

201128062B

厚生労働科学研究費補助金
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

平成22-23年度総合研究報告書

研究代表者 依藤 亨

平成24(2012)年3月

目 次

[I]	我が国の先天性高インスリン血症診療について.....	3
[II]	総合研究報告.....	6
	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	
	研究代表者 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	
資料	平成 22 年度総括研究報告.....	15
	平成 23 年度総括研究報告.....	23
	日本人の K_{ATP} チャンネル性遺伝子変異.....	31
	局所性・びまん性 K_{ATP} チャンネル性高インスリン血症の 18F- DOPA PET 所見.....	32
	局所性・びまん性 K_{ATP} チャンネル性高インスリン血症の組織像	33
[III]	分担研究者ごとの平成 22-23 年度研究のまとめ.....	35
[III]	先天性高インスリン血症の実態調査と暫定診療ガイドライン.....	40
	1 我が国における先天性高インスリン血症の発症実態.....	41
	2 新生児期の低血糖症診断の「手引き」.....	48
	3 重症持続性先天性高インスリン血症診療の暫定ガイドライン.....	61
[IV]	研究成果の刊行に関する一覧表.....	63
[V]	班構成員名簿.....	81
[VI]	主要原著論文別冊.....	83

[I] 我が国の先天性高インスリン血症診療について

[はじめに]

先天性高インスリン血症は、古くは膵島細胞症 (nesidioblastosis) あるいは最近では乳児持続性高インスリン性低血糖症 (PHHI, Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy) として知られた疾患である。新生児期の重度の低血糖は、重篤な中枢神経後遺症につながる可能性があるため、適切な対応が極めて重症である。

従来、高濃度ブドウ糖輸液やステロイド剤が使用され、症状が持続する場合は海外からの輸入でジアゾキサイドが使用されてきた。ジアゾキサイドは最近我が国でも保険適用となり、個人輸入は必要なくなったが、新生児発症の重症例には無効なことが多く、輸液を離脱できない症例に対しては 95%以上の膵垂全摘術が行われてきた。しかしながら、膵垂全摘術の成績は必ずしも良好ではなく、術後も低血糖が残存するか、術後インスリン依存性の医原性糖尿病を発症するかが大多数であった。再手術等で軽快した症例は、ほとんどが早晚糖尿病を発症するといっても過言ではなかった。

近年になって、欧米を中心に本症の分子生物学的理解が進み、重症例の 40%では、病変が膵局部に限局しており、膵部分切除で後遺症なく治癒することが示され、遺伝子診断や 18F-DOPA PET などの診断のための modality も開発されて多くの患儿が救われるようになったが、我が国では診療に必要な手法や治療薬の大部分が保険適用外であることも手伝って、従来どおりの診療が続けられてきた。本研究班では、このような実態を改善するため我が国での本症の発症実態調査に始まって、欧米先進施設並みの診療体制を整え、我が国症例に適した診療体制を構築して、最終的にガイドライン作成を行うことを目的とした。

[我が国での発症実態]

先天性高インスリン血症には一過性と持続性があるが、本研究により、我が国での持続性本症の発症頻度がおよそ 4 万出生に一人であることが明らかになった。この数値は、欧米での報告に近いが、実際には平成 23 年度報告書で述べられた理由で、我が国における重症持続性本症の遺伝子頻度は欧米各国よりは少ないと考えられる。本研究班は、遺伝子診断の関係で我が国での重症例を大部分把握していたと考えられ、外科治療を考慮すべき重症例は年間 10-15 例と思われる。我々の遺伝子解析の結果から、本邦では重症例の 80%以上が局所性病変であると判明し、それらの多くが膵部分切除の対象となりうると思われる。

一方、我々の全国調査では、一過性本症の発症は持続性の約 2 倍とされた。しかしながら、最近の欧米での報告では子宮内発育遅延児 (SGA) の 10%に一過性本症が発生するとされ、本研究班の研究でも従来 SGA にともなう低血糖症とされたものの大部分が一過性本症である可能性が高いと考えられる。SGA を出生身長、体重が-2SD 未満と定義すれば、軽症例も含めると年間およそ 3000 例が一過性本症を発症していると考えられ、その頻度は極めて多い。全国調査は軽症例が認識されていないことを示すと考えられる。

[重症持続性症例についての本研究班の成果]

本研究班では、迅速な K_{ATP} チャンネル遺伝子診断と 18F-DOPA PET 診断体制を整え、本邦症例に対応して 12 例を膵部分切除で治癒することができた。遺伝疫学調査を並行して行い、我が国では局所性病変を示唆する父由来の K_{ATP} チャンネル片アリル変異を有する者が、重症例の 80%以上におよび、膵部分切除の適応となりうる患者が大多数で欧米よりも高頻度であるとの知見も得た。一方、両アリル遺伝子変異で、びまん性病変をもつ症例や、遺伝子診断上局所性病変でも PET 上びまん性に見える症例が存在し、局所切除が困難な例が存在すること。また、PET で膵頭部局所性病変の場合膵管や胆管を損傷せずに局所切除をすることが困難な場合があることなどが問題点となった。

このような症例の多くにオクトレオチド持続皮下注射を試み、良好な成績をえた。本症に自然治癒傾向があることは従来から知られているが、一部症例では手術を回避して治癒に導くことができた。希少疾患で治験を行うことが容易ではないが、今後の保険適用化が望まれる。この成果も踏まえ、重症持続性例の診療における暫定ガイドラインを作成した。ガイドライン作成の一般的な手順を踏んだものではなく、また保険適用などの面からの困難もあるため実施が容易ではないが、医学的には我が国の実情に即した最も妥当な診療指針である。

[一過性症例についての本研究班の成果]

一過性症例は上述のように、非常に多いと考えられるが、必ずしも初期から鑑別できるわけではない。本研究班で、一過性・持続性を区別しない初期診療ガイドラインの暫定案を作成した。重症持続例の診断を行う前段階のガイドラインとして有用である。

また、一過性症例では、基本的にジアゾキサイドが有効と考えられるが、本研究班ではジアゾキサイドの使用状況とその副作用発生状況を把握し、低出生体重児や心疾患合併児では、水分貯留による心不全や動脈管の開存などの重篤な副作用をきたすことがあり、注意して使用する必要があることが確認された。この点もガイドラインに取り入れた。

[今後の方向性]

本研究で概ね確立された診療を、研究班終了後も広く国民に提供できる体制を社会的に整えることが最も重要である。遺伝子診断、PET 診断については、保険適用が得られるまでは有償で継続提供する体制を作ることができた。遺伝子診断に関しては、先進医療としての認可を厚生労働省に対して申請中である。本症の研究者は国内では極めて少なく、旧来の治療に逆戻りしないため、国民や医療者に対する啓蒙活動も必要と考えホームページを作成して近々公開の予定である。

医学面では、将来的には、自然治癒機構をより良く理解して、外科手術なく早期に治癒させる方向を考えることが望まれるが、本研究でその機構の一端が明らかになった。この方面は、今後時間をかけた基礎的研究が必要である。

[II] 総合研究報告書

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

研究代表者 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

欧米先進施設に比して、大きく立ち遅れていた我が国における先天性高インスリン血症の診断・治療水準を先進レベルに到達させ、さらにより進んだ治療体制を整えることを目的に研究を行った。

（１）国内全症例に対応し得るスループットの迅速遺伝子診断と 18F-DOPA PET 体制を確立し、局所性病変の診断を実際に行って、膵部分切除による後遺症のない治療を行った。これにより、今後先進医療システムを永続的、全国的に提供するための技術的基礎が確立した。

（２）121 例における遺伝疫学的調査により、我が国では膵部分切除の対象となり得る局所性病変の頻度が欧米の報告より高いことを見出し、また広範囲に病変の広がる非定型的な局所性病変の存在を報告した。

（３）我が国の症例においては、18F-DOPA PET 診断上特有の困難があることを見出し、より正確な画像診断を行うための診断アルゴリズムを確立した。

（４）上記の成果を踏まえ、現時点での一過性・持続性先天性高インスリン血症を包括した診断基準・臨床的取り扱い指針を策定した。

（５）残存する問題として、外科治療の困難なびまん性病変、膵頭部局所性病変に対して、オクトレオチド長期持続皮下注射療法を開発し、その安全性、有効性を確認して一部患児をこの手法で治癒に導いた。

（６）将来的な自然治癒機構を利用した本症の内科的治療開発に向けて検討を行い、本症の自然治癒は異常膵β細胞の細胞死によるものではなく、機能的なインスリン過分泌の抑制によることを見出した。

（７）先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討を行い、我が国においても膵亜全摘を受けた症例の大部分に糖尿病の発症がみられることを確認した。

（８）先天性高インスリン血症新生児が過体重である機序を明らかにするため、糖尿病母体児 250 例について、臍帯血中 IRI、CPR、IGF-I 濃度、生後 2 時間血糖値と種々の臨床所見を検討しインスリン、IGF1 がそれぞれ胎児発育に与える影響を解明した。

（９）糖尿病母体児の血糖、インスリン、遊離脂肪酸、ケトン体を検討し、出生後早期の低血糖時にケトン体産生が認められないのは、ケトン体産生機構の未熟性よりも、インスリン分泌亢進のためであることを見出した。

分担研究者

吉澤明彦	信州大学病態解析診断学	助教
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
楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター	教授
河井昌彦	京都大学小児科	准教授
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	部長
市場博幸	大阪市立総合医療センター 新生児科	部長
井上 健	大阪市立総合医療センター 病理部	部長
中村哲郎	大阪市立総合医療センター 小児外科	部長
平野賢一	大阪大学循環器内科学	助教
米川幸秀	京都大学小児外科	助教

A. 研究目的

先天性高インスリン血症は新生児・乳児期に高度の低血糖をきたし、しばしば高度の神経学的後遺症を残すため適切な血糖管理が極めて重要である。従来は内科的治療が無効な症例に対しては膵全摘を行ってきたが、術後大部分の症例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40%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が、本邦では本症の診断、治療に必要な検査、薬剤の多くが保険未承認であることも手伝って、旧態の治療が続行されてきた。本研究事業では、本邦での診療水準を改善して欧米先進施設並みの診療を達成し、さらに推し進めてより高度な診療体制を確立することを目標とした。

B. 研究方法

1) 国内全症例に対応できる包括医療体制の確立

先行研究にて行った全国調査の結果、我が国における持続性先天性高インスリン血症の発症頻度がおおよそ4万出生に一人であることが明らかになった。すなわち、年間に30人弱の新規患者発生があると考えられる。この数に迅速に対応できる遺伝子診断システムとして、*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK* 遺伝子のゲノムDNAからのPCR増幅と直接塩基配列決定、またMLPA法によるエクソン欠失の有無を概ね2週間以内に検討できる体制を確立し、局所性病変の可能性のある症例は18F-DOPA PET検査を実施する体制を整えた。

2) 我が国の本症の分子疫学調査

上記システムの一環として研究代表者の施設を中心に、全国から依頼を受けて遺伝子診断を行い、本邦における分子疫学背景を調査した。このことにより、どのような治療戦略を必要とする患者がどの程度我が国に存在するのかを明らかにすることを試みた。

3) 18F-DOPA PETによる局所性病変の局在診断の有効性と問題点の検討

本邦において18F-DOPA PETが唯一可能な施設である木沢記念病院中部療護センターにおいて蓄積したデータを解析し、診断上の有用性と問題点を検討した。さらに、主観的になりがちなPET診断を定量化して、より確実に診断することを試みた。

4) 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドライン

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、国内疫学調査の結果検討、文献データベース上のエビデンスの収集、エキスパートによる検討をおこない、我が国における取扱ガイドラインの原案を作成した。

5) K_{ATP} チャネル性先天性高インスリン血症の自然治癒機構

臨床的に自然治癒した K_{ATP} チャネル性先天性高インスリン血症において、**18F-DOPA PET**, **ASVS** 法によるインスリン分泌能の検討を行い、自然治癒の機構についての知見を得ることを試みた。

6) 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

インスリン、IGF-I の胎児発育に対する影響をみるため、糖尿病母体児を対象として、臍帯血中のインスリン・IGF1 をはじめとする糖代謝関連因子の濃度を測定し、児の臨床所見に関するデータと合わせて収集した。

7) 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

永続型先天性高インスリン血症重症例のうち、膵垂全摘以外の外科治療が困難と考えられた児に対してポンプを用いた在宅オクトレオチド持続皮下注射による治療を試み、その効果・副作用について長期観察を行った。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討（顕性糖尿病発症例）

これまで報告の少なかった先天性高インスリン患者の長期予後について、顕性糖尿病を発症した群について、神奈川県立こども医療センターの患児を中心に調査した。

9) 糖尿病母体児の新生児期低血糖に関する研究

2010年9月から2011年4月に東京女子医科大学母子総合医療センターで出生した糖尿病母体児（IDM）のうち、正期産児で出生体重2500g以上、新生児仮死を認めなかった児19例について出生直後に血糖、インスリン（IRI）を測定した。その後低血糖（ $<40\text{mg/dL}$ ）を認めた時点で血糖、インスリン（IRI）、遊離脂肪酸（FFA）、ケトン体の測定を行った。

（倫理面への配慮）

いずれの研究も Helsinki 宣言に沿って計画し、各所属施設における倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 国内全症例に対応できる包括医療体制の確立

（分担報告書 依藤・吉澤・井上・中村・増江・西堀）

本研究において国内発症のほぼ全例に対応して2週間以内に K_{ATP} チャネルの全40エクソン、エクソン-イントロン境界の塩基配列決定と MLPA 法によるエクソン欠失の診断を行うことが可能なスループットを実現した。さらに実際に本システムを用いて外科治療の適応となる症例を迅速に **18F-DOPA PET** を行える体制を確立し、適応のある症例13例の外科治療を行った。

2) 我が国の本症の分子疫学調査

（分担報告書 依藤・平野）

研究期間内に我が国の先天性高インスリン血症121例について上記の遺伝子解析を行い、うち41例に遺伝子変異を同定した。 K_{ATP} チャネル変異が34例で最も多かった

が、うち 23 例は父由来の片アレル変異で、膵部分切除の対象となり得る局所性病変であることが示唆された。重症例の大部分は K_{ATP} チャネル変異陽性のため、我が国の重症例では局所性病変の比率が海外での報告より高いことが示唆された。

表 1 遺伝子解析 121 例の結果

遺伝子	変異陽性者数	父由来	母由来	両親由来
KCNJ11	4	4	0	0
ABCC8	30	23	1	6
GCK	1			
GLUD1	5			
HNF4A	1			
計	41			

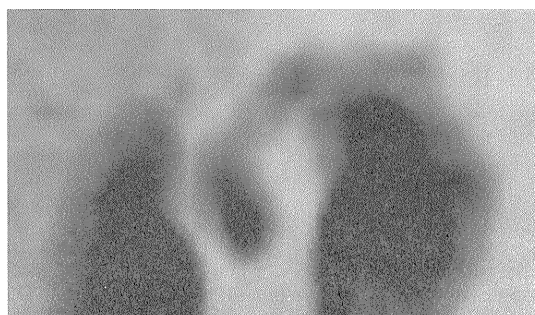
3) 18F-DOPA PET による局所性病変の局在診断の有効性と問題点の検討

(分担報告書 増江・西堀)

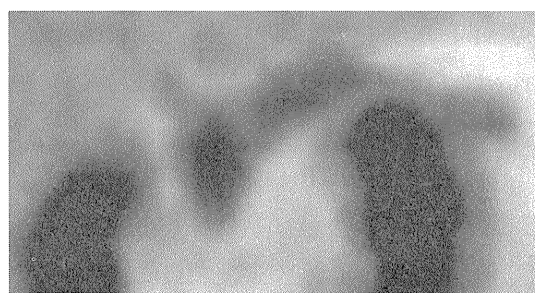
現時点で 18F-DOPA PET を行える我が国唯一の施設である木沢記念病院中部療護センターにて、重症度が高く手術治療の対象と考えられる患児を対象に PET を行い、遺伝子検査、また手術例では病理所見と比較したところ、PET で単一局所性と診断された症例では、100% 診断が正確であったのに対し、多発性・びまん性と診断された症例では病理所見と異なる結果となる症例がかなりあることが判明した。PET 診断の精度を改善するために定量的診断法

(pancreas percentage 法) を開発し、診断精度は格段に改善した。

図 局所性・びまん性病変の PET 像
局所性病変



びまん性病変



4) 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドライン

(分担報告書 河井・楠田・安達・市場)

現在保険適用のある唯一の先天性高インスリン血症治療薬としてジアゾキサイドがある。新生児一過性高インスリン血症は、一過性ではあるものの一部は重症化するため高カロリーの輸液に加えてジアゾキサイドが使用されることがある。しかしながら、一過性症例の多くは低出生体重児であるため、持続性症例と比較して副作用が出やすい可能性がある。適切な診療基準を作成するため、新生児・内分泌医療のそれぞれのエキスパートにより管理指針を策定した。

5) K_{ATP} チャネル性先天性高インスリン血症の自然治癒機構

(分担報告書 依藤)

新生児期にけいれんをきたした K_{ATP} チャネル性局所性先天性高インスリン血症のうち、内科治療で自然軽快した症例を経験した。本例は ASVS によってもインスリン分泌過剰が消失していることが確認できたが、興味あることに 18F-DOPA PET 上の局所取り込み像は軽快後もほぼ同様に残存していた。このことは、自然軽快が異常 β 細胞のアポトーシスによるものではなく、機能的変化であることを示唆しており、さらにインスリン分泌能と 18F-DOPA の取り込みに関与する DOPA decarboxylase の活性が必ずしも相関しないことを示唆していた。今後の内科的治療の可能性を考えるうえで重要な所見と考えられた。

6) 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

(分担報告書 市場) 胎児発育に対するインスリンと IGF-I の作用を検討する目的で、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ベースを作成し、先天性高インスリン血症児の過体重にインスリンの関与が大きいことを証明した。

7) 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

(分担報告書 依藤)

重症の持続性先天性高インスリン血症に対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長期皮下注治療を試みた。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。外科治療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。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討 (顕性糖尿病発症例)

(分担報告書 安達)

神奈川県立こども医療センターにて、治療後顕性糖尿病を発症した先天性高インスリン血症 5 例を後方視的に検討した。全例が 95%以上の膵組織を切除した例であり、糖尿病発症時期としては、術直後あるいは思春期年齢での発症が多かった。発症間もない時期は、経口糖尿病薬での管理も可能であったが、長期的には 1 型糖尿病と同様のインスリン治療が必要となっていた。しかしその場合、低血糖の管理に注意が必要な場合があることが確認された。

9) 糖尿病母体児の新生児期低血糖に関する研究 (分担報告書 楠田)

非低血糖群は 16 例で、出生直後時の血糖は中央値 57mg/dL(範囲 46-100)、IRI は中央値 3.9μ U/L(範囲 0.9-48.6)であった。血糖値と IRI の間には相関を認めなかった。低血糖群は 3 例で、低血糖時の血糖はそれぞれ 9、39、24 で、IRI は 189.5、28.9、24.5 であり、FFA、ケトン体は極めて低値であった。新生児の出生直後の低血糖症ではケトン体の産生が認められないことが多い。これは、ケトン体産生の酵素活性に原因があるのではなくて、インスリン分泌の亢進の結果と推測できた。

D. 考察

先天性高インスリン血症に関しては、従来より内科治療不応な症例に対して膵全摘

を行った症例の多くに医原性のインスリン依存性糖尿病が発症したことへの反省から、膵局所病変の同定とそれに基づく膵部分切除による後遺症なき根治を目指すことが国際的な動向であった。我が国では、この動向に著しく遅れており、旧態の治療が続けられていたが、本研究により欧米先進諸国並みの医療を全例に提供する技術的基礎が築かれた。また、診断のための暫定ガイドラインも策定した。今後、この体制を永続的に広く国内症例に対して提供していくための社会的基盤の確立を行うべきである。一方、この医療には弱点も残存している。すなわち、びまん性病変に対しては現在でも膵全摘が必要であること、局所性であっても膵頭部病変の切除は時に困難であることである。これらの問題に対処するため、オクトレオチド長期持続皮下注射療法を確立したが、数年以上の治療継続が必要な例もあり改善の余地が残されている。本症は加齢とともに自然治癒することがあることは以前から知られていたが、本研究により、自然治癒機構の一端が明らかになった。今後、自然治癒機構を取り入れたより良い内科的治療を開発するためさらなるメカニズムの解明が必要である。

E. 結論

本研究で我が国の先天性高インスリン血症の診療水準は欧米先進施設のレベルに到達した。また、さらに進んだ内科的治療の取り組みも成功を収めつつあるが、今後さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, Sugimine A, Doi H, Nomura A, Masue M, Nishibori H, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Nagasaka H. 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:E141-5.
- 2) Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [^{18}F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:342-6.
- 3) Yorifuji T, Hosokawa Y, Fujimaru R, Kawakita R, Doi H, Matsumoto T, Nishibori H, Masue M. Lasting F-DOPA PET Uptake after Clinical Remission of the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2011;76:286-290
- 4) Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2011 Nov 8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00827.x.
- 5) Nagasaka H, Yorifuji T, Takatani T,

Okano Y, Tsukahara H, Yanai H, Hirano KI, Hui SP, Hirayama S, Ito T, Chiba H, Miida T. CD36 deficiency predisposing young children to fasting hypoglycemia. *Metabolism* 2011;60:881-7.

6) 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 日本小児科学会誌 2011, 115;563-569.

7) 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.

8) 依藤 亨 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 日本小児科学会雑誌 2011, 115;1727-1735

9) 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.

10) 依藤 亨 高インスリン血症性低血糖症 小児科診療 2010, 73 巻増刊 特集 小児の治療指針; 570-572.

2. 学会発表

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

年 3 月 15 日

2) Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Tohru Yorifuji. Repeated 18F-DOPA PET studies for patients with KATP-channel congenital hyper insulinism. Monogenic Disorders of Insulin Secretion: Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes. International Symposium at the Children's Hospital of Philadelphia. (Philadelphia) 平成 24 年 3 月 15 日

2) 依藤 亨、細川悠紀、藤丸季可、川北理恵、土井 拓、松本貴子、西堀弘記、増江道哉 K_{ATP} チャンネル性高インスリン血症の自然軽快機序 第 45 回日本小児内分泌学会 (大宮) 平成 23 年 10 月 7 日

3) 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

4) 松原康策、和田珠希、依藤 亨、増江道哉、西堀弘記、川崎 悠、内田佳子、岩田 あや、由良和夫、上村克徳、仁紙宏之、深谷 隆 Octreotide 持続皮下注射により膵手術を回避でき自然治癒した先天性高インスリン血症 第 24 回近畿小児科学会 (神戸) 平成 23 年 3 月 11 日

5) 岩見裕子、佐々木 昶、松村寿子、原田明佳、寺田明佳、大西聡、田中裕子、江原英治、市場博幸: インスリンと IGF-I が糖尿病母体児の胎児発育に及ぼす影響. 第 47 回日本周産期・新生児医学会 (札幌) 平成 23 年 7 月

6) 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 第 47 回日本周産期新生児医学会（札幌）平成 23 年 7 月 11 日
7）依藤 亨 臨床内分泌入門 4 新生児低血糖症の診断アルゴリズム 第 20 回臨床内分泌代謝 Update（札幌）（教育講演）平成 23 年 1 月 28 日

8）依藤 亨、細川悠紀、藤丸季可、川北理恵 我が国の先天性高インスリン血症の分子疫学 第 55 回日本人類遺伝学会（さいたま市）平成 22 年 10 月 30 日

9）佐々木赳、谷口紫野、細川悠紀、藤丸季可、玉川信吉、刀祢裕美、依藤 亨 乳児持続性高インスリン性低血糖症の 1 例 第 188 回大阪小児科学会（高槻）平成 22 年 9 月 26 日

10）依藤 亨 HNF4A 異常により新生児一過性高インスリン性低血糖症と家族性糖尿病をきたした 3 例 第 53 回日本糖尿病学会（岡山）平成 22 年 5 月 29 日

11）増江道哉，徳見哲司，葛西武司，西堀弘記，福山誠介，依藤亨 先天性高インスリン血症の遺伝子診断と 18F-DOPA

PET による膵臓病変局在診断 第 94 回東海臨床遺伝代謝懇話会（名古屋）平成 23 年 2 月 1 日

12）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性低血糖症の膵臓病変局在診断 第 251 回日本小児科学会東海地方会（名古屋）平成 23 年 2 月 6 日

13）丸茂千恵子、河井昌彦、河田紗耶架、岩永甲午郎、吉田佳代、道和百合、松倉崇、柴田実、丹羽房子、長谷川豪、平家俊男。低血糖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 1 例。第 24 回近畿小児科学会（神戸）平成 22 年 3 月 13 日

G. 知的所有権の取得状況

特になし

(参考資料)

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

I. 総括研究報告

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

研究代表者

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

本邦において欧米先進諸国と比べて実態把握・診断・治療面で遅れがあると考えられる先天性高インスリン血症について、早急に診療態勢を整えて国際的水準の医療を実現するとともに、新規医療を開発してより良い予後を達成することを目的とした研究である。先行研究により国内の本症の発症・治療実態を明らかにしたが、その上に立って本年度は以下の成果を得た。(1) 国内全症例に対応できる遺伝子・PET 診断体制を確立し、外科治療を含めて安定的に医療を供給する基盤を樹立した。(2) 分子疫学研究により、我が国では海外と異なって膵部分切除の対象となる局所病変症例の頻度が格段に高いことを明らかにした。(3) 18F-DOPA PET による診断にアジア人特有の事情があることを見出し、正確な診断のためのアルゴリズム (pancreas percentage 法) を確立した。(4) 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドラインを策定した。(5) 重症とされる KATP チャネル性高インスリン血症でも内科的治療で自然治癒する症例があることを報告し、その機構に関する新たな知見を得た。(6) 胎児インスリン、IGF1 の胎児発育に対する影響を検討した。(7) 新規の内科的治療としてオクトレオチド持続皮下注療法を開発し、臨床的有用性を検討した。(8) それまで報告の少なかった先天性高インスリン血症の遠隔期予後について顕性糖尿病発症例について調査した。

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)

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)

米川幸秀 (京都大学小児外科学助教)

吉澤明彦（信州大学病態解析診断学助教）

安達昌功（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長）

楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター教授）

市場博幸（大阪市立総合医療センター新生児科部長）

河井昌彦（京都大学新生児集中治療部准教授）

A 研究目的

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に高度の低血糖をきたし、重症例ではしばしば高度の神経学的後遺症を残すため適切な血糖管理が極めて重要である。従来は内科的治療が無効な症例に対しては95%以上の膵垂全摘が行われていたが、治癒しないことも多く、さらに大部分の症例では術後インスリン依存性糖尿病をきたすことが知られている。近年、欧米を中心に本症の40%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。遺伝子診断上これらの局所性病変は父親由来のK_{ATP}チャネル遺伝子異常をもつ個体の母由来アリの欠失が生じることにより発症することが知られるようになった。また、局所病変の同定にK_{ATP}チャネル遺伝子診断、選択的動脈内カルシウム注入法18F-DOPAによるPETなどが有効なことも報告されている。

一方、本邦では本症の診断、治療に必要な検査、薬剤の多くが保険未承認であることも手伝って、旧態の治療が続行されてきた。その結果、本来回避可能な膵垂全摘により医原性糖尿病を発症した患児も少なくなかったと思われる。本研究では先行研究で明らかにした我が国での発症実態を基盤に、我が国の実情に合った海外に劣らない診療体制を整えるとともに、新規医療を開

発して、さらに進んだ診療体制を確立することを目標とした。

B. 研究方法

1) 国内全症例に対応できる包括医療体制の確立

先行研究にて行った全国調査の結果、我が国における持続性先天性高インスリン血症の発症頻度がおよそ4万出生に一人であることが明らかになった。すなわち、年間に30人弱の新規患者発生があると考えられる。この数に迅速に対応できる遺伝子診断システムとして、*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*遺伝子のゲノムDNAからのPCR増幅と直接塩基配列決定、またMLPA法によるエクソン欠失の有無を概ね2週間以内に検討できる体制を確立し、局所性病変の可能性のある症例18F-DOPA PETへ国内紹介して検査を実施する体制を整えた。

2) 我が国の本症の分子疫学調査

上記システムの一環として研究代表者の施設を中心に、全国から依頼を受けて遺伝子診断を行い、本邦における分子疫学背景を調査した。このことにより、どのような治療戦略を必要とする患者がどの程度我が国に存在するのかを明らかにすることを試みた。

3) 18F-DOPA PETによる局所性病変の局在診断の有効性と問題点の検討

本邦において 18F-DOPA PET が唯一可能な施設である木沢記念病院中部療護センターにおいて蓄積したデータを解析し、診断上の有用性と問題点を検討した。さらに、主観的になりがちな PET 診断を定量化して、より確実に診断することを試みた。

4) 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドライン

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、国内疫学調査の結果検討、文献データベース上のエビデンスの収集、エキスパートによる検討をおこない、我が国における取扱ガイドラインの原案を作成した。

5) KATP チャネル性先天性高インスリン血症の自然治癒機構

臨床的に自然治癒した KATP チャネル性先天性高インスリン血症において、18F-DOPA PET, ASVS 法によるインスリン分泌能の検討を行い、自然治癒の機構についての知見を得ることを試みた。

6) 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

インスリン、IGF-I の胎児発育に対する影響をみるため、糖尿病母体児を対象として、臍帯血中のインスリン・IGF1 をはじめとする糖代謝関連因子の濃度を測定し、児の臨床所見に関するデータと合わせて収集した。

7) 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

永続型先天性高インスリン血症重症例のうち、膵亜全摘以外の外科治療が困難と考

えられた児に対してポンプを用いた在宅オクトレオチド持続皮下注射による治療を試み、その効果・副作用について長期観察を行った。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討（顕性糖尿病発症例）

これまで報告の少なかった先天性高インスリン患者の長期予後について、顕性糖尿病を発症した群について、神奈川県立こども医療センターの患児を中心に調査した。

C. 研究結果

1) 国内全症例に対応できる包括医療体制の確立

（分担報告書 依藤 亨・吉澤明彦・米川幸秀・増江道哉・西堀弘記）

重症の新生児先天性高インスリン血症のうち、KATP チャネル性でジアゾキサイド抵抗性の症例では、高カロリー輸液などで血糖を維持しつつ、早期に治療方針を策定する必要がある。本研究において国内発症のほぼ全例に対応して 2 週間以内に KATP チャネルの全 40 エクソン、エクソン-イントロン境界の塩基配列決定と MLPA 法によるエクソン欠失の診断を行うことが可能なスループットを実現した。さらに実際に本システムを用いて外科治療の適応となる症例を迅速に 18F-DOPA PET を行える体制を確立し、その結果を参考にして、適応のある症例 12 例の外科治療を行った。

2) 我が国の本症の分子疫学調査

（分担報告書 依藤 亨）

研究期間内に我が国の持続性先天性高インスリン血症 85 例について遺伝子解析を行い、うち 30 例に遺伝子変異を同定した。KATP チャネル変異が 24 例で最も多かつ

たが、うち 19 例は父由来の片アレル変異で、膵部分切除の対象となり得る局所性病変であることが示唆された。重症例の大部分は KATP チャネル変異陽性のため、我が国の重症例では局所性病変の比率が海外での報告より高いことが示唆された。

3) 18F-DOPA PET による局所性病変の局在診断の有効性と問題点の検討

(分担報告書 増江道哉・西堀弘記)

現時点で 18F-DOPA PET を行える我が国唯一の施設である木沢記念病院中部療護センターにて、重症度が高く手術治療の対象と考えられる患児を対象に PET を行い、遺伝子検査、また手術例では病理所見と比較したところ、PET で単一局所性と診断された症例では、100% 診断が正確であったのに対し、多発性・びまん性と診断された症例では病理所見と異なる結果となる症例がかなりあることが判明した。PET 診断の精度を改善するために定量的診断法

(pancreas percentage 法) を開発し、診断精度は格段に改善した。

4) 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドライン

(分担報告書 河井昌彦、楠田聡、安達昌功、市場博幸)

現在保険適用のある唯一の先天性高インスリン血症治療薬としてジアゾキサイドがある。新生児一過性高インスリン血症は、一過性ではあるものの一部は重症化するため高カロリーの輸液に加えてジアゾキサイドが使用されることがある。しかしながら、一過性症例の多くは低出生体重児であるため、持続性症例と比較して副作用が出やすい可能性がある。平成 21 年度に先行研究として行った疫学調査の結果、さらに文献上

のエビデンスにてこの事実が確認されたため、新生児医療・内分泌医療のそれぞれのエキスパートにより妥当と考えられる管理指針を策定した。

5) KATP チャネル性先天性高インスリン血症の自然治癒機構

(分担報告書 依藤 亨)

新生児期にけいれんをきたした KATP チャネル性局所性先天性高インスリン血症のうち、内科治療で自然軽快した症例を経験した。本例は ASVS によってもインスリン分泌過剰が消失していることが確認できたが、興味あることに 18F-DOPA PET 上の局所取り込み像は軽快後もほぼ同様に残存していた。このことは、自然軽快が異常 β 細胞のアポトーシスによるものではなく、機能的変化であることを示唆しており、さらにインスリン分泌能と 18F-DOPA の取り込みに関与する DOPA decarboxylase の活性が必ずしも相関しないことを示唆していた。今後の内科的治療の可能性を考えるうえで重要な所見と考えられた。

6) 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

(分担報告書 市場博幸) 胎児発育に対するインスリンと IGF-I の作用を検討する目的で、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ベースを作成した。一過性・持続性先天性高インスリン血症の臨床診断に寄与するデータが集積できた。

7) 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

（分担報告書 依藤 亨）

重症の持続性先天性高インスリン血症に対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長期皮下注治療を試みた。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。外科治療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。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討－1－（顕性糖尿病発症例）

（分担報告書 安達昌功）

神奈川県立こども医療センターにて、治療後顕性糖尿病を発症した先天性高インスリン血症5例を後方視的に検討した。全例が95%以上の膵組織を切除した例であり、糖尿病発症時期としては、術直後あるいは思春期年齢での発症が多かった。発症間もない時期は、経口糖尿病薬での管理も可能であったが、長期的には1型糖尿病と同様のインスリン治療が必要となっていた。しかしその場合、低血糖の管理に注意が必要な場合があることが確認された。

D. 考察

平成21年度の先行研究開始時点では、欧米と比較して大きく遅れていると考えられた我が国の先天性高インスリン血症の診療状況であったが、本研究により診断・治療技術面では、ほぼ同等のレベルを達成できたといえる。さらに、遺伝子診断のスループットの改善と遺伝子診断から18F-DOPA PETへのスムーズな施設間連携が確立され

て、技術的に本邦の例に対応できる目途がついた。

また、症例を積み重ねる中で我が国での本症の診断における特有の事情が明らかになり、海外の成果がそのまま我が国の診療に適用できないことも明らかになった。すなわち、我が国では膵部分切除による後遺症のない根治が望めるKATPチャネル性局所性病変の患者が海外より多いことが明らかになった。しかしながら、比較的広範囲に広がった局所性病変が多いことも明らかになり、部分切除の上で問題を投げかけている。また一方、18F-DOPA PETによる局在診断は、海外で報告されるより解釈が難しいことも明らかになったが、それに対する定量的診断法の開発により対応の道筋も次第に明確になってきた。

一方、診断がついても局所性病変が膵頭部にあるときや、びまん性であるときなどは、外科的対応は必ずしも容易ではない。膵全摘は、治療後治癒しない、あるいは糖尿病を発症することがきわめて多く、我々の神奈川県立こども医療センターでの遠隔期予後の調査でもその事実が確認できた。また、頭部病変の部分切除には膵管・胆管損傷の危険がつきまとう。そのような症例に対して、自然治癒を狙った内科療法の開発が望まれる。本研究ではそういった症例に対してのオクトレオチド持続皮下注射のデータを集積しているが、目立った合併症なく多くの症例が管理可能であることが明らかになりつつあり、さらに一部の症例ではこの治療で膵切除なく自然治癒に持ち込むことができた。また、自然治癒の機構は従来不明であったが、本研究でそれが異常B細胞のアポトーシスによる死滅によるので

はなく、機能的変化であることが明らかになった。自然治癒の機構のさらなる解明により、それを人為的に操作することが可能になれば、将来的に大部分の症例に手術を行わずに治療することが可能になる可能性がある。

先天性高インスリン血症には、持続性のものに加えて一過性のものが存在する。一過性でも一時的には重症である者も多く、また持続期間も長いものでは数か月に及ぶことが知られている。そういった症例に持続高カロリー輸液のみで臨むのか、先般保険適用されたジアゾキサイドを使用するのかについては確立したガイドラインが存在しない。ジアゾキサイドは一過性高インスリン血症の多くに有効であるが、低体重児が多い一過性本症では副作用もやすく、慎重に使用すべきであることが明らかになった。本研究では、全国症例のアンケート調査、文献データベースによる報告調査、新生児医療・内分泌医療のエキスパートによる議論を経て、一過性本症の診療に関するガイドラインの原案を策定した。また、臨床的に一過性病変と持続性病変を鑑別することが治療方針の策定に有用であるが、一過性病変の患児の方が低出生体重の傾向があるのみで、その他の手がかりに有用なものがないのが現状である。胎児発育において、インスリン・IGF1 がもつ役割の解明は両者の臨床的鑑別に有用であると思われるため、主として糖尿病母体児を対象として臍帯血中インスリン、IGF1 と胎児発育を多数例について記録したデータベースを作成した。今後のデータの解析により鑑別に有用な事実が明らかになる可能性がある。

E. 結論

平成 21 年度の疫学調査の成果をもとに、平成 22 年度の研究で我が国の持続性先天性高インスリン血症の診療の欧米先端センターレベルまでの改善が技術的、スループットの的に可能となり、実際に多くの症例の治療に応用された。また、我が国独特の本症の臨床的実態も明らかになり、それに対応する診断技術の改善も開発された。さらに、局所切除が難しい症例に対する新規内科的治療の基礎的、応用的研究が進み、外科的治療が困難であった一部症例では、内科的に治癒に持ち込むことができた。今後、欧米レベルをしのぐ治療水準を達成することも可能である。また、持続性に対して一過性の本症も臨床的に重症であることがしばしばであったが、一過性病変の臨床的鑑別に重要な基礎資料の整備、暫定的診療ガイドラインの策定も行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 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) 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 *日児誌* 2011, 115:563-569.