症に必須であり、37番残基Asnが相加的効果を示しているものと考えている。

また、1例報告であるが、上述のルールにあてはまらない症例も数例報告されている。

DRB1*0406の地域分布

インスリン自己免疫症候群の第1例は九州在住の方で、平田幸正が九州大学病院に赴任中に発見した⁹⁾。その後も、後述のように、日本人には1年に数人が報告される頻度であるが、海外からの報告はそれに比べて圧倒的に少ない⁸⁾。DRB1*0406というDR4遺伝子型はもともと極東アジア人に多い。とくに日本人に多いことは知られていたが、全世界的な分布を調査した報告がなかった。そ

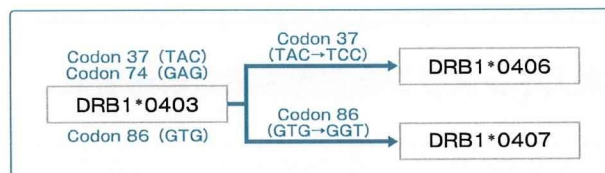


図3 DRB1*0403、DRB1*0406およびDRB1*0407間の進化の過程(仮説)(文献10)

こで、なぜ海外でインスリン自己免疫症候群の報告が少ないかの疑問に答えるべく、東京大学人類遺伝学教室とタイアップして調査した⁹⁾。

わかったことは、DRB1*0403は全世界に広く分布しているが、DRB1*0406は中国の北部から韓国、日本に分布、DRB1*0407は中米アメリカ大陸とポルトガルあたりに分布していたことである。このことから、DRB1*0403という先祖遺伝子型からDRB1*0406とDRB1*0407が別れて進化したものであろう、そしてDRB1*0406はとくに東アジアで進化し、分布することになったのではないかと考えられた(図3)¹⁰⁾。

モノクローナルインスリン自己抗体を産生するインスリン自己免疫症候群の患者数は、ポリクローナルインスリン抗体産生のそれよりも、わずかである。そのため、統計的有意差までは示すことができないが、DRB1鎖の57番残基がAsp、74残基はAsp、86番残基はGlyという組み合わせであった。

表3 日本人インスリン自己免疫症候群212例の性別、低血糖発症年齢

低血糖発症年齢	男	女	計
0～9	0	1	1
10～19	1	1	2
20～29	4	13	17
30～39	10	7	17
40～49	20	18	38
50～59	24	19	43
60～69	25	25	50
70～79	20	15	35
80～89	3	6	9
計	107	105	212

表4 インスリン自己免疫症候群診断時に存在した他の疾患と、服用していた薬剤

薬剤	疾患	症例数
メチマゾール	バセドウ病	44
チオプロニン	慢性肝疾患	25
	白内障	6
	皮膚疾患	5
	関節リウマチ	2
グルタチオン	じん麻疹	7
その他の薬剤		35

表5 その他の薬剤の一覧

トルブタマイド
ステロイド
ゴールドチオグルコース*
カプトリル*
ヘニシラミン*
アセグラトン
インターフェロン α
β ラクタム系イムペナム*
ロキソプロフェン
ピリチノール*
イソニアチッド
ヒドララジン
α -リボ酸*

* SH基を持つものないし、分解後に関するもの

日本人インスリン自己免疫症候群患者数

日本人インスリン自己免疫症候群患者は、1970～1993年末に全国および地方の内科学会、内分泌学会、糖尿病学会で報告された症例、および1982年と1988年の全国2094の病院へのアンケート調査¹⁾、さらに筆者へ個人的に報告された症例を合わせると、その数は212名にのぼった(表3)¹¹⁾。

発症年齢は比較的高く、60～69歳にピークを示した。男女差は全体的にははっきりしなかったが、20～29歳の女性が同年代の男性に比べて多かった。これはこの年代層の本症候群女性にバセドウ病を合併していることが多いことによると思われる。

2002年末までの報告を数えると269名になった¹²⁾。医学中央雑誌データベースの報告も合わせ、2003年には274名にのぼった¹³⁾。

インスリン自己免疫症候群を誘発する薬剤の存在—薬剤誘発性インスリン自己免疫症候群

SH基を含む薬剤と低血糖症状との関連

以前からバセドウ病治療にメルカゾールを服用中の症例に低血糖症状が出現することが報告され¹⁴⁾、メルカゾールとの因果関係が注目されていた。

1970～1993年末の調査から報告された212例について、発症時に使用されていた薬剤をまとめた(表4)¹⁵⁾。バセドウ病のためにメチマゾール(メルカゾール[®])を、肝疾患、白内障、皮膚炎や関節リウマチのためにチオプロニン(チオラ[®])を服用していた。7人は蕁麻疹のためにグルタチオン(タチオン[®])を服用中、低血糖症状が出現した。これらの薬剤はいずれもSH基を含む薬剤である。

その他の薬剤には、ステロイド、ゴールドチオグルコース、カプトリル、ヘニシラミン、抗癌剤のアセグラトン、インターフェロン α [®]に加え、 β ラクタム系ペニシリンG¹⁶⁾、 β ラクタム系イムペナム¹⁷⁾、ロキソプロフェン^{18,19)}、ピリチノール²⁰⁾、イソニアチッド²¹⁾、ヒドララジン²²⁾が、これまでの報告のなかから抽出され、SH基との関連が言及できる可能性を持つものが多い(表5)。

表6 インスリン自己免疫症候群を発症したバセドウ患者と発症していない同病患者のDR4のアリール頻度 (文献25)

DR4 allele	Graves' with IAS n = 13 (%)	Graves' without IAS n = 50 (%)	オッズ比 (95% CI)	p
04	13 (100) ^a	18 (36) ^a	47.4 (5.78 ~ 389)	$< 4 \times 10^{-5}$
0401	0 (0)	0 (0)	3.74 (0.22 ~ 63.6)	1.0
0403	0 (0)	2 (4)	0.72 (0.06 ~ 7.45)	< 0.47
0405	0 (0)	14 (28)	0.09 (0.01 ~ 0.77)	< 0.034
0406	13 (100)	0 (0)	2727 (160 ~ 46400)	$< 1 \times 10^{-10}$
0407	0 (0)	1 (2)	1.22 (0.10 ~ 14.1)	< 0.61

α-リボ酸とインスリン自己免疫症候群との関連

2003年に、初めてα-リボ酸により誘発されたと考えられるインスリン自己免疫症候群が報告されている²³⁾が、筆者はその他の薬剤のひとつだろうと考えてしまい、α-リボ酸が一般に蔓延していることなどの、事の重大さをすぐ認識できなかった。

2004～2007年9月の医学中央雑誌データベースから、56名のインスリン自己免疫症候群と診断される症例が抽出できる。なお、1型糖尿病発症時に同時にインスリン抗体を持つ症例は除いた。56名のうち、関連薬剤として、メルカゾールが11名、チオラが1名、ロキソプロフェンが1名、にんにく(s-s結合を有するs-アシルメルカプトシステイン含有)疑いが1名に、α-リボ酸が17名であった。2003年以降になって、急にα-リボ酸と関連したインスリン自己免疫症候群が増加してきたといえる²⁴⁾。

メルカゾール服用中にインスリン自己免疫症候群を発症したバセドウ病患者のHLA型

上述のように、インスリン自己免疫症候群を発症したバセドウ病患者は、いずれもメチマゾール(メルカゾール[®])を服用していた。プロピルチオウラシル(チウラジール[®])を服用していたバセドウ患者はいなかった。メチマゾールはSH基を持つがプロピルチオウラシルは持たない。

メルカゾール[®]服用中にインスリン自己免疫症候群を

発症したバセドウ病患者と、服用中にもかかわらずインスリン自己免疫症候群を発症していないバセドウ病患者のHLA型を比較調査したことがある²⁴⁾。DR4の保有率は、インスリン自己免疫症候群発症バセドウ病患者が100%であるのに対し、インスリン自己免疫症候群未発症バセドウ病患者は36%と、ほぼ一般人口のそれと同じであった($p < 4 \times 10^{-5}$) (表6)。さらにDRB1*0406の保持はオッズ比が2727倍となった($p < 1 \times 10^{-10}$)。このことから、もしDRB1*0406を保持したバセドウ病患者が治療薬としてメルカゾール[®]を服用すれば、必ずインスリン自己免疫症候群を発症することがうかがえる。

強力な還元剤α-リボ酸の台頭

2004年ごろから日本では、ダイエットやアンチエイジング用のサプリメントとしてα-リボ酸がもてはやされるようになってきた。それ以前にも、欧米では糖尿病性神経障害の治療薬として、日本でも亜急性壊死性脳症や聴力障害、ライ症候群の治療薬として使用されていた。

α-リボ酸はもともと体内にある物質で、ミトコンドリア内でピルビン酸やα-ケト酸に対する酸化的脱炭酸反応を誘導する酵素の補酵素である。経口的に摂取されると、NADHやNADPH存在下でジヒドロリボ酸に還元され、活性酸素抑制によって細胞を防御するという、実は強力な還元作用を持つ。

SH基とインスリン自己免疫症候群の発症メカニズム

DRB1*0406保有Tリンパ球に対するヒトインスリン添加後のTリンパ球の増殖²⁶⁾は、抗DR抗体では抑制されるが抗DQ抗体では抑制されないこと、DRB1*0405保有Tリンパ球に対してはヒトインスリン添加による増殖は起こらなかった²⁷⁾ことから、DQ分子よりDR分子にヒトインスリンフラグメントが抗原提示されると考えている。SH基がヒトインスリンを還元し、ヒトインスリン分子のcryptic selfを顕性化させることによって、自己抗原となるのではないかと予想される²⁸⁾。

おわりに

ダイエットやアンチエイジング用のサプリメントの宣伝が毎日のように新聞やちらしに掲載されている。還元力が強いほどアンチエイジング作用を持つとも考えられ、人間の欲望と自発性低血糖症の発症には正の相関関係が導かれるのかもしれない。2009年から厚労省科学研究として、自発性低血糖症の全国調査を開始することができたので、なんらかの新しい知見が得られるものと考えられる。

文献

- 1) Takayama-Hasumi S *et al.*, *Diab Res Clin Prac.* 1990; 10: 211-4.
- 2) Hirata Y *et al.*, *J Jpn Diabetes Soc.* 1970; 13: 312-20.
- 3) Uchigata Y *et al.*, *Lancet.* 1992; 339: 393-5.
- 4) Schlosstein L *et al.*, *N Engl J Med.* 1973; 288: 704-6.
- 5) Park MS *et al.*, *Lancet.* 1979; 2: 441-3.
- 6) Juji T *et al.*, *Tissue Antigens.* 1984; 24: 316-9.
- 7) Prochazka EJ *et al.*, *N Engl J Med.* 1990; 322: 1842-4.
- 8) Uchigata Y *et al.*, *Diabetes.* 1995; 44: 1227-32.
- 9) Hirata Y *et al.*, *J Jpn Diabetes Soc.* 1970; 13: 312-20.
- 10) Uchigata Y *et al.*, *Hum Immunol.* 2000; 61: 154-7.
- 11) 内潟安子 (垂井 他編), *ホルモンと臨床.* 1994; 42 [夏増刊号]: 229-32.
- 12) 内潟安子, *インスリン自己免疫症候群 (平田病).* 最新糖尿病学, 2006; pp719-723, 朝倉書店 (東京).
- 13) 内潟安子, 平成13～15年度文部科学研究費補助金研究成果報告書.
- 14) Hirata Y, *Lancet.* 1983; 2: 1037-8.
- 15) 内潟安子, *検査と技術.* 1997; 25: 791-5.
- 16) Cavaco B, *et al.*, *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 311-6.
- 17) Lidar M *et al.*, *Diabetes Care.* 1999; 22: 524-5.
- 18) Uchigata Y *et al.*, *Diab Res Clin Prac.* 1994; 22: 89-94.
- 19) 岸川博文 他, *糖尿病.* 2004; 47: 851-4.
- 20) Archambeaud-Mouvierou F *et al.*, *Presse Med.* 1988; 17: 1733-6.
- 21) Trenn G *et al.*, *Klin Wochenschr.* 1986; 64: 929-34.
- 22) Burch H *et al.*, *Amer J Med.* 1992; 92: 681-5.
- 23) 橋永俊彦 他, *糖尿病.* 2003; 46: 200.
- 24) Uchigata Y *et al.*, *Diab Res Clin Prac.* 2009; 83: e19-20.
- 25) Uchigata Y *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 246-54.
- 26) Uchigata Y *et al.*, *Lancet.* 1992; 340: 1467.
- 27) Ito Y *et al.*, *J Immunology.* 1993; 151: 5770-6.
- 28) Mtsushita S *et al.*, *J Exp Med.* 1994; 180: 873-83.

Profile

内潟安子 (うちがた やすこ)

1981年	金沢大学大学院 医学系研究科 修了
1981～1983年	富山医科薬科大学 医学部 第1生化学教室 (プロインスリン生合成の研究に従事)
1983～1983年	米国 国立衛生研究所 (NIDR) (膵島自己抗体の研究に従事)
1987年	東京女子医科大学 糖尿病センター 助手
1992年	同センター 講師
1996年	同センター 助教授
2004年	同センター 教授, 現在に至る

αリポ酸摂取で低血糖発作 改めて注目されるインスリン自己免疫症候群

人気のサプリメント、αリポ酸が誘因と考えられるインスリン自己免疫症候群の症例が増加している。インスリン注射歴のない低血糖発作例では、サプリメント摂取についても、詳しく聞き取ることが大切だ。

インスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome: IAS、平田病) は自発性低血糖症を起こす疾患の一つで、東京女子医大名誉教授の平田幸正氏が1970年に世界で初めて報告した。以来、内外で報告された症例数は400弱と少ないが、そのうちの約9割は日本人に発症している。

「特定のヒト白血球抗原 (HLA) 型を有する人が、チオール基 (SH基) を持つ薬物を服用したときに非常に発症しやすいことが分かっているが、αリポ酸という広く普及している

サプリメントで誘発されることが明らかになったので、今後報告数は増えるだろう」と、東京女子医大糖尿病センター教授の内潟安子氏は話す。

αリポ酸は、2004年にサプリメントなどへの使用が認められた。抗酸化 (還元) 作用が高いため、抗老化効果などを期待して摂取されている。

突然、重度の低血糖を発症

IASは、空腹時低血糖、血中インスリン (IRI) 高値、大量のインスリン自己抗体の存在——という3点が特徴で、インスリン注射歴がないにもか

かわらず突然、重度の低血糖発作を起こして発症する。

症例1は、船橋市立医療センター代謝内科部長の岩岡秀明氏らが今年2月に報告した症例だ。「最初は、患者のαリポ酸摂取歴が分からず、インスリンノーマを疑った」と岩岡氏。

ところが、腹部造影CT検査で膵臓に腫瘍は認めず、検査の結果、インスリン自己抗体が存在し、インスリン結合率が90%以上と高値であることが判明。再度サプリメントの摂取歴を確認したところ、αリポ酸を発症の2カ月前まで摂取していたことが分かり、αリポ酸が原因のIASと診断した。αリポ酸の摂取を中止し、インスリン分泌を刺激しないように1日6回食にしたところ、低血糖発作は徐々に改善したという。

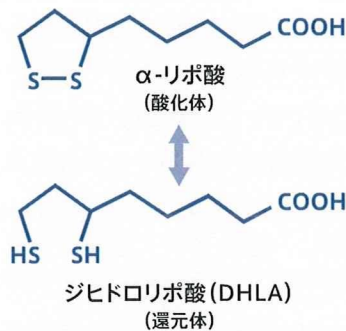
SH基を持つ薬物が誘因

IASの発症には、HLA型の中で日本人に多いとされるDR4 (DRB1*0406) が強く関連することが、内潟氏らの研究によって分かっている。50人の患者のHLA型を調べたところ、42人 (84%) がDR4 (DRB1*0406) を有し、発症していないコントロール群 (106人) と比較して発症リスクのオッズ比は56.6

表1 インスリン自己免疫症候群 (IAS) の特徴

- ▶ 1970年、平田幸正氏が初めて報告
- ▶ インスリン注射歴なしで重症の低血糖発作
- ▶ 血中インスリン (IRI) 高値
- ▶ インスリンと結合しているインスリン自己抗体が存在
- ▶ 特定のHLA-DR4 (DRB1*0406) と強く関連し、日本人に多い
- ▶ SH基を有する薬物の服用例が多いが、原因不明の症例が半数以上

図1 αリポ酸の構造式



経口摂取したαリポ酸は、体内で一部は還元されてSH基を持つジヒドロリポ酸に変化する。この還元体がインスリンなどのジスルフィド結合 (S-S結合) を切断する。



「SH基を有する薬物が、IASの発症に濃厚に関与していることが明らかになっている」と話す東京女子医大糖尿病センターの内潟安子氏。

症例1 αリポ酸が原因と考えられたインスリン自己免疫症候群の症例 (提供: 岩岡氏)

- 症例: 33歳女性
- 主訴: 四肢・舌のしびれ、意識障害
- 現病歴: 2009年9月下旬から、四肢および舌のしびれを自覚。その後全身倦怠感を自覚するようになり10月初旬、意識障害にて他院へ救急搬送され、血糖値34mg/dLと低値を認めた。既往歴はなく、点滴加療のみで症状は改善したが、翌日にも意識障害を認めたため当院内科を受診。来院時は意識もうろう状態で血糖値40 mg/dLと低値のため、低血糖の精査加療目的にて同日当院に緊急入院した。
- 検査所見: 身体所見は身長166.5cm、体重58kg、BMI 21.2で、理学的所見

に特記事項はなし。頭部MRIでは異常所見を認めず、IRI 166 μU/mLと高値だったが腹部造影CT検査では膵臓に腫瘍は認めなかった。インスリン自己抗体が5000nU/mL以上で結合率90%以上と高値のため、再度の詳細な問診を行ったところ、2カ月前までサプリメントとしてαリポ酸を服用(約6カ月間)していたことが判明。αリポ酸によるインスリン自己免疫症候群と診断した。

- 治療経過: 食事を1日6回食とすることで低血糖発作は徐々に改善し、退院。その後重篤な低血糖発作は認めない。



「33歳女性の症例は、再度の詳細な問診で、αリポ酸の摂取が判明した」と話す船橋市立医療センターの岩岡秀明氏。

09年2月までに33例あったという。「平均年齢44歳、男女比は5:28で女性に多かった。αリポ酸摂取から発症までの期間は3~210日と幅があった」(岩岡氏)。

内潟氏を中心に厚生労働省の研究班は、自発性低血糖症に関する全国調査を09年度に開始しており、3月にも結果がまとまる予定だ。

問診でサプリメントの確認を

北青山Dクリニック(東京都渋谷区)院長の阿保義久氏は、「αリポ酸は40歳前後の女性に人気が高いが、IASの症例が増えていることを踏まえ、ふるえや手足のしびれなどの症状があったらすぐに中止するよう説明している」と話す。

IASは、何の薬剤も服用していない症例が半数以上を占め、まだ解明されていない部分も多い疾患だ。「αリポ酸は、SH基を持つ誘発薬物の一つにすぎず、今後新たな薬物が見つかる可能性もある。原因不明の低血糖発作を診たら、サプリメントを含めあらゆる薬物の摂取について詳細に聞き出して、すべて中止してもらい、低血糖発作との関連を検索していくことが大切だ」と内潟氏は話している。(友吉 由紀子)

(95%信頼区間20.4-156)と有意に高かった。

一方、関連薬剤については、薬剤服用歴がなく不明な症例が半数以上を占めるものの、服用歴がある場合、その大半がパセドウ病治療薬のメチマゾールをはじめ、チオプロニン、グルタチオンなどのSH基を持つ薬物であることも同氏の研究で明らかになっている。αリポ酸もまた、体内で還元されて2つのSH基を持つジヒドロリポ酸に変化する(図1)。

HLA型DR4(DRB1*0406)を有する人がSH基を含む薬物を服用すると、なぜIASを発症するかは以下のような機序によるとされる。

①インスリン分子のジスルフィド結合(S-S結合)が、SH基を持つ薬物によって切断(還元)されα鎖とβ鎖が分離②単離したα鎖内の一部が露出し、特定の蛋白を抗原として提示するDRB1*0406分子が、こ

れを認識して結合③その結果、T細胞が活性化されインスリン自己抗体を産生④自己抗体がインスリンと結合して作用を中和してしまうため、膵臓はインスリンを多量に分泌⑤しかし、インスリンとの結合は弱いため、容易に抗体がインスリンから解離し、生理活性を持つインスリンの血中濃度が上昇して低血糖に至る——。

αリポ酸の症例が急増

「DR4(DRB1*0406)を持つ人の割合は日本人の6~8%とそれほど多くはないが、この型を持つ人がSH基を含む薬物を服用するとIASを発症するリスクは高い」と内潟氏。

実際に、2003年に久留米大の橋永俊彦氏らがαリポ酸によるIAS症例を初めて報告して以降、例数が急増している。学会などで報告されたαリポ酸が原因と考えられるIASの症例を岩岡氏が検索したところ、

食安基発 第 号
平成22年 4月 日

社団法人 日本医師会会長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長

α -リポ酸（チオクト酸）を含む「健康食品」について

平成21年度厚生労働科学研究において実施された、「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」（主任研究者：内潟安子 東京女子医大医学部糖尿病センター第三内科教授）において、自発性低血糖症を発症した患者187名に対しアンケート調査を実施したところ、19名が「健康食品」を摂取しており、内16名が α -リポ酸を摂取していることが判明したとの情報提供がなされたところです。

現時点においては、報告書の提出がなされておらず、詳細について判断することは不可能ですが、 α -リポ酸と自発性低血糖症発症の因果関係が否定できないことから、 α -リポ酸を含む「健康食品」を摂取していて、冷や汗、手足の震えといった症状が現れた場合には、速やかに摂取を中止する必要があると考えられます。

貴職におかれましては、貴会会員等に対し広く周知いただくとともに、消費者からの相談等に際しては、情報提供等にご配慮いただきますようよろしくお願いいたします。

また、 α -リポ酸を含む製品による健康被害と疑われる情報等がありましたら、「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」（平成14年10月4日医薬発第1004001号厚生労働省医薬局長通知）（別添）を参考に最寄りの保健所に御連絡いただくよう重ねてお願い申し上げます。

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長

α -リポ酸(チオクト酸)を含む「健康食品」について

平成21年度厚生労働科学研究において実施された、「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」(主任研究者:内潟安子 東京女子医大医学部糖尿病センター第三内科教授)において、「自発性低血糖症」を発症した患者187名に対しアンケート調査を実施したところ、19名が「健康食品」を摂取しており、内16名が α -リポ酸を摂取していることが判明したとの情報提供がなされたところである。

α -リポ酸を含むいわゆる健康食品に関しては、(独)国立健康・栄養研究所ホームページ (<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail471.html>、<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail714lite.html>)等を介して情報提供を行ってきたところであり、 α -リポ酸を含むいわゆる健康食品を摂取していて、冷や汗、手足の震えといった症状が現れた場合には、速やかに摂取を中止する必要があると考えられる。

貴職におかれては、あらためて貴管内関係業者、関係団体、関係機関等に対し、当該情報の提供に努めるとともに、「健康食品」に α -リポ酸を配合する場合には、医薬品における経口摂取上限量を超えないよう指導されたい。

また、 α -リポ酸を含む製品による健康被害と疑われる情報等が報告された場合には、「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」

(平成14年10月4日医薬発第1004001号厚生労働省医薬局長通知)に基づき連絡するようお願いする。

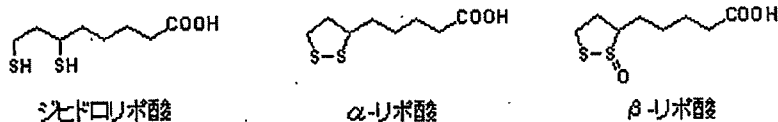
(参 考)

【自発性低血糖症とは】

インスリンの注射歴がないにもかかわらず、インスリンに対する自己抗体が出現し、その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低血糖発作を起こす症候群のことです。

【 α -リポ酸とは】

α -リポ酸はチオクト酸 (Thioctic acid) とも呼ばれる物質で、その酸化体の β -リポ酸と区別するため α -リポ酸と呼ばれています。 α -リポ酸の一部は体内で還元され、SH基を持つジヒドロリポ酸に変化します(下図参照)。文献によっては α -リポ酸をビタミンと記載しているものもありますが、 α -リポ酸はビタミンではなく、ビタミン様物質として扱われています。



【 α -リポ酸で発症が疑われる自発性低血糖症について】

自発性低血糖症はSH基を持った薬物によって発症することが報告されていますが、 α -リポ酸摂取による症例も報告されています。自発性低血糖症は1970年、平田らによって初めて報告されてから300例程度報告されているようですが、その90%は東アジア、特に日本において報告されています。これは日本人が欧米人に比べて自発性低血糖症の発症に関係していると考えられるヒト白血球抗原 (HLA) の中のDR4 (DRB1*0406) を多く持っているためと考えられています (日本人は4~8%、欧米人は1%未満)。

なお、さらに詳細な情報については、下記ホームページに掲載されていますのでご参照願います。

独立行政法人 国立健康・栄養研究所ホームページ

<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail471.html>

<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail714lite.html>

◀ 人生の極意は「無欲」	3	総合/スポーツ	2
■ 中国青海省地震ルポ	2	にほんご/小説	3
■ ヒデキ 恩返しの一発	2	シゴトON×OFF	4
■ αリポ酸に注意を	16	ガーデニング/ペット	5
■ コートが売れる4月	17	映画・芸能	10 11 12
		地球散歩	15
		商況	7

夕刊 読賣新

夕刊 読賣新聞 特別

ダイエットや老化防止に効果があるとして広く使われているサプリメント「α(アルファ)リポ酸」で、嚙みや動悸を引き起こす「自発性低血糖症」を招くケースが相次いでいる。厚生労働省研究班(主任研究者・内湯安子東京女子医科大学糖尿病センター教授)がまとめた全国調査で、2007年から3年間で少なくとも17件起きていたことがわかり、注意を呼びかけている。

自発性低血糖症は、血糖値を下げる薬を使っているわけではないのに低血糖になるものをいう。重症になると、昏睡状態に陥る。

原因は様々だが、特定の白血球の型を持つ人が、S日基と呼ばれる構造を持つ薬やサプリメントを服用すると、発症しやすい。αリポ酸にもS日基がある。

αリポ酸で低血糖症

この白血球の型を持つのは日本人の約8%だが、S日基のある薬やサプリメントによって自発性低血糖症が起きた患者は、9割以上がこの白血球の型を持つという。

* 厚生省研究班 3年間で17件

研究班によると、全国の主要病院207施設で、07年から3年間に自発性低血糖症と診断された患者187人のうち、サプリメントによるものが17件と報告された。内湯教授は「サプリメントは健康増進をうたっているが、使い方によって薬と同じような副作用が起る恐れがある。異常が起きたらすぐ服用をやめ、受診の際はどんなサプリメントを服用しているかも医師に必ず伝えてほしい」と話す。

ダイエット効果 人気のサプリ



αリポ酸 ビタミンのように、体内で代謝を助ける働きを持つ補酵素の一つ。もともと医薬品だが、2004年の基準改正でサプリメントとして売られるようになった。

厚労省科学研究

平成22年4月26日

難治性疾患克服研究推進事業

自発性低血糖症の実態把握のための全国調査

ご協力いただきました 先生侍史

拝復

昨年夏より、上記疾患の実態把握のための全国調査を実施してまいりました。先生におかれましては、多数の症例登録いただき、多大なご協力を賜りましたこと、ここに再度、厚く御礼申し上げます。

α ーリポ酸と低血糖症発症との関連が全国調査でも明らかとなりまして、厚労省もこの重大さをしっかりと把握することになりました。厚労省医薬品食品安全部から、この度（たぶん4月中旬に）、日本医師会はじめ都道府県衛生所管部長に、注意喚起の通知を発することになりました。

低血糖症との関連は、 α ーリポ酸以外にも多々あろうかと存じます。いただいた症例の原因究明は、今後も進めさせていただきます。また、厚労省から注意喚起が必要なことがでてきましたら、また当局に報告し、注意喚起をお願いする所存です。

まずは、本日は、 α ーリポ酸についての注意喚起通知が行われたことを、取り急ぎ、お知らせいたしました。

今後とも、よろしくお願い申し上げます。

草々

自発性低血糖症全国実態調査研究委員会

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」

本調査の連絡先：東京女子医科大学糖尿病センター 内湯安子

〒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

健康産業速報 FAX通信

発行 JTBメディアセンター 編集課編集部
 〒104 東京都千代田区保土町
 1-8-3 神田ビル2F
 TEL 03-5229-6110
 FAX 03-5229-6110
 送料 別
 購読料 年間 7,200円
 半年 4,000円
 (郵便番号 0100-1-20832)

●この通信は購読者が直接利用される以外、コピー等による第三者への提供は固くお断りいたします。

厚労省

α-リポ酸で通知

注意喚起表示で問題収束へ 日健栄協、各団体に文言例示す

厚生労働省は23日、都道府県や健康食品業界団体などに、α-リポ酸を含む健康食品について注意喚起などを求める通知を出した。これを受けて、業界団体では会員企業に対し、「症状が出た場合に摂取を中止して医師等に相談」するよう呼びかける注意喚起を商品ラベルなどで表示することを求めている。α-リポ酸をめぐる騒動は、注意喚起表示の徹底によって収束へ向かうとみられている。

2009年度厚生労働科学研究の「自発性低血糖症の実態把握のための全国調査」では、手足の震えや冷や汗といった自発性低血糖症の症状が表れた患者187人のうち、16人がα-リポ酸を含む健康食品を摂取していることが判明。このため、同省は通知で、α-リポ酸を含む健康食品を製造する場合には、含有量が医薬品の上限摂取量を超えないように周知徹底することを要請。また、α-リポ酸の摂取によって体調変化が出た場合は、すぐに摂取を中止して医師に相談するなどの注意喚起を消費者に対して行うよう求めた。同省では、「通知は症状が表れた場合に速やかに摂取を中止してもらうことが目的で、α-リポ酸が危ないということではない。消費者に必要以上に心配を与えないように、適正な情報提供を求めたい」（新開発食品保健対策室）と話している。

通知が出たことで、健康食品業界も迅速な対応に動き出した。(財)日本健康・栄養食品協会は26日、業界8団体で組織する健康食品産業協議会に、α-リポ酸を含む健康食品に対する注意喚起の文言例を示した。それによると、「本品の摂取により、空腹感、あくび、悪心、冷や汗、手足の震えなどの症状が出た場合は速やかに摂取を中止し、医師、薬剤師、またはお召様相談室等に相談ください」という表現を推奨している。

こうした動きを受けて、CRN JAPANは会員企業に向けて、日健栄協が推奨する文言を用いて、ラベルやパッケージなどで注意喚起するよう周知徹底を求めた。上限摂取量については従来どおり、CRN-Jの自主基準に従って運用していることを再確認した。

5月10日 8:15からNHKで放映

(再3輪郵便物可)

2010年(平成22年)5月10日(月曜日) 12時 12時 12時

地上デジタル放送完全移	1 NHKテレビ D1	3 NHK教育 D2	4 日本テレビ D4	6 TBSテレビ D6	8 フジテレビ D8
www.nhk.or.jp	www.nhk.or.jp	www.nhk.or.jp	www.ntv.co.jp	www.tbs.co.jp	www.fujitv.co.jp
0570-066066	0570-066066	0570-066066	03-6215-4444	03-3746-6666	03-5531-1111
4.30 おはよう日本 15	5.00 三漢詩心 05 字詞活芸 再	4.00 おはよん N 5615126	4.40 パレーン 6 2359749	4.00 めざしにゅ 517	
▽W杯代表選手発表へ	5.35 字極める 再 2260836	5.20 スムイン SUPER	5.15 早スバ 7 947872	5.25 めざましテレビ 11	
▽中高生の「プロフ」	6.00 イタリア 再 476861	徳之島拒否で政府案は	5.30 友みのもんた朝スバ	▽5月末決着どう?	
交友関係が広がる陰で	25 空体操 英語 3147720	▽世界同時株安の影響	内藤が復帰報 K 勝ち	▽木村拓哉が生で	
▽築地見学しよう再開	00 SIF テレキッズ	▽iPad予約開始へ	スタジオで思い語る…	▽築地市場で見学	
マナー問題の対策は?	シャキーン 15 かつぱ	▽W杯日本代表を予想	▽大阪で小5 女児が友	▽松井秀1500打点	
▽中継・タケノコ林が	▽25 日本語 ベネ ロベ	▽韓流ガールズが来日	人の母親に刺される…	▽注目テニムスタ	
都心に出現 43718010	▽40 みたいつけた ア 子	▽岡本真夜 40050720	▽迷走する菅天間問題	▽万博調査 7057	
00 5 高知の女房	▽8.00 おかあさんとい	00 S スッキリ 玉置浩二	▽民主若手議員訴え	00 とくダネ 1 結	
松下奈緒 18 1045	っしょ 25 いないばあ	青田典子と熱愛宣言で	子ども手当 91057316	? 玉置浩二 & 青田	
15 S あさイチ 大丈夫か?	▽40 ピタゴラ 45 英語	石原真理激怒 7 初夏の	8.30 S はなまるマーケット	交際宣言に石原典	
新型食中毒を徹底取材	遊ほ 7 絵本 427720	汗… 体臭対策の裏ワザ	新提案 / 野菜中華	② 基地 “歓迎” の	
賢いサプリメント術 /	00 S 森がんこ 180316	▽警察署からクジャク	常識逆転 シャキシャキ	民主議員デミアン	
安心安全な摂取の方法	15 S つくって 再 955300	大脱走 10 万円が隠さ	野菜炒め 10 鶴見辰吾の	に密着 3 11 連休お	
絶品イタリアン (9.00	30 S 小 3 理科 590720	れた島でリアル宝探し	グルメ走行 631671	家族騒動記 24	
N) 25445039	45 S コミトレ 23749	▽80年代洋楽アイドル	9.55 S いいテキ 7 4232316	9.55 S 知りたがり 10	
00 5 高知の女房	00 S 小 4 理科 862297	お宝映像 55870039	10.05 S 青春のワルツ 10 星の	▽世界同時株安…	
シェルジュ 関口知宏	15 S 小 5 理科 797359	10.25 S PON 7 31 日目	ない街〜時を越えた切	もピンチに? キリ	
のオンリーワン 7 弟子	30 S 人形劇場 508749	桜庭ななみ美少女伝説	ない恋 10 韓流超純愛	危機って何 7 速報	
入りに密着 702720	45 S 小 6 理科 26836	美味アボカドパスタ /	ハン・ソイ 808958	マクロ鏡り見学再	
00 5 高知の女房	00 S 料理 1 かい 煮つけ	パンには 6126107	00 ひるおび 15 N 7	玉置 & 青田交際 10 10	
▽五月の川柳を紹介 /	土井善晴 2671	11.30 S ニュース 694590	普天間問題に新提案?	クジャク 10 40091	
▽絶品ミートソースの	30 S グラン・ジュテ	45 S 3 分料理 614126	* 全国で米軍訓練をロ	7.30 S スピーク 迎	
ペンネ 10 710749	モダン箱物 38039	55 S DON 7 龍馬伝 字	テーション。の意味	株と為替は 51	
00 5 高知の女房	00 S 福社 再 3590	で話題の女性書家紫舟	▽玉置 & 青田交際宣言	00 笑っていいとも 1	
の魚 10 5278854	30 S 健康 再 502565	が登場 / 書道ガールズ	に石原真理 “驚がく”	木村拓哉と恋川柳	
45 S 劇 10 37942	45 S 育 10 35584	も感激の生実演 7 橋田	▽リサイクルショップ	▽藤あや子 8	
00 5 高知の女房	00 手 話 10 525497	寿賀子語る 10 渡る世間	おトク術 10 38746381	00 S ごきげん 10 人気	
うじきつよし 10 4638768	05 S 10 4638768	▽ストンプ 82358836	1.50 S クック 7 TV	の妙なクセ 8	
の東渡 10 714565	30 S 10 32855	1.55 S 10 32855	55 S 10 32855	30 S 10 32855	



8:49

asaichi saich

サプリメント
健康被害
30% 体質に合わない

手のふるえ...
糖分をとる

天然成分系 **アレルギーに注意**

たえば...

- キトサン
- プロポリス
- カモミール

