

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

我が国の内因性高インスリン性低血糖症の疫学、診療実態に関する研究

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）

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 部長）

研究要旨

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新生児から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系、成人系の計 1717 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。予備調査票で症例経験のある施設を把握し、それらに対して疾患特異的 2 次調査票を送付した。最終的に先天性高インスリン血症 447 例（一過性 197 例、持続性 225 例、不明 25 例）、インスリノーマ 205 例、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）111 例、インスリン自己免疫症候群 22 例を把握し、それぞれの疾患について、発症頻度、治療動向、予後を調査した。本研究により、これまで明らかでなかった本疾患群の疫学と治療の実態が明らかになるとともに、小児から成人に至るまでの多くの unmet needs の存在が明らかになった。

A. 研究目的

● 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ノーマを除いて、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。

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、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）、インスリン自己免疫症候群（平田病）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、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）。

B. 研究方法

● 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 1717 診療科に対し、過去 2 年間の診療

C. 研究結果

● 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 1717 診療科のうち、889 診療科より返信を得た（返信率=51.8%）。うち、312 診療科で過去 2 年間に内因性高インスリン血症により低血糖またその合併症に対する治療経験があり、これら施設に対して疾患特異的 2 次調査票を送付した。青年

合併、性別、発症年齢などにより重複症例を除き、最終的に 785 例の症例を把握した。内訳は以下の通り

先天性高インスリン血症 447

一過性	197
持続性	225
不明	25

インスリノーマ 205

良性	118
悪性	18
良・悪性不明	69

非インスリノーマ低血糖症候群 111

上部消化管術後	33
食後反応性	57
成人膵島細胞症	10
分類不明	11

インスリン自己免疫症候群 22

（先天性高インスリン血症）

一過性、持続性とも新生児例がほとんどであったが、持続性症例では年長になっての診断例も見られた（図 1）。表 1 に全例のまとめを示す。

発症頻度

一過性	13600 出生に 1 人
持続性	31600 出生に 1 人

性別

一過性	男児 63.5%	女児 36.5%
持続性	男児 53.3%	女児 46.7%

一過性では有意に男児の比率が高く、持続性では発症頻度に性差が見られなかった。治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、一部の症例にステロイド、グルカゴンが使用されていたが、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった（表 2）。注目すべき点

として、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と 18F-DOPA PET の膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、過去 10 年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられる（表 3）。

（インスリノーマ）

インスリノーマの発症数、年齢分布、女性に多い発症頻度、悪性の比率（8.8%）などは過去の調査と同様であった。低血糖の重症度を反映して、外科治療のほか、食事療法、 α グルコシダーゼ阻害剤のほか、ソマトスタチンアナログや mTOR 阻害剤のオフレベル使用の例も少なくなかった（表 4）。にもかかわらず、術後合併症も多く見られた（表 5）。術後糖尿病は全摘例のみならず膵体尾部切除や膵頭部切除でもみられ、喀出術でも 3.8% に発症していた。長期にわたる低血糖の残存や神経学的後遺症もまれではなかった（表 5）。

（非インスリノーマ低血糖症候群）

非インスリノーマ低血糖症候群は小児から成人まで幅広い年齢で発症していた。食後反応性低血糖と成人膵島細胞症は女性に頻度が高く、逆に上部消化管術後低血糖は男性に多い傾向があった（表 6）。食事療法と α グルコシダーゼ阻害剤の使用が多かったが、30-40% では低血糖のコントロールが不良であり、生活の制限を訴えるものが多かった。

（インスリン自己免疫症候群、平田病）

22 例が同定された。発症年齢は中央値 63 歳で性差は見られなかった（図 4）。従来、我が国の症例は薬剤性が多く、一過性に推

移すと考えられていたが、本調査では発症後 2.1-21.9 年を経ても低血糖に悩まされていた。また、糖尿病の合併が 50%にみられ、我が国の本疾患の疾病構造が変わりつつある可能性が示唆された（表 6）。

D. 考察

● 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) Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, Higuchi S, Kawakita R, Kanamori Y, Yorifuji T. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and

insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig.* 2019 Nov 19.
doi:10.1111/jdi.13180.

- (2) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2019; 51: 509-512
- (3) 依藤 亨 診療ガイドライン 小児外科 2019; 51:533-537.
- (4) 川北理恵、依藤 亨 遺伝子変異の解析 小児外科 2019; 51: 538-542.
- (5) 金森豊、渡辺稔彦、依藤 亨、増江道哉、佐々木英之、仁尾正記 日本の先天性高インスリン血症に対する外科治療の現状：全国調査の結果から 小児外科 2019; 51: 559-563.
- (6) 岡本晋弥、依藤 亨、増江道哉、上本伸二 限局性小病変に対する核出術—自験例 3 例の検討から— 小児外科 2019; 51: 565-568.
- (7) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 小児内科 2019; 51: 1007-1009.
- (8) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 内分泌症候群（第 3 版） IV pp199-203. 日本臨床社 2019.
- (9) 依藤 亨 低血糖 小児科診療ガイドライン（第 4 版） pp519-523. 総合医学社 2019.
- (10) 依藤 亨 小児の低血糖症 伊藤裕下村伊一郎編 改訂第 9 版内科学書 vol 5 pp324 - 327 中山書店 2019.

2. 学会発表

- (1) 2019.05.09 中山加奈子、菱村希、山口健史、森川俊太郎、石津桂、依

- 藤亨、田島敏弘、中村明枝オクトレオチド持続皮下注を要したが4年後にジアゾキサイド内服へ変更できた先天性高インスリン血症の一例 第92回日本内分泌学会（口演 O1-7-8、仙台）
- (2) 2019.05.09 山田勇氣、北山称、大矢知真希、樋口真司、川北理恵、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92回日本内分泌学会（口演 O2-9-16、仙台）
- (3) 2019.09.06 Tohru Yorifuji, Yuki Yamada, Rie Kawakita, Shinji Higuchi, Kana Kitayama, Maki Oyachi, Toru Takahashi, Masaru Kato, Michiya Masue, Hiroki Nishibori, Takeshi Inoue, Mitsuhiro Yoneda, Yutaka Kanamori. Clinical and Molecular landscape of CHI in Japan: improvements in patients' outcome and features of molecular backgrounds. Updates in the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism and Neonatal Hypoglycemia. (Philadelphia)
- (4) 2019.09.26 佐々木 聡子、児島加奈子、笹岡 大記、古賀 信彦、吉村 和子、廣瀬 伸一、依藤 亨 多動・衝動性が目立った高インスリン性低血糖症（*GLUD1* 遺伝子異常）の1例 第59回日本小児内分泌学会
- (5) 2019.09.26 山田 勇氣、渡部 瑤、北山 称、大矢知 真希、樋口 真司、川北 理恵、金森 豊、高橋 満保、依藤 亨 本邦における内因性高インスリン性低血糖症の実態調査 第59回日本小児内分泌学会（ポスター、京都）
- (6) 2019.09.28 依藤 亨 遺伝性インスリン分泌異常症：現状と展望 第59回日本小児内分泌学会（会長講演、京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

【資料】

図1 先天性高インスリン血症の発症年齢分布

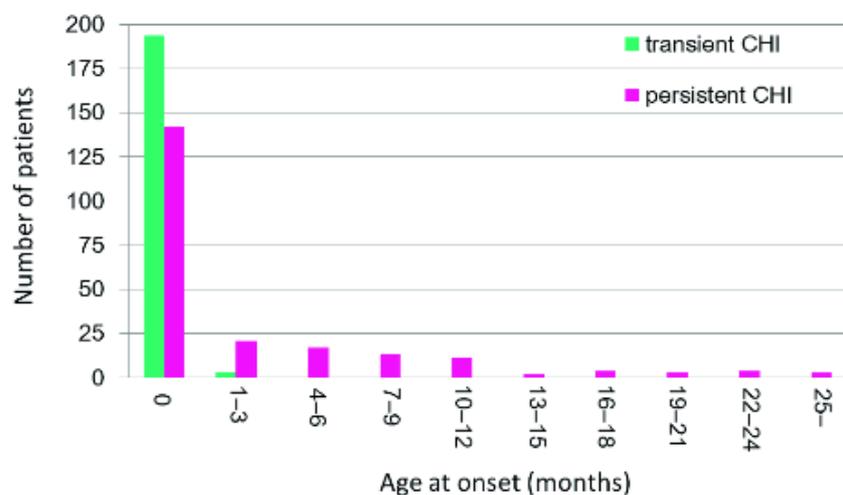


表1 先天性高インスリン血症のまとめ

	Transient CHI	Persistent CHI	Unknown	Total
Number of patients				
total	197	225	25	447
male	125 (63.5%)	120 (53.3%)	14 (56.0%)	259 (57.9%)
female	72 (36.5%)	105 (46.7%)	11 (44.0%)	188 (42.1%)
Age at onset				
median	0 d	0 d	0 d	0 d
range	0 d-1m	0 d-2 y 4 m	0 d-2 m	0 d-2 y 4 m
Treatment				
nutritional treatment	80 (40.6%)	124 (55.1%)	10 (40.0%)	214 (47.9%)
diazoxide	99 (50.3%)	213 (94.7%)	14 (56.0%)	326 (72.9%)
somatostatin analogues	1 (0.5%)	58 (25.8%)	0 (0%)	59 (13.2%)
glucagon	9 (4.6%)	29 (12.9%)	3 (12.0%)	41 (9.2%)
glucocorticoids	20 (10.2%)	31 (13.8%)	3 (12.0%)	54 (12.1%)
alpha-glucosidase inhibitors	0 (0%)	3 (1.3%)	0 (0%)	3 (0.7%)
calcium channel blockers	0 (0%)	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (0.4%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	25 (11.1%)	0 (0%)	25 (5.6%)
Posttreatment complications				
residual hypoglycemia	1 (0.5%)	80 (35.6%)	2 (8.0%)	83 (18.6%)
diabetes mellitus	2 (1.0%)	14 (6.2%)	0 (0%)	16 (3.6%)
developmental delay	23 (11.7%)	63 (28.0%)	4 (16.0%)	90 (20.1%)
epilepsy	4 (2.0%)	32 (14.2%)	1 (4.0%)	37 (8.3%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

表2 2017-2018年出生の先天性高インスリン血症

	Transient CHI	Persistent CHI
Number of patients		
total	137	59
male	83 (60.6%)	35 (59.3%)
female	54 (39.4%)	24 (40.7%)
Treatment		
nutritional treatment	59 (43.1%)	32 (54.2%)
diazoxide	68 (49.6%)	57 (96.6%)
somatostatin analogues	0 (0%)	8 (13.6%)
glucagon	5 (3.6%)	4 (6.8%)
glucocorticoids	12 (8.8%)	8 (13.6%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	1 (1.7%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	0 (0%)	22 (37.3%)
diabetes mellitus	0 (0%)	1 (1.7%)
developmental delay		
total	11 (8.0%)	11 (18.6%)
mild	7 (5.1%)	2 (3.4%)
moderate	2 (1.5%)	3 (5.1%)
severe	2 (1.5%)	6 (10.2%)
epilepsy	2 (1.5%)	6 (10.2%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

表3 2009年以前出生の先天性高インスリン血症と2009-2018年出生例の比較

Year at diagnosis	before 2009	2009-2018
Number of patients		
total	62	162
male	29 (46.8%)	91 (56.2%)
female	33 (53.2%)	71 (43.8%)
Treatment		
nutritional treatment	33 (53.2%)	92 (56.8%)
diazoxide	57 (91.9%)	155 (95.7%)
somatostatin analogues	13 (21.0%)	45 (27.8%)
glucagon	7 (11.3%)	22 (13.6%)
glucocorticoids	8 (12.9%)	23 (14.2%)
alpha-glucosidase inhibitors	2 (3.2%)	1 (0.5%)
calcium channel blockers	1 (1.6%)	1 (0.5%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
Pancreatectomy		
total	11 (17.7%)	14 (8.6%)
near/subtotal	10 (16.1%)	4 (2.5%)
partial	1 (1.6%)	9 (5.6%)
unknown	0 (0%)	1 (0.5%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	18 (29.0%)	62 (38.3%)
diabetes mellitus		
total	13 (21.0%)	1 (6.2%)
post-pancreatectomy	10 (16.1%)	0 (0%)
developmental delay	25 (40.3%)	38 (23.5%)
epilepsy	15 (24.4%)	17 (10.5%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

図2 インスリノーマの発症年齢分布

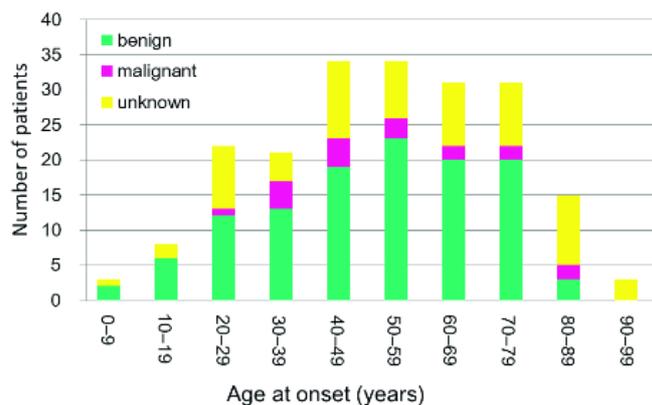


表4 インスリノーマ症例のまとめ

	Benign	Malignant	Unknown	Total
Number of patients				
total	118	18	69	205
male	38 (32.2%)	8 (44.4%)	19 (27.5%)	65 (31.7%)
female	80 (67.8%)	10 (55.6%)	50 (72.5%)	140 (68.3%)
Age at onset				
median (years)	53	49	58	55
range	5-88	24-86	6-98	5-98
Treatment				
nutritional treatment	32 (27.1%)	3 (16.7%)	14 (20.3%)	49 (23.9%)
diazoxide	31 (26.3%)	12 (66.7%)	24 (34.8%)	67 (32.7%)
somatostatin analogues	8 (6.8%)	13 (72.2%)	12 (17.4%)	33 (16.1%)
glucagon	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.9%)	2 (1.0%)
glucocorticoids	2 (1.7%)	0 (0%)	4 (5.8%)	6 (3.0%)
alpha-glucosidase inhibitors	4 (3.4%)	5 (27.8%)	12 (17.4%)	21 (10.2%)
calcium channel blockers	4 (3.4%)	0 (0%)	2 (2.9%)	6 (2.9%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	11 (61.1%)	2 (2.9%)	13 (6.3%)
pancreatectomy				
total	118 (100%)	11 (61.1%)	30 (43.5%)	159 (77.6%)
tumor enucleation	43 (36.4%)	0 (0%)	9 (13.0%)	52 (25.4%)
body and/or tail resection	58 (49.2%)	9 (50.0%)	13 (18.8%)	80 (39.0%)
pancreatoduodenectomy	13 (11.0%)	2 (11.1%)	4 (5.8%)	19 (9.3%)
subtotal resection	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (0.5%)
unknown	4 (3.4%)	0 (0%)	3 (4.3%)	7 (3.4%)
Posttreatment complications				
residual hypoglycemia	1 (0.8%)	9 (50.0%)	19 (27.5%)	29 (14.1%)
diabetes mellitus	16 (13.6%)	4 (22.2%)	7 (10.1%)	27 (13.2%)
dementia	0 (0%)	0 (0%)	7 (10.1%)	7 (3.4%)
epilepsy	6 (5.1%)	0 (0%)	1 (1.4%)	7 (3.4%)
other neurological deficits	4 (3.4%)	1 (5.6%)	3 (4.3%)	8 (3.9%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

表5 インスリノーマの治療予後

	Patients with pancreatectomy						Patients without pancreatectomy
	Total	Tumor enucleation	Body and/or tail resection	Pancreato-duodenectomy	Subtotal resection	Unknown	
Number of patients	159	52	80	19	1	7	46
Residual hypoglycemia	8 (5.1%)	0 (0%)	6 (7.5%)	1 (5.3%)	1 (100%)	0 (0%)	21 (44.7%)
Diabetes mellitus	25 (15.8%)	2 (3.8%)	17 (21.3%)	5 (26.3%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Dementia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (14.9%)
Epilepsy	6 (3.8%)	1 (1.9%)	4 (5.0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.1%)
Other neurological deficits	5 (3.2%)	1 (1.9%)	4 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.4%)

図3 非インスリノーマ低血糖症候群の発症年齢

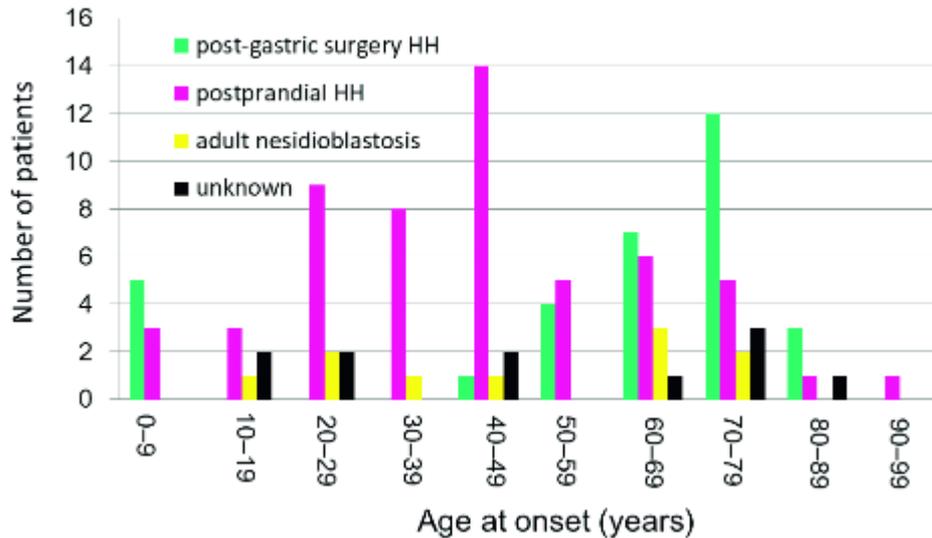


表6 非インスリノーマ低血糖症候群のまとめ

	Noninsulinoma pancreatogenous insulin autoimmune syndrome (NIPHS)				Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)
	Post-gastric surgery HH	No surgery			
		Postprandial HH	Adult nesidioblastosis	Unknown	
Number of patients					
total	33	57	10	11	22
male	23 (69.7%)	21 (36.8%)	5 (50.0%)	4 (36.4%)	10 (45.5%)
female	10 (30.3%)	36 (63.2%)	5 (50.0%)	7 (63.6%)	12 (54.4%)
Age at onset					
median (years)	69	41	49	43	63
range	1-89	0.7-91	19-79	12-82	3-88
Treatment					
nutritional treatment	18 (54.5%)	26 (45.6%)	1 (10.0%)	4 (36.4%)	8 (36.4%)
diazoxide	2 (6.1%)	0 (0%)	7 (70.0%)	3 (27.3%)	0 (0%)
somatostatin analogues	0 (0%)	0 (0%)	2 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)
glucagon	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.5%)
glucocorticoids	2 (6.1%)	4 (7.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	3 (13.6%)
alpha-glucosidase inhibitors	18 (54.5%)	19 (33.3%)	3 (30.0%)	1 (9.1%)	11 (50.0%)
calcium channel blockers	0 (0%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.5%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	1 (3.0%)	0 (0%)	6 (60.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Posttreatment complications					
residual hypoglycemia	13 (39.4%)	17 (29.8%)	4 (40.0%)	5 (45.5%)	4 (18.2%)
diabetes mellitus	4 (12.1%)	6 (10.5%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)	8 (36.4%)
developmental delay	1 (3.0%)	7 (12.3%)	2 (20.0%)	1 (9.1%)	0 (0%)
epilepsy	2 (6.1%)	4 (7.0%)	1 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)

図4 インスリン自己免疫症候群の発症年齢

