

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

A型インスリン受容体異常症及びその近縁疾患の治療実態調査と臨床病態解析

研究分担者 小川 渉 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型（非A非B型）も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とした。前年度までの日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象とした治療実態調査では小児の情報が不足していたため、小児を専門的に診療する施設に対して、実態調査を行った。調査の結果A型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）13例、Rabson-Mendenhall症候群8例、A型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例3例が報告された。また、B型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は1例報告された。診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に当たって、これらの症例について更なる詳細な情報の収集と分析が重要と考えられる。

A. 研究目的

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、一般にインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されるが、受容体以後の情報伝達機構の異常などにより発症すると考えられている亜型（非A非B型）も存在する。また、A型の近縁の疾患として、インスリン受容体の遺伝子異常により高度なインスリン作用障害をきたし、特徴的な身体所見を呈するRabson-Mendenhall症候群が存在する。

「インスリン受容体異常症A型及びB型の診断基準」は平成7年度の本研究班により作成されたが、この診断基準には現在の診療実態に合致しない点もある。また、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、その患者数や臨床病態、重症度などについても症例報告以上の情報は乏しく、治

療法についても確立したものはない。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常などによると考えられている非A非B型については、原因と考え得る遺伝子が同定された家系は世界で2家系に過ぎず、わが国での診療実態は全く不明である。ま非A非B型については確定された診断基準はない。そこで、本研究計画ではA型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候群に関して、疑い例を含め幅広く診療実態の調査を行い、わが国における推定患者数や診療実態といった、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。また、非A非B型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関しても、詳細な臨床情報や病因や病態の推定に資する情報を収集し、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に

資する情報を収集する。本年度は小児を専門に診療する施設からの情報収集を行った。

## B. 研究方法

全国の 300 床以上の病床数を有する病院で小児科の診療が行われている施設に対して、2016 年 10 月下旬からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の診療実態に関する調査表を郵送し、2016 年 12 月 12 日までに回答を求めた。本調査は、小児内分泌学会の協力のもと実施した。

### （倫理面への配慮）

本調査はヘルシンキ宣言ならびに我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して神戸大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

901 施設に調査表を送付し、549 施設から回答を得た。回答率は 61%であった。A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）13 例、Rabson-Mendenhall 症候群 8 例の報告があった。

A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）のうち、遺伝子検査で確認されているものは 7 例、遺伝子検査未施行例が 6 例であった。Rabson-Mendenhall 症候群のうち、遺伝子検査で確認されているものは 6 例であった。

臨床的に A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例が 3 例報告された。

各症例のインスリン抵抗性糖尿病の重症度は、食事・運動療法で経過を観察されている例から、治療不応性のために乳児期に

死亡した例まで、多様であった。

治療方法については、インスリン大量療法とメトホルミンの併用が多くみられたが、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に保険適応のある唯一の薬剤である IGF-I 製剤を使用している例も 3 例あり、その他、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤の使用例が 3 例、また、SGLT2 阻害剤の使用例が 1 例報告された。

B 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の報告は 1 例のみであった。

## D. 考察

昨年度までに、日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医（計 1036 名）対象として行った調査では、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）、Rabson-Mendenhall 症候群及びそれらの疑い例を含め、45 例の症例が報告されていたが、今回の小児領域での調査によって、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）、Rabson-Mendenhall 症候群及びそれらの疑い例が新たに 24 例報告された。これにより、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）とその近縁疾患については、過去 5 年間で約 70 例という全国での診療実態が明らかとなった。

成人向けの調査時より報告症例数が少なかったことを踏まえると、成人となって加療されているような A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、小児期には特に治療の必要性無く経過し、成人後、糖尿病が発症してくる可能性も示唆される。

また、今回の調査では A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺

伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例 3 例が報告され、これらは非 A 非 B 型である可能性がある。ただ、非 A 非 B 型は脂肪萎縮性糖尿病と臨床病態が類似しているため、今後更に情報の収集を行い、非 A 非 B 型と診断可能かどうか明らかにする必要がある。

今回の検討で、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）及びその近縁疾患のインスリン抵抗性糖尿病の重症度や治療法は多様であることが、改めて確認された。

今診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に当たって、これらの症例について更なる詳細な情報の収集と分析が重要と考えられる。

#### E. 結論

成人対象、小児対象の全国診療実態調査を終え、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関するわが国での診療実態が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

特記事項なし