

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

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、詳細な臨床像について二次アンケート調査を実施し回答を得た29例について、集計・分析を行った。男性がやや多く、発症年齢は60歳代にピークを認めた。76%の症例に低血糖発作が合併し、66%の症例に自己免疫疾患や他の自己抗体陽性が認められた。さらに、合併する自己免疫疾患の治療が奏功すると改善する例も多く併存する自己免疫疾患の積極的な検索と治療が推奨されるものと考えられた。

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して研究を進めた。

B. 研究方法

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として、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た。

次に、一次アンケート調査にて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。B 型インスリン抵抗症の臨床像の解明と治療に役立つ情報を見出すため、これらの回答を詳細に分析した。

また、抗インスリン受容体抗体測定を受託する我が国唯一の臨床検査企業である (株)BML を対象に調査を行い、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間について、個人情報を含まない形で、受託年月日と定性結果のみ報告していただいた。

(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。なお、上記分析は研究協力者石垣泰が中心となって岩手医科大学にて行われた。

C. 研究結果

一次調査については、354 名から回答を得た (回答率 35%)。そのうち、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。

また、(株)BML を対象とした調査では、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間に抗インスリン受容体抗体の検査は、重複例を削除した上で、1796 例行われており、そのうち陽性例は、88 例であった。このことから、本邦における B 型インスリン抵抗症の新規確定診断例は年間 20 例程度であることが想定された。

二次アンケート調査では、上記 49 例について詳細な調査を行い、最終的には 29

例について回答を得た（回答率約 59%）。

回答のあった医師の所属する医療施設は、東北地方から九州地方までほぼ偏りなく、はっきりした地域差は認められなかった。29 例のうち男性 19 例（66%）であった。診断時の年齢は、 60.6 ± 14.5 歳であり、60 歳代が 13 例（45%）と突出したピークを示した。糖尿病を 25 例（86%）に認め、HbA1c $8.1 \pm 2.1\%$ であったが、正常耐糖能と診断された例も 3 例（10%）であった。診断時の空腹時インスリン値は 366 ($138-620$) $\mu\text{U/mL}$ 、空腹時 C ペプチド値は 4.8 ($3.1-7.3$) ng/mL であった。糖尿病の治療としてインスリン療法は 14 例（48%）に施行され、使用インスリン量も 100 単位以上 3 例、50-99 単位 6 例と比較的多量におよぶ症例も多かった。そのほか、経口血糖降下薬のみで治療された症例は 5 例であり、メトホルミンの使用が 4 例であった。11 例は糖尿病治療から離脱できており、調査時通院継続をしていた糖尿病 10 例の直近の HbA1c は $6.5 \pm 1.3\%$ と比較的良好なコントロールが得られていた。

これまでも B 型インスリン抵抗症には低血糖発作を合併する例があることが知られているが、本調査では、22 例（76%）に認められたとの回答を得た。

興味深いことに、他の自己免疫疾患の合併や他の自己抗体陽性が 19 例（66%）と高率に認められ、内訳として、SLE 7 例、シェーグレン症候群 3 例、橋本病 3 例、MCTD 2 例、ITP 2 例、甲状腺機能亢進症、PSS、RA をそれぞれ 1 例を認めた。その他、妊娠時に繰り返し発症した例も 1 例存在した。B 型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患が発見された例も複数

あったことは特筆すべきと考えられる。

治療法は副腎皮質ステロイドの使用が 14 例と最も多く、シクロスポリン 3 例、血漿交換 2 例などであった。ヘリコバクター・ピロリは、症例報告例以外に 5 例の陽性者を認め、そのうち 3 例に除菌療法が試みられ 2 例が成功したが、B 型インスリン抵抗症の病状にははっきりした影響は認められなかった。概して、妊娠も含め、併存する自己免疫疾患の治療に伴って、改善・寛解した例も多く認められた。

D. 考察

インスリン受容体抗体の測定を受託している検査会社は国内では SRL 社のみであるが、本研究班からの問い合わせで 2009 年 4 月から 2013 年 3 月までの陽性者は 88 例（総受託症例 1796 例）であったという回答を得ており、本調査は発症した B 型インスリン抵抗症の 25%以上を捕捉できたものと想定される。このことから、ある程度本邦での B 型インスリン抵抗症の臨床像の実態を反映したものと考えられえ、本調査により、これまで明らかでなかった B 型インスリン抵抗症の臨床像を解明できたものといえる。

まず、性差に関し、やや男性に多い結果が得られ、これまでの症例報告や他の自己免疫疾患のように、必ずしも女性に多いわけではないことが明らかとなった。さらに、発症年齢は 60 歳代に突出したピークがあり、比較的高齢発症が多いことが明らかとなった。低血糖発作が 76%の症例に認められ本疾患を疑うことにつながった例も多かった。一方で、糖尿病の病態を示さない例もあり、注意を要すると考えられた。空腹時インスリン値は 366 ($138-620$) μ

U/mL と極めて高く、本疾患を疑った場合は、IRI の測定を行うことが必要であることが裏付けられ、高値であれば、抗インスリン受容体抗体の測定へとつなげることが推奨できる。

他の自己免疫疾患の併存が 66% と高率に認められた。これまで自己免疫疾患の併存については症例報告レベルで高率であることが推定されていたが、実数として明らかとなったことは意義が大きいと考える。また、担当した医師によっては、B 型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患の発見につなげた例もあり、今回併存なしとの回答となった症例の中にも、さらに自己免疫疾患が見いだされる可能性も考えられる。また、これらの併存する自己免疫疾患の治療が奏功し、B 型インスリン抵抗症の病態も改善した例も多く、併存する自己免疫疾患の積極的な検索が本疾患の治療のためにも重要であると考えられる。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ることが示唆された。

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）。特に、ヘリコバクター・ピロリの除菌により抗インスリン受容体抗体が陰性化し低血糖も糖尿病も完治した例を報告（Lancet 2009）したことから、除菌療法が B 型インスリン抵抗症の治療においてどの程度一般的にあて

はまるものであるか、本調査での結果に注目したが、2 例ではあるか他の除菌症例では B 型インスリン抵抗症の病態にはっきりした影響は与えず、ITP のように B 型インスリン抵抗症の治療としてヘリコバクター・ピロリ除菌療法が多く症例に有効であるとは考えにくい。一方で、妊娠時発症例では、2 度の妊娠に伴い、それぞれ妊娠中のみ抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作をきたしたことから、これらの免疫攪乱要因が発症の機序として重要であり、抗インスリン受容体抗体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と考えられ、さらに、再度の免疫攪乱により、再発するものであるとの仮説を提唱した（J Endocrinol Diabetes Obe 2014）。今回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、併存する自己免疫疾患の治療などの免疫攪乱の原因の除去が B 型インスリン抵抗症の有効な治療法と考えられる。この点からも、B 型インスリン抵抗症の症例の診療時には、積極的に他の自己免疫疾患の併存を疑い検索を進めることが重要と考え推奨するものである。

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、本邦における B 型インスリン抵抗症の実態を明らかにできたものと考えられる。特筆すべきこととして、種々の自己免疫疾患の併存率が高く、その治療を行うことで改善を示した例も

多く認められたことから、B型インスリン抵抗症を認めた場合、併存自己免疫疾患の検索を進め、積極的にその疾患に対する治療を行うことが重要であると考えられ、B型インスリン抵抗症の診療において推奨する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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24-25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

これまでインスリン受容体異常症 A型・B型（英語名 Insulin receptor disease）といった名称が使われていることも多く、混乱が認められたが、本研究班からの提案により、日本糖尿病学会の糖尿病学用語集にて、A型・B型インスリン抵抗症（英語名 type A/B insulin resistance syndrome）へと統一されることとなった。