

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究

研究分担者 片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、インスリン受容体自体の遺伝子変異による A 型とインスリン受容体に対する自己抗体による B 型およびそれ以外のインスリン抵抗症に分類されるが、特に B 型インスリン抵抗症については、その頻度や疫学的特徴も明らかではなく、確立した治療法もない。そこで、本研究においては、診断基準の改訂と重症度分類の策定に向け、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 計 1036 名に対して、これらインスリン受容機構障害による糖尿病の診療実態に関するアンケート調査を行った。その結果、354 名から回答を得、我々は分担者として、特に B 型インスリン抵抗症について解析を進めている。最近 5 年間の A 型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は 45 例、B 型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は 49 例であった。今後、我々は研究分担者として、特に B 型インスリン抵抗症につき、今後二次調査も含め、検討を進めることを準備している。

A．研究目的

インスリン受容機構障害による糖尿病は、主に、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるものとインスリン受容体に対する自己抗体によるものとに分類される。前者は A 型、後者は B 型インスリン抵抗症と呼ばれる。B 型インスリン抵抗症は、インスリン受容体抗体によりインスリンの受容体に対する結合が阻害され、高インスリン血症をきたすにもかかわらず、インスリン作用が大きな障害を受ける。これにより、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性の乏しい難治糖尿病となる。一方で機序は不明ながら、経過中に低血糖発作を伴う症例も認められ、非常に QOL の悪い疾患として知られている。しかし、これまでに治療法が確立されていない。それ以前に、現在までに世界で 100 例以上の報告が認められ、全身性エリテマトーデスや Sjogren 症候群などの他の自己免疫疾患と高頻度で合併することが知られているが、いずれも症例

報告レベルのものであり、その頻度や疫学的特徴さえも詳細には明らかとなっていない。

我々は、B 型インスリン抵抗症患者にヘリコバクター・ピロリの除菌を行ったところ、抗インスリン受容体自己抗体が陰性化し、高血糖の是正はもちろん、低血糖発作も消失した症例を経験し、ヘリコバクター・ピロリの保菌が B 型インスリン抵抗症の発症に関与すること、および、その除菌が B 型インスリン抵抗症の根治療法につながる可能性を報告した（Lancet 2009）。そこで、本研究班においては、最終的には、B 型インスリン抵抗症の病態（頻度、好発年齢、性差・経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など）を明らかとする調査・検討を行うことが目的であり、まず、本年度は、全国一次調査を行った。

B. 研究方法

日本糖尿病学会に協力を仰ぎ、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、勤務先への郵送の形式で、インスリン抵抗症の診療実態に関する一次アンケート調査を行った。アンケート内容としては、疑い例を含め、A 型および B 型インスリン抵抗症の診療経験、Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症の診療経験、さらに、臨床的に A 型インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型）や Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症が疑われるものの、遺伝子検査にてインスリン受容体に異常がなかった例の診療経験の有無を問うものとした。我々は分担者として特に B 型インスリン抵抗症についての解析を進めた。

（倫理面への配慮）

本一次調査は、倫理面に配慮し、個々の症例にかかわる内容は一切排除し、ただ、経験症例数を尋ねるのみのアンケート調査とした。

C. 研究結果

診断基準の改訂と重症度分類の策定に向けて、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、郵送によるインスリン抵抗症の診療実態に関するアンケート調査を行い、354 名から回答を得た（回答率 35%）。最近 5 年間の B 型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は 49 例であった。経験医師の多くから、さらなる調査に協力いただける回答を得ている。今後は、この調査結果をもとに、個々の症例についての病態的特徴、特に、性差・好発年齢・発症頻度・予後、さらに、ヘリコバクターピロリの保菌の有無や除菌効果

などについて、詳細な二次調査を計画している。

また、我が国において、本疾患は「インスリン受容体異常症（A 型、B 型）」と称されてきたが、英語での標準的呼称である insulin resistance syndrome に合わせて「（A 型、B 型）インスリン抵抗症」と変更することが望ましい。名称変更を日本糖尿病学会に働きかけている。また厚生労働省指定難病に関して、（A 型、B 型）インスリン抵抗症の資料を提出し、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会にて検討されている段階である。

D. 考察

これまでの本邦からの症例報告が総計で 30 報程度であることを勘案すると、5 年間での 49 例の経験症例数は比較的多数と考えられ、さらなる二次調査により、B 型インスリン抵抗症の病態的・疫学的特徴が明らかになることが期待できる。

我々自身、3 例の B 型インスリン抵抗症の経験を有しており、そのうち 2 例については症例報告を行っている（Lancet 2009、Endocrine J 2011）。その経験から、B 型インスリン抵抗症は、ヘリコバクターピロリ感染などの基礎的免疫攪乱（first hit）に妊娠などの追加的免疫攪乱（second hit）が重なって発症するものと想定された。また、これらのいずれかが取り除かれる（ヘリコバクターピロリ除菌や出産など）ことにより、インスリン受容体抗体は消失し、治癒するものであること、また、再度の追加的免疫攪乱により、再発するものであると考えられた。そこで、この仮説を提唱し、総説として発表した（Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity 2014）。本仮説において

も、二次調査により明らかとなるものと期待される。

E. 結論

インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、A型およびB型インスリン抵抗症について、全国調査を行い、我々はB型についての解析を進めている。過去5年間にB型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は49例にのぼり、二次調査によるさらなる解析により、その病態が明らかになることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai J, Yamada T, Satoh J, Katagiri H.
Type B insulin resistance syndrome as an H. Pylori-associated autoimmune disease Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity 2014; 2:1026-1031.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

