

遺伝子解析と臨床経過<sup>7)</sup>

Patient	Gender	Onset	Glucose (mg/dL) [mmol/L]	Insulin ( $\mu$ U/mL) [pmol/L]	Ammonia ( $\mu$ g/dL) [ $\mu$ mol/L]	Mutation					Medical treatment
						gene	cDNA	protein	previously reported?	parental origin	
1	F	9 mo	38 [2.1]	4.8 [33]	83 [49]	<i>GLUDI</i>	c.661C>T	p.R221C	yes	ND	F, D
2	M	7 mo	30 [1.7]	3 [21]	132 [77]	<i>GLUDI</i>	c.797A>G	p.Y266C	yes	ND	F, D
3	F	3 mo	29 [1.6]	4 [28]	246 [144]	<i>GLUDI</i>	c.1336G>A	p.G446S	yes	ND	F, D
4	M	10 mo	<45 [2.5]	7.7 [53]	154 [90]	<i>GLUDI</i>	c.1229A>G	p.N410S	no	ND	F, D
5	M	0 d	10 [0.6]	10 [69]	250 [147]	<i>GLUDI</i>	c.1229A>C	p.N410T	yes	ND	F, D
*6	F	2 d	31 [1.7]	30.2 [210]	78 [46]	<i>ABCC8</i>	c.382G>A c.3748C>T	p.E128K p.R1250X	yes yes	biparental	
7	M	2 d	5 [0.3]	7.5 [52]	131 [77]	<i>ABCC8</i>	c.2506C>T c.4575_4587del13	p.R836X p.M1524Mfs1539X	yes no	biparental	F, O
8	M	0 d	<45 [2.5]	11 [76]	58 [34]	<i>ABCC8</i>	c.4516G>A	p.E1506K	yes	mat	F, D
*9	F	1 mo	<20 [1.1]	42.4 [294]	NA	<i>ABCC8</i>	c.2506C>T	p.R836X	yes	pat	
*10	M	2 d	10 [0.56]	23.5 [163]	NA	<i>ABCC8</i>	c.4412-13G>A	-	yes	pat	
*11	F	0 d	33 [1.8]	46.6 [324]	79 [46]	<i>ABCC8</i>	c.3745G>T	p.V1249F	no	pat	
*12	F	3 mo	20 [1.1]	5.16 [36]	78 [46]	<i>ABCC8</i>	c.2992C>T	p.R998X	yes	pat	
*13	F	0 d	23 [1.3]	101 [701]	45 [24]	<i>ABCC8</i>	c.4608+1G>A	-	no	pat	
*14	M	0 d	22 [1.2]	22.7 [158]	75 [44]	<i>ABCC8</i>	c.2992C>T	p.R998X	yes	pat	
*15	M	5 mo	33 [1.8]	5.42 [38]	NA	<i>ABCC8</i>	c.2992C>T	p.R998X	yes	pat	

*16	M	0 d	28 [1.6]	38.7 [269]	66 [39]	ABCC8	c.331G>A	p.G111R	yes	pat	
17	F	2 mo	15 [0.8]	9.9 [69]	90 [53]	ABCC8	c.61_62insG	p.V21Gfs88X	no	pat	F, O
18	M	0 d	19.6 [1.1]	44 [306]	79 [46]	ABCC8	c.2506C>T	p.R836X	yes	pat	F, O
19	F	7 mo	35 [1.9]	11.2 [78]	97 [57]	ABCC8	c.2506C>T	p.R836X	yes	pat	F, O
20	M	4 mo	<45 [2.5]	7.5 [52]	84 [49]	ABCC8	c.3928_3929insG	p.A1310Gfs1405X	no	pat	F, O
21	M	2 d	38 [2.1]	3.4 [24]	91 [53]	ABCC8	c.4186G>T	p.D1396Y	no	pat	F
22	F	0 d	9 [0.5]	22 [153]	NA	ABCC8	c.2506C>T	p.R836X	yes	pat	F, O
23	M	2 d	0 [0]	17.3 [120]	317 [186]	ABCC8	c.4412-13G>A	-	yes	pat	F, D
*24	M	0 d	33 [1.8]	21.9 [152]	75 [44]	KCNJ11	c.637G>A	p.A213T	no	pat	

## E. 結論

平成 21 年度の疫学調査の成果をもとに、平成 22 年度の研究で我が国の持続性先天性高インスリン血症の診療の欧米先端センターレベルまでの改善が技術的、スループットの的に可能となり、実際に多くの症例の治療に応用された。治療成績も安定しており、次年度以降は確立された診断・治療体制をいかにして永続的に提供するシステムを確立するか？保険適用や高度医療化を視野に入れた社会的対策が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文・著書発表

- 1) Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and Clinical Analysis of Japanese Patients with Persistent Congenital Hyperinsulinism: Predominance of Paternally Inherited Monoallelic Mutations in the KATP Channel Genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E141-5.
- 2) 川北理恵、杉峰啓憲、長井静世、河井昌彦、楠田 聡、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症の実態調査 *日児誌* 2011, 115:563-569.
- 3) 依藤 亨 低血糖 特集 小児の輸液ベーシックガイド *小児科臨床* 2011; 74:247-252.
- 4) 依藤 亨 炭水化物 児玉浩子、

玉井浩、清水俊明編 *小児臨床栄養学 pp37-39 診断と治療社* 2011

- 5) 依藤 亨 低血糖 *小児内科* 2010, 42 巻 7 号 1088-1092. 特集「先天代謝異常を見逃さない」
  - 6) 依藤 亨 低血糖症の原因遺伝子 *医学のあゆみ* 2010, 232 巻; 1214-1215
  - 7) 依藤 亨 高インスリン血症性低血糖症 *小児科診療* 2010, 73 巻増刊特集 小児の治療指針; 570-572.
  - 8) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 *小児科臨床ピクシス* 23 見逃せない先天代謝異常、pp241-3、高柳正樹編 中山書店 2010
  - 9) 依藤 亨 機能検査・負荷試験 低血糖鑑別のための負荷試験 *小児科臨床ピクシス* 23 見逃せない先天代謝異常、pp130-3、高柳正樹編 中山書店 2010
  - 10) 依藤 亨 臨床症状からの診断手順 低血糖 *小児科臨床ピクシス* 23 見逃せない先天代謝異常、pp5-7、高柳正樹編 中山書店 2010
  - 11) 依藤 亨 乳児持続性高インスリン性低血糖症 *小児内分泌学* pp487-490 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010
  - 12) 依藤 亨 新生児低血糖・新生児糖尿病 *小児内分泌学* pp135-6 日本小児内分泌学会編 診断と治療社, 2010 3)
- ### 2. 学会発表
- 1) 依藤 亨 臨床内分泌入門 4 新生児低血糖症の診断アルゴリズム 第 20 回臨床内分泌代謝 Update (札

幌) (教育講演) 平成 23 年 1 月 28 日

2) 依藤 亨、細川悠紀、藤丸季可、川北理恵 我が国の先天性高インスリン血症の分子疫学 第 55 回日本人類遺伝学会 (さいたま市) 平成 22 年 10 月 30 日

3) 佐々木尅、谷口紫野、細川悠紀、藤丸季可、玉川信吉、刀裨裕美、依藤 亨 乳児持続性高インスリン性低血糖症の 1 例 第 188 回大阪小児科学会 (高槻) 平成 22 年 9 月 26 日

4) 依藤 亨 HNF4A 異常により新生児一過性高インスリン性低血糖症と家族性糖尿病をきたした 3 例 第 53 回日本糖尿病学会 (岡山) 平成 22 年 5 月 29 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

# 本邦における先天性高インスリン血症の分子基盤

分担研究者

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）

## 研究要旨

我が国の持続性本症 85 例について包括的遺伝子診断を行いその変異スペクトルを検討した。結果として、我が国では従来の欧米の報告と異なり、局所性病変を示唆する父由来片アリル変異の頻度が高く、重症例の大部分を占める KATP チャネル性本症の 79.2% に及ぶことが判明した。重症例を扱う場合は、膵部分切除により後遺症なく治療できる可能性があることを常に認識する必要があると考えられた。

## A. 研究目的

先天性高インスリン血症による低血糖症のうち、持続性のものは大部分遺伝子異常によるものであると考えられている。海外での従来の報告により、重症の本症では KATP チャネルを構成する 2 つのサブユニットである *ABCC8*, *KCNJ11* 遺伝子の変異によるものが多く、うち 40% が局所切除の対象となる父由来の片アリル変異であるとされてきたが、本邦症例におけるデータは少数の症例報告があるのみであった。本症重症例は大部分が KATP チャネル性であると考えられるため、遺伝疫学調査は我が国の本症の治療戦略を考えるうえで極めて重要である。本研究では、多数例について *ABCC8*, *KCNJ11* 遺伝子を含む包括的遺伝子解析を行って、変異スペクトルを明らかにすることを目標とした。

## B. 研究方法

持続性先天性高インスリン血症の本邦症例 85 例について、書面によるインフォームドコンセントを得たのち、末

梢血白血球よりゲノム DNA を抽出した。得られた DNA から *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK* の全 50 エクソンと *GLUD1* 遺伝子のエクソン 5-7、10-13 を PCR 増幅して、磁気ビーズ法により生成した。PCR 産物は適切なプライマーと Applied Biosystems 社 Big Dye terminator ver 3.1 を用いてシーケンシング反応を行った後、ABI prism 3100xl 自動シーケンサーを用いて直接塩基配列決定を行った。*ABCC8* 遺伝子についてはエクソン欠失の検討のため MRC-Holland 社キットを用いた MLPA 法にても変異の有無を検討した。本研究は研究代表者の所属施設内で倫理委員会の審査・承認を得たうえで、一部を研究代表者の前所属施設である京都大学医学部で施行し、現在は大阪市立総合医療センター臨床研究センターで施行している。

## C. 研究結果

変異解析の結果を表に示した。全 85 例中 30 人に変異を同定 (同定率 35.3%) したが、うち 24 例が KATP チャネル変

異、5例が GLUD1 変異、1例が GCK 遺伝子変異であった。GCK 遺伝子の機能獲得型変異による低血糖症は我が国初の報告である。KATP チャンネル変異 24例のうち KCNJ11 変異は1例のみで他の 23例は ABCC8 遺伝子変異であった。一方、これらの KATP チャンネル変異をもつもののうち、びまん性病変を示唆する両アリル変異を持つものは4例に過ぎず、残り 19例は片アリル変異、さらにそのうち 18例は局所性病変を示唆する父由来の片アリル変異であった。すなわち、我が国では重症例の大部分を占める KATP チャンネル性本症の 79.2%が局所切除の対象になりうる可能性があることが判明した。

#### D. 考察

我が国において父親由来の片アリル変異が多いことが判明した。全体としての遺伝子変異同定率は 35%であったが、変異陰性例の多くはジアゾキサイド反応性で内科的治療が可能な症例であった。一方、重症例では大部分に KATP チャンネル遺伝子変異を同定した。すなわち、重症例を扱ううえでは、その症例が膵部分切除により後遺症なく治癒できる可能性がある局所病変をもつ可能性をいつも考えて診療にあたる必要がある。我が国では欧米と比べて局所性病変をもつ患者の比率が格段に高く、このことは患者に良い予後を提供するために、より重要である。我が国で、父由来片アリル変異が多い理由は明らかではない。局所性病変は、父由来片アリル変異をもつ患者の発生過程で膵β細胞に segmental

uniparental disomy が生じることで発生するとされており、我々の症例でも一部の症例の切除スライドから病変部をレーザーキャプチャーして DNA 抽出し変異解析を行うことで、この事実を確認している。父由来片アリル変異をもつ患者に、体細胞変異としての segmental uniparental disomy が起こる頻度は明らかではないが、その頻度を N とし、重症の KATP チャンネル変異の遺伝子頻度を P とすると、理論上びまん性と局所性の発症比率は  $P^2 : 2PN$  ( $P:2N$ )となる。N すなわち体細胞変異を起こす可能性が高いか、あるいは重症劣性変異の遺伝子頻度 P が低いとこの現象が起こると考えられる。生物学的安定性に関与する N が日本人で特に高いとは考えにくいため、おそらく原因は P の低値にあるものと考えられる。実際、我々の疫学調査による持続性先天性高インスリン血症の発症頻度は欧米の報告に近い 37000 出生に一人であったが、重症患者の頻度は低い印象で手術例は年間数例以内にとどまっていた。

#### E. 結論

我が国の持続性先天性高インスリン血症のうちの多数症例について、包括的遺伝子解析を行った。その結果、我が国では局所性病変を示唆する KATP チャンネル遺伝子の父由来片アリル変異の頻度が非常に高いことが判明した。

#### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

(論文・著書発表)

1) Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and Clinical Analysis of Japanese Patients with Persistent Congenital Hyperinsulinism: Predominance of Paternally Inherited Monoallelic Mutations in the KATP Channel Genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E141-5.

(学会発表)

1) 依藤 亨、細川悠紀、藤丸季可、川北理恵 我が国の先天性高インスリン血症の分子疫学 第55回日本人類遺伝学会(さいたま市)平成22年10月30日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

# 定量的指標を用いた 18F-DOPA PET 検査による先天性高 インスリン血症の膵臓病変局在診断に関する研究

分担研究者

増江 道哉 (木沢記念病院小児科部長)  
西堀 弘記 (木沢記念病院放射線科部長)

## 研究要旨

先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断に 18F-fluoro-L-DOPA(18F-DOPA) PET 検査は最も簡便で有用とされ、欧米では多くの症例で実施されている。国内では当院が唯一の検査施設であるため、全国の症例を検査解析し、遺伝子検査、選択的動脈内カルシウム注入法および手術病理組織診断と比較し日本人における 18F-DOPA PET 検査の定量的評価基準を確立した。

### A. 研究目的

内科的治療に抵抗性のある先天性高インスリン血症は外科的治療の適応となる。しかし一般の画像診断で病変の局在を同定することは不可能であり、通常では盲目的に膵全摘が行われて、切除しすぎれば糖尿病、切除が不十分ならば薬物離脱困難などの問題がある。近年、欧米では 18F-fluoro-L-DOPA(18F-DOPA)を用いた PET 検査により膵病変の局在を同定し、局所切除で後遺症なく治癒した報告が多い<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>。国内では当院が唯一の検査施設であるため、全国の症例を検査解析している。これまでに当院で実施した日本人の 18F-DOPA PET 検査では、検査結果の評価を見た目で定性的に判断することが難しい症例が多く、診断精度の向上が重要な課題と考えられた。そこで今回は PET 検査の結果を遺伝子検査、選択的動脈内カルシウム注入法および手

術病理組織診断と比較検討し、18F-DOPA PET 検査の定量的基準の確立を試みた。

### B. 研究方法

- 1) 中部療護センターにあるサイクロトロン (CYPRIS-HM18) を使用し 18F-fluoro-L-DOPA (18F-DOPA) を合成する。
- 2) オクトレオチドは継続したままでブドウ糖輸液で血糖を正常に保ち、6 時間の絶食とした後、抱水クロラルとチアミラールナトリウムで鎮静する。
- 3) PET 装置 (ADVANCE NXi scanner) にて、トランスミッション 3 分間実施後、18F-DOPA (5MBq/kg) を静注し、直後から 60 分後までダイナミック撮影する。
- 4) PET 検査後、直ちに CT 撮影する。
- 5) CT との合成画像を作成し、膵臓病変の局在を同定する。



6) 臨床経過をフォローする。  
7) 遺伝子検査、選択的動脈内カルシウム注入法および手術病理組織診断と比較し、<sup>18</sup>F-DOPA PET 検査の定量的評価基準を確立する。

(倫理面への配慮)

個人情報保護は保護する。対象個人は乳幼児であるため、両親の同意と承諾書を得た上で実施する。

この研究は、木沢記念病院の倫理委員会で承認されている(受付番号 20-001; 2008年5月21日)。

### C. 研究結果

PET 検査は17症例(両親遺伝子由来3例、父方遺伝子由来14例)で実施した。両親遺伝子由来はびまん性、父方遺伝子由来は局在性を示唆するといわれている。手術した12症例はいずれも遺伝子の結果は病理組織の結果と一致した。この内、選択的動脈内カルシウム注入法は5症例で実施し、病理組織との一致率は4/5であった。

<sup>18</sup>F-DOPA は正常膵組織へも集積するため、集積値(SUV)のみで定量診断することは出来なかった。そこで、“膵臓内の最大SUVを100%としたとき、SUVの比率が70%以上でかつSUVが2.5以上である部位を病変”と定量診断した(Pancreas Percentage)。

定性的に評価した場合、単一局在を認めた症例は全て手術病理組織と一致した。定性的評価では遺伝子診断との一致率は7/17、病理組織との一致率は6/12であった。同じ症例を、定量的評価(Pancreas Percentage)で診断すると、遺伝子診断

との一致率は10/17、病理組織との一致率は9/12に改善した(表)。

### D. 考察

日本人の先天性高インスリン血症は欧米人の報告<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>に比較して

<sup>18</sup>F-DOPA PETによる局在診断の難しい症例が多かった。この理由として、PETのバックグラウンドが高いこと、および大きな局在型が多い可能性が考えられた。17症例中、手術病理組織診断出来たのは12症例のみであり、今後さらなる評価のために症例の蓄積が必要である。

### E. 結論

<sup>18</sup>F-DOPA PET 検査は局在型の病変診断には極めて有用な検査であるが、欧米人に比較すると有用性は低かった。しかし、定量的指標(Pancreas Percentage)、遺伝子診断、選択的動脈内カルシウム注入法および手術病理組織診断を併用することにより、診断精度は向上した。

### 【引用文献】

- 1) Ribeiro, M.J., De Lonlay, P., Delzescaux, T., *et al.* (2005) Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*, **46**, 560-566.
- 2) Otonkoski, T., Nantö-Salonen, K., Seppänen, M., *et al.* (2006) Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [<sup>18</sup>F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes*, **55**, 13-18.

3) Hardy, O.T., Hernandez-Pampaloni, M., Saffer, J.R., *et al.* (2007) Accuracy of [<sup>18</sup>F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**, 4706-4711.

4) Ribeiro, M.J., Boddaert, N., Bellanné-Chantelot, C., *et al.* (2007) The added value of [<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **34**, 2120-2128.

5) Bellanné-Chantelot, C., Saint-Martin, C., Ribeiro, M.J., *et al.* (2010) ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*, **47**, 752-759.

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Akihiko Yoshizawa, Shinya Okamoto, Ryuichiro Doi, Shinji Uemoto, Tetsuji Tokumi, Takeshi Kasai, Tohru Yorifuji. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA PET scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan: The first study on Asians. *Clinical Endocrinology* (印刷中)

#### 2. 学会発表

1) 増江道哉, 徳見哲司, 葛西武司, 西堀弘記, 福山誠介, 依藤亨

先天性高インスリン血症の遺伝子診断と  
18F-DOPA PETによる膵臓病変局在診断  
東海臨床遺伝代謝懇話会 (94回) 名古屋 2011/2/1

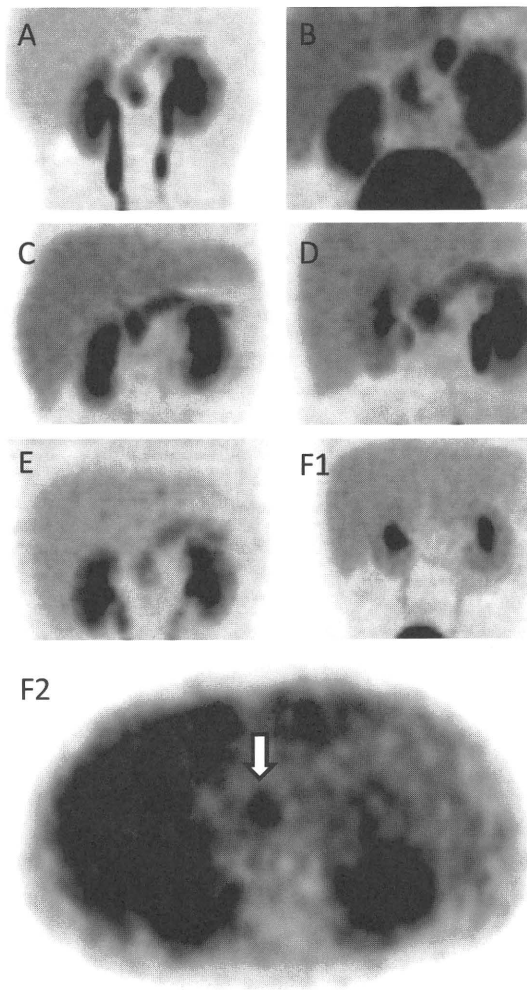
2) 増江道哉, 徳見哲司, 葛西武司, 西堀弘記, 福山誠介, 依藤亨

18F-fluoro-L-DOPA PETによる定量的  
指標を用いた持続性高インスリン血症性低  
血糖症の膵臓病変局在診断

日本小児科学会東海地方会 (251回) 名古屋 2011/2/6

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。



A (症例 4) : 父方遺伝子由来の典型的局在型 (頭部) →手術でも頭部病変であった。

B (症例 8) : 父方遺伝子由来の非典型的局在型 (頭部+体部) →Pancreas Percentage で体部局在型と診断した (頭部は疑陽性) →手術でも体部病変であった。

C (症例 1) : 両親遺伝子由来の典型的びまん型→Pancreas Percentage でもびまん型→手術でもびまん病変であった。

D (症例 1 1) : 父方遺伝子由来の不規則集積型→Pancreas Percentage でもびまん型→手術で頭部は疑陽性で体尾部の大局在病変であった。

E (症例 1 2) : 父方遺伝子由来の不規則集積型→Pancreas Percentage でもびまん型→手術は頭体尾部の大局在病変であった。

F 1 (症例 9) : 父方遺伝子由来の集積なし症例→F 2 : 高感度ではわずかに頭部集積あり (白矢印) →手術では頭部の局在病変であった。

代表的なPET画像

表 17 症例の<sup>18</sup>F-DOPA PET解析

症例/ 性別	由来/ 遺伝子	組織診断	PET 年齢 (ヶ月)	定性的診断	SUV	Pancreas %		定量的診断 (Pancreas %)	ASVS 診断			
						頭	尾					
手術あり												
1/女	両親/ABCC8	びまん	4	びまん	6.3	5.8	4.6	100	92	73	びまん	—
2/男	両親/ABCC8	びまん	2	びまん	5.1	3.8	4.0	100	75	78	びまん	—
3/女	両親/ABCC8	びまん	37	びまん	9.0	7.7	6.7	100	86	74	びまん	局在 (頭)
4/女	父/ABCC8	局在 (頭)	13	局在 (頭)	6.9	3.6	2.8	100	52	41	局在 (頭)	局在 (頭)
5/女	父/ABCC8	局在 (頭)	7	局在 (頭)	5.7	3.8	3.0	100	67	53	局在 (頭)	—
6/男	父/ABCC8	局在 (頭)	2	局在 (頭)	4.5	2.9	2.8	100	64	62	局在 (頭)	—
7/男	父/KCNJ11	局在 (頭)	2	不規則(頭, 体)	3.8	2.5	2.5	100	66	66	局在 (頭)	—
8/男	父/ABCC8	局在 (体)	2	不規則(頭, 体)	4.4	7.1	2.4	62	100	34	局在 (体)	局在 (体)
9/男	父/ABCC8	局在 (頭)	8	感度以下	1.8	2.1	1.6	86	100	73	感度以下	局在 (頭)
10/女	父/ABCC8	大島在 (体, 尾)	5	不規則(頭, 体)	2.4	3.7	1.8	65	100	49	局在 (体)	—
11/男	父/ABCC8	大島在 (体, 尾)	17	不規則	6.8	5.3	5.0	100	78	74	びまん	大島在 (体, 尾)
12/女	父/ABCC8	大島在 (頭, 体, 尾)	4	不規則	4.0	4.1	4.1	98	100	100	びまん	—
手術なし												
13/男	父/ABCC8	(完全寛解)	9	局在 (尾)	2.4	2.9	5.0	48	58	100	局在 (尾)	正常
14/男	父/ABCC8	(部分寛解)	5	不規則	5.1	4.7	7.0	73	67	100	びまん (頭, 尾)	—
15/男	父/ABCC8	(部分寛解)	23	不規則	4.5	3.7	3.4	100	82	76	びまん	—
16/女	父/ABCC8		16	不規則	3.8	3.8	2.9	100	100	76	びまん	びまん
17/女	父/ABCC8		26	びまん	6.0	5.4	6.3	95	86	100	びまん	—

# 新生児一過性高インスリン血症の取り扱いガイドライン の作成に関する研究

## 分担研究者

河井昌彦（京都大学新生児集中治療部准教授）

楠田聡（東京女子医科大学母子総合医療センター教授）

安達昌功（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長）

市場博幸（大阪市立総合医療センター新生児科部長）

## 研究要旨

先天性高インスリン血症の治療薬として、最近ジアゾキサイドが承認された。本剤は持続性先天性高インスリン血症のうち、KATP チャンネル異常によらないものの多くに有効で、過体重が多い持続性本症の患児に使用した場合は、多毛以外の副作用は比較的まれである。しかしながら、低出生体重児が多い一過性本症については、副作用が無視できない可能性がある。本研究では、現在臨床的取り扱いに一定の方針がなく混乱がみられる新生児一過性高インスリン血症に関して、国内疫学調査の結果検討、文献データベース上のエビデンスの収集、エキスパートによる検討をおこない、我が国における取扱ガイドラインの原案を作成した。

## A. 研究目的

平成20年7月にアログリセム®が保険収載され、先天性高インスリン血症の治療が大きく変わった。本薬剤の適正な使用のための「手引き」を作成することを本年度の研究目標とした。

## B. 研究方法

1. 症例検討； 新生児高インスリン血症に対するジアゾキシドの使用例を集め、副作用などの検討を行い、警鐘事例を報告する。
2. 文献検索； 「新生児期の低血糖症診断の手引き」に有用な論文を検索する。

## C. 研究結果

1. ジアゾキシドは高インスリン血症の治療に極めて有効であるが、極低出生体重児においては、循環器系への影響から動脈管開存などの重篤な合併症を引き起こす事例がある事が分かった。このような事例について学会発表を行うとともに、今回作成する「手引き」にも反映させた。
2. 作成した「新生児期の低血糖症診断の手引き」を添付する。

## D. 考察

今回作成した「新生児期の低血糖症診断の手引き」は我々が知りうる範囲の文献をもとに作成したが、網羅的な文献検索は行えておらず、ガイドライン

の作成手順としては決して十分とは言えないが、可及的な「手引き」が必要と考え発表するものである。今後、広く意見を聴取し、より完成度の高いガイドラインの作成へとつなげてゆきたい。

#### **E. 結論**

症例検討・文献検索を経て「新生児期の低血糖症診断の手引き」を作成した。

#### **F. 研究発表**

(論文発表)

- 1) 河井昌彦 血糖調節機構とインスリン過剰症 ネオネイタルケア第23巻1号 p76-83 2010. メディカ出版(大阪)
- 2) 河井昌彦 持続性高インスリン血性低血糖症 ネオネイタルケア第23巻2号 p192-197 2010. メディカ出版(大阪)
- 3) 河井昌彦 低血糖による脳障害の予防 母子保健情報62号 p5-8 2010 恩賜財団母子愛育会(東京)

(学会発表)

- 1) 丸茂千恵子、河井昌彦、河田紗耶架、岩永甲午郎、吉田佳代、道和百合、松倉崇、柴田実、丹羽房子、長谷川豪、平家俊男. 低血糖に対しジアゾキシドを使用し、動脈管開存症・心不全の管理に難渋した1例. 第24回近畿小児科学会(2010年神戸)

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当せず

## 新生児期の低血糖症診断の「手引き」 (20110310 Ver)

### はじめに；

高インスリン血性低血糖症は神経学的障害に直結しうる病態で、迅速な診断治療が不可欠である。しかしながら、その診断・治療に関して十分なコンセンサスが得られているとは言い難い。一方、近年、高インスリン血性低血糖症の治療薬であるジアゾキシド（アログリセム®）が保険収載され、新生児領域でも使用可能となったが、副作用の危険性もあり、その使用には十分な注意が必要である。これらを踏まえ、現時点での新生児期の低血糖症の診断・治療に関する「ガイドライン」が必要と考えられる。今回発表する「手引き」は、可能な限りの文献検索を行ったが、科学的根拠に基づくガイドラインを作成するのに十分な網羅的文献収集には至らなかった。そこで、実際の臨床使用経験も含めて、臨床現場で使用可能な「手引き」を作成した。今後、皆様の意見を得て、より完成度の高いガイドラインを完成させたいと考えている。

### 低血糖症の診断；

神経学的障害の有無を決定する血糖値の閾値は明らかではない【文献 1,2】。たとえば、出生後1-2時間多くの児の血糖値は45mg/dL (=2.5mmol/L)を下回るが、全身状態が良好であれば、通常特別な介入は必要がない【文献 3,4】。このため、低血糖に陥るリスクのない健常な正期産児では、低血糖を示唆する症状【文献 5】がない限り、ルチーンの血糖測定は不要である。一方、低血糖に陥るリスクの高い児【文献 6】は、血糖値をモニタリングすることが重要であろう。

新生児の遷延性の症候性低血糖症の原因として種々の病態が存在するが、その中で最も頻度の高い病態は高インスリン血性低血糖症である【文献 7①】。本病態は他の病態に比較して、エネルギー利用が極めて悪いため【文献 7②】、神経学的障害の危険性が高い。このため、新生児低血糖症の病態診断で最も重要な事は、高インスリン血症によるものかその他の病態によるものかを鑑別することである。

### ① クリティカルサンプルの採取（低血糖時の検体採取）

低血糖時（血漿血糖値<45mg/dL (=2.5mmol/L)）の検体を採取し、鑑別診断【文献 8,9 など】を行う。

（注）血糖値の基準に確固たるものはなく、専門家の間でも意見は分かれているが45～50mg/dlとしている意見が多い【文献 1,10】。

クリティカルサンプルで測定すべき**必須項目**(高インスリン血症の診断に必要な検査)

- ◎ BS（血糖値）； BS測定は検体（血漿あるいは血清）あるいは測定機器の影響を受けるため、その解釈には注意が必要である【文献 11,12】。
- ◎ インスリン

- ◎ 遊離脂肪酸【文献 8,9】
- ◎  $\beta$  ヒドロキシ酪酸 (ケトン体)【文献 8,9】

高インスリン血症が示唆される場合に、Critical sample で行うべき検査

- ◎ アンモニア【文献 13,14】

高インスリン血症が否定的な場合に、Critical sample で測定を考慮すべき検査

- ◎ インスリン拮抗ホルモン(GH, コルチゾール, 甲状腺ホルモンなど)【文献 8,9】
- ◎ 乳酸【文献 8,9】
- ◎ 尿中有機酸分析・アシルカルニチンプロファイル (血清あるいは紙血) など【文献 8,9】

## ② インスリン過剰症の診断

現時点では、「高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン (長谷川奉延他 日本小児科学会雑誌 2006 年)【文献 15】」が本邦で唯一の小児の高インスリン血性低血糖症の診断基準であり、現時点では、これに準じて診断することになる。

低血糖時の検体 (critical sample) で診断する

- ・インスリン  $>2\sim5\text{m}\mu\text{IU/ml}$
- ・遊離脂肪酸  $<1.5\text{ mmol/L}$
- ・ $\beta$  ヒドロキシ酪酸  $<2.0\text{ mmol/L}$

3つのうちいずれか一つ以上認められた際、高インスリン血性低血糖症を強く示唆する。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  $6\sim8\text{mg/kg/分}$  を上回るときには高インスリン血性低血糖症を強く疑う。

なお、上記診断基準には記載されていないが、グルカゴン投与による血糖値の上昇は高インスリン血性低血糖症に特異的な所見であり、 $0.1\text{mg/kg}$  (最大量  $1\text{mg}$ )のグルカゴン静注後、血糖値が  $35\text{mg/dl}$  以上上昇する場合は高インスリン血性低血糖症を強く疑ってよい。

ただし、以上の診断基準は、低血糖に対する正常な内分泌応答が備わっていることを前提としたものであり【文献 5②】、ケトン体産生能の低い出生後早期 (生後  $12\sim24$  時間以内) にはあてはめることができない点に注意が必要である【文献 3②】。

具体的には、生後 24 時間以内に診断した場合は、24~48 時間後に再検し、診断を確認する必要がある。また、早産児のケトン体産生能は生後数日間にわたって低値にとどまることがあるため、ケトン体からの診断は慎重にすべきである【文献 5②, 16】。

## ③ その他の病態の鑑別診断 【文献 8,9】

遷延性高インスリン血症の診断は 1 回の検査でははっきりしないことも多いため、高インスリン血症を疑って繰り返し検査することが重要である。しかし、遷延性低血糖症の約 20%は高インスリン血症以外の原因で起こるため【文献 7】、高インスリン血症の診断が確定できない症例では、他の病態の検索が必要となる。



## 高インスリン血性低血糖症の治療

### ① 糖尿病母体児；

出生後早期からの母乳育児の推進が重要である。

低血糖症状が出現した場合、哺乳がうまくできない場合、あるいは生後3時間になっても低血糖が持続する場合には、ブドウ糖の点滴などの積極的な介入が必要となる。ただし、高インスリン血症は一過性であり、通常、ジアゾキシド（アログリセム®）の適応はない。

【文献 17】

### ② 胎児ストレス・新生児仮死・子宮内発育不全の既往がある場合（一過性高インスリン血症の可能性が高い場合）【文献 18①】；

生後24時間以降の検査で高インスリン血性低血糖症であることが確認された場合には、糖液の静脈内投与量を増加させて低血糖を予防するとともに、経腸栄養を促進する。通常の経腸栄養でも血糖の維持が困難な場合には、経腸栄養回数を増加させる（2時間毎等）、チューブ栄養による投与時間を延長する（1～2時間/回）、マルトースの添加【文献 19】、MCTオイルの併用、等を試みる。高インスリン血性低血糖症であることが強く疑われる場合、診断も兼ねてグルカゴン投与を試みてもよい【文献 20, 21】。

このような対応でも改善を認めない時、あるいは、不安定な血糖管理が長期にわたるような場合には、ジアゾキシドの投与を考慮する。

なお、低血糖症に対する糖質コルチコイドの使用は、原因不明の際には治療の選択肢の一つであるが、高インスリン血症と診断された場合はその適応はない【文献 21】。

【付記 1】 本邦において、ジアゾキシドの使用開始時期に関して未だコンセンサスは得られていないのが現状である。海外の文献によると、高インスリン血性低血糖症の第1選択薬はジアゾキシドであるという記載も多い。【文献 20, 21】。

しかし、ジアゾキシドには水分貯留をはじめとする副作用も多く【文献 18②】、その使用には注意が必要である。また我々も、早産SGA児の高インスリン血清低血糖症にジアゾキシドを投与したところ、速やかな血糖上昇は得られたが、水分貯留から動脈管の再開通や症候化をきたした症例を経験している【文献 22】。このため、投与を行う際は、その必要性を十分考慮したうえで、副作用の発現に注意し適切な対処を行う事が重要である。また、ジアゾキシドのアルブミン結合性は95%以上であり、核黄疸のリスクの為に新生児では禁忌とされているサルファ剤のアルブミン結合性（90%程度）よりも高いと報告されている【文献 20】。ジアゾキシドはサルファ剤より低用量で用いるためにその核黄疸の危険性は著しく高いわけではないが、出生後早期の使用は他の治療法で血糖を維持できない場合に限るのが安全であろう。

【付記 2】 胎児ストレス・新生児仮死・子宮内発育不全の既往がある場合は一過性高インスリン血症の可能性が高いが、本病態であればジアゾキシドが有効であり、かつ一過性

に改善することが期待される。このため、このような既往歴にもかかわらず、ジアゾキシドが無効な場合、あるいはジアゾキシドは有効であるが、長期（数か月以上）にわたってジアゾキシドが中止できないようなケースでは  $K_{ATP}$  チャンネル異常の持続性高インスリン血症の可能性を考え、遺伝子検査などを行うべきである【文献 20, 21】。

③ **母体糖尿病・仮死・子宮内発育不全の既往がなく、先天性遺伝性高インスリン血症が疑われる場合（持続性高インスリン血症の可能性が高い場合）**【文献 18①】；

子宮内の胎児発育促進があれば、本症の疑いが強い。

生後 12～24 時間以降の検査で高インスリン血症性低血糖症であることが確認された場合、診断も兼ねてグルカゴン投与を試みるのが良い【文献 21】。

確実な静脈栄養ルートを確保し、高濃度の糖液の投与を行う。

経腸栄養が可能であれば、ジアゾキシドの投与を開始する。初期投与量は 10～15mg/kg/日(分 3)を目安とする。効果不十分な場合は 20mg/kg/日まで増量可能であるが、15 mg/kg/日以上の上昇は副作用の危険性を増すのみで、効果は期待できないとする報告もある【文献 23】。

④ **ジアゾキシド投与中の注意点**

【血糖値について】

ジアゾキシド投与開始後、血糖が上昇して安定するまでは、適宜 空腹時血糖を測定する必要がある。

空腹時血糖値が明らかに上昇した場合は、経静脈的なブドウ糖の投与速度を下げるなど高血糖にならない様に対処する。著効例では、投与開始後 2～3 日以内に高血糖を呈することもまれではないため、血糖上昇後もジアゾキシド投与中は 1 回/日以上以上の空腹時血糖の測定が必要である。

一方、ジアゾキシドは半減期の長い薬剤であり、最大効果発現までには 5～8 日間を要するため、反応不良例の有効性の判定には 1 週間程度経過を見る必要がある【文献 21】。

【その他の副作用について】

ジアゾキシド投与中は、とりわけ、浮腫・乏尿の出現に注意し、胸部 X 線・超音波検査で循環動態のチェックを行い、必要時には利尿剤を併用するなどの対応が必要である。また、多毛は最も頻度の高い副作用であり、事前に両親に説明しておくことが望ましい。その他、ジアゾキシドには高尿酸血症・好中球減少/好酸球像多/血小板減少・アレルギーなどの副作用が報告されており、定期的な血液検査が必要である【文献 20】。

⑤ **ジアゾキシドの投与量変更の目安**

ジアゾキシド投与量の変更に関する文献は見当たらないため、京都大学 NICU で行っている方法を参考までに記す。

\* ジアゾキシド投与中は定期的に空腹時血糖(FBS)のモニタリングを行う。

(ジアゾキシド投与中に退院する場合は、退院後も簡易血糖測定器を用いて、1回/日は血糖測定を行う。なお、高インスリン血症における在宅血糖測定は保険診療で認められている。)

- \* FBSが60mg/dl未満となる場合には増量する。
- \* FBSが100mg/dl以上となる場合には減量する。
- \* FBSが60～100mg/dlにある場合は、投与量を維持し、体重増加に伴う緩やかな減量を見守る。

#### ⑥ ジアゾキシド無効例について【文献20,21】

15～20mg/kg/日のジアゾキシド投与にもかかわらず、血糖値50mg/dl以上が維持できない場合は、無効と考え次の治療手段に移る。

次の内科的治療としては、グルカゴン・ソマトスタチンアナログなどの投与が考えられる。これら内科的治療による血糖コントロールが難しい場合、外科的治療が次の選択肢となるが、この場合はインスリン産生細胞が局所性か否かの判断のために、早急に遺伝子診断を依頼する。

遺伝子診断から局所性が疑われる場合、PET検査を行い、外科治療の方針を決定する。

## 参考文献

### 文献1 Cornblath M et al.

Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds

Pediatrics 2000; 105:1141-1145

【要約】 新生児期の低血糖の基準は未だ結論が出ていない。とりわけ、非症候性の血糖値の低値が神経学的な障害を域起こすかに関する議論の結論は出ていない。

但し、少なくとも、血糖が45mg/d(2.5mmol/L)未満であり低血糖症状を有する場合、血糖値を上昇させる治療を開始すべきであろう。

### 文献2 Boluyt N et al. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A Systemic Review and Design of an Optimal Future Study.

Pediatrics 2006;117:2231-2243

【要約】 早期新生児期の低血糖の及ぼす神経学的影響についてメタアナリシスを行ったが、有意な結論を得ることはできなかった。

### 文献3 Platt MW et al.

Metabolic adaptation at birth

Semin Fetal Neonatal Med 200; 10:341-350

【要約①】 元気な正期産児の場合、出生後血糖値は急速に低下し、生後1～2時間に最低値を

とるが、その後、グリコーゲンの分解とともに血糖値は自然に上昇し、通常生後 3 時間には安定する。

【要約②】 健常な正期産児においても、生後 8 時間以内のケトン体産生能は低い。しかし、生後 1 2 時間以降、そのケトン体産生能は急速に高まり、成人レベルを凌駕するようになる。

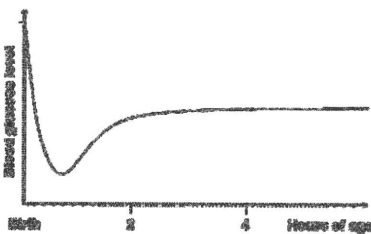
成熟児では生後 12 時間以降のケトン体産生能は成人レベルより高く、この時期のケトン体の回転率は成人が数日間絶食した時と同等であるとのことである。一方、早産児では、ケトン体産生能は生後数日以上にわたって低レベルにとどまる。

#### 文献 4 Srinivasan G et al.

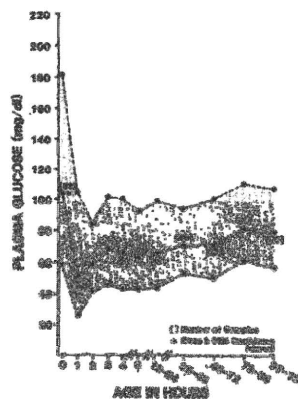
Plasma glucose levels in normal neonates: a new look

J Pediatr 1986; 109:114-117

【要約】 元気な正期産児の場合、出生後血糖値は急速に低下し、生後 1~2 時間に最低値をとるが、その後、グリコーゲンの分解とともに血糖値は自然に上昇し、通常生後 3 時間には安定する。このような元気な正期産児の低血糖症状を伴わない生後 1~2 時間の低血糖に対して特別な治療は必要ではない。



(文献 2)



文献 3

文献 5 河井昌彦. 「新生児低血糖症」小児疾患診療のための病態生理) 小児内科 2009Vol141 増刊号 p176-179 (東京医学社; 東京))

【要約①】 低血糖症状

① 中枢神経系の障害;

哺乳障害・活動性低下・筋緊張低下・無呼吸・嗜眠傾向・異常な啼泣・易刺激性・痙攣など

② 交感神経系症状

皮膚蒼白・多汗・多呼吸・頻脈・チアノーゼなど

③ その他

代謝性アシドーシスを代償する多呼吸など

【要約②】 出生後の血糖の維持機構