

＜診断へのアプローチ—first line 検査＞

低血糖

依藤 亨*

はじめに

低血糖は小児救急でしばしば遭遇する所見である。母体糖尿病, SGA 性低血糖症, 多血症などの新生児特有の疾患や, 年長児の肝不全, 食思不振症など臨床的に原因が明らかな場合も多いが, そういった背景が見当たらないときの原因の同定は必ずしも容易ではない。本稿では, 低血糖原因診断の考え方をとくに first line 検査に重点をおいて解説する。

I 定義¹⁻³⁾

低血糖にはさまざまな定義がある。たとえば, 糖尿病の臨床の場面では糖新生・グリコーゲン分解を抑制するため代償が効きにくく, 重度の低血糖に陥りやすい高インスリン血症特有の危険度を考慮して血糖 70 mg/dL 未満を低血糖扱いすることが多い。一方, 新生児医療の分野では児の出生体重に応じて, 出生直後では低出生体重児で血糖 25 mg/dL, 成熟児で 35 mg/dL などといった定義が用いられる場合もある。小児代謝内分泌の領域では国際的に年齢を問わず血清 (あるいは血漿) 血糖 2.5 mmol/L (およそ 45 mg/dL) 未満をさすことが多く, ここではその定義に従うこととする。

Yorifuji Tohru

* 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科
〔〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22〕
TEL 06-6929-1221 FAX 06-6929-1091
E-mail: t-yorifuji@hospital.city.osaka.jp

II 低血糖の原因診断 (表 1)²⁻⁶⁾

1. 低血糖の原因

低血糖とは, 血糖維持機構の破綻である。すなわち, 血糖上昇機構に欠陥があるか, 血糖低下機構の亢進によるかのいずれかによって低血糖は発症する。低血糖の原因診断も単なる病名の羅列として鑑別するのではなく, 臨床症状から想定される低血糖発症機序から鑑別するべきである。

1) 血糖上昇機構の破綻による低血糖

血糖上昇機構としては, 食事の吸収による血糖維持 (食後 4 時間前後まで), 肝グリコーゲンの分解による血糖維持 (食後 4~16 時間前後まで), 肝での糖新生による血糖維持 (食後 16 時間前後以降) の 3 つの機構があり, これらの血糖維持機構がスムーズに移行しながら機能していくため, ヒトの血糖は夜間も, あるいはしばらく食事をとらなくても維持され続けていく。逆に, そのいずれかの機構に欠陥があると低血糖を発症することになる。食事からのブドウ糖吸収ができない状態は消化管異常や摂食異常など臨床的に明らかなことが多い。肝グリコーゲンの分解による血糖維持のためには, グリコーゲンが合成されていること, グリコーゲン分解に必要な酵素系が正常に機能していることが必要で, 肝型糖原病 (糖原病 I a, I b, III, VI, IX: phosphorylase 欠損, XI: Fanconi-Bickel 症候群) の各型やグリコーゲン合成酵素欠損症 (糖原病 0 型) においては, これらの機構が障害されて低血糖にいたる。肝グリコーゲンの枯渇後の血糖維持は糖新生系に依存している (図)。糖新生系はピルビン酸を起点として, 解糖系を一部迂回しながら逆行してブドウ糖を産生す

表 1 発症のタイミングからみた低血糖の鑑別診断

発症のタイミング	疾患 (疾患群)
食後時間を問わず 発症	高インスリン血症 拮抗ホルモン異常症 汎下垂体機能低下症 副腎皮質機能低下症 グルカゴン欠損症
直 後	ガラクトース血症 (乳糖摂取時) フルクトース不耐症 (果糖摂取時)
4~16 時間 (新生 児では 3~12 時 間) グリコーゲン分 解の異常	糖原病 I a glucose 6-phosphatase I b glucose 6-phosphate translocase III debranching enzyme VI liver phosphorylase VIII phosphorylase b kinase XI Fanconi-Bickel syndrome, GLUT2 0 型 glycogen synthetase
16 時間以降 (新生 児では 12 時間 以降) 糖新生系の異常	糖新生異常 fructose 1,6 bisphosphatase 欠損症 pyruvate carboxylase 欠損症 phosphoenolpyruvate carboxy- kinase その他 シトリン欠損症 glycerol kinase 欠損症 ケトン性低血糖症など 脂肪酸酸化異常症 脂肪酸β酸化異常症 カルニチン代謝異常症 ミトコンドリア病 2 次性カルニチン欠乏症 食事性 抗菌薬 (ピボキシル系) 有機酸血症 ケトン体産生異常症 3 ヒドロキシ 3 メチルグルタ リル CoA (HMG-CoA) リアー ゼ欠損症 HMG-CoA 合成酵素欠損症

* SGA 性低血糖症など新生児特有の疾患や肝不全など臨床的に明らかな原因を除く。

るシステムで、途中脂肪の加水分解によって生じたグリセロールも glycerol kinase を介して糖新生系に合流してくる。この系の異常による低血糖は、空腹時低血糖の形をとって発症する。糖新生系を構成する酵素異常症には、fructose 1,6 bisphosphatase 欠損症、pyruvate carboxylase 欠損症、phosphoenolpyruvate carboxykinase 欠損症、glycerol kinase 欠損症などがあるが、いずれもま

れな疾患である。一方、糖新生系の異常としては、これらの疾患以外に多くの疾患群が関与している。たとえば、脂肪酸β酸化異常症や原発性・2 次性カルニチン代謝障害、ミトコンドリア病の一部、ケトン体産生異常症などでは、脂肪酸からのアセチル CoA の産生が障害されるが、アセチル CoA は pyruvate carboxylase のアロステリックアクチベータでその欠乏は糖新生系の活動低下につながり低血糖をきたす (脂肪酸β酸化の代謝産物から直接グルコースを産生する経路はヒトでは知られていない)。また、糖新生系ではミトコンドリア内のリンゴ酸がリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを介して細胞質に転送されるが、シトリン欠損症ではシトリンが本シャトルと共役する aspartate glutamate carrier (AGC) の活性をもち、その欠損によりリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルが障害されるため臨床的に糖新生系異常としての低血糖をきたすことがある。また、もっと高頻度の疾患としてケトン性低血糖症も基本的には糖新生系の未熟によるものと考えられており、臨床的に同様の表現をしてくる。

2) 血糖低下機構の亢進

ヒトの血糖低下機構は、主に膵β細胞からのインスリンによっており、そのほか腫瘍性の big IGF2 の産生によるものなどが血糖低下機構の亢進による低血糖症をきたす。低血糖はいつ発症してもよく、食後間もなくであってもダンピング症候群などの形で低血糖を起こしてくることがある。治療に対する反応性は特徴的で、インスリン過剰による場合には通常の乳児のグルコース産生率 (4~6 mg/kg/分) でのブドウ糖輸液では血糖を維持できず、より高いグルコース注入率 (8~10 mg/kg/分以上) が必要になる。他の原因による低血糖症ではこの現象は起こらず、いったん低血糖を補正すると生理的なグルコース注入率で血糖は維持される。一方、成長ホルモン、副腎皮質ホルモン、グルカゴン欠乏症などによる低血糖は必ずしもインスリン拮抗作用の欠如によるもののみではないが、臨床的にはインスリン過剰に似た低血糖をきたしてくるため、同様のカテゴリーで考えるとわかりやすい。

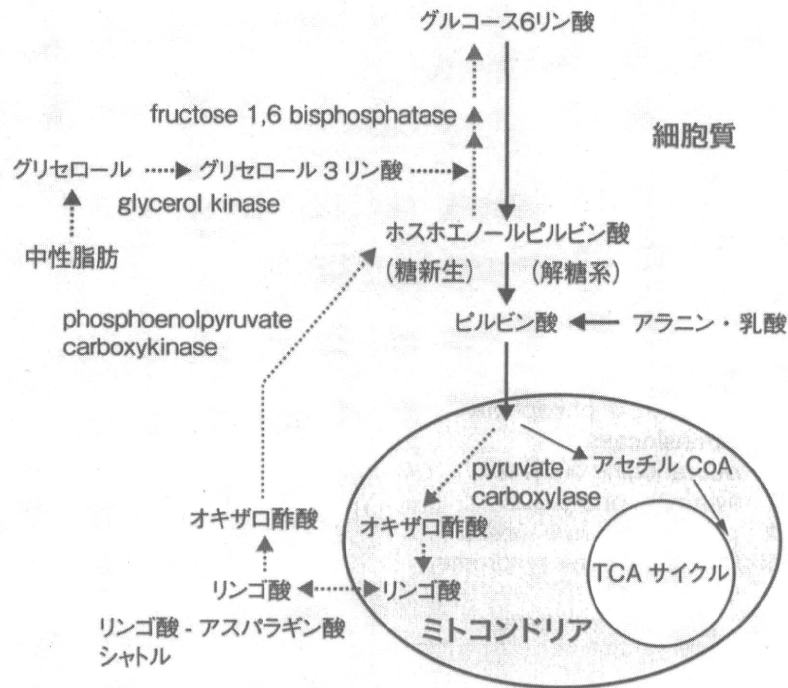


図 糖新生経路

3) 上記に属さない低血糖

ガラクトース血症，果糖不耐症などの患児が制限糖質を摂取した場合非常に急激に低血糖をきたすことがある。インスリン過分泌を介するものではなくて現在のところこの反応性低血糖の発症機序は不明である。

2. 低血糖の原因診断の考え方

低血糖の原因診断にあたっては，臨床症状（とくに発症のタイミング，食事との関係），治療に対する反応性，低血糖時の検査所見（いわゆる critical sample）の3つの柱が重要である。無症状のときの検査所見には異常のないことが多く，critical sample の検査結果と他の所見を合わせ考えて診断にいたることが重要である。

表 2 低血糖時に行うべき first line 検査 (critical sample)

検体	検査項目
血液	CBC, CRP, 血液一般生化学検査, 電解質 血糖値 インスリン・C ペプチド 血液ガス分析 遊離脂肪酸 アンモニア 血中ケトン体分画 乳酸・ピルビン酸 ACTH・コルチゾル FT4・TSH GH・IGF1 (ソマトメジン C) 血清アシルカルニチンプロファイル (タンデム質量分析計) 血清保存 (凍結)
尿	検尿 尿有機酸分析 (ジカルボン酸尿など) 尿保存 (凍結)

(依藤⁵⁾ 2009 より改変)

III 低血糖診断のための first-line 検査

(表 2)

低血糖時に治療に先だって血管確保した際に表 2 の採血 (可能なら採尿も) を行ってからブドウ糖静注を行う。救急の場面であることが多く，ただちに検査できない項目については検体保存を適切に行う必要がある。

1. 基本的考え方

1) まず高インスリン血症の有無をチェック^{5,6)}

低血糖 (<45 mg/dL) 時の血中インスリン >3μU/mL を捉えたら高インスリン血症と判断できる。1回の検査で判定できないことも多く，くり返し検査する必要があることもある。インス

リンはグリコーゲン分解，糖新生関連酵素を抑制するため，低血糖のわりに血中ケトン体，遊離脂肪酸が低値となりやすいことも特徴のひとつである。

2) つづいてケトン体産生の有無をチェック

高インスリン血症や拮抗ホルモン欠損症以外の低血糖では，基本的に脂肪酸の分解によるケトン体 (β ヒドロキシ酪酸，アセト酢酸) の上昇がみられるが，脂肪酸 β 酸化異常症やケトン体産生障害による低血糖時にはケトン体上昇がみられない。Saudubray ら⁷⁾によると，24 時間飢餓後の正常小児 (4 か月～13 歳) ではケトン体値 (3 ヒドロキシ酪酸 + アセト酢酸) が $1500 \mu\text{mol/L}$ をこえ，20 時間飢餓後でも多くの場合 $1000 \mu\text{mol/L}$ をこえる。新生児では一般にケトン体産生能が低いことが知られているが，まったく産生されないわけではなくケトン体値の読みには注意が必要である。ケトン体値については原則は上記のとおりであるが，脂肪酸 β 酸化異常やカルニチン代謝異常症でも低血糖時に $1000 \mu\text{mol/L}$ をこえるケトン体値を示すことがあり⁸⁾，高インスリン血症でも同様のことが知られている。ケトン体値の高低は suggestive ではあっても絶対ではないことにも注意すべきと思われる。

3) インスリン低値でケトン体上昇がみられるとき

一般的な飢餓状態であり，グリコーゲン分解異常，糖新生異常のうち脂肪酸 β 酸化・カルニチン代謝異常を除くものを考える。インスリン拮抗ホルモン欠乏症などでもこのパターンをとることがある。

4) その他の疾患特有の検査異常値の有無

a) 乳酸

肝型糖原病，糖新生系酵素異常，ミトコンドリア病などで上昇する。肝型糖原病では特有のやわらかく大きな肝腫大，ミトコンドリア病では他の随伴症状を伴うことが多く診断の参考になる。糖原病 0 型では，経口ブドウ糖負荷試験時に血糖上昇がつよく，また乳酸が上昇する。一般に，血中乳酸/ピルビン酸比 >20 ，血中 3 ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比 >3 は酸化的リン酸化の障害を示唆するが絶対的なものではない。

b) アンモニア

高インスリン・高アンモニア血症症候群，シトリン欠損症，脂肪酸 β 酸化異常症，HMG-CoA リアーゼ欠損症などの診断に有用であるが，他の原因による低血糖症でも新生児期には一過性の高アンモニア血症を呈することがしばしばみられ，とくに新生児早期での診断上の有用性は限られる。

c) 血清アシルカルニチンプロファイル

ほとんどの脂肪酸 β 酸化異常症，カルニチン代謝異常症が同定できる。実施可能な施設が限られており，多くの場合検体保存して後日測定となる。発作時でないとは異常がでないことがある。

d) 内分泌検査

低血糖を呈する内分泌機能異常は，多くの場合重症で低血糖時でなくても，また随時採血でも異常を同定できる。必要に応じ，負荷試験など確認のための検査を行う。新生児などでは採血量の問題が生じるが，拮抗ホルモン異常による低血糖は転写因子異常などの重症のホルモン欠損症によることが多く，頭部 MRI による下垂体前葉萎縮や異所性後葉の同定が有用である。

2. 個々の検査の注意点⁹⁾

1) 血糖値

臨床症状と血糖値に乖離がみられる場合，血糖が正しく測定されているかどうかを問いなおす必要がある。また，現在行われているさまざまな血糖測定方法の特徴と検体による測定値の違いを知っておく必要がある。とくに下記の点は注意する必要がある。

1) 血漿血糖値と血清血糖値はほぼ同等である。

2) 採血は解糖阻止薬入りのスピッツで行わないと，時間経過とともに赤血球，白血球の代謝により血糖値が低下する。この傾向は白血球数が多いとさらに著明である。

3) 動脈血は静脈血と比較して血糖値が高めにでる。

4) 簡易血糖測定器による測定は全血血糖値なので血清 (血漿) 血糖より約 10～15% 低く，また末梢循環不全のあるときは毛細管血の血糖はあてにならない。

2) 乳酸値

採血時の阻血によるアーチファクト（上昇）があるので、高値がみられた場合、非駆血採血、動脈採血や髄液中乳酸測定などで確認する。

3) ケトン体

ケトン体にはアセト酢酸、アセトン、3-ヒドロキシ酪酸があるが、一般に、測定できるのはアセト酢酸と3-ヒドロキシ酪酸である。採血後は速やかに冷却遠心にて分離し、凍結保存する必要があるため、救急の検体の場合注意が必要である。

おわりに

低血糖の原因診断における基本的考え方を、first line 検査を中心に述べた。低血糖時の first line 検査は病因診断を考えるうえで非常に有用であり、発作時には忘れずに検査を行うことが重要である。一方、検査結果が非定型的な結果になって判断に迷うこともまれではないことも同時に銘記しておく必要がある。確定診断に進む努力を怠ってはならない。

文 献

- 1) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al: Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational threshold. *Pediatrics* **105**: 1141-1145, 2000
- 2) Dekelbab BH, Sperling MA: Hypoglycemia in newborns and infants. *Adv Pediatr* **53**: 5-22, 2006
- 3) Rozance PJ, Hay WW: Hypoglycemia in new-

Key Points

- ① 低血糖の原因診断には低血糖時（血糖 45 mg/dL 未満）の検査所見が重要で、とくにインスリン値、ケトン体値に注意する必要がある。
- ② 検査所見と臨床所見（病歴、理学所見、治療反応性）を組み合わせる原因診断を考える。
- ③ 検体を正しく採取することが重要である。

born infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* **90**: 74-86, 2006

- 4) 依藤 亨: 新生児低血糖・新生児糖尿病. 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学, 診断と治療社, 東京, pp135-136, 2009
- 5) 依藤 亨: 乳児持続性高インスリン性低血糖症. 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学, 診断と治療社, 東京, pp487-490, 2009
- 6) De León DD, Stanley CA: Mechanisms of disease: Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* **3**: 57-68, 2007
- 7) Saudubray JM, Marsac C, Limal JM, et al: Variation in plasma ketone bodies during a 24-hour fast in normal and in hypoglycemic children: Relationship to age. *J Pediatr* **98**: 904-908, 1981
- 8) 大竹 明: 新生児期より無呼吸発作を繰り返し, 1歳過ぎの意識障害発作でやっと診断のついた中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症女児例. 特殊ミルク情報 **45**: 30-34, 2009
- 9) Hypoglycemia-Wikipedia, the free encyclopedia (<http://en.wikipedia.org/wiki/Hypoglycemia>)

* * *

