

日本小児内分泌学会報告

## 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン

日本小児内分泌学会薬事委員会

長谷川奉延 田中 敏章 神崎 晋 杉原 茂孝  
横谷 進 田中 弘之 原田 正平 藤枝 憲二

## 日本小児内分泌学会報告

## 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン

日本小児内分泌学会薬事委員会

長谷川奉延 田中 敏章 神崎 晋 杉原 茂孝  
 横谷 進 田中 弘之 原田 正平 藤枝 憲二

## はじめに

高インスリン血性低血糖症は小児期に発症する低血糖症のなかでもっとも神経学的予後の悪い低血糖症である。そこで、高インスリン血性低血糖症の予後を改善することを目的とし、日本小児内分泌学会薬事委員会は高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、1. 低血糖と低血糖症、2. 低血糖症の成因、3. 高インスリン血性低血糖症の分類と成因、4. 高インスリン血性低血糖症の診断、5. 高インスリン血性低血糖症の治療の5点からなる。

## 1. 低血糖と低血糖症

低血糖は血糖値が異常に低下した状態である。したがって血糖値により低血糖確実例あるいは低血糖疑い例を診断する。表1に慣習的に用いられている低血糖確実例の診断基準値を、また表2に慣習的に用いられている低血糖疑い例の診断基準値を示す。なおベッドサイドで用いられている簡易血糖測定器は低血糖に相当する血糖値を正確に測定することはできない。簡易血糖測定器で血糖低値を認めた際は、必ず採血し、検査室による血糖測定を行うべきである。

低血糖確実例であり、かつ低血糖による臨床症状を認める際、低血糖症と診断する(表3)。低血糖症の臨床症状は、交感神経刺激症状、すなわち発汗、動悸など、および中枢神経機能低下症状、すなわち、思考力

低下、動作緩慢、けいれん、などの2つに大別される。ただし、新生児期の低血糖症の症状は非特異的であり、低体温、チアノーゼ、無呼吸などさまざまである。また、臨床的には、低血糖疑い例であり、かつ低血糖によると考えられる臨床症状を認めることもまれではない。この際には、グルコース投与による臨床症状の改善をもって低血糖症と診断する(表4)。

## 2. 低血糖症の成因

低血糖症は、血糖値に比して不適切なインスリン過剰分泌に起因する低血糖症、すなわち高インスリン血性低血糖症、およびその他の低血糖症に大別される。低血糖症が高インスリン血性か、あるいはその他かを鑑別することは治療方針決定上極めて重要である。

## 3. 高インスリン血性低血糖症の分類と成因(表5)

高インスリン血性低血糖症は持続性、および新生児期に認められる一過性に分類される。持続性高インスリン血性低血糖症の一部は単一遺伝子病であり、一方新生児期に認められる一過性高インスリン血性低血糖症の成因は充分には解明されていない。しかし、small

表3 低血糖症の診断1

低血糖(確実)かつ以下の臨床症状(+)  
 交感神経刺激症状  
 中枢神経機能低下症状  
 (新生児期 非特異的)

表1 低血糖確実例診断基準値

	血糖値 (mg/dL)
成人	≤ 60
乳児期以降小児	≤ 40
新生児	≤ 30

表4 低血糖症の診断2

低血糖(疑い)かつ臨床症状(+)  
 +  
 グルコース投与による臨床症状改善

表2 低血糖疑い例診断基準値

	血糖値 (mg/dL)
乳児期以降小児	≤ 45
新生児	≤ 45
低出生体重児	≤ 45

表5 高インスリン血性低血糖症の分類と成因

持続性	単一遺伝子病 その他
一過性(新生児期)	small for dates, 仮死 その他

for dates あるいは仮死の新生児などは一過性高インスリン血性低血糖症のリスクファクターとして良く知られている。臨床的には、新生児期の高インスリン血性低血糖症が持続性かあるいは一過性かを迅速に鑑別診断することは必ずしも容易ではない。

#### 4. 高インスリン血性低血糖症の診断

高インスリン血性低血糖症の診断には、低血糖時の同時採血検体の検査、いわゆる critical sample がもっとも重要である。すなわち、低血糖時のインスリン分泌を直接的および間接的に評価する。1. インスリン分泌の直接的指標である血中インスリンが2~5μIU/mLより高値、2. インスリン分泌の間接的指標である遊離脂肪酸が1.5mmol/Lより低値、3. インスリン分泌の間接的指標であるβヒドロキシ酪酸が2.0mmol/Lより低値、の3つのうちいずれかひとつ以上を認めた際、高インスリン血性低血糖症と診断可能である(表6)。なお、新生児期高インスリン血性低血糖症ではβヒドロキシ酪酸の低値を認めにくいといわれている。また critical sample 以外の補助診断として、血糖値を正常に保つために必要なグルコース静注量が6~8mg/kg/minを上回る時、高インスリン血性低血糖症を強く疑う(表6)。

日常診療で容易に行えるわけではないが、遺伝子検査は高インスリン血性低血糖症の確定診断、および予後の推定に有用である。現在までに表7に示す遺伝子異常症による高インスリン血性低血糖症の報告がある。

#### 5. 高インスリン血性低血糖症の治療

高インスリン血性低血糖症の治療は低血糖症に対す

表6 高インスリン血性低血糖症の診断

低血糖時における検査 (critical sample)	
インスリン	> 2~5 μIU/mL
遊離脂肪酸	< 1.5 mmol/L
βヒドロキシ酪酸	< 2.0 mmol/L
血糖を正常に保つグルコース静注量	> 6~8 mg/kg/min

る緊急治療およびインスリン過剰分泌に対する治療から成り立つ。

低血糖症に対する緊急治療の原則はグルコース投与である(表8)。すなわち、グルコース体重あたり0.2gをボラスで静注し、引き続いて6から8mg/kg/minの量で持続静注を開始する。その後、血糖値>50mg/dLを目標としてグルコース持続静注量を調整する。グルコース持続静注は中心静脈カテーテルを用いることが望ましい。

一方、グルカゴンによる緊急治療は、高インスリン血性低血糖症の診断が確定しているときのみ適応となる。

インスリン過剰分泌に対する治療の第一選択はインスリン分泌を抑制するジアゾキシドである。初期投与量として1歳未満5~10mg/kg/日、1歳以上は3~5mg/kg/日から開始し、血糖値正常化を指標として投与量を調整する。最大投与量は、1歳未満では20mg/kg/日である。

一過性高インスリン血性低血糖症の可能性が極めて高く、低血糖症に対する緊急治療により以後低血糖症の再燃を認めないとき、ジアゾキシド治療の適応を慎重に判断すべきである。また、ジアゾキシド治療に速

表7 遺伝子異常による高インスリン血性低血糖症

SUR1 (ABCC8)
Kir6.2 (KCNJ11)
GK
GHD (GLUD1)
SCHAD

表8 高インスリン血性低血糖症の治療1

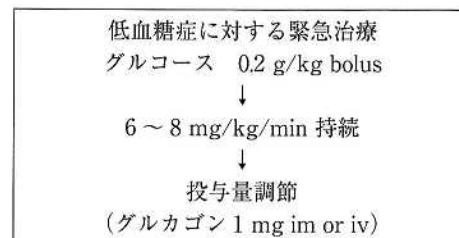


表9 高インスリン血性低血糖症の治療2

インスリン過剰分泌に対する治療		
第一選択	ジアゾキシド	1歳未満 8~15 mg/kg/日, 分2~3 1歳以上 3~8 mg/kg/日, 分2~3
第二選択	オクトレオチド	2~5 μg/kg/日 SC, 分3~4 (あるいは持続皮下注)
第三選択	外科的治療	

やかに反応して低血糖症が改善し、その後まったく再燃を認めない際には一過性高インスリン血性低血糖症の可能性を念頭に置き、ジアゾキシド治療の中止も考慮する。

ジアゾキシド治療により血糖コントロール不良、あるいは副作用のためジアゾキシドが使用できない際の第二選択はソマトスタチンアナログであるオクトレオチド皮下注である。初期投与量として2~5 $\mu$ g/kg/日から開始し、最大量は15 $\mu$ g/kg/日である。オクトレオチド治療により良好な血糖上昇を認める際にも、本治療による長期血糖コントロールは通常困難である。なお、ジアゾキシドあるいはオクトレオチド皮下注による内科的治療を長期継続する際は、在宅自己血糖測定を行うことが望ましい。

以上の内科的治療に抵抗する高インスリン血性低血糖症は外科的治療の適応である。通常膵垂全摘が推奨される。しかし近年、18F-fluoro-L-DOPAを用いたpositron emission tomography (PET)により膵臓のインスリン過剰分泌病変がびまん性か、あるいは局所性を鑑別することが可能となりつつある。したがって、

今後全国にPETが普及すれば、外科的治療前に、PETにより病変の広がりを検討し、びまん性病変であれば膵垂全摘、局所性病変であれば膵部分切除、という原則となる可能性もある。

#### 文 献

- 1) 田中敏章, 他. 日児誌 2003; 107: 29-34.
- 2) Stanley CA, et al. Hypoglycemia in neonates and infants. In: Pediatric Endocrinology 2<sup>nd</sup> edition. Saunders, 2002: 135-160.
- 3) Thornton PS, et al. Hypoglycemia in the infant and child. In: Pediatric Endocrinology 2<sup>nd</sup> edition. Saunders, 2002: 367-384.
- 4) Fournnet JC, et al. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocr Pathol* 2004; 15: 233-240.
- 5) Hussain K, et al. Medications used in the treatment of hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004; 2 (suppl 1): 163-167.
- 6) Mohnike K, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006; 66: 40-42.