

図2 低血糖発症年齢と Diazoxide 開始時治療量

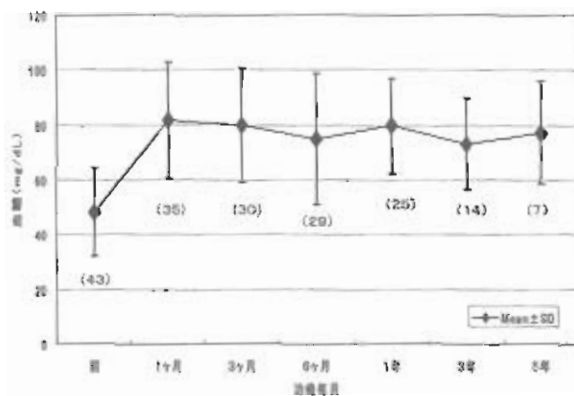


図3 Diazoxide 治療開始後の血糖値の変化

軽度低下8例(11%)、中程度低下16例(14%)、重度低下8例(11%)であり、知能予後良好とはいえない。重度低下例のうち1週以内に発症した3例は1日以内に痙攣を伴った低血糖が認められており、それぞれ19, 4, 7 mg/dlと低血糖の程度も重症であった。diazoxide 治療開始はそれぞれ7日, 10日, 20日目であり、血糖上昇効果については1例は膵島細胞腫で無効であったが、2例は有効であった。しかし、全例に脳梗塞または脳室周囲白質軟化症の器質的障害を残している。重度低下例で2週～1歳未満に発症した5例は、全例痙攣で発症しているが、低血糖症と診断し治療開始するまで5か月から2年6か月かかっており、その間てんかんとして抗痙攣剤の投与を受けていた。

重度知能低下群以外の例で発症から治療開始までの期間を見てみると、知能正常、軽度低下、中等度低下群とも約半数が1か月以内であった(それぞれ52%, 62%, 50%)。また発症から1年以上たってから治療開始されている例も各群何例か有るが、予後が悪いほどその割合は高くなっていた(それぞれ3%, 12%, 14%)。

高インスリン血性低血糖症の診断に至っても、dia-

zoxide の治療に際して院内倫理委員会の承認に1ヵ月かかった例もあった。

考 案

小児の低血糖症は、種々の原因で発症し、特に乳幼児期の症状は非特異的なことが多いため、診断が困難なことが多い。その中でも高インスリン血性低血糖症は、早期に適切な治療が行われないと永続的な脳障害を残す¹⁾。Menni ら²⁾は、乳幼児期発症の高インスリン血性低血糖症90例(63例は膵切除術、27例は内科的治療)の神経学的予後を検討しているが、7例(うち6例は新生児期発症)に重度の、12例に中等度の精神発達遅滞を、16例にてんかんを認めており、いまだに重要な救急疾患で、診断および治療までの期間が予後を左右すると述べている。高インスリン血性低血糖症に対する治療は内科的には従来食事療法、グルカゴン、ステロイドおよび近年オクトレオチド治療³⁾が行われているが、これらの治療での長期での血糖コントロールは困難で、また長期投与できる薬剤とはいえない。高インスリン血性低血糖症に対する治療薬は教科書的にも⁴⁾第1選択薬はdiazoxideであり、欧米だけでなくわが国においても、既に多くの有効例の報告例がある⁵⁻⁷⁾。治療量としては、新生児および乳幼児は8～15 mg/kg/日、小児および成人は3～8 mg/kg/日とされている。一色ら⁸⁾は、45例の治療例の調査を行い、ロイシン過敏性低血糖症12例のうち10例で2～10 mg/kg のdiazoxide で有効(2例不明)、後に膵切除を行った例では12～15 mg/kg の投与で血糖のコントロールが可能であったと報告している。ロイシン過敏性がみられない高インスリン血性低血糖症4例(2例はステロイド併用)では、3～6 mg/kg のdiazoxide で有効であったが、高インスリン血症が認められない特発性低血糖症では6例中4例が3～5 mg/kg で著効であった。しかし他の2例は15 mg/kg を投与しても無効だったとしている。

今回の調査で、血糖上昇作用に関しては有効率が87%と高率であった。開始時治療量は1歳未満が高用量であったが、初期には必ずしも十分量ではない例もあった。しかし、その後増量している例も多く、症例により有効治療量に幅があると考えられた。今回の調査及び過去の報告を考えると、生後1週以内発症の高インスリン血症性低血糖症において、10 mg/kg以上のdiazoxideを必要とする重症な場合には、ステロイド療法、ソマトスタチン・アナログ療法、グルカゴン療法などの併用や脾臓全摘手術を考慮していくことが必要である。適応に関しては高インスリン血症が認められない特発性低血糖症例もIRI/血糖比やIRI/FFA比が異常な例が多く、相対的な高インスリン血症と考えられ、diazoxideが有効な例も多いので、診断のために低血糖時のインスリンを測定しておくことが重要である。また成長ホルモン分泌不全性低身長症における低血糖症にも有効であったという報告¹⁷⁾もあるので、必ずしも高インスリン血症が明らかでないがブドウ糖点滴やステロイド剤治療でも低血糖をコントロールできない例には、diazoxideの投与を考慮してもよいと思われる。

有害事象は、多くは多毛であり、また水分貯留による有害事象も少数例認められたが治療を中止する必要のあるものはなかった。長期投与例¹⁸⁾においても、有害事象の増強などは認められておらず、安全な薬といえよう。

合併症・後遺症は、1週以内に発症した例に効率に頭蓋内の器質的障害が認められており、早期発症例の重篤さを表していると考えられる。32%の症例にてんかんが認められ、これはMenniら⁹⁾の約18%と比較して多いが、Menniら⁹⁾は3分の2以上の症例に脾切除を行っているため、今回の症例と治療の背景が異なる。

知能予後は決して良好とはいえず、発症の早い重篤な例、発症から治療開始まで時間のかかった例に重度の知能低下が認められている。しかし、治療予後の良かった例でも発症から治療まで時間がかかっている例もあり、やはり、病気の重症度がより重要な因子であると考えられた。

早期発症例の重篤な例は、脾臓細胞腫が多く、十分量のdiazoxideと他の併用療法でも低血糖のコントロールが不良の場合には、脾切除を早期に行うべきであろう。また、1週以後発症の例においては、高インスリン血症性低血糖症の診断が早期に確実になされる必要がある。てんかんとして治療されていた例もあり、療養の時にはかならず血糖の測定を行い、適切に診断することが重要である。生後1週以内発症の低血糖に高インスリン血症性低血糖症の診断がついたときには、第一選択薬はdiazoxideであり、すぐに十分量の投与が必要である。しかし、本薬剤がわが国において承認さ

れていないという事情から倫理委員会の手続きが必要な場合もあり、それによって治療が更に遅れた例も見られており、わが国における早期の承認が強く望まれる。

謝辞 アンケートの作成・収集・解析に際し、シェリング・プラウ社ジアゾキサイド事務局にご協力をいただきましたことを、感謝いたします。また、アンケートに御協力いただきました先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition, Saunders 1996
- 2) Pediatric Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects 2nd edition (Edited by Sizonenko, et al) Williams & Wilkins 1993
- 3) Current Therapy in Endocrinology & Metabolism 5th edition (Eds. Bardin) Mosby 1994
- 4) Blattner RJ. Central nervous system damage and hypoglycemia. *J Pediatr* 1968; 72: 904-906.
- 5) Menni F, de Lonlay P, Sevin S, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr* 2001; 107: 476-479.
- 6) Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 304-310.
- 7) Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997; 100: 1888-1893.
- 8) 多田 裕, 竹内恵子, 日比逸郎, 他. Diazoxideによる小児低血糖症の治療とimmunoreactive insulin抑制作用. *ホルモンと臨床* 1970; 57: 319-326.
- 9) 関谷駿一. DIAZOXIDE (3 methyl 7 chloro-1, 2, 4 benzothiadiazine-1, 1 dioxide) の著効を呈した Idiopathic hypoglycemia の1症例. *小児科* 1970; 11: 655-660
- 10) 大木 豊. Diazoxide の作用機序に関する研究. *日大医学雑誌* 1972; 31: 631-642
- 11) 岡山敏賢, 渡辺知之, 峯村 直, 他. Diazoxide が有効であったインスリノーマの1例. *信州医学雑誌* 1972; 20: 199-205.
- 12) 田苗綾子, 松浦幹夫, 日比逸郎. 特発性低血糖症, ロイシン過敏性低血糖症のDiazoxideによる治療. *小児外科・内科* 1976; 8: 860-873.
- 13) 一色 玄, 楠 智一, 熊谷通夫, 他. 小児低血糖症に対するDiazoxideの使用成績. *小児外科・内科* 1976; 8: 875-896.
- 14) 黒田英逸, 坪田 徹, 室角順子, 他. Diazoxide が著効を示した乳児特発性低血糖症の1例ホルモンと臨床 1983; 31 suppl: 181-184.
- 15) 小池明美, 岡村暁子, 八十嶋弘一, 他. 乳児特発性低血糖症の2例—ジアゾキサイド治療前後のインスリン分泌能の検討—. *日本小児科学会雑誌*

- 1997; 101: 1057-1062.
- 16) 石川憲夫, 石川美香, 北中幸子, 他. 高インスリン血症に基づく乳児期発症の低血糖症に対する Diazoxide 10年以上の長期投与例についての検討, ホルモンと臨床 1995; 43: 917-924.
 - 17) Ventura A, Canciani M, Tamaro P. Efficacy of diazoxide in preventing hypoglycemia in a child affected by hypopituitary dwarfism. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 309-311.
 - 18) Hochberg Z, Spindel A, Guttman H, et al. Leucine-induced hypoglycemia in a family: effect of diphenylhydantoin, oxprenolol, and diazoxide. *Horm Res* 1984; 20: 218-223.
 - 19) Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 340-345.
 - 20) Wuthrich C, Schubiger G, Zuppinger K. Persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in two siblings successfully treated with diazoxide. *Helv Paediatr Acta* 1986; 41: 455-459.
 - 21) Palatnick W, Meatherall RC, Tenenbein M. Clinical spectrum of sulfonylurea overdose and experience with diazoxide therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1859-1862.
 - 22) Horev Z, Ipp M, Levey P, et al. Familial hyperinsulinism: successful conservative management. *J Pediatr* 1991; 119: 717-720.
 - 23) Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, et al. 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: 386-392.
 - 24) Darendeliler F, Bundak R, Bas F, et al. Long-term diazoxide treatment in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 79-81.
 - 25) Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 754-757.
 - 26) Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 1: 131-141.
 - 27) Touati G, Poggi-Traverri F, Ogier de Baulny H, et al. 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: 628-633.

Efficacy and Safety of Diazoxide in Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy and Childhood

Toshiaki Tanaka, Kenji Fujieda, Susumu Yokoya, Yoshikazu Nishi,
Katsuhiko Tachibana, Yukihiro Hasegawa and Gen Isshiki*

Drug Committee, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, *Study Group on Diazoxide

Efficacy and safety of diazoxide in hyperinsulinemic hypoglycemia were studied retrospectively in 71 patients (44 men, 27 women).

They were diagnosed as having hyperinsulinemic hypoglycemia in 46 cases, leucine-sensitive hypoglycemia in 10 cases, nesidioblastosis in 9 cases, idiopathic hypoglycemia in 4 cases and others (neonatal hypoglycemia in one, glucagon deficiency suspected in one) in two cases. Hypoglycemia developed during neonatal period in one third of patients and younger than 1 year old in 86% of patients. Dose of diazoxide at the start of treatment was 6.7 ± 3.2 mg/kg/day. In 87% of the patients diazoxide was effective in increasing blood glucose. Ineffective cases consisted of four cases of nesidioblastosis, one case of hyperinsulinemic hypoglycemia with poor compliance and one case of suspected glucagon deficiency without hyperinsulinemia. Although adverse events were observed in 36 cases, most of them were hypertrichosis and there was no case which discontinued diazoxide treatment due to adverse events. Twenty-three cases (32%) developed epilepsy and intracranial organic lesion was observed frequently in patients whose hypoglycemia had developed within one week after birth. Mental retardation was recognized in approximately half of the patients and it was severe in early onset patients and the patients who was not treated for a long period after onset of hypoglycemia.

Hyperinsulinemic hypoglycemia is an emergency disease with severe prognosis in infancy and childhood. Diazoxide is the first choice for in hyperinsulinemic hypoglycemia, since it is safe and effective. Therefore, diazoxide should be approved as an ethical drug soon in Japan.