肛門腺癌治療中に発症した 薬剤誘発性インスリン 自己免疫症候群の1例

飯村 洋平¹⁾²⁾ 本告 成淳³⁾ 今中 景子¹⁾ 吉田 知彦⁴⁾ 竹本 稔⁴⁾

要 旨

72歳，男性．肛門腺癌の術後リンパ節転移に対して化学療法を開始．化学療法27コース目施行後，突然の眩暈，ふらつきならびに意識障害が出現し，A病院に救急搬送され，低血糖と診断された．当院の内分泌学的検査より，インスリン自己免疫症候群（insulin autoimmune syndrome：IAS）と診断．チオール基を有するペバシズマブを中止したところ，低血糖発作の頻度は低下した．ペバシズマブ使用時の低血糖発作では，IASの発症を考慮する必要がある．

〔日内会誌 108：784～790，2019〕

ポイント

- ・IASは，自発性低血糖症を起こす，我が国における代表的な疾患である．
- ・生物学的製剤使用に伴うさまざまな自己免疫疾患の発症がこれまで報告されている．
- ・生物学的製剤使用に伴うIASの発症はこれまでに報告がない．

Key words

低血糖，インスリン自己免疫症候群，ペバシズマブ，生物学的製剤，自己免疫疾患

はじめに

近年，がん，自己免疫疾患ならびに代謝性疾患といった幅広い分野において生物学的製剤が使用され，その頻度は急増している．生物学的製剤使用による著しい臨床的効果が報告されている一方で，自己免疫疾患の発症が多数報告されている．その内訳は，全身性エリテマトーデスや血管炎，サルコイドーシス，間質性肺炎，

乾癬，自己免疫肝炎，1型糖尿病と多岐に亘る¹⁾．

インスリン自己免疫症候群（insulin autoimmune syndrome：IAS）は，1970年に平田らによって初めて報告された疾患である²⁾．インスリン注射歴がないにもかかわらず，低血糖発作で発見されること，患者血中に大量のインスリンが存在すること，そして，大部分はインスリン自己抗体と結合していることを特徴とし，自発性低血糖症を起こす，我が国における代表

〔第640回関東地方会（2018/03/10）推薦〕〔受稿2018/08/24，採用2018/12/26〕

¹⁾国際医療福祉大学市川病院薬剤室，²⁾東京大学医科学研究所附属病院薬剤部，³⁾国際医療福祉大学市川病院消化器内科，⁴⁾同 糖尿病・代謝・内分泌内科

Case Report：A case of drug-induced insulin autoimmune syndrome which were developed during the course of treatment for anal adenocarcinoma.

Yohei Iimura¹⁾²⁾，Shigeatsu Motoori³⁾，Keiko Imanaka¹⁾，Tomohiko Yoshida⁴⁾ and Minoru Takemoto⁴⁾；¹⁾Hospital Pharmacy, International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital, Japan, ²⁾Department of Pharmacy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan, ³⁾Department of Gastroenterology, International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital, Japan and ⁴⁾Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital, Japan.

的な疾患である。

今回、我々は、肛門腺癌の治療中に低血糖発作を頻発し、IASと診断され、IAS発症の被疑薬として、抗vascular endothelial growth factor (VEGF) モノクローナル抗体（ベバシズマブ）の関与が強く疑われた症例を経験したため、ここに提示する。

症例

患者：72歳，男性．主訴：意識障害，低血糖発作．現病歴：72歳時，排便困難を契機にA病院受診．肛門腺癌との診断にてマイルズ手術施行．その後，リンパ節転移に対し，mFOLFOX6（mFOLFOX6：5-FU＋レボホリナート＋オキサリプラチン）/ベバシズマブ療法が開始された．27コース目施行（化学療法開始後1年6カ月）翌日に突然の眩暈，ふらつきならびに意識障害が出現し，救急搬送され，低血糖（血糖値57 mg/dl）と診断され，加療を受けた．その後も低血糖発作を繰り返すため，当科に紹介となった．既往歴：特記すべきことはなし．家族歴：父 脳卒中，母 乳がん，兄に劇症肝炎．使用薬剤：ベバシズマブ，5-FU，オキサリプラチン，レボホリナート，プレガバリン25 mg/日，酸化マグネシウム990 mg/日，アムロジピン2.5 mg/日，エソメプラゾール20 mg/日，ゾルピデム5 mg/日，ジスチグミン2.5 mg/日，酪酸菌製剤，大建中湯．身体所見：意識清明．身長162 cm，体重59.3 kg．BMI 22.6 kg/m²．眼球結膜 貧血・黄疸なし，甲状腺触知せず，その他の身体所見では，神経学的所見含めて特記すべき異常なし．血液検査所見：赤血球378万/ml，Hb 11.7 g/dl，白血球3,800/μl（Neut 54.1%，Lymp 27.5%，Mono 5.0%，Eos 12%，Baso 1.4%），血小板17.7万/μl，TP 6.4 g/dl，Alb 3.6 g/dl，BUN 20 mg/dl，Cr 0.9 mg/dl，UA 6.5 mg/dl，総コレステロール275 mg/dl，TG 190 mg/dl，HDL-C 57 mg/dl，LDL-C 187 mg/dl，AST 16 IU/l，ALT

13 IU/l，LD 139 IU/l，ALP 296 IU/l，γ-GTP 51 IU/l，Amy 92 IU/l，Ch-E 261 IU/l，CPK 40 IU/l，Na 139 mEq/l，K 5.0 mEq/l，Cl 105 mg/dl，Ca 8.5 mg/dl，IP 4 mg/dl，CRP 0.29 mg/dl，FBS 89 mg/dl，HbA1c 6.2%，IRI 61.4 μU/ml，CPR 0.99 ng/ml，インスリン抗体50 U/ml以上，TSH 2.8 μIU/ml，ACTH 69.4 pg/ml，FT₃ 2.54 ng/dl，FT₄ 0.9 pg/ml，コルチゾール13.6 μg/dl，抗TPO抗体8.0 IU/ml，TSH-R抗体0.3 IU/l以下．尿検査：比重1.02，pH 7.5，蛋白（±），糖（－），ケトン体（－）．

臨床経過

入院前に意識障害にて救急搬送され，その際の血糖値が57 mg/dlであり，ブドウ糖の投与にて意識が回復していることより，自発性低血糖症の鑑別を行った．インスリンノーマの鑑別のため，48時間絶食試験を施行したが，低血糖は誘発されず，腹部造影CT（computed tomography）では脾臓腫瘍を認めず，否定的であった．これまで経口血糖降下薬の内服歴はなく，空腹時インスリン値がIRI 61.4 μU/mlと高値，インスリン使用歴がないにもかかわらず，インスリン抗体が50 U/ml以上と異常高値であることより，IASと診断した．75 gOGTT検査では，負荷後5時間で低血糖症状が出現し，その際の血糖値は67 mg/dlであった（表）．スキッチャード解析では，図1に示すように， $K_1 = 0.203 \times 10^8$ l/mol， $R_1 = 26.1 \times 10^{-8}$ l/molと低親和性，高結合性のインスリン自己抗体が観察され，インスリン抗体結合率は77%であった．HLA（human leukocyte antigen）型はHLA-DRB1 *04：03．

表 75 gOGTTの結果

負荷後5時間で低血糖症状が出現したため、血糖測定後にブドウ糖の内服を行った。

	負荷前	30分	60分	90分	120分	150分	180分	4時間	5時間	6時間
BG (mg/dl)	96	132	202	243	277	284	284	141	67	105
IRI (μ U/ml)	131	149	203	271	508	614	737	—	—	—
CPR (ng/ml)	1.11	2.22	4.08	6.12	9.20	10.7	13.1	—	—	—

BG : blood glucose, IRI : immunoreactive insulin, CPR : C-peptide immunoreactivity

図1 スキャッチャード解析の結果

ローメモ 糖負荷後に著明な高インスリン血症を来しているが、インスリン抗体と結合しているため、受容体に作用せず、耐糖能障害を生じている。抗体の結合能を超えたインスリンが分泌されることにより、負荷後5時間で低血糖を来したと考えられた。

続いて、薬剤誘発性IASを疑い、これまでIASの発症との関連が報告されている、もしくはチオール基を含む薬剤や自己免疫疾患の誘発が報告されている薬剤を検討した。その結果、抗悪性腫瘍薬として用いていたペバシズマブがチオール基を有し、自己免疫疾患の誘発が報告されていることより、被疑薬として考慮したリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を施行したところ、ペバシズマブ 522 cpm, control 257 cpm, S.I. 203と陽性であったが、ペバシズマブ投与に伴う明らかな

アレルギー反応は認められなかった。

臨床経過を図2に示す。低血糖による救急車搬送等を繰り返していたため、被疑薬であるペバシズマブを一時中止した。その結果、漸次、低血糖発作の頻度は低下し、血中IRI (immunoreactive insulin) も低下した。しかし、インスリン自己抗体価は低下せず、flash glucose monitoringを施行したところ、無自覚低血糖が観察されたため、ステロイド治療を開始した。その後、IRI及びインスリン自己抗体価共に低下し、flash Glucose Monitoring上も低血糖発作は消失した。

考察

本症例は、インスリン注射歴がないにもかかわらず、重症の低血糖発作を起こし、血中には大量のインスリンが存在し、大部分のインスリンが自己抗体と結合していることより、IASと診断した。

我が国において、IASは自発性低血糖症を起こす疾患として、インスリンノーマ、膵外腫瘍に次いで3番目に多い疾患であり、好発年齢は60～69歳と比較的高い³⁾。特定のHLAと強く関連することが報告されており、本症例のDRB1*04:03もIASとの関連が報告されている^{4,5)}。

IASを誘発する薬剤では、特にBasedow病治療のためのチアマゾールの報告が多く、その他、 α -リポ酸、チオプロニン、プシラミンならびにグルタチオン等のチオール基を含むものが報告されている⁶⁾。そのメカニズムとして、チオール基を有する薬剤により、内因性インスリンの

図2 臨床経過

ジスルフィド結合が還元され、通常、露呈しないインスリンのエピトープに対する自己抗体が誘発されることが想定されている。一方、チオール基を有さないロキソプロフェンNa、イソニアジドならびにインターフェロン α 等でもIASの発症が報告されており⁷⁾、薬剤誘発性IASの発症メカニズムは十分には明らかではない。本症例では、チオール基を有する薬剤として唯一、ベバシズマブが使用されていた。

ベバシズマブは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して抗悪性腫瘍薬として使用される抗VEGFヒト化モノクローナル抗体である。進行がんの生命予後延長効果が報告されている一方で、好中球減少、高血圧ならびに蛋白尿に加え、出血、動脈血栓塞栓症ならびに消化管穿孔といった重篤な副作用が報告されている⁸⁾。

近年、ベバシズマブを含む生物学的製剤使用に伴うさまざまな自己免疫疾患発症に関する報告が相次いでいる。最初の報告は、関節リウマチに使用された抗TNF (tumor necrosis factor)- α

製剤であるインフリキシマブ使用によるもので、インフリキシマブの使用に伴い、抗ds-DNA抗体が陽性になることが示された⁹⁾。2017年に発表された、生物学的製剤使用中に自己免疫疾患を発症した12,731症例 (BIOGEAS Registry) のレジストリー研究によると、50種類の全身もしくは器官特異的な自己免疫疾患が発症し、そのなかでも乾癬が最多であることや、ベバシズマブ使用によっても544症例に何らかの自己免疫疾患が発症したことが報告されている¹⁾。生物学的製剤使用に伴う自己免疫疾患発症の機序は明らかではなく、患者の遺伝的背景に加え、免疫抑制が自己抗体出現に関与することが推測されるが、今後の機序解明が待たれる。

これまでベバシズマブを含めた生物学的製剤使用によるIAS発症の報告はない。本症例ではIASに関連するHLA型を有しており、ベバシズマブのチオール基や免疫抑制作用がIAS発症に関与した可能性が推測される。

IASの治療に関しては、被疑薬の中止により自

然緩解するものが多く³⁾，緩解しない場合は，ステロイドやリツキシマブ¹⁰⁾，血漿交換療法等が有効とされる．生物学的製剤使用に伴う自己免疫疾患も，薬剤中止により75%が寛解する．本症例では，ベバシズマブ中止後，明らかに低血糖の頻度は低下したものの，インスリン自己抗体が50 U/I以上が続いたこと，flash glucose monitoring上も無自覚低血糖を生じていたことから，ステロイドを導入した．その結果，速やかに抗インスリン抗体・IRIの低下及び血糖値の上昇が観察された．

本症例は，ベバシズマブ治療後に低血糖発作が生じ，ベバシズマブ以外の薬剤の変更なしに低血糖頻度が減少したため，ベバシズマブがIAS発症の被疑薬として考えられるが，ベバシズマブとは関係なく，IASの自然経過であった可能性

も完全には否定できない．

最終診断

→ インスリン自己免疫症候群 (IAS)

おわりに

ベバシズマブを含めた生物学的製剤使用中に低血糖発作が観察された場合は，IAS発症を考慮する必要がある．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Pérez-De-Lis M, et al : Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). Expert Opin Drug Saf 16 : 1255-1271, 2017.
- 2) Hirata Y, Ishizu H : Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin. Tohoku J Exp Med 107 : 277-286, 1972.
- 3) Uchigata Y, et al : Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) : clinical features and epidemiology in Japan. Diabetes Res Clin Pract 22 : 89-94, 1994.
- 4) 内潟安子：インスリン自己免疫症候群の新知見．糖尿病 54 : 877-879, 2011.
- 5) Uchigata Y, et al : Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. Hum Immunol 61 : 154-157, 2000.
- 6) Ismail AA : The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia : an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. Clin Chem Lab Med 54 : 1715-1724, 2016.
- 7) 二宮大輔，他：インスリン自己免疫症候群に対する α グルコシダーゼ阻害薬の効果を持続血糖モニターにて確認した1例．糖尿病 55 : 809-814, 2012.
- 8) Keating GM : Bevacizumab : a review of its use in advanced cancer. Drugs 74 : 1891-1925, 2014.
- 9) Charles PJ, et al : Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha : findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis Rheum 43 : 2383-2390, 2000.
- 10) Saxon DR, et al : Novel management of insulin autoimmune syndrome with rituximab and continuous glucose monitoring. J Clin Endocrinol Metab 101 : 1931-1934, 2016.

症例掲載施設紹介

国際医療福祉大学市川病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

当院は「矢切の渡し」で有名な北総線矢切駅から徒歩3分の小高い丘の上に立地し、市川駅や松戸駅から、共にバスで15分程度の場所に位置しています。元々、1939年に結核の化学療法研究を目的に設立された化学療法研究所附属病院を母体に、2017年9月より国際医療福祉大学の5つ目の大学附属病院として再出発しました。

病床数260床と規模は小さいものの、25診療科を有し、他科との連携も積極的に行っています。特に手術や結核治療、人工透析等で入院した患者において、当科に関わる疾患が多く併存し、原疾患の診療と並行して糖尿病をはじめとした当科関連疾患の診断・治療を行っています。

2017年度の当科の診療実績は、外来患者3,197名（延べ人数）、入院患者244名（延べ人数）で、2017年3月に初めて当診療科が開設された後、毎月1回、糖尿病教室を開催しています。看護師・管理栄養士・理学療法士・薬剤師・検査技師等の医療スタッフと連携しながら、多

職種による講義、運動の実践、血糖測定、インスリン自己注射体験ならびにフットケア等の多彩な内容を盛り込み、毎回10名前後の患者に参加していただいております。

スタッフは、糖尿病専門医3名（うち指導医2名）、内分泌専門医・指導医1名、老年病専門医・指導医1名、動脈硬化専門医・指導医1名を含む、2名の常勤医と1名の非常勤医です。また、日本糖尿病学会認定教育施設、日本動脈硬化学会認定教育病院に認定されており、専門医取得を目的とした後期研修も可能です。

当大学では、2017年4月より、国際性を重視した医師の育成を目指し、成田キャンパスに新たに医学部を開設し、1学年あたり20名の留学生（東南アジア各国政府・大学から推薦されたトップクラスの学生も在籍）を含む140人の医学部生が学んでおり、2018年に第2期生が誕生しました。今後、臨床実習等で当院をはじめとする附属病院・関連施設で学ぶことになります。

国際医療福祉大学市川病院
糖尿病・代謝・内分泌内科（糖尿病教室チーム）

ホームページ

<http://ichikawa.iuhw.ac.jp/index.html>

文責：国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・
内分泌内科 准教授
国際医療福祉大学市川病院糖尿病・
代謝・内分泌内科 副部長
吉田 知彦