

文献

- 1) Kapoor, R. R. et al.: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes*, **57** : 1659-1663, 2008.
- 2) Meissner, T. et al.: Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.*, **149** : 43-51, 2003.
- 3) James, C. et al.: The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J. Med. Genet.*, **46** : 289-299, 2009.
- 4) Touati, G. et al.: Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide : a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur. J. Pediatr.*, **157** : 628-633, 1998.
- 5) De León, D. D. and Stanley, C. A.: Mechanisms of Disease : advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **3** : 57-68, 2007.
- 6) Verkarre, V. et al.: Paternal mutation of the sulfonyleurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, **102** : 1286-1291, 1998.
- 7) Damaj, L. et al.: Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **93** : 4941-4947, 2008.
- 8) Yorifuji, T. et al.: Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism : predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the K_{ATP} channel genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96** : E141-E145, 2011.
- 9) 長井静世・他 : 集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症. 日本小児科学会誌, **113** : 838-849, 2009.
- 10) Molven, A. et al.: Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*, **53** : 221-227, 2004.
- 11) Flanagan, S. E. et al.: Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96** : E498-E502, 2011.
- 12) Thornton, P. S. et al.: Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J. Pediatr.*, **123** : 637-643, 1993.
- 13) 松原康策・他 : 3年間のオクトレオチド持続皮下注射により隣手術を回避できた先天性高インスリン血症. 日本小児科学会雑誌, **115** : 1445-1450, 2011.
- 14) Modan-Moses, D. et al.: Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96** : 2312-2317, 2011.
- 15) Kumaran, A. et al.: Congenital hyperinsulinism due to a compound heterozygous ABCC8 mutation with spontaneous resolution at eight weeks. *Horm. Res. Paediatr.*, **73** : 287-292, 2010.
- 16) Yorifuji, T. et al.: Lasting F-DOPA PET uptake after clinical remission of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011. (Epub ahead of print)
- 17) Powell, P. D. et al.: *In vitro* recovery of ATP-sensitive potassium channels in β -cells from patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Diabetes*, **60** : 1223-1228, 2011.
- 18) 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. 日本小児科学会雑誌, 2011. (印刷中)
- 19) Kapoor, R. R. et al.: Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr. Dev.*, **14** : 95-113, 2009.

* * *

特集 小児の輸液ベーシックガイド

II. 各論

低血糖

より
依 藤とおる
亨

大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科

要
旨

低血糖（小児では血糖値 <45 mg/dL）はけいれん・意識障害につながるため、緊急に対応すべき状態である。しかしながら、その後の対応のためには病因を明らかにすることも重要である。発症状況の詳細な聴取、ブドウ糖投与前に行う採血・採尿検査、初期ブドウ糖投与後の維持療法に対する血糖値の推移などが病因診断の重要な材料となる。漫然とした糖投与を行うことのないよう注意すべきである。

Key words 低血糖, グルコース, 先天代謝異常

はじめに

「低血糖」は、脱水やその他の水・電解質異常と並んで、臨床医が輸液療法を考えるおもな体液異常のひとつである。しかしながら現実には、低血糖→高張ブドウ糖液のワンショット静注→血糖値が戻っていれば高濃度ブドウ糖の維持輸液でしばらく経過観察し、再度、低下がなければ空腹を避けるように指導して帰宅、といったグルコースホメオスタシスをあまり考慮しない輸液療法が行われることが多いのが現状である。もう少し計画的な輸液を行うことで低血糖をより有効に治療し、さらに低血糖の原因検索にも多くの情報を与えてくれることを本稿で伝えたい。

血糖維持の重要性

「血糖」の役割は、各組織へのブドウ糖の供給である。すべての組織はATPの産生を必要とするが、とりわけ脳はそのATP源をブドウ糖とケトン体に依存している。飢餓時においても、脳の

ATPのおよそ50%はブドウ糖に依存しており、ケトン体だけでは維持できない。また、筋や肝と異なり脳ではグリコーゲンなどの形でのブドウ糖貯蔵がなく、実際に成人では、全身の2%の重量しかない脳が全身で用いるブドウ糖のうち20%を使用しているといわれる。それに対して筋や心筋は、ケトン体と脂肪酸を有効に使用できる。したがって、低血糖に際してもっとも影響を受けるのは脳である。低血糖に伴う症状も多くは脳のエネルギー欠乏に起因する。

低血糖の定義

低血糖の定義はさまざまで、真にエビデンスに基づく定義は存在しない。しかしながら、成人で血糖値 3 mmol/L (54 mg/dL) 以下、小児で 2.5 mmol/L (45 mg/dL) 以下が一般によく用いられる。一方、糖尿病診療などの場面では 70 mg/dL 以下を低血糖として扱うことが多い。糖尿病関連の低血糖症は大部分がインスリン過剰によるもので、グリコーゲン分解や糖新生などの血糖上昇機構が

抑制されるため高度の低血糖に陥りやすいことを考慮すると、この定義は現実的であるといえる。しかしながら、低血糖の診断のための、いわゆる“critical sample”採取の条件としては、70 mg/dLを下回っただけでは判然とした結果が得られないことが多い。

低血糖の原因

ヒトの血糖維持機構は、①食事による血糖上昇、②肝グリコーゲンの分解によるブドウ糖の産生、③糖新生系によるピルビン酸を起点とするグルコースの産生、の3種の血糖上昇機構が、インスリンによる血糖降下作用と拮抗して一定の狭い範囲内の血糖値を維持している(図1, 図2)³⁾。食事の消化吸収による血糖上昇は通常、食後4時間程度、授乳中の乳児で3時間程度しかもたない。その後は、肝からのグリコーゲン分解による血糖維持が続き、食後16時間前後からは糖新生系による血糖維持に依存する。

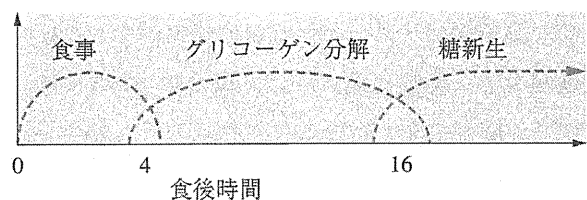


図1 食後血糖の維持機構

低血糖症は、血糖上昇機構の破綻ないし血糖低下機構の亢進により発症する¹⁾。血糖上昇機構の破綻による低血糖症は前述の血糖維持における役割分担に対応して、機序別に食後一定の時間帯に症状が出ることが多い。すなわち、糖原病などのグリコーゲン分解異常に基づく低血糖症や脂肪酸 β 酸化異常症、糖新生系の異常症などは、食後一定の時間が経過しないと発症してこない。したがって出生直後を除くと、離乳期に入って食事間隔が空いてくるまでは、これらの原因による低血糖は発症しない。これに対し、血糖低下機構の亢進による場合(高インスリン血症など)は食後時間にかかわらず症状を呈する。空腹時に発症するとは限らず、ダンピング症候群のように食後2時間前後で発症することもある。すなわち、新生児持続性低血糖症のもっとも多い原因は先天性高インスリン血症である²⁾。既知の低血糖の原因疾患を表1³⁾にあげる。

血糖上昇機構の破綻による低血糖症

食事による血糖上昇の破綻によってひきおこされる低血糖症は通常、消化管疾患など臨床的に明らかである。グリコーゲン分解の異常による低血糖症は典型的には肝型糖原病であるが、重症肝疾患や低出生体重児、あるいはグリコーゲン合成酵

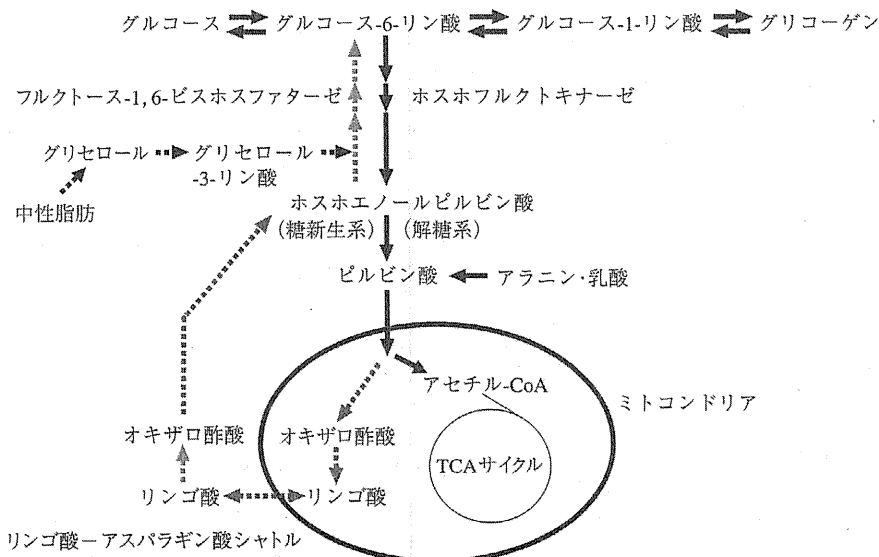


図2 グリコーゲン分解系と糖新生系(文献3)より引用、一部改変)

素異常症(糖原病0型)などでも肝グリコーゲンが枯渇するため、グリコーゲン分解によるグルコース産生の低下をきたす。すなわち、グルカゴン負荷による血糖上昇がみられない。

糖新生系は、図2³⁾に示すようにピルビン酸を起点とするブドウ糖産生の機構である。ピルビン酸は metabolic sink ともいわれ、血中に蓄積せず

表1 低血糖の原因疾患(文献3)より引用、一部改変)

疾患群	疾患(疾患群)
高インスリン血症・拮抗ホルモン欠損症	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
糖代謝異常による反応性低血糖症	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)
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
糖新生系異常	糖新生関連酵素異常症 ・フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症 ・ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症 ・ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ ・その他 シトリン欠損症 グリセロールキナーゼ欠損症 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 ・二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-メチルグルタルル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症 HMG-CoA 合成酵素欠損症

* SGA (small-for-gestational age) 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。

乳酸、アラニンへと代謝される。すなわち、糖新生が必要な状態ではアラニン、乳酸を材料として糖新生系でグルコースを合成する。大部分は解糖系の逆戻りであるが、一部、糖新生系特有の酵素を使用しており、これらの酵素の欠損症で遺伝性糖新生異常を生じる。また、中性脂肪の加水分解により生じたグリセロールがグリセロールキナーゼを介して合流しているため、同酵素異常でも糖新生機能低下による低血糖を示す。しかしながら、こういった糖新生系固有の酵素異常による低血糖症の頻度は高くなく、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症、グリセロールキナーゼ欠損症以外は非常にまれである。

脂肪酸の β 酸化からグルコースを産生する経路はヒトでは存在しないが、 β 酸化系の最終産物であるアセチル-CoAは糖新生系酵素のアクチベータであるため、 β 酸化異常症やカルニチン代謝異常症では糖新生異常と臨床的に似かよった低血糖症をきたす。食事性やピボキシル基を有する抗菌薬の長期連用による二次性カルニチン欠乏も同様に、臨床的には糖新生異常として表現される。また、いわゆる“ケトン性低血糖症”も糖新生系の未熟によるものと考えられている。

特記すべきは、新生児期直接ビリルビン優位の黄疸の原因の一つであるシトリン欠損症〔新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)〕である。シトリンは糖新生系において、ミトコンドリア内のリンゴ酸を細胞質に輸送するために必要なリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルと共役する aspartate glutamate carrier (AGC) の活性をもっている。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と、臨床的に糖新生異常としての低血糖をきたす。

血糖低下機構の亢進による低血糖症

インスリン過多によるものが大部分である。臨床的にもっとも頻度が高いのは糖尿病治療中のイ

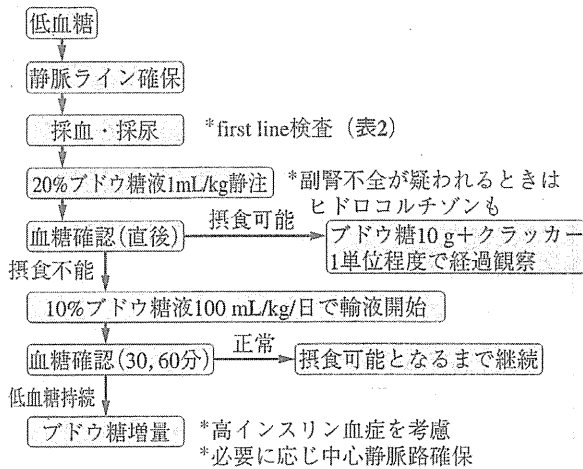


図3 低血糖時の輸液療法

数値は目安であり、患児の状態に応じて適宜変更する

インスリン過多による低血糖であるが、これら医原性のものを除くと、成人ではインスリノーマが多く、小児では先天性高インスリン血症によることが多い。インスリン自己免疫症候群、腫瘍性のbig IGF2による低血糖は成人では比較的多いが、小児期にはまれである。また、ガラクトース血症やフルクトース不耐症の患児が制限糖質を摂取した際に急激な低血糖をきたすことがあるが、機序は不明である。

低血糖時の輸液療法 (図3)

原則として、症状を伴う高度の低血糖で食事が摂れない場合は、まずブドウ糖液のワンショット静注を行う。この際、ブドウ糖液のワンショット静注に先立ち、静注のために確保したラインを使用して可能な限り原因鑑別に必要な採血検査を施行する。可能であれば検尿も行う。いわゆるcritical sampleで、原因鑑別に有用である(表2)¹⁾。

循環血液量を80 mL/kgとすると、20%ブドウ糖液を1 mL/kgでワンショット静注すると一時的に200 mg/mLに至る濃度のブドウ糖が静注されることになり、いったん血糖を上昇させるには十分な量である。過量のブドウ糖液静注は高血糖を招くだけでなく、反応性のインスリン分泌により低血糖のリバウンドを招く可能性もある。また、血管刺激性が強いため50%ブドウ糖液を使用するこ

表2 低血糖時に行うべきfirst line検査 (critical sample) 文献1) より引用、一部改変

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
	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)・コルチゾール
	FT4・甲状腺刺激ホルモン(TSH)
	成長ホルモン(GH)・インスリン様成長因子-1(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)

とは好ましくない。ワンショット静注を行ったら、直後に血糖の上昇を確認する。

一部症例では病歴から原因の推定が可能な場合がある。たとえば、糖尿病でインスリン治療中であればインスリン過多が推測される。あるいは、脳腫瘍治療後の汎下垂体機能低下症の治療中や先天性副腎過形成で治療中であれば、副腎不全が疑われる。副腎不全では、ブドウ糖液の静注によって血糖値は改善しても状態の改善はなく、ヒドロコルチゾンの同時静注が必要である(新生児・乳児では25~50 mg, 幼児50~100 mg, 学童以上100~200 mg)。

ワンショット静注により意識清明となり摂食が可能であれば、糖尿病児などに準じてブドウ糖10g+クラッカーなどを1単位程度摂らせて経過を観察する。ワンショット静注後も意識の改善がなく摂食不能であれば、引き続きブドウ糖輸液を行う。多くの場合、発症時には原因が不明であるため、まず生理的な肝のブドウ糖産生量に準じた量のブドウ糖液を維持輸液する。同時に輸注する電解質や輸液の総量はもとの病態に応じたもので

差し支えない。持続輸液開始後30分、60分で血糖値を再検する。

安静時、肝でのグルコース産生は成人で2 mg/kg/分前後⁴⁾、成熟新生児で4～6 mg/kg/分前後⁵⁾、小児期にはその中間と考えられている。インスリン過剰による低血糖症でなければ、この程度の輸液で血糖値は維持される。一方、インスリン過剰状態では、これより多くの持続的ブドウ糖輸液が必要となる。病歴から明らかにインスリン過剰による低血糖が疑われる場合は、当初から上記よりも多いブドウ糖注入量が必要である。このことは高インスリン性低血糖症を疑う診断基準の一つにもなっており、治療的診断ともなる。注意を要するのは下垂体機能低下症やグルカゴン欠乏による低血糖症で、これらのインスリン拮抗ホルモン欠損症ではインスリン過剰に類似した病態を示すことがある。末梢静脈からの高濃度ブドウ糖輸液は短時間であってもブドウ糖濃度12%までが上限で、10%でも長時間の輸液はむずかしい。そ

れ以上のブドウ糖濃度が必要な場合は中心静脈路の確保を考慮する。

10%ブドウ糖液100 mL/kg/日で輸液を行うと約7 mg/kg/分のブドウ糖注入率となるので、高インスリン血症以外の原因による低血糖の場合、多くは末梢からの輸液で血糖を維持できることになる。ワンシヨット静注前に採取したcritical sampleの検査結果が戻るには時間がかかることが多いが、高インスリン血症、脂肪酸 β 酸化・カルニチン代謝異常症・ケトン体代謝異常を除くと、一般には低血糖時に血中ケトン体が上昇することが多い。Saudubrayら⁶⁾によると、24時間飢餓後の正常小児(4カ月～13歳)ではケトン体値(3-ヒドロキシ酪酸+アセト酢酸)が1,500 μ mol/Lを超え、20時間飢餓後でも多くの場合、1,000 μ mol/Lを超える。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い。原因判明までの簡易的対応として尿ケトン体が高度陽性であれば、多くは上記範囲内の

確認問題

問

3歳男児。現在まで特記すべき病歴なし。朝から元気がなく、ボーッと食事も摂れないため受診。来院時、身体所見に異常なく、身長94 cm、体重14.2 kg、意識状態Japan Coma Scale (JCS) 20。緊急検査にてWBC 12,000/mm³、RBC 395 \times 10⁴/mm³、Hb 11.4 g/dL、PLT 38 \times 10⁴/mm³、Na 143 mEq/L、K 4.2 mEq/L、Ca 10.3 mg/dL、血糖32 mg/dL、AST 23 IU/L、ALT 18 IU/L、CRE 0.3 mg/dL、BUN 18 mg/dL、CRP < 0.3 mg/dL、尿ケトン体4+であった。

この児に対して正しい治療はどれか。

- 1) 50%ブドウ糖液15 mLをまず静注し、10%ブドウ糖含輸液を100 mL/時で持続投与した
- 2) 50%ブドウ糖液8 mLをまず静注し、10%ブドウ糖含輸液を60 mL/時で持続投与した
- 3) 20%ブドウ糖液15 mLをまず静注し、10%ブドウ糖含輸液を100 mL/時で持続投与した
- 4) 20%ブドウ糖液15 mLをまず静注し、10%ブドウ糖含輸液を60 mL/時で持続投与した

☞ 解答 p. 308 へ

ブドウ糖輸液で十分である。

文 献

- 1) 依藤 亨: First Line 検査—低血糖. 小児内科 42:1088-1092, 2010
- 2) 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, 診断と治療社, 487-490, 2009
- 3) 依藤 亨: 低血糖. 見逃せない先天代謝異常, 小児科臨床ピクシス21, 中山書店, 2010 (印刷中)
- 4) Hellerstein MK et al.: Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in

humans. A stable isotope study. J Clin Invest 100: 1305-1319, 1997

- 5) Mitanchez D: Glucose regulation in preterm newborn infants. Horm Res 68:265-271, 2007
- 6) Saudubray 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

著者連絡先

〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22
大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科
依藤 亨

新生児けいれんおよび関連疾患国際シンポジウム —第14回乳幼児けいれん研究会—のお知らせ

- | | |
|--------|--|
| 会 期 | 2011年4月8日(金)～10日(日) |
| 会 場 | 順天堂大学医学部有山記念講堂・ほか
東京都文京区本郷2-1-1 |
| 会 長 | 新島新一(順天堂大学附属練馬病院小児科) |
| テ - マ | 「新生児けいれん, 新生児期発症てんかん, 背景新生児脳障害の診断, 治療, 予後, 発生予防(神経保護, 再生)」など |
| 主 催 | 乳幼児けいれん研究会 (ISS) |
| 共 催 | 国際抗てんかん連名 (ILAE) Pediatrics Commission |
| 公 用 語 | 英語のみ |
| 一般演題募集 | 応募様式はISNSホームページ (http://www.iss-jpn.info) をご覧ください。 |
| 抄録締切 | 2010年12月31日(金) |
| 早期登録締切 | 2010年12月31日(金) |
| 連 絡 先 | 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友義之
〒177-0033 東京都練馬区高野台3-1-10
E-mail: isns2011@juntendo-nerima.jp |

