

## 二重濾過血漿交換を用いたインスリン抗体の除去により 長期にわたり良好なコントロールを得た 2 型糖尿病症例

西川 真那 寺西 哲也 森澤 俊英 山内 健史  
日並 義統 関 保道 上山 茂充 三木 隆  
製鉄記念広畠病院内科

キーワード：インスリン抗体、二重濾過血漿交換、2型糖尿病

〈要旨〉

52歳男性。30歳頃に糖尿病を指摘、40歳から経口血糖降下薬が、51歳よりインスリンが開始となった。インスリン開始約8か月後から、インスリンを增量しても血糖値が300~600 mg/dL台に上昇しインスリンの作用不全を呈した。また同時にインスリン注射部位の皮疹も出現した。当科に紹介となり、紹介時IRI(immunoreactive insulin)は5,182.6 μU/mLと著明高値であった。インスリン抗体(抗体価5,000以上、結合率90%以上)を認めscatchard plot解析では高結合能、低親和性の性質であり、この抗体の出現が血糖変動の増大の主因と考えた。また皮疹については皮内テストからインスリナーゼルギーと診断した。インスリン投与によるさらなる抗体産生を避けるためインスリンを中止し、入院の上27 kcal/kgの食事療法下で複数の経口血糖降下薬によるコントロールを試みたが血糖値はさらに上昇した。インスリンを併用せざるを得ず、特に誘因のない低血糖も繰り返すようになった。このためインスリン抗体除去を目的に計5回二重濾過血漿交換(DFPP)を行ったところ、インスリン抗体結合率は73.5%にIRIは746.9 μU/mLに低下した。DFPP後インスリンは投与せず内服薬のみで血糖コントロールを行い、結合率やIRI値はその後も低下した。また皮疹はDFPP後数日で消失した。DFPPによるインスリン抗体の除去が高インスリン血症や糖毒性の解除につながり、インスリンの自己分泌と内服薬のみでの良好な血糖コントロールを可能とした。以後2年間を経過しても、内服薬のみで良好な血糖コントロールを維持できている。DFPPによるインスリン抗体の除去により長期に良好な血糖コントロールを得た報告はない。本症例ではインスリンの自己分泌能が保たれていたためDFPPによるインスリン抗体の除去が奏功したと考えられた。

### Successful long-lasting treatment with double-filtration plasmapheresis in a case of type 2 diabetes with anti-insulin antibodies

Mana Nishikawa, Tetsuya Teranishi, Toshihide Morisawa, Takeshi Yamauchi, Yoshinori Hinami,  
Yasumichi Seki, Shigemitsu Ueyama, Takashi Miki  
Steel Memorial Hirohata Hospital

Key words : anti-insulin antibody, double-filtration plasmapheresis, type 2 diabetes

〈Abstract〉

A 52-year-old man was admitted to our hospital for the management of glycemic control. He had been diagnosed with diabetes mellitus at the age of 31. Oral hypoglycemic agents were started at the age of 40 and insulin treatment at the age of 50. Eight months after the initiation of insulin treatment, his glycemia became significantly unstable, with frequent manifestation of hypoglycemia as well as rash at the site of insulin injection. He exhibited prominent hyperinsulinemia and anti-insulin antibodies with low affinity and high binding activity in his serum, which we thought to be attributable to his unstable glycemic control. Because the cessation of insulin resulted in the marked deterioration of the glycemia, we performed double-filtration plasmapheresis to remove the anti-insulin antibodies. This treatment rapidly improved glycemic control as well as rash. His glycemic con-

西川 真那 現 倉敷中央病院腎臓内科 〒710-0052 岡山県倉敷市美和1丁目1-1

Mana Nishikawa Tel : 086-422-0210 Fax : 086-421-3424

〔受付日 : 2013年6月24日, 受理日 : 2013年11月12日〕

trol has been maintained at good levels by the administration of oral hypoglycemic agents even two years after the double-filtration plasmapheresis. These results suggest that double-filtration plasmapheresis was useful for long-lasting treatment in a case of diabetes with unstable glycemia induced by anti-insulin antibodies.

## 緒 言

インスリン抗体には、1型糖尿病でみられる膵島関連自己抗体としての低力値のインスリン抗体に加え、インスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome; IAS) の原因となるインスリン自己抗体や、インスリン製剤など外因性インスリンによって生じる抗体がある。IASでみられる抗体は、一般にインスリンとの結合能が高く親和能が低い<sup>1)</sup>。このため抗体は多量のインスリンと結合しやすく、かつ乖離しやすいという性質を持ち、自発性の低血糖とともにインスリン作用不全の原因となる<sup>2~4)</sup>。一方、外因性インスリンにより產生された抗体は、結合率が低く親和性が高い場合は血糖変動に影響を及ぼしにくいが、IASと類似した高結合能、低親和性という性質を持つ場合、インスリンの薬理動態に影響し、血糖変動の増大や低血糖頻発の原因となることが報告されている<sup>5,6)</sup>。

抗体や免疫複合体を除去する方法に血漿交換や二重濾過血漿交換 (double-filtration plasmapheresis : DFPP) がある。DFPPは体外循環回路に濾過特性の異なる2種類の濾過器を設置し、標準的な血漿交換では除去されてしまうアルブミン分画などの除去を減らし、病因物質の分画のみをより効率的に除去する方法である。

今回インスリン製剤投与後に高結合能、低親和性のインスリン抗体を認め、インスリンアレルギーも合併した患者にDFPPを用いてインスリン抗体を除去したところ、長期にわたって経口血糖降下薬のみで血糖コントロールが可能となり、インスリンアレルギーも改善した1例を経験したため報告する。なお本論文のHbA1cはJDS (Japan Diabetes Society) 値から換算したNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値を示す<sup>7)</sup>。

## I. 症 例

症例：52歳、男性。

主訴：高血糖。

現病歴：30歳頃に検診にて糖尿病を指摘され、40歳から経口血糖降下薬による治療が開始された。グリクラジド、ボグリボース、グリメピリド、ピオグリタゾ

ンの投与によっても十分な血糖コントロールが得られなくなったため (HbA1c 8.1~11.9%)、51歳よりインスリンによる治療（二相性インスリンアスパルト30ミックス朝6単位、夕4単位の2回打ち）が開始された。一旦、HbA1cは7.5%程度まで改善したが、コントロール不十分と判断され、インスリン治療開始8か月後にインスリンアスパルト朝昼、インスリンアスパルト30ミックス夕の3回打ちに変更となった。その後一日インスリン投与総量は26単位から38単位まで増量されたが、隨時血糖値は300~600 mg/dL程度を推移し、また3回打ちになった頃よりインスリン施注部の腹部に発赤と硬結を認め、インスリンアレルギーが疑われた。インスリンアレルギーの精査と血糖コントロール目的で当院に紹介となった。

紹介時には血糖自己測定では食前血糖は200~500 mg/dL、食後血糖400~500 mg/dL程度であり、炎症性疾患、種々のホルモン過剰症、悪性腫瘍など血糖コントロール悪化の原因となりうる他疾患を疑う所見はなく、インスリンアスパルト12単位皮下注約2時間後のIRIは5,000 μU/mL以上と著明に高値であった。インスリン抗体の存在を疑い測定したところ、インスリン抗体濃度は5,000 nU/mL以上、結合率は90%以上であった。入院の上27 kcal/kgの食事療法下でインスリンを中止し、グリメピリド6 mg、メトホルミン1,000 mg、ピオグリタゾン30 mg、ミグリトール150 mgに変更し経口血糖降下薬のみで血糖コントロールを試みたが、朝食前血糖は100~200 mg/dL、昼食前、夕食前、睡前の血糖は300~500 mg/dL程度に上昇し口渴などの症状もみられた。上記の経口血糖降下薬に加えて、インスリンリスプロの皮下注を血糖値に応じ併用したが、退院後も食事療法を比較的よく順守していたにもかかわらず、頻繁な低血糖と300 mg/dL以上の高血糖を繰り返した。このため血糖コントロール改善目的にて入院となる。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父親2型糖尿病。

生活歴：職業無職、過去最大体重73 kg (30歳)、アレルギーなし。

服薬歴：SH基を有する薬剤の服用歴なし。

現症：身長169.6 cm、体重54.9 kg、BMI 19.1 kg/m<sup>2</sup>、腹囲85 cm、血压128/78 mmHg、脈拍78/分整、意識清明、心肺異常なし、腹部インスリン施注部に



図 1 インスリン施注部における皮疹

表 1 入院時検査所見

【尿検査・腎機能検査】	【生化学検査】	HDL-Chol	
糖 (4+)	TP 6.6 g/dL	TG 107 mg/dL	
ケトン (-)	Alb 4.5 g/dL	TSH 0.57 μIU/mL	
蛋白 (-)	T-Bil 0.6 mg/dL	FT4 1.52 ng/dL	
尿アルブミン 11.8 mg/gcr	AST 8 IU/L	抗サイログロブリン抗体 12.6 IU/mL	
尿 CPR 60.5 μg/H	ALT 10 IU/L	抗 TPO 抗体 <5.0 IU/mL	
Ccr 87.0 mL/min	γ-GTP 10 IU/L	TSH レセプター抗体 <0.3 IU/L	
	LDH 259 IU/L	抗核抗体 <40 倍	
【血液学検査】			
WBC 6,300/mL	BUN 18.7 mg/dL	抗 GAD 抗体 隆性	
Eos 9%	Cre 0.72 mg/dL	インスリン抗体濃度 5,000 nU/mL 以上	
Baso 1%	Na 139 mEq/L	インスリン抗体結合率 90% 以上	
Mono 5%	K 3.7 mEq/L	ヒトインスリン特異的 IgE 抗体 1.56 UA/mL	
Lym 21%	Cl 102 mEq/L	【HLA-DNA タイピング】	
Neutro 64%	CRP 0.0 mg/dL	DRB1*08 : 02 : 01 / *09 : 01 : 02	
RBC 513 × 10 <sup>6</sup> /mL	PG 352 mg/dL	DQB1*03 : 02 : 01 / *03 : 03 : 02	
Hb 14.8 g/dL	HbA1c	DPB1*04 : 02 / *05 : 01	
Ht 43.3%	(NGSP 値) 10.4%	DQA1*04 : 01 : 01 / *03 : 02	
Plt 23.0 × 10 <sup>3</sup> /mL	LDL-Chol 111 mg/dL		

表 2 インスリンリスプロ毎食前 14 単位皮下注後の血糖および IRI の変化

	朝食前	朝食後 1 時間	朝食後 2 時間	昼食前	昼食後 2 時間	夕食前	夕食後 2 時間	睡前
血糖 (mg/dL)	142	201	272	391	422	340	369	297
CPR (ng/mL)	1.14	1.25	1.30					
IRI (μU/mL)	5,182.6	5,325.5	4,714.8					

1~3 cm 大の発赤・硬結 数個（図 1），圧痛 (-)。

検査所見：入院時採血では好酸球増加を認めた（表 1）。随時血糖 352 mg/dL, HbA1c 10.4% であり、尿中 CPR は 60.5 μg/日、抗 GAD 抗体は陰性であった。標準体重あたり 27 kcal の食事療法下でグリメビリド 6

mg, メトホルミン 1,000 mg, ピオグリタゾン 30 mg, ミグリトール 150 mg に加えてインスリンリスプロ毎食前 14 単位の皮下投与を行い、血糖値は朝食前を除くと 200~400 mg/dL 台で推移した（表 2）。また、IRI は著明に高値であり、インスリンリスプロ注射前後で

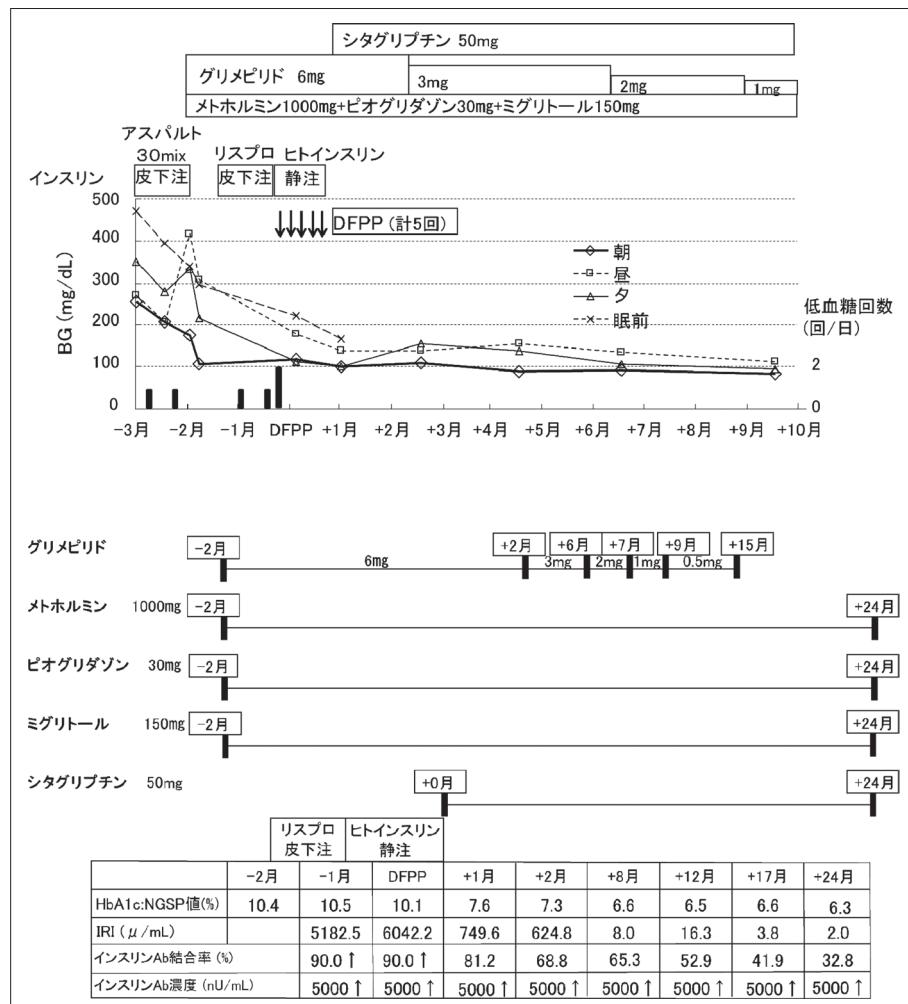


図 2 DFPP 前後の血糖値の推移と臨床経過

大きな変動はなかった。HLA-DNA タイピングでは DRB1 \*04 : 06 は認めなかった（表1）。SRL 社に依頼して行ったインスリン抗体の scatchard plot 解析では親和定数  $K_1 = 6.05 \times 10^{-3}$  ( $1/10^{-8}M$ )、親和定数  $K_2 = 2.27 \times 10^{-4}$  ( $1/10^{-8}M$ )、結合部位数  $R_1 = 380$  ( $10^{-8}M$ )、結合部位数  $R_2 = 393$  ( $10^{-8}M$ ) であった。またヒトインスリン特異的 IgE 抗体も陽性であったが（表1）、IgG, IgM, IgA 値は基準範囲内であった。胸部 X 線、腹部エコー、腹部 CT では明らかな異常を認めなかった。

入院後経過（図2）：当患者は経過中インスリンを增量しても血糖値は低下せずインスリンの作用不全を呈していた。この作用不全は外因性のインスリンにより生じたインスリン抗体によると考えた。インスリン投与を皮下で行うことによるさらなる抗体産生を避けるため、第7病日以後、グリメビリド 6 mg とメトホルミン 1,000 mg、ピオグリタゾン 30 mg、ミグリトール 150 mg に加えて、毎食直後にヒトインスリンを点滴

静注することにより血糖コントロールを測った。棒グラフは発見した範囲での血糖 60 mg/dL 以下の低血糖の頻度である。

インスリン抗体を除去するため DFPP が有用であると考えた。複数の医師、技士、看護師で議論し当施設の承認を得て、患者にも十分な説明を行い文書による同意を得た。DFPP の施行条件は血液量 100 mL/分、全血漿処理量 2,500 mL、ドレーン率 10%、血漿分離 30%、廃棄量 340 mL、置換量 10% アルブミン 350 mL、抗凝固薬ヘパリン 1,000 単位注入後に持続注入量 500 単位とし、血漿分離器はプラズマフロー<sup>®</sup>を、血漿分画器はエバフラックス 2A-20<sup>®</sup>を用いた。ヒトインスリン点滴静注による治療を継続しながら第8病日、第11病日、第15病日、第23病日、第30病日の計5回 DFPP を施行した。1回の DFPP にて血清 IgG および IgM 濃度は 30% 程度減少した。5回目の DFPP 施行後よりヒトインスリン点滴を中止し、シタグリブチン 50 mg の追加投与を開始した。第30病日のインスリン抗

体濃度は 5,000 nU/mL 以上だったが、結合率 73.5% と低下を認め、scatchard plot 解析では親和定数  $K_1 = 5.38 \times 10^{-3}$  ( $1/10^{-8}M$ )  $K_2 = 4.69 \times 10^{-4}$  ( $1/10^{-8}M$ )、結合部位数  $R_1 = 18.8$  ( $10^{-8}M$ )、 $R_2 = 280$  ( $10^{-8}M$ ) と、親和定数には明らかな変化は認めなかったが、結合部位数は著減していた。また IRI は  $746.9 \mu\text{U}/\text{mL}$  に低下した。DFPP 施行後より時間を問わず認めていた低血糖も認めなくなり、次第に血糖は低下傾向を示した。

インスリン施注部の発赤と硬結に関してはインスリニアレルギーを疑い、インスリン製剤（インスリニアスパルト、二相性インスリニアスパルト 30 ミックス、ヒトイソフェンインスリン、インスリンリスプロ、ヒトイインスリン）と中間型インスリン製剤の添加物であるプロタミンの皮内アレルギーテストを行った。注射液は 0.05 単位/ $0.05 \text{ mL}$  とし、プロタミンは  $2.5 \text{ ng}/0.05 \text{ mL}$  を皮内に注射した。施注後 15 分で投与したすべてのインスリン製剤とプロタミンで搔痒を伴う発赤が出現し、インスリニアスパルトで  $1.6 \times 1.5 \text{ cm}$ 、二相性インスリニアスパルト 30 ミックスで  $1.9 \times 1.5 \text{ cm}$ 、ヒトイソフェンインスリンで  $1.5 \times 1.6 \text{ cm}$ 、インスリンリスプロで  $1.3 \times 1.4 \text{ cm}$ 、プロタミンでは  $1.6 \times 1.6 \text{ cm}$  の発赤を認めた。これらの所見とヒトイインスリン特異的 IgE 抗体が高値であったことからインスリンの即時型アレルギーと診断した。DFPP 後数日で腹壁の発赤、硬結は自然消退した。

第 39 病日で退院とし、その後の外来フォローにおいても血糖コントロールは隨時血糖値で  $100 \sim 160 \text{ mg/dL}$  で推移し、HbA1c および IRI 値、インスリン抗体結合率も改善傾向が続いた（図 2）。15か月後には SU 薬を中止することができ、24か月後も HbA1c は  $5.0 \sim 6.0\%$  と、血糖コントロールは良好なまま維持できている。

### III. 考 察

本症例では外因性インスリンであるインスリニアスパルトの投与により、インスリニアレルギーと高力価のインスリン抗体が生じたと考えられた。また本症例で認めたインスリン抗体は高結合能、低親和性を示した。このような性質を持つ抗体は、血糖変動の増大や低血糖の頻発を惹起することが知られているが<sup>8,9)</sup>、これは抗体が多量のインスリンと結合してその作用を障害するとともに、インスリンが抗体から乖離した際には急激にインスリン作用が発現するためと考えられ、IAS に類似の性質である。本症例では IAS に頻度が高いとされる HLA である DRB1 \*04:06 は認めなかっ

た<sup>10)</sup>。

外因性インスリンの中止により、インスリン抗体の力価の低下や性質の変化が生じることは知られている<sup>11)</sup>。本症例でも当初、外因性インスリンを中止し経口血糖降下薬のみで加療することを試みたが十分なコントロールは得られず、これはインスリン抗体が内因性インスリンの作用も阻害しているためと考えられた。高血糖による合併症も懸念されたためインスリンの併用が必要と判断した。インスリニアレルギーも認めていたため併用するインスリン製剤は、本症例で投与歴がなく、また免疫原性が低いと報告されていた<sup>12)</sup> インスリンリスプロを選択した。インスリンリスプロは B 鎮 28 番をリジンに 29 番をプロリンに相互置換したものであり、皮下注後速やかに単量体になり抗原性が低く抗体産生を惹起しにくく、またインスリニアレルギーも起こしにくいともされている<sup>13)</sup>。しかしインスリンリスプロを開始し增量しても  $200 \sim 400 \text{ mg/dL}$  の高血糖は持続し、インスリン作用不全を認め、またインスリン抗体を惹起している可能性も考えられた。これらのことから DFPP による抗体の除去を試みた。

DFPP 時のインスリンの投与法についてはヒトイインスリンの点滴静注を選択した。インスリン抗体産生を起こす要因としてインスリン投与法も推測されており<sup>14)</sup>、皮下注射ではインスリンが生理的ルートではない皮下に長時間高濃度のまま留まることや、皮下で分解されたり重合したりすることで抗原性を有する可能性も示唆されている<sup>15)</sup>。

DFPP 施行前後でインスリン抗体濃度はともに測定限界を超えていたため低下を検出できなかったが、インスリン抗体の結合率が低下したことや scatchard plot 解析で結合部位数が著減したことからインスリン抗体の数は効果的に除去できたと考えた。一方で親和定数には明らかな変化は認めず、インスリン抗体の性質は DFPP で変化していないと考えられた。文献上も DFPP でインスリン抗体の数は減らすことができるが、その性質が変化するという報告はない。

インスリン抗体によって血糖コントロールが不良となった成人 2 型糖尿病患者に対し、ステロイドや免疫抑制薬の併用を行わずに血漿交換や DFPP などを試みた報告は過去にも存在する（表 3）<sup>16~18)</sup>。海外文献では血漿交換や DFPP が単独で用いられた報告はなく、すべてステロイドや免疫抑制薬が併用されていた<sup>19,20)</sup>。血漿交換や DFPP によって抗体を除去しても、単独では血糖コントロールの改善は一時的で、その後血糖コントロールが再び増悪したとの報告が多く<sup>16,18)</sup>、本症例のように DFPP 単独で、長期にわたって良好な血糖コ

表 3 ステロイド、免疫抑制剤を併用していない血漿交換や DFPP、抗体吸着の報告例

年齢	性別	方法	抗体出現前の外因性インスリン投与	有効期間	血漿交換後のインスリン投与	インスリン分泌能	
70	男	血漿交換	あり	34 日	あり	尿中 CPR 50.4 μg/日	16)
72	女	抗体吸着+血漿交換	あり	154 日（インスリン抗体結合率上昇）	あり	記載なし	17)
50	男	DFPP	あり	5 日	あり	血清 CPR 3.1 ng/mL	18)
52	男	DFPP	あり		なし	尿中 CPR 60.5 μg/日	本例

ントロールが維持できた例の報告はない。本症例で DFPP が有効であった理由はインスリンを離脱できることにあると考える。本症例は本来、経口血糖降下薬のみで良好な血糖コントロールが得られるだけの十分なインスリン分泌能を保持していたものの、インスリン抗体によるインスリン作用不全が血糖を上昇させ、血糖上昇に対応してインスリンを增量することにより、さらに抗体の產生を促進するという悪循環に陥っていたと考えられる。DFPP による抗体の除去に加えて、皮下から静脈注射へのインスリン投与ルートの変更、入院による食事療法の順守などが、この悪循環の解消に寄与した可能性がある。インスリン分泌能が保たれていることから考えると、長期に入院管理を行い経口薬の投与を行えば血糖値をコントロールできた可能性もあるが、どの程度の期間となるかを推定することは難しく、高血糖と低血糖を繰り返し危険性が高い状態であり DFPP を施行した。今後インスリン依存状態となればインスリンを投与せざるを得ない。投与後再びインスリン抗体ができ臨床的に問題が起こった場合、自己分泌能が保たれていなければ DFPP 単独ではその効果は一時的となる可能性があるため、ステロイドや免疫抑制薬など有効と報告されている治療法が検討される。

当患者はインスリン施注部に皮疹があり、インスリン IgE 抗体が陽性であったことからインスリンアレルギーの合併が疑われた。皮内反応試験では、各種インスリン製剤およびプロタミンに対して陽性反応を認めた。過去にもインスリンとプロタミンの両者に対してアレルギー反応を示した報告が存在する<sup>21)</sup>。本症例ではインスリンアレルギーによるインスリン施注部の炎症や硬結のためにインスリン吸收が阻害されていた可能性もある。外因性インスリンによって誘導されるインスリン抗体は主に IgG クラスであり、インスリンアレルギーでは IgE クラスの抗体が検出されることが多い。両者の合併もしばしば認められるが<sup>11,22)</sup>、本症例のようにインスリン中止により両者が改善したとの報告もある<sup>11)</sup>。

本症例の scatchard plot 解析では、抗体とインスリンの結合能の測定にはブタインスリンを用いている。過去に高結合能、低親和性のインスリン抗体がインスリンの作用動態に影響を与えたとする本邦からの報告は多い。過去の報告では scatchard plot 解析で用いたインスリンの種を明らかにしていないものも多いが<sup>5,6,7,11)</sup>、本邦で scatchard plot 解析を受託している SRL 社がブタインスリンを用いた解析を行っていることから考えて、過去の報告の中にもブタインスリンを用いて解析されたものがある可能性が高い。ブタインスリンとヒトイインスリンは B 鎮 30 位のアミノ酸 1 個（ブタ：アラニン、ヒト：スレオニン）が異なっており、scatchard plot 解析で得られた結合能や親和性がヒトイインスリンやアナログインスリンに対する結合能や親和性と完全に同一かどうかは明らかではない。しかし、本症例の経過や過去の報告を踏まえれば、ブタインスリンを用いた scatchard plot 解析であっても、結合能や親和性からインスリン作用動態への影響を類推することが可能であると思われる。

本邦はインスリン療法を受けている患者の 10~30%で臨床的に問題となりうるインスリン抗体の出現を認めるとされる<sup>23)</sup>。また、本邦から多くの症例報告がなされていることからも<sup>5~9,16~18)</sup>、外因性インスリンによってインスリンの作用動態に影響を及ぼす抗体が出現することは決してまれではないと思われる。本症例のように内因性インスリン分泌能が保たれている症例で、インスリン作用に影響を及ぼすインスリン抗体を認めた場合、DFPP は考慮されるべき治療法の一つであると考える。

著者の COI (conflict of interest) 開示：特になし。

謝辞：論文の作成にあたりご助言いただいた神戸大学糖尿病・内分泌内科学部門助教廣田勇士先生、准教授小川渉先生に感謝いたします。

## 文献

- 1) 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. 東女医大誌 1989; 59: 1296-305.
- 2) Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). Ann Med Interne (Paris) 1999; 150: 245-53.
- 3) Masuda A, Tsushima T, Shizume K, et al. Insulin autoimmune syndrome with insulin-resistant diabetes at the incipient stage prior to hypoglycemic attacks. J Endocrinol Invest 1986; 9: 507-12.
- 4) Ishida Y, Ohara T, Okuno Y, et al.  $\alpha$ -lipoic acid and insulin autoimmune syndrome. Diabetes Care 2007; 30: 2240-1.
- 5) 坂本敬子, 阪本要一, 丸山道彦, 鶴岡明, 内湯安子, 田嶋尚子. インスリン自己免疫症候群と類似したインスリン抗体が血糖不安定の原因と考えられた1型糖尿病の1例. Scatchard 解析における抗体の質的検討. 糖尿病 2002; 45: 471-6.
- 6) Koyama R, Nakanishi K, Kato M, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone. Am J Med Sci 2005; 329: 259-64.
- 7) Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program value. J Diabetes Invest 2012; 3: 39-40.
- 8) 山下哲二, 岡田震一, 河本順子, 他. 著明な高血糖と早朝時低血糖を繰り返した抗インスリン抗体陽性糖尿病の1例. 糖尿病 2002; 45: 319-23.
- 9) 田中秀紀, 内湯安子, 藤岡三鈴, 他. 超速効型インスリン使用後にインスリン抗体を產生し血糖変動がはげしくなった2型糖尿病の1例. 糖尿病 2009; 52: 561-7.
- 10) 内湯安子. 自己免疫と内分泌疾患 インスリン自己免疫症候群 平田病. 内分泌・糖尿病科 1996; 3: 232-8.
- 11) 神谷英紀, 中村二郎, 今峰ルイ, 他. 即時型インスリンアレルギーに対して持続皮下インスリン注入療法を安全に使用し得た1例. Diabetes J 2009; 37: 18-23.
- 12) Asai M, Kodera T, Ishizeki K, et al. Insulin lispro reduces insulin antibodies in a patient with type 2 diabetes with immunological insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 89-92.
- 13) Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 89-96.
- 14) 秋田悦子, 山田祐也. 抗インスリン抗体陽性者の臨床的背景. 内分泌・糖尿病科 2005; 20: 606-12.
- 15) 野田光彦. 糖尿病治療法 インスリン ヒトインスリン製剤とその有用性. 日本臨牀 1990; 48: 1006-14.
- 16) 秋田悦子, 丹波祥子, 山本浩司, 他. 抗インスリン抗体の著明高値による不安定な血糖コントロールにステロイド療法が奏効した2型糖尿病の1例. 住友病院医学雑誌 2004; 31: 30-6.
- 17) 中川智左, 武田悦子, 大野秀樹, 他. 血漿交換により血糖コントロールの不安定性が軽快したインスリン抗体陽性2型糖尿病の1例. 日内会誌 2005; 94: 2182-5.
- 18) 浜谷博子, 小畠敬子, 吉田弘明, 他. インスリン自己抗体による遷延性低血糖を合併した維持血液透析患者の1例. 日内会誌 2009; 98: 1990-2.
- 19) Greenfield JR, Tuthill A, Soos MA, et al. Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy. Diabet Med 2009; 26: 79-82.
- 20) Yaturu S, DePrisco C, Lurie A. Severe autoimmune hypoglycemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis. Endocr Pract 2004; 10: 49-54.
- 21) 吉野功二, 武田則之, 村松学, 他. インスリン製剤中のヒトインスリン及びプロタミンに対して全身性アレルギーをきたした糖尿病の1例. 糖尿病 1999; 42: 927-30.
- 22) 種田紳二, 三沢和史, 松橋尚生, 他. インスリンアナログ治療再開後に、特異型 IgE 上昇を伴う即時型アレルギー反応と、著明な IgG 型インスリン抗体上昇の両方を呈した2型糖尿病の1例. 糖尿病 2007; 50: 617-22.
- 23) 高橋秀夫. インスリン療法の副作用とその対策. 日本臨牀 2002; 60(増9): 291-6.