

9

特集 二次性糖尿病といかに向き合うか

B型インスリン抵抗症：
インスリン受容体抗体
による糖尿病

今井淳太

東北大学病院 糖尿病代謝科

B型インスリン抵抗症(type B insulin resistance syndrome)はインスリン受容体に対する自己抗体が産生され、その自己抗体がインスリンの受容体に対する結合を阻害することによって著明なインスリン抵抗性を呈する疾患である。B型インスリン受容体異常症、B型インスリン抵抗性症候群などと呼ばれることもある。現在のところ有効な治療法のない難治性の疾患とされている。B型インスリン抵抗症は自己抗体を産生することから自己免疫疾患と考えられ、全身性エリテマトーデスやSjögren症候群などの他の自己免疫疾患と高頻度で合併することが知られている。本稿ではB型インスリン抵抗症について概説し、以前筆者らが経験した特発性血小板減少性紫斑病(immune thrombocytopenic purpura; ITP)と合併し、ヘリコバクターピロリ(HP)除菌で病態が改善したB型インスリン抵抗症の症例についても紹介する。

B型インスリン抵抗症

B型インスリン抵抗症はインスリン受容体に対する抗体が産生されることによって著明なインスリン抵抗性をきたす疾患として1976年に初めて報告された¹⁾。日本糖尿病学会の分類では「Ⅲ-B. 他の疾患、条件に伴う糖尿病」の中の、「免疫機序による稀な病態」に含まれる疾患である。B型に対してA型インスリン抵抗症はインスリン受容体遺伝子の異常によって起こり生下時よりインスリン抵抗性をきたす疾患として区別されている。B型インスリン抵抗症は現在までに世界で100例以上の報告があり、日本においても30例以上の報告がなされている。

B型インスリン抵抗症の病態メカニズム

B型インスリン抵抗症でインスリン抵抗性をきたす機序は、①インスリン受容体抗体によるインスリンの受容体への結合の阻害¹⁾、②インスリン受容体抗体によりインスリン受容体数が減少するdown-regulation²⁾、③インスリン受容体抗体によるインスリン受容体シグナル伝達の阻害³⁾などが考えられている。このようなインスリン拮抗作用を有する抗体が出現することにより高血糖を呈する症例が多いが、インスリン作用を有する抗体が出現することにより低血糖が出現する症例も報告されている⁴⁾。B型インスリン抵抗症において産生される抗体はポリクローナル抗体

表1 自己免疫疾患と合併したB型インスリン抵抗症の報告(全身性エリテマトーデスあるいはSjögren症候群以外)

合併した自己免疫疾患	著者	年	文献
間接リウマチ	Kramer <i>et al.</i>	1998	10
橋本病	Hirano <i>et al.</i>	1997	11
	Fereau <i>et al.</i>	2007	12
強皮症	Weinstein <i>et al.</i>	1980	13
	Jannette <i>et al.</i>	1982	14
	Bloise <i>et al.</i>	1989	9
	Yang <i>et al.</i>	2016	51
混合結合組織病	Kramer <i>et al.</i>	1998	10
	Semple <i>et al.</i>	2007	15
	Malek <i>et al.</i>	2010	16
	Yang <i>et al.</i>	2017	21
バセドウ病	Tran <i>et al.</i>	2009	17
原発性胆汁性肝硬変	Selinger <i>et al.</i>	1987	18
	Arioglu <i>et al.</i>	2002	19
特発性血小板減少性紫斑病	Selinger <i>et al.</i>	1987	18
	Imai <i>et al.</i>	2009	7
自己免疫性肝炎	Fereau <i>et al.</i>	2007	12
免疫複合体糸球体腎炎	Sims <i>et al.</i>	1987	20
1型糖尿病	Bourron <i>et al.</i>	2012	22

であることが多く、同一個体内においても多種類のインスリン受容体抗体が存在し、その結果多彩な症状を呈する。高血糖で発症しその後低血糖が持続した症例や⁵⁾、低血糖を初発症状として発症し、その後高血糖を呈するようになり、高血糖が持続した時期においても不規則な低血糖発作が頻発する症例が報告されている^{6,7)}。インスリン作用に拮抗する抗体とインスリン様作用を有する抗体が同時に存在した可能性⁶⁾や、インスリン受容体に結合した抗体が受容体と解離した際に、高インスリン血症による強いシグナルが入ることによって低血糖を引き起こす可能性などが想定されるが、実際の機序は不明である。

B型インスリン抵抗症と自己免疫疾患

B型インスリン抵抗症は自己抗体を産生することから自己免疫疾患であると考えられるが、他の自己免疫疾患を合併することが多い。本疾患の1/3の患者では全身性エリテマトーデスあるいはSjögren症候群の診断基準を満たす⁸⁾。その他、ITP、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、橋本病との合併例^{7,9-21)}、また最近では1型糖尿病との合併例²²⁾も報告されている(表1)。

B型インスリン抵抗症の治療

現在のところ、B型インスリン抵抗症に対する確立された治療法はない。自己免疫疾患と考えられることからプレドニゾロン^{4, 9, 18, 20, 21, 23-28)}や、サイクロフォスファミド^{9, 16, 20, 21, 23, 27, 29-31)}、シクロスポリン^{10, 28, 31)}、アザチオプリン^{19, 32)}などの免疫抑制剤あるいはこれらの併用療法が用いられる。また免疫グロブリン^{17, 26, 33)}、血漿交換^{25, 31, 34)}、IGF-1による治療^{35, 36)}、あるいはB細胞の表面抗原であるCD20に対する抗体であるRituximabが奏功したとの報告もある^{16, 26, 37, 38)}(表2)。しかしこれらの治療法が有効でなかった症例も報告されており¹⁹⁾、疾患の症例数自体が少ないこともあり、その有効性について一定の見解は得られていない。

HP除菌によりB型インスリン抵抗症が改善した一例

以前筆者らはITPと合併し、HP除菌により病態が改善したB型インスリン抵抗症を経験した。