

異なった治療反応性を呈した SLE 合併インスリン受容体異常症 B 型の 2 例

堀江 一郎^{*1} 山崎 浩則^{*2} 川尻 真也^{*3} 植木 郁子^{*1} 中村 寛^{*4}
厨 源平^{*4} 佐藤 剛^{*1} 古林 正和^{*1} 桑原 宏永^{*1} 尾崎 方子^{*2}
阿比留教生^{*1} 川崎 英二^{*4} 江口 勝美^{*1,*3,*4}

要約：インスリン受容体異常症 B 型は、抗インスリン受容体抗体の異常産生により著明なインスリン抵抗性を呈する稀な疾患であり、SLE などの自己免疫疾患を高頻度に合併する。経験した 2 例の臨床的特徴と治療効果を比較した。症例 1 は 50 歳、女性。SLE の診断時に PG 220 mg/dl、IRI 830 μ U/ml、HbA_{1c} 8.0%、抗インスリン受容体抗体陽性より本症の合併が診断された。血糖コントロールに rhIGF-1 (10 mg/日) 投与が著効した。SLE 診断時から開始したステロイド療法によって、SLE と本症は平行して寛解した。症例 2 は 59 歳、男性。SLE の診断時に PG 67 mg/dl、IRI 316 μ U/ml、HbA_{1c} 9.5%、抗インスリン受容体抗体陽性より本症の合併が診断された。血糖コントロールに rhIGF-1 は無効であった。さらにステロイド療法で両疾患の活動性は軽快せず、むしろ血糖値は悪化した。しかし、免疫抑制剤(シクロホスファミド、シクロスポリン A)の投与によって SLE の活動性低下と共に本症も軽快した。本 2 症例は、SLE を合併した点では類似するものの治療の反応性が著しく異なった。インスリン受容体異常症 B 型の治療を考える上で、抗インスリン受容体抗体の clonality と基礎疾患の活動性の違いによる免疫抑制療法に対する反応の違いを考慮することが重要と考えられた。

Key words : ① インスリン受容体異常症 B 型(type B insulin resistance) ② 抗インスリン受容体抗体(anti-insulin receptor autoantibodies) ③ 全身性エリテマトーデス(SLE : systemic lupus erythematosus) ④ インスリン様成長因子-1 (IGF-1) ⑤ 免疫抑制剤(immunosuppressant)

[糖尿病 52(12) : 957~963, 2009]

はじめに

インスリン受容体異常症 B 型は、異常産生された抗インスリン受容体自己抗体によって高度のインスリン抵抗性と著明な高血糖が生じる極めて稀な疾患である^{1~4)}。本症は、後天的な自己免疫異常と考えられており、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することが特徴である^{2,3,5)}。血糖コントロールに対して、大量インスリン療法やイ

ンスリン抵抗性改善薬は通常無効である。しかし、遺伝子組換えヒトインスリン様成長因子 1 型(recombinant human insulin-like growth factor-1 : rhIGF-1) は、骨格筋の IGF-1 受容体を介してインスリン様作用を発揮するため、本症の血糖コントロールにしばしば用いられる^{4,6,7)}。また、自己免疫機序の改善に対して、副腎皮質ステロイドや各種免疫抑制剤、血漿交換療法などが行われることが多い^{2,3,5,8~12)}。最近では、CD20 モノクローナル抗体が著効した報告もあり¹³⁾、

^{*1} 長崎大学病院第一内科 内分泌・代謝内科(〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1)

^{*2} 長崎大学保健・医療推進センター(〒852-8521 長崎市文教町 1-14)

^{*3} 長崎大学病院第一内科 リウマチ・膠原病内科

^{*4} 長崎大学病院生活習慣病予防診療部

連絡先：山崎浩則(〒852-8521 長崎市文教町 1-14 長崎大学保健・医療推進センター)

受付日：2009 年 2 月 18 日

採択日：2009 年 8 月 27 日

Table 1 Laboratory findings of Case 1 and Case 2 on admission

	Case 1	Case 2		Case 1	Case 2		Case 1	Case 2
CBC						Diabetes-related		
WBC($/\mu\text{l}$)	4700	2900	freeT ₄ (ng/dl)	1.24	1.11	fasting PG(mg/dl)	220	67
Hb(g/dl)	10.2	7.1	TSH($\mu\text{U}/\text{ml}$)	0.97	1.63	fasting IRI($\mu\text{U}/\text{l}$)	830	316
Plt($\times 10^3/\mu\text{l}$)	109	29	IgA(mg/dl)	593	413	fasting CPR(ng/ml)	11.1	3.08
			IgG(mg/dl)	3,259	2,760	Urine CPR($\mu\text{g}/\text{day}$)	637	416
Biochemistry			IgM(mg/dl)	122	274	HbA _{1c} (%)	8.0	9.5
Na(mEq/l)	135	134	C ₃ (mg/dl)	34.0	24.4	total ketone(mmol/l)	874	—
K(mEq/l)	3.4	3.9	C ₄ (mg/dl)	15.6	3.0	Acetoacetate($\mu\text{mol}/\text{l}$)	164	—
Cl(mEq/l)	99	103	CH ₅₀ (U/ml)	12.0	15.6	3-OHBA($\mu\text{mol}/\text{l}$)	710	—
BUN(mg/dl)	11	9	ANA(titer)	2,560	160	anti-GAD Ab	(-)	(-)
Cr(mg/dl)	0.5	0.5	ssDNA Ab(U/ml)	114.0	32.3	anti-insulin Ab(%)	3.8	7.6
TP(g/dl)	6.0	7.5	dsDNA Ab(U/ml)	10.3	6.7	anti-insulin receptor Ab(%)		
Alb(g/dl)	3.4	3.0	Sm Ab(U/ml)	282.2	4.8		94.4	96.6
T. Chol(mg/dl)	135	110	RNP Ab(U/ml)	236.6	25.3	insulin tolerance test		
TG(mg/dl)	49	81				K index(%/min)	0.2	—
T. Bil(mg/dl)	0.7	1.1	Urinalysis					
AST(IU/l)	19	23	pH	6.0	6.0	SLEDAI(SLE disease activity index)		
ALT(IU/l)	22	12	blood	(-)	(+)	score	10	26
LDH(IU/l)	211	382	glucose	(+++)	(+)			
ALP(IU/l)	325	325	protein	(-)	(+)			
γ -GTP(IU/l)	9	77	ketone	(++)	(-)			
CRP(mg/dl)	0.16	0.91	U-protein(mg/day)	90	519			
cortisol(mg/dl)	10.8	14.0	Ccr(ml/min)	95	88			

B 細胞成熟抑制がその機序と考えられている。しかし、それぞれの治療法に対する治療効果は報告によってさまざまであり、今のところ有効な治療法は確立していない。一方では、自然寛解したと考えられる例も報告され¹⁴⁾、臨床経過は実に多様である。今回、われわれは SLE の疾患活動期に発症した点で共通するものの、治療反応性に著しい違いがみられた 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：50 歳，女性。

主訴：口渇，多飲，体重減少。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：49 歳時，蝶形紅斑とレイノー現象が出現。50 歳時に SLE と診断されプレドニゾロン(30 mg/日)が開始された。この時，初めて 300 mg/dl 近い高血糖と HbA_{1c} 8.0% を認め，糖尿病と診断され，強化インスリン療法が開始された。しかし，インスリン投与量を増量しても血糖コントロールがつかないため，当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 148 cm，体重 51 kg，BMI 23.3 kg/m²，血圧 115/60 mmHg。頬部蝶形紅斑，多毛，項部と腋窩の黒色表皮腫を認めた。手関節腫脹，ソーセージ様手指，レイノー現象，下腿浮腫を認めた。ア

キレス腱反射は陽性であり両足内踝の振動覚は正常であった。

入院時検査所見(Table)および診断の根拠：貧血，血小板減少，低補体血症，抗 ds-DNA 抗体などの自己抗体の出現は，SLE が活動期であることを反映した。糖尿病の病態については，空腹時血中 IRI(immunoreactive insulin)が 830 $\mu\text{U}/\text{ml}$ であること，インスリン負荷試験で得られた K 値が 0.2%/min より，高度のインスリン抵抗性であると判断できた(Fig. 1a)。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 94.4% と著明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：インスリン量を徐々に 610 単位/日まで増量したところ，空腹時血糖は第 7 病日頃には低下し，第 10 病日以降はほぼ 100 mg/dl 未満を維持したが，1 日平均血糖は約 500 mg/dl から約 350 mg/dl くらいまで低下したものの，それ以上の血糖低下は得られなかった(Fig. 2)。第 33 病日に行った rhIGF-1 の 1 回皮下注射では，180 分で約 30 mg/dl の血糖降下を認め(Fig. 1b)，rhIGF-1 10 mg/日の使用による血糖プロファイルはインスリン 610 単位/日の使用時と比較して，明らかな改善を認めた(Fig. 1c)。SLE の診断時点から開始したステロイド治療をそのまま継続したところ，SLE の活動性低下と平行して，抗インス

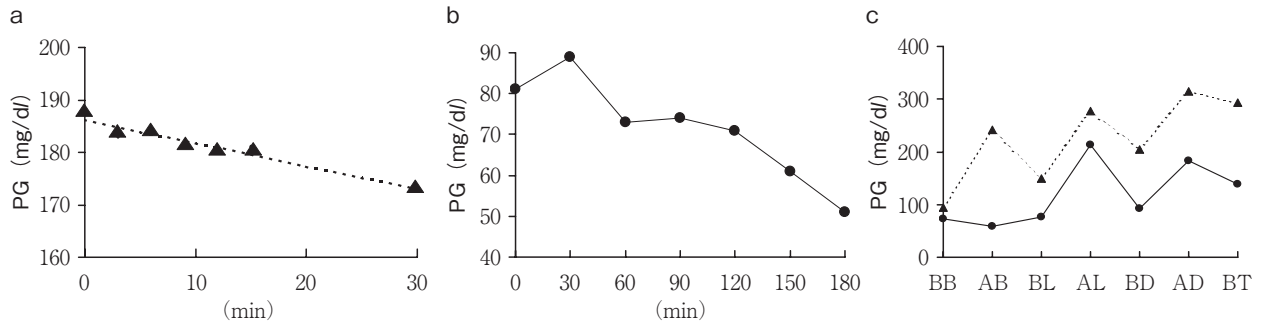


Fig. 1 Insulin and rhIGF-1 effect on hyperglycemia of Case 1. a: Insulin challenge test. 0.1 unit/kg regular insulin was intravenously injected and plasma glucose levels were measured at indicated time points. b: rhIGF-1 challenge test. 0.1 mg/kg rhIGF-1 was subcutaneously injected and plasma glucose levels were measured at indicated time points. c: Plasma glucose profiles were shown when 610 units per day of regular insulin was used (▲), and 10 mg per day of rhIGF-1 (twice a day) was used (●). BB: before breakfast, AB: after breakfast, BL: before lunch, AL: after lunch, BD: before dinner, AD: after dinner, BT: bedtime.

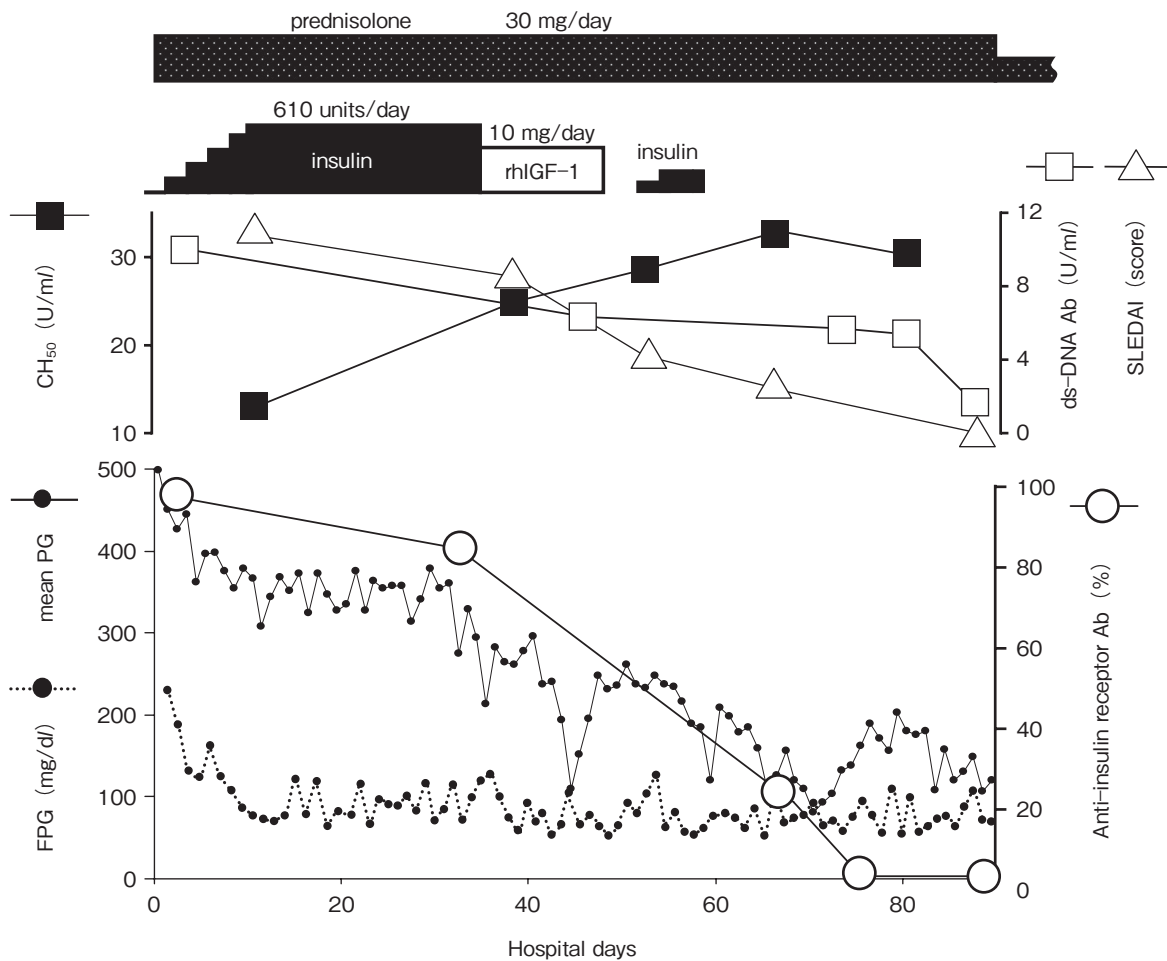


Fig. 2 Case 1 clinical course
SLEDAI: SLE disease activity index.

リン受容体抗体価も低下，消失した。ステロイド投与開始3カ月後には血糖値は完全に正常化した(Fig. 2)。

症例 2: 59 歳，男性。

主訴: 全身倦怠感，体重減少。

既往歴，家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 49 歳よりレイノー現象が出現。59 歳時，咯血にて近医を受診し，原因不明の肺出血と診断された。その後，汎血球減少，多関節炎，全身倦怠感，体重減少を認め SLE と診断され，精査治療目的に当院のリウマチ膠原病内科に入院。それまで糖尿病の指

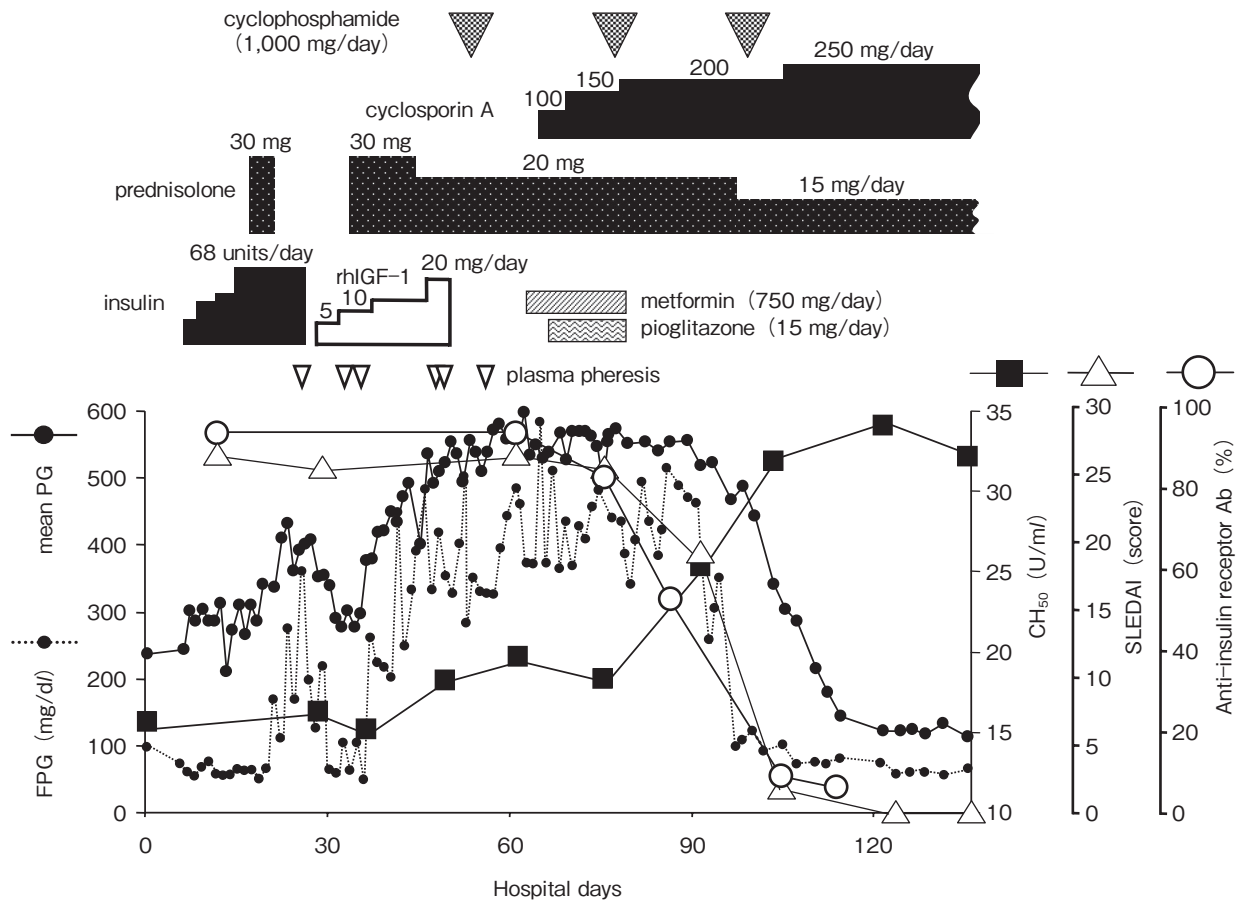


Fig. 3 Case 2 clinical course
SLEDAI: SLE disease activity index.

摘はなかったが、入院時に随時血糖 300 mg/dl と HbA1c 9.5% を認め、糖尿病と診断され、強化インスリン療法が開始となった。しかし、インスリンを増量したが、血糖コントロールが不良のため当科紹介となった。

入院時現症：身長 168 cm、体重 45 kg、BMI 16.0 kg/m²、血圧 102/75 mmHg。眼瞼結膜に貧血著明、手関節に圧痛を認め、寒冷刺激でレイノー現象を誘発した。黒色表皮腫は認めず、アキレス腱反射陽性および両足内踝の下腿振動覚は正常であった。

入院時検査所見 (Table) および診断の根拠：汎血球減少、低補体血症、各自己抗体の出現を認め、SLE に矛盾しない結果であった。SLE の活動性を表す指標である SLEDAI¹⁵⁾ (SLE disease activity index) は、臓器障害や血清マーカーなど 24 項目の身体所見や血清マーカーなどをスコア化したもので、症例 1 の 10 点に比べ、症例 2 は 26 点と高い活動性を示した。また、空腹時 IRI が 316 μ U/ml と著明な高インスリン血症を認め、高度のインスリン抵抗性が考えられた。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価は 96.6% と著明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 (Fig. 3)：インスリンを 68 単位/日まで増量したが、1 日平均血糖および空腹時血糖値は全く改善しなかった。第 18 病日に開始したステロイド療法で血糖は著しく悪化する傾向であったため一時中止し、血漿交換療法開始後に再開した。しかし、症例 1 と異なり、ステロイドの継続投与による SLE 改善はなく、血糖に対しては少なくとも好影響はみられなかった。また、血漿交換療法は血糖降下を認めるも、一時的な効果のみであった。さらに、rhIGF-1 の投与も全く無効であり、これも症例 1 とは異なる治療反応であった。メトホルミンとピオグリタゾンも試みたが無効であった。しかし、その後、免疫抑制剤 (シクロフォスファミド 1,000 mg/日を 3 コースとシクロsporin A 250 mg/日の併用) の投与にて、次第に SLE の活動性は低下し、それと同時に抗インスリン受容体抗体価も低下・消失し、血糖は正常化した。

考 察

インスリン受容体異常症 B 型の最初の報告は、1976 年の Kahn らの論文¹⁾である。以来、100 例以上

の報告があるが、依然、稀な症例である。抗インスリン受容体抗体の産生とそれによる高度インスリン抵抗性が本質的な病態であり、その基礎疾患として SLE に代表される自己免疫疾患を合併することが多い。明らかな自己免疫疾患が診断できない場合でも、抗核抗体など何らかの自己免疫異常を認めることが多い。一般に抗インスリン受容体抗体による著明なインスリン抵抗性の機序は、インスリン受容体とインスリン結合の競合阻害、インスリン受容体の down-regulation の促進、受容体以降のシグナル伝達の阻害であると考えられている¹⁶⁾。一方、本症の臨床像は極めて多彩である。自己抗体の特性の解析では、患者血清から抽出した IgG がインスリン様作用をもつことも、逆の作用をもつこともあり、同一患者であっても抗インスリン受容体抗体は通常ポリクローナルであることが多いと報告されている^{17,18)}。すなわち、発症時から低血糖を呈する症例¹⁹⁾や発症時から高血糖を呈する症例⁹⁾、経過と共に高血糖から低血糖に移行する症例^{9,20)}などが散見され、低血糖が死因となった症例⁹⁾も認める。

本症の治療に関しては、背景が後天的な自己免疫異常であることから、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤が選択されることが多いが、臨床症状が上述のように多彩である上、合併する自己免疫疾患の治療も同時に実施されるため、その治療方法や治療反応性も報告によってさまざまである。ステロイド剤、免疫抑制剤や血漿交換などの有効性を示した報告^{5,8-12)}や、それらが有効性を示さなかった報告⁹⁾がある。さらには rhIGF-1^{6,7)}や CD20 モノクローナル抗体の有効性を示した報告¹³⁾、あるいは自然寛解を認めた報告¹⁴⁾もある。

両症例の SLE は活動期であったため、SLE とインスリン受容体異常症 B 型の双方の寛解を目的として、ステロイド療法(プレドニゾロン 30 mg/日)を開始した。しかし、過去の報告からも分かるように、抗インスリン受容体抗体価の低下と高血糖の改善には、免疫グロブリンの半減期が 20~25 日であることを考慮すると、数カ月を要することが予想された。そこで、ステロイド療法以外で、かつ即効性が期待できる治療も不可欠であった。

症例 1 では、rhIGF-1 療法が投与直後から血糖降下作用を発揮し、継続投与では低血糖を誘発するほどに著効した。その間に、ステロイド療法によって SLE の活動性の指標となる血清補体価(C₃, C₄, CH₅₀)や抗 ds-DNA 抗体価、SLEDAI が改善し、それと平行して抗インスリン受容体抗体価も低下して(阻害率 94.4% から 6.0% へ)、本症の寛解に至った。ステロイド投与から 3 カ月を要した。一方、症例 2 ではステロイド療法は高血糖を更に悪化させ、rhIGF-1 の投与も

全く効果を認めなかった。無効の理由として、ポリクローナルである抗インスリン受容体抗体は、IGF-1 受容体も認識する場合がある²¹⁾ことから、おそらく症例 2 では rhIGF-1 投与で IGF-1 受容体が十分刺激されなかったことが考えられる。一方、症例 1 の精製した IgG を IGF-1 受容体高発現チャイニーズハムスター卵巣細胞(chinese hamster ovary cell: CHO)細胞と同時培養した研究¹⁹⁾において、IGF-1 刺激による IGF-1 受容体やインスリン受容体基質-1 (insulin receptor substrate: IRS-1) のチロシン酸化が、精製 IgG 存在下でも保存されたという結果は、治療効果と合致するものである。

症例 2 に対して血漿交換を試みたが、血糖降下作用は一時的で、ステロイド療法は SLE の活動性も全く改善しなかったばかりか血糖値を更に悪化させた。しかし、シクロフォスファミド(1,000 mg/日, 3 コース)とシクロスポリン A (100 mg/日より開始し, 250 mg/day まで増量)による免疫抑制療法によって、SLE の活動性は次第に低下し、低補体血症や SLEDAI の改善を認めた。平行して、抗インスリン受容体抗体価も低下し(阻害率 96.7% から 8.6% へ)、著しい高血糖は正常血糖レベルまで改善した。

両症例におけるインスリン受容体異常症 B 型に対するステロイド治療の反応性の違いは、基礎疾患となる SLE への治療反応性に強く関連していると思われる。症例 2 の治療前 SLEDAI は 26 点で、症例 1 の 10 点より顕著に高値であったことから、SLE の疾患活動性が高かった可能性が推定され、SLE を寛解させるにはより強力な免疫抑制療法が必要であったと思われる。そして、SLE を十分にコントロールすることが、インスリン受容体異常症 B 型の治療に重要であることが強く示唆される。

本 2 症例の治療反応性を振り返って、SLE の疾患活動性の違いによって、抗インスリン受容体抗体の免疫抑制療法に対する反応性も異なる可能性があるため、SLE の疾患活動性を注意深く評価して治療法を選択すること、そして抗インスリン受容体抗体の clonality の違いによっては、rhIGF-1 療法が必ずしも有効でない場合もあることを知っておくことが重要であると思われる。

本論文の要旨は、第 46 回日本糖尿病学会九州地方会にて発表した。

文 献

- 1) Kahn CR, Filer JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J (1976) The syndrome of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor

- disorders in man. *N Engl J Med* 294 : 739-745
- 2) Allison BG, Alan CM (2005) Syndrome of Extreme Insulin Resistance. In : Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Edit, Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 493-504
 - 3) 荒木栄一, 水流添覚 (2006) 糖代謝 インスリン受容体異常症 (A 型, B 型). 日本臨牀 別冊内分泌症候群 3 第 2 版, 日本臨牀社, 大阪, p 64-68
 - 4) 井村裕夫, 葛谷英嗣 (1984) インスリン受容体異常症の調査成績報告—昭和 59 年度厚生省特定疾患ホルモン受容体異常調査研究班, p 143-146
 - 5) 藤田成裕, 山崎浩則, 瀧野博文, 加藤周子, 山内三壽子, 安部幸弘, 尾崎方子, 宮副治子, 山川賢一, 世羅康徳, 魚谷茂雄, 川崎英二, 山本憲司, 山口義彦, 江口勝美 (2000) 3 カ月で寛解した全身性エリテマトーデス合併インスリン抵抗症 B 型の 1 例. 糖尿病 43 : 1077-1083
 - 6) 古川健亮, 谷口 悠, 奥野陽子, 大原 毅, 小川涉, 白神敦久, 柴田泰伸, 春日雅人 (2008) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) が奏効したインスリン受容体異常症 B 型の 1 例. 糖尿病 51 : 629-634
 - 7) Yamamoto T, Sato T, Mori T, Yamakita T, Hasegawa T, Miyamoto M, Hosoi M, Ishii T, Yoshioka K, Tanaka S, Fujii S (2000) Clinical efficacy of insulin-like growth factor-1 in a patient with autoantibodies to insulin receptors : a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 49 : 65-69
 - 8) 木下 修, 久保恵嗣, 草間昌三 (1988) シェーグレン症候群を合併した抗インスリン受容体抗体によるインスリン抵抗性糖尿病の 1 例. 日内科会誌 77 : 1572-1575
 - 9) Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P (2002) Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance). *Medicine (Baltimore)* 81 : 87-100
 - 10) Kawanishi K, Kawamura K, Nishina Y, Goto A, Okada S, Ishida T, Ofuji T, Kahn CR, Flier JS (1977) Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 44 : 15-21
 - 11) Eriksson JW, Fowelin J, Bremell T, Fredriksson L, Eliasson B, Yu ZW (1998) Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. *Diabetes Care* 21 : 1217-1220
 - 12) Gehl A, Webb A, Nolte M, Davis J (2003) Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 48 : 1067-1070
 - 13) Anthony PC, Stephen T, Ghulam JM (2004) Rituximab therapy for the type B syndrome of severe insulin resistance. *N Engl J Med* 350 : 310-311
 - 14) Flier JS, Bar RS, Muggeo M, Kahn R, Roth J, Gorden P (1978) The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies : spontaneous remission or receptor proliferation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 47 : 985-995
 - 15) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, Bell A, Bloch DA, Corey PN, Decker JL, Esdaile J, Fries JF, Ginzler EM, Goldsmith CH, Hochberg MC, Jones JV, Riche NG, Liang MH, Lockshin MD, Muenz LR, Sackett DL, Schur PH (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 35 : 30-640
 - 16) Fujita N, Yamasaki H, Yamakawa K, Uotani S, Kuwahara H, Degawa-Yamauchi M, Abe T, Ozaki M, Sera Y, Kawasaki E, Takino H, Yamaguchi Y, Eguchi K (2002) Decrease in the insulin receptor protein level by anti-insulin receptor antibodies : role of tyrosine kinase activity and receptor internalization. *Acta Diabetol* 39 : 221-227
 - 17) De Pirro R, Roth RA, Rossetti L, Goldfine ID (1984) Characterization of the serum from a patient with insulin resistance and hypoglycemia. Evidence for multiple populations of insulin receptor antibodies with different receptor binding and insulin-mimicking activities. *Diabetes* 33 : 301-304
 - 18) Yamasaki H, Yamaguchi Y, Fujita N, Kato C, Kuwahara H, Degawa-Yamauchi M, Yamakawa K, Abe T, Ozaki M, Sera Y, Uotani S, Kawasaki E, Takino H, Eguchi K (2000) Anti-insulin receptor autoantibodies in a patient with type B insulin resistance and fasting hypoglycemia. *Acta Diabetol* 37 : 189-196
 - 19) 村上敦子, 岡田洋右, 福島あゆみ, 三澤晴雄, 河野智恵, 谷川隆久, 神田加壽子, 森田美恵子, 田中良哉 (2003) 全身性エリテマトーデスに合併し重度の低血糖発作を来したインスリン受容体異常症 B 型の 1 例. 糖尿病 46 : 527-532
 - 20) 境 俊光, 岡本真由美, 山本暖子, 大西満美子, 村上哲雄, 春日広一, 荻原典和, 朝岡 昭, 林 洋一, 荒川康行 (2005) 高血糖で発症し, 自然経過でインスリン中止後も低血糖が持続したインスリン受容体異常症 type B の 1 例. 糖尿病 48 : 745-749
 - 21) Kasuga M, Sakai N, Kahn CR, Nissley SP, Rechler MM (1983) Antireceptor antibodies as probes of insulin like growth factor receptor structure. *J Clin Invest* 72 : 1459-1469

Abstract

Marked Different Responses of rhIGF-1 and Steroid Therapy in Two Patients with Type B Insulin Resistance Complicated by Systemic Lupus Erythematosus

Ichiro Horie^{*1}, Hironori Yamasaki^{*2}, Shinya Kawashiri^{*3}, Ikuko Ueki^{*1}, Kan Nakamura^{*4},
Genpei Kuriya^{*4}, Tsuyoshi Sato^{*1}, Masakazu Kobayashi^{*1}, Hironaga Kuwahara^{*1}, Masako Ozaki^{*2},
Norio Abiru^{*1}, Eiji Kawasaki^{*4}, and Katsumi Eguchi^{*1,*3,*4}

^{*1} Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

^{*2} Center for Health and Community Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

^{*3} Department of Internal Medicine (Immunology and Rheumatology), Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

^{*4} Department of Metabolism/Diabetes and Clinical Nutrition, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Type B insulin resistance syndrome is an autoimmune disease caused by anti-insulin receptor autoantibodies and is frequently accompanied by other autoimmune disorders. The choice of treatment modality may thus be difficult in these patients. We report two patients with type B insulin resistance syndrome associated with systemic lupus erythematosus (SLE), whose responses to therapeutic agents differed markedly. Case 1: A 50-year-old Japanese woman with a SLE activity index (SLEDAI) score of 10 had her hyperglycemia treated successfully with recombinant human IGF-1 (rhIGF-1) (10 mg/day), but not even high dose of insulin were effective. Anti-insulin receptor autoantibodies and SLE activity may be dramatically decreased by SLE therapy with prednisolone (30 mg/day). Case 2: In contrast, a 59 year-old Japanese man with a SLEDAI score of 26 had hyperglycemia resistant to IGF-1 therapy, as were anti-insulin receptor autoantibodies and SLE activities to prednisolone. Only intensive immunosuppressive therapy with cyclophosphamide and cyclosporine A was effective in reducing SLE activity, high plasma glucose, and anti-insulin receptor autoantibody titers. The clinical courses of these two patients are highly indicative of differences considering the choice of therapeutic modalities for type B insulin resistance syndrome associated with other autoimmune diseases.