

佐々木英之	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
-------	-----------	------------------

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった(基準は日本小児内分泌学会の規程により日本小児科学会の示している利益相反基準に従う)。

【作成のための資金源】

このガイドライン作成に要した資金は平成 27 年度厚生労働省「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班(研究代表者 東北大学 仁尾正記)によるものである。

【作成の経過】

1. 現状把握の方法(学会シンポジウム、会員アンケート調査等)
2. 外部評価(学会 HP 上での学会員からの意見聴取およびガイドライン委員会による評価)
3. その他関連学会との調整
4. 患者団体(適切なものがあれば)への意見聴取

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 4 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会および日本小児外科学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会あるいは日本小児外科学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。

2 文献のエビデンスレベル

- a 「高」システマティックレビュー(SR)、メタアナリシス(MA)、ランダム化比較試験(RCT)
 - b 「中」観察研究(OS)、コホート研究、ケースコントロール研究
 - c 「低」症例蓄積(CS)、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見(E0)
- 3 エビデンス総体のエビデンスの強さ
- a レベル A (強): 効果の推定値に強く確信がある
 - b レベル B (中): 効果の推定値に中等度の確信がある
 - c レベル C (弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
 - d レベル D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

4 推奨の強さ

- a 強さ「1」 (強い推奨)
- b 強さ「2」 (弱い推奨)

- c 強さ「なし」(明確な推奨ができない)
- 5 システマティックレビューに関する項目
 - a Pubmed (2015年8月31日以前)
 - ((congenital) AND hyperinsulinism) OR ((hyperinsulinemic) AND hypoglycemia))で検索された1662文献から、英文以外、2005年以前のreview、明らかに異なるテーマ(lipodystrophy, diabetes mellitus, ヒト以外、インスリン抵抗症等)を除く684文献
 - b 医学中央雑誌
 - 先天性高インスリン血症で検索された248文献から会議録を除く90文献
 - c ガイドライン委員の判断により必要とされる文献

I はじめに

- 先天性高インスリン血症は新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患で、先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす。後天性に発症するインスリノーマや医原性の高インスリン血症、ダンピング症候群などは含まない。過去に膵島細胞症(nesidioblastosis)、乳児持続性高インスリン血症性低血糖症(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy, PHHI)と呼ばれていた疾患群とほぼ一致する概念であるが、膵島細胞症は病理学的概念であり、新生児の正常膵組織像としてもみられること、また乳児期以降に発症することもあることから先天性高インスリン血症(congenital hyperinsulinism, CHI)の用語を用いる(Stanley 2002, DeLeon 2007)。
- 生後間もなく発症し、多くは3-4か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。平成21-22年度厚生労働科学研究による全国調査では一過性が約17,000出生に一人、持続性が約35,400出生に一人とされている(川北2011)。
- 低血糖により意識障害、けいれんなどの症状をきたすほか、反復性・持続性低血糖により高頻度にてんかん、発達遅滞などの高度の中枢神経後遺症を残す(Menni 2001, Ludwig 2011)ため、適切な血糖値の管理が極めて重要である。
- 内科的治療として、高濃度ブドウ糖輸液、胃瘻・経管などによる持続注入、コーンスターチ・糖原病用ミルクなどの栄養療法のほか、膵β細胞の K_{ATP} チャネル開放剤であるジアゾキシド(保険承認)内服が使用されている。無効な場合の治療として、オクトレオチド(保険未承認)頻回・持続皮下注、グルカゴン(保険未承認)持続静注、副腎皮質ステロイド(保険未承認)静注、ニフェジピン(保険未承認)内服などが行われる(Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015)。
- 内科的治療により血糖が維持できない場合は、中枢神経後遺症をさけるために膵切除が行われてきた。膵全摘を行った場合は、多くの症例に術後インスリン依存性糖尿病が発症し、95%以上膵切除した45人の糖尿病発症率は術後11年で96%(Arya 2014b)、膵全摘を受けたびまん性本症の58人では術後14年で高血糖100%、インスリン依存性糖尿病91%であった(Beltrand 2012)と報告されている。 K_{ATP} チャネル遺伝子の父由来片アレル変異を持つものでは、胎児膵β細胞における体細胞変異として母由来アレルの喪失がおこることにより、局所性病変をきたすことがあり、遺伝子診断・18F-DOPA PETで診断できる可能性が高い

(Gopal-Kothandapani 2014, Yang 2013, Treglia 2012, Blomberg 2013, Banerjee 2011, 2013)。局所性病変を膵部分切除で取りきれた場合は後遺症なく治癒することができるが、膵頭部病変では胆管や主膵管などが近傍に存在するため、比較的切除が困難である。部分切除できない場合は、膵頭部切除のうえ、Roux-en-Y の空腸膵体尾部吻合術を行うことが提唱されている (Laje 2012)。K_{ATP} チャンネル遺伝子の父由来片アリル変異以外の原因による CHI は基本的にすべて膵全体のβ細胞に異常があるびまん性病変を示すが、少数例においては、膵の各部にモザイク状に異常β細胞が存在することが知られている (非典型的 CHI) (Rahman 2015, Sempoux 2011, Hussain 2008)。また、HRAS 遺伝子の変異が証明された Costello 症候群で K_{ATP} チャンネル遺伝子異常がないにもかかわらず、局所性病変と区別のつきにくい局所性病変を示した例も例外的に報告されている (Sheffield 2015)。持続性でも一般には年齢とともに低血糖は軽快する傾向があり、内科治療を継続しているうちに、自然経過で治療不要になることがある (Welters 2015)。治療後糖尿病の発症は内科治療を行った場合にもありうる (Gussinyer 2008) が、亜全摘を行ったものに比して圧倒的に少ない (Ludwig 2011)。

II 病態・原因

A 病態・原因 (表 1)

1 病態

先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす疾患群で、生後間もなく発症し、多くは 3-4 か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。

2 原因

一過性の本症は糖尿病母体児や、SGA 出生、新生児期の呼吸器、循環器疾患などに伴うことが多く、HNF4A 遺伝子異常や、一部の症候群に合併するものなどを除き、大部分は非遺伝性と考えられている。一方、持続性の本症は大部分が遺伝性の要因によると考えられている。近年、多くの遺伝子異常が同定されてきたが、原因遺伝子不明のものも多く、未解明の部分が残っている (Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015)。

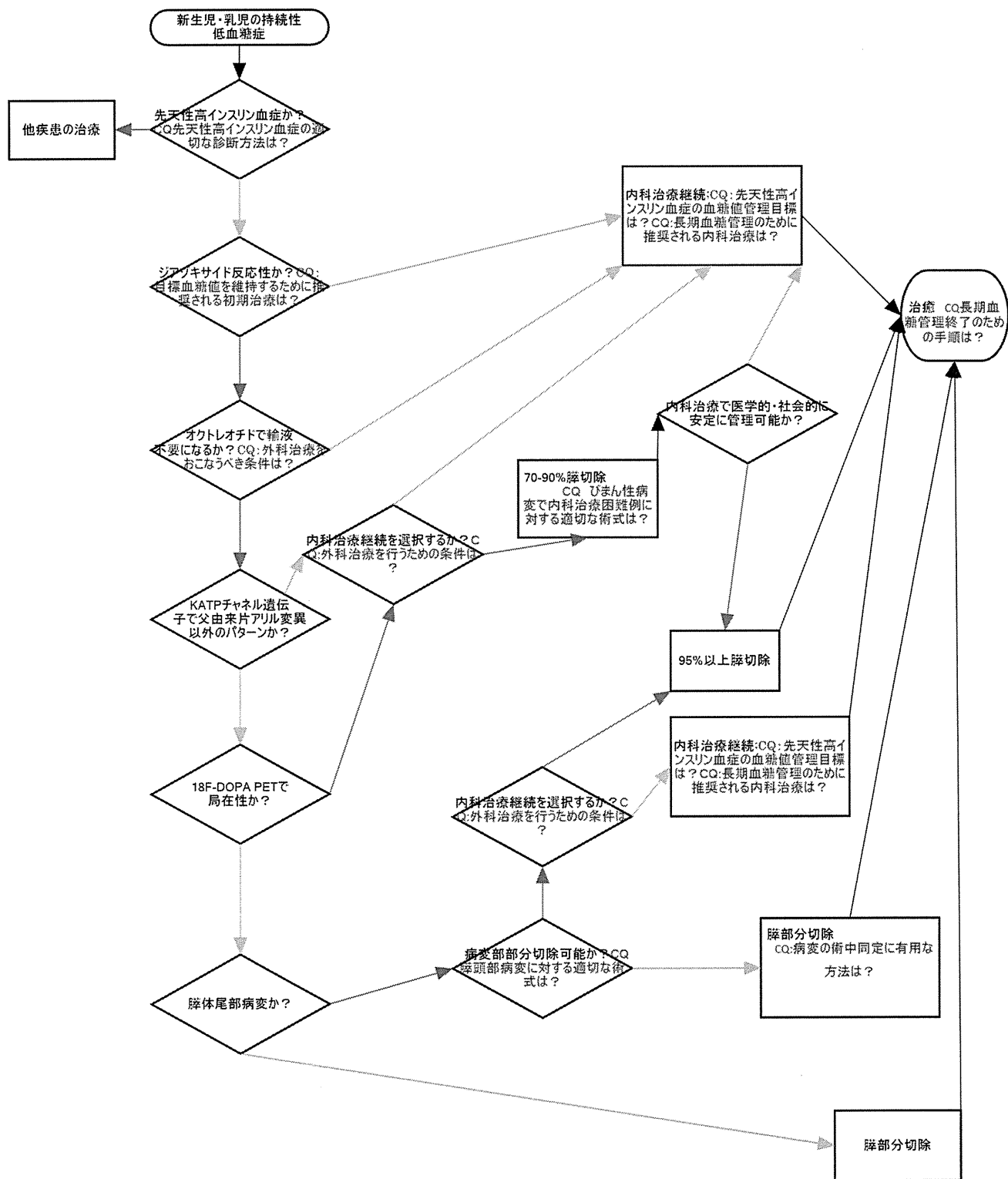
3 診断は低血糖時の比較的高インスリン血症を証明することで行われるが、どの程度の低血糖時にどの程度の高インスリン血症をカットオフとするのかは、明らかではなく、また明確に高インスリン血症を証明できないときも少なくない。

表1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因（後天性を含む） [Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015]

先天性 (CHI)	持続性 (非症 候群 性)	K _{ATP} チャンネル遺伝子異常 SUR1 (<i>ABCC8</i>) Kir6.2 (<i>KCNJ11</i>) グルタミン酸脱水素酵素 (<i>GLUD1</i>) 遺伝子異常 <i>HNF4A</i> 異常症 グルコキナーゼ (<i>GCK</i>) 遺伝子異常 <i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 <i>UCP2</i> 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 (<i>SLC16A1</i> 異常症) 6q24-TNDM の高血糖治癒後	AR、AD、父由来 片アレル変異+母 アレル喪失 (局所 性) AD AD AD AR AD AD AD
	持続性 (症候 群性)	Beckwith-Wiedemann 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a, 1b, 1c Sotos 症候群 Mosaic Turner 症候群 歌舞伎症候群など	
	一 過 性	糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体リトドリン投与後 <i>HNF4A</i> 異常症 <i>HNF1A</i> 異常症	AD AD
後天性		インスリン過多投与 インスリノーマ インスリン自己免疫症候群 (平田病) 非インスリノーマ低血糖症候群 (NIPHS) 胃バイパス術後 胃食道逆流 (Nissen) 術後	

AD、常染色体優性遺伝：AR、常染色体劣性遺伝

先天性高インスリン血症診療のフローチャート



B 本章にかかる CQ

1 CQ1 低血糖が高インスリン血症によることの診断をするために必要な検査・所見は何か？

a 推奨

- 低血糖を認めた場合には、可能な限り治療開始前に下記の検査を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

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・ケトン体分画* 乳酸・ピルビン酸 ACTH・コルチゾル FT4・TSH GH・IGF1 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 尿保存（凍結）*

*必須

**血糖値は簡易血糖測定器を用いず、血糖用採血管に採血して測定する。

- 低血糖時の検体が得られない場合は、血清アシルカルニチンプロファイルなどにより脂肪酸β酸化—カルニチン代謝異常症を除外した上で、管理下絶食試験（controlled fasting test）を行って低血糖を誘発したうえで、検査を行うことができる【推奨度 2、エビデンスレベル A】
- 血糖<50 mg/dL 時に同時採血した検体（critical sampling）で下記の基準を 2 つ以上満たす場合に高インスリン血性低血糖症と確定診断、1 つを満たす場合に暫定診断する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】

血中インスリン値	>3 μ U/mL
グルカゴン 0.5-1 mg/kg 皮下注 (静注) による血糖上昇	>30 mg/dL
正常血糖を維持するためのブドウ糖静注量 (mg/kg/min)	>8 (新生児・乳児), >3 (成人), 3-8 (小児)
【補助的所見】	
血中 3-ヒドロキシ酪酸	<2 mmol/L (2000 μ mol/L)
血中遊離脂肪酸	<1.5 mmol/L (1.5 mEq/L)

* 血中 3-ヒドロキシ酪酸のみ低値で遊離脂肪酸高値のときは脂肪酸 β 酸化異常症、カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症などを除外する必要がある。

* 静注では 0.03 mg/kg でグルカゴン負荷を行うことも可能

* 1回の検査で診断確定できない場合も、検査を繰り返すことで確定できる可能性がある。

* 高インスリン性低血糖症と診断できても、それが低血糖の単一の原因でないことがあることに注意する。

b 解説

- 成人の低血糖症の大部分が医原性インスリン過多、インスリノーマ、ダンピング症候群などで占められるのに対し、小児では先天性高インスリン血症、内分泌異常、先天代謝異常を含む多くの鑑別診断がある。低血糖時にしか異常値を示さない項目も多く、低血糖 (<50 mg/dL) 時の検体 (クリティカルサンプル) を採取することが重要である。
- 低血糖時の検体を得られない場合、患児の状態によっては管理下絶食試験を行って低血糖を誘発することができる (Thornton 2015)。脂肪酸 β 酸化異常症やカルニチン代謝異常症においては、絶食試験が不整脈を誘発して致命的となることもあり、低血糖の扱いに慣れた施設への入院管理下で行う必要がある。あらかじめタンデム質量分析計による血清アシルカルニチンプロファイル検査を行うことで、非空腹時であっても、大部分の脂肪酸 β 酸化異常症やカルニチン代謝異常症をスクリーニングすることができる。
- 新生児においては、生直後に一旦空腹時血糖値が生理的に低下し、その後徐々に上昇して生後 72 時間以降は平均 80 mg/dL 前後に安定化することが知られている (Srinivasan 1986)。生後 48 時間以降は、低血糖ストレスに対する応答の閾値も成人同様であるが、肝グリコーゲンなどのリザーブが少ないため小児では空腹時に血糖 <70 mg/dL になりやすい (Thornton 2015)。グルコース応答性インスリン分泌も生後 72 時間以降は年長児同様となる (Thornton 2015)。また、生理的な生後の一過性低血糖の原因も相対的インスリン過多によると考えられており (Stanley 2015)、低出生体重児、早産児では著明な一過性血糖低下をみるが、これが中枢神経障害を引き起こすという証拠はない。
- 低血糖時にインスリン分泌が過剰であることが本症の本質である。まず「低血糖時」を定義する必要があるが、上記の正常児の血糖推移より、生後 48 時間以降

に血糖 <60 mg/dL を維持できない場合に低血糖と考えるべきである (Thornton 2015)。生後 48 時間未満の場合は血糖 <50 mg/dL が提唱されているが、出生体重、在胎週数など、さまざまな条件により正常血糖値が影響をうけるため、はっきりしない場合は生後 48 時間まで判定を伸ばすことができる。

- 低血糖時に観測される血中インスリン値をどこから異常とするかについては議論がある。通常の測定閾値 >0.3 μ U/mL を超えて測定されること自体を異常とするもの (Arnoux 2011) から、より高い閾値を設定するものもある (Yorifuji 2014a, DeLeon 2013)。インスリンが測定可能であることが CHI を示唆することは明らかであるが、診断確定とすることには問題があり、実際に最終診断が CHI でなくても血中インスリン値が測定される例もある (Yorifuji 2014a)。インスリンノーマの場合は、低血糖時のインスリン >3 μ U/mL とすると、感度 93%、特異度 95% とされる (Placzkowski 2009)。その他の指標としてインスリン (pmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) >53.6 とすると感度、特異度 98%、CPR (nmol/L) / (血糖 (mmol/L) - 1.7) >0.61 では感度 95%、特異度 94%、血中インスリン/ β ヒドロキシ酪酸 <2.7 mmol/L とすると感度特異度 100% などとされる (Nauck 2012)。低血糖時の検査として C ペプチド、プロインスリンは測定されないことも多いため、インスリン値のみを基準とする診断基準を設定した。
- 同様に、低血糖時の血中ケトン体、遊離脂肪酸値についても 3-ヒドロキシ酪酸 <1.5 mmol/L, FFA $<1-1.5$ mmol/L (Thornton 2015), 3-ヒドロキシ酪酸 <0.5 mmol/L, FFA <0.5 mmol/L (De Leon 2014) や 3-ヒドロキシ酪酸 <2.0 mmol/L, FFA <1.5 mmol/L (日本小児内分泌 2006) など様々な記載がある。成人インスリンノーマでは血糖値 <60 mg/dL の際の 3-ヒドロキシ酪酸 <2.7 mmol/L で感度、特異度 100% とする報告もある (Placzkowski 2009)。Van Veen ら (2011) による 20 時間空腹後の生後 2 歳までの正常児の 3-ヒドロキシ酪酸 0.91-3.31 mmol/L (平均 2.23)、FFA 1.03-3.24 mmol/L (平均 2.15) ことから、診断基準として上記基準を設定した。
- 逆に低血糖時にインスリンが測定感度以下であっても必ずしも CHI を除外できない (DeLeon 2014, Brady 2015)。インスリン分泌は episodic なことがあり、また血中半減期が短く (2%/分)、測定できないことがある。インスリンに比較して C ペプチドの半減期は長く、診断に適しているが、救急での測定は普及していない。グルカゴン負荷試験は、有用な指標の一つで低血糖時にグルカゴン皮下注 (または静注) で血糖上昇 >30 mg/dL を示す場合に CHI を強く示唆することが知られている (Finegold 1980, Arnoux 2011, Thornton 2015, De leon 2013)。
- 血糖値を維持できるグルコース静注量 (Glucose Infusion Rate, GIR) は、その年齢での本来の糖新生量に一致する。新生児では 4-6 mg/kg/min であるが、成人では 1-2 mg/kg/min となり、小児期はその中間である。CHI は小児期にも発症することがあり、従来 8-10 mg/kg/min を一律に年長児にあてはめることができない (Arnoux 2011, Yorifuji 2014a) ため、年齢別基準を設定した。
- 以上、いずれの測定値においても検査方法の標準化が行われていないため、カットオフ値を厳格にとらえることなく、臨床症状と併せて判定すべきである。

2 CQ2 高インスリン性低血糖症から、先天性高インスリン血症を診断するために必要な検査・所見は何か？

a 推奨

- 高インスリン性低血糖症と診断した場合は、下記の間診・検査をともに行うことにより後天性の高インスリン血症を除外する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
 - 病歴聴取（胃バイパス術、胃食道逆流に対する噴門形成、糖尿病に対するインスリン・内服薬治療歴）
 - 血中インスリン—CPR 比、抗インスリン抗体、膵画像検査（症例に応じて造影 CT, 造影 MRI, 超音波内視鏡）

b 解説

- 先天性高インスリン血症を診断するためには、後天性の原因による高インスリン血症性低血糖症を除外する必要がある。すなわち表 1 にあげた後天性高インスリン血症（インスリン過剰投与、インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群（平田病）、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS）、胃バイパス術後、胃食道逆流（Nissen）術後、ダンピング症候群）を除外する（Arya 2014a）。
- そのために、手術などの病歴のほか、外因性インスリン注射の既往（血中インスリンと血中 CPR の不一致でも検討できる）、膵画像検査（CT, MRI, 超音波内視鏡）、抗インスリン抗体検査が必要である。

III 血糖管理目標・初期治療

A 本章にかかる CQ

1 CQ3 先天性高インスリン血症の血糖値管理目標は？

a 推奨

- 先天性高インスリン血症では血糖 >70 mg/dL を管理目標とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- 中枢神経後遺症をきたす血糖値の閾値は明らかではない。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

b 解説

- 高インスリン血症では、グリコーゲン分解や糖新生が抑制されるため、より高度の低血糖に陥りやすいことが知られており、拮抗ホルモンの分泌が始まる血糖値のレベル（70 mg/dL）を目標とすることが推奨されている（Ly 2014, Seaquist 2013, Thornton 2015）。
- 実際に低血糖による中枢神経後遺症を予防するために、血糖値をどの程度に維持するのが良いかについては、十分なエビデンスがない（Thornton 2015）。血糖値そのものだけではなく、年齢、けいれんや意識消失の有無、その時点での患児の状態（感染・発熱・低酸素症・虚血など）にも左右される（Gataullina 2012）。血糖 45 mg/dL を下回る程度の低血糖でも、繰り返し反復すると有意の発達遅滞をきたすとされる（Lucas 1988）一方、満期産児では新生児期の血糖値を 47 mg/dL 以上に保てば 2 歳時点での発達に問題がないとする報告がある（McKinlay 2015）。血糖値 >70 mg/dL は安全サイドに立った管理目標で、これを下回った際に必ず

しも中枢神経障害をきたすものではない。

2 CQ4 目標血糖値を維持するために推奨される初期治療は？

a 推奨

- ブドウ糖持続静注により血糖目標値を維持する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ブドウ糖持続静注で血糖目標が維持できて、静注が長期化する場合は、栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ（9 か月以降）・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ブドウ糖持続静注により血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合には禁忌（心不全、肺高血圧など）でない限りジアゾキシド内服（5-15mg/kg/日、5 日間のトライアル）を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ジアゾキシド内服が有効で血糖目標が維持できる場合は、ブドウ糖静注から栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ジアゾキシド治療中は、在宅自己血糖測定による低血糖の有無、多毛・頻脈・浮腫の有無と血液生化学検査を定期的に行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- ジアゾキシド内服で血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合は、すみやかにセカンドライン治療へ移行する【推奨度 1、エビデンスレベル A】。

b 解説

- 脳の ATP 源はブドウ糖とケトン体のみで、脂質は利用できない。また、徐々に導入したケトン食療法などの特殊な状態を除き、主たる ATP 源はブドウ糖である（Vannucci 2000）ため、ブドウ糖持続静注で血糖値 > 70 mg/dL 以上の維持を目標とする。一過性にも血糖値 < 45 mg/dL は避けることを目標とする（Lucas 1988, McKinlay 2015）。
- ブドウ糖持続静注で、7 mg/kg/分以上のブドウ糖量が必要な場合は通常中心静脈の確保が必要である。
- ブドウ糖持続静注では、ライントラブルなどで予期せぬ高度の低血糖をきたす可能性があり、また中心静脈ラインでは敗血症、血栓症などのリスクがある、自宅に戻るのが困難であるなどの理由から、状態が安定すれば、栄養療法への移行が望まれる。軽症から症状が重くなるにつれて頻回栄養 > コーンスターチ・糖原病用フォーミュラ併用 > 持続注入（持続鼻注、胃瘻など）へと移行する（Arnoux 2010, Lord 2013）。コーンスターチは高インスリン血症同様にグリコーゲン分解が抑制されて低血糖を来す糖原病 1 型においては、持続注入よりも夜間低血糖の予防に有効であるとされており（Shah 2013）、CHI においても糖原病用フォーミュラとともにしばしば使用されている（Arnoux 2010, Mohamed 2012, 松原 2011, 岩崎 2006）が、重症例では有効性は高くない。消化酵素の成熟とのかかわりから通常生後 9-12 ヶ月以降が対象とされる（Froissart 2011）。糖原病用フォーミュラは蛋白・脂質の少ない夜間用（GSD-N）が主に用いられている。先天性高インスリン血症におけるコーンスターチや糖原病用フォーミュラの使用については、『わかりやすい肝型糖原病食事療法』（2013 年度版）母子愛育会が参考にできる。
- ジアゾキシドは K_{ATP} チャンネル開放剤で、 K_{ATP} チャンネル性 CHI と重症のグルコキナ

一ゼ異常症、SLC16A1 異常症を除く大部分の CHI に有効であるが、新生児期発症の重症 CHI では K_{ATP} チャネル性 CHI が多く、無効なことが多い (Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015)。一旦血糖値が上昇しても数日で効果が減弱することがある。また、ジアゾキシドの血中半減期は小児で 9.5-24 時間とされ (Mohamed 2012)、少なくとも 5 日間の経過後に効果を判定する。血中濃度の上昇にも一定の時間がかかる。15 mg/kg/日 で効果が見られない場合は不応性と判断する (Arnoux 2010, Arnoux 2011, Arya 2014a, Mohamed 2012, Lord 2013, Yorifuji 2014a, 2014b, Welters 2015)。長期に使用した場合の多毛と水分貯留が主な副作用であるが、その他にも好中球減少 (Yildizdas 2008)、肺高血圧 (Demirel 2011, Yildizdas 2008)、奇異性低血糖 (Pomani 2013) などが報告されている。水分貯留により、頻脈、心不全、PDA の再開通などを来すことがあり (Yoshida, Demirel 2011, Yildizdas 2008)、特に低出生体重児への投与は慎重に行い、利尿剤の併用が望ましい。利尿剤としては、ループ利尿剤よりもサイアザイドの使用が推奨されている (Lord 2013)。

IV セカンドライン治療

A 本項目にかかる CQ

1 CQ5 先天性高インスリン血症のセカンドライン治療の方針は？

a 推奨

- ジアゾキシド不応性の場合、血糖維持のためのセカンドライン治療としてオクトレオチド皮下注、グルカゴン静注、カルシウム拮抗剤内服を順次試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- セカンドライン治療としてのステロイドの投与は勧められない【推奨度 2、エビデンスレベル B】
- ジアゾキシド不応性の場合、治療方針の決定のために病因診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として K_{ATP} チャネル遺伝子 (ABCC8, KCNJ11) の遺伝子診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として 18F-DOPA PET 診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

b 解説

- ジアゾキシド不応で初期治療により血糖値が安定できなかった場合、安定的な管理、長期入院の回避、最終的な治癒、を目指した 2 次管理 (セカンドライン治療) を速やかに開始しなければいけない。
- ジアゾキシド反応性の場合、ジアゾキシドを継続しながら、必要に応じて食事療法を併用しつつ、可能であれば最終的に治療を離脱する (CQ10)。
- ジアゾキシド不応で初期治療により血糖値が安定できなかった場合は、セカンドライン治療 (表 2) で血糖維持をはかりつつ、遺伝子診断・18F-DOPA PET など、外科治療による治癒を目指した検討を開始する。セカンドライン以降の薬物療法は、保険適用外である。

- 本ガイドライン策定時点で、国内では限られた施設でのみ 18F-DOPA PET が施行されている。

表2 セカンドライン治療	
食事療法	ブドウ糖投与 コーンスターチ、糖原病用ミルク 頻回食、持続鼻注、胃瘻造設
薬物療法	オクトレオチド 5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 皮下注 分3-4ないし持続皮下注、(静注) グルカゴン 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 皮下注 分3-4ないし持続皮下注、静注 ニフェジピン 0.25-2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 分3経口 (ハイドロコチゾン 2.5 mg/kg 2-3回/日静注)
*括弧内は、行われることがあるが勧められない治療	

- オクトレオチドは、長時間作用性のソマトスタチンアナログで、ソマトスタチン受容体 2、5 を介してセカンドライン薬物治療の第一選択となることが多い。先天性高インスリン血症に対する有効性は1990年前後から報告されている (Glaser 1993, Thornton 1993, Welters 2015)。Yorifuji らの K_{ATP} チャンネル遺伝子の両アリル変異または父由来片アリル変異の症例では持続皮下注射で 13 例全例に有効 (Yorifuji 2013)、Demirbilek (2014) らの 28 例の使用例では 42.8% に有効で、長期使用に至った 12 例では肝機能障害と胆道疾患が主な有害事象であったと報告されている。
- オクトレオチドの血中半減期は、約 100-105 分で、頻回皮下注射または持続皮下注射が必要である。血中濃度の安定化は早期に得られるため、効果が不十分な場合早期に増量できる。
- オクトレオチド治療の副作用として、投与初期の白色便、腹部症状、胆汁・胆泥の形成、低血圧 12% (最も高頻度) など (Demirbilek 2014, Welters 2015) の頻度の高いもののほか、肝機能障害 (Avatapalle 2012, Ben-Ari 2013, Koren 2013)、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長 (Celik 2013)、壊死性腸炎の発症 (Laje 2010)、長期大量使用時の成長障害 (Yorifuji 2013) などがあげられる。最も重要な副作用は壊死性腸炎で、致死的になることがある。現在までの発症例は全例生後 30 日未満の使用例で、新生児に使用する場合は慎重に行うべきである (Lord 2013)。問題点として、長期使用中に効果が減弱することがある (tachyphylaxis) ほか、奇異性低血糖も報告されている (Batra 2007)。使用中はこれらの副作用について定期的に検討を行う必要がある。
- グルカゴンはインスリンの効果に拮抗して、肝グリコーゲンの分解と糖新生を促進して血糖上昇をおこす。低血糖時に 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の筋注が治療として用いられるほか、単独またはオクトレオチドと併用で、持続静注が行われる (Welters 2015)。持続皮下注射により長期管理に成功したとする報告もある (Neylon 2013, Mohnike 2008) が、注入ライン内で析出物を作ることが非常に高頻度で、現実に

は施行困難である(Lord 2013)。

- ニフェジピンはカルシウム拮抗剤で膵β細胞へのカルシウム流入を介するインスリン分泌に拮抗する(Welters 2015)。有効率は低いが、特に術後残存低血糖症に対する有用性が報告されている(Baş 1999, Durmaz 2014, Koklu 2013)。
- ジアゾキシド不応性症例のおよそ 90%は、 K_{ATP} チャネル遺伝子変異陽性である(Snider 2013, Kapoor 2013)。 K_{ATP} チャネル遺伝子 (ABCC8、KCNJ11) の父由来片アレル変異を持つものでは、膵局所性病変をとることがあり、膵部分切除で後遺症なく治癒できる可能性がある。セカンドライン治療によっても輸液離脱できない症例、セカンドライン治療で安定に管理できない症例においては、膵局所性病変の同定は極めて重要である(長井2009, Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015)。父由来片アレル変異を持つ場合にもびまん性病変を示すことがあるが、局所性病変をもつ可能性は少なくとも 50%とされており (Lord 2013)、また日本人においては K_{ATP} チャネル性本症の 84.2%が父由来片アレル変異をもつと報告されている (Yorifuji 2011)。
- 局所性病変は、腫瘍と異なり周囲の構造を圧排することがないため、通常の CT、MRI、血管造影などで同定されることはまれである。18-Fluoro-dihydroxy phenylalanine (18F-DOPA) を用いた 18F-DOPA PET はβ細胞の DOPA decarboxylase に選択的にとりこまれ、ASVS 法や経肝的選択的静脈採血法と比較して局所性病変の同定に有用であることが示されており、局所性病変の部位診断の第一選択である(Gopal-Kothandapani 2014, Blomberg 2013, Ismail 2010, Mohnike2006, 2008, Barthlen 2008, Ribeiro 2007, Hardy 2007)。膵頭部にアーチファクトが出やすいほか、巨大病変 (Kühnen 2014) や取り込みの少ない小病変では、病変部部位の同定が困難なことがある(Masue 2011)。

2 CQ6-1 局所性病変に対して外科治療をおこなうべき条件は？

a 推奨

- 18F-DOPA-PET で膵体尾部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- 18F-DOPA-PET で膵頭部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

b 解説

- 膵局所性病変では、病変部の部分切除により術後糖尿病なく治癒に至ることができる (Arnoux 2011, Senniappan 2012, Sweet 2013, Lord 2013, Arya 2014a, Yorifuji 2014a, 2014b, Shah 2014, Güemes 2015)。栄養療法・ジアゾキシドを含む内科的治療で安定に血糖値が維持できない場合は手術による合併症のリスクを、内科治療中の低血糖による中枢神経後遺症のリスク+内科治療そのものによる負担と比較して治療方針を決定する。
- 18F-DOPA PET による局所性病変の診断は、メタアナリシスによる pooled accuracy 82%とされ (Blomberg 2013)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる 18F-DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている (Mohnike 2006)。アーチファクトの出にくい膵体尾部病変における診断特異度は極めて高いと考えられる。
- 膵体尾部病変では主膵管、胆管などの主要構造を手術によって損傷する可能性が少なく、仮に局所性病変が術中に同定できなかったとしても同定された病変部より尾側を切除することで治癒できる可能性が高い。手術を前提に、小児外科医を含むチームで検討する。
- 一方、膵頭部病変では手術による主膵管、胆管の損傷の危険があるため核出術が困難な場合がある。特に新生児では主膵管は損傷してはじめてわかるとされ (Barthlen 2011) 術後膵液漏をきたす可能性がある。核出困難例に対して、膵頭部切除+Roux-en-Y による空腸膵体尾部吻合術が行われる (Laje 2012) が、手術侵襲は小さくない。セカンドラインを含む内科治療を継続することにより、自然軽快を目指すこととのリスクベネフィットを考慮する必要がある (増江 2014)。手術の可能性を考慮し、小児外科医を含むチームで検討する必要がある。

3 CQ6-2 びまん性病変に対して外科治療を行うべき条件は？

a 推奨

- 遺伝子診断または 18F-DOPA-PET で膵びまん性病変と考えられ、セカンドラインを含む内科治療で血糖値が維持できない場合は膵切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】
- 95%以上の膵全摘は避けることが望ましい【推奨度 2、エビデンスレベル B】

b 解説

- 膵部分切除の範囲の定義は下記のとおりである。
- 95%以上の膵全摘においては、術後インスリン依存性糖尿病の発症が高頻度で、術後低血糖の残存も多く、内科治療が不要になることは例外的である (Barthlen 2011, Beltrand 2012, Arya 2014b)。Beltrand ら (2012) の 105 例の検討では、膵全摘後の低血糖残存率は 59%、術直後の高血糖は 53%で、13 年後の高血糖は 100%、インスリン依存性糖尿病は 14 年後で 91%とされ、Arya (2014b) らの成績 (95%膵切除後の 45 人の糖尿病発症率は術後 11 年で 96%) と一致する。
- 一方、内科治療を継続した場合も低血糖症状は徐々に自然軽快していくことが多く、長期の継続により治療不要となることが多い (Murakami 2007, 松原 2011, Yorifuji 2013)。内科治療のみ行った場合も糖尿病はおこりうるが、膵切除例と

比較するとずっと低頻度であることも報告されている (Mazor-Aronovitch 2009)。神経学的予後も手術例が軽症とは言えないと報告されている (Mazor-Aronovitch 2007, Ludwig 2011)。

- セカンドライン治療においても安定的な内科治療が困難な場合に 50–75%の膵切除を行って内科的治療を容易にする選択もある (Barthlen 2011, Lord 2013)。何%までの膵切除で、後日の糖尿病のリスクがどの程度になるかのまとまったデータはない。

V 外科治療

1 CQ7 びまん性病変で内科的治療困難例に対する適切な術式は？

a 推奨

- びまん性病変に対する適切な膵切除範囲は確立されていない【推奨度 2, エビデンスレベル C】。
- 95%以上の膵全摘術は術後高血糖、低血糖などの治療を必要とし、胆管損傷などの合併症の頻度があがるため避けることが望ましい【推奨度 2, エビデンスレベル C】。

b 解説

- 膵切除率 85%とは上腸間膜静脈の右側までの膵尾部を切除するもの、95%とは総胆管の左側の大部分の膵頭部、膵鉤部および膵尾部を切除するもの、98%切除は膵十二指腸動脈周囲に島状に残す以外のすべて切除するものをいう (Lovvorn 1999)。
- Near total (98%)切除をおこなっても正常血糖は 7~50%に得られるに過ぎず、低血糖の持続が 17~59%に、高血糖が 17~100%にみられるなど症例により様々な経過をたどるため術前に推測することは困難である (Lovvorn 1999, de Lonlay 1999, Suchi 2004, Beltrand 2012)。しかも術後遠隔期、特に思春期頃には 100%が糖尿病を発症し、91%がインスリン依存性となるとの報告がある (Beltrand 2012)。
- 2004年から2012年の223例のメタ検索で diffuse 97例の切除量は中央値 98%でわずか 23%が正常血統で退院できたが、51% (40例) は低血糖の治療を 38% (35例) では高血糖の治療を要した (Lord 2013)。
- 95%切除例についても低血糖が 60%に、術後遠隔期 (7.3~13歳) には糖尿病の発症が 45~100%に認められる (Leibowitz 1995, Shilyansky 1997, Cherian 2005, Arya 2014) など 98%切除例と同様の成績である。
- 95%膵切除を施行し、22例 (49%) でインスリンを要する高血糖を認めた。10例は直後より必要となった。うち4例は一過性の使用であった。インスリンを必要とする症例は7年で77%、11年で96%であった (Arya 2014)。
- 1997年から2009年までの422例の12論文の集計で、この中の diffuse と診断のついた103例は80–98%切除しても、術後36%で低血糖が再燃、31%で高血糖あるいは糖尿病を発症した。そのため、80–98%切除し、広範囲膵切除をしても低血糖、高血糖のいずれのコントロールがつかず、まだ結論がつかない。(Barthlen 2010)
- 一施設で経験した10年間に250例のレビューではびまん性病変においては50%

が低血糖の持続、25%はインスリンが必要で25%のみが血糖コントロール良好で根治的な治療は困難であったが術前よりは管理はしやすくなった (Palladino 2011)

- 10例の症例報告の結果は diffuse type10例の95%膵切除を受けた症例の全例で糖尿病を発症した。3例は直後から残り7例は中央値で8年で発症している (Cherian 2005)。
- 術中術後合併症としては出血が多いが、95%切除例や再切除例では胆管損傷の頻度が高い (11.9%~22.2%, McAndrew 2003)
- 膵外分泌障害については95%切除例で便中エラスターゼ I の異常が72%に、有症状が49%にみられるなど高頻度である (Arya 2014)
- 膵切除後は低血糖に対する内科的治療の有効性が高まる (Beltrand 2012, Arya 2014) ので、びまん性病変に対する外科治療は性急な根治性を追求せず、術後の内科的治療の継続を前提とし、その有効性の改善と負担の軽減をめざすことが望まれる。
- 多くの症例が95%切除を施行されていることは事実であるが、他の術式として95%以下の切除や、98%切除 (near total) を行われている症例もある。その転帰も様々で、低血糖が持続する例や、高血糖が出現する例など報告によって異なる結果が示されている。びまん性病変といっても残存する膵頭部での病変の広がりには異なることも予想され、そのために結果が異なる可能性もある。

2 CQ8 膵頭部の限局性病変に対する適切な術式は？

a 推奨

- 膵頭部の限局性病変に対しては、病変部の摘出 (膵頭部切除、核出術) を行う。
【推奨度 1、エビデンスレベル C】
- 膵頭部切除を行った症例では正常膵組織の温存のために Roux-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合を行う【推奨度 1、エビデンスレベル C】

b 解説

- 膵頭部限局性病変に対しては病変部の摘出術 (膵頭部切除術、核出術) を行うべきであり、これにより病変の完全切除により術後グルコース投与が不要となり、大きな合併症も少なく良好な経過を得たと報告している (Fekete 2004, Adzick 2004, Laje 2012)。病変部はたこ足状に広がっているため、病変部を残さないように術中病理を行い、切除範囲を十分評価する必要がある。なお膵頭部病変に対する鏡視下手術は推奨されていない (Pierro 2011)
- 限局性病変かどうかの診断とともに、術前および術中におけるその病変部位の同定は極めて重要である (Palladino 2011)。限局性病変の場合、その病変の大きさは大半が 1 cm 未満であり、その病変部位が膵頭部のものが 50% を占める (Palladino 2011) (Laje 2012)。
- ジアゾキシドの反応が不良であり、遺伝子検査で loss of heterozygosity for paternally inherited mutations in the K_{ATP} genes をみとめれば限局性病変によると考えられる。以前は膵頭部の限局性病変に対する術前の評価に動注カルシウム刺激試験 arterial stimulation venous sampling test を行い (静脈サン

プリング)、病変部位の特定を行われていた (Ferry RJ, 2000)。

- しかし現在ではこのような症例に対する術前の病変部の同定には、¹⁸F-DOPA PET/CT の検査が有用であると報告されている (Barthlen 2008, Zani 2011)。¹⁸F-DOPA PET/CT による限局性病変の正診率は 70-75%と報告されている (Hardy 2007) (Zani 2011)。
- 術中における病変の診断に関しては、Palladino AA らは focal type の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している (Palladino 2011)。また Adzick らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、経験の重要性を強調している (Adzick 2004)。
- また術中超音波検査の有用性については Rohden らの 5 例の focal type の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の ¹⁸F-DOPA PET/CT で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。なお限局性病変に対する術中超音波所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(von Rohden 2011)
- 膵頭部の限局性病変が術中の視診/触診/超音波検査で判別がつかない場合、および最終的な切除部位の確認には、膵臓の小葉ごとに多くの箇所を生検し、術中迅速病理診断が必要である。(Suchi M 2004)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検査、術中病理診断を組み合わせて病変を同定することが重要である。
- 膵頭部病変が大きな症例、病変部位が膵頭部の膵管や胆管に近い症例では、膵頭部切除を行うとともに正常膵組織を温存するために膵頭部切除後 Roux-Y による膵体尾部空腸吻合術が行なう。なお膵頭十二指腸切除は侵襲が大きすぎるためか報告はなく、推奨されない。
- Adzick (2004) らの報告では focal type の 38 例中のうち 19 例の膵頭部病変に対し膵頭部切除術+体尾部残存膵の空腸再建術を行っている。膵頭部切除を行う際には胆道系の損傷や十二指腸の血行障害を起こさないために、上膵動静脈の温存を行う必要がある。Fekete ら (2004) も 19 例の膵頭部限局性病変に対する膵切除+体尾部残存膵の空腸再建術を行い、全例とも低血糖は改善しているが、2 例に総胆管狭窄、1 例に乳糜腹水、1 例に膵液貯留、1 例に膵管吻合部狭窄の合併症を認めている。一方 Laje ら (2012) は、膵頭部限局性病変の 23 例中 21 例に対し膵頭部切除+Roux-Y を、2 例に幽門輪温存 Whipple 術を行い、合併症なく術後正常な血糖になったと報告している。

3 CQ9 病変の術中同定に有用な方法は

a 推奨

- 視診および触診にて病変を確認する。【推奨度 1、エビデンスレベル C】
- 術中超音波検査を行い病変を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- 視診および触診で判別がつかない症例は複数個所からの生検による術中迅速病

理診断が必要である。【推奨度 1、エビデンスレベル B

b 解説

- Palladino (2011)らは focal type の約 2/3 は視認あるいは触診で確認できると報告している。また Adzick(2004)らは 38 例中 24 例において視認で病変を確認できたとしているが、経験値があがるにつれて視認できる確率が上がるデータも示しており、経験の重要性を強調している。
- 術中病理診断は視認、触診で判別がつかない場合、特に diffuse type ではほぼ必須である。生検部位は頭部、体部、尾部から 3-5mm 径でそれぞれ sampling する (Adzick 2004)。また病理所見の診断に関しても豊富な経験が必要とされる (Barthlen 2011)。
- 術中超音波検査の有用性については von Rohden (2011)らの 5 例の focal type の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の PET で同定していた病変と大きさや局在がほぼ一致していたとしている。また PET で同定できなかった病変を同定できた症例もあったとしている。また術中超音波検査では膵管や胆管の構造も確認できることから手術に有用な情報が得られるとしている。一方で大きな分節型では全体を完全に描出できなかったともしている。また病変の描出所見としては周囲の膵組織より hypoechogenic であることが特徴である。(von Rohden 2011)
- 以上より術前の画像情報をもとに、術中には視診、触診、術中超音波検査、術中病理診断を組み合わせることで病変を同定することが重要である。

VI 治療の終了

1 CQ10 内科的治療を終了するための条件は？

a 推奨

- ジアゾキシドは、臨床的に低血糖を認めない場合は徐々に減量して、1 mg/kg/日で中止を試みることができる。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド減量は、血糖測定値に基づいて行うが、母体糖尿病、SGA 出生など病歴から一過性本症が予想される場合は、血糖測定値が安定していれば 2 週間 - 1 ヶ月ごとに試みてよい。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド中止後は 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- ジアゾキシド中止後は年齢に応じて 8-18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する【推奨度 2、エビデンスレベル C】
- 食事療法を中止する場合は、中止後 7 日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認し、年齢に応じて 8-18 時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】

b 解説

- 持続性であっても CHI 患児の多くは、徐々に低血糖が軽快して薬物療法不要になる (Mohamed 2012, Arya 2014, Senniappan 2012) が、そこに至るまでの期間はさまざまに数か月から数年にわたり、一部は成人になっても治療が必要である。内科的治療の終了の判断は (1) 薬物療法を中止できるか？ (2) 食事療法を中止できるか？の 2 段階に分かれるが、いずれの場合も治療中断のトライアルによ

り低血糖なく維持できるかを判断することになる。

- ジアゾキシドは<5 mg/kg/日以下に減少していた場合に中止を試みることができるとするものもある (Arya 2013) が、2 mg/kg/日で中止後低血糖を来す症例もあり、1 mg/kg/日を基準とした。中止後の低血糖の再発は大部分中止後7日以内であるとされる (Touati 1998) ため、その間の血糖測定を重点的に行う。
- 一過性CHIを臨床検査値から鑑別することは困難であるが、糖尿病母体児などの病歴、SGA出生は一過性を強く示唆する (川北 2011)。

VII 新規治療の開発状況と今後のガイドライン改訂の可能性

CHIの新規治療として、持効性オクトレオチド (Le Quan Sang 2011) GLP1受容体拮抗剤 (Calabria 2012)、ランレオチド (Modan-Moses 2011, Kühnen 2012)、インスリン受容体拮抗剤 (Corbin 2014)、パシレオチド (de Heide 2013)、 ω 3不飽和脂肪酸 (Skae 2014)、mTOR阻害剤 (Senniappan 2014)などの臨床試験が報告されており、近い将来に有用な治療法として確立する可能性がある。本ガイドラインも、これらの進歩を踏まえて改訂する必要性が生じる可能性がある。

VIII 文献

1. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. Stanley CA. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4857-9. 「高」
2. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. De León DD, Stanley CA. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Jan;3(1):57-68. 「高」
3. 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 2011, 115;563-569. 「中」
4. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Pediatrics. 2001 Mar;107(3):476-9. 「中」
5. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, Meissner T, Marquard J, Holl R; Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV) Group, Mohnike K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. Semin Pediatr Surg. 2011 Feb;20(1):45-9. 「中」
6. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Oct 3;6:63. 「高」
7. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis. 2012 Jul;35(4):589-601. 「高」
8. Management strategies for neonatal hypoglycemia. Sweet CB, Grayson S, Polak M. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013 Jul;18(3):199-208. 「高」

9. Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res.* 2014 Mar;46(3):157-70. 「高」
10. Yorifuji T. congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Jun;19(2):57-68. 「高」
11. Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):467-76. 「高」
12. Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Apr;23(2):76-82. 「高」
13. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug;62(4):1017-36. 「高」
14. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-totalpancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One.* 2014 May 19;9(5):e98054. 「中」
15. Gopal-Kothandapani JS, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol.* 2014 Jun 28;6(6):252-60. 「高」
16. Yang J, Hao R, Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013 Apr;34(4):347-53. 「高」
17. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2012 Nov;42(11):1372-9. 「高」
18. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol.* 2013 Feb;15(1):97-105. 「高」
19. Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, Stevens A, Cosgrove KE, Clayton PE, Dunne MJ. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):803-13. 「中」
20. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M, Blair J, Ehtisham S, Ellard S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2011 May;164(5):733-40. 「中」
21. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg.* 2012 Jan;47(1):130-5. 「中」
22. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol.* 2015 Apr;54(2):R119-29. 「低」