

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

高血糖が出現した直後は、症状が出ることはむしろ稀であり、早期発見には血糖値を測定することが必須である。

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きても中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖値の管理を行う。

#### (1) 副作用の好発時期

医薬品の開始当日から出現する可能性がある。また、医薬品の投与開始後しばらく経過してから出現する場合もある。

#### (2) 患者側のリスク因子

- ① 過去に血糖値が高値であることを指摘
- ② 肥満傾向にある
- ③ 高血圧を指摘、もしくは降圧薬を内服中
- ④ 糖尿病の家族歴がある
- ⑤ 高齢者
- ⑥ ADL 低下や認知症
- ⑦ 外食が多い、野菜の摂取量が少ない、清涼飲料水の多飲
- ⑧ 運動量・身体活動量が少ない
- ⑨ 妊娠糖尿病の既往

などがあげられる。

#### (3) 投薬上のリスク因子

内服・静注のみでなく、吸入・経皮による投与でも、投与量が多いと高血糖を起こすことがある。

#### (4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

高血糖が増悪した場合は、口渇、多飲、多尿、体重減少等の症状が顕在化する。これらの症状のなかで、最も頻度が高いのは口渇である。血糖値がいくつ以上になるとこれらの症状が出現するのか、明確な閾値は示されていない。自覚症状は、高血糖がかなり進行してから出現することが多いので、症状を認めたら直ちに医療機関で血糖値検査を施行する。

#### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

血糖値測定が高血糖の発見には必須である。高血糖を起こしうる医薬品の開始当日から、定期的に血糖値測定を行うべきである。

空腹時血糖値は正常範囲でも、食後血糖値のみ著しく上昇する場合がありますので、可能であれば食後2時間目の血糖値の測定が望ましい。

HbA1c値は平均血糖値の指標であり、高血糖が出現した直後では正常範囲内にあることをしばしば経験するので、必ず血糖値測定を併用する。また、貧血・肝硬変等を伴う症例ではHbA1c値は実際より低値を示すことがある。

空腹時血糖値 126 mg/dL、随時血糖値 160 mg/dL、HbA1c 6.5%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態である。

## 2. 副作用の概要

一般に、薬の血糖上昇作用が患者の適応能力を超えると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、糖尿病・耐糖能障害の患者で高血糖を来しやすいが、薬の血糖上昇作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の出現機序には、高カロリー輸液などによる過剰のブドウ糖供給に伴うものと、原因薬物がインスリン分泌障害あるいはインスリン抵抗性を誘発し、患者の耐糖能を悪化させることによるものの2つに分けられる。

### (1) 自覚症状

高血糖の症状の発現には個人差があり、症状がないことも多々ある。従って、症状は高血糖の重篤さを必ずしも反映しない。典型的な症状は、倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲である。徴候としては、多尿、夜間尿の出現、体重減少などが挙げられる。インスリン欠乏が高度のときは、ケトアシドーシスの合併により、嘔気、嘔吐、腹痛を呈することもある。

なお、SGLT2阻害薬を服用中の患者で全身倦怠、悪心・嘔吐、腹痛などを伴う場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシス〔正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic ketoacidosis)] を起こしている可能性があるため、直ちに血中ケトン体（即時にできない場合は尿ケトン体）を確認するとともに専門医にコンサルテーションする。

### (2) 身体所見

特に高血糖に特徴的な所見はないが、脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈が認められ、さらに、ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下を認める場合がある。

### (3) 検査所見

高血糖を疑った場合は、まず血糖値の上昇を確認する。高血糖が急性に出現した場合には、HbA1c やグリコアルブミンの増加を伴わないケースも

ある。ケトーシスの合併は治療の緊急性に関わるため、尿ケトン体のチェックは必須である。

#### (4) 発生機序と医薬品ごとの特徴

薬による高血糖の機序は単純に説明できるものでなく、それぞれの医薬品によって異なる。下記に高血糖をきたす代表的な医薬品の想定されている発症機序と特徴を示す。

##### a. 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬は、末梢組織での蛋白の異化を亢進させ、アミノ酸放出を促進する。このアミノ酸は肝での糖新生の基質となり、肝糖新生が促進する。同時に、副腎皮質ステロイド薬は、肝に直接作用し、糖新生及び糖放出を亢進させ、その結果、高血糖が誘発される。副腎皮質ステロイド薬が耐糖能に与える影響は必ずしも肝臓に対する作用のみではないが、肝における糖新生亢進が主な高血糖の原因であると考えられている。従ってインスリン抵抗性を反映し高インスリン血症が認められる場合が多い。

##### b. 高カロリー輸液

高濃度ブドウ糖含有製剤の経静脈投与は、通常の摂食時の経口的な栄養摂取に比し、体内の糖処理能力に及ぼす負荷が極めて大きく、容易に患者の適応能力を超える。従って、糖尿病と診断されている患者はもちろんのこと、糖尿病と診断はされていなくとも、耐糖能に異常のある患者では高血糖が認められる場合がある。

##### c. 抗悪性腫瘍薬<sup>1~4)</sup>

悪性黒色腫や非小細胞性肺癌・胃癌などの治療に用いられる「免疫チェックポイント阻害薬」抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与後の劇症 1 型糖尿病を含めた 1 型糖尿病発症に関する報告は、海外含め多数存在する。その発症は投与後数週間から約 1 年後と、発症様式が急速なものから緩徐なものまで多岐にわたる。劇症 1 型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であるため、「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における 1 型糖尿病の発症に関する Recommendation」に沿って対応することが推奨される。経口チロシンキナーゼ阻害薬や、今後、新たに登場する分子標的薬等を使用する際にも、副作用として高血糖が起きうることを想定した経過観察が推奨される。

参照 : <http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/nivolumab.pdf>

d. 免疫抑制薬<sup>5)</sup>

免疫抑制薬であるシクロスポリンやタクロリムスは、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の両者を介して耐糖能を悪化させることが知られている。

e. 第二世代抗精神病薬<sup>6)</sup>

第二世代抗精神病薬であるオランザピン、クエチアピンに催糖尿病作用があることが報告されている。これらの薬剤の副作用の一部は、体重増加作用に基づく二次的なものである。第二世代抗精神病薬を統合失調症患者に使用した場合には、投与後最初の数ヶ月で急激に体重が増加し、1年後にも体重はプラトーに達しないケースがあることが知られており、体重増加に伴うインスリン抵抗性の亢進が高血糖発現に関与すると考えられている。ただし、オランザピン投与中の患者は第一世代抗精神病薬投与中の患者に比し、体重で補正してもそれ以上に血糖値が高いことが知られており、これらの薬剤はインスリン作用や膵島機能に直接作用する可能性もある。

f. インターフェロン製剤<sup>7,8)</sup>

インターフェロン製剤投与により高血糖が認められる症例では、インスリン抵抗性の亢進により高血糖をきたす頻度が高いが、一方で、まれにインターフェロン製剤投与で、膵島細胞に対する自己抗体が出現し、1型糖尿病の臨床像を呈する場合がある。このような症例では、糖尿病性ケトアシドーシスを合併することがある。

g. サイアザイド系利尿薬と $\beta$ 遮断薬

サイアザイド系利尿薬はカリウム喪失に基づく膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発する。 $\beta$ 遮断薬はインスリン分泌抑制作用とともに、インスリン感受性を悪化させ耐糖能悪化を誘発する。

h. フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）<sup>9)</sup>

フェニトインは膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌機構を直接阻害する。フェニトイン中毒では高血糖性非ケトン性昏睡の報告がある。

i. ペンタミジン<sup>10)</sup>

カリニ肺炎治療薬であるペンタミジンは膵 $\beta$ 細胞崩壊作用を有するため、投与初期にインスリンが逸脱し、しばしば低血糖が誘発される

が、その後、膵β細胞数減少のため、高血糖が誘発される。

j. プロテアーゼ阻害薬<sup>11, 12)</sup>

HIV 感染症に用いられるサキナビル、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害薬の投与は、リポジストロフィーを誘発することが知られている。リポジストロフィーは、インスリン抵抗性の原因となるため高血糖を誘発する可能性がある。その治療として、チアゾリジン誘導体の投与が効果的と考える報告があるが、一方でチアゾリジン誘導体投与は、プロテアーゼ阻害薬によるリポジストロフィーに、有用ではないとの結果が報告されている。

k. グレリン様作用薬

グレリン様作用薬のアナモレリンは成長ホルモン・IGF-1 分泌促進による筋蛋白質合成促進作用や、食欲亢進作用を有し、がん悪液質治療薬として用いられるが、高血糖や糖尿病を誘発することがある。グレリンの投与はインスリン分泌を抑制し血糖値を上昇させるという報告が多く、アナモレリンによる血糖上昇にも食欲亢進のみでなくインスリン分泌への影響が想定されるが、詳細はまだ不明である。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

診断は自覚症状（倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲など。インスリン欠乏が高度でケトアシドーシスを合併した場合は、嘔気、嘔吐、腹痛など）や徴候（多尿、夜間尿の出現、体重減少など）、身体所見（脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈など。ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下など。）によって疑われ、最終的には検査所見（血糖値、尿糖、尿ケトン体など）によって高血糖が診断される。

起因医薬品の同定に関しては、特に糖代謝を悪化させやすい医薬品の投与歴を詳細に検討し、時期・期間と上記の臨床経過を照らし併せて総合的に行う。原疾患に対する治療法で、糖代謝を悪化させやすいが代替薬が存在するものに関しては、治療法変更による高血糖の改善によって起因医薬品の同定の参考となることは有り得る。中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下でインスリン等を用いて血糖値の管理を行う。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 判別が必要な疾患

医薬品あるいは他の疾患による血糖上昇作用が患者の適応能力を超え

ると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、医薬品あるいは他の疾患による血糖上昇作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の原因が、元々の糖尿病の増悪、糖代謝を悪化させやすい他の疾患の増悪、投与した医薬品による糖代謝の増悪等、何れの場合においても、必要量のインスリンの補充などの適切な治療によって高血糖は改善され得る。しかしながら、元々糖尿病、耐糖能障害を有していたかどうか、特に糖代謝を悪化させやすい他の疾患、膵外分泌疾患や内分泌疾患、肝疾患や感染症、免疫機序による特殊な病態や遺伝的症候群などが存在しているかどうか、それらが増悪している可能性がないかどうかを明らかにすることは重要である。

## (2) 判別方法

詳細な問診や自覚症状・徴候・身体所見などのチェック、さらに種々の検査所見を総合して、高血糖に関連する原疾患の増悪なのか、高血糖を起こしうる医薬品による高血糖なのかなどを判別する。

## 5. 治療方法

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合も、通常 of 糖尿病による高血糖の治療方法と何ら変わる所はない。急性代謝失調を認める場合と認めない場合で異なる。重篤な急性合併症である糖尿病昏睡に糖尿病性ケトアシドーシスと、ケトン体産生量の比較的少ない高浸透圧高血糖状態がある。

インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠のインスリン依存状態の病態から発症する糖尿病性ケトアシドーシスの場合、血糖値が 500 mg/dL（ただし血糖値は 300 mg/dL 前後のこともあり得る）以上あり、尿ケトン体が強陽性で、嘔吐や腹痛などの消化器症状とともに脱水が加わって起こる意識障害によって診断される。糖尿病の専門医との連携の下で直ちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急、糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

高カロリー輸液や副腎皮質ステロイド薬、降圧利尿薬、免疫抑制薬や薬剤による肝障害・腎障害などによって著しい脱水が先行し循環不全から発症する高浸透圧高血糖状態の場合も糖尿病の専門医との連携が必要であり、直ちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急、糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

明らかなアシドーシスや脱水などがなく、あるいは高浸透圧高血糖状態への移行がないことを確認出来た場合は、速やかに糖尿病専門医を受診させるようにする。当日中に糖尿病専門医を受診できない場合は、糖尿

病専門医と連携しながら、インスリン投与を開始する。

なお、高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合で、中止できない場合、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖値の管理を行う。原疾患に対して代替の治療法が存在する場合は、可能であれば変更する。

## 6. 症例

副腎皮質ステロイド薬投与により発症した高血糖

【症例 1】 60 歳代の男性

【現病歴】

入院 4 日前から 37.5°C の発熱、乾性咳および労作時呼吸困難感を自覚し受診した。血液検査所見にて汎血球減少症および CRP 値の上昇、胸部 X 線にて両肺のスリガラス様陰影を認め、入院となった。2 年前までの健診で高血糖を指摘されたことはない。

【入院時検査所見】

170.5 cm、67.4 kg、意識清明、血圧 119/86 mmHg、体温 37.0°C

尿検査所見：尿糖（－）、尿ケトン（－）、尿蛋白（＋）

血液生化学所見：WBC 12,300/ $\mu$ L、CRP 7.02 mg/dL、昼食前血糖 154 mg/dL、HbA1c 5.4%

【入院後経過】

入院 3 日目に気管支鏡検査を施行し、間質性肺炎と診断した。

入院 6～8 日目までの 3 日間、ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg/日点滴）を施行した。

入院 9 日目からプレドニゾン内服 60 mg を開始した。

入院 13 日目に口渇と全身倦怠感が出現した。昼食前血糖 443 mg/dL であり、ステロイド投与により惹起された糖尿病と診断し、インスリン治療を開始した。

【考察】

プレドニゾン開始以前より耐糖能異常があった可能性も否定できないが、ステロイド投与後顕著化した高血糖と考えられた。

入院病日	1日ステロイド投与量	血糖値 (mg/dl)				インスリン量 (U/日)
		朝前	昼前	夕前	眠前	
3日目			154			
6~8日	メチルプレドニゾン 500 mg					
9日目	プレドニゾン 60 mg					
13日目	プレドニゾン 60 mg		443	388	289	8
14日目	プレドニゾン 60 mg	119	141	443	279	13
15日目	プレドニゾン 60 mg	137	251	219	280	19
28日目	プレドニゾン 40 mg	104	153	191	208	29

高カロリー輸液により発症した高浸透圧高血糖状態

【症例 2】 70 歳代の男性

【既往歴】 高血圧、脳梗塞の既往はあったが、糖尿病と診断されたことはなかった。

【現病歴】

入院当日に突然構音障害が発症した。CT、MRI で左頭頂葉の脳梗塞と診断し、入院となった。入院時は意識清明、随時血糖値は 146 mg/dL だった。濃グリセリン・果糖の配合薬の点滴にて治療を開始し、経過は順調だった。

入院 13 日目にタール便が出現し、上部内視鏡にて出血性胃潰瘍と診断し、中心静脈栄養を開始した。

入院 15 日目に中心静脈栄養を 700 kcal に増量した。

入院 17 日目に中心静脈栄養を 1,400 kcal に増量した。

入院 21 日目に 38.4°C の発熱があり、意識レベルが JCS II-30 に低下した。また、血圧の低下と乏尿 (480mL/日) も認め、血糖値が 1,790mg/dL であり、高浸透圧高血糖状態と診断した。入院時からこの時点まで血糖検査は行われていなかった。

【入院 21 日目検査所見】

尿所見：尿糖 4+、尿ケトン (-)

生化学所見：血糖値 1,790 mg/dL、BUN 67 mg/dL、Cr 5.97 mg/dL、Na 157 mEq/L、血清浸透圧 437 mOsm/L

血液ガス所見：pH 7.296、PCO<sub>2</sub> 50.6 Torr、PO<sub>2</sub> 72 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.1 mEq/L



### 【経過】

補液との速効型インスリン静脈内持続点滴（5 U/hr）で治療を開始した。しかし、血小板数が  $6.7 \times 10^4/\text{mL}$  と減少し、DIC の合併が考えられた。

入院 24 日目に死亡した。

### 【考察】

中心静脈栄養が原因で生じた高浸透圧高血糖状態と考えられた。

<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/nivolumab.pdf>

[http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/jds\\_imp\\_nivolumab\\_mhlw\\_201601.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/jds_imp_nivolumab_mhlw_201601.pdf)

免疫チェックポイント阻害薬投与により発症した劇症 1 型糖尿病

【症例 3】 50 歳代の男性

### 【現病歴】

8 年前に肺腺癌に罹患し、右中肺野切除術を受けた。

5 年前に第 9 胸椎転移に対して放射線療法を施行した。その際の随時血糖は 106 mg/dL だった。その後、両側肺に多発転移を認め、全身化学療法が順次施行されたが効果不十分だったため、抗 PD-1 抗体ニボルマブ（3 mg/kg）が開始された。

本薬開始時、2 ヶ月後（5 回投与終了後）の空腹時血糖値は 97 mg/dL、86 mg/dL、HbA1c は 5.5%、5.2 % と異常を認めなかった。

投与 2 ヶ月半後から口渇、多飲、多尿、体重減少（3 日間で 2~3 kg 減）を自覚し、近医を受診した。その際の随時血糖が 516 mg/dL、HbA1c 6.3%、尿ケトン陽性のため緊急入院となり、ニボルマブを中止した。

補液とスライディングスケール法による速効型インスリン投与後も血糖値に改善が得られず、第 7 病日に当院に転院した。

### 【入院時現症】

身長 172.0 cm、体重 67.9 kg。意識清明、血圧 120/87 mmHg、脈拍数 88/分整、呼吸回数 18/分、体温 37.0°C。その他の身体的所見に異常なし。

### 【入院時検査所見】

随時血糖 474 mg/dL、HbA1c 6.9%、グリコアルブミン 23.8%、尿ケトン（+）  
血液ガス：pH 7.371、 $\text{HCO}_3^-$  23.6 mmol/L、総ケトン 780  $\mu\text{mol/L}$ 、アセト酢酸 150  $\mu\text{mol/L}$ 、3-ヒドロキシ酪酸 630  $\mu\text{mol/L}$  と 3-ヒドロキシ酪酸優位の血中ケトン体上昇を認め、糖尿病ケトアシドーシスと診断した。尿中 C ペプチド値 ならびに第 12 病日に施行したグルカゴン負荷前後の血中 C ペプチド値はいずれも測定感度未満だった。膵島関連自己抗体は陰性だった。

### 【入院後経過】

劇症 1 型糖尿病と診断し、強化インスリン療法を開始した。インスリン投与量は最大 84 単位/日まで増加したが、退院時には 64 単位/日（リスプロ朝食直前 26 単位、昼食直前 8 単位、夕食直前 14 単位、グラルギン朝 8 単位、夕 8 単位）まで減量可能となった。第 8 病日のアミラーゼも 83 U/L と上昇はなく、退院後も抗 GAD 抗体は一貫して陰性で、血糖コントロールは一時 HbA1c 6.2 %、GA 16.5 %まで改善したが、その後増悪し、退院 4 か月後の HbA1c と GA は 7.7 %、22.8 %であった。

#### 【考察】

高血糖症状出現から 1 週間以内のケトーシス発症、内因性インスリン分泌枯渇、血糖値と乖離した HbA1c 値、膵島関連自己抗体陰性から劇症 1 型糖尿病の診断は容易だった。劇症 1 型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であり、「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における 1 型糖尿病の発症に関する Recommendation に沿って対応されたのが良かったと考えられた。

※ 参考 URL <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>

### アナモレリン投与により発症した高浸透圧高血糖状態

#### 【症例 4】 79 歳男性

【現状歴】 糖尿病の治療歴なく、HbA1c は 7%前後で推移していた方。非小細胞肺癌の悪液質に対して X 月に、アナモレリンの投与開始。X+1 月に強い倦怠感のために受診、HbA1c 11.3 %、血糖値 639 mg/dL、アシドーシスはなく血漿浸透圧高値を認め高浸透圧高血糖状態で同日入院。入院後にアナモレリンを中止し、強化インスリン療法を開始。その後、持効型インスリンと DPP4 阻害薬の投与に変更し退院。アナモレリン再開後は血糖値 250 mg/dL 前後に緩やかに推移。聴取からはアナモレリン投与前と比べ投与後で糖質摂取量の割合の増加を認めた。悪液質に伴う食思不振に対し、食べやすい食品を摂取するように指導されていたため、アナモレリン投与による食欲改善作用で糖質の摂取量が過剰となり 高浸透圧高血糖状態 に至ったと考えられた。

【考察】 アナモレリンによる高血糖は、投与開始日から見られる場合と、投与開始後から 1 ヶ月前後に、食欲亢進等に起因して見られる場合があることに留意して経過観察すべきである。

※ 参考 URL [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyoby/65/7/65\\_383/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyoby/65/7/65_383/_pdf)