

文献 6 Paul J Rozance et al.

Describing hypoglycemia – Definition or operational threshold?

Early Human Development 2010;86:275-280

【要約】 低血糖症のハイリスク児は以下のようなものである。

母体因子

- * 母体糖尿病、耐糖能異常
- * 子癇前症、妊娠性あるいは本態性高血圧症
- * β遮断薬の使用
- * 巨大児出産の既往
- * β作動薬による子宮収縮抑制
- * 経口血糖降下剤の使用
- * 陣痛発来前～中のグルコースの静脈内投与

児側の因子

- * 早産
- * 子宮内発育不全
- * 周産期の低酸素・虚血
- * 細菌感染
- * 低体温
- * 多血症
- * Rh 不適合
- * 医原性インスリン過剰投与
- * 先天性心疾患

- * 持続性高インスリン血症
- * 内分泌疾患
- * 先天性代謝異常症
- * 哺乳不良、とりわけ、当初哺乳が良好だった児の哺乳が悪化した場合

など

文献 7 Stanley CA, Paediatr Endocrinol Review(2006) 4:76

【要約①】 新生児低血糖症の原疾患

フィラデルフィア小児病院（1998-2002 年）に入院した新生児遷延性低血糖症の原疾患の病因の中では、インスリン過剰症の占める割合が 77%と著しく高い。

（外科治療が必要な高インスリン血症 34%、ジアゾキシドが有効な高インスリン血症 17%、一過性高インスリン血症 26%、 β 酸化異常症あるいは下垂体機能低下症 19%、糖原病 4%）

【要約②】

インスリン過剰症による低血糖の場合はグリコーゲン・アミノ酸・脂質いずれのエネルギーも使用できないので、早期の介入が必要である。下図が示すように、インスリン分泌が抑制されていない限り、グリコーゲンの分解・糖新生・脂肪の分解・ケトン体の産生といったエネルギー産生のすべてのステップが抑制されてしまう。よって、高インスリン血症による低血糖症は早期の診断治療が重要となる。

	グリコーゲンの分解	糖新生	脂肪の分解	ケトン体の産生
インスリン	抑制	抑制	抑制	抑制
グルカゴン	促進	促進		
エピネフリン	促進		促進	促進
コルチゾール		促進		
成長ホルモン			促進	

文献 8 河井昌彦 新生児の低血糖症 [新生児内分泌ハンドブック] p78-86 メディカ出版(大阪) 2008

【要約】 低血糖の鑑別診断に関する記載がある

文献 9 小和瀬貴律 低血糖 [小児内分泌学]p107-111 診断と治療社（東京）p107-1112009

【要約】 低血糖の鑑別診断に関する記載がある

文献 10 Kelly A, Stanley CA

Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism (Sarafoglou) Hyperinsulinism p39
(2009) McGraw-Hill(USA)

【要約】 新生児・乳幼児は成人と比べて、身体に占める脳の比重が大きいためブドウ糖の必要量が大きく、成人の必要量 2mg/kg/分を大きく上回る 6~8mg/kg/分ものブドウ糖を必要とすることから考えると、新生児においても血糖値の基準値は 50mg/dl とすべきであり、60mg/dl 未満の血糖値を見たら「何か問題があるのでは？」と考えるべきである。

文献 11 Deshpande S et al.

The investigation and management of neonatal hypoglycemia
Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10:351-361

【要約】 全血による血糖値の測定は、血漿での測定に比べて 10~18%程度低く表示される。

文献 12 小林知子他 簡易血糖測定器の影響因子についての検討

日本先進糖尿病治療研究会雑誌 2010年6巻7-13

【要約】 血糖値の測定は検査法・検査機器によって差異が生じる。とりわけ、簡易検査ではヘマトクリット値の影響を受けるなど、正確な測定ができない場合がある。

文献 13 Stanley CA

Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism
Mol Genetics Metab 81(2004)S45-S51

【要約】 遺伝性高インスリン血症で2番目に頻度が高い、GDH(Glutamate dehydrogenase)異常症では高アンモニア血症を呈するため、高アンモニア血症を伴う低血糖症の場合、遺伝診断が診断の決め手となりうる。

文献 14

Kapoor RR et al.

Hyperinsulinism-hyperammonemia (HI-HA)syndrome: novel mutations in the GLUD1 gene and genotype-phenotype correlations.
Hormone Research 2009,72(suppl3),298

【要約】 GLUD1 遺伝子異常による高インスリン血症の症例でも血清アンモニアが正常値である症例が見つかった。このため、高アンモニア血症がないからと言って、GLUD1 異常症を除外することはできない。

文献 15 長谷川奉延他

高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン
日本小児科学会雑誌 2006;110:1472-1474

【要約】 本文中に記載済

文献 16 De Boissieu D et al.

Ketone body turnover at term and in premature newborns in the first 2 weeks after birth.
Biol Neonate 1995;67:84-93

【要約】 修正 30 週程度の早産児でもケトン体の産生は可能である。しかし、満期出生の児と比較するとその産生能は低く、同じ遊離脂肪酸値である場合のケトン体の産生は早産児の方が 2~3 倍程度低値である。

文献 17 Anthony Williams, Jo Modder

Management of pregnancy complicated by diabetes – Maternal glycaemic control during pregnancy and neonatal management (Best Practice Guideline article)
Early Human Development 2010;86:269-273

【要約】 糖尿病母体児にとっても、母乳栄養を推進するのは重要な事である。WHO の母乳推進のための 10 カ条は糖尿病母体児にとっても、他の児と同様重要な事項だが、その適応にはいくつか心がけなければならない事がある(CEMACH)。 スタッフがその事を熟知しておかねばならない。 重要な点は以下のとおりである。

- * 糖尿病母体児も出生後早期の skin to skin contact は他の児同様に推奨されるべきである。
- * 生後 1 時間以内には Brestfeeding (母乳栄養) が開始されるべきである。糖代謝をしえ上化させるためには、母乳栄養の開始が極めて重要であることを、出産前から母親に教育しておかねばならない。
- * 低血糖症状が無い限り、糖尿病母体児といえど、生後 2 時間べきはルチーンの血糖値測定は行うべきではない。
- * 早期授乳などできる限りの母乳栄養を試みても、血糖値が 2mmol/L(=36mg/dl)以下に低下してしまった場合、低血糖による症状を呈する場合、あるいは経口哺乳ができない児の場合、これらの場合には、Brestfeeding のみで対処する事はできないので、経管栄養・ブドウ糖の静脈内投与などを開始しなければならない。
- * 生後 3 時間以降になっても、低血糖が持続する場合は、NICU への入院が必要である。

文献 18 川北理恵 他 日本小児科学会雑誌 投稿中

【要約①】 生化学的な検査所見(インスリン・ケトン体・遊離脂肪酸などの計測値)から、一過性高インスリン血症と持続性高インスリン血症を鑑別することはできない。

【要約②】 ジアゾキサイド使用例の 39%に、乏尿・浮腫・うっ血性心不全を認めた。

文献 19 Hoshi J et al.

[13C] breath test of medium-chain triglycerides and oligosaccharides in neonates.
Acta Paediatr Jpn. 1992;34:674-7

【要約】 マルトースは 2 糖類のため、血糖値の上昇・低下が緩徐になる作用が期待される。

文献 20 Hussain K et al.

Medications Used in the Treatment of Hypoglycemia due to Congenital Hyperinsulinism of Infancy (HI)

Pediatric Endocrinology Reviews 2004;2 S1 p163-167

【要約】

作用機序： ジアゾキシドは K_{ATP} チャンネルと結合し、チャンネルを開放することによってインスリン分泌を抑制する。構造は利尿剤のサイアザイドに似るが、水分貯留作用を有する。体内では 95%以上がアルブミンと結合して存在する。成人での半減期は 20~45 時間であるが、小児ではそれより短く 9.5~20 時間と考えられている。(新生児での半減期は明らかではないが、筆者らの経験上は 24~36 時間であろうと記している。)

投与量： 通常使用量は 5~20mg/kg/日 (分 2~3) であるが、ジアゾキシドに反応する場合は 5~10mg/kg/日で反応することが多い。

副作用： 最も多い副作用は①水分貯留②多毛の 2 つである。水分貯留に対してはサイアザイドあるいはフロセマイドなどの利尿剤の併用を要することも多い。その他の副作用としては、高尿酸血症・好中球減少・好酸球増多・血小板減少 などがある。

一般に投与量が多いほど(15mg/kg/日以上)水分貯留の副作用が著しくなる。利尿剤との併用は作用が増強するため、3mg/kg/日程度の投与量でも利尿剤と併用する場合は作用の増強・副作用の出現に注意すべきである。

文献 21 De Longlay P et al.

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia

Semin Neonatol 2002;7:95-100

【要約】

一般的な高インスリン血性低血糖症の治療手順

- ① 経腸栄養と並行して、中心静脈来ラインからのブドウ糖の投与を行う。
- ② グルカゴンの静注投与(1~2mg/日)を併用することもある。
- ③ ソマトスタチン(1~4.5 μ g/kg/時)を併用することもある。
- ④ 糖質コルチコイドは有益ではなく、その適応はない。
- ⑤ ジアゾキシド(15mg/kg/日 分 3) 経口投与を試みる。ジアゾキシド投与に反応したと考えられる場合は、最も空腹時間が長い時間帯の食前(空腹時)血糖を測定し、少なくとも 5 日間、低血糖でないことを確認したのちに点滴など他の治療を終了すべきである。

文献 22 京都大学小児科 投稿準備中

【要約】 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た。

文献 23 Touati G et al.

Long-term treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria
Eur J Pediatr 1998;157:628-633

【要約】ジアゾキシドに反応する症例は全例、15mg/kg/日以下の投与量（おおよそ 10mg/kg/日）で奏功しており、それ以上の増量を行う意義は低い。ジアゾキシド投与量が 15mg/kg/日以下であれば、主な副作用は多毛のみであり、水分貯留などの副作用が生じることは稀である。但し、ジアゾキシドの半減期は新生児で 18~24 時間と長いため、有効・無効の判定には 5~8 日間はかけるべきである。

K_{ATP} チャネル性先天性高インスリン血症の

自然治癒機構に関する研究

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

新生児期にけいれんで発症した K_{ATP} チャネル性局所性の先天性高インスリン血症で、自然軽快して無治療で管理できるようになった例に対して、軽快後に 18F-DOPA PET, 選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) を行った。ASVS により、膵β細胞がカルシウムに反応を示さなかったにもかかわらず 18F-DOPA PET の取り込みは従前と著変がなかった。このことは、自然軽快が異常β細胞の細胞死によっておこるものではなく、機能的変化であることを示唆している。この機構の詳細を解明して操作できれば新たな内科的治療の開発につながるものと考えられた。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症では、加齢とともに次第に重症度が低下する症例があることが良く知られており、一部症例では無投薬で管理できるようになる。自然治癒（自然軽快）は様々な年齢でおこり、重症例でも早期に軽快することがあるが、その機序は不明である。病理所見の結果から、自然軽快は異常β細胞がアポトーシスに陥って細胞死をおこすことによるという推測がされている¹⁾が、細胞死が自然軽快に先行するかどうかについては、明らかではなかった。我々は新生児期にけいれんで発症し、遺伝子検査、18F-DOPA PET により膵局所性病変であることが確認されている症例に内科的治療を行い、自然軽快をみた。自然軽快の確認とその機序の探索のために、軽快後に 18F-DOPA PET, 選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) を行い、軽快を確認するとともに、その機序についての新たな知見を得た。18F-DOPA PET は、本症の非侵襲的局在診断の目的で広く使用されているが、18F-DOPA の膵β細胞への取り込みは、β

細胞中の DOPA decarboxylase によることが知られている²⁾。しかしながら、この酵素の膵インスリン分泌に対する役割は不明であり、直接の関係はない可能性がある。従って、18F-DOPA PET の結果と病変のインスリン分泌能は解離する可能性があり、本研究ではその点においても新知見を得る目的で検討を行った。

B. 研究方法

（対象）症例は日本人男児。生後2日目でけいれんにて発症した先天性高インスリン血症で、一日10-12回の頻回食を行うことにより、徐々に症状が軽快して1歳10か月時に無治療で低血糖を起こさなくなり、自然軽快したものと考えられた。

（遺伝子検査）白血球よりゲノムDNAを抽出したのち、K_{ATP}チャネルを構成する ABCC8、KCNJ11 遺伝子の全エクソンを PCR 増幅し、得られた産物を生成したのち、BigDye terminator cycle sequencing kit ver 3.1 を使用してシーケンシング反応を行い、ABI prism

3100xl 自動シーケンサーにて塩基配列決定した。同定された変異の親由来を検討するために、両親の該当部位を同様に遺伝子検査した。また、変異の病原性を確認するため、SIFT, Polyphen 2 プログラムによってアミノ酸置換の病原性を検討し、さらに正常人 106 人について同変異の有無を検討した

(18F-DOPA PET) 分担研究 (木沢記念病院 増江・西堀) の方法で 18F-DOPA PET を軽快前と軽快後に施行した。

(選択的動脈内カルシウム注入法 ASVS) 下記のプロトコルにより施行した。

1 心臓カテーテルセット採血、心電図、胸部腹部 X 線、病棟血糖測定。

2 検査 3 6 時間以上前に octreotide 中止、ジアゾキサイドは 5 日以上前に中止。末梢静脈ライン確保。血糖を 60-90 mg/dl に維持、輸液内容は血糖値に応じて変更。

3 前日 翌日の検査準備の確認

4 当日 (検査前 3 時間以上の絶食。検査前から physiosol 35 輸液、血糖値を保つ)

- 大腿静脈より右肝静脈に採血用ラインを留置、コントロール採血 (インスリン、血糖 (血糖用のスピッツ)、カルシウムの測定)
- 大腿動脈よりカテ、splenic artery, gastroduodenal artery, superior mesenteric artery より、0.0125 mmol/kg (カルチコールとして 0.064 ml/kg) を生食で 2 ml に希釈して 15-25 秒で急速静注。各注入間は 10 分以上開ける。
 - vasospasm 予防のためニトログリセリン 50 μg を各動注前に動注する。
- 右肝静脈にて 30 秒間隔で 120 秒まで採血 (0, 30, 60, 90, 120 sec) し、インスリン、血糖 (血糖用のスピッツ)、カルシウムの測定。血糖値は迅速測定も行う。

- 検査中、検査後 1 時間に渡り、15 分ごとに血糖測定し、血糖値を 60-90 mg/dl に保つ。低血糖に対してはブドウ糖静注、高血糖に対しては超速効型インスリンで対応 (インスリンと交差しない)。
- 検査後直ちにジアゾキサイド、octreotide は元に戻す。

3 判定

- インスリンの 2 倍以上の上昇を有意とする。
- 局所病変における陽性率は 70% 強とされる。

C. 研究結果

(遺伝子検査)

ABCC8 遺伝子に c.4186G>T (p.D1396Y) の変異を認め、この変異は父由来であることが同定された。本変異は未報告の変異であったが、SIFT, Polyphen 2 両プログラムで機能異常を起こす可能性が高いことが示唆され、さらに正常コントロール 106 人には検出されなかった。

(選択的動脈内カルシウム注入法 ASVS)

自然軽快後の ASVS の結果を表 1 に示す。肝静脈内インスリン濃度はカルシウム刺激前後とも低値で、自然軽快が裏付けられた。

(18F-DOPA PET)

自然軽快の前後で 2 度行った結果を図 1 に示す。前後で SUV にほとんど変化が見られなかった。

D. 考案

この研究の結果 2 つの重要な事実が明らかになった。すなわち、(1) 先天性高インスリン血症の自然軽快は、少なくともその初期段階においては、機能性の異常 β 細胞のシャットダウンによるもので細胞死によるものではないこと、(2) 18F-DOPA の取り込みは必ずしも β 細胞のインスリン分泌能を反映するものではないこと。が判明した。従来自然軽快はインスリン過分泌を

続けた異常β細胞がアポトーシスによる細胞死に陥ることによると考えられていた。本研究の結果により、アポトーシスはむしろ終末像をみているのであり、初期は機能的なインスリン分泌能の低下によるものであることが明らかである。同様の現象は、2型糖尿病のスルホニル尿素剤に対する2次無効でも認められている³⁾。ASVSによって反応しないことは、異常β細胞の電位依存性カルシウムチャンネルが開放していないことを示唆しており、β細胞膜が脱分極状態にないことが想定される。機能喪失したKATPチャンネルの機能回復は考えにくいことから、他のイオンチャンネルにより代償されている可能性が考えられるが、今後の検討課題である。

[参考文献]

- 1) Kassem S.A., Ariel I., Thornton P.S., Scheimberg I., Glaser B. Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2000;49:1325-1333.
- 2) de Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro MJ, Boddaert N, Giurgea I, Laborde K, Bellanné-Chantelot C, Verkarre V, Polak M, Rahier J, Syrota A, Seidenwurm D, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Brunelle F, Jaubert F. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:933-40.
- 3) Remedi MS, Nichols CG. Chronic antidiabetic sulfonylureas in vivo: Reversible effects on mouse pancreatic β-cells. *PLoS Med* 2008;5:1473-1485.

E. 結論

自然軽快した局所性KATPチャンネル性先天性高インスリン血症の患児において、インスリン分泌能検査と18F-DOPA PETを世界で初めて施行した。これにより、KATPチャンネル性先天性高インスリン血症の自然軽快は、少なくともその初期段階では、機能的な変化であり異常β細胞の細胞死を伴わないことが明らかになった。また、18F-DOPAの取り込みに関与するDOPA de carboxylaseの活性と細胞のインスリン分泌能は必ずしも並行しない。このことは、本症診断にあたっての18F-DOPA PETの特異性について疑問を投げかけるものである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(論文発表)

- 1) Yorifuji T, Hosokawa Y, Rika Fujimaru R et al. Lasting 18F-DOPA PET uptake after clinical remission of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Horm Res Pediatr* 2011 (in press).

H. 知的財産権の出願・登録状況

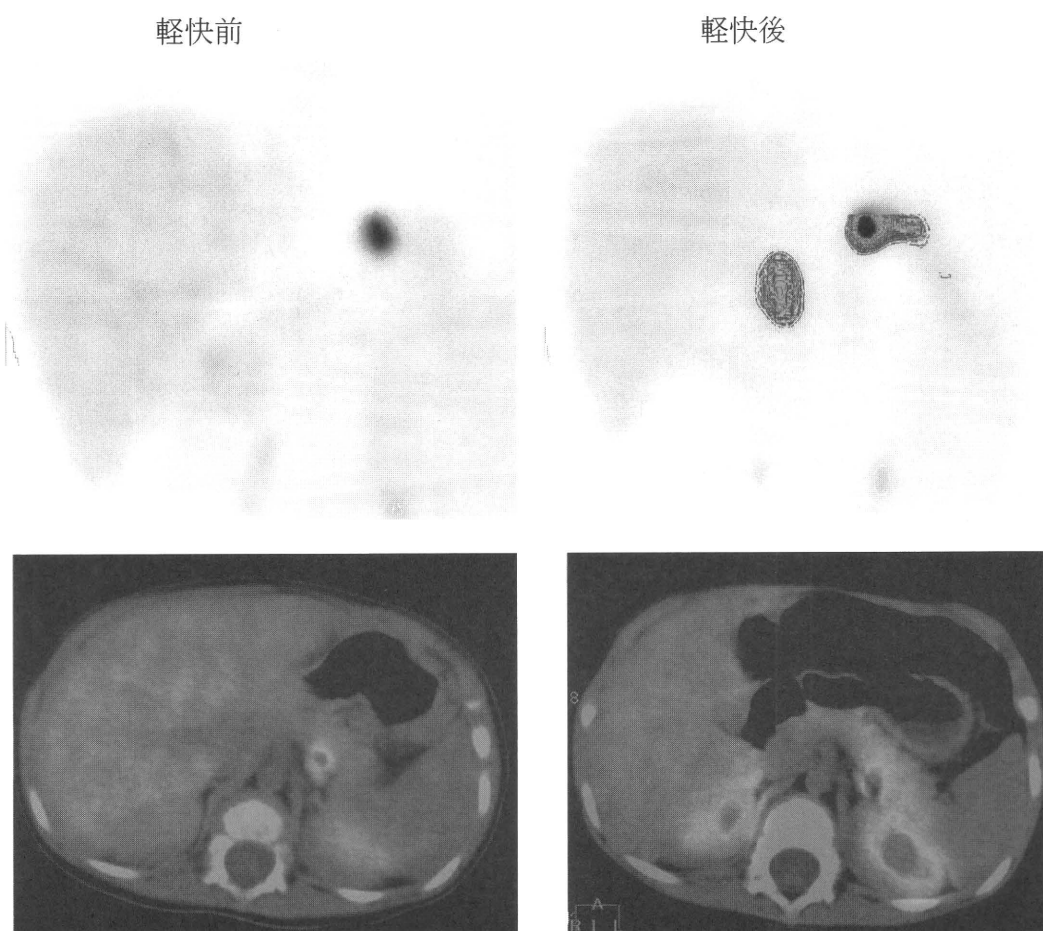
特になし

表1 選択的動脈内カルシウム注入法 (ASVS) の結果

Time (sec)	Insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$)		
	splenic	gastroduodenal	superior mesenteric
0	6.2	5.0	4.7
30	5.2	5.0	8.2
60	6.9	8.2	5.8
90	7.6	9.9	7.7
120	5.2	7.7	3.7

図1 18F-DOPA PET の推移

上段は PET 正面像。下段は CT との融合画像を示す。



インスリンと IGF-I (Insulin-like growth factor-I) の胎児発育に及ぼす作用に関する研究

分担研究者

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: 胎児発育に対するインスリンと IGF-I の作用を検討する目的で、糖尿病母体児 250 例について、臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度、在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型に関するデータベースを作成した。このデータベースを統計解析することにより、インスリンや IGF-I が胎児発育に与える影響を解明できると考える。

A. 研究目的

糖尿病母体児においては、胎内で過剰な発育を来して Heavy for date (HFD) 児として出生する例が存在する。その機序として、母親由来の高血糖に反応して胎児自身がインスリンや IGF-I を過剰に分泌することが考えられているが、まだ十分には解明されていない。

一方、先天性高インスリン血症の児においても、胎児期から過剰なインスリンを分泌しており、胎児発育が促進されている例が存在する。しかし先天性高インスリン血症は出生後に診断されることが多いため、胎児発育の検討に用いるべき臍帯血検体が採取できないことがほとんどであり、インスリンの胎児発育へ及ぼす影響を検討することが難しい。

糖尿病母体児の出生時に採取した臍帯血を用いて、胎児発育に対するインスリンと IGF-I の作用を検討する。

B. 研究方法

1994 年から 2010 年までに大阪市立総合医療センター新生児室に入室した、糖尿病 (妊娠糖尿病を含む) 母体児 250 例を対象とする。これらの児の臍帯血中の IRI、CPR、

IGF-I を測定する。また児と母親の診療録から在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型についてデータを抽出する。後日の統計解析に備えて、上記データを用いてデータベースを作成する。データベースの作成にはマイクロソフト・エクセルを用いる。

(倫理面への配慮)

臍帯血検体と臨床データの研究への使用に関しては、児の入院児に文書を用いて母親の同意を得た。さらに、当センター倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

糖尿病母体児 250 例について、臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度、在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型に関するデータベースを作成することができた。次年度にこのデータベースを統計解析して、インスリンや IGF-I 濃度と臨床指標との関係を検討する。

D. 考察

糖尿病母体児 250 例について、臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度、在胎期間、出生体重、出生時身長、HFD の有無、SFD の有無、生後 2 時間血糖値、低血糖治療の有無、母の糖尿病型に関するデータベースを作成することができた。次年度にこのデータベースを統計解析して、インスリンや IGF-I 濃度と臨床指標との関係を検討する。

E. 結論

糖尿病母体児 250 例において臍帯血のインスリン、IGF-I 濃度と新生児の臨床指標に関するデータベースを作成することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1) 2011 年 7 月 第 47 回日本産期新生児医学会 発表予定
- 2) 2011 年 9 月 第 5 回新生児内分泌研究会 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

先天性高インスリン血症の新規内科的治療（オクトレオチド 持続皮下注療法）に関する研究

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

重症の持続性先天性高インスリン血症に対して、**monotherapy** として、あるいは食事療法と併用した唯一の薬物療法として、糖尿病用の持続皮下注ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射による長期治療を試みた。全員が目立った副作用や低血糖のトラブルなく治療を継続することができ、一部症例では自然軽快に持ち込むことができた。外科治療困難と考えられる症例に対する優れた内科治療法となる可能性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の重症例では、永続的な脳障害を予防するために、内科的治療に反応の不良な場合は、膵切除を行う必要がある。従来我が国では、病型を分類することなく95%以上の膵全摘を行ってきたが、その予後は必ずしも芳しいものではなく、多くは術後も低血糖が残存するか、あるいは治癒しても術後糖尿病の発症頻度がきわめて高率であった1, 2)。近年、欧米を中心に重症例の大部分を占める**KA TP**チャンネル性本症において、びまん性病変と局所性病変を鑑別し、局所性病変では膵部分切除を行うことで後遺症のない治癒を目指すことが提唱されている。我が国でも、本研究班の活動の結果、膵部分切除によって治癒できる症例が増加しているが、びまん性病変を持つ患児や、局所性病変が診断できても病変が膵頭部に存在して、手術による膵管・胆管損傷の可能性が否定できない症例が存在し、対応に苦慮することがある。海外では、膵頭部病変に対して**distal pancreateojejunostomy**を行うことが提唱されているが新生児にとっては侵襲の大きな手術であ

り、経験の少ない小児外科医にとっては必ずしも容易な手技ではない。また、びまん性病変に対しては現在でも膵全摘しかなく、予後は改善されていない。本邦では先天性高インスリン血症のファーストチョイスとしてジアゾキサイドが保険適用されているが、重症の**KATP**チャンネル性の本症にはほとんど無効である。ジアゾキサイド無効例に対しては、短期的にオクトレオチドやグルカゴンを投与しつつ、手術に持ち込むのが常法であった。本研究では、びまん性病変や手術の困難な局所性病変を持つ患児に対して、インスリン用の持続皮下注射ポンプを用いた長期のオクトレオチド持続皮下注療法を試みた。

B. 研究方法

（対象）ジアゾキサイド抵抗性の重症先天性高インスリン血症9例。

（診断）全例に、**ABCC8**、**KCNJ11**の全エクソンの塩基配列決定を行い、局所性が想定される場合には**18F-DOPA PET**による局在診断を行

った。局所性病変で、切除が容易な症例は膵部分切除を勧め、びまん性、あるいはPET上膵頭部に病変が存在し、膵垂全摘以外の手術が困難であると考えられた症例に対してインフォームドコンセントを得たうえで、治療を行った。

(方法)

インスリン皮下注射用の携帯型ポンプ（ミニメド社パラダイム、あるいは508型ポンプ）を用いて、オクトレオチド（サンドスタチン®）を $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与量で持続皮下注射を行った。本治療で、反応不良の場合や高カロリー輸液から離脱不可能な症例は膵垂全摘を行った。オクトレオチド投与により、輸液不要となった症例で、3か月以上治療を継続した症例を研究の対象とした。投与中、CBC、血液生化学、電解質、胆石の有無、甲状腺機能、成長速度、精神運動発達を経時的に測定した。

C. 研究結果

9症例のプロファイルを表1に提示した。KATPチャンネルの両アレルに変異を認めたびまん性病変を持つ患児が3例で、うち1例は術後も低血糖が残存したための使用継続例である。また、父由来の片アレル変異をもち局所性病変であると考えられたが、PETにて手術困難と考えられた患児が5例あり、うち1例は長期のオクトレオチド投与の後、膵部分切除にて治癒している。残りの1例は、遺伝子変異を認めず、病因不明のびまん性病変と考えられた症例であった。

治療は、全例で良好に受け入れられた。ポンプトラブルによる有症状性の低血糖は見られず、末梢血液像、血液生化学、甲状腺機能は全例異常なく推移した。腹部超音波による胆石は、本剤の良く知られた副作用であるが、出現は1例もなく、成長速度も5歳で治療継続を余儀なくされている1例（症例3）で見られたのみであった。2例（症例4、5）では自然軽快に至り治療を終了することができた。

D. 考察

本治療では、現在も継続中のものがおり、最終的な患児の予後は不明である。しかしながら、特筆すべきこととして従来であれば膵垂全摘を行われていたであろう2例で、既に自然軽快を得て、すべての治療を中止できている事が挙げられる。また、治療継続中の患児でも徐々に投与量は減少しつつあり、将来的に自然治癒を迎えられる可能性がある。5歳時点で治療の継続が必要であった症例は、ABCC8の両アレルに変異をもつびまん性病変の患児であり、今後の経過が重要と考えられる。局所性病変の場合は、仮に治癒に至れなくても3-4歳を超えることができれば膵頭部の手術は格段に容易になることが期待される。新生児期に困難を覚悟で手術に臨む以外の治療オプションとして考慮される治療と考えられた。一方、明らかに両アレルに変異をもつびまん性病変でも自然軽快に至った症例も報告されており3）、そのような症例に対しても試みる価値のある治療と思われた。現時点では、保険適用の問題があるが、本格的な治験を行うには症例数が少なく、何らかの社会的対策をとることが望ましい。

E. 結論

長期オクトレオチド持続皮下注射療法は、重症例に対して、症例によっては手術の回避に至る可能性のある新たな治療手段であると考えられた。治療による目立った合併症は年長児の大量使用に際しての成長障害以外は見られなかった。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

(論文発表)

1) 松原康策ほか (投稿中)

(学会発表)

1) 松原康策、和田珠希、依藤亨、増江道哉、

西堀弘記、川崎悠、内田佳子、岩田あや、由良和夫、上村克徳、仁紙宏之、深谷隆 **Octreotide** 持続皮下注射により瘰手術を回避でき自然治癒した先天性高インスリン血症 第24回近畿小児科学会（神戸）平成23年3月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 オクトレオチド持続皮下注射症例

症例	<i>ABCC8</i> 遺伝子変異	処置	現年齢	性別	出生体重
1	R836X/WT	オクトレオチド継続中	4y 0m	F	2875
2	c.1773delC/R998X	亜全摘後継続	0y 11m	M	4410
3	R836X/int36-13G>A	オクトレオチド継続中	5y 6m	F	4805
4	c.62 insG/WT	終了 (5歳 11か月)	6y 2m	F	3660
5	R836X/WT	終了 (3歳 3か月)	3y 9m	M	2812
6	R836X/c.4575_4587del13	オクトレオチド継続中	1y 6m	M	3424
7	R836X/WT	膵部分切除にて治癒 (1歳 6か月)	5y 3m	F	3058
8	c.918_920del TCT/WT	オクトレオチド継続中	1 y 2 m	F	3684
9	同定できず	オクトレオチド継続中	1y 0m	F	2488

先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討— 1 —

(顕性糖尿病発症例)

分担研究者

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)

研究要旨

当院で膵垂全摘術をうけた先天性高インスリン血症のうち、顕性糖尿病を発症した5例を後方視的に検討した。全例が95%以上の膵組織を切除した例であり、糖尿病発症時期としては、術直後あるいは思春期年齢での発症が多かった。発症間もない時期は、経口糖尿病薬での管理も可能であったが、長期的には1型糖尿病と同様のインスリン治療が必要となっていた。しかしその場合、低血糖の管理に注意が必要な場合があることが確認された。本症の治療としての膵垂全摘術は、内科的治療が奏功しない場合に限って行われるべきであると考えられた。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症のびまん型では、内科的治療で改善しない場合には膵垂全摘術が必要となる。また、局所型では部分切除が原則であるが、病型診断自体が困難であり、更に局所型でも正確な部位診断が可能とは限らないため、局所型でも膵垂全摘術が実施されることが少なくない。膵垂全摘術の遠隔期には高率に糖尿病を発症することが知られているが、本邦での詳細な頻度は不明である。また、糖尿病を発症してから治療方法については定まった指針はなく、長期の予後についても不明である。今回は、自施設で経験した、先天性高インスリン血症・膵垂全摘後の顕性糖尿病症例につき、後方視的な検討を行った。

B. 研究方法

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科に通院中の先天性高インスリン血症患児のうち、膵垂全摘術後に顕性糖尿病を発症し、何らかの治療を行っている症例を対象とした。糖尿病の診断は、日本糖尿病学会の診断基準(2010年改

訂)に準拠した。

C. 研究結果

5症例が該当した(男3例、女2例)。全例が膵垂全摘術後の症例であり、摘出膵の病理検査による最終診断は、全例がびまん型であった。垂全摘術施行年齢は、生後14日~3歳(1例は再手術例)であり、術後より糖尿病発症までの期間は、0日~14年(中央値4年)であった。再手術の1例では、8ヶ月時に90%切除と1歳時に99%切除を受け、再手術直後に糖尿病を発症していた。他の症例は、95%~97%の切除量であった。

術直後から顕性糖尿病を生じた2例では、同時にインスリン治療が開始され、現在basal-bolus療法を行っている(14歳, 29歳)。遠隔期に発症した3例のうち、2例では経口糖尿病薬による治療期間があり、2~3年以内にインスリン治療に移行している。現在18歳の1例ではbasal-bolus療法となっており、13歳の症例はインスリン治療導入直後である。また、糖尿病発症後1年となる15歳児では、超速効型

インスリンのみの投与で良好な血糖コントロールを維持できている。

再手術例と 97%切除例では、インスリン治療中であるが低血糖になりやすく、また、その進行が急速なため、家庭での管理に困難を感じる事が報告されていた。

D. 考察

先天性高インスリン血症に対する膵垂全摘術後には高率に糖尿病が生じ、その発症時期は思春期時期が多いことが欧米より報告されているが、今回の結果もそれに矛盾しないものであった。再手術例では糖尿病発症が不可避であることはよく知られているが、我々の症例も、再手術直後に糖尿病を発症していた。その経験以降、我々の手術方針としては、可及的に一度の切除術に留め、切除範囲を 95%とするように留意してきたが、それでも糖尿病発症の防止は困難なようである。今回の対象には含まれていないが、90%切除でも、軽度の耐糖能異常を示している 9 歳例を経験している。

現在は自宅での頻回の血糖測定が比較的簡便に行えるため、血糖の変動を詳細に把握することが可能となっている。従って、びまん型であってもなるべく内科的治療にて管理し、血糖が許容範囲内であれば垂全摘術は避ける方が賢明と思われた。

顕性糖尿病を発症後、5 年を経過した 3 症例では、通常の 1 型糖尿病の治療と同様の、basal-bolus 治療

が行われていた。うち切除範囲がより広範な 2 例では、低血糖時の進行が急速であることが観察されており、 β -細胞だけでなく δ -細胞の喪失によるグルカゴン分泌不全の関与が示唆された。いっぽう、糖尿病の病初期では、経口糖尿病剤や速効型インスリン単独投与でも血糖管理が可能であった。basal-bolus が回避できれば患児の負担が軽減すると思われるため、インスリン分

泌能やインスリン感受性に応じた、適切な治療法の設定が必要と思われた。

E. 結論

当院で膵垂全摘術をうけた先天性高インスリン血症のうち 5 例で顕性糖尿病が発症しており、発症時期としては、術直後あるいは思春期年齢での発症が多かった。長期的には 1 型糖尿病と同様のインスリン治療が必要であったが、低血糖の管理に注意が必要な場合があることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

付表：5症例の概要

	性	現在年齢	発症年齢	手術年齢	切除範囲	病理診断	DM 発症年齢	DM 治療歴
1	男	29Y	2M	8M, 1Y	90%, 99%	Di	再手術直後	インスリン
2	男	18Y	0D	14D	97%	Di	4Y	経口薬→インスリン
3	男	15Y	0D	1M	95%	Di	14Y	インスリン (Qのみ)
4	女	14Y	0D	4M	95%	Di	手術直後	インスリン
5	女	13Y	3Y	3Y	95%	Di	11Y	経口薬→インスリン

Y:年, M: 月, D: 日, Di: びまん型, DM: 糖尿病, Q: 超速効型インスリン

III. 研究成果の刊行に関する一覧表