

# 先天性高インスリン血症診療ガイドライン

日本小児内分泌学会

依藤 亨 堀川玲子 長谷川奉延 安達昌功 曾根田瞬 皆川真規 位田 忍

日本小児外科学会

米倉竹夫 木下義晶 金森 豊 北川博昭 新開真人 佐々木英之 仁尾正記

平成 28 年 10 月 1 日 version 1.0

平成 29 年 10 月 22 日 version 1.1

## 目 次

I.	はじめに.....	3
II.	病因・病態・診断.....	5
	表1 小児高インスリン性低血糖症の既知の原因.....	6
	先天性高インスリン血症診療のフローチャート.....	7
III.	血糖管理目標・初期治療.....	12
IV.	セカンドライン治療.....	14
V.	外科的治療.....	19
VI.	治療の終了.....	23
VII.	今後の展望.....	24
VIII.	文献.....	24
	ガイドライン作成に関する事項.....	37
	保険収載に関する事項.....	40

## I はじめに

### A 本ガイドラインの対象疾患

- 1 18歳未満の先天性高インスリン血症（先天性高インスリン性低血糖症）
  - a 症候群性、非症候群性を含む（表1）
- 2 本ガイドラインがカバーしない範囲
  - a インスリノーマの診断が確定した患者
  - b 薬剤性高インスリン性低血糖症の診断が確定した患者
  - c その他、先天性高インスリン血症以外の原因による低血糖症であることが確定した患者
  - d 成人発症の高インスリン性低血糖症
  - e インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症を示す患者

### B ガイドライン作成の目的

以下のアウトカムを改善する

- 1 中枢神経後遺症（発達遅滞、てんかん）
- 2 治療後糖尿病の発症
  - 本ガイドラインは一般的な診療方針を示すものである。したがって、診療方針を縛るものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断するべきものである。

### C 想定される利用者

- ・ 新生児・小児を診療する医師
- ・ 小児内分泌を専門とする医師
- ・ 小児外科を専門とする医師

### D 疾患の概要

- 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的高インスリン血症、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（1, 2）。

- 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1人、持続性が約35,400出生に1人とされている(3)。
- 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ため、適切な血糖値の管理がきわめて重要である(4,5)。
- 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・糖原病用フォーミュラなどの栄養療法のほか、膵β細胞のK<sub>ATP</sub>チャネル開放剤であるジアゾキシド(保険適用)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(保険適用外)頻回・持続皮下注、グルカゴン(保険適用外)持続静注、副腎皮質ステロイド(保険適用外)静注、ニフェジピン(保険適用外)内服などが行われてきた(6-16)。
- 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%(17)、膵全摘を受けたびまん性病変の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(18)と報告されている。K<sub>ATP</sub>チャネル遺伝子の父由来片アリ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リルの喪失が起こることにより、局所性病変をきたすことがあり、遺伝子診断・<sup>18</sup>F-DOPA PETで診断できる可能性が高い(19-24)。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、切除の際には注意が必要である。部分切除できない場合は、膵頭部切除のうえ、Roux-en-Yによる膵体尾部空腸吻合術を行うことが提唱されている(25)。K<sub>ATP</sub>チャ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)(26-28)。また、HRAS遺伝子の変異が証明されたCostello症候群でK<sub>ATP</sub>チャネル遺伝子異常がないにもかかわらず、K<sub>ATP</sub>チャネル性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(29,30)。
- 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、内科的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(31)。治療後糖尿病の発症は内科的治療を行った場合にもありうる(32)が、膵全摘を行ったものに比して圧倒的に少ない(5)。

## II 病因・病態・診断

### A 病因・病態・診断（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 病因

一過性の本症は糖尿病母体児や、SGA 出生児、新生児期の呼吸器・循環器疾患などに伴うことが多く、*HNF4A*、*HNF1A* 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（6-16）。

#### 3 診断

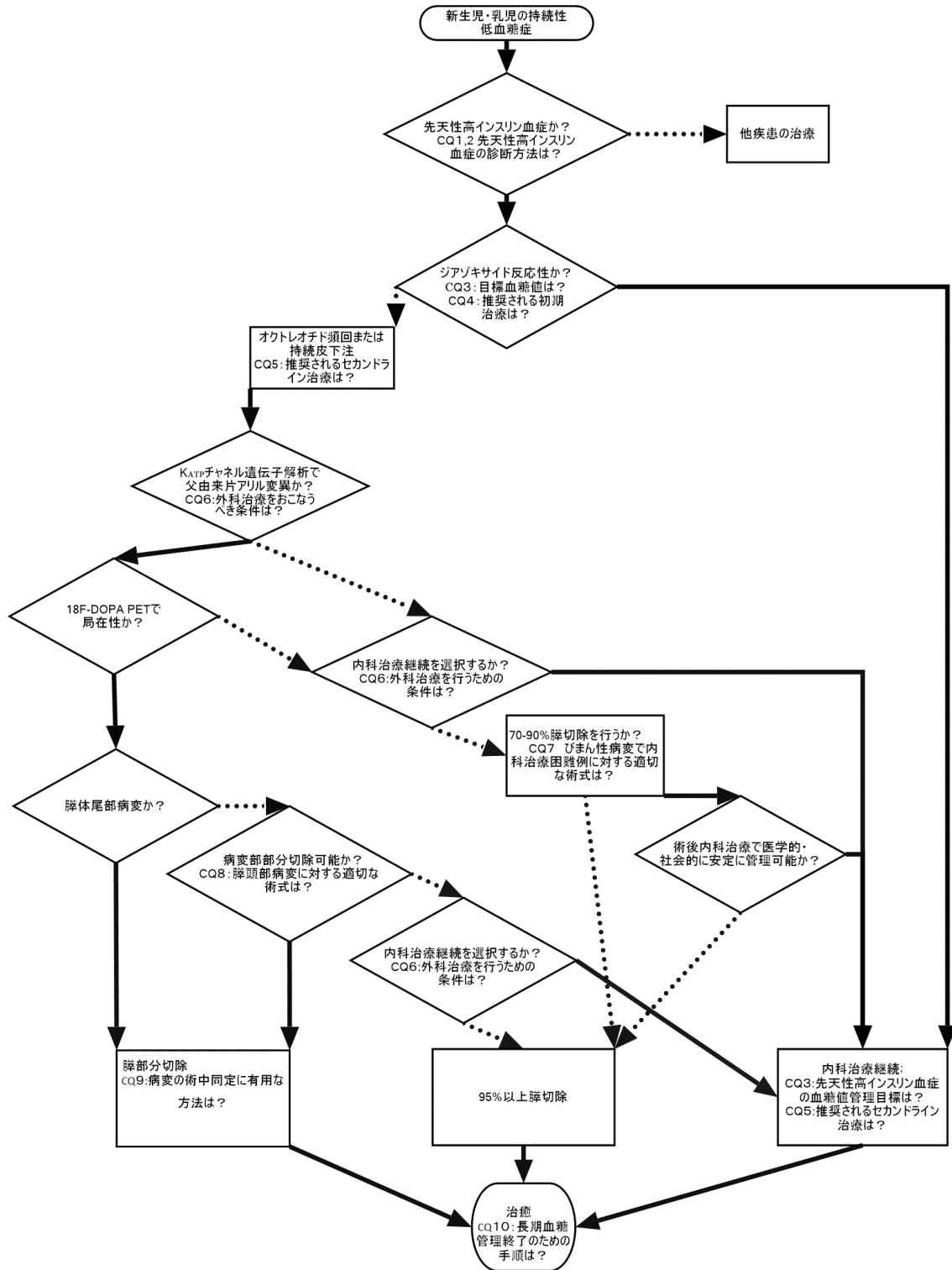
低血糖時の比較的高インスリン血症を証明することで行われるが、どの程度の低血糖時にどの程度の高インスリン血症をカットオフとするのかは、明らかではなく、また明確に高インスリン血症を証明できないときも少なくない。

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） [6-16]

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

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



——> YES

- - -> NO

B 診断にかかる 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？

● 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 <sup>*,**</sup> インスリン <sup>*</sup> ・C ペプチド 血液ガス分析 <sup>*</sup> 遊離脂肪酸 アンモニア <sup>*</sup> 血中ケトン体・ケトン体分画 <sup>*</sup> 乳酸・ピルビン酸 ACTH・コルチゾル FT4・TSH GH・IGF-1 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） <sup>*</sup>
尿	検尿 <sup>*</sup> 尿有機酸分析 尿保存（凍結） <sup>*</sup>

\*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 $\beta$ 酸化・カルニチン代謝異常症を除外したうえで、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 時に採血した検体で下記の 3 基準のうち、  
(1) 2 つ以上満たす場合、または 1 つを満たし、かつ表 1 の後天性高インスリン性低血糖症の原因の存在か既知の原因遺伝子変異を同定した場合に高インスリン血症性低血糖症と確定診断する。



**(2) 1つのみを満たす場合に疑診とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】**

1. 血中インスリン値	>1 $\mu$ U/mL
2. グルカゴン 0.5-1 mg 筋注(静注)による血糖上昇	>30 mg/dL (15~45 分)
3. 正常血糖を維持するためのブドウ糖静注量 (mg/kg/分)	>7 (生後6か月未満), 3~7 (生後6か月以降), >3 (成人),
<b>【補助的所見】</b>	
血中 3-ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)	<2 mmol/L (2000 $\mu$ mol/L)
血中遊離脂肪酸 (FFA, NEFA)	<1.5 mmol/L (1.5 mEq/L)

\*血中 3-ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸) のみ低値で血中遊離脂肪酸高値のときは脂肪酸  $\beta$  酸化異常症、カルニチン代謝異常症などを除外する必要がある、補助的所見のみで疑診としない。また、生後 48 時間以内の検査では、血中 3-ヒドロキシ酪酸、血中遊離脂肪酸の評価は困難である。

\*静注では 0.03 mg/kg でグルカゴン負荷を行うことも可能

\*疑診例では、生後 48 時間以降に低血糖時グルカゴン負荷試験を含めた管理下絶食試験 (controlled fasting test) が有用であるが、本症の診療に慣れた施設で十分な監視下で行うべきである。

\*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。

● 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 (33)。脂肪酸  $\beta$  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 $\beta$ 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、生直後にいったん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 (34)。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 (33)。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 (33)。また、生理的な生後の一過性低血糖の原因は相対的インスリン過多によると考えられており (35)、低出生体重児、早産児では著明な一過性血糖低下をみることがある。
- 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 (33)。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 時間まで判定を延ばすことができる。
- 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。通常の測定閾値を超えて測定されること自体を異常とするもの (6) から、より高い閾値を設定するものもある (11, 36)。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 (11)。インスリンノーマの場合は、低血糖時のインスリン > 3 $\mu$ U/mL とすると、感度 93%、特異度 95% とされる (37)。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%、C ペプチド (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/3-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 (38)。CHI においてもインスリン値よりも血中 C ペプチド (> 0.5 ng/mL) のほうが良い指標とする意見もある (39) が、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 (FFA) についても 3-ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸) < 1.5 mmol/L, FFA < 1-1.5

mmol/L(33), 3-ヒドロキシ酪酸<0.5mmol/L, FFA<0.5mmol/L(36), 3-ヒドロキシ酪酸<1.8 mmol/L, FFA<1.7 mmol/L (39) や3-ヒドロキシ酪酸<2.0 mmol/L, FFA<1.5 mmol/L (40) などさまざまな記載がある。成人インスリンノーマでは血糖値<60mg/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(37)。Van Veenら(41)によると、生後2歳までの小児の20時間空腹後の3-ヒドロキシ酪酸は0.91-3.31 mmol/L(平均2.23)、FFAは1.03-3.24 mmol/L(平均2.15)であることから、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(36, 42)。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(6, 33, 36, 43)。
- 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/分であるが、成人では1-2 mg/kg/分となり、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8-10mg/kg/分を一律に年長児にあてはめることができない(6, 11)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？

### ● 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・検査など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・経口血糖降下薬治療歴)
  - ・ 血中インスリン—C ペプチド比、抗インスリン抗体、瞬画像検査(症例に応じて造影 CT, 造影 MRI, 超音波内視鏡)

- 解説
  - CHI 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、胃食道逆流に対する噴門形成術後、ダンピング症候群）を除外する（10）。
  - 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 C ペプチドの不一致でも検討できる）、膣画像検査（CT, MRI, 超音波内視鏡）、抗インスリン抗体検査が有用である。

### III 血糖管理目標・初期治療

#### A 血糖管理目標・初期治療にかかる CQ

##### 1 CQ3 先天性高インスリン血症の血糖値管理目標は？

- 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、患児の状況によるため一定ではない。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- 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（33, 44, 45）。
  - 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よいかについては、十分なエビデンスがない（33）。血糖値そのものだけでなく、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（46）。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（47）一方、正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（48）。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後遺症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？

### ● 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】

### ● 解説

- 脳の ATP 源はブドウ糖、ケトン体と乳酸で、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（49）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（47, 48）。
- 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、経腸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（9, 50）。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きたす糖原病 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(51)、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(50, 52-54) 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、理論上生後 9-12 ヶ月以降が対象とされる(55)。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。CHI 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) 母子愛育会刊が参考にできる。

- 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ーゼ遺伝子異常症、*SLC16A1* 遺伝子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  $K_{ATP}$  チャンネル性 CHI が多く、無効なことが多い(6-16)。いったん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(52)、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/日で効果がみられない場合は不応性と判断する(6, 9-12, 31, 50, 52)。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(57)、肺高血圧(57, 58)、奇異性低血糖(59)などが報告されている。水分貯留により、頻脈、心不全、PDA の再開通などをきたすことがあり(57, 58, 60)、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(9)。

## IV セカンドライン治療

### A セカンドライン治療にかかる 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？

- 推奨
  - ジアゾキシド不応性の場合は、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は、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  $K_{ATP}$  チャンネル遺伝子 (*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  $^{18}F$ -DOPA PET 診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】
- 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、 $^{18}F$ -DOPA PET など、外科的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  $^{18}F$ -DOPA PET が施行されている。

食事療法	ブドウ糖投与 コーンスターチ、糖原病用フォーミュラ 頻回食、持続鼻注、胃瘻造設
薬物療法	オクトレオチド 5-25 $\mu$ g/kg/日 皮下注 分 3-4 ないし持続皮下注、（静注） グルカゴン 1-20 $\mu$ g/kg/時 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 mg/kg/日 分 3 経口 （ハイドロコチゾン 2.5 mg/kg 2-3 回/日静注）

\*用量は開始量を示す。下限から開始し、症状に応じて用量範囲内で増量できる。また、症状軽快に応じて減量できる。

\*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。CHI に対する有効性は 1990 年前後から報告されている（31, 61, 62）。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 (63)、Demirbilek(64)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石・胆嚢炎などの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 (64, 31, 65) の頻度の高いもののほか、肝機能障害(66-68)、血小板減少、高カリウム血症、白血球増多、QT 延長 (69)、壊死性腸炎の発症(70)、長期大量使用時の成長障害 (63) などがあげられる。最も重要な副作用は壊死性腸炎で、致命的になることがある(65)。現在までの発症例は、ほとんどが生後 30 日未満の使用例であるが、小児例も報告されている (71)、新生児に使用する場合は特に慎重に行うべき (9) であるが、乳児期以降でも注意は必要である。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(72)。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起こす。低血糖時に  $30 \mu\text{g/kg}$  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 (31)。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 (73, 74) 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(9)。
- ニフェジピンはカルシウム拮抗剤で膵  $\beta$  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(31)。有効率は低い、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(75-77)。
- 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 (78, 79)。 $K_{ATP}$  チャネル遺伝子 (*ABCC8*, *KCNJ11*) の父由来片アリ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きわめて重要である (6-16, 80)。父由来片アリ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 (9)、また日本人においては  $K_{ATP}$  チャンネル性本症の 84.2%が父由来片アリル変異をもつと報告されている (81)。

- 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 ( $^{18}\text{F}$ -DOPA)を用いた  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET は  $\beta$  細胞の DOPA decarboxylase に選択的にとりこまれ、arterial stimulation venous sampling (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(19, 22, 82-88)。膵頭部にアーチファクトが出やすいほか、巨大病変 (89) 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(90)。

## 2 CQ6-1 局所性病変に対して外科的治療を行うべき条件は？

### ● 推奨

- $^{18}\text{F}$ -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】
- $^{18}\text{F}$ -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】

### ● 解説

- 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 (6-16)。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、内科的治療中の低血糖による中枢神経後遺症のリスク+内科的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。
- $^{18}\text{F}$ -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 は 82%とされ (22)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている (84)。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きわ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  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET により同定された病変部とそれより尾側を併せて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(91)術後膵液漏をきたす可能性がある。核出困難例に対して、膵頭部切除に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術が行われる(25)が、手術侵襲は小さくない。セカンドラインを含む内科的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(92)。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。

- 少数の症例集積研究ではあるが、先天性高インスリン血症に対する腹腔鏡手術実施例の報告(93-96)がある。エビデンスは限定的であるが、腹腔鏡手術による膵切除術は施設の経験を考慮して、実施は考慮してもよい。

### 3 CQ6-2 びまん性病変に対して外科的治療を行うべき条件は？

#### ● 推奨

- 遺伝子診断または<sup>18</sup>F-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的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%以上の膵垂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】

#### ● 解説

- 膵部分切除の範囲の定義はCQ7解説のとおりである。
- 95%以上の膵垂全摘においても術後低血糖の残存も多く、内科的治療が不要になることは少なく、インスリン依存性糖尿病の発症も高頻度である(17, 18, 91)。Beltrandら(18)の105例の検討では、膵垂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ら(17)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、内科的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(54, 63, 97)。内科的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頻度はきわめて低いことも報告されている(98)。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(5, 99)。
- セカンドライン治療においても安定的な内科的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(9, 91)。何%までの膵切除で、将来的な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 外科的治療

### 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？

- 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ので明確な推奨を提示できない。【推奨度なし，エビデンスレベルC】

- 解説

- 膵切除率 85%とは上腸間膜静脈の右側までの膵体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、膵鉤部および膵体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を切除するものをいう (100)。
- Near total (98%)切除を行っても正常血糖は 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さまざまな経過をたどるため、膵切除術率による術後の低血糖の改善や糖尿病などの合併症を術前に推測することは困難である (18, 100-102)。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 (18)
- 2004 年から 2012 年の 223 例のメタ検索でびまん性 97 例の切除量は中央値 98%で、わずか 23%が正常血糖で退院できたが、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 (103)。
- 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 (17, 104-106) 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 (17)。
- 1997 年から 2009 年までの 422 例の 12 論文の集計で、この中のびまん性と診断のついた 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%の膵切除をしても低血糖、高血糖のいずれかのコントロールはついていないと報告されている。(107)
- 一施設で経験した 10 年間の 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 (108)

- また 10 例の症例報告の結果はびまん性病変の 10 例の報告では、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(106)。
- 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%, 109)
- 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 (17)
- 内科的治療が困難な症例においては、95%以上の膵切除は低血糖の治療に有用であると報告されている。しかし一方、加齢に伴う糖尿病の術後合併症の発生のリスクがきわめて高く、このため 95%以上の膵切除は避けるべきとの報告もある。びまん性病変でも加齢とともに **maturation** するという意見もある。以上より、びまん性病変に対しては膵切除術は低血糖のコントロールに有用であるが、短期および長期の経過を考慮すると、推奨される適切な膵の切除範囲については確立されておらず、明確な推奨を提示することはできない。

## 2 CQ8 膵頭部の局所性病変に対する適切な術式は？

### ● 推奨

- 膵頭部の局所性病変に対しては、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-en-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】

### ● 解説

- 膵頭部局所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(25, 110, 111)。
- 局所性病変の場合、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 (25, 107)。
- 局所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きわめて重要である(108)。特に、病変部はたこ足状に広がっていることがあるため、病変部を残さないように術中迅速病理を行い、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(112)

- ジアゾキシドの反応が不良であり、遺伝子検査で  $K_{ATP}$  チャネル遺伝子の父由来片アリル変異をみとめれば局所性病変による可能性があると考えられ、病変部位の特定のための検査を行う
- 以前は膵頭部の局所性病変に対する術前の評価に動注カルシウム刺激試験(ASVS 法)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(113)。
- 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、 $^{18}F$ -DOPA PET/CT の検査が有用であると報告されている(114, 115)。 $^{18}F$ -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 は 82%とされ (22)、また 2005 年に公表された標準プロトコルによる  $^{18}F$ -DOPA PET/CT の診断は感度 94%、特異度 100%とされている (84)。一方、 $^{18}F$ -DOPA PET/CT による膵頭部局所性病変の正診率は 70-75%と報告されている(88, 115)。
- 術中における病変の診断に関しては、Palladino らは局所性 CHI 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(108)。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、経験値が上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、外科的治療経験の重要性を強調している(111)。
- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI の検討において、3 例では超音波検査の所見が術前の  $^{18}F$ -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(116)。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。なお局所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。(116)
- 膵頭部の局所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。(102)
- 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、術中迅速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。
- 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-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行なう。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少ない。
- 膵頭部切除術および Roux-en-Y による残存した膵体尾部と空腸吻合術

の手術時期については、明確な基準を示すエビデンスは見いだせなかったが、内科的治療が困難な場合には、年齢によらず適応があると考えられる。ただし、新生児期から乳児期では合併症リスクが高まる事も危惧されるので、小児内科と小児外科との綿密な連携の下で手術時期を決定することが望ましい。

- Adzick (111) らの報告では局所性 CHI の 38 例中のうち 19 例の膵頭部病変に対し膵頭部切除術に Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を行っている。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 (110) は 19 例の膵頭部限局性病変に対し同手術を行い低血糖は全例改善したものの、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 (25) は、膵頭部局所性病変の 23 例中 21 例に対し Roux-en-Y による膵体尾部空腸吻合術を、2 例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を行い、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？

- 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箇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】

- 解説

- Palladino らは局所性 CHI 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(108)。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、経験値が上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(111)。
- 術中迅速病理診断は視認、触診で判別がつかない場合、特にびまん性病変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 (111)。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 (114)。
- 術中超音波検査の有用性については von Rohden らの 5 例の局所性 CHI 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(116)。

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。(116)

- 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、術中迅速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。術中迅速病理診断は特に重要で、frozen section での確な診断のできる病理医は診療チームに必須である。

## VI 治療の終了

### 1 CQ10 内科的治療を終了するための条件は？

- 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、糖尿病母体児、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】

- 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 (7, 10, 52) 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 (117) が、2 mg/kg/日で中止後低血糖をきたす症例もあり、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 (118) 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 (3)。

## VII 今後の展望

CHI の新規治療として、持効性オクトレオチド (119)、GLP1 受容体拮抗剤 (120)、ランレオチド (121, 122)、インスリン受容体拮抗剤(123)、パシレオチド (124)、 $\omega$ 3 不飽和脂肪酸 (125)、mTOR 阻害剤 (126) などの臨床試験が報告されており、水溶性グルカゴンの開発も進んでいる。近い将来に有用な治療法として確立する可能性があり、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;87:4857-9. 「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;3:57-68. 「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, 115:563-9. 「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;107:476-9. 「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;20:45-9. 「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;6:63. 「高」
7. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:589-601. 「高」
  8. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18:199-208. 「高」
  9. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):3. 「高」
  10. Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, De Lonlay P, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res.* 2014;46:157-70. 「高」
  11. Yorifuji T. congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:57-68. 「高」
  12. Yorifuji T, Masue M, Nishibori H. Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int.* 2014;56:467-76. 「高」
  13. Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:76-82. 「高」
  14. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1017-36. 「高」
  15. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2015;52:1051-9. 「高」
  16. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:815-26. 「高」
  17. 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;9:e98054. 「中」
  18. 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;35:198-203. 「中」

19. Gopal-Kothandapani JS, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol.* 2014;6:252-60. 「高」
20. 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;34:347-53. 「高」
21. 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;42:1372-9. 「高」
22. 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;15:97-105. 「高」
23. 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;164:733-40. 「中」
24. 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;78:803-13. 「中」
25. 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;47:130-5. 「中」
26. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol.* 2015;54:R119-29. 「低」
27. 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;96:3785-93. 「中」

28. 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;57:259-63. 「低」
29. 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;18:237-44. 「低」
30. Gripp KW, Robbins KM, Sheffield BS, Lee AF, Patel MS, Yip S, Doyle D, Stabley D, Sol-Church K. Paternal uniparental disomy 11p15.5 in the pancreatic nodule of an infant with Costello syndrome: Shared mechanism for hyperinsulinemic hypoglycemia in neonates with Costello and Beckwith-Wiedemann syndrome and somatic loss of heterozygosity in Costello syndrome driving clonal expansion. *Am J Med Genet A*. 2016;170:559-64. 「低」
31. 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;10:150. 「中」
32. 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;31:1257-9. 「中」
33. Thornton PS, Stanley CA, De León 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;167:238-45. 「高」
34. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986;109:114-7. 「中」

35. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De León 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;166:1520-5.e1. 「中」
36. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:763-9. 「高」
37. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1069–73. 「中」
38. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an “amended” insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med.* 2012; 157:767–75. 「中」
39. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;168:212-9. 「中」
40. 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 日児誌 2006; 110:1472-4. 「高」
41. 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;127:e1021-7. 「中」
42. Brady C, Palladino AA, Gutmark-Little I. A novel case of compound heterozygous congenital hyperinsulinism without high insulin levels. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015:16. 「低」
43. 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」
44. Seaquist ER et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36:1384-95e. 「高」
45. 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): 180–92. 「高」

46. Gataullina S, 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;54:1012-7. 「中」
47. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8. 「中」
48. McKinlay CJ, Alsweiler 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;373:1507-18. 「高」
49. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol.* 2000;24:107-15. 「高」
50. 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;86:287-94. 「高」
51. 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;26:329-39. 「高」
52. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:169-81. 「高」
53. 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.* 2006;54:1037-41. 「低」
54. 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 *日児誌.* 2011;115:1445-50. 「低」
55. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labruno P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27. 「高」
56. 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>)

57. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008;25:515-9. 「低」
58. 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;24:603-5. 「低」
59. Ponmani C, Gannon H, Hussain K, Senniappan S. Paradoxical hypoglycaemia associated with diazoxide therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:129-33. 「低」
60. 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;105:166-71. 「中」
61. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr.* 1993;123:644-50. 「中」
62. 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;123:637-43. 「中」
63. 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;78:891-7. 「中」
64. 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;99:3660-7 「中」
65. 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;91:387-92. 「中」
66. 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;2012. 「低」
67. 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;26:179-82  
「低」
68. Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:183-5. 「低」
69. 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;80:299-303. 「低」
70. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:142-7. 「低」
71. Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2016 Feb 12. 「低」
72. Abell SK, Teng J, Dowling A, Hofman MS, MacIsaac RJ, [Sachithanandan N](#). Prolonged life-threatening hypoglycaemia following dose escalation of octreotide LAR in a patient with malignant polysecreting pancreatic neuroendocrine tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015:140097. 「低」
73. 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;26:1157-61. 「低」
74. 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;70:59-64. 「低」
75. 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;12:873-8 「低」
76. 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;6:119-21. 「低」
77. 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;26:1153-6. 「低」
78. 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;98:E355-63. 「中」
79. 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;168:557-64. 「中」
80. 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 日児誌.2009;113: 838-49. 「低」
81. 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;96:E141-5. 「中」
82. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:165-9. 「高」
83. 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;253:216-22. 「中」
84. 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;66:40-2. 「中」



85. 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;70:65-72 「中」
86. 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;93:869-75 「中」
87. 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」
88. 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;92:4706-11 「中」
89. 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;81:847-54. 「低」
90. Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, Yoshizawa A, Okamoto S, Doi R, Uemoto S, Tokumi T, Kasai T, Yorifuji T. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):342-6. 「中」
91. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:304-10. 「中」
92. 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 日児誌 2014;118:1342-9. 「中」
93. Soheilipour F, Jesmi F, Ahmadi M, Pazouki A, Alibeigi P, Abdolhosseini M. Minimally invasive surgical interventions in the treatment of primary

- persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:466-9. 「低」
94. Liem NT, Son TN, Hoan NT. Laparoscopic near-total pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010;20:115-7. 「低」
95. Blakely ML, Lobe TE, Cohen J, Burghen GA. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Surg Endosc.* 2001;15:897-8. 「低」
96. Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg.* 2009;44:957-61. 「中」
97. 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;16:75-80. 「低」
98. Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6:424-30. 「低」
99. 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;157:491-7. 「中」
100. Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, Stolte L, Baker L, O'Neill JA Jr, Schnaufer L, Stanley CA, Adzick NS. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg.* 1999;34:786-92. 「中」
101. 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;340:1169-75. 「中」
102. 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;28:1326-35. 「中」

103. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De Leon. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1786-9. 「中」
104. 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;80:386-92. 「中」
105. 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;32(2):342-6. 「低」
106. Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:1441-8. 「中」
107. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:438-43. 「中」
108. Palladino AA, Stanley CA. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20:32-7. 「中」
109. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical Complications of Pancreatectomy for Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 13-6. 「低」
110. 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: 267-9. 「中」
111. 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;39:270-5. 「中」
112. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20:50-3. 「中」
113. 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;137:239-46. 「中」

114. Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(1):56-9. 「中」
115. 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;46:204-8. 「中」
116. 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;20:28-31. 「低」
117. 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;98:F356-8. 「中」
118. 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;157:628-33. 「中」
119. 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;166:333-9. 「低」
120. 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<sup>+</sup> channel. *Diabetes.* 2012;61:2585-91. 「中」
121. 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;96:2312-7. 「低」

122. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannemacher G, Blankenstein O. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78:106-12. 「低」
123. 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;6:262-72. 「低」
124. 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;10:e31-3. 「低」
125. 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;5:31. 「中」
126. 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;370:1131-7. 「中」

## ガイドライン作成に関する事項

### A. 作成の経緯

本症は新生児・乳児の超希少難治性疾患であるため、臨床試験が困難で診療はエキスパートオピニオンによるところが大きく、診療方針も施設により異なってきた。学会レベルで策定したガイドラインとしては、2006年に日本小児内分泌学会薬事委員会が策定したもの（日本小児内分泌学会 2006）が唯一のガイドラインであるが、本症の診療に必須である外科的対応についての方針、さらに近年の本症診療の進歩をとりこんで、日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の合同ガイドラインとして新たに策定するものである。策定は、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)の一環として行われた。

## B. 作成委員

### 日本小児内分泌学会

委員名	委員所属	専門領域
依藤 亨 (委員長)	大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医 臨床遺伝学専門医
堀川 玲子	国立成育医療研究センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
長谷川 奉延	慶應義塾大学 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
曾根田 瞬	聖マリアンナ医科大学 小児科	小児科専門医
皆川 真規	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科 (小児科) 専門医 日本小児栄養消化器肝臓学会認定医

### 日本小児外科学会

委員名	委員所属	専門領域
米倉 竹夫	近畿大学医学部奈良病院 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
木下 義晶	九州大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
金森 豊	国立成育医療研究センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
北川 博昭	聖マリアンナ医科大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医
新開 真人	神奈川県立こども医療センター 外科	外科専門医 小児外科専門医
仁尾 正記	東北大学 小児外科	外科専門医 小児外科専門医

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（日本医学会「医学研究のCOIマネージメントに対するガイドライン」（平成23年）に拠る）。

C. 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。

D. 作成の経過

1. 現状把握の方法

平成21～22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究」班全国調査による。

2. システマティックレビューと推奨作成

(1) システマティックレビューに関する項目

① Pubmed (2016年3月31日以前)

(congenital AND hyperinsulinism) OR (hyperinsulinemic AND hypoglycemia)で検索された1,698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718文献

② 医学中央雑誌

先天性高インスリン血症で検索された254文献から会議録を除く95文献

③ ガイドライン委員の判断により必要とされる文献

(2) 文献のエビデンスレベル

1. 「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)
2. 「中」観察研究 (OS)、コホート研究、ケースコントロール研究
3. 「低」症例蓄積 (CS)、症例報告、専門委員会や専門家個人の意見 (EO)

### (3) エビデンス総体のエビデンスの強さ

1. レベル A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
2. レベル B (中) : 効果の推定値に中等度の確信がある
3. レベル C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である
4. 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

1. 強さ「1」 (強い推奨)
2. 強さ「2」 (弱い推奨)
3. 強さ「なし」 (明確な推奨ができない)

## 3. 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)

- ① 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2016 年 7 月 5-15 日)
- ② 日本小児内分泌学会理事会承認 (2016 年 7 月 16 日)
- ③ 日本小児内分泌学会評議員意見聴取 (2016 年 7 月 19-31 日)
- ④ 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2016 年 7 月 19 日-31 日)
- ⑤ 日本小児外科学会内意見聴取 (2016 年 8 月 1-15 日)
- ⑥ 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会レビュー (2016 年 8 月 15 日-9 月 4 日)
- ⑦ 日本小児外科学会理事会審議 (2016 年 9 月 5-9 月 12 日)
- ⑧ 日本小児外科学会承認 (2016 年 9 月 13 日)

## E. 改訂の時期

本診療ガイドラインは公開 5 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られとされる新たな状況が発生し、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。

## 保険収載に関する事項

本ガイドライン中の下記薬剤、検査は平成 28 年 8 月 1 日時点で保険適用外である。

(治療薬)

オクトレオチド、グルカゴン、ニフェジピン

(検査)



$^{18}\text{F}$ -DOPA PET、インスリンと C ペプチドの同時測定  
遊離脂肪酸 (FFA)