

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、昨年度までに、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医に対して、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一次アンケート調査を行い、疑いを含め49例のB型インスリン抵抗症についての診療経験の回答を得た。本年度はその詳細な解析を行うとともに、症例経験ありとの回答をいただいた専門医に対する二次アンケート調査を実施した。現在、二次アンケート調査については集計中であるが、中間解析として、80%弱の症例に低血糖発作が合併すること、80%以上の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められ、免疫抑制剤や血漿交換での治療が行われる場合が多いことなどが明らかとなった。さらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態が明らかにできるものとする。

A. 研究目的

肥満の際に起こるインスリン抵抗性とは異なり、インスリン受容体でのシグナル伝達不全でおこる糖尿病は、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型の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る。その結果、高血糖をきたし、膵β細胞からのインスリン分泌が亢進し、高インスリン血症となる。つまり、高インスリン血症にもかかわらず、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性が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合併する症例も報告されているが、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)。また、妊娠のたびに抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作を生ずる症例も報告し (Endocrine J 2011)、これらに基づき B 型インスリン抵抗症の発症メカニズム、および、随伴する免疫攪乱状態の改善により治療しようするという仮説を提唱した (J Endocrinol Diabetes Obe 2014)。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、経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、治療法やその効果、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・検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

これまでに行った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の詳細な解析をさらに進めた。本調査は、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、勤務先へアンケートを郵送した。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ている。そこで本年度は、診療経験があるとの回答をいただいた症例 49 例について、その担

当医師に対し、経験症例についての詳細を尋ねる二次アンケート調査を実施した。質問内容は、患者の性別、発見年齢、発見時 HbA1c、発見時 IRI、現在の IRI、経過中の低血糖発作の有無、インスリン抗体の有無、他の自己免疫疾患の有無とある場合はその疾患、治療法とその効果、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、である。

(倫理面への配慮)

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。二次アンケート調査は送付・解析機関である岩手医科大学において、倫理審査を受け承認された。

C. 研究結果

二次アンケート調査について、岩手医科大学において現在集計中である。これまでに 14 例の回答が寄せられ、その中間解析の結果、11 例 (78%) の症例に、経過中低血糖発作が合併すること、12 例 (86%) の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められることが明らかとなった。それぞれの自己免疫疾患の治療として、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の治療が行われており、それぞれが B 型インスリン抵抗症に対してもある程度の効果を示していると考えられる。また、血漿交換での治療が行われ、奏功する場合もあることなどが明らかとなった。ヘリコバクター・ピロリの保菌を認めた症例も他に 2 例認めたが、この 2 例については除菌の効果は明らかではなかった。

D. 考察

これらから、B 型インスリン抵抗症は種々の自己免疫疾患に伴う免疫攪乱に伴う機序がその発症メカニズムとして想定され、これらへの随伴疾患としての要素が強いこと、さらに、その原疾患の治療（妊娠の場合は出産）が治療されることで、B 型インスリン抵抗症自体が治療されうることが示唆される。

我々自身、2 例の B 型インスリン抵抗症について症例報告を行っている（Lancet 2009、Endocrine J 2011）。これらに基づき、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であることを提唱した（J Endocrinol Diabetes Obe 2014）。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、治癒しうるものであること考えられ、さらに、再度の追加的免疫攪乱により、再発しうるものであるとの仮説を提唱した。これまで得られた本調査の結果は、まさにこの仮説に合致するものと考えられる。

さらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、治療困難と考えられている B 型インスリン抵抗症において、本邦での実態の解明や治療法の推奨などにつなげたいと考える。が明らかにできるものとする。ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やさらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、本邦における B 型インスリン抵抗症の実態が明らかにできるものとする。

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 49 例についての二次アンケート調査を進め、14 例において、詳細な臨床データの回答を得ている。中間解析では、これまで我々が提唱してきた発症機序やそれに基づく治療法に対して、支持する結果が得られている。次年度は、個別に連絡を行うなどにより、さらに症例を集積して、本邦における B 型インスリン抵抗症の実態の解明につなげる。

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