

論文の内容の要旨

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

氏名 廣田 雄輔

序文

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まれな疾患であり、しばしば自己免疫疾患が併存する。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、臨床所見や治療は症例ごとに様々に異なる。我々は TBIR の症例を診断し、治療に成功することができたが、同時に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。

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、ケースシリーズ研究を実施した。既報や臨床的疑問から特に注目した検討課題は、併存する自己免疫疾患、IGF-1 について、*H. pylori* について、予後、地域性、免疫への影響の可能性のあるイベント、季節、血糖パターン、などである。

方法

文献検索の方法

2008 年 1 月 1 日から 2018 年 3 月 15 日までに報告された 64 報の報告に対して、著者にアンケートを送付して実施した。

結果

20 例のアンケートが回収でき、我々の 1 例をあわせて 21 例の詳細が得られた。重複を考慮すると、回収率は 30.3%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い、論文化された報告が 7 例、学会発表抄録が 16 例得られた。以上合計 44 例で情報が得られた。

平均発症年齢は 62.3 ± 14.8 (17–84) 歳で、患者の 61.9%が男性であった。患者の 90.4%は 50 代以上であった。低血糖を起こしたことのある患者が多く (85.7%)、低血糖発作が半分以上の症例で診断の契機となっていた。

詳細の得られた 21 例について、プレドニゾロンが 88.9%で使用されていた。自己免疫疾患の合併率は 81.0%と高かったが、SLE の有病率は 38.1%であり、既報の 62.3%よりも低かった。SLE との重複を含むが、シェーグレン症候群 5 例であった。*H. pylori* 感染は 42.9%でみられ、抗核抗体は 71.4%で陽性、黒色表皮腫は 23.8%でみられ、悪性腫瘍は 15.0%で罹患があった。TBIR 発症前に 42.1%が 2 型糖尿病と診断されていた。TBIR の治

療経過は良好であり、93.3%で改善した。予後については、25.0%で死亡が確認されていた。診断された季節は春に比較的多く、秋に少なかった。

考察

TBIR の発症は中年以降の女性で比較的多いという報告があったが、本研究では患者の61.9%が男性であった。以前の報告では、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 ± 14.8 歳で、比較的高齢であった。低血糖が診断の契機となっていた割合が高く、低血糖を起こした患者の割合も高かった。本研究では、日本人患者の85.7%で観察されており主要な症状と考えられた。

日本からの報告について、1994年の報告では平均年齢48.2歳で女性が多いが、近年の報告では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。

併存する自己免疫疾患についてシェーグレン症候群の合併が比較的多く、日本人症例の特徴である可能性が考えられる。

性差と低血糖についての検討では、病歴に低血糖が明確に記載されている症例は、男性で76.9%、女性で58.8%と、男性で高い。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。

治療方法について、プレドニゾロンによる治療は18例中16例(88.9%)で使用されており、日本において最も使用されていたと考えられる。

治療経過は良好であり、93.3%で改善した。

IGF-1 は6症例において使用が報告されたが、いずれも限定的な効果であった。

H. pylori について、本研究では42.9%において感染が報告された。

予後は既報では不良と報告されているが、本研究では21例中少なくとも12例の患者が生存していた。死亡が確認された患者は4例で、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。

日本国内における患者の地域性について、報告が10年で0-1例の地域を除外した、関東、中部、近畿、中国、九州では比較的近い割合で報告されており、発症も同様に大きな差はない可能性が推定できる。

発症した季節について、春に比較的多いことが分かった。ただし本疾患は希少疾患であり確定診断までのタイムラグがあることを考慮すると、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。

探索的解析として血糖パターンを分類すると、高血糖パターンが7例(33.3%)、低血糖パターンが10例(47.6%)、高血糖と低血糖がいずれも見られるパターンが4例(19.1%)であった。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10例のうち、9例(90.0%)が男性であった。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。

本研究の強みとして、希少疾患である日本人 TBIR の最近の臨床データをまとめた。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。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。治療にはプレドニゾ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。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。

結論

本研究では、近年の TBIR 日本人患者は高齢、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。