

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 4 月 27 日

医薬品名	ボルテゾミブ（欧米での販売名：Velcade）
概要	抗悪性腫瘍剤（H15.12.12 に希少疾病用医薬品に指定）（注射剤）
対象疾病	多発性骨髄腫
外国承認状況	米国（既治療 多発性骨髄腫）EU（既治療 多発性骨髄腫）
<p>[対象疾病について]</p> <p>多発性骨髄腫は、B リンパ球から分化・成熟した形質細胞が腫瘍化した骨髄腫細胞の増殖と破骨細胞の活性化により、周辺の骨を破壊しながら増殖を続ける致死性の悪性疾患であり、大半の患者が骨痛に苦しみながら死に至る重篤な疾病である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本疾患は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法などの強力な化学療法を施行しても大半の患者において治癒が得られない難治性造血器腫瘍であり、MP 療法などのアルキル化剤、VAD 療法などを施行しても再発再燃し、治療抵抗性に至る患者が大半である。一方、プロテアソーム阻害という、既存の抗腫瘍剤とは全く異なる作用機作を有するボルテゾミブは、米国での臨床試験によって治療抵抗性骨髄腫に対する高い有効性が確認され(N Engl J Med 2003;348:2609-17)、2003 年 5 月には米国 FDA で承認され、米国での発売が開始された。その後、再発再燃例に対して、従来の一選択薬剤である dexamethazone を有意に上回る治療効果を有することが第 III 相比較試験で確認され(ASCO Meeting Abstracts, 2004;22:6511.)、dexamethazone などの他剤との併用療法が再発再燃例のみならず未治療例に対しても高い有効性を発揮することが確認されつつある。すなわち、本剤は、多発性骨髄腫の治療体系全体を変革するだけの potential を有する抗腫瘍剤と考えられている。</p> <p>[検討結果]</p> <p>2005 年 4 月 8 日現在で、本剤は既に 46 ヶ国で承認されて使用可能になっている。一方、国内においては、現在、再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした第 I/II 相試験が進行中であるが、当該試験は、早期承認をめざした bridging study であるがゆえに、対象症例が少なく、参加を希望された患者さんの多くが参加できない状況にある。本剤について、早期に承認申請がなされるよう対応が図られるとともに、この様な現状を改善するため、承認までの間に安全性確認試験を実施するなどの迅速かつ適切な対策が必要である。</p>	

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 4 月 27 日

医薬品名	ラロニダーゼ (α -L-イズロニダーゼ) (欧米での販売名: Aldurazyme)
概要	酵素製剤 (H11.8.25 に希少疾病用医薬品に指定) (注射剤)
対象疾病	I 型ムコ多糖症
外国承認状況	米国 (I 型ムコ多糖症)、EU (I 型ムコ多糖症)
<p>[対象疾病について]</p> <p>I 型ムコ多糖症は、リソソーム酵素 α-L-イズロニダーゼの先天的欠損により、体の主要な構成成分のひとつであるムコ多糖の分解が阻害され、不完全に分解されたムコ多糖の断片が全身の細胞に蓄積し種々の臓器障害を呈する常染色体劣性遺伝病である。精神運動発達障害、角膜混濁、慢性中耳炎、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝臓・脾臓の腫大、骨格形成異常、関節拘縮、水頭症などの多彩な症状が出現し、加齢とともに重篤化する進行性の疾患である。重症型では 10 歳台で死亡、軽症型では 50 歳程度まで生存するが、その存命中の QOL は極めて悪い。本疾患の国内での患者数は、20 名程度である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>既存治療の中心は、脳室腹腔シャント、角膜移植、T チューブの長期留置、アデノイド摘出術などの対症療法である。根治的治療法としては、骨髄移植が試みられているが、ドナー選択の問題や、アロ移植に伴う重篤な副作用のことを考慮すると、適応は限定される。将来的には遺伝子治療の開発が期待されるが、現時点では、酵素補充療法が、利用可能な唯一の有効かつ比較的安全な根治的治療法である。米国、ヨーロッパで実施された臨床試験 (第 I/II 相 10 名、第 III 相 45 名) の結果、肝臓、脾臓の縮小、関節可動域の改善、心機能の改善、無呼吸の減少などの効果が認められた。重篤な有害事象もほとんどなく、2003 年 4 月に米国で、6 月に欧州でそれぞれ承認された (N Engl J Med. 2001; 344: 182-188、J Pediatr. 2004;144:581-588)。なお、骨の変形、成長障害等の症状に対しては、酵素補充療法を行っても、予防的効果は期待できるが、症状の改善は期待できない。したがって、ラロニダーゼは、診断確定後できるだけ早く投与を開始することが重要である。国内では、International Charitable Access Program で無償で 4 例に投与・投与開始中であり、投与されている 2 例では有効性が認められたとの報告がある。</p> <p>[検討結果]</p> <p>本剤は、既に希少疾病用医薬品に指定されており、国内での治験が早急に開始されるべきである。併せて、本疾患の重篤性や、患者数が極端に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床試験データをもって承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの間接報告を求めるなどの柔軟な対応を検討すべきである。また、国内の使用症例についても、その有効性・安全性の情報を可能な限り収集し活用するべきであろう。</p>	

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 4 月 27 日

医薬品名	ジアゾキサイド（欧米での販売名：Proglidem）
概要	低血糖症用剤（経口剤）
対象疾病	高インスリン血症による低血糖症
外国承認状況	米国（低血糖症）、ドイツ（低血糖症）、フランス（低血糖症）
<p>[対象疾病について]</p> <p>高インスリン血症性低血糖症は、主に新生児・乳幼児に発症し、インスリンが過剰に産生されてしまうために低血糖をおこす病気である。頻度は低いが、早期に適切な治療が行われないと死亡または高頻度に永続的な知能障害や運動障害を残す重篤な救急疾患である(J Pediatr 1968;72:904-906, Pediatr 2001;107:476-479)。また幼児期以降に発症した場合には、痙攣をおこすためてんかんと間違えられて、適切な治療をうけられず、知能障害をおこした例も多い(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。現在、本邦で個人輸入によるジアゾキサイドの治療を受けている新規患者は、毎年 20~35 名で、継続治療者は約 200~250 名である。その他に、国内で入手が困難なために治療を受けられずに障害を残していく例もあると思われる。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>高インスリン血症性低血糖症の急性期には、血糖値の維持のために通常大量のグルコース投与を必要とし、また投与を中止するとすぐに低血糖が再発する。このような高インスリン血症性低血糖症の持続する低血糖に対してはジアゾキサイドが第一選択薬であり(Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, 2004)、世界 30ヶ国以上で承認され、そのうち 20 数カ国では 1970 年代に承認されている。本邦における調査でも、血糖上昇に対して 87%が有効であったと報告されている(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。成人における高インシュリン血症性低血糖症(インシュリノーマを含む)に対しても同様に有効であると考えられており、小児期から 20 年以上にわたって投与を受けている症例もある。新生児・乳幼児期に治療を開始した症例の約 1/3 は、10 年以内に投与中止可能で、中止後も良好な血糖値を維持するという。</p> <p>その他に有効と考えられる医薬品は、グルカゴン、オクトレオタイド、ステロイドがあるが、グルカゴン、オクトレオタイドは注射製剤であり、またステロイドは副作用が強く、何れも長期的使用は好ましくないことから、経口投与が可能で有効性の高い本剤が第一選択となる。膵臓の亜全摘手術を行うこともあるが、手術症例は思春期に糖尿病を発症する割合が高い。</p> <p>本邦における頻度の高い副作用は、多毛（含、毛深くなった）（71 例中 28 例、39%）、むくみ（71 例中 2 例、2.8%）があり、その他の留意すべき副作用として、高血糖（71 例中 1 例、1.4%）、胃腸症状（嘔吐、下痢）（71 例中 2 例、2.83%）、肝機能障害（71 例中 3 例、4.2%）、血液学的異常（血小板減少など）（71 例中 1 例、1.4%）、高尿酸血症（71 例中 1 例、1.4%）などがあった(日本小児科学会雑誌 107:29-34, 2003)。しかしこれら副作用による、治療中止症例はなかった。</p>	

[検討結果]

国際的にもエビデンスが確立されており、国内においても個人輸入による本剤の使用実績等が学会によりとりまとめられていること等からみて、本剤を人に使用する際の安全性は相当程度確認されているものと考えられる。従って、新たな臨床的懸念がない限り、非臨床試験を追加すべき状況にはないと判断する。本剤に関する我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである。

高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性

日本小児内分泌学会薬事委員会, *diazoxide 研究会

田中 敏章 藤枝 憲二 横谷 進 西 美和
立花 克彦 長谷川行洋 一色 玄*

原 著

高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性

日本小児内分泌学会薬事委員会, *diazoxide 研究会

田中 敏章 藤枝 憲二 横谷 進 西 美和
立花 克彦 長谷川行洋 一色 玄*

要 旨

アンケートにより高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性について検討した。58施設71例(男44例,女27例)の主治医の診断の内訳は,高インスリン血性低血糖症46例,ロイシン過敏性低血糖10例,膵島細胞腫(すべて手術例の病理診断)9例,特発性低血糖症4例,その他(新生児低血糖,グルカゴン欠乏症疑い)2例であった。低血糖発症時期は,約3分の1が新生児期に発症しており,1歳未満の発症が86%を占めた。diazoxide 開始時の平均治療量は,6.7±3.2 mg/kg/日であった。血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は,87%が有効であった。無効であった例は,膵島細胞腫4例,コンプライアンス不良の高インスリン血性低血糖症1例,および高インスリンが認められなかったグルカゴン欠乏症疑いの1例だけであった。36例に有害事象が認められたが,うち28例が多毛で,治療を中止しなければならないような重篤なものではなかった。合併症・後遺症は,23例(32%)にてんかんが認められ,また早期発症例に,低血糖に関すると思われる脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。知能予後は約半数に知能障害が認められ,早期発症の重症例,発症から治療開始までに時間がかかった例に重度の知能障害が認められた。

diazoxide は,小児の重篤な疾患である高インスリン血性低血糖症に対して第一選択薬と考えられ,安全性も高いため,わが国における早期の承認が強く望まれる。

キーワード: diazoxide, 高インスリン血性低血糖症, 膵島細胞腫, ロイシン過敏性低血糖症, 痙攣

緒 言

diazoxide は,高インスリン血性低血糖症の治療薬として世界36カ国で承認されている。しかしわが国においては約20年前に治験が行われて申請されたが,前臨床試験が不十分だという指摘を受け,申請を取り下げたという経緯があり,いまだに承認されていない。高インスリン血性低血糖症は重篤な疾患であり,diazoxide が教科書的に第一選択薬として認められている¹⁾²⁾。diazoxide は高インスリン血性低血糖症に対して長期的に用いられる唯一の薬であるため,シェリング・プラウ社の好意により,わが国においては,代表者(一色 玄,平成13年より田中敏章)が無償で個人輸入し,主治医より申請のあった患者に配布するという形での治療が行われてきている。このような状態

が継続するのは望ましくなく,平成10年より始まった厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究(主任研究者 大西鐘壽)」において,日本小児内分泌学会薬事委員会は diazoxide を,承認すべき最優先の薬としてあげた。今回厚生労働省の正式承認をうけるため,本邦での diazoxide の治療を受けている患者のデータを主治医を通じて収集し,解析した。

対象および方法

1995年9月より2000年7月までに diazoxide の治療経験のある84施設99症例の主治医に対し調査票を送付し,58施設71例(男44例,女27例)の調査票を回収した(73例回収したが,2例は同一症例が2施設より報告されていた)。調査票にて,診断名,diazoxide 投与量,効果,有害事象等を主治医に確認した。

結 果

1. 診断別症例数

(平成14年6月18日受付)(平成14年10月24日受理)

別刷請求先:(〒157-8535)世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター内分泌代謝科

田中 敏章

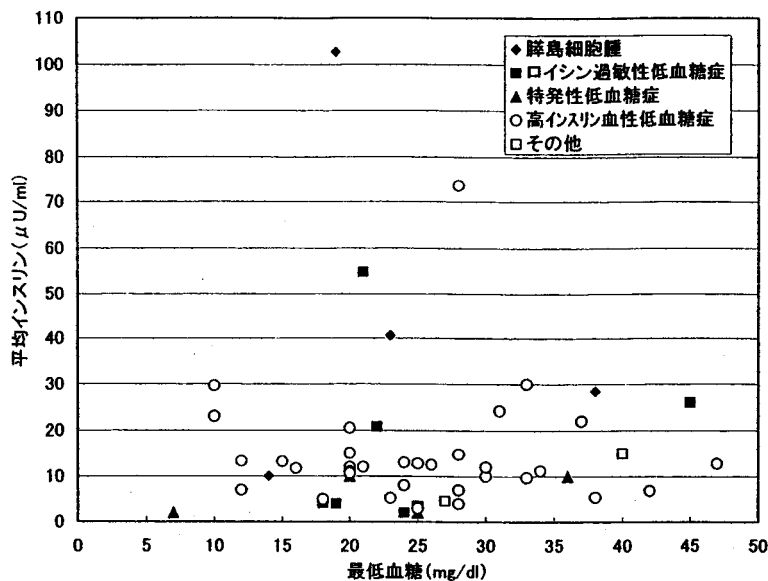


図1 診断別の最低血糖と平均インスリン値

主治医による診断による内訳は、高インスリン血性低血糖症 46 例、ロイシン過敏性低血糖 10 例、膵島細胞腫 (すべて手術例の病理診断) 9 例、特発性低血糖症 4 例、その他 (新生児低血糖, グルカゴン欠乏症疑い) 2 例であった。なお、主治医による診断が膵島細胞腫という場合でも、手術しなければ高インスリン血性低血糖症とした。診断時の最低血糖と平均インスリン値を図 1 に示した。最低血糖は 3 例以外は 40mg/dl 以下であった。必ずしも同一検体による測定でないが、低血糖にも関わらずインスリン値が高値の傾向が認められた。

2. 発症時期別検討

低血糖発症時期別に検討すると (表 1), 約 3 分の 1 が新生児期に発症しており, 1 歳未満の発症が 86% をしめた。最低血糖値は発症が早いほど低血糖の程度が強かったが, 3 群間に有意差はなかった (Games-Howell 検定)。どの時期の発症でも, 痙攣で発症する例が多く, 50 例 (70%) に認められた。生後 1 週以内の発症は膵島細胞腫の率が高く, 2 週以降に発症した 1 例も 1 カ月以内であった。

3. 治療

diazoxide 治療前に治療歴があったものは 48 例で, ブドウ糖輸液やステロイド剤の投与が多かった。前治療歴がないもの 17 例, 不明 6 例であった。diazoxide 治療に関しての文書同意 37 例, 口頭同意 32 例, 不明 2 例であった。

投与開始日齢と投与量 (mg/kg) を図 2 に示した。投与開始は, 1 カ月未満 16 例, 1 カ月以上~6 カ月未満 9 例, 6 カ月以上~1 歳未満 20 例, 1 歳以上~3 歳未満

13 例, 3 歳以上~6 歳未満 6 例, 6 歳以上 6 例, 不明 1 例であった。投与期間は 1 カ月未満 7 例, 1 カ月以上~6 カ月未満 11 例, 6 カ月以上~1 年未満 10 例, 1 年以上~5 年未満 22 例, 5 年以上 21 例で, 最高 24 年であった。アンケート回収時点で投与中 51 例, 終了 11 例, 中止 (手術などにより) 8 例, 転院して不明 1 例であった。開始時治療量は, 表 1 に示すごとく 1 歳以降の例では比較的少量であった。1 週以内発症例では年齢的には比較的少量だが, 短期間のうちに最大 14.1 ± 4.2 mg/kg (9.8~21 mg/kg) (9 例) に増量されており, うち 5 例が膵島細胞腫であった。

血糖値のデータが得られた症例における平均血糖の変化を図 3 に示したが, 1 カ月以降有意な血糖上昇が認められている。血糖上昇に対する主治医の有効性の評価は表 1 に示すごとく, 87% が有効であった。無効とされた例は, 1 週以内発症例では 4 例全例膵島細胞腫 (治療量 11.4~21 mg/kg), 2 週以降~1 歳未満発症の 1 例は 6 カ月児で, 味が悪いので服薬できなかった高インスリン血性低血糖症 (治療量 16.7 mg/kg) であった。また 1 歳以降発症の 1 例はグルカゴン欠乏症疑い例 (治療量 10 mg/kg) で, 高インスリン血症が認められなかった。

膵島細胞腫で, 転院のため経過が不明な 1 例を除いた 8 例のうちで, 無効と判定された 4 例は, 膵全摘手術の前に diazoxide (11.4~21 mg/kg) に加えてステロイド剤, ソマトスタチン・アナログ, グルカゴンの併用治療も受けていた。また血糖上昇に有効と判定された 4 例では, それぞれ diazoxide (15 mg/kg) 単独, diazoxide (12 mg/kg) とソマトスタチン・アナログ,

表1 低血糖発症時期別検討

	1週以内	2週～1歳未満	1歳以降	計
症例数	24	37	10	71
最低血糖値 (mg/dl)	20.4 ± 10.7 (4～45)	25.3 ± 7.0 (7～45)	30.4 ± 11.9 (19～47)	23.9 ± 9.3 (4～47)
痙攣				
有り	17	27	6	50 (70%)
無し	2	5	0	7 (10%)
不明	5	5	4	14 (20%)
診断				
高インスリン血性低血糖	14	26	6	46 (65%)
ロイシン過敏性低血糖	0	7	3	10 (14%)
膵島細胞腫	8	1	0	9 (12%)
特発性低血糖	1	3	0	4 (6%)
その他	1	0	1	2 (3%)
併用療法				
有り	20	16	6	
無し	4	20	4	
不明	0	1	0	
開始時治療量 (mg/kg)	7.8 ± 4.1 (1.4～16.7)	6.7 ± 2.6 (2.4～12.0)	4.7 ± 2.2 (2.0～7.5)	6.7 ± 3.2 (1.4～16.7)
有効性				
有効	20	34	8	62 (87%)
無効	4 [#]	1 ^{**}	1 ^{***}	6 (8%)
不明	0	2	1	3 (4%)
合併症・後遺症				
てんかん	8	13	2	23 (32%)
頭蓋内器質的障害	8 [*]	1 ^{**}	0	9 (12%)
その他	1 ^{***}	2 ^{****}	1 ^{*****}	4 (6%)
知能予後				
正常	9 (38%)	20 (54%)	7 (70%)	36 (51%)
軽度低下	5 (21%)	2 (5%)	1 (10%)	8 (11%)
中程度低下	6 (25%)	8 (22%)	2 (20%)	16 (23%)
重度低下	3 (12%)	5 (14%)	0 (0%)	8 (11%)
不明	1 (4%)	2 (5%)	0 (0%)	3 (4%)

[#]膵島細胞腫 ^{**}高インスリン血性低血糖 ^{***}グルカゴン欠乏症疑い

^{*}脳梗塞・脳室周囲白質軟化症・硬膜下血腫・頭蓋内出血

^{**}脳萎縮

^{***}甲状腺機能低下症

^{****}胃破裂

^{*****}鉄欠乏性貧血

diazoxide (11.9 mg/kg) とステロイド剤とグルカゴン、diazoxide (10.1 mg/kg) とソマトスタチン・アナログとロイシン除去ミルクの治療が併用されていたので、これらの全体の治療効果としての有効という評価である。

4. 有害事象, 合併症

有害事象は36例に認められ、その内訳は多毛(含、毛深くなった)28例、肝障害3例、嘔気2例、乳房腫大2例、眼瞼浮腫・体液貯留2例で、その他全身倦怠感、ふらつき、発疹、貧血、高血糖、哺乳力低下、低

ナトリウム血症、血小板減少、高尿酸血症、尿検査異常が各1例に認められた。有害事象のために、治療を中断した例はなかった。

合併症・後遺症は、表1に示すごとく23例(32%)にてんかんが認められ、また早期発症例に、低血糖に関連した脳室周囲白質軟化症などの頭蓋内器質的障害が高率に認められた。

5. 予後

知能予後は(表1)、36例(51%)は正常であったが、発症の早いほど正常の割合が少なかった。全体として

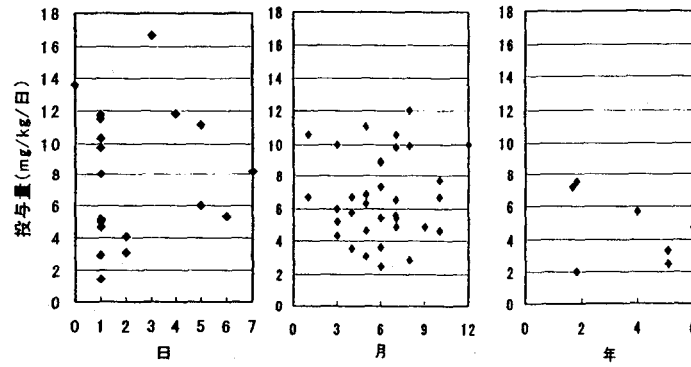


図2 低血糖発症年齢と Diazoxide 開始時治療量

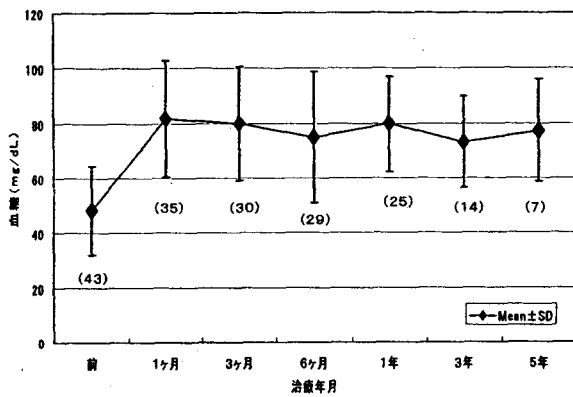


図3 Diazoxide 治療開始後の血糖値の変化

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 カ月から 2 年 6 カ月かかっており，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 カ月以内であった (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 カ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⁴⁾。Menni ら⁵⁾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^{6,7)}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¹¹⁻¹³⁾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^{7,27)}。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¹³⁾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全摘手術を考え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が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、脾島細胞腫が多く、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、痙攣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、シュering・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) 黒田英造, 坪田 徹, 宝角順子, 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—ダイ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) 石川蕨夫, 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 sulfonyleurea 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.
 - 20) 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.
 - 23) 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.
 - 24) Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 754-757.
 - 25) 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.
 - 26) Touati G, Poggi-Travert 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.