

主 論 文

A retrospective observational study of glucocorticoid-induced diabetes mellitus with IgA nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy (IgA 腎症に対する扁桃摘出後ステロイドパルス療法時における ステロイド糖尿病発症を検討したレトロスペクティブコホート研究)

【緒言】

IgA 腎症は代表的な原発性糸球体腎炎であり、わが国でも最も頻繁に診断されている。20 年以内に末期腎不全に至る症例が 3-4 割にのぼり、本症の治療は食事療法にと血圧コントロールが基本であるが、扁桃摘出後ステロイドパルス療法 (TSP) が寛解導入に有効であると報告されてから、我が国でも数多くの施設で行われている。

一般に、ステロイド全身投与の副作用としてステロイド糖尿病 (GC-DM) が 2~30% に発症する。これまで TSP 後の IgA 腎症症例における GC-DM 発生率および危険因子は明らかにされていない。糖尿病は末期腎不全への進展に関わる重要な危険因子であり、さらに、GC-DM 治療には追加でコストがかかるため、IgA 腎症のステロイド治療の有効性は、GC-DM 発症によって減弱する可能性がある。GC-DM 発症の危険因子が明らかになれば、TSP を受けるかどうかの意思決定を行う際に有用な情報となり得る。

以前の研究で、腎疾患とリウマチ性疾患を有する集団において年齢 (65 歳以上)、高 HbA1c 値 (6.0% 以上)、低 eGFR 値 (40ml / min / 1.73m² 未満) が、GC-DM 発症の独立した危険因子であることを報告した。IgA 腎症の集団にも同様に GC-DM 発症の危険因子になり得ると仮説を立てて、TSP を受けた IgA 腎症症例において入院中、および 1 年後の GC-DM 発症率とその危険因子を検討した。

【対象と方法】

対象者集団

適格基準は組織学的に IgA 腎症と診断され、2006 年 4 月 1 から 2013 年 12 月までに岡山大学病院腎臓内科で初めて TSP を施行し、完遂した IgA 腎症症例 123 例のうち、入院中に血糖測定が 1 回以下の症例、ステロイド経口投与歴を有する症例、IgA 血管炎と診断されている症例、自己免疫疾患・内分泌疾患合併例を除く、95 例を最大の解析対象集団として含め、過去起点 (レトロスペクティブ)・コホート研究を行った。追跡期間は TSP 開始 1 年後に該当する最後の外来受診日までとした。

TSP プロトコール

ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 500mg / 日) を 3 日間連続して静脈内投与し、続いて経口ステロイド (プレドニゾン 30mg / 日) を 4 日間投与する。ステロイドパルス療法を 3 回投与終了後に退院が許可され、経口プレドニゾン (30mg) を 1 日おきに投与し、漸減して 1 年後に中止する。プロトコール入院前、少なくとも 10 日前までに扁桃摘出術を行った。

アウトカム指標

主要アウトカムは入院中の GC-DM 発症割合とした。副次アウトカムは TSP 開始から 1 年後までの経口血糖降下剤および/またはインスリン注射療法など糖尿病の薬物療法の継続割合とした。糖尿病の家族歴は既報に基づき、2 親等以内の血縁者の糖尿病罹患あり、と定義した。入院時の血圧 (OBP) が 140 / 90mmHg 以上、あるいは降圧薬併用あり、を高血圧ありと定義した。日本肥満学会 (JASSO) の定義に基づいて BMI ≥ 25 kg / m²、を肥満ありと定義した。入院中の GC-DM 発症の定義は以前の検討に基づいて、ステロイドパルス療法中を除く入院期間中に、空腹時血糖値 ≥ 126 mg / dL、または随時血糖値 ≥ 200 mg、を少なくとも 2 回満たした場合、経口血糖降下薬の使用あるいはインスリン療法が確認された場合、に診断された。退院後から 1 年時点までの GC-DM 発症は、空腹時血糖値 ≥ 126 mg / dL、HbA1c 値 (NGSP) $\geq 6.5\%$ 、随時血糖値 ≥ 200 mg のいずれかを少なくとも 2 回満たした場合、経口血糖降下薬の使用あるいはインスリン療法が確認された場合、と定義された。

統計・分析方法

記述統計量は中央値および四分位範囲で記載した。GC-DM 発症をアウトカムとして Student の t 検定、フィッシャーの正確確率検定を用いて単変量解析を行った。単変量解析の結果と過去の危険因子の報告から、年齢、性別、HbA1c 値、eGFR 値、糖尿病の家族歴および高血圧を候補因子としてロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を行った。年齢および HbA1c 値、eGFR 値は四分位に基づき、以下のとおり 2 値変数 (年齢 45 歳未満または 45 歳以上、HbA1c $< 5.6\%$ または $\geq 5.6\%$ 、eGFR > 60 ml / min / 1.73 m² または ≤ 60 ml / min / 1.73 m²) に分類した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」に則り実施され、岡山大学研究倫理審査専門委員会（認可番号：1609-510）によって承認された。

【結果】

最大の解析対象集団 95 例のベースライン特性

男性 36 例 (37.9%)、年齢中央値 33 歳、BMI 中央値 21.2kg/m²、入院期間中央値 17 日だった。糖尿病の家族歴は 20 例 (21.1%)、高血圧並存症例は 34 例 (35.8%) にみられた。主要評価項目である入院中の GC-DM 発症は 19 例 (20.0%)、中央値 7 日で発症していた。

GC-DM 発症の危険因子

GC-DM 発症あり、なしの 2 群に分けてベースライン特性を検討した結果を表 1 に示す。GC-DM 発症あり群では、糖尿病の家族歴を有する症例の割合 (47.4% vs. 14.5%, $p = 0.0037$)、HbA1c 値 (5.6% vs. 5.4%, $p = 0.0010$)、年齢 (50 歳 vs. 32 歳, $p < 0.0001$) が有意に高く、高血圧症の並存割合 (63.2% vs. 29.0%, $p = 0.0077$) も有意に高かった。その他のベースライン特性には、両群間で有意な差は認められなかった。肥満は 19 例 (20.0%) に認めたが、2 群間で有意差は認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果を図 2 に示す。45 歳以上 (オッズ比 6.3 [95%信頼区間, 1.6 ~ 27.6 ($p = 0.008$)])、糖尿病の家族歴あり (オッズ比 4.4 [95%信頼区間, 1.2 ~ 16.6 ($p = 0.024$)]) が GC-DM 発症の独立した危険因子であった。

TSP 治療開始 1 年後の薬物療法継続の有無とベースライン特性

1 年後まで追跡調査が可能だったのは、最大の解析対象集団 95 例のうち 77 例 (81.1%) だった。退院後、新たに GC-DM 発症した症例はいなかった。GC-DM 19 例のうち、治療開始後 1 年まで追跡できたのは 13 例であり、そのうち 5 例 (38.5%) が糖尿病の薬物療法を継続していた。糖尿病の薬物療法継続の有無でベースライン特性を比較した結果を表 2 に示す。TSP 開始時の体重だけが 1 年後の薬物療法継続の有無と関連していた。1 年時点の薬物療法継続群には治療開始時の肥満症例が全例含まれていたが統計学的に有意な差を認めなかった。

【考察】

TSP を受けた IgA 腎症症例の 20% が入院中に GC-DM を発症し、その 1 年後には約 40% が糖尿病の薬物療法の継続を必要とした。GC-DM 発症の独立した危険因子は年齢 (45 歳) および糖尿病の家族歴を有することであった。

以前の検討で、年齢 (65 歳以上)、高 HbA1c 値 (6.0% 以上)、低 eGFR 値 (40ml /min/1.73m² 未満) は、GC-DM 発症の独立した危険因子であることを報告したが、様々なリウマチ性疾患、あるいは腎疾患の症例が含まれ、ステロイドの使用量も多様であった。本研究では IgA 腎症のみを対象とし、固定されたステロイド投与プロトコールで GC-DM 発症の危険因子をより正確に分析できた。GC-DM 発症の危険因子は、以前の検討と同じく年齢が抽出された。eGFR 値と HbA1c 値は、ベースラインの eGFR 値、HbA1c 値がより正常に近い集団であったために危険因子として抽出されなかった。本研究の集団の平均年齢は 36 歳と若いにも関わらず、年齢 (45 歳以上) は依然として危険因子であることが示された。

以前の検討では、糖尿病の家族歴には有意差はなく、糖尿病の家族歴が GC-DM 発症の独立した危険因子とする報告は少ない。今回の集団は比較的若年であり、家族歴を持つ症例でまだ糖尿病を発症しておらずステロイド投与が糖尿病発症の契機となる可能性がある。IgA 腎症症例において、ステロイドの全身投与の際、糖尿病の家族歴を考慮することは重要である。

1 年後まで追跡できた GC-DM 症例 13 人中 5 人が 1 年後に糖尿病の薬物療法を必要とした。TSP 開始時の体重は 1 年後の薬物療法と関連していた。肥満症例は全て GC-DM 発症群に含まれていたが、統計学的有意差が認められなかったのは、サンプルサイズ不足が原因であった可能性がある。肥満は、インスリン抵抗性と膵 β 細胞機能の低下に関与し、ステロイド糖尿病発症の独立した危険因子としても報告されている。これらの既報と今回の検討からは肥満症例で糖尿病の薬物治療を長期に必要とする可能性が示唆される。

IgA 腎症の TSP 入院では、経口糖負荷試験は日常臨床において必須ではないため、耐糖能障害を完全に除外できない点、GC-DM 発症例のうち 1 年時点で追跡できていない症例があり、1 年後に糖尿病の薬物治療を要した症例の割合を過小評価している可能性がある点がこの研究の制約である。

【結論】

TSP 治療を受けた IgA 腎症症例の 20% が GC-DM を発症した。年齢 (45 歳以上) と糖尿病の家族歴が GC-DM 発症に関与している。