

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

先天性高インスリン血症に関する研究

研究分担者

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 診療部長）

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

日本の先天性高インスリン血症に対する我が国における外科治療の現状を全国調査した。この結果、14例の症例で詳細な検討が可能であった。これらの症例はすべて限局性の膵インスリン分泌細胞過形成性病変を有するもので、的確な術前診断のもと安全に手術治療が行われていた。術後経過も順調な症例がほとんどで、予後良好であった。しかし、びまん性の病変に対する手術治療例はなく、今後はびまん性病変に対する治療方針の検討が必要である。また、先天性高インスリン血症を含め、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を広く成人領域まで調査する目的で、患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の計1710診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。予備調査票では、878診療科より返信を得て998例の症例を把握した。今後2次調査によって我が国での内因性高インスリン性低血糖症の診療実態、合併症・後遺症の現状、患者のQOLを調査する。

A. 研究目的

- 先天性高インスリン血症の外科治療
先天性高インスリン血症診断法の進歩により、膵インスリン分泌細胞の限局性過形成性病変の存在が明らかになってきたことを受け、我が国の外科治療の現状がどのようなものかを調べるために、平成29年度に全国調査を行いその結果を平成30年度にまとめたので報告する。
- 内因性高インスリン血症実態調査
先天性高インスリン血症を含む内因性高インスリン血症では、切除可能なインスリンローマを除いて、治療方針が確立しておらず、また膵切除等の外科治療後の糖尿病などの合併症に苦しむ患者もまれではない。個々

にまれな疾患が多く、その実態が明らかでなかった。本研究では、小児、成人を含めた内因性高インスリン血症の全国調査により実態を明らかにする。

B. 研究方法

- 先天性高インスリン血症の外科治療
先天性高インスリン血症において、膵インスリン分泌細胞の過形成病変の分布を調べる18F-DOPA PET(18 fluoro -L-dihydroxyphenylalanine-positron emission tomography)CT試験を施行して、かつ外科治療を行った症例を、日本小児外科学会認定施設ならびに教育関連施設159施設に対してアンケート調査の形で調査し

た。調査症例は、2000年から2017年までに、18F-DOPA PET 検査を施行してかつ手術治療を行った先天性高インスリン血症症例の有無を一次アンケート調査で確認し、症例のある施設には二次調査としてその詳細をさらにアンケート調査で回答を得た。二次調査の内訳は、症例の年齢、性別、手術治療時の年齢、遺伝子検索の結果、18F-DOPA PET 検査の結果、その他の診断検査施行の有無 (ASVS : arterial stimulation venous sampling 試験)、術前診断、術中診断(肉眼所見、超音波検査、病理迅速診断)、手術術式、術中合併症、術後経過、術中病理診断、術後病理診断などについて質問した。一次調査の結果は、123施設から回答を得た(回答率77.4%)。そのうちで6施設から症例があるとの回答を得て、合計症例数は14例であった。二次調査用紙がこの症例ありの6施設に送られ、すべての施設から回答を得て、14例の症例について詳細な検討を行った。

● 内因性高インスリン血症実態調査
先天性高インスリン血症を含め、内因性高インスリン性低血糖症の診療状況を広く成人領域まで調査する目的で、患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児科、新生児科、小児内分泌科、成人内分泌代謝科の計1710診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。対象は、一過性・持続性先天性高インスリン血症、インスリノーマ、平田病、非インスリノーマ低血糖症候群(NIPHS)、その他である。NIPHSには、食後反応性低血糖症、上部消化管術後低血糖症、成人発症膵島細胞症を含めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立成育医療研究センター研究倫理委員会の承認(No.1332)を得て、かつ日本小児外科学会の承認を得て施行した。全国調査については、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受けた(No.1812106)。

C. 研究結果

● 先天性高インスリン血症の外科治療

(1) 性別・年齢(資料・表1)

10例が男児、4例が女児であった。年齢分布は0歳から11歳(平均4.9歳)であった。

(2) 遺伝子検索(資料・表1)

13例が明らかな遺伝子変異を父方 allele に認めた。そのうち、10例は K_{ATP} チャンネルをコードする *ABCC8* 遺伝子変異を、3例は *KCNJ11* 遺伝子変異を認めた。

(3) 術前検査と診断(資料・表1)

14例全例が18F-DOPA PET 検査を施行された。このうち1例はびまん型、1例は病変検出なし、と診断されていた。この2例はいずれも、ASVS 検査が施行されて、限局型と最終的に判断されて手術治療の方針となっていた。この2例以外の12例では、18F-DOPA PET 検査で限局性病変と診断されて手術治療の方針となっていた。診断された病変の存在は、頭部6例、頭・体部1例、体・尾部2例、体部3例であった(資料・図1)。これらの限局性病変は、増江によって報告されている、pancreas%理論に基づいて診断された。

(4) 手術治療

手術時年齢は2か月から23か月(平均8.7か月)であった。12例は乳児期(1歳未満)に手術が施行されていた。術中の診断では、7例が術中超音波検査を施行されていたが

有効とされたのは 1 例のみであった（資料 1. 表 1）。肉眼所見は 11 例で診断に有効と回答された。またすべての症例で術中迅速病理診断が提出されていて、有効と回答された（資料・表 1）。これらの診断をもとに術式が選択されていた（資料・図 1）が、膵区域切除が 9 例で施行され、その内訳は、頭・体部切除、ルーワイ再建が 4 例、体・尾部切除が 4 例、尾部切除が 1 例であった。1 例は術前に膵鉤部と体部の病変が指摘され、膵鉤部・体・尾部を切除する 85% 切除が施行されていた。また 4 例では病変の核出術が施行されていたが、そのうちの 3 例は術中迅速病理診断では、切除断端陰性が明らかではなかった。また 1 例では追加切除した際に、膵管が露出したとの記載があった。臨床的に血糖値が上昇していることで病変切除できたと判断した症例もあった。術中合併症は、膵頭部切除時の総胆管損傷（術中修復）が 1 例あった。術後合併症としては、胃排泄遅延で幽門形成を施行した症例が 1 例、創部感染で保存的に加療された症例が 1 例あった。

（ 5 ）術後病理診断（資料 表 1・図 1）

18F-DOPA PET 検査で限局性とされた症例は 12 例あったが、11 例は術前検査と同じ病変分布であった。1 例のみ、頭部病変と術前診断されていたが術後に頭・体部病変と診断された。18F-DOPA PET 検査で、びまん性、陰性と診断された 2 例は ASVS 検査で限局性と診断され術後に限局性病変が確認された。

（ 6 ）術後経過

10 例は術後血糖値が安定して経過した。3 例では術後の低血糖が一過性にみられたが、その後血糖値は安定した。1 例は術後間もなく、アンケート実施には低血糖が遷延し

ており保存的治療が継続されていた。

● 内因性高インスリン血症実態調査
予備調査を送付した、全 1710 診療科のうち、878 診療科より返信を得た（返信率=51.3%）。998 例の症例を把握し、内訳は以下の通りであった。

（小児）

一過性先天性高インスリン血症 260

持続性先天性高インスリン血症 194

インスリノーマ 13

平田病 1

NIPHS 31

その他 4

不明 15

（成人）

インスリノーマ 256

平田病 35

NIPHS 197

D. 考察

● 先天性高インスリン血症の外科治療

先天性高インスリン血症はびまん性の膵インスリン分泌細胞過形成症として従来認識されており、不可逆性の低血糖性脳細胞障害を防ぐためには、膵垂全摘が外科的治療として行われてきた。しかしこの治療により術後長期にわたって糖尿病やそれに合併する様々な疾患に患児は悩まされてきた。しかし近年の同疾患に対する診断法の進歩により、父方 allele の K_{ATP} チャンネル遺伝子変異がある患児ではおよそ 60% において限局性の膵インスリン分泌細胞の過形成病変であることが明らかになってきた。このような限局性病変に対する手術療法は、病変の完全切除と、糖尿病合併の回避が可能になった。このような進歩をふまえて 2017

年に先天性高インスリン血症診療ガイドラインが依藤らによって発表されたことや、世界的に診療の現状を報告する論文や症例をまとめた論文が報告されたことを受け、現在我が国での外科治療がどのように行われているかを調査する必要性を感じて今回の調査を行った。

その結果、術前に限局性病変と診断された14例に手術治療が施行されていることが明らかになった。12例は18F-DOPA PET検査で限局性と診断され、2例はASVS検査で限局性が強く疑われ手術治療が施行された。18F-DOPA PET検査はかなりの診断率で限局性病変を指摘できるが、中には検出が難しい症例があることも知っておく必要がある。また厳密な病変の分布は明らかにできない可能性もあり、この検査の限界も十分に理解しておくことが重要と思われる。そのため限局性と診断されても、実際の切除ラインの決定は術中の迅速病理診断で行う必要がある。外科医としてはこの点を十分に理解しておくことが重要で、そのためには術中迅速病理診断で切除断端が陰性であることを明らかにする方法論を確立する必要がある。実際、今回の調査では4例に核出術が行われていたが、切除断端が病変陰性であることを確認するにはかなりの困難があることが病理診断レポートから推測された。核出では切離面は曲面になっており、小さな標本での断端陰性を確認することはかなり難しいことで、迅速病理診断も断端陰性を確定できない、とした症例が存在した。そのような症例では、臨床上血糖値の上昇から切除できたと判断するなどの次善の判断が行われていた。また完全切除を目指して、追加で核出を行った症例では膵管

が露出し膵管損傷の危険性があったことも示されていた。我々の経験でも、過形成性病変はタコ足状に複雑な広がりを示す症例もあり、切除断端陰性を確認することは実際上かなり難しい事であると認識している。さらには迅速診断で切除断端陰性を診断することは病理医にとってもかなりプレッシャーのかかる仕事である。我々は、今回明らかになった核出に関する問題点を考慮して、病変切除に際しては基本的には膵区域切除を推奨したいと考えている。この切除方法だと切除断端は平面になり迅速病理診断も判断がしやすくなると思われる。また膵管損傷の危険性を考えて、核出術は膵鉤部に限局した小病変に限る、ということを推奨したい。

また、膵頭部切除、という術式が4例で施行されているが、これはかなり特殊な術式と考えられ、成人領域でも習熟していない外科医が多い。術中合併症として1例に総胆管損傷があったが幸いこれは術中に修復されている。注意深く行えば可能な術式と思われるが、門脈、上腸間膜静脈、上腸間膜動脈、総胆管の損傷や、十二指腸血行障害、膵液漏などの重篤な合併症を起こしうる術式であることは十分に認識しておく必要がある。先天性高インスリン血症は内科的な治療を継続するうちに次第に症状が軽快するものもあり、びまん型では4.2歳、限局型では2.5歳で軽快したとのデータも報告されている。このような事実を勘案すると、膵頭部病変は内科的治療が可能であればそちらを優先させるべきとの考え方も支持されるべき一つの意見と考える。最後に、今回の調査ではびまん型と診断された病変に手術を行った症例はなかった。

最近の傾向としてびまん型は内科的治療を行って症状軽快を待つという考え方が一般的と理解している。しかし保存的治療で症状軽快が得られない場合には、従来通り膵垂全摘を行うべきかについてはいまだ結論が出ておらず、今後の課題の一つである。

● 内因性高インスリン血症実態調査

一般に希少疾患と考えられている内因性高インスリン血症について、多くの患者を把握した。今後、2次調査によりこれらの患者の診療実態、予後、QOLを明らかにし、より良い診療方針の策定、孤立しがちな患者の支援体制確立の基礎資料としたい。

E. 結論

我が国における本症に対する手術治療は、的確な術前診断のもとに限局性病変についてのみ行われており、その成績は良好なものであった。今後はびまん性病変に対する外科治療の妥当性や方向性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int*; 34: 1093-1098, 2018.

(2) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症 小児の治療指針 小児科診療 81 巻増刊 pp 627-629, 2018.

2. 学会発表

(1) 金森豊、渡辺稔彦、田原和典、大野通暢、山田洋平、朝長高太郎、沓掛真衣、藤田拓郎、菱木知郎、藤野明浩義岡孝子. 18F DOPA-PET 検査にて限局性病変と診断された先天性高インスリン血症の病変切除に際して、術中肉眼所見と病理所見を加味した膵切除範囲決定に関する考察. 第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会、東京 2018/10/26

(2) Yutaka Kanamori. Recent dynamic change of the surgical treatment strategy for congenital hyperinsulinism-From a nationwide survey in Japan and experience in our center-. 70th Annual Congress of the Korean Surgical Society at Seoul, Korea, 2018/11/1

(3) 山田勇氣, 北山 称, 大矢知真希, 樋口真司, 川北理恵, 畑毛一枝, 加藤 勝, 高橋 透, 依藤 亨. Beckwith-Wiedemann 症候群における低血糖の重症度と遺伝子型の関連. 第52回日本小児内分泌学会(ポスターP1-6-7、東京) 2018.10.05

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし