

201415025A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患実用化研究事業

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド
持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究

平成26年度総括・分担研究報告書

研究代表者 依藤 亨

平成27(2015)年3月

目 次

[I] 総括研究報告書.....	3
[II] 分担研究報告書.....	6
[III] 添付資料.....	15
[IV] 研究成果の刊行に関する一覧表.....	67
[V] 班員名簿.....	67
[VI] 主要原著論文別冊.....	68

[I] 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究（H24-難治等(難)-一般-070）

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

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対する、オクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性を確認して、最終的に保険適用を目指す医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行う研究である。医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせて研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした。レジストリ研究は平成 25 年 8 月に開始し、目標 15 例のところ 13 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療 B として行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成 26 年 1 月 1 日より開始した。対象症例は、年間 10-15 例以内と考えられるため、あらかじめ可能性のある施設を先進医療協力医療機関として全国に配置して症例の集積をはかることとした。協力医療機関のそれぞれを先進医療申請する必要があるため、当初症例集積が少なかったが、徐々に増加して研究期間終了時点で目標 5 例中 4 例を登録した。レジストリ研究では評価可能な 11 例中 10 例が臨床的に有効、介入研究では平均血糖 50mg/dL 以上の上昇とする当初の有効性項目の設定は達成できなかったが、そこに及ばない血糖上昇であった 4 例中 2 例が臨床的に有効で輸液を離脱した。重篤な有害事象はみられなかった。介入試験、観察研究とも、平成 26 年度末で予定症例に届かないため、1 年間の期間延長を行って研究を完遂することとなり、現在もデータの集積中である。また、本研究では遺伝子診断・18F-DOPA PET 診断も組み込み、膵局所性病変の同定、部分切除による治癒が可能になる体制を整え、可能な症例についてはオクトレオチド治療中に膵部分切除による治癒も目指せる体制とした。遺伝子診断、18F-DOPA PET 診断は局所性病変の同定に有用であったが、病変の広がりをもとに同定することに困難があることが明らかとなった。

(業務項目担当者名)

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する臨床試験

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)

横谷 進 (国立成育医療研究センター 副院長)

緒方 勤 (浜松医科大学小児科 教授)

有阪 治 (獨協医科大学小児科 教授)

長谷川行洋 (東京都立小児総合医療センター内分泌科 部長)

18F-DOPA PET 診断

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)

A. 研究目的

先天性高インスリン血症の内科的治療としてはジアゾキサイド内服のみが保険適用で、それに反応不良な場合は中枢神経後遺症を避けるため膵垂全摘が行われてきたが、術後大部分の症例に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症した。本研究は、膵垂全摘を極力さけるため、ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対してオクトレオチド持続皮下注療法の医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行い、最終的な保険承認を目指すための研究である。本研究では平成 24 年度に我が国での使用例を後方視的に調査し、オクトレオチドの臨床的効果について、予備的検討を行ない、一部症例では本治療により膵垂全摘が回避されることを確認している。また、研究に遺伝子診断・18F-DOPA PET 診断も組み込み、最新の治療体制とするとともに

18F-DOPA PET 診断に関する臨床的検討も並行して行った。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、先進医療として行う少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせることで研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした(依藤、横谷、緒方、長谷川、有阪)。レジストリ研究は平成 25 年 8 月に開始し、目標 15 例のところ 14 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療 B として行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成 26 年 1 月 1 日より開始した。また、治療にあたり後遺症のない膵部分切除で治癒する可能性がある膵局所型先天性高インスリン血症を診断するため、遺伝子診断(依藤)と 18F-DOPA PET 診断を行い、また 18F-DOPA PET のより良い施行方法を検討した(増江、西堀、緒方)。

(倫理面への配慮)

臨床試験、遺伝子診断、18F-DOPA PET とも Helsinki 宣言と関連ガイドラインに準拠した倫理面への配慮を行い、所属施設倫理審査委員会の承認の上、施行した。

C. 研究結果

当初の予定症例数、レジストリ研究 15 例以上、介入試験 5 例に対し、実際に期間内にエントリーできたのはレジストリ研究 13 例、介入試験 4 例であった。レジストリ研究では評価可能な 11 例中 10 例が臨床的に有効、介入研究では平均血糖 50mg/dL 以上の上昇とする当初の有効性項目の設定は達成できなかったが、そこに及ばない血糖

上昇であった4例中2例が臨床的に有効で輸液を離脱した。重篤な有害事象はみられなかった。研究期間を1年間延長して目標症例数をリクルートする予定である(依藤、横谷、緒方、長谷川、有阪)。18F-DOPA PETについては、その診断的意義、限界を検討した。局在性病変では極めて有用な局在診断方法であることが確認できたほか、一部の症例ではびまん性、局所性の鑑別が困難であることも明らかになった(増江、西堀、緒方)。

D. 考察

平成27年3月時点で、まだ症例集積中であるが、ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症の多くの症例に対して、オクトレオチド皮下注射、持続皮下注射が有効で、一部症例では外科手術を回避できることが確認された。18F-DOPA PETは局所性病変の同定に極めて有用であるが、診断が困難な場合もあり、遺伝子診断、臨床所見と合わせた総合的判断が必要と考えられる。

E. 結論

ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症に対してオクトレオチド皮下注射、持続皮下注射の有効性安全性を確認するための臨床試験を行った。予定症例数に不足しているが、大部分の症例に対して有効で、重篤な有害事象なく、輸液離脱して外科手術を回避できた。

F. 健康危険情報
業務項目報告参照。

G. 研究発表

1) 論文発表

- (1) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. *Pediatr Int*. 2014; 56(4):467-76.
- (2) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Annals Pediatr Endocrinol Metab* 2014, 19; 57-68.
- (3) 増江道哉、西堀弘記、高田勲矢、依藤 亨 先天性高インスリン血症の18F-DOPA PETによる局在診断と治療予後 日児誌 2014, 118; 1342-1349.

2) 学会発表

- (1) 依藤 亨 小児の低血糖症: update 第24回臨床内分泌代謝 Update (大宮)
- (2) 依藤 亨 小児低血糖の診かた 第28回近畿小児科学会(アフタヌーンセミナー、大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

[II] 分担研究報告書

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の 有効性・安全性に関する臨床試験

研究分担者

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）

横谷 進（国立成育医療研究センター 副院長）

緒方 勤（浜松医科大学小児科 教授）

有阪 治（獨協医科大学小児科 教授）

長谷川行洋（東京都立小児総合医療センター内分泌科 部長）

研究要旨

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対する、オクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性を確認して、最終的に保険適用を目指す医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行う研究である。医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせて研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした。レジストリ研究は平成 25 年 8 月に開始し、目標 15 例のところ 13 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療 B として行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成 26 年 1 月 1 日より開始した。対象症例は、年間 10-15 例以内と考えられるため、あらかじめ可能性のある施設を先進医療協力医療機関として全国に配置して症例の集積をはかることとした。協力医療機関のそれぞれを先進医療申請する必要があるため、当初症例集積が少なかったが、徐々に増加して研究期間終了時点で目標 5 例中 4 例を登録した。レジストリ研究では評価可能な 11 例中 10 例が臨床的に有効、介入研究では平均血糖 50mg/dL 以上の上昇とする当初の有効性項目の設定は達成できなかったが、そこに及ばない血糖上昇であった 4 例中 2 例が臨床的に有効と判断され、投与継続により輸液を離脱した。重篤な有害事象はみられなかった。介入試験、観察研究とも、平成 26 年度末で予定症例に届かないため、1 年間の期間延長を行って研究を完遂することとなり、現在もデータの集積中である。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症の内科的治療としてはジアゾキサイド内服のみが保険適用で、それに反応不良な場合は中枢神経後遺症を避けるため膵垂全摘が行われてきたが、術後大部分の症例に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症した。本研究は、膵垂全摘を極力さけるため、ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症に対してオクトレオチド持続皮下注療法の医師主導臨床研究を日本小児内分泌学会の協力を得て行い、最終的な保険承認を目指すための研究である。本研究では平成 24 年度に我が国での使用例を後方視的に調査し、オクトレオチドの臨床的効果について、予備的検討を行ない、一部症例では本治療により膵垂全摘が回避されることを確認している。また、研究に遺伝子診断・18F-DOPA PET 診断も組み込み、最新の治療体制とするとともに 18F-DOPA PET 診断に関する臨床的検討も並行して行った。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構での対面助言の上、プロトコルの作成を行った。その結果、先進医療として行う少数の前向き介入試験と観察研究としてのレジストリ研究を組み合わせ研究を行い、本療法の有効性・安全性を確認したうえで保険承認を目指すこととした。レジストリ研究は平成 25 年 8 月に開始し、目標 15 例のところ 14 例を登録してデータ登録中である。また、介入試験は先進医療 B として行うこととなり、先進医療会議の承認を得て、平成 26 年 1 月 1 日よ

り開始した。本年度は、両研究において症例の登録を勧めるとともに、先進医療協力機関を募り、各機関において倫理審査委員会承認を得たのち、先進医療協力施設として登録し、可能な限り多くの施設を登録するように努力した。また、治療にあたり後遺症のない膵部分切除で治癒する可能性がある膵局所型先天性高インスリン血症を診断するため、遺伝子診断（依藤）と 18F-DOPA PET 診断を行い、可能な症例ではオクトレオチド治療と並行して膵部分切除による治癒を目指せるよう計画した。

（倫理面への配慮）

臨床試験、遺伝子診断、18F-DOPA PET とも Helsinki 宣言と関連ガイドラインに準拠した倫理面への配慮を行い、所属施設倫理審査委員会の承認の上、施行した。

C. 研究結果

当初の予定症例数、レジストリ研究 15 例以上、介入試験 5 例に対し、実際に期間内にエントリーできたのはレジストリ研究 13 例、介入試験 4 例であった。レジストリ研究では評価可能な 11 例中 10 例が臨床的に有効、介入研究では平均血糖 50mg/dL 以上の上昇とする当初の有効性項目の設定は達成できなかったが、そこに及ばない血糖上昇であった 4 例中 2 例が臨床的に有効で輸液を離脱した。重篤な有害事象はみられなかった。研究期間を 1 年間延長して目標症例数をリクルートする予定である。

D. 考察

平成 27 年 3 月時点で、まだ症例集積中であるが、ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症の多くの症例に対して、オク

トレオチド皮下注射、持続皮下注射が有効で、一部症例では外科手術を回避できることが確認された。有害事象に重篤なものはなく、有用な治療であることが示唆された。

E. 結論

ジアゾキサイド不応性の先天性高インスリン血症に対してオクトレオチド皮下注射、持続皮下注射の有効性安全性を確認するための臨床試験を行った。予定症例数に不足しているが、大部分の症例に対して有効で、重篤な有害事象なく、輸液離脱して外科手術を回避できた。

F. 健康危険情報

業務項目報告参照。

G. 研究発表

3) 論文発表

- (1) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014;

56(4):467-76.

- (2) Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Annals Pediatr Endocrinol Metab* 2014, 19; 57-68.
- (3) 増江道哉、西堀弘記、高田勲矢、依藤 亨 先天性高インスリン血症の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後 *日児誌* 2014, 118; 1342-1349.

4) 学会発表

- (1) 依藤 亨 小児の低血糖症 : update 第 24 回臨床内分泌代謝 Update (大宮)
- (2) 依藤 亨 小児低血糖の診かた 第 28 回近畿小児科学会 (アフタヌーンセミナー、大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

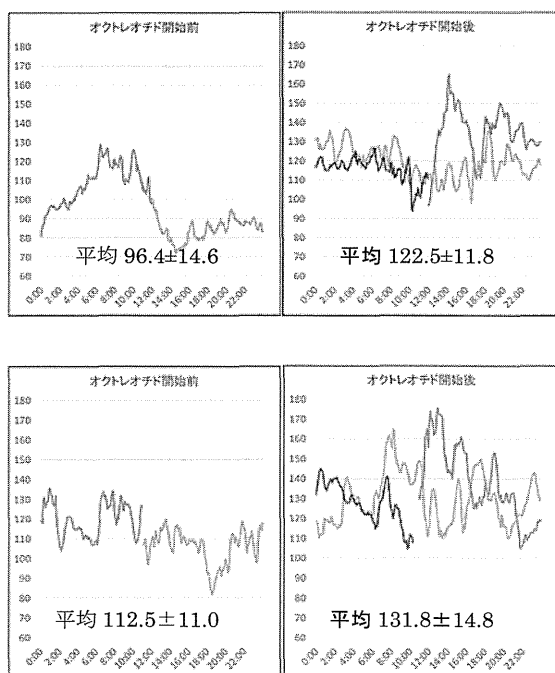
研究結果の概要

SCORCH スタディ

平成 26 年 1 月 1 日から平成 27 年 3 月 31 日までに目標症例数 5 例に対し、4 例が登録された。

(有効性) 臨床的有效例が 2 例、無効例が 2 例であった。無効例の 1 例は初期治療による血糖上昇が見られず中止となっており、1 例は一過性に血糖上昇がみられたが、再度低下したため中止となった。臨床的有效例 2 例は初期治療による平均血糖値の上昇がそれぞれ 26.1 mg/dL, 19.3 mg/dL と研究実施計画書に規定した 50 mg/dL 以上の上昇に満たなかったものの、治療継続によりブドウ糖輸液量の減少が得られ、それぞれ治療開始後 5 日、11 日で輸液離脱可能となった。

図：臨床的有效例の持続血糖測定値



(安全性) 治療中の低血糖は持続皮下注射

の留置針の不具合で起こった 1 件のみであった。

発達予後については治療開始後 1 年未満のため未評価である。

有害事象は全 4 件報告された。試験薬との因果関係があると判断されたものは嘔吐、白色便の 2 件で、うち 1 件は試験薬の減量を要したが、中止を要したものはなかった。重篤な有害事象は見られなかった。

表：SCORCH スタディの有害事象

因果関係あり	嘔吐	1 件
	白色便	1 件
因果関係なし	クループ症候群	1 件
	湿疹	1 件
重篤な有害事象		なし

SCORCH レジストリ

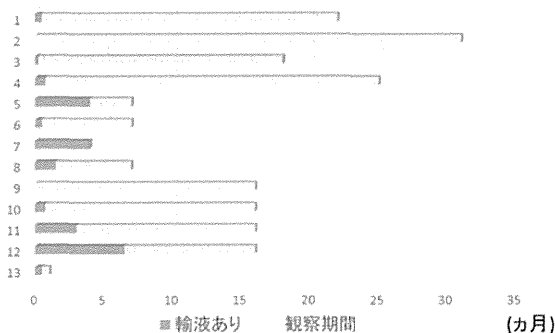
平成 26 年 1 月 1 日から平成 27 年 3 月 31 日までに 13 例が登録された。3 例ですでに治療が終了しており、うち 2 例は遺伝子検査・PET で局在診断が行われ、腭部分切除により治癒し得た。残り 1 例は低血糖が徐々に改善したため治療開始から 2 年でオクトレオチド減量・治療終了となっている。1 例は観察期間中に転院しオクトレオチド LAR に変更となったため本研究から逸脱した。

(有効性) 13 例中 2 例はオクトレオチド治療開始時にブドウ糖輸液が行われていなかったため、評価可能な 11 例で検討をおこなった。治療開始後 4 週でのブドウ糖輸液量は有効例 (ブドウ糖輸液 6mg/kg/min 以下に減量) は 7 例 (有効率 63.6%) で、著効例 (ブドウ糖輸液離脱) は 6 例 (著効率 54.5%)

であった。

治療開始後4週以降のブドウ糖輸液量では、有効例が10例（有効率90.9%）、著効例10例（著効率90.9%）であった。

図：ブドウ糖輸液と観察期間



神経学的予後の評価として、登録13例中4例で発達検査が施行されており、全例とも年齢相当の発達（発達指数70以上）であった。

（安全性）有害事象は全27件報告された。うち試験薬との因果関係ありとされた17件のうち、下痢、白色便、食思不振などの消化器症状が5件(29.4%)あり、胆石、胆泥は4件(23.5%)に見られた。他、高血糖、白血球増多、リンパ球増多、甲状腺機能低下症、乳腺肥大、湿性咳嗽、蜂窩織炎が報告されたが、重篤な有害事象はなかった。

因果関係あり	高血糖	2件
	嘔吐	3件
	胃残増加	1件
	下痢・白色便	1件
	胆石・胆泥	4件
	白血球増多	1件
	リンパ球増多	1件
	甲状腺機能低下症	1件
	乳腺肥大	1件
	湿性咳嗽	1件
	蜂窩織炎	1件
因果関係なし	鉄欠乏性貧血など	10件
重篤な有害事象		なし

図：SCORCHレジストリの有害事象

腹部超音波検査での胆道・胆道の観察は9例で延べ15回施行されており、うち4例(8回)で異常を認めた。胆石が2例、胆泥が2例であった。外科的治療を要したものはなかった。

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

研究分担者 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ている。今まで実施した 31 症例を検討した結果、国内では非典型例や膵頭部病変のため手術困難な症例も多く、必ずしも 18F-DOPA PET 検査した全症例が手術可能というわけではなかった。また欧米人に比較すると診断が困難な症例が多いため、診断医の経験も重要であると考えられた。両親由来の K_{ATP} 遺伝子異常は、全てびまん型であり PET 検査の対象外と考えられる一方、父由来の K_{ATP} 遺伝子異常の PET で局在型は 6 割、局在型の 7 割は頭部であった。さらに、PET 検査では、病変局在を示しても広がりやを反映しない場合があり、膵頭部の偽陽性、膵体・尾部の偽陰性に注意を要する。非典型的局在病変（散在性小局在型・散在性大局在型）は、PET 診断の限界であり、正確に診断出来なかった。

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。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 検査結果を比較検討し、先天性高イン

スリン血症の膵臓病変局在診断における有用性と限界を検討した。

B. 研究方法

1) K_{ATP} チャンネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の 31 症例（両親由来遺伝子異常 3 例、父親由来遺伝子異常 28 例；男児 18 例、女児 13 例；PET 検査時年齢 1 か月～19 歳）を対象として、2005 年 7 月より 2013 年 3 月までに木沢記念病院で 18F-DOPA PET 検査を実施した。18F-DOPA PET 検査と他の診断検査（遺伝子診断、選択的膵流入動脈カルシウム注入法（Arterial Stimulation and Venous Sampling, ASVS）、手術病理診断）の比較

を行った

2) 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-DOPA を合成した。

3) 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、抱水クロラルとチアミールナトリウムで鎮静した。

4) 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した。

5) PET 検査後、直ちに CT 撮影する。

6) CT との合成画像を作成し、膵臓病変の局在を同定した。

7) 臨床経過をフォローした。

(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で承認されている (受付番号 20-001:2008 年 5 月 21 日、23-023:2011 年 12 月 26 日)。

C. 研究結果

< 31 症例の PET 診断結果 >

両親由来の K_{ATP} 遺伝子異常の 3 症例は、全て PET びまん型であった。

父由来の K_{ATP} 遺伝子異常の 28 症例においては、PET 局在型が 17 症例 (61% : 頭部 + 鉤部 12 例、体部 2 例、尾部 1 例、頭体部 1 例、体尾部 1 例) であった。父由来遺伝子異常において局在型は 6 割で局在型の 7 割は頭部であった。

父由来の残りは PET びまん型が 10 症例 (36%)、感度以下で PET 集積なしが 1

症例 (3%) であった。

< 手術例での PET と病理の整合性 >

31 症例中手術をした 16 症例における PET と病理の整合性を検討した。

両親由来の K_{ATP} 遺伝子異常が 3 例、父親由来の K_{ATP} 遺伝子異常が 13 例であった。

両親由来の K_{ATP} 遺伝子異常の 3 例は PET びまん型を示し、病理も一致した。

父親由来の K_{ATP} 遺伝子異常 13 例のうち 10 例は PET 局在型を示した。PET 局在型 10 例中 7 例は局在集積を認めた部位と病変部位は一致したが、1 例で頭体部病変を PET 頭部型と過小評価して体部偽陰性で診断、1 例で鉤部病変を PET 頭部型と過大評価して頭部偽陽性で診断、1 例で体尾部病変を PET 体部型と過小評価して尾部偽陰性で診断していた。

PET びまん型の 2 症例中、1 例は体尾部病変で PET の頭部集積は偽陽性であった。

PET 検出なしの症例は病理では頭部病変であった。

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可能性、欧米人に比べて手術しなくてもオクトレオチドで治療できる軽症型が多いため病変の PET 集積が弱くコントラストがつきにくい可能性が考えられた。

軽症型が多いことより、非典型例や手術の難しい頭部局在型は自然軽快を待ってオクトレオチドによる内科的治療で経過観察するのもよい選択であると考えられた。

両親由来の K_{ATP} 遺伝子異常は、全てびまん型であり P E T 検査の対象外と考えられた。

また、父由来の K_{ATP} 遺伝子異常の P E T で局在型は 6 割、局在型の 7 割は頭部であった。

さらに、P E T 検査では、病変局在を示しても広がりやを反映しない場合があり、腓頭部の偽陽性、腓体・尾部の偽陰性に注意が必要である。

非典型的局在病変（散在性小局在型・散在性大局在型）は、P E T 診断の限界であり、正確に診断出来なかった。

E. 結論

18F-DOPA PET 検査は局在型の先天性高インスリン血症の病変部位診断には極めて有用な検査であるが、腓頭部の偽陽性、腓体・尾部の偽陰性に注意が必要であり、非典型的局在病変（散在性小局在型・散在性大局在型）は、正確な診断が困難である。

F. 健康危険情報
該当なし。

G. 研究発表
1. 論文発表

1) Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. (2014) Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int*, 56, 467-476

2) 増江 道哉, 西堀 弘記, 高田 勲矢, 依藤 亨

先天性高インスリン血症の 18F-DOPA PET による局在診断と治療予後

日本小児科学会雑誌 118 巻 9 号
Page1342-1349(2014.09)

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表 KATPチャネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の31症例

No.	由来/K _{ATP}	性	現年齢	PET診断	ASVS診断	手術診断	手術年齢	急性期治療	現在までの治療経過	合併症	神経学的後遺症
手術あり症例									(術前治療)		
1	両/ABCC8	男	3y8m	びまん		びまん	4m	オクト25 μ	亜全摘:オクト継続→オクトLAR15mg/月		
2	両/ABCC8	女	6y1m	びまん		びまん	5m	ジアゾ・オクト15 μ	亜全摘:インスリン投与開始継続中	胆石 糖尿病	後頭葉白質萎縮
3	両/ABCC8	女	8y4m	びまん	頭部	びまん	切除なし	オクト11 μ	切除せず:オクト継続→オクトLAR6mg/月		
4	父/ABCC8	女	5y11m	びまん		巨大局在	4m	グルカ・オクト18 μ	亜全摘:インスリン投与開始継続中	胆石 糖尿病	
5	父/ABCC8	男	7y5m	びまん	体尾部	体尾部	1y7m	輸液・ジアゾ	体尾部切除:コーンスターチ→治癒(4y1m)		
6	父/ABCC8	男	1y2m	体尾部		体尾部	11m	オクト15 μ	体尾部切除:術後治癒		
7	父/ABCC8	女	8y2m	鉤部	鉤部	鉤部	1y6m	オクト11 μ	鉤部切除:術後治癒		
8	父/ABCC8	女	5y10m	頭部		鉤部	7m	ジアゾ・オクト10 μ	鉤部切除:術後治癒		てんかん
9	父/ABCC8	女	1y6m	頭部		頭部	8m	オクト20 μ	頭部切除:術後治癒		
10	父/ABCC8	男	3y11m	頭部		頭部	3m	オクト30 μ	頭部切除:術後治癒		
11	父/KCNJ11	男	5y1m	頭部		頭部	3m	輸液	頭部切除:術後治癒		
12	父/ABCC8	女	2y3m	頭部		頭部	4m	輸液・オクト24 μ	頭部切除(取り残し):オクト継続→オクト5.9 μ		
13	父/ABCC8	男	1y11m	頭部		頭体部	6m	輸液・オクト40 μ	頭体部切除(Roux-en-Y再建):術後治癒		
14	父/ABCC8	男	5y1m	体部	体尾部	体部	3m	オクト23 μ	体部切除:術後治癒		
15	父/ABCC8	女	8y11m	体部		体尾部	6m	輸液	体尾部切除:術後治癒→5歳よりボグリボース	耐糖能異常	
16	父/ABCC8	男	4y9m	検出なし	頭部	頭部	9m	輸液・ジアゾ	頭部切除:術後治癒		
手術なし症例									(最大治療)		
17	父/ABCC8	男	1y4m	びまん				オクト25 μ	→オクト1.6 μ	胆石	
18	父/ABCC8	男	2y6m	びまん				オクト6.3 μ	→オクト5.5 μ		
19	父/KCNJ11	女	3y10m	びまん				オクト23 μ	→治癒(3y4m)		
20	父/ABCC8	男	6y6m	びまん				オクト14 μ	→治癒(3y3m)		
21	父/ABCC8	女	6y10m	びまん				オクト2.3 μ	→治癒(6y0m)		
22	父/ABCC8	男	7y6m	びまん				ジアゾ	→治癒(4y1m)		
23	父/ABCC8	女	9y0m	びまん				ジアゾ・オクト3.2 μ	→治癒(5y11m)		
24	父/ABCC8	男	20y1m	びまん				ジアゾ	→治癒(4y)→17歳よりボグリボース	耐糖能異常	
25	父/KCNJ11	男	1y6m	頭体部				オクト25 μ	→オクト3.4 μ		
26	父/ABCC8	女	2y2m	頭部				オクト4.8 μ	→オクト1.8 μ		
27	父/ABCC8	男	2y7m	頭部				ジアゾ	→治癒(2y2m)		
28	父/ABCC8	男	2y7m	頭部				オクト8.5 μ	→治癒(1y6m)		
29	父/ABCC8	男	3y2m	頭部				オクト15 μ	→オクトLAR15mg/月		
30	父/KCNJ11	女	3y11m	頭部				オクト5.8 μ	→オクト3 μ		
31	父/ABCC8	男	5y11m	尾部				ジアゾ	→治癒(1y10m)		

両:両親由来の遺伝子異常 父:父親由来の遺伝子異常 y:年齢 m:月齢 μ : μ g/kg/日 オクト:オクトレオチド ジアゾ:ジアゾキサイド グルカ:グルカゴン
 →の右は現在の状態を示す. 治癒は内科的治療中止で()内は治癒年齢を示す.

[IV] 添付資料

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド
持続皮下注射療法の有効性・安全性に関する臨床試験
(SCORCH study)

研究実施計画書

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
〒534-0021 大阪市都島区都島本通2丁目13番22号
TEL 06-6929-1221
FAX 06-6929-1090
E-mail : scorch-study@med.osakacity-hp.or.jp

研究事務局：大阪市立総合医療センター 臨床研究センター

〒534-0021 大阪市都島区都島本通2丁目13番22号
TEL 06-6929-1221
http://www.osakacity-hp.or.jp/ocgh/department/bumon/k_c.html

目 次

- 0. 概要
 - 0.1 目的
 - 0.2 対象
 - 0.3 方法
 - 0.4 目標症例数と研究期間
 - 0.5 研究デザイン
 - 0.6 問合せ先
- 1. 目的
- 2. 背景情報
- 3. 対象
 - 3.1 適格規準
 - 3.2 除外規準
- 4. 治療薬剤と投与方法について
 - 4.1 治療薬剤
 - 4.2 投与方法
 - 4.3 副作用
 - 4.4 投与に使用する器材
 - 4.5 持続血糖測定装置
- 5. 研究の方法
 - 5.1 デザイン
 - 5.2 登録の手順
 - 5.3 治療計画
 - 5.4 補助診断
 - 5.5 観察及び検査項目（別表 1）
- 6. 目標症例数および研究実施期間
- 7. データの収集
 - 7.1 データの収集
 - 7.2 データクリーニング
- 8. モニタリング
- 9. 評価項目・方法
 - 9.1 有効性の評価
 - 9.2 安全性の評価
 - 9.3 独立効果安全性評価委員会
- 10. 治療の中止基準
- 11. 有害事象発生時の取扱
 - 11.1 予想される有害事象
 - 11.2 重篤な有害事象
 - 11.3 重篤な有害事象への対応

12. 研究の終了、中止、中断
 - 12.1 研究の終了
 - 12.2 研究の中止、中断
13. 倫理的事項
 - 13.1 患者の保護
 - 13.2 倫理指針への対応
 - 13.3 被験者に説明し同意を得る方法
 - 13.4 医療機関の倫理審査委員会の承認
 - 13.5 利益相反(COI)管理について
14. 被験者の人権への配慮（プライバシーの保護）
15. 研究に参加することにより期待される利益及び起こりえる不利益
16. 患者の費用負担
17. 健康被害の補償および保険への加入
 - 17.1 補償について
 - 17.2 保険
18. 研究資金
19. 試料等の保存
20. 記録等の保存
 - 20.1 研究代表者
 - 20.2 研究参加施設
 - 20.3 研究責任医師
21. 研究結果の総括
22. 研究成果の発表
23. 実施計画書等の変更
24. 参考文献

0. 概要

0.1 目的

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討する。

0.2 対象

生後 2 週以後～1 歳未満のジアゾキサイド不応性高インスリン血症患者。

0.3 方法

ブドウ糖輸液によって血糖値を維持しつつ、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射を $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を上限として開始する。短期血糖上昇効果を持続血糖測定装置を用いて評価したのち、有効例においては、以後の血糖維持効果を、必要なブドウ糖輸液のブドウ糖静注量の減少を指標にして定期的に観察する。所定の観察期間に臨床経過、検査項目、有害事象を集積し、本治療の有効性・安全性を評価する。

0.4 目標症例数と研究期間

目標症例数：5 症例

研究期間：臨床研究登録後～平成 29 年 3 月 31 日

0.5 研究デザイン

介入研究：多施設共同非盲検試験

0.6 問合せ先

研究事務局：大阪市立総合医療センター 臨床研究センター

研究代表者：依藤 亨

〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2 丁目 13 番 22 号

TEL 06-6929-1221

FAX 06-6929-1090

E-mail : scorch-study@med.osakacity-hp.or.jp

1. 目的

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症患者の低血糖に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有用性・安全性を検討する。

2. 背景情報

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。この時期の重症低血糖は高頻度に重篤な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。一過性の病型と持続性の病型があり（表 1）、前者は通常生後 3-4 週以内の経過で自然軽快するが、後者は以後も持続し、その多くは遺伝子異常によるものと推定されている。従来我が国では、内科的治療としては高濃度ブドウ糖持続輸液とジアゾキサイド内服のみが保険適用であったが、重症持続性例の大部分を占める K_{ATP} チャネル遺伝子 (*ABCC8*、*KCNJ11*) 異常による本症はほとんどがジアゾキサイド不応性である。内科的治療に反応不良な場合は、以前から 95%以上の膵垂全摘が行われてきたが、術後低血糖がコントロールされた症例の大部分に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症してきた（文献 1）。近年になって本症に膵全体に異常 β 細胞が広がるびまん型と局所に限局する局所型があることが判り、局所性病変は遺伝子検査・ ^{18}F -DOPA PET による局在診断に基づいた病変部の部分切除により治療できることが明らかになり（文献 2）、我が国でも局所型本症の診断・治療体系が確立された（文献 3、4）。しかしながら、びまん性病変を持つものや膵頭部局在病変を持ち、部分切除困難な例に対しては従来の困難が残存している。

オクトレオチドは、持効性ソマトスタチンアナログで、本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており（文献 5-10）、日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている（文献 11）。頻回皮下注射、持続皮下注射ともに行われ、いずれも有効性が報告されている。我が国でのオフラベル使用例の 15 例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち 3 例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治療したことが示されている（文献 12-13）。すなわち、オクトレオチド皮下注射治療は、ジアゾキサイド無効の本症に対して短期・長期治療に有用である可能性があり、症例によっては膵垂全摘による医原性糖尿病の発症を回避できる可能性もある。しかしながら、現在まで系統だった臨床試験がないため、国内外で本症を適応とした保険承認はなく、その有効性・安全性の早急な評価が求められている。

表 1. 先天性高インスリン血症の病因分類

先天性	持続性 (非症候群性)	K_{ATP} チャネル遺伝子異常 <i>SUR1 (ABCC8)</i> <i>Kir6.2 (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
	持続性 (症候群性)	Beckwith-Wiedemann 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a、1b、1c など	
	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 母体リトドリン塩酸塩投与後 <i>HNF4A</i> 異常症	AD
後天性		インスリン過多投与 インスリノーマ Adult nesidioblastosis 胃バイパス術後 胃食道逆流(Nissen)術後	

*AD、常染色体優性遺伝：AR、常染色体劣性遺伝