

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

高血糖

平成 21 年 月  
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本糖尿病学会マニュアル作成委員会

門脇 孝	東京大学医学部糖尿病・代謝内科教授
佐倉 宏	東京女子医科大学糖尿病センター准教授
西村 理明	東京慈恵医科大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科
綿田 裕孝	順天堂大学内科学・代謝内分泌学准教授
山内 敏正	東京大学大学院統合的分子代謝疾患科学講座特任准教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 高血糖

英語名 : Hyperglycemia

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態である「高血糖」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでみられることがあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりする。

ただし、高血糖になっていても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖を測定してはじめて指摘されることもあります。

## 1. 高血糖とは？

高血糖とは、血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態です。

高血糖は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの作用が不足することによって起こります。インスリンの作用の不足は、インスリンを分泌する膵臓の $\beta$ 細胞からのインスリンの分泌が低下している場合と、インスリンがブドウ糖を取り込ませる骨格筋などで、インスリンの感受性が低下している（インスリンの効きが悪い）場合があります。

症状として、「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などが知られています。

ただし、高血糖になっていても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖を測定してはじめて指摘されることもあります。

高血糖は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になり得ますが、代表的なものとしては、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでみられることがあります。

医薬品によって高血糖が起こる場合、インスリン分泌が低下している場合とインスリン感受性が低下しているインスリン抵抗性の場合とがあります。

## 2. 早期発見のポイント

口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状は、高血糖が進んだ場合の症状であり、認められれば、すぐに医師を受診してください。血糖値が350~400mg/dLを超えないと、症状が無い場合もありますので、他のことで医療機関を受診した時に、血糖値を測定してはじめて指摘されることもあります。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのか、などを医師に知らせてください。

なお、高血糖を起こす可能性がある医薬品、すなわち、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン製剤、高カロリー輸液などでの治

療を受ける方は、あらかじめ、担当医から使用する医薬品の種類、その特徴、効果、高血糖を含めた副作用とその監視のための検査計画などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## 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まれであり、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た場合で、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、⑤40歳以上、⑥外食が多い、野菜の摂取量が少ない、⑦運動量が少ない、⑧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。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るので、可能であれば、食後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 126mg/dL、随時血糖値 180mg/dL、HbA1c 6.1%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態である。

参考文献

中川昌一 糖尿病の症候論 日本臨床 55 増刊号 糖尿病(1). 581-589, 1997

## 2. 副作用の概要

一般に、薬剤の糖代謝に対する負の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、薬剤の負の作用が強ければ、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、原因薬剤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体差があり、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。

### 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、尿糖値の増加を確認する。高血糖が急性に出現した場合には、HbA<sub>1c</sub> やグリコアルブミンの増加を伴わないケースもある。ケトアシドーシスの合併は、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

薬剤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薬剤の想定されている発症機序と特徴を示す。

#### 1) 高カロリー輸液によるもの

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は極めて大きく、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。

## 2) グルココルチコイド

グルココルチコイドは、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、グルココルチコイドは、肝に直接作用し、糖新生、糖放出を亢進させ、その結果、高血糖が誘発される。グルココルチコイドが、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。

## 3) インターフェロン製剤

インターフェロン製剤投与により高血糖が認められるケースでは、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<sup>1), 2)</sup>。このようなケースでは、糖尿病性ケトアシドーシスを合併することがある。

## 4) 第2世代抗精神病薬

第2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指摘されている。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2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、一年後にも体重はプラトーに達しない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がある<sup>3)</sup>。

## 5) ガチフロキサシン

ニューキノロン系抗生物質であるガチフロキサシンは、低血糖、高血糖の両者を誘発しうるということが明らかになっている<sup>4)</sup>。低血糖は投与後、すぐに出現することが多いが、高血糖は、薬剤投与数日後にはじめて出現する。高血糖出現の機序として、ガチフロキサシンがインスリン生合成を抑制する可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。(現在は販売中止)

#### 6) サイアザイド系利尿薬と $\beta$ ブロッカー

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。 $\beta$  ブロッカー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。

#### 7) フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）

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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

#### 8) ペンタミジン

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 $\beta$ 細胞数減少のため、高血糖が誘発される<sup>8)</sup>。

#### 9) 免疫抑制薬

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<sup>7)</sup>。

#### 10) プロテアーゼ阻害薬

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剤の投与は、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<sup>9)</sup>。その治療として、チアゾリジン誘導体の投与が効果的のように考えられるが、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<sup>10)</sup>。

### 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、インスリン等を用いて血糖の管理を行う。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

### (1) 判別が必要な疾患

薬剤あるいは他の疾患の糖代謝に対する負の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、薬剤あるいは他の疾患の糖代謝に対する負の作用が強ければ、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、投与薬剤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、通常糖尿病による高血糖の治療方法と何等変わる所はない。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ケトアシドーシスと、ケトン体産生量の比較的少ない高血糖高浸透圧昏睡がある。

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ケトアシドーシスの場合、血糖値が500mg/dL(ただし血糖値は300mg/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、ただ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。

高カロリー輸液やステロイド、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血糖高浸透圧昏睡の場合も糖尿病の専門医との連携の下、ただ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、あるいは高血糖高浸透圧昏睡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出来ない場合は、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

オランザピン投与により発症した高血糖

【症例1】20歳代、男性

約10年前、統合失調症と診断。170cm、90kgと肥満体型であった。

約2年前、受診。当時より、体重増加、過食の傾向あり。以前から高脂血症があり、食事療法を行っていた。

投与約3ヶ月前：フェノフィブラート使用し、一時トリグリセリド値は低下。

投与約2ヶ月前：フマル酸クエチアピンに変更。トリグリセリド値再上昇。

投与開始日：1日10mgにてオランザピン投与開始。体重は100kg以上。血糖値は正常。

投与15日目：随時血糖値が230mg/dLを示す。トリグリセリド値555mg/dLと上昇。糖尿病が疑われる。オランザピン15mgに増量。

投与29日目：食欲が更に高まってきた。食事療法、生活療法をきちんとするよう本人・家族に説明。

投与43日目：2週間で体重6kg減少。患者はダイエットを行っていたと主張。口渇く、大量のジュース飲用以外特に訴えなく、採血を行った結果、血糖値723mg/dL、HbA1c 10%、トリグリセリド960mg/dL、総コレステロール362mg/dL、尿糖1g/dL、尿ケトン体(+++)であることが判明

投与45日目：他院救命救急センターに心肺停止状態で搬送。2度の心肺蘇生で自発心拍が再開。血糖値854mg/dLであった。蘇生後、胸症、

高血糖に対して治療が行われたが、CT 上も脳浮腫が著明であった。

投与 48 日目：死亡。

	投与 約 3 ヶ月前	投与 15 日目	投与 43 日目	投与 45 日目
随時血糖値 (mg/dL)	137	230	723	854
HbA1c (%)			10.0	
尿糖	陰性		1	

併用薬：チメペロン、塩酸ビペリデン、クロキサゾラム、フマル酸クエチアピン、フェノフィブラート、ハロペリドール、ブロムペリドール

参考文献：臨床精神薬理 5:1093-1113, 2002

副腎皮質ステロイド薬投与により発症した高血糖

【症例 2】 60歳代、男性

【既往歴】 24歳：虫垂炎手術

63歳：リウマチ性多発筋痛

65歳：痔核手術

【現病歴】

1月4日より37.5℃の発熱、乾性咳および労作時呼吸困難感を自覚し、1月8日受診した。血液検査所見にて汎血球減少症と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】

170.5cm、67.4kg、BMI 23.2、意識清明、脈拍95整、血圧119/86mmHg、体温37.0℃

尿検査所見：尿糖(-)、尿ケトン(-)、尿蛋白1+

血液生化学所見：WBC 1230/ $\mu$ L、RBC  $393 \times 10^4$ / $\mu$ L、Hb 9.8g/dl、Ht 30.7%、Plt  $2.3 \times 10^4$ / $\mu$ L、CRP 7.02mg/dL、昼食前血糖 154 mg/dL、HbA1c 5.4%

【入院後経過】

1月10日に気管支鏡検査を施行し、間質性肺炎と診断された。

1月13～15日までの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500mg/日点滴)を施行。1月16日からはプレドニゾン内服60mgを開始。

1月20日に口渇と全身倦怠感が出現、昼食前血糖443mg/dLであり、ステロイド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。

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。

	1日ステロイド投与量	血糖(mg/dl)				インスリン治療
		朝前	昼前	夕前	眠前	
1月10日			154			
1月13-15日	コハク酸メチルプレドニゾン ナトリウム 500mg					
1月16日	プレドニゾン内服 60mg					
1月20日	プレドニゾン内服 60mg		443	388	289	スライディングスケール
1月21日	プレドニゾン内服 60mg	119	141	443	279	R(2-4-4-0)N(0-0-0-3)
1月22日	プレドニゾン内服 60mg	137	251	219	280	R(2-8-6-0)N(0-0-0-3)
2月5日	プレドニゾン内服 40mg	104	153	191	208	R(8-10-8-0)N(0-0-0-3)

未発表自験症例

### インターフェロン製剤投与により発症した1型糖尿病

【症例3】 40歳代、女性

【既往歴】 30歳：第2子出産時の出血に対してフィブリノゲン製剤投与

35歳：血液検査で肝機能障害指摘

36歳：C型慢性肝炎と診断

#### 【現病歴】

1999年1月 腹腔鏡下肝生検により慢性活動性肝炎と診断された。

1999年7月 入院で、インターフェロン(IFN)  $\alpha$  600万単位/日を27回にわたり経静脈的に投与され、外来でIFN  $\beta$  600万単位/日を週3回、計60回投与された。

2000年1月 血清ウィルス量は $410 \times 10^3$ コピー/mLから $20 \times 10^3$ コピー/mLに減少し、IFN治療を終了した。以降、1ヶ月に1回外来でフォローされていた。

2002年4月 全身倦怠感、口渇・多飲・多尿、こむら返りを自覚した。

2002年5月 著しい倦怠感のため外来を受診し、随時血糖568mg/dL、血液ガス所見でケトアシドーシスの所見を認め、入院となった。



### 【入院時検査所見】

162cm、58.0kg、BMI 22.1、意識清明、脈拍115整。その他の身体的所見に異常なし。

### 【入院時検査所見】

血液生化学所見：随時血糖568mg/dL、GAD抗体 14.8U/mL（基準<1.3）  
尿検査所見：尿糖+、尿ケトン2+、尿蛋白-  
血液ガス所見：pH7.12、pCO<sub>2</sub> 32Torr、pO<sub>2</sub> 114Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12mEq/L

### 【入院後経過】

生理食塩水点滴、インスリン持続点滴にて、血糖値はすみやかに改善した。抗GAD抗体陽性であることから、1型糖尿病と診断し、強化インスリン療法に切り替えて入院7日目に退院となった。

保存血清の抗GAD抗体を測定したところ、以下のようにインターフェロン終了直後から上昇しており、2年後に1型糖尿病が発症したことが明らかになった。

	随時血糖 (mg/dL)	抗GAD抗体 (U/mL)
1999年1月	92	<1.3
1999年7月 (IFN開始時)	101	<1.3
2000年1月 (IFN終了時)	99	23.3
2001年1月	105	23.5
2002年1月	154	19.2
2002年4月 (糖尿病症状)	327	17.5
2002年5月 (入院)	568	14.8

久保田 憲、飛鳥田菜美、片柳直子、村上 徹：インターフェロン療法による抗GAD抗体出現の2年後に1A型糖尿病を発症したC型慢性肝炎の1例. 糖尿病 49: 809-814, 2006 より  
改変引用

高カロリー輸液により発症した高血糖高浸透圧昏睡

【症例4】 70歳代、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】

5月23日：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され、入院となった。入院時は意識清明で、随時血糖値は

146mg/dL だった。グリセロール点滴にて治療を開始し、経過は順調だった。

6月4日：タール便が出現し、上部内視鏡にて出血性胃潰瘍と診断され、中心静脈栄養を開始した。

6月6日：中心静脈栄養のカロリーを700kcalに増量した。

6月8日：中心静脈栄養のカロリーを1,400kcalに増量した。

6月12日：38.4°Cの発熱があり、意識レベルがJCS 11-30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、高血糖高浸透圧昏睡と診断された。入院時以降、この時点まで血糖検査は行われていなかった。

#### 【検査所見】

尿所見：尿糖 4+、尿ケトンー、

血液生化学所見：血糖 1,790mg/dL、BUN 67mg/dL、Cr 5.97mg/dL、Na 157mEq/L、血清浸透圧 437mOsm/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> 24.1mEq/L

#### 【経過】

補液と5単位/時間のインスリン持続点滴で治療を開始した。その後、血小板が $6.7 \times 10^4$ /mLと減少し、DICの合併が考えられた。6月15日、死亡した。中心静脈栄養が原因で生じた高血糖高浸透圧昏睡と考えられた。

田中正巳、中村博志、岡村ゆかり、宮崎 康：高血糖性高浸透圧性昏睡を示した高齢者5例の臨床像。糖尿病 49：797-800, 2006より改変引用

## 7. 参考文献

1. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, Chiaramonte M: Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 340:548, 1992
2. Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, Imagawa A, Miyagawa J, Kawata S, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y: Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 23:33-36, 1994
3. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004
4. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Mamdani MM: Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 354:1352-1361, 2006
5. Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur J Pharmacol* 553:67-72, 2006
6. Nabe K, Fujimoto S, Shimodahira M, Kominato R, Nishi Y, Funakoshi S, Mukai E, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H<sup>+</sup> concentration in pancreatic islets. *Endocrinology* 147:2717-2727, 2006
7. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 118:529-539, 1993
8. Assan R, Perronne C, Assan D, Chotard L, Mayaud C, Matheron S, Zucman D: Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diabetes Care* 18:47-55, 1995
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 353:2093-2099, 1999
10. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, Wand H, Law M, Samaras K, Emery S, Cooper DA: No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 363:429-438, 2004

表1 添付文書に高血糖について記載されている主な医薬品（2007年11月現在）

（各添付文書中の項目で、重大な副作用、その他の副作用のいずれかを分類し、添付文書中の高血糖に関する表現を抜粋した）

一般的名称	記載欄	副作用の内容
アゾセミド	その他	高血糖症
硫酸アタザナビル	重大	糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖: 糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと
アテノロール	その他	高血糖
アトルバスタチンカルシウム水和物	重大	高血糖、糖尿病: 高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと
アミノフィリン	重大	高血糖症
アムホテリシン B リポソーム	その他	高血糖
ベシル酸アムロジピン	その他	高血糖
アリピプラゾール	その他	高血糖(重大: 糖尿病性ケトアシドーシス注、糖尿病性昏睡: 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと)
アリルエストレノール	その他	高血糖
イセチオン酸ペンタミジン	重大	高血糖、糖尿病: 高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には投与を中止し、インスリンなどの適切な処置を行うこと
インスリン リスプロ(遺伝子組換え)	その他	高血糖
インダパミド	その他	高血糖症
インターフェロンアルファ-2b	重大	糖尿病
インドメタシン	その他	高血糖
インドメタシン ファルネシル	その他	高血糖

インフリキシマブ	その他	高血糖
エプレレノン	その他	高血糖
エムトリシタビン	その他	高血糖
エムトリシタビン、フマル酸テノホビル ジソプロキシシル配合剤	その他	高血糖
オキサリプラチン	その他 (併用療法時)	高血糖
酢酸オクトレオチド	その他	高血糖
オランザピン	重大	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと
ガチフロキサシン	重大	高血糖
メシル酸ガレノキサシン水和物	重大	高血糖
ガンシクロビル	その他	高血糖
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	その他	高血糖
フマル酸クエチアピン	重大	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明注))から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと
クロルタリドン	その他	高血糖症
酢酸クロルマジノン	重大	糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖(頻度不明):糖尿病、糖尿病の悪化あるいは高血糖があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと
ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	その他	高血糖
コリンテオフィリン	重大	高血糖症
サルメテロールキシナホ酸塩	その他	高血糖