

症例報告

先天性高インスリン性低血糖症を認めた9p-症候群の姉妹例

松澤 崇¹⁾, 脇田 浩正¹⁾, 江原 元気²⁾, 栗生 耕太¹⁾¹⁾大和市立病院 小児科²⁾神奈川県立こども医療センター 新生児科

要 旨: 症例は日齢22の女児, 第4子. 在胎37週5日に胎児機能不全のため緊急帝王切開術で, 2,487gで出生した. 出生後から低血糖が遷延し, 低血糖中の血清インスリン高値から先天性高インスリン性低血糖症と診断した. 日齢8からジアゾキシドを開始し, 低血糖の改善をみて日齢18に終了し, 当院へ転院となった. 転院後に再び低血糖を認め, 日齢36からジアゾキシドを再開した. 血糖の安定をみて日齢62に終了した. その後は低血糖を呈さなかった. 同胞第3子は9p-症候群と診断され, ジアゾキシドの奏功した先天性高インスリン性低血糖症を認めていた. 顔貌の特徴及び臨床経過が同胞第3子と類似したために出生後に遺伝子検査を行い, 遺伝学的に9p-症候群と診断した. 本姉妹例から, 9p-症候群の臨床症候として先天性高インスリン性低血糖症を呈する可能性が考えられた. また, 9p-症候群に伴う高インスリン性低血糖症はジアゾキシドへの反応性が良好である可能性が示唆された.

Key words: 9p-症候群 (Chromosome 9p deletion syndrome), 高インスリン血症 (Hyperinsulinism), 低血糖症 (Hypoglycemia), ジアゾキシド (Diazoxide)

諸 言

9p-症候群は9番染色体短腕遠位端の部分欠失による症候群である. 臨床像として三角頭蓋などの特徴的な顔貌異常と中等度までの精神遅滞などの特徴を有し, 合併奇形として心奇形や鼠径ヘルニアなどが知られている^{1)~3)}. 9p-症候群の表現型として先天性高インスリン血症は示されておらず, 合併の報告も限られており, またその遺伝的機序も明らかにされていない⁴⁾. 今回, 先天性高インスリン性低血糖症を呈した, 染色体検査で9p-症候群と診断した姉妹例を経験した. とともに9p-症候群の姉妹で高インスリン血症が再現され, 9p-症候群の表現型の一つとして高インスリン性低血糖症を呈する可能性が示唆された. 姉妹例の先天性高インスリン性低血糖症の治療経過を含めて報告する.

本症例報告は当院倫理審査委員会の承認を受けている (研究課題番号: 2021-A8).

本症例の発表・論文作成について保護者に口頭及び書面での同意を得てその旨を診療録に記載している.

症例提示

症例: 日齢22, 修正40週6日, 女児. 在胎37週5日, 出生体重2,487g.

母体歴: 35歳, 4妊3産. 自然妊娠. 当院の妊婦健診で羊水過多と皮下浮腫を認め, 妊娠34週4日に神奈川県立こども医療センターへ母体紹介となった. 妊娠37週5日に羊水過多症に対し羊水除去を行った後に胎児機能不全となったため, 同日に緊急帝王切開術で出生した.

家族歴: 同胞第3子が9p-症候群 (46, XX, add(9)(p24)), 先天性高インスリン性低血糖症. 同胞第1子及び同胞第2子は健康で, 臨床的に9p-症候群を疑う症状や所見は認めない.

現病歴: Apgar Score 7点 (1分値)/8点 (5分値), 身

松澤 崇, 神奈川県横浜市戸塚区原宿3-60-2 (〒245-8575) 国立病院機構横浜医療センター 小児科
(原稿受付 2021年12月25日/改訂原稿受付 2022年3月18日/受理 2022年3月25日)

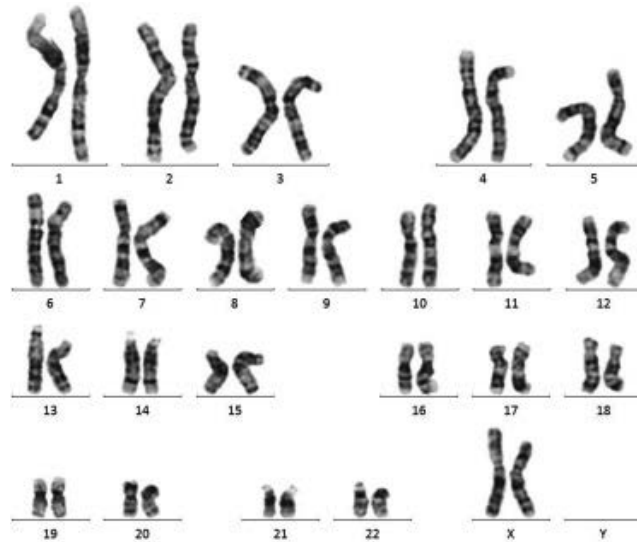


図1 患児のG分染図

9番染色体短腕遠位端の部分欠失を認める〈掲載にあたり両親の同意を得た〉。

長44.5cm (−1.56SD), 体重2,487g (−0.79SD), 頭囲32.5cm (−0.7SD) で出生した。生直後から低血糖があり, 低血糖 (血糖 9 mg/dl) 時のインスリン値は 43μU/mL と高インスリン血症であり, 3-ヒドロキシ酪酸 4 μmol/l (先天性高インスリン血症の診断基準⁵⁾ < 2,000μmol/l), 遊離脂肪酸 (NEFA) 71μEq/l (同診断基準 < 1,500μEq/l) であった。血糖の維持のためブドウ糖投与速度 11mg/kg/分まで要した。高インスリン性低血糖症と診断し, 日齢 8 からジアゾキシドを 5 mg/kg/日で開始した。内服開始後は低血糖なく, ジアゾキシドの増量を要さず日齢 18 にジアゾキシドを中止した。状態が安定し, 日齢 22 に当院へ戻り搬送となった。

入院時現症: 身長 47.0cm, 体重 2,726g, 頭位 32.5cm。大泉門は平坦。内眼角贅皮, 扁平な鼻根, 小さな鼻, 耳介低位, 軟口蓋裂あり。鼻翼呼吸なし。陥没呼吸なし。呼吸音は清, 左右差なし。心音整, 収縮期心雑音 Levine I/VI。腹部は平坦軟。腫瘤触知なし。外性器: 正常。股関節開排制限なし。下肢長左右差なし。皮疹なし。

入院時検査所見: 血液所見: 白血球 4,400/μl (好中球 27%, リンパ球 49.5%), Hb 10.3g/dl, Ht 28.9%, 血小板 50.5 × 10⁴/μl。血清生化学所見: 血糖 78mg/dl, 尿素窒素 17.6mg/dl, クレアチニン 0.51mg/dl, 総ビリルビン 5.0mg/dl, 直接ビリルビン 2.1mg/dl, AST 21U/l, ALT 9U/l, LDH 238U/l, Na 143mEq/l, K 4.2mEq/l, Cl 105mEq/l, CRP 0.29mg/dl, TSH 12.5μIU/ml, fT3 3.45pg/ml, fT4 1.42ng/dl, ソマトメジン C 69ng/ml, ACTH 92.3pg/ml, コルチゾール 28.9μg/dl。超音波検査: 頭部に明らかな出血や脳室拡大の所見なし。心臓の明らかな奇形なし。僧帽弁逆流なし。三尖弁逆流なし。左室の壁運動は良好。動脈管は開存。腎臓は左右ともあり, 左右差なし。水腎なし。胸部単純 X 線: CTR

63%, 肺野の透過性低下なし。腸管異常ガス像なし。胃管の先端は胃内に留置されている。

染色体検査: 妊娠初期に羊水検査は希望されなかった。

同胞第 3 子と身体的特徴及び臨床経過が類似し, 臨床的に 9p-症候群が疑われた。児の出生後に, 家族から, 児及び両親の遺伝子検査の希望があり, 同意を得て染色体検査を提出した。児の G 分染法で 46, XX, der (9) t (6:9) (q25;p24) と判明し, 9p-症候群と診断した (図 1)。両親の G 分染法で, 一方の親に均衡型の転座がみられた〈両親から, どちらの親に由来した転座かは開示しないことを希望された〉。

入院後経過: 血糖評価を継続したところ, 日齢 33 から再び 38mg/dl の低血糖を認めたため, 日齢 36 にジアゾキシドを 5 mg/kg/日で再開した。血糖は安定し, ジアゾキシドの増量は要さず日齢 62 までに漸減, 終了した。その後も低血糖なく経過した。哺乳様式の安定をみて, 日齢 90 に退院とした。退院後も低血糖は認めなかった。

考 察

本症例から, 次の 2 点が示唆された。ひとつは, 9p-症候群の臨床症候として高インスリン性低血糖症を呈する可能性があること。もう 1 点は, 9p-症候群に伴う先天性高インスリン性低血糖症では, ジアゾキシドに対する反応性が良好の可能性があることである。

本姉妹例から, 9p-症候群の臨床症候のひとつとして高インスリン性低血糖症を呈する可能性が考えられた。本症例及び同胞第 3 子は, とともに遺伝子検査から 9p-症候群と診断し, また経過中に低血糖時の高インスリン血症を確認し得た。本症例では, 血糖値が < 50mg/dl のときの血中インスリン値が > 1 μU/ml であり, 正常血糖を維

持するためにブドウ糖静注量 $>7\text{ mg/kg/分}$ を要したこと、加えて3-ヒドロキシ酪酸及び血中遊離脂肪酸が低値であったことから、高インスリン性低血糖症と診断した⁵⁾。本症例及び同胞第3子の高インスリン血症以外の臨床的特徴は、特異的顔貌や軟口蓋裂など、9p-症候群の臨床像に合致していた。本症例及び同胞第3子ではジアゾキシドの投与のみで軽快し薬剤中止に至った経過から、インスリンノーマやインスリン自己免疫症候群などによる後天性高インスリン血症は否定的と考えた。尚、本症例では測定をしなかったが、これらの疾患及び外因性の高インスリン血症の除外のためC-peptide、抗インスリン抗体の測定は重要である⁵⁾。一方、先天性高インスリン血症を来す要因は、一般に、糖尿病母体児、Small For Dates出生児、ストレス誘発性高インスリン血症、母体塩酸リトドリン投与後などが知られている⁶⁾が、母体既往症や家族歴を含め、本症例、および同胞第3子は先に挙げた先天性高インスリン血症を来す要因はなかった。また、同胞第1子及び第2子には先天性高インスリン性低血糖症はみられなかった。姉妹のうち、9p-症候群と遺伝学的に診断した本症例及び同胞第3子のみに高インスリン性低血糖症がみられ、本姉妹例の先天性高インスリン性低血糖症は9p-症候群の臨床症候をみている可能性が考えられた。9p-症候群に先天性高インスリン血症の合併した報告は稀で、これまでに11例の報告がされている⁴⁾。このうち、本例のように9p-症候群の兄弟例とともに先天性高インスリン性低血糖症を呈した症例が1例報告されている。高インスリン性低血糖症が9p-症候群の表現型であることを支持するものと考えられた。

また、9p-症候群に伴う高インスリン性低血糖症は、ジアゾキシド反応性が良好である可能性が示唆された。本姉妹例では、先天性高インスリン性低血糖症の治療のためにジアゾキシドを投与し、それぞれ加療への反応は良好であった。同胞第3子は出生時から低血糖を認め、血糖 36 mg/dl の時の血中インスリン濃度 $14\mu\text{U/ml}$ と高値で、高インスリン性低血糖症と診断した。ジアゾキシドに対する反応は良く、日齢2からジアゾキシド 5 mg/kg/日 で開始し 7.5 mg/kg/日 まで増量して血糖は安定した。日齢52までに漸減中止し、その後に低血糖はみられなかつ

た。既報例⁴⁾ではいずれも、低血糖症に対して投薬を必要としないか、あるいはジアゾキシドで血糖管理を得ていた。9p-症候群に伴う高インスリン性低血糖症は、ジアゾキシド反応性が良好である可能性が考えられた。

9p-症候群における高インスリン性低血糖症の原因遺伝子の特定には至っていない⁴⁾。今後の更なる症例の蓄積と遺伝子解析が待たれる。

結 語

9p-症候群では高インスリン性低血糖症を呈することがある。9p-症候群に伴う高インスリン性低血糖症は、ジアゾキシド反応性が良好の可能性が期待される。高インスリン血症となる原因遺伝子の特定はされておらず、今後の症例の蓄積と遺伝子解析が待たれる。

文 献

- 1) 山本俊至：9p-モノソミー。小児科診療，**72**：12，2009.
- 2) Spazzapan P, Arnaud E, Baujat G, Nizon M, Malan V, Brunelle F and Rocco FD: Clinical and neuroradiological features of the 9p deletion syndrome. Childs Nerv Syst, **32**: 327-335, 2016.
- 3) Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO and Lejeune J: Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. J Med Genet, **25**: 741-749, 1988.
- 4) Banerjee I, Senniappan S, Thomas WL, et al.: Refinement of the critical genomic region for congenital hyperinsulinism in the Chromosome 9p deletion syndrome. Wellcome Open Res, **4**: 149, 2020.
- 5) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al.: Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. Clin Pediatr Endocrinol, **26**: 127-152, 2017.
- 6) Stanley CA: Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. J Clin Endocrinol Metab, **101**: 815-826, 2016.

Abstract

A SIBLING CASE OF CHROMOSOME 9P- DELETION
SYNDROME WITH CONGENITAL HYPERINSULINEMIC
HYPOGLYCEMIA

Takashi MATSUZAWA ¹⁾, Hiromasa WAKITA ¹⁾, Genki EHARA ²⁾, Kota AO ¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Yamato municipal Hospital*

²⁾ *Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center*

A female 22-day-old infant, the fourth child born to the parents, was born by emergency cesarean section because of non-reassuring fetal status at 37 weeks and 5 days of gestation, with a birth weight of 2487 g. The infant presented with hypoglycemia that persisted after birth and that co-presented with high serum insulin levels; therefore, the infant was diagnosed with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. Diazoxide was started at the age of 8 days and terminated at age 18 days, following the confirmation of an improvement in hypoglycemia, and the infant was transferred to our hospital at age 22 days. However, hypoglycemia was observed again after the cessation of diazoxide, and therefore diazoxide was resumed from the age of 33 days. Following the stabilization of blood glucose, diazoxide was terminated at age 62 days, and hypoglycemia was not observed thereafter. The infant's sibling, the third child born to the parents, was diagnosed with chromosome 9p deletion syndrome. Congenital hyperinsulinemic hypoglycemia was also observed in this child and treatment with diazoxide was very effective. Because the facial features and clinical course of the infant were similar to those of the sibling, genetic testing was performed and the infant was genetically diagnosed with chromosome 9p deletion syndrome. Therefore, congenital hyperinsulinemic hypoglycemia may be one of clinical signs of chromosome 9p syndrome. Moreover, we conclude that hyperinsulinemic hypoglycemia associated with chromosome 9p syndrome may have good responsiveness to diazoxide.