

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:B型インスリン抵抗症について、前年度までに我が国における実態調査を行い、その結果を解析したところ、空腹時血清インスリン値 30 μ U/mL 以上の高インスリン血症を認め、約4分の3と高頻度の症例に低血糖が、さらに、見いだされただけでも約3分の2と高率に他の自己免疫疾患の合併していることが明らかとなった。併存する自己免疫疾患も、1987年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班の診断基準の記載より多岐に渡ることが明らかとなった。特筆すべきは、これらの自己免疫疾患の治療に伴い、B型インスリン抵抗症が改善する症例が認められ、積極的に併存する自己免疫疾患の検索とその治療が重要であることが示された。これらの成果を国際糖尿病専門誌に論文発表し、さらに日本糖尿病学会のインスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、本調査研究の知見にもとづいた診断基準の作成を進めている。

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。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。

そこで、本研究班においては、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態調査を行い、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)を明らかとするとともに、その知見に基づき、情報発信を行い、診療の向上につなげることを目的として研究を進めた。

B. 研究方法

前年度までに、日本糖尿病学会学術評議

員および教育施設代表指導医 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一次アンケート、および、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、その担当医師に対し、経験症例についての詳細を調査する二次アンケート調査を行った。回答の得られた 30 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。本年度は、A 型の解析と合わせ、情報をまとめた論文を発表するとともに、情報の発信を行うとともに、診断基準の作成に向けた取り組みを進めた。

(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

前年度までの解析により、本邦における B 型インスリン抵抗症の実態が明らかとなった。A 型インスリン抵抗症の特徴とともにまとめ、国際専門誌 *Journal of Diabetes Investigation* 誌に公表し情報の発信を進めるとともに、インスリン抵抗症の疾患分類や診断基準の作

成に向け、日本糖尿病学会において、インスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、現在そのワーキンググループ内で、本研究における知見に基づいた診断基準の作成を進めている。

特に、この診断基準には、主要症候：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）、参考所見として、高血糖、低血糖、自己免疫疾患または免疫学的検査異常とし、診断必須検査としてインスリン受容体に対する自己抗体陽性をあげる。さらに、留意事項に、自己免疫疾患を併発する場合、その治療により本疾患の改善を認めることがあるため、併発する自己免疫疾患の検索を進めるとする内容を盛り込むことを計画している。

D. 考察

今回の調査の詳細な解析により、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と比べ、性差や発症年齢に違いが認められ、また、合併する自己免疫疾患の種類と頻度、低血糖を合併する頻度が明らかとなった。これらは、現在のインスリン抵抗症の疾患分類や診断基準の改定に向けての活動における大きな知見となっている。

特に低血糖については、本調査では 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。上記 1987 年の診断基準に記載されている「但し、低血糖を来す場合もある」より、合併頻度が多いことが明らかとなり、日常診療における重要な情報である。このような症状をきっかけとして、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。

さらに、自己免疫疾患の合併については、

1987年の診断基準での記載に加え、橋本病、MCTD、ITP、Basedow病、RAを認め、多岐にわたる自己免疫疾患の合併に留意する必要がある。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存在し、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。この点は、治療法の確立していない本疾患を診療する際の極めて重要な情報と考えられ、発表論文において重要なメッセージとして記載するとともに、診断基準にも盛り込むことを計画している。

E. 結論

前年度までに行った全国調査の結果の詳細な解析により、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態を明らかにした。この成果は、本年度国際誌に出版でき、診断や治療についての臨床的に重要なメッセージを発信できた。さらに日本糖尿病学会のインスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、本調査研究の知見にもとづいた診断基準の作成を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide

survey in Japan. J Diabetes Investig. 11(3): 603-616, 2020. doi: 10.1111/jdi.13171.

2. 学会発表

- 1) 片桐、秀樹:(特別講演)肝と臓器連関～個体レベルでの代謝調節における肝臓の新たな役割～、第43回日本肝臓学会東部会、盛岡(オンライン)、2020年12月3-5日
- 2) 片桐秀樹:(ハーゲドーン賞受賞講演)臓器間神経ネットワークによる個体レベルの代謝調節と糖尿病、第63回日本糖尿病学会年次学術集会、大津(オンライン)、2020年10月10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