

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

インスリン抵抗症の検討(B型インスリン抵抗症に関する研究)

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。本邦では1987年に当時の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により、診断基準が発表されているが、30年以上が経過し、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査する必要があると考えられた。そこで本研究では、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査し、診療ガイドライン等の作成につなげることを目指している。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する調査から、わが国における29例のB型インスリン抵抗症の実態が明らかとなり、低血糖の合併や自己免疫疾患の併存が高いこと、空腹時インスリンの実際の値、性差、診断に向けての検査の進め方や治療方針など、診断基準の改定につながる基盤となるデータが蓄積された。

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。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。

本邦では1987年に当時の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により、診断基準が発表されている。しかし、その後30年以上が経過し、患者血液細胞でのインスリン受容体の結合能低下を認めるとする検査所見など、診断に苦慮すると考えられることもあり、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査する必要があると考えられた。

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して研究を進めている。

B. 研究方法

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 B 型インスリン抵抗に関する診療経験を尋ねるアンケートを郵送し行った。この一次アンケート調査の結果をもとに、B 型インスリン抵抗症の診療経験があるとの回答をいただいた 49 例について、二次アンケート調査にてその担当医師に対し、経験症例についての詳細を調査し、回答の得られた 29 例について各症例ごとの詳細な解析を進めた。今回の解析は、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。

(倫理面への配慮)

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ている。

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においても、個人が特定される内容は含まず、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を調査した。

C. 研究結果

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、新たな診療ガイドラインの策定に向け、本調査結果を詳細に分析することを進めた。

これまで、B 型インスリン抵抗症における低血糖の機序として、インスリン受容体への刺激抗体の存在が提唱されており、その根拠の一つとして、同一患者において、高血糖を認める時期と低血糖を呈する時期が異なることがあり、このことから、抑制型抗体と刺激型抗体の交代現象が生じていることが推察されていた。しかし、本調査では、22 例(76%)に低血糖が認められたとの回答を得たが、このような交代現象を呈した症例は認められなかった。このことから、抗体の交代現象よりむしろ、インスリン自己免疫症候群に認められる低血糖のように、高インスリン血症に伴うインスリン作用の亢進が一時的に生じる発症形式が想定された。

目的で述べたように、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

与するか、またその除菌が B 型インスリン抵抗症の根治療法につながるかについて、詳細に検討を進めた。ヘリコバクター・ピロリは、症例報告例 (Lancet 2009) 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。これらの症例について、除菌の前後の病状について調査したが、血糖コントロールやインスリン値、低血糖の頻度について、有意な変化は認められなかった。このことから、ヘリコバクター・ピロリの保菌自体が B 型インスリン抵抗症全般の主体的な原因とは考えにくく、この除菌の B 型インスリン抵抗症に対する効果も限定的であることが示唆された。

一方で、合併した自己免疫疾患の治療に伴い軽快した症例や妊娠時のみインスリン受容体抗体を呈した症例などを認め、ITP におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の例も考え合わせ、併存する自己免疫疾患の発見と治療が重要であることが示唆された。併存する自己免疫疾患は 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、Basedow 病、PSS、RA をそれぞれ 1 例、自己抗体陽性のみの 2 例、妊娠時の 1 例と、多岐に渡っていた。

本研究成果について、学会発表などを通じ啓発を進めており、英文論文文化に向け準備中である。

D. 考察

まず、1987 年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班による診断基準では、「1. 成人、女子に多い」との臨床症状が記載されているが、本調査では、やや男性に多い結果が得られ、少なくとも、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。また、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も明らかとなった。今後の診療ガイドラインの策定について、これらを踏まえた改訂が必要であると考えられた。

低血糖については、1987 年の診断基準では、検査所見として「1. 血糖:耐糖能の低下を認める。但し、低血糖を来す場合もある」と記載されているが、本調査では 76% の症例に低血糖発作が認められ、本疾患を疑うことにつながった例も多かった。また、結果の項で記載したように、その機序としても抗体の交代現象では説明が困難な症例も多く、従来以上に低血糖発作について、十分留意する必要があると考えられ、今後の診療ガイドラインの策定の際に重要な情報と考えられる。

また、1987 年の診断基準では、検査所見として「2. 血漿インスリン あるいは C ペプチドの高値」と記載されているが、本調査研究で空腹時インスリン値は 366 (138-620) $\mu\text{U}/\text{mL}$ である結果を得たため、具体的な値についても言及できると考えられる。これにより検査所見「3. 外因性インスリンに対する反応低下 4. 患者血液細胞のインスリン受容体の結合能の低下を認める」については、重要視しなくても、IRI を測定し上記のような高値を認めた場合、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と考えられる。

また、1987 年の診断基準では、臨床症状に「3. 他に自己免疫疾患を伴うことが多い。(a) Sjögren 症候群 (b) PSS (c) SLE」と記載されている。今回の調査研究においては、これら以外に、橋本病、MCTD、ITP、Basedow 病、RA をそれぞれ 1 例を認め、上記 3 疾患に限らず、自己免疫疾患全般の合併に留意する必要があると考えられた。また、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。これらの点も診療ガイドライン策定の際に強調すべきと考える。

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。B型インスリン抵抗症を疑った際の検査や併存自己免疫疾患の検討、さらにはその治療について、有益なデータが得られ、1987年に厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により発表された診断基準を基盤とし、これを改定する根拠となるものと考えられる。

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

- 1) 廣田勇士、石垣 泰、竹内健人、門脇弘子、依藤 亨、赤水尚史、小川 渉、片桐 秀樹:本邦におけるインスリン抵抗症の臨床像と診療実態調査、第91回日本内分泌学会総会、宮崎、2018年4

月26-28日

- 2) 竹内健人、廣田勇士、石垣 泰、門脇弘子、依藤 亨、赤水尚史、小川 渉、片桐 秀樹:本邦におけるインスリン抵抗症の臨床像と診療実態、第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018年5月24-26日
- 3) 片桐秀樹 臓器間ネットワークと代謝疾患第46回内科学の展望、大阪、2018年12月2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