

本邦における先天性高インスリン血症の分子基盤

分担研究者

依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長）

研究要旨

平成 22 年度に引き続き我が国の持続性本症の包括的遺伝子診断を行いその変異スペクトルを検討した。症例数は 138 例で、うち持続性が確実な症例 68 例、一過性が確実な症例 22 例であった。持続性症例では 42 例 (61.8%) に変異が同定できた。重症例の大部分を占める KATP チャネル性本症の 77.8% では、局所性病変を示唆する父由来片アレル変異をもっており、概ね 40% とする欧米での報告と異なり、本邦症例では局所性病変の患児の頻度が高いことが確認された。局所性病変は膵部分切除により後遺症なく治療できる可能性があり、盲目的亜全摘を行うことなく遺伝子診断、PET 診断により局所性病変を正しく診断する事が重要である。一方、一過性症例では 1 例に *HNF4A* 遺伝子異常が証明されたのみで、既知の先天性高インスリン血症原因遺伝子は一過性病変の原因になりにくいことが確認された。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症による低血糖症のうち、持続性のものは大部分遺伝子異常によるものであると考えられている。海外での従来報告により、重症の本症では KATP チャネルを構成する 2 つのサブユニットである *ABCC8*, *KCNJ11* 遺伝子の変異によるものが多く、うち 40% が局所切除の対象となる父由来の片アレル変異であるとされてきたが、本邦症例におけるデータは少数の症例報告があるのみであった。本症重症例は大部分が KATP チャネル性であると考えられるため、遺伝疫学調査は我が国の本症の治療戦略を考えるうえで極めて重要である。本研究では、多数例について *ABCC8*, *KCNJ11* 遺伝子を含む包括的遺伝子解析を行って、変異スペクトルを明らかにすることを目標とした。

B. 研究方法

先天性高インスリン血症の本邦症例 138 例について、書面によるインフォームドコンセントを得たのち、末梢白血球よりゲノム DNA を抽出した。得られた DNA から *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK* の全 50 エクソンと *GLUD1* 遺伝子のエクソン 5-7, 10-13 を PCR 増幅して、磁気ビーズ法により生成した。PCR 産物は適切なプライマーと Applied Biosystems 社 Big Dye terminator ver 3.1 を用いてシーケンシング反応を行った後、ABI prism 3100xl 自動シーケンサーを用いて直接塩基配列決定を行った。*ABCC8* 遺伝子についてはエクソン欠失の検討のため MRC-Holland 社キットを用いた MLPA 法にても変異の有無を検討した。本研究は研究代表者の所属施設内で倫理委員会の審査・

承認を得たうえで、大阪市立総合医療センター臨床研究センターで施行した。

C. 研究結果

変異解析の結果を表に示した。全138例中44人に変異を同定し、うち36例がKATPチャンネル変異、5例が*GLUD1*変異、1例が*GCK*変異、1例が*HNF4A*遺伝子変異であった。KATPチャンネル変異36例のうち*KCNJ11*変異は4例のみで他の32例は*ABCC8*遺伝子変異であった。一方、これらのKATPチャンネル変異をもつもののうち、びまん性病変を示唆する両アリル変異を持つものは5例に過ぎず、残り29例は片アリル変異、さらにそのうち28例は局所性病変を示唆する父由来の片アリル変異であった。すなわち、我が国では重症例の大部分を占めるKATPチャンネル性本症の77.8%が局所切除の対象になりうる可能性があることが判明した。同様の傾向は平成22年度の検討でも明らかになっていたが、症例数を増加しても傾向に変化はなく、より確実な結果となった。

D. 考察

我が国において父親由来の片アリル変異が多いことが判明した。全体としての遺伝子変異同定率は31.9%であったが、変異陰性例の多くは、一過性ないしジアゾキサイド反応性で内科的治療が可能な症例であった。一方、重症例では大部分にKATPチャンネル遺伝子変異を同定した。すなわち、重症例を扱ううえでは、その症例が膵部分切除により後遺症なく治癒できる可能性が

ある局所病変をもつ可能性をいつも考えて診療にあたる必要がある。我が国では欧米と比べて局所性病変をもつ患者の比率が格段に高く、このことは患者に良い予後を提供するために、より重要である。

父由来片アリル変異をもつ患者に、局所性病変が起こる頻度は500人に一人と推定されている。重症のKATPチャンネル変異の遺伝子頻度をPとすると、理論上びまん性と局所性の発症比率は $P^2 : (P/500) = (P \cdot 1/500)$ となる。我々の遺伝子解析結果から局所性病変の比率を0.8と考えると $P=0.0005$ となる。

E. 結論

我が国の持続性先天性高インスリン血症のうちの多数症例について、包括的遺伝子解析を行った。その結果、我が国では局所性病変を示唆するKATPチャンネル遺伝子の父由来片アリル変異の頻度が非常に高いことが判明した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文・著書発表)

1) 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 KATP Channel Genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E141-5.

2) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症

特集 最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患 ホルモンと臨床
2011, 58; 71-75.

(学会発表)

1) 依藤 亨 本邦の先天性高インスリン血症の遺伝疫学 第84回日本内分泌学会(神戸)平成23年4月21日

2) Tohru Yorifuji, Rie Kawakita, Rika Fujimaru, Yuki Hosokawa, Hironori Nishibori, Michiya Masue. Current status of congenital hyperinsulinism in Japan. Monogenic Disorders of Insulin Secretion: Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes Symposium (Philadelphia) 平成24年3月16日

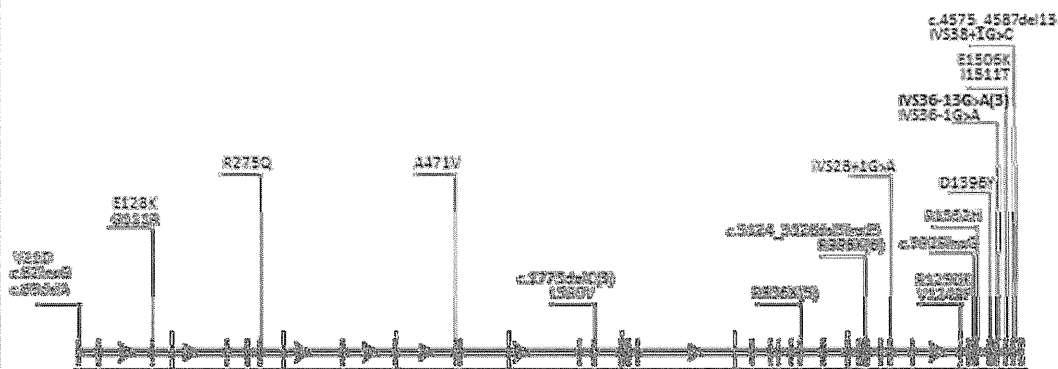
H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

持続性先天性高インスリン血症の遺伝子解析

- 42 例に変異を同定 同定率(61.8%)
- 内訳
 - 36 例の KATP-CHI 中
 - 5 (15.6%)：両アレル変異
 - 28 (77.8%)：父由来の片アレル変異
 - 大部分が局所性病変である可能性がある。

Gene	KCNJ11	ABCC8	GLUD1	GCK
No	4	32	5	1
biallelic	0	5		
paternal	4	24		
maternal	0	1		

ABCC8 mutations



c.1773delC, R836X, R998X, IVS36-13G>A が日本人に比較的多い ABCC8 変異であると考えられた。その他の変異は private mutation と考えられた。

* 括弧内は同一変異が認められた患者数。

定量的指標を用いた 18F-DOPA PET 検査による先天性

高インスリン血症の膵臓病変局在診断に関する研究

分担研究者 増江 道哉 木沢記念病院小児科部長
西堀 弘記 木沢記念病院放射線科部長

研究要旨

先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断に 18F-fluoro-L-DOPA(18F-DOPA) PET 検査は最も簡便で有用とされ、欧米では多くの症例で実施されている。国内では当院が唯一の検査施設であるため、全国の症例を検査解析し、遺伝子検査、選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) および手術病理組織診断と比較し日本人における 18F-DOPA PET 検査の定量的評価基準を確立した

A. 研究目的

内科的治療に抵抗性のある先天性高インスリン血症は外科的治療の適応となる。しかし一般の画像診断で病変の局在を同定することは不可能であり、通常では盲目的に膵垂全摘が行われて、切除しすぎれば糖尿病、切除が不十分ならば薬物離脱困難などの問題がある。近年、欧米では 18F-fluoro-L-DOPA(18F-DOPA)を用いた PET 検査により膵病変の局在を同定し、局所切除で後遺症なく治癒した報告が多い^{1) 2) 3) 4) 5)}。国内では当院が唯一の検査施設であるため、全国の症例を検査解析している。これまでに当院で実施した日本人の 18F-DOPA PET 検査では、検査結果の評価を見た目で定性的に判断することが難しい症例が多く、診断精度の向上が重要な課題と考えられた。そこで今回は PET 検査の結果を遺伝子検査、

選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) および手術病理組織診断と比較検討し、18F-DOPA PET 検査の定量的基準の確立を試みた。

B. 研究方法

1) 中部療護センターにあるサイクロトロン (CYPRIS-HM18) を使用し 18F-fluoro-L-DOPA (18F-DOPA) を合成する。

2) オクトレオチドは継続したままでブドウ糖輸液で血糖を正常に保ち、6 時間の絶食とした後、抱水クロラールとチアミラールナトリウムで鎮静する。

3) PET 装置 (ADVANCE NXi scanner) にて、トランスミッション 3 分間実施後、18F-DOPA (5MBq/kg) を静注し、直後から 60 分後までダイナミック撮影する。

4) PET 検査後、直ちに CT 撮影する。

5) CTとの合成画像を作成し、膵臓病変の局在を同定する。

6) 臨床経過をフォローする。

7) 遺伝子検査、選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) および手術病理組織診断と比較し、¹⁸F-DOPA PET 検査の定量的評価基準を確立する。

(倫理面への配慮)

個人情報保護は保護する。対象個人は乳幼児であるため、両親の同意と承諾書を得た上で実施する。

この研究は、木沢記念病院の倫理委員会承認されている (受付番号 20-001 ; 2008年5月21日)。

C. 研究結果

PET 検査は 17 症例 (両親遺伝子由来 3 例、父方遺伝子由来 14 例) で実施した。両親遺伝子由来はびまん性、父方遺伝子由来は局在性を示唆するといわれている。手術した 12 症例はいずれも遺伝子の結果は病理組織の結果と一致した。この内、選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) は 5 症例で実施し、病理組織との一致率は 4/5 であった。

¹⁸F-DOPA は正常膵組織へも集積するため、集積値 (SUV) のみで定量診断することは出来なかった。そこで、“膵臓内の最大 SUV を 100% としたとき、SUV の比率が 70% 以上でかつ SUV が 2.5 以上である部位を病変”と定量診断した (Pancreas Percentage)。

定性的に評価した場合、単一局在を認めた症例は全て手術病理組織と一致した。定性的評価では遺伝子診断との一致率は 7/17、病理組織との一致率は 6/12 であった。同じ症例を、定量的評価 (Pancreas

Percentage) で診断すると、遺伝子診断との一致率は 10/17、病理組織との一致率は 9/12 に改善した (表)。

D. 考察

日本人の先天性高インスリン血症は欧米人の報告^{1) 2) 3) 4) 5)}に比較して ¹⁸F-DOPA PET による局在診断の難しい症例が多かった。この理由として、PET のバックグラウンドが高いこと、および大きな局在型が多い可能性が考えられた。17 症例中、手術病理組織診断出来たのは 12 症例のみであり、今後さらなる評価のために症例の蓄積が必要である。

E. 結論

¹⁸F-DOPA PET 検査は局在型の病変診断には極めて有用な検査であるが、欧米人に比較すると有用性は低かった。しかし、定量的指標 (Pancreas Percentage)、遺伝子診断、選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) および手術病理組織診断を併用することにより、診断精度は向上した。

引用文献

- 1) Ribeiro, M.J., De Lonlay, P., Delzescaux, T., *et al.* (2005) Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and ¹⁸F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*, 46, 560-566.
- 2) Otonkoski, T., Nantö-Salonen, K., Seppänen, M., *et al.* (2006) Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [¹⁸F]-DOPA positron

emission tomography. *Diabetes*, 55, 13-18.

3) Hardy, O.T., Hernandez-Pampaloni, M., Saffer, J.R., *et al.* (2007) Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 4706-4711.

4) Ribeiro, M.J., Boddaert, N., Bellanné-Chantelot, C., *et al.* (2007) The added value of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 2120-2128.

5) Bellanné-Chantelot, C., Saint-Martin, C., Ribeiro, M.J., *et al.* (2010) ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*, 47, 752-759.

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Akihiko Yoshizawa, Shinya Okamoto, Ryuichiro Doi, Shinji Uemoto, Tetsuji Tokumi, Takeshi Kasai, Tohru Yorifuji. (2011) Diagnostic

accuracy of [18F]fluoro-L-DOPA PET scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clinical Endocrinology*, 75, 342-346.

2. 学会発表

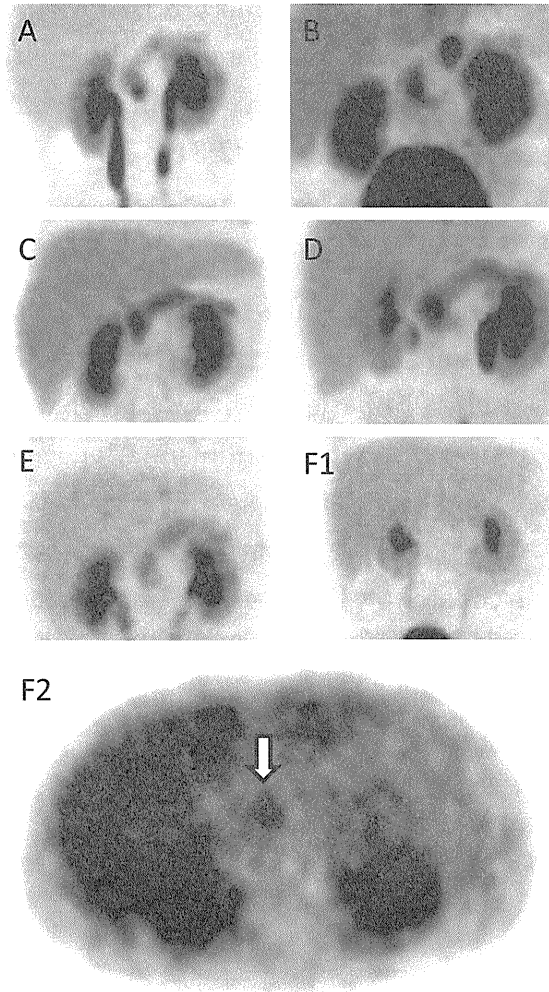
1) Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Tohru Yorifuji. Repeated 18F-DOPA PET studies for patients with KATP-channel congenital hyperinsulinism. Monogenic Disorders of Insulin Secretion: Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes. International Symposium at the Children's Hospital of Philadelphia. (Philadelphia) Mar 15, 2012.

2) 増江道哉, 徳見哲司, 葛西武司, 西堀弘記, 福山誠介, 依藤亨
18F-fluoro-L-DOPA PET による定量的指標を用いた持続性高インスリン血症の膵臓病変局在診断
日本小児科学会東海地方会 (251 回) 名古屋 2011/2/6

3) 増江道哉, 徳見哲司, 葛西武司
定量的指標を用いた 18F-fluoro-L-DOPA PET 検査による先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断
日本周産期新生児医学会 (47 回) 札幌 2011/7/12

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし。

代表的なPET画像



A (症例4) : 父方遺伝子由来の典型的局在型 (頭部) →手術でも頭部病変であった。

B (症例8) : 父方遺伝子由来の非典型的局在型 (頭部 + 体部) →Pancreas Percentage で体部局在型と診断した (頭部は疑陽性) →手術でも体部病変であった。

C (症例1) : 両親遺伝子由来の典型的びまん型 →Pancreas Percentage でもびまん型 →手術でもびまん病変であった。

D (症例11) : 父方遺伝子由来の不規則集積型 →Pancreas Percentage でもびまん型 →手術で頭部は疑陽性で体尾部の大局在病変であった。

E (症例12) : 父方遺伝子由来の不規則集積型 →Pancreas Percentage でもびまん型 →手術は頭体尾部の大局在病変であった。

F1 (症例9) : 父方遺伝子由来の集積なし症例 →F2 : 高感度ではわずかに頭部集積あり (白矢印) →手術では頭部の局在病変であった。

表 1 7 症例の^[18F]DOPA PET 解析

症例／ 性別	由来／ 遺伝子	組織診断	PET 年齢 (ヶ月)	定性的診断	Pancreas %			定量的診断 (Pancreas %)	ASVS 診断
					頭	体	尾		
手術あり									
1/女	両親/ABCC8	びまん	4	びまん	100	92	73	びまん	—
2/男	両親/ABCC8	びまん	2	びまん	100	75	78	びまん	—
3/女	両親/ABCC8	びまん	37	びまん	100	86	74	びまん	局在 (頭)
4/女	父/ABCC8	局在 (頭)	13	局在 (頭)	100	52	41	局在 (頭)	局在 (頭)
5/女	父/ABCC8	局在 (頭)	7	局在 (頭)	100	67	53	局在 (頭)	—
6/男	父/ABCC8	局在 (頭)	2	局在 (頭)	100	64	62	局在 (頭)	—
7/男	父/KCNJ11	局在 (頭)	2	不規則(頭, 体)	100	66	66	局在 (頭)	—
8/男	父/ABCC8	局在 (体)	2	不規則(頭, 体)	62	100	34	局在 (体)	局在 (体)
9/男	父/ABCC8	局在 (頭)	8	感度以下	86	100	73	感度以下	局在 (頭)
10/女	父/ABCC8	大局在 (体, 尾)	5	不規則(頭, 体)	65	100	49	局在 (体)	—
11/男	父/ABCC8	大局在 (体, 尾)	17	不規則	100	78	74	びまん	大局在 (体, 尾)
12/女	父/ABCC8	大局在 (頭, 体, 尾)	4	不規則	98	100	100	びまん	—
手術なし									
13/男	父/ABCC8	(完全寛解)	9	局在 (尾)	48	58	100	局在 (尾)	正常
14/男	父/ABCC8	(部分寛解)	5	不規則	73	67	100	びまん (頭, 尾)	—
15/男	父/ABCC8	(部分寛解)	23	不規則	100	82	76	びまん	—
16/女	父/ABCC8		16	不規則	100	100	76	びまん	びまん
17/女	父/ABCC8		26	びまん	95	86	100	びまん	—

先天性高インスリン血症の新規内科的治療(オクトレオチド 持続皮下注療法)に関する研究

分担研究者

依藤 亨 (大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科部長)

研究要旨

前年度に引き続き、重症の持続性先天性高インスリン血症に対して、**monotherapy**として、あるいは食事療法と併用した唯一の薬物療法として、糖尿病用の持続皮下注ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射による長期治療を試みた。全員が目立った副作用や低血糖のトラブルなく治療を継続することができ、一部症例では自然軽快に持ち込むことができた。びまん性病変重症型や、局所性 K_{ATP} チャンネル性高インスリン血症などの膵垂全摘以外の外科治療が困難と考えられる症例に対する優れた内科治療法となる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症の重症例では、永続的な脳障害を予防するために、内科的治療に反応の不良な場合は、膵切除を行う必要がある。従来我が国では、病型を分類することなく95%以上の膵垂全摘を行ってきたが、その予後は必ずしも芳しいものではなく、多くは術後も低血糖が残存するか、あるいは治癒しても術後糖尿病の発症頻度がきわめて高率であった1, 2)。同様の結果は、本研究班安達らの報告でも明らかである。近年、欧米を中心に重症例の大部分を占める K_{ATP} チャンネル性本症において、びまん性病変と局所性病変を鑑別し、局所性病変では膵部分切除を行うことで後遺症のない治癒を目指すことが提唱されている。我が国でも、本研究班の活動の結果、膵部分切除によって治癒できる症例が増加しているが、びまん性病変を持つ患児や、局所性病変が診断できても病変が膵頭部に存在して、手術による膵管・胆管損

傷の可能性が否定できない症例が存在し、対応に苦慮することがある。海外では、膵頭部病変に対して **distal pancreateojejunostomy** を行うことが提唱されているが新生児にとっては侵襲の大きな手術であり、経験の少ない小児外科医にとっては必ずしも容易な手技ではない。また、びまん性病変に対しては現在でも膵垂全摘しかなか、予後は改善されていない。

本邦では先天性高インスリン血症のファーストチョイスとしてジアゾキサイドが保険適用されているが、重症の K_{ATP} チャンネル性の本症にはほとんど無効である。ジアゾキサイド無効例に対しては、短期的にオクトレオチドやグルカゴンを投与しつつ、手術に持ち込むのが常法であった。本研究では、びまん性病変や手術の困難な局所性病変を持つ患児に対して、インスリン用の持続皮下注射ポンプを用いた長期のオクトレオチド持続皮下注療法を試み

た。

B. 研究方法

(対象) ジアゾキサイド抵抗性の重症先天性高インスリン血症 14 例。

(診断) 全例に、ABCC8、KCNJ11 の全エクソンの塩基配列決定を行い、局所性が想定される場合には 18F-DOPA PET による局在診断を行った。局所性病変で、切除が容易な症例は膵部分切除を勧め、びまん性、あるいは PET 上膵頭部に病変が存在し、膵全摘以外の手術が困難であると考えられた症例に対してインフォームドコンセントを得たうえで、治療を行った。

(方法)

インスリン皮下注射用の携帯型ポンプ(ミニメド社パラダイム、あるいは508型ポンプ)を用いて、オクトレオチド(サンドスタチン®)を0.5–25 μ g/kg/日の投与量で持続皮下注射を行った。本治療で、反応不良の場合や高カロリー輸液から離脱不可能な症例は膵全摘を行った。オクトレオチド投与により、輸液不要となった症例で、1か月以上治療を継続した症例を研究の対象とした。投与中、CBC、血液生化学、電解質、胆石の有無、甲状腺機能、成長速度、精神運動発達を経時的に測定した。

C. 研究結果

14症例のプロファイルを表1に提示した。K_{ATP}チャネルの両アレルに変異を認めたびまん性病変を持つ患児が3例で、うち1例は術後も低血糖が残存したための使用継続例である。また、父由来の片アレル変異をもち局所性病変であると考えられたが、

PETにて手術困難と考えられた患児が5例あり、うち1例は長期のオクトレオチド投与の後、膵部分切除にて治癒している。残りの1例は、遺伝子変異を認めず、病因不明のびまん性病変と考えられた症例であった。

治療は、全例で良好に受け入れられた。ポンプトラブルによる有症状性の低血糖は見られず、末梢血液像、血液生化学、甲状腺機能は全例異常なく推移した。腹部超音波による胆石は、本剤の良く知られた副作用であるが、出現は1例もなく、成長速度も5歳で治療継続を余儀なくされている1例(症例3)で見られたのみであった。2例(症例4、5)では自然軽快に至り治療を終了することができた。

D. 考察

本治療では、現在も継続中のものがあり、最終的な患児の予後は不明である。しかしながら、特筆すべきこととして従来であれば膵全摘を行われていたであろう2例で、既に自然軽快を得て、すべての治療を中止できている事が挙げられる。また、治療継続中の患児でも徐々に投与量は減少しつつあり、将来的に自然治癒を迎えられる可能性がある。5歳時点で治療の継続が必要であった症例は、ABCC8の両アレルに変異をもつびまん性病変の患児であり、今後の経過が重要と考えられる。局所性病変の場合は、仮に治癒に至れなくても3–4歳を超えることができれば膵頭部の手術は格段に容易になることが期待される。新生児期に困難を覚悟で手術に臨む以外の治療オプションとして考慮される治療と考えられた。一方、明らかに両アレルに

変異をもつびまん性病変でも自然軽快に至った症例も報告されており、そのような症例に対しても試みる価値のある治療と思われた。現時点では、保険適用の問題があるが、本格的な治験を行うには症例数が少なく、何らかの社会的対策をとることが望ましい。

E. 結論

長期オクトレオチド持続皮下注射療法は、重症例に対して、症例によっては手術の回避に至る可能性のある新たな治療手段であると考えられた。治療による目立った合併症は年長児の大量使用に際しての成長障害以外は見られなかった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(論文発表)

1) 松原康策、和田珠希、依藤 亨、増江道哉、西堀弘記、磯目賢一、由良和夫、仁紙宏之、深谷 隆 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 日本小児科学会雑誌 2011, 115; 1445-1450.

(学会発表)

1) Tohru Yorifuji, Rie Kawakita, Rika Fujimaru, Yuki Hosokawa, Hironori Nishibori, Michiya Masue. Current status of congenital hyperinsulinism in Japan. Monogenic Disorders of Insulin Secretion: Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes. International Symposium at the Children's Hospital of Philadelphia. (Philadelphia

a) Mar 15, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 オクトレオチド持続皮下注射症例

症例	<i>ABCC8</i> 遺伝子変異	処置	現年齢	性別	出生体重
1	c.2506C>T(R836X)/WT	オクトレオチド継続中	4y	F	2875
2	c.1773delC(F591Ffs604X)/c.2992C>T(R998X)	亜全摘後継続	0y	M	4410
3	c.2506C>T(R836X)/int36-13G>A	オクトレオチド継続中	5y	F	4805
4	c.62 insG (ex 1)/WT	終了 (5歳11か月)	6y	F	3660
5	c.2506C>T(R836X)/WT	終了 (3歳3か月)	3y	M	2812
6	c.2506C>T(R836X)/ c.4575_4587del13	オクトレオチド継続中	1y	M	3424
7	c.2506C>T(R836X)/WT	膵部分切除にて治癒 (1歳6か月)	5y	F	3058
8	c.918_920del TCT/WT	オクトレオチド継続中	1y	F	3684
9	同定できず	オクトレオチド継続中	1y	F	2488
10	c.2992C>T(R998X)/WT	オクトレオチド継続中	3y	M	3546
11	c.2992C>T(R998X)/WT	オクトレオチド継続中	3y	M	2996
12	IVS38+1G>C/WT	オクトレオチド継続中	0y	F	3852
13	c.68delA /WT	オクトレオチド継続中	0y	F	3696
14	c.62T>A (V21D)/WT	オクトレオチド継続中	0y	M	4980

新生児高インスリン血症に対するジアゾキサイドの使用に

関する研究

分担研究者

河井昌彦（京都大学医学部附属病院小児科准教授）

楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター教授）

研究要旨

先天性高インスリン血症の治療薬として、最近ジアゾキサイドが承認された。本剤は持続性先天性高インスリン血症のうち、KATP チャンネル異常によらないものの多くに有効で、過体重が多い持続性本症の患児に使用した場合は、多毛以外の副作用は比較的まれである。しかしながら、低出生体重児が多い一過性本症については、副作用が無視できない可能性がある。本研究では、現在臨床的取り扱いに一定の方針がなく混乱がみられる新生児一過性高インスリン血症に関して、国内疫学調査を行い、その結果を検討した。

A. 研究目的

平成 20 年 7 月にアログリセム®が保険収載され、先天性高インスリン血症の治療が大きく変わった。本薬剤の新生児領域での本薬剤の適正な使用を目指す。

B. 研究方法

1. 症例検討； 新生児高インスリン血症に対するジアゾキシドの使用例を集め、副作用などの検討を行い、警鐘事例を報告する。
2. 全国実態調査を実施し、ジアゾキシドの使用状況・副作用の発症等について調査を行う

C. 研究結果

1. ジアゾキシドは高インスリン血症の治療に極めて有効であるが、極低出生体重児においては、循環器

系への影響から動脈管開存などの重篤な合併症を引き起こす事例がある事が分かった。

2. アンケート調査を実施し、本邦の病的新生児の 20%以上を扱う施設からの回答を得た。現在までの集計では、新生児高インスリン血症の患者は 112 名（うち極低出生体重児は 25 名）の症例が確認できた。ジアゾキシドは 70 名で使用されており（高インスリン血症の患者の 62.5%）、93%の症例で有効であった。軽微なものがほとんどではあったが、約 40%に副作用を認めた。

D. 考察

新生児領域でのジアゾキシド使用の普及により、低血糖症の管理が容易に

なった。一方、出生体重と副作用の頻度に差はなかったが、極低出生体重児において、動脈管関連の副作用が2例報告されており、広く注意を喚起する事が重要と考えられた。

E. 結論

新生児低血糖症の管理においてジアゾキシドは貴重な薬剤だが、今後もその安全・有効な使用に関して検討を重ねる必要がある。

F. 研究発表（論文発表）

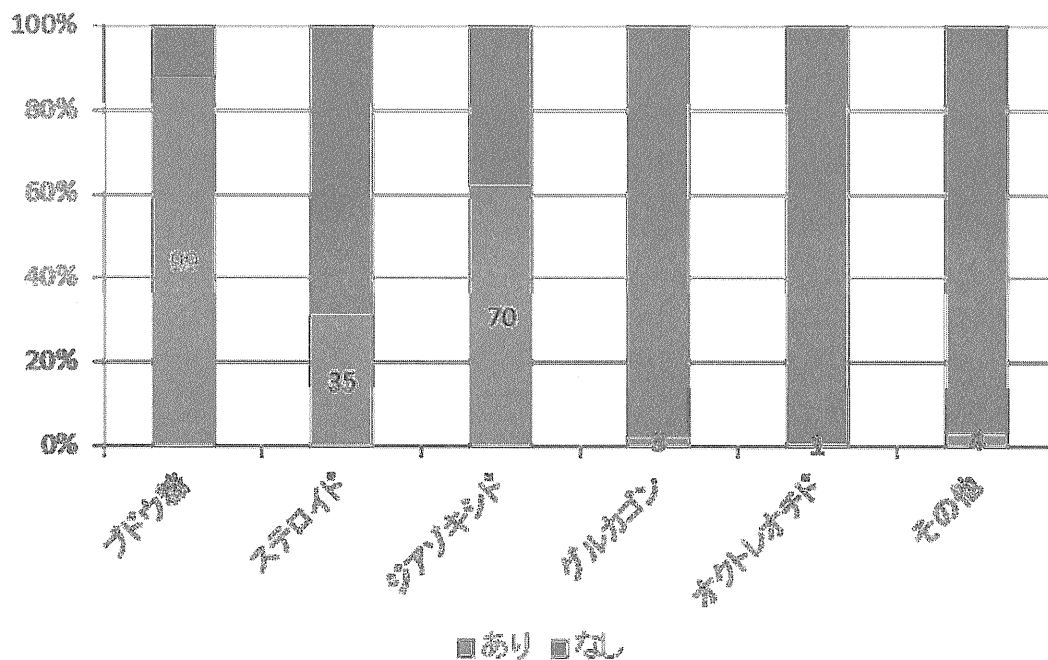
(ア) 吉田佳代, 河井昌彦, 金沢星慶, 丸茂智恵子, 岩永甲午郎, 道和百合, 松倉 崇, 柴田 実, 丹羽房子, 長谷川豪, 平家俊男. ジアゾキシド投与を契機に晩期循環不全・動脈管再開通をきたした極低出生体重児の1例. 日本周産期新生児医学会雑誌 (2011)47:659-663

(イ) 丸茂 智恵子, 河井 昌彦, 吉田佳代, 岩永 甲午郎, 道和 百合, 松倉 崇, 柴田 実, 丹羽 房子, 長谷川 豪, 平家 俊男. 高インスリン血性低血糖症に対しジアゾキシドを使用し、動脈管開存症・心不全の管理に難渋した極低出生体重児の一例. 日本未熟児新生児学会雑誌 (2012) 24:143-147

G. 知的財産権の出願・登録状況

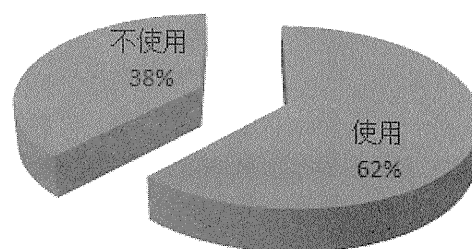
該当せず

本邦における高インスリン血症に対する治療方法の選択状況



ジアゾキンドの使用状況

新生児高インスリン血症のうち
70例(62%)でジアゾキンド使用



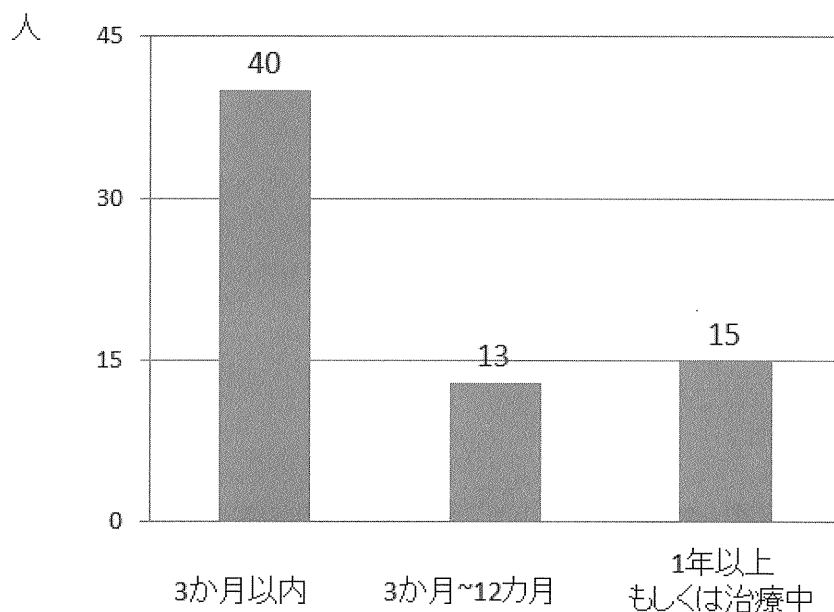
効果は61例回答中
57例で有効(93%)

初期投与量 平均 7.4mg/kg/day

最大投与量 平均 10mg/kg/day

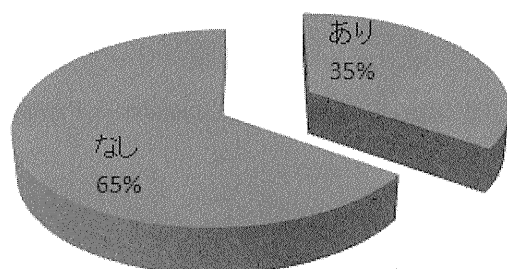
(ジアゾキンド無効例では最大使用量は平均20mg/kg/day)

ジアゾキシドの投与期間



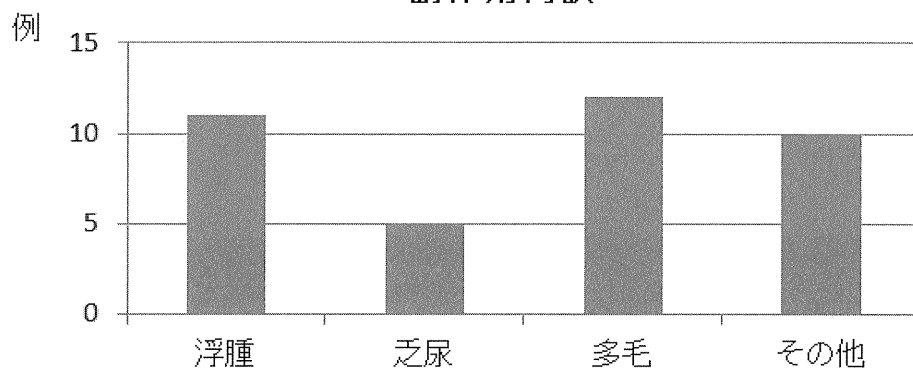
※2例は詳細不明

ジアゾキシド副作用



ジアゾキシド投与70名のうち、
全体の35%で何らかの副作用
を認めた

副作用内訳



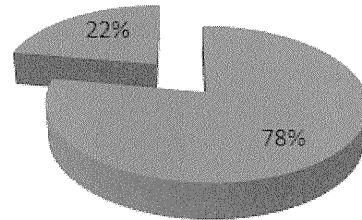
全体と極低出生体重児の割合

新生児高インスリン血症

全症例 113名
極低出生体重児 25名

超低出生体重児 7名
極低出生体重児 18名

新生児高インスリン血症症例

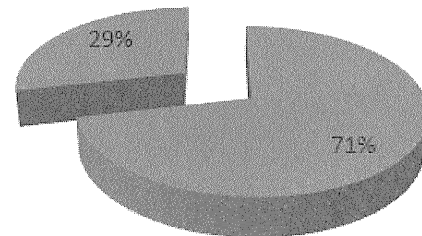


ジアゾキシド使用

全症例 70名
極低出生体重児 20名

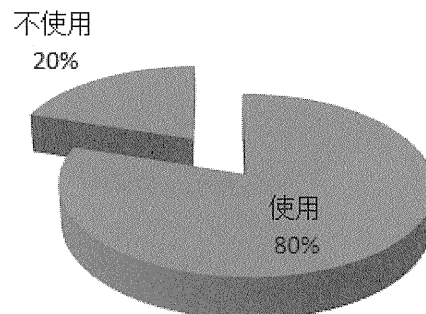
超低出生体重児 5名
極低出生体重児 15名

ジアゾキシド使用



ジアゾキシドに関して(極低出生体重児)

新生児高インスリン血症のうち
20例(80%)でジアゾキシド使用



効果は16例回答中
15例で有効(93%)

初期投与量	平均 8.5mg/kg/day
-------	-----------------

最大投与量	平均 10.1mg/kg/day
-------	------------------

重篤な副作用の症例

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
副作用	腹水	血圧低下	動脈管再開通	心拡大	動脈管症候化	動脈管再開通
在胎週数	27週4日	33週1日	40週0日	39週4日	34週0日	33週3日
出生時体重	662g	1848g	3012g	3024g	1486g	751g
ジアゾキシド 初期量 (mg/kg/day)	7	8.2	10	5	18	10
ジアゾキシド 最大量 (mg/kg/day)	17 (無効)	8.2	15	25	18	10
副作用に 対しての治療	利尿剤	ステロイド カテコラミン 利尿剤	利尿剤	利尿剤	動脈管 結紮術	動脈管 結紮術

インスリンと IGF-I (Insulin-like growth factor-I) の胎児発育に及ぼす作用に関する研究

分担研究者

市場博幸 (大阪市立総合医療センター新生児科部長)

研究要旨

糖尿病母体児 250 例について、臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度、在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型に関するデータを用いて、インスリンや IGF-I が胎児発育に与える影響を検討した。臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度の何れもが、出生体重との間に有意な正の相関を認めた ($p < 0.01$)。多変量解析の結果、これらのうち IGF-I が最も出生体重と相関することが明らかになった。糖尿病母体児では、母体高血糖に伴う胎児の高インスリン血症により児の IGF-I 分泌が促進され、これが胎児発育を促進するという可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病母体児においては、胎内で過剰な発育を来して Heavy for date (HFD) 児として出生する例が存在する。その機序として、母親由来の高血糖に反応して胎児自身がインスリンや IGF-I を過剰に分泌することが考えられているが、まだ十分には解明されていない。

一方、先天性高インスリン血症の児においても、胎児期から過剰なインスリンを分泌しており、胎児発育が促進されている例が存在する。しかし先天性高インスリン血症は出生後に診断されることが多いために、胎児発育の検討に用いるべき臍帯血検体が採取できないことがほとんどであり、インスリンの胎児発育へ及ぼす影響を検討することが難しい。

糖尿病母体児の出生時に採取した臍帯血を用いて、胎児発育に対するインスリンと IGF-I の作用を検討する。

B. 研究方法

1994 年から 2010 年までに大阪市立総合医

療センター新生児室に入室した、糖尿病 (妊娠糖尿病を含む) 母体児 250 例を対象とした。これらの児の臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I を測定する。また児と母親の診療録から在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型についてデータを抽出してデータベースを作成した(平成 22 年度研究報告)。本年度は、このデータベースを用いて、インスリンや IGF-I が胎児発育に与える影響を検討した。(倫理面への配慮)

臍帯血検体と臨床データの研究への使用に関しては、児の入院児に文書を用いて母親の同意を得た。さらに、当センター倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象例の臨床指標 (中央値) を示す。在胎期間 39 週 3 日、出生体重 3179 g、臍帯血 IGF-I 値 77.9ng/ml、臍帯血 CPR 値 1.5ng/ml、生後 2 時間血糖値 63mg/dl、母体 HbA1c 値 5.9%。臍帯血中の IRI、CPR、