

症例 低血糖症の5か月の男児

5ヶ月の男児が、病院の小児集中治療室（ICU）に低血糖の疑いのために入院した。患者は、妊娠40週4日で他院で生まれた。彼の母親は、妊娠中に1時間のグルコースチャレンジ試験と3時間の経口グルコース耐性試験を受けていた。胎便は出産時に存在した。1分および5分Apgarスコアはそれぞれ8および9であった。出生時の体重は3.6kg（72パーセントイル）でした（図1）。

患者の生誕後1時間以内に、呼吸困難が出現した。報告によると、血糖値は4mg/dlであり、定式的な経口摂取したにもかかわらず低いままであった。患者は、デキストロース入りの輸液静脈注射後に特別な保育器に入院した。血糖値が正常化し、呼吸困難が解消された。血液培養を行い、アンピシリンとゲンタマイシンを投与した。

患者の生後3日目、血液培養は陰性のままであった。抗生物質および静脈内投与を中断し、授乳を開始し、50mg/dl以上の血糖値を維持した。患者は特別な保育器にいたが、しばしば短時間持続する徐脈を繰り返し、心拍数は70~80拍/分（通常的心拍数、この患者の年齢層では120~160拍/分）であった。低心拍数は無呼吸またはチアノーゼと関連しておらず、各エピソードは自発的に解決した。さらに、収縮期血圧は上昇し（92~97mmHg）、腕と脚の測定値は同じであった。上腕大腿での遅延はなかったし、右手と右足のパルスオキシメトリーの結果は正常であった。心電図、腎臓超音波検査、新生児の血液検査（複数の先天性疾患、主に先天性代謝異常）の結果と同様に、電解質とクレアチニンの血中濃度は正常であった。患者は生後7日目に帰宅した。

患者は生後7週（現在の入院の前約3.5ヶ月）まで順調で、夜間に腹式呼吸およびしゃがみ呼吸が起こった。彼は午後6時に通常よりも少量の母乳を摂取していたが、3時間後に目を覚ましたが、おしゃぶりを使わずにすぐに眠りに落ちた。彼はいつも通り真夜中の授乳後眠っていた。母親がその頃に彼を確認したとき、彼は暖かく感じられ、呼吸を伴う腹部の顕著な動きでひどく呼吸しているようだった。患者は午前3時に覚醒し、母乳を熱心に摂取したが、息を呑むような呼吸と腹痛が持続し、母親は彼を病院の救急部に連れて行った。

身体検査では、患者は頻呼吸と直腸温が38.1℃であった。白血球数は20,300/mm³（基準範囲5500~18,000）、AG26mmol/l（基準範囲3~11）、HCO₃⁻9mmol/l（基準範囲21~32）、血糖値182mg/dl（基準範囲70~106mg/dl）であった。血液培養が送られた。胸部および腹部X線撮影の結果は正常であると報告された。セフトリアキソンおよび生理食塩水を投与し、患者をさらなる治療のために次の病院に移した。

病院に到着すると、患者は難なく摂食し、健常に見えた。バイタルサインおよび身体検査の結果は正常であった。体重は5.0kg（39パーセントイル）、長さは57cm（45パーセン

マイル) (図 1) だった。検査室の試験結果を表 1 に示す。尿検査では、比重 1.005 および pH6.0 の透明で無色の尿が明らかとなった。ケトンが存在しなかった。尿培養が送られた。患者を 48 時間観察した。その間、彼は健常に見え、血液培養および尿培は陰性のままであった。第 3 病院受診した日に、患者は帰宅した。彼のプライマリケア小児科医は、授乳と授乳の間に 6 時間以上の間隔を避けるよう勧めた。

現在の入院の 1 日前に、患者の母親は、プライマリケア小児科医に次のような事象を報告した。患者が 6 時間早く目を覚ましたとき、彼は頻呼吸だった。彼は幼児用調合乳を飲んだ。1 時間後、ひどい呼吸が起こった。彼は追加でもう 1 オンス飲んだ。彼の努力呼吸は 45 分間で正常化された。彼はその時以外はその日は健常に見えた。さらなる訴えで、患者の母親は、過去 2 週間以内に 1 度、患者が過敏で、6 時間後に早朝に頻呼吸を起こし、母乳摂取後にこれらの症状が急速に解消したと報告した。入院当日、小児科医は小児内分泌専門医との電話相談を受けた。小児内分泌科医は、この病院の小児 ICU への入院が早期診断の助けとなると推奨した。

患者の NICU への入院時に、患者の母親から病歴聴取を行った。彼女は、幼児の食事は母乳から牛乳ベースの幼児用調乳に 1~2 週間早く変更したと報告した。患者はまた、最近、米穀を食べ始めた。彼の最近の食事は、入院の 2.5 時間前に約 105ml の母乳だった。患者の成長と発育段階に関する懸念はなかった。彼は小さな臍ヘルニアおよび胃食道逆流症の病歴を有していた。薬物歴にはラニチジンおよびビタミン D が含まれた。既知のアレルギーはなし。予防接種は年齢相当。患者は両親、姉、ペットの犬と一緒に暮らしていたが、託児所に通っていなかった。彼の父方の祖母は 2 型糖尿病であった。

身体検査では、患者は警戒心が強く、笑顔で、交流的であった。体温 37.1°C、心拍 136/分、血圧 113 / 55mmHg、呼吸数 48/分、酸素飽和度は 99% (RA) であった。体重は 7.2kg (33 パーセントイル)、長さ 62cm (3 パーセントイル)、頭囲 41cm (9 パーセントイル) (図 1) であった。ふくよかな頬と堀りの深い目で、人形様顔貌に見えた。腹部は膨満していた。残りの検査は正常であった。

計画された迅速な準備として、治療点としての基準となる血糖値が測定され、39mg/dl (基準範囲、70~110mg /dl) の結果が得られた。ピルビン酸値の測定のために全血検体を取り、カルニチンおよびアシルカルニチン値の測定のための血漿検体を採取した。他の検体検査結果を表 1 に示す。30 分後、血糖値は 13mg/dl であった。インスリン、C-ペプチド、コルチゾール、ヒト成長ホルモンおよび遊離脂肪値の測定のために血清検体を採取した。グルカゴンは筋注した。10 分後、血糖値は 10mg/dL 未満であった。他の検体検査結果を表 1 に示す。呼吸速度は毎分 58 回であり、身体検査の結果は特に変わらなかった。絶食は終了し、患者は 120ml の母乳を飲んだ。1 時間後、血糖値は 73mg /dl であった。尿検査からは微量ケトンが明らかになった。

翌朝、インスリンの結果が得られました。インスリン値は 6.0μIU/ml (基準範囲 2.6~25.0)

であり、標本は溶血されたことが示された。追加の検査が行われ、診断が行われた。

鑑別診断

この幼児は頻呼吸と呼吸困難を繰り返す症状を呈し、それぞれ 1 回食事を逃した後に発生した。これらのエピソードの評価から、低血糖症、アニオンギャップ開大型の代謝性アシドーシス、および恐らく彼の頻呼吸に対する適切な呼吸性代償を明らかにした。さらに、彼は実質的な成長不全を抱えていた。乳児における低血糖症の鑑別診断は、主としてグルコース調整および代謝の基礎から導き出すことができる。インスリンは摂食直後にグルコースの摂取と貯蔵を促進し、空腹時にはカウンターホルモンであるグルカゴン、エピネフリン、コルチゾール、および成長ホルモンが肝グリコーゲン分解および糖新生を促進する。対照的に、鑑別診断を狭めることは、主にパターン認識の試みである。

この場合、いくつかの低血糖の原因を迅速に排除することができる。肝臓は空腹時にグルコースを生産させる主要な供給源であるため、全身性肝機能障害は低血糖を引き起こす可能性がある。しかし、低血糖症は、劇症または慢性肝不全でのみ見られる肝機能不全の後期症状である。代謝障害を注意深く考慮する必要があるが、低血糖症（例えば、肝腎チロシン血症）を生じるいくつかの障害は、この患者において陰性であった拡張新生児スクリーニングで検出されるはずである。スルホニルウレアなどのインスリン分泌促進薬によりインスリン過剰になり、 β -アドレナリン遮断薬がグリコーゲン分解を阻害し、アルコールが糖新生を阻害し、悪名高い未熟なアクネ果実が脂肪酸酸化を阻害する。この患者はこれらの物質を一切受けなかったため、これらの診断は否定的だ。

インスリン過剰症

過剰なインスリンの分泌または投与は、体がグルコースが豊富であるかのように感じ、肝臓のグルコース産生を抑制し、グルコース取り込みを刺激する。結果として、乳児が食事摂取しても低血糖が起こり、低血糖を治療するために大量のグルコースが必要となることがある。先天性高インスリン症の幼児は、インスリン様成長因子受容体との交差反応性のために、グリコーゲン蓄積ならびに急速な出生前および出生後の成長のため、軽度の肝腫大を有する可能性もある。高インスリン症の検査診断は、低血糖の状況におけるインスリン分泌の不十分な抑制に基づいている。インスリン分泌は、低血糖の状況では完全に抑制されるべきであるが、低インスリン値のため、低血糖に対する適切な応答にもかかわらず、 $2.0 \mu\text{IU/ml}$ までの血清インスリン値が依然として測定され得る。

この患者の血清インスリンレベルは、 $6.0 \mu\text{IU/ml}$ であるが、抑制されているようではないが、この場合の他の特徴は高インスリン症と一致しない。インスリンは、脂肪の貯蔵を抑制し、 1.7mmol/l 以下の遊離脂肪酸値へ導くとともに、ケトン生成を抑制し、 β -ヒドロキ

シ酪酸値を 1.8mmol/l 未満（通常ははるかに低い）にする。この乳児において、1.1mmol/l という適度な血清β-ヒドロキシ酪酸値では、高インスリン症は起こりそうにないが、診断を明らかに排除しない。さらに、接触後の乳児において、高インスリン症は、グルカゴンの薬理的用量の投与で動員され得るグリコーゲンとしてのグルコースの貯蔵を促進する。低血糖症の状況でグルカゴンの投与後の血糖値 30mg / dl の増加は、実質的に高インスリン症の診断となる。この患者は外因性グルカゴンの投与に対して最小限の応答しか示さなかった。これは、肝グリコーゲン貯蔵が枯渇したか、グルコースを動員できなかったことを示唆している。最後に、高インスリン症は典型的には成長不全に至らない。

ステロイド欠乏

コルチゾール欠乏は、糖新生の障害をもたらす。グリコーゲン分解はほとんど損なわれず、低血糖症は、典型的には長期間の絶食によるグリコーゲン貯蔵のストレスや枯渇の結果として現れる。新生児では、コルチゾール欠乏は、複数の下垂体ホルモン欠乏に関連し、先天性副腎過形成のような原発性副腎不全のために、中枢性副腎不全に起因することがある。アルドステロンの産生も損なわれると、低ナトリウム血症、高カリウム血症、およびアニオンギャップ開大型の代謝性アシドーシスが起こり、生命を脅かすナトリウム排泄および脱水症を引き起こす可能性がある。新生児の副腎機能不全は、直接高ビリルビン血症と関連している可能性もある。体重増加は貧弱かもしれないが、身長は通常は正常である。

入院時に、この患者の血漿ナトリウム濃度はわずかに低く、カリウム濃度は著しく上昇し、代謝性アシドーシスが存在した。これらの所見は、アルドステロンとコルチゾール不全の合併の可能性を高める。しかし、カリウム値の上昇は正常であったため、おそらく溶血によるものだった。また、アルドステロン欠乏に関連するアシドーシスは、アニオンギャップ開大と関連していない。最後に、アルドステロン欠乏症は、通常、生後 1 ヶ月以内にナトリウム排泄、脱水、および低血圧の危機（高血圧よりむしろ）を引き起こすであろう。したがって、コルチゾールとアルドステロン欠乏症の診断とはなりえない。この場合、コルチゾール単独の欠乏症および副腎皮質刺激ホルモン欠乏症は除外することはできないが、これらの診断は、摂食後の数時間以内の低血糖症、成長不全またはアニオンギャップ開大型代謝性アシドーシスを説明しない。

成長ホルモン欠乏

成長ホルモン欠乏は、複数の下垂体ホルモン欠乏の状況において単一で起こることも共に起こる事もあるが、糖新生を阻害し、脂肪分解およびケトン生成を低下させ、早期に遅れて生じる低血糖をもたらす。直接的な高ビリルビン血症が起こり、外性器発達不全が存在し得る。幼児期には若干の成長遅延が見られるかもしれないが、成長障害は典型的には患者が 1 歳になるまで現れない。幼児顔貌および腹部脂肪は年長の子供に見られるが、通常乳児期には存在しない。成長ホルモン欠乏症は、一度食事を逃したことやこの場合にみ

られるアシドーシスの後の低血糖の発生と一致しない。

糖新生および脂肪酸酸化における先天的な欠乏

糖新生障害は、後に急速に起こる低血糖を引き起こす可能性がある。それは、糖新生に関与する酵素の欠損および脂肪酸酸化の障害から生じることがあり、肝臓は脂肪酸を使用して糖新生を促進し、ケトン生成を障害する可能性がある。これらの障害の多くは、新生児マススクリーニングで検出される。この患者では短時間の絶食後の低血糖が現れたために、糖新生にのみ影響を及ぼす疾患はありそうもない。さらに、適切に上昇した血清 β -ヒドロキシ酪酸値の存在は、脂肪酸酸化の多くの疾患を除外する。

先天的なグリコーゲン欠乏

肝臓のグリコーゲンを動員することができず、早い段階で急速に起こる低血糖を引き起こす可能性がある。食事からのグルコースが完全に吸収され、循環から除去されると、低血糖が現れる。グリコーゲン貯蔵疾患は、グリコーゲンの分解または合成に関与する酵素の欠損に起因する。少なくとも 11 種類のグリコーゲン貯蔵疾患があるが、0 型、I 型、III 型、VI 型、および IX 型のみが肝臓に影響を及ぼし、低血糖を引き起こす。残りのタイプは筋肉のみに作用し、筋障害を引き起こす。

グリコーゲン貯蔵疾患 I 型は、グリコーゲン貯蔵疾患の最も一般的なタイプの 1 つであり、グルコース-6-ホスファターゼはグルコース-6-リン酸の脱リン酸化を触媒する酵素でその活性の欠乏に起因し、肝細胞からグルコースを取り出すのに必要不可欠な段階である。グルコース-6-ホスファターゼは、グリコーゲン分解および糖新生の両方の最終段階を触媒するので、グリコーゲン貯蔵疾患 I 型に関連する低血糖は、典型的には、他のタイプのグリコーゲン貯蔵疾患に関連するものよりも重症である。蓄積されたグルコース-6-リン酸は、ペントースリン酸回路（したがって、尿酸の生成をもたらす）および解糖系を含む他の経路に転じる（したがって、乳酸、ピルビン酸およびアセチル CoA の生成をもたらす。脂肪酸およびトリグリセリドの生成に更に分流される）。乳酸アシドーシスおよび結果として生じるアニオンギャップ開大代謝性アシドーシスは、グリコーゲン分解または糖新生（例えば、絶食、エピネフリンおよびコルチゾールの放出につながるストレス、またはグルカゴン投与）に対するなんらかの刺激によって代謝の危機につながる可能性がある。乳酸は、グルコースの代替として脳によって使用されることができるので、顕著な低血糖症にもかかわらず、顕著な乳酸血症は、てんかんや意識変化などの神経症状の出現を防ぎうる。

未治療のグリコーゲン貯蔵疾患は、主に身長に影響を及ぼす乳児期の成長障害に関連し、患者は丸い頬を有する人形様顔貌を有すると記載されている。肝腫大が認められ、腹部が膨満し、肝酵素上昇は軽度から重度の範囲である。

最終的に、グリコーゲン貯蔵疾患 I 型の診断は、摂食後数時間以内のこの患者の深刻な低血糖、神経症状を伴わない重度の低血糖、成長不全、特徴的な顔貌、腹部症状（大量の肝腫

脹)、脂質血症(著しい高トリグリセリド血症を示唆する)、顕著な乳酸アシドーシスなど最も合致する。

この患者のいくつかの所見は、グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型にとって非典型的である。まず、インスリン抑制の明らかな欠如がある。私は高インスリン症の合併を除外することはできないが、溶血または脂肪血症によって引き起こされる血漿アーチファクトのためにインスリン値が上昇したと考えられる。第二に、腎臓の合併症のために人生の後期に高血圧症が現れることがあるが、典型的にはグリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の乳児には見られない。この場合、血糖値が正常になると血圧が正常になるはずである。最後に、高カルシウム血症は、いくつかの報告書に記載されているが、グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の古典的な特徴ではない。この場合、ビリルビン酸、尿酸、遊離脂肪酸、およびトリグリセリド値が上昇したと考えられる所見は、遺伝子検査によって確認されたグリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型に対する強い疑いをもたらした。

シャーウッド博士、この患者を診察したときのあなたの印象はどうでしたか？

この患者では、インスリン値が低血糖の状況で不適切に上昇し、この所見は先天性高インスリン症を考えるに値した。しかし、乳酸アシドーシス、軽度から中等度のケトーシス、グルカゴンチャレンジに対する反応の欠如など、この診断とは多少の相違があり、患者のインスリン濃度が疑似的に高いと考えられた。低C-ペプチド値(0.7ng/ml、基準範囲1.1~4.4)は、その後の一連の低血糖のエピソードの間に行った血清試験の結果で0.2μIU/mL未満のインスリン値と同様にこの仮説を支持するものとなった。まとめると、臨床的および検査的特徴は、グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型、高トリグリセリド血症(これは、173mg/dL(基準範囲、40~150)の血中脂質およびトリグリセリドレベルによって明らかにされた)、高ビリルビン酸値(0.44mmol/l、基準範囲は0.08~0.16)、および血中高尿酸値(7.1mg/dl、基準範囲2.0~5.5)は、この診断をさらに支持した。我々は、肝肥大および遺伝子検査を評価するために腹部超音波検査を推奨した。

臨床診断

グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型

画像診断

腹部超音波検査では、腎臓の拡大が認められ、高エコーの腎実質があり、皮質髄質境界は保たれていた(図2Aおよび図2B)。肝臓は拡大し、肝右葉は右腎臓の下部極下に伸びていた(図2A)。肝実質の滑らかなエコー像を伴うびまん性の高エコーが注目された(図2C)。古典的な生化学的異常が存在する場合、肝実質が増強する高エコーの肝腫大と腎腫大は、グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型を示唆している。

遺伝的診断と治療についての議論

グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の約 80%の症例は、G6PC 遺伝子（サブタイプ Ia）の突然変異によって引き起こされる。この遺伝子は、小胞体の内腔でグルコース-6-リン酸をグルコースに変換する酵素であるグルコース-6-ホスファターゼをコードする。症例の残りの 20%の大部分は、SLC37A4 遺伝子（サブタイプ Ib）の突然変異によって引き起こされる。この遺伝子は、グルコース-6-リン酸をサイトゾルから小胞体に輸送するグルコース-6-リン酸トランスポーターをコードする。グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型のこれらのサブタイプは常染色体劣性疾患である。この患者では、G6PC の DNA 配列決定により、c.247C→T (p.R83C) と c.562G→C (p.G188R) という 2 つの突然変異が明らかになった。両方の突然変異は、グリコーゲン貯蔵疾患を有する患者において以前に記載があり、グリコーゲン貯蔵疾患タイプ Ia の診断であると確認している。

グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の臨床上の管理は多岐に及び複雑だ。医療遺伝学とゲノミクスのアメリカのカレッジによりガイドラインが出版された。3つの主要な治療目標は、低血糖の予防、栄養最適化、二次的合併症の管理と予防というものだ。

低血糖症を予防するための早期かつ積極的な治療は、未治療の低血糖が発達遅延、成長不全、低血糖発作または死を引き起こす可能性があるため、特に重要である。腸内でゆっくりと消化され、徐々にグルコースが放出される生のコーンスターチは、低血糖の管理に役立つ。しかし、この療法の成功には、腸内アミラーゼ活性が必要であり、これは通常 6～24 ヶ月齢まで確立されていない。この患者にはコーンスターチを投与したが、腹部膨満および下痢が発現し、低血糖が持続した。代わりに、彼は 2～3 時間おきに栄養補給を受け、経口摂取が不十分であっても頻繁な食事を与えることができるように胃瘻チューブを設置した。グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の患者では、血糖値を頻繁に監視する必要があり、70mg/dl 以上のグルコース値を維持することが目標である。この患者は、継続的な血中グルコースモニタリングのためのシステムを受けた。これは一部の患者にとって人気のある選択肢である。

グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の患者における栄養管理は、ガラクトースやフルクトースなどのグルコース-6-リン酸を生成するように分解された炭水化物の回避を含む。したがって、この患者の食事は、牛乳ベースから大豆ベースに切り替えられた。さらに、高トリグリセリド血症の存在のために、低脂肪食が推奨される。この患者の体重増加は、診断後に実質的に増加した。これは、グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型の患者に共通している。なぜなら、介護者は、低血糖症を避けるために余分な食糧を提供する側で誤りを犯すことが多いからである。

グリコーゲン貯蔵疾患Ⅰ型を有する患者は、小児期および成人期に後に合併症の発症のリスクがある。肝腺腫は、典型的には青年期および成人初期に肝細胞腺癌変わるリスクが低く、75%までの患者に発生する。腎肥大症、腎尿細管機能不全、腎石灰症、過剰過傷害および

血管新生高血圧を含む腎臓の合併症はすべて見られた。患者は、血小板機能障害および出血時間の延長した出血傾向を有する。さらに、高脂血症の結果、アテローム性動脈硬化症、膵炎、および発疹性黄色腫が懸念される。これらの合併症のすべてではないが一部には、代謝コントロールが良好な状態で最小限に抑えることができるものもある。この患者は、継続的なスクリーニングと生涯にわたる総合的な治療を受けるだろう。

最終診断

グリコーゲン貯蔵疾患 Ia 型