

アフェレシスと希少疾患

インスリン受容体異常症 B 型とアフェレシス

岡田 範之^{*1}・森川 貴^{*2}・今西 政仁^{*2}^{*1} 柏友千代田クリニック, ^{*2} 大阪市立総合医療センター

1. 概 念

インスリン受容体異常症 B 型とは、インスリン受容体に対する自己抗体により著明なインスリン抵抗性を示す後天性疾患である。1976 年に Kahn らが、著しいインスリン抵抗性と黒色表皮腫を示す糖尿病 6 症例の中に、先天的なインスリン受容体遺伝子異常による A 型と、後天的に生じたインスリン受容体抗体による B 型の 2 つの臨床型が存在することを報告した¹⁾。比較的稀な疾患ではあるが本邦でも 30 例以上の報告があり、厚生省受容体異常症研究班の報告によると、3:10 の比率で女性に多く、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE), 強皮症, シェーグレン症候群など他の自己免疫疾患を合併し、とりわけ SLE の合併が最も多い²⁻⁵⁾。

本稿では本疾患の病因と治療法を解説し、アフェレシスを行った自験例を紹介する。

2. 病因と特徴

本疾患の原因は、インスリン受容体遺伝子の異常によって生じる A 型と異なり、インスリン受容体に対する自己抗体の出現によるものである。受容体抗体の多くはインスリンとインスリン受容体との結合を競合阻害しインスリン作用を低下させ、著明な耐糖能異常を呈する。

本疾患は白色人種には稀で日本人には比較的多いとされる。厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査班による臨床的特徴を表 1 に示す。注目すべきは耐糖能異常であり、空腹時血糖が 47~600 mg/dl と幅が広く、IRI (immunoreactive insulin) も正常の 10 倍から 100 倍と幅広いが、半数が 100 μ U/ml 以上と高値である。インスリンを大量に使用しても血糖コントロールのできない非常に強いインスリン抵抗性を示す症例から、低血糖を呈するものまであり、同一症例で高血糖から一転して低血糖を示した例なども報告されている。これまでに報告された抗体が多クローン性 IgG であり、抗体の種類によってインスリン様作用を呈す

るものがあるためと解釈される。

3. 診 断

診断基準を表 2 に示す。インスリン抵抗性による高血糖や自己抗体のインスリン作用による低血糖に起因する諸症状に加え、自己免疫疾患の合併や γ グロブリンの増加、自己抗体陽性などの自己免疫異常を疑う検査所見や各種炎症所見があれば、本疾患が疑われる。インスリン受容体に対する自己抗体の存在が証明できれば本疾患と確定診断が可能であり、インスリン受容体抗体は検査専門機関に測定を依頼することが可能である。

4. 治 療

症例により抗体価や抗体の作用も異なるため、画一的な治療法はなく症例に応じた治療を要求される。経時的に抗体価が増減したり、高血糖にて発症し自然寛解した後に低血糖発作を来した症例も報告されている^{6,7)}。

本疾患による高血糖時の血糖コントロールは困難であることが多く、インスリンの大量投与を必要とすることが多い^{8,9)}。血糖コントロール困難例においては、抗体価を下げるためにアフェレシスが試みられ有効性が報告されている^{10,11)}。また、ステロイド、シクロホスファミドやミコフェノレートモフェチルなどの免疫抑制剤の有効例も報告されている^{3,12-14)}。治療困難例での血糖コントロールに IGF-1 の投与が効果的であったとする報告もあり、厚生省特定疾患ホルモン受容体異常調査研究班の報告では、血糖コントロールには IGF-1 が最適としている。

以下にアフェレシスの効果が全く異なる自験例 2 例の臨床的特徴と治療経過を紹介する。

4.1 症 例 1

56 歳, 男性。

主訴: 口渇, 多尿, 体重減少。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 母親が糖尿病。

表1 インスリン受容体異常症 B 型の臨床的特徴

性別	女性/男性	10/13
年齢 (歳)	16~73	
空腹時血糖 (mg/dl)	47~600	
IRI (μ U/ml)	>100	4/8
合併症		
免疫学的異常		9/11
Sjögren 症候群		4/13
PSS		3/13
ataxia telangiectasia		1/13
抗核抗体陽性		7/9
自然寛解		8/13
Acanthosis nigricans		4/11

厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班：統計調査、1979より許可を得て引用。

表2 インスリン受容体異常症 B 型の診断基準

- (1) 診断基準
- (ア) 自覚症状
- ① 高血糖に伴う口渇，多飲，多尿，易疲労感を自覚することもある
 - ② 低血糖を呈しそれに伴う空腹感，冷汗，手足のふるえ，頭痛などを自覚することもある
 - ③ 他の自己免疫疾患を合併していることが多く，皮疹，関節痛，口腔内乾燥感などを自覚することもある
- (イ) 理学所見
- ① 黒色表皮腫
 - ② 皮膚変化，レイノー現象，関節痛など，膠原病に伴う各種の所見を認める
- (ウ) 血液・生化学検査所見
- ① 血糖値の異常（多くは高血糖を呈するが，低血糖を呈する場合もある）
 - ② 血沈亢進， γ グロブリンの増加，各種自己抗体陽性など，膠原病に伴う異常検査所見を認める
- (エ) その他の検査
- ① 患者血中にインスリン受容体に対する自己抗体が存在する
 - ② インスリンに対する血糖低下の反応が悪い（インスリン抵抗性の存在）
- (オ) 鑑別診断
- ① 高インスリン血症を呈する異常インスリン血症ならびに家族性高プロインスリン血症は，インスリンに対する血糖低下の反応がよい点で鑑別できる
 - ② 他の高インスリン血症ならびにインスリン抵抗性を示す疾患（インスリン受容体異常症 A 型，Rabson-Mendenhall 症候群，妖精症など）とは，インスリン受容体に対する自己抗体が血中に存在することで鑑別できる
 - ③ インスリンノーマやインスリン自己免疫症候群などの空腹時低血糖を示す疾患とは，インスリン受容体に対する自己抗体が血中に存在することで鑑別できる
- (カ) 診断の判定
- 前項エの“その他の検査”の①により診断確定する

厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班：平成7年度総括研究事業報告書；インスリン受容体異常症 B 型の診断の手引き，1995，pp. 2-21 より許可を得て引用。

現病歴：近医で HbA1c 14.6% より糖尿病と診断され，インスリン治療が開始された。インスリン投与量を徐々に 140 単位/日まで増量しても空腹時血糖は 300~400 mg/dl であり，インスリン受容体抗体が陽性であった。精査のため当院を受診後，徐々に手指関節痛が出現，下顎痛も伴うようになり，経口摂取が不可能となり当院へ入院した。

入院時現症：身長 159 cm，体重 56 kg，BMI 22.0 kg/m²，血圧 90/70 mmHg，脈拍 122/分，両側眼瞼浮腫，前額部の紅斑を認めた。

入院時検査所見および診断の根拠：汎血球減少 (WBC 900/ μ l，Hb 6.2 g/dl，Plt 5,000/ μ l)，抗核抗体陽性 (2,560 倍)，顔面の紅斑，手指関節痛から SLE と診断された。糖尿病の病態については，抗インスリン受容体抗体が陽性であり SLE を合併していることからインスリン受容体異常症 B 型と診断した。

入院後経過：汎血球減少に対しステロイドパルス療法に引き続きプレドニゾロン (60 mg/日) が投与されたが改善なく，骨髓検査を行ったところ血球貪食像が確認された。SLE に合併する血球貪食症候群と診断し，全血漿交換を 8 回実施したが汎血球減少は改善しなかった。

血糖コントロールについては，入院時はインスリン 2,400 単位/日を持続注入し 150 mg/dl 程度の血糖値であったが，前述の血漿交換の後にインスリン必要量は 36 単位/日まで激減した。

しかし，血球貪食症候群は改善せず DIC を併発し，入院後 11 日目に死亡された。

本症例は SLE の疾患活動性が高く血球貪食症候群を併発し治療抵抗性であったため，救命できなかった。インスリン抵抗性に関してはアフエレシスにより改善しており，抗体除去が有効であったと考えられる。

4.2 症例 2

75 歳，男性。

主訴：食後の脱力感と冷汗。

既往歴：特記事項なし，家族歴：特記事項なし。

現病歴：食後の脱力感と冷汗を伴う低血糖症状が出現し近医で耐糖能異常と高インスリン血症を指摘され，当院に入院した。

入院時現症：身長 163 cm，体重 54 kg，BMI 20.3 kg/m²。

入院時検査所見および診断の根拠：空腹時血糖は 92 mg/dl，HbA1c は 6.5% であった。75 g OGTT 検査にて 0 分後，60 分後，120 分後の血糖値および IRI は

各々, 76, 281, 412 (mg/dl), 154, 352, 959 (μ U/ml) であり, 著明なインスリン抵抗性を呈した. 抗インスリン抗体は陰性であったが抗インスリン受容体抗体が 65.6% と著明に高値であったことから, インスリン受容体異常症 B 型と診断した.

入院後経過: 入院後血糖コントロールは悪化し HbA1c 13.4% となり, ボグリボースやトログリタゾンを投与したが無効であった. インスリン治療は著明なインスリン抵抗性が判明していたため行わなかった. 抗インスリン受容体抗体の除去を目的に計 16 回の二重膜濾過血漿交換療法 (double-filtration plasma pheresis: DFPP) を実施したが, 血糖値は一時的に 79 mg/dl へ低下するも DFPP 終了後には 220 mg/dl まで上昇した. その後, 免疫抑制剤 (シクロフォスファミド 1,000 mg/日 3 コース及びシクロスポリン 50 mg/日) を試みたが血糖値は低下しなかった. 更に 6 回の血漿交換を追加したところ血糖値は一時的に正常化し HbA1c も 7.1% まで低下したが, 抗インスリン受容体抗体は 83.5% と依然高値であった. そこで, IGF-1 (0.4 mg/kg/日) の投与を開始したところ, 食後血糖も含め血糖値が低下し HbA1c は 7.5% へ低下した.

本症例はアフエレシスでの抗体除去によって血糖改善効果は得られるものの一時的であり, 免疫抑制療法によっても抗体産生が抑制できなかつた症例である. 最終的に IGF-1 が奏功したが, 適切な治療法の見極めが困難であった症例である.

5. 結 語

本疾患は稀な病態を呈しているが, 他の自己免疫性疾患の合併が多く近年はインスリン受容体抗体の測定が容易となったことなどから, 確定診断は困難ではない. しかしながら, 治療への反応性については一定の傾向はなく, 薬物療法からアフエレシスまで広い範囲で試行錯誤が必要となる可能性を念頭に置き治療を進める必要があると考える.

文 献

1) Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al: The syndromes of insulin

- resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* **294**: 739-745, 1976
- 2) Baird JS, Johnson JL, Elliott-Mills D, Opas LM: Systemic lupus erythematosus with acanthosis nigricans, hyperpigmentation, and insulin receptor antibody. *Lupus* **6**: 275-278, 1997
- 3) Moller DE, Ratner RE, Borenstein DG, Taylor SI: Autoantibodies to the insulin receptor as a cause of autoimmune hypoglycemia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* **84**: 334-338, 1988
- 4) Tsokos GC, Gorden P, Antonovych T, et al: Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to autoantibody to insulin receptors. *Ann Intern Med* **102**: 176-181, 1985
- 5) Yamasaki H, Yamaguchi Y, Fujita N, et al: Anti-insulin receptor autoantibodies in a patient with type B insulin resistance and fasting hypoglycemia. *Acta Diabetol* **37**: 189-196, 2000
- 6) Di Paolo S, Giorgino R: Insulin resistance and hypoglycemia in a patient with systemic lupus erythematosus: Description of antiinsulin receptor antibodies that enhance insulin binding and inhibit insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 650-657, 1991
- 7) Flier JS, Bar RS, Muggeo M, et al: The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies: Spontaneous remission or receptor proliferation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* **47**: 985-995, 1978
- 8) DeClue TJ, Shah SC, Marchese M, Malone JI: Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab* **72**: 1308-1311, 1991
- 9) Flier JS, Kahn CR, Roth J, Bar RS: Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science (New York)* **190**: 63-65, 1975
- 10) Eriksson JW, Bremell T, Eliasson B, et al: Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. Case report. *Diabetes Care* **21**: 1217-1220, 1998
- 11) Page KA, DeJardin S, Kahn CR, et al: A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **3**: 835-840, 2007
- 12) Gehi A, Webb A, Nolte M, Davis J, Jr: Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* **48**: 1067-1070, 2003
- 13) Kawanishi K, Kawamura K, Nishina Y, et al: Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* **44**: 15-21, 1977
- 14) Tritos NA, Mantzoros CS: Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 3025-3030, 1998