

23. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, Verkarre V, de Lonlay P, Aigrain Y, Fekete C, Guiot Y, Rahier J. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3785-93. 「中」
24. Hussain K, Flanagan SE, Smith VV, Ashworth M, Day M, Pierro A, Ellard S. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism. *Diabetes.* 2008 Jan;57(1):259-63. 「低」
25. Sheffield BS, Yip S, Ruchelli ED, Dunham CP, Sherwin E, Brooks PA, Sur A, Singh A, Human DG, Patel MS, Lee AF. Fatal congenital hypertrophic cardiomyopathy and a pancreatic nodule morphologically identical to focal lesion of congenital hyperinsulinism in an infant with costello syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2015 May-Jun;18(3):237-44. 「高」
26. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Nov 25;10:150. 「高」
27. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care.* 2008 Jun;31(6):1257-9. 「中」
28. 日本小児内分泌学会薬事委員会 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 110:1472-1474, 2006 「高」
29. 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」
30. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):238-45. 「高」
31. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr.* 1986 Jul;109(1):114-7. 「中」
32. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1520-5.e1. 「中」
33. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;27(6):763-9. 「高」

34. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94:1069-1073. 「中」
35. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an “amended” insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 157:767-775. 「中」
36. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MG, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, Visser G. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e1021-7. 「中」
37. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;27(6):763-9. 「高」
38. Brady C, Palladino AA, Gutmark-Little I. A novel case of compound heterozygous congenital hyperinsulinism without high insulin levels. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):16. 「低」
39. Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr* 1980;96:257-9. 「中」
40. Seaquist ER et al. : Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36:1384-95e, 2013. 「高」
41. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines - Hypoglycemia: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 180-192. 「高」
42. Gataullina S¹, Dellatolas G, Perdroy H, Robert JJ, Valayannopoulos V, Touati G, Ottolenghi C, Dulac O, De Lonlay P. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Nov;54(11):1012-7. 「中」
43. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 297:1304-8, 1988. 「中」
44. McKinlay CJ, Alswailer JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, Signal M, Thompson B, Wouldes TA, Yu TY, Harding JE; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1507-18. 「高」
45. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol*. 2000 Apr;24(2):107-15. 「高」
46. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanné C, Verkarre V, Aigrain

- Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fékété C. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010 May;86(5):287-94. 「高」
47. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Feb 6;2013(1):3. 「高」
48. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013 Aug;26(4):329-39. 「高」
49. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Dec;4(4):169-81. 「高」
50. 岩崎 陽子, 鴨田 知博, 滝沢 文彦, 小野 敏明, 大久保 久美子, 松井 陽 ジアゾキサイドおよびコーンスターチの併用療法を行っている乳児持続性高インスリン血症性低血糖 (PHHI) の 1 例 ホルモンと臨床 54 巻 11 号 Page1037-1041(2006. 11) 「低」
51. 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膣手術を回避できた先天性高インスリン血症 日本小児科学会雑誌(0001-6543)115 巻 9 号 Page1445-1450(2011. 09) 「低」
52. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 May 20;6:27. 「高」
53. 登録特殊ミルク共同安全事業安全開発委員会編 2013 年度改訂「わかりやすい肝型糖原病食事療法」 母子愛育会
(<http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/kangata-togenbyo.pdf>) 「高」
- Demirel F, Unal S, Çetin II, Esen I, Arasli A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):603-5. PubMed PMID: 21932611. 「低」
54. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008 May;25(5):515-9. 「低」
55. Ponmani C, Gannon H, Hussain K, Senniappan S. Paradoxical hypoglycaemia associated with diazoxide therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):129-33. 「低」
56. Yoshida K, Kawai M, Marumo C, Kanazawa H, Matsukura T, Kusuda S, Yorifuji T, Heike T. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. *Neonatology.* 2014;105(3):166-71. 「中」 Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):644-50. 「中」
57. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):637-43. 「中」

58. 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 (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):891-7. 「中」
59. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3660-7 「中」
60. Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act - Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev*. 2015 Jul;91(7):387-92. 「中」
61. Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep*. 2012 Jul 30;2012. 「低」
62. Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, Edelstein E, Eliakim A. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(1-2):179-82 「低」
63. Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(1-2):183-5. doi: 10.1515/jpem-2012-0372. 「低」
64. Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, Hussain K, Çamurdan O, Bideci A, Döğ er E, Yü ce Ö, Türkyılmaz Z, Oğ uz AD. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):299-303. 「低」
65. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes*. 2010 Mar;11(2):142-7. 「低」
66. Batra YK, Rajeev S, Samra T, Rao KL. Octreotide-induced severe paradoxical hyperglycemia and bradycardia during subtotal pancreatectomy for congenital hyperinsulinism in an infant. *Paediatr Anaesth*. 2007 Nov;17(11):1117-9. 「低」
67. Neylon OM, Moran MM, Pellicano A, Nightingale M, O'Connell MA. Successful subcutaneous glucagon use for persistent hypoglycaemia in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(11-12):1157-61. 「低」
68. Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, Pötzsch S, Schober E, Steiner S, Hardy OT, Grimberg A, van Waarde WM. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res*. 2008;70(1):59-64. 「低」
69. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, Bundak R, Saka N, Günöz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Nov-Dec;12(6):873-8 「低」

70. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, Ellard S, Akcurin S, Bircan I. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2):119-21. 「低」 Koklu E, Ozkan KU, Sayar H, Koklu S, Keskin M. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia because of diffuse nesidioblastosis with nifedipine after surgical therapies in a newborn. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(11-12):1153-6. 「低」
71. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):E355-63. 「中」
72. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar 15;168(4):557-64. 「中」
73. 長井静世、依藤 亨、土井拓、河井昌彦、百井 亨、岡本晋弥、土井隆一郎、中本裕士、増江道哉、加古伸雄、岡本浩之、加藤英治、長沖優子、上本伸二、中畑龍俊 集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症 日本小児科学会誌 2009, 113; 838-849. 「低」
74. 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 paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E141-5. 「中」
75. 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」
76. 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」
77. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Sep;11(3):165-9. 「高」 Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, Brunelle F, Aigrain Y, Crétolle C, Jaubert F, De Lonlay P, Nihoul-Fékété C. Value of 18F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):216-22. 「中」
78. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, Minn H, Mohnike W, Mutair A, Otonkoski T, Rahier J, Ribeiro M, Schoenle E, Fékété CN. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66(1):40-2. 「中」
79. Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtnner F, Otonkoski T. [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2008;70(2):65-72 「中」

80. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Höhne C, Mohnike W, Eberhard T, Fuechtner F, Lorenz-Depiereux B, Mohnike K. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):869-75 「中」
81. Ribeiro MJ, Boddaert N, Delzescaux T, Valayannopoulos V, Bellanné-Chantelot C, Jaubert F, Verkarre V, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P. Functional imaging of the pancreas: the role of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy. *Endocr Dev.* 2007;12:55-66 「中」
82. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4706-11 「中」
83. Kühnen P, Matthae R, Arya V, Hauptmann K, Rothe K, Wächter S, Singer M, Mohnike W, Eberhard T, Raile K, Lauffer LM, Iakoubov R, Hussain K, Blankenstein O. Occurrence of giant focal forms of congenital hyperinsulinism with incorrect visualization by (18) F DOPA-PET/CT scanning. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):847-54. 「低」
84. Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [¹⁸F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Sep;75(3):342-6. 「中」
85. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):304-10. 「中」
86. 増江 道哉, 西堀 弘記, 高田 勲矢, 依藤 亨 先天性高インスリン血症の18F-DOPA PETによる局在診断と治療予後 *日本小児科学会雑誌* 2014, 118: 1342-1349. 「中」
87. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):198-203. 「中」
88. Murakami M, Mushiake S, Kashiwagi H, Etani Y, Miyoshi Y, Ozono K. A case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy successfully managed with subcutaneous octreotide injection and nocturnal intravenous glucose supply. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2007;16(3):75-80. 「低」 Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Mar;6(3):424-30. 「中」
89. Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):491-7. 「中」

90. Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, Baker L, O'Neill JA Jr, Schnauffer L, Stanley CA, Adzick NS. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg.* 1999 May;34(5):786-92. 「中」
91. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi Vici C, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Saudubray JM. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1169-75. 「中」
92. Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2004 Oct;28(10):1326-35. 「中」
93. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Feb;80(2):386-92. 「中」
94. Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):342-6. 「低」
95. Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Dec;18(12):1441-8. 「中」
96. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical Complications of Pancreatectomy for Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 13-16. 「低」
97. Fekete CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(3): 267-9. 「中」
98. Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):270-5. 「中」
99. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Feb;20(1):50-3. 「中」
100. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Feb;20(1):32-7. 「中」
101. Ferry RJ Jr, Kelly A, Grimberg A, Koo-McCoy S, Shapiro MJ, Fellows KE, Glaser B, Aguilar-Bryan L, Stafford DE, Stanley CA. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 2000 Aug;137(2):239-46. 「中」
102. Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Feb;20(1):56-9. 「中」

103. Zani A, Nah SA, Ron O, Totonelli G, Ismail D, Smith VV, Ashworth M, Blankenstein O, Mohnike W, De Coppi P, Eaton S, Hussain K, Pierro A. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg.* 2011 Jan;46(1):204-8. 「中」
104. von Rohden L, Mohnike K, Mau H, Eberhard T, Mohnike W, Blankenstein O, Empting S, Koch M, Füchtner F, Barthlen W. Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Feb;20(1):28-31. 「低」
105. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr.* 1998 Aug;157(8):628-33. 「中」
106. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, Kapoor RR. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Jul;98(4):F356-8. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2312-7. 「中」
107. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanné-Chantelot C, Valayannopoulos V, Brassier A, Kayirangwa H, Barbier V, Broissand C, Fabreguettes JR, Charron B, Thalabard JC, de Lonlay P. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol.* 2012 Feb;166(2):333-9. 「中」
108. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes.* 2012 Oct;61(10):2585-91. 「中」 Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, Issafras H, Bedinger DH, Lau A, Michelson K, Gross LM, Maddux BA, Kuan HF, Tran C, Lao L, Handa M, Watson SR, Narasimha AJ, Zhu S, Levy R, Webster L, Wijesuriya SD, Liu N, Wu X, Chemla-Vogel D, Lee SR, Wong S, Wilcock D, Rubin P, White ML. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs.* 2014 Jan-Feb;6(1):262-72. 「中」
109. de Heide LJ, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: a comparison with octreotide on insulin, glucagon, and GLP-1. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 May-Jun;10(3):e31-3. 「中」

110. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, Hussain K. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1131-7. 「中」
111. Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, Rigby L, Vail A, Foster P, Charalambous C, Bowden L, Padidela R, Patel L, Ehtisham S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. Reduced Glycemic Variability in Diazoxide-Responsive Children with Congenital Hyperinsulinism Using Supplemental Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids; A Pilot Trial with MaxEPA(R.). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Mar 12;5:31. 「中」

未調査の小児期発症稀少肝疾患に関する全国調査

（カロリ病・先天性肝線維症・新生児ヘモクロマトーシス・先天性門脈欠損症・

肝内胆管減少症・その他）

研究分担者（順不同）

工藤 豊一郎 国立成育医療研究センター肝臓内科 医長

玉井 浩 大阪医科大学小児科 教授

八木 実 久留米大学医学部小児外科 主任教授

黒田 達夫 慶應義塾大学医学部外科学（小児） 教授

杉浦 時雄 名古屋市立大学大学院 新生児・小児医学 助教

村上 潤 鳥取大学医学部周産期・小児医学 講師

菫澤 融司 杏林大学医学部小児外科 教授

呉 繁夫 東北大学大学院 小児病態学分野 教授

坂本 修 東北大学大学院 小児病態学分野 准教授

田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長

乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長

研究要旨

小児期発症の稀少肝疾患（カロリ病・先天性肝線維症・新生児ヘモクロマトーシス・先天性門脈欠損症・肝内胆管減少症・その他）について全国調査を進め、一次および二次調査を行った。今後三次調査で精度を高めるとともに、本邦における診療の実態を明らかにし、これらの疾患の診療ガイドライン作成の基礎資料とする。

A. 研究目的

小児期発症の稀少肝疾患は発生頻度が低いためにいまだ症例の蓄積が乏しく、部分的な情報の集積に留まる所が目立つ。これらの疾患の診療に関するガイドラインは存在せず、わが国における症例数、合併症、重症度などの疫学調査の必要性が増してきた。今回我々は、小児期稀少肝疾患について全国調査を意図し、以下の一次および二次アンケート調査を行った。

B. 研究方法

一次アンケートの対象疾患をカロリ病（Caroli病・先天性肝内胆管拡張症）・先天性肝線維症・先天性門脈欠損症（門脈低形成・門脈体循環シャントを含む）・成因不明肝硬変症・成因不明門脈圧亢進症・新生児ヘモクロマトーシス・肝内胆管減少症・遺伝性果糖不耐症・ $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症・嚢胞性線維症とした。このうち成因不明肝硬変症については本報告書で村上が別途報告する。

一次調査対象施設は、日本小児科学会の研修施設520施設と日本小児外科学会専門医が

在籍する施設 262 施設の計 782 施設とした。2005 年～2014 年の過去 10 年間での、20 歳以下の対象疾患例の経験を訪ねた。519 施設 (66.4%) から回答が得られ、二次調査を行い、対象症例の診療情報を得た。

二次調査対象疾患は、カロリ病・先天性肝線維症・先天性門脈欠損症 (門脈低形成・門脈体循環シャントを含む)・成因不明肝硬変症・新生児ヘモクロマトーシス・肝内胆管減少症とした。

(倫理面への配慮)

国立成育医療研究センター倫理委員会にて疫学調査に関する審査を受け承認を得てインターネット上に公示を行い調査を開始した。診療情報取得に際しては連結可能匿名化を行い、各施設で対応表を保管することとした。

C. 研究結果

一次調査では 519 施設 (66.4%) から回答が得られ、以下の症例数が判明した。

先天性門脈欠損症 (門脈低形成・門脈体循環シャント症例を含む)	153 (例)
肝内胆管減少症	142
先天性肝線維症	49
カロリ病 (先天性肝内胆管拡張症)	35
成因不明の門脈圧亢進症	25
新生児ヘモクロマトーシス	22
遺伝性果糖不耐症	4
α1 アンチトリプシン欠損症	5
嚢胞性線維症	30

二次調査に応じるとした施設を対象に二次調査を行った。返信があった症例数は以下の通りであった。

先天性門脈欠損症 (門脈低形成・門脈体循環シャント症例を含む)	49 (例)
肝内胆管減少症	24
先天性肝線維症	7

カロリ病 (先天性肝内胆管拡張症)	12
成因不明の門脈圧亢進症	25
新生児ヘモクロマトーシス	8

主要な結果は以下の通りであった。

<先天性門脈欠損症>

新生児マススクリーニングにおいて高ガラクトース血症を契機に発見された症例は 49 例中 30 例、そうでない例は 13 例、不明は 6 例であった。

付随する高ガラクトース血症に対し特段の乳糖制限を行っていない症例は 49 例中 31 例、乳児期のみ制限した例は 11 例、幼児期まで 4 例、生涯制限は 1 例、回答なしは 2 例であった。

白内障の有無について尋ねた所、49 例中 28 例で「なし」との返信があり、「あり」の返信はなかった。

先天性門脈欠損症の合併症としては、門脈圧亢進症 (11 例)・低血糖 (3 例)・肝肺症候群 (1 例)・肺高血圧症 (3 例)・肝性脳症 (1 例) などが報告された。

D. 考察

小児施設を対象としたため、成人期まで生存して成人対象の施設のみを受診している症例は含まれないが、小児期発症という疾患の性質からみて 20 歳未満の症例は捕捉しうる設定と考えられる。回答率からみて 20 歳未満の症例数はこの 1.5 倍以上、成人期生存例はその 2-3 倍程度を見積もりうる考えた。

二次調査の回収率は高いとは言えず、三次調査でさらに情報を収集すべきと思われた。

比較的情報が多かった先天性門脈欠損症については、結果を略記した。診療ガイドラインを策定する上で、高ガラクトース血症に対する対応は重要であり、現状では全国調査やガイドラインがなかったため、しばしば重篤なガラクトース代謝異常症と同一の対応が推奨されているが、懸念される臨床的に有意

な白内障の報告はなかった。

一方、門脈圧亢進症（11例）をはじめ生命に関わる重篤な合併症は多数報告され、ガイドライン策定上重要な情報と考えた。

E. 結論

小児期発症の稀少肝疾患患者数が、おおむね把握され、成人期の症例数も推測可能になった。今後三次調査を行い、詳細を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

III. 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
鈴木光幸、 清水俊明	急性期の肝機能	石井正浩	小児科臨床ピクシス ⑨川崎病のすべて	中山書店	東京	2015	96-97
杉浦時雄	進行性家族性肝内胆汁 うっ滞症 (PFIC, BRIC)	日本小児栄養消化 器肝臓学会	小児栄養消化器肝臓 病学	診断と治療 社	東京	2014	426-428
原田憲一	NAFLDの病理所見	日本肝臓学会、日 本肝臓学会NASH診 断WG病理医協議会	NASH・NAFLDの診療ガ イド2015	文光堂	東京	2015	36-45
工藤豊一郎	先天性胆道拡張症	水口雅、市橋光、 崎山弘 総編集	今日の小児治療指針 第16版	医学書院	東京	2015	482-484
濱田吉則	膵・胆管合流異常(先天 性胆道拡張症を含む)	水口雅、市橋光、 崎山弘 総編集	今日の小児治療指針 第16版	医学書院	東京	2015	558-559
谷川健、 鹿毛政義	胆道閉鎖症	中沼安二編著	胆道疾患を診る医師 のための胆道病理テ キスト	南江堂	東京	2015	151-155
谷川健、 鹿毛政義	その他(アラジール症候 群)	中沼安二編著	胆道疾患を診る医師 のための胆道病理テ キスト	南江堂	東京	2015	156-157
工藤豊一郎	各論 G 肝胆道疾患 その他の新生児乳児肝 内胆汁うっ滞	日本小児栄養消化 器肝臓学会	日本小児栄養消化器 肝臓病学	診断と治療 社	東京	2014	416-418
工藤豊一郎	各論 G 肝胆道疾患 Caroli病、先天性肝線維 症	日本小児栄養消化 器肝臓学会	日本小児栄養消化器 肝臓病学	診断と治療 社	東京	2014	445-448
近藤宏樹	各論 G 肝胆道疾患 肝硬変、慢性肝不全	日本小児栄養消化 器肝臓学会	日本小児栄養消化器 肝臓病学	診断と治療 社	東京	2014	502-507
虫明聡太郎	各論 G 肝胆道疾患 急性肝不全	日本小児栄養消化 器肝臓学会	日本小児栄養消化器 肝臓病学	診断と治療 社	東京	2014	497-501

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A	Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan.	J Pediatr	166	897-902	2015
佐々木英之, 田中 祐, 渡邊智彦, 仁尾正記	胆道閉鎖症術後遠隔期の諸問題	小児外科	47	282-284	2015
濱田吉則, 安藤久實, 神澤輝実, 糸井隆夫, 漆原直人, 越永従道, 齊藤 武, 藤井秀樹, 諸富嘉樹, 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会	先天性胆道拡張症の診断基準2015	胆道	29(5)	870-873	2015
Takayama K, Morisaki Y, Kuno S, Nagamoto Y, Harada K, Furukawa N, Ohtaka M, Nishimura K, Imagawa K, Sakurai F, Tachibana M, Sumazaki R, Noguchi E, Nakanishi M, Hirata K, Kawabata K, Mizuguchi H.	Prediction of interindividual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPSC-derived hepatocytes.	Proc Natl Acad Sci U S A.	111 (47)	16772-7	2015
Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T	Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children	Pediatr Int	57	113-8	2015
Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Ichinori N, Kure S.	Molecular genetic dissection and neonatal/infantile hepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing.	J Pediatr.	In press		2015
Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, Nariai N, Kojima K, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Yokozawa J, Danjoh I, Saito S, Sato Y, Mimori T, Tsuda K, Saito R, Pan X, Nishikawa S, Ito S, Kuroki Y, Tanabe O, Fuse N, Kuriyama S, Kiyomoto H, Hozawa A, Minegishi N, Douglas Engel J, Kinoshita K, Kure S, Yaegashi N; ToMMo Japanese Reference Panel Project, Yamamoto M	Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals	Nat Commun	6: Article number: 8018		2015
大浦敏博, 坂本修	シトリン欠損による新生児肝内うっ滞症 (Neonatal Intrahepatic Cholestasis)	日本マスキリング学会誌	25	11-15	2015

	caused by Citrin Deficiency (NICCD) の診断と治療				
Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Mureo Kasahara, Atsuko Nakazawa and Tomoo Fujisawa	Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload	Hepatology Research	45	601-605	2015
坂本靖介、猪股裕紀洋	胆道閉鎖症術後成人例における肝移植の問題点	小児外科	47 (7)	734-740	2015
福澤宏明, 武本淳吉, 玉城昭彦, 森田圭一, 岩出珠幾, 大片祐一, 遠藤耕介, 尾藤祐子, 横井暁子, 前田貢作	先天性胆道拡張症術後の胆管および膵管に関連する合併症	日小外会誌	51 (1)	80-86	2015
Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuhara H	Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption	Hepatol Res	36	192-200	2015
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H	Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature	Surg Today	45	813-818	2015
藤田紋佳, 林田真, 田口智章	生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度	移植	49	303-311	2014
Yasuhiro Hasegawa, Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Hiroki Kondou, Kazuhiko Bessho, Koji Igarashi, Kentaro Hanada, Kie Nakao, Takeshi Kimura, Akiko Konishi, Hironori Nagasaka, Yoko Miyoshi, Keiichi Ozono and Hiroyuki Kusuhara	Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type	Orphanet Journal of Rare Disease	9:89		2014
清水教一	Wilson病	小児診療増刊号「小児の治療指針」	77	552-553	2014
Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Kobayashi C, Iwanaka T	Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system	Surg Today	44	1991-1999	2014
Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Kuroda T	Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests	J Hepatol	60 (6)	1242-1248	2014
虫明聡太郎	特集 胎児・新生児の肝・胆道疾患：新生児の肝不全	周産期医学	44 (10)	1279-83	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

急性期治療

急性期の肝機能

鈴木光幸, 清水俊明

*1
血清トランスアミナーゼ値上昇は「川崎病診断の手引き—改訂5版」の参考条項の一つに含まれている。通常、炎症反応の改善とともに2~3週間て正常化する。

*2
これまでに3つの独立したグループ(群馬大学, 久留米大学, 大阪川崎病研究グループ)から免疫グロブリン治療抵抗例の予測スコアが提唱されているが, 予後因子の一つにASTもしくはALTが含まれている。

*3
胆嚢腫大の原因として血管炎に伴う壁の浮腫, 胆嚢周囲のリンパ節腫脹, 胆嚢動脈痛による胆道圧迫, 胆嚢支配神経の障害による機能障害, イレウスによる胆道圧迫などが考えられている。

*4
通常, 血中総ビリルビン値が2~3mg/dL以上になると黄疸がはっきりしてくる。炎症細胞から放出されるサイトカインが肝細胞における胆汁酸の取り込み障害や細胆管への分泌抑制を惹起し, 胆汁うっ滞を引き起こすと考えられている (inflammation-induced cholestasis)。

肝機能異常

- 血清トランスアミナーゼ値の上昇は炎症反応の強い急性期にみられ, その頻度は20~40%程度である*1。
- 急性期の血清トランスアミナーゼ値の上昇は, 免疫グロブリン治療抵抗例(重症例)のリスク因子の一つである*2。

胆汁うっ滞と胆嚢腫大

- 急性期には黄疸や胆嚢腫大を合併することがある*3,4。
- 胆嚢腫大(①)は約5~20%に認められる。

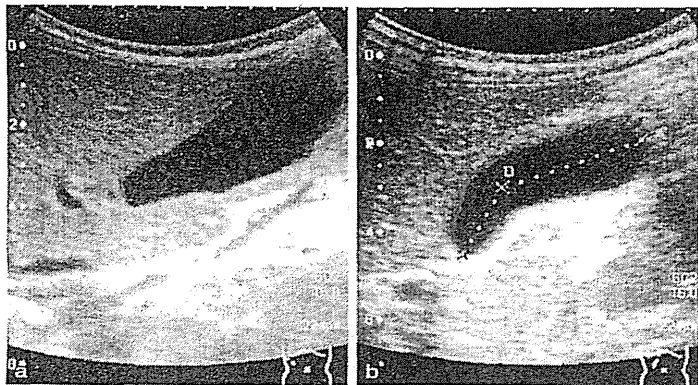
肝・胆道系障害の原因

- 急性期における正確な肝・胆道系障害の発症機序は不明であるが, これまでに②に示す原因が推測されている。

病理組織所見

- 肝病理学的には, 肝動脈の血管炎, 肝内胆管炎, 肝細胞の脂肪変性などを特徴とする(③)。
- 胆嚢腫大を呈する症例では, 病理学的に胆嚢壁・胆嚢管粘膜の血管周囲に好中球浸潤が認められる⁴⁾。血管炎による二次的な浮腫性変化が胆嚢腫大の一因と考えられる。

① 胆嚢腫大のエコー所見



a: 胆嚢壁非肥厚例(7か月, 女児)。胆嚢内腔長径55.0mm。1歳未満では50mm以上であれば内腔拡大としてよい。胆嚢腫大を判定するためには, 周囲臓器と比較, あるいは胆嚢内腔長径正常値²⁾を参考にする。

b: 胆嚢壁肥厚例(5歳, 女児)。胆嚢内腔長径61.3mm。胆嚢壁は正常では2mm以下であるが, 本例では9.6mmと漿膜側の肥厚がみられる。

(藤井喜充, 2006¹⁾)

② 肝・胆道系障害の原因

① 川崎病自体によるもの

血管炎による血流障害や, 炎症に伴うtoxic agentなどが肝機能障害の一因とされている

② 急性胆嚢炎によるもの

血液検査では, 血清トランスアミナーゼ, アルカリホスファターゼ, 直接ビリルビン(D-Bil), 総コレステロール(T-Chol)値が上昇する閉塞性黄疸(胆汁うっ滞)のパターンを示す

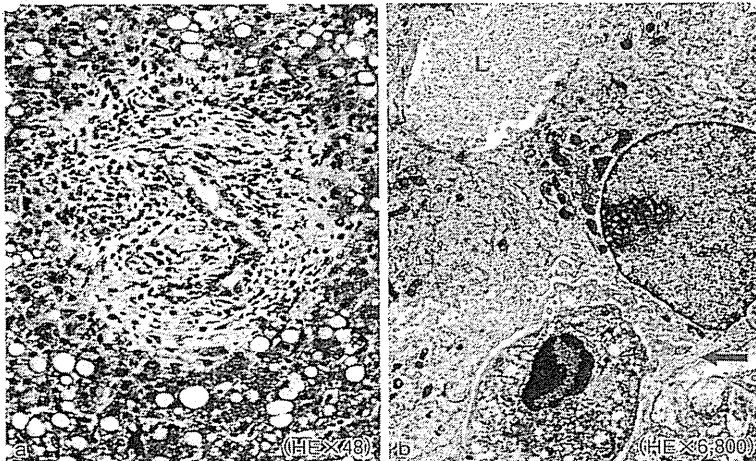
③ 薬剤性(アスピリン)

アスピリン投与後4~5日目以降にみられ, ALT優位の肝逸脱酵素の上昇を示す。欧米では有熱期に高用量のアスピリン(80~100mg/kg/日)を免疫グロブリンと併用するのが一般的である。日本人においては肝機能異常の発生頻度が高いため, 川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)においては中等量(30~50mg/kg/日)での使用が推奨されている

④ 免疫グロブリン大量療法

高濃度の免疫グロブリンにさらされることで, 一過性の免疫異常が生じると推測される

③ 肝病理組織像



免疫グロブリン未投与の8か月、女兒、第24病日に発熱と不定形発疹が継続しており、腹部エコー検査にて肝・胆嚢腫大を認めたため、肝生検を施行した。

a: 門脈域に好中球やリンパ球などを主体とする炎症細胞浸潤を認め、肝細胞の脂肪変性も観察される(光学顕微鏡像)。

b: 好中球が胆管上皮細胞に密接している(←)。脂肪沈着が認められる以外は、肝細胞の形態学的変化は乏しい。膨化したミトコンドリアがわずかに観察される(電子顕微鏡像, L: 胆管管腔)。

(Edwards KM, et al. 1985³⁾)

■ 症例

生来健康な7歳、女兒。3月30日(第1病日)に発熱し、第2病日から腹痛、嘔気を認め近医にて加療されたが、第4病日から不定形発疹が出現。第5病日に川崎病診断基準の5徴(頸部リンパ節腫脹を除く)を満たしたため紹介来院した。

血液検査では、白血球数 $11,800/\text{mm}^3$ (好中球 79.8%), CRP 4.8 mg/dL, AST 1,709 IU/L, ALT 1,464 IU/L, T-Bil 2.3 mg/dL, D-Bil 1.3 mg/dL, T-Cho 156 mg/dL であり、炎症反応上昇と肝機能異常、胆汁うっ滞所見を認めた。腹部エコー検査にて肝、胆嚢の腫大は認めなかった。

入院とし原田のスコア 4/7 を満たしたため免疫

グロブリン 2g/kg/日を投与した。高度肝機能異常を呈しており、アスピリンの代替としてフルルビプロフェン(フロベン[®])の内服を開始した。治療への反応は良好で速やかに解熱し肝機能異常も次第に軽快した。第12病日にはAST 52 IU/L, ALT 95 IU/L, T-Bil 0.2 mg/dL, D-Bil 0.1 mg/dL まで低下したためフロベン[®]を中止しアスピリン(5 mg/kg/日)内服へ変更した。第16病日に全身状態良好(CRP 0.1 mg/dL, 冠動脈病変なし)のため退院とし外来管理とした。

経過中、各種肝炎ウイルス抗体価、自己抗体の検索はいずれも陰性であった。



アドバイス

- 川崎病による肝機能障害は、治療経過とともに比較的速やかに正常化する。
- 急性期のAST・ALT値の上昇は、免疫グロブリン不応という川崎病の重症度と関連性がある。
- アスピリン投与後から肝逸脱酵素の上昇を認めた場合には、薬剤性肝障害の可能性を念頭におく。
- AST 200 IU/L 以上を目安としてアスピリンの減量または他剤への変更を考慮する。

■ 参考文献

- 1) 藤井喜充. 〈川崎病の超音波〉胆嚢腫大. 小児内科 2006; 38: 1859-62.
- 2) 何啓暉. 小児における胆嚢, 胆管, 門脈の超音波学的検索 第2編—川崎病における胆嚢, 胆道の超音波学的検討. 日児誌 1987; 91: 2808-11.
- 3) Edwards KM, et al. Intrahepatic cholangitis associated with mucocutaneous lymph node syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985; 4: 140-2.
- 4) Mercer S, Carpenter B. Surgical complications of Kawasaki disease. J Pediatr Surg 1981; 16: 444-8.

10 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC, BRIC)

概念

1. 定義

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis : PFIC) は、乳児期に胆汁うっ滞型の肝障害を発症した後、慢性かつ進行性の経過で肝硬変に至る。一方、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis : BRIC) は平常時には黄疸はないが、手術や感染などを契機に黄疸、掻痒感が出現し、しばらく症状が続いた後、自然に正常化するエピソードを繰り返す。

2. 分類

PFIC は、責任遺伝子により 1 型から 3 型まで分類される (表 1)。

疫学

まれである。また、日本人における頻度は不明である。

病理・病態生理

PFIC の病態を理解するうえで重要な肝胆系輸送にかかわるトランスポーターを図 1 に示す¹⁾。

1. PFIC1

FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) 蛋白の異常による。肝細胞、小腸細胞において、胆汁酸代謝にかかわる核内受容体である FXR (farnesoid X receptor) の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。

2. PFIC2

BSEP 蛋白の異常による。肝細胞から胆管内に

胆汁酸を分泌できなくなり、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎を引き起こし、胆汁うっ滞をきたす。

3. PFIC3

MDR3 (multi drug resistance 3) P 糖タンパクの異常による。胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害をきたす。

病因

表 1 に示す。

臨床症候

黄疸、肝脾腫、掻痒感、白色便などを認める。PFIC1, PFIC2 では、胆汁うっ滞があるにもかかわらず γ -GTP が上昇しない。

1. PFIC1

FIC1 蛋白は肝のみでなく、消化管、膵臓などさまざまな組織に幅広く発現している。そのため、膵炎、下痢、成長障害などの肝外症状が認められる。

2. PFIC2

PFIC1 と比較し、進行が早い、肝外症状を伴わない、トランスアミナーゼは高値を示す、ことなどを特徴とする。

3. PFIC3

γ -GTP は上昇する。発症時期は、乳児期から成人に至るまでとさまざまである。

診断

1. 検査

①血液検査 (γ -GTP, 胆汁酸, 内分泌学的検査等), ②各種画像検査, ③肝生検・組織, などであり、所見を表 1 に示す。