

## 先天性高インスリン血症に関する研究

**研究要旨** 新生児期・小児期の持続性低血糖症の主たる原因である先天性高インスリン血症は、適切に治療されないと高度の中枢神経後遺症をきたす。内科治療困難な場合は膵切除が行われてきたが、盲目的な膵垂全摘を行うと大部分の患者にインスリン依存性糖尿病が発症する。本症の適切な治療のためには、小児内分泌科医、小児外科医、新生児科医、病理医、放射線科医の協力による高度な診療体制が必要であるが、疾患の希少性から多くの症例の経験が困難であった。本研究では、昨年度小児内科・小児外科の協力により minds の手順に沿って診療ガイドラインを作成したが、今年度はより広範囲に本ガイドラインを周知するため、ガイドラインの minds ライブラリへの公開、英文版の作成、投稿、公表を行ったほか、書籍化、解説論文の作成、出版を行った。さらに、次期改訂に備えて、わが国におけるより良いエビデンス集積のために本邦で行われた外科治療の全国実態調査を行ったほか、診断のためのバイオマーカーのカットオフ値を多施設からのデータを集積して報告、提案した。

### 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）

金森 豊（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部 外科、医長）

### A 研究目的

新生児・乳児の希少難治性疾患で、高度の内科的・外科的診療体制が必要とされる先天性高インスリン血症の適切な診療のために作成した診療ガイドラインのより広範な使用を目指し、国内外に向けて広報活動を行った。また、今後の改訂に向け、この領域のより質の高いエビデンスを集積するため、本症の診断精度を上げるための低血糖時バイオマーカーのカットオフ値の検討と、わが国における外科治療の実態調査を行った。

先天性高インスリン血症の診断は、特に乳児期以降発症の場合はインスリン上昇が比較的軽度で容易でないことが多い。本研究では多数症例について、低血糖時のインスリン、ケトン体、遊離脂肪酸などのバイオマーカーを収集し、適切なカットオフ値を設定することを目的とした。

また、外科治療に関して、18FDOPA-PET 検査が

わが国でも施行されるようになり、先天性高インスリン血症の限局性過形成性病変が診断されるようになってきたことを受けて、現在のわが国における先天性高インスリン血症の外科手術症例の実態を把握することを目的として研究を企画した。

### B 研究方法

昨年度日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の協力により、本症の診療に経験の深い医師が委員として参加した診療ガイドラインをより広範囲に周知するため、下記の活動を行った。

- (1) 英文版の作成
- (2) Minds ガイドラインライブラリに掲載
- (3) 書籍として出版
- (4) 解説論文の公開

また、次期改訂に向けて、より良いエビデンス構築のために下記の活動を行った。

- (1) 診断のためのバイオマーカーカットオフ値の検討

大阪市立総合医療センター、東京都立総合医療センター、春日井市民病院において取り扱った先天

性高インスリン血症 298 例について、低血糖時のインスリン、遊離脂肪酸、ケトン体分画のデータを集積した。また、コントロールとして高インスリン血症以外の原因による低血糖をきたした 58 例のデータを同様に集積し、診断のためのカットオフ値を決定した。これは、過去世界最多の報告例の集積である。

## (2) わが国における外科手術を施行例の実態調査

わが国において、先天性高インスリン血症による低血糖で治療が必要となった患児のうち、18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を受けた患児の実態を把握するために、全国アンケート調査を施行した。調査対象とした施設は、日本小児外科学会が認定している、小児外科認定施設とその関連施設の全国 159 施設として、まず一次調査を施行し、18FDOPA-PET 検査を施行したのちに手術治療を施行した症例の有無を調べた。アンケート項目：患児の調査時年齢、性別、手術時年齢、遺伝子検索の有無とその結果、術前診断検査の結果（18FDOPA-PET 検査、ASVS（arterial stimulation venous sampling test）、術前診断、手術術式、手術中の診断法（肉眼的所見、超音波検査、術中迅速診断）とその有効性、術中合併症、術後合併症、最終病理診断。

### （倫理面への配慮）

ガイドライン周知のための活動では、既作成のガイドラインの広報のみで、個人情報を取り扱っていない。バイオマーカーカットオフ値の作成については、大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、外科手術を施行した症例の診療現況調査のための調査票については、国立成育医療研究センター倫理審査の承認を得（研究番号：1332 号）またアンケート施行には日本小児外科学会の承認を得て施行した。

## C 研究結果

上記について下記の結果（成果）を得た。

### ガイドライン周知に関して

- (1) 英文版を作成し、peer review journal に投稿、採択、出版された
- (2) 日本医療機能評価機構のガイドライン評価を受け、Minds ガイドラインライブラリに掲載された
- (3) 日本小児内分泌学会ガイドライン集の一部として収載し、出版された。
- (4) 医学雑誌記事の一部としてガイドラインの解説論文を公開した。

### 新規エビデンスの収集に関して

- (1) 低血糖時バイオマーカー  
本症とコントロールの比較では、低血糖時の血糖 30 vs 46.5 mg/dL、インスリン 9.9 vs 感度以下  $\mu$  U/mL、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745  $\mu$  mol/L、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660  $\mu$  mol/L であった。診断の困難なことが多い生後 5 か月以降では、低血糖時のインスリン  $> 1.25 \mu$  U/mL, FFA  $< 1248 \mu$  mol/L, ヒドロキシ酪酸  $< 2000 \mu$  mol/L をカットオフとすると感度 (97.5, 96.2, 95.2%)、特異度 (84.2, 89.3, 92.3%) となり、良好に診断できた。

### (2) 外科治療

123 施設から回答を得た (77.4% の回答率)。症例があると回答した施設は 6 施設で、症例数は 14 例であった。この 6 施設には、二次調査として、以下に掲げるような診断治療に関する詳細な情報を質問して 6 施設すべてから回答を得た (100% 回答率)。結果 (別添: 図 (資料 1)、表 (資料 2)): 手術を施行した 14 例の患児の年齢分布は、0 歳から 11 歳で平均 4.9 歳であった。10 例は男児、4 例が女児であった。遺伝子検索の結果は、10 例が父方の ADCC 遺伝子の変異を認め、3 例が父方の KCNJ11 遺伝子の変異を認めた。1 例は ADCC8 遺伝子や KCNJ11 遺伝子の異常が検出されなかった。

18FDOPA-PET 検査では、1例にびまん性取り込みありと診断され、1例では取り込みなしと診断されたが、この2例はASVS検査でそれぞれ尾部限局性病変、頭部限局性病変と診断されて手術治療の適応とされた。他の12例では18FDOPA-PET 検査で限局性病変と診断されて手術治療がされた。6例は頭部病変、1例は頭・体部病変、2例は体・尾部病変、3例は体部病変であった。びまん性病変と診断されて手術を施行した症例はなかった。これらの病変特定は、本研究の分担研究者である増江医師が開発した pancreas percentage theory にのっとして診断されたものである。手術時年齢は、2か月から23か月まであり、平均は8.7歳であった。そして、14例中12例は1歳以下で手術がされていた。

手術術式は、4例で核出術が施行されていた。そのうち3例は頭部病変、1例は体部病変であった。また2例では1回目の核出ののちに追加で病変の切除がされていた。しかし3例では切除断端の病変が陰性であることが確認できていなかった。他には、4例で体尾部切除、1例で尾部切除、4例で頭部切除、空腸を使用したルーワイ再建術、1例では鉤部、体尾部切除（85%切除）が行われていた。

術中病変診断には、肉眼所見が10例で病変同定に有効であったと回答し、超音波検査は7例で施行されたが1例でのみ有効であったと回答された。術中凍結切片による診断は14例すべてに施行されて、すべて有効であったと回答された。

最終病理診断は、6例が頭部病変、2例が頭・体部病変、1例が尾部病変、3例が体部病変、2例が体・尾部病変であった。術前18FDOPA-PETで限局性病変と診断された12例中11例は術前診断された病変が術後最終病理病変と一致していた。1例は、術前に頭部病変と診断され、術後病理で頭・体部病変と診断された（false negative）。

合併症としては、術中には1例で胆管損傷があり修復がされていた、また、術後に胃幽門通過障害

が遷延して幽門形成術が施行された症例が1例あった。創部感染が1例で認められた。術後に一過性に低血糖を示した症例は3例あり、術後間もない1例では現在も低血糖がみられていた。術後高血糖になった症例はなかった。

#### D 考察

本疾患では新生児、乳児期の管理が患者予後に大きな影響を与えるが、希少疾患であるため、各医療施設における経験数は乏しいのが現実である。従って診療ガイドラインの役割は極めて重要である。我々が作成したエビデンスベースの診療ガイドラインは国際的にも初めてのものであり、英文版の作成を始め、国内外で公開した。

しかしながら、超希少疾患である本症の診断と治療については十分なエビデンスが不足しているのも事実である。診断面では、乳児期以降の本症が正しく診断されていないことが多く、海外の総説にあげられるカットオフ値も単独施設の小規模な経験によるものがほとんどである。本研究で設定することができたカットオフ値は今後の本症診断に大きく寄与するものと考えられた。

また、外科治療について、わが国では、検索し得た限りでは18FDOPA-PET 検査が導入されてから、14例が手術治療を施行されており、そのすべてが限局性病変と診断されて手術治療が施行されていた。びまん性病変に対しては、内科的治療が施行されている可能性が示された。また18FDOPA-PET 検査は多くの症例でその病変分布を正確に検出できていたが、術中に切離線を決めるためには、術中迅速診断は欠かせない検査であることも示された。これは、病変が皮膜をかぶっておらず、タコ足状の分布を示すことがあるために切除断端の陰性を示すことが重要であるという従来から指摘されている注意点を裏打ちする結果であった。また核出術では、切除断端の病変陰性を確認することが難しく、病理診断も断端陰性との確定診断に至っていない症例が多いこ

とが明らかとなり、核出という術式選択する際には注意が必要である。断端陰性が証明されない場合には、追加切除を行うと主膵管損傷の可能性があるため、膵部分切除に移行することが無難ではないかと考えられた。

また今回の結果からは、びまん性病変では手術治療が行われていないことが想像されるが、この場合には内科治療が妥当なのか、あるいは手術治療を導入すべきなのかについては結論が出せないと考えるので、今後の症例集積が重要と考えている。

## E 結論

世界初の学会レベルでの公式な手順に沿った先天性高インスリン血症診療ガイドラインを作成し、公開した。今後より多くの媒体を用いた広報を行うとともに、より良い次期改訂のためのエビデンスの収集のための準備が行えた。一方、希少性ゆえのエビデンスの乏しさもあり、今後さらにエビデンスを集めて改訂していく必要がある。そのために、外科、内科双方から新たなエビデンスの収集を行い一定の成果を上げることができた。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

(1) Yorifuji T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. Clin Pediatr Endocrinol. 2017; 26 (3): 127-152

(2) Sakakibara A, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. Pediatr Diabetes. 2017 Jun 9. doi: 10.1111/pedi.12548.

(3) 依藤 亨 先天性高インスリン血症診療

ガイドライン 小児科臨床 2017; 70: 153-159.

(4) 日本小児内分泌学会・日本小児外科学会 先天性高インスリン血症診療ガイドライン 小児内分泌学会ガイドライン集 pp248-275, 中山書店(東京)2018.2.15 刊行

(5) Yutaka Kanamori, Toshihiko Watanabe, Tohru Yorifuji, Michiya Masue, Hideyuki Sasaki, Masaki Nio. Case series of congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18FDOPA-PET examination in Japan: a nationwide survey. (submitted for publication)

## 2 学会発表

(1) 2017.04.21 榊原杏美ほか 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討 第90回日本内分泌学会(京都)

(2) 2017.09.30 榊原杏美ほか 小児における高インスリン性低血糖症診断時の臨床検査値についての検討. 第51回日本小児内分泌学会(大阪)

(3) 2017.10.13 川北理恵ほか 先天性高インスリン血症の診断: 低血糖時の生化学プロフィールの検討 第59回日本先天代謝異常学会(川越)

(4) 2018.05.23-25 金森豊、渡辺稔彦、佐々木英之、仁尾正記. 18FDOPA-PET 検査を施行し手術治療を行った先天性高インスリン血症症例のわが国における現状調査. 第55回日本小児外科学会学術集会、(新潟、発表予定)

## H 知的財産権の出願・登録状況

なし