

症例報告

1型糖尿病とネフローゼ症候群を合併し ステロイド投与中も良好な血糖コントロールが得られた1例

田中 嵩人¹⁾, 沼沢 慶太¹⁾, 富樫 勇人¹⁾,
今野 裕章¹⁾, 中澤 枝里子¹⁾, 内村 暢¹⁾,
稲葉 彩¹⁾, 志賀 健太郎¹⁾, 伊藤 秀一^{1,2)}

¹⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター

²⁾ 横浜市立大学医学部 小児科学

要旨: 副腎皮質ステロイドの副作用には血糖上昇やインスリン抵抗性の増大がある。今回、我々はネフローゼ症候群と1型糖尿病を合併し、ステロイドの投与方法をステロイドパルス療法や隔日投与に変更する中で、細かなインスリン調整による血糖コントロールを要した症例を経験した。症例は3歳男児。1歳7か月時に1型糖尿病を発症し、持続皮下インスリン注入療法を行っていた。入院前日に眼瞼浮腫を認め、低アルブミン血症および高度蛋白尿よりネフローゼ症候群と診断した。プレドニゾロンの投与を開始したがステロイド抵抗性となり、腎生検で微小変化型と診断した。シクロスポリン投与とステロイドパルス療法を併用し完全寛解に至った。ステロイドパルス療法やプレドニゾロンの投与量の変更に伴い血糖変動を認めたがフラッシュグルコースモニタリングを参考に基礎インスリン量やカーボ/インスリン比を調整し、インスリンポンプによるインスリン注入を行うことで良好な血糖コントロールが得られた。

Key words: 小児 (pediatrics), ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome), 糖尿病 (diabetes mellitus), 血糖 (blood glucose), インスリン (insulin)

はじめに

ネフローゼ症候群の治療にはプレドニゾロン (PSL) が選択されるが、ネフローゼ症候群に1型糖尿病を合併した症例ではステロイドの副作用により高血糖を来し、血糖コントロールに難渋する。両疾患の合併症例では、ステロイド隔日投与により血糖コントロールが困難になるため、連日減量を選択した報告がある。しかし、連日投与はステロイド総投与量が増加し、それに伴いインスリン投与量も増加して、肥満が助長され耐糖能異常につながるおそれがある。今回我々は、フラッシュグルコースモニタリング (Flash Glucose Monitoring : FGM) を参考に基礎インスリン量やカーボ/インスリン比を調整してインスリン量を細かく設定することによりステロイド隔日投与としても良好な血糖コントロールを得られたので

報告する。

症 例

症例: 3歳, 男児

主訴: 眼瞼浮腫

現病歴: 入院6日前に咳嗽と鼻汁が出現し、入院3日前に発熱した。入院2日前に近医受診し、迅速抗原検査にてRSウイルス感染症と診断された。入院前日に眼瞼浮腫が出現したため近医再診し、尿蛋白(4+)であり前医を紹介受診した。血清Alb 0.8g/dL, 尿TP/Cr比 14.7g/g・Crでありネフローゼ症候群の診断で前医入院となった。翌日、1型糖尿病を合併したネフローゼ症候群に対する加療と血糖コントロール目的に当院へ転院した。

田中嵩人, 横浜市南区浦舟町4丁目57番地 (〒232-0024) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター (原稿受付 2023年1月27日/改訂原稿受付 2023年3月15日/受理 2023年3月20日)

表1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】		【内分泌】	
WBC	5480 / μ L	TP	3.7 g/dL	血糖	190 mg/dL
Seg	52.7 %	Alb	0.7 g/dL	HbA1c	8.0 %
Lym	39.8 %	AST	32 U/L	C-ペプチド	0.05 ng/mL
RBC	456 万/ μ L	ALT	14 U/L		
Hb	12.8 g/dL	LD	283 U/L		
Ht	37.4 %	T-cho	309 mg/dL	【静脈血液ガス分析】	
Plt	34.1 万/ μ L	BUN	13 mg/dL	pH	7.488
		Cre	0.26 mg/dL	pCO ₂	25.1 mmHg
		UA	4.4 mg/dL	HCO ₃ ⁻	18.8 mmol/L
		Na	134 mEq/L	BE	-2.8 mmol/L
		K	4.7 mEq/L		
		Cl	104 mEq/L	【尿検査】	
		Ca	7.7 mg/dL	比重	> 1.035
		P	4.7 mg/dL	糖定性	-
		CRP	1.4 mg/dL	蛋白定性	4 +
		IgG	193 mg/dL	RBC	1-4 /HPF
		血清補体価	75.1 U/mL	WBC	1-4 /HPF
		C 3	170 mg/dL	蛋白定量	1416.5 mg/dL
		C 4	46 mg/dL	TP/Cr	9.14 g/g・Cr
		抗核抗体	<40 倍		

既往歴：1歳7か月時に1型糖尿病を発症し、持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）を導入された。糖尿病合併症の指摘なし。家族歴：糖尿病や腎疾患なし。

生活歴：保育園でRSウイルス感染症が流行していた。

入院時現症：身長90.0cm（-1.1SD）、体重15.5kg（+1.1SD）で肥満度は17%。体温38.9℃、心拍数128回/分、血圧110/59mmHg、呼吸数28回/分、SpO₂98%（室内気）。活気良好。咽頭発赤を軽度認めた。呼吸音、心音に異常なし。腹部は平坦、軟で自発痛、圧痛ともに認めなかった。眼瞼と両下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見（表1）：血液検査にて総蛋白3.7g/dL、Alb0.7g/dLと低値であった。肝機能、腎機能、電解質に異常なく、抗核抗体は陰性、低補体血症も認めなかった。尿TP/Cr比9.14g/g・Crと高値であり、血尿は認めなかった。腹部超音波検査では下大静脈の虚脱や腹水は認めなかった。また、血糖190mg/dL、HbA1c8.0%と高値で、C-ペプチド0.05ng/mLと低値であった。

入院後経過（図1）：低アルブミン血症と高度蛋白尿からネフローゼ症候群と診断した。1型糖尿病発症からネフローゼ症候群を合併するまでの期間が1年半と短く、高血圧やその他の糖尿病合併症を認めないことから糖尿病性腎症は否定的と考えた。入院3日目よりPSL2mg/kg/dayの投与を開始した。入院11日目に完全寛解したが、入院19日目より誘因なく再度尿蛋白が出現した。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対し入院29日目に腎生検を行い、微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。入院31日目よりPSL1mg/kg/dayへ減量し

た。その後、徐々に尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下を認め、入院36-38日目にメチルプレドニゾン30mg/kg/dayを3日間投与するステロイドパルス療法を行った。入院39日目からシクロスポリン40mg内服を開始し、内服2時間後の血中濃度600-700ng/mLを目標に用量を調整した。以降も入院42-44日目と入院61-63日目に2回ステロイドパルス療法を追加した。ステロイドパルス療法3クール終了後より尿TP/Cr比は低下傾向となった。入院64日目にPSL1mg/kg隔日投与へ減量し、入院92日目に完全寛解した。以降も再発を認めなかったため入院97日目に退院した。

血糖管理に関しては、朝昼夕の食前と眠前に血糖測定を行い、深夜帯の血糖値はFGMによるグルコース値で代用し2回測定を行った。持続皮下インスリン注入療法による基礎インスリン投与、食前のカーボ/インスリン比とインスリン効果値から投与量を算出した追加インスリン投与、また、定時の血糖またはグルコース値測定にて高値を認めた際はスライディングスケールにて追加インスリン投与を行った。治療目標域は血糖値の変動の指標であるTime in Rangeの70-180mg/dLの範囲に設定した。入院当初は基礎インスリン量を0.1-0.2U/hとし、食前の追加インスリンはカーボ/インスリン比12-15、インスリン効果値200で算出した量を投与した。PSL2mg/kg/dayの投与を開始した影響もあり、入院6日目まで血糖250-350mg/dL程度と高血糖を呈していたため、基礎インスリン量を0.35-0.55U/hまで漸増し、また、カーボ/インスリン比7.5、インスリン効果値150へと段階的に下げて追加インスリンを増量し

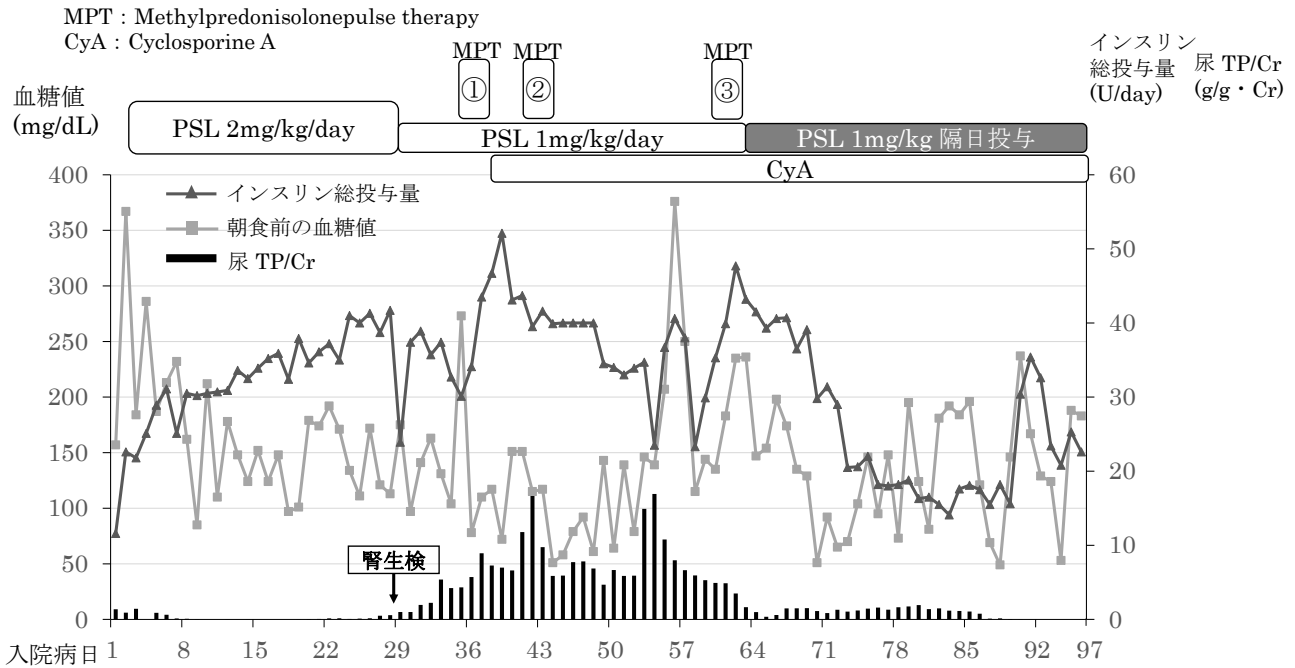


図1 入院後経過

た。スライディングスケールでの追加インスリン投与と合わせ、連日5-6回/dayのボラス投与を行い、血糖150-200mg/dL程度で管理することができた。入院31日目よりPSL 1 mg/kg/dayへ減量したが、基礎インスリン量は0.3-0.4U/hから変更せずに管理し、血糖100-150mg/dLと目標範囲内に保つことができた。入院36-38日に1クール目のステロイドパルス療法を行った際、基礎インスリン量を上げずに管理すると血糖250-300mg/dLと上昇し、スライディングスケールでの頻回な追加インスリン投与を要した。そのため入院42-44日目の2クール目のステロイドパルス療法を行った際は、基礎インスリン量を0.6-0.8U/hに上げて管理すると、時折血糖50mg/dL程の低血糖を呈したが、概ね血糖100mg/dL前後で推移し、コントロールは良好であった。入院61-63日目の3クール目のステロイドパルス療法では基礎インスリン量を0.4U/hとしたが、カーボ/インスリン比を6.5に下げて追加インスリンを増量することで、血糖150-250mg/dL程度で管理することができた。入院64日目にPSL 1 mg/kg隔日投与へ減量した際、基礎インスリン量を0.4U/hと変更せずに投与するとPSL投与のない日に血糖50mg/dL程の低血糖を認める頻度が増えた。入院73日目以降は基礎インスリン量を0.2-0.3U/hとしたところPSL投与日、非投与日ともに血糖100mg/dL前後と安定し、低血糖の頻度は減少した。カーボ/インスリン比を15まで、インスリン効果値を200までそれぞれ段階的に変更し、スライディングスケールでの追加インスリン投与も行うことでPSL投与日、非投与日ともに1日の中の血糖値の変動を70-200

mg/dL程度で管理することができた。PSL投与日、非投与日での追加インスリン投与総量は1日15単位程で違いは認めなかった。

考 察

ネフローゼ症候群と1型糖尿病はいずれも小児期において珍しくない疾患である。一般的にネフローゼ症候群の好発年齢は、1型糖尿病の好発年齢よりも早い^{1,2)}。しかし、ネフローゼ症候群と1型糖尿病を併発した16症例をまとめた報告では、11例で1型糖尿病が先行、4例で同時発症、1例でネフローゼ症候群が先行していた²⁾。また、有病率よりネフローゼ症候群と1型糖尿病が偶然に同じ日に発症する確率は330万人に1人と計算される³⁾。しかし、カナダのオンタリオ州では、約270万人中少なくとも5人がネフローゼ症候群と1型糖尿病を合併しており、推定値より多いことがわかった²⁾。ネフローゼ症候群と1型糖尿病の合併症例がHLA-DR4とHLA-DR7の両方を持っていた報告があり、これらのHLAタイプが両疾患の発症との関連があると推測されている⁴⁾。また、両疾患の合併症例5例をまとめた報告では、血管の基底膜に共通する代謝異常があることを指摘し、それが両疾患の病因である可能性を示唆している⁵⁾。

1型糖尿病へのステロイド投与と血糖管理についてだが、ネフローゼ症候群と1型糖尿病を合併した3症例で、ステロイド隔日投与では血糖コントロールが困難になるので、ステロイド連日減量を選択し、血糖変動が抑えられた報告がある²⁾。しかし、連日投与はステロイド総投

与量が増加し、それに伴いインスリン投与量も増加して、肥満が助長され耐糖能異常につながるおそれがある。また、ステロイド自身による副作用も懸念される。以上の理由から西山らは、ステロイド隔日投与を選択し、さらにインスリン投与量を日ごとに調整することで、隔日投与としながらも血糖値の変動も抑えることができたと報告している⁶⁾。また、神野らは1型糖尿病を合併したネフローゼ症候群へのステロイド投与時には、時間帯毎の血糖値の変化を確認し数日の変化の傾向をとらえ、基礎インスリン量や追加インスリン量を細かく調整できることから、持続皮下インスリン注入療法であるCSIIとFGMなどのCGM (continuous glucose monitoring) の併用が有用と報告している⁷⁾。CSIIの追加インスリン投与時の特徴として、①その時点での血糖値、②これから摂取する糖質量、③カーボ/インスリン比、④インスリン効果値、⑤インスリン効果持続時間を入力することで、追加すべきインスリン量を示すボーラスウィザード機能がある⁸⁾。本症例でも、ステロイド隔日投与を選択し、ボーラスウィザード機能を活用してステロイドパルス療法やステロイド隔日投与中にインスリン投与量の調整を行った。隔日投与開始直後はインスリン量を連日投与時から変更しないとステロイド非投与日に血糖 50 mg/dL 程の低血糖を呈することがあった。西山らは、ステロイド投与日と非投与日に血糖変動を認めた際、投与日のインスリン投与量を増量することで、血糖変動が抑えられたと報告している⁶⁾。本症例では、ステロイド隔日投与開始直後は非投与日の早朝に低血糖を呈することがあったが、投与日と非投与日での基礎インスリン量の変更は行わず、FGMでのグルコース値測定を繰り返し、高値であれば追加インスリンを投与することで、ステロイド投与日の高血糖やステロイド非投与日の早朝の低血糖はそれぞれ見られなくなり、血糖変動を抑えることができた。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は入院が長期にわたり児へ多大なストレスがかかるが、CSIIを使用することでインスリン注射をせずに、児の抵抗なく頻回に追加インスリン投与が可能となることもCSIIの大きな利点である。また、本症例では児が入眠している深夜帯や、スライディングスケールによるインスリン追加投与後の血糖値をFGMによるグルコース値で代用し、頻回な血糖測定を避けた。そのことにより入院が長期にわたる中でも児のストレスを軽減できたと考える。

前田らは、1型糖尿病とネフローゼ症候群の合併症例で、早期の免疫抑制薬を導入することによりステロイド投与量を抑えられ、良好な血糖コントロールが得られたと報告している⁹⁾。本症例でもステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と診断後、シクロスポリンを導入した。そのことも、ステロイド投与量を減らすことができ、結果的に

良好な血糖コントロールを得られた要因の一つと考える。

結 語

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と1型糖尿病を合併した1例を経験した。CSIIとFGMを併用することで、ステロイドパルス療法やステロイド隔日投与中でも、頻回なグルコース値の測定や細かなボーラス投与を児のストレスなく行うことが可能となり、良好な血糖コントロールが得られた。

文 献

- 1) 一般社団法人日本小児腎臓病学会 (監) : 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 12-14, 2020.
- 2) Michael Goldman, Diane Hébert, Denis F Geary : Management of steroid - sensitive nephrotic syndrome in children with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*, **17** : 351-354, 2002.
- 3) Eduardo A, Rego Filho, Solange F.R. Mello, André M. Omuro, José O.C. Loli : Simultaneous onset of steroid - sensitive nephrotic syndrome and type 1 diabetes. *Journal de Pediatria*, **79** : 557-560, 2003.
- 4) R Peces, J R Riera, C López Larrea, J Alvarez : Steroid - responsive relapsing nephrotic syndrome associated with early diabetic glomerulopathy in a child. *Nephron*, **46** : 78-82, 1987.
- 5) Urizar RE, Schwartz A, Top F Jr., Vernier RL, Sisson SP : The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *N Engl J Med*, **281** : 173-181, 1969.
- 6) 西山 慶, 河野敦子, 島袋 渡, 郭 義胤 : 1型糖尿病に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1症例. *日本小児腎臓病学会雑誌*, **25** : 47-52, 2012.
- 7) 神野和彦, 江口勇太, 小野泰輔, 小野浩明, 藤井寛, 大田敏之 : 緩徐進行1型糖尿病にネフローゼ症候群を合併した1例の血糖コントロール. *小児科臨床*, **73** : 1567-1571, 2020.
- 8) 谷口多嘉子, 川村智行 : インスリンポンプ (CSII) と持続血糖モニター (CGM) の実際. *小児科診療*, **75** : 2241-2248, 2012.
- 9) 前田 亮, 鈴木重雄, 小野敦史, 陶山和秀, 川崎幸彦, 細矢光亮 : 1型糖尿病の経過中にネフローゼ症候群を発症した1例. *日本小児腎臓病学会雑誌*, **31** : 135, 2018.

Abstract

A CASE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND NEPHROTIC SYNDROME WITH GOOD GLYCEMIC CONTROL DURING STEROID ADMINISTRATION

Shuto TANAKA¹⁾, Keita NUMASAWA¹⁾, Hayato TOGASHI¹⁾,
Hiroaki KONNO¹⁾, Eriko NAKAZAWA¹⁾, Toru UCHIMURA¹⁾,
Aya INABA¹⁾, Kentaro SHIGA¹⁾, Shuichi ITO^{1,2)}

¹⁾*Children's Medical Center, Yokohama City University Medical Center*

²⁾*Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine*

Side effects of corticosteroids include elevated blood glucose levels and increased insulin resistance. A case of nephrotic syndrome with type 1 diabetes mellitus that required glycemic control by fine tuning insulin while the steroid administration method was changed to steroid pulse therapy and every other day administration is presented. The patient was a 3-year-old boy who developed type 1 diabetes mellitus at the age of 1 year and 7 months and was treated with continuous subcutaneous insulin infusion. On the day before admission, eyelid edema was observed, and the diagnosis of nephrotic syndrome was made based on hypoalbuminemia and severe proteinuria. He was started on prednisolone, but became steroid-resistant, and a renal biopsy was performed for a diagnosis of minimal change nephrotic syndrome. Cyclosporine and steroid pulse therapy were administered in combination, and the patient achieved a complete remission. Although blood glucose fluctuation was observed following changes in steroid pulse therapy and prednisolone dosage, good glycemic control was achieved by adjusting the basal insulin dose and the carbohydrate insulin ratio based on flash glucose monitoring and insulin infusion with an insulin pump.