

- 3) Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, et al. Diagnostic accuracy of [¹⁸F]fluoro-L-DOPA PET scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan: The first study on Asians. Clin Endocrinol 2011 (in press)
- 4) Yorifuji T, Hosokawa Y, Fujimaru R, et al. Lasting 18F-DOPA PET uptake after clinical remission of the focal form of congenital hyperinsulinism. Horm Res Pediatr 2011 (in press).
- 5) 依藤 亨 低血糖 特集 小児の輸液ベーシックガイド 小児科臨床 2011; 74:247-252.
- 6) 依藤 亨 炭水化物 児玉浩子、玉井浩、清水俊明編 小児臨床栄養学 pp37-39 診断と治療社 2011
- 7) 依藤 亨 低血糖 小児内科 2010, 42 巻 7 号 1088-1092. 特集「先天代謝異常を見逃さない」
- 8) 依藤 亨 低血糖症の原因遺伝子 医学のあゆみ 2010, 232 巻 ; 1214-1215
- 9) 依藤 亨 高インスリン血性低血糖症 小児科診療 2010, 73 巻増刊 特集 小児の治療指針; 570-572.
- 10) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常、pp241-3、高柳正樹編 中山書店 2010
- 11) 依藤 亨 機能検査・負荷試験 低血糖鑑別のための負荷試験 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常、pp130-3、高柳正樹編 中山書店 2010
- 12) 依藤 亨 臨床症状からの診断手順 低血糖 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常、pp5-7、高柳正樹編 中山書店 2010
- 13) 依藤 亨 乳児持続性高インスリン性低血糖症 小児内分泌学 pp487-490 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
- 14) 依藤 亨 新生児低血糖・新生児糖尿病 小児内分泌学 pp135-6 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
- 15) 依藤 亨 インスリノーマ 小児内分泌学 pp491-2 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
- 16) 河井昌彦 血糖調節機構とインスリン過剰症 ネオネイタルケア第 23 巻 1 号 p76-83 2010. メディカ出版 (大阪)
- 17) 河井昌彦 持続性高インスリン血性低血糖症 ネオネイタルケア第 23 巻 2 号 p192-197 2010. メディカ出版 (大阪)
- 18) 河井昌彦 低血糖による脳障害の予防 母子保健情報 62 号 p5-8 2010 恩賜財団母子愛育会 (東京)
2. 学会発表
- 1) 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
- 2) 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
- 3) 佐々木尅、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
- 4) 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

5) 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

6) 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

7) 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（2010年神戸）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

(参考資料)

平成 23 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）

II. 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。本研究班では平成 22 年度に、我が国の持続性先天性高インスリン血症の全症例に対応できる欧米並みの遺伝子診断体制・PET 診断体制を整えた。その基盤に立って、平成 23 年度は次のような成果をえた。(1) さらに症例数を増加して診断・治療体制の信頼性を高め、同時にこの診療体制をより広く、永続的に提供するための基盤整備を行った。(2) 分子遺伝学的解析を症例数を増やして行い、膵部分切除で治癒できる可能性のある局所性病変が大多数を占める我が国の遺伝疫学的特徴を確認した。(3) 局所性病変の局在診断のための ^{18}F -DOPA PET の症例数を増やして施行し、画像診断の手法をより洗練されたものとした。(4) K_{ATP} チャネル性の重症本症を主たる対象とし、びまん性病変で膵亜全摘以外の外科治療が困難な症例や、局所性であっても膵頭部に存在するなど外科治療困難な症例に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性を検討した。(5) 持続性本症との鑑別が問題になる一過性先天性高インスリン血症については、発症機序・適切な対応が確立されていないが、我が国で本症に対して唯一保険適用のあるジアゾキサイドについて使用状況調査を行い、臨床的問題点を明らかにした。(6) 先天性高インスリン血症の新生児が過体重になる機序を解明するため、250 例糖尿病母体児の臍帯血インスリン、IGF1 を検討し、胎児発育には IGF1 値との関連の方が優位であることを明らかにした。(7) 同様に糖尿病母体児に対して高インスリン血症状態の検討、低血糖時の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生の検討し、新生児低血糖症でケトン体産生が悪いとされるのはケトン体産生機序の問題より高インスリン状態があることによる可能性が高いことを示した。(8) 本邦の先天性高

インスリン血症患者のうち、治療後顕性糖尿病を来さなかった症例の長期予後の検討を行い、本症に自然治癒傾向があること、神経学的予後に関しては改善の余地があることを明らかにした。

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）

中村哲郎（大阪市立総合医療センター小児外科部長）

井上 健（大阪市立総合医療センター病理部部長）

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、 ^{18}F -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つつも、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) 先天性高インスリン血症の包括治療の確立に関する研究

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。平成22年度に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。平成23年度は、この体制を使用しより多数の国内症例に対応した。

2) 本邦における先天性高インスリン血症の分子基盤

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。平成22年度の検討で、我が国では局所切除の対象となり得る局所性K_{ATP}チャネル性高インスリン血症の頻度が高い可能性が示唆されたが、症例数が少ないためのバイアスも考えられたため、本年度は症例を増やしてこの傾向を確認することを試みた。また、一過性症例では*HNF4A* 遺伝子異常以外は非遺伝性の可能性が高いと考えられているが、本研究では一過性症例の遺伝子解析も行い、この推測が妥当であるかも検討した。

3) 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

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) 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インスリン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。

5) 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

現在臨床的取り扱いに一定の方針がなく、混乱がみられるジアゾキサイドの使用に関して国内疫学調査を行い、使用実態の調査、副作用の出現状態を検討した。

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

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を検討した。

7) 糖尿病母体児における高インスリン血症状態の検討—低血糖時の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生について

糖尿病母体児の出生後の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生を知る目的で、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 (<40mg/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。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科に通院中の先天性高インスリン血症患児のうち、既報の顕性糖尿病発症 5 症例

(DM 例) を除く計 10 例について、神経学的予後、治療法、高血糖の有無を後方視的に検討した。

C. 研究結果

1) 先天性高インスリン血症の包括治療の確立に関する研究

(分担報告書 依藤 亨、吉澤明彦、井上健、中村哲郎、増江道哉、西堀弘記、安達昌功、平野賢一)

前年度確立した欧米型の診断・治療システムをさらに多くの患者に対して施行した。診断システムは全例に対し、スムーズに機能したが、下記の問題点が明らかになった。

- ① 18F-DOPA PET で膵頭部局所性病変を同定された場合、胆管、主膵管を損傷せずに核出術を行うことが容易でないこと。
- ② 遺伝子検査上局所性病変が疑われても 18F-DOPA PET 上びまん性に見える症例が存在すること。
- ③ 術中迅速病理診断が容易でないこと。これらの問題点に対する解決法として、外科治療困難例に対する内科的治療の開発や、外科治療施設の集約化の必要性が明らかになった。

また本科学研究費が終了したのちも診療体制を広く永続的に提供することが重要であるという認識のもとで、①遺伝子検査の先進医療化申請、②大阪市立総合医療セン

ターの遺伝子診療部業務として継続的に提供できる体制の整備、③木沢記念病院における PET 診断の自費診療化による継続提供、④社会的周知のためのホームページ作成の準備を行った。

2) 本邦における先天性高インスリン血症の分子基盤

(分担報告書 依藤 亨)

一過性、持続性を含め、我が国の先天性高インスリン血症 145 例の遺伝子解析を行った。持続性本症 83 例中 46 例に遺伝子変異を同定した。K_{ATP} チャンネル変異が 40 例で最も多かったが、うち両アリル変異は 7 例のみであり、片アリル変異のほとんどは父由来の変異で、膵部分切除の対象となり得ることが示唆された。重症例の大部分は K_{ATP} チャン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) 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) 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）

1か月以上オクトレオチド持続皮下注射を行った14症例を集積した。全例に有効であった。遺伝子検査上父由来のK_{ATP}チャネル片アリル異常をもち、局所性が疑われた症例では比較的必要量が少なく追加治療を必要としなかった症例が多く、両アリル変異でびまん性病変が疑われた症例では25 μ g/kg/dでも完全なコントロールが困難で追加治療を要する症例が多かったが、多くの症例では内科的に管理可能であった。

5) 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

（分担報告書 河井昌彦、楠田聡）

全国の新生児医療施設に対するアンケートで、ジアゾキサイドは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。一部の症例では、動脈管開存などの重篤な循環器系副作用を認めた。

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）糖尿病母体児では臍帯血中の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、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。このことは、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のではないかとする仮説を支持する結果であった。

7) 糖尿病母体児における高インスリン血症状態の検討—低血糖時の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生について

（分担報告書 楠田聡）

16例の検討で、出生直後時の血糖は中央値57mg/dL(範囲46–100)、IRIは中央値3.9 μ 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。新生児低血糖ではケトン体産生が低いとされているが、ケトン体産生機構の問題ではなく、多くは高インスリン傾向によるものであることが示唆された。

8) 先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討

（分担報告書 安達昌功）

神奈川県立こども医療センター症例のうち、治療後顕性糖尿病を来さなかった10例を対象として、①90%膵切除でも高血糖が起りやすい事、②本症には治癒傾向があり、内科的治療が時間とともに不要になる傾向が見られること、③内科的治療を行った児の多くが神経学的後遺症を残していることを確認した。

D. 考察

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、本研究により診断面では、ほぼ同等のレベルを達成できた。遺伝子診断のスループットと18F-DOPA PETとも本邦で発症する全例に対応できる体制となった。診療の継続性を考えるうえでは、診断体制の継続提供可能な環境を整える必要があるが、最終的に遺伝子検査・

18F-DOPA PET が保険適用されるまでの過渡期の対策として、大阪市立総合医療センターで継続的に遺伝子診断が行える体制を整え、木沢記念病院で 18F-DOPA PET を継続的に行える体制を整えた。また、患者・医療者向けのホームページを作成し、まもなく公開できる状況となった。

一方、治療面ではいくつかの問題点が浮き彫りになった。すなわち、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く、海外で行われるような roux-en-Y jejunal loop に膵体尾部をドレナージして再建する手術は国内ではほとんど経験がなく、長期的な安全性も不明である。また、核出術についても、病理医の術中迅速標本の正確な解釈に問題があり、局所性病変に対する外科治療施設の集約の必要性があると考えられた。一方で、膵垂全摘は術後に糖尿病を発症することがきわめて多く、我々の神奈川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。

こういった症例に対する対応の可能性の一つとして、本研究でも確認された本症の自然治癒傾向を利用した内科療法、すなわち長期オクトレオチド持続皮下注射療法のデータを集積した。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、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。症例のさらなる集積と、本療法の早期の保険適用化が望まれる。

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。

一過性、持続性を早期に鑑別することが、臨床的には非常に重要であるが、その一つの手がかりは持続性本症をもつ患児の過体重傾向である。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が、糖尿病母体児を対象として行った検討では、過体重に主として寄与するのはインスリンよりも IGF1 であることが本研究で示唆された。一過性本症は持続性本症よりは多いものの、まれな病態であると考えられたが、本研究により、低体重児の低血糖の多くが高インスリン傾向によるものである可能性が示唆され、実際には軽症例も含めると従来考えられていたよりはるかに高頻度であると考えられた。

E. 結論

平成 23 年度の研究の結果、診断面では欧米先進施設レベルの検査体制を全国の症例に提供できる目途がついた。一方、治療面では欧米モデルが必ずしも本邦症例にとって最適のものではなく、内科的治療と組み合わせた治療体制が確立される必要があることが明らかとなった。オクトレオチド持続皮下注射療法は、そのための有力な手段の

ひとつであるが、さらなる治療の洗練と、計画的な治験による早期の保険適用化が望ましいと考えられた。また、継続的な治療研究により、近い将来に恒久的に確立された治療体制が構築可能と考えられた。

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.
- 3) Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [¹⁸F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:342-6.
- 4) 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

5) 依藤 亨 低血糖 特集 小児の輸液ベーシックガイド *小児科臨床* 2011;74:247-252.

6) 依藤 亨 炭水化物 児玉浩子、玉井浩、清水俊明編 *小児臨床栄養学* pp37-39 診断と治療社 2011

7) 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

8) 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.

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 先天性高インスリン血症の診療最前線 *医学のあゆみ* 2012, 240: 232-237

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. *Monogenic Disorders of Insulin Secretion: Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes. International Symposium at the*

Children's Hospital of Philadelphia.
(Philadelphia) Mar 15, 2012.

2) 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.

3) 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 KATP チャ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

4) 依藤 亨 新生児血糖異常症の臨床
第 3 回神戸新生児内分泌勉強会 (特別講
演) (神戸) 平成 23 年 6 月 2 日

5) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

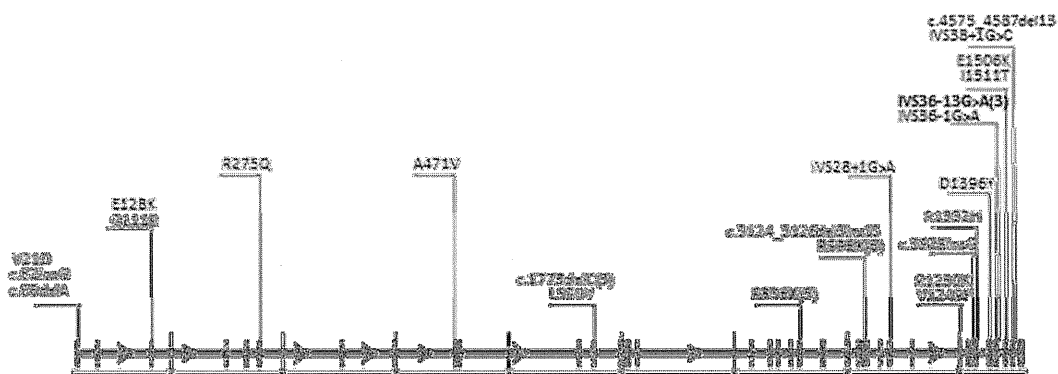
(参考資料)

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



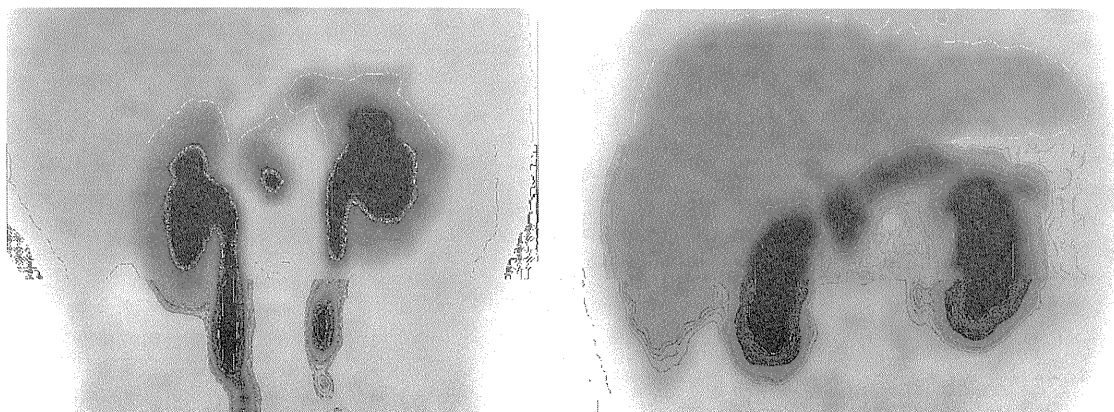
c.1773delC, R836X, R998X, IVS36-13G>A が日本人に比較的多い ABCC8 変異であると考えられた。その他の変異は private mutation と考えられた。

* 括弧内は同一変異が認められた患者数。

(参考資料)

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



(左) 膵頭部局所性病変

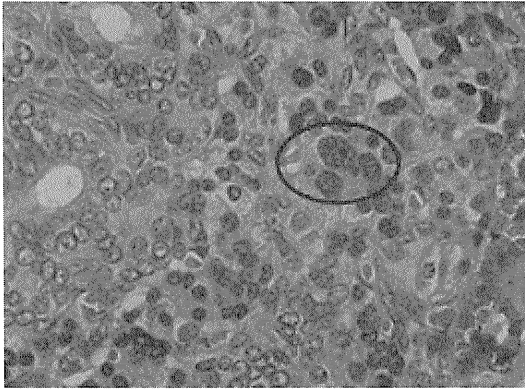
(右) びまん性病変

18F-DOPA は DOPA decarboxylase により膵 β 細胞に取り込まれる。従来パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の研究に用いられていたが、先天性高インスリン血症の局在診断をするうえで、極めて有用である。検査当日にサイクロトロンで核種を作成する必要があるため、商業的に販売されている核種ではないため、サイクロトロンを持ち、検査当日に 18F-DOPA を作成できる施設でないと使用できない。

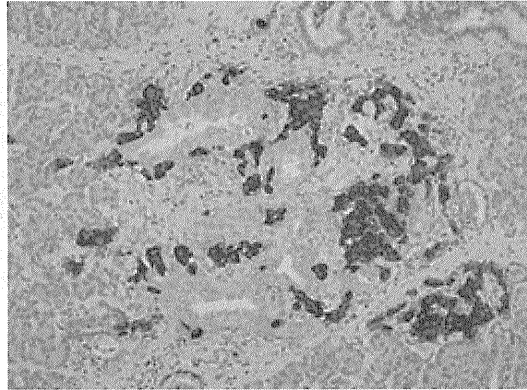
(参考資料)

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

(びまん性)



H-E染色 400倍

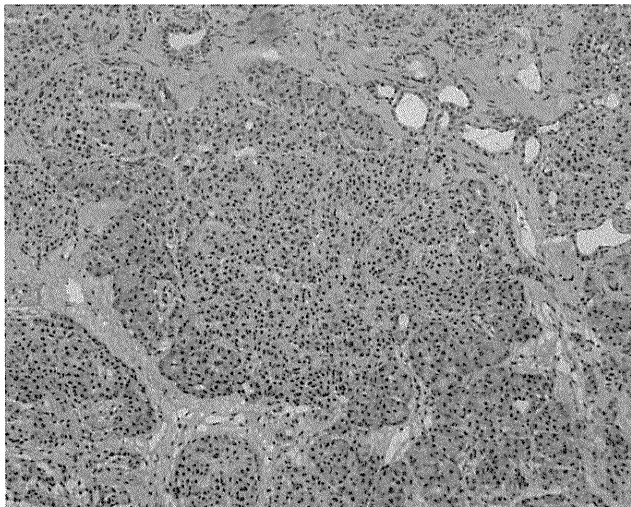


Insulin染色 200倍

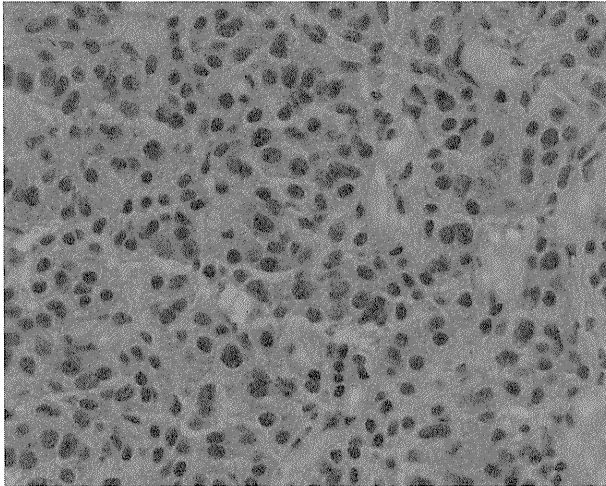
細胞質が好酸性で腫大した核を持つ細胞の存在

(局所性)

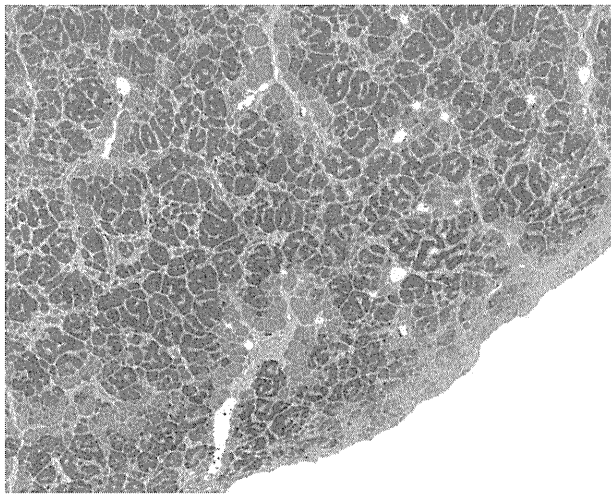
K_{ATP} チャンネルの両アレル変異



HE 100×



HE 400× 巨大核を持つβ細胞が散見されるが、他の部位の膵島には異常がない。



クロモグラニン A 染色 異常β細胞の局所への集積が明らかである。

従来 nesidioblastosis と呼ばれてきたが、nesidioblastosis は新生児膵では正常に存在する所見である。HE 染色では巨大核を持つβ細胞が KATP チャネル異常をもつ細胞の特徴で、びまん性病変では膵全体のβ細胞に異常があり、局所性病変では膵の局所に異常β細胞が集積する。インスリン染色、クロモグラニン A 染色などの特殊染色を行うと異常はより明瞭である。

[III] 分担研究者ごとの平成 22-23 年度研究のまとめ

タイトル	先天性高インスリン血症の包括治療の確立に関する研究
氏名	依藤 亨、井上 健、中村哲郎、増江道哉、西堀弘記、吉澤明彦、安達昌功、平野賢一、米川幸秀
所属機関	大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 大阪市立総合医療センター病理部 大阪市立総合医療センター小児外科 木沢記念病院小児科 木沢記念病院放射線科 信州大学病理部 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 大阪大学循環器内科 京都大学小児外科
<p>国内で発症が予想される重症 KATP チャネル性先天性高インスリン血症の全例に対して、欧米先進施設レベルの遺伝子診断、18F-DOPA PET 診断とそれに基づいた内分泌医、小児外科医、病理医の multidisciplinary team による膵部分切除による治療を行える体制を確立し、実際に 12 例を後遺症なく根治に導いた。欧米先進施設と比較して大きく遅れていた、我が国の診療水準を改善することができた。同時に本医療を実際に行ううえでの問題点も明らかにした。すなわち、びまん性病変は現在でも膵垂全摘が外科治療となること、また、膵頭部病変では局所性であっても外科治療困難なことがあることである。今後、確立した診療手法を全国に持続的に提供するための方策も重要である。</p>	

タイトル	本邦における先天性高インスリン血症の分子基盤
氏名	依藤 亨、平野賢一
所属機関	大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 大阪大学循環器内科
<p>一過性、持続性を含め、我が国の先天性高インスリン血症 145 例の遺伝子解析を行い、持続性本症 83 例中 46 例に遺伝子変異を同定した。KATP チャネル変異が 40 例で最も多かったが、うち両アリル変異は 7 例のみであり、片アリル変異のほとんどは父由来の変異で、膵部分切除の対象となり得る膵局所性病変をもつ可能性があることを示した。また、一過性本症では HNF4A を除き既知遺伝子の変異は存在しないことを証明した。</p>	

タイトル	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
氏名	増江道哉、西堀弘記
所属機関	木沢記念病院小児科 木沢記念病院放射線科
<p>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 診断を行った。本診断法が、局所性病変の局在を知るうえで極めて有用であることを証明するとともに、一部の症例では、診断困難となることがあることを見出した。診断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。</p>	

タイトル	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
氏名	依藤 亨
所属機関	大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科
<p>外科治療困難例に対して、インスリンポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射療法を試み、1 か月以上治療を行った 14 症例を集積した。全例に有効であり、一部症例では最終的に内科的治癒に導くことができた。合併症、使用量と遺伝子型の関係も検討した。有効性は明らかで、今後治験の上で保険適用を目指す必要がある。</p>	

タイトル	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
氏名	河井昌彦 楠田聡 安達昌功 市場博幸
所属機関	京都大学小児科 東京女子医科大学 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 大阪市立総合医療センター新生児科
<p>新生児低血糖症の取り扱いの手引きを作成し、とりわけ一過性高インスリン血症の取り扱いについての診療の手引きを作成した。Expert opinion であるが、今後エビデンスを集積してより良いガイドラインとする予定である。</p>	

タイトル	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
氏名	河井昌彦 楠田聡
所属機関	京都大学小児科 東京女子医科大学
<p>全国の新生児施設へのアンケートにより、ジアゾキサイドの治療実態、副作用を調査した。低出生体重児では、水分過剰に伴う動脈管開存などの重篤な副作用が起こることがあることを証明し、使用に注意が必要であることを確認した。一過性先天性高インスリン血症の児の多くがSGA出生で低体重であることを考えると重要な知見である。</p>	

タイトル	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
氏名	市場博幸
所属機関	大阪市立総合医療センター新生児科
<p>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、過体重と最も関連が深いのはインスリン値よりもIGF1値であることを見出した。</p>	

タイトル	糖尿病母体児における高インスリン血症状態の検討—低血糖時の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生について
氏名	楠田聡
所属機関	東京女子医科大学母子総合医療センター
<p>糖尿病母体児16例の検討で、新生児低血糖ではケトン体産生が低いとされているが、ケトン体産生機構の問題ではなく、多くは高インスリン傾向によるものであることが示唆された。このことは、糖尿病母体児にかぎらず新生児低血糖症の原因の多くが一過性高インスリン血症によることを示唆しており重要である。従来SGAの低血糖として、高インスリン血症とは別に扱われていた疾患群も一過性高インスリン血症である可能性がある。</p>	

タイトル	先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討
氏名	安達昌功
所属機関	神奈川県立こども医療センター
<p>神奈川県立こども医療センターの先天性高インスリン血症児の長期予後を検討した。顕性糖尿病を発症した症例は全例膵垂全摘例であったが、①90%膵切除でも高血糖が起りやすい事、②本症には治癒傾向があり、内科的治療が時間とともに不要になる傾向が見られること、③内科的治療を行った児の多くが神経学的後遺症を残していることが判明した。海外では同様の報告がされてきたが、我が国では患者数が少ないこともあってまとまった予後報告はなかった。</p>	

タイトル	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
氏名	依藤 亨 増江道哉 西堀弘記録
所属機関	大阪市立総合医療センター 木沢記念病院小児科 木沢記念病院放射線科
<p>内科治療で自然軽快した新生児期発症の一例に対し、反復して 18F-DOPA PET を行い、自然軽快が異常 B 細胞のアポトーシスによるものではなく機能性変化であること、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し、自然軽快の機序の一端を明らかにした。将来的に自然治癒機構を利用した新たな治療を開発するうえで有用な所見である。</p>	

[IV] 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