

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

糖尿病 (2005.12) 48巻12号:855-858.

特発性反応性低血糖の1症例

長峯美穂, 高橋伸彦, 井上充貴, 高後裕, 奥村利勝

## 特発性反応性低血糖の1症例

長峯 美穂\*<sup>1</sup> 高橋 伸彦\*<sup>1</sup> 井上 充貴\*<sup>2</sup> 高後 裕\*<sup>2</sup>  
奥村 利勝\*<sup>1</sup>

要約：症例は54歳の女性。38歳より糖分摂取で改善する脱力感、冷汗を自覚していた。2002年2月、同様の症状で近医を受診。75g OGTTで3時間後の血糖が39 mg/dlのため当科を紹介となった。血液学的には異常を認めず、腹部CTで膵腫瘍を認めなかった。2003年2月に同様の症状を自覚して再来し、食後3時間の血糖が58 mg/dlのため再入院となった。内分泌ホルモンを含めて血液学的異常は認めず、消化管の手術歴もないため特発性食後性低血糖症と診断した。 $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor ( $\alpha$ -GI)で治療後経過良好である。特発性反応性低血糖症例は比較的稀な疾患であり、本症例を含めた本邦報告例をまとめたので、若干の考察を加えて報告する。

Key words：① 食後性低血糖 ② インスリン ③  $\alpha$ -glucosidase inhibitor

[糖尿病 48(12)：855～858, 2005]

## 症例

患者：54歳，女性。

主訴：脱力感，冷汗。

既往歴：特記すべきことなし。52歳閉経。

生活歴：喫煙(-)，飲酒(-)。

家族歴：特記すべきことなし。

薬剤歴：健康食品を含めて認めない。

現病歴：38歳時に初めて脱力感，冷汗を自覚した  
が糖分摂取で改善した。その後も年に1～2度，同様の  
症状を自覚したが，糖分摂取で改善するため放置し  
ていた。2002年2月28日16時頃同様の症状を認め，  
糖分摂取で改善しないために近医を受診。75g OGTT  
で180分後の血糖が39 mg/dlのため，2002年6月当  
科を紹介となった。血液学的異常を認めず，腹部CT  
で肝右葉に10 cmの血管腫を認めた。血管造影では  
膵領域に明らかなtumor stainを認めなかった。肝血  
管腫によると思われる右季肋部痛を認めたため，同年  
7月肝右葉切除術を施行した。術後9カ月目に脱力，  
冷汗を認め，食後3時間の血糖が58 mg/dl，IRI 21.27  
 $\mu$ U/mlのため，再精査目的で入院となった。

20歳の頃より体重の大幅な増減は認めず，極端な

偏食も認めない。また，低血糖症状の出現は食事，生  
活状況に無関係であった。

入院時現症：身長156.7 cm，体重46.8 kg，BMI 19.2，  
体温36.4度，血圧90/72 mmHg，腹部に手術痕あり。

入院時検査成績(Table 1)：末梢血ではWBC，PLT  
がやや低いものの，生化学検査では異常を認めなかつ  
た。HbA<sub>1c</sub>は4.4%と正常下限であった。

内分泌検査(Table 2)：GH，ACTH，コルチゾール，  
甲状腺ホルモンを含めて異常を認めなかった。絶食試  
験ではインスリン分泌は抑制されており，insulinoma  
は否定的であった。同時に測定したアドレナリンはや  
や低値であったが，グルカゴンの分泌は正常範囲であ  
った。

75g OGTT(Fig. 1)：血糖は正常パターンであった。  
負荷後180分の血糖値は78 mg/dlと明らかな低血糖  
ではないものの低めであった。IRI反応は負荷前が  
0.59  $\mu$ U/mlと低めであった。また，ピークは60分  
後の44.25  $\mu$ U/mlと分泌が遅く，120分後も33.22  
 $\mu$ U/mlと遷延傾向にあった。

画像検査：腹部CT，超音波内視鏡検査では膵臓に  
異常を認めなかった。

\*<sup>1</sup> 旭川医科大学総合診療部(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東1条1-1-1)

\*<sup>2</sup> 同 第三内科

連絡先：長峯美穂(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東1条1-1-1 旭川医科大学総合診療部)

受付日：2005年1月27日

採択日：2005年7月21日

Table 1 入院時検査所見

WBC	2.67	$\times 10^3/\mu l$	T-P	6.0	g/dl
RBC	3.97	$\times 10^4/\mu l$	Alb	3.9	g/dl
Hb	13.0	g/dl	T-B	0.6	mg/dl
Ht	36.1	%	T-chol	192	mg/dl
MCV	90.9	fl	TG	94	mg/dl
MCH	32.8	pg	GOT	21	IU/l
MCHC	36.0	g/dl	GPT	21	IU/l
Plt	10.4	$\times 10^4/\mu l$	LDH	149	IU/l
			sAMY	108	IU/l
			BUN	13	mg/dl
FBS	80	mg/dl	Cre	0.57	mg/dl
HbA1c	4.4	%	Na	144	mEq/l
			K	3.9	mEq/l
			Cl	108	mEq/l

Table 2 内分泌検査所見

17-OHCS	4.0	mg/day	絶食試験	7 h	17 h
Cortisol	22.7	mg/day	BS(mg/dl)	79	72
CPR(S)	0.9	ng/ml	IRI( $\mu$ U/ml)	<3.0	<0.2
CPR(U)	27.3	$\mu$ g/day	ADR(pg/ml)	11	13
ADR	7	pg/ml	NORA(pg/ml)	145	68
NORA	82	pg/ml	DOPA(pg/ml)	9	6
DOPA	10	pg/ml	Glucagon(pg/ml)	142	160
f-T3	1.92	pg/ml			
f-T4	1.26	ng/dl			
TSH	2.02	$\mu$ U/ml			
GH	2.48	ng/ml			
ACTH	21	pg/ml			
Insulin Ab	Insulin F 6	$\mu$ g/ml	IGF-II 345	ng/ml	
	Insulin T 8	$\mu$ g/ml			
Insulin R Ab	(-)				

入院後経過：入院後、明らかな低血糖を確認できなかったが、病歴から食後性低血糖の特徴を認め、画像上明らかな異常を認めず、インスリン抗体、ホルモン異常もなく、アルコール、薬物歴もないことから特発性反応性低血糖症と診断した。 $\alpha$ -GI(Voglibose)の投与を開始し、退院となった。多い時で週2~3回の頻度だった低血糖症状は、 $\alpha$ -GI投与後1年以上の経過観察中に1度も認めていない。

## 考 察

特発性反応性低血糖は、低血糖を呈する疾患のなかでも比較的稀な疾患であり、本邦で明らかな特発性反応性低血糖の報告は1983年から2004年10月までの医学中央雑誌、Medlineによる検索において、本症例を含め14例である<sup>1-7)</sup>。低血糖症はその出現時間によって、空腹時低血糖、食後性低血糖に分類することが

でき、前者の原因にはinsulinomaやIGF-II産生腫瘍などが、後者の原因として、消化管手術後、早期糖尿病、特発性があると言われている<sup>8)</sup>。

本症例では消化管手術歴は認めず、これによる反応性低血糖は考えられない。また、早期糖尿病における反応性低血糖の機序として、耐糖能異常を是正するため、食後インスリン分泌が過剰になることが考えられているが、本症例においてはOGTTで耐糖能異常がなく、IRIの値も異常高値を認めておらず早期糖尿病は考えにくい。また、低血糖症状が出現する以前に過体重の既往も認めていない。さらに、肝血管腫術前後で低血糖の頻度に差はなく、IGF-II値も高値ではないため、肝血管腫の関与も考えられない。インスリノーマに関しては、絶食試験(患者さんが低血糖に神経質になっており、17時間で中止せざるを得ない状況で不完全ではあるが)でIRIが感度以下に抑制されていたこと、



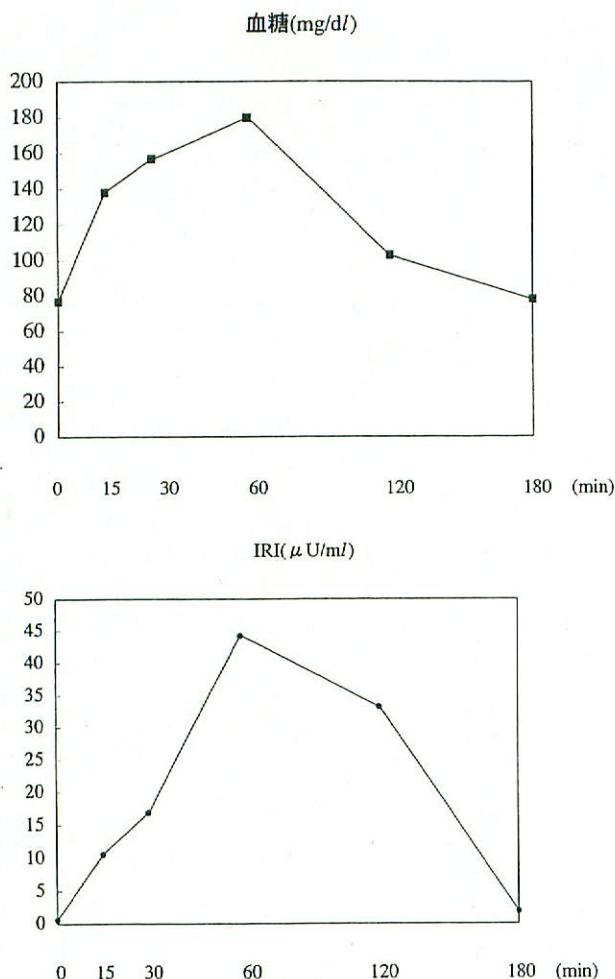


Fig. 1 Oral glucose tolerance test

各種画像検査，血管造影で明らかな所見がないこと， $\alpha$ -GI投与で1年以上症状の再発がないことから積極的に考えることはできない。したがって，入院中明らかな低血糖を確認できなかったが，前医のOGTTと外来での食後低血糖の既往より特発性反応性低血糖と診断した。

本症例は，低血糖精査のため当院に2度入院しているが，2度とも絶食検査，OGTTを含めて明らかな低血糖を確認できなかった。入院中，必ずしも食後ではなかったが，倦怠感，冷や汗などの低血糖症状を訴え，簡易血糖測定器で測定するも76~110であり，症状と血糖は必ずしも一致しなかった。そのうち何回かは，ブドウ糖摂取，食事摂取により症状が軽減しているため，低血糖症状と考えられるが，それほど血糖値が低くなくても，低血糖症状が出現する可能性や，低血糖に対する不安感が症状に影響している可能性が考えられた。

特発性反応性低血糖の原因については明らかではないが，インスリン感受性の増大，不適切なインスリン分泌，インスリン拮抗ホルモン，特にグルカゴン，カ

テコラミンの反応低下，インスリンの分泌抑制の低下， $\beta$ -アドレナリンの関与などの報告がある<sup>8-12)</sup>。

本症例では，インスリン分泌のピークが60分とやや遅く，120分後のインスリン分泌も遷延していた。このため，食後血糖に対する不適切なインスリン分泌反応が，食後低血糖に関与している可能性があると考えた。また，OGTT中のインスリン分泌は血糖値に比してそれほど高値ではないこと，負荷前の血糖，IRIからHOMA-R，QUICKIを算出するとHOMA-R 0.112(正常:1.0~1.5)，QUICKI 0.604(正常:0.357~0.382)であることから，インスリン感受性が亢進している可能性も考えられた。インスリン拮抗ホルモンの関与については，本症例においてはアドレナリンの若干の低値を認めるものの，症例の低血糖に対する不安が強く，負荷試験は施行できなかった。このため，本症例でのインスリン拮抗ホルモンの関与については明確ではない。過去の報告では，特発性反応性低血糖症例でグルカゴン反応やカテコラミン反応が低いという報告や<sup>4)</sup>，反応に異常がないという報告もあり<sup>7,8)</sup>一定の見解は得られていない。

本邦で報告されている特発性反応性低血糖症例の臨床的特徴をまとめた(Table 3)。OGTTで境界型，糖尿病型，といった早期糖尿病を否定できないもの，特発性と判断するのに情報不足の症例は除外した。臨床的には女性に多く，BMIは低めでやせ型であった。本邦では特発性反応性低血糖についてのまとまった報告はないが，Ivanらは8人の特発性反応性低血糖症例を報告しており<sup>12)</sup>，性差に注目してみると8人中7人が女性であった。Ivanらはこの性差に関して考察していないが，女性のほうが男性に比べて低血糖に対するカウンターレギュラトリーホルモンの分泌が低いという報告や<sup>13)</sup>，空腹時インスリン値やCPR，糖負荷後8分の急激なインスリン分泌は女性のほうが高値であるという報告<sup>14)</sup>もあり，近年，性差医学が注目されるなか，糖代謝における性差が反応性低血糖に関与している可能性も考えられ興味深い。また，Ivanらの報告において<sup>12)</sup>，BMIは特発性反応性低血糖症例で平均23.7であったが，今回の本邦のまとめではBMI平均値19.7と低めであった。やせたインスリン感受性のよい状態に食後のインスリン分泌の遷延が加わると，特発性反応性低血糖を起こす可能性があるとも考えられ，今後の検討が必要である。

特発性反応性低血糖の治療薬に関しては $\alpha$ -GIの報告が多く有効とされている<sup>15)</sup>。本症例も $\alpha$ -GIにて治療し，自覚症状の改善を認めた。糖吸収が緩徐になることでインスリンの分泌反応が変化し，低血糖を抑制していると考えられた。



Table 3 特発性食後低血糖症の本邦報告例

	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	BMI	発作時 BS (mg/dl)	IRI ( $\mu$ U/ml)
1) 4 症例							
2)	43	女	160	47	18.4	40	40
	33	女	164	53	19.7	40	×
	25	女	152	48	20.8	40	×
3) 2 症例							
4)	53	女	×	×	×	35	7.3
5)	25	女	×	×	22.6	42	29.6
6)	22	男	×	×	×	40	×
7)	25	女	158	44	17.6	39	9.2
8) 本症例	54	女	156	46	19.2	39	

×：記載なし 1) Katsumori K, et al. 糖尿病, 1996 5) Wasada T, et al. Endocrine Journal, 1996  
 2) Mino T, et al. 日本内分泌学会, 2002 6) Kurita I, et al. 糖尿病, 2003  
 3) Sanke T, et al. Metabolism, 1986 7) Kitahara R, et al. 糖尿病, 2004  
 4) Yamazaki T, et al. 糖尿病, 1989

結 語

特発性反応性低血糖症の1症例を報告した。われわれの症例からは、インスリン分泌の遷延とインスリン感受性の増大が低血糖に関与している可能性が考えられた。本邦の報告症例のまとめからは、やせた女性に多かったが、本邦での報告は少なく、今後の症例の蓄積とさらなる検討が必要である。

文 献

1) 山崎俊朗, 小川 淳, 江口英行, 和田克彦, 齊藤公人, 須田克幸, 高橋健二, 佐々木英夫(1989)反応性低血糖の一例. 糖尿病 32 : 692  
 2) 栗田征一郎, 西村泰行(2003)特発性反応性低血糖の1例—病態解析とアカルボースの効果—糖尿病 46 : 494  
 3) 勝盛弘三, 植田太郎, 佐伯明子, 齊藤 節, 大森安恵(1996)反応性低血糖ではインスリンによる血中C-ペプチド(CPR)の抑制がみられない. 糖尿病 39 : 410  
 4) 篁 俊成, 桜井 勝, 早川哲雄, 吉沢 都, 清水暁子, 安藤 仁, 小林健一, 中林 肇(2002)特発性反応性低血糖症の新病態の提唱：グルカゴンとカテコラミンの低血糖特異的な低分泌反応. 日本内分泌学会 : 118  
 5) Tokio S, Kishio N, Michi K, Masahiro N, Yoshihiro M, and Kei M(1986)Effect of Calcium antagonists on reactive hypoglycemia associated with hyperinsulinemia. Metabolism 35 : 924-927  
 6) Taro W, Kozo K, Akiko S, Hiroyuki K, Hiroko A, Setsu S, and Yasue O(1996)Lack of C-peptide suppression by exogenous hyperinsulinemia in subjects with symptoms suggesting reactive hypoglycemia. Endocrine Journal 43 : 639-644

7) 北原 亮, 小澤 恵, 中村浩淑(2004)夫婦間のストレスが影響したと考えられた特発性反応性低血糖の1例. 糖尿病 47 : 825-830  
 8) Brun JF, Fedou C, Mercier J(2000)Postprandial reactive hypoglycemia. Diabetes Metab 26 : 337-351  
 9) Frida L, Monica F, Patricia I, Oliviero R, Manuela M, Paula G, Polo S, Andrea G, and Guido T(1996)Increased nonoxidative glucose metabolism in Idiopathic reactive hypoglycemia. Metabolism 45 : 606-610  
 10) 曾和亮一, 森田 一, 田畑宏道, 西 理宏, 平山純二, 三家登喜夫, 近藤 溪, 南條輝志男, 宮村 敬, 松本元作, 畑 伸弘(1988)反応性低血糖症におけるインスリン分泌の特性. 糖尿病 : 349  
 11) Saeid A, Udaya MK(1997)Pancreatic a-cell function in idiopathic reactive hypoglycemia. Metabolism 46 : 639-643  
 12) Ivan B, André G, Catherine L, François C, and Alain JP(1994)Suspected postprandial hypoglycemia is associated with  $\beta$ -adrenergic hypersensitivity and emotional distress. Journal Clin Endocrinol Metab 79 : 1428-1433  
 13) Sandoval DA, Ertl AC, Richardson MA, Tate DB, Davis SN(2003)Estrogen blunts neuroendocrine and metabolic responses to hypoglycemia. Diabetes 52 : 1749-1755  
 14) Jesper O.C, Knut B J, Hans I(1996)Insulin Sensitivity Index, Acute Insulin Response, and Glucose Effectiveness in a Population-based Sample of 380 Young Healthy Caucasians. J Clin Invest 98 : 1195-1209  
 15) Sebastian P(2003)Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. Hormone Research 60 : 166-167