

IGF-I 濃度の何れもが、出生体重との間に有意な正の相関を認めた ($p<0.01$)。多変量解析の結果、これらのうち IGF-I が最も出生体重と相関することが明らかになった。

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を用いて、インスリンや IGF-I が胎児発育に与える影響を検討したところ、臍帯血中の IRI、CPR、IGF-I 濃度の何れもが、出生体重との間に有意な正の相関を認め、これらのうち IGF-I が最も出生体重と相関することが明らかになった。このことは、母体高血糖に伴う胎児の高インスリン血症により児の IGF-I 分泌が促進され、これが胎児発育を促進するのではないかとするこれまでの仮説を支持する結果であった。

E. 結論

糖尿病母体児では、母体高血糖に伴う胎児の高インスリン血症により児の IGF-I 分泌が促進され、これが胎児発育を促進する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 岩見裕子、寺田明佳、松村寿子、原田明佳、大西聡、田中裕子、江原英治、市場博幸：当センターにおける 18 トリソミー児に対する積極的医療介入による治療と予後の変化. 未熟児誌

2011; 23: 95-100

2) 松村寿子、市場博幸、岩見裕子、原田明佳、寺田明佳、大西聡、田中裕子、江原英治：新生児遷延性肺高血圧症を伴う早産児に対する NO 吸入療法の有効性と安全性に関する検討. 未熟児誌 2011; 23: 151-156

2. 学会発表

1) 岩見裕子、佐々木赳、松村寿子、原田明佳、寺田明佳、大西聡、田中裕子、江原英治、市場博幸：インスリンと IGF-I が糖尿病母体児の胎児発育に及ぼす影響. 第 47 回日本周産期・新生児医学会 (2011・7 札幌)

2) 岩見裕子、松村寿子、原田明佳、寺田明佳、大西聡、田中裕子、市場博幸：インスリンと IGF-I が糖尿病母体児の胎児発育に及ぼす作用. 第 5 回新生児内分泌研究会 (2011・9 東京)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

—糖尿病母体児における高インスリン血症状態の検討—低血糖時の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生について

分担研究者

楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター）

研究要旨

糖尿病母体児では、出生後の血糖値にかかわらず、インスリン分泌の亢進が高率に認められた。このインスリン分泌亢進の結果、血中遊離脂肪酸、ケトン体は低値であった。出生後早期の低血糖時にケトン体産生が認められないのは、インスリン分泌亢進のためと考えられた。

A. 研究の背景と目的

糖尿病母体児の出生後の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生を知る。

B. 研究方法

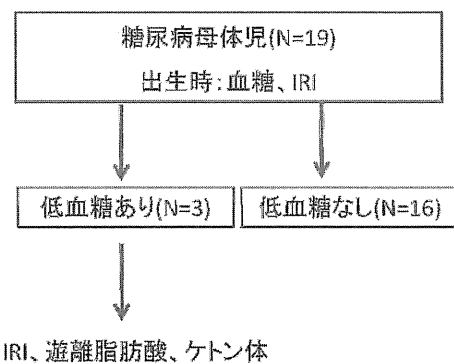
2010年9月から2011年4月に東京女子医科大学母子総合医療センターで出生した糖尿病母体児（IDM）のうち、正期産児で出生体重2500g以上、新生児仮死を認めなかった児19例について出生直後に血糖、インスリン（IRI）を測定した。その後低血糖(<40mg/dL)を認めた時点で血糖、インスリン(IRI)、遊離脂肪酸(FFA)、ケトン体の測定を行った。

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会の承認を得るとともに、保護者から書面による同意を取得した。

C. 研究結果

19例を図1のように2群に分類した。



非低血糖群は16例の背景は図2の通りであった。

図2 非低血糖群の背景

| 非低血糖群(N) | 16 |
|--------------------|-------------------------|
| 母体の年齢(歳) | 33.4±4.7 |
| 妊娠週数(週) | 38.3±0.9 |
| 分娩方法 | 経陰道分娩:帝王切開=10:6 |
| 出生体重(g) | 2987±305.9 |
| 性別 | 男:女=8:8 |
| Apgar Score 1分値(点) | 7.8±0.7 |
| Apgar Score 5分値(点) | 8.9±0.3 |
| 母体の糖尿病病型 | 1型:2型:境界型:妊娠糖尿病=9:4:1:2 |

平均±標準偏差

図1 対象に分類

一方、低血糖群の背景は図3に示す通りであっ

た。

図3 低血糖群の背景

| 低血糖群(N=3) | 症例1 | 症例2 | 症例3 |
|---------------------|-------|------|-------|
| 母体年齢(歳) | 34 | 40 | 30 |
| 妊娠週数(週) | 38.4 | 38.0 | 38.4 |
| 分娩方法 | 経陰腔分娩 | 帝王切開 | 経陰腔分娩 |
| 出生体重(g) | 3260 | 2554 | 3982 |
| 性別 | 男 | 女 | 男 |
| Apgar Score 1分値 (点) | 8 | 8 | 8 |
| Apgar Score 5分値 (点) | 9 | 9 | 9 |
| 母体の糖尿病病型 | 境界型 | 1型 | GDM |

で、出生直後時の血糖は中央値 57mg/dL(範囲 46–100)、IRI は中央値 3.9 μ U/L(範囲 0.9–48.6)であった。血糖値と IRI の間には相関を認めなかった。低血糖群は 3 例で、低血糖時の血糖はそれぞれ 9、39、24 で、IRI は 189.5、28.9、24.5 であり、FFA、ケトン体は極めて低値であった。

D. 考察

新生児の出生直後の低血糖症ではケトン体の産生が認められないことが多い。これは、ケトン体産生の酵素活性に原因があるのではなくて、インスリン分泌の亢進の結果と推測できる。

E. 研究発表

柴田直昭、楠田 聡、今井 憲、鷺尾洋介、青柳裕之、増本健一、戸津五月、中西秀彦、内山温. 糖尿病母体児における低血糖の糖代謝、脂肪酸分解、ケトン体産生の検討. 第 27 回日本糖尿病・妊娠学会、神戸、2011 年 11 月 1 日

F. 健康危険情報

該当なし。

先天性高インスリン血症の遠隔期予後の検討－ 2 －

(糖尿病未発症例)

分担研究者 安達昌功

(地方独立行政法人 神奈川県立病院機構

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

当院で診断・治療した先天性高インスリン血症例のうち、既報の顕性糖尿病発症 5 症例 (DM 例) を除く計 10 例を、後方視的に検討した。DM 例がすべて 95%以上の膵切除例であったのに比し、同様の外科治療は 1 例に行われたのみであった。今回が年代のより新しい症例に該当することの反映と思われた。内科的治療のみで治療した 3 例と、膵切除の後に内科治療を行った 2 例では、薬剤の中断ないし減量が可能であり、本症での自然寛解傾向が再確認された。膵切除範囲を 90%にとどめた例でも、遠隔期に反復性の高血糖を認めており、この程度の切除量でも糖尿病発症の危険性が高いものと思われた。7 歳以上の 6 例のうち、5 例では知能障害やてんかんを有しており、発症時の管理方法に改善の余地があることが示唆された。

共同研究者

室谷 浩二

(神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科)

朝倉 由美

(神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科)

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、当院で診断および初期治療を行った症例を対象とした。このうち、5 例の顕性糖尿病発症例は除外した。

A. 研究目的

昨年度の研究で、顕性糖尿病を発症した先天性高インスリン血症の 5 自験例は、全例がびまん型であり、かつ 95%以上の膵全摘術を実施した例であることが判明した。今年度の目的は、糖尿病を発症していない症例の予後調査を行い、顕性糖尿病発症例と対比することで、より詳細な予後の検討を行うことである。

B. 研究方法

C. 研究結果

総計で 10 症例が該当した(男 6 例、女 4 例)。新生児期発症が 4 例、乳児期発症が 5 例、幼児期の発症が 1 例であった。膵切除術を実施した 3 例ではびまん型と診断され、核出術で治癒を得た 1 例は局所型であり、残り 6 例の組織型は不明であった。内科的治療で低血糖の防止が可能であった 6 例のうち、4 例では薬物治療の中止または減量が可能となっていた。膵切除後の 2 例でも、術後に内科治療を必要としていたが、これも数年内に中止が可能となっていた。95%以上の膵切除は 1 例のみで実施されており、全

例が95%以上であった顕性糖尿病発症例とは際立った違いであった。

2症例において、顕性糖尿病の診断基準は満たさないが、反復して高血糖が認められた(食前食後を問わず)。この両名ともに、膵切除後症例であった。

現在7歳以上の6症例のうち、まったく知的に問題がなく、かつてんかん症状もない症例は、5歳発症の1例のみであった。治療開始までの低血糖が、強度または持続が長い場合に、神経学的予後が悪い傾向が窺えた。

D. 考察

昨年度報告した顕性糖尿病発症例は、全例が13歳以上でかつ中央値15歳であり、今回の10症例と比較すると診断年時が古い症例に該当する。今回の10症例のうち、局所型と術前診断された1例を除くと、膵全摘術が選択されたのは3/9であり、うち2例では切除範囲を95%以下となっていた。しかし、90%の切除範囲にとどめた1例でも反復的に高血糖を呈しており、将来の糖尿病発症の危険性は高いものと思われる。びまん型の本症の場合、部分的膵切除と内科的の併用も治療の選択肢になりうると思われるが、どの程度の膵切除範囲であれば耐糖能に影響を及ぼさないのかの閾値の検討が必要と思われる。

ジアゾキシドやサンドスタチンによる内科治療を継続して必要としているのは現在2歳の1例のみであり、4例(うち2例は術後例)では中止が可能で、1例では薬剤減量中であった。(残り手術のみで治癒した2例と来院中断/転居の

2例)。本症では自然寛解が多いことが示されているが、当院の検討でもそれを裏付ける結果となった。

低血糖は、無呼吸や痙攣などの神経症状を機に診断されるため、無症状で発見されることは例外的である。神経学的予後が懸念される例が多いことから、低血糖の是正と並行して、知的予後を改善させる治療法の考案が是非求められると考えられた。

E. 結論

当院の傾向として、先天性高インスリン血症で膵全摘を行う頻度が減少し、かつ切除範囲も95%以下とする試みが多くなっていた。また本症では自然寛解が多いことが再確認された。びまん型であっても内科的治療を主体とするものの妥当性を指示するものであるが、補助療法としての膵切除の意義が今後の検討課題と思われる。また、発症時の脳保護療法の検討も併せて重要と考えられた。

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：10症例の概要

| | 性 | 現在 | 発症 | 治療 | 転帰 | 病理 | 予後 |
|----|---|-----|----|-------------------------------------|----------------------|----|----------------------------|
| 1 | 男 | 18Y | 5Y | 頻回食, DZX | 13Y で来院中断 | — | 発達正常 13Y まで DM なし |
| 2 | 男 | 17Y | 1D | 輸液, ステロイド, SRIF | 3M で内科治療中止 | — | 重度知的障害, てんかん |
| 3 | 女 | 13Y | 5M | 90-95%膵切除 | 術後は低血糖なし 7Y で来院中断 | Di | 発達遅滞, てんかん 7 Y まで DM なし |
| 4 | 女 | 10Y | 0D | 90%膵切除 術後に頻回食, DZX, CaA, SRIF | 3Y で内科治療中止 | Di | IQ71, てんかん 低血糖～高血糖域を推移 |
| 5 | 男 | 9Y | 0D | 輸液, 頻回授乳 MCT 油, DZX | 6M で内科治療中止 | — | IQ94, アスペルガー |
| 6 | 女 | 7Y | 1M | 95%膵切除 術後に DZX | 4Y で内科治療中止 | Di | IQ90 低血糖～高血糖域を推移 |
| 7 | 男 | 6Y | 7M | DZX | 1Y で転居 | — | 不明 |
| 8 | 男 | 6Y | 7M | 輸液, DZX, CaA | DZX, CaA 漸減中 | — | 発達正常 |
| 9 | 女 | 4Y | 4M | 腫瘍核出術 | 術後低血糖なし | Fo | 発達正常, てんかん, |
| 10 | 男 | 2Y | 1D | 輸液, DZX | 継続中 | — | 発達正常 |

Y:年, M: 月, D: 日, DZX: ジアゾキシド, SRIF: サンドスタチン, CaA: カルシウム拮抗剤, Di: びまん型, Fo: 局所型,
IQ: 知能指数, DM: 糖尿病,

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-----------------|--------------------------------|--------------------|------------------------------------|-------------|-----|------|---------|
| 依藤 亨 | 果糖代謝異常症 | 大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅 | 今日の小児治療指針第15版 | 医学書院 | 東京 | 2012 | 200-201 |
| 依藤 亨 | 中枢性ナトリウム喪失症 | 大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅 | 今日の小児治療指針第15版 | 医学書院 | 東京 | 2012 | 228 |
| 依藤 亨 | 内分泌疾患 | 楠田聡 | 小児科臨床ピクシス 26 小児慢性疾患のサポート | 中山書店 | 東京 | 2011 | 60-66 |
| 依藤 亨 | カルマン症候群 | 井村裕夫、福井次矢、辻省次 | 症候群ハンドブック | 中山書店 | 東京 | 2011 | 434 |
| 依藤 亨 | 新生児糖尿病 | 安田和基 | 別冊プラクティス 糖尿病とヒトゲノム | 医歯薬出版 | 東京 | 2011 | 132-133 |
| 依藤 亨 | その他の糖尿病 | 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会 | 小児・思春期糖尿病管理の手引き | 南江堂 | 東京 | 2011 | |
| 依藤 亨 | MODY を見逃さない | 荒木栄一、谷澤幸生 | ヴィジュアル糖尿病のすべて スマートな糖尿病診断と治療の進め方 | 中山書店 | 東京 | 2011 | 77-79 |
| 依藤 亨 | 炭水化物 | 児玉浩子、玉井浩、清水俊明 | 小児臨床栄養学 | 診断と治療社 | 東京 | 2011 | 37-39 |
| 成子隆彦、井上 健、上田真喜子 | 第2章 病理・病態生理 病因と病理 | 高野照夫 | 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 4 急性心筋梗塞 改定第2版 | 最新医学社 | 大阪 | 2011 | 36-42 |
| 増江道哉 | ムコ多糖症IVA型の酵素と酵素欠損、分解酵素の活性低下の機構 | 折居忠夫 | ムコ多糖症 UPDATE | イーエヌメディアックス | 東京 | 2011 | 84-86 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------------------|-----|---------|------|
| 依藤 亨 | 先天性高インスリン血症の診療最前線 | 医学のあゆみ | 240 | 232-237 | 2012 |
| 依藤 亨 | 低血糖 | 小児科診療 | 75 | 409-415 | 2012 |
| Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, Sugimine A, Doi H, Nomura A, Masue M, Nishibori H, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Nagasaka H. | 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 | 96 | E141-5 | 2011 |
| 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 | 115 | 563-569 | 2011 |
| Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. | Diagnostic accuracy of [¹⁸ F]fluoro-L-DOPA PET scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan: The first study on Asians | Clin Endocrinol | 75 | 342-6 | 2011 |
| Yorifuji T, Hosokawa Y, Fujimaru R, Kawakita R, Doi H, Matsumoto T, Nishibori H, Masue M. | Lasting 18F-DOPA PET uptake after clinical remission of the focal form of congenital hyperinsulinism | Horm Res Pediatr | 76 | 286-290 | 2011 |
| 依藤 亨 | 低血糖 | 小児科臨床 | 74 | 247-252 | 2011 |

| | | | | | |
|--|--|--|-----|-----------|------|
| Nagasaka H, Yorifuji T, Takatani T, Okano Y, Tsukahara H, Yanai H, Hirano KI, Hui SP, Hirayama S, Ito T, Chiba H, Miida T | CD36 deficiency predisposing young children to fasting hypoglycemia | Metabolism | 60 | 881-7 | 2011 |
| 依藤 亨 | 高インスリン性低血 糖症 | ホルモンと臨 床 | 58; | 71-75 | 2011 |
| 松原康策、和田 珠希、依藤 亨、 増江道哉、西堀 弘記、磯目賢一、 由良和夫、仁紙 宏之、深谷 隆 | 3年間のオクトレオチ ド持続皮下注射によ り膵手術を回避でき た先天性高インスリ ン血症 | 日児誌 | 115 | 1445-1450 | 2011 |
| 依藤 亨 | 遺伝性インスリン分 泌異常症の診療最前 線～personalized medicine のモデルと して | 日児誌 | 115 | 1727-1735 | 2011 |
| Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hay ashino A, Yorifuji T, Yonekawa Y, Nguyen JH, Uemoto S | Living-donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis | World J Surg | 35 | 393-402 | 2011 |
| Ito T, Doi R, Yoshizawa A, Sakikubo M, Nagai K, Kida A, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi Y, Manabe T, Uemoto S | The distribution of atypical epithelium in main-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. | J Hepatobiliar y Pancreat Sci | 18 | 241-9 | 2011 |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------|----|--------|------|
| Nagai K, Doi R, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi Y, Yoshizawa A, Uemoto S | Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm with para-aortic lymph node metastasis: report of a case. | Surg Today | 41 | 147-52 | 2011 |
| Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T | Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus | Pediatr Diabetes | 13 | 26-32 | 2012 |
| Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Wada M, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Hirayama S, Miida T, Fujimoto H, Mochizuki H, Hattori T, Okano Y. | Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening | J Bone Miner Metab | 29 | 737-43 | 2011 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------|-----|---------|------|
| Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Ishige-Wada M, Usui H, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Miida T, Fukui M, Okano Y | Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria | Mol Genet Metab | 103 | 220-5 | 2011 |
| Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, Sakamoto S, Kasahara M, Ogawa K, Miyagawa-Hay ashino A, Yonekawa Y, Yorifuji T, Watanabe KI, Doi H, Nguyen JH, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S | Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan | Clin Transplant | 25 | 776-85 | 2011 |
| Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N | Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome | Clin Genet | 80 | 478-483 | 2011 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|-------|---------------------|------|
| 徳見哲司, 葛西武司, 増江道哉, 岡本博之 | 病初期に高度肝障害を呈した川崎病症例における tumor necrosis factor- α 及びその受容体の血清濃度 | 岐阜県医師会医学雑誌 | 24 | 69-74 | 2011 |
| 増江道哉, 葛西武司, 徳見哲司, 井戸貴久, 宮澤大輔, 酒向健二 | 320列CTによる川崎病冠動脈遠隔期評価の有用性と限界についての検討 | 小児科臨床 | 64 | 1877-1882 | 2011 |
| Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. | Mass Screening of Newborns for Congenital Hypothyroidism of Central Origin by Free Thyroxine Measurement of Blood Samples on Filter Paper. | European Journal of Endocrinology | | Epub ahead of print | 2012 |
| 曾根田明子, 安達昌功, 室谷浩二, 朝倉由美, 住吉好雄, 春木英一, 山上祐次 | 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症の疫学的調査第一報 | 日本マス・スクリーニング学会誌 | 21(1) | 23-28 | 2011 |
| Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Tajima T, Fujieda K, Kuribayashi E, Uchida S | Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism. | Clinical and Experimental Nephrology | 14 | 228-232 | 2010 |
| Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Hasegawa T, Narumi S, | Ruvalcaba syndrome revisited. | Am J Med Genet A | 152A | 1854-1857 | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|------|-----------|------|
| Asakura Y, Muroya K, Adachi M, Fujita K, Aida N, Hasegawa T, Narumi S, | A patient with Pendred syndrome whose goiter progressed with normal serum thyrotropin and iodine organification | Am J Med Genet A | 152A | 1793-1797 | 2010 |
| Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Adachi M | Growth hormone response to GH-releasing peptide-2 in children | J Pediatr Endocrinol Metab | 23 | 473-480 | 2010 |
| 吉田佳代, 河井昌彦, 金沢星慶, 丸茂智恵子, 岩永甲午郎, 道和百合, 松倉崇, 柴田実, 丹羽房子, 長谷川豪, 平家俊男. | ジアゾキシド投与を契機に晩期循環不全・動脈管再開通をきたした極低出生体重児の1例. | 日本周産期新生児医学会雑誌 | 47 | 659-663 | 2011 |
| 丸茂智恵子, 河井昌彦, 吉田佳代, 岩永甲午郎, 道和百合, 松倉崇, 柴田実, 丹羽房子, 長谷川豪, 平家俊男 | 高インスリン血性低血糖症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極低出生体重児の一例. | 日本未熟児新生児学会雑誌 | 24 | 143-147 | 2012 |
| 岩見裕子, 寺田明佳, 松村寿子, 原田明佳, 大西聡, 田中裕子, 江原英治, 市場博幸 | 当センターにおける18トリソミー児に対する積極的医療介入による治療と予後の変化 | 未熟児誌 | 23 | 95-100 | 2011 |
| 松村寿子, 市場博幸, 岩見裕子, 原田明佳, 寺田明佳, 大西聡, 田中裕子, 江原英治 | 新生児遷延性肺高血圧症を伴う早産児に対するNO吸入療法の有効性と安全性に関する検討 | 未熟児誌 | 23 | 151-156 | 2011 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|-----------------------------|---------|--------------|
| Manabe M, Yoshii Y, Mukai S, Sakamoto E, Kanashima H, Nakao T, Kubo Y, Fukushima H, Inoue T, Yamane T, Teshima H. | Precursor B-lymphoblastic lymphoma involving an intracardiac mass and myocardial infiltration: a case report. | Intern Med | 51 | 315-9 | 2012 |
| Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Iwasa Y, Komatsu R, Itoh A, Haze K, Inoue T, Yoshiyama M, Becker AE, Ueda M | Erythrocyte-rich thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: association with oxidative stress and its impact on myocardial reperfusion. | Eur Heart J | [Epub ahead of print] | | 2012 Jan 12. |
| Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kimura-Ohba S, Nakano T, Fukushima H, Inoue T, Tomiwa K, Itoh M | Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kimura-Ohba S, Nakano T, Fukushima H, Inoue T, Tomiwa K, Itoh M | Am J Med Genet A. | 155A | 2832-7. | 2011 |
| Yano K, Kazuki K, Yoneda M, Ikeda M, Fukushima H, Inoue T | Intraneural nodular fasciitis of the median nerve: case report and literature review. | J Hand Surg Am | 36 | 1347-51 | 2011 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------------|------------------------------|----------------|-------------|
| <p>Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, Heike T.</p> | <p>Hyperthyrotropinemia at two weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants.</p> | <p>Clin Endocrinol (Oxf)</p> | <p>[Epub ahead of print]</p> | | <p>2011</p> |
| <p>Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M</p> | <p>Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan.</p> | <p>Pediatr Int</p> | <p>54</p> | <p>177-181</p> | <p>2012</p> |

IV. 研究成果の刊行物・別冊

原 著

本邦における先天性高インスリン血症の実態調査

京都大学医学部附属病院小児科¹⁾, 滋賀県立小児保健医療センター内分泌・代謝科²⁾,
東京女子医科大学母子総合医療センター³⁾, 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科⁴⁾

川北 理恵¹⁾²⁾ 杉峰 啓憲¹⁾ 長井 静世¹⁾
河井 昌彦¹⁾ 楠田 聡³⁾ 依藤 亨⁴⁾

要 旨

本邦における先天性高インスリン血症の実態を明らかにするため、平成 21～22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班活動の一環として、全国疫学調査を行った。対象は 2007 年 10 月から 2009 年 9 月の 2 年間に出生した高インスリン血症の患児で、全国の 300 床以上の病院のうち小児科ないし新生児科をもつ 1,057 施設に調査票を送付し、624 施設から回答を得た (回収率 59.0%)。188 人の患者発生を同定し、うち発症後 3 か月以内に治療が不要になった一過性高インスリン血症群が 127 人、持続性高インスリン血症群が 61 人で、出生数当たりの年間発症率は、一過性群で約 17,000 人に 1 人、持続性群で約 35,400 人に 1 人であった。低血糖時のインスリン/血糖比、総ケトン体、遊離脂肪酸は両群間で有意差を認めなかったが、在胎週数、出生体重のパーセントイル値は有意に一過性群で低かった。ジアゾキサイドの副作用である乏尿・浮腫、うっ血性心不全は 106 人中 25 人 (23.6%) に認めた。オクトレオチド使用児では 22 人中 2 人 (9.1%) に壁在胆石を認めた。外科的治療は持続性群の 61 人中 7 人 (11.5%) に施行された。神経学的予後については短期予後のみであるが、先天性高インスリン血症以外に明らかな原因のあるものを除外すると両群合わせて 15 人 (8.0%) に何らかの神経学的後遺症を認めた。

キーワード：先天性高インスリン血症，全国疫学調査

はじめに

先天性高インスリン血症は、新生児期・乳児期に持続する低血糖症で発症する。稀な疾患であるが重篤な低血糖をきたした児には高頻度で神経学的後遺症を残すため¹⁾²⁾、その適切な管理は临床上極めて重要である。本症は、生後数か月以内に軽快する一過性のものと、それ以降も持続する持続性のものに大別される。一過性本症は母体糖尿病、母体薬剤投与や低酸素血症、胎児機能不全によるストレス誘発性のものなどが知られており、一般に非遺伝性であると考えられているが、高インスリン血症が起こる原因は明らかにされていない³⁾。一方持続性本症は、大部分が遺伝性と考えられている。既にいくつかの原因遺伝子が同定されており、代表的なものとして、膵β細胞のグルコース応答性インスリン分泌に重要な ATP 感受性カリウムチャンネル (K_{ATP} チャンネル) を構成する SUR1 (*ABCC8* 遺伝子)、Kir 6.2 (*KCNJ11* 遺伝子) の異常によるものが最も多く、次いで高インスリン血症・高アンモニア血症症候

群をきたすグルタミン酸脱水素酵素 (*GLUD1* 遺伝子) 異常が多いとされている。 K_{ATP} チャンネル遺伝子異常による本症には、膵全体に病変が及ぶびまん性病変と、膵の一部に病変が局在する局所性病変、ないし極めて稀ではあるが局所性病変が複数存在する多発性病変が存在することが知られている。びまん性病変は K_{ATP} チャンネル遺伝子の両アリル変異による劣性遺伝性の本症が多い。一方、局所性病変及び多発性病変は父由来の片アリル変異をもつ個体に、膵β細胞の体細胞レベルでの母由来アリルの欠失がおこることにより生じる。 K_{ATP} チャンネル遺伝子の近傍には母由来のアリルのみが転写されている腫瘍抑制遺伝子、*H19* や *CDKN1C* が存在しており、母由来アリル欠失により、 K_{ATP} チャンネル遺伝子機能と腫瘍抑制遺伝子機能が同時に失われるため、異常細胞の増殖がおこって局所性病変及び多発性病変を形成する。持続性高インスリン血症は、欧米では 5 万人に 1 人の発症頻度と報告されている⁴⁾。 K_{ATP} チャンネル遺伝子異常による劣性、局所性の本症には、 K_{ATP} チャンネルを開口させてインスリン分泌を抑制させるジアゾキサイドは効果がないとされている。従来、内科的治療に抵抗性の症例では神経学的後遺症を回避するために 95% 以上の膵亜全摘が行われてきたが、多くは治癒しないか、術後糖尿病に至っており⁵⁾、

(平成 22 年 4 月 6 日受付) (平成 22 年 11 月 27 日受理)
別刷請求先：(〒606-8507) 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学医学部附属病院小児科 川北 理恵
E-mail: kikuno@kuhp.kyoto-u.ac.jp

その予後は必ずしも芳しいものではなかった。近年になって、欧米を中心に持続性本症の分子遺伝学的理解が進み、治療方法に長足の進歩が見られるようになった⁵⁶⁾が、本邦では保険適応の制限などとも関連して本症の診断・治療は大きく後れをとっており、その実態すら明らかではなかった。本研究では、先天性高インスリン血症の治療における状況改善の第一歩として我が国での発症実態、治療実態を明らかにすることを目的として全国疫学調査を行った。

対象および方法

全国の300床以上の病院のうち小児科ないし新生児科をもつ1,057施設に調査票を送付し、2007年10月から2009年9月の2年間に出生した高インスリン血症患児について調査を行った。過去の文献では、一過性本症は発症後治療するまでに数週から数か月、長いと1年かかると報告されているが、3か月以上続くものは例外的長期例であるとされていることから³⁷⁾、発症後3か月以内に一切の治療が不要になる症例を一過性、それ以後も治療継続が必要な症例を持続性と定義した。それぞれについて発症頻度、臨床データ、治療実態、予後について調査を行い、また両群を比較して、臨床的に両群を鑑別することが可能かどうかについても検討した。さらに治療薬による副作用発生状況についても調査した。

調査項目は、生年月、性別、在胎週数、出生体重、同胞数、合併症（自由記載）、家族歴（自由記載）、発症時年齢、低血糖時の血液検査データ（血糖、インスリン、総ケトン体（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸）、遊離脂肪酸、乳酸、ピルビン酸）と、内科的治療に関しては、高濃度ブドウ糖輸液（投与の有無、糖注入率（GIR）の最高値）、ステロイド（使用の有無）、ジアゾキサイド・オクトレオチド・グルカゴン（使用の有無、有効性、最大投与量、投与期間、副作用の有無）とし、副作用有りの場合、ジアゾキサイド（乏尿・浮腫、うっ血性心不全、高尿酸血症、白血球減少症、その他を選択し、その他を選んだ場合自由記載）、オクトレオチド（胆石・消化器症状・その他を選択し、その他を選んだ場合自由記載）、グルカゴン（自由記載）とした。一過性症例にはApgar score 1分値・5分値、出生時赤芽球数、胎児機能不全の有無を、持続性症例には遺伝子検査の有無、外科的治療（有りの場合、手術時年齢、切除割合（%）、病理所見（自由記載）、術後の糖尿病発症の有無、術後の低血糖の残存の有無）を追加した。

発症頻度は、厚生労働省発表の人口動態調査の出生数より、平成20年度109万1,150人（確定値）、平成21年度106万9,000人（推計値）を用いて計算した。また出生体重のパーセントイル値は日本人在胎期間別出生

時体格基準値の作成に関する研究⁸⁾から算出した。母集団の性質により2群間の平均値の差の検定はunpaired t検定あるいはMann-WhitneyのU検定を用いて行い、また発症頻度の群間比較には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

調査票を送付した1,057施設中624施設から回答があり（59.0%）、一過性高インスリン血症127人、持続性高インスリン血症61人を同定した。

①出生数当たりの年間発症率

一過性群で約17,000人に1人（127人/2,160,150人・2年）、持続性群で約35,400人に1人（61人/2,160,150人・2年）であった。一過性本症が持続性本症のおよそ2倍の頻度で発症しており、持続性本症の発症頻度は欧米での報告より若干多かった。

②男女比

一過性群は男児86人（67.7%）、女児39人（30.7%）、記載なし2人で男児の占める割合が高かったが、持続性群では男児30人（49.0%）、女児30人（49.0%）、記載なし1人とほぼ男女同数であった。一過性群で持続性群より明らかに男児の比率が高かった。

③在胎週数、出生体重のパーセントイル値

有意に一過性群で低く（在胎週数、出生体重とも $p < 0.01$ ）、母体や児の要因による早産、small for gestational age (SGA) 症例が大部分を占めており、また胎児機能不全のみられた症例が多かった（46.5%）（図1, 2）。

④発症時日齢

一過性群では早期新生児期（生後7日以内）発症が117人（92.1%）と大部分を占めており、晚期新生児期（生後1~4週）以降の発症が7人（5.5%）で、最年長は生後55日（在胎29週、776g出生の女児）の症例であった。持続性群では早期新生児期発症例が52人（85.2%）で、晚期新生児期以降の発症が9人（14.8%）みられ、最年長は生後7か月発症の2人（在胎40週、2,872g出生の男児と在胎39週、3,056g出生の男児）であった。生後遅発症例は有意に持続性群に多かった（ $p < 0.05$ ）。

⑤その他の先天異常の合併

一過性群では15人（11.8%）に先天的な合併症を認め、その内訳は染色体異常5人（21トリソミー1人、モザイク型18トリソミー1人、13トリソミー2人、47,XXX1人）、2つ以上の奇形合併症例（心疾患、腎泌尿器疾患、耳介低形成などの外表奇形）3人、心疾患4人、多指・多趾症2人、内反足1人であった。重篤な合併症として、頭蓋内出血3人、心停止1人の報告があり、また染色体異常1人、多発奇形症例1人がそれぞれ生後39日、生後59日で死亡していた。持続性群

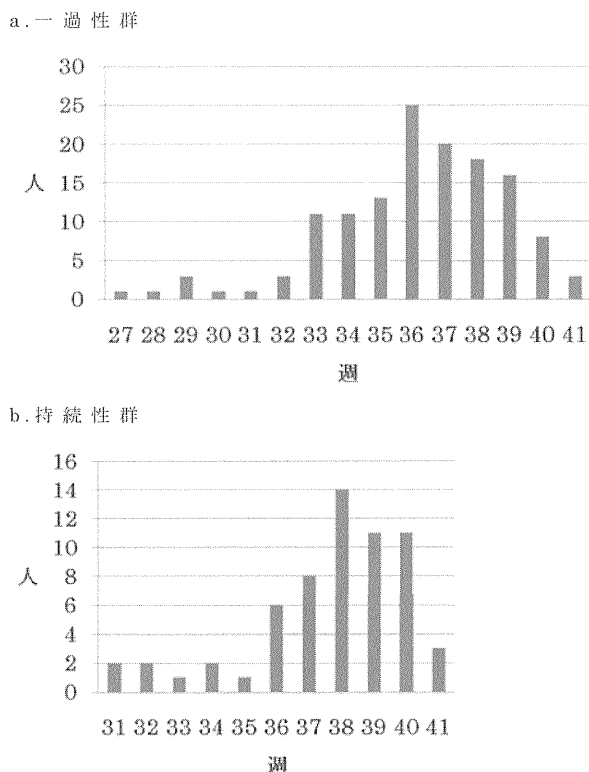


図1 在胎週数

在胎週数は一過性群で有意に短かった (p<0.01).

では18人(29.5%)に合併を認め、染色体異常1人[46, XX, der(9)t(3:9)(q25.3:p24)], Beckwith-Wiedemann 症候群1人, 無脾症候群1人, 2つ以上の奇形合併例6人(小脳低形成, 心疾患, 門脈欠損, 横隔膜ヘルニア, 食道裂孔ヘルニア, 外表奇形など), 心疾患4人, 先天性小腸閉鎖1人, 馬蹄腎+水腎症1人, 停留精巣1人, 尿道下裂1人, 顔面血管腫1人であった。また低酸素性虚血性脳症+脳梗塞を1人に認めた。両者とも一般集団の胎児奇形の割合(約5%)より高く, また一過性群と持続性群では持続性群の方が有意に合併症を持つ割合が高かった (p<0.01)。

⑥低血糖時の臨床検査データ

インスリン/血糖比, 総ケトン体, 遊離脂肪酸(図3 A, B, C), ケトン体比(アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸), 乳酸/ピルビン酸比を一過性群と持続性群で比較したが, いずれも有意差はみられなかった(p>0.05)。

⑦内科的治療

高濃度輸液はほとんどの患児に施行されていたが, 一過性群{平均10.5mg/kg/分(3~25)}, 持続性群{平均10.9mg/kg/分(1~22)}で両群のGIRの最高値に有意差はみられなかった(p>0.05)。ステロイドの使用頻度は一過性群, 持続性群併せて36.4%であった。ジアゾキサイドの使用量, 使用日数は図4のとおりで, 使用量については両群に有意差を認めなかった (p>

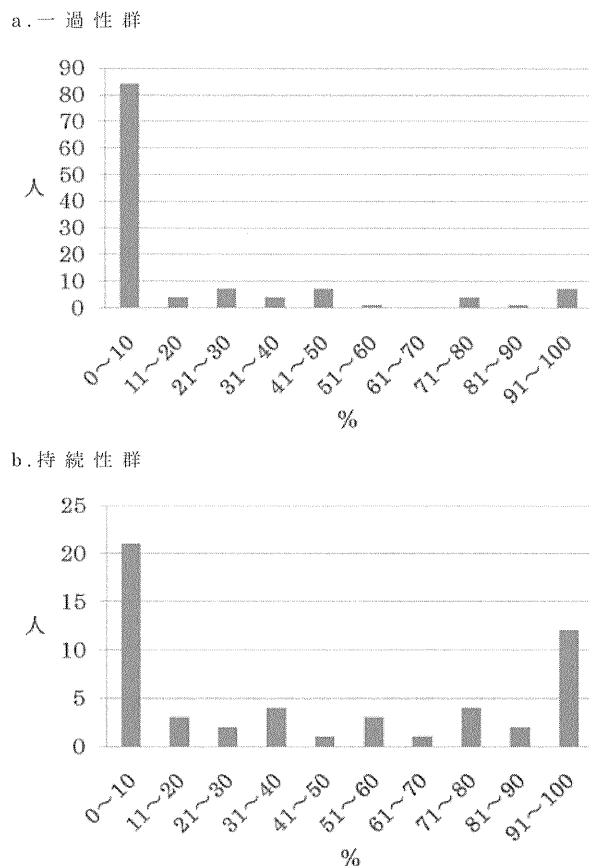


図2 出生体重のパーセンタイル値

出生体重のパーセンタイル値も有意に一過性で低値であった (p<0.01)。

0.05)。オクトレオチドは一過性群の6人{平均8.0μg/kg/日(2.7~18)}, 持続性群の14人{平均16.9μg/kg/日(2.5~30)}に使用されていた。グルカゴンが使用された症例も両群合わせて19人存在した。

⑧薬剤副作用

ジアゾキサイドの副作用として, 一過性群49人中20人(40.8%)に30事例(乏尿・浮腫12例, うっ血性心不全5例, 多毛3例, 黄疸2例, 低血圧2例, 白血球減少症2例, 貧血2例, 血小板減少症1例, 肝機能障害1例), 持続性群57人中26人(45.6%)に35事例(多毛16例, 乏尿・浮腫12例, うっ血性心不全3例, 白血球減少症1例, 好酸球増多1例, 血小板減少症1例, 嘔吐1例)の報告があった。乏尿・浮腫, うっ血性心不全は106人中25人(23.6%)に認めた。多毛を除く副作用の頻度は一過性群と持続性群で有意差はみられなかった(p>0.05)。またジアゾキサイドを使用した症例のうち, 乏尿・浮腫, うっ血性心不全を認めた症例と認めなかった症例で出生体重のパーセンタイル値に有意差を認めなかった(p>0.05)。さらにジアゾキサイド使用量と水分貯留(浮腫・乏尿, うっ血性心不全)の頻度に有意な相関はみられなかった(p>0.05)。