

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  
総合研究報告書

**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

新生児、乳児期に難治性低血糖症をきたす先天性高インスリン血症は、中枢神経障害を回避するために内科治療から外科治療にわたる多分野の協力による迅速な治療が必要な疾患である。しかしながら、本症は超希少疾患であるため国内外にエビデンスにもとづいた診療ガイドラインがなく、個々の医療機関、患者も孤立して手探りの治療を行う現状で、医療行政上の支援も乏しい状況であった。本研究では、これらの状況を改善するため小児外科学会、小児内分泌学会合同でエビデンスベースの診療ガイドラインを世界で初めて策定、公開した。また、将来の改訂に備えてより良いエビデンスを収集するため、診断のための検査値のカットオフの検討、国内で行われた外科治療の実態調査を行った。さらに、成人への移行期をふくめ生涯にわたる支援体制を策定するための基礎資料として先天性高インスリン血症と類似の病態を含めた内因性高インスリン性低血糖症の小児 成人期にわたる全国実態調査を開始した。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症は小児の希少難治性疾患である。疾患の希少性から、個々の医療機関における経験が少なく、また医療者が参考にできる診療ガイドラインも存在しなかった。さらに、正規の臨床試験を行うことも困難で、保険承認された治療手段が限られる、十分な保険医療行政上のサポートが策定されないなどの状況から孤立した患者がさまざまな困難に直面してきた。本研究では、これらの現状を改善するために、下記の研究を行った。

- (1) 診療ガイドラインの策定
- (2) 診断のためのカットオフ値の検討
- (3) 外科治療の実態調査
- (4) 内因性高インスリン性低血糖症の小児-成人におよぶ実態調査

B. 研究方法

- 診療ガイドラインの策定  
日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の

協力により本症診療の経験が豊富なガイドライン策定委員を選定して、策定委員会を設立した。策定委員会は Minds のガイドライン策定手順に従い、診療上必要なクリニカルクエスチョンの設定、2016年3月までの国内外の文献上のエビデンスの収集と評価、診療ガイドライン案の策定、両学会での評価、パブリックオピニオン募集の実施を経て、最終的な診療ガイドラインを策定した。

● 診断のためのカットオフ値の検討

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科、東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科、春日井市民病院小児科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。

### ● 外科治療の実態調査

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。

### ● 内因性高インスリン性低血糖症の実態調査

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。

臨床データ、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.743, 1812106）。

### C. 研究結果

#### ● 診療ガイドラインの策定

ガイドラインの対象、目的を明確にしたうえで、診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を同定し、個々の CQ に対する系統的文献検索を行い、それぞれのエビデンスレベルを決定したうえで、CQ に対する推奨の作成、推奨のレベルと個々の項目に対する解説を付与した。作成したガイドラインはパブリックコメントの上で、両学会の承認をえて学会ホームページで公表した（資料 1）。

さらに、ガイドライン周知に関して下記の活動を行った。

（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。

#### ● 診断のためのカットオフ値の検討

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  $\mu\text{U/mL}$ 、ヒドロキシ酪酸 17.5 vs 3745  $\mu\text{mol/L}$ 、遊離脂肪酸 270.5 vs 2660  $\mu\text{mol/L}$  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  $>1.25 \mu\text{U/mL}$ 、FFA  $<1248 \mu\text{mol/L}$ 、ヒ

ドロキシ酪酸 < 2000  $\mu\text{mol/L}$  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、良好に診断できることが明らかになった (資料 2)

● 外科治療の実態調査 (資料 3)

(1) 性別・年齢 (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 (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 (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 (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 (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 (表 1)。これらの診断をもとに術式が選択されていた (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 (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

2 年間としては想定外に多くの症例の存在を把握できた。今後 2 次調査を施行し、重複症例を除外した上で、現行の治療トレンド、後遺症・合併症の実態、患者 QOL を把握する予定。

#### D. 考察

##### ● 診療ガイドラインの策定

多分野の専門医の協力を要する本症に対して、学会合同のガイドラインを正規の手順で作成できたことは小児希少性疾患としては画期的であった。また、本ガイドラインは国際的にも初めてのもので国外からも注目を受けている。ガイドラインは作成するだけでは不十分で、周知をはかる必要がある。本研究でも様々なメディアを通じて周知をはかってきたが、新生児科、一般小児科などガイドライン策定に直接かかわっていない専門科での周知は十分とはいえ、一部不適切な診療が残っている。また、本症は超希少疾患であるため既存のエビデ

スは十分とはいえ、今後さらにエビデンスの集積を行って次期改訂に備える必要があると考えられた。

##### ● 先天性高インスリン血症の外科治療

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。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ているので、今後の症例集積が重要と考えている。

##### ● 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、998 例の患者を把握した。想定より多くの患者を把握できたが、一施設当たりの患者数はほとんどが

10名未満であった。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

世界に先駆けて、先天性高インスリン血症のエビデンスベースの診療ガイドラインを小児内分泌学会、小児外科学会合同で作成した。作成後、周知をはかるため英文化、各種メディアでの発信を行った。また、将来的な改訂に備え、エビデンスの乏しかった診断面について、国内症例の観察研究により自らエビデンスの構築をおこなった。さらに、外科治療においてガイドラインレベルの診療と実際の診療実態を全国調査によって比較した。また、本研究班の目的のひとつである移行期を考えるため、内因性高インスリン血症の診療実態について小児、成人を問わない全国実態調査に着手した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita K, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*; 26: 127-152, 2017
- (2) 佐々木英之、仁尾正記、依藤亨、堀川玲子、長谷川奉延、足立昌功、曾根田瞬、皆川真規、位田忍、米倉竹夫、木下義晶、金森豊、北川博昭、新開真人。先天性高イ

ンスリン血症診療ガイドライン。小児外科; 49: 791-796, 2017.

- (3) Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Nagahara K, Hasegawa Y, Hoshino S, Nagasaka H, Yorifuji T.

Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*; 19:259-264, 2018.

- (4) 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.

- (5) 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

- (6) 依藤 亨ほか 日本小児内分泌学会編 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 中山書店, 2018.2

##### 2. 学会発表

- (1) 依藤 亨 新生児低血糖症診療の新展開 第89回日本内分泌学会 シンポジウム 13-1 (京都) 2016.04.22
- (2) Tohru Yorifuji, Azumi Sakakibara, Yukiko Hashimoto, Yuki Hosokawa, Rie Kawakita. Laboratory Findings of 302 Patients with Hyperinsulinemic Hypoglycemia at Hypoglycemia. 2016 European Society of Pediatric

- Endocrinology P1-P547 (Paris)  
2016.09.10
- (3) 秋葉 和壽, 後藤 正博, 平畑 枝里子, 宮澤 典子, 小森 広嗣, 福澤 龍二, 依藤 亨, 長谷川 行洋 [P6-17] 膵亜全摘 (90%+) を実施したびまん型先天性高インスリン性低血糖症の術中・術後経過 第50回日本小児内分泌学会(東京) 2016.11.16
- (4) 依藤 亨 高インスリン性低血糖症の診断と治療:最近の動向 第26回臨床内分泌代謝 Update (シンポジウム講演、大宮) 2016.11.18
- (5) 榊原杏美、橋本有紀子、川北理恵、細川悠紀、永原敬子、長谷川行洋、星野 伸、依藤 亨 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(ポスター、京都) 2017.04.21
- (6) Watanabe T, Horikawa R, Masue M, et al: Surgical management for focal congenital hyperinsulinism based on pancreas percentage in 18 F-DOPA PET. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons Seattle, USA, 2017.5.29.
- (7) Tohru Yorifuji. Epigenetics in neonatal diabetes mellitus and hyperinsulinism. 10<sup>th</sup> International Meeting of Pediatric Endocrinology. (Invited symposium speaker, Washington D.C.) 2017.09.30
- (8) 榊原杏美、橋本 有紀子、川北 理恵、細川 悠紀、永原 敬子、長谷川 行洋、星野 伸、依藤 亨 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(ポスター、大阪) 2017.09.30
- (9) 川北理恵、榊原杏美、樋口真司、細川悠紀、依藤 亨 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(口演、川越) 2017.10.13
- (10) 依藤 亨 先天性血糖異常症の新しい治療 第91回日本内分泌学会(シンポジウム10、シンポジスト、宮崎) 2018.04.26
- (11) 金森豊、渡邊稔彦、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我が国における現状調査. 第55回日本小児外科学会、新潟、2018.5.31.
- (12) 金森豊、渡辺稔彦、義岡孝子、田原和典、大野通暢、山田洋平、朝長高太郎、藤野明浩、菱木知郎、沓掛真衣、藤田拓郎. 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.
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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

(16) 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, 2018.11.01

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

#### 【資料】

- (1) 先天性高インスリン血症診療ガイドライン
- (2) 小児高インスリン血症性低血糖症の生化学診断のカットオフ
- (3) 先天性高インスリン血症の外科治療
- (4) 一次調査票