

# 東京大学学術機関リポジトリ

<http://repository.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/>

論文題目 (Title of Thesis)      インスリン受容体異常症 B 型    日本  
人症例の調査及び臨床的検討

氏    名 (Name)      廣田    雄輔

追加情報 (Additional information) :

この論文の一部は以下のように出版されています。

Hirota Y, Suwanai H, Yamauchi T, Kadowaki T. Clinical Features of Type B Insulin Resistance in Japanese Patients: Case Report and Survey-Based Case Series Study.

J Diabetes Res. 2020 Apr 4;2020:4359787.

DOI:10.1155/2020/4359787

PMID:323372991; PMCID: PMC7166280

博士論文

インスリン受容体異常症 B 型  
日本人症例の調査及び臨床的検討

廣田 雄輔

論文題目      インスリン受容体異常症 B 型    日本人症例の調査及び臨床的検討

所属            東京大学大学院医学系研究科    内科学専攻博士課程

指導教員      山内敏正教授

申請者        廣田雄輔

## 目次

要旨	4
略語一覧	5
序文	8
方法	20
結果	23
考察	35
結論	62
説明と同意取得について	63
資料編	65
引用文献	82
謝辞	92

## 要旨

インスリン受容体異常症 B 型(TBIR)は、著明な高血糖とインスリン抵抗性を特徴とする非常に稀な疾患で、症状や治療は様々である。日本人 21 例の調査に基づくケースシリーズ研究を実施した。平均発症年齢は 62.3 歳で、男性が 61.9%であった。低血糖を起こした患者が 85.7%であった。自己免疫疾患の合併が 81.0%でみられた。治療はプレドニゾロンが 88.9%の患者に使用されていた。IGF-1 の効果は限定的であった。21 例の調査に文献検討を加えた 44 例の検討、および日本からの既報もみると、併存する自己免疫疾患は SLE に加え、海外の報告と比較して日本人ではシェーグレン症候群が多いことが分かった。男性の方が低血糖を起こしている割合が高かった。

## 略語一覧

Ab, antibody

ANA, antinuclear antibody

BG, blood glucose

BW, body weight

CD26, cluster of differentiation 26

CPI, C-peptide index; インスリン分泌能の指標

CPR, C-peptide

CRP, C-reactive protein

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

dsDNA Ab, double-stranded DNA antibodies

FBG, fasting blood glucose

FCPR, fasting C-peptide

FIRI, fasting immunoreactive insulin

GAD, glutamic acid decarboxylase

Hb, hemoglobin

HbA1c, hemoglobin A1c

H. pylori, Helicobacter pylori

Ig, immunoglobulin

IGF-1, insulin-like growth factor-1

IRI, immunoreactive insulin

LOH, late onset hypogonadism

MPO, myeloperoxidase

NIH, National Institutes of Health

Plt, platelet

PSL, prednisolone

RF, rheumatoid factor

RNP Ab, ribonucleoprotein antibodies

RS3PE, remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

SLE, systemic lupus erythematosus

Sm Ab, Smith antibodies

ssDNA Ab, single-stranded DNA antibodies

TBIR, type B insulin resistance

TP/Cr, total protein/creatinine

TSH, thyroid stimulating hormone

WBC, white blood cell



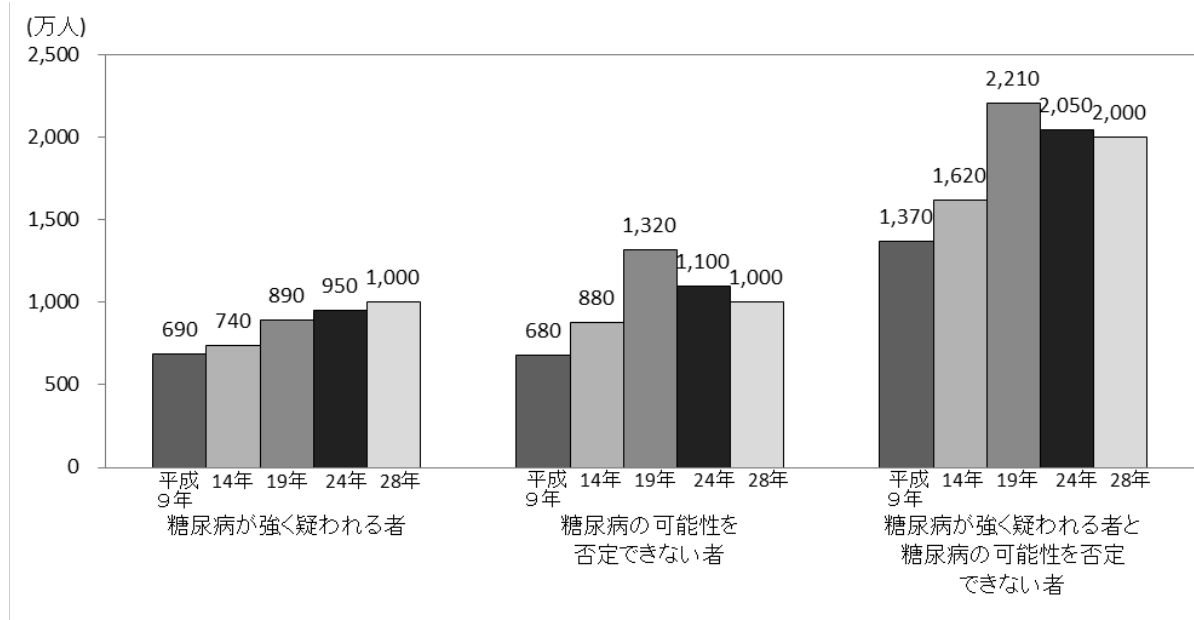
## 序文

### 疫学

我が国の糖尿病による通院患者数は増加傾向である。「平成 29 年（2017）患者調査の概況（厚生労働省）」 [1]によると、前回（2014 年）の 316 万 6000 人からより 12 万 3000 人増加し、過去最多の 328 万 9000 人(男性 184 万 8000 人、女性 144 万 2000 人)であった。

一方で 2017 年 9 月に報告された「平成 28 年（2016 年）国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）」 [2]では「糖尿病の可能性が否定できない者」の人数は減少傾向に転じているものの、「糖尿病が強く疑われる者」は依然として増加傾向が継続しており（図 1）、上記「平成 29 年（2017）患者調査の概況」の結果とも一致するものであった。糖尿病患者はますます増加していると考えられ、その発症予防や適切な診断、治療が重要である。

図1：「糖尿病が強く疑われる者」、「糖尿病の可能性を否定できない者」の推計人数の年次推移（20歳以上、男女計）（平成9年、14年、19年、24年、28年） [2]から引用



## 糖尿病についての概説

糖尿病はインスリンの作用不足による慢性高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。代謝障害が長期に及ぶと、神経障害、網膜症、腎症を発症するリスクが上昇する。さらに全身の血管の動脈硬化を進行させるため、虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症の一因ともなる。また、免疫力の低下や悪性腫瘍（特に膵臓癌、肝臓癌）、歯周病、認知機能低下のリスクが上昇することも指摘されている [3]。

## 糖尿病の分類

糖尿病は一様ではなく、多様なタイプや病態が報告されている。日本糖尿病学会から 2012 年に発表された「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」[4]では糖尿病を成因（発症機序）と病態（病期）の両面から分類する新しい考え方を導入した [5]。

表 1：糖尿病と糖代謝異常\*の成因分類 [4] から引用

- 
- I. 1型（ $\beta$ 細胞の破壊，通常は絶対的インスリン欠乏に至る）
    - A. 自己免疫性
    - B. 特発性
  - II. 2型（インスリン分泌低下を主体とするものと，インスリン抵抗性が主体で，それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある）
  - III. その他の特定の機序，疾患によるもの（詳細は Table 2 参照）
    - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
      - (1)  $\beta$ 細胞機能にかかわる遺伝子異常
      - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
    - B. 他の疾患，条件に伴うもの
      - (1) 腺外分泌疾患
      - (2) 内分泌疾患
      - (3) 肝疾患
      - (4) 薬剤や化学物質によるもの
      - (5) 感染症
      - (6) 免疫機序によるまれな病態
      - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
  - IV. 妊娠糖尿病
- 

注：現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする。

\*一部には，糖尿病特有の合併症を来すかどうか確認されていないものも含まれる。

表 2：その他の特定の機序、疾患による糖尿病と糖代謝異常\* [4]から引用

<p>A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの</p> <p>(1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常            インスリン遺伝子（異常インスリン症、異常プロインスリン症、新生児糖尿病）            HNF4α 遺伝子（MODY1）            グルコキナーゼ遺伝子（MODY2）            HNF1α 遺伝子（MODY3）            IPF-1 遺伝子（MODY4）            HNF1β 遺伝子（MODY5）            ミトコンドリア DNA（MIDD）            NeuroD1 遺伝子（MODY6）            Kir6.2 遺伝子（新生児糖尿病）            SUR1 遺伝子（新生児糖尿病）            アミリン            その他</p> <p>(2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常            インスリン受容体遺伝子            （インスリン受容体異常症 A 型妖精症            Rabson-Mendenhall 症候群ほか）            その他</p>	<p>B. 他の疾患、条件に伴うもの</p> <p>(1) 膵外分泌疾患            膵炎            外傷/膵摘手術            腫瘍            ヘモクロマトーシス            その他</p> <p>(2) 内分泌疾患            クッシング症候群            先端巨大症            褐色細胞種            グルカゴノーマ            アルドステロン症            甲状腺機能亢進症            ソマトスタチノーマ            その他</p> <p>(3) 肝疾患            慢性肝炎            肝硬変            その他</p> <p>(4) 薬剤や化学物質によるもの            グルココルチコイド            インターフェロン            その他</p> <p>(5) 感染症            先天性風疹            サイトメガロウイルス            その他</p> <p>(6) 免疫機序によるまれな病態            インスリン受容体抗体            Stiffman 症候群            インスリン自己免疫症候群            その他</p> <p>(7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの            Down 症候群            Prader-Willi 症候群            Turner 症候群            Klinefelter 症候群            Werner 症候群            Wolfram 症候群            セルロプラスミン低下症            脂肪萎縮性糖尿病            筋強直性ディストロフィー            フリードライヒ失調症            Laurence-Moon-Biedl 症候群            その他</p>
--	---

\*一部には、糖尿病特有の合併症を来すかどうか確認されていないものも含まれる。

## インスリン受容体異常症 B 型

今回テーマとしたインスリン受容体異常症 B 型 (TBIR) は、表 2 の B. 他の疾患、条件に伴うもの、(6)免疫機序によるまれな病態、に該当する。

TBIR はインスリンのインスリン受容体への結合を競合的に阻害する免疫グロブリン G (IgG) のポリクローナル抗体の存在によって引き起こされる自己免疫疾患である [6, 7]。本疾患は希少疾患であり、2013 年の時点のレビューでは世界中で 67 例がまとめられていたのみであった [6]。TBIR は著明な高血糖とインスリン抵抗性を特徴とし、大量のインスリンの投与にも関わらず血糖低下が得られにくく、インスリン抵抗性が強い疾患である。TBIR には全身性エリテマトーデス (SLE) 等の、自己免疫疾患がしばしば併存する [6]。明らかな自己免疫疾患が診断されない場合であっても、抗核抗体陽性などの自己免疫異常がしばしば検出される [8]。典型的な所見には黒色表皮腫や極端な体重減少があるが、症例ごとに様々に異なる。

TBIR はアジア人でも報告されている。アジア人患者の特徴的な臨床所見としては、低血糖の発生率が高い、黒色表皮腫の発生率が低い、インスリン投与量が比較的少量であること、等が報告されている [9]。TBIR はインスリン受容体抗体の抗体価や抗体の効果、および基礎疾患の違いのため、標準的な治療法は

定まっていない。したがって、治療はそれぞれの症例に合わせて調整されている [10]。報告されている治療の例には、ステロイド [9]、免疫抑制剤 [11]、ヘリコバクターピロリ (*H. pylori*) の除菌療法 [12]、血漿交換療法 [11]、抗 CD20 モノクローナル抗体 [13]、ステロイド免疫抑制薬と抗 CD20 モノクローナル抗体 [10, 14, 15, 16]、およびインスリン様成長因子-1(IGF-1) の投与 [11, 17, 18] などがある。

#### 本研究で日本人を対象とした理由

我々は希少疾患である TBIR を診断し、治療に成功することができた。一方でこの症例を管理する中で、近年の TBIR の日本人患者に関する情報がほとんどないことが分かった。

一般に疾患は、遺伝要因や環境要因が影響する。このため疾患の発症には地域差や人種差がみられる場合があるが、本疾患についての日本人における検討は十分にはされていない。

地域差のある疾患の例として、例えば 1 型糖尿病は欧州で発症が増えていることが知られており、明確な地域差が知られている [19]。日本国内の地域差としては、高血圧性疾患、高脂血症、虚血性心疾患、糖尿病、糖尿病腎症の人口 10

万対患者数では、各項目ともに上位と下位の都道府県で約2倍程度の差がついている [20]。本疾患の国内外における地域差を検討した文献は見当たらず、日本における詳細は不明である。

人種差について、例えば SLE は世界的には、アフリカ系など有色人種に多い [21]とされている。本疾患の人種差について、既報ではアフリカ系アメリカ人が 46%、アジア人が 20.9% [6]と報告がある。しかしこのアジア人は中国人であり、日本人と諸外国の人々との差異は不明である。

その他、TBIR は既報でも特徴、病態生理、症状、血糖パターン、併存疾患、および治療法に多様性があることが知られている。

以上から、近年の日本人患者に関する情報を収集し、日本人や日本人以外の既報との比較・考察をすることで、病態の検討や今後の診断・治療に役立てることができると考えたことから、調査に基づいた観察研究、ケースシリーズ研究を実施した。調査結果が得られなかった症例については、報告から可能な限り情報を収集し、合わせて検討を行うこととした。本邦における TBIR のさらなる研究に貢献することになると思われる。



## 日本人に関する既報

日本人患者の様々な臨床情報については、本邦からの 1994 年の報告で 16 例の症例がまとめられている（春日、門脇） [22]。この報告では年齢、性別、血糖パターン、低血糖の有無、臨床的特徴や合併する疾患を報告していた。

2019 年 11 月に新たに日本人についての報告があり（竹内ら） [23]、年齢、インスリン値、BMI、HbA1c、自己免疫疾患、免疫補正療法、糖尿病治療、および低血糖の有無を報告している。

いずれの報告とも、考察において本研究と比較検討を行う。

以下、特に注目した検討課題について述べる。

## 自己免疫疾患について

併存する自己免疫疾患は SLE が多数との報告がされているが [6]、日本人症例についても同様であるかどうか調査したい。

## IGF-1 について

IGF-1 は、TBIR による高血糖にある程度効果があると考えられている [7, 11, 17, 24]。IGF-1 は骨格筋の IGF-1 受容体を介してインスリン様作用を引き起こ

すため、TBIR に罹患している患者において血糖降下作用が期待される。私たちが経験した症例でも IGF-1 を使用した。本疾患の高血糖に対して IGF-1 を使用したという報告は散見されるが、その具体的効果（どの程度血糖が低下するか）はまとめられていない。本研究で調査し、その有効性を明らかにしたい。

### ***H. pylori* について**

既報では、TBIR との関連の可能性が報告されていた [12]。TBIR と特発性血小板減少性紫斑病が同時に発症し、*H. pylori* 除菌によりいずれも改善したことから、除菌が TBIR を改善した可能性について指摘されている。本研究では、TBIR と *H. pylori* の関連の可能性を探るべく調査を行う。

### **予後について**

既報では TBIR 患者では不良と報告されている [9, 10, 14, 24]。28 年間の経過観察で 24 人中 13 人(54%)が死亡、死亡症例の平均診断年齢は 47 歳、罹病期間は 62 カ月、死亡年齢は 56 歳であった [9]。本研究では日本人症例の実態調査を行う。

## 地域性について

環境因子としての地域差を検討すべく、報告のあった施設の所在地により全国  
の分布調査を行う。

## 免疫への影響の可能性のあるイベント、季節について

我々が直接経験した TBIR の発症は、感冒罹患直後かつ 6 ヶ月前からのジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬の使用が先行していた。これらの免疫への影響の可能性のあるイベントが TBIR の発症を引き起こしたかどうかを明らかにしたい。さらには感冒罹患が契機となり得るのであれば、感冒に罹患しやすい時期に本疾患発症の偏りがある可能性を考えた。この検討のために発症月にも注目する。DPP-4 阻害薬については、T 細胞活性化に関連する共刺激分子である CD26 分子の一部を標的とする糖尿病の治療薬であり、免疫機構への影響が否定できないと考えられていることから注目している。

## 血糖パターンについて

TBIR は一般には高血糖、インスリン抵抗性の強い疾患と認識されている一方で、低血糖を示した例や、高血糖と低血糖の両方を示した例も報告されている。高血糖以外のパターンの実態やパターンごとの特徴を明らかにしたい。

## 希少疾患で調査をする意義

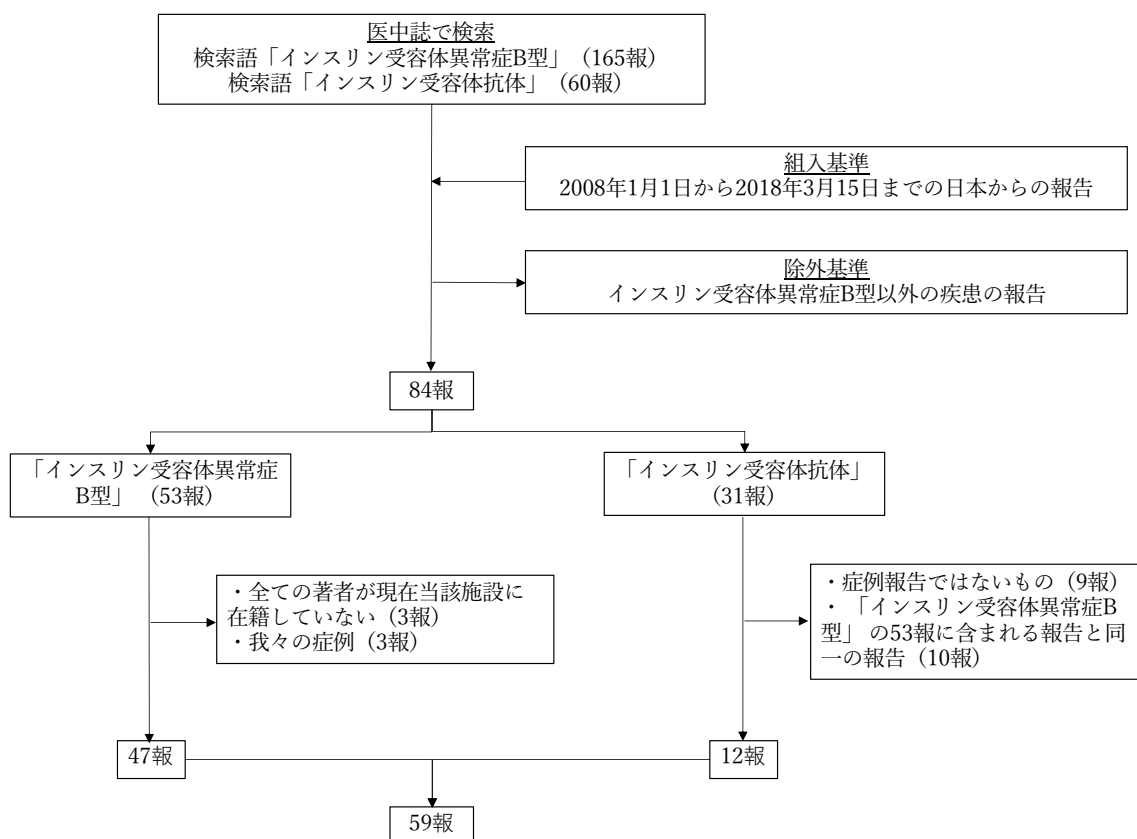
本疾患は希少疾患であり、日常診療で遭遇する可能性は決して高くはない。しかしそれ故に系統だった報告や検討が少なく、そもそもの病態の理解や診断、治療についても各々の施設で文献検索を行って対応しているのが実情と思われる。本研究の成果を通して、本疾患患者に直面した医師たちの一助となることを期待する。

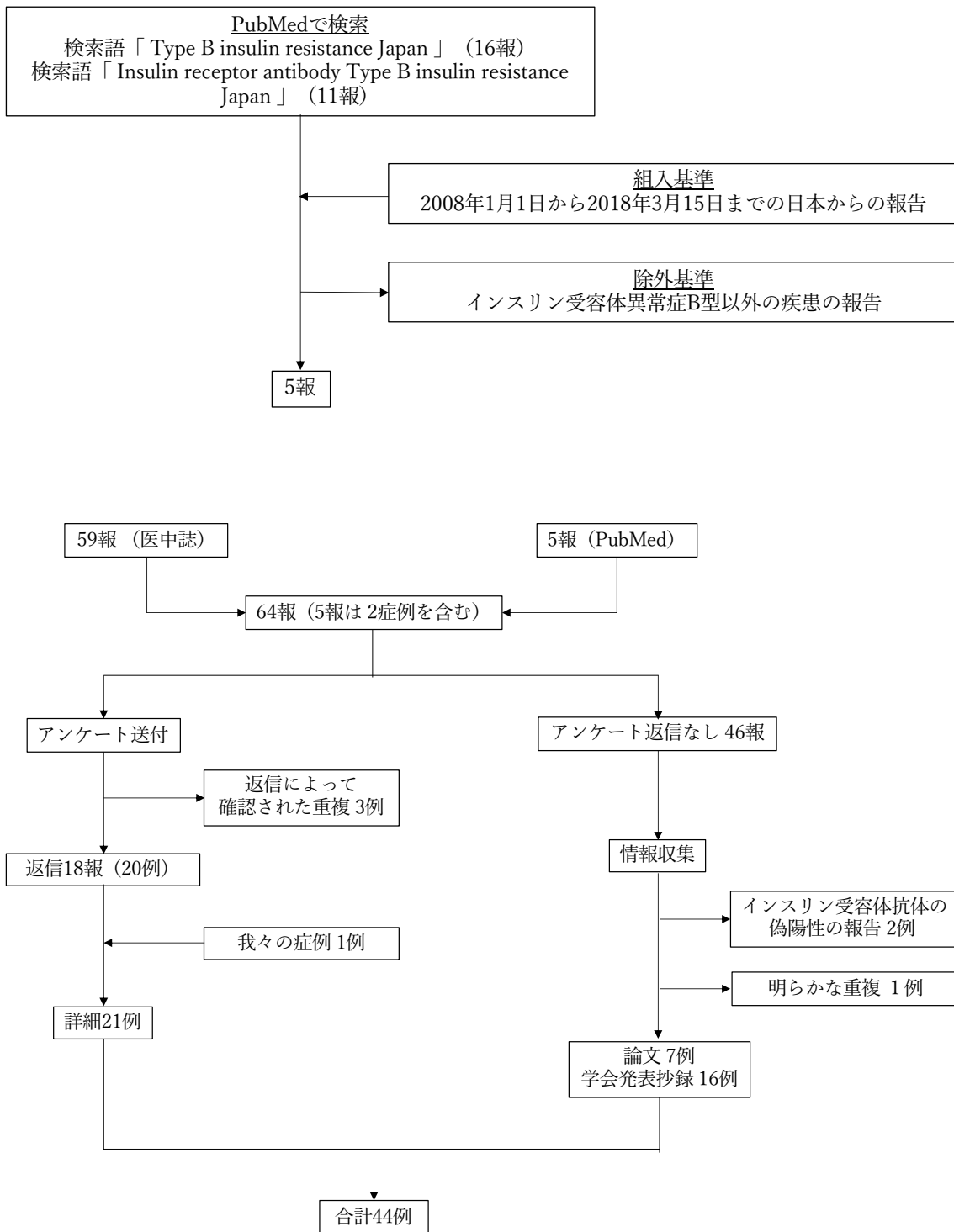
## 方法

### 対象となる文献抽出の手順

本研究は、観察調査に基づくケースシリーズ研究である。調査は、2008年1月1日から2018年3月15日までに報告された日本の症例の著者にアンケートを送付して実施した。図2は、症例検索の詳細を示している。

図2：症例選択を示すフローチャート





最終的に定めた 64 報の報告に対してアンケートを送付した。同じ機関から同じ著者が発表している報告は、タイトルと日付から推測するに、同じ症例につ

いての報告が存在する可能性も考えられた。しかし送付前の時点では実際に同じ症例か否かについて、こちらからは確実な判断することができないため、各症例を別の症例として扱い、それぞれについてアンケートを送付することで回収漏れを防いだ。

### 本研究で調査した項目について

序文で述べた通りの様々な疑問から、調査項目は、血糖値、血糖関連の検査値、低血糖の有無、感冒罹患など TBIR 発症に先行するイベントや経緯、発症した季節、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬の使用の有無、治療選択、IGF-1 の具体的効果、併存疾患 (自己免疫疾患、*H. pylori*)、および予後などに特に注目してアンケートを作成した。これらの項目を中心に、さらにその他の項目も調査を行った。

本研究は、東京大学大学院医学系研究科および医学部の倫理委員会によって承認されている (審査番号 11958- [1])。

統計解析は、EZR バージョン 1.40 (自治医科大学附属さいたま医療センター作成) を使用して実施した。p<0.05 において統計学的有意差があるとした。







22	論文 [27]	2型糖尿病患者で糖尿病性網膜症をきたしたインスリン受容体抗体陽性症例の報告		60歳	2	27	3.2	0.06	4.8	17.3	糖尿病性網膜症 (糖尿病性網膜症)	1	1	0								0.1	1				
23	論文 [28]	2型糖尿病患者で高血糖症をきたしたインスリン受容体抗体陽性症例の報告	2012	8	65	1	46	310	1.81	7.9	糖尿病性網膜症、高血糖症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害	1	1										0.1	1			
24	論文 [29]	インスリン抵抗性症候群、インスリン受容体抗体陽性症例をきたした患者の報告			85	1	29	38	1568	15.1	6.4	糖尿病性網膜症、高血糖症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害	1	1													
25	論文 [30]	部分併用としておこなったインスリン受容体抗体陽性症例をきたした患者の報告			52	2	76	229	617.7	7.37	7.6	糖尿病性網膜症、高血糖症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害	1	1										0.1	1		
26	論文 [31]	Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) が過剰に分泌されたインスリン受容体抗体陽性症例の報告	2006	1	72	2		395	糖尿病90	5.1	11.1	高血糖症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害															
27	論文 [32]	Sabatolins as a Possible Therapy for Type B Insulin Resistance Syndrome: The Disappearance of Anti-Insulin Receptor Antibody and a Marked Amelioration of Glycemic Control by Sabatolins Treatment.	2012	4	69	2	77		224.6	3.7	9.8	27.6	高血糖症、糖尿病性腎症														
28	論文 [33]	Insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature.			64	1	833		10543.3	25.8	15.5	52.3	高血糖症														
29	論文 [34]	インスリン受容体抗体陽性症候群、高血糖症、糖尿病性腎症をきたした患者の報告			62	1	160		1150	7.22			糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害														
30	論文 [35]	糖尿病を合併したインスリン受容体抗体陽性症例の報告	407歳*	1	211		-500	292.4			8.3		高血糖症														
31	論文 [36]	インスリン抵抗性インスリン受容体抗体陽性症例をきたした患者の報告			69	1		54	糖尿病53.3				糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害	1	1												
32	論文 [37]	糖尿病が原因であった糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			36	2				糖尿病17	糖尿病以下			糖尿病性網膜症	1	1											
33	論文 [38]	糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			69	2	77		254.6				糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
34	論文 [39]	糖尿病を合併したインスリン受容体抗体陽性症例の報告			62	2		452	糖尿病13.7		8.7		糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
35	論文 [40]	糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			86	1			糖尿病200、500				糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症	1	1												
36	論文 [41]	糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			61	1		419			11.8		糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
37	論文 [42]	インスリン治療中の糖尿病性網膜症をきたした患者の報告					50	600	5822				糖尿病性網膜症														
38	論文 [43]	インスリン抵抗性症候群、インスリン受容体抗体陽性症例をきたした患者の報告			76	1	67		3740	4			糖尿病性網膜症	1	1												
39	論文 [44]	IGF-1製剤で治療した糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			61	2		445	560		12.1		糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
40	論文 [45]	インスリン受容体抗体陽性症候群、高血糖症をきたした患者の報告			56	1							糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症	1	1												
41	論文 [46]	インスリン抵抗性症候群、インスリン受容体抗体陽性症例をきたした患者の報告	2008	5	82	1							糖尿病性網膜症	1	1												
42	論文 [47]	糖尿病性網膜症をきたした患者の報告			74	1		596			13.2		糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
43	論文 [48]	糖尿病性網膜症をきたした患者の報告	2007	4	59	1							糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症														
44	論文 [49]	Type B insulin resistance syndrome induced by increased activity of polychlorinated biphenyls in a hemodialysis patient.			23	2	25-45			糖尿病95			糖尿病性網膜症	1	1												



合計 64 の報告に対してアンケートを送付した。把握できた限りでは 3 例の重複があった。一つの報告の中に 2 例の情報を含む報告が 5 報あった。結局、66 例にアプローチを行ったことになり（64 の報告 - 重複 3 例 + 1 報で 2 例が含まれた報告が 5 報）、このうち 20 例の詳細なアンケートが回収できた（別途我々の症例が 1 例あり）。回収率は  $20/66 = 30.3\%$  であった。回答者は 2 例が免疫の専門家による回答、他は全て糖尿病や内分泌の専門家による回答であった。

返信が得られなかった報告については可能な限り情報収集を行った。情報収集は、医中誌、PubMed、google scholar、J-GLOBAL、J-STAGE、メディカルオンラインにより検索を行った。結果、論文化された報告が 7 例、学会発表抄録が 16 例あり、ある程度の情報が得られた。インスリン受容体抗体の偽陽性の報告 2 例（すなわち本疾患ではない）、明らかな重複の 1 例は除外した（図 2）。

以上合計 44 例で、アンケート（本研究）、論文または学会発表抄録からの情報が得られたためこれらをまとめ、考察において比較検討を行った。

表 4：ベースラインでの臨床的特徴と生化学的検査結果

症例数	21
性別 (男性/女性)	13/8
年齢 (歳)	62.3 ± 14.8
空腹時血糖 (mg/dL)	102 ± 117
随時血糖 (mg/dL)	291 ± 174
空腹時インスリン 値 (mU/L)	490 ± 563
空腹時 C ペプチド (ng/mL)	6.9 ± 7.3
HbA1c (%)	8.4 ± 2.4

全ての項目において、各項目で得られた回答を集計した。

表 4 は、性別、年齢、空腹時血糖、随時血糖、空腹時インスリン値、空腹時 C ペプチド、HbA1c のベースラインの生化学的検査の結果を示している。空腹時血糖は 12 例で低値であった (<70 mg/dL)。

詳細の得られた 21 例について、TBIR の平均発症年齢は 62.3±14.8 (17-84) 歳であった。ほとんどの患者 (90.4%) は 50 歳以上であり、症例の 66.7% は 55 歳から 73 歳であった。50 歳未満の患者は 2 例のみであった。やや男性 (61.9%) が多かった。低血糖は 18 人の患者 (85.7%) で観察された。21 例中 12 例 (57.1%) で低血糖が診断の契機となっていた。

表 5：治療と併存疾患

症例数	21
プレドニゾロン投与あり (%)	88.9 (16/18)
プレドニゾロン以外の免疫抑制薬の投与あり (%)	61.1 (11/18)
IGF-1 投与あり (%)	37.5 (6/16)
SLE の合併あり (%)	38.1 (8/21)
SLE 以外の自己免疫疾患の合併あり (%)	65.0 (13/21)
<i>Helicobacter pylori</i> 陽性 (%)	42.9 (6/14)
TBIR 発症前の 2 型糖尿病の診断あり (%)	42.1 (8/19)
抗核抗体陽性 (%)	71.4 (15/21)

患者数以外の各項目は、割合で示した。

全ての項目において、各項目で得られた回答を集計した。表中の例えば (16/18) は、18 例で回答が得られ 16 例が該当したということを意味する。

本研究はアンケート研究であり、一部の記載がないなど欠損もあり、完全な情報が得られたわけではなかった。このため以下は、各項目で得られた回答を集計している。例えば「プレドニゾロンは 18 例中 16 例 (88.9%) で使用されていた」という記載であれば、プレドニゾロンについて回答欄に記載があったものが 18 例、うち 16 例で使用されており、割合としては  $16/18 = 88.9\%$  としている。

以下は表 3 (p. 23-26), 表 7 (p. 37), 表 8 (p. 39), 表 10 (p. 45)の D (本研究) の部分も参考にされたい。詳細の得られた 21 例について、プレドニゾロンは 18 例中 16 例 (88.9%) で、約 30mg から 50 mg の用量で使用されていた (表 3)。

TBIR と自己免疫疾患の合併率 (表 7) は 21 例中 17 例 (81.0%) と高かったが、SLE の有病率は 21 例中 8 例 (38.1%) であり、以前に報告 [6]された 62.3%よりも低かった。その他の自己免疫疾患は、20 例中 13 例 (65.0%) で様々であった (表 8) 。SLE との重複を含むが、シェーグレン症候群 5 例、橋本病 2 例、混合性結合組織病 2 例、混合性結合組織病疑い 1 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例、関節リウマチ 2 例、インスリン自己免疫症候群 1 例、およびリウマチ性多発筋痛症 1 例であった。自己免疫疾患の診断には至らないもののレイノー症状を伴う症例が 2 例あった。抗核抗体は、21 例中 15 例 (71.4%) で陽性であり、21 例中 5 例 (23.8%) で speckled pattern が認められた。dsDNA 抗体陽性は 18 例中 2 例 (11.1%) であった。*H. pylori* 感染が認められたのは 14 例中 6 例 (42.9%)、黒色表皮腫は 21 例中 5 例 (23.8%)、悪性腫瘍は 20 例中 3 例 (15.0%) で、悪性リンパ腫、胸腺癌、胃癌であった。20 例中 11 例 (55.0%) が抗インスリン抗体陽性であり、20 例中 4 例 (20.0%) で高い結合率 (> 70%) を示した。抗インスリン受容体抗体の平均結合率は、資料のある

11 例において 91.4% (71.3%–99.1%) であった。抗 GAD 抗体は 17 例で資料があり、全ての例で陰性であった。TBIR 診断前のインスリン単位数の最大値は 610 単位/日であった。TBIR 発症前に 2 型糖尿病と診断されていたかどうかは 19 例で資料があり、うち 8 例 (42.1%) が診断されていた。そのうち、6 例 (31.6%) が TBIR 発症時点でインスリンを使用していた。

TBIR の治療経過は良好であり、15 例中 14 例 (93.3%) 改善した。1 例のみが改善されず、午前の低血糖が継続した。

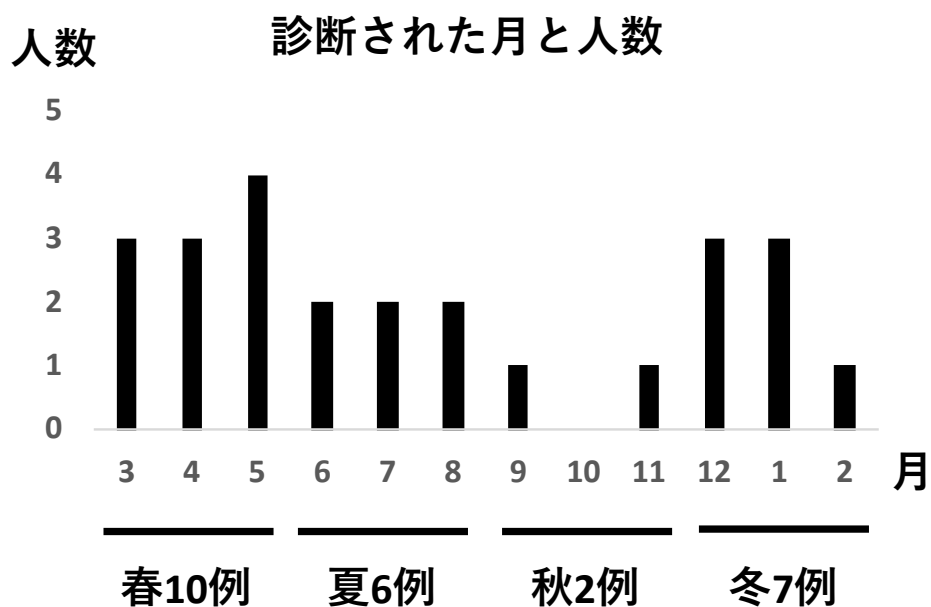
TBIR 治療後の糖尿病治療薬の使用状況は、17 例について以下の通りであった (重複使用あり)。8 例は処方なし、6 例は  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を使用、3 例は GLP-1 受容体作動薬を使用、2 例はインスリンを使用、また、2 例はビグアナイドを使用していた。SGLT2 阻害薬、スルホニル尿素薬、グリニド薬、およびチアゾリジンを使用している例もあった。

予後については、16 例中 4 例 (25.0%) で死亡が確認されていた。血液検査および尿検査では、20 例中 8 例 (40.0%) で白血球減少、21 例中 7 例 (33.3%) の血小板減少、10 例中 8 例 (80.0%) で赤血球沈降速度の亢進、20 例中 9 例 (45.0%) で顕性蛋白尿が認められた。



### 本疾患を発症した季節について

図3：本疾患と診断された月と人数、季節ごとの人数



本項はアンケート、論文、学会抄録を含む44例の情報も合わせて集計している。

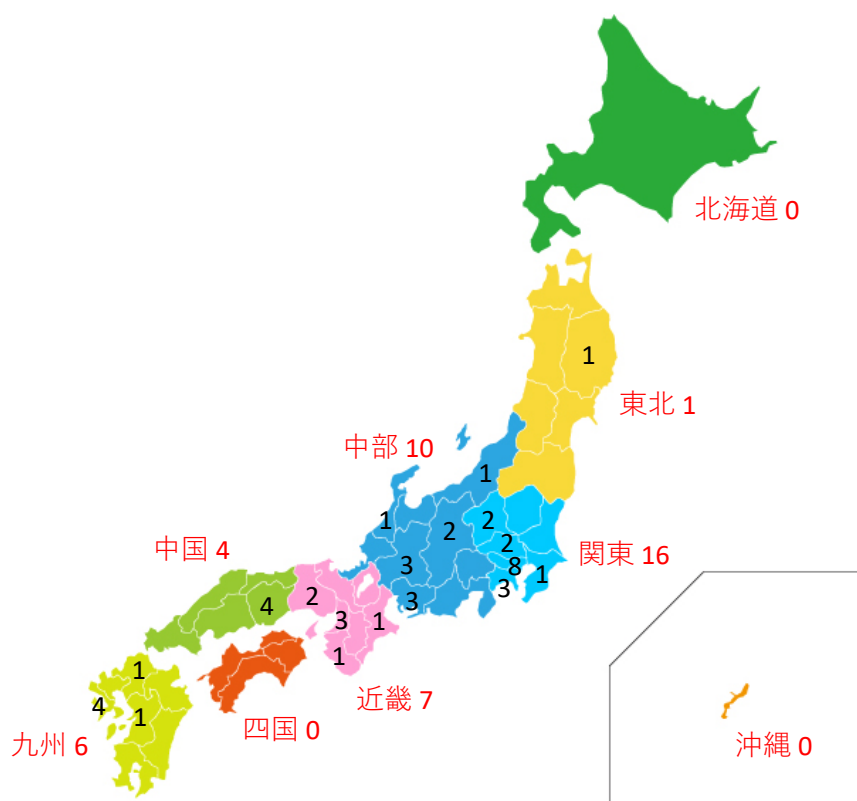
診断された季節は春に比較的多く、秋に少ない。

## 本疾患が報告された場所について（地域性）

表 6：44 例のまとめにおける、都道府県毎の 10 年間での報告数

都道府県	約 10 年間 での報告数
東京	8
岡山	4
長崎	4
愛知	3
大阪	3
神奈川	3
岐阜	3
群馬	2
埼玉	2
長野	2
兵庫	2
石川	1
岩手	1
熊本	1
千葉	1
新潟	1
福岡	1
三重	1
和歌山	1

図4：44例のまとめにおける、都道府県と地方毎の10年間での報告数



本項もアンケート、論文、学会抄録を含む44例の情報を集計している。表6、図4は日本国内の分布を示したものである。約10年間で64報の報告があり（ただし1報で2例が含まれた報告が5報 - 重複3例 - 本疾患ではない報告が2報あり、計64例）、うち臨床情報の得られた44例についての地域分布を示した。

## 考察

インスリン受容体異常症は 1976 年に Kahn らによって報告された [25]。彼らは著明なインスリン抵抗性と黒色表皮腫のある 6 人の患者を、A 型と B 型の 2 つに分類した。A 型はインスリン受容体の先天的な遺伝子異常によって引き起こされる疾患である。B 型はインスリン受容体抗体によって引き起こされる後天性疾患である。さらに、C 型も報告されており、インスリンがインスリン受容体に結合した後のインスリンシグナルの先天的異常によって引き起こされる疾患である [26]。私たちの研究では B 型に注目し、調査を行った。

まずは本研究（アンケート 20 例、我々の症例 1 例）についての考察を述べる。TBIR の発症は中年以降、女性で比較的多いという報告があったが [6]、本研究では患者の 61.9%が男性であった。以前の報告では [6]、アジア人 TBIR 患者の平均年齢は 42.7 歳であった。一方、今回の調査では、日本人患者の平均年齢は  $62.3 \pm 14.8$  歳で、比較的高齢であった。患者は、50 歳台が 7 人、60 歳台が 5 人、70 歳台が 5 人であり、55-73 歳の患者が全体の 66.7%を占めていた。50 歳未満の患者は 2 例のみであった。低血糖が診断の契機となっていた割合が高く（57.1%）、低血糖を起こした患者の割合も高かった（85.7%）。既報でも低血糖がみられることが報告されていたが [6, 7, 24]、本研究では、日本人患

者の 85.7%で観察されており、みられるという以上に主要な症状と考えられた。

### 日本からの既報、収集した情報を含めての比較検討

日本人を対象とした既報、今回収集した情報との比較検討を行った。

A：春日、門脇の報告（1994 年）[22]

B：竹内らの報告（2019 年）[23]

C：文献検索も含めた全 44 例のまとめ（本研究のアンケート 20 例、我々の症例 1 例、論文 7 例 [27-33]、学会抄録 16 例を含む）

D：本研究でアンケートを回収できた 20 例＋我々の症例 1 例（最も詳細な資料あり）

C には学会抄録のみからの情報 16 例を含み、限定的な情報であると言える。な

お C には D を含む。

表 7：各調査の主要な項目の比較

		集計期間	症例数	平均年齢	年齢の特徴	性別 M/F	男性の割合	空腹時インスリン値 (mU/L) (No.)	HbA1c (%) (No.)
A	春日、門脇 [22]	1975-1988	16	48.2	30-60台が多い	3/13	18.8%	NR	NR
B	竹内ら [23]	2008.10-2014.12	30	59.6	50-60台が多い	19/11	63.3%	1122.1(28)	8.2(28)
C	文献収集	2008.1-2018.3	44	63.3		26/17	59.1%	1182.4(28)	8.6(32)
D	本研究アンケート	2008.1-2018.3	21	62.3	50歳以上が90%	13/8	61.9%	490.5(16)	8.1(20)

		低血糖あり /No.	割合	低血糖が診断の契機 /No.	割合	SLE罹患 /No.	割合	自己免疫疾患罹患 (SLE含む) /No.	割合	黒色表皮腫	割合	ピロリ菌感染	除菌後の経過
A	春日、門脇 [22]	3/16	18.8%	NR		2/16	12.5%	10/16	62.5%	6/16	37.5%	NR	
B	竹内ら [23]	18/30	60.0%	7/30	23.3%	6/30	20.0%	17/30	56.7%	5/30	16.7%	3例除菌	1例がTBIRに効果あり
C	文献収集	30/44	68.2%	23/44	52.3%	13/44	29.5%	21/44	47.7%	7/26	26.9%		2例は血糖改善せず
D	本研究アンケート	18/20	90.0%	11/21	52.4%	8/21	38.1%	17/20	85.0%	5/21	23.8%		1例は血糖改善せず

表 7 より、平均年齢は A では 48.2 歳と中年で、性別は女性が多いが、B, C, D では 60 歳程度で、男性が 60% 前後であった。近年の患者は高齢化、男性が多くなっている可能性がある。

HbA1c は B, C, D で平均 8% 台であり近い値であった。

低血糖を起こした割合は A で 18.8%、B, C, D では 60-90% と大きく違いがみられた。症例収集時期が 20-30 年違うため、例えば TBIR の性質が変わるなどの

何らかの変化があった可能性も検討したが、はっきりしたことは見出だせなかった。

代表的な併存疾患である SLE を合併する割合は A-D で 12.5-38.1%であり、既報の 46%, 50% [ともに 9], 62.7% [6]よりも低かった (表 8 も参照)。SLE を含む自己免疫疾患を合併する割合は 47.7-85.0%と高率であった。

黒色表皮腫は 16.7-37.5%で見られ、既報 (71.43-80.65% [6], 88% [9]) と比較して明らかに低かった。

B, C, D の調査結果は比較的近いと考えられる。特に D は C の特徴と近く、資料が十分に得られなかった項目についても同様に近いかもしれない。

表 8：各調査の自己免疫疾患の罹患人数と割合

	A		B		C		D	
	春日、門脇(1994) [22]		竹内ら(2019) [23]		文献収集		本研究アンケート	
全症例数	16		30		44		21	
	罹患人数	割合	罹患人数	割合	罹患人数	割合	罹患人数	割合
全身性エリテマトーデス	2	12.5%	6	20.0%	14	31.8%	8	40.0%
シェーグレン症候群、Sicca症候群	6	37.5%	4	13.3%	9	20.5%	5	25.0%
自己免疫性甲状腺疾患	2	12.5%	5	16.7%	4	9.1%	3	15.0%
特発性血小板減少性紫斑病	0	0.0%	2	6.7%	2	4.5%	0	0.0%
関節リウマチ	0	0.0%	0	0.0%	3	6.8%	2	10.0%
インスリン自己免疫症候群	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	1	5.0%
混合性結合組織病	0	0.0%	2	6.7%	3	6.8%	3	15.0%
自己免疫性溶血性貧血	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	1	5.0%
リウマチ性多発筋痛症	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	1	5.0%
強皮症	3	18.8%	1	3.3%	1	2.3%	0	0.0%
ANCA関連血管炎	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	0	0.0%
Not identified			13	43.3%				

表 8 は併存する自己免疫疾患についてより詳細に記したものである。B, C, D では既報の通り SLE が最多であった（前述）。

今回、特にシェーグレン症候群に注目した。A-D においてシェーグレン症候群の合併例（A6 例、B4 例、C9 例、D5 例）が報告されている（表 8）。しかしシェーグレン症候群の合併は、海外の既報 [6, 9, 10]（いずれも日本人以外）において、それぞれ 1 例のみ、なし、1 例のみ、であった。本調査結果からは、シェーグレン症候群の合併が比較的多いことは日本人症例の特徴である可能性が考えられる。

さらに最も症例数の多い C をみると、男女比は 7 例 : 2 例と偏りがあった。一般にシェーグレン症候群の男女比は 1:14 と圧倒的に女性に多いことが分かって



おり、この比率の逆転は極めて特徴的である。加えて、男性の7例中5例と高率に低血糖の発現もあった。

### NIH コホートとの比較検討

アメリカ国立衛生研究所 (NIH)が14名のTBIR患者の経過を追っている [10]。我々の患者とそのコホートと比較すると、平均年齢は高く [日本人 62.3 (17–84) vs. NIH 43.9 (17–64) 歳]、男性が多く (M/F 13/8 vs. 2/12)、抗核抗体陽性の患者の割合が少ない (71.4% vs. 92.9%)。一方でSLEを合併する患者の割合は近い (38.1% vs. 35.7%)。

表 9：44 例のまとめ(C)における、低血糖と自己免疫疾患の男女比較

	診断の契機 が低血糖	低血糖の発 現	繰り返す低 血糖	抗核抗体陽 性	SLE の合 併	SLE 以外 の自己免疫 疾患合併
男性 26 例 中	15	20	13	11	7	15
割合	57.7%	76.9%	50.0%	42.3%	26.9%	57.7%
女性 17 例 中	8	10	7	11	7	7
割合	47.1%	58.8%	41.2%	64.7%	41.2%	41.2%
割合差 男性-女性	10.6%	18.1%	8.8%	-22.4%	-14.3%	16.5%

#### 性差と低血糖についての検討

症例数の限りはあるものの、A と、B, C, D では男女比が大きく異なり特徴的である。最も症例数の多い C を用いて、性差に注目して資料を検討した（表 9）。

C において、病歴に低血糖を起こした旨が明確に記載されている症例は、男性で 76.9% (20/26)、女性で 58.8% (10/17) と、男性では低血糖を起こした割合が女性よりも 18.1% 高い。

TBIR は自己免疫疾患であるが、一般的に自己免疫疾患のリスクが低い男性に  
より低血糖であったことは特筆すべき結果である。性ホルモンと自己免疫疾患

の関係が報告されているが、より具体的には炎症性サイトカインおよび液性免疫に対する性ホルモンの効果も示されている [35]。さらに、LOH 症候群のように、アンドロゲンの低下が内臓脂肪の増加と関連し [36]インスリン抵抗性を亢進させ血糖を上昇させるといった病態もあり [37]、性ホルモンの差異が血糖パターンと TBIR で産生されるインスリン受容体抗体の機能的側面に影響を与える可能性も今後検討すべき課題であろう。この点は仮説にとどまるが、今後さらに大規模な調査による症例の集積の中での検討が待たれる。

#### 性差と自己免疫疾患についての検討

最も症例数の多い C において、抗核抗体が陽性であるのは男性で 42.3% (11/26)、女性で 64.7% (11/17)と、女性が男性より 22.4%高かった (表 9)。これはそもそも自己免疫疾患が女性に比較的多いことに起因する可能性は考えられる。SLE の合併の割合は女性が男性より 14.3%高かった。一方で SLE 以外の自己免疫疾患の合併の割合は男性が女性より 16.5%高かった。一般に自己免疫疾患は女性に多いとされるものの逆転していた。

## 低血糖の病態についての検討

TBIR で低血糖を起こす病態としては、①インスリン受容体抗体がインスリン受容体に結合しインスリンの結合を阻害するために膵臓からのインスリン分泌が増えるものの、抗体が解離することで低血糖を起こす可能性、②抗体自体が刺激型としてアゴニスト作用を示す可能性 [38]、③力価によりアゴニスト作用やアンタゴニスト作用を示す可能性が考えられている [23]が、詳細は判明していない。

## インスリン自己免疫症候群との病態の類似性

ところで、インスリン自己免疫症候群という疾患がある [39]。インスリン注射歴がないにもかかわらず、インスリン自己抗体がインスリンに結合し、抗体が中和されて膵臓からのインスリン分泌が増えるものの、抗体が解離することで低血糖を起こす疾患である。これは上記①をみると、自己抗体がインスリン受容体に結合するか、インスリンに結合するかという違いで、病態としては類似していると考えられる。

インスリン自己免疫症候群 — インスリン自己抗体 — 低血糖

インスリン受容体異常症 — インスリン受容体抗体 — 高血糖・低血糖

## HLA の関連の可能性についての仮説

自己免疫疾患では HLA との関連が多数報告されており [40]、インスリン自己免疫症候群では HLA-DR4(DRB1\* 0406)との強い相関があることが知られている [39]。病態の似た TBIR でも HLA が関連している可能性が興味深いですが、本研究では調査はできなかった。

TBIR との併存が比較的多い自己免疫疾患において日本人で頻度の高い HLA は、SLE (HLA-DRB1 \* 15:01)、シェーグレン症候群 (HLA-DRB1 \* 04:05)である [40]。特徴的な HLA として、インスリン自己免疫症候群とシェーグレン症候群では近いように見え (HLA-DRB1 \* 04:06 vs HLA-DRB1 \* 04:05)、ここから何らかの関係や類似点があるかどうかを検討したが、HLA-DRB1 \* 04:05 は、インスリン自己免疫症候群には感受性を示さない [39]とされていた。

この項は仮説に過ぎないが、今後 TBIR 症例が集積し HLA の評価が進み、特定の HLA との関連や低血糖の病態との関連の有無が明らかになる可能性を期待する。

## 治療方法についての検討

表 10：各調査の治療詳細の比較

		B		C		D	
		竹内ら(2019) [23]		文献収集		本研究アンケート	
	全症例数	30		44		21	
	治療内容						
	プレドニゾン	10		26		16	
プレドニゾン以外のステロイド	ステロイド (薬剤不明)			3			
	デキサメサゾン	2		2	7	2	4
	メチルプレドニゾン	1		2		2	
	ヒドロコルチゾン	1					
免疫抑制剤	シクロスポリン	2		4		3	
	ミコフェノール酸モフェチル			3		3	
	シクロフォスファミドパルス	3		3	13	2	11
	アザチオプリン	1		2		2	
	タクロリムス			1		1	
	IGF-1	4		10		6	
血液浄化	血漿交換			5	7	3	3
	維持透析			2			
抗CD20抗体	抗CD20抗体			2	3		1
	R-CHOP			1		1	
	免疫グロブリン	1					
	サンドスタチン			1		1	
	TNFα阻害薬			1			
	ピロリ菌除菌	3		2		2	
	柴朴湯			1			
	なし			4		4	

本研究では、ステロイドや免疫抑制剤、その他、どのような治療を実施したかについて情報を収集した。既報 [23]の情報も合わせて表とした。

本研究(D)においては、プレドニゾンが 18 例中 16 例 (88.9%) で使用されており、日本における TBIR の治療で最も使用されていたと考えられる。ただし

その他のステロイドや免疫抑制剤、IGF-1、血液浄化、ピロリ菌除菌など幅広く治療されていた。

NIH から、リツキシマブ、シクロフォスファミド、パルスステロイドの併用のプロトコルで高い効果を得たという報告 [10,41]があるが、本研究(D)で収集した症例で実施された例はなかった。本研究(D)では回答のあった 18 例中 7 例 (38.9%) はプレドニゾロン単剤で改善が得られ、18 例中 9 例 (50.0%) はプレドニゾロンと免疫抑制薬の併用で改善が得られていた (表 11)。リツキシマブを使用する NIH のプロトコルは、infusion reaction など重篤な副作用の可能性を考慮すると、プレドニゾロン単剤や比較的使用しやすい免疫抑制薬 (表 10) による治療よりも、臨床上のハードルが高いと思われた。

表 11：プレドニゾロンと免疫抑制剤の併用状況

	B	D
	竹内ら(2019) [23]	本研究アンケート
全症例数	30	21 (うち 18 例で回答あり)
プレドニゾロンのみを使用	8	7 (38.9%)
プレドニゾロン以外も併用	2	9 (50.0%)
プレドニゾロンを使用せず免疫抑制剤のみ	1	1 (5.6%)

本研究では TBIR の治療経過は良好であり、15 例中 14 例 (93.3%) で改善した。基本的に改善したと考えると、プレドニゾロンのみを使用した例についてはプレドニゾロンが奏効したと推定される。プレドニゾロン以外も併用した例については、①プレドニゾロンが奏効せずに他の薬剤を併用した可能性、②プレドニゾロンの効果に依らず副作用を懸念して他の薬剤へ変更した可能性、③プレドニゾロンを使用しない治療を選択した、などが考えられる。プレドニゾロンを使用せず免疫抑制剤のみを使用した例については、②副作用の懸念、③別の治療法などが考えられる。プレドニゾロンは日常診療でも比較的使用され



ており処方へのハードルが他剤に比べて低いと考えられる。さらには安価でもあるため、使用しやすい面がある。その一方で、長期投与となった場合の副作用としては、骨粗鬆症やステロイド性糖尿病、消化性潰瘍、副腎不全など、注意すべきことも多く、注意が必要である。

### **IGF-1**

高血糖に対する IGF-1 の具体的な血糖降下作用を検討した。本研究では 15 例中 6 例（40.0%）において IGF-1 の使用が報告された。結果は以下の通りであった。

- ・投与開始日に血糖 4 検（各食前の 3 回と眠前）の合計で 163mg/dL の低下

（我々の症例）

- ・空腹時血糖が 100mg/dl 程度低下するも、2 週目以降元のレベルまで血糖再上

昇

- ・IGF-1 0.1 mg/kg 皮下投与 180 分後に血糖 82 mg/dl から 52 mg/dl へ低下

- ・空腹時血糖が 40 mg/dL 程度低下、血糖 3 検（各食前）合計で最大 150 mg/dL

程度低下

- ・血糖変動が著しく判定が困難だが平均 30 mg/dL 程度の低下と思われる

・全く効果なし

以上から、本研究においては IGF-1 の血糖降下作用は最大で 163 mg/dL であった。IGF-1 が奏功した例も報告されている [31]が（文献の臨床経過図から、空腹時血糖は～100 mg/dl 程度までの低下、食後血糖は～200 mg/dl 程度までの低下、いずれも不安定な推移かつ臨床経過図からの評価であり詳細なデータの評価ではない）、本研究の調査では著明な高血糖に対する効果としては限定的であったと評価した。

### ***H. pylori***

TBIR と *H. pylori* の関連の可能性を検討した。竹内らの報告 [23]では 3 例で除菌を行い、うち 1 例で TBIR の改善が見られたと報告されている。本研究では、回答が得られた 14 例中 6 例（42.9%）において感染が報告された（参考として、日本人の TBIR 患者の平均年齢（1948 年生まれの 62.3 歳と仮定）から推定されるピロリ菌の有病率は 59.9%であった [42]）。一方で除菌を行っても TBIR の改善が得られなかった症例もみられた。*H. pylori* 感染により何らかの免疫学的異常が生じ、TBIR の発症につながる可能性が示唆されている [43]。除菌後に TBIR が改善が観察されなかった 1 症例は、おそらく除菌だけでは免疫

学的異常を十分に補正することができなかつた可能性も考えられる。この症例は自己免疫性溶血性貧血および慢性甲状腺炎を合併していた。

## 予後

既報では TBIR 患者の予後は不良と報告されている [9, 10, 14, 27]。一方、本研究では 21 例中少なくとも 12 例の患者が生存しており、アンケート記載時点で外来通院中であることが確認された。一方死亡が確認された患者は 4 例のみで、そのうち 3 例はそれぞれ 71 歳、65 歳、68 歳で死亡していた。これらの年齢は日本における死亡年齢としては比較的若いと考えられる。

死因について、本研究では肺癌、誤嚥性肺炎、腹部大動脈瘤破裂の疑い、不明、であった。既報 [9]では、低血糖、SLE による合併症、心筋梗塞、末期腎不全、乳癌、脳梗塞、既報 [9]の文献検討結果では、低血糖、気管支肺炎、消化管出血が挙げられている。

## 日本国内における患者の地域性について

表 12：44 例のまとめ(C)における、約 10 年間での症例報告数と 1 報告あたりの人口の比較

	平成 27 年 国勢調査人 口 (万人)	約 10 年間 での報告数	1 報告あた りの人口 (万人)
北海道	538.2	0	
東北	933.5	1	933.5
関東	4299.5	16	268.7
中部	2146	10	214.6
近畿	2254.1	7	322.0
中国	743.8	4	186.0
四国	384.5	0	
九州	1301.6	6	216.9
沖縄	143.3	0	
全国	12709.5	44	288.9

表 12 は平成 27 年国勢調査人口を参考に、最右列において 1 報告をされるに必要であった人口を地域別に示している。

地域差について、約 10 年間での報告が 0-1 例だと少ない北海道、東北、四国、

沖縄を除いて検討した。約 10 年間での報告が 4-16 例の関東、中部、近畿、中国、

九州では 186-322 万人に 1 人の患者が約 10 年間で報告されており、250 万人前

後と比較的近い人数であると言える。よってこれらの地域間では発症も同様に大きな差はないかもしれないという推定もできる。

症例報告がされる確率について、臨床情報が得られなかった 20 例も同様の分布であると仮定すれば、

$$(288.9 \text{ 万人} \times 64/44 \times 10 \text{ 年})/\text{患者 1 人} \approx 4200 \text{ 万人}/\text{患者 1 人}$$

となり、日本の人口が約 1 億 2700 万人であることから、年間で約 3 例の TBIR の報告がある、という概算となる。竹内ら [23]はインスリン受容体抗体の検査会社からの情報により、日本で TBIR は年間 20 例発生しているの見積もっており、これを参考にすると診断がついた 6-7 例に 1 例が報告されている、という割合となる。

なお臨床情報が得られなかった 20 例についても報告した施設のある地域は同定できているが、臨床情報が全く無い以上、報告の重複や除外すべき可能性などを判断できないため、より確実性の高い情報のある症例の分布から見積もる方法を選択した。

## DPP-4 阻害薬

我々の症例を含めて、感冒罹患やそれを示唆する所見のあった3例と、DPP-4 阻害薬を使用した3例の情報が得られた。しかし少数例であり、それらの特徴を見つけることは困難であった。DPP-4 阻害薬が、水疱性類天疱瘡やRS3PE 症候群などといった自己免疫疾患の発症に関連がある可能性が報告されてきている[44-47]。我々も以前に、DPP-4 阻害薬の使用中にRS3PE 症候群を発症したと考えられた症例を学会で報告している。このような経緯からDPP-4 阻害薬がTBIR の発症に関連していた可能性もあるかもしれないと考えている。

以上は仮説にとどまるが、DPP-4 阻害薬は2009年から日本で処方が可能となった比較的新規の薬剤であり、その中期的、長期的影響について、今後さらに大規模な調査による症例の集積の中での検討が待たれる。

## 発症した季節についての検討

感冒罹患が契機となった可能性のある症例を経験したことから、冬に多いといった特徴の可能性を考えたが、春に比較的多く、秋に少ないことが分かった。ただし本疾患は希少疾患である。高血糖や低血糖、高インスリン血症を呈するようになり普通の病態ではないと気づかれてから確定診断に至るまでにタイム

ラグがあることが考えられる。それを考慮すると、春に比較的多く診断されているものの発症は冬や秋に比較的多いのかもしれない、感冒罹患が多い季節での発症という説とは重なるが、定かではない。

### 探索的解析 血糖パターンについて

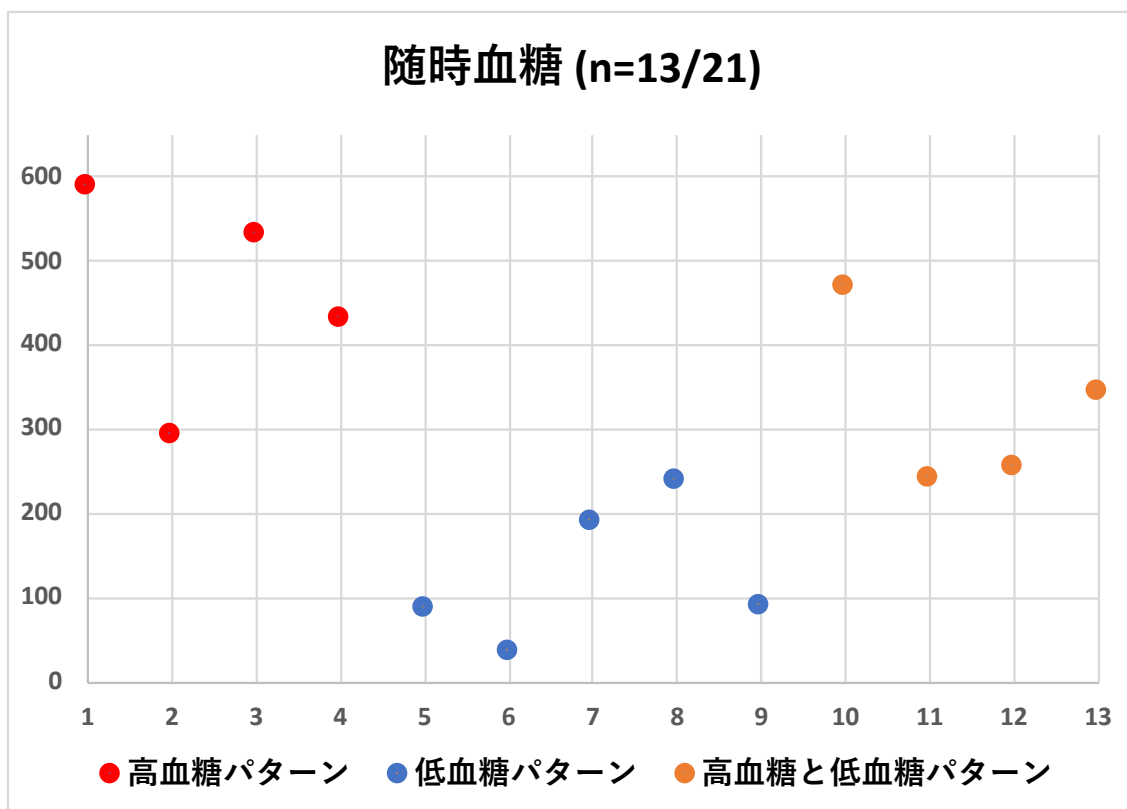
TBIR は血糖が多様に上下しうる疾患であるため、明確な基準による評価は容易ではない。担当医の定性的な評価にもまた価値があると考えた。日々の詳細な血糖測定データは入手できていない。送付したアンケートの質問は、担当医判断で「血糖は高血糖または低血糖どちらがメインでしたか」という質問であった。この質問への回答により、21例を主要な血糖のパターンごとに分類した。結果、血糖パターンには、高血糖パターン7例（33.3%）、低血糖パターン10例（47.6%）、および高血糖と低血糖の両方パターン4例（19.1%）であった。なお低血糖の定義は70 mg/dl未満である [48]。

この3分類の妥当性について、後述するパターン間比較（一元配置分散分析）において随時血糖で3パターン間の有意差があり（ $P=0.009$ ）、多重比較では高血糖パターンと低血糖パターン（ $P=0.038$ ）および低血糖パターンと高血糖と低血糖の両方パターン（ $P=0.038$ ）の間にそれぞれ有意差があったことか

ら、ある程度の妥当性があると考えられた。実際、参考程度ではあるが随時血糖の散布図（図5）においても、各血糖パターンで近いまとまりとして認識できる。

以下は、この3パターンへの分類をもとに解析した。

図5：随時血糖の散布図



各項目で得られた回答を集計した。

それぞれ、1-4は高血糖メイン、5-9は低血糖メイン、10-13は高血糖と低血糖の両方、と回答があった患者である。



表 13：ベースラインでの臨床的特徴と生化学的検査結果

グループ	A	B	C	合計	P 値 (Kruskal– Wallis test)	P 値 (Steel–Dwass test)
血糖パターン	高血糖	低血糖	高血糖と低血糖			
症例数	7	10	4	21		
性別 (男性/ 女性)	3/4	9/1	1/3	13/8	$P = 0.046$	$P > 0.05$
年齢 (歳)	60.1 ± 9.2	63.6 ± 19.8	63.0 ± 10.1	62.3 ± 14.8	$P > 0.05$	
空腹時血糖 (mg/dL)	180 ± 178	54 ± 17	91 ± 79	102 ± 117	$P > 0.05$	
随時血糖 (mg/dL)	460 ± 129	128 ± 84	327 ± 105	291 ± 174	$P = 0.009$	$P = 0.038$ (A-B) $P = 0.038$ (B-C)
空腹時イン スリン値 (mU/L)	542 ± 317	451 ± 774	492 ± 177	490 ± 563	$P > 0.05$	
空腹時 C ペ プチド (ng/mL)	5.2 ± 4.3	9.0 ± 9.5	4.1 ± 2.9	6.9 ± 7.3	$P > 0.05$	
HbA1c (%)	9.8 ± 2.6	7.6 ± 1.7	8.0 ± 2.6	8.4 ± 2.4	$P > 0.05$	

全ての項目において、各項目で得られた回答を集計した。

表 13 は、性別、年齢、空腹時血糖、随時血糖、空腹時インスリン値、空腹時 C ペプチド、HbA1c のベースラインの生化学的検査の結果を示している。空腹時血糖は 14 例で低値であった (<80 mg/dL)。

表 14：治療と併存疾患

グループ	A	B	C		P 値
血糖パターン	高血糖	低血糖	高血糖と低血糖	合計	
症例数	7	10	4	21	
プレドニゾロン投与あり (%)	85.7 (6/7)	100.0 (7/7)	75.0 (3/4)	88.9 (16/18)	$P > 0.05$
プレドニゾロン以外の免疫抑制薬の投与あり (%)	42.9 (3/7)	57.1 (4/7)	100.0 (4/4)	61.1 (11/18)	$P > 0.05$
IGF-1 投与あり (%)	71.4 (5/7)	14.3 (1/7)	0 (0/2)	37.5 (6/16)	$P > 0.05$
SLE の合併あり (%)	42.9 (3/7)	40.0 (4/10)	25.0 (1/4)	38.1 (8/21)	$P > 0.05$
SLE 以外の自己免疫疾患の合併あり (%)	57.1 (4/7)	66.6 (6/9)	75.0 (3/4)	65.0 (13/20)	$P > 0.05$
<i>Helicobacter pylori</i> 陽性 (%)	66.7 (2/3)	37.5 (3/8)	33.3 (1/3)	42.9 (6/14)	$P > 0.05$
TBIR 発症前の 2 型糖尿病の診断あり (%)	28.6 (2/7)	44.4 (4/9)	66.7 (2/3)	42.1 (8/19)	$P > 0.05$
抗核抗体陽性 (%)	100.0 (7/7)	60.0 (6/10)	50.0 (2/4)	71.4 (15/21)	$P > 0.05$

患者数以外の各項目は、割合で示した。

全ての項目において、各項目で得られた回答を集計した。表中の例えば (16/18) は、18 例で回答が得られ 16 例が該当したということの意味する。

高血糖パターンの症例のうち高血糖や高血糖の徴候が明らかになった契機は、

他の疾患で受診したときであった。他の疾患のうち 2 例は自己免疫疾患であ

り、この受診の際に同時に診断に至った。抗核抗体は、高血糖パターンの 7 例

の全例で陽性であった。

低血糖パターンの症例のうち、低血糖発作は 10 例中 8 例 (80.0%) で診断の契機となり、8 例中少なくとも 7 例 (87.5%) が低血糖を繰り返した。低血糖パターンの 10 例のうち、9 例 (90.0%) が男性であった。先にも男性で低血糖が比較的多いことを指摘したが、本分類下でも同様であった。

高血糖と低血糖の両方のパターンでは、この症状自体が 4 例中 3 例 (75.0%) で診断の契機となり、1 例は低血糖にもかかわらず IRI が高いため診断に至った。本疾患で高血糖と低血糖の両方を示した例は、いわゆる不安定型糖尿病とされる、極端な高血糖や低血糖を不規則に繰り返す例の中に紛れている可能性も否定できないだろう。1 型糖尿病や膵疾患合併例といった不安定型になりやすい病歴がない症例における不安定型糖尿病においては、インスリン抗体に加えてインスリン受容体抗体の測定を検討してもよいと考えられる。

各項目を 3 つのパターン (A: 高血糖グループ、B: 低血糖グループ、C: 高血糖と低血糖グループ) ごとに分け、パターン間比較を行った。

サンプルサイズが大きくはないため、ノンパラメトリック統計分析を行った。連続変数については、一元配置分散分析として Kruskal-Wallis 検定、多重比較として Steel-Dwass 検定を実施した。名義変数については、Fisher の正確確率検定を実施し、P 値の調整には Bonferroni 法と Holm 法を用いた。

随時血糖においては先に述べた通りで、グループ A と B、グループ B と C でそれぞれ有意差があった。性別において 3 グループ間で有意差があったが (P = 0.046)、2 グループ間の比較で最も小さい P 値であるグループ B と C の比較においても有意差はつかなかった (P = 0.12; Bonferroni 法により調整、P = 0.12; Holm 法により調整)。IGF-1 は、グループ B より A で比較的使用されたと思われた (P = 0.058)。他の項目は、3 グループ間で有意差はなかった。

#### インスリン受容体抗体の測定方法

インスリン受容体抗体の測定は、Fisher らの方法 [48]が最もよく用いられる。

インスリンとインスリン受容体との結合阻害による測定である。以下に概要を記す。

1. 透析膜で遊離インスリンを除去する。
2. 培養したリンパ球 (IM-9) を使用し、患者検体中のインスリン受容体抗体をリンパ球のインスリン受容体に結合させる。
3. インスリン受容体抗体が結合しなかったリンパ球のインスリン受容体に  $^{125}\text{I}$  で標識したインスリンを結合させる。
4. リンパ球の放射線を測定することで阻害率を求める。

なお今回、文献検索で2例のインスリン受容体抗体偽陽性の症例があったが、いずれも血中インスリン値が非常に高く、1の遊離インスリン除去が不十分となり、インスリン受容体抗体による結合阻害が過大評価されることを原因と評価していた。

### 本研究の強み

この研究では、希少疾患である日本人 TBIR の最近の臨床データをまとめることができた。年齢、性別、臨床経過、検査結果、各患者の治療の詳細などをまとめ、解析することができた。低血糖を起こした例が多いこと、それらの割合を示した。さらには日本人における既報との比較を行った。低血糖が多く、男性にその割合が高いことを示した。海外の報告と比較して日本人にはシェーグレン症候群の合併が多く、さらにはその発症が男性に多いという偏りが示唆されることを文献検討と本研究をもとに示した。本疾患発症の季節性や国内の地域性について具体的なデータをもとに検討を行った。治療にはプレドニゾロンがよく使われていることを示した。IGF-1の具体的効果を示し、その効果は本調査においては限定的であることが分かった。TBIR 発症前の2型糖尿病罹患

状況やインスリン使用状況を明らかにした。探索的解析として、血糖のパターンごとに分類し比較検討を行った。

TBIR は非常に希少な疾患である。したがって、本研究の調査結果は日本の症例をまとめたものとして価値があり、診断や治療法の足がかりや、将来の治療法の開発にも役立つ可能性があると考ええる。

## 本研究の限界

本研究における限界を述べる。

1. 症例数は 21 であり多いとはいえない。
2. アンケートはすべての質問で回答が得られたわけではなく、データが一部欠落していたため、結果の精度が低下する可能性がある。
3. 公に報告された症例のみが対象であったため、出版バイアスが生じた可能性がある。
4. アンケート調査であり、誤った回答や不適切な回答があった可能性や無回答によるバイアスの可能性はある。
5. 文献収集において、特に学会抄録からの情報はとても限られた内容であった。

## 結論

本研究では、近年の TBIR 日本人患者は男性がやや多く(61.9%)、低血糖を起こした割合が高い(85.7%)ことを示した。主な治療はプレドニゾロン(88.9%で使用)であった。合併する自己免疫疾患は諸外国の調査と比較して、SLE だけでなくシェーグレン症候群の合併が多い。日本人患者の特徴を明らかにするためには、より大規模な調査による症例集積が必要である。

## 説明と同意取得について

症例として提示した私達の患者は既に亡くなっていたため、患者の姉妹から同意取得を行った。各アンケートについては、担当医、またはアンケートに回答をいただいた担当医の同僚の医師に対して文書により研究の詳細な説明を提供し、書面で同意取得を実施した。患者に対しては、東京大学大学院医学系研究科、糖尿病・代謝内科のホームページでオプトアウトを行い、自身の資料の使用を拒否する機会を設けた。患者・医療者ともに問い合わせが可能であるように連絡先を明記し、希望があれば口頭での説明を追加することとしていた。

本来は行うべきであったと考えられる、患者から直接の同意取得を行わない点について補足する。

### 1. 実際上困難な可能性

最長 11 年前の発表であり、患者が本件で通院をしていたのはさらに前であることも考えられる。既に通院していない患者が少なくない可能性があり、患者本人からの同意取得が困難であるかもしれず、結局は十分な数の症例での同意取得が難しい可能性が考えられた。

### 2. 依頼先の実務として極めて煩雑であること



上記1とも関連するが、依頼先の医師に対して、通院していない患者に連絡が  
つけば連絡し、来院してもらい、研究の説明・同意取得の全てを依頼すること  
になる。通院しているとしても、研究の説明・同意取得を依頼することにな  
る。一方で謝礼はなく、担当医にとってはあまりにも大きな負担であり、実施  
が見送られ、アンケート返信率が大幅に低下することが容易に予想された。

以上から、医師への説明・同意取得、患者へはオプトアウト、という形式とせ  
ざるを得なかった。患者との接触は我々の症例以外にはなかった。

本症例は希少疾患であり、情報によっては比較的容易に個人が特定される危険  
がある。個人情報保護のために、アンケート回答者に対して個人を特定しうる  
情報を除外するよう依頼した。

## 資料編

資料 1. 各施設送付文

資料 2. 送付したアンケート

資料 3. 同意書

資料 4. 同意撤回書

資料 5. オプアウト

## 日本人インスリン受容体異常症 B 型症例の調査へのご協力の お願い

背景 時下益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 大学院生 廣田雄輔、登録  
研究員 諏訪内浩紹、教授 山内敏正、糖尿病・生活習慣病予防講座 特任教授(糖  
尿病・代謝内科 前教授) 門脇孝と申します。突然のご連絡で大変失礼致します。

この度は、表題の件でご協力をお願い致したくご連絡申し上げました。現在当科で、  
日本人インスリン受容体異常症 B 型(以下、本疾患と記載)症例の調査を計画してい  
ます。本疾患は極めてまれな疾患であり、その特徴、病態、症状、血糖パターン、併  
存疾患、診断に至る経緯、治療法などは多岐に渡ることから、Case Series を作成す  
ることに大きな意義があると考えています。特に、本疾患を治療したとしても予後が不  
良であるという報告があり(*MEDICINE 81: 87-100, 2002, J Clin Endocrinol  
Metab, 2010, 95(8):3641-3647*)、当科では特にこの点にも注目し、解明したいと  
考えています。

まずは本研究につきまして、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダ  
ンス(厚生労働省 平成 27 年 2 月 9 日、平成 29 年 5 月 29 日一部改訂)の、インフ  
ォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項に沿ってご説  
明致します。番号は別紙同意書の項目の番号と対応しています。

1. 研究課題「インスリン受容体異常症 B 型の疾患調査」(東京大学大学院医学系研  
究科・医学部倫理委員会 審査番号 11958)は、東京大学医学系研究科長・医学  
部長の許可を受けて実施しています。
2. 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 山内敏正を研究代表者とし  
て行います。
3. 研究の目的及び意義は冒頭の記載の通りです。

4. 研究の方法は、過去 10 年間に本疾患の症例報告をしている施設に対してアンケート(同封)を送付することで調査を行います。本疾患診断時の主要な検査値(主には血糖関連)、本疾患に対する治療、治療による転帰、血糖のパターン(高血糖・低血糖・両者の出現)、合併疾患、等を特に重要な調査項目として調査します。これらをまとめ、統計学的に解析します。研究の期間(アンケート回収期間)は、倫理審査承認後から 4 ヶ月後の月の末日までとします(2018 年 12 月 31 日消印まで有効)。
5. 研究対象者は、本疾患の症例報告を行った医師(共著者を含む)、当該施設の責任者ないし関係者としています。本疾患の患者ではありません。
6. 研究対象者に生じる負担は、アンケート回答に対する事務的作業の手間が考えられます。予想されるリスクは特にありません。利益について、謝礼の支払いはございませんが、本研究の論文可の際には、ご希望がございましたら謝辞の項目にご所属やお名前を記載させていただきます(後述)。
7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回することができます。ただし、論文発表や学会発表の後にこれらを取り消すことは実際上困難です。
8. 研究が実施又は継続されることに同意しない、又は同意を撤回することによって、研究対象者等が不利益な取扱いを受けることはございません。同意を撤回する場合は同封の同意撤回書をご記載の上、お送り下さい。期限は 2018 年 12 月 31 日消印まで(アンケート回収期間と同一)とさせていただきます。
9. 研究に関する情報公開の方法は、当科のホームページにオプトアウトにより本研究の実施を告知します。研究結果及び内容の開示は論文や学会発表により行います。
10. 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することが可能です。ご希望がありましたら連絡担当者(廣田 雄輔)へご連絡下さい。
11. 個人情報の取扱いについて、本研究にご協力いただける場合、貴施設から送付いただく内容に個人を特定する情報を含まないようにしていただきます。本疾患は希少疾患であり、比較的容易に個人が特定される可能性があるため、この点に十分注意していただいた情報をお送りいただきますようご配慮をお願い申し上げます。

12. 試料・情報の保管の方法について、東京大学クリニカルリサーチセンターA棟5階、実験室501の鍵のかかるロッカーに保存されます。廃棄については、主たる研究結果の公表後5年後に原則研究責任者がシュレッダー処理を行い破棄します。
13. 研究の資金源について、本研究と利益相反関係にない企業からの奨学寄付金を用います。本研究に関して開示すべき利益相反関係は以下の通りです。  
(中略)
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応については、連絡担当者(廣田 雄輔)が行いますのでご連絡下さい。
15. 研究対象者等に経済的負担はございません。謝礼の支払いはございません。

本研究への参加に同意いただけるようでしたら、

➤ 同意書の記載をお願い申し上げます。

同意の可否(はい、いいえ)、説明を受けた項目へのチェック(1から15)、日付記載、ご署名をお願い致します。

上述5の通り、本研究は研究対象者を関係する医師としており、当該患者を対象としてはおりません。この研究計画をもって東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ておりますことを申し添えます。

➤ アンケートへのご記入をお願いできましたら幸いに存じます。

続きまして、アンケートのご記入について、貴施設から別紙の症例の発表がされていることを確認させていただきました。

この症例について、別紙のアンケートへの記載をお願い申し上げます。氏名、IDやカルテ番号、生年月日(特に日にち)などの個人が特定される情報を含めない形としていただくようお願い致します。

なおご協力をいただきました先生方におかれましては、論文化の際に謝辞の項にお名前とご所属を入れさせていただければと存じます。不要の場合は同封の書面によりその旨をお知らせいただければと存じます。

大変お忙しい中誠に恐縮ではございますが、何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

東京大学大学院 医学系研究科

糖尿病・代謝内科

廣田雄輔

諏訪内浩紹

山内敏正

糖尿病・生活習慣病予防講座 特任教授(糖尿病・代謝内科 前教授)

門脇孝

本件のお問い合わせ先

廣田 雄輔 e-mail: [yskhrt-ky@umin.ac.jp](mailto:yskhrt-ky@umin.ac.jp)

電話番号: 東大病院 03-3815-5411 (糖尿病・代謝内科 廣田 雄輔をお呼び下さい)







ご自由に記載をお願いします 個人が特定できる情報は記載しないようお願い  
致します

( )

- 血糖は高血糖または低血糖どちらがメインでしたか 高血糖 低血糖
- 低血糖の発現 あり なし
- SLE の合併 あり なし
- SLE 以外の自己免疫疾患の合併 あり (疾患名： )  
なし
- ヘリコバクターピロリの感染 あり なし
- 黒色表皮腫 あり なし
- 悪性腫瘍の合併 あり なし
- 経過中、最もインスリンを使用した時点での1日合計単位数 計  
( ) 単位/日
- インスリン抗体の有無と結合率 あり (結合率 % ) なし
- インスリン受容体抗体の結合率 結合率 %



血清 C3 低下 貴施設基準内 上昇

血清 C4 低下 貴施設基準内 上昇

血清 CH50 低下 貴施設基準内 上昇

腎炎 あり（疾患名： ） なし

関節炎の有無 あり（疾患名： ） なし

## 論文化の際の、謝辞の項への記載についてのお伺い

以下のいずれかをご選択いただければと存じます。別途ご提案がある場合には  
ご記載をお願い致します。

1. お名前とご所属を記載してかまわない
2. お名前のみ記載してかまわない
3. ご所属のみ記載してかまわない
4. いずれも記載を希望しない

1 から 3 の場合は記載すべきお名前やご所属を以下に記載いただければ幸いに  
存じます。

ご協力誠にありがとうございました。

## 同意書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題「インスリン受容体異常症 B 型の疾患調査」(審査番号 11958)

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け、これを十分理解しましたので本研究の研究参加者となることに同意いたします。

はい

いいえ

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- 1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- 3. 研究の目的及び意義
- 4. 研究の方法及び期間
- 5. 研究対象者として選定された理由
- 6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 8. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 9. 研究に関する情報公開の方法
- 10. 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

- 11. 個人情報等の取扱い
- 12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

年 月 日

氏名(研究参加者本人)(自署)\_\_\_\_\_

## 同意撤回書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題「インスリン受容体異常症 B 型の疾患調査」(審査番号 11958)

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

研究の参加について（同意の撤回）：

「はい」または「いいえ」にご自身で○を付けてください。

はい            いいえ

年   月   日

氏名(研究参加者本人)(自署)\_\_\_\_\_

## インスリン受容体異常症 B 型でご加療中の方、 過去に本疾患に罹られた方、 及びそのご家族や代理の方へ

当院では、インスリン受容体異常症 B 型の疾患調査を行います。  
過去の症例報告をもとに日本全国の病院に本疾患の患者さんについての情報提供を依頼します。

### 【研究課題】

インスリン受容体異常症 B 型の疾患調査

### 【研究機関名及び本学の研究責任者・実務担当者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者・実務担当者は次に示すとおりです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科  
研究責任者 山内敏正（東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科教授）  
実務担当者 廣田雄輔（東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科大学院生）  
担当業務 データ収集・データ解析

### 【研究期間】

倫理委員会承認後から 2024 年 3 月 31 日まで

### 【対象となる方】

過去にインスリン受容体異常症 B 型と診断され、通院した施設から症例報告がされた患者さんが対象です。

### 【研究の意義】

インスリン受容体異常症 B 型は、極めてまれな疾患であり、その報告は過去に世界で数十例程度にとどまります。その特徴として、他の疾患との合併や、黒色表皮腫を合併するなどがあるものの多岐にわたります。また本疾患はアジア人患者に特徴的な臨床所見も報告されています。本疾患には画一的な治療法はなく、ステロイドや免疫抑制薬が使用されることが多いですが、症例に応じて様々な治療がされているのが実情です。

日本人患者のデータをまとめることは、今後本疾患を発症する患者さんにとって役に立つと考えています。

### 【研究の目的】



日本人でインスリン受容体異常症 B 型を発症した患者さんについて、その特徴、病態、症状、血糖パターン、合併疾患、治療法などをまとめます。得られた知見を、本疾患の病態解明や、今後発症する患者さんの診断・治療に寄与することを目的とします。

#### 【研究の方法】

この研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を受け、東京大学大学院医学系研究科長・医学部長の許可を受けて実施するものです。

これまで受診されている病院での診療でカルテに記録されている血液検査や尿検査結果などの既存のデータを収集して行う研究です。特に患者さんに新たにご負担いただくことはありません。

過去の症例報告をもとに、患者さんが受診した施設の担当医師へ私達から情報提供を依頼します。調査に関連する資料を東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科へ郵送により送付いただきます。資料には個人が特定できる情報を含まない状態とした上で送付いただきます。

#### 【個人情報の保護】

この研究に関わって収集される試料や情報・データ等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

あなた（患者さんご本人、以下同様）が受診した病院から東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科へ郵送される情報・データ等は、郵送前には既に氏名・住所・生年月日等の個人情報は削除されていますが、削除済みの資料についても当研究室において廣田雄輔（管理責任者）が、鍵のかかるロッカーで厳重に保管します。資料は本研究のためだけに用い、他の目的では使用しません。

この研究のためにご自分のデータを使用してほしくない場合は受診した病院の主治医にお伝えいただくか、下記の研究事務局まで 2018 年 12 月 31 日までにご連絡ください。ご本人からの連絡・意思表示が困難な場合は、ご家族や代理の方からの連絡でも構いません。ご連絡をいただかなかった場合、了承いただいたものとさせていただきます。

研究結果は、個人が特定できない形式で、学会等で発表されます。収集したデータは厳重な管理のもと、研究終了後5年間保存されます。なお研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。ご不明な点がございましたら主治医または研究事務局へお尋ねください。

この研究に関する費用は、東京大学大学院医学系研究科・糖尿病・代謝内科 301 研究室の運営費から支出されています。

本研究に関して、開示すべき利益相反関係は以下となります。

（中略）

尚、あなたへの謝金はございません。

【問い合わせ先】

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 大学院生 廣田雄輔

住所：東京都文京区本郷7-3-1

電話：03-3815-5411（内線 33111）

Eメールでのお問い合わせ：yskhrt-tky@umin.ac.jp

医療機関名 東京大学大学院医学系研究科

診療科名 糖尿病・代謝内科 診療科責任者名 山内敏正

2018年8月  
2019年3月改定

## 引用文献

1. 厚生労働省, 平成 29 年 (2017) 患者調査の概況  
  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
2. 厚生労働省, 平成 28 年国民健康・栄養調査報告  
  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h28-houkoku.html>
3. 日本糖尿病学会編・著, 「糖尿病診療ガイドライン 2019」, pp. 21, 2019.
4. 清野 裕、南條輝志男、田嶋 尚子、門脇 孝、柏木 厚典、荒木 栄一、伊藤 千賀子、稲垣 暢也、岩本 安彦、春日 雅人、花房 俊昭、羽田 勝計、植木 浩二郎 「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版)」 *糖尿病*, 55, pp. 485-504, 2012.
5. 日本糖尿病学会編・著, 「糖尿病専門医研修ガイドブック」改訂第 7 版, pp. 64, 2017.
6. S. Zhang, G. Wang, and J. Wang, “Type B insulin resistance syndrome induced by systemic lupus erythematosus and successfully treated with intravenous immunoglobulin: Case report and systematic review,” *Clinical Rheumatology*, vol. 32, no. 2, pp. 181–188, 2013.

7. S. Censi, C. Mian, and C. Betterle, “Insulin autoimmune syndrome: From diagnosis to clinical management,” *Annals of Translational Medicine*, vol. 6, no. 17, p. 335, 2018.
8. I. Horie, H. Yamasaki, S. Kawashiri et al., “Marked different responses of rhIGF-1 and steroid therapy in two patients with type B insulin resistance complicated by Systemic Lupus Erythematosus,” *Journal of the Japan Diabetes Society*, vol. 52, no. 12, pp. 957–963, 2009 (in Japanese).
9. E. Arioglu, A. Andewelt, C. Diabo et al., “Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): A 28-year perspective,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 81, no. 2, pp. 87–100, 2002.
10. R. Malek, A. Y. Chong, B. C. Lupsa et al., “Treatment of type B insulin resistance: A novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 8, pp. 3641–3647, 2010.
11. J. W. Eriksson, T. Bremell, B. Eliasson et al., “Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. Case report,” *Diabetes Care*, vol. 21, no. 8, pp. 1217–1220, 1998.

12. J. Imai, T. Yamada, T. Saito et al., “Eradication of insulin resistance,” *The Lancet*, vol. 374, no. 9685, p. 264, 2009.
13. A. P. Coll, S. Thomas, and G. J. Mufti, “Rituximab therapy for the type B syndrome of severe insulin resistance,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 3, pp. 310–311, 2004.
14. J. H. Hong, H. J. Kim, K. S. Park et al., “Paradigm shift in the management of type B insulin resistance,” *Annals of Translational Medicine*, vol. 6, Suppl 2, p. S98, 2018.
15. G. Caga-anan, I. DeCastro, J. T. Bates et al., “Type B Insulin Resistance: A Rare Type of Diabetes Mellitus,” *AACE Clinical Case Reports*, vol. 2, pp. e256–e259, 2016.
16. E. D. Manikas, I. Isaac, R. K. Semple et al., “Successful treatment of type B insulin resistance with rituximab,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, no. 5, pp. 1719–1722, 2015.
17. H. Kuzuya, N. Matsuura, M. Sakamoto, et al., “Trial of insulinlike growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes,” *Diabetes*, vol. 42, no. 5, pp. 696–705, 1993.

18. F. M. Regan, R. M. Williams, A. McDonald et al., “Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 5, pp. 2113–2122, 2010.
19. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al., “Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study,” *Diabetologia*, vol. 62, no. 3, pp. 408–417, 2019.
20. 厚生労働省, 平成 21 年地域保健医療基礎統計  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hoken/kiso/21.html>
21. 難病情報センター, 全身性エリテマトーデス  
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/53>
22. M. Kasuga and T. Kadowaki, “Insulin receptor disorders in Japan,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 24, Suppl, pp. S145–S151, 1994.

23. Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, et al., “Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan,” *J Diabetes Investig.* 2019;10.1111/jdi.13171. doi:10.1111/jdi.13171
24. D. L. Willard, M. Stevenson, and D. Steenkamp, “Type B insulin resistance syndrome,” *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, vol. 23, no. 4, pp. 318–323, 2016.
25. C. R. Kahn, J. S. Flier, R. S. Bar et al., “The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man,” *N Engl J Med*, vol. 294, no. 14, pp. 739–745, 1976.
26. H. Globerman, E. Karnieli, “Analysis of the insulin receptor gene tyrosine kinase domain in obese patients with hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (type C insulin resistance),” *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 22, no. 4, pp. 349–353, 1998.
27. 杉本 龍, 高木 誠, 前原 潤一ら, 「反復する低血糖発作を契機に発見されたインスリン受容体異常症 B 型の 1 例」, 日本救急医学会雑誌 28 巻 3 号 pp. 100-105, 2017.

28. Yamada Hodaka, Asano Tomoko, Kusaka Ikuyo et al., “Type B insulin resistance syndrome with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia,” *Diabetology International*, vol 6, no. 2, pp. 144-148, 2015.
29. 関戸 貴志, 大久保 洋輔, 村岡 俊春ら, インスリン自己免疫症候群、インスリン受容体異常症 B 型を発症した高齢者の 1 例, 日本内分泌学会雑誌 90 巻 Suppl.Update, pp. 93-95, 2014.
30. 石塚 達夫, 岡田 英之, 森 一郎ら, 総合診療医として忘れられないこの一例 低血糖を頻発した関節リウマチ合併インスリン受容体異常症 B 型, 日本病院総合診療医学会雑誌 6 巻 2 号, pp. 17-23, 2014.
31. 古川 健亮, 谷口 悠, 奥野 陽子ら, Insulin-like growth factor-1(IGF-1)が奏効したインスリン受容体異常症 B 型の 1 例, 糖尿病 51 巻 7 号, pp. 629-634, 2008.
32. Kawasaki F, Anno T, Takai M et al., “Saibokuto as a Possible Therapy for Type B Insulin Resistance Syndrome: The Disappearance of Anti-insulin Receptor Antibody and a Marked Amelioration of Glycemic Control by Saibokuto Treatment.” *Intern Med*, vol. 57, no.16, pp. 2359–2363, 2018.



33. Iseri K, Iyoda M, Shikida Y et al., “Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature,” *Diabetic Medicine*, vol. 34, no.12, pp. 1788–1791, 2017.
34. K. Yokota and N. Igaki, “Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor)-induced rheumatoid arthritis in type 2 diabetes mellitus: A Case Report,” *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, vol. 51, no. 15, pp. 2041–2044, 2012.
35. I. Sekigawa, T. Naito, K. Hira et al., “Possible mechanisms of gender bias in SLE: a new hypothesis involving a comparison of SLE with atopy,” *Lupus*, vol. 13, no. 4, pp. 217–222, 2004.
36. N. Hamanoue, M. Tanabe, T. Tanaka et al., “A higher score on the Aging Males' Symptoms scale is associated with insulin resistance in middle-aged men,” *Endocrine Journal*, vol. 64, no. 5, pp. 521-530, 2017.
37. T. Senmaru, M. Fukui, H. Okada et al., “Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet,” *Metabolism*, vol. 62, no. 6, pp. 851–860, 2013.

38. 岡田 範之, 森川 貴, 今西 政仁, 「インスリン受容体 B 型とアフェレシ  
ス」, 日本アフェレシス学会雑誌 30 巻 1 号, pp. 48-50, 2011.
39. 平田幸正, 日本で発見された内科疾患 インスリン自己免疫症候群, 日本内  
科学会雑誌, 第 83 巻, pp. 1483-1490, 1994.
40. 高地雄太, 山本一彦, 日本内科学会雑誌, 第 99 巻, 第 1 号, pp. 150-155, 2010.
41. J. Klubo-Gwiezdzinska, M. Lange, E. Cochran et al., “Combined  
Immunosuppressive Therapy Induces Remission in Patients With Severe Type B  
Insulin Resistance: A Prospective Cohort Study,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 11,  
pp. 2353–2360, 2018.
42. C. Wang, T. Nishiyama, S. Kikuchi, et al., “Changing trends in the prevalence  
of *H. pylori* infection in Japan (1908–2003): a systematic review and meta-  
regression analysis of 170,752 individuals,” *Scientific Reports*, vol. 7, no.1, doi:  
10.1038/s41598-017-15490-7, 2017.
43. J. Imai, T. Yamada, J. Satoh et al., “Type B insulin resistance syndrome as an *H.*  
*pylori*-associated autoimmune disease,” *Journal of Endocrinology, Diabetes and*  
*Obesity*, vol. 2, no. 2, p. 1026, 2014.

44. K. Skandalis, M. Spirova, G. Gaitanis et al., “Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 26, no. 2, pp. 249–253, 2012.
45. E. Pasmatzi, A. Monastirli, J. Habeos et al., “Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: Report of two cases,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 8, p. e133, 2011.
46. K. Yamauchi, Y. Sato, K. Yamashita et al., “RS3PE in association with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: Report of two cases,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 2, p. e7.
47. K. Oyama, J. I. Taniguchi, R. Goto et al., “Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in individuals with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 110, no. 1, pp. e5–e8, 2015.
48. American Diabetes Association, “15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.” *Diabetes Care*, vol. 42, pp. S173–S181, 2019.

49. Flier JS, Kahn CR, Jarrett DB, Roth J. Characterization of antibodies to the insulin receptor: a cause of insulin-resistant diabetes in man. *J Clin Invest.* 1976;58(6):1442–1449. doi:10.1172/JCI108600

図4の日本地図は、「素材ライブラリー.com」（無料イラスト素材サイト）より、利用規約に則り許可を得て使用させていただきました。

## 謝辞

本研究を進めるにあたりご指導をいただいた、糖尿病・生活習慣病予防講座  
門脇孝特任教授、糖尿病・代謝内科 山内敏正教授、東京医科大学 糖尿病・  
代謝・内分泌内科 諏訪内浩紹講師（元糖尿病・代謝内科 助教）に心より御  
礼申し上げます。我々の担当した TBIR に罹患された患者、及び当該患者を担  
当した全ての医療スタッフに感謝申し上げます。アンケートを返送下さいまし  
た全国の先生方に感謝申し上げます。