

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

先天性高インスリン血症の長期予後に関する研究

研究分担者（順不同） 依藤 亨（大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科）

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 外科）

研究要旨

本研究班で作成した「先天性高インスリン血症の診療ガイドライン」は広く使用されるにいたり、海外でもしばしば引用されている。今年度は「先天性高インスリン血症診療ガイドライン」が提案した診療戦略が患者予後に与えた影響を検証するとともに、時期改訂にむけて、不明な点が多い患者長期予後を検証することを試みた。その結果、下記の点が明らかになった。(1) 先天性高インスリン血症患者の長期合併症として、膵切除による糖尿病と低血糖による神経後遺症は、過去10年に著明に減少したこと、(2)膵切除を行わなくても一部の症例では年長児以降に耐糖能低下をきたすこと。KATPチャネル異常症による糖尿病は、従来は機能獲得型変異によると考えられていたが、機能喪失型変異による一群が存在することを示すものである。治療方針も異なるため、全国規模の長期予後調査を計画した。

また、外科治療のうち膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除は手技的に難しいものであり、その実際を検証して、安全性や確実性を評価することが今後の先天性高インスリン血症診療ガイドラインの改定に向けて必要と考え、手術手技の詳細を検討した。

A. 研究目的

- (1) 先天性高インスリン血症の最近の診療動向と短期予後の検証
- (2) 先天性高インスリン血症の長期予後の検討。特に糖代謝機能の推移について検討する。
- (3) 先天性高インスリン血症の中で、膵頭部限局病変の手術手技についてその安全性や確実性を検討する

B. 研究方法

- (1) 先行して行った2018年-2019年の内因性高インスリン性低居血糖症の全国調査のうち、先天性高インスリン血症について、治療方法の推移、短期予後の推移を検討する。
- (2) 先天性高インスリン血症で発症し、膵切除を行わないで経過観察中に耐糖能異常をきたすようになった症例について KATP チャネルを構成する KCNJ11, ABCC8 遺伝子解析を行った。

(3) 若年発症非1型糖尿病のうち、頻度の高い MODY 遺伝子に変異を持たない症例について KATP チャネル遺伝子解析を行う。

(4) 自施設で診断した先天性高インスリン血症患児の長期予後調査を計画する。

(5) これまでに金森が経験した3例の十二指腸温存膵頭部切除の術式を詳細に解析して術式における困難さや注意点を検討した。

C. 研究結果

(1) 図1に2009年以前に発症した先天性高インスリン血症患児62例と以後に発症した児162例の2019年時点での予後を示す。膵切除、特に膵全摘の著明な減少に伴って術後糖尿病が激減しており、また内科的血糖管理の向上からてんかん、発達遅滞などの神経後遺症も減少傾向にあることが分かる。

Year at diagnosis	Before 2009	2009–2018
No. (%)		
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 analogs	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)

(2) 先天性高インスリン血症の内科的管理中に耐糖能異常をきたすようになった 2 例において、ABCC8 遺伝子の R1420H/F591fs604*、F591fs604*/WT を同定した。いずれも先天性高インスリン血症は経過中に改善し、食後低血糖をとまなう耐糖能異常の表現型を示した。

(3) MODY(若年発症優性遺伝性糖尿病)様の糖尿病で、頻度の高い MODY 遺伝子に病的バリエーションを持たない症例において検索を進め、従来先天性高インスリン血症の原因と考えられる R702H を同定した。

(4) 自施設で診断した先天性高インスリン血症患児の長期予後調査を臨床研究倫理委員会承認の上で、企画した。調査票は別紙のとおりで、今後データ集積していく予定である。

(5) まず膵頭部限局病変であることを膵各所の生検で確認する。次いで、門脈に沿って膵背面を剥離して膵尾部方向に剥離を進め、肉眼的に非病変部と思われる部分で膵を離断して断端を術中迅速診断に提出し、病変が含まれていないことを確認する。膵鉤部を膵周囲の血管温存に注意しながら剥離し、次いで総胆管までの膵頭部を一度剥離して切除する。その後十二指腸側の膵病変を可及的に切除する。留意する点は、確実に病変を切除していることを術

中に確認することと、総胆管の損傷を回避するために注意深い剥離操作を行うことと考えた。

D. 考察

(1) 我が国の先天性高インスリン血症の診療動向は遺伝子検査や 18F-DOPA PET 検査などに保険承認がない状況にもかかわらず、診療ガイドラインが示した方向に向かっており、実際に患児の短期予後が改善しているといえる。今後、さらに診療ガイドラインの普及を計るとともに、診療に必要な上記検査の保険承認がされることが望まれる。

先天性高インスリン血症の内科的管理中に耐糖能異常をきたすようになった 2 例において、ABCC8 遺伝子病的バリエーションを同定したが、両者に共通の F591fs604* は機能喪失型バリエーションと考えられ、従来機能獲得型バリエーションによって発症するとされる KATP チャネル性遺伝子変異とは異なっていた。また、新生児期低血糖の病歴が明らかでない MODY 様糖尿病の 1 例に機能喪失型が疑われる ABCC8 遺伝子バリエーションを検出した。今後若年発症の MODY 様糖尿病患児の検索を進める中でさらに症例が集積されていき、新たな KATP チャネル性糖尿病として確立する可能性がある。また、児施設診断例の長期予後調査により、先天性高インスリン血症から糖尿病への移行している症例の頻度、実態が明らかになれば、今後の本症管理方針に反映される可能性がある。

(2) 最近の本疾患に対する内科的治療の進歩を鑑み、膵頭部限局性病変に対しては、その術式の困難さから極力手術治療を回避して内科的治療を優先することが望まれると考える。また実際に手術治療が必要な内科治療困難例では、結果に示したような留意点に十分配慮して、慎重に対応する必要があり、術式に関する留意点や配慮についての幅広い情報共有が小児外科医の間に必要である。

E. 結論

現在までに確立した先天性高インスリン血症の診療方針の効果を確認するとともに、未確認の晩期合併症としての糖尿病の存在を明らかにした。膵頭部病変に対しての手術治療は慎重な対応が必要と結論した。

G. 研究発表

(論文)

(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. 2020 ; 11: 554-563.

(2) 依藤 亨 新生児の低血糖症 今日の小児治療指針 pp126 医学書院 2020

(学会)

(1) 2020.11.18 Tohru Yorifuji Landscape of early-onset monogenic diabetes mellitus in Japan. 第65回日本人類遺伝学会 (OE10-2, web開催)

(2) 2021.01.29 先天性高インスリン血症
UPDATE 依藤 亨 第39回小児内分泌・代謝研究会信濃町フォーラム (特別講演、Web開催)

(3) 2020.09.19 金森豊、渡辺稔彦. 先天性高インスリン血症膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除手術の特殊性とその術式の工夫. 第57回日本小児外科学会学術集会、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

調査票

年 月に貴院より遺伝子検査をご依頼いただいた 様について、
下記ご教示ください。

- ① 遺伝子検査依頼時点以後の治療（内科治療のみ、膵切除（範囲））
- ② 最終観察時点（年、月）
- ③ 最終観察時点での血糖予後（不明、正常、低血糖、耐糖能異常、糖尿病）
- ④ 血糖予後の根拠となる検査（空腹時血糖、随時血糖値、経口ブドウ糖負荷試験、検査施行なし）とその日付、検査値

※複数回の検査がある場合は、代表的な検査について記載（コピー添付も可）

- ⑤ 現在の治療（当てはまるものに○）

無治療、

低血糖治療（内容：食事療法、ジアゾキシド、オクトレオチド、その他（内容）、不明）

高血糖治療（内容：食事運動療法、経口血糖降下薬と種類、インスリン、GLP1アナログ、不明）

ご協力ありがとうございました。