

ABMプロトコル第1号 正期産児と後期早産児における血糖値モニターと 低血糖治療のためのガイドライン2021年改訂版

ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021

Nancy E. Wight, MD, IBCLC, FABM, FAAP; and the Academy of Breastfeeding Medicine

The Academy of Breastfeeding Medicine の中心目標は、母乳育児成功に強い影響を与え得る日常よくみられる医学的な問題の取り扱いに関するプロトコルを開発することである。これらのプロトコルは母乳育児をしている母親と乳児のケアのためのガイドラインとしてのみ適用されるものであり、医学的ケアの標準として適用するためや絶対的な治療手段として書かれたものではない。治療方針は個々の患者の必要に応じて適切な幅をもたせてよい。

【目的】

出 生後数時間から数日間における、以下のための手引きを提供すること:

- 新生児一過性低血糖と持続性の病的低血糖とを鑑別する
- 新生児期の臨床的に有意な低血糖を予防する
- 低血糖リスクを持つ正期産児や後期早産児の血糖値(全血/血漿)を適切にモニターする
- 神経学的損傷を防ぐために、新生児にとって臨床的に有意な低血糖を管理する
- 乳児への母乳供給を最大限にする
- 低血糖に対し医学的に必要な補足を行っている間や母子分離中の母親の乳汁分泌を確立し維持する

【2020年改訂版プロトコルについて】

2014年以前の重要な研究論文は残しつつ、一次的研究および論文集からより新しい情報を追加した。個々の研究にはエビデンスレベルを割り当て、推奨にはStrength of Recommendation Taxonomy (SORT:A,B,C)¹を用いた。SORT評価システムは、Agency for Healthcare Research and Quality(米国医療研究品質局)が推奨する重要な3つの要素(質、量、一貫性)に対応するものである。エビデンスレベルは推奨事項の後に括弧書きで記載した(例:[A],[B],[C])。

推奨事項は、最近6年間の新しい情報と重要なそれ以前の研究に基づいて更新されている。この臨床プロトコルは乳児の安全を確保しつつ、不当な介入や悪影響(親の不安の増大、痛みを伴う過剰な処置、人工乳の不必要な補足、母乳育児の

減少、回避可能な新生児集中治療室(NICU)入院など)を最小限に抑えるため、実用的で根拠に基づいたガイダンスを臨床家に提供することを目的としている。

【背景】

「低血糖」とは、血中または血漿中のブドウ糖濃度が低い状態を指し、ブドウ糖の供給と利用のバランスがくずれていることの現れである。ただし、代謝適応という広い概念での、ブドウ糖の代替燃料の供給と利用については考慮されていない。生後1-2時間の一過性低血糖は日常よく見られることであり、ほとんどすべての哺乳類の新生仔に起こる。健康なヒトの正期産児では、たとえ早期の経腸栄養が与えられなくても、一過性の低血糖は通常症状なしに自然に改善し、生後の適応の一種と考えられている^{2,3}。しかし、とくにリスク因子のないそれまで健康と思われていた新生児における重度の持続性、再発性の低血糖は、必ず異常な臨床症状を呈し、遺伝性、代謝性、もしくは内分泌調節障害または欠損を反映している可能性があり、より積極的な評価と治療が必要である^{4,5}。

低血糖が神経学的障害を引き起こす可能性があることは60年以上前から認識されていたが、どの程度の低血糖が、どの程度の期間持続し、どのような乳児に影響を与えるかはまだ分かっていない。新しいエビデンスが発見される一方で、異なった視点に基づくさまざまな新しい推奨も出てきている。またこの60年の間に、児は母と同室して早期授乳するよう勧められるようになり、母と子を取り巻く産前産後ケアは劇的に変化している。

〈周産期におけるブドウ糖の恒常性〉

出生前の胎児は、ブドウ糖の継続的な経胎盤輸送を母体に完全に依存している^{4,6-8}。母体のインスリンは胎盤を通過しないため、胎児の血糖値は母体の血糖値と胎児のインスリン分泌によって調整される⁴。胎児インスリンは主に胎児の成長因子として作用するが、インスリンの代謝作用には新生児のエネルギー需要に備えるための細胞内ブドウ糖の取り込み促進、ブドウ糖のグリコーゲンとしての蓄積、脂肪生成、出生後の移行期のエネルギーのニーズに備えてトリグリセリドや脂肪酸の分解阻害をすることなどがある^{4,6,7}。

出生後、新生児の血糖値は急速に低下し出生後1～1.5時間で20-25mg/dL (1.11～1.39mmol/L)^{9,10}という最低値に達し、その後上昇し外部からの栄養がない場合でも生後3時間までに安定する⁹。この間、血漿インスリン濃度は低下し(ただし完全に抑制されているわけではない)、血漿グルカゴン濃度は、出産過程のストレスのために急増したカテコラミンを介して上昇すると考えられている⁶。グルカゴン、成長ホルモン、カテコラミンおよびコルチゾールは、貯蔵ブドウ糖の動員を助け、エネルギーとなる代替燃料を提供する拮抗調節ホルモンである⁴。血糖値はゆっくりと上昇を続け、生後12～24時間までに43～90mg/dL (2.4～5mmol/L)の間で安定し、生後2～4日までに年長児や成人に見られる値に到達する^{9,11,12}。出生後すぐに血糖値が低下するのは、出生後の生存に必要な生理的プロセスを刺激するために不可欠なかもしれない¹⁰。

母乳育児が確立するまでの間、一時的に栄養が十分摂取できないような状況に対して、正常な適応反応として代替燃料が供給される。その結果母乳で育てられている児は重篤な症状を呈したり後遺症を残したりすることなしに低めの血糖に耐えることができる¹³。実際、母乳で育てられている児は人工乳で育てられている児と血糖値は同程度でもケトン体値が高い¹¹。乳酸濃度は生後2～3時間で高い⁶。母乳で育てられている児では、ケトン体濃度は生後24時間の間は低く見えるが、生後2～3日には上昇し^{4,11}、新生児の脳にとって年長児や成人と比べて生物学的に利用しやすいようである^{6,11}。

健康な正期産児にとって、生後数日間、経口摂取は主なエネルギー源ではないため、少しの生理的な量の初乳で代謝要求量を満たすことができる。いくつかの研究では、直接授乳でも、生後1～3時間に人工乳を与えても、空腹時の血糖値に大きな影響を与えないことが確認されている^{14,15}。低出生体重児(1.6～2.49kg)を対象とした別の研究では、低血糖のリスク因子として最もよく指摘されているのは母乳育児の遅れ(生後1時間以降)であった¹⁶。

【低血糖の定義】

新生児の低血糖の定義には議論の余地がなお残されているが、それは血漿ブドウ糖濃度と臨床症状や長期的後遺症との間に明らかな相関関係がないからである^{3,13,17}。低血糖を定義するために、主に4つのアプローチがある:(1)血糖実測値の疫学・統計学的解析、(2)Whippleの三徴を満たす臨床症状、(3)代謝・内分泌反応における急性変化および神経機能測定、(4)神経学的長期予後である。2008年、米国国立衛生

研究所(NIH)に集まった専門家チームは、臨床上重要な新生児期の低血糖の定義に関して、とくに低血糖が脳損傷にどのように関与するかということに関しては、明確な根拠に基づく新しい発見はないと結論づけた¹⁸。2020年現在、その定義と「数値」をめぐるまだ大きな議論が続いている³⁻⁵。

〈疫学的アプローチ〉

母乳で育てられている児でも人工乳で育てられている児でも、混合栄養の児でも、生後2時間での血糖レベルの低下は同じパターンであり、続く96時間の間には、栄養が開始されてもされなくても、血糖値はゆっくり上昇する^{9,19}。予想されるように早産児では後期早産児や正期産児よりも急速に血糖値が低下する^{20,21}。人工乳で育てられている児は母乳で育てられている児に比べて血糖値がやや高く、ケトン体濃度が低い傾向にある^{11,12,22}。母乳だけで育てられている児の血糖値を経時的に測定した研究はあまりない^{16,23,24}。

〈低血糖の臨床症状からのアプローチ〉

低血糖の臨床症状は非特異的であり、他の様々な新生児疾患でも出現する¹³。明らかな低血糖値が存在しても、医師は観察と理学的診察を行って児の全身状態を評価しなければならない。他の疾患や経過を除外するためには、さらなる検査や治療が必要になることもある。低血糖の症状は、アドレナリン分泌による自律神経症状または脳のブドウ糖不足による中枢神経症状に分類される⁵。自律神経症状はより早期に、より高めの血糖値で現れ、交感神経系の賦活化を表す。中枢神経症状には、無呼吸、低緊張、けいれんおよび昏睡が含まれ、ブドウ糖の供給が確保されないと脳損傷または死亡に至る可能性がある。一般的な臨床症状を表1に示す。

Hoopsら²⁵は、調査した23の母体／新生児のリスク因子と児の徴候のうち、ジタリネス(jitteriness)と多呼吸のみが低血糖を予測する上で統計学的に有意な症状であることを明らかにした。

表 1. 低血糖の可能性のある臨床症状

神経症状(交感神経系の賦活化)
易刺激性
振戦、ジタリネス(jitteriness)
多呼吸
発汗
顔面蒼白:血管運動不安定
低体温:体温が不安定
頻脈
Moro 反射の亢進
甲高い泣き声
過度の空腹のサイン
嘔吐
弱い吸吮、飲むとしない
中枢神経症状(ブドウ糖不足による脳機能障害)
傾眠、無力感、ぐったりしている、筋緊張低下
けいれん発作またはミオクローヌス様の動き
昏睡
無呼吸または不規則な呼吸
チアノーゼ

しかし、ジタリネス(jitteriness)は非常に非特異的な徴候で、多くの偽陽性につながりやすい。低血糖の診断には、血糖値が正常に戻った後、すでに脳損傷が固定しているのであれば28、症状が改善することも重要である^{26,27}。

〈急性の生理学的変化からのアプローチ〉

このアプローチは、新生児低血糖を、脳血流の変化や内分泌の変化²⁹、神経生理学的機能の異常のような拮抗調節反応を示す血糖値と定義するために用いられた^{17,30}。脳波、視覚誘発電位、脳幹聴覚誘発反応などの神経生理学的検査では、神経学的障害の閾値を定義することはできなかった。

〈神経学のおよび発達予後からのアプローチ〉

このアプローチは最も重要で、定義することが最も困難である。動物実験によると、未熟な脳はたとえ深刻な低血糖であっても、(いくつかのメカニズムにより)その影響を受けにくいことが示唆されている³¹。

組織培養や動物モデルでは、低血糖による神経損傷は単にエネルギーの貯蔵不足の問題ではなく、アスパラギン酸やグルタミン酸などの毒性物質の蓄積の結果であることが示されている³²。この過程は時間(数時間から数日)を要するため、一過性の短時間の低血糖が永久的な神経学的障害を引き起こすことはないと思われる^{33,34}。

2019年の新生児低血糖と神経発達アウトカム³⁵に関するシステマティックレビューでは、1971年から2017年までの12件の研究を評価している³⁶⁻⁴⁰。すべてが後方視的または前方視的なコホート研究で、新生児の在胎週数やリスクはさまざまであった。著者らは、新生児低血糖は神経発達に長期にわたる重要な悪影響を及ぼす可能性があり、それは後年になって明らかになるかもしれないが、少なくとも学童期までの追跡調査を含めた無作為化比較試験がまだ必要であると結論付けた。CHYLD研究では、血糖47mg/dL(2.6mmol/L)を治療の閾値として盲検化した持続皮下血糖測定を行ったところ、間質液血糖がより高値だったり、より不安定だったり、急上昇することは、2年後の追跡調査で神経感覚障害と関連するかもしれないことが示唆された³⁷。4年半の追跡調査では、新生児低血糖は主要な神経学的障害とは関連しなかったが、遂行能力と視覚運動能力の低下のリスクが2~3倍に増加した³⁸。また、新生児低血糖の治療は、不十分であっても過剰であっても、どちらも有害な結果をもたらす可能性があることが示唆された³⁸。

その後、在胎35週以降に出生し、低血糖リスクがあると判断され、それ以外は健康な新生児689人を対象とした多施設共同無作為化非劣性試験が行われ、無症候性中等度低血糖の治療に関する2種類の閾値(血糖36mg/dL[2.0mmol/L]未満と血糖値47mg/dL[2.6mmol/L]未満)が比較された⁴¹。Bayley-III-NLスコアによる18ヵ月時点の精神運動発達、新生児とその母親の入院期間、医療費は両群で同程度であった。47mg/dL群では低血糖発作が少なく重症度も低かったが、診断や治療介入がより侵襲的であった。著者らは中等度の低血糖を呈するそれ以外は健康な新生児において、血糖

治療の低閾値(36mg/dL)は“従来の”閾値(47mg/dL)と比べて劣っていないと結論付けた⁴¹。

新生児の低血糖による脳障害は、(1)重度の低血糖が長期間持続することによって起こり、(2)皮質上層、とくに頭頂・後頭部領域に影響を与えるだけでなく、海馬・尾状核・白質などの障害も伴い、(3)虚血性脳障害とは神経病理が異なり、(4)軽度低酸素性虚血と軽度低血糖が合併すると脳障害が生じるが、どちらか単独では生じない^{31,42}。

新生児低血糖と神経学的障害の因果関係を証明するためには、“有意な”低血糖が生じていたことの証明と、神経学的障害の症状が低血糖性脳障害の特徴であることを証明することの両方が必要となる。低血糖は多くの場合、他の交絡因子(周産期の低酸素による脳虚血、敗血症、未熟性など)の共存下で発生するため、これを証明することが困難な場合が多い²⁸。

Hawdonら⁴³は、1995年から2010年までの英国国民健康保険サービスにおける低血糖に続発する障害の法的請求のレビューにおいて、脳障害を引き起こすほど重度の新生児低血糖のケースはまれであるが、膨大な人的・金銭的コストがかかっていると指摘した。標準的なガイドラインがあるにもかかわらず、回避可能なケア上の問題がいくつか報告されている。低血糖のリスク因子として最も多かったのは低出生体重児または境界域の低出生体重児であり、最も多い臨床症状は異常な哺乳行動であった。母親の懸念が医療スタッフに聞き入れられなかったことも多かった。

複数の専門家が、特定の血漿や血中ブドウ糖濃度や持続期間を、臨床症状や永続的な神経学的障害のいずれにも関連付けることはできないと結論づけている^{2,18,35,44}。現時点で、一過性の低血糖を治療することが、治療を行わない場合と比較して短期的・長期的に良好な結果が得られることを示す研究はなく、“無症候性”低血糖児が治療により何かしらの利益を得るという根拠はない^{2,18,45}。正常な経過を辿っている新生児に対する過剰な治療のリスクと、危険かもしれない低血糖を積極的に治療することによって得られる利益のバランスを取る必要がある⁴⁶。

【低血糖のリスク因子】

新生児低血糖を発症するリスクが高い児には、授乳方法に関係なく、ルーチンに血糖値を測定すべきである。リスクの要因としては2つの主なカテゴリーがあり、(1)高インスリン状態を含むブドウ糖の消費過剰、(2)産生不足もしくは基質供給の不足、に分類される。低血糖のリスクが高い母体および新生児のカテゴリーを表2に示す⁴⁷⁻⁴⁹。スクリーニングで糖尿病ではないとわかっている母体から生まれたLGA(Large for gestational age)児は、低血糖のリスク⁵⁰も、4歳時の精神運動発達不良のリスクも高くないと考えられる⁵¹。

臍帯血糖は早期低血糖を予測しないと思われる⁵²。体重が在胎週数相応であっても、体脂肪率が低い新生児は低血糖のリスクがある⁵³。逆に、脂肪を十分に蓄えている体格の小さい新生児は、低血糖のリスクはない。早期授乳は母乳育児を促進させるが、それが血糖値を向上させるかどうかについて

表2 ルーチンの血糖モニタリングの対象になるハイリスク新生児

母体因子

糖尿病の既往や、妊娠糖尿病、糖負荷試験で陽性の場合で、とくにコントロール不良の場合
 子癇前症、妊娠高血圧症、または本態性高血圧症
 巨大児の出産歴(未診断糖尿病の指標)
 薬物依存
 β作動性子宮収縮抑制薬による治療歴
 経口血糖降下剤による治療歴
 分娩前または分娩中のブドウ糖の静脈内投与

新生児因子

子宮内発育不全または著しい痩せのある新生児
 低出生体重児(2,500g未満)
 SGA:体重10パーセントイル未満^a
 臨床的に明らかに脂肪と筋肉が消耗している児
 LGA:体重90パーセントイルを超え、巨大児の外観を呈する児
 体重が不均衡な双生児:体重が他児より10%未満
 母体がコントロール不良の糖尿病母体児
 早産児(在胎35週未満、もしくは後期早産児で症状があるか哺乳がきわめて不良の児)
 周産期ストレス:重症アシドーシスや低酸素・虚血
 寒冷ストレス
 多血症(静脈血のヘマトクリット値70%以上)、過粘調
 胎児赤芽球症
 Beckwith-Wiedemann症候群
 小陰茎または正中欠損(内分泌系の基礎疾患を示す)
 感染症が疑われる場合
 呼吸障害
 先天性代謝異常、内分泌異常がある、または疑われる児
 低血糖に関連する症状(表1)があるNICUに入院したすべての新生児

- a 米国やWHOの定義では10パーセントイル未満、英国では2パーセントイル未満。
- b スクリーニングされていない集団において、LGAは未診断/未治療の母体糖尿病を示す可能性がある。

は矛盾した結果が得られている¹⁴⁻¹⁶。境界域の低血糖の新生児は、うまく哺乳できていない可能性があるため、交絡因子となった可能性がある。

リスクのある新生児(全新生児の12%)のみを選別して、米国小児科学会(AAP)2011年プロトコル(2015年に改訂)を用いて行った最近の研究では、リスク群の27%が低血糖だった²。採血回数は平均7回で、低血糖を1回検出するために必要な採血数は20回であった⁵⁴。

【血糖値の評価】

血糖値の測定は、検体の採取法や時期、測定方法、全血、血漿、血清、間質液のいずれを使用するかによって非常に大きな差が生じる。血漿や血清のグルコース濃度は全血よりも10~18%高い場合がある⁵⁵。

ベッドサイド型POC(Point of Care)非酵素式血糖値測定器は、便利で安価、迅速に結果が得られ、必要な検体も少量だが、正常新生児の低血糖域では精度が低く、実測値と10~20mg/dL(0.55~1.11mmol/L)乖離することがある⁵⁵⁻⁵⁷。POC非酵素式血糖値測定器はスクリーニングに利用できるが、特に無症状の新生児の場合、低血糖の診断を行うため

に、検査室レベルで行われた迅速な測定(例えば、グルコースオキシダーゼ法、ヘキソキナーゼ法、デヒドロゲナーゼ法)の結果を確認する必要がある。現在では、酵素反応を利用したより正確なPOC血糖測定器(血液ガス分析器など)が販売されており、検査室での確認は必要ない。初期コストはかかるが、費用対効果は非常に高いことが分かっている⁵⁷。

血糖調節不全の成人や小児の管理に使用されている持続(皮下)血糖モニタリング(CGM)は、NICUでも実験的に使用されつつあり、将来使用される可能性がある。現在の課題としては、装着するセンサーの大きさ、頻繁なキャリブレーションの必要性、センサーの劣化による“ずれ”、およそ7日ごとのセンサー交換の必要性、感染症のリスクなどがある⁵⁸。一方、早産児におけるCGM機器挿入時の処置の疼痛は、足踵採血よりも低いという興味深い結果も得られている⁵⁹。より低侵襲で信頼性の高い新しいモデルが開発されているが、現在のところ、CGMは研究に限定されるべきである^{58,60,61}。例えば、CGMを用いたGlucose in Well Babies(GLOW)研究⁶²では、正常新生児の代謝移行が生後4日までに完了し、その多くが47mg/dL(2.6mmol/L)以下の血糖値を呈したことを示した。

【ブドウ糖ゲル療法】

糖尿病の専門医は、成人の意識障害のない低血糖発作の治療において、15gの炭水化物の摂取を長い間推奨してきた。新生児低血糖に対するブドウ糖ゲルの使用は、1992年に文献として初めて報告された⁶³。2000年以降、200mg/kg(=0.5mL/kg 40%ブドウ糖ゲル)を標準用量とした使用の安全性と有効性が、大規模な比較試験で確認されている⁶⁴⁻⁶⁶。

在胎35週から42週のリスクのある新生児を40%ブドウ糖ゲル対プラセボゲルに無作為に割り付けたランダム化比較試験であるThe Sugar Babies Study⁶⁶では、興味深い結果が報告されている。ブドウ糖ゲルは、<2.6mmol/L(<47mg/dL)とされた低血糖の治療不成功を減らし(RR 0.57, 95% CI 0.33-0.98, p=0.04)、安価で安全、かつ投与が簡単で⁶⁶、治療後の血糖濃度の全体平均上昇は11.7mg/dL(0.65mmol/L)、95% CI 10.4-12.8)であった⁶⁵。2年間の追跡調査⁶⁴では、長期成績に差はなかったが、両群で神経感覚障害の発生率がきわめて高いことが明らかになった。低血糖の新生児にブドウ糖ゲル200mg/kgを投与しても、その後の哺乳は抑制されなかった⁶⁷。ブドウ糖ゲルまたは人工乳のいずれかが血糖値を上昇させたのが、直接授乳または搾母乳のみでは上昇させなかった。しかしブドウ糖ゲルと直接授乳の併用は血糖上昇に十分効果があり、血糖値の維持に最適であったため、ブドウ糖ゲルの反復投与を回避できた。搾母乳の量(および直接授乳での摂取量の推定量)は人工乳の摂取量に比べ有意に少なかった(0.5mL/kg対4.5mL/kg)。著者らは、低血糖の新生児に対する経口治療として、ブドウ糖ゲル+直接授乳を第一選択と考えるべきであると結論づけた⁶⁵。

他の臨床研究⁶⁸⁻⁷²でも、血糖値の改善、肌と肌との触れ合いの維持、母子分離の減少、低血糖によるNICU入院の減少、退院時および退院後数週間の母乳だけで育てる割合の増加、

親の満足度の向上、児への負荷が少ないこと、コスト削減など
点でブドウ糖ゲルの有用性が確認されている^{72,73}。ブドウ糖ゲ
ルの予防的な使用については、様々な結果が示されている
74,75。2017年のレビュー論文⁷³と2016年のCochrane Library
のレビューでは、200mg/kgのブドウ糖ゲルは、「新生児低血
糖の治療の第一選択として考慮すべきである」という点で一
致している⁷⁶。

【管理閾値】

血糖値の「正常」範囲は新生児ごとに異なり、出生時体重、
在胎期間、エネルギー貯蔵量の有無、哺乳状況、疾患の有無
など多くの要因¹³に左右されるため、低血糖の管理は代謝およ
び生理学的状態全般に適ったものであることが必要で、不必
要に母子関係や母乳育児を妨げてはいけない。複数の研究
者がスクリーニングおよび治療のアルゴリズムを提案しており
2,47,48,77-79。英国国連児童基金(UNICEF UK)は、新生児低
血糖の予防および管理に関する方針を策定する方法につい
てのモノグラフを発表している⁸⁰。複数のガイドラインやアルゴ
リズム、実践の枠組みがある中で、AAP²、カナダ小児科学会⁴⁷、
スウェーデン国家ガイドライン⁷⁸、2019年にJane Hawdonがま
とめた英国周産期医療学会⁷⁹のガイドラインのような明確なも
のは少数しかない(図1)。

〈米国小児科学会(AAP)と小児内分泌学会〉

米国の2つの小児科団体、2011年のAAP²の胎児新生児
委員会(2015年に再確認)と2015年の小児内分泌学会
(PES)^{5,7}は、新生児低血糖の管理についてエキスパートオピ
ニオンを公表している¹⁰。両者は異なるアプローチで、異なる血
糖値を管理域値として提案している。AAPの指針は生後24
時間を対象とし、PESは生後48時間以降に持続的かつ重度
の低血糖を起こした新生児を対象としている。PESは神経内
分泌や代謝のデータ、小児や成人の正常な平均血糖値に基

づいているが、AAPは生後の糖代謝の恒常性が確立する時
期に起こる低い血糖値の分析に基づいている。最近の研究
では、持続血糖モニタリングにより、血糖の急激な上昇、高血
糖、これまで認識されていなかった血糖値の不安定性などさら
なる懸念が追加された^{17,36-38,41}。無症状の新生児の一過性低
血糖に対する過剰診断や過剰治療と持続性低血糖の見逃し
の危険性は、AAPもPESも周知している。

【一般的な管理の推奨事項】

- A. 生後早期から母乳だけを飲ませることは、健康な正期産新
生児の栄養・代謝上の必要量を満たしている^{2,47,79}。
 1. 状態が安定しているすべての新生児は、生後可能
な限り早く、できれば生後30~60分以内に母乳育児
を開始すべきである⁸²⁻⁸⁴。[A]後期早産児は、母乳
育児のためにより支援が必要な場合がある。血糖値
測定基準を満たす新生児でも、早期の母乳育児を
制限する必要はない。
 2. 児の欲しがるサインに合わせて授乳を継続する[B]
^{85,86}。啼泣は空腹のサインとしてはかなり遅い⁸²⁻⁸³。生
後2時間ほどの覚醒期の後は、6~8時間の睡眠や
休息が続く。ごく短い時間だけ半覚醒する新生児も
いる⁸⁷が、低血糖のリスクがある新生児には、この6
~8時間の間にも授乳を行うべきである。
 3. 母と子の肌と肌のふれあいによって、母乳育児の開
始と確立が促される。[A]これを実行することで吸
啜や乳汁産生の刺激になるとともに、新生児の体温
が正常に保たれ、エネルギー消費が低下する(これ
により正常な血糖値の維持が可能になる)^{22,77,88,89}。
 4. 健康な正期産児に対して水や糖水、人工乳をルー
チンに補足する必要はなく、正常な代謝の代償メカ
ニズム³や正常な母乳育児の確立を妨げる可能性
がある^{82-84,90}。[A]



血糖の管理閾値				
	0-4Hours	4-24Hours	24-48Hours	>48Hours
AAP, 2011/2015 ²	* < 25-40mg/dL (1.39-2.22mmol/L)	* < 35-45mg/dL (1.94-2.5mmol/L)	< 45mg/dL (2.5mmol/L)	< 60mg/dL (3.3mmol/L)
PES, 2015 ^{5,7}	< 50mg/dL (2.8mmol/L)			< 60mg/dL (3.3mmol/L)
BAPM, 2017 ⁷⁹	いつの時点であっても < 18 mg/dL (1.0mmol/L) 臨床症状があり、< 45 mg/dL (2.5mmol/L) 臨床症状はないがリスクがあり、< 36mg/dL (2.0mmol/L) が2回続く			
CPS, 2019 ⁴⁷	いつの時点であっても活気不良や臨床症状があり、リスクがあり < 47mg/dL (< 2.6mmol/L)			
SN, 2020 ⁷⁸	< 27mg/dL (1.5mmol/L) 臨床症状があり、< 47mg/dL (2.6mmol/L) < 27-45 mg/dL (1.5-2.5mmol/L) が2回続く			
備考	* 何らかの症状があつて < 40mg/dL (2.22mmol/L) の場合は、ブドウ糖の輸液を行う			

図1.AAP、PES、BAPM、SN、CPSの比較

AAP:米国小児科学会(American Academy of Pediatrics)胎児新生児委員会、PES:小児内分泌学会(Pediatric Endocrine Society)、
BAPM:英国周産期医学会(British Association of Perinatal Medicine)、SN:スウェーデン新生児協会(Svenska Neonatalföreningen)、
CPS:カナダ小児科学会(Canadian Paediatric Society)。アルベルト・ハート氏の図から引用。カラー画像はオンラインで閲覧可能。

5. 臨床家は、低血糖による悪影響を避けるだけでなく、母子分離のような医原性の悪影響を避けるために、リスク、合併症、臨床症状／正常かどうかを認識し記録し、評価・判断を行わなければならない⁸²。[C]臨床家は、病気を示唆する異常な哺乳行動と単に飲みたがっていないのかを見分けるスキルを必要とする⁸。
- B. 血糖値スクリーニングは、リスクのある児、もしくは低血糖と思われる臨床症状を呈する児に対してのみ行われるべきである^{2,18,24,47,79,82}。[B]血糖値スクリーニングの最適な検査時期や検査間隔を評価した研究はない⁴⁷。
1. リスクのある児は、個々のリスク因子に応じた頻度や間隔で低血糖のスクリーニングが行われるべきである^{2,47}。[C]
 - a. 著しい高インスリン血症が疑われる児においては、モニタリングは生後60分以内に開始されるべきである(母親の糖尿病のコントロールが不十分であったり、遺伝性高インスリン血症がわかっている場合など)^{2,73}[C]
 - b. その他のリスク群の児においては、モニタリングは2回目の授乳前または生後2～4時間に開始するべきである(すなわち出生直後に検査しない。その時期の生理的な血糖降下をみることで、判断に混乱が生じ、過剰な治療を招くからである)^{73,79,91} [B]
 2. モニタリングは、哺乳前の血糖値が許容範囲を維持するようになるまで(少なくとも3回以上十分な値が得られるまでは)、継続する必要がある。血漿での血糖値を45mg/dL (2.5mmol/L) 以上に維持することが経験的には妥当な目標である²。また、エネルギー摂取量が低下した場合は、血糖値のモニタリングを再開すべきである。[C]
 3. 低血糖が48時間以上続く場合、または常に重度の低血糖がある場合は、早急に検査することが推奨される^{2,5,81}。[A]
 4. 重度の持続性低血糖があった児に対しては、PESは、6～8時間の禁乳を「安全に」行い、空腹時血糖値が60mg/dL (3.3mmol/L) 以上に維持されることを確認してから退院することを推奨している⁵。[C]
 5. 後期早産児、SGA児及び子宮内発育不全の臨床的特徴を有する児には、(頻度を減らしつつ)、血糖値モニタリングを24時間行うべきである²。[C]
 6. ベッドサイドでの非酵素的血糖値測定の結果は、公式の中央検査室での検査で確定されるべきである。ただし、臨床症状を呈している児の場合、治療は直ちに開始されるべきである。POC酵素式血糖測定器(例:血液ガス分析器)は検査室での確定の必要はない⁹²。[A]

【低血糖が確認された場合の管理】

(付録A2も参照)

- A. 臨床症状がなく、血糖値が20～25mg/dL (1.1～1.4mmol/L)を超えるが35～45mg/dL (2.0～2.5mmol/L)未満のハイリスク児
1. 肌と肌とのふれあいを継続する^{88,89}。[A]
 2. できるだけ頻回に直接授乳を継続するか、可能な限りの初乳を与えるか、もしくは1回2～10mL (生後24時間)、5～15mL (生後24～48時間)のその他の栄養物(低温殺菌されたドナー母乳や人工乳)を補足する。[B]糖水(5%または10%)は、カロリーが不十分でタンパク質が含まれていないため適切ではない。
- B. 異常な臨床症状を伴う場合、また血糖値が20～25mg/dL (<1.1～1.4mmol/L)未満²、または1.0mmol/L (18mg/dL)未満の児⁷⁹:
1. 10%ブドウ糖液1～2mL/kgをまずゆっくり静注し、次いで5～8mg (kg/min)の持続輸注を行う²。[B]
 2. 児が吸啜できない、もしくは経口栄養に耐えられない場合、強制的な経口授乳は避け、静脈輸液を開始する²。[C] そのような児は、特にそれまで哺乳良好だった場合は、なんらかの基礎疾患がないかどうか注意深い診察と評価が必要である⁵。[C]
 3. 症状のある児の血糖値は、45mg/dL (2.5mmol/L)以上に維持されなければならない²。
3. 血糖値が低いか境界域にある場合、授乳を続けるとともに(できれば直接授乳)0.5mL/kg (200mg/kg)の40%ブドウ糖ゲルの経口投与が推奨される。次の授乳前に血糖を確認する⁶⁵⁻⁶⁷。[A]経口ブドウ糖の単回再投与は安全であると考えられる。[B]
 4. 数値が許容可能範囲内に安定するまで(通常>45mg/dLまたは>2.5mmol/L)、その次の授乳前の血糖値を再検する。[C]もし血糖値を検査できる医療者がその場にいない場合、児が無症状であれば、血糖値の検査を待つために授乳を遅らせるべきではない。
 5. 授乳しても血糖値が低いままであれば、経静脈的にブドウ糖投与を開始し、血糖値に応じて投与速度を調整する²。[A]
 6. 児が吸啜できない、または(哺乳びんやスプーン、カップなどによる)経口栄養に耐えられない場合、強制的に経口摂取させるのは避け、静脈輸液を開始する²。[C] そのような児は、特にそれまで哺乳良好だった場合は、何らかの基礎疾患がないかどうか、注意深い観察と評価が必要である⁵。[C]
 7. 経静脈的なブドウ糖投与中も、児に哺乳意欲があつて吸啜できそうであれば、直接授乳や経口哺乳を継続すべきである。血糖値が正常化し哺乳量が増えたら、経静脈的なブドウ糖投与を漸減する。[B]低血糖に対する経静脈的治療を行っている間の授乳は、経静脈的治療に必要な時間を短縮し、経静脈的最大ブドウ糖投与量の減少と関連する⁹⁶。
 8. 身体所見、血糖のスクリーニング値、中央検査値で確認した血糖値、治療内容、および臨床所見の変化(つまり治療への反応)について注意深く記録する。[A]
 9. 低血糖が持続する(>4日間)、または症候性であっても無症候性であっても、低血糖に対して経静脈的ブドウ糖投与が必要な児は、児が3～4時間授乳しなくても適切な血糖値(>70mg/dL;3.9mm)が維持されるようになることを数回確認するまでは退院させるべきでない^{3,37,38,97}。[A]

4. 経静脈的治療が開始されたら、頻回に直接授乳するよう勧める。[C]
5. 哺乳前の血糖値をモニターしながら、輸液なしで血糖値が安定するまで徐々に輸液を減らしていく。[B]
6. 身体所見、血糖のスクリーニング値、中央検査室で確認した血糖値、治療内容、および臨床所見の変化（つまり治療への反応）について記録する。[A]
7. 経静脈的投与ルートの確保が遅れる場合を除いて、臨床症状のある児にブドウ糖ゲルを使用しない。[C]
8. 痙攣、意識障害などの中枢神経症状や循環障害を伴う重篤な低血糖を起こした児は、核磁気共鳴（MRI）画像診断と長期的なフォローアップを受けるべきである^{37,38,78}。[C]

【母親と家族への支援】

出産したときは正常で健康と思われていた児が低血糖を発症すると、母親と家族は心配して、母乳育児の確立が危うくなる可能性がある。母親には、自分の母乳が悪いわけではないこと、補足は通常一時的なものだと明確に伝え安心させなければならない。手による搾乳もしくは搾乳器で初乳を搾乳して飲ませることは、十分な乳汁産生の確立に役立つと同時に、母親の無力感を解消することができる⁹⁸。

糖尿病の既往や妊娠糖尿病がある女性は、出産前に搾乳して保存しておき、リスクのある自分の児に人工乳を飲ませることを避けたいと思うかもしれない。糖尿病と出産前の搾乳に関する研究（DAME研究）⁹⁹では、妊娠36週以降に搾乳することは悪影響を及ぼさなかったが、搾乳しない群と搾乳群の間でNICUに入院した児の割合に差はなかった。糖尿病の母から出生した児において、血糖値を安定させつつ母乳育児を推進する試みとして、ある病院では新しい低血糖アルゴリズム（基準値を低くし、生後90分に初回血糖値を測定する）を確立し、早期母子接触を奨励し、沐浴を12時間遅らせ、早期に直接授乳または分娩前後に手搾乳した初乳を与えている¹⁰⁰。初乳の摂取量は補足として与えられる人工乳の量より少なかったにもかかわらず、血糖値はより安定し、人工乳の補足は減少し（母乳のみ与える割合が増加）、ブドウ糖を経静脈的に投与するためにNICU入院となることが減少した¹⁰⁰。

医療の質向上のための取り組みでは、変更を同時に行うことが多いため、どの変更が最も効果を上げているのかを確認することは困難である。低血糖の危険リスク因子が少なくとも一つある35週以降の児を対象とした米国の研究では、早期母子接触、早期直接授乳、症状のない児における生後90分での血糖値測定により、NICUへの入院率が17%から3%に下がり、年間10万ドルの節約になった⁷⁷。

【母親と家族を支援するための推奨事項】

1. 親に、なぜ自分の赤ちゃんが特別なサポートや血糖値のモニタリングを受けるのかを説明し、口頭および書面での情報を提供する⁷⁹。[C]（付録A3:両親への情報提供参照）

2. 母親に、手で搾乳して児に初乳を与えることを教える。[C]
3. 妊娠糖尿病の母親において、児の血糖の生理的な恒常性をより維持させるために、産前/産後の搾乳や沐浴を遅らせることを検討する^{99,100}。[B]
4. 児が上手に吸着・吸啜できるようになって、母乳分泌を維持することができるようになるまでは、適切な頻度（理想的には24時間で8回）で手または（かつ）搾乳器による搾乳を行う。[A]
5. 直接授乳や乳汁分泌を促すために、児を乳房に抱いたままにするかできるだけ早く乳房の上に戻す。[C]
6. 継続的な肌と肌との触れ合いを促す。[A] 肌と肌との触れ合いにより、生理的な体温調節や代謝の恒常性が維持され、治療のトラウマは軽減される。また、（医学的適応がない限り）沐浴を遅らせたり省略することによって、ストレスが軽減され体温調節が維持される。
7. トレーニングを受けた経験豊富な医療チームメンバーが、専門的で一貫した、継続的な母乳育児支援を提供する。[A]

【将来の研究のための勧告】

1. 血糖値、脳の代替燃料濃度、臨床症状、長期的な後遺症を視野において、健康な正期産児とリスクのあるさまざまな児にとって、どのレベルの血糖値が安全な最低血糖値なのかを決定するため、十分に管理された研究が必要である。
2. 赤ちゃんにやさしい病院（すなわち、現在の最善の周産期医療）における母乳のみで育てられている児の経時的な血糖値を、赤ちゃんにやさしい病院と認定されていない病院における血糖値と比較する必要がある。
3. より信頼性の高いベッドサイドでの測定方法が開発され実施されれば、臨床的に重要な血糖値の異常を診断し治療する効率があがるだろう。非侵襲的な血糖モニタリングが必要とされる。
4. ブドウ糖の代わりになる燃料の役割をよりはっきりさせる研究、およびそれらを臨床的に意味のある方法で計測する方法の研究が必要とされる。
5. 体重や在胎週数、出生後時間、合併症によって異なることを考慮しながら、血糖値を上昇させるためにブドウ糖を経腸的にどれくらい、どういう形で投与することが必要かについての研究が臨床管理のために重要である。
6. 神経燃料（グルコース、ケトン体、乳酸）の包括的な利用可能量、脳微小循環の適応変化、局所因子を脳機能と関連づけて測定することが必要である。
7. 母乳のケトン体生成促進作用のメカニズムについては、解明が必要である。

【参考文献】

1. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004;69:548–556.
2. Adamkin DH; Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Reaffirmed June 2015. *Pediatrics* 2011;127:575–579.
3. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:36–41.
4. Tas E, Garibaldi L, Muzumdar R. Glucose homeostasis in newborns: An endocrinology perspective. *Neoreviews* 2020;21:e14–e29.
5. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015;167:238–245.
6. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:341–350.
7. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: Mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520–1525.e1521.
8. Kalhan SC, D’Angelo LJ, Savin SM, et al. Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for human fetus. *J Clin Invest* 1979;63:388–394.
9. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, et al. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr* 1986;109:114–117.
10. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: Is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol* 2016;36:10–12.
11. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992;67(4 Spec No):357–365.
12. Swenne I, Ewald U, Gustafsson J, et al. Inter-relationship between serum concentrations of glucose, glucagon and insulin during the first two days of life in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1994;83:915–919.
13. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141–1145.
14. Sweet DG, Hadden D, Halliday HL. The effect of early feeding on the neonatal blood glucose level at 1-hour of age. *Early Hum Dev* 1999;55:63–66.
15. Zhou Y, Bai S, Bornhorst JA, et al. The effect of early feeding on initial glucose concentrations in term newborns. *J Pediatr* 2017;181:112–115.
16. Natta VRS, Pagali D, Dandugula VP, et al. Glycemic status in exclusively breast fed low birth weight babies in first 72 hours of life in a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatr* 2019;6:5.
17. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:27–32.
18. Hay WW, Jr., Raju TN, Higgins RD, et al. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: Workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* 2009;155:612–617.
19. Levy-Khademi F, Perry A, Klinger G, et al. Normal point of care glucose values after birth in the well-baby nursery. *Am J Perinatol* 2019;36:219–224.
20. Kaiser JR, Bai S, Rozance PJ. Newborn plasma glucose concentration nadirs by gestational-age group. *Neonatology* 2018;113:353–359.
21. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, et al. Early neonatal hypoglycemia: Incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:786–792.
22. Durand R, Hodges S, LaRock S, et al. The effect of skin-to-skin breast-feeding in the immediate recovery period on newborn thermo regulation and blood glucose values. *Neonatal Intensive Care* 1997;10:23–29.
23. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, et al. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F117–119.
24. Singh P, Upadhyay A, Sreenivas V, et al. Screening for hypoglycemia in exclusively breastfed high-risk neonates. *Indian Pediatr* 2017;54:477–480.
25. Hoops D, Roberts P, Van Winkle E, et al. Should routine peripheral blood glucose testing be done for all newborns at birth? *MCN Am J Matern Child Nurs* 2010;35:264–270.
26. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review. *Ann Surg* 1935;101:1299–1335.
27. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000;24:136–149.
28. Williams A. Neonatal hypoglycaemia: Clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:363–368.
29. Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics* 1990;85:172–176.
30. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, et al. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1988;63:1353–1358.
31. Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycemic brain injury. *Semin Neonatol* 2001;6:147–155.
32. Inder T. How low can I go? The impact of hypoglycemia on the immature brain. *Pediatrics* 2008;122:440–441.
33. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006;90:74–86.
34. Hawdon JM. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 1:S9–S12.
35. Shah R, Harding J, Brown J, et al. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2019;115:116–126.
36. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, et al. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130:e265–e272.
37. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* 2015;373:1507–1518.
38. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017;171:972–983.
39. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatr* 2015;169:913–921.
40. Goode RH, Rettiganti M, Li J, et al. Developmental outcomes of preterm infants with neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2016;138.
41. van Kempen A, Eskes PF, Nuytemans D, et al. Lower versus traditional treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 2020;382:534–544.
42. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, et al. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65–74.
43. Hawdon JM, Beer J, Sharp D, et al. Neonatal hypoglycaemia: Learning from claims. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F110–F115.
44. Rozance PJ, Hay WW, Jr. Describing hypoglycemia—definition or operational threshold? *Early Hum Dev* 2010;86:275–280.

45. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: A follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:603–614.
46. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:45–50.
47. Narvey MR, Marks SD, Canadian Pediatric Society, et al. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2019;24:536–554.
48. Levene I, Wilkinson D. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full-term infant (British Association of Perinatal Medicine-Framework for Practice). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104:29–32.
49. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138:e20160731.
50. Van Howe RS, Storms MR. Blood glucose determinations in large for gestational age infants. *Am J Perinatol* 2008;25:283–289.
51. Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, et al. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005;90:78–81.
52. Kennedy LML, Crawford TM, Andersen CC, et al. Does umbilical cord blood glucose extraction discriminate the risk of early neonatal hypoglycaemia in at-risk newborns? *J Paediatr Child Health* 2019;55:1476–1480.
53. Shaw M, Lutz T, Gordon A. Does low body fat percentage in neonates greater than the 5th percentile birthweight increase the risk of hypoglycaemia and neonatal morbidity? *J Paediatr Child Health* 2019;55:1424–1428.
54. Stark J, Simma B, Blassnig-Ezeh A. Incidence of hypoglycemia in newborn infants identified as at risk. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;33:3091–3096.
55. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, et al. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev* 2017;104:51–56.
56. Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, et al. Glucose monitoring in neonates: Need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F153–157.
57. Glasgow MJ, Harding JE, Edlin R. Cost analysis of cot-side screening methods for neonatal hypoglycaemia. *Neonatology* 2018;114:155–162.
58. Beardsall K. Real time continuous glucose monitoring in neonatal intensive care. *Early Hum Dev* 2019;138:104844.
59. Galderisi A, Lago P, Steil GM, et al. Procedural pain during insertion of a continuous glucose monitoring device in preterm infants. *J Pediatr* 2018;200:261–264.e261.
60. McKinlay CJD, Chase JG, Dickson J, et al. Continuous glucose monitoring in neonates: A review. *Maternal Health Neonatol Perinatol* 2017;3:18.
61. Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal hypoglycemia: Continuous glucose monitoring. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:204–208.
62. Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, et al. Glucose profiles in healthy term infants in the first 5 days: The glucose in well babies (GLOW) study. *J Pediatr* 2020;223:34.e4–41.e4.
63. Bouchier D, Weston P, Heron P. Hypostop for neonatal hypoglycaemia. *N Z Med J* 1992;105:22.
64. Harris DL, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Outcome at 2 years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia: Follow-up of a randomized trial. *J Pediatr* 2016;170:54–59.e51–e52.
65. Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, et al. What happens to blood glucose concentrations after oral treatment for neonatal hypoglycemia? *J Pediatr* 2017;190:136–141.
66. Harris DL, Weston PJ, Signal M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:2077–2083.
67. Weston PJ, Harris DL, Harding JE. Dextrose gel treatment does not impair subsequent feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F539–F541.
68. Barber RL, Ekin AE, Sivakumar P, et al. Glucose gel as a potential alternative treatment to infant formula for neonatal hypoglycaemia in Australia. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:876.
69. Ter M, Halibullah I, Leung L, et al. Implementation of dextrose gel in the management of neonatal hypoglycaemia. *J Paediatr Child Health* 2017;53:408–411.
70. Makker K, Alissa R, Dudek C, et al. Glucose gel in infants at risk for transitional neonatal hypoglycemia. *Am J Perinatol* 2018;35:1050–1056.
71. Bennett C, Fagan E, Chaharbakhshi E, et al. Implementing a protocol using glucose gel to treat neonatal hypoglycemia. *Nurs Womens Health* 2016;20:64–74.
72. Plummer EA, Ninkovic I, Rees A, et al. Neonatal hypoglycemia algorithms improve hospital outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; [Epub ahead of Print]; doi: 10.1080/14767058.2020.1785421.
73. Newnam KM, Bunch M. Glucose gel as a treatment strategy for transient neonatal hypoglycemia. *Adv Neonatal Care* 2017;17:470–477.
74. Coors SM, Cousin JJ, Hagan JL, et al. Prophylactic dextrose gel does not prevent neonatal hypoglycemia: A quasi-experimental pilot study. *J Pediatr* 2018;198:156–161.
75. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, et al. Prophylactic oral dextrose gel for newborn babies at risk of neonatal hypoglycaemia: a randomised controlled dose-finding trial (the pre-hPOD study). *PLoS Med* 2016;13:e1002155.
76. Weston PJ, Harris DL, Battin M, et al. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011027.
77. LeBlanc S, Haushalter J, Seashore C, et al. A quality-improvement initiative to reduce NICU transfers for neonates at risk for hypoglycemia. *Pediatrics* 2018;141:e20171143.
78. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy AK, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr* 2020;109:31–44.
79. Boardman JP, Westman J, Working Group of the British Association of Perinatal Medicine. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full term infant—a framework for practice. *British Association of Perinatal Medicine*. 2017. Available at <https://www.bapm.org/resources/40-identification-and-management-of-neonatal-hypoglycaemia-in-the-full-term-infant-2017> (accessed March 10, 2020).
80. UNICEF. Guidance on the development of policies and guidelines for the prevention and management of Hypoglycaemia of the Newborn. UNICEF. 2007. Available at https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/wp-content/uploads/sites/2/2010/10/hypo_policy.pdf (accessed May 1, 2020).
81. Hawdon JM. Identification and management of neonatal hypoglycemia in the full-term infant. *British Association of Perinatal Medicine Framework for Practice*, 2017. *J Hum Lact* 2019;35:521–523.
82. American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Policy statement: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827–e841.
83. World Health Organization. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. In: Department of Nutrition for Health and Development, ed. Geneva: World Health Organization. 2017. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550086> (accessed August 15, 2019).

84. World Health Organization. Implementation Guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services—the revised Baby-Friendly Hospital Initiative. Geneva: World Health Organization. 2018. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf;jsessionid=5B1D44BCCECFCE593CAB5144ED87D2D6?sequence=1> (accessed August 15, 2019).
85. Ventura AK. Associations between breastfeeding and maternal responsiveness: A systematic review of the literature. *Adv Nutr* 2017;8:495–510.
86. Whitfield KC, Ventura AK. Exploration of responsive feeding during breastfeeding versus bottle feeding of human milk: A within-subject pilot study. *Breastfeed Med* 2019;14:482–486.
87. Emde RN, Swedberg J, Suzuki B. Human wakefulness and biological rhythms after birth. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:780–783.
88. Chiruvolu A, Miklis KK, Stanzo KC, et al. Effects of skin-to-skin care on late preterm and term infants at-risk for neonatal hypoglycemia. *Pediatr Qual Saf* 2017;2:e030.
89. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, et al. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD003519.
90. Smith HA, Becker GE. Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD006462.
91. Hawdon JM. Neonatal hypoglycemia: Are evidence-based clinical guidelines achievable? *NeoReviews* 2014;15:e91–e98.
92. Eskandarifar A, Rasouli MA, Mansouri M, et al. Validity of glucose measurements in the blood by a glucometer reagent strip in critically ill infants. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:464–466.
93. Ferrarello D, Schumacher A, Anca R. Nurse-driven initiative to increase exclusive human milk feeding by using pasteurized donor human milk to treat hypoglycemic term neonates. *Nurs Womens Health* 2019;23:316–326.
94. Sen S, Andrews C, Anderson E, et al. Type of feeding provided with dextrose gel impacts hypoglycemia outcomes: Comparing donor milk, formula, and breastfeeding. *J Perinatol* 2020;40:1705–1711.
95. Kellams A, Harrel C, Omage S, et al. ABM clinical protocol #3: Supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate, revised 2017. *Breastfeed Med* 2017;12:188–198.
96. Alsaleem M, Saadeh L, Kumar VHS, et al. Continued enteral feeding is beneficial in hypoglycemic infants admitted to intensive care for parenteral dextrose therapy. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794x19857415.
97. Thornton PS. Neonates at risk for hypoglycemia: Associated neurological outcomes. *J Pediatr* 2016;170:343–344.
98. Levene I, O'Brien F. Fifteen-minute consultation: Breastfeeding in the first 2 weeks of life—a hospital perspective. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104:20–26.
99. Forster DA, Moorhead AM, Jacobs SE, et al. Advising women with diabetes in pregnancy to express breastmilk in late pregnancy (Diabetes and Antenatal Milk Expressing [DAME]): A multicentre, unblinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:2204–2213.
100. Tozier PK. Colostrum versus formula supplementation for glucose stabilization in newborns of diabetic mothers. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013;42:619–628.

ABMのプロトコルは、発行から5年が有効期限である。このプロトコルの内容は、公開時点での最新情報である。科学的根拠に基づく改訂は5年以内に、または科学的根拠に重要な変更があった場合にはそ以前に行われる。

Nancy E. Wight, MD, IBCLC, FABM, FAAP, 筆頭著者
 ABMプロトコル委員会：
 Elizabeth Stehel, MD, Chair
 Larry Noble, MD, FABM, Translations Chair
 Melissa Bartick, MD, MSc, FABM
 Sarah Calhoun, MD
 Laura Kair, MD
 Susan Lappin, MD
 Ilse Larson, MD
 Yvonne LeFort, MD, FABM
 Nicole Marshall, MD, MCR
 Katrina Mitchell, MD, FABM
 Susan Rothenberg, MD, IBCLC, FABM
 Tomoko Seo, MD, FABM
 Gina Weissman, DMD, RN
 Lori Winter, MD, MPH
 Adora Wonodi, MD
 Michal Young, MD, FABM
 Deena Zimmerman, MD, MPH
 連絡先：abm@bfmed.org

この日本語訳は、ABMの承認を得ています。
 日本語訳:森丘千夏子、中島弘貴、澤田真子、小野葉子、牧浦亜紀子、
 奥 起久子、瀬尾智子
 日本語訳作成日:2023年5月10日

付録 A1. 換算表と計算値

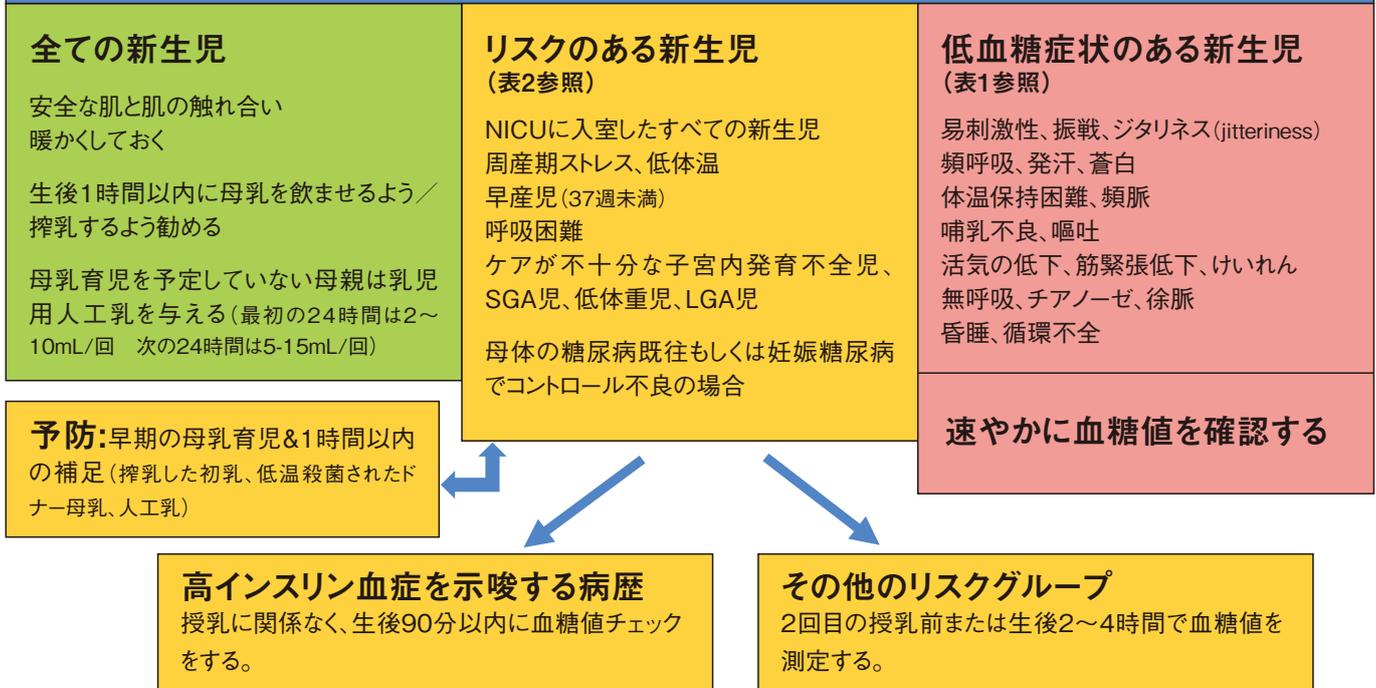
換算

mg/dL	mmol/L
20	1.1
30	1.7
40	2.2
50	2.8
60	3.3
70	3.9
80	4.4
90	5.0
100	5.5
180	10

mg/dLをmmol/Lに換算するには、18で割るか、0.055をかける。
 mmol/Lをmg/dLに変換する場合は、18倍する。

新生児低血糖の取り扱い (在胎週数≥35+0/7週)

本ガイドラインは、絶対的な治療手段として書かれたものではなく、医療の標準を示すものではない。
個々の患者のニーズに応じて、治療法を変えることが適切である。



血糖mg/dL (& mmol/L)			
<20~25mg/dL (<1.1~1.4mmol/L)または 血糖<45でかつ重篤な徴候を伴う 例:無呼吸、痙攣、意識障害など	25~34mg/dL (1.4~1.9mmol/L)	35~45mg/dL (2.0~2.5mmol/L) で症状なし	>45mg/dL (2.5mmol/L)
静脈注射による治療 静脈確保が遅れた場合、 ブドウ糖ゲルを口腔内投与	直接授乳 補足栄養	直接授乳 補足栄養	直接授乳 補足栄養
-静脈確保 -ゆっくり静注(10%グルコース液 1~2mL/kg) -持続静注10%グルコース液 5~8mg/kg/min -目標血糖値45~54(2.5~3.0) -飲めるようなら直接授乳、もし くは補足	-ブドウ糖ゲル口腔内投与 -直接授乳をすすめる、もしくは 補足する -再確認時<25(1.4)なら、ブド ウ糖ゲルの再投与 -グルコース輸注を検討 -投与中なら速度を上げる	-ブドウ糖ゲル口腔内投与 -直接授乳をすすめる、もしくは 補足する -再確認時<35(2.0)ならブド ウ糖ゲルの再投与 -グルコース輸注を検討 -再確認時35~45(2.0~2.5) なら、授乳を繰り返す	-母乳継続か、補足する -授乳前血糖値が3回正常と なるまで検査する -目標値>54(3.0) -SGA児または低体重児は生 後24時間での血糖値確認 を考える
30分以内に血糖を再検	30分~1時間で血糖再検	1~2時間で血糖を再検	血糖値再検までの間隔 を延ばしていく
もし72時間以上持続する重 篤な血糖低下があり、10~ 12mg/kg/minを超える糖が 必要なら、更なる検査を行う。	ブドウ糖ゲル 濃度:400mg/mL 投与量:0.5ml/kg 新生児の口腔内を拭いて、頬粘 膜をマッサージして塗り込む。		スウェーデンからの引用 National Guideline, 2020、 参考文献#78



保護者向け情報

ABM臨床プロトコール

新生児低血糖

新生児低血糖とは？

低血糖とは、血糖値(糖分)が低くなる状態のことです。低血糖は自然に治ることが多く、健康な乳児で生後2～3時間の間によく見られます。

低血糖は赤ちゃんに有害ですか？

正常な血糖値は、健康な脳や筋肉、その他の臓器の機能に必要です。重度の低血糖が続くと、赤ちゃんの脳にダメージを与える可能性があります。低血糖を起こすリスクがあることがわかっている赤ちゃんは、速やかに検査を受けることになります。適切な治療と厳密なモニタリングにより、赤ちゃんに害が及ぶ可能性は低くなるでしょう。

低血糖になりやすい赤ちゃんがいるのですか？

だいたい1,000名の赤ちゃんのうち2名が低血糖症になります。以下のような場合低血糖になりやすいのです。

- 出生時の体重が2,500g未満(5.5lbs)
- 糖尿病検査を受けていないお母さんから出生し、体重が4,500g以上
- お母さんが糖尿病(1型、2型、妊娠性)
- お母さんが肥満
- 出生時に蘇生を必要としたり、体が冷えている(低体温)などのストレス:ストレスにより赤ちゃんはより多くのブドウ糖を使います。

その他

- 哺乳がうまくできない
- 早産(37週未満)
- 在胎週数に対して小さい
- 病気または元気がない(例:感染症)
- 低血糖を引き起こすこと知られている疾患(例:肝臓疾患、先天異常、先天性代謝疾患)

このインフォメーションシートは、新生児低血糖についてのよくある質問の答えです。

重要:これは一般的な情報のみです。あなたやあなたの赤ちゃんにとってどんなケアが適切かは、担当の医療者にお尋ねください。

赤ちゃんが低血糖症かどうかは、どうすればわかるのですか？

赤ちゃんは目に見える低血糖症状を示すことがあります。しかし、それは赤ちゃんによって異なり、中には何の症状もない赤ちゃんもいます。低血糖の赤ちゃんには次のような症状が出ることがあります。

- 飲む力が弱い
- 弱々しい泣き声、または甲高い泣き声
- びくつきや震え
- 皮膚が冷たくなる
- 汗をかく
- 皮膚の色が蒼白、または青い
- 呼吸が速い
- 手足の力が弱い
- 易刺激性、痙攣発作

新生児の低血糖はどのように診断するのですか？

もし赤ちゃんに上記のような兆候がある場合、または低血糖のリスクがある場合は、簡単な血液検査で低血糖を診断することができます。赤ちゃんの踵や手に刺した針から、一滴の血液を採取します。

低血糖の治療は何ですか？

低血糖の具体的な治療法は、担当の医療者が以下の点に基づいて決定します。

- 詳細な病歴
- 詳しい診察
- 臨床検査

低血糖の治療法は、赤ちゃんの血糖値の下がり具合と、授乳の状況によります。場合によっては、頻繁に授乳することで血糖値が改善されることもあります。その他、赤ちゃんに以下のものが与えられることがあります。

- 搾乳、低温殺菌されたドナー母乳、または(あなたの許可が得られれば)人工乳
- ブドウ糖ゲルを赤ちゃんの口腔内に投与
- ブドウ糖の静脈注射

血糖値が極端に低い場合、赤ちゃんの具合が悪い場合、授乳しても血糖値が改善されない場合は、ブドウ糖を静脈に直接注射する必要があります。

状況によっては、新生児病棟や新生児集中治療室での専門的なケアが必要な場合もあります。

あなたの病院がこのような専門的なケアを提供できない場合は、転院になることもあります。

赤ちゃんの血糖測定とモニタリングは、赤ちゃんが順調に哺乳できるように、血糖値が正常範囲になるまで続けられます。

低血糖を防ぐにはどうしたらいいのですか？

妊娠中、胎児は母体から臍の緒を通じて安定したブドウ糖をもらっています。

出生後、新生児は子宮の外の生活に適応する必要があります。間欠的な授乳で血糖値を正常に維持することも、この適応の一部なのです。赤ちゃんの低血糖リスクを減らすには、以下のことが重要です。

- 糖尿病のお母さんは血糖値を慎重に管理し、胎児のインスリン分泌を抑えます。
- 特に出産直後は赤ちゃんを温かく保ちます。
- 出生後、母と赤ちゃんの状態が許す限り、できるだけ早く肌と肌を触れ合わせて抱っこします。
- 出生後すぐ(30～60分以内)に授乳します。
- 可能な限り母子分離を避け、頻繁に授乳できるようにします。
- 低血糖症のリスクが高い赤ちゃんには、少なくとも3時間おき、あるいはより頻繁に授乳を行います。

赤ちゃんが低血糖になっても授乳を続けられるのですか？

はい。赤ちゃんが低血糖になっても、母乳に問題があるわけではありません。早くから頻繁に授乳すると赤ちゃんは血糖値を維持することが出来ます。もし赤ちゃんが上手に飲めないときや具合が悪いときは、手や搾乳器、またはその両方で搾乳することが特に重要になります。赤ちゃんが直接授乳できるようになるまで、搾乳した母乳を与えることが出来ます。

低血糖が続く原因は何ですか？

治療が必要な低血糖は、通常、数時間から数日しか続きません。3日以上続く低血糖がある場合、以下のような原因があるかもしれません。

- 血液中のブドウ糖濃度を下がるような状態(赤ちゃんの膵臓でインスリンが過剰に分泌されるような場合)。
- ブドウ糖の貯蔵ができない、または減っている。
- 肝臓に貯蔵されているブドウ糖(グリコーゲンの貯え)を使い果たす。
- 体内でブドウ糖の利用ができない、または遅れる。

こういった状態は稀です。低血糖が続き、継続的な治療が必要な場合は、担当の医療者が精密検査や追加の治療についてご家族に相談することになります。

低血糖の正確な原因を突き止めるために、専門医の診察やより詳しい検査が必要になることがあります。



この保護者向け情報プリントは以下から引用
オーストラリア・クイーンズランド州保健局、2018年版
クリニカルガイドライン、および英国周産期学会の
Medicine's Framework for Practice、2017

ABM2020