

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

## 先天性高インスリン血症

研究分担者（順不同） 依藤 亨（大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科）  
金森 豊（国立成育医療研究センター 小児外科）

### 研究要旨

主として新生児、乳児期に発症することが多い先天性高インスリン血症の長期予後は明らかではなかった。本研究では、本症の小児期・移行期を含む包括的対応を行うための基礎資料として下記の検討を行った。（1）先天性高インスリン血症を含む、内因性高インスリン性低血糖症について全国調査を行い、各疾患の患者数、治療方法、予後について検討した。（2）先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後を検討するため遺伝子型が確定している患者について予後調査を行った。これらの研究により、最近の持続的オクトレオチド皮下注療法と18F-DOPA PETの膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、過去10年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減、また管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられることが明らかになった。一方、遺伝子異常別の予後調査により、本症発症後の血糖予後の概略が明らかになり、少なくとも10年間低血糖が残存する症例がある一方、膵切除を行わなくても耐糖能異常を来してくる症例があることも明らかになった。また、本研究班で作成した診療ガイドラインの時期改訂に向けて、次の研究も行った。（3）先天性高インスリン血症の新たな遺伝的原因を同定するため、変異未同定の患者について体細胞モザイクの可能性を検討するため、既知遺伝子の次世代シーケンスパネルを作成してdeep sequencingを行った。（4）先天性高インスリン血症膵頭部限局性病変に対する十二指腸温存膵頭部切除術に際しての術中における注意点や工夫についての検討・調査を行った。

### A. 研究目的

（1）先天性高インスリン血症の我が国における発症、治療、予後の実態を明らかにすること、（2）遺伝子型・治療法の違いによる予後の違いを明らかにすること、（3）困難と考えられているが患者の合併症のない長期予後に重要な十二指腸温存膵頭部切除術の手技を検討すること、（4）本症の新規の遺伝的原因を明らかにすること、を研究の目的とした。

### B. 研究方法

（1）内因性高インスリン性低血糖症の全国調査患者会と共同で我が国の300床以上の病院の小児系、成人系の計1717診療科に対し、過去2年間の診療症例を対象として調査を行った。予備調査票

で症例経験のある施設を把握し、それらに対して疾患特異的2次調査票を送付した。

（2）先天性高インスリン血症の遺伝子型別の予後調査

分担研究者が大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子診断した先天性高インスリン血症患児の現在の担当医にアンケート送付し、調査時点での治療と血糖予後について調査した。調査にあたっては大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の審査、承認を得た。

（3）先天性高インスリン血症の十二指腸温存膵頭部切除術の検討

外科治療のうち膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除は手技的に難しいものであり、その実際を検証して、安全性や確実性を評価するこ

とが今後の先天性高インスリン血症診療ガイドラインの改定に向けて必要と考え、手術手技の詳細を検討した。

(4) 遺伝子変異不明の先天性高インスリン血症の原因としての体細胞モザイクの検討

大阪市立総合医療センターにおいて遺伝子検査を行い、KCNJ11, ABCC8に異常を認めなかった先天性高インスリン血症の8症例に対し、下記の遺伝子を含む遺伝子パネル検査をサーモフィッシュャー社のIon PGMシステムを用いて行い、低頻度モザイクの検出を試みた。パネル検査に含まれる既知の先天性高インスリン血症原因遺伝子(KCNJ11, ABCC8, GLUD1, HADH, UCP2, PGM1, PMM2, FOXA2, CACNA1D, HK1, KDM6A, EHMT1, SLC2A2)

上記研究にあたっては大阪市立総合医療センターおよび国立成育医療センターの臨床研究倫理委員会の審査、承認を得た。

### C. 研究結果

(1) 先天性高インスリン血症 447例（一過性 197例、持続性 225例、不明 25例）、インスリノーマ 205例、非インスリノーマ低血糖症候群（NIPHS） 111例、インスリン自己免疫症候群 22例を把握し、それぞれの疾患について、発症頻度、治療動向、予後を調査した。表1-3に全例のまとめを示す。

発症頻度  
一過性 13600出生に1人  
持続性 31600出生に1人

性別

一過性 男児 63.5% 女児 36.5%  
持続性 男児 53.3% 女児 46.7%

一過性では有意に男児の比率が高く、持続性では発症頻度に性差が見られなかった。

治療は一過性では食事療法とジアゾキシドが大部分で、一部の症例にステロイド、グルカゴンが使用されていたが、持続性ではこれらに加えて、ソマトスタチンアナログ、膵切除が行われていた。神経学的後遺症はまれではなく、一過性症例より持続性症例でより頻度が高かった（表2）。注目すべき点として、最近の持続的オクトレオチド皮下

注療法と<sup>18</sup>F-DOPA PETの膵局所性病変の同定に基づく膵部分切除の普及を反映して、過去10年間に治療動向の大きな変化がみられ、以前行われていた膵垂全摘が減少し、それに伴って術後糖尿病の発症も激減した。管理の改善とともに神経学的予後にも改善傾向がみられた（表3）。

(2) KATPチャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）異常の同定された102名のうち72名について回答を得た。ABCC8遺伝子異常をもつ61名では、観察期間中央値5年（0-27年）のうち、低血糖が持続強いもの23名、正常血糖のもの33名、高血糖・耐糖能異常を示すもの5名、同様にKCNJ11遺伝子異常をもつ12名では、観察期間中央値7年（1-24年）のうち、低血糖が持続強いもの4名、正常血糖のもの6名、高血糖・耐糖能異常を示すもの2名であった。興味深いことに高血糖・耐糖能異常を示すものうち4名は膵切除を受けていなかった。遺伝子型の内訳は、KCNJ11（c.405\_405insG/WT）、ABCC8（c.1773delC/c.4259G>A, c.2506C>T/c.4412-13G>A, c.1773delC/WT）であった。

一方、低血糖が持続しているものとして、ABCC8で最長10年、KCNJ11で9年間持続しているものが存在した。表4にデータの詳細を記載した。

(3) まず膵頭部限局病変であることを膵各所の生検で確認する。次いで、門脈に沿って膵背面を剥離して膵尾部方向に剥離を進め、肉眼的に非病変部と思われる部分で膵を離断して切離断端を術中迅速診断に提出し、病変が含まれていないことを確認する。膵鉤部を膵周囲の血管温存に注意しながら剥離し、次いで総胆管までの膵頭部を一度剥離して切除する。その後十二指腸側の膵病変を可及的に切除する。留意する点は、確実に病変を切除していることを術中迅速病理診断にて確認することと、総胆管の損傷を回避するために注意深い剥離操作を行うことと考えた。限局性病変とはいえ本疾患における病変の拡がりには複雑なものもあり、術中迅速診断に際しては病理医の熟練と切離断端での病変取り残しがない事を十分に確認することが重要である。また最近の内科的治療法の進歩に伴い、リスクが高く稀な術式である本術式は

できるだけ避けることが望ましいのではないかと考えるようになっている。

(4) 遺伝子パネル検査の結果、2名の患者において低頻度モザイクの原因遺伝子バリエーション（EHMT1, p.Arg287Gln 2.44%; KDM6A, p.Val195Ala, 3.11%）を認めたが、明らかな病原性バリエーションと考えられず、全体として陰性の結果であった。

#### D. 考察

本研究班の先行研究として日本小児内分泌学会、日本小児外科学会共同で作成した「先天性高インスリン血症診療ガイドライン」の普及とともに、我が国における先天性高インスリン血症の診療レベルは過去10年間に大きな変化を見せ、患者の予後も大きく改善していることが明らかになった。その要因として、内科管理の改善による膵全摘の減少があげられるが、一方で内科的管理のみでも長期に低血糖が持続する症例、逆に耐糖能異常をきたすようになる症例があることも明らかになった。さらに予後を改善すべく、手術方法の検討、新規発症機序の同定などの疾患研究の継続が必要であるとともに、成人期まで持ち越した場合は、引き続きケアが必要となるが、本疾患の成人領域での認知度は低く、態勢整備が必要と考えられた。

#### E. 結論

我が国における先天性高インスリン血症の発症、治療、予後の現況を明らかにした。また、遺伝子型別に長期予後を明らかにした。

#### F. 研究発表

(論文発表)

- (1) Yamada, Y., Kitayama, K., Oyachi, M., Higuchi, S., Kawakita, R., Kanamori, Y., & Yorifuji, T. (2020). Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-

insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Journal of diabetes investigation*, 11(3), 554-563.

(学会発表)

- (1) 2021.04.17 青木 政子、青木 亮二、香山 一憲、長野 伸彦、上原 秀一郎、浦上 達彦、森岡 一朗、依藤 亨 Beckwith-Wiedemann症候群に伴うホルモン産生を認めたadrenal cytomegalyの一例 第124回日本小児科学会（口演[2-0-239]、京都—webハイブリッド）
- (2) 2021.04.22 依藤 亨 グルコキナーゼ活性化？不活性化？ヒト、マウスモデルからの糖尿病治療への教訓 第94回日本内分泌学会（シンポジウムSY4-2、シンポジスト、web開催）
- (3) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 別冊日本臨床 膵臓症候群 pp83-86 日本臨床社 2021
- (4) 依藤 亨 新生児の低血糖症 今日の小児治療指針pp126 医学書院2020
- (5) 2020.11.18 Tohru Yorifuji Landscape of early-onset monogenic diabetes mellitus in Japan. 第65回日本人類遺伝学会（OE10-2, web開催）
- (6) 2021.01.29 先天性高インスリン血症 UPDATE 依藤 亨 第39回小児内分泌・代謝研究会信濃町フォーラム（特別講演、Web開催）
- (7) 2020.09.19 金森豊、渡辺稔彦. 先天性高インスリン血症膵頭部限局病変に対する十二指腸温存膵頭部切除手術の特殊性とその術式の工夫. 第57回日本小児外科学会学術集会、東京.
- (8) 依藤 亨 低血糖鑑別のための負荷試験 小児内科 2019; 51: 509-512
- (9) 依藤 亨 診療ガイドライン 小児外科 2019; 51:533-537.

- (10) 川北理恵、依藤 亨 遺伝子変異の解析  
小児外科 2019; 51: 538-542.
- (11) 金森豊、渡辺稔彦、依藤 亨、増江道哉、佐々木英之、仁尾正記 日本の先天性高インスリン血症に対する外科治療の現状：全国調査の結果から 小児外科 2019; 51: 559-563.
- (12) 渡辺稔彦、大野通暢、朝長高太郎、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、淵本康、堀川玲子、義岡孝子、金森豊. 臍体尾部病変に対する術中診断と体尾部切除. 小児外科 51: 575-578, 2019.
- (13) 岡本晋弥、依藤 亨、増江道哉、上本伸二 限局性小病変に対する核出術－自験例3例の検討から－ 小児外科 2019; 51: 565-568.
- (14) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 小児内科 2019; 51: 1007-1009.
- (15) 依藤 亨 先天性高インスリン血症 内分泌症候群（第3版） IV pp199-203. 日本臨床社 2019.
- (16) 依藤 亨 低血糖 小児科診療ガイドライン（第4版） pp519-523. 総合医学社 2019.
- (17) 依藤 亨 小児の低血糖症 伊藤裕 下村伊一郎編 改訂第9版内科学書vol 5 pp324-327 中山書店 2019.
- (18) 2019. 05. 09 中山加奈子、菱村希、山口健史、森川俊太郎、石津桂、依藤亨、田島敏弘、中村明枝 オクトレオチド持続皮下注を要したが4年後にジアゾキサイド内服へ変更できた先天性高インスリン血症の一例 第92回日本内分泌学会（口演01-7-8、仙台）
- (19) 2019. 05. 09 山田勇氣、北山称、大矢知真希、樋口真司、川北理恵、依藤亨 Beckwith-Wiedemann 症候群における低血糖の重症度と遺伝子型の関連 第92回日本内分泌学会（口演02-9-16、仙台）
- (20) 2019. 09. 06 Tohru Yorifuji, Yuki Yamada, Rie Kawakita, Shinji Higuchi, Kana Kitayama, Maki Oyachi, Toru Takahashi, Masaru Kato, Michiya Masue, Hiroki Nishibori, Takeshi Inoue, Mitsuhiro Yoneda, Yutaka Kanamori. Clinical and Molecular landscape of CHI in Japan: improvements in patients' outcome and features of molecular backgrounds. Updates in the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism and Neonatal Hypoglycemia. (Philadelphia)
- (21) 2019. 09. 26 佐々木 聡子、児島 加奈子、笹岡 大記、古賀 信彦、吉村 和子、廣瀬 伸一、依藤 亨 多動・衝動性が目立った高インスリン性低血糖症（GLUD1遺伝子異常）の1例 第59回日本小児内分泌学会
- (22) 2019. 09. 26 山田 勇氣、渡部 瑤、北山称、大矢知 真希、樋口 真司、川北 理恵、金森 豊、高橋 満保、依藤 亨 本邦における内因性高インスリン性低血糖症の実態調査 第59回日本小児内分泌学会（ポスター、京都）
- (23) 2019. 09. 28 依藤 亨 遺伝性インスリン分泌異常症：現状と展望 第59回日本小児内分泌学会（会長講演、京都）
- (24)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1 先天性高インスリン血症のまとめ

	Transient CHI	Persistent CHI	Unknown	Total
Number of patients				
total	197	225	25	447
male	125 (63.5%)	120 (53.3%)	14 (56.0%)	259 (57.9%)
female	72 (36.5%)	105 (46.7%)	11 (44.0%)	188 (42.1%)
Age at onset				
median	0 d	0 d	0 d	0 d
range	0 d-1m	0 d-2 y 4 m	0 d-2 m	0 d-2 y 4 m
Treatment				
nutritional treatment	80 (40.6%)	124 (55.1%)	10 (40.0%)	214 (47.9%)
diazoxide	99 (50.3%)	213 (94.7%)	14 (56.0%)	326 (72.9%)
somatostatin analogues	1 (0.5%)	58 (25.8%)	0 (0%)	59 (13.2%)
glucagon	9 (4.6%)	29 (12.9%)	3 (12.0%)	41 (9.2%)
glucocorticoids	20 (10.2%)	31 (13.8%)	3 (12.0%)	54 (12.1%)
alpha-glucosidase inhibitors	0 (0%)	3 (1.3%)	0 (0%)	3 (0.7%)
calcium channel blockers	0 (0%)	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (0.4%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	25 (11.1%)	0 (0%)	25 (5.6%)
Posttreatment complications				
residual hypoglycemia	1 (0.5%)	80 (35.6%)	2 (8.0%)	83 (18.6%)
diabetes mellitus	2 (1.0%)	14 (6.2%)	0 (0%)	16 (3.6%)
developmental delay	23 (11.7%)	63 (28.0%)	4 (16.0%)	90 (20.1%)
epilepsy	4 (2.0%)	32 (14.2%)	1 (4.0%)	37 (8.3%)

表 2 2017-2018 年出生の先天性高インスリン血症

	Transient CHI	Persistent CHI
Number of patients		
total	137	59
male	83 (60.6%)	35 (59.3%)
female	54 (39.4%)	24 (40.7%)
Treatment		
nutritional treatment	59 (43.1%)	32 (54.2%)
diazoxide	68 (49.6%)	57 (96.6%)
somatostatin analogues	0 (0%)	8 (13.6%)
glucagon	5 (3.6%)	4 (6.8%)
glucocorticoids	12 (8.8%)	8 (13.6%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
pancreatectomy	0 (0%)	1 (1.7%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	0 (0%)	22 (37.3%)
diabetes mellitus	0 (0%)	1 (1.7%)
developmental delay		
total	11 (8.0%)	11 (18.6%)
mild	7 (5.1%)	2 (3.4%)
moderate	2 (1.5%)	3 (5.1%)
severe	2 (1.5%)	6 (10.2%)
epilepsy	2 (1.5%)	6 (10.2%)

表3 2009年以前出生の先天性高インスリン血症と2009-2018年出生例の比較

Year at diagnosis	before 2009	2009-2018
Number of patients		
total	62	162
male	29 (46.8%)	91 (56.2%)
female	33 (53.2%)	71 (43.8%)
Treatment		
nutritional treatment	33 (53.2%)	92 (56.8%)
diazoxide	57 (91.9%)	155 (95.7%)
somatostatin analogues	13 (21.0%)	45 (27.8%)
glucagon	7 (11.3%)	22 (13.6%)
glucocorticoids	8 (12.9%)	23 (14.2%)
alpha-glucosidase inhibitors	2 (3.2%)	1 (0.5%)
calcium channel blockers	1 (1.6%)	1 (0.5%)
mTOR inhibitors	0 (0%)	0 (0%)
Pancreatectomy		
total	11 (17.7%)	14 (8.6%)
near/subtotal	10 (16.1%)	4 (2.5%)
partial	1 (1.6%)	9 (5.6%)
unknown	0 (0%)	1 (0.5%)
Posttreatment complications		
residual hypoglycemia	18 (29.0%)	62 (38.3%)
diabetes mellitus		
total	13 (21.0%)	1 (6.2%)
post-pancreatectomy	10 (16.1%)	0 (0%)
developmental delay	25 (40.3%)	38 (23.5%)
epilepsy	15 (24.4%)	17 (10.5%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

（表4）先天性高インスリン血症遺伝子バリエーション別長期予後

（1）ABCC8 遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢(才)	最終観察時点での血糖予後
M	c.68delA		9	正常
F	c.62insG	p.Val21Valfs88*	6	正常
M	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	4	低血糖
F	c.716delC	p.Thr239MeThrfs*19	2	正常
M	c.742C>T	p.Arg248*	2	低血糖
F	c.1134T>A	p.Ala380*	1	正常
M	c.1773delC	p.Phe591Phefs604*	27	糖尿病
F	c.1773delC /c.4259G>A	p.Phe591Phefs604*/p.Arg1420His	22	糖尿病
M	c.2506C>T	p.Arg836*	14	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	12	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*		正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	0	正常
F	c.2506C>T	p.Arg836*	9	低血糖
F	c.2506C>T/ c.4412- 13G>A	p.Arg836*		耐糖能異常
N	c.2506C>T P/c.4575_45 87del13	p.Arg836*/p.Met1524Metfs1539*	11	低血糖
F	c.2800C>T	p.Arg934*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	8	正常
N	c.2992C>T	p.Arg998*	6	耐糖能異常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
F	c.2992C>T	p.Arg998*	5	正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*		正常
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	低血糖
M	c.2992C>T	p.Arg998*		
F	c.2992C>T	p.Arg998*		
M	c.2992C>T	p.Arg998*	1	正常
M	c.2992C>T/ c.3124_312 6delACCins CAGCCAG GAACTG	p.Arg998*	10	低血糖
M	c.2992C>T/ c.1773delC	p.Arg998*/p.Phe591Phefs604*	11	低血糖
M	c.3618_362	p.Glu1208Argfs*12	0	低血糖



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

	1dupCGTA			
M	c.3929insG	p.Ala1310Alafs1405*	15	正常
M	exon 8-10欠失		5	正常
M	c.4612C>T	p.Arg1538*	10	低血糖
M	c.3621_3622insCGTA		8	正常
M	c.837_852delGCTGAGCGATCCAGGG	p.Leu280Argfs*11	3	低血糖
F	c.382G>A/c.3748C>T	p.E128K/p.R1250*	13	糖尿病
F	c.1712_1738delTCTCGCCCTCCGTGGCCTTTGCC TCCC	p.Phe571_Ser579del	0	低血糖
M	IVS36-1G>A	splice	6	正常
	c.3557+1G>A	splice	4	正常
F	IVS38+1G>C	splice	7	正常
M	c.4120-19C>T		5	正常
N	c.4198+1G>T		3	低血糖
F	c.4611G+2T>G			
M	c.1412C>T/c.2921-19G>A	p.Ala471Val/?	2	正常
N	c.3650+2T>A		1	低血糖
N	IVS10+1G>C		9	糖尿病
F	c.4120-19C>T		9	正常
M	c.4120-19C>T		3	低血糖
F	c.4412-13G>A		5	正常
M	c.1A>C	p.Met1Leu	6	正常
M	c62T>A	p.Val21Asp		
M	c.73G>A	p.Gly25Ser		
	c.167C>G	p.Ser56Cys	3	正常
M	c.307C>T	p.His103Tyr	2	正常
M	c.331G>A	p.Gly111Arg/p.Gly111Arg	21	糖尿病
F	c.382G>A	p.Glu128Lys	7	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

M	c.382G>C	p.Glu128Gln	7	低血糖
M	c.587T>A/c.946G>A	p.Ile196Asn/p.Gly316Arg		
N	c.410T>A/c.946G>A	p.Ile137Asn/p.Gly316Arg	3	正常
F	c.893G>A	p.Arg298His	7	正常
M	c.1109G>C	p.Arg370Thr	2	不明
N	c.1126T>C/ c.1126T>C	p.Ser376Pro/p.Ser376Pro		
M	c.1768C>G	p.Leu590ValLeu	15	低血糖
F	c.2434G>A	p.Asp812Asn	5	正常
F	c.2105G>A/ c.2500C>T	p.Arg702His / p.Arg834Cys	0	低血糖
M	c.2665A>G	p.Lys889Glu	3	正常
F	c.3112G>A	p.Asp1038Asn		
F	c.3745G>T	p.Val1249Phe	13	糖尿病
M	c.4055G>A	p.Arg1352His		
M	c.4078G>A	p.Val1360Met	8	低血糖
N	c.4081G>A	p.Val1361Met	7	正常
N	c.4135G>A	p.Gly1379Ser		
	c.4307G>A	p.Arg1436Gln	10	低血糖
N	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	1	低血糖
F	c.4411G>A	p.Asp1472Asn	3	正常
N	c.4432G>A	p.Gly1478Glu	7	低血糖
F	c.4453G>A	p.Gly1485ArgGly		
M	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	5	正常
F	c.4457G>A	p.Arg1486Lys	7	低血糖
N	c.4478G>A	p.Arg1493Gln	3	低血糖
F	c.4515C>G	p.Asp1505Glu		
M	c.4516G>A	p.Glu1506Lys	15	正常
F	c.4519G>A	p.Glu1507Lys	1	低血糖
M	c.4519G>A	p.Glu1507Lys		
N	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	低血糖
M	c.4532T>C	p.Ile1511Thr	10	正常

(2) KCNJ11遺伝子

Sex	c.DNA	protein	年齢 (才)	最終観察時点 での血糖予後
M	c.923A>G	p.Gly308Glu	0	低血糖
M	c.129C>A/c.376G>T	p.Asn43Lys/p.Glu126*	9	低血糖
M	c.902G>A	p.Arg301His	1	正常

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

M	c.637G>A	p.Ala213Thr	12	耐糖能異常
F	c.1A>G	p. Met1Val	1	正常
M	c.617G>T	p.Arg206Leu	24	正常
M	c.161G>A	p.Arg54His	5	低血糖
M	c.270G>A	p.Trp90*	3	正常
M	c.203G>A	p.Trp68*	2	低血糖
F	c.918-920delTCT		10	正常
F	c.782T>C	p.Ile261Thr	3	低血糖
F	c.901C>T	p.Arg301Cys	10	正常
F	c.405_405insG		11	耐糖能異常
F	c.1173A>G	p.*391Trp	3	正常
F	c.457A>T	p.Asp153Tyr		

(3) GLUD1遺伝子

Sex			年齢 (才)	最終観察 時点での 血糖予後
M	c.1491A>G	p.Ile497Met	3	低血糖
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys		正常
F		p.Arg221Cys	16	正常
F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	20	正常
F	c.1336G>A	p.Gly446Ser	21	正常
F	c.1496G>T	p.Gly499Val		
M	c.797A>G	p.Tyr266Cys	4	正常
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	30	糖尿病
M	c.964C>A	p.Arg322Ser		
F	c.943C>T	p.His315Tyr	7	低血糖
F	c.1493C>T	p.Ser498Leu	0	低血糖
M	c.820C>T	p.Arg274Cys	4	正常
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	2	正常
M	c.1519C>T	p.His507Tyr	3	低血糖
M	c.1496G>A	p.Gly499Asp	2	低血糖
M	c.956A>G	p.Tyr319Cys	9	低血糖
F	c.820C>T	p.Arg274Cys	9	正常