

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

先天性高インスリン血症に関する研究

研究分担者（順不同） 鈴木 滋（旭川医科大学小児科 講師）

渡辺 稔彦（東海大学医学部小児外科 教授）

研究要旨

先天性高インスリン血症は、膵からのインスリン過剰分泌により新生児期・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす希少難治性疾患である。現行診療ガイドライン公開後5年が経過しており、改訂に向けた最新のエビデンスの文献調査や患者会を通じたニーズの把握を行った。また、診療実態とアンメットニーズ解消に向けた継続的な解析に資するレジストリ構築のため、小児内分泌学会疾患登録システム構築プロジェクトとの共同研究に着手した。先天性高インスリン血症の約半数の原因は不明とされてきたが、今回HK1 intron2変異が本邦症例にも見いだされた。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症（膵島細胞症）は、膵からのインスリン過剰分泌により新生児期・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす希少難治性疾患である。中枢神経障害を回避するため多分野の協力による迅速かつ適切な内科および外科治療が必須である。診断、治療の標準化のため、先行班研究において2017年に現行版ガイドラインが策定、公開された。その後も治療管理方法の進展がある一方で、未だ保険承認された手段は限られ、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も存在する。また、本症は遺伝性疾患と考えられている、約半数の原因は不明であり、さらに原因毎の長期予後も明らかになっていない。本研究では、最新のエビデンスに基づくガイドライン改定とともに、診療実態とアンメットニーズ解消に向けた継続的な解析に資するレジストリ構築をはじめとした調査研究を目的とする。

B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの改定に向けた取り組み
現行版ガイドライン以降の診断治療に関する文献検索。患者会（膵島細胞症患者の会）との会合。日本小児内分泌学会ガイドライン委員会との連携。

2. レジストリ研究に向けた取り組み

小児内分泌学会関連委員会との連携。

3. 先天性高インスリン血症の原因不明症例に対するHK1 遺伝子解析

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの改定に向けた取り組み

現行版ガイドライン公開以降、以下の診断および治療管理の進歩がある。高インスリン血症診断について、インスリン値、ケトン体分画、遊離脂肪酸のカットオフ値が設定された。治療に関して、オクトレオチドが保険収載された。また長時間作用型のインスリン分泌抑制薬としてオクトレオチド徐放製剤ならびにランレオチドの有効性が報告されている。また血糖管理デバイスとして、持続血糖モニター（CGM）のエビデンスが集積されている。

患者会との会合において、医療行政上の支援も乏しい現状を報告いただくとともに、病態解明ならびに新規治療法の開発、本症の難病指定、CGMならびに12歳以上の患者に対する自己血糖測定の保険収載に関する要望があった。

上記の状況を踏まえ日本小児内分泌学会ガイドライン委員会へ今後の改訂予定に関して諮ったところである。

2. レジストリ研究に向けた取り組み

日本小児内分泌学会疾患登録システム構築プロジェクトにおいて、先天性高インスリン血症が疾患レジストリ対象となっており、本研究班も共同で作業する体制を確認した。調査内容として今後の指定難病取得に資する、治療内容、移行期医療の実態、内科および外科治療の予後、遺伝子型-表現型を網羅する項目を検討した。

3. 先天性高インスリン血症の原因不明症例に対する HK1 遺伝子解析

既知原因遺伝子に病的バリエントを認めない先天性高インスリン血症の 13 例中 1 例に、ごく最近新規発症要因として明らかとなった HK1 非翻訳領域 (intron2) 1 例に新規バリエントを同定した。患児の発症年齢は 9 か月、ジアゾキシド治療にて血糖コントロール中である。父も生後数か月で低血糖を発症しジアゾキシド治療既往があり、同バリエントが同定された。

D. 考察

先天性高インスリン血症は、超稀少疾患であり、未だ治療に難渋することも少なくない。2017 年の診療ガイドライン公開後にも診断精度向上や有効な治療方法の進展があり、ガイドライン改定が必要であることを確認した。一方で、それらの診療は保険診療とはなっておらず、患者が十分な恩恵を得られていない、あるいは保険診療上の負担が強いられている現状も明らかとなった。このような課題に対応するためには、継続的なレジストリを構築し、現行の治療トレンド、後遺症・合併症の実態、患者 QOL に関する調査を展開し、治療の最適化や、より良い治療法の開発に繋げる必要がある。

既知原因遺伝子異常のない 1 家系 2 例に HK1 intron2 の新規バリエントを同定した。HK1 intron2 バリエントによる先天性高インスリン血症は、つい最近疾患単位として報告され、その臨床像は十分に解明されていない。既報では新生児期早期に発症すると報告されているが、本研究で同定した 2 例は乳児期後期に診断されており、ジアゾキシドによる内科治療でのコントロールが得られており、表現型の

多様性が示唆された。今後、症例の蓄積により本症の管理方針の確立が望まれる。

E. 結論

現行ガイドラインの改訂およびレジストリ構築に際し、診断治療の進展に関する文献・エビデンスの探索を行い、患者会のニーズを分析、把握した。関連学会と連携し、これらの作業を進めていく。また、本邦においても HK1 intron2 バリエントによる先天性高インスリン血症の存在が確認された。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし 1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他