

表1 新生児糖尿病の原因

新生児一過性糖尿病	合併異常
6番染色体異常症 (6q24 インプリント異常) 父性片親性ダイソミー 父由来染色体の部分重複 メチル化異常症 ZFP57遺伝子両アレル異常	ときに巨舌, 臍ヘルニア ときに巨舌, 臍ヘルニア ときに巨舌, 臍ヘルニア ときに巨舌, 臍ヘルニア, 発達遅滞, 先天性疾患
K _{ATP} チャネル遺伝子異常症 KCNJ11片アレル異常 ABCC8片アレル異常	ときにDEND, iDEND症候群 ときにDEND, iDEND症候群
INS遺伝子両アレル異常症	
SLC2A2 (GLUT2)遺伝子両アレル異常症	
HNF1B片アレル変異	
非症候群性新生児永続型糖尿病	合併異常
K _{ATP} チャネル遺伝子異常症 KCNJ11片アレル異常 ABCC8片アレル異常	ときに発達遅滞, てんかん(DEND, iDEND症候群)
インスリン(INS)遺伝子片・両アレル異常	
グルコキナーゼ(GCK)遺伝子両アレル異常	
症候群性新生児糖尿病	合併異常
GATA6片アレル異常	膵低形成, 先天性心奇形, 胆道系異常(遅発例あり)
GATA4片アレル異常	心奇形, 膵無形成, ときにTNDM(遅発例あり)
PDX1 (IPF1) 遺伝子両アレル異常	膵低形成
PTF1A 遺伝子両アレル異常	小脳低形成, 膵低形成, 中枢性呼吸障害, 軽症例では外分泌異常+PNDM
CNOT1 遺伝子片アレル異常	膵無形成, 全前脳胞症
RFX6遺伝子両アレル異常(片アレルでMODY)	腸閉塞, 胆嚢低形成, 難治性下痢
FOXP3遺伝子異常, 性染色体劣性	IPEX症候群(下痢, 湿疹)
STAT3片アレル異常(活性化変異)	自己免疫性腸疾患, 自己免疫性甲状腺疾患, 肺疾患, 若年性関節炎, 低身長
IL2RA 遺伝子両アレル異常	自己免疫疾患
LRBA 遺伝子両アレル異常	自己免疫疾患
NEUROG3遺伝子両アレル異常	IUGR, 下痢
NEUROD1 両アレル異常	難治性下痢, 小脳低形成, 視力障害, 難聴
PAX6遺伝子両アレル異常	小眼球, 脳奇形
EIF2AK3遺伝子両アレル異常	Wolcott-Rallison症候群(SED, 骨粗鬆症, 肝障害)
PPP1R15B 遺伝子異常	小頭症, 低身長, 発達遅滞
GLIS3遺伝子両アレル異常	甲状腺機能低下, 腎のう胞, 胆汁うっ滞, 難聴, 易感染性, 緑内障, 肝線維症
NKX2-2遺伝子両アレル異常	発達遅滞, 低身長, 脳梁低形成
MNX1 遺伝子両アレル異常	発達遅滞, 仙骨低形成, 鎖肛, 腎低形成
HNF1B遺伝子片アレル異常	腎のう胞, 外陰部異常, 内性器異常
SLC19A2遺伝子両アレル異常	チアミン反応性巨細胞性貧血, 感音性難聴(TRMA症候群)
SLC2A2 (GLUT2)遺伝子両アレル異常	Fanconi-Bickel症候群, 高ガラクトース血症
IER3IP1 遺伝子両アレル異常	小頭症, 滑脳症, てんかん脳症(MEDS)
TRMT10A 遺伝子両アレル異常	低身長, 小頭症, 発達遅滞, てんかん
WFS 遺伝子両アレル異常(片アレルでMODY様DMもあり)	Wolfram症候群(片アレルの視神経萎縮+DM例も)
CFTR 遺伝子両アレル異常	膵嚢胞線維症
ミトコンドリア遺伝子異常	
その他の新生児糖尿病	
エンテロウイルス感染症	

表2 新生児糖尿病の診断基準(文献1)

【臨床診断案】
新生児糖尿病の診断は, 発症時期, 持続的高血糖, 新生児(乳児)特有の糖尿病の症状の有無に基づく。(1)に加えて(2)または(3)を確認できれば新生児糖尿病と診断
(1)生後6ヵ月未満に発症*(ただし, インスリン遺伝子異常の場合は6ヵ月以上の場合もある)
(2)随時血糖値200 mg/dl以上の持続を確認**(ただし低体重出生に伴う高血糖および輸液時などの特殊な状態は除く)
(3)新生児(乳児)特有の糖尿病の症状を認める***

* インスリン注射の初日を発症日とする

** 日を変えて2回以上の高血糖の確認が原則だが, 急速に病状が悪化する(ケトアシドーシスなど)ことがあり注意を要する

*** 新生児(乳児)特有の糖尿病の症状: 通常の輸液, 通常の栄養法で血糖値が高く, 臨床上にインスリンを使用しないと哺乳力障害を呈する, 脱水を引き起こす, 適切な体重増加などが認められない状態

すべき点として, 新生児期より軽度の空腹時高血糖が持続し, 無症状の一群がある。これらの大部分はグルコキナーゼ(GCK)遺伝子の片アレル変異によるGCK-MODY(MODY2)である。軽度の高血糖は生涯持続し, HbA1cは7.6%程度まで上昇することがあるが, 合併症は起こらず治療は不要である⁵⁾。GCK-MODYの頻度は約1,000人に1人で, 重症の新生児糖尿病よりはるかに高頻度である。GCK遺伝子の両アレル変異では非症候群性の重症新生児糖尿病をきたすが, 発症頻度は40万人に1人と推定され, きわめてまれである⁶⁾。

初期治療

重度の高血糖を示す患児に対してのファーストライン治療はインスリンである。

図1に現在行われている新生児高血糖の診療の流れを示す。比較的軽症の例に対して頻回皮下注射(MDI)が行われることもあるが, インスリン感受性がきわめて高く, 微量のインスリン量の調節が必要になることから, 多くの場合5~10倍の希釈インスリンを使用したインスリンポンプ療法(CSII)が行われる⁷⁾。年長児や成人と異なり, 高血糖・低血糖の把握が困難なことから, 頻回の血糖測定が行われてきたが, 近年はsensor augmented pump(SAP)やフラッシュグルコースモニタリングも普及しつつある。4歳以上の使用とされているが, 新生児糖尿病でも技術的には使用可能で管理が容易になる。

遺伝子診断

CSIIにより治療を行いながら, 遺伝子診断を試みる。新生児糖尿病には大別して生後18ヵ月までに軽快する一過性新生児糖尿病(transient neonatal diabetes; TNDM)と以後も持続する持続性新生児糖尿病(permanent neonatal diabetes; PNDM)がある。PNDMではATP感受性カリウムチャネル(K_{ATP}チャネル)遺伝子異常, インスリン遺伝子異常の頻度が高く, TNDMでは6番染色体長腕のインプリント領域6q24の

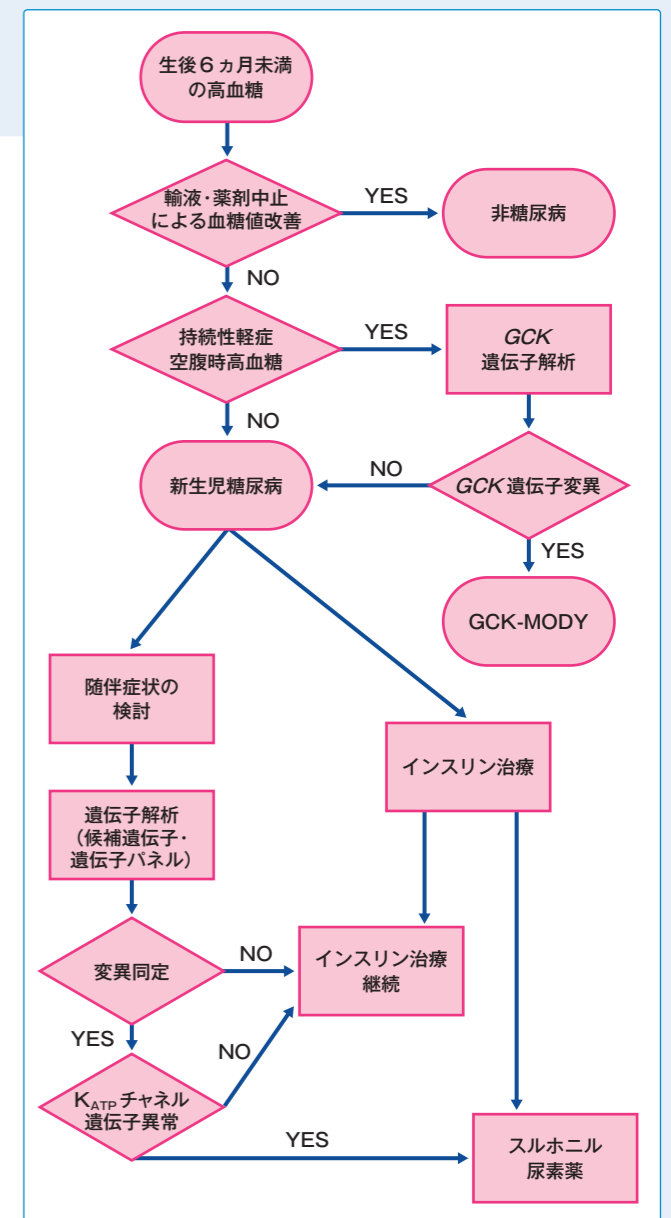


図1 新生児糖尿病診療フローチャート

異常(6q24関連糖尿病)とK_{ATP}チャネル遺伝子異常が高頻度である。他の合併異常を伴う症候群性新生児糖尿病では, 表1の随伴症状が診断の参考となる。従来は随伴症状と発症頻度から候補疾患を予測して遺伝子の検索を行ってきたが, 世界の趨勢は次世代シーケンスを用いた多遺伝子のパネル解析に移行しつつあり, 診断効率と予後の改善が報告されている⁸⁾。診断の結果, 患者の糖尿病が一過性なのか持続性なのかの判断が可能になるほか, K_{ATP}チャネル遺伝子異常によるものでは, インスリン治療からスルホニル尿素薬への治療変更が可能になることが多い(図1)。