

1. 我が国における先天性高インスリン血症の発症実態

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、うつ血性心不全は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⁾、その適切な管理は臨床で極めて重要である。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ネル(K_{ATP}チャネル)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}チャネル遺伝子の両アレ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レ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レルの欠失がおこることにより生じる。K_{ATP}チャネル遺伝子の近傍には母由来のアレ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、母由来アレル欠失により、K_{ATP}チャ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}チャネル遺伝子異常による劣性、局所性の本症には、K_{ATP}チャ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%以上の膵重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³⁶⁾が、本邦では保険適応の制限など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癒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、ビルビン酸)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タ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³⁸⁾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タイル値

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、晩期新生児期(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、晩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

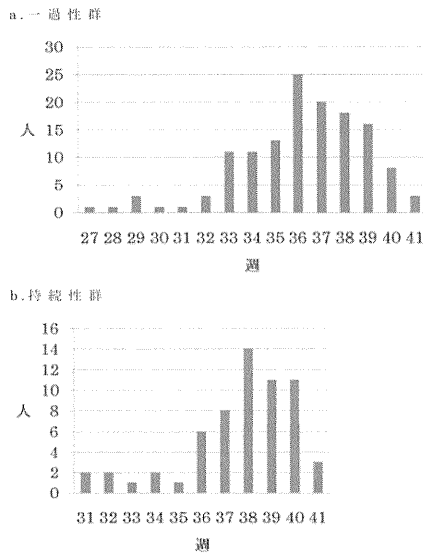


図1 在胎週数
在胎週数は一過性群で有意に短かった (p<0.01).

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。ジアゾキシドの使用量、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>

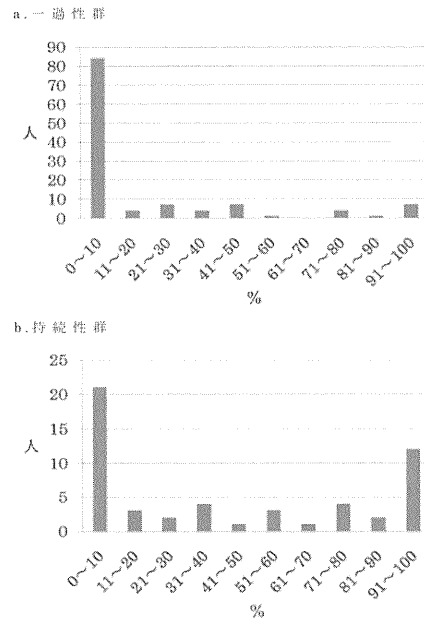


図2 出生体重のパーセンタイル値
出生体重のパーセンタイル値も有意に一過性で低値であった (p<0.01).

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

ジアゾキシドの副作用として、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)。またジアゾキシ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)。さらにジアゾキシ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)。

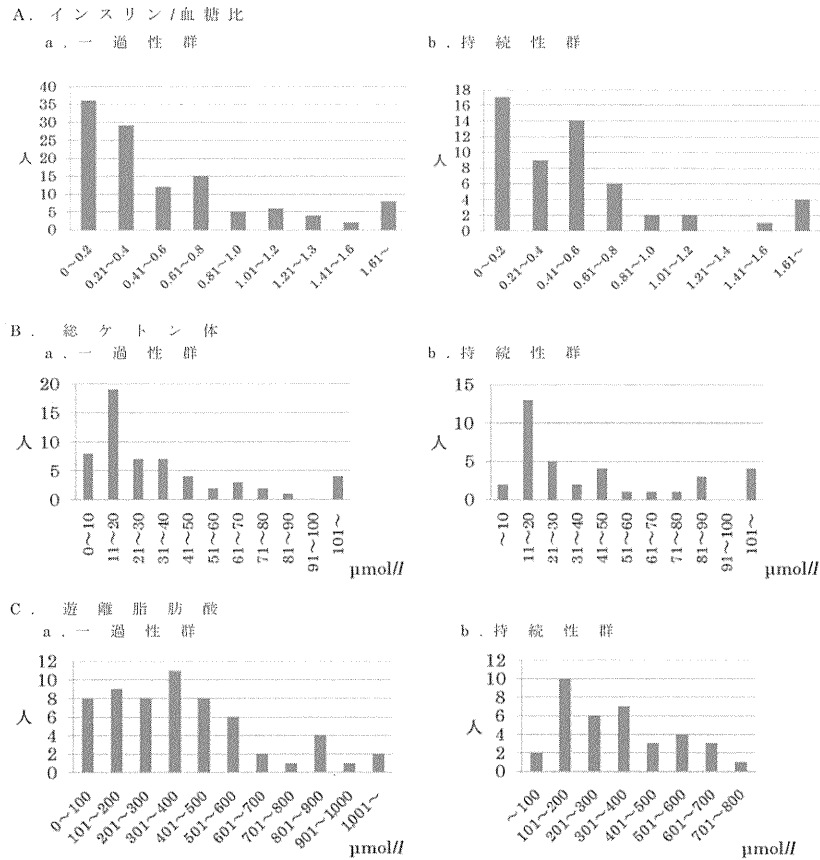


図3 低血糖時の血液検査データ
低血糖時のA. インスリン/血糖比, B. 総ケトン体, C. 遊離脂肪酸は一過性群, 持続性群
で有意差は認められなかった (それぞれ $p>0.05$).

オクトレオチドの副作用として、両群併せて22人中2人に消化器症状(詳細不明)ないし壁在胆石を認めた。またグルカゴン投与により消化器症状(詳細不明)が19人中2人にみられた。

⑨遺伝子診断

持続性群の61人中25人(41.0%)に施行され、そのうち遺伝子検査の結果についても調査出来たのは19人であった。ABCC8の両アレル変異1人、片アレル変異5人と、KCNJ11の片アレル変異が1人存在し、残りの12人には明らかな変異はみられなかった。

⑩外科治療

持続性群の7人(11.5%)に施行され、うち4人に腺

垂全摘術(85~98%切除)、3人に腺部分切除術が施行された。5人が治癒し、腺垂全摘術(95%)1人と腺部分切除術(腺頭~鉤部核出術)1人の計2人に低血糖が残存した。腺垂全摘術の2人(95%, 98%切除)に糖尿病発症を認めた。病理学的には局所性もしくは多発性の腺島過形成が6人、びまん性の腺島過形成が1人で、遺伝子検査の結果(両アレル変異ではびまん性病変を、父由来の片アレル変異では局所性病変もしくは多発性病変を示唆)と一致していた。

⑪神経学的後遺症

最近2年間に発症した症例の短期予後のみであるが、頭部MRI上変化がみられるもの、発達に遅れがみ

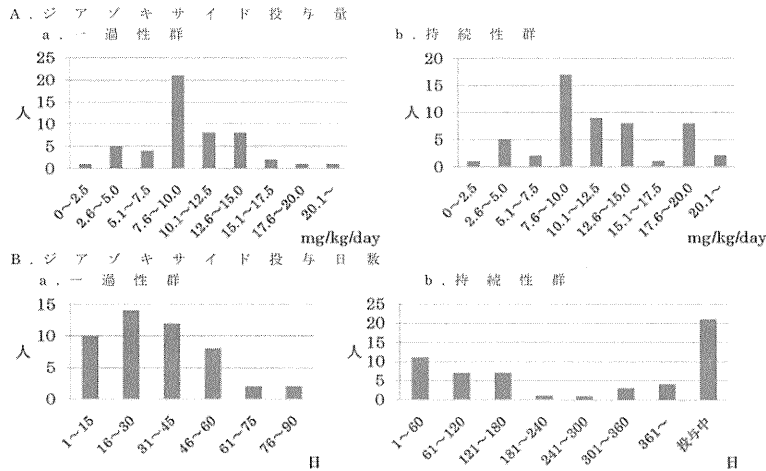


図4 ジアゾキサイド投与量、投与日数
 ジアゾキサイド投与量は一過性群、持続性群で有意差は認められなかった (p>0.05)。持続性群で長期にジアゾキサイドが投与されているが、副作用の頻度は両群とも同程度であった。

られるものなどで軽微なものも含めると（染色体異常による評価不能例を除く）、一過性群 15 人（11.8%）、持続性群 10 人（16.4%）に神経学的後遺症を認めた。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%）となり、発達遅滞 6 人、頭部 MRI の拡散強調画像で両側後頭葉を中心に高信号 3 人、脳室周囲白質軟化症 3 人、両側中頭蓋窩の脳実質外腔・大槽の拡大 1 人、West 症候群 1 人、嚥下障害 1 人であった。

考 察

本調査により、従来明らかでなかった本邦における先天性高インスリン血症の発症頻度、治療実態が解明された。持続性本症の発症頻度は欧米での報告（5 万出生に 1 人）と比較的近かったが、調査票回収率が 60% 程度であるため実際にはさらに症例数が多い可能性が考えられた。しかし他方では、一過性の可能性が高いと思われる低出生体重児やストレス下に出生した児に対してジアゾキサイドが投与され、有効であったために低血糖再発の懸念から生後 3 か月を超えて投与が続けられている症例が持続性に分類されている可能性もある。一過性本症に関しては、従来の文献通り SGA の男児に多くみられたが、発症率は 27,000~50,000 人出生に 1 人の発症率よりも多く、数日以内に改善する軽症例が多く含まれたためと考えられた³⁾。

ジアゾキサイドは本邦で本症に対する保険適応のあ

る唯一の薬剤であるが、従来多毛以外の副作用は少ないと考えられてきた。しかしながら、本調査では主に水分貯留によると思われる副作用が稀ではなく、また一過性本症に多い低出生体重児においては水分貯留が容易に心不全や頻脈等の比較的重症合併症につながる可能性もあり、その使用には慎重になる必要があると考えられた。

上記の理由で、臨床的には早期に一過性本症と持続性本症を鑑別することが望ましいが、今回の調査では両者を鑑別できるのは在胎週数、出生体重パーセントイル値のみで、重症度や検査値からの鑑別は難しいことが明らかになった。現時点では、比較的生体体重が大きく、出生時ストレスが少なかったと考えられる児、また遅発発症の児は持続性の可能性が高いとして対処し、低出生体重や他の合併異常を伴う児では一過性の可能性が高いと考えて適切な時点で内科治療の中止を試みるのが妥当であると思われるが、より正確な鑑別方法の開発が待たれるところである。

本症の診療に当たって最も注意すべきことは、低血糖による神経学的後遺症を予防することである。今回の調査では観察期間が短いため、長期神経予後は明らかではなかったが、短期的にも様々な神経学的後遺症が観察された。今後コホートとして長期予後の調査が行われることが望ましい。

持続性本症の診療においては、近年脾臓の局所に病変が限局しており、合併症の多い脾腫全摘ではなく局

所切除で後遺症なく治癒する症例が手術例の40%前後存在することが海外から報告されている⁶⁾。本邦においても、我々は遺伝子検査で父由来の片アレルのK_{ATP}チャンネル変異があった場合、局在病変と考えられるため、18F-DOPA PET、選択的カルシウム動注負荷試験を行って病変部位を同定し、可能なら部分切除を行っているが⁹⁾、現時点では国内ではほとんど局在病変の診断は行われていないのが現状である。また、内科的治療も最近になってようやくジアゾキシドの保険適応が認められたのみでオクトレオチドやグルカゴン是有用であるにも関わらず適応外治療である。本調査により得られた知見を元にして本邦での診療体制の早期確立が望まれるところである。

本研究は平成21～22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として行った(H21-難治一般-189, H22-難治一般101, 研究代表者 依藤 亨)。アンケート調査にご協力頂いた、全国の小児科、新生児科の先生方に深謝致します。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Menni F, de Lonlay P, Sevin C. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476-479.
- 2) Meissner T, Wendel U, Burgard P. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 43-51.
- 3) Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148: 207-212.
- 4) Bruining G. Recent advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 758-765.
- 5) De Leon DD, Stanley CA. Mechanism of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 57-68.
- 6) Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 101-112.
- 7) Fafoula O, Alkhayyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F467.
- 8) 板橋家頭夫(研究分担者)。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。厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究)「周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価とフォローアップ・介入による改善・向上に関する研究」(主任研究者:大阪府立母子保健総合医療センター藤村正哲)2009年度報告書。
- 9) 長井静世, 依藤 亨, 土井 拓。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。日見誌 2009; 113: 838-842.

2. 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全な正期産児では、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】

◎ β 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ィル (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 $> 2 \sim 5 \mu\text{IU/ml}$

・ 遊離脂肪酸 $< 1.5 \text{ mmol/L}$

・ β 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 $6 \sim 8 \text{ mg/kg/分}$ 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 mg/kg (最大量 1 mg) のグルカゴン静注後、血糖値が 35 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 $12 \sim 24$ 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、 $24 \sim 48$ 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。

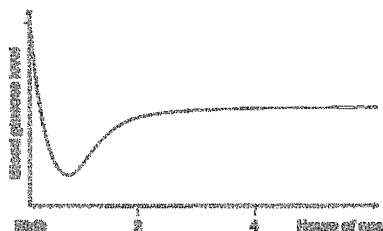
文献 4 Srinivasan G et al.

Plasma glucose levels in normal neonates: a new look

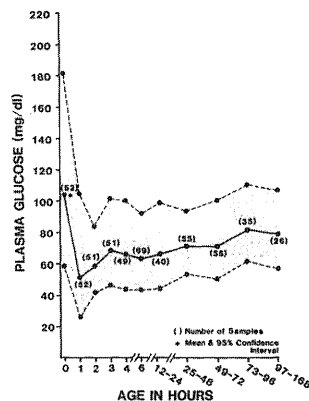
J Pediatr 1986; 109:114-117

【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 2009Vol41 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

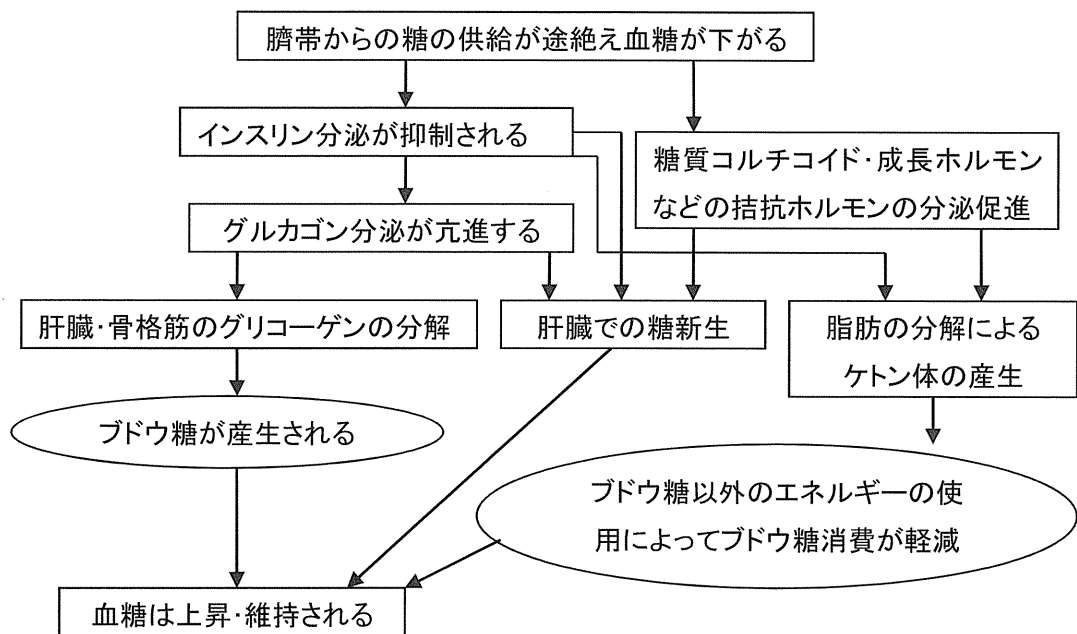
② 交感神経系症状

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



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 Breastfeeding (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、Breastfeeding 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 Lonlay 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(1~4.5µg/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。