

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を行い、B型インスリン抵抗症の実態を調査した。その結果、わが国における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について、国際糖尿病専門誌に論文発表した。さらにその知見をもとに、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、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。

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、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、その知見に基づいた情報発信を行い、診療の向上につなげることを目的とする。

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。

(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

本邦における B 型インスリン抵抗症の患者においては、1) はっきりした性差は認められないこと(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に記載されているのと違い、女性に多いわけではない) 2) 地域の偏りもは認められないこと 3) 60 歳代に発症年齢のピークを認めること 4) 約 4 分の 3 と高頻度の症例に低血糖が認められること 5) 見いだされただけでも約 3 分の 2 の症例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。

治療としては、ステロイドを含め免疫抑制療法が中心に行われており、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 例が成功したものの、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は有意な変化は認められなかった。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、

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。

これらを、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、情報の発信を進めた。さらに、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インスリン抵抗症の疾患分類や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 $30 \mu\text{U/mL}$ 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

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計算される。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、本調査研究の結果は、新たな診療ガイドラインの策定に向け重要な基盤となるものと考えられた。

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た。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。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、診療ガイドラインの策定の際に重要な情報である。また、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、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。一方、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、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ことが明らかとなった。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がった例もあり、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

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した。この成果は、国際誌に発表し、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
- 3) 片桐秀樹、石垣泰、門脇弘子、依藤亨、廣田勇士、小川渉:(シンポジウム)本邦における B 型インスリン抵抗症の実態、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 23-25 日
- 4) 小川渉、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、石垣泰、片桐、秀樹:(シンポジウム)A 型インスリン抵抗症とインスリンシグナル伝達病、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 23-25 日
- 5) 片桐、秀樹:(招待講演)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
- 6) 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 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 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