

膵全摘後における insulin 抗体出現の意義

大阪府立成人病センター外科¹⁾, 臨床検査科²⁾

石川 治¹⁾ 大東 弘明 佐々木 洋 今岡 真義
亀山 雅男 甲 利幸 福田 一郎 古河 洋
小山 博記 岩永 剛 笹隈富治子²⁾ 置塩 達郎

CLINICAL EVALUATION OF EXOGENOUS INSULIN ANTIBODY IN PATIENTS WITH TOTAL PANCREATECTOMY

Osamu ISHIKAWA, Hiroaki OOHIGASHI, Yo SASAKI
Shingi IMAOKA, Masao KAMEYAMA, Toshiyuki KABUTO
Ichiro FUKUDA, Hiroshi FURUKAWA, Hiroki KOYAMA
and Takeshi IWANAGA

The Center for Adult Diseases, Osaka Department of Surgery
Fujiko SASAKUMA and Tatsuo OKISHIO
Department of Clinical Laboratory

膵全摘後7例の患者に対して総および遊離 insulin 値を Polyethylene glycol 法にて経時的に測定し、その差を insulin 抗体量の指標として血糖値の変動との相関を検討した。その結果5例は抗体量の著明な増加とともに過血糖を、うち4例には低血糖をも頻発するようになった。うち2例は insulin 製剤の変更とともに抗体量は低下し血糖 control は安定化した。抗体はすべて IgG globulin であった。insulin 負荷テストにおいて、抗体存在下では遊離 insulin の半減期は遅延しており、これが過・低血糖の頻発した一因と考えられた。また一旦発生した低血糖に対して、血糖上昇作用を有するホルモンの反応は不良で、これが低血糖からの回復能に乏しい理由と考えられた。

索引用語：insulin 抗体、低血糖発作、膵全摘後の血糖管理、insulin 耐性

緒 言

近年膵全摘術は多くの施設で比較的安全に行われるようになってきたが、その術後の病態と管理方法についてはいまだ十分に解明されていない部分が多い。Pliam¹⁾は膵全摘後の血糖管理を分析し、約20%の症例では血糖の control がきわめて困難で、低・過血糖をともなっていたと報告している。佐藤²⁾や McCullagh³⁾をはじめ低血糖ショックで死亡した例は少なからず報告されており、膵全摘後の病態の多様性がうかがわれる。

ところで insulin は抗原性の低い蛋白と考えられているが、insulin 治療中の糖尿病患者では高率に in-

sulín 抗体が出現して⁴⁾⁵⁾、それがときに糖尿病の control を困難にしている例や、自己免疫疾患として自己 insulin に対する抗体産生が生じて低血糖発作をともなう症例⁶⁾が報告されている。しかしこれまで膵全摘後の患者において insulin 抗体を測定し、血糖管理との相関について検討した報告はみられない。膵全摘後の患者では血糖の自動調節能は大いに欠落し、insulin は外因性のものみに依存せざるをえない病態におかれている。したがって insulin 抗体の出現は血糖管理上重大な問題点を含んでいると思われたので以下の検討を行った。

対象症例および方法

膵全摘後 insulin 治療中7例の患者に対して遊離および総 insulin 値を経時的に測定した。これらの症例は、膵癌3例(うち1例は胃癌合併)、胃癌の膵浸潤2

<1985年10月9日受理> 別刷請求先：石川 治
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター

例, 膵内胆管癌と慢性膵炎が各1例で, 比較的消化吸収障害が軽微で, かつ全身状態の安定していた症例・期間(主に外来通院期間)に限定した。

使用した insulin 製剤は原則として (A): 速効型の regular と中間型の lente insulin, (B): モノコンポーネントの actrapid と MC-lente で, いずれも朝食 30~60分前の自己皮下注射によった(表1)。なお, Recombinant DNA human insulin を使用した例(1例)では(C) S-3300 NPH 単独であった。これらの投与量は術後の経口糖負荷テストや血糖値の日内変動を参考として, 最終的に1日尿糖量が10g以下となるように決定した。退院後は血糖, 尿糖値の1日2~3回の測定を指導し, これらの測定値をもとに微調整した。

遊離および総 insulin 値の測定は中川⁷⁾の Polyethylene glycol [PEG] 法に準じて, 施行した(図1)。すなわち, 遊離 insulin は PEG で γ -globulin を沈殿させた後の上清を, 総 insulin は結合 insulin を塩酸で遊離・PEG 処理後の上清を, いずれも insulin 測定用キッ

表1 対象症例と使用した insulin の種類・量・期間
R: regular (beef), L: lente (beef, pork), A: actrapid (pork), ML: monocomponent lente (beef, pork), H: human (recombinant DNA, S-3300NPH), 数値は使用した insulin 単位数。

症例 (原疾患)	使用した insulin の種類・量・期間
1 55・M (膵臓癌)	{ R : 4 (2月) A : 4 L : 24 ML : 24 } → 生存中
2 51・M (慢性膵炎)	{ R : 6 (5月) ML : 24~26 (0.5日) L : 18 } → H : 22~26 → 生存中
3 70・F (膵内膵管癌)	{ R : 8~16 (4月) L : 18~12 } → (死亡)
4 42・M (膵臓癌)	{ R : 14 (5月) L : 14 } → (死亡)
5 32・F (膵臓癌)	{ A : 18 (1年8月) ML : 14~18 } → (死亡)
6 76・F (膵臓癌)	{ ML : 12~16 (4月) } → 生存中
7 52・M (膵臓・膵管)	{ R : 12~16 (1年2月) A : 12 (8月) L : 16 ML : 16 } → 生存中

図1 Polyethylene glycol (PEG) 法による遊離および総 insulin 値の測定

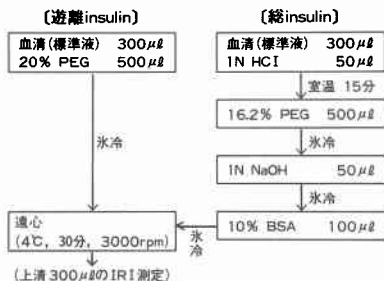
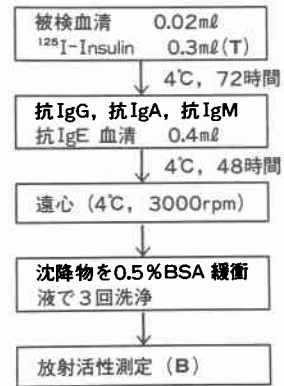


図2 insulin 結合免疫グロブリンの測定法
T: 総放射活性値, B: 沈殿成分における放射活性値



ト (MARKIT, EIA 法) を用いて測定した。

Insulin 結合抗体の免疫 globulin のタイプは specific precipitation 法によって測定した(図2)⁸⁾。すなわち, 患者血清に¹²⁵I-insulin (総放射活性値: T) を加え, さらにおのおの抗ヒト IgA, IgM, IgG, IgE 抗体(ヘキスト社)を添加して沈殿した成分の放射活性値(B)を測定し, B/T (%) で比較した。

Insulin 負荷テストでは actrapid insulin 0.1u/kg・体重を静注して, 経時的(前, 15, 30, 60, 90, 120分)に採血した。検体は血糖値, 総 IRI および遊離 IRI 値, glucagon, adrenalin, noradrenalin, cortisol, growth hormone などの測定に供した。なお, 低血糖症状として冷汗・脱力感・意識障害などが強くなった時点でブドウ糖投与を行って本検査を中止した。

結果

1) 総 IRI 値の経時的変化と血糖値の変動

膵全摘7例の患者における総 IRI 値の経時的変化を片対数グラフで示した(図3)。症例1~4では術後1~2カ月頃から総 IRI 値は急激に増加しはじめた。また症例5では1年4カ月以後から著明な上昇を認めたが, 症例6, 7では現在のところ高値に至っていない。これらの遊離 IRI 値は全例, いずれの測定時においても50μu/ml 以下であった。

なお当センターにおいて, 糖尿病に対して長期間 insulin 投与を受けていた39例の患者のうち, 総 IRI 値が50μu/ml 以上であった者は21例(54%)であった。これらの糖尿病例の総 IRI 値の平均は175±110μu/ml で, 症例1~5の最高値とくらべて有意に低かった。

症例1~5においては, 感染症や下痢がなく, それ

図3 総 IRI 値の経時的変化

遊離 IRI 値は常に $50\mu\text{u/ml}$ 以下, ●—●: A (従来の) insulin, ●---●: B (Monocomponent) insulin, ●=●: C (Human) insulin, 矢印は過血糖頻発開始時期, 丸で囲んだ数字は症例番号

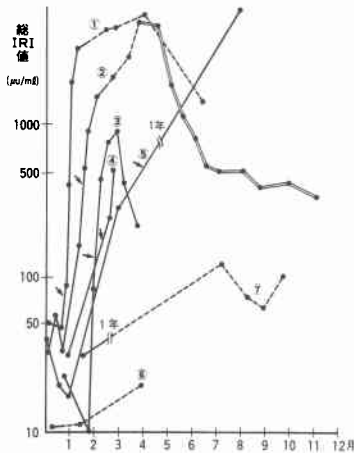
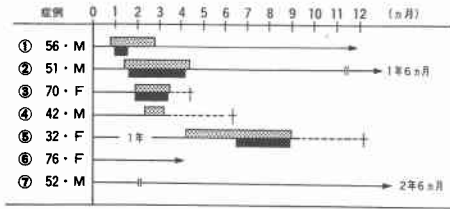


図4 過血糖と低血糖の頻発時期

□: 過血糖 (>300mg/dl) 頻発期間, □: 低血糖 (<60mg/dl)・同症状頻発期間, -----: 経口摂取不安定または不能期間



までとくらべて摂取カロリー量・投与 insulin 量などに著明な変化がないのに, 総 IRI 値が増加しはじめた ($100\sim 800\mu\text{u/ml}$) ころから血糖値の日内変動が不安定となった。すなわち, 症例 1~4 では術後 1~2 カ月ごろから, 症例 5 では 1 年 4 カ月ごろから日中の血糖値が 300mg/dl (食後では 400mg/dl) 以上, 尿糖値で ++ 以上持続することが多くなった (図 4)。一方, 症例 3 では同時期から, また症例 1, 2, 5 では少し遅れて空腹時 (主に夜間) 血糖値が 60mg/dl 以下に降下したり, 冷汗・脱力感・意識障害などの症状を頻発するようになって血糖値のコントロールに困難を覚えた。そのため症例 1 と 2 ではいったん就労不能となったが, その後総 IRI 値の漸減と相ともなって, 低および過血糖は消失して再度社会復帰が可能となった (図 5)。この間, 症例 1 では再入院・持続点滴投与を受け,

図5 症例 2 の経過 (術後約 5 カ月まで) Free IRI は常に $50\mu\text{u/ml}$ 以下。

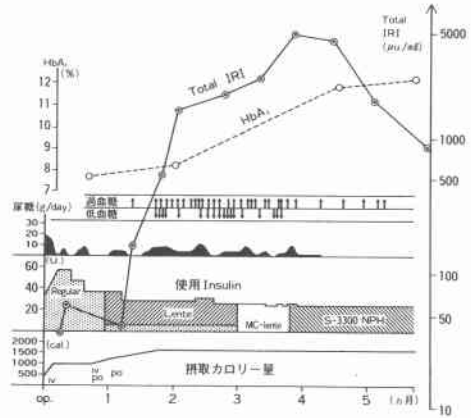


表2 insulin 抗体の免疫グロブリンのタイプ

症 例	検査時の総 IRI 値 ($\mu\text{u/ml}$)	immunoglobulin class (B/T (%))			
		IgG	IgA	IgM	IgE
1	4300	67.3	0.8	0.9	1.6
2	2120	49.8	1.2	1.1	0.9
3	450	51.8	1.1	0.9	2.0
4	510	17.1	0.5	0.6	0.9
7	92	9.7	1.0	1.0	1.6
健康人	5	1.1	1.1	0.9	1.6

Monocomponent insulin に変更した。症例 2 では recombinant DNA human insulin である S-3300 NPH に変更して劇的な改善をみた (図 5)。症例 3~5 ではその後癌再発が明らかとなつて, 死亡に至るまで再入院にて持続輸液・insulin 投与 (insulin の変更はせず) を受けて, 血糖コントロールを行った。なお症例 5 の剖検時, 著明な脂肪肝が認められた。ところで Monocomponent insulin を使用中の症例 6 と 7 では現在のところ, 低・過血糖を頻発することもなく血糖値のコントロールは良好であり, これまでに注射部位の発赤・皮疹やアナフィラキシー様ショック症状をともなった例を認めていない。

2) Insulin 抗体の免疫 globulin 分画

^{125}I -insulin と反応した血清の免疫グロブリンクラスを specific precipitation 法で検索した結果を示した (表 2)。おのおのの免疫グロブリンの中で総 IRI 値の高い症例では IgG の B/T だけが高値を示し, IgA, IgM, IgE の B/T は健康者のそれとくらべても差が認められなかった。

3) Insulin 負荷テストにおける IRI 値・血糖値と各種ホルモンの反応

症例1の insulin 負荷テストの結果を示した(図6, 7)。血糖前値は144mg/dlで、90分後には18mg/dlとなり、冷汗・脱力感・意識障害が著明となった。ここで glucose を投与するとただちに同症状は消失して、120分後血糖値は128mg/dlに回復した。この間、adrenalin が90分後に前値の10.3倍に上昇した以外は、Cortisol, noradrenalin, glucagon, growth hor-

図6 insulin 負荷テスト(症例1)における血糖値とホルモン反応、ホルモン値は負荷前値を1とした。

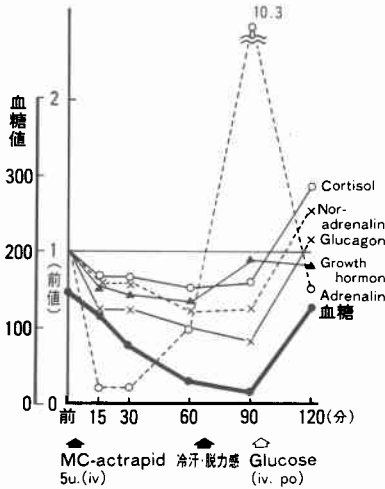


図7 insulin 負荷テスト(症例1)における遊離および総 IRI 値の経時的変化

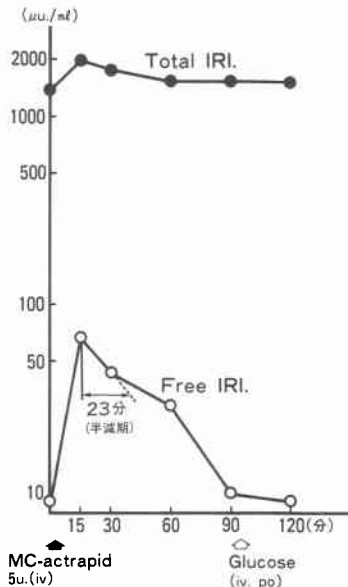


表3 Insulin 負荷テストの結果 (0.1μ/kg 体重の actrapid insulin 静注)

- : no response, + : prompt response, D : delayed response (increase even after normal blood-sugar levels by glucose administration)

症例	Total IRI 前値 (μU/ml)	Free IRI 前値 (μU/ml)	ホルモン反応				
			Glucagon	Cortisol	Growth H	Adrenalin	Nor-Adrenalin
1	1440	23.0 (9)	-	-	-	D	-
2	336	17.1	-	D	D	D	-
6	20	9.1	-	-	+	D	-
7	92	11.2	-	D	D	D	-
健康人	9	8.7	+	+	+	+	not examined

mone などはむしろ血糖値回復後に軽度上昇傾向を認めたにすぎなかった。一方、この間の IRI 値は、総 IRI 値および遊離型とも15分後最高となり、漸次低下した。なお、15分~30分間の遊離 IRI 値の減少速度をもとに、半減期を計算すると23分であった。

症例1(術後5カ月), 症例2(術後1年), 症例6(術後2カ月), 症例7(術後1年8カ月)と健康人における insulin 負荷テストの結果をまとめた(表3)。同一症例に対して経時的に本テストを施行した例はなかったが、総 IRI 値の高いものほど遊離 IRI 値の半減期(15分~30分)の長い傾向がみられた。健康人では、いったん低下した血糖値は自然に回復する傾向がみられたが、膵全摘の4例ではそのような傾向はみられなかった。低血糖に対するホルモン反応は、60分以内に前値の150%以上に上昇したものを遅・陽性(D), 前値の150%以下にとどまっていたものを陰性(-)とした。その結果、健康人ではすべてのホルモン反応は陽性であったが、膵摘後の4例はすべて glucagon と nora-drenalin 反応は陰性, adrenalin 反応は遅・陽性であった。また症例6の growth hormone 反応を除くと、growth hormone と cortisol の反応は遅・陽性または陰性または陰性であった。cortisol と growth hormone の反応性は低血糖頻発歴の有(症例1, 2)・無(症例3, 4)との間には一定の傾向がみられなかった。総 IRI 値の低いものほど growth hormone の反応性が若干良好で、術後経過の長い症例の方が cortisol の反応性はやや良好であった。

考 察

膵全摘後における血糖管理上の特徴として、(1) insulin 依存性 Type-I 糖尿病や広範膵摘後糖尿病にくらべて insulin 必要量は少量ですむことと、(2) 血糖値の変動が激しく容易に低血糖に陥りやすく、また低血糖からの回復能も乏しい(Hypoglycemia unre-

sponsiveness)ことがあげられる。これらの現象はこれまで膵外分泌能の脱落⁹⁾や、最近では神経叢の郭清による消化吸収障害、膵 glucagon の消失ならびに抗 insulin ホルモン系の機能低下¹⁰⁾や、生体の insulin に対する感受性の低下¹¹⁾などの面から説明されてきた。本稿では主として insulin 治療上最も基本的な問題、すなわち insulin 抗体による影響をみるため、消化吸収障害や感染症が顕著でなく、比較的全身状態の安定していた症例・期間に限定して検討した。

insulin 抗体価の測定についてはこれまで数多くの方法が紹介されている¹²⁾が、各法とも長所・短所があり抗体価を測定する絶対的な方法はない。著者らが用いた PEG は抗原抗体反応には干渉せず、 γ -globulin を特異的に沈殿させることを利用した簡便な方法である。ただし、原法では遊離 insulin の共沈が多いという欠点を有していたが、本稿で用いた方法では PEG 濃度や酸処理後 PEG 添加までの時間を改良して高い精度があらかじめ確認されている¹³⁾。結合 IRI (総 IRI - 遊離 IRI) 値は抗体価をよく反映し⁷⁾、しかも微量の変化が問題とならないような臨床的な指標として十分なものと考えられる。

ところで血中に insulin 抗体が存在すると、insulin は抗体と質量作用の法則にしたがって結合あるいは解離するとされている¹⁴⁾。すなわち多量の抗体が存在すると投与した insulin の大部分は結合 insulin となるが、残りの遊離 insulin が消費されてくると、結合 insulin の一部は解離して遊離 insulin になるわけである。その際、遊離 insulin は主として肝 insulinase などの degrading enzyme によって 4~7 分の半減期で分解されるが、一方抗体と結合した insulin は不活性な immune complex として網内系で代謝されるので長く¹⁵⁾、その半減期は 3 日ともいわれている。したがって注射された insulin 効果は同抗体が存在するとしばらくの間は減弱するが、夜間やそれ以後まで遷延化してることが考えられる。実際、中川ら¹⁶⁾はその程度は血中に存在する抗体価に比例することを認め、笠間ら¹⁷⁾も insulin 免疫家兎では正常家兎に比べて insulin 注射後の血糖下降曲線も著明に遅延することを報告している。なおこれらの報告は有膵状態におけるものであり、内因性 insulin 分泌の影響を完全には否定できない。しかし著者らの膵全摘後の抗体陽性例においても、遊離 insulin の半減期 (insulin 静注負荷テストにおいて) は著明に延長しており、実際皮下注射においてさらに作用の遷延化が認められるのではないかと考えら

れる。ちなみに小西ら¹⁸⁾は膵全摘後では術後経過の長いものほど insulin 静注負荷テスト時の insulin 半減期は延長し、糖同化率も低下していたことを認めているが、この現象は insulin 抗体の影響のためと考えるのが最も妥当であろう。

一般に insulin 治療中の糖尿病患者では高率に抗体が出現するが⁴⁾⁵⁾、それでも前述のごとき治療困難な insulin 耐性やさらに低血糖にいたるほどの症例はまれである。

その理由として、膵全摘後では短期間のうちに insulin 抗体値が著明な高値にいたったためかもしれない。たとえば糖尿病患者の場合ははるかに長期間の insulin 投与がなされていたにもかかわらず総 IRI 値は有意に低値である。また症例 1, 2のごとく、総 IRI 値が減少傾向を示しているときには (高値であっても) 血糖 control は安定していたことから、抗体量の絶対値よりもその変化 (増加) の程度が大きな原因となっていた可能性が考えられる。それでは、insulin 製剤にそれほど差異がないのに膵全摘後ではこのように急激かつ多量の抗体産生が生じるのかという疑問が残る。ちなみに糖尿病患者において Anderson ら¹⁹⁾は insulin 投与量・期間・年齢・性別などとは無関係で、Chorles ら²⁰⁾は HLA (Human leucocytic antigen) と関係があると記しているが、いずれにしても個人差として解釈されている。一方、膵全摘後の特徴として、術直後から回復期にいたるまで高カロリー輸液にみあう大量の insulin (40~100u/日) が投与されているとか、投与 insulin のすべてはまず大循環系に取りこまれるとか、膵摘後における免疫反応の変化なども考えられるが、現時点では推測の域を出ない。

したがって、現時点においては膵全摘後経時的に insulin 抗体量を測定していくことは重要である。たとえばグリコシルヘモグロビン値は過去 1~3 カ月の retrospective な指標²¹⁾²²⁾にはかならないが、insulin 抗体は prospective な指標となりうるからである。その際、微量の抗体しか測定できなくても、その後急速に増加することが予想されるからである。また著者らの症例では抗体はすべて IgG-globulin によるものであったが、アナフィラキシーショックを合併した症例²³⁾も認められており、IgE-globulin の上昇との相関も報告されている²⁴⁾。よって insulin 抗体陽性と判断した場合には、その免疫 globulin class の検索を行うことも必要であろう。

つぎに insulin 負荷時のホルモン反応 (表 3) につい

て考察すると、膵欠落状態では glucagon (膵外)・Cortisol, growth hormone, catecholamine などの抗 insulin 系ホルモン反応は一般に不良で、とくに低血糖症状発症以前の早期に上昇したものはほとんどなかった。このことは、膵全摘者では、これらのホルモンが低血糖を予防するような微妙な働きをしているのではなく、むしろ発生した低血糖 crisis に対する回復のためにしか働いていないことを示唆する所見であり、低血糖誘発の直接原因は insulin 抗体によるものであろう。

最後に、いったん insulin 抗体が出現・増加して insulin 耐性状態になった場合、その時点で低血糖を合併していないからといって、単に insulin 投与量を増加することは避けるべきである。糖尿病症例においては、(1) insulin 製剤の変更、(2) 注射時刻を早める、(3) steroid 剤の投与²⁵⁾²⁶⁾、(4) 脱感作²⁴⁾などの方法が知られている。しかし膵全摘患者に後二者の方法を応用することは過血糖やケトアシドーシスを増悪させ、重篤な病状に陥ることが危惧される。(2)の注射時刻を早めることも、抗体量の著しい日々の変化に即応していくことが困難で、実地臨床上不可能といえよう。したがって現在最も確実な方法は、(1)の insulin 製剤の変更であろう。症例1では monocomponent 製剤に変更(ウシ/ブタ比も低下)するだけで改善したが、症例2ではそれだけでは改善せず、ヒト insulin に変更して劇的な改善をみた。このことは、従来の insulin よりも monocomponent 製剤²⁷⁾が、種属間ではウシよりはブタが、またそれよりもヒト insulin の方が抗原性が低いという一般的な傾向と一致する結果であった。近年糖尿病治療としてヒト insulin 試験が数多く行われているが、抗体量の低下と相応した insulin resistance allergy の改善例が報告²⁶⁾²⁹⁾されている。したがって今後膵全摘患者の replacement therapy としてヒト insulin 製剤が主流を占めることは確実であろう。ただし、ウシ・ブタで感作された抗体とヒト insulin が免疫学的に交差したり、ヒト insulin で allergy 反応を示した例も報告³⁰⁾³¹⁾されているので、ヒト insulin 使用後も膵全摘患者の insulin 抗体の出現については十分な注意を払っていくべきことはいうまでもない。

結 語

膵全摘後の患者では高率に insulin 抗体が増加し、それによって容易に血糖の調節が困難となることが判明した。したがって insulin 抗体を経時的に測定していくことは膵全摘後患者にとっては不可欠であると考

えられた。今後ヒト insulin 製剤の普及によって、同様の合併症が完全に消失していくのか、否かについても注意深く観察していく必要がある。

文 献

- 1) Pliam MB, ReMine WH: Further evaluation of total pancreatectomy. Arch Surg 110: 506—512, 1975
- 2) 佐藤寿雄, 松野正紀, 能登 陸ほか: 膵全摘術一術後の病態とその対策を中心として. 手術 24: 905—915, 1975
- 3) McCullagh EP, Cook JR, Shirrey EK: Diabetes following total pancreatectomy—Clinical observation of ten cases. Diabetes 7: 298—307, 1958
- 4) 蛸谷 功: インスリン抗体の臨床的研究—インスリン抗体の量的および質的検討. 新潟医学会誌 92: 762—771, 1978
- 5) Berson SA, Yalow RS, Bauman A et al: Insulin-I¹²⁵ metabolism in human subjects: Demonstration of insulin-binding globulin in the circulation of insulin-treated subjects. J Clin Invest 35: 170—190, 1956
- 6) 平田幸正, 石津 汪, 大内伸夫ほか: インスリン自己免疫を示した自発性低血糖の1例. 糖尿病 13: 312—320, 1970
- 7) 中川昌一: インスリン抗体測定法. Diabetes J 4: 39—41, 1976
- 8) Christiansen H: A new method for determination of insulin binding immunoglobulins in insulin-treated diabetic patients. Horm Metab Res 2: 187—188, 1970
- 9) 鈴木 敏, 松本由朗, 西村一郎ほか: 膵全切除後の術後管理と社会復帰. 外科 41: 665—671, 1979
- 10) Muller WA, Brennan MF, Tan MH et al: Studies of glucagon secretion in pancreatectomized patients. Diabetes 23: 512—516, 1974
- 11) Norgaard A, Thaysen TH: Clinical investigation into the effect of intravenous injection of insulin. Acta Med Scand 72: 492—510, 1929
- 12) 中山秀隆: インスリン抗体. 総合臨 27: 1519—1524, 1978
- 13) 笹隈富治子, 松宮和人, 石川 治ほか: PEG-EIA法による抗インスリン抗体存在血清中の遊離および総インスリン測定法. 臨化 14: 295—305, 1985
- 14) Berson SA, Yalow RS: Quantitative aspects of the reaction between insulin-binding antibody. J Clin Invest 38: 1996—2061, 1959
- 15) Frikke MJ, Gingerich RL, Stranahan PD et al: Distribution of injected insulin and insulin-antibody complexes in normal and insulin-im-

- munized animals. *Diabetologia* 10 : 345—351, 1974
- 16) 中川昌一：血中抗体。糖尿病 9 : 357—361, 1966
- 17) 笠間俊男, 中島久代, 米沢正一ほか：Monocomponent Insulin に関する研究。第一報。効力の持続性について。糖尿病 18 : 29—33, 1975
- 18) 小西克彦, 西村一郎, 麻田 勇ほか：膵全切除後の糖質代謝—とくに外因性インスリンの代謝に関する研究。日外宝 44 : 465—473, 1975
- 19) Anderson OO: Insulin antibody formation. 1. The influence of age, sex infections, insulin dosage and regulation of diabetes. *Acta Endocrinol* 71 : 126—140, 1972
- 20) Chorles MA, Ong K, Slater L et al: Immunologic implications of insulin delivery and the role of immune complexes in diabetic sequelae. *Diabetes Care* 5 : 88—92, 1982
- 21) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL et al: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295 : 417—420, 1976
- 22) 丸上善久, 尾形佳郎, 遠藤昌夫ほか：膵全摘後の赤血球内 glycosylated hemoglobin 値の変動に関する研究。外科と代謝・栄 18 : 435—442, 1984
- 23) Hanauer L, Batson JM: Anaphylactic shock following insulin injection. *Diabetes* 10 : 105—109, 1961
- 24) Lieberman P, Patterson R, Metz R et al: Allergic reactions to insulin. *JAMA* 215 : 1106—1112, 1971
- 25) Oakley WG, Jones VE, Cunliffe AC: Insulin resistance. *Br Med J* 2 : 134—138, 1967
- 26) Palumbo PJ, Molner GD, Tanxe WN: Adrenal steroid therapy in insulin resistance: A clinical and immunologic study. *Mayo Clin Proc* 39 : 661—666, 1964
- 27) 竹村喜弘, 加瀬和男, 平岩正基ほか：Monocomponent insulin 変更後のインスリン抗体の変動。ホルモンと臨 30 : 1109—1112, 1982
- 28) 中川昌一：ヒト・インスリン。臨科学 20 : 1129—1135, 1984
- 29) 小坂樹徳：わが国における Human insulin (recombinant DNA) の臨床試験成績のまとめ。糖尿病 27 : 365—367, 1984
- 30) 鈴木 裕, 大平誠一, 豊田隆謙ほか：ヒトインスリンにアレルギー反応を示した症例。Diabetes J 12 : 37—41, 1984
- 31) Carveth-Johnson AO, Mylvaganam K, Child DF: Generalized allergic reaction with synthetic human insulin. *Lancet* II : 1287, 1984