

一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
ミコフエノール 酸モフエチル	allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups.	Halloran P他	Transplantation. 63(1):39-47, 1997		アメリカ、カナダ、ヨーロッパ、オーストラリアで行われた多施設前方視的比較研究を合わせて解析したものを。シクロスポリン、ステロイドにMMFを加えた免疫抑制プロトコルで、MMFとプラセボ及びアザチオプリンの効果を比較し、MMF群では他群に比して腎移植1年後の急性拒絶反応発現率が有意に低かった。	成人腎移植でのMMFの短期的有用性を示す根拠となった文献。
ミコフエノール 酸モフエチル	Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection.	Ojo AU他	Transplantation 69(1):2405-2409, 2000		アメリカ合衆国で1988年10月から10年間び行われた腎移植を対象に、Cox proportional hazard regressionを用いて、MMFが慢性移植腎機能障害にどのような影響を与えたか検討したものの。MMFは慢性移植腎機能障害の相対危険率を27%減少させた。	成人腎移植でのMMFが慢性腎機能障害のリスクを減少させることを示す根拠となった文献。
ミコフエノール 酸モフエチル	小児腎移植症例におけるMMF	相川厚他	今日の移植 17(4):536-542, 2004		2002年3月～2004年4月まで東邦大学で行われた16歳未満の小児腎移植15例中、移植後早期に嘔気、下痢でミコフエノール酸モフエチル(MMF)をミドリビン(MZ)に変更した2例を除いた13例を対象とした。ABO血液型不適合の2例のみ臨床的高性拒絶反応を認めた。術前CMV抗体陰性は8例で、そのうち5例は術後antigenemia陽性になり、4例は発熱などのCMV感染症によりガンシクロビルの治療を要した。帯状疱疹2例を認めたがEBウイルスによるPTLDは認めなかった。生着率、生存率は平均1年4か月でいずれも100%であった。ステロイドを中止できたのは5例、隔日療法3例、catch up growth 7例であった	わが国で行われた小児腎移植でMMFが広く使用されており、有効性が高く、ステロイド減量・中止も可能であることを示す文献。
ミコフエノール 酸モフエチル	Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years	Jungraithmayr T他	Transplantation. 75(4):454-461, 2003		ドイツで行われた18歳以下の小児腎移植におけるMMFの効果を検討したものの。MMFを用いた68例の小児腎移植の移植後3年までの患者生存率、生着率、移植腎機能等をアザチオプリンを用いたhiatological controlと比較した。MMF群では移植腎生着率が有意に高く、急性拒絶反応発現率が有意に低かった。	小児腎移植におけるMMFの短期的有用性を示す根拠となった文献。
ミコフエノール 酸モフエチル	Improved long-term allograft function in pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil	Ferraris JR他	Pediatr Transplant. 9(2):178-182, 2005		アルゼンチンで行われた小児腎移植におけるMMFの長期効果を検討したものの。MMFを用いた29例の小児腎移植の移植後5年までの生着率、移植腎機能等をアザチオプリンを用いたhiatological controlと比較した。MMF群では急性拒絶反応発現率が有意に低く、移植腎機能は有意に高かった。	小児腎移植におけるMMFの長期的有用性を示す根拠となった文献。

参考文献一覧

一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
ミコフエノール 酸モブエチル	Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands --effect of the introduction of mycophenolate mofetil?	Cransberg K他	Pediatr Transplant. 9(1):104-111, 2005		オランダで行われた小児腎移植におけるMMFの短期効果を検討したもの。MMFを用いた96例の小児腎移植の移植後1年までの生着率、移植腎機能等をアザチオプリンを用いたhistorical controlと比較した。MMF群では急性拒絶反応発現率が有意に低く、移植腎生着率は有意に高かった。	小児腎移植におけるMMFの短期的有用性を示す根拠となった文献。
ミコフエノール 酸モブエチル	Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group	Staskewitz A他	Transplantation. 71(5):638-644, 2001		ドイツで行われた小児腎移植におけるMMFの短期効果を検討したもの。MMFを用いた65例の小児腎移植の移植後1年までの生着率、移植腎機能等をアザチオプリンを用いたhistorical controlと比較した。MMF群では急性拒絶反応発現率が有意に低く、移植腎生着率、移植腎機能は有意に高かった。	小児腎移植におけるMMFの短期的有用性を示す根拠となった文献。
ミコフエノール 酸モブエチル	The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients	Bunchman T他	Pediatr Nephrol. 16(12):978-984, 2001		アメリカ、カナダ、ヨーロッパで行われた小児腎移植におけるMMFの短期効果と薬物動態、耐用性を検討したもの。MMFを用いた100例の小児腎移植の移植後6ヶ月までの急性拒絶反応発現率は25%と低かった。薬物動態や副作用は6歳未満、6-12歳、12-18歳の3群間で差はなく、副作用のためMMFを減量・中止したのは約10%であった。MMFは小児腎移植でも成人とほぼ同様の薬物動態を呈し、安全性にも問題はなかった。	小児腎移植におけるMMFの短期的有用性を示すとともに、小児の薬物動態が成人とほぼ同様であり、安全性も高いことを示す根拠となった文献。

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミズリビン	A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephritic syndrome	Yoshioka K 他	Kidney International, 58, 317-324, 2000		全国多施設でのプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験。小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者197例を対象にミズリビン約4mg/kg/dayを朝夕2回に分けて48週間経口投与した。治療薬投与開始後の再発頻度比と累積寛解維持率は全症例ではミズリビン群とプラセボ群に差を認めなかった。年齢が10歳以下の層では、ミズリビンによる有意な再発の減少、寛解期間の延長が認められた。有害事象においては高尿酸血症のみがミズリビン群に多かった。	
2	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミズリビン	頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療	日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会	小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版2005		治療指針：効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する (1)シクロスポリン3-6mg/kg標準体重/日投与 血中濃度を測定しながら投与量を調整する (2)シクロフォスファミド2-3mg/kg標準体重/日で8-12週間投与 (3)ミズリビン4mg/kg標準体重/日投与	ミズリビンは副作用が非常に少ないという点では有用である。高用量のミズリビン投与が有効である可能性は否定できないが、その有効性と安全性を評価するためには大規模な前方視的比較研究が必要である。
3	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミズリビン	免疫抑制薬(頻回再発型,ステロイド抵抗性)	佐野 隆他	腎疾患治療のエビデンス 2003		頻回再発型ネフローゼ症候群に対する多施設間二重盲検試験が施行され、10歳以下の症例では再発率を減少させ、寛解期間を延長させることが示され、副作用についても重篤なものはなかったとその有効性が報告されている。	
4	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミズリビン	小児のネフローゼ症候群	和賀 忍	今日の治療指針2004		ステロイド依存型 プレドニソン錠 4mg/kg 分3(保険適用は原発性糸球体疾患によるネフローゼ症候群)	

参考文献一覧

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
5	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミングリペン	ネフローゼ症候群	倉山英昭	今日の小児治療指針 2004		頻回再発型,ステロイド薬依存性で副作用が目立つ症例に免疫抑制剤を併用する プレドニン4~5mg/kg/日 分1~2.6~12ヶ月 <注>副作用:比較的副作用は少ないが骨髄抑制、高尿酸血症、肝機能障害に注意	
6	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミングリペン	一次性ネフローゼ症候群 変化型ネフローゼ症候群 の場合治療、予後	大友義之	よくわかる慢性腎炎・ネフローゼのマネジメント 2002		わが国で開発されたシクリン(プレドニン)が小児の頻回再発型ネ症にて再発頻度を減らすことが明らか(Kidney Int 2000;58:317)、さらに同様の対象やIgA腎症の治療に5mg/kg/dayが目立った副作用無く用いられることが明らか(Ped Int 2002;44:210-223)、本剤の治療における今後の重要性が増すものと考えられます。	
7	小児腎臓病学会	ブレディニン	ミングリペン			学校医のたのめの小児腎臓病のみかたの指導 2002		ステロイド抵抗性NSでは寛解を、頻回再発NSではステロイド薬減量を目的として、免疫抑制剤を併用することがある。主に使用されるのはシクロホスファミド、シクロスポリン、シクリンなどである。	

参考文献一覧

別添8

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1			ヒドロクロロチアチド	Prevention of calcium stones with thiazides.	Edmund R. et al.	Kidney Int 13, 397-409, 1978		Ca結石患者346例に15年間ヒドロクロロチアチド100 mgを投与したところ、90%以上の症例において結石の進行が停止し、低容量(50mg)の投与においても大部分の患者で有効性が示された。ヒドロクロロチアチド投与は高Ca尿症患者においても有効であった。投与中止となった患者は約7%。	
2			ヒドロクロロチアチド	Hydrochlorothiazide and allopurinol vs. placebo on urinary excretion of stone promoters and inhibitors.	Baggio B. et al.	Current Therapeutic Research Vol.34, 145-151, 1983		再発性特発性シュウ酸Ca結石患者96名にヒドロクロロチアチドおよびアミロリドの投与をおこない、尿中Ca排泄低下効果を確認している。	
3			ヒドロクロロチアチド	高カルシウム尿症におけるカルシウム、リン酸代謝の研究—サイアザイド投与の影響—	川村寿一 他	日本腎臓学会誌 8号、901-907、1982		高Ca尿症16名を対象にヒドロクロロチアチドおよびトリクロロチアチド投与の影響を検討したところ、尿中Ca排泄は治療前値379mg/日から223mg/日に有意に低下した。血中尿酸の軽度上昇(5.5mg/dlから6.2mg/dl)が合併した。	
4			ヒドロクロロチアチド	第17節 221/尿路結石		メルクマニユアル 第17版 1999年 p1844-1846		高Ca尿症患者にトリクロロチアチドなどのサイアザイド系利尿薬により尿中Ca排出量およびシュウ酸カルシウム飽和度が減少し、結石生成が減少する。	
5			ヒドロクロロチアチド	Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalcaemia; effect and side effects.	Reusz GS et al.	Ped Nephrol 7(6):699-702, 1993		腎性高Ca尿症を呈する小児患者15名にヒドロクロロチアチド(1mg/kg)投与を3ヶ月間おこなった。2週間後に尿中Ca排出は最低となり、その効果は3ヶ月間持続した。ヒドロクロロチアチド投与は血清コレステロール値およびLDLコレステロール値を上昇させた。	
6			ヒドロクロロチアチド	Effect of hydrochlorothiazide on renal hypercalcaemia	Voskaki I et al.	Child Nephrol Urol 12(1) 6-9, 1992		腎性高Ca尿症を呈する小児30名に2.5+/-0.95年にわたりヒドロクロロチアチド(1mg/kg/日)投与をおこなった。ヒドロクロロチアチド投与により尿中Ca排泄は速やかに減少し、その効果は持続した。さらに新しい尿路血清の形成は認めなかった。	

参考文献一覧

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
7			クロルタリドン	Responsiveness of Hypercalciuria to Thiazide in Dent's Disease	Raja KA et al.	J. Am Soc Nephrol 13:2938-2944, 2002		Dent病患者8人にクロルタリドン(25mg)およびアミロリドの投与を行ったところ7人の患者で尿中Ca排泄が正常化した。一方アミロリド投与では尿中Ca排泄に変化はなかった。	

小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究

分担研究者 日本小児内分泌学会 田中 敏章 国立成育医療センター臨床検査部長

研究要旨 高インスリン血性低血糖症にたいするジアゾキサイドは、シェリング・プラウ社が18年度に治験を開始する予定となった。また、「高インスリン血性低血糖症の診断と治療」のガイドラインを作成した。2型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において臨床研究が開始され、17年12月に患者のエントリーを終了した。今年度中に解析結果が報告されると思われる。

思春期早発症に対するリュープロレリンは、30～90 μ g/kgの用量が認可されているが、年齢が高くなった症例においては、90 μ g/kg以上用いないとゴナドトロピンの抑制が認められない症例も出てきている。しかし90 μ g/kg以上用いると保険で査定されることもあり、治療量の拡大が必要である。骨形成不全症の骨折予防に対しては、パミドロネート治療が有効であることは世界的に認められてきたが、世界的にも骨形成不全症の治療薬として認可されていないのが、問題である。小児内分泌学会薬事委員会において、「骨形成不全症の診療」のガイドラインを作成した。

研究協力者

神崎 晋 鳥取大学小児科 教授
横谷 進 虎ノ門病院小児科 部長
杉原 茂孝 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
田中 弘之 岡山大学小児科 助教授
原田 正平 国立成育医療センター成育医療政策科学研究室長
長谷川奉延 慶応大学小児科 助教授
松浦 信夫 聖徳大学児童学科 教授

A. 研究目的

日本小児内分泌学会薬事委員会として、現在検討している薬剤をカテゴリー別に分類し、小児薬物療法検討会議のために、内容を再検討した。

1. ジアゾキサイド

高インスリン血症による低血糖症に対する治療薬であるジアゾキサイドは、我が国においては20年前にシェリング・プラウ社が開発を断念した。しかしながら、高インスリン血症による低血糖症に対して他に治療薬がないため、シェリング・プラウ社が手配し田中敏章が一括して個人輸入し、必要な主治医のもとに配布している。

このジアゾキサイドを、正式の治療薬として厚生省に承認してもらうことが目的である。

2. メトフォルミン

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の2型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた。従って小児においても経口糖尿病薬による治療が必要で、実際にはかなりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口糖尿病薬は、小児における適応はまだ認められておらず、また小児2型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

成人においては、メトフォルミンの効果は確立しており、特に肥満患者に有効とされている。小児においても欧米においては2型糖尿病の第1選択薬として評価されている。

メトフォルミンは、成人では世界96カ国で承認・発売されており、我が国でも1961年に承認されている。小児では米国で2000年12月15日に承認された。現在の問題点として、欧米では500～3000mgの用量であるのに対し、我が国ではメトフォルミンによる乳酸アシドーシスが問題になったときに用量が500～750mgと制限され、今日に至っている。

3. リュープロレリン

中枢性思春期早発症に対しての我が国でリュープ

ロレリン治療継続の維持用量は、基礎値のゴナドトロピンの抑制（特に LH<0.5IU/ml 以下）、骨年齢の停滞、臨床症状の停滞または退縮を目安として決めている。我が国の治療量は、最初の dose finding 試験の 10、30、90 μ g/kg の約 2 年間の結果決められたもので、対象患者の年齢もあまり高くなく 90 μ g/kg で減量した例も認められた。しかし、年齢が高くなるにつれ、維持用量が高くなり、我が国で定められている最大値 90 μ g/kg では、基礎値のゴナドトロピンの抑制（特に LH<0.5IU/ml 以下）、骨年齢の停滞が達成できなくなった例も出てきた。しかし、90 μ g/kg 以上の治療を行うと、保険で査定される症例が出てきた。本研究は、中枢性思春期早発症に対して、リュープロレリンの用量の拡大を目的としている。

4. パミドロネート

骨形成不全症は重症度は多彩であり致死型である II 型のほか、著しい骨変形を伴う III 型、頻回の骨折を繰り返す I 型、非定型的な IV 型の 4 つに分類されている。繰り返す骨折とその変形治癒は運動機能発達の著しい遅滞の原因となる。厚生省の班研究において行ったアンケート調査「厚生省ハイリスク児の健全育成に関する研究（主任研究者 前川喜平）分担研究 小児運動性疾患の介護等に関する研究班（分担研究者 二瓶健次）1999」では、生存する患者の約半数は日常生活に何らかの装具を必要としているという成績が報告されている。骨形成不全症における骨折の予防については 活性型ビタミン D 製剤を使用したり、カルシトニンの投与が行われていたが、明らかな有効性は示されていない。

B. 研究方法

1. ジアゾキサイド

平成 17 年度に新設された未承認薬使用問題検討会議において検討され、シュering・プラウ社に対して治験を早期に国内で開始するように要請があり、シュering・プラウ社も前向きに検討することになった。

2. メトフォルミン

以上のような背景をふまえ、平成 15～17 年度の厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）において、

北里大学医学部小児科 松浦信夫教授を主任研究者として研究班「小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究」が組織され、小児 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 750mg または 1500mg を 6 カ月間投与し、有効性および安全性を検討することを目的に一般臨床試験が開始された。

3. リュープロレリン

基礎値のゴナドトロピンの抑制（特に LH<0.5IU/ml 以下）、および骨年齢の停滞が達成できなくなった例においては、治療量を増大するという方法で、リュープロレリンの長期治療を継続した例において、現在の治療量を /kg あたりに検討した。

4. パミドロネート

骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、現在のような投与法は、1998 年の Glorieux らの報告以降である。現在までに 15 名以上の患者を対象とした治療成績の報告だけで 9 報ある。また、数例の対象に対して使用経験を報告した論文は数多く存在する。しかし、これらの報告は Adami らの成人症例を対象とした報告以外、RCT (Randomized-Control Trial) ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、臨床的には骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加などの効果が得られている。特に骨痛の改善は劇的であり、点滴静注を行って 2、3 週以内に観察される。この効果が、乳児例における食欲の改善や 年長児における握力の増加に関連している。乳児例ではこのため成長障害の改善が認められる。強力な骨吸収抑制剤の投与は理論的には骨の代謝回転を低下させ骨の伸長を抑制する危険があるが、4 年間の治療効果をまとめた Zeitlin らの報告によると、身長が増加速度は低下することは無く同型で治療を受けていないものと比べると明らかに増加していることが示されている。

わが国においては、小児内分泌学会薬事委員会が 2003 年に行ったアンケート調査によると、101 例に対してパミドロネートの点滴静注がなされていた。

C. 研究結果

1. ジアゾキサイド

シェリング・プラウ社の本社は、製剤については世界的に見直しがされており、本剤の製造を止め、他社製造の懸濁剤に切り替えるということも検討中である。そういう状況でもあり、また治験薬概要書作成等の準備もあることから、実際治験を開始できるのは来年度の2Qになる見込みである。

2. メトフォルミン

試験計画を作成して、8施設の倫理委員会に提出し承認を受け、目標50例のところ、17年12月までに、47例エントリーされた。

3. リュープロレリン

現在の国立成育医療センター内分泌代謝科における116名の治療量の分布は

以下のように、90 μ g/kg を越える例が12.9%を占め、これらが保険の査定を受けるようになった。

30 μ g/kg 以下	8.6%
30～60 μ g/kg	50.0%
60～90 μ g/kg	28.4%
90 μ g/kg 以上	12.9%

4. パミドロネート

わが国における多数例における結果は篠原の成績があるが、この報告においても治療効果は明らかであり投与前年7.06 \pm 8.63回あった骨折回数は、全例において減少をみせ、投与開始後0.996 \pm 1.5回となっている。

D. 考案

1. ジアゾキサイド

18年度後半に、シェリング・プラウ社が、治験を開始する予定となった。

薬物動態・血中濃度と有効性・安全性との関係を解析するために、現在ジアゾキサイドを投与されている、あるいはこれから投与を開始する患者を対象として血中濃度測定を行っているがまだ検体数が少なく、更に小児内分泌学会の会員に検体の収集をお願いしている。治験とも連携して検体を集めていく予定である。

また、「高インスリン血性低血糖症の診断と治療」に関するガイドライン(資料1)を作成した。

2. メトフォルミン

今年度中に、解析結果が出ると思われる。

3. リュープロレリン

我が国における製剤は1.88mg、3.75mgであるが、米国における製剤は、7.5mg、11.25mg、15mgであり、治療量の推奨量は300 μ g/kgである。米国では、dose finding study は行われなかった。我が国では、10、30、90 μ g/kg の dose finding study の結果、30～90g/kg と用量が設定されたが、治験当初の症例は年齢も若く、90 μ g/kg でほぼゴナドトロピン値はコントロールされていた。しかし、長期に治療を継続している症例においては、思春期年齢になってゴナドトロピンの抑制に高用量必要になる症例も出てきている。リュープロレリンは、十分量用いれば有効性も高く、副作用もほとんどなく、治療終了後の性腺機能の回復も良好であるので、用量の拡大を認めてもらいたい。

4. パミドロネート

骨形成不全症の骨折を予防するよい方法がこの治療以外にない。日本小児内分泌学会においても、ガイドライン「骨形成不全症の診療」(資料2)を作成した。保険診療が認められず、病院の負担で治療を行っている施設もあり、我が国において治験を開始してほしい。

文献

1. 田中敏章、藤枝憲二、横谷進、西美和、立花克彦、一色玄. 高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性. 日本小児科学会雑誌 107:29-34,2003
2. Jones K.L. et al.. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 25:89-94, 2002
3. Sugihara S, et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. Clin Pediatr Endocrinol 14:65-75,2005
4. Kaufman F.R Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth : A New Epidemic. J.Pediatric Endocrinology & Metabolism,15:737-744,2002
5. Tanaka T, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (Leuprorelin acetate depot; TAP-144-SR)

- in the treatment of central precocious puberty. *Endocrinologia Japonica* 38:369-376,1991.
6. Tanaka T, et al. Two-year results of sustained-release leuporelin acetate (TAP-144-SR) treatment in children with central precocious puberty. *Clin Pediatr Endocrinol* 2:49-58,1993
 7. Cook JS, et al. Assessment of depo leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1206-1209,1992
 8. Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947-52,1998.
 9. 篠原麻由 . 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの効果 . *日本小児科学会雑誌* 2002;106:1427-33.

(資料1)

高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン

はじめに

高インスリン血性低血糖症は小児期に発症する低血糖症のなかでもっとも神経学的予後の悪い低血糖症である。そこで、高インスリン血性低血糖症の予後を改善することを目的とし、日本小児内分泌学会薬事委員会は高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、1. 低血糖と低血糖症、2. 低血糖症の成因、3. 高インスリン血性低血糖症の分類と成因、4. 高インスリン血性低血糖症の診断、5. 高インスリン血性低血糖症の治療の5点からなる。

1. 低血糖と低血糖症

低血糖は血糖値が異常に低下した状態である。したがって血糖値により低血糖確実例あるいは低血糖疑い例を診断する。表1に慣習的に用いられている低血糖確実例の診断基準値を、また表2に慣習的に用いられている低血糖疑い例の診断基準値を示す。なおベッドサイドで用いられている簡易血糖測定器は低血糖に相当する血糖値を正確に測定することはできない。簡易血糖測定器で血糖低値を認めた際は、必ず採血し、検査室による血糖測定を行うべきである。

低血糖確実例であり、かつ低血糖による臨床症状を認める際、低血糖症と診断する(表3)。低血糖症の臨床症状は、交感神経刺激症状、すなわち発汗、動悸など、および中枢神経機能低下症状、すなわち、思考力低下、動作緩慢、けいれん、などの2つに大別される。ただし、新生児期の低血糖症の症状は非特異的であり、低体温、チアノーゼ、無呼吸などさまざまである。また、臨床的には、低血糖疑い例であり、かつ低血糖によると考えられる臨床症状を認めることもまれではない。この際には、グルコース投与による臨床症状の改善をもって低血糖症と診断する(表4)。

2. 低血糖症の成因

低血糖症は、血糖値に比して不適切なインスリン過剰分泌に起因する低血糖症、すなわち高インスリン血症性低血糖症、およびその他の低血糖症に大別される。低血糖症が高インスリン血症性か、あるいはその他かを鑑別することは治療方針決定上極めて重要である。

3. 高インスリン血症性低血糖症の分類と成因 (表5)

高インスリン血症性低血糖症は持続性、および新生児期に認められる一過性に分類される。持続性高インスリン血症性低血糖症の一部は単一遺伝子病であり、一方新生児期に認められる一過性高インスリン血症性低血糖症の成因は充分には解明されていない。しかし、small for dateあるいは仮死の新生児などは一過性高インスリン血症性低血糖症のリスクファクターとして良く知られている。臨床的には、新生児期の高インスリン血症性低血糖症が持続性かあるいは一過性かを迅速に鑑別診断することは必ずしも容易ではない。

4. 高インスリン血症性低血糖症の診断

高インスリン血症性低血糖症の診断には、低血糖時の同時採血検体の検査、いわゆるcritical sampleがもっとも重要である。すなわち、低血糖時のインスリン分泌を直接的および間接的に評価する。1. インスリン分泌の直接的指標である血中インスリンが2~5 $\mu\text{IU/mL}$ より高値、2. インスリン分泌の間接的指標である遊離脂肪酸が1.5 mmol/Lより低値、3. インスリン分泌の間接的指標である β ヒドロキシ酪酸が2.0 mmol/Lより低値、の3つのうちいずれかひとつ以上を認めた際、高インスリン血症性低血糖症と診断可能である(表6)。なお、新生児期高インスリン血症性低血糖症では β ヒドロキシ酪酸の低値を認めにくいといわれている。またcritical sample以外の補助診断として、血糖値を正常に保つために必要なグルコース静注量が6~8mg/kg/minを上回るとき、高インスリン血症性低血糖症を強く疑う

(表6)。

日常診療で容易に行えるわけではないが、遺伝子検査は高インスリン血性低血糖症の確定診断、および予後の推定に有用である。現在までに表7に示す遺伝子異常症による高インスリン血性低血糖症の報告がある。

5. 高インスリン血性低血糖症の治療

高インスリン血性低血糖症の治療は低血糖症に対する緊急治療およびインスリン過剰分泌に対する治療から成り立つ。

低血糖症に対する緊急治療の原則はグルコース投与である(表8)。すなわち、グルコース体重あたり0.2gをボラスで静注し、引き続いて6から8 mg/kg/minの量で持続静注を開始する。その後、血糖値>50 mg/dLを目標としてグルコース持続静注量を調整する。グルコース持続静注は中心静脈カテーテルを用いることが望ましい。

一方、グルカゴンによる緊急治療は、高インスリン血性低血糖症の診断が確定しているときのみ適応となる。

インスリン過剰分泌に対する治療の第一選択はインスリン分泌を抑制するジアゾキシドである。初期投与量として10~15 mg/kg/日から開始し、血糖値正常化を指標として投与量を調整する。ジアゾキシドは世界30カ国以上で医薬品として認められているにもかかわらず、わが国では未承認薬である。個人輸入に依存して使用されており、適正使用のために一日も早い承認が望まれる。

一過性高インスリン血性低血糖症の可能性が極めて高く、低血糖症に対する緊急治療により以後低血糖症の再燃を認めないとき、ジアゾキシド治療の適応を慎重に判断すべきである。また、ジアゾキシド治療に速やかに反応して低血糖症が改善し、その後まったく再燃を認めない際には一過性高インスリン血性低血糖症の可能性を念頭に置き、ジアゾキシド治療の中止も考慮する。

ジアゾキシド治療により血糖コントロール不良、あるいは副作用のためジアゾキシドが使用できない際の第二選択はソマトスタチン

アナログであるオクトレオチド皮下注である。初期投与量として2から5 microgram/kg/日から開始する。

以上の内科的治療に抵抗する高インスリン血性低血糖症は外科的治療の適応である。通常膵垂全摘が推奨される。しかし近年、¹⁸F-fluoro-L-DOPAを用いたpositron emission tomography (PET)により膵臓のインスリン過剰分泌病変がびまん性か、あるいは局所性かを鑑別することが可能となりつつある。したがって、今後全国にPETが普及すれば、外科的治療前に、PETにより病変の広がりを検討し、びまん性病変であれば膵垂全摘、局所性病変であれば膵部分切除、という原則となる可能性もある。

文献

田中敏章、他 日児誌 2003;107,29-34.

Stanley CA, et al. Hypoglycemia in neonates and infants. In
Pediatric Endocrinology 2nd edition (Saunders) 2002;135-160

Thornton PS, et al. Hypoglycemia in the infant and child. In
Pediatric Endocrinology 2nd edition (Saunders) 2002;367-384

de Lonlar P, et al. Molecular basis of hyperinsulinism. Hor
Res 2005;64(Suppl 1), 8 (abstract)

Otonkoski T. Imaging techniques. Hor Res 2005;64(Suppl 1), 8-9
(abstract)

Stanley CA. Treatment and general management of neonatal
hyperinsulinism. Hor Res 2005;64(Suppl 1), 9 (abstract)

表1 低血糖確実例診断基準値
血糖値 (mg/dL)

成人	≤60
乳児期以降小児	≤40
新生児	≤30

表2 低血糖疑い例診断基準値
血糖値 (mg/dL)

乳児期以降小児	≤45
新生児	≤45
低出生体重児	≤45

表3 低血糖症の診断 1

低血糖(確実)かつ以下の臨床症状(+)
交感神経刺激症状
(新生児期 非特異的)
中枢神経機能低下症状

表4 低血糖症の診断 2

低血糖(疑い) かつ 臨床症状(+)
+
グルコース投与による臨床症状改善

表5 高インスリン血性低血糖症の分類と成因

持続性	単一遺伝子病
一過性(新生児期)	その他 small for dates, 仮死
	その他

表6 高インスリン血性低血糖症の診断

低血糖時における検査(critical sample)

インスリン > 2~5 μ IU/mL

遊離脂肪酸 < 1.5 mmol/L

β ヒドロキシ酪酸 < 2.0 mmol/L

血糖を正常に保つグルコース静注量

> 6~8 mg/kg/min

表7 遺伝子異常による高インスリン血性低血糖症

SUR1 (ABCC8)
Kir6.2 (KCNJ11)
GK
GHD (GLUD1)
SCHAD

表8 高インスリン血性低血糖症の治療 1
低血糖症に対する緊急治療

グルコース 0.2 g/kg bolus



6~8 mg/kg/min 持続



投与量調節

(グルカゴン 1 mg im or iv)

表9 高インスリン血性低血糖症の治療 2

インスリン過剰分泌に対する治療

第一選択 ジアゾキシド 10~15 mg/kg/日

第二選択 オクトレオチド 2~5 mg/kg/日 SC

第三選択 外科的治療

(資料2)

骨形成不全症の診療ガイドライン

骨形成不全症の概念と診断

骨形成不全症とは、易骨折性、進行性の骨変形などの骨脆弱性症状に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。一般的には結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異により、質的あるいは量的異常が原因で発症するが、I型コラーゲン遺伝子には異常を認めない症例も存在する。

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。Sillence の分類は現在最も広く使用されている臨床分類で、疾患の重症度をある程度把握することが可能である。

臨床症状は易骨折性、骨変形など長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、象牙質形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展などである。

Sillence の分類(表1)

最も広く用いられている臨床分類で臨床的な重症度を反映し、診断に有用であるが、分類の困難な例も存在し、IV型にはこれら分類不能な症例がまとめられていることが多く、現在ではIV型から新たに3つの型が分離されている。

I型は軽症型とされ、常染色体優性遺伝、青色強膜を伴い、骨変形・成長障害は軽度である。

II型は最重症致死型で多発性の胎内骨折や生下時の骨折、呼吸障害のために死亡する。これはさらに、肋骨、長管骨の太さ、変形によりABCの亜系に分類される。

III型は進行性の骨変形、著しい成長障害を示す型で、一部には長管骨骨幹端に foamy appearance と呼ばれる泡沫状の著しい変形を認める症例もある。高度の骨変形と易骨折性のため通常活動性は著明に制限され、歩行不能となる例が多い。

IV型はこれら3つの類型に分類できない型で、青色強膜を伴わない比較的軽症型である。骨変形、易骨折性の程度も軽度である。I、III、IV型はさらに象牙質形成不全の有無によりA(象牙質形成不全なし)B(象牙質形成不全あり)の亜系に分類されるが、III型においては象牙質形成不全はほぼ必発である。

発生頻度は約2万人に1人で、わが国でおこなったアンケート調査ではI型31.7%、II型1.7%、III型15.7%、IV型24.3%であり、残り26.5%は分類不能であった。

診断

易骨折性を示すことが骨形成不全症に共通した唯一の症状であり、以下に列記する易骨折性を示す疾患が除外されれば骨形成不全症と診断される。骨折は出生前から認められることもあり、生下時既にすでに四肢が変形治癒していることから推測されることも多い。また、出生に伴う骨折も多く、生後における骨折と同様に大腿骨、上腕骨、下腿の順に好発

するが、鎖骨、肋骨、頭蓋骨の骨折の頻度も高いのが周産期の骨折の特徴である。これら、出生前、周産期の骨折は重症型である II 型、III 型に多い。骨折回数は乳児期、歩行が不安定な 2-3 歳、運動量の増加する小学校低学年で増加するが、その後加齢とともに減少する。思春期に一致して骨折は一時的に再度増加するが、以後は激減し成人では殆ど認められなくなる。このように骨形成不全症では長管骨の骨幹に骨折が好発するが、頭蓋骨、椎骨、骨盤にも骨折は発生する。Acrania と呼ばれるほどの頭蓋骨の骨化不全を示すこともあり、一般に顔面頭蓋より頭蓋冠の骨化不全が目立つ。脊椎骨の病変も初期には認識されないことも多いが、先に述べたアンケート調査でも 40%の症例に脊椎病変を認め重要な症状のひとつである。側弯、後弯が主であるが、扁平椎、魚椎など圧迫骨折による椎体の破壊も稀ではない。脊椎病変が高度の場合樽型の胸郭となり、呼吸機能の低下、睡眠障害の原因となる。

DXA(dual energy X-ray absorptiometry)法による骨密度測定は骨化不全を定量的に評価できる方法であり、本疾患の診断の補助として非常に有用である。腰椎の骨密度は著しい低値を示す。様々な骨代謝マーカーが日常診療に用いられているが、診断的意義は乏しく、むしろ薬物治療の有効性などの判定に利用されるべきであるが、最近ピリジノリン架橋を N 端由来のもの C 端由来のものに分けて測定することが可能であり、これらの比較により重症度予測が可能であることを示す報告もある。生化学検査では特異的な所見は見られず、高 Ca 血症、高 Ca 尿症を示す例や血清 ALP 活性が高値の例も報告されている。

鑑別診断

鑑別は易骨折性を示す疾患が対象となる。若年性骨粗鬆症、低アルカリフォスファターゼ血症、Ehlers Danlos 症候群などである。Osteoporosis-Pseudoglioma 症候群は Osteogenesis imperfecta with blindness と呼ばれ骨における変化は IV 型に類似する。Bruck 症候群は先天性の関節拘縮を伴う亜系である。

骨形成不全症のビスフォスフォネートによる治療

骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、1998 年の Glorieux らの報告以降積極的に骨形成不全症における骨折予防の目的でも散られるようになってきた。現在までに 15 名以上の患者を対象とした治療成績の報告だけで 9 報ある(表 2)。また、数例の対象に対して使用経験を報告した論文は数多く存在する。しかし、これらの報告は Adami らの成人症例を対象とした報告以外、RCT (Randomized-Control Trial) ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、臨床的には骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加などの効果が得られている。特に骨痛の改善は劇的であり、点滴静注を行って 2,3 週以内に観察される。この効果が、乳児例における食欲の改善や 年長児における握力の増加に関連している。乳児例ではこのため成長障害の改善が認められる。強力な骨