

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

分担総合研究報告書

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。まず、成人及び小児を対象に全国規模の調査を行い、本症の診療実態が明らかとした。これらの知見を基に、新たな疾患分類、診断基準、重症度分類案を作成した。また、全国調査や自験例の詳細な解析を通じて、本症に対するSGLT2阻害剤の一定の有用性と安全性に関する知見も得られた。

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、わが国での診療実態は全く不明

であり、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。

B. 研究方法

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型については、全国的な調査を行い患者数の推定と臨床情報の収集を行った。また、他施設からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型疑い症例の紹介を受け、遺伝子診断による診断確定を試みると共に各種臨床

情報を収集・解析した。また、亜型の自験例については薬剤反応性を含めた詳細な臨床情報を収集した。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症(インスリン抵抗症) A型及び亜型の疑い例については遺伝子診断や臨床情報による確診を行った。

全国調査で得られた結果を基に、疾患分類、診断基準、重症度分類案を作成した。また、全国調査から SGLT2 阻害剤を含む本症の薬物治療の実態についての情報を分析するとともに、インスリン抵抗症自験例で SGLT2 阻害剤の長期(1年間)の有効性と安全性に関する詳細な情報を収集した。

(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

平成 27 年度には、前年度までに行ったインスリン受容体異常症(インスリン抵抗症) A型及び亜型の治療実態の把握のための全国診療実態調査(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 1036 人を対象)の結果を基に、詳細調査を行った。詳細調査では、A型 18 症例(亜型 2 症例を含む)からの情報が収集された。また、詳細調査の分析結果から小児科分野からの回答がほとんどないことが明らかとなったため、小児期の糖尿病に関する症例が豊富な施設に対して、個別の聞き取り調査を行った。その結果、本分野の疾患を比較的専門的に診療している施設では 5 年間に数例以上の A型あるいは A型疑い症例の診療経験があることが判明

した。また、小児科分野ではより重症例を経験する傾向があることも明らかとなった。

この結果から、小児科分野での包括的な診療実態の把握のための調査を行うことが必要と考えられたため、小児内分泌学会の協力も得て、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、平成 28 年 10 月下旬から診療実態に関する調査表を郵送し、平成 28 年 12 月 12 日までに回答を求めた。その結果、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(亜型)が 3 例報告された。

これらの症例の臨床症状や検査所見を基に、平成 29 年度には以下のような診断基準案及び重症度分類案を作成した。

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/日以上インスリン、あるいはIGF-1の注射を必要とするもの。

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の分析を行うとともに、平成28年度から平成29年度にかけて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。その結果、SGLT2阻害剤は本症に対して一定の有効性と安全性を持つと考えられた。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の立案を進め、本研究班が主体となって治験プロトコルを作成し、平成29年度末までにPMDAの対面助言を行った。

D. 考察

20年以上に亘って、全国的な実態調査が行われていなかったインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関して、成人及び小児を対象に包括的な調査が実施

され、新たな診断基準案や重症度分類案が作成されたことの意義は大きい。本症はその疾患の性質から、指定難病とされるべき疾患であるが、指定難病認定のために重要な情報が収集されたと考えられる。実態調査の結果は、既に複数の国内学会で発表したが、次年度には論文として発表する予定である。

本症に対する、SGLT2阻害剤の一定の有効性が確認できたことも、臨床的に重要と考えられる。この結果を基に、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治験を立案した。今後、企業からの資金を得て治験実施する計画である。インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に適応のある薬剤は、現在IGF-I製剤のみであり、今後新たな適応薬が承認されれば、患者の福祉にとっても意義は大きいと考えられる。

E. 結論

成人対象、小児対象の全国診療実態調査により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治療実態が明らかとなり、診断基準の改定案も作成された。今後は診療ガイドラインの作成に向け、更なる検討を行ってゆく。

F. 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

G. 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