

Two Japanese Sisters with Methylmalonic Acidemia Showed No Symptoms in Infancy  
but Presented Repetitive Vomiting in Early Childhood

Hiroyuki Awano<sup>1</sup>, Mariko Yagi<sup>1</sup>, Yo Okizuka<sup>1</sup>, Hironori Kobayashi<sup>2</sup>,  
Yuki Hasegawa<sup>2</sup>, Seiji Yamaguchi<sup>2</sup>, Osamu Sakamoto<sup>3</sup>, Toshihiro Ohura<sup>3</sup>,  
Yasuhiro Takeshima<sup>1</sup> and Masafumi Matsuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine

We report two Japanese sisters with methylmalonic acidemia (MMA). Neither showed any signs of metabolic decompensation in infancy. The elder sister had presented with repetitive vomiting since the age of three, and the younger sister since the age of one. At the age of one year and eight months, the younger sister had her third episode of repetitive vomiting with disturbance of consciousness. She was diagnosed with MMA after urine organic acid analysis. The elder sister was also suspected of having this disease, which was subsequently confirmed by urine organic acid analysis. *MUT* gene analysis revealed that both had compound heterozygous mutations of p.G380E and p.G648D.

Some patients with late-onset forms of MMA are asymptomatic in the stable stage ; however, stressful events can trigger relapsing episodes of metabolic decompensation such as vomiting. Physicians should consider screening for inherited metabolic disorders such as MMA in children with repetitive vomiting.



シンポジウム：先天代謝異常症マス・スクリーニングのこれから

## シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性

大浦敏博<sup>1)</sup>、呉 繁夫<sup>2)</sup>、菊池敦生<sup>2)</sup>、  
坂本 修<sup>2)</sup>、重松陽介<sup>3)</sup>、岡野善行<sup>4)</sup>、  
小林圭子<sup>5)</sup>、佐伯武頼<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 仙台市立病院小児科

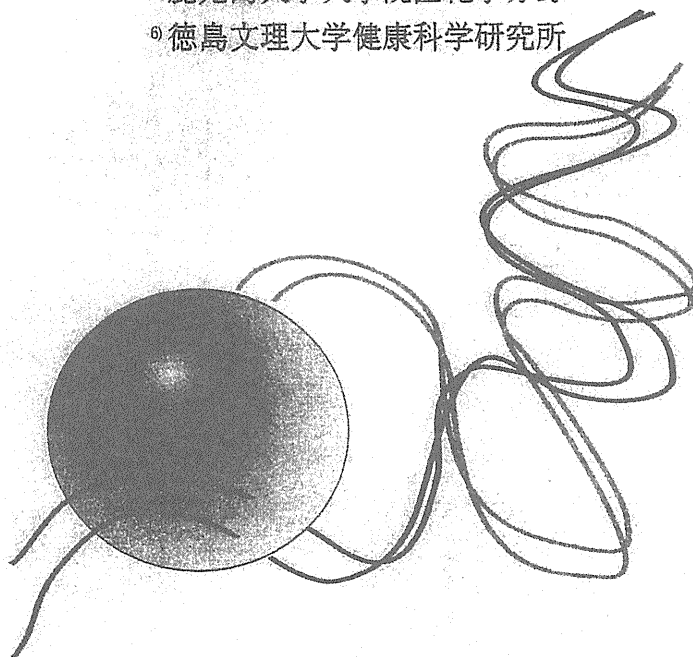
<sup>2)</sup> 東北大学小児病態学分野

<sup>3)</sup> 福井大学医学部看護科

<sup>4)</sup> 大阪市立大学発達小児医学

<sup>5)</sup> 鹿児島大学大学院医化学分野

<sup>6)</sup> 徳島文理大学健康科学研究所



日本先天代謝異常学会雑誌  
Vol.27 No.1 2011

## シンポジウム：先天代謝異常症マス・スクリーニングのこれから

## シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性

大浦敏博<sup>1)</sup>、呉 繁夫<sup>2)</sup>、菊池敦生<sup>2)</sup>、  
坂本 修<sup>2)</sup>、重松陽介<sup>3)</sup>、岡野善行<sup>4)</sup>、  
小林圭子<sup>5)</sup>、佐伯武頼<sup>6)</sup>

1) 仙台市立病院小児科

2) 東北大学小児病態学分野

3) 福井大学医学部看護科

4) 大阪市立大学発達小児医学

5) 鹿児島大学大学院医化学分野

6) 徳島文理大学健康科学研究所

**要旨** シトリン欠損は新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) と成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2) という年齢依存性の二つの臨床像を呈する。保因者頻度から患者は 1/17,000 人の頻度と計算されるが、実際の発見率は CTLN2 が約 1/100,000 人であり、未発症例も多いと考えられている。我が国では 200 名以上の NICCD が既に診断されており、今後 CTLN2 の発症予防法の確立が急務となっている。最近本症に対して低炭水化物食事療法やピルビン酸投与が有効であるとの報告があり、早期発見することで予後の改善が期待されているが、生化学的検査法によるマス・スクリーニングでは見逃し例が多い。遺伝子スクリーニングでは患者変異アレルの 91% が検出可能であり、スクリーニングへの応用も期待される。しかし、未発症例に対する遺伝子を用いたスクリーニング検査は倫理的問題を含め、解決すべき問題が残されている。

**Key words:** シトリン, NICCD, CTLN2, マス・スクリーニング, 遺伝子診断

## はじめに

シトリン欠損症はわが国では頻度が高く、最近有効な治療法、発症予防法が報告されたことより、早期発見・早期治療介入が求められるようになってきた。本シンポジウムではシトリン欠損症のマス・スクリーニングが可能か検討を行う。

## シトリン欠損症とは

1999 年 Kobayashi らにより成人発症Ⅱ型シトルリン血症の原因遺伝子 SLC25A13 が報告され、その遺伝子産物はシトリンと名付けられた<sup>1)</sup>。現在その機能はアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体であることが明らかにされている。その後脂肪肝、特異なアミノ酸異常、ガラクトース血症を伴

う新生児肝炎例においても本遺伝子異常が報告され、CTLN2 と異なる臨床像であることよりシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) と命名された<sup>2,4)</sup>。NICCD と診断された患児の大部分は 1 年以内に軽快し、検査値も正常化する。その後見かけ上健康な時期が続くが、成人期以降に CTLN2 を発症する (表 1)。見かけ上健康とされている時期は特異な食癖以外には無症状と考えられていたが、最近では低血糖、高脂血症、膵炎などを合併する例も報告されている。保因者頻度から推定されるわが国での患者頻度は約 1/17000 人であるが、CTLN2 の発症頻度は約 10 万人に一人と推定されており、未発症例や他疾患として治療されている例も存在していると考えられている<sup>5)</sup>。現在わが国では 200 例以上の NICCD が遺伝子診

断されている。これらの患儿が将来 CTLN2 を発症しない様にするにはどうすればよいか、その予防法の確立が急務となっている。

**現行の新生児マス・スクリーニングで発見可能か？**

我々は NICCD と診断された 75 例の臨床像を検討したところ、現行の NBS でガラクトース、メチオニンやフェニルアラニン陽性を契機に発見された症例が 30 例 (40%) 存在した<sup>9)</sup>。NBS 陽性例で胆汁うっ滞、肝障害を認める場合は NICCD を疑う必要があるが、NICCD 発症例の 40% を発見出来るにすぎない。

タンデムマス法を用いたスクリーニングの場合は、最も鋭敏な指標であるシトルリン値を測定することが出来る。しかし、この方法でも発見率は 1/80,000 であり<sup>7)</sup>、予想される頻度の 1/4 程度である。生化学的検査を指標とするスクリーニング法の問題点として、NICCD は必ずしも新生児期早期から発症するわけではなく、検査異常も一過性であることが挙げられる。その為日齢 5 前後で行う NBS では発症例の内半分以上が見逃される。また、変異ホモ接合体であっても未発症例が多く存在することも考えられ、この場合は生化学的指標で発見することは不可能である。

**治療法の進歩～早期診断の重要性**

シトルリンの機能はアスパラギン酸・グルタミン

酸輸送体であり、シトルリン欠損症の病態は肝細胞内 cytosol でのアスパラギン酸欠乏、NADH/NAD<sup>+</sup> 比の上昇によるものであることが明らかとなった。その為、cytosol の NADH を増加させる高カロリー輸液や脳圧降下剤であるグリセオール注<sup>®</sup> 投与は禁忌であること、アルコールや過剰な糖質の摂取を控え、低炭水化物食投与を行うことが CTLN2 の治療、発症予防に有効であることなどが明らかとなってきた。また cytosol の NADH の酸化を促すピルビン酸ナトリウムなどの臨床投与も進められている<sup>8)</sup>。

これらの研究成果よりシトルリン欠損症は低炭水化物食事療法、薬物療法などにより CTLN2 の発症を予防できる可能性が出てきた。また、病気のことを知っておくことで、間違った食事を避け、禁忌となる薬剤の投与を防ぐことが出来る。その意味でシトルリン欠損症を早期に診断することは、有意義であると考えられる。

**迅速遺伝子診断法**

前述のごとく、NICCD の生化学的異常は一過性であり、生化学的検査で診断できるのは一部の典型例のみである。NICCD が疑われた場合、確定診断法として最も信頼性が高いのは原因遺伝子 SLC25A13 の解析である。我々は Real-time PCR 法を用いて日本人における 6 種類の高頻度変異を簡便にスクリーニングするシステムを開発した<sup>9,10)</sup>。表 2 に対象となる高頻度変異を示したが、

表 1. シトルリン欠損症の臨床像

NICCD 新生児～乳児	見かけ上健康	CTLN2 11～79才
黄疸、胆汁鬱滞 肝障害、脂肪肝 凝固障害, Cit ↑ 低蛋白血症 NBS陽性(40%) 肝移植	特異な食癖 豆類を好む 糖質を好まない  無症状(?)  [易疲労感 低血糖、肺炎 高脂血症、肝癌]	意識障害 失見当識 精神症状、脂肪肝 NH3 ↑, Cit ↑ PSTI ↑ 肝ASS活性低下 予後不良、肝移植

NICCD: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.  
CTLN2: Adult onset type 2 citrullinemia.

Cit: シトルリン, NBS: Newborn screening, NH3: アンモニア, PSTI: 膵分泌性トリプシンインヒビター,  
ASS: アルギニンコハク酸合成酵素

表2. シトルリン欠損症の遺伝子検査～日本人高頻度変異～

遺伝子変異	遺伝子変異	変異部位	アレル頻度
I	c.851del4	Exon 9	32.8 %
II	g.IVS11+1G>A	Intron 11	36.3 %
III	c.1638ins23	Exon 16	4.6 %
IV	p.S225X	Exon 7	3.2 %
V	g.IVS13+1G>A	Intron 13	9.8 %
XIX	g.IVS16ins3kb	Intron 16	4.3 %
			計 91.0%

Tabata et al. J Hum Genet. 2008;53(6):534-45.

この方法を用いれば患者の変異アレルの91%が検出可能となる。従って、本症患者の約83%は両アレルの遺伝子変異が検出され、確定診断可能と推察される。残り約16%の患者は一方のアレルのみ変異が検出され、保因者との鑑別が問題となる。この場合、臨床症状の有無、他のスクリーニングの結果（メチオニン、フェニルアラニン、ガラクトース、シトルリンなど）を合わせて判断するのが実際的であろう。また、患者の約1%は両アレルとも高頻度変異を持たないため、本法では検出出来ない。

### 遺伝子診断の利点と欠点

症状よりNICCDが疑われ、遺伝子診断により確定した場合は、積極的に栄養療法・薬物療法などの治療介入が出来るため患者にとっては極めて有用である。それでは遺伝子変異をスクリーニングすることで未発症の患者を発見する場合はどうか。

利点としてはシトルリン欠損症と診断されることで過剰な糖質（ジュース、ジャム、アルコールなど）摂取を避け、CTLN2発症のリスクを軽減できる点があげられる。さらにピルビン酸ナトリウム投与による発症予防効果も期待されている。また、高カロリー輸液、グリセオール®の使用は本症に禁忌であるという情報を医療関係者に伝えることができることも重要である。

一方、欠点としてはシトルリン欠損症と診断されることで、将来CTLN2を発症する不安、精神的ストレスを被ることや、保険加入、就職、結婚に際

表3. シトルリン欠損症の遺伝子診断の対象者（案）

1. High riskスクリーニング  
原因不明の胆汁うっ滞症、肝障害
2. 家族内検索  
家族がシトルリン欠損と診断された場合
3. 化学診断スクリーニングで陽性（未発症）  
一過性高シトルリン血症
4. 新生児マススクリーニング  
新生児期に診断された場合、治療介入が可能か？

しての問題があげられる。遺伝子診断を実際に行うに当たっては、遺伝カウンセリングを行い病気の説明のみならず、利点、欠点についても十分説明した上で同意を取ることが重要である。

### 遺伝子診断の対象者

小児科領域でSLC25A13遺伝子の解析が有用な場合を表3に示した。乳児期の原因不明の肝内胆汁うっ滞症例など症状よりNICCDが疑われた場合は遺伝子診断の最も良い対象である（High riskスクリーニング）。また、シトルリン欠損患者の無症状の同胞例やタンドムマス・スクリーニングでシトルリンが高値であるが無症状である例なども対象となるであろう。

新生児マス・スクリーニングへの導入に関しては発症前診断となるため、倫理的問題も含め未解決の問題が残されている。また、NICCDもしくはCTLN2の発症にはSLC25A13遺伝子異常に加えて素因（他遺伝子の関与？）や環境因子などの関与

があると想定されている。実際、変異遺伝子をホモ接合体として持っていたとしても発症するのは一部であり、生涯発症しないで過ごす場合も多いと想像される。発症に関与する因子が解明されていない時点では、新生児マス・スクリーニングに遺伝子診断を導入するのは時期尚早であると考えられる。

## 結 論

生化学的検査法を用いたマス・スクリーニングは多くの見逃し例が生じるため不適當である。6種類の高頻度変異を簡便にスクリーニングするシステムは変異アレルの91%が検出でき、High riskスクリーニングなどに極めて有用である。しかし、新生児スクリーニングに導入するには時期尚早であると考えられる。

## 最 後 に

シトリン遺伝子の発見をはじめ、本研究に中心的役割を果たされました小林圭子先生が2010年12月に急逝されました。心よりご冥福をお祈りします。

## 文 献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui LC, Scherer SW, Saheki T.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-63, 1999.
- 2) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Inuma K, Saheki T.: Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001.
- 3) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, Yamashita M, Nagata I, Kono Y, Yasuda T, Yamaguchi N, Saheki T.: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-40, 2001.
- 4) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shimura H, Fukusato T, Tabata M, Inoue Y, Ohwada S, Kasahara M, Morishita Y, Kimura M, Saheki T, Morikawa A.: Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138: 741-3, 2001.
- 5) 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 池田さやか, 佐伯武頼.: シトリン欠損症. *日児誌* 110: 1047-1059, 2006
- 6) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T.: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 30:139-44, 2007.
- 7) 重松陽介.: わが国におけるタンデムマス・スクリーニング試験研究の現状と課題. *日本先天代謝異常学会雑誌* 26 (1):31-34, 2010
- 8) Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K.: Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100: Suppl 1:S59-64, 2010.
- 9) 菊池敦生, 呉 繁夫, 坂本 修, 大浦敏博, 土屋 滋.: シトリン欠損症の簡便・迅速な遺伝子診断法の確立. *日本先天代謝異常学会雑誌* 26 (2) :112, 2010
- 10) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, Okumura F, Iijima M, Mutoh K, Kishida S, Saheki T, Kobayashi K.: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53: 534-45, 2008.

## シンポジウム：新しい治療法の適応とガイドライン

## 先天代謝異常症に対する肝移植

依藤 亨

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科

**要旨** 肝移植は、肝を主座とする先天代謝異常症の治療として、近年我が国でも多く行われるようになった。多くは父母、同胞をドナーとする生体肝移植である。しかしながら、その適応判定は必ずしも容易ではない。適応判定のためには、疾患の従来治療による予後、移植合併症による死亡率、移植成功後の肝外病変進行の可能性のほか、生体肝移植の特異性（ドナーがヘテロ保因者である可能性）などを考慮して総合的に判定されるべきであるが、必ずしもエビデンスの集積がされておらず医療現場での混乱を招いている。また、内科系医の肝移植の実際についての知識・経験の乏しさも混乱の一因となっている。内科系医が肝移植に対する適切な知識を持つとともに、疾患ごとの予後予測や移植後経過についてのエビデンスを集積して、それに基づくガイドラインの策定を行うことが急務である。

**Key words:** 先天代謝異常症, 肝移植, 適応

## はじめに

先天代謝異常症に対する肝移植療法は、肝移植施行可能施設の広がりもあいまって、近年我が国でも多く行われるようになってきた。しかしながら、その適応については混乱がみられ、患児の診療主体であるはずの内科系医が移植外科医側に適応の有無をコンサルトするような本末転倒な事態がしばしば生じている。この原因として、(1) 医学的に本来適応判定が難しい疾患が存在すること、(2) 小児内科サイドでの肝移植経験が少ないことから肝移植の実際を知らず、それに伴うリスクの評価ができないこと、(3) 我が国では生体肝移植が主体で、脳死肝移植が主体の海外の文献による移植適応が必ずしもあてはまらないこと、(4) 国内で先天代謝異常症に対する肝移植療法の適応ガイドラインが存在しない事などが挙げられる。本稿では上記(1)(3)を中心に、個別の疾患の実例を挙げて議論し、将来のガイドライン策定の一助としたい。

## 肝移植の適応となる先天代謝異常症

肝移植は肝をターゲットとする究極の遺伝子治療ともいえるべきものである。従って理想的な適応疾患は、下記の3条件を満たす疾患である。すなわち、(1) 欠損酵素の活性が肝にほぼ限られる疾患であること、(2) 通常の治療では予後不良であること(3) 肝外組織に既存の病変がない、あるいは移植後消失することが明らかなことである。

表1. 生体肝移植の良い適応と考えられる先天代謝異常症

疾患名
• $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症
• Crigler-Najjar 症候群 1型
• ウイルソン病
• 尿素サイクル異常症(重症例)
• チロシン血症1型
• 原発性高シュウ酸血症1型
• 家族性 アミロイドポリニューロパチー
• 家族性 高コレステロール血症(ホモ接合体)
• 急性間歇性ポルフィリン症
• 凝固異常症 (血友病, 第7因子欠損症, protein C 欠損症など)

これらの条件に適合する疾患群を表1にあげる。これら疾患の重症例では肝移植の良い適応になると考えられる。

一方、欠損酵素が肝に局限していない場合の移植適応には問題が多い。有機酸血症、新生児ヘモクロマトーシス、ミトコンドリア呼吸鎖異常症などがこれに当たる。これらの疾患については、発作等で予後不良となる確率の予想が難しいこと、また移植後の長期予後が不明であるものが多く個別の判断が必要である。例えば、プロピオン酸血症、

メチルマロン酸血症などの有機酸血症では、肝移植を行うことで重症のアシドーシス発作は激減するが、肝以外にも酵素活性が存在し、それらは移植によって是正されないため、移植後も異常代謝産物は存在し続け慢性合併症の可能性はなくなる<sup>1,2)</sup>。表2に我々が経験して長期経過が観察されたプロピオン酸血症の生体肝移植例をまとめた。いずれの症例でも移植後に重症アシドーシス発作は激減したが、代謝産物の低下はあまり見られないことがわかる。このうち症例1では、移植後食

表2. プロピオン酸血症に対する生体肝移植3例のまとめ  
プロピオン酸代謝産物には移植後も著明な減少は見られない。

患者	1		2		3	
性別	女児		男児		男児	
移植時年齢	2才0ヶ月		5才1ヶ月		1才2ヶ月	
観察時年齢	5才10ヶ月		6才6ヶ月		1才10ヶ月	
遺伝子変異	β サブユニット G442C/C1283T		α サブユニット N.A.		α サブユニット 849insT/G1671A	
	移植前	移植後	移植前	移植後	移植前	移植後
タンパク摂取	0.5	2.0	0.7	1.8	0.9	1.5
遊離カルニチン	33.2	43.1	37.1	56.5	44.1	36.5
アセチルカルニチン	11.4	35.1	9	8.8	9.8	15.1
プロピオニルカルニチン	23.1	31.4	17.4	37.6	25.4	32
尿メチルクエン酸	185.4	155.1	38.1	116.1	127.6	212.3

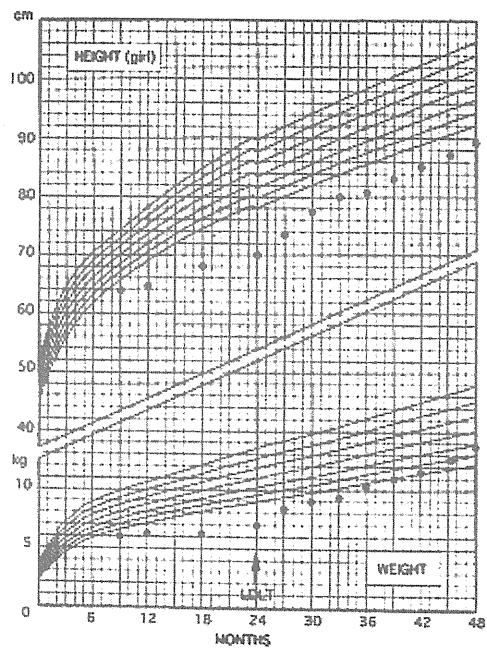


図1. プロピオン酸血症に対する生体肝移植例  
(左) 移植後の成長率改善 (右) 移植後経験されたアシドーシス発作による大脳基底核病変。



事制限の緩和が可能となり発育の改善が見られたが、喘息発作に伴って高アンモニア血症を伴う代謝性アシドーシス発作をきたし、両側基底核壊死をきたした(図1)。症例2も、移植後に高度の乳酸アシドーシスを経験し、症例3では目立ったアシドーシス発作を来さなかったものの慢性に神経症状が進行した。

さらに肝移植が禁忌と考えられる疾患群も存在する。すなわち、酵素異常の主座が肝外にあり、移植により症状の改善が望めない疾患である。神経症状をきたすライソソーム蓄積病やミトコンドリア病、ムコ多糖症、ムコリピドーシス、多くのペルオキシソーム病などが挙げられる。

### 生体肝移植の特異性

海外と異なり、我が国での肝移植の大部分が、血縁者(特に両親、同胞)をドナーとする生体肝移植であることから、上記の条件に加えて生体ドナーであることの特異性を考慮する必要がある。生体肝移植には、利点と欠点が存在する。

利点としては、ドナーがいつでも肝を提供できることから待機的手術が可能なが挙げられる。例えば、alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) 欠損による原発性高シュウ酸尿症1型の場合、肝

からの過剰なシュウ酸の産生が2次的に腎機能障害をきたす(図2)ため、末期になるまで移植ドナーが得られない脳死移植の場合、肝腎同時移植が必要になることが多いが、生体ドナーの場合は、経過を観察しながら腎機能が低下する前に肝移植を行うことで、肝単独移植を行えるようになる。図3に提示の症例は2歳10か月時に血尿で発症した高シュウ酸尿症1型の女児で、5歳9か月で生体肝移植を行った。移植後5年を経過して、腎髄質の石灰沈着は残存しているものの腎機能の低下は認めない。

生体肝移植のもう一つの利点はタイムリーにド

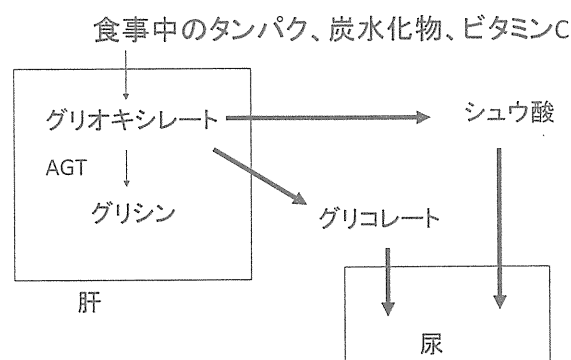


図2. 高シュウ酸尿症1型の発症機序

#### 発症時

CCr 78.7ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
尿中シュウ酸 145.6 mg/day

#### 移植後

CCr 107ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
尿中シュウ酸 9.5 mg/day

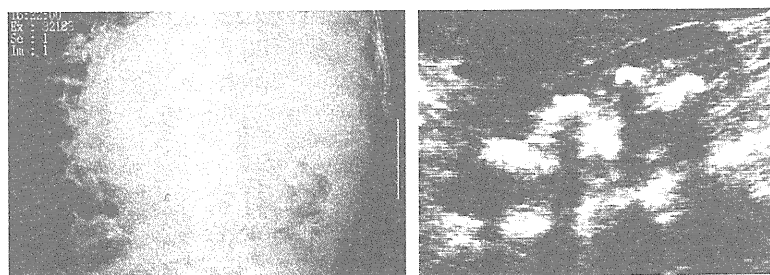


図3. 高シュウ酸尿症1型に対する生体肝移植例

移植後尿中シュウ酸の著明な減少を認めた。腎機能は維持されているが、腎石灰化は残存している。

ナーを得て移植を行うことができることである。例えば、ウイルソン病で劇症発症したような場合に、脳死ドナーは直ちに得られるとは限らないが、生体ドナーの場合は緊急移植が可能である。

一方、生体ドナーであることのデメリットとして、劣性遺伝性疾患の場合、ドナーは遺伝子異常のヘテロ接合体であることが多く、移植肝の酵素活性が正常の半分しかない場合が多い事が挙げられる。幸い、多くの劣性遺伝病の場合は50%の酵素活性があれば十分なことが多いが、疾患によっては問題になる可能性がある。あるいは、優性遺伝性疾患の場合、疾患の浸透度によって、ドナーが実はまだ発症していないだけの罹患者である可能性がある。すなわち、遺伝子診断等でドナーの罹患状態を確認してからでないと疾患が治癒できない可能性がある。

### 我が国における先天代謝異常症に対する肝移植の現況

表3に2006年時点での我が国における肝移植の現況をあげる（日本肝移植研究会の資料より）。欧米では $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損症に対する肝移植が先天代謝異常症では最も多いが、我が国ではウイルソン病が最も多い。先天代謝異常症に対する肝移植の長期予後は比較的良好で、高シュウ酸尿症などで移植時に既に高度の他臓器障害をきたしている場合を除き、90%前後の成功率が得られることが多い（表4）<sup>3)</sup>。

### 先天代謝異常症に対する肝移植治療の適応をどう考えるか？

移植適応は、移植を行わない場合に期待できる生存期間と移植を行った場合に期待できる生存期

表3. 我が国における先天代謝異常症に対する肝移植例

	18歳未満	18歳以上	計
ウイルソン病	49	35	84
家族性アミロイドポリニューロパチー	0	49	49
シトルリン血症	4	31	35
OTC欠損症	18	1	19
チロシン血症	12	0	12
糖原病	6	5	11
高シュウ酸血症	7	3	10
その他	19	3	22
計	115	127	242

表4. 先天代謝異常症に対する肝移植後の予後

疾患	総数	総生存率(%)		
		1年	3年	5年
ウイルソン病	84	89.2	87.9	83.8
家族性アミロイドポリニューロパチー	49	93.9	83.2	79.7
シトルリン血症	35	94.3	94.3	94.3
OTC欠損症	19	94.7	94.7	94.7
チロシン血症	12	91.7	74.1	74.1
糖原病	11	90	70	70
高シュウ酸血症	10	48	48	48
計	242	88.3	83.9	81.8

間を秤にかけて、後者が上回る場合を適応とできる。移植を行った場合に期待できる生存期間を考える上では移植成功率と、移植成功後の生存率を考慮する必要がある。例えば、肝外病変が移植後進行しないと考えられる場合は現時点での死亡確率と移植の成功率のみを比較すればよい。肝炎や胆道閉鎖症などによる肝不全児に対しては PELD (pediatric end-stage liver disease) スコアが考案されており<sup>4)</sup>、児の年齢、ビリルビン、アルブミン、凝固能 (INR) をパラメータとして生存率が推定され、移植による死亡率を考慮して適応が判定される。先天代謝異常症においては、移植死亡率は10%前後で比較的低い<sup>4)</sup>が、有機酸血症などのように重症発作を起こす確率が不明で、また移植後に肝外病変が進行する可能性もあり、適応の判定は容易ではない。現在一部の疾患に対して移植適応のガイドライン作成を目指した厚生労働省研究班が活動している。しかしながら現時点で十分な長期予後のエビデンスがない疾患が多く、本来必要な evidence-based のガイドラインは策定不能で、

どうしても expert opinion による暫定ガイドラインとならざるを得ない。一刻も早い確立のために、日本先天代謝異常学会員を含むすべての小児科医による一例も漏らさないエビデンスの収集が急務である。

## 文 献

- 1) Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Nakahata T, Egawa H, Tanaka K: Living-related liver transplantation for neonatal-onset propionic acidemia. *J Pediatr* 137: 572-574, 2000.
- 2) Yorifuji T, Kawai M, Mamada M, Kurokawa K, Egawa H, Shigematsu Y, Kohno Y, Tanaka K, Nakahata T. Living-donor liver transplantation for propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 27:205-10, 2004.
- 3) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告 移植 41:599-608, 2006.
- 4) <http://www.mdcalc.com/peld-score-pediatric-end-stage-liver-disease-younger-than-12>

原 著

## 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により膵手術を回避できた 先天性高インスリン血症

西神戸医療センター小児科<sup>1)</sup>, 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科<sup>2)</sup>,  
社会医療法人厚生会木沢記念病院小児科<sup>3)</sup>, 同 放射線科<sup>4)</sup>

松原 康策<sup>1)</sup> 和田 珠希<sup>1)</sup> 依藤 亨<sup>2)</sup>  
増江 道哉<sup>3)</sup> 西堀 弘記<sup>4)</sup> 磯目 賢一<sup>1)</sup>  
由良 和夫<sup>1)</sup> 仁紙 宏之<sup>1)</sup> 深谷 隆<sup>1)</sup>

### 要 旨

先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism, CHI) は膵β細胞からのインスリン過剰分泌による低血糖症が病態で、同定されている原因のうち  $K_{ATP}$  チャネル遺伝子変異が最も頻度が高い。近年国際的に発表された治療指針では、第1にジアゾキサイドを内服し、反応不良の場合は遺伝子検査と  $^{18}\text{F}$ -fluoro-DOPA PET によって組織型 (局所型, びまん型) を区別し、局所型では膵部分切除術を推奨している。しかし術前の組織型正診率は100%でなく、手術には合併症や後遺症もありうる。今回我々はオクトレオチド持続皮下注射により手術を回避でき治療を中止できた症例を経験した。同治療単独の治療例の報告は稀である。患者は出生直後にジアゾキサイド不応性 CHI と診断され、日齢17からオクトレオチド治療を初期量  $12.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  で開始した。遺伝子検査で *ABCC8* の父親由来アレルのみにナンセンス変異 (*c.2506C>T*, *p.R836X*) を認め局所型 CHI が示唆された。一方、生後5か月に実施した PET 検査ではびまん型が示唆された。オクトレオチドの治療反応が極めて良好で、副作用なく胃ろう造設術や頻回食事摂取も不要であったため、同治療を継続した。その後徐々に投与量を軽減し、中止3か月前から眠前コーンスタート追加し、3歳3か月で治療を中止できた。本症例の結果から、少なくとも特定の CHI 患者では、仮に局所型が示唆されてもオクトレオチド持続皮下注射は試行する価値のある治療であると言える。

キーワード: congenital hyperinsulinism,  $K_{ATP}$  チャネル遺伝子, オクトレオチド,  
持続皮下注射ポンプ,  
 $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography  
( $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET)

### 緒 言

先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism, CHI) は、新生児期から乳幼児期に発症し、持続性・遷延性の低血糖を来すまれな遺伝性代謝疾患である<sup>1)</sup>。近年、複数の責任遺伝子が判明し、中でも、膵β細胞膜上の ATP 感受性カリウム ( $K_{ATP}$ ) チャネルを構成する遺伝子 (*ABCC8* と *KCNJ11*) の変異が最も頻度が高い<sup>1)</sup>。病理組織的には、びまん型と局所型に大別され、近年  $K_{ATP}$  チャネルの遺伝子変異パターンや  $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission

tomography ( $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET) により組織型を推定できるようになった<sup>1)</sup>。

2006年にCHIの診断治療の指針<sup>2)</sup>が国内で示されているが、急速な診断学の進歩を受け、2010年組織型に基づいた国際的治療ガイドラインが発表された<sup>2)</sup>。この指針に基づくと、びまん型では初期治療は内科的に行い、これに反応が乏しい場合は膵全摘が推奨され、局所型では原則的に病変部核出術が推奨されている<sup>1)</sup>。しかし、これらの方針には以下のような問題点がある。1) 術前の組織型の決定は、 $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET が推奨されている<sup>1)</sup>が、実施できる国内施設に限られている (原稿執筆段階で1施設のみ)。2) PET 検査や遺伝子検査結果から推定される病理型との関連には例外がある<sup>4)~8)</sup>。3) 新生児期の膵臓切除術は侵襲的であり、特に膵頭部に病変がある場合に合併症が多く、ま

(平成22年12月20日受付)(平成23年5月11日受理)

別刷請求先: (〒651-2273) 神戸市西区糞台5-7-1

西神戸医療センター小児科

松原 康策

E-mail: kskmatsu@s4.dion.ne.jp

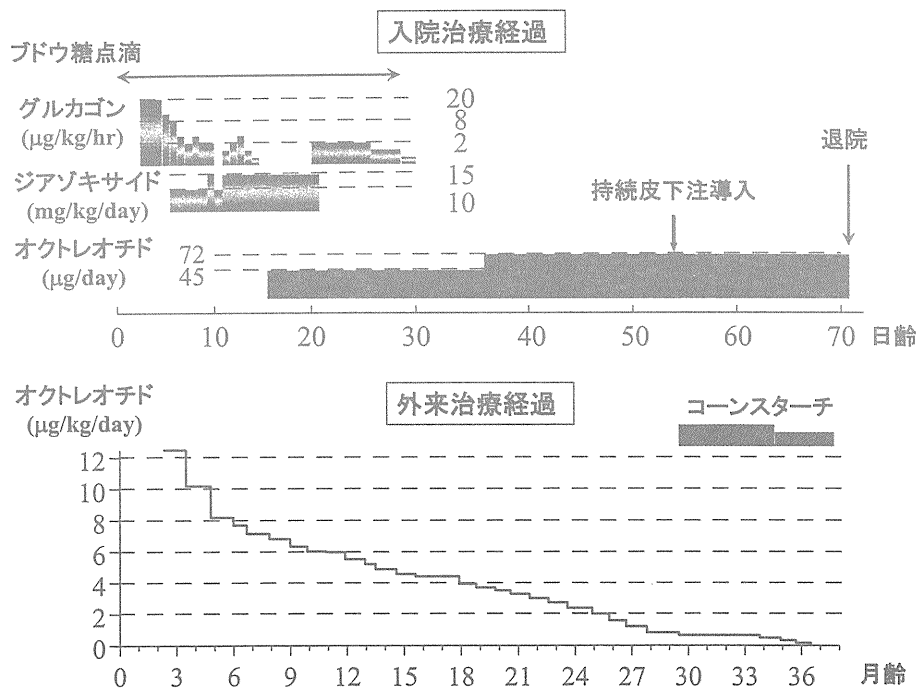


図1 入院中と退院後の治療経過.

た、再手術の割合も比較的多い<sup>9)</sup>。4) 先進的施設で推奨されている低侵襲の内視鏡的手術<sup>10)</sup>を実施できる施設は、わが国では極めて限定的である。

治療方針に関連する上記の問題点と、CHIは年長児になると自然軽快する可能性のある疾患である<sup>12)</sup>ことから、仮に局所型と推定される症例であっても、必ずしも外科的治療ではなく薬物治療を継続することも選択肢のひとつと考えられる。今回我々は、 $K_{ATP}$ チャネル遺伝子にヘテロ接合体・ナンセンス変異が認められ、この結果からは局所型を示唆されたCHI症例を経験した。本症例は、オクトレオチドの持続皮下注射単独で管理した結果、手術を回避でき、かつ3年後には治療を完全に中止できたので、その経過を報告する。

### 症 例

症例：低血糖発症時日齢0。現在3歳6か月、男児。  
主訴：無呼吸発作。

家族歴：同胞なし。父方祖母が60歳代で発症した2型糖尿病。

現病歴：在胎39週3日、体重2,812gで経膈分娩で仮死なく出生した。生後5時間後にチアノーゼを伴う無呼吸発作が出現し、低血糖( $<20\text{mg}/\text{dl}$ )と判明し、緊急入院となった。

入院時現症：体温 $36.5^{\circ}\text{C}$ 、脈拍145/分、呼吸は不規則で時折無呼吸を認めた。顔色不良で、四肢末梢に冷感あり。外表奇形なし。口腔内、胸腹部に異常なし。

入院後経過(図1上段)：入院後直ちに、20%ブドウ

糖の静注とグルコースの点滴を開始したが、血糖値を正常に保つためにグルコース静注量が $8.0\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ を必要とする管理不良の低血糖が遷延した。3回の血糖・インスリン値同時採血結果では血糖値が $<20$ ,  $42$ ,  $44\text{mg}/\text{dl}$ の時、血清インスリン値は各々 $3.1$ ,  $7.9$ ,  $19.6\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値であった。遊離脂肪酸 $0.79\text{mmol}/\text{L}$ 、アセト酢酸 $<10.0\mu\text{mol}/\text{L}$ 、ヒドロキシ酪酸 $<10.0\mu\text{mol}/\text{L}$ 、アンモニア $79\mu\text{g}/\text{dl}$ といずれも正常範囲内であった。日齢1~2にヒドロコルチゾン $5\text{mg}/\text{kg}$ を静注したが反応不良で、日齢2にグルカゴン(初期量 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射)を開始して血糖値の上昇を得た。グルカゴンは初期量 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で持続静注を開始した。日齢6からジアゾキサイドを開始( $10\sim15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ )したが、増量しても無効であったため日齢21で中止した。日齢17日からオクトレオチドの皮下注射( $15\mu\text{g}/\text{dose}$ , 8時間毎)を開始したところ、血糖値は一旦 $300\text{mg}/\text{dl}$ まで上昇し以後良好な反応を認めた。これを契機にグルカゴンを漸減中止(日齢32)し、オクトレオチド単剤の皮下注射で血糖値の安定を確認した。オクトレオチドの使用にあたっては、緊急審査会議で承認を受け、ご両親にインフォームドコンセントを得た。退院後の管理を目的に、日齢54から1型糖尿病に利用されている持続皮下注射ポンプ(Mini Med 508<sup>TM</sup>, メドトロニック社製)による持続皮下注射を導入し、 $12.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ( $72\mu\text{g}/\text{day}$ )の量で日齢71に退院した。

遺伝子検査結果：両親にインフォームドコンセント

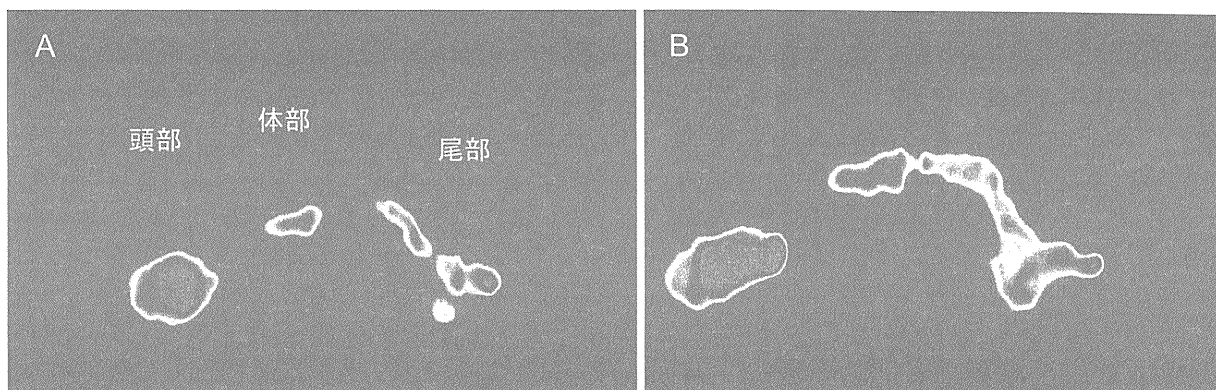


図2 生後5か月 (A) と生後2歳9か月 (B) に撮影した  $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dihydroxyphenyl-alanine positron emission tomography. 膵の長軸に沿った多断面再構成画像。

を得た上で、遺伝子検査を実施した。末梢血リンパ球からゲノムDNAを抽出し、SUR1とKir6.2をコードする遺伝子(各々ABCC8, KCNJ11)の全エクソン、エクソン-イントロン境界とプロモーター部をpolymerase chain reactionで増幅し、直接塩基配列決定したところ<sup>11)</sup>, ABCC8のexon 21にR836X(c.2506C>T)とワイルドタイプとのヘテロ接合性変異を同定した。この変異は父親由来であった。通常 $\text{K}_{\text{ATP}}$ の両方のアレルに変異を有する場合はびまん型を示し、父親由来アレルに変異がある上に、腫瘍組織に限定した母親由来の $\text{K}_{\text{ATP}}$ 座(11p15)の喪失が加わる場合は局所型を呈すること<sup>11)2)7)8)11)</sup>から、本症例では局所型の組織型が示唆された。以上の結果は日齢32に判明し、臨床症状と併せて、本症例がCHIと確定診断された。

$^{18}\text{F}$ -DOPA-PET検査：生後5か月(図2A)と生後2歳9か月(図2B)に、 $^{18}\text{F}$ -DOPA-PETを行った。検査方法は既報に準じた<sup>12)</sup>。Standardized uptake value (SUV)を頭部、体部、尾部の3か所で測定すると、生後5か月時には、頭部5.4、体部4.4、尾部6.4で、生後2歳9か月の再検時にも、頭部5.8、体部4.9、尾部6.1とほぼ同一であった。Otonkoskiらの基準(最大SUV/2番目SUVが1.5未満でびまん型)<sup>13)</sup>に当てはめると、初回検査は $6.4/5.4=1.18$ 、2回目は $6.1/5.8=1.05$ でいずれもびまん型に相当した。

外来での経過(図1下段)：退院後は自己血糖測定器による血糖値を、朝の哺乳前に毎日と、深夜帯で月に数回測定するように指導した。オクトレオチド投与量は、退院後生後6か月まで変更せず。この間体重の増加に伴い $7.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ まで減量できた。この頃に、 $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET検査結果が判明し、推定される組織型が遺伝子検査結果と不一致なことを両親に説明した。現治療で管理良好なため、外科的治療ではなくオクトレオチドによる治療の継続を両親は希望した。

生後6か月以降は、早朝哺乳前血糖値が $70\text{mg}/\text{dl}$

以上を維持していることを確認しながら、1か月ごとにオクトレオチド $0.1\mu\text{g}/\text{h}$ ( $2.4\mu\text{g}/\text{day}$ )ずつを目安に減量した。離乳食が進んで夜間の哺乳がなくなり、夕食から翌朝食まで12時間ほどの絶食期を経ても低血糖は発生しなかった。体重増加も相俟って、1歳0か月で $5.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、2歳0か月で $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に漸減できた。2歳5か月で $0.8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に減量した頃から、朝食前に無症候性の低血糖傾向( $45\sim 60\text{mg}/\text{dl}$ )が出現し始めた。これに対して、眠前にコーンスターチ $0.5\text{g}/\text{kg}$ を追加した。以後朝食前血糖値は $70\text{mg}/\text{dl}$ 以上を維持でき、3歳0か月でオクトレオチドを完全に中止できた。コーンスターチはオクトレオチド中止後2か月で中止できた。その後6か月間無症候性も含めた低血糖は確認されていない。歩行開始は12か月、発語は15か月で、3歳に実施した新版K式による発達テストは正常(姿勢・運動DQ:106, 認知・適応DQ:80, 言語・社会性DQ:95, 総合DQ:94)であった。

全ての治療終了2か月後に、グルカゴン負荷( $0.03\text{mg}/\text{kg}$ )、経口ブドウ糖負荷テスト( $1.75\text{g}/\text{kg}$ )を行った。グルカゴン負荷では0, 6, 15, 30, 45, 60, 90, 120分に、血糖(各々82, 118, 146, 118, 72, 60, 71,  $72\text{mg}/\text{dl}$ )、インスリン(各々3.3, 17.8, 1.1,  $<0.5$ ,  $<0.5$ ,  $<0.5$ , 1.8,  $1.1\mu\text{U}/\text{ml}$ )、C-peptide(各々0.6, 2.1, 1.4, 1.0, 0.4, 0.4, 0.5,  $0.5\text{ng}/\text{ml}$ )を測定した。血糖は正常範囲内で経過し、インスリンとC-peptideは過剰反応を示さなかった。また糖負荷試験(0, 30, 60, 90, 120, 180分に採血)でも、血糖(各々87, 124, 151, 141, 129,  $132\text{mg}/\text{dl}$ )、インスリン(各々5.0, 6.8, 3.8, 15.6, 2.1,  $6.6\mu\text{U}/\text{ml}$ )、C-peptide(各々0.7, 1.7, 2.6, 2.6, 2.6,  $2.5\text{ng}/\text{ml}$ )はいずれも全経過で正常範囲内であった。

## 考 察

我々は、オクトレオチドの持続注射により手術を回避できたCHI症例を報告した。CHIに対する長期間の

オクトレオチドによる治療は、1993年のGlaserらの8例の報告に遡る<sup>14)</sup>。このうちオクトレオチド終了例は5例で、終了年齢は9か月から5歳6か月(中央値:3歳1か月)と幅広かった。しかし5例中2例は途中で胃ろう造設術を施され、2例はオクトレオチド中止後ジアゾキサイドによる治療が必要で、併用治療なく全治療が中止(5歳6か月)できているのは1例のみであった。1993年Thorntonらも16例の治療経験を報告<sup>15)</sup>しているが、無効例も多く(9症例)、また1年以上治療を継続している4症例のうち3例は手術後で、残り1例は20 $\mu$ g/kg/dayの高用量で維持されている。近年Murakamiらも、4年間のオクトレオチドの皮下注射の後に治療中止できた症例を報告<sup>16)</sup>しているが、生後7か月から2年間中心静脈による夜間ブドウ糖点滴を併用している。以上から、併用治療なく、頻回の食事投与を必要とせず、オクトレオチド単独治療のみで、かつ3年後に治療を完全に中止できた本症例は極めて貴重な症例と考えられた。

上述のように報告例が極めて少ないことと、症例によって薬剤必要量に大きな相違があることから、治療の中止の時期の決定が困難であった。我々は、空腹期間の長い朝食前血糖値を自宅でモニターすることにより、無症候性の低血糖を早期発見に努め、かつ、1か月に0.1 $\mu$ g/hずつと極めて慎重に漸減する方法をとった。1年毎を目安に入院管理下で一気に中止を試す方法<sup>2)</sup>も提案されているが、標準的な中止方法はなく、症例に応じて、必要薬物量を見ながらいずれかの方法を試行することがよいと思われた。

本症例のように遺伝子変異を持ちながら治療を中止できるメカニズムに関し、Kassemら<sup>17)</sup>は、摘出標本を用いて病理学的に検討している。彼らは膵病変部での $\beta$ 細胞のアポトーシスの割合が、正常対照と比較し、生後3か月以後に有意に増加していることを観察した。我々の症例では病理的に検討していないが、治療中止後のグルカゴン負荷やブドウ糖負荷で、血糖やインスリンの動態は機能的に正常化していることを確認した。しかし、CHIの重症度やオクトレオチドに対する治療反応性または治療を中止できる可能性を、治療前に予測する因子は乏しい<sup>18)</sup>。遺伝子診断において、両アリルがナンセンス変異である場合には重症度が高いと推定されるが、それ以外の遺伝子変異での予測は困難である。出生体重を含めた臨床指標からの予測も困難である。一般的には、びまん型より局所型の方が軽快する傾向は高いと報告されている<sup>19)</sup>。以上を総合し、本症例で治療経過が良好であった理由として、遺伝子検査より重症例には該当しないとの推定は可能であったが、治療を試行して初めて判定できたことであった。

オクトレオチド治療中には幾つかの留意点が指摘さ

れている。第1には、壊死性腸炎や胆のう炎・胆石の副作用<sup>12)</sup>があるが、本症例では合併しなかった。また身長抑制<sup>15)</sup>も指摘されているが、治療終了時3歳のinsulin-like growth factor (IGF)-1 (136ng/ml)とIGF結合蛋白-3 (2.03 $\mu$ g/ml)はいずれも年齢相当であり、身長は+1.2SD(両親からの予測身長のz-score: +0.7)であった。第2には、治療中に次第に治療効果が鈍化<sup>11,15)</sup>することがあるが、本症例ではこのような耐性化現象は認めなかった。最後に、長期間の持続注射管理における家族のストレスにも留意する必要がある<sup>12)</sup>。しかし、本症例は頻回の食事摂取や胃ろう経由の栄養注入の必要はなく、3日毎の持続注入用注射針の入れ替えと1日1回程度の血糖測定のみの手技であったため、両親の協力的な姿勢は維持された。

本症例では、病理型を推定する遺伝子検査から局所型、PET検査からはびまん型と不一致な結果を認めた。ABCC8, KCNJ11異常症例の比較的大規模な研究結果において、組織型をgold standardとすると、PET検査の正診率は局所型で75~93%、びまん型で100%<sup>9)</sup>、遺伝子検査では局所型で91~100%、びまん型で52~64%<sup>7,8)</sup>と報告間ではばらつきがある。これらのばらつきは、人種差や検査方法の相違による可能性が高い。一方で、組織型/遺伝子検査/PET検査の全てを網羅的に対比検討しているものは少ない<sup>7,8,11)</sup>。本症例のように、遺伝子異常で局所型+PET検査でびまん型が推定された場合、フランスの大規模研究では実際の組織型は10/27(37%)でびまん型であったと報告された<sup>8)</sup>。しかしこれとは対照的に、近年Yorifujiら<sup>10)</sup>は、本邦における先天性高インスリン血症の遺伝子解析を行い、手術された10例では遺伝子検査による局所性・びまん性の判定の方がPETより正確であることを報告した。日本人ではPET診断の確実性が海外での報告より低い原因として、本邦症例では比較的大きな局所病変が多いこと、またそれら局所型で比較的重症度が低い症例では、周辺の正常組織での取り込みとのコントラストがつきにくい可能性があること、を推定している<sup>11)</sup>。本症例では組織型の確定はできないが、局所型と術前に推測されていても拡大手術を要する症例もあり<sup>9,11)</sup>、内科的な治療のみを継続した後に完全に中止できたことは意義深い。

#### おわりに

今回我々は、オクトレオチド持続皮下注射で長期間治療し、その後完全に治療を中止できたCHI症例を報告した。神経学的後遺症もなく、他の併用療法なく、3年間の治療中に副作用もなく管理良好で経過した。本症例の経験から、局所型が推定されるCHIでも、一律に病変部核出術を施行するのではなく、反応良好な

場合は内科的治療も選択肢のひとつと考えられた。

謝辞 PET検査の<sup>18</sup>F]-DOPA試薬の合成にご協力いただいた、社会医療法人厚生会木沢記念病院中部療護センター福山誠介様に深謝いたします。本研究の遺伝子解析、PET診断に関わる部分については厚生労働省難治性疾患克服研究事業(H21-難治一般-189, H22-難治一般101)の補助を受けました。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease : advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3 : 57—68.
- 2) Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010 ; 86 : 287—294.
- 3) 長谷川奉延, 田中敏章, 神崎 晋, 他. 高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン. *日児誌* 2006 ; 110 : 1472—1474.
- 4) Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, et al. Histopathology of congenital hyperinsulinism : retrospective study with genotype correlations. *Pediatr Dev Pathol* 2003 ; 6 : 322—333.
- 5) Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Accuracy of [<sup>18</sup>F] fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 4706—4711.
- 6) Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanne-Chantelot C, et al. The added value of [<sup>18</sup>F] fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy : a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34 : 2120—2128.
- 7) Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by <sup>18</sup>F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr* 2007 ; 150 : 140—145.
- 8) Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. *ABCC8* and *KCNJ11* molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 752—759.
- 9) McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 : 13—16.
- 10) Al-Shanafey S, Habib Z, Alnasser S. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 : 134—138.
- 11) Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism : predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the *K<sub>ATP</sub>* channel genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E141—145.
- 12) Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2005 ; 46 : 560—566.
- 13) Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [<sup>18</sup>F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006 ; 55 : 13—18.
- 14) Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy : long-term treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 644—650.
- 15) Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 637—643.
- 16) Murakami M, Mushiake S, Kashiwagi H, et al. A case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy successfully managed with subcutaneous octreotide injection and nocturnal intravenous glucose supply. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007 ; 16 : 75—80.
- 17) Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, et al.  $\beta$ -cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1325—1333.
- 18) Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 6—20.



Three-Year Treatment with Continuous Subcutaneous Infusion of Octreotide Successfully  
Managed in a Patient with Congenital Hyperinsulinism without Pancreatectomy

Kousaku Matsubara<sup>1)</sup>, Tamaki Wada<sup>1)</sup>, Tohru Yorifuji<sup>2)</sup>,  
Michiya Masue<sup>3)</sup>, Hironori Nishibori<sup>4)</sup>, Ken-ichi Isome<sup>1)</sup>,  
Kazuo Yura<sup>1)</sup>, Hiroyuki Nigami<sup>1)</sup> and Takashi Fukaya<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Nishi-Kobe Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Kizawa Memorial Hospital

<sup>4)</sup>Department of Radiology, Kizawa Memorial Hospital

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a genetically heterogeneous condition, and recessive inactivating mutations in the ATP-sensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channels in  $\beta$ -cells are the most common cause of CHI. Histologically, there are two major forms; diffuse and focal forms. According to recently issued international guidelines, oral diazoxide administration is a first line treatment for both forms. In patients who are not responsive to this treatment, further investigations are required for the putative histological diagnosis; genetic analysis and <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA positron emission tomography (PET). Patients with a focal form are recommended to undergo partial pancreatectomy, preferably through laparoscopy. Despite recent advance in these diagnostic modalities and surgical procedures, treatment of diazoxide-unresponsive CHI remains challenging. Octreotide, a somatostatin-analogue, is a non-surgical alternative therapy, but there have been few patients successfully treated by octreotide alone without pancreatectomy.

We described a boy with CHI, who achieved spontaneous complete remission after 3 years of octreotide therapy. The patient was diagnosed as having diazoxide-unresponsive CHI soon after birth because of inappropriate hyperinsulinemia in the presence of hypoglycemia. Since day 17, octreotide was initiated at a dose of 12.5  $\mu$ g/kg/day using a continuous subcutaneous injection pump with good response. Genetic analysis showed paternally inherited monoallelic mutation (c.2506C>T, p.R836X) in the  $K_{ATP}$  channel gene, *ABCC8*, suggesting a focal form of CHI. Inconsistently, PET studies performed at 5 months of age suggested a diffuse form. Because the patient responded well to octreotide therapy without any adverse effects, and additional interventions such as gastrostomy or frequent feeding were not necessary, the authors continued subcutaneous octreotide treatment. The infusion rate was slowly tapered by approximately 0.1  $\mu$ g/h every one month. Three months before cessation of octreotide therapy, asymptomatic hypoglycemia appeared, but it was resolved with corn starch intake before sleep. Finally all treatment was discontinued at the age of 3 years and 3 months, and the patient has not been complicated with any neurological sequelae.

We concluded that long-term subcutaneous octreotide injection could be an alternative therapy, at least in selected CHI patients even when diagnosed with the focal form.

# 平成 23 年度研究者名簿

難治性疾患克服研究事業（H22-難治-一般-093）平成23年度研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	堀川 玲子	国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌代謝科	医 長
研究分担者	笠原 群生	国立成育医療研究センター臓器移植センター移植外科	センター長
	重松 陽介	福井大学医学部看護学科健康科学	教 授
	大浦 敏博	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	非常勤講師
		仙台市立病院小児科	医 長
	依藤 亨	大阪市立総合医療センター小児内分泌代謝科	科 長
	中村 公俊	熊本大学医学部附属病院小児科	講 師
	宮入 烈	国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科	医 長
	伊藤 秀一	国立成育医療研究センター器官病態系内科部 腎臓・リウマチ・膠原病科	医 長
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所再生医療センター	センター長	



