

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_{1c} 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) 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、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。

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^{1), 2)}。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³⁾。

5) ガチフロキサシン

ニューキノロン系抗菌薬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⁴⁾。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⁵⁾。(現在は販売中止)

6) サイアザイド系利尿薬と β 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 β 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。 β 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 β 細胞のインスリン分泌機構を直接阻害する⁶⁾。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⁷⁾。

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 β 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⁸⁾。

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⁷⁾。

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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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：チミペロン、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/μL、RBC 393x10⁴/μL、Hb 9.8g/dl、Ht 30.7%、
Plt 2.3 x10⁴/μL、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) α 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 β 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 410×10^3 コピー/mLから 20×10^3 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、PCO₂ 32Torr、PO₂ 114Torr、HCO₃⁻ 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。濃グリセリン・果糖の配合剤の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 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、PCO₂ 50.6 Torr、PO₂ 72 Torr、HCO₃⁻ 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、血小板数が 6.7×10^4 /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