

### Case 3

นพ.ธีรเจต กิตติภูมิ  
พญ.จิราพร จิรายุเจริญศักดิ์  
ผศ.พญ.วรพภา มโนสร้อย

### Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease)

Insulin autoimmune syndrome (IAS) ได้ถูกนำเสนอครั้งแรกในปี 1970 โดย Yukimasa Hirata จากประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยชายอายุ 47 ปีที่มาด้วยภาวะ severe hypoglycemia หลายครั้ง<sup>1</sup>จากนั้นในปี 1972 ก็ได้มีรายงานในผู้ป่วยชาว Caucasian เป็นรายแรก<sup>2</sup>แต่อย่างไรก็ตามโรคนี้นี้ยังคงพบได้น้อยภายนอกทวีปเอเชีย

ปัจจุบันไม่มีรายงานแน่ชัดในแง่อุบัติการณ์ของโรคนี้ นับตั้งแต่รายแรกในปี 1970 จนถึงปี 2009 พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคดังกล่าวทั้งหมด 380 ราย โดยที่เป็นชาวญี่ปุ่นถึงร้อยละ 90<sup>3</sup> มีความชุกประมาณ 0.017 รายต่อประชากรทั่วไป 100,000 คนในรายงานของประเทศญี่ปุ่น<sup>4</sup> IAS นั้นสามารถพบได้ในทั้งสองเพศพอกัน ซึ่งเพศหญิงจะพบที่ช่วงอายุ 40 ปี และเพศชายที่ช่วงอายุ 70 ปี<sup>5</sup>

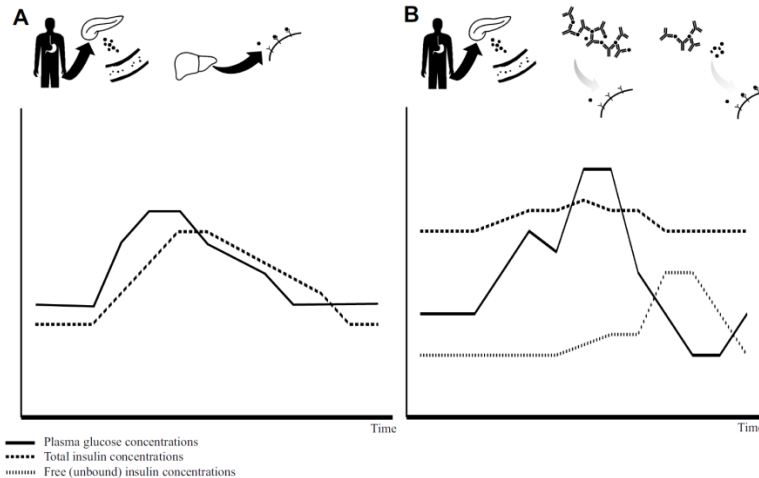
ในปัจจุบันพบว่า Hirata disease สัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรมผ่านยีนของระบบภูมิคุ้มกัน Class II Human Leukocyte Antigen (HLA) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HLA-DR4 ซึ่งพบความสัมพันธ์กับ DRB1\*0406 มากที่สุด แต่สามารถพบ DRB1\*0403 และ DRB1\*0407 ได้เช่นกัน<sup>6</sup> ซึ่งยีนดังกล่าวพบมากในชาวเอเชีย จึงทำให้อุบัติการณ์ของโรคนี้สูงสุดในทวีปเอเชีย นอกจากนี้การไ้ยาและอาหารเสริมบางกลุ่มก็สามารถกระตุ้นให้เกิด IAS ได้ โดยมีรายงานความสัมพันธ์กับยา Carbimazole Methimazole และอาหารเสริม Alpha-lipoic acid มากที่สุด แต่บางรายอาจไม่สัมพันธ์กับปัจจัยกระตุ้นใดๆ

Class	Medication	References	Strenght of the Association
Antithyroid drugs	Methimazole	[9,11,23,29,37-41]	High
	Carbimazole	[42-47]	Medium
Supplements	Alpha-lipoic acid	[33-35,48-52]	High
	Pyritinol	[53,54]	Low
	Glutathione	[21]	Low
	Methionine	[55]	Low
Antihypertensives	Captopril	[22,36]	Low
	Hydralazine	[56,57]	Low
	Procainamide	[56]	Low
	Diltiazem	[22]	Low
Antiplatelet drugs	Clopidogrel	[58,59]	Low
Oral antidiabetics	Tolbutamide	[22]	Low
	Gliclazide	[60]	Low
Anti-inflammatory drugs	Steroids	[22]	Low
	Loxoprofen-sodium	[61]	Low
	Diclofenac	[22]	Low
Muscle relaxants	Tolperisone hydrochloride	[22]	Low
Antibiotics	Penicillamine	[62,63]	Low
	Imipenem	[64]	Low
	Penicillin G	[65]	Low
	Isoniazid	[66]	Low
Proton pump inhibitors	Pantoprazole	[67]	Low
	Omeprazole	[68]	Low
Plasma proteins	Albumin	[69]	Low
Orphan drugs	Tiopronin (Mercaptopropionyl glycine)	[21,22]	Low

รูปแสดงยาที่สัมพันธ์กับการเกิด IAS จาก Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13: 963-978.

กลไกการเกิดโรค

IAS จัดเป็น Type VII hypersensitivity ซึ่งเกิดจากการสร้าง Insulin autoantibodies (IAA) ต่อ insulin ในร่างกาย<sup>7</sup> โดยที่ IAA นั้นมี binding capacity ที่สูง ทำให้สามารถจับกับ insulin ที่หลั่งออกมาจากตับอ่อนได้จำนวนมาก เกิดเป็น insulin-IAA macro-complex ส่งผลให้ insulin ออกฤทธิ์ไม่ได้ จึงเกิดภาวะ hyperglycemia ภายหลังรับประทานอาหารเช้า แต่ตัว IAA มี affinity ที่ต่ำ ทำให้มีการปล่อย insulin ออกมากลายเป็น unbound insulin ในภายหลัง<sup>8</sup> ซึ่งส่งผลให้ระดับน้ำตาลลดลงในภายหลัง อันเรียกว่า ‘Double phase mechanism’ ดังรูปแสดง



รูปแสดงกลไกการเกิดโรคของ IAS จาก Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13: 963–978.

### อาการแสดง

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการต่างๆของภาวะ hypoglycemia ซึ่งอาการส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นหลังรับประทานอาหารเช้า (Postprandial hypoglycemia) และมักมีอาการไม่รุนแรง รวมถึงอาจพบน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นได้ จากการที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารเช้าเพื่อรักษาอาการและผล anabolic effect จากภาวะ hyperinsulinemia อย่างไรก็ตามในบางรายอาจมีอาการในขณะอดอาหารได้ (Fasting hypoglycemia) รวมถึงพบอาการรุนแรงหมดสติได้เช่นเดียวกัน

### การวินิจฉัย

ตรวจพบระดับ Insulin ที่สูงโดยมักสูงกว่า 1,000 pmol/L<sup>9</sup> และยืนยันการวินิจฉัยได้โดยการตรวจ IAA titer แต่อย่างไรก็ตามการตรวจ IAA titer จะสามารถวัดได้เฉพาะ Immunoglobulins G (IgG) ซึ่งเป็น immunoglobulins (Ig) ชนิดที่พบได้มากที่สุดเท่านั้น<sup>10</sup> การคำนวณ Insulin to C-peptide ratio ที่ได้ค่ามากกว่า 1 ก็ช่วยวินิจฉัยได้เช่นกันโดยคนปกติจะมีค่าน้อยกว่า 1 เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ insulin จะสั้นกว่า c-peptide<sup>11</sup> นอกจากนี้การทำ Precipitation with polyethylene glycol (PEG) ต่อ insulin-IAA macro-complex แล้วพบว่า serum insulin หลังใส่ PEG ลดลงมากกว่า control จะบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีการจับตัวของ Insulin autoantibodies และ insulin อยู่ ซึ่งวิธีดังกล่าวสามารถใช้ได้กับ Ig ทุกชนิด<sup>12</sup>

### การรักษา

ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนในปัจจุบัน โดย IAS สามารถหายได้เองในระยะเวลา 1-3 เดือน ถึงร้อยละ 82 จากรายงานผู้ป่วย 197 คนในประเทศญี่ปุ่น<sup>13</sup> ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้หยุดยาที่เป็นปัจจัยกระตุ้น และให้รับประทาน

อาหารให้บ่อยครั้งขึ้น ซึ่งควรจะเป็นอาหารที่มีส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรตต่ำ หรือให้รับประทานแป้งข้าวโพดดิบ<sup>14</sup> ก็จะสามารถช่วยลดอาการได้รวมถึงการติดตามระดับน้ำตาลด้วยFlash glucose monitoring (FGM)นอกจากนี้สามารถใช้ยา Acarbose เพื่อช่วยลดการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลหลังทานอาหารได้ รวมทั้งการใช้ Corticosteroid ในขนาดสูงก็ให้ผลลัพธ์ที่ดีเช่นกัน<sup>15</sup> ในรายที่อาการเป็นรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น สามารถใช้ Rituximab<sup>16</sup>หรือการทำ Plasmapheresis<sup>17</sup> ได้ ส่วนข้อมูลการรักษาโดย Azathioprine, somatostatin analogues, diazoxide และ pancreatectomy ให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา

## References

- 1) Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc.* 1970;13:312–320.
- 2) Folling I, Norman N. Hyperglycemia, hypoglycemic attacks, and production of anti-insulin antibodies without previous known immunization. *Immunological and functional studies in a patient.* *Diabetes.* 1972;21(7):814–826. doi:10.2337/diab.21.7.814
- 3) Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):e19–e20.
- 4) Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig.* 2019.
- 5) Wang YL, Yao PW, Zhang XT, Luo ZZ, Wu PQ, Xiao F. Insulin autoimmune syndrome: 73 cases of clinical analysis. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(17):2408–2409.
- 6) Uchigata Y, Omori Y, Nieda M, Kuwata S, Tokunaga K, Juji T. HLA-DR4 genotype and insulin-processing in insulin autoimmune syndrome. *Lancet (London, England).* 1992;340(8833):1467.
- 7) Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y. A novel concept of type VII hypersensitivity introduced by insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity.* 1995;20(3):207–208.
- 8) Eguchi Y. Scatchard analysis of insulin autoantibodies in the insulin autoimmune syndrome. *J Tokyo Women's Med Coll.* 1989; 59:1286–1305.
- 9) Virally ML, Timsit J, Chanson P, Warnet A, Guillausseau PJ. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked. *Diabetes Metab.* 1999;25(5):429–431.
- 10) Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018;6 (17):335.
- 11) Lebowitz MR, Blumenthal SA. The molar ratio of insulin to C-peptide. An aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. *Arch Intern Med.* 1993;153(5):650–655.

- 12) Church D, Cardoso L, Bradbury S, et al. Diagnosis of insulin autoimmune syndrome using polyethylene glycol precipitation and gel filtration chromatography with ex vivo insulin exchange. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):347–353.
- 13) Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;22(2–3):89–94.
- 14) Deguchi A, Okauchi Y, Suehara S, Mineo I. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia. *Intern Med*. 2013;52 (3):369–372.
- 15) Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking alpha-lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):204–209.
- 16) Saxon DR, McDermott MT, Michels AW. Novel management of insulin autoimmune syndrome with rituximab and continuous glucose monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1931–1934.
- 17) Yaturu S, DePrisco C, Lurie A. Severe autoimmune hypoglycemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis. *Endocr Pract*. 2004;10(1):49–54.