

長谷川行洋（日本小児内分泌学会理事、あり方委員会委員長、東京都立小児総合医療センター）  
楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター 所長・教授）

#### 10. 独立効果安全性評価委員会

有効性・安全性をより客観的に評価するため、独立効果安全性委員会を設置する。

平野 慎也（大阪府立母子保健総合医療センター）

大日方 薫（順天堂大学浦安病院）

河田 興（京都医療センター）

# 先天性高インスリン血症 31 症例の 18F-DOPA PET による局在 診断と治療予後に関する研究

**研究分担者** 増江 道哉 木沢記念病院小児科部長  
西堀 弘記 木沢記念病院放射線科部長

## 研究要旨

K<sub>ATP</sub> チャンネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の 31 症例に 18F-DOPA PET 検査を実施した。遺伝子局在型の PET 検査で局在型は 61%、局在型の 71%は頭部型であった。遺伝子診断は局在部位の同定はできないが、局在型かびまん型かの型判定に誤りはなく、PET 検査の適応のスクリーニングとして有用であった。PET 検査で同定された局在は病変とすべて一致した。しかし、病変の広がりまでは反映しない場合があった。選択的腓流入動脈カルシウム注入法は PET 結果が遺伝子診断と一致しない場合や PET で病変が検出不能の場合に有用だが、侵襲的検査のため相補的に用いるのが良いと考えられた。日本人の先天性高インスリン血症は比較的軽症型が多く遺伝子局在型では 2~6 歳頃に自然治癒する傾向にあり神経学的後遺症も両側後頭葉白質萎縮とてんかんの 2 例のみであった。内科的治療による合併症・後遺症も少ないため、PET びまん型や手術の難しい PET 頭部型は内科的治療を継続して自然治癒を待つのがよい選択であると考えられた。

## A. 研究目的

内科的治療に抵抗性のある先天性高インスリン血症は外科的治療の適応となる。しかし一般の画像診断で病変の局在を同定することは不可能であり、通常では盲目的に膵全摘が行われて、切除しすぎれば糖尿病、切除が不十分ならば薬物離脱困難などの問題がある。近年、欧米では 18F-fluoro-L-DOPA(18F-DOPA)を用いた PET 検査により膵病変の局在を同定し、局所切除で後遺症なく治癒した報告が多いが、国内では当院が唯一の検査施設であるため、全国の症例を検査解析している。18F-DOPA PET 検査は有用な検査であるが、感度や特異度において限界があるといわれている。そこで今回我々は、木沢記念病院で 18F-DOPA PET 検査を実施した 31 症例を解析し、局在型診断のための他の

検査との比較、内科的・外科的治療予後、合併症、神経学的後遺症を検討した。

## B. 研究方法

K<sub>ATP</sub> チャンネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の 31 症例（両親由来遺伝子異常 3 例、父親由来遺伝子異常 28 例；男児 18 例、女児 13 例；PET 検査時年齢 1 か月~19 歳）を対象として、2005 年 7 月より 2013 年 3 月までに木沢記念病院で 18F-DOPA PET 検査を実施した。18F-DOPA PET 検査と他の診断検査（遺伝子診断、選択的腓流入動脈カルシウム注入法（Arterial Stimulation and Venous Sampling, ASVS）、手術病理診断）の比較を行い、さらに 2014 年 1 月末時点までの臨床経過を通

して内科的・外科的治療予後、合併症、神経学的後遺症について解析した。

18F-DOPA PET 検査方法：

- 1) 中部療護センターにあるサイクロトロン (CYPRIS-HM18) を使用し 18F-fluoro-L-DOPA (18F-DOPA) を合成する。
- 2) オクトレオチドは継続したままでブドウ糖輸液で血糖を正常に保ち、6時間の絶食とした後、抱水クロラルとチアミールナトリウムで鎮静する。
- 3) PET 装置 (ADVANCE NXi scanner) にて、トランスミッション 3 分間実施後、18F-DOPA (5MBq/kg) を静注し、直後から 60 分後までダイナミック撮影する。
- 4) PET 検査後、直ちに CT 撮影する。
- 5) CT との合成画像を作成し、膵臓病変の局在を同定する。

(倫理面への配慮)

個人情報保護を。対象個人は乳幼児であるため、両親の同意と承諾書を得た上で実施する。

この研究は、木沢記念病院の倫理委員会で承認されている (受付番号 20-001; 2008 年 5 月 21 日及び受付番号 23-023; 2011 年 12 月 26 日)。

### C. 研究結果 (表)

両親由来の  $K_{ATP}$  遺伝子異常 (遺伝子びまん型) の 3 症例 (症例 1~3; *ABCC8*: 3 例) は、全て PET びまん型であった。父由来の  $K_{ATP}$  遺伝子異常 (遺伝子局在型) の 28 症例 (症例 4~31; *ABCC8*: 24 例、*KCNJ11*: 4 例) においては、PET 局在型が 17 症例 (61%: 頭部+鉤部 12 例、体部 2 例、尾部 1 例、頭体部 1 例、体尾部 1 例)、PET びまん型が 10 症例 (36%)、感度以下で PET 集積なしが 1 症例 (3%) であった。

病理組織により診断が確定した症例のうち PET、ASVS をそれぞれ施行した 5 症例において、症例 7 は PET・ASVS・病理の結果が一致した。しかし、症例 3 ではびまん病変を PET びまん型・ASVS 頭部型と診断し、症例 14 では体部病変を PET 体部型・

ASVS 体尾部型と診断した。一方、症例 5 では体尾部病変を PET びまん型・ASVS 体尾部型と診断し、症例 16 では頭部病変を PET 検出不能・ASVS 頭部型と診断した。

病理所見が確認された症例のうち遺伝子診断、PET が行われたのは 16 症例、うち遺伝子びまん型が 3 例、遺伝子局在型が 13 例であった。遺伝子びまん型の 3 例 (症例 1~3) は PET びまん型を示し、病理所見も一致した。遺伝子局在型 13 例 (症例 4~16) のうち 10 例 (症例 6~15) は PET 局在型を示した。PET 局在型 10 例中 7 例は局在集積を認めた部位と病変部位は一致したが、症例 8 で鉤部病変を PET 頭部型と過大評価して診断、症例 13 で頭部病変を PET 頭部型と過小評価して診断、症例 15 で体尾部病変を PET 体部型と過小評価して診断していた。遺伝子局在型で PET びまん型の 2 症例中、症例 4 は頭部から尾部までの巨大局在病変であり PET 診断は正しかったが組織学的に正常な  $\beta$  細胞も認められ、症例 5 は体尾部病変で PET の頭部集積は偽陽性であった。遺伝子局在型で PET 検出不能の症例 16 は手術病理では頭部病変であった。

手術を行った PET びまん型 5 例 (症例 1~5) 中実際に切除したのは 4 例で、そのうち 2 例 (症例 2、4) は過剰切除でインスリン依存性糖尿病になり、1 例 (症例 1) は病変部の残存で高インスリン血症の内科的治療を継続し、1 例 (症例 5) は食事療法を継続した後 4 歳で治癒した。手術を行った PET 局在型 10 例 (症例 6~15) 中 9 例 (90%) は内科的治療を中止できたが、症例 12 (頭部病変) は病変が完全に摘出できず術後も内科的治療を必要とした。PET で検出出来なかった症例 16 (頭部病変) は術後治癒した。

手術を実施しなかった 15 症例 (症例 17~31) は、内科的治療継続中に治癒ないしは軽快傾向を認めた。PET びまん型 8 例 (症例 17~24) 中 2 例 (症例 17、18) はオクトレオチド減量中で、6 例 (症例 19~24) は平均 4 歳 5 か月 (3 歳 3 か月~6 歳) で治癒した。PET 局在型 7 例 (症例 25~31) 中 4 例 (症例 25、

26、29、30) はオクトレオチド減量中で、3例(症例 27、28、31) は平均 1 歳 10 か月(1 歳 6 か月～2 歳 2 か月) で治癒した。

合併症は、オクトレオチドによる胆石を 3 例(症例 2、4、17) に認めた。PET びまん型で膵膵全摘した 3 症例(症例 1、2、4) では、症例 1 が病変部の残存により内科的治療の継続を要し、症例 2、4 がインスリン依存性糖尿病となった。また、PET 局在型で膵部分切除の症例 15 と PET びまん型で内科的治療継続の症例 24 で耐糖能異常を認め  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(ボグリボース) 投与を必要とした。

神経学的後遺症は、症例 2 の両側後頭葉白質萎縮と症例 8 のてんかんの 2 例であった。

#### D. 考察

今回我々の実施した遺伝子局在型の PET 検査で、PET びまん型が 10 例(36%)、PET 局在型が 17 例(61%) であった。遺伝子局在型で PET びまん型の 2 症例(症例 4、5) の手術病理結果を検討した限りでは、PET びまん型は大きな局在病変で境界不明瞭な散在性病変であったため、PET で正確な病変部位を同定しにくかった可能性がある。症例 5 は PET びまん型であったが病理の結果は境界不明瞭な散在性病変であった。しかし、1 歳 7 か月に体尾部切除したにもかかわらず術後コーンスターチ療法を継続し、完全に治癒したのは 4 歳 1 か月であり、膵頭部にも病変が残っていた可能性も考えられた。

今回の症例において PET 局在型の 17 例中 12 例(71%) は頭部型であった。膵頭部の局在頻度が高い理由は体尾部に比べて頭部の膵臓全体に占める体積が大きいためと考えられた。

18F-DOPA PET 検査以外の局在型の診断方法には、遺伝子診断・ASVS・手術病理診断(確定診断)がある。遺伝子びまん型は、全て手術でもびまん病変であり今後は PET 検査の対象外と考えられた。また、遺伝子診断で遺伝子局在型と判定された場合は、たとえ PET びまん型であっても手術病理では正常 B 細胞の存在が確認され遺伝子診断による局在型かび

まん型かの型判定に誤りはなかった。しかし、遺伝子診断で局在同定は出来ないため、遺伝子診断は PET 検査の適応症例をスクリーニングするのに有用であった。PET と ASVS の比較において、症例 3 ではびまん病変を PET びまん型・ASVS 頭部型と診断し、症例 14 では体部病変を PET 体部型・ASVS 体尾部型(ASVS では体部病変と尾部病変は区別出来ない)と診断し、PET のほうが ASVS より有用であった。一方、症例 5 では体尾部病変を PET びまん型(頭部偽陽性)・ASVS 体尾部型と診断し、症例 16 では頭部病変を PET 検出不能・ASVS 頭部型と診断し、ASVS のほうが PET より有用であった。ASVS は 18F-DOPA PET 検査と相補関係にあり、PET 検査結果が遺伝子診断と相違する場合・PET で病変が検出出来ない場合に有用であったが誤診例もあった。ASVS は膵鉤部と膵頭部を識別できる可能性がある点で PET 検査より優位であるが、膵体部と膵尾部の識別が出来ない・検査前に内科的治療を 2 日間中止する必要がある・手技が難しい・侵襲的検査であることより PET 検査の結果が遺伝子検査の結果と一致しない場合に実施する検査になると考えられた。

今回の PET 検査において、PET 検査で局在が同定された場合は全て該当部位に病変が認められた。しかし、病変部位を過小評価・過大評価して病変局在を示しても広がりを反映しない場合があり、症例 5、8 で膵頭部の偽陽性、症例 13、15 で膵体尾部の偽陰性が認められた。原因の一つとして膵頭部は膵体・尾部に比べて容積が大きいため、放射線学的に部分容積効果で集積が強くなりやすいことが考えられた。

治療予後に関しては、遺伝子局在型では PET 局在型で平均 1 歳 10 か月(1 歳 6 か月～2 歳 2 か月)、PET びまん型で平均 4 歳 5 か月(3 歳 3 か月～6 歳) に自然治癒した。日本人の先天性高インスリン血症は欧米人に比べて軽症型が多く、内科的治療による合併症・神経学的後遺症も少ないため、PET びまん型や手術の難しい PET 頭部型は内科的治療を継続して自然治癒を待つのがよい選択であると考えられた。

合併症は膵垂全摘後のインスリン依存性糖尿病を除けば、オクトレオチドによる胆石や耐糖能異常など軽度なものであった。

神経学的後遺症も治療が必要なものは症例8のてんかんのみで、カルバマゼピン内服中である。症例2はMRIで両側後頭葉白質萎縮を認めたが髄鞘化と発達は正常で視覚刺激に対する反応性も良好であった。

最後に、先天性高インスリン血症の膵臓病変局在診断に18F-DOPA PET検査は簡便で有用な検査であるが、感度や特異度において限界がある。今後18F-DOPA PET検査の評価と精度向上のためには、臨床経過のフォローと手術病理組織診断による局在の確定診断と比較した評価が重要であり、さらに症例の蓄積が必要である。

#### E. 結論

18F-DOPA PET検査は、局在型の先天性高インスリン血症の病変部位診断には非侵襲的で極めて有用な検査で、局在性集積を認めた場合は病変を診断できる検査である。外科的治療を考慮する場合、本検査を施行することにより盲目的な膵垂全摘が回避でき、適切な部分切除が行えることで術後治癒率を向上させることができると考えられた。

しかし、非典型例においては、病変局在を示しても広がりや偽陽性を反映しない場合があり、膵頭部の偽陽性と膵体・尾部の偽陰性に注意が必要であると考えられた。

日本人の先天性高インスリン血症は欧米人に比べて自然治癒が期待される軽症型が多く、内科的治療による合併症・神経学的後遺症も少ないため、PETびまん型や手術の難しいPET頭部型は内科的治療を継続して自然治癒を待つのがよい選択であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M.

Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism.

Clin Endocrinol.;78,891-897,2013

2) Adachi H, Takahashi I, Higashimoto K, Tsuchida S, Noguchi A, Tamura H, Arai H, Ito T, Masue M, Nishibori H, Takahashi T, Soejima H.

Congenital hyperinsulinism in an infant with paternal uniparental disomy on chromosome 11p15: few clinical features suggestive of Beckwith-Wiedemann syndrome.

Endocr J.;60(4),403-8, 2013

##### 2. 学会発表

1) Michiya Masue, Hironori Nishibori, Seisuke Fukuyama, Takeshi Kasai, Manabu Takenaka, Tohru Yorifuji

Spontaneous resolution of congenital hyperinsulinism is a functional change: Analysis by PET study.

The 9<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research

Kuching, Malaysia May 9 to 12, 2013

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

表 KATPチャネル遺伝子異常のある先天性高インスリン血症の31症例

No.	由来/K <sub>ATP</sub>	性	現年齢	PET診断	ASVS診断	手術診断	手術年齢	急性期治療	現在までの治療経過	合併症	神経学的後遺症
<b>手術あり症例</b>								<b>(術前治療)</b>			
1	両/ABCC8	男	3y8m	びまん		びまん	4m	オクト25 $\mu$	亜全摘:オクト継続→オクトLAR15mg/月		
2	両/ABCC8	女	6y1m	びまん		びまん	5m	ジアゾ・オクト15 $\mu$	亜全摘:インスリン投与開始継続中	胆石 糖尿病	後頭葉白質萎縮
3	両/ABCC8	女	8y4m	びまん	頭部	びまん	切除なし	オクト11 $\mu$	切除せず:オクト継続→オクトLAR6mg/月		
4	父/ABCC8	女	5y11m	びまん		巨大局在	4m	グルカ・オクト18 $\mu$	亜全摘:インスリン投与開始継続中	胆石 糖尿病	
5	父/ABCC8	男	7y5m	びまん	体尾部	体尾部	1y7m	輸液・ジアゾ	体尾部切除:コーンスターチ→治癒(4y1m)		
6	父/ABCC8	男	1y2m	体尾部		体尾部	11m	オクト15 $\mu$	体尾部切除:術後治癒		
7	父/ABCC8	女	8y2m	鉤部	鉤部	鉤部	1y6m	オクト11 $\mu$	鉤部切除:術後治癒		
8	父/ABCC8	女	5y10m	頭部		鉤部	7m	ジアゾ・オクト10 $\mu$	鉤部切除:術後治癒		てんかん
9	父/ABCC8	女	1y6m	頭部		頭部	8m	オクト20 $\mu$	頭部切除:術後治癒		
10	父/ABCC8	男	3y11m	頭部		頭部	3m	オクト30 $\mu$	頭部切除:術後治癒		
11	父/KCNJ11	男	5y1m	頭部		頭部	3m	輸液	頭部切除:術後治癒		
12	父/ABCC8	女	2y3m	頭部		頭部	4m	輸液・オクト24 $\mu$	頭部切除(取り残し):オクト継続→オクト5.9 $\mu$		
13	父/ABCC8	男	1y11m	頭部		頭体部	6m	輸液・オクト40 $\mu$	頭体部切除(Roux-en-Y再建):術後治癒		
14	父/ABCC8	男	5y1m	体部	体尾部	体部	3m	オクト23 $\mu$	体部切除:術後治癒		
15	父/ABCC8	女	8y11m	体部		体尾部	6m	輸液	体尾部切除:術後治癒→5歳よりボグリボース	耐糖能異常	
16	父/ABCC8	男	4y9m	検出なし	頭部	頭部	9m	輸液・ジアゾ	頭部切除:術後治癒		
<b>手術なし症例</b>								<b>(最大治療)</b>			
17	父/ABCC8	男	1y4m	びまん				オクト25 $\mu$	→オクト1.6 $\mu$	胆石	
18	父/ABCC8	男	2y6m	びまん				オクト6.3 $\mu$	→オクト5.5 $\mu$		
19	父/KCNJ11	女	3y10m	びまん				オクト23 $\mu$	→治癒(3y4m)		
20	父/ABCC8	男	6y6m	びまん				オクト14 $\mu$	→治癒(3y3m)		
21	父/ABCC8	女	6y10m	びまん				オクト2.3 $\mu$	→治癒(6y0m)		
22	父/ABCC8	男	7y6m	びまん				ジアゾ	→治癒(4y1m)		
23	父/ABCC8	女	9y0m	びまん				ジアゾ・オクト3.2 $\mu$	→治癒(5y11m)		
24	父/ABCC8	男	20y1m	びまん				ジアゾ	→治癒(4y)→17歳よりボグリボース	耐糖能異常	
25	父/KCNJ11	男	1y6m	頭体部				オクト25 $\mu$	→オクト3.4 $\mu$		
26	父/ABCC8	女	2y2m	頭部				オクト4.8 $\mu$	→オクト1.8 $\mu$		
27	父/ABCC8	男	2y7m	頭部				ジアゾ	→治癒(2y2m)		
28	父/ABCC8	男	2y7m	頭部				オクト8.5 $\mu$	→治癒(1y6m)		
29	父/ABCC8	男	3y2m	頭部				オクト15 $\mu$	→オクトLAR15mg/月		
30	父/KCNJ11	女	3y11m	頭部				オクト5.8 $\mu$	→オクト3 $\mu$		
31	父/ABCC8	男	5y11m	尾部				ジアゾ	→治癒(1y10m)		

65

両:両親由来の遺伝子異常 父:父親由来の遺伝子異常 y:年齢 m:月齢  $\mu$ : $\mu$ g/kg/日 オクト:オクトレオチド ジアゾ:ジアゾキサイド グルカ:グルカゴン  
 →の右は現在の状態を示す。 治癒は内科的治療中止で()内は治癒年齢を示す。

### 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	新生児期の低血糖	長谷川奉延	小児の内分泌疾患Q&A	総合医学社	東京	2013	1078-1085

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
依藤 亨	新生児期発症の先天性高インスリン血症	小児科臨床	66	226-231	2013
依藤 亨	低血糖鑑別のための負荷試験	小児内科	45	2013-5	2013
Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Matsubara K, Aizu K, Suzuki S, Nagasaka H, Nishibori H, Masue M.	Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of K(ATP)-channel hyperinsulinism.	Clin Endocrinol (Oxf)	78	891-7	2013
Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I.	Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children	J Inherit Metab Dis	36	75-81	2013
Itoh S, Matsuoka H, Yasuda Y, Miyake N, Suzuki K, Yorifuji T, Sugihara S.	DEND syndrome due to V59A mutation in KCNJ11 gene: unresponsive to sulfonylureas.	Pediatr Endocr Met	26	143-146	2013
Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F.	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	Hum Genet	58	285-92	2013
Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, Tsukahara H, Uemoto S, Inomata Y.	Characteristics of NO cycle coupling with urea cycle in non-hyperammonemic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency.	Mol Genet Metab.	109	251-4	2013
Nagasaka H, Miida T, Yorifuji T, Hirano K, Inui A, Fujisawa T, Tsukahara H, Hayashi H, Inomata Y ..	Metabolic improvements in intrahepatic porto-systemic venous shunt presenting various metabolic abnormalities by 4-phenylacetate.	Clin Chim Acta	419	52-6	2013



Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, <u>Yorifuji T</u> , Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T.	Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening.	Clin Chim Acta	416	54-9	2013
Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, <u>Yorifuji T</u> , Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S.	A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2.	J Bone Miner Res	29	992-8	2013
Nakamura A, Bak B, Silander TL, Lam J, Hotsubo T, <u>Yorifuji T</u> , Ishizu K, Bernard DJ, Tajima T.	Three Novel IGSF1 Mutations in Four Japanese Patients With X-Linked Congenital Central Hypothyroidism.	J Clin Endocrinol Metab	98	E1682-91	2013
<u>Yorifuji T</u> , Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Hatake K, Tamagawa N, Nakajima H, Fujii M.	Relapsing 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus successfully treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a case report.	Pediatr Diabetes	[Epub ahead of print]		2014
Kawakita, R., Hosokawa, Y., Fujimaru, R., Tamagawa, N., Urakami, T., Takasawa, K., Moriya, K., Mizuno, H., Maruo, Y., Takuwa, M., Nagasaka, H., Nishi, Y., Yamamoto, Y., Aizu, K., <u>Yorifuji, T.</u>	Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients	Diabet Med		[Epub ahead of print]	2014
Yoshida, K., Kawai, M. Marumo, C., Kanazawa, H., Matsukura, T., Kusuda, S., <u>Yorifuji, T.</u> Heike, T.	High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants	Neonatology	105	166-71	2014
<u>Yorifuji T</u> , Masue M, Nishibori H.	Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives. (Invited Review)	Ped Int		In press	2014
<u>Yorifuji T.</u>	Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives (Invited Review)	Annals Pediatr Endocrinol Metab		In press	2014
Adachi H, , Takahashi I, Higashimoto K, Tsuchida S, Noguchi A, Tamura H, Arai H, Ito T, <u>Masue M.</u> , <u>Nishibori H.</u> , Takahashi T, Soejima H.	Congenital hyperinsulinism in a neon infant with paternal uniparental disomy on chromosome 11p15: few clinical features suggestive of Beckwith-Wiedemann syndrome.	Endocr J	6	0403-8(4)	2013

Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaaki S, Yokoya S, Fujieda K, Chihara K, Seino Y.	An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome.	Endocr J	60	57-64	2013
Fujiwara M, Namba N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S; Committee on Drugs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology*	Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey.	Clin Pediatr Endocrinol	22	9-14	2013
Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H; Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health.	Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS)	BMC Public Health	14	25	2014
Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T.	Identification and Functional Characterization of Two Novel NIPR2 Mutations in Japanese Patients With Short Stature.	J Clin Endocrinol Metab	99	E713-8	2014
Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T	The Impact of Long-Term Growth Hormone Treatment on Metabolic Parameters in Japanese Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age.	Horm Res Paediatr.	[Epub ahead of print]		2014
Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y.	Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets.	Clin Pediatr Endocrinol	23	9-15	2014
Takagi M, Narumi S, Asakura Y, Muroya K, Hasegawa Y, Adachi M, Hasegawa T	A novel mutation in SOX2 causes hypogonadotropic hypogonadism with mild ocular malformation.	Horm Res Paediatr	81	133-8	2014
Imataka G, Okuya M, Hirao J, Arisaka O.	Terminal deletion 6q syndrome with 11q partial trisomy mosaicism due to maternal balanced translocation.	Genet Couns	25	63-7	2014
Yoshihara S, Yamada Y, Fukuda H, Tsuchiya T, Ono M, Fukuda N, Kanno N, Arisaka O.	Prophylactic Effectiveness of Sulatast Tosilate in Children with Asthma Symptoms in the Autumn: A Pilot Study.	Allergol Int		[Epub ahead of print]	2014
Arisaka O., Koyama S, Ichikawa G, Kariya K, Yoshida A, Shimura N	Pediatric obesity and adult metabolic syndrome.	J Pediatr	S 0022-3476	00190-5	2014
Yoshihara S, Yamada Y, Fukuda H, Tsuchiya T, Ono M, Fukuda N, Kanno N, Arisaka O.	Prophylactic Effectiveness of Sulatast Tosilate in Children with Asthma Symptoms in the Autumn: A Pilot Study.	Allergol Int		[Epub ahead of print]	2014

Imataka G, Tsuboi T, Kuribayashi R, Miyamoto K, Ichikawa G, Suzumura H, <u>Arisaka O.</u>	Partial trisomy 3p and monosomy 5p diagnosed by spectral karyotyping (SKY).	Genet Couns	24	445-8	2013
Imataka G, Ishii J, Tsukada K, Suzumura H, <u>Arisaka O.</u>	Ring chromosome 8 with mosaic trisomy 8 syndrome in an infant.	Genet Couns	24	441-4.	2013
Imataka G, <u>Arisaka O.</u>	Monosomy 5p and partial trisomy 8q due to maternal balanced translocation	Genet Couns	24	435-7	2013
Imataka G, Suzumura H, <u>Arisaka O</u>	Diagnosis of sex chromosomal abnormalities in neonatal intensive care units.	Genet Couns	24	399-403	2013
Imataka G, <u>Arisaka O.</u>	Long-Term, High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in a Patient with Banker-Type Juvenile Dermatomyositis.	Cell Biochem Biophys		[Epub ahead of print]	2014
Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, <u>Arisaka O.</u>	Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome.	Pediatrics	133	e114-9	2014
Miyamoto K, Yamazaki Y, Okamoto K, Tsuboi T, Hirao J, <u>Arisaka O.</u>	Kawasaki disease: relationship between acute surgical abdomen and cytokine profiles.	Pediatr Infect Dis J	32	1299	2013
Miyamoto K, Tsuboi T, Kokubu A, Suzumura H, <u>Arisaka O.</u>	Assessment of contractility and myocardial function in small age premature neonates using the stress-velocity relationship and tissue Doppler imaging immediately after birth.	J Pediatr Endocrinol Metab	26	999-1003	2013
Imataka G, Noguchi M, Tsukada K, Takahashi T, Yamanouchi H, <u>Arisaka O.</u>	Partial epilepsy and developmental delay in infant with ring chromosome 14.	Genet Couns.	24	81-3	2013
Imataka G, Yamanouchi H, Hirato J, Eguchi M, Kojima M, Honma K, <u>Arisaka O.</u>	Autopsy report of a 7-year old patient with the mosaic trisomy 13.	Cell Biochem Biophys	67	813-7	2013
Imataka G, Sakamoto O, Yamanouchi H, Yoshihara S, Omura-Hasegawa Y, Tajima G, <u>Arisaka O.</u>	Novel c.2216T > C (p.I739T) mutation in exon 13 and c.1481T > A (p.L494X) mutation in exon 8 of MUT gene in a female with methylmalonic acidemia.	Cell Biochem Biophys	67	185-7	2013
Miyamoto K, Fujisawa M, Hozumi H, Tsuboi T, Kuwashima S, Hirao J, Sugita K, <u>Arisaka O.</u>	Systemic inflammatory response syndrome and prolonged hypoperfusion lesions in an infant with respiratory syncytial virus encephalopathy.	J Infect Chemother	19	978-82	2013
Nagasaki, K., Asami, T. Sato, H., Ogawa, Y., Kikuchi, T., Saitoh, A. <u>Ogata, T., Fukami, M.</u>	Long-term follow-up study for a patient with Floating-Harbor syndrome due to a hotspot SRCAP mutation	Am J Med Genet A	164	731-5	2014

Kato, F., Hamajima, T. Hasegawa, T., Amano, N. Horikawa, R., Nishimura, G., Nakashima, S., Fuke, T., Sano, S., Fukami, M. Ogata, T.	IMAGe syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients	Clinical endocrinology	80	706-13	2014
Tsuchiya, T., Shibata, M. Numabe, H., Jinno, T. Nakabayashi, K., Nishimura, G., Nagai, T. Ogata, T., Fukami, M.	Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of langer mesomelic dysplasia	Am J Med Genet A	164	505-10	2014
Higashimoto, K., Jozaki, K., Kosho, T., Matsubara, K., Fuke, T., Yamada, D. Yatsuki, H., Maeda, T. Ohtsuka, Y., Nishioka, K. Joh, K., Koseki, H., <u>Ogata, T.</u> , Soejima, H.	A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient	Clin Genet		e-pub	2013
Suzuki, E., Yatsuga, S. Igarashi, M., Miyado, M. Nakabayashi, K., Hayashi, K., Hata, K. Umezawa, A., Yamada, G., <u>Ogata, T.</u> , Fukami, M.	De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency	Horm Res Paediatr	81	139-44	2014
Sasaki, A., Sumie, M. Wada, S., Kosaki, R. Kurosawa, K., Fukami, M., Sago, H., <u>Ogata, T.</u> Kagami, M.	Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype	Am J Med Genet A	164	264-6	2014
Shihara, D., Miyado, M. Nakabayashi, K., Shozu, M., <u>Ogata, T.</u> , Nagasaki, K., Fukami, M.	Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1	Clin Endocrinol (Oxf)		e-pub	2013
Nakashima, S., Watanabe, Y., Okada, J. Ono, H., Nagata, E. Fukami, M., <u>Ogata, T.</u>	Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp:Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development	Endocr J	60	1329-34	2013
Fujisawa, Y., Yamaguchi, R., Satake, E., Ohtaka, K., Nakanishi, T., Ozono, K., <u>Ogata, T.</u>	Identification of AP2S1 mutation and effects of low calcium formula in an infant with hypercalcemia and hypercalciuria	J Clin Endocrinol Metab	98	E2022-7	2013
Hayashi, M., Kataoka, Y. Sugimura, Y., Kato, F. Fukami, M., <u>Ogata, T.</u> Homma, K., Hasegawa, T., Oiso, Y., Sasano, H. <u>Tanaka, H.</u>	A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol	Tohoku J Exp Med	231	75-84	2013
Fukami, M., Tsuchiya, T. Vollbach, H., Brown, K. A., Abe, S., Ohtsu, S., Wabitsch, M., Burger, H., Simpson, E. R., Umezawa, A., Shihara, D., Nakabayashi, K., Bulun, S. E., Shozu, M., <u>Ogata, T.</u>	Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression	J Clin Endocrinol Metab	98	E2013-21	2013
Ohishi, A. Ueno, D. <u>Ogata, T.</u>	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia	AJP Rep	3	5-8	2013

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, <u>Ogata T</u> , Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N.	MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome	Am J Med Genet A	161	2234-43	2013
Igarashi M, Dung V. C. Suzuki E., Ida S., Nakacho M., Nakabayashi K., Mizuno K., Hayashi Y., Kohri K., Kojima Y, <u>Ogata T</u> , Fukami M.	Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development	PLoS One	8	e68194	2013
Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, <u>Ogata T</u> , Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y	Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome	American journal of human genetics	93	173-80	2013
Takayanagi T, Egashira M, Yamaguchi T, Murata N, Yokota G, Matsuo K, <u>Ogata T</u> , Egashira T, Iwanaga M, Mizukami T	Cognitive outcome of very-low-birthweight infants at 6 years of age	Pediatr Int	55	594-8	2013
Fujisawa Y, Yamaguchi R, Nagata E, Satake E, Sano S, Matsushita R, Kitsuta K, Nakashima S, Nakanishi T, Nakagawa Y, <u>Ogata T</u>	The lipid fraction of human milk initiates adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells	Early Hum Dev	89	713-9	2013
Fukami M., Iso M., Sato N., Igarashi M., Seo M., Kazukawa I., Kinoshita E., Dateki S., <u>Ogata T</u> .	Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency	Endocr J	60	1013-20	2013
Matsumura T, Imamichi Y., Mizutani T, Ju Y., Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, <u>Ogata T</u> , Miyamoto K	Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis	FASEB J	27	3198-2008	2013
Ayabe T., Matsubara K. <u>Ogata T.</u> , Ayabe A. Murakami N., Nagai T. Fukami M.	Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion	Am J Med Genet A	161	1495-7	2013

Fukami, M., Suzuki, J., Nakabayashi, K., Tsunashima, R., <u>Ogata, T.</u> , <u>Shozu, M.</u> , <u>Noguchi, S.</u>	Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer	Breast Cancer	21	382-5	2014
Fuke T., Mizuno S., Nagai T., Hasegawa T., Horikawa R., Miyoshi Y., Muroya K., Kondoh T., Numakura C., Sato S., Nakabayashi K., Tayama C., Hata K., Sano S., Matsubara K., Kagami, M., Yamazawa K., <u>Ogata, T.</u>	Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome	PLoS One	8	e60105	2013
Yamaguchi, R., Kato, F., Hasegawa, T., Katsumata, N., Fukami, M., Matsui, T., Nagasaki, K., <u>Ogata, T.</u>	A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency	Endocr J	60	855-9	2013
Matsubara, K., <u>Ogata, T.</u>	Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea	J Hum Genet	58	118-9	2013
Sekii, K., Itoh, H., <u>Ogata, T.</u> , Iwashima, S.	Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	167	121	2013
Suwanai, A. S., Ishii, T., Haruna, H., Yamataka, A., Narumi, S., Fukuzawa, R., <u>Ogata, T.</u> , Hasegawa, T.	A report of two novel NR5A1 mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression	Clin Endocrinol (Oxf)	78	957-65	2013
Fukami, M., Homma, K., Hasegawa, T., <u>Ogata, T.</u>	Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development	Dev Dyn	242	320-9	2013
Moritani, M., Yokota, I., Tsubouchi, K., Takaya, R., Takemoto, K., Minamitani, K., Urakami, T., Kawamura, T., Kikuchi, N., Itakura, M., <u>Ogata, T.</u> , Sugihara, S., Amemiya, S., Japanese Study Group of Insulin Therapy for, Childhood Adolescent, Diabetes	Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age	Pediatr Diabetes	14	112-20	2013
Sugiura, H., Kouwaki, M., Kato, T., <u>Ogata, T.</u> , Sakamoto, R., Ieshima, A., Yokochi, K.	Magnetic resonance imaging in neonates with total asphyxia	Brain Dev	35	53-60	2013

#### IV.研究成果の刊行物・別冊



### Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives

Journal:	<i>Pediatrics International</i>
Manuscript ID:	PED-00129-2014
Manuscript Type:	Review Articles
Date Submitted by the Author:	11-Mar-2014
Complete List of Authors:	Yorifuji, Tohru; Osaka City General Hospital, Pediatric Endocrinology and Metabolism; Osaka City General Hospital, Clinical Research Center Masue, Michiya; Kizawa Memorial Hospital, Pediatrics Nishibori, Hironori; Kizawa Memorial Hospital, Radiology
Keywords:	congenital, hyperinsulinism, potassium, channel, 18F-DOPA

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

#### Review article

Congenital hyperinsulinism: Global and Japanese perspectives

Running title: Congenital hyperinsulinism

Tohru Yorifuji, M.D., Ph.D. 1), 2), 3), Michiya Masue, M.D., Ph.D. 4),  
Hironori Nishibori, M.D. 5)

- 1) Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center,  
Osaka City General Hospital
- 2) Clinical Research Center, Osaka City General Hospital
- 3) Department of Genetic Medicine, Osaka City General Hospital
- 4) Department of Pediatrics, Kizawa Memorial Hospital
- 5) Department of Radiology, Kizawa Memorial Hospital

Correspondence to: Tohru Yorifuji, M.D., Ph.D.

Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center,  
Osaka City General Hospital

2-13-22 Miyakojima-Hondori, Miyakojima, Osaka 534-0021, Japan

Phone +81-6-6929-1221

Fax +81-6-6929-1090

e-mail t-yorifuji@hospital.city.osaka.jp



2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7 Number of text pages: 27

8  
9 Number of words: 4,552

10  
11 Number of reference pages: 19

12  
13 Number of tables: 3

14  
15 Number of figures and legends to figures: 1

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Abstract

Over the past 20 years, there has been remarkable progress in the diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism (CHI). These advances have been supported by the understanding of the molecular mechanism and the development of diagnostic modalities to identify the focal form of  $K_{ATP}$  channel CHI. Many patients with diazoxide-unresponsive focal CHI are now cured by partial pancreatectomy without developing postsurgical diabetes mellitus. Important novel findings on the genetic basis of the other forms of CHI have also been obtained, and several novel medical treatments have been explored. However, the management of patients with CHI is still far from ideal. First, state-of-the-art treatment is not widely available worldwide. Second, it appears that the management strategy needs to be adjusted according to the patient's ethnic group. Third, optimal management of patients with the diazoxide-unresponsive, diffuse form of CHI is still insufficient and requires further improvement. In this review, we describe the current landscape of this disorder, discuss the racial disparity of CHI using Japanese patients as an example, and briefly note unanswered questions and unmet needs that should be addressed in the near future.

**Key words:** congenital hyperinsulinism, potassium channel, 18F-DOPA

3

## 1. Introduction

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of persistent hyperglycemia in neonates and infants before weaning. Other terms for CHI, such as “nesidioblastosis” or “persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy,” are currently less frequently used. “Nesidioblastosis” is a pathological term indicating the continuous proliferation of islet cells from the pancreatic ducts, which is a common finding in healthy newborns and in obese subjects,<sup>1-4</sup> and the term “persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy” is no longer favored because symptoms of CHI could develop after infancy or even in adulthood.<sup>5</sup>

Persistent severe hypoglycemia could lead to permanent brain damage, so appropriate and timely treatment is extremely important for the prognosis of patients with CHI.<sup>6-9</sup> Patients resistant to medical treatment previously often underwent near-total pancreatectomy, which involves removal of more than 95% of the total volume of the pancreas. The results, however, were frequently unsatisfactory because many patients remained hypoglycemic after surgery and most patients without hypoglycemia eventually developed postsurgical insulin-dependent diabetes mellitus.<sup>9-11</sup>

Fortunately, during the past decade, there has been major progress in the understanding and treatment of CHI, and many cases are now curable without postsurgical complications. However, there are still

unanswered questions about the etiology of CHI and unmet needs of patients that need to be addressed. Importantly, current diagnostic and therapeutic strategies are not uniformly available and applicable throughout the world.

We have studied CHI in Japan over the past several years and found that there are regional biological and social differences in this disorder from what has been reported globally. In this review, we describe the current global landscape of CHI and discuss an example of CHI in Japan that differs from the global trend.

## 2. Mechanism of glucose-induced insulin secretion

### a. Glucose-induced insulin secretion

To facilitate the understanding of the pathophysiology of CHI (Figure 1), the following is a brief summary of the pathway of glucose-induced insulin secretion. After a meal, blood glucose is at an elevated level and is transported into the cells by glucose transporters. The transporter for the pancreas is glucose transporter 2 (GLUT2), which has a low affinity and high capacity for glucose, galactose, or fructose and transports them within the range of physiological concentrations.<sup>12</sup> The transported glucose is then phosphorylated by glucokinase, a member of the hexokinases. This enzyme has a low affinity for glucose and is not inhibited by its end product, glucose-6-phosphate. Therefore, it generates glucose-6-phosphate in a wide range of physiological glucose concentrations and is considered the glucose

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

sensor of the pancreas.<sup>13</sup> Glucose-6-phosphate is metabolized through glycolysis to form pyruvate, which is then transported into mitochondria. Within mitochondria, pyruvate is further metabolized through the Krebs cycle and the oxidative phosphorylation pathway. During this process, one molecule of glucose generates 38 molecules of adenosine triphosphate (ATP). The increased intracellular ATP/adenosine diphosphate (ADP) ratio then leads to the closure of the ATP-sensitive potassium channel ( $K_{ATP}$  channel) in the cell membrane, which prevents the potassium current through the channel and causes depolarization of the cell membrane. The change in the membrane potential opens the voltage-gated calcium channel, leading to influx of extracellular calcium into the cells. The increased intracellular calcium concentration then facilitates exocytosis of the insulin-containing vesicles and secretion of insulin.<sup>14</sup>

#### b. The $K_{ATP}$ channel

The  $K_{ATP}$  channel is an octameric structure composed of 4 molecules of Kir6.2 subunits, which form the inner pore, and surrounded by 4 molecules of SUR1 subunits, which control the channel activity. Increased levels of intracellular ATP are sensed by the Kir6.2 subunits to limit the channel current. In contrast, increased Mg-ADP is sensed by the SUR1 subunits to increase the channel current. Therefore, an increased ATP/ADP ratio leads to a decreased open probability of the channel leading to secretion of insulin.<sup>14,15</sup>

### 3. Diagnosis of CHI

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

CHI is diagnosed on the basis of inappropriately elevated serum insulin levels in the presence of hypoglycemia. However, it is difficult to set distinct cutoffs for diagnosis. First, there are no confirmed age-dependent cutoffs for the diagnosis of hypoglycemia. Traditionally, blood glucose levels <2.5 mmol/L (45 mg/dL) in children and <3.0 mmol/L (54 mg/dL) in adults have been widely accepted as cutoffs for hypoglycemia. These cutoffs were derived from physiological responses against hypoglycemia,<sup>16</sup> but they should probably differ depending on the clinical status of the individual patient.<sup>17</sup> Second, the cutoff for an “inappropriately high” insulin level is also unknown. A serum insulin level of >3  $\mu$ U/mL in the presence of hypoglycemia is probably sufficient to diagnose hyperinsulinism. However, not all “detectable insulin” in the presence of hypoglycemia indicates a diagnosis of hyperinsulinism but instead depends on other factors such as the assay sensitivity or the state of insulin resistance. To circumvent these difficulties, criteria such as the need for a higher glucose infusion to maintain euglycemia or the response to glucagon injections are also used as adjuncts to help diagnose hyperinsulinism.<sup>18</sup> Table 1 shows the diagnostic criteria for hyperinsulinemic hypoglycemia proposed as a diagnostic guideline by a workgroup from the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (<http://jspe.umin.jp/>).

#### 4. Epidemiology of transient and persistent CHI

##### a. Transient and persistent CHI

CHI can be categorized as transient CHI, which develops soon after birth and usually resolves within the first 3–4 weeks of life, and persistent CHI, which could develop later and lasts longer.

##### b. Epidemiology

###### 1) Persistent CHI

The incidence of persistent CHI has been reported to be approximately 1 case per 50,000 live births worldwide<sup>19</sup> but appears to vary depending on the gene frequency of mutant alleles and the marital habitus of the particular population. In 2009, we conducted a national survey to explore the epidemiological and treatment status of CHI in Japan; the results showed that the incidence of persistent CHI was 1 case per 35,400 live births.<sup>20</sup> In Saudi Arabia, where consanguineous marriage is more common, the incidence of CHI is reported to be much higher at 1 case per 2,675 live births.<sup>21</sup>

###### 2) Transient CHI

The incidence of transient CHI appears to be much higher than that for persistent CHI. The estimated incidence of transient CHI in Japan has been reported to be twice as high as that of persistent CHI at 1 case per 17,000 live births.<sup>20</sup> However, the incidence is probably underestimated

because milder transient CHI that resolves within 1 week with treatment with a glucose drip infusion is probably not diagnosed or reported properly.

###### 3) Differentiation of transient and persistent CHI

In the aforementioned survey in Japan, we identified 61 patients with persistent CHI and 127 patients with transient CHI who were born between 2007 and 2009.<sup>20</sup> Interestingly, the only clinical indices that could differentiate transient from persistent CHI were shorter gestational age and lower birth weight SDS in the transient CHI group. No other parameters, such as insulin/glucose ratio, total ketone bodies, or total free fatty acid levels, could differentiate these 2 groups with statistical significance.

#### 5. Transient and persistent CHI: known causes

##### a. Transient CHI

The known causes of CHI are listed in Table 2. Transient CHI is believed to be caused mostly by nongenetic factors such as low birth weight or a stressful perinatal period. Important exceptions are monoallelic mutations in the *HNF4A* gene<sup>22–25</sup> and possibly the *HNF1A* gene.<sup>26</sup> Both of these genes code for transcription factors, which stimulate transcription of a variety of genes in the pancreatic  $\beta$  cells and the hepatocytes. Mutations in these genes have been shown to cause forms of dominantly inherited monogenic diabetes, maturity-onset diabetes of the young types 1 and 3,