

3. 重症持続性先天性高インスリン血症の暫定診療

ガイドライン (2011)

(1) 高インスリン性低血糖症の診断

上記診療指針 2 に準ずる

(2) 治療目標

血糖値 60 mg/dL 以上を維持できること

(3) 診療アルゴリズム

ブドウ糖輸液離脱困難症例



ジアゾキサイド 10 mg/kg/日分 3 経口投与

* 低体重児、心疾患児では重篤な心合併症をきたすことがあり、サイアザイド剤などの併用を考慮する。正常体重児では、多毛以外の副作用は少ない。

* 通常 2-3 日以内に有効。

* 当初反応しても次第に効果が低下することがある。

* 15 mg/kg/日以上の投与は不要

* 有効例では継続。低出生体重、SGA 児、胎児仮死例などの一過性が疑われる症例では、血糖が安定して数週たった時点で漸減を考慮。



ジアゾキサイド無効例

* オクトレオチド皮下注射 1-1.5 µg/kg 皮下注射 1 日 3-4 回を試みる。同時に K_{ATP} チャネル遺伝子診断提出 (本人、両親とも。大阪市立総合医療センターにて有償で提供継続予定)

* オクトレオチドは通常 1 日以内に有効。

* 当初反応しても次第に効果が低下することがある。

* 有効例では、25µg/kg/日まで増量可能。

* 持続皮下注射に変更すると使用量が減量できることが多い。

* ほとんどの症例にある程度有効である。

* 継続使用するばあいは、腹部症状、甲状腺機能、成長障害、腹部超音波による胆石の監視。壊死性腸炎の報告もあり、特に低出生体重児では注意が必要。

* ステロイド静注は行うとしても一時的な使用にとどめ、長期管理には使用しない。



オクトレオチド使用しても経静脈栄養から離脱できない例

- * グルカゴン持続静注 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を試みる。持続皮下注も可能。
- * グルカゴンは析出物によるラインの閉塞が非常に多いので注意。通常長期治療は困難。
- * ニフェジピン 0.25-2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 分3経口投与が有効なこともあるが、奏効率は低い。



- 1) 遺伝子診断にて K_{ATP} チャンネル両アリル変異または変異なし例
 - * 持続的ブドウ糖静注を避けることを目標に可能な範囲で内科治療を継続。胃瘻からの栄養も考慮。
 - * 内科的治療困難例では、膵切除を考慮。当初から手術のみで治癒を狙った過大な亜全摘は避ける。内科治療を容易にする目的と考える。
- 2) 遺伝子診断にて K_{ATP} チャンネルの父由来片アリル変異例
 - * 18F-DOPA PET 施行（木沢記念病院にて有償で継続提供予定）
 - * 局所性病変が同定できた場合は、膵部分切除を考慮。
 - * 部分切除には経験ある外科医と術中迅速病理に対応できる病理医の協力が必要であり、経験ある施設で対応することが望ましい。
 - * 膵頭部、鉤部病変で部分切除困難例で、内科治療により維持可能な例では、当面内科治療を継続することも考慮する。体格向上とともに手術が容易になる可能性、経過とともに自然軽快する可能性がある。

[V] 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	症例 58 (ビタミン D 欠乏症)	日本先天代謝異常学会	先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance	診断と治療社	東京	2011	166-7

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 メディッ クス	東京	2011	84-86
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
依藤 亨	先天性高インスリ ン血症	高柳正樹	小児科臨床ピ クシス 23 見 逃せない先天 代謝異常	中山書店	東京	2010	241-3
依藤 亨	低血糖鑑別のため の負荷試験	高柳正樹	小児科臨床ピ クシス 23 見 逃せない先天 代謝異常	中山書店	東京	2010	130-3
依藤 亨	first line 検査 血 糖	高柳正樹	小児科臨床ピ クシス 23 見 逃せない先天 代謝異常	中山書店	東京	2010	84-5
依藤 亨	低血糖	高柳正樹	小児科臨床ピ クシス 23 見 逃せない先天 代謝異常	中山書店	東京	2010	5-7
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	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2010	487-490
依藤 亨	新生児低血糖・新 生児糖尿病	日本小児内 分泌学会	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2010	135-6

依藤 亨	インスリノーマ	日本小児内 分泌学会	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2010	491-2
------	---------	---------------	--------	------------	----	------	-------

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 Paternaly 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-Haya shino 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 Hepatobiliary 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-Hayashino 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	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 pseudohypoaldostero nism.	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
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

Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, Heike T.	Hyperthyrotropinemia at two weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants.	Clin Endocrinol (Oxf)	[Epub ahead of print]		2011
Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M	Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan.	Pediatr Int	54	177-181	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,	Molecular and Clinical Analysis of Japanese Patients with Persistent Congenital Hyperinsulinism: Predominance of Paternally Inherited Monoallelic Mutations in the	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
依藤 亨	低血糖	小児内科	42	1088-1092	2010
依藤 亨	低血糖症の原因遺伝子	医学のあゆみ	232	1214-1215	2010

依藤 亨	高インスリン血性低血糖症	小児科診療.	73	570-572	2010
Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino 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
Miwa I, Taguchi T, Asano H, Murata T, Yorifuji T, Nagasaka H, Takatani T	Low level of fasting plasma mannose in a child with glycogen storage disease type 0 (liver glycogen synthase deficiency).	Clin Chim Acta	411	998-9	2010
Nagasaka H, Okano Y, Aizawa M, Miida T, Yorifuji T, Tajima G, Sakura N, Takatani T, Sanayama Y, Sugamoto K, Mayumi M, Kobayashi K, Hirano K, Takayanagi M, Tsukahara H	Altered metabolisms of mediators controlling vascular function and enhanced oxidative stress in asymptomatic children with congenital portosystemic venous shunt.	Metabolism	59	107-13	2010
Nagasaka H, Yorifuji T, Kobayashi K, Takikawa H, Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Miida T, Tsukahara H, Takatani T, Hayashi H	Favorable effect of 4-phenylacetate on liver functions attributable to enhanced bile salt export pump expression in ornithine transcarbamylase-deficient children.	Mol Genet Metab	100	123-8	2010

Goto H, Kanematsu A, Yoshimura K, Miyazaki Y, Koyama T, Yorifuji T, Nishiyama H, Ogawa O	Preoperative diagnosis of congenital segmental giant megaureter presenting as a fetal abdominal mass.	J Pediatr Surg	45	269-71	2010
市場博幸	細胞増殖因子(Growth factor)と NEC	日本周産期・ 新生児医学会 雑誌	46	1045-1046	2010
Hamada S, Itami A, Watanabe G, Nakayama S, Tanaka E, Hojo M, Yoshizawa A, Hirota S, Sakai Y.	Intracranial metastasis from an esophageal gastrointestinal stromal tumor	Intern Med	49	781-5	2010
Chen F, Yoshizawa A, Okubo K, Date H	Characteristic endobronchial ultrasound image of hemangiopericytoma/ solitary fibrous tumor.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	11	331-2	2010
Okuchi Y, Nagayama S, Mori Y, Kawamura J, Matsumoto S, Nishimura T, Yoshizawa A, Sakai Y	VEGF hypersecretion as a plausible mechanism for pseudo-meigs'syndro me in advanced colorectal cancer	Jpn J Clin Oncol	40	476-81	2010

Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, Travis WD, Moreira AL	A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors.	Am J Surg Pathol	34 (8)	1155-62	2010
Hisamori S, Okabe H, Yoshizawa A, Sakai Y	A case of long-term recurrence-free poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of lymph nodes treated by surgical resection without any chemotherapy	Int J Clin Oncol	15 (5)	493-6	2010
Kim YH, Mishima M, Yoshizawa A	Gemcitabine-induced acute eosinophilic pneumonia.	J Thorac Oncol	5	1308-9	2010
Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, Sato T, Sakai H, Bando T, Okubo K, Shibuya K, Date H	Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients.	J Thorac Oncol	5	1999-2002	2010
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 Hepatobiliary 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
Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Adachi M	Growth hormone response to GH-releasing peptide-2 in children.	J Pediatr Endocrinol Metab	23	473-80	2010
Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T	Ruvalcaba syndrome revisited.	Am J Med Genet	152A	1854-7	2010
Asakura Y, Narumi S, Muroya K, Fujita K, Aida N, Hasagawa T, Adachi M	A patient with Pendred syndrome whose goiter progressed with normal serum thyrotropin and iodine organification.	Am J Med Genet A	152A	1793-7	2010
Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Tajima T, Fujieda K, Kuribayashi E, Uchida S	Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism.	Clin Exp Nephrol.	14	228-32	2010

Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T.	Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients.	J Clin Endocrinol Metab	95	1981-5	2010
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M , Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T.	Heterozygous orthodonticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype.	J Clin Endocrinol Metab	95	756-64	2010
Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T, Shishida N, Miyagi N, Kim TJ, Kusuda S	Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse.	J Perinatol	30	751-6	2010
Uchiyama A, Kusuda S, Imashuku S, Sakuma I, Yamasaki C, Ichiyama T, Nishida H	Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely-low-birthw eight infant	Pediatr Int	52	661-3	2010

<p>Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T, Shishida N, Miyagi N, Kim TJ, Kusuda S</p>	<p>Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse</p>	<p>J Perinatol</p>	<p>30</p>	<p>715-6</p>	<p>2010</p>
--	--	--------------------	-----------	--------------	-------------