

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

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

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}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か月前から眼前コーンスターチ追加し, 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}F -fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography
(^{18}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たすまれな遺伝性代謝疾患である¹⁾²⁾. 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¹⁾²⁾. 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}F -fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission

tomography (^{18}F -DOPA-PET) により組織型を推定できるようになった¹⁾²⁾.

2006年にCHIの診断治療の指針³⁾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²⁾. 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¹⁾²⁾. 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}F -DOPA-PET が推奨されている¹⁾²⁾が, 実施できる国内施設が限られている (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^{4)~8)}. 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) 神戸市西区梶台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

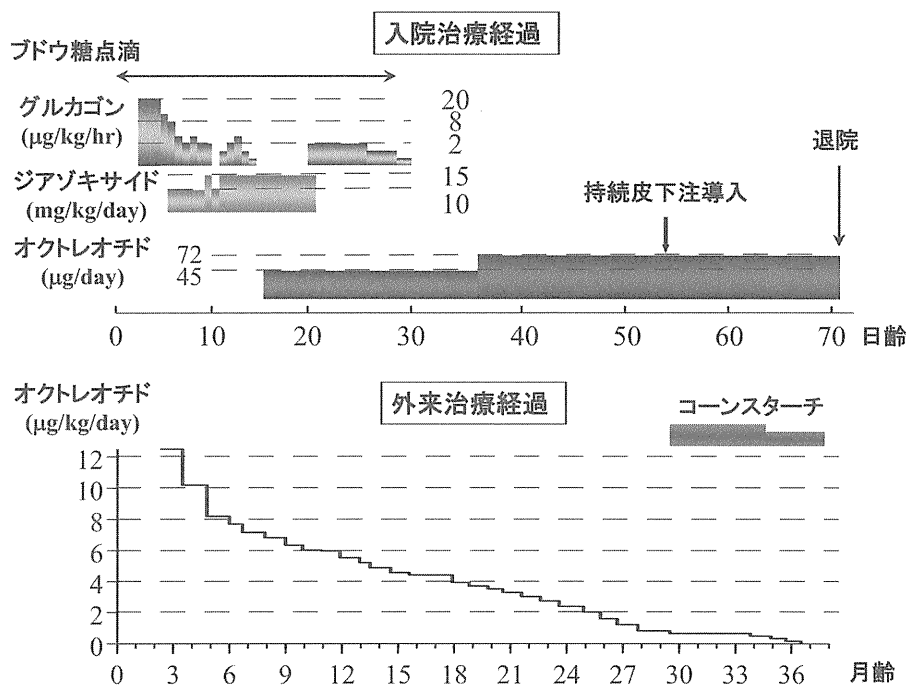


図1 入院中と退院後の治療経過.

た、再手術の割合も比較的多い⁹⁾。4) 先進的施設で推奨されている低侵襲の内視鏡の手術¹⁰⁾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¹²⁾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 (<20mg/dl) と判明し，緊急入院となった。

入院時現症：体温36.5℃，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8.0mg/kg/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, 44mg/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0.79mmol/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5mg/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(10~15mg/kg/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300mg/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 508TM，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

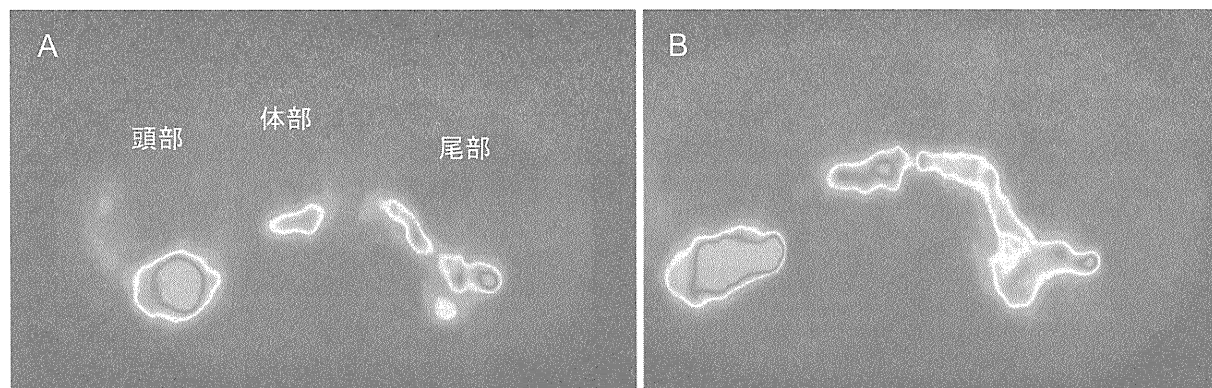


図2 生後5か月 (A) と生後2歳9か月 (B) に撮影した¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyphenyl-alanine positron emission tomography. 肝の長軸に沿った多断面再構成画像。

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¹¹⁾、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K_{ATP}の両方のアリルに変異を有する場合はびまん型を示し、父親由来アリルに変異がある上に、腫瘍組織に限定した母親由来のK_{ATP}座(11p15)の喪失が加わる場合は局所型を呈すること¹²⁾²⁷⁾⁸⁾¹¹⁾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[F]-DOPA-PET検査：生後5か月(図2A)と生後2歳9か月(図2B)に、¹⁸[F]-DOPA-PETを行った。検査方法は既報に準じた¹²⁾。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)¹³⁾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7.2μg/kg/dayまで減量できた。この頃に、¹⁸[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、早期哺乳前血糖値が70mg/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0.1μg/h(2.4μg/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5.2μg/kg/day、2歳0か月で2.0μg/kg/dayに漸減できた。2歳5か月で0.8μg/kg/dayに減量した頃から、朝食前に無症候性の低血糖傾向(45~60mg/dl)が出現し始めた。これに対して、眠前にコーンスターチ0.5g/kgを追加した。以後朝食前血糖値は70mg/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(0.03mg/kg)、経口ブドウ糖負荷テスト(1.75g/kg)を行った。グルカゴン負荷では0, 15, 30, 45, 60, 90, 120分に、血糖(各々82, 118, 146, 118, 72, 60, 71, 72mg/dl)、インスリン(各々3.3, 17.8, 1.1, <0.5, <0.5, <0.5, 1.8, 1.1μU/ml)、C-peptide(各々0.6, 2.1, 1.4, 1.0, 0.4, 0.4, 0.5, 0.5ng/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, 132mg/dl)、インスリン(各々5.0, 6.8, 3.8, 15.6, 2.1, 6.6μU/ml)、C-peptide(各々0.7, 1.7, 2.6, 2.6, 2.6, 2.5ng/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¹⁰⁾。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¹⁵⁾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 μ 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¹⁶⁾しているが、生後7か月から2年間中心静脈による夜間帯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 μ 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²⁾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¹⁷⁾は、摘出標本を用いて病理学的に検討している。彼らは腺病変部での β 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¹⁸⁾。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¹⁸⁾。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¹²⁾があるが、本症例では合併しなかった。また身長抑制¹⁵⁾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 μ 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^{11,15)}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¹²⁾。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%^{5,6)}、遺伝子検査では局所型で91~100%、びまん型で52~64%^{7,8)}と報告間でばらつきがある。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^{7,8,11)}。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⁸⁾。しかしこれとは対照的に、近年Yorifujiら¹¹⁾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¹¹⁾。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^{8,11)}、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¹⁸[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 [¹⁸F] 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 [¹⁸F] 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 ¹⁸F-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_{ATP}* 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 [¹⁸F]-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. β -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 Matsubara¹⁾, Tamaki Wada¹⁾, Tohru Yorifuji²⁾,
Michiya Masue³⁾, Hironori Nishibori⁴⁾, Ken-ichi Isome¹⁾,
Kazuo Yura¹⁾, Hiroyuki Nigami¹⁾ and Takashi Fukaya¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Nishi-Kobe Medial Center

²⁾Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Kizawa Memorial Hospital

⁴⁾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 β -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 ¹⁸F-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 μ 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 μ 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.

総 説

遺伝性インスリン分泌異常症の診療最前線 —personalized medicine のモデルとして

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科, 同 臨床研究センター

依 藤 亨

要 旨

遺伝性インスリン分泌異常症（先天性高インスリン血症，単一遺伝子性糖尿病）の診療は過去10年間に長足の進歩を遂げた。早期の遺伝子診断を基盤として，個々の患児のもつ疾患の特性を把握して治療を行い，従来と比べて格段に良い治療成績を得ることが可能になってきた。先天性高インスリン血症では，膵病変の多くが局在性であることが明らかになり，遺伝子診断や18F-DOPA PET，選択的動脈内カルシウム注入法を併用して局在診断が可能となった。これにより，同定された部位のみの局所膵切除により，術後糖尿病などの後遺症なく治癒させることができるようになった。単一遺伝子性糖尿病のうち，永続型新生児糖尿病の多くは，膵β細胞のATP依存性カリウムチャネル（ K_{ATP} チャネル）の異常症であることが明らかになったが，本症の70%以上では経口血糖降下剤がインスリン以上に有効で，安全に内服治療に移行できることも明らかになった。また，それにより神経運動発達予後の改善すら望まれるようになった。さらに若年発症優性遺伝性糖尿病の分野では，原因遺伝子により治療反応性や予後が異なることが明らかになり，変異遺伝子を同定することで患者によって適切な治療を選択することができるようになってきた。近年医療のさまざまな分野で注目される personalized medicine の小児医療領域における良いモデルといえる。

キーワード：先天性高インスリン血症，単一遺伝子性糖尿病，新生児糖尿病，
personalized medicine

はじめに

20世紀までの医療は，ひとつの疾患に対してはどの施設でも同一の「標準医療」が行われることを目指す時代であった。一方，医療の対象であるヒトは遺伝的・環境的に同一ではなく，同一疾患であっても治療に対する反応性は様々である。近年「標準医療」の普及に立ったうえで，患者の多様性に対応した personalized medicine（個別化医療）を行う必要が提唱されているが，その背景には，めざましい薬理遺伝学の進歩がある。例えば，分子標的薬などの新しい抗がん剤の多く

は，患者やその腫瘍がもつ個性によって薬効や副作用が著しく異なることが知られるようになり，あらかじめその有効性を予測して正しい薬剤の選択を行えば素晴らしい効果を示す一方，誤った選択を行って無効な患者に投与すると副作用ばかりに苦しめられることになる。本稿では，小児医療分野での personalized medicine のモデルのひとつとして，小児の遺伝性インスリン分泌異常症（先天性高インスリン血症，単一遺伝子性糖尿病）の診療の最前線を紹介する。

先天性高インスリン血症

小児の高インスリン性低血糖症は，医原性のものを除くと，大部分は先天性高インスリン血症によるものである。かつて膵島細胞症 nesidioblastosis と称されていた疾患とはほぼ同一の概念である。新生児期の低血糖

連絡先住所：(〒534-0021) 大阪市都島区都島本通2丁目
13-22
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌
内科 依藤 亨

表1 先天性高インスリン血症の原因

遺伝性 (持続性)	K _{ATP} チャネル遺伝子異常 SUR1 (ABCC8) Kir6.2 (KCNJ11) グルタミン酸脱水素酵素 (GLUD1) 遺伝子異常 グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常 HADH (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 UCP2 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (MCT1 異常症)	AR, AD, 局所性 AD, 高アンモニア血症 AD, 活性型変異 AR AD AD AD
一過性	糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体ウテメリン投与後 HNF4A 異常症	
症候群性	Beckwith-Wiedemann 症候群 Sotos 症候群 Costello 症候群 Kabuki 症候群 Usher 症候群 Timothy 症候群 Trisomy 13 Mosaic Turner 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a, 1b, 1c	
後天性	胃バイパス術後 胃食道逆流 (Nissen) 術後	
原因不明		

* AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

は高率に重篤な中枢神経後遺症をきたすため、内科的治療が無効な症例に対しては古くから 95% 以上の膵垂全摘が行われてきた。しかしながら、その術後経過は必ずしも芳しいものではなく、多くの症例で術後低血糖が残存し、また低血糖が軽快した症例では大部分に医原性インスリン依存性糖尿病が発生した。近年、欧米を中心に本症の遺伝的背景の解明が進み、40% の症例では β 細胞の過形成が膵の一部に限局しており、局所切除で後遺症なく治癒することが示され、本症の治療は大きく転換しつつある¹⁾。

原因

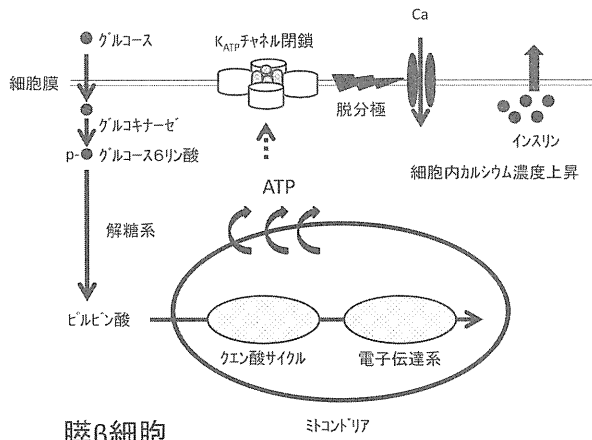
先天性高インスリン血症は単一の疾患ではない。生後早期に改善する一過性のものと、長期に持続する持続性のものに大別される。糖尿病母体児を除くと一過性本症の原因は大部分不明であるが、SGA 児や新生児期に何らかのトラブルを経験した児に多く、ほとんどが非遺伝性であると考えられている。現在知られている例外は HNF4A 遺伝子の片アレル異常によるものである²⁾。本遺伝子異常では、年長児～若年成人期に高率に若年発症糖尿病 (MODY1) を来すことが知られており、同定された場合は低血糖軽快後も定期観察が必要

である。

一方、持続性本症は大部分が遺伝性であると考えられている。後述する K_{ATP} チャネル遺伝子の機能喪失型変異によるものが最も多く、高アンモニア血症を合併する GLUD1 遺伝子異常がそれに次ぐことが知られていたが、近年になってその他の遺伝子異常による本症も次々報告されている (表 1)。現時点では、これらの遺伝子の変異同定率は 50~60% で未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。

K_{ATP} チャネル遺伝子の異常

K_{ATP} チャネルは膵 β 細胞膜にある ATP 感受性カリウムチャネルで、4 分子の Kir6.2 分子を 4 分子の SUR1 分子が取り囲む形で一つのチャネルを構成している (図 1)。摂食により血中グルコースが上昇して膵 β 細胞内に取り込まれると、細胞質内でグルコキナーゼによってリン酸化され、さらに解糖系によってピルビン酸に代謝される。産生されたピルビン酸はミトコンドリア内に入ってクエン酸サイクルと電子伝達系で代謝され、細胞内 ATP 濃度が上昇する。K_{ATP} チャネルは、この ATP 濃度上昇を感知して閉鎖し、細胞膜の脱分極を起こして電位依存性カルシウムチャネルを開放



膵β細胞

図1 グルコース応答性インスリン分泌の機構

し、引き続き細胞内へのカルシウム流入により細胞外にインスリンが分泌される。Kir6.2をコードする *KCNJ11* 遺伝子あるいは *SUR1* をコードする *ABCC8* 遺伝子の変異によりチャンネルが閉鎖傾向になるとインスリン分泌が亢進して低血糖を生じる。 *K_{ATP}* チャンネル遺伝子異常による高インスリン性低血糖症には、膵全体のβ細胞に異常がおよぶびまん性のもの（劣性または優性遺伝性）とβ細胞の異常が膵の一部に限局する局所性病変が存在する。局所性病変は基本的に散発性である。事前に局所性病変の同定ができれば、膵部分切除により後遺症なく治癒できる可能性があるため臨床的にその鑑別は極めて重要である。

局所性 *K_{ATP}* チャンネル性低血糖症（図2）

ABCC8 または *KCNJ11* 遺伝子に父由来の片アレル変異を持つ個体に発症する。膵臓の発生の過程で、1個の膵β細胞に体細胞レベルでこれら遺伝子を含む領域の母由来アレルの欠失が起こることにより生じると考えられている³⁾。欠失の機序は、部分的父性片親性ダイソミーが大部分と考えられている⁴⁾。*ABCC8*、*KCNJ11* は11番染色体短腕11p15.1に隣接して存在するが、近傍の11p15.5には母由来のアレルのみが発現している腫瘍抑制遺伝子 *H19*、*CDKN1C* と父由来アレルのみが発現している細胞増殖因子 *IGF2* が存在する。母由来アレルの欠失により、*K_{ATP}* チャンネル活性を失った細胞に *H19*、*CDKN1C* 活性の喪失と *IGF2* 活性の倍量効果を伴うことで、発生の過程で細胞増殖アドバンテージを得て膵局所で増殖することにより局所性病変が生じると考えられている¹³⁾。現在高インスリン性低血糖症に保険適応のある唯一の薬剤はジアゾキサイドであるが、局所性病変は一般にジアゾキサイド不応性である。局所性病変の術前診断は、遺伝子診断による父由来変異の証明、18F-DOPAによるPETや選択的動脈内カルシウム注入法（Arterial Stimulation

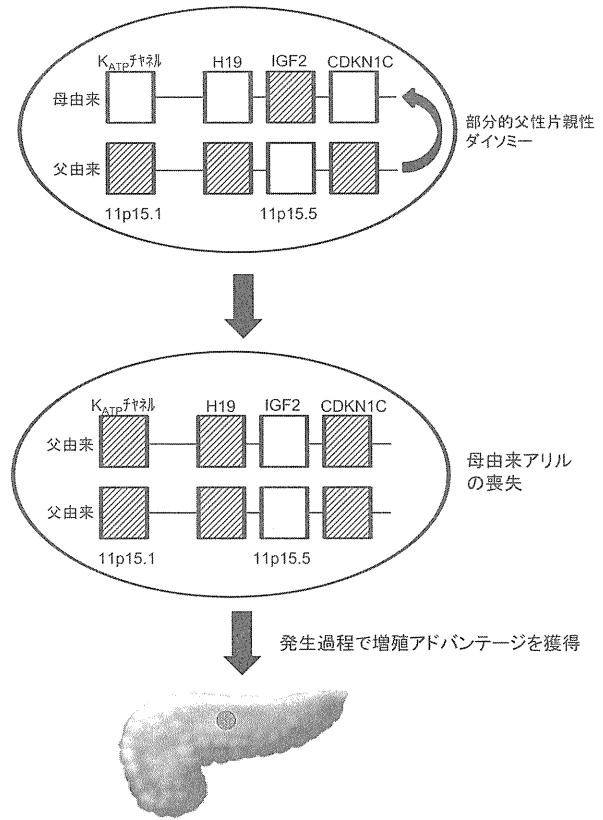


図2 局所性先天性高インスリン血症の発症機序
白抜で活性遺伝子、斜線で不活化遺伝子を示した。

Venous Sampling 法、ASVS)による局在診断の組み合わせによって行われる。18F-DOPAは膵β細胞のDOPAデカルボキシラーゼにより取り込まれ、局所性病変の位置情報をあたえる。ASVSは膵頭部、鉤部、体尾部をそれぞれ栄養する胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈、脾動脈にカテーテルをおいてカルシウムを注入し、肝静脈血でサンプリングして刺激部位によるインスリン分泌反応の違いをみるものである。これらの手法を駆使して局所性病変をあらかじめ同定し、局所切除により後遺症なく治癒をはかるのが、本症診療のstate of the artである。我々は、局所性病変の計画的診断と合併症なき治療を2009年に本邦で初めて報告した⁵⁾（図3）。その後同様にしてさらに12例の局所切除による治癒に成功している⁶⁾。興味深いことに、我が国症例においては局所性病変の頻度が高く、重症例の大部分を占める *K_{ATP}* チャンネル性高インスリン血症の80%以上を占めることが明らかとなっている⁷⁾。すなわち、我が国では局所性病変を正しく診断する事が欧米以上に重要である。非侵襲的診断として18F-DOPA PETは極めて有用であるが、局所性であっても本邦症例においては欧米で報告されているほど明瞭な局所性の取り込みを示さない例が少なくない⁸⁾。様々な手法を組み合

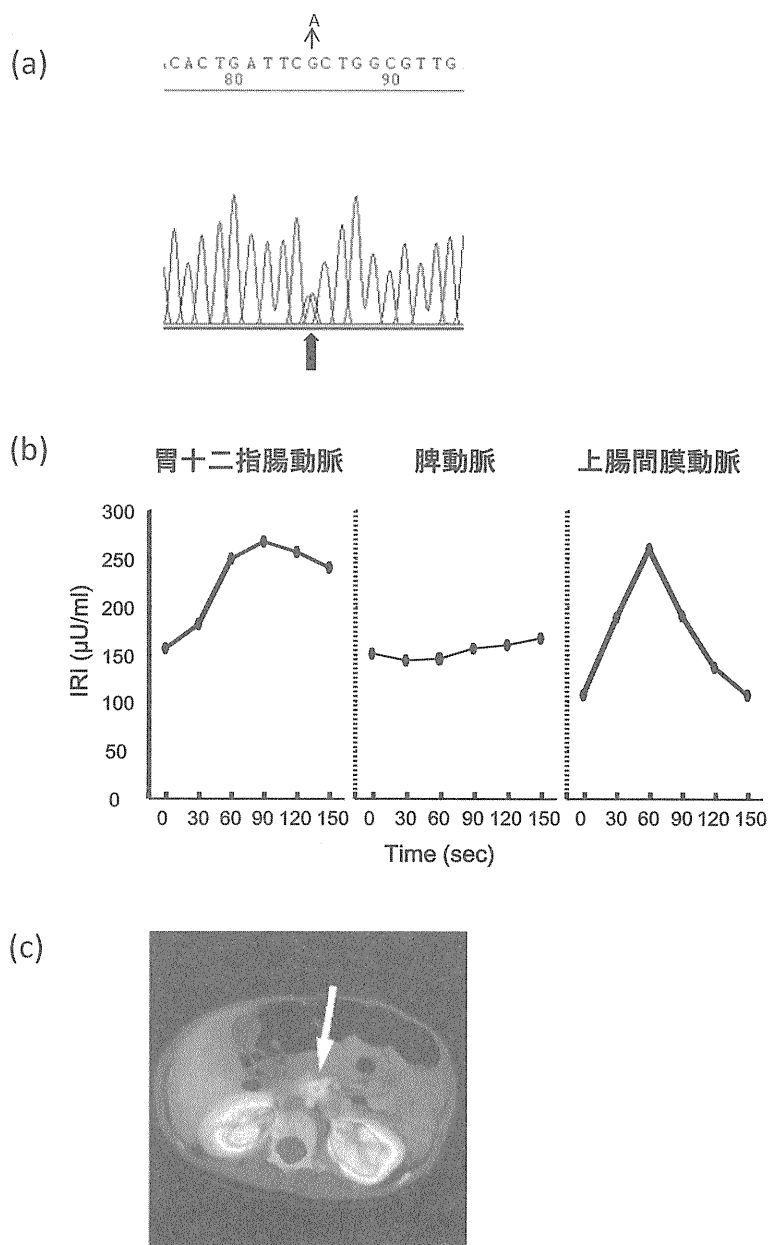


図3 膵部分切除により治癒できた局所性先天性高インスリン血症の1例

- (a) 父由来の ABCC8 遺伝子変異 (p.R836X) の同定. 3'→5' 方向のシーケンスを示す.
 (b) 選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS). 病変が膵頭部ないし膵鉤部に存在することが示唆される.
 (c) 18F-DOPA PET. 膵鉤部病変の存在が示唆される.

わせて総合的な診断を行うことが重要である。我々の経験では、局所性かどうかの診断には遺伝子診断が非常に有用であることが示されている⁸⁾。

GLUD1 遺伝子異常

GLUD1 遺伝子はグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) をコードしている。GDH はグルタミン酸を α ケトグルタル酸とアンモニアに分解する酵素で、本酵素の活性化変異によりクエン酸サイクル中間体である α ケトグルタル酸が過剰に産生されて細胞内 ATP 濃度の上昇を介してインスリン過分泌をきたす (図1)。同時に

アンモニアが産生されるため、高インスリン—高アンモニア血症候群をきたす⁹⁾。GDH はロイシンによりアロステリック活性化を受け、従来ロイシン感受性低血糖症とされていたものの一部は本症である。高インスリン血症は通常ジアゾキサイドに反応性であるが、高アンモニア血症には食事療法や抗生剤内服、ラクツロースなどは無効である。ただし高度の高アンモニア血症をきたすことは少なく、正常範囲内の症例も報告されている。先天性高インスリン血症のおよそ5%を占めるとされる。診断は遺伝子診断により確定される

が、確定されれば治療方針は自動的に決定する。

グルコキナーゼ遺伝子異常

グルコキナーゼは、グルコーストランスポーターを介して細胞質内に取り込まれたグルコースをグルコース6リン酸に変換するヘキソキナーゼの一員である(図1)。肝、膵β細胞におけるヘキソキナーゼであるグルコキナーゼは、グルコースに対する親和性が低く、生理的グルコース濃度の範囲で飽和されずにグルコース濃度に応じた活性を示し、またグルコース6リン酸によるフィードバック阻害を受けないことから、β細胞がグルコース濃度を感知するためのグルコースセンサーの役割を果たしていると考えられる。グルコキナーゼ(GCK 遺伝子)の異常は機能喪失型の両アレル変異で新生児永続型糖尿病、片アレル変異で後述の若年発症糖尿病 MODY2 をきたす。一方、本酵素の活性化変異では膵β細胞が血糖値に応じない過度のインスリン分泌を起こすため、高インスリン性低血糖症をきたす¹⁰⁾。臨床症状は軽症から重症までまちまちで、多くはジアゾキサイド反応性である。

HADH 遺伝子異常

HADH 遺伝子はミトコンドリア内のβ酸化系酵素であるL-3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(短鎖L-3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素, SCHAD)をコードしており、β酸化において中・短鎖の3-ヒドロキシアシル CoA を対応する3-ケトアシル CoA に変換する。劣性遺伝性の欠損症は乳児突然死、低血糖、肝不全など脂肪酸酸化異常症の一般的な特徴を示すことが知られていたが、これらの患者に高インスリン性低血糖症が存在することが報告された¹¹⁾。尿有機酸分析、血中アシルカルニチンプロファイルが診断の一助となるが、これらの検査に異常の見つからない症例が相当数存在することが報告されており¹²⁾、遺伝子診断が重要である。本遺伝子の変異が、高インスリン血症をきたす機序は不明である。

SLC16A1 異常症

運動誘発性の高インスリン血症をきたす遺伝子異常である。罹患者は運動開始後30分以内に高インスリン性低血糖をきたす。通常、膵β細胞では乳酸、ピルビン酸の細胞内への取り込みにかかわるトランスポーター、MCT1(monocarboxylate transporter 1)の発現がないため運動によって血中に増加した乳酸を細胞内に取り込まない。それに対して本症の患者では、MCT1をコードするSLC16A1 遺伝子の活性化変異により血中に増加した乳酸・ピルビン酸がβ細胞内に取り込まれ、クエン酸サイクルと電子伝達系を介してATP産生を行うためインスリン分泌が亢進する¹³⁾。現在まで国内での報告はないが、特徴的な症状をきたすため注意すべき疾患である。

遺伝子異常による糖尿病¹⁴⁾

新生児糖尿病

「新生児」は通常生後1か月以内を指すが、生後6か月未満発症の糖尿病は共通の病因をもつため、生後6か月までに発症した糖尿病を新生児糖尿病と扱うことが多い。最近になって新生児糖尿病の分子基盤の解明が急速に進み、病因の同定が直ちに治療方針に反映されることが明らかになって、この分野は糖尿病研究の最もホットな領域のひとつとなった。(新生児糖尿病の原因)(表2)小児期発症の1型糖尿病と違い、新生児糖尿病では抗GAD抗体などの自己抗体をもつことがまれであるため、異なる病因を持つであろうことが以前から推測されていた。1995年、Templeら¹⁵⁾により一過性新生児糖尿病の多くが6番染色体長腕の父由来アレルの過剰によることが報告されたが、永続型新生児糖尿病の原因は不明のままであった。その後、まれな症例においてGCK 遺伝子両アレル変異¹⁶⁾、PDX1 遺伝子の両アレル変異¹⁷⁾、我々が同定したHNF1B 遺伝子の片アレル変異¹⁸⁾などが同定され、また症候群性の新生児糖尿病の原因遺伝子のいくつかが報告された(表2)。しかしながら非症候群性の新生児糖尿病の多くの症例の原因は不明であった。2004年、Gloynら¹⁹⁾によるKCNJ11 遺伝子変異の同定をきっかけとして、ABCC8²⁰⁾、INS(インスリン遺伝子)²¹⁾など頻度の高い遺伝子異常が次々明らかになり、現在では、新生児永続型糖尿病の原因としては、KCNJ11>INS>ABCC8 遺伝子異常の順に頻度が高く、全体で新生児永続型糖尿病の50%強を占めると考えられている²²⁾。KCNJ11、ABCC8 遺伝子の片アレル異常とINS 遺伝子の両アレル異常はまた一過性症例にも同定されている。

K_{ATP}チャネル遺伝子異常による新生児糖尿病

KCNJ11、ABCC8の活性化型変異により膵β細胞上のK_{ATP}チャネルが開放傾向となった場合に、高インスリン血症とは逆のメカニズムによりインスリン分泌不全を来し新生児糖尿病を発症する。生涯糖尿病が持続する場合や、一過性に経過する場合、いったん軽快したのち再度発症する場合などが知られている。K_{ATP}チャネルは心や中枢神経系にも存在することが知られており、実際にKCNJ11 遺伝子異常による新生児糖尿病の一部症例では発達遅滞、てんかんなどの症状を合併することが知られている(DEND症候群, Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes)。てんかんを合併しない、やや軽症のiDEND(intermediate DEND)症候群の存在も知られており、実際にはiDENDの方がDENDより頻度が多いと考えられている。

臨床的に重要な点は、KCNJ11 遺伝子異常による新

表2 新生児糖尿病の原因

新生児一過性糖尿病
6番染色体異常症 (6q24 インプリント異常) 父性片親性ダイソミー 父由来染色体の部分重複 メチル化異常症 ZFP57 遺伝子両アレル異常 K _{ATP} チャネル遺伝子異常症 KCNJ11 片アレル異常 ABCC8 片アレル異常 INS 遺伝子両アレル異常症
非症候群性新生児永続型糖尿病
K _{ATP} チャネル遺伝子異常症 KCNJ11 片アレル異常 ABCC8 片アレル異常 インスリン (INS) 遺伝子片・両アレル異常 グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子両アレル異常
症候群性新生児糖尿病
IPEX 症候群 (FOXP3 遺伝子異常, 性染色体劣性) PDX1 (IPF1) 遺伝子両アレル異常 RFX6 遺伝子両アレル異常 NEUROG3 遺伝子両アレル異常 NEUROD1 遺伝子両アレル異常 Wolcott-Rallison 症候群 (EIF2AK3 遺伝子両アレル異常) PTF1A 遺伝子両アレル異常 GLIS3 遺伝子両アレル異常 HNF1B 遺伝子片アレル異常 CFTR (嚢胞線維症) 遺伝子両アレル異常
その他の新生児糖尿病
エンテロウイルス感染症

生児糖尿病の70%前後が経口血糖降下剤であるスルホニル尿素剤に反応することである²³⁾。スルホニル尿素剤はK_{ATP}チャネルのSUR1サブユニットに結合してチャネル活性を抑制し、インスリン分泌を上昇させることが知られており、2型糖尿病の治療に多用されてきた。新生児糖尿病は通常インスリンで治療されるが、スルホニル尿素剤反応性の新生児糖尿病症例においては、インスリン治療から離脱してスルホニル尿素剤のみで治療可能となることが多い。離脱できる症例では、インスリン治療が不要になって管理が容易になるばかりか、DEND, iDEND 症候群における神経症状の改善をみる症例が多数報告されている²⁴⁾²⁵⁾。インスリン治療では、糖尿病の管理は可能でも中枢神経症状には無効であるため、新生児糖尿病を同定した場合は一刻も早く遺伝子検査を施行して、KCNJ11 遺伝子異常が同定される症例では、スルホニル尿素剤の使用を試みることで患児の神経予後を改善するうえで重要である。スルホニル尿素剤としては、チャネルのサブタイプ特異性の少ないグリベンクラミドが主に使用されて

おり、0.5~1mg/kgの比較的大量投与が必要なことが特徴である。

ABCC8 遺伝子異常による新生児糖尿病は、KCNJ11 遺伝子変異によるものより軽症の傾向があるが、同様にスルホニル尿素剤に反応する例があることが知られている²⁶⁾。この場合の、スルホニル尿素剤の使用量はKCNJ11 変異による場合よりも少ないことが報告されている。また、DEND, iDEND 症候群は大部分KCNJ11 遺伝子によるが、ABCC8 遺伝子変異によるものも報告されている。

INS 遺伝子異常による新生児糖尿病

異常インスリンによる糖尿病は、以前より成人領域を中心として良く知られていた。空腹時インスリン/Cペプチド比の上昇が特徴的で、国内外から家系の報告があるが、大部分は軽症糖尿病ないし耐糖能異常であった。その後インスリン (INS) 遺伝子異常と糖尿病に関しては目立った報告がなかったが、2007年Støyらにより新生児糖尿病の原因遺伝子として再発見された²¹⁾。INS 遺伝子異常による新生児糖尿病は大部分片アレル異常により発症し、インスリン分泌が枯渇した状態で発症してインスリン治療を要するのが通常である。K_{ATP}チャネル遺伝子異常と違って際外症状は伴わず、スルホニル尿素剤も無効である。また、生後6か月以降に発症した糖尿病でも比較的多く見つかるのが特徴で、従来自己抗体を伴わない1b型糖尿病に分類されていた症例や、後述のMODYと区別のつかない発症をすることもあることが知られている。一部の症例では、両アレル変異で発症するが、このなかに一過性新生児糖尿病をきたすものがある。INS 遺伝子異常による一過性糖尿病は両アレル変異の場合に限るとされてきたが、片アレル異常でも一過性となることがある(自験、未報告)。

新生児一過性糖尿病

一過性糖尿病は新生児糖尿病全体の50~60%を占める。多くは生後1年までに回復するが、年長になって再発することがあることが知られている。最も多い原因は6番染色体の異常である。6番染色体長腕の6q24部位に父親由来の染色体のみが発現しているインプリント領域があり、同部位の過剰発現により一過性糖尿病が生じると考えられている。この領域内にある候補遺伝子としてPLAGL1, HYMA1が存在する。染色体上の変化として、この部位の父性片親性ダイソミー、父由来アレルの部分重複、メチル化異常などが知られている。最近ZFP57 遺伝子の変異が原因のひとつとして報告された。本遺伝子自体は6p22に存在し、6q24領域のメチル化(インプリント)をコントロールしているとされる。6番染色体関連以外の原因として、永続型糖尿病の原因遺伝子であるKCNJ11, ABCC8,

表3 MODY および MODY 類似症状をきたす遺伝子異常と臨床的特徴

病型	遺伝子	遺伝子産物	臨床的特徴
MODY1	<i>HNF4A</i>	hepatocyte nuclear factor 4 α	細小血管合併症が多い。 スルホニル尿素剤が有効。 新生児一過性低血糖を伴うことあり。
MODY2	<i>GCK</i>	グルコキナーゼ	合併症はまれ。 通常食事運動療法のみで予後良好。
MODY3	<i>HNF1A</i>	hepatocyte nuclear factor 1 α	細小血管合併症が多い。 腎性尿糖が糖尿病に先行することがある。 スルホニル尿素剤が有効。
MODY4	<i>PDX1</i>	Pancreas/duodenum homeobox protein 1	まれ。両アリル変異では膝無形成を伴う新生児永続型糖尿病。
MODY5	<i>HNF1B</i>	hepatocyte nuclear factor 1 β	腎のう胞合併
MODY6	<i>NEUROD1</i>	neurogenic differentiation 1	まれ。両アリル変異では学習障害、小脳低形成、感音性難聴、近視、網膜萎縮を伴う新生児永続型糖尿病。
(MODY7)	<i>KLF11</i>	Kruppel-like factor 11	まれ？ PDX1 の発現調節。
(MODY8)	<i>CEL</i>	Bile salt dependent lipase	膝外分泌異常をとまなう糖尿病
(MODY9)	<i>PAX4</i>	PAX4	症状は様々。両アリル変異でも比較的軽症。
(MODY10)	<i>INS</i>	インスリン	新生児糖尿病の原因遺伝子。年長発症もあり。
	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	新生児糖尿病の原因遺伝子。年長発症もあり。
	<i>ABCC8</i>	SUR1	新生児糖尿病の原因遺伝子。年長発症もあり。

*括弧をつけた MODY を提唱する研究者もある。

INS 遺伝子の変異が一過性糖尿病の病像を示すことがあることも知られてきている²⁷⁾。

新生児一過性糖尿病は発症当初は重症であることも多く、持続性糖尿病と臨床的に区別がつかない。早期に診断がついていれば重症であっても将来の治癒を視野に入れた治療を行うことができる。6q24 の父性片親性ダイソミーや父由来アリルの重複は、メチル化特異的 PCR により迅速に診断可能である。新生児糖尿病を診断した際に、 K_{ATP} チャンネル遺伝子異常とともに早期に検討することで診療方針の策定に寄与すると考えられる。

若年発症優性遺伝性糖尿病

単一遺伝子性糖尿病は、インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性を主体とするものに大別される。前者では MODY (maturity-onset diabetes of the young) に該当する糖尿病、ミトコンドリア性糖尿病、新生児糖尿病が代表的で、後者ではインスリン受容体異常症やインスリンシグナル伝達異常症、全身型脂肪萎縮症などが代表的である。MODY は優性遺伝、25 歳以下の若年発症、非肥満を特徴とし、現在では monogenic β -cell diabetes と呼ぶことが提唱されている²⁸⁾。原因遺伝子の違いにより臨床的特徴、管理に違いがあり、その同定は重要である。MODY は従来 1~6 型に分類されてきたが、一部研究者は MODY7~10 を提唱している (表 3)。それ以外に、 K_{ATP} チャンネル性糖尿病も MODY と区別のつきにくい症状を来すことがあることが報告されている。

HNF1A 遺伝子異常, MODY3

HNF1A 遺伝子のコードする HNF1 α は膝 β 細胞の発生、 K_{ATP} チャンネルの機能維持に重要な転写因子である。自身でホモダイマーを形成、あるいは後述の HNF1 β とヘテロダイマーを作って標的 DNA に結合し、転写活性をあらわす。本遺伝子の片アリル異常により MODY3 を発症する。腎症、網膜症などの細小血管合併症が多いのが特徴で、尿細管機能障害により糖尿病発症前に尿糖を指摘されることがある。重症であるが、スルホニル尿素剤が比較的有効であることが知られており、初期の治療効果はインスリンに劣らないとされている¹⁴⁾。

HNF4A 遺伝子異常, MODY1

HNF4A 遺伝子のコードする HNF4 α は、膝 β 細胞では、シグナル伝達において上述の HNF1 α の下流に存在する転写因子である。片アリル変異で MODY1 を発症する。MODY3 同様、細小血管合併症が高頻度に発生するが、スルホニル尿素剤内服が有効である¹⁴⁾。前述のように本遺伝子の片アリル異常をもつ患者では、新生児期に巨大児出生、一過性高インスリン性低血糖症をおこすことがあることが知られている²⁹⁾。

HNF1B 遺伝子異常, MODY5

HNF1B 遺伝子は転写因子 HNF1 β をコードする。HNF1 α とヘテロダイマーを作ることが知られているが、*HNF1B* 遺伝子の片アリル異常で発症する MODY5 の臨床像は MODY3 とはかなり異なる。腎疾患が片アリル異常キャリアの 83% に見られ、腎嚢胞、家族性高

尿酸血性腎症, その他の腎奇形などが知られているが, 糖尿病は48%に合併するに過ぎず, また9%に内外生殖器奇形を伴うと報告されている³⁰⁾. 最も一般的な病型は腎嚢胞を伴う糖尿病でRCAD (renal cysts and diabetes) 症候群と称されている. 腎奇形を伴わない症例もあり, 注意が必要である³¹⁾. インスリン治療を必要とすることが多い.

GCK 遺伝子異常症, MODY2

グルコキナーゼをコードするGCK遺伝子の片アリル異常によるMODY2は, 最も多い遺伝性糖尿病のひとつである. グルコキナーゼは, 両アリルの機能喪失型変異で新生児永続型糖尿病, 片アリルの変異でMODY2をきたす. MODY2の本質は血糖値に比してインスリン分泌の域値が高いことで, β 細胞内にはインスリンが十分に存在する. 生後まもなくより空腹時高血糖傾向があり, 比較的軽症で血管合併症も少ないことが知られている¹⁴⁾. 我々の診断した日本人症例18例でも空腹時血糖値は118~144mg/dL, HbA1c (JDS値)は5.9~6.9%に分布していた(未発表). インスリンや経口血糖降下薬は不要で, 食事運動療法の適応と考えられている. 無症状で同定される症例にはMODY2の頻度が高く, 特に9歳未満で同定される遺伝性糖尿病症例のなかでは最も多い³²⁾.

その他のMODY

PDX1遺伝子, NEUROD1遺伝子, KLF11遺伝子の片アリル異常によるMODY4, 6, 7はいずれも極めてまれと考えられている. CEL遺伝子異常によるMODY8は膵外分泌異常を伴い, 厳密には症候群性糖尿病というべきものである. MODY9の原因遺伝子であるPAX4は膵 β 細胞の発生に重要な転写因子で, 片アリル異常で発症する. 日本人における正確な頻度は不明であるが, Shimajiriら³³⁾は日本人2型糖尿病患者のスクリーニングで2%に異常を同定したと報告している. INS遺伝子異常, K_{ATP} チャネル遺伝子異常については上述の通りである.

日本人小児におけるMODY遺伝子異常の頻度

世界的にHNF1A, HNF4A, GCK遺伝子異常が高頻度とされるが, 我が国での臨床的MODYにおけるこれらの遺伝子の変異同定率は低く, 多く見積もって10~15%とされてきた. なかでは, HNF1Aが最も多いとされ, 腎症状を伴う場合はHNF1B遺伝子異常が比較的多く同定され, HNF4A, GCK遺伝子異常はまれと考えられていた³⁴⁾. しかしながら, これらは症状を呈して受診した成人を対象として行われた検討である. 全国各地の小児内分泌医, 小児糖尿病医によりMODYを疑われた小児期発症の80症例に対する我々の検討では, 同定率は50%弱におよび, 小児領域では決してまれでないことが判明している³²⁾. 上述のように,

MODY 遺伝子の異常を同定することは, その後の治療方針の決定に重要な役割を果たすため, 早期に遺伝子異常の同定を試みるのが重要である.

おわりに

小児の遺伝性インスリン分泌異常症においては, 診断名は同じでも遺伝子背景により治療反応性, 治療方針が大きく異なることを概説した. 診療のキーワードは早期の遺伝子診断である. とりわけ, 局所性先天性高インスリン血症, KCNJ11・ABCC8遺伝子変異による新生児糖尿病, HNF1A・HNF4A・GCK遺伝子異常による糖尿病を正しく診断する事は, 患児の予後を大きく左右することをメッセージとしたい. 今後小児医療においてもpersonalized medicineが一層重要となることは容易に想像されるが, その一つのモデルとしてとらえて頂ければ幸いである.

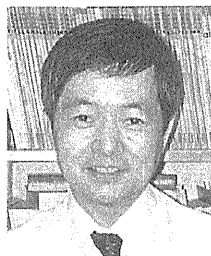
文 献

- 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) Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med 2007 ; 4 : e118.
- 3) Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. J Clin Invest 1998 ; 102 : 1286—1291.
- 4) Damaj L, le Lorch M, Verkarre V, et al. Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 4941—4947.
- 5) 長井静世, 依藤 亨, 土井 拓, 他. 集学的アプローチにより腫瘍核出術を施した局所型先天性高インスリン血症. 日本小児科学会誌 2009 ; 113 : 838—849.
- 6) 依藤 亨(研究代表者). 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「先天性高インスリン血症の病態解明と治療適正化に関する研究」班 平成22年度総括・分担研究報告書.
- 7) Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and Clinical Analysis of Japanese Patients with Persistent Congenital Hyperinsulinism : Prevalence of Paternally Inherited Monoallelic Mutations in the K_{ATP} Channel Genes. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : E141—145.
- 8) Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, et al. Diagnostic accuracy of [(18)F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. Clin Endocrinol (Oxf) 2011 ; 75 : 342—346.

- 9) Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1352—1357.
- 10) Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 1512—1526.
- 11) Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 457—465.
- 12) Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic-hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E498—502.
- 13) Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 467—474.
- 14) Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diab* 2009 ; 10 (Suppl. 12) : 33—42.
- 15) Temple IK, James RS, Crolla JA, et al. An imprinted gene(s) for diabetes?. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 110—112.
- 16) Njolstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1588—1592.
- 17) Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nature Genet* 1997 ; 15 : 106—110.
- 18) Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic dysplastic kidneys : Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatic nuclear factor 1 β gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2905—2908.
- 19) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1838—1849.
- 20) Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *New Eng J Med* 2006 ; 355 : 456—466.
- 21) Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 ; 104 : 15040—15044.
- 22) Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes : mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1034—1042.
- 23) Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 467—477.
- 24) Slingerland AS, Nuboe R, Hadders-Algra M, et al. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 2559—2563.
- 25) Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, et al. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene : improvement in glycemic control and neurological function. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : e108.
- 26) Rafiq M, Ellard S, Flanagan SE, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 2—4—209.
- 27) Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2010 ; 11 : 199—204.
- 28) Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 ; 4 : 200—213.
- 29) Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1659—1663.
- 30) Edghill EL, Bingham C, Ellard S, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006 ; 43 : 84—90.
- 31) Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 497—503.
- 32) Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, et al. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diab* 2011 (in press).
- 33) Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, et al. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2864—2869.
- 34) 南條輝志男, 岡 芳知, 門脇 孝, 他. 糖尿病 1998 ; 41 (suppl 2) : A29—31.

先天性高インスリン血症の診療最前線

State of the art in congenital hyperinsulinism



依藤 亨
Tohru YORIFUJI

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科

◎先天性高インスリン血症は新生児期の持続性低血糖症のもっとも多い原因で、適切に治療しないと重篤な神経後遺症を残す可能性がある。重症の本症は従来、膵全摘で治療され、術後糖尿病などの合併症をきたすことが多かったが、最近になって本症の遺伝背景の理解が進み、重症型の大部分を占める K_{ATP} チャンネル遺伝子異常の多くの症例では、病変が膵局所に限定していることが明らかになった。同時に、遺伝子診断や ^{18}F -DOPA PET、選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) などの局在診断の手法も開発され、膵部分切除で後遺症なく治療できるようになった。また、 K_{ATP} チャンネル遺伝子以外にも *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2* など多くの原因遺伝子が同定されてきている。これらの多くはジアゾキサイドで有効に治療できるため、治療の焦点は重症びまん性 K_{ATP} チャンネル異常症と切除の困難な膵頭部局所性病変の取扱いとなってきた。

Key word : 先天性高インスリン血症, K_{ATP} チャンネル, グルタミン酸脱水素酵素, グルコキナーゼ,
L-3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素

先天性高インスリン血症は、新生児の持続性低血糖症のもっとも多い原因である。単一の疾患ではなく、生後早期に改善する一過性のものと、長期に持続する持続性のものに大別される。一過性本症の原因は糖尿病母体児や母体リトドリン投与後などを除くと大部分不明であるが、SGA (small-for-gestational age) 児や新生児期に何らかのトラブルを経験した児に多く、ほとんどが非遺伝性であると考えられている。

例外のひとつは *HNF4A* 遺伝子の片アレル異常によるものである¹⁾。本遺伝子異常では巨大児出生、新生児一過性高インスリン血症をきたす。*HNF4A* 遺伝子の異常は若年発症糖尿病 (MODY1) の原因であることが知られており、後に糖尿病を発症することがあるため、低血糖軽快後も定期観察が必要である。

一方、持続性本症は大部分が遺伝性であると考えられている。過去に膵島細胞症 (nesidioblasto-

sis) あるいは乳児持続性高インスリン性低血糖症 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy : PHHI) とよばれてきたものとはほぼ同一の病態を指す。Nesidioblastosis は胆管上皮から連続的に β 細胞が増生している像を指す病理所見であるが、正常新生児や肥満者では生理的に観察される像で、疾患名としては使用されなくなった。PHHI も広く使用された用語であるが、同一疾患が乳児期以降にも発症することがあることから、現在では“先天性高インスリン血症”が多く使用される。重症例では新生児期早期から高度の低血糖をきたし、高頻度に神経学的後遺症を残すため、適切・迅速に対応することが臨床的にきわめて重要である²⁾。

グルコース応答性インスリン分泌の機構

膵 β 細胞からのグルコース応答性インスリン分泌機構を図 1 に示す。インスリン分泌機構には、

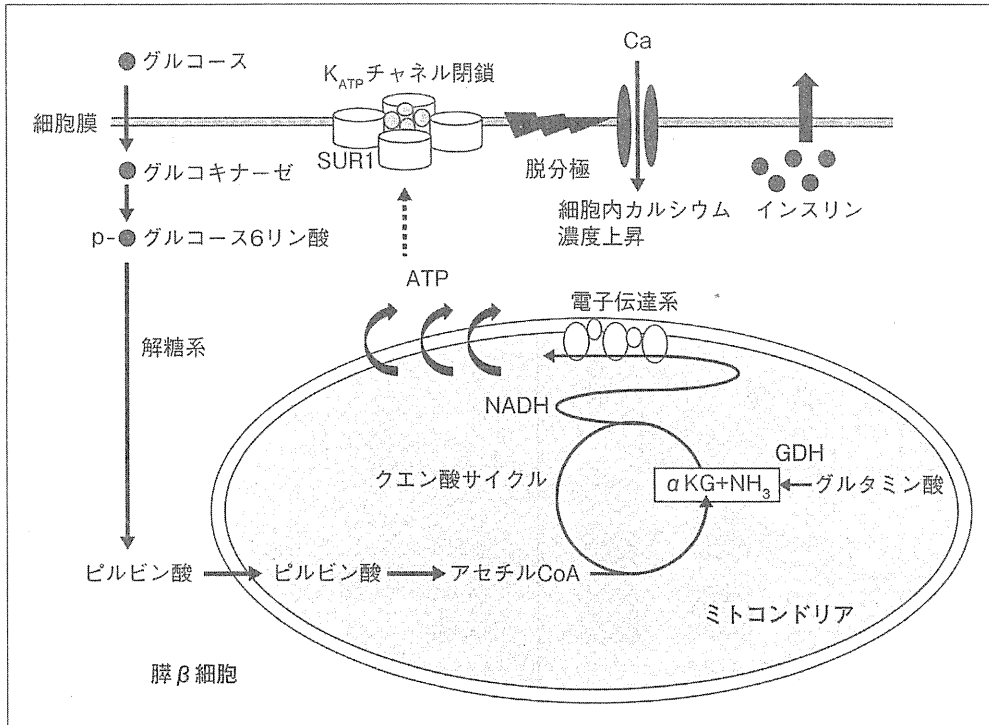


図1 グルコース応答性インスリン分泌の機構
 α KG: α ケトグルタル酸.

他にも腸管由来の GLP1 や GIP などのインクレチンを介する経路や、 β 細胞上の長鎖遊離脂肪酸の受容体である GPR40 を介する経路などが知られているが、インクレチンは血糖値 4.5 mM (81.1 mg/dL) 未満ではインスリン分泌を促進せず、GPR40 を介する経路も脂肪酸によるインスリン分泌の増強作用に関連するものの、先天性高インスリン血症の主役は図に示した細胞内 ATP 濃度上昇を介する経路である。

摂食などによって血中グルコースが上昇すると、 β 細胞上のグルコーストランスポーター (GLUT2) を介して細胞内に取り込まれ、細胞質でグルコキナーゼによってリン酸化されてグルコース 6 リン酸となった後、解糖系酵素群によってピルビン酸に代謝される。ピルビン酸はさらにミトコンドリアに入ってピルビン酸脱水素酵素によりアセチル CoA に代謝され、クエン酸サイクル、電子伝達系に入って細胞内 ATP 濃度を上昇させる。ATP 濃度上昇は膵 β 細胞膜上の ATP 感受性 K チャンネル (K_{ATP} チャンネル) を閉鎖し、細胞外へのカリウムの流出が抑制されることにより細胞膜の脱分極が起こる。細胞膜脱分極は同じ細胞膜

上の電位依存性 L 型 Ca チャンネル (VDCC) を開放し、細胞内へカルシウムが流入し、インスリン分泌顆粒が細胞膜と融合して細胞外にインスリンが分泌される。 K_{ATP} チャンネルは inner pore を 4 分子の Kir6.2 サブユニットが構成し、そのまわりを 4 分子の SUR1 サブユニットが取り囲んでチャンネル活性を調節している (図 1)。Kir6.2 と SUR1 は、それぞれ 11 番染色体短腕上の 11p15.1 上に隣接して存在する *KCNJ11* 遺伝子と *ABCC8* 遺伝子がコードしている (図 2)。

先天性高インスリン血症の原因

表 1 に既知の原因遺伝子と遺伝形式を示す。 K_{ATP} チャンネル遺伝子の機能喪失型変異によるものがもっとも多く、高アンモニア血症を合併する *GLUD1* 遺伝子異常がそれに次ぐことが知られていたが、近年になってその他の遺伝子異常による本症もつぎつぎ報告されている³⁾。代表的な遺伝子異常を以下に概説する。現時点ではこれらの遺伝子の変異同定率は 50~60% で、未知の原因遺伝子が存在すると思われる。

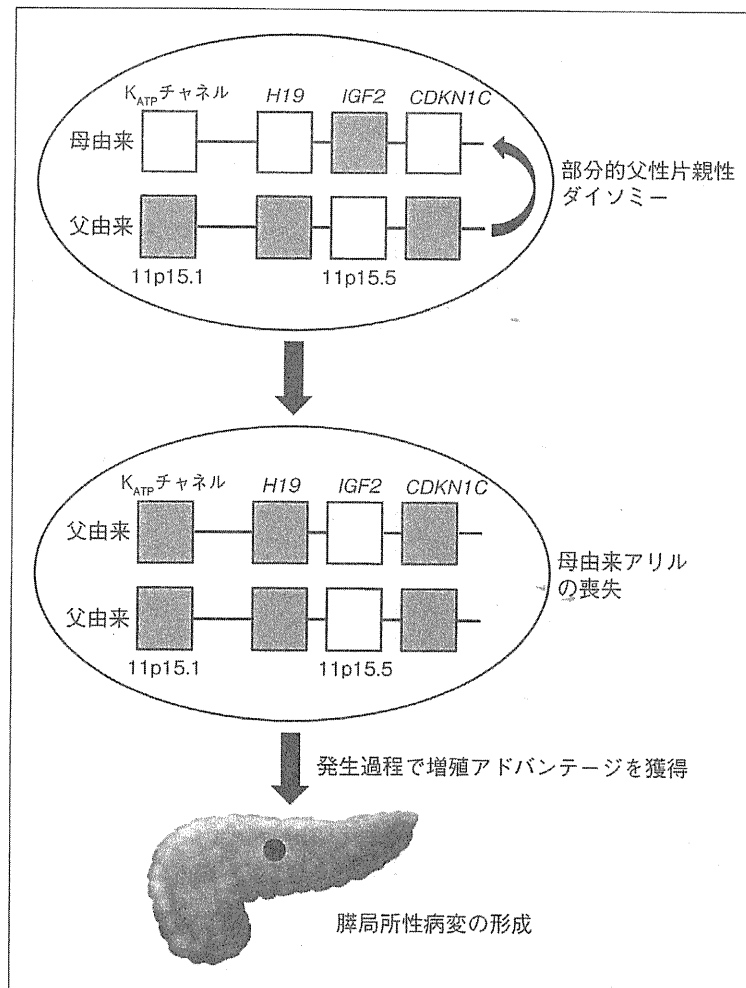


図2 局所性先天性高インスリン血症の発症機序¹⁸⁾

K_{ATP}チャンネル遺伝子異常

KCNJ11 または *ABCC8* の機能喪失型変異により K_{ATP}チャンネルが常時閉鎖傾向となつて、インスリンの過剰分泌を引き起こす。新生児期早期に発症する重症例の大部分を占める。先天性高インスリン血症の治療として、経静脈的なブドウ糖投与や胃瘻・経鼻チューブからの持続栄養、コーンスターチの内服などを行いつつ薬物療法を行う。薬剤として現在唯一本症に保険適応のあるのは、K_{ATP}チャンネルの開放作用をもつジアゾキサイドであるが、K_{ATP}チャンネルそのものの異常による高インスリン血症には無効なことが多い⁴⁾。神経後遺症を避けるため、内科的治療に反応不良な重症例では以前から95%以上の膵全摘が行われてきたが、術後も低血糖が残存したり逆に医原性のインスリン依存性糖尿病になる症例が多く、その成績はかならずしも満足すべきものではなかつ

た。ところが近年、欧米を中心に本症の遺伝的背景の解明が進み、K_{ATP}チャンネル性高インスリン血症の約40%の症例ではβ細胞の過形成が膵の一部に限局しており、局所切除で後遺症なく治癒することが示され、本症の治療は大きく転換しつつある⁵⁾。

局所性先天性高インスリン血症

ABCC8 または *KCNJ11* 遺伝子に父由来の片アレル変異をもつ個体に発症する。膵の発生の過程で、1個の膵β細胞に体細胞レベルでこれら遺伝子を含む領域の母由来アレルの欠失が起こることにより生じると考えられている⁶⁾。欠失の機序として、部分的父性片親性ダイソミーが大部分と考えられている⁷⁾。*ABCC8*、*KCNJ11* 両遺伝子の近傍の11p15.5には、母由来のアレルのみが発現している腫瘍抑制遺伝子 *H19*、*CDKN1C* と、父由

表 1 先天性高インスリン血症の原因遺伝子

持続性	K _{ATP} チャネル遺伝子異常 SUR1 (<i>ABCC8</i>) Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>) グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUD1</i>) 遺伝子異常 グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常 <i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 <i>UCP2</i> 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 異常症)	AR, AD, 局所性 AD, 高アンモニア血症 AD, 活性型変異 AR AD AD AD
一過性	糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体リトドリン投与後 <i>HNF4A</i> 異常症	
症候群性	Beckwith-Wiedemann 症候群 Sotos 症候群 Costello 症候群 Kabuki 症候群 Usher 症候群 Timothy 症候群 Trisomy 13 Mosaic Turner 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a, 1b, 1c	
後天性	胃バイパス術後 胃食道逆流 (<i>Nissen</i>) 術後	

症候群性高インスリン血症については文献¹⁹⁾より引用。

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝。

来アレルのみが発現している細胞増殖因子 *IGF2* が存在する。母由来アレルの欠失により K_{ATP} チャネル活性を失った細胞に *H19*, *CDKN1C* 活性の喪失と *IGF2* 活性の倍量効果を伴うことで、発生の過程で細胞増殖アドバンテージを得て、膵局所で増生することにより局所性病変が生じる。著者らの検討では、わが国の K_{ATP} チャネル性高インスリン血症症例においては局所性病変の頻度が高く、80%以上を占めることが明らかとなっている⁸⁾。すなわち、わが国では局所性病変を正しく診断することが欧米以上に重要である。

局所性病変の診断

局所性病変の術前診断は、遺伝子診断による父由来変異の証明、¹⁸F-DOPA による PET や選択的動脈内カルシウム注入法 (arterial stimulation venous sampling: ASVS) による局在診断の組合せによって行われる。¹⁸F-DOPA は膵β細胞の DOPA デカルボキシラーゼにより取り込まれ、局

所性病変の位置情報を与える。ASVS は膵頭部、鉤部、体尾部をそれぞれ栄養する胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈、脾動脈にカテーテルをおいてカルシウムを注入し、肝静脈血でサンプリングして刺激部位によるインスリン分泌反応の違いをみるものである。これらの手法を駆使して局所性病変をあらかじめ同定し、局所切除により後遺症なく治癒をはかることができる。

著者らは局所性病変の計画的診断と、合併症なき治療を 2009 年にわが国ではじめて報告した⁹⁾。その後同様にして、さらに 12 例の局所切除による治癒に成功している。

GLUD1 遺伝子異常

GLUD1 遺伝子はグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) をコードしている。GDH はグルタミン酸を α ケトグルタル酸とアンモニアに分解する酵素で、本酵素の活性化変異により、クエン酸サイクル中間体である α ケトグルタル酸が過剰に産生さ

れて、細胞内 ATP 濃度の上昇を介してインスリン過分泌をきたす(図 1)。同時にアンモニアが産生されるため、高インスリン-高アンモニア血症候群をきたす^{3,5)}。GDH はロイシンによりアロステリック活性化を受け、従来ロイシン感受性低血糖症とされていたものの一部は本症である。高インスリン血症は通常ジアゾキサイドに反応性であるが、高アンモニア血症には食事療法や抗生剤内服、ラクツロースなどは無効である。ただし高度の高アンモニア血症をきたすことは少なく、正常範囲内の症例も報告されている。先天性高インスリン血症のおよそ 5% を占めるとされ、診断は遺伝子診断により確定される。

グルコキナーゼ遺伝子異常

グルコキナーゼは、グルコーストランスポーターを介して細胞質内に取り込まれたグルコースをグルコース 6 リン酸に変換するヘキソキナーゼの一員である(図 1)。肝、膵β細胞におけるヘキソキナーゼであるグルコキナーゼはグルコースに対する親和性が低く、生理的グルコース濃度の範囲で飽和されずにグルコース濃度に応じた活性を示し、またグルコース 6 リン酸によるフィードバック阻害を受けないことから、β細胞がグルコース濃度を感知するためのグルコースセンサーの役割を果たしていると考えられる。グルコキナーゼ(*GCK* 遺伝子)の活性化変異では膵β細胞が血糖値に応じない過度のインスリン分泌を起こすため、高インスリン性低血糖症をきたす^{3,5)}。臨床症状は軽症から重症までまちまちで、多くはジアゾキサイド反応性である。

HADH 遺伝子異常

HADH 遺伝子はミトコンドリア内のβ酸化系酵素である L-3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(短鎖 L-3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素; SCHAD)をコードしており、β酸化において中・短鎖の 3-ヒドロキシアシル CoA を対応する 3-ケトアシル CoA に変換する。劣性遺伝性の欠損症は乳児突然死、低血糖、肝不全など脂肪酸酸化異常症の一般的な特徴を示すことが知られていたが、これらの患者に高インスリン性低血糖症が

存在することが報告された¹⁰⁾。尿有機酸分析、血中アシルカルニチンプロファイルが診断の一助となるが、これらの検査に異常のみつからない症例が相当数存在することが報告されており¹¹⁾、遺伝子診断が重要である。本遺伝子の変異が高インスリン血症をきたす機序は不明である。

今後の課題

先天性高インスリン血症のうち、 K_{ATP} チャネル異常以外のものは細胞内 ATP 濃度の上昇が K_{ATP} チャネルを閉鎖させて起こっていることが多く、大部分はジアゾキサイド反応性である。ジアゾキサイドの無効な K_{ATP} チャネル性高インスリン血症のうち、多くを占める局所性病変に対する対応は、ようやくわが国でも確立されてきた。しかし、最重症の劣性遺伝性 K_{ATP} チャネル異常症では現在でも膵亜全摘が治療の中心で、患児の QOL は不良である。また、局所性病変であっても病変が胆管周囲など切除困難な部位に存在する場合は治療に苦慮することがある。現在保険適応はないが、オクトレオチド長期皮下注療法による自然軽快の報告^{12,13)}や、新しいソマトスタチンアナログであるランレオチドによる治療の報告¹⁴⁾もあり、検討に値する。

一方、 K_{ATP} チャネル性低血糖においても、年齢とともに病状が軽快していく傾向にあることは従来より知られている。自然軽快の機序は明らかではないが、異常β細胞のアポトーシスによるものであろうと考えられてきた。しかし、劣性遺伝性の本症でも生後 8 週の早期に軽快するものがあること¹⁵⁾や、自然軽快した後の局所性病変で軽快後も ¹⁸F-DOPA の取込みをみる症例があること¹⁶⁾などから、自然軽快の初期段階はすくなくとも細胞死ではなく機能的なインスリン分泌の抑制によるものであろうと考えられる。この過程を操作することができれば、外科的治療によらない根治が可能になるかもしれない。また、別のアプローチとして、 K_{ATP} チャネルのトラフィッキングを促進して膜表面への発現を増加する方法も模索されており¹⁷⁾、今後の研究が期待される。