

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）

樋口 真司（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科 医長）

渡辺 稔彦（東海大学医学部医学科外科学系 小児外科 教授）

研究要旨

先天性高インスリン血症(CHI)は、膵からのインスリン過剰分泌により主に新生児期・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改訂に着手し、作成組織決定と統括委員会を開催した。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共同し、一次調査にて274例を登録した。日本人CHI 150例の包括的遺伝子解析と表現型相関解析を行い、遺伝背景は欧米と異なり、表現型や治療反応性にも違いを認めることが初めて明らかになった。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism、以下 CHI)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訂とともに、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訂

作成組織の構築と改訂作業を行う。

2. レジストリ研究

小児内分泌学会における小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムと連携し、全数把握のための1次調査を日本小児内分泌学会評議員を対象に施行した。

3. 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

全国からCHIと臨床的に診断された150例で、サンガー法または次世代シーケンサーを用いて以下の遺伝子を解析した(ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A, INSR)。また、GCK, HNF1A, HNF4A 遺伝子についてはMLPA法により欠失・重複の解析も行った。バリエーションの病原性評価はACMGガイドラインに基づき行った。

C. 研究結果

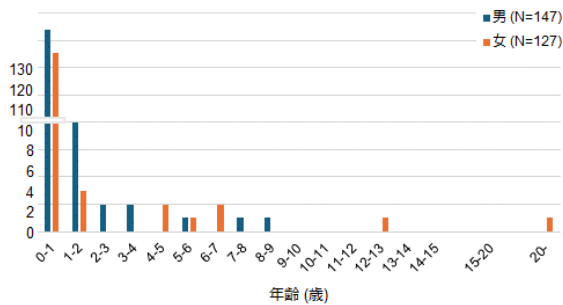
1. 診療ガイドラインの改訂

日本小児内分泌学会、日本小児外科学会理事会の承認を得て、両学会と本研究班の枠組みでガイドライン改訂を行うことに決定した。作成組織を立ち上げ、2回の作成組織統括委員会を開催し、COI管理や作成方針や工程が決定した。

2. レジストリ研究

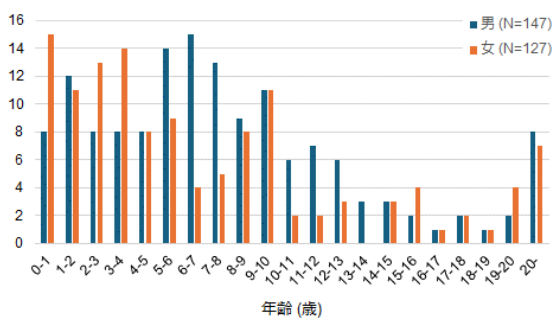
43 施設より 274 例（男性 147 例、女性 127 例）の先天性高インスリン血症症例が登録された。診断時年齢は乳児期に集中していたが、学童期にも散見され、また成人期発症例も認められた（図 1）。

図1. 先天性高インスリン血症レジストリ登録症例の診断時年齢分布



登録時年齢は、小児期から成人期まで幅広く分布していた（図 2）。

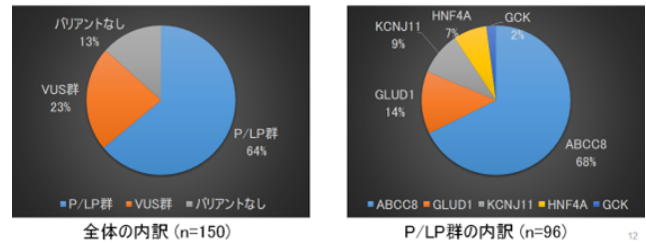
図2. 先天性高インスリン血症レジストリ登録症例の最終受診時年齢分布



3. 先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析

96 名に P/LP バリエントを認めた。内訳は ABCC8 65 名 (68%)、GLUD1 13 名 (14%)、KCNJ11 9 名 (9%)、HNF4A 7 名 (7%)、GCK 2 名 (2%) であった（図 3）。P/LP バリエントが判明し、かつ病歴が確認できたジアゾキシド (DZX) 不応性患者 (43 名) では、ABCC8/KCNJ11 の P/LP バリエントが 42 名 (98%) で同定され、そのうち 8 名は潜性遺伝し、34 名は顕性遺伝していた。さらに 34 名中 32 名に ABCC8/KCNJ11 遺伝子の父由来バリエントが確認され、8 名は局所性病変に対して膵切除術を受けていた。c. 2992C>T のバリエントが最多で検出され、86% (6/7) で DZX 不応性であった。

図3. 先天性高インスリン血症150例の遺伝学的要因



D. 考察

CHI 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、ガイドライン改訂に着手した。作成組織が決定し、統括委員会を開催した。来年度より具体的な作業を進めていく。

CHI の長期予後データは限られており、治療効果や神経学的後遺症や糖尿病等の合併症、移行期医療の現状は十分に明らかではない。このような課題に対応するためには、レジストリ研究で実態を明らかにする必要がある。今回一次調査でこれらを解明しうる幅広い年齢層の十分な症例登録がなされた。今後、二次調査において、治療内容、後遺症・合併症の実態、患者 QOL に関する調査を展開することで、治療の最適化や、より良い治療法の開発に繋げていく。

今回の包括的遺伝子解析は、日本人のみならずアジア人 CHI で最大のコホートである。全体の 64% に P/LP バリエントが同定され、パネル検査の有用性が明らかになった。欧米人と日本人ではバリエントのアリル頻度が異なり、かつ日本人に多い病的バリエントを複数認めた。このことは遺伝カウンセリング実施の際に注意すべきことである。また、c. 2992C>T のバリエントは DZX 不応性の予測に有用である可能性がある。

E. 結論

現行ガイドラインの改訂作業に着手し、またレジストリの構築と一次調査による症例集積を行った。これらの作業を来年度も継続し進展させる。また、日本人 CHI の遺伝背景は欧米と異なり、表現型や治療反応性にも違いを認めることが初めて明らかになった。

F. 研究発表

（学会発表）

1. 樋口真司、岩田康平、渡部瑤、山田勇氣、永安佑衣、橋口綾乃、栞谷沙織、加藤勝、高橋透、奥田徳子、中村博昭、依藤亨、森潤. 日本人における先天性高インスリン血症の包括的遺伝子解析. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 2023年10月19日-21日, 埼玉
2. 末岡秀文、石井玲、大山和紗、住川拓哉、大門祐介、岩佐真実、中村慧、佐藤俊哉、鈴木滋、森川俊太郎、津川毅. HK1 intron2 の組織特異的調節領域に新規バリエントを同定した先天性高インスリン血症の1家系. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 2023年10月19日-21日, 埼玉

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし