

症 例

器質性過インスリン症の疑われた自発性低血糖症の1例

佐藤俊夫 戸塚忠政 草間昌三 須沢春雄 清水啓介 樋代昌彦 長田 毅

信州大学医学部第1内科学教室 (主任・戸塚忠政教授)

A CASE OF SPONTANEOUS HYPOGLYCEMIA SUSPECTED WITH ORGANIC HYPERINSULINISM

Toshio SATO, Tadamasa TOZUKA, Shozo KUSAMA, Haruo SUZAWA,
Keisuke SHIMIZU, Masahiko HIDAI and Takeshi NAGATA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Prof. T. TOZUKA)

key words : 器質性過インスリン症, 自発性低血糖症, 構語障害

自発性低血糖症は血糖の調節機構の破綻により血糖値の異常な低下を来たす疾患①であり、多くの疾患においてみられる。それ故にその病像は極めて多様である。著者等は軽度の構語障害を主訴として発症した1例を経験したので報告する。

症 例 46才 男性
主 訴 言語不明瞭
家族歴 特記すべきものなし

既往歴 24才の時マラリヤに罹患。27才以来再発をみない。38才の時ベンゾールの爆発で火傷。その時輸血を受け、数ヶ月後に血清肝炎を併発した。タバコは20才頃から毎日10本位、アルコールは日本酒を機会ある毎に3合位飲んでいる。甘味を好み、ようかんを1本位食べることもある。

現 病 歴

生来健康であった。1961年冬、左手のシビレ感があったが、1~2週間で軽快した。1966年6月2日夜、日本酒を1合位飲み午後9時就寝した。6月3日朝6時30分起床し、いつもの通り洗面し朝食を摂り始めたところ、口周りが力が入らず、はっきりと言語発声が出来ず、巻き舌様の発音になるのに気付いた。舌の運動や感覚には異常なく、唾液分泌異常やえん下障害あるいは、口周の疼痛、異物感等はなかった。食後午前7時会社へ出勤した。顔部や手足の知覚や運動に異常なく、頭痛・めまい・嘔気等もなかった。

午前8時20分会社に着き、8時30分より仕事を開始した。この時なんとなく身体が重いように感じた。同僚に自分の発音状態を聞いてみたが、自覚する程の構語障害は認められなかった。1日普通に勤務し夕方帰宅した。帰宅後某病院を受診したところ、血圧が高いといわれ、同日同病院に入院した。同日夜軽度の嘔気、頸部から両側肩部にかけての圧迫感があったが、6月4日以後消失している。口周の力が入らない感じも4日以後軽快している。入院後50g GTTで空腹時血糖値30mg/dl、頂値78mg/dlと顕著な低血糖を指摘され、精査のため6月30日当科へ入院した。患者は空腹時に発汗することはあるが、めまいには気付いたことはない。物忘れは以前から甚だしかった。

入 院 時 所 見

体格中等、体重63.5kg (標準体重57.2kg) 栄養普通意識明瞭、顔貌正常、瞳孔左右同大、対光反射輻輳反射とも正常、視力正常、眼底KWⅡ度、脉搏58、緊張普通、中等大、動脈壁の硬化はない。舌、咽喉に異常なし。肺肝境界第Ⅵ助間で心尖は左乳線より1横指外で心濁音界は右縁が右胸骨縁、上縁が第Ⅳ肋間左縁は左乳線より1横指外であった。心音は純で第Ⅱ大動脈音が亢進していた。肺は打診音清澄、正常肺泡音で、肺下界の呼吸性移動は両側共3横指であった。腹部に腫瘍等認めず、異常所見はなかった。四肢の運動障害、知覚障害なく、反射でも二頭

筋反射、三頭筋反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射
腹壁反射共正常で左右差なく、病的反射は認めな
かった。軽度の構語障害あり、血圧150~98mmHgであ
った。

検査成績

入院時一般検査成績を表1に示す。

血液像・尿・糞・血液化学・肝機能・腎機能には特
に異常を認めず、胸部レ線写真・心電図・トルコ鞍
計測および胃バリウム透視でも異常は認めなかった。
胃液検査では急峻曲線を示し、最高酸度は遊離塩酸
72、総酸度80、排泄時間は50分であった。自律神
経機能検査では末梢機能を主とするものはアドレナ
リンテスト陽性、ピロカルピンテスト陽性、アトロ
ピンテスト陰性で全自律神経緊張亢進状態を示した。

入院時一般検査成績〔1〕

〔血液像〕

| | | | |
|-------|-------|---------|-----------------------|
| Hb | 80% | R | 458X 10 ⁴ |
| F.I | 0.87 | Th | 22.9X 10 ⁴ |
| Ret | 5% | W | 5.900 |
| Seg. | 44.5% | St. | 7.5% |
| Eos. | 12.0% | B | 0.5% |
| Mono. | 2.0% | Ly. | 33.5% |
| 異常赤血球 | 0 | ヘマトクリット | 40.5% |

〔尿〕

| | |
|----------|------------------|
| 淡黄透明 | 酸性 |
| 比重…1020 | 蛋白ズルフォ(-)・コッホ(-) |
| 糖テスト(-) | アセトン(-) |
| アセト醋酸(-) | ビリルビン(-) |
| 胆汁酸(-) | ウロビリニン(-) |
| ウロビリノーゲン | 正常(+) |
| インザカン(-) | ジアゾ反応(-) |
| 沈渣 | 異常なし |

〔糞〕

| |
|---------|
| 潜血反応(-) |
| 虫卵(-) |

〔血液化学〕

| | | | |
|------|-----------|-----|----------|
| T.P. | 7.0g/dl | A/G | 1.3 |
| 尿素窒素 | 12.8mg/dl | | |
| Na | 148mEq/l | K | 4.3mEq/l |
| Cl | 101mEq/l | Fe | 82 γ/dl |

〔肝機能〕

| | | | |
|--------------|-----------|--------|--------|
| BSP (45') | 0% | 黄疸指数 | 4 |
| GOT | 12K.U. | GPT | 28K.U. |
| ZTT | 7.3K.U. | T.T.T. | 18M.U. |
| CCLF | (-) | | |
| 総コレステロール | 154mg/dl | | |
| アルカリフォスファターゼ | 7.2K.A.U. | | |

〔腎機能〕

| | | |
|----------|---------|---------|
| PSP | 15' | 30% |
| ワッセルマン反応 | (-) | |
| 赤沈値 | 1時間 2mm | 2時間 4mm |
| 胸部X-P | 異常なし | |
| E.K.G. | 異常なし | |

またメコリールテストはN型、レジチンテストは陰
性であった。

低血糖誘発試験の結果を図1に示す。図示したよ
うにブドウ糖負荷後4時間目の午前7時の血糖値は51
mg/dlと異常低値を示し冷汗、口渴を訴えた午前11
時には49.8mg/dlとなり低い値を示している。他方午
前7時のInsuline Like Activity (以下ILAと略す)は
1000μU/ml以上と高値を示し11時のそれは325μU/ml
であった。50gGTTの結果を図2に示す。この血
糖曲線では空腹時血糖は85mg/dlでありほぼ正常で
あるが糖負荷による血糖の上昇率が正常の場合に比
し著しく低く頂値が115mg/dlであり、また負荷後1
時間30分で早くも投与前値より下るといふ異常血糖
曲線を示している。なお入院前の50gGTTの結果で
は空腹時血糖30mg/dl、頂値78mg/dlとより異常な低
血糖曲線を示していた。入院後の50gGTTに際して
ILAは値はほぼ正常であるが遅延型を示している
また図3に示した24時間検査の結果をみると、血糖
値は全般に正常の場合に比べて低く24時間を通じて
その変動は極く僅かであり、最低値90mg/dl、最高
値130mg/dlでありその差は僅か40mg/dlにすぎない。
このようなことは正常者の24時間検査ではみられ
ないことである。このような血糖曲線は自発性低血糖
症の場合に特徴的であるといわれている。これに反
しILAは空腹時及び食餌投与により著明に増加し、
3000μU/mlと異常高値を示している。

また図4に示したトルブタマイド負荷試験では健常
者の場合にはその血糖値は負荷後30分で約30%近く
減少し、その後急速に回復しほぼ90分で負荷前値に
復するが本例では負荷後30分で45%減少し、90分
では負荷前値の80%にしか回復せず180分でやっと負荷

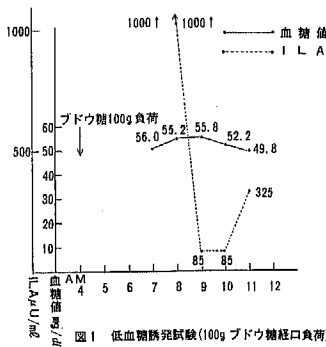


図1 低血糖耐性試験(100gブドウ糖経口負荷)

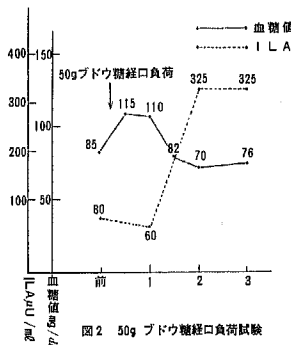


図2 50gブドウ糖経口負荷試験

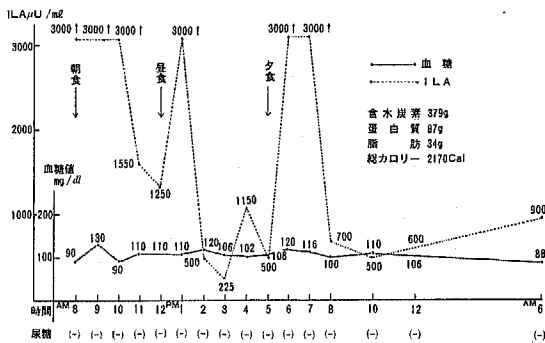


図3 24時間血糖およびI LA検査

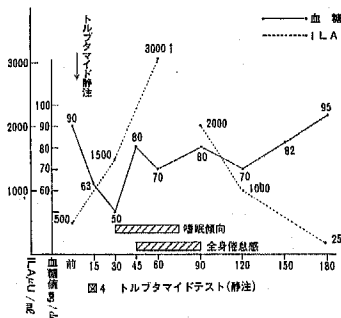


図4 トルブタミドテスト(絶食)

前の値に復しており、負荷による血糖値の減少度の強いことと回復の遅れがいちぢるしい。

以上施行した血糖検査により得られた異常低血糖曲線及び高ILA値、他方行なわれた一般検査成績からは本例にみられたような低血糖症を起すと思われる所見を認めなかった点、およびインスローマの際にしばしば認められるというWhippleの三徴候を示している点から臨床的に器質性過インスリン症と診断した。患者は低血糖発作の程度も軽く、また発作も頻発せず、入院中悪化の傾向もみられなかったので1966年7月27日退院し、現在経過観察中である。

表2 ETIOLOGIC CLASSIFICATION OF SPONTANEOUS HYPOGLYCEMIA (Enlarged from original)

I. Organic — recognizable anatomic lesion

A. Hyperinsulinism

1. Pancreatic islet cell adenoma

a. Single

b. Multiple

c. Aberrant

d. Associated with adenomas of other endocrine glands (parathyroid, anterior pituitary)

e. Pancreatic islet cell "suspiciously malignant" adenoma (localized)

2. Pancreatic islet cell carcinoma (with metastases)

3. Generalized hypertrophy and hyperplasia of the islets of Langerhans

B. Hepatic disease

1. Ascending infectious cholangiolitis

2. Toxic hepatitis

3. Diffuse carcinomatosis

4. Fatty degeneration or fatty metamorphosis

5. Laennec's cirrhosis

6. Viral hepatitis

7. Chronic passive congestion in congestive heart failure

8. Glycogenosis (von Gierke's disease)

C. Anterior pituitary hypofunction

1. Destructive lesions (chromophobe tumors, craniopharyngiomas)

2. Atrophy and degeneration (Simmonds' disease)

3. Surgical hypophysectomy

4. "Pituitary myxedema"
 - a. Thyroid hypofunction secondary to pituitary failure
 - b. Pituitary failure secondary to myxedema
5. Severe inanition
6. Postoperative hypoglycemia
- D. Adrenocortical hypofunction
 1. Idiopathic cortical atrophy
 2. Destructive infectious granuloma
 3. Destructive neoplasm
 4. Congenital adrenal hyperplasia
- E. Fibromas and sarcomas
- F. Central nervous system lesions hypothalamus or brain stem; interference with nervous control of blood sugar
- II. Functional —no recognized anatomic lesion, but explainable on basis of unusual somatic function
 - A. Hyperinsulinis (imbalance of the autonomic nervous system); "hypoglycemic fatigue; nervous hypoglycemia; functional hypoglycemia reactive hypoglycemia"
 - B. Alimentary hyperinsulinism (rapid intestinal absorption)
 1. After gastroenterostomy
 2. After partial or total gastric resection
 - C. Hyperinsulinism of infancy (Staub Traugott phenomenon)
 - D. "Idiopathic spontaneous hypoglycemia of infancy"
 - E. Renal glycosuria (severe degrees of low renal threshold for glucose)
 - F. Lactation
 - G. Severe continuous muscular work
- III. Factitious (surreptitious insulin administration)

考 察

I 自発性低血糖症の分類

一般に自発性低血糖症とは内因性低血糖症ともいふべきものであって、最低血糖値がFolin-Wu法で、60mg/dl以下の場合をいう①。本例の場合には最低血糖値は入院前の検査では30mg/dl、入院後の検査では低血糖誘発試験に際しての49.8mg/dlであった。自発性低血糖症について、従来いくつかの分類が提唱さ

れて来たが、Conn②の分類が秀れていると思われる(表2)この分類の特徴は病因論を基にした点にある。またConn②は次のように分類するのも便利であるとしている。即ち

- A. Fasting Hypoglycemia
- B. Stimulative Hypoglycemia
- C. Combined Fasting and Stimulative Hypoglycemia とした。

A. Fasting Hypoglycemia

早朝空腹時、長時間の絶食後に低血糖をみるもので

1. Hepatogenic Hypoglycemia
2. Anterior Pituitary Insufficiency
3. Adrenal Cortical Insufficiency
4. Central Nervous System Lesions
5. Fibromas and Sarcomas
6. Severe Renal Glycosuria

などによる低血糖などがこれに属する。

B. Stimulative Hypoglycemia

空腹時血糖値は常に正常である。食後2~4時間に低血糖症状をみる。

1. Functional Hyperinsulinism
2. Alimentary Functional Hyperinsulinism
3. Hyperinsulinism of Infancy

がこれに属する。

C. Combined Fasting and Stimulative Hypoglycemia

1. Organic Hyperinsulinism
2. "Idiopathic Spontaneous Hypoglycemia of Infancy"
3. Factitious (Exogenous Hyperinsulinism)

がこれに属する。

本症例に於ては、その空腹時血糖値は30mg/dlから90mg/dlであり50gGTTにおいて負荷前値が85mg/dlであつたものが2時間目には70mg/dlに下っている。また24時間検査で血糖値が一般の健常例に比し低くしかも変化が少い。ILAでも空腹時及び食餌投与後に異常高値を示していた。以上血糖値・ILA値からみて本例はConn②のいうOrganic Hyperinsulinismに属するものと思われる。

II 症 状

沖中③等によれば急激に来るものは自律神経症状が強く、ゆっくり来るものは中枢神経症状が強いと報告している。また中山等④によれば症状としては自律神経・中枢神経系の神経症状・消化器症状および心臓血管症状として現われるとしている。器質性過

インスリン症に関して本邦で35例の報告がある。その報告例の症状はほとんど全て神経症状が主体をなしており、中でも症状として多いのは複視・意識消失・意識混濁・性格変化・てんかん様発作・痙攣などが主なものであり、言語障害を主訴としたものは報告されていない。したがって言語障害(構語障害)を主訴として発症するのは稀有なものと考えられる。

III 診 断

器質性過インスリン症が疑われるときWhipple ⑤の三徴が臨床的に極めて有用な手がかりとなる。即ち

- A. 発作は空腹時または、運動時のいずれかまたは両方で起る。
- B. 発作中の血糖値は50mg/dl以下である。
- C. ブドウ糖静注により発作が急激に回復する。

以上の条件を満たせば過インスリン症の疑いが濃厚である。しかし非発作時には、空腹時血糖値は必ずしも低くなく正常のこともあるので種々の検査が必要となる。

1. 絶食および誘発食試験

患者が本症の疑いで入院したなら、直ちに誘発食(炭水化物50g・蛋白50gを含んだ総量1200Cal食)を試みる。ラ氏島腫瘍の存在する場合、大抵48時間以内に早朝空腹時に有意義な低血糖値を示し、診断がつくという。

2. ブドウ糖負荷試験

ブドウ糖50~100gを経口投与後3~6時間にわたり器質性過インスリン症の場合には血糖値が異常低値を示す。

3. トルブタマイド試験

トルブタマイドの5%液20mlを静注し経過を追って血糖値を測定してみると健常者ではトルブタマイド静注後30分で約30%近く減少するが、以後急速に回復し、ほぼ90分で注射前の値に復する。器質性過インスリン症では減少度が強く、しかも回復が遅い。

4. IIAの測定

正常人では48時間絶食により、測定不能にまで血漿インスリンは低下するが、インスローマではそうでないという報告⑥とIIAはすべてのインスローマで高値を示すとは限らないという報告⑦がある。

ところで本例においてはWhippleの三徴を示し、図1に示したように低血糖誘発試験で明らかな低血糖を示しており、ブドウ糖負荷後7時間目には49.8mg/dlにまで下っている。また50gGTTでは空腹時血糖値は85mg/dlとほぼ正常であったが、負荷後の血糖上昇率が正常例に比し非常に少なく、また負荷後2時間目には血糖値は70mg/dlと空腹時より下降し、その

回復も遅かった。トルブタマイドテストの結果も前に記した通り、減少率が非常に強く、その回復が遅れた。24時間検査のIIA値は空腹時、食餌投与後に異常高値を示しており、本例を器質性過インスリン症と診断した。

IV 治 療

器質性過インスリン症の疑いが濃厚な場合には、可能な限り手術を試みるべきであると思われる。内科的には低血糖発作に対してまずブドウ糖液の静注を試みる。軽い発作には糖を経口的に与えてもよい。発作の予防法としては、

- A. 食餌を頻回に分けて摂取させる。食餌は糖質を制限し、高蛋白・高カロリー食とする。
- B. ACTH、副腎皮質ホルモンを使用する場合もあるが、使用を中止すると再発し、また永く使用する際にはその副作用にも注意しなければならないので、あまりよい方法とは考えられない。

結 語

構語障害を主訴として発症し、糖負荷試験およびその他の諸検査によりOrganic Hyperinsulinismが疑われたSpontaneous Hypoglycemiaの一例を報告し若干の文献的考察を加えた。

文 献

1. GARFIELD, G. D. : Diseases of metabolism (Fifth ed.) p. 888, W.B. Saunders Company Philadelphia, U.S.A., 1966
2. JEROME, W.C. and HOLBROOKE, S.S. : Spontaneous hypoglycemia, Am. J. Med., 19 : 460-478, 1955
3. 沖中重雄 小坂樹徳 井出健彦 二宮陸雄 葛谷 健 武藤泰敏 平井俊策 高橋和雄 安孫子 惇 : ラ氏島腫瘍と過インスリン症, 最新医学, 16 : 967~980, 1961
4. 中山光重 渡辺 亮 : 現代内科学大系, 代謝異常II, P 257, 中山書店, 東京, 1960
5. WHIPPLE : Present-day surgery of the pancreas, New Eng. J. Med., 226 : 515-526, 1942
6. PETER, H. W. : Plasma insulin activity in acromegaly and spontaneous hypoglycemia, Lancet, 951-954, 1960
7. ROSALYN, S.Y. and SOLOMON, A.B. : Immunoassay of endogenous plasma insulin in man, J. Clin. Invest., 39 : 1157-1175, 1960 (1971. 5. 22受稿)