

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。前年度までに得られた全国診療実態の調査の結果を基に、新たな診断基準及び病型分類案を作成した。また、インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の全国での使用実態について分析し、自験インスリン抵抗症例において、SGLT2 阻害剤の長期有効性及び安全性の検討を行った。SGLT2 阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案し、プロトコールを作成した。

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。また非 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ことを目的とする。

B. 研究方法

1) インスリン抵抗症診断基準案の作成

全年度までに実施した全国診療実態調査を分析し、臨床的特徴や検査所見を基に診断基準案を作成した。

2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の全国での使用実態についての分析
昨年までに実施した全国診療実態調査を分析し、SGLT2 阻害剤の全国での使用実態について解析した。

3) インスリン抵抗症自験例における SGLT2 阻害剤の有効性と安全性の検討
インスリン抵抗症自験例において SGLT2 阻害剤の安全性と有効性の長期成績（1年間）について検討した。

（倫理面への配慮）

全国診療実態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ものである。

C. 研究結果

1) インスリン抵抗症診断基準案の作成
全国診療実態調査を踏まえ、以下のような診断基準案を作成した。

- A. **主要症候:** 肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症（空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上）
- B. **参考所見:** 以下のような身体所見を伴う場合がある。1. 黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など、Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など。
- C. **鑑別診断:** 脂肪萎縮性糖尿病

D. **遺伝学的検査:** インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

軽症: インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。

中等症: 糖尿病の薬物治療の必要があるもの。

重症: 糖尿病の治療に 50 単位/日以上 のインスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の全国での使用実態についての分析
成人を対象とした診療実態調査において、詳細情報を収集できたインスリン抵抗症 A 型（亜型を含む）において、SGLT2 阻害薬は 2 例の使用があった。いずれの例でも、有害事象の報告はなされていなかった。

3) インスリン抵抗症自験例における SGLT2 阻害剤の有効性と安全性の検討

インスリン抵抗症自験例において SGLT2 阻害剤使用前は、経口剤（メトホルミン 2250mg/日）に加え、80 単位/日のインスリンを使用し、hbA1c は 7.5%~8.0% 程度であった。SGLT2 阻害剤の使用開始後、必要インスリン量は急速に低下し、約 50 単位/日程度となった。また、HbA1c も 7% 未満という治療目標を達成した。1 年間に亘って有害事象の発生についても検討したが、過度の体重減少、脱水、ケトン体の上昇、皮膚症状、性器尿路感染症を含め、有害事象は認めなかった。

D. 考察

前年度までに実施し、詳細な分析を行った全国診療実態調査の結果は当該年度に2つの国内学会でその調査内容を報告した(第27回臨床内分泌代謝 Update 及び第59回日本先天代謝異常学会学術集会)。本調査内容は現在、英文論文として投稿を準備中である。また、今年度に作成したインスリン抵抗症診断基準案及び重症度分類案も、平成30年度には英文及び和文での公表を準備中である。

SGLT2 阻害剤はインスリン作用と無関係に血糖を低下させるため、SGLT2 阻害剤は本症に対して用いれば、良好な血糖降下作用を示す可能性が考えられたが、実際に有効性及び安全性を詳細に検討した報告はなかった。今回自験例で有効性及び安全性についての一定の知見が得られ、その結果を英文論文として公表した(J Diabetes Investig. 2018)。また、全国診療実態調査でも複数の使用例が有り、SGLT2 阻害剤は本症に対して有効と考えられた。

そこで、SGLT2 阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案した。本研究班が主体となってプロトコールを作成し、PMDA の対面助言を終了した。

E. 結論

全国診療実態調査を基に、インスリン抵抗症の病型分類・診断基準・重症度分類案を作成した。また、SGLT2 阻害剤の本症に対する有効性及び安全性に関する一定の情報を得た。SGLT2 阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案し、プロトコールを作成

した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. J Diabetes Investig. 2018 Feb 24. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 片桐秀樹, 石垣泰, 廣田勇士, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉. 本邦におけるインスリン抵抗症の実態. 第27回臨床内分泌代謝 Update, 神戸, 2017年11月25日
- 2) 依藤亨, 門脇弘子, 廣田勇士, 小川渉, 片桐秀樹, 石垣泰, 赤水尚史. 本邦における小児インスリン抵抗症の実態調査. 第59回日本先天代謝異常学会学術集会, 川越, 2017年10月12日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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