

- 進行癌
- ステロイド治療
- 悪液質

## 担癌患者の糖尿病 (肝腎心機能低下)

### parameter

70歳男性 無職

肥満	☆☆☆☆☆	なし (BMI 21.0)
家族歴	★★☆☆☆	父:糖尿病
HbA1c	★★★☆☆	10.0%
食前血糖	★★★☆☆	190mg/dL
食後血糖	★★★★☆	280mg/dL
罹病期間	★☆☆☆☆	初回指摘
腎障害	☆☆☆☆☆	なし
合併症	★★★★★	原発性肺癌, 肝転移, 骨転移
併用薬	☆☆☆☆☆	なし

**現処方** なし。食事療法・運動療法なし

カルテより

身長171cm, 体重61.4kg。5年前に退職してから, 健康診断は受けておらず, 医療機関受診歴もなかった。健康診断を受けていた当時に異常所見の指摘はなかった。約6カ月前から, 咳嗽・血痰および背部痛の症状が持続しており, 内科を受診。Stage IVの肺癌の診断となった。採血の結果, HbA1cの上昇を認め, 問診では, 口渇・多飲・多尿の症状およびここ半年で10kgの体重減少があったことが発覚した。手術適応はなく, 副腎皮質ステロイドを含んだ化学療法が開始となっている。

## 病態をどうとらえるか— parameter を読み解く

遠隔転移を伴った進行肺癌の診断がきっかけで高血糖が明らかになった症例である。健診は5年前を最後に受けていないが、それまで高血糖の指摘はなく、今回が初回指摘である。現在肥満はなく、体重減少を認める前もBMI 24と肥満は認めていなかった。血糖推移は食前、食後ともに高値である。



## 問題点の整理

悪性腫瘍が原因で耐糖能異常が生じるケースは多い。腫瘍細胞から放出される proteolysis-inducing factor (PIF), lipid mobilizing factor (LMF) などの因子、宿主である患者側組織の炎症性サイトカイン活性化を通して、インスリン抵抗性が増大する<sup>1)</sup>。本症例でも、直近5年間は健診受診はないものの、これまで高血糖の指摘はなく肥満も認めていないことから、肺癌が原因となった可能性は高い。高インスリン血症や持続する高血糖は、癌の進行のみならず、癌の治療効果にも影響するため<sup>2)</sup>、担癌患者の血糖コントロールは重要といえる。



処方例へ

## 処方例 — まずはこうする！



### 経口薬

適応なし



### 食事療法

1,840kcal (28.6kcal/kg/日)



### インスリン

グラルギンBS注「リリー」4単位  
ノボラピッド®注4-4-4単位



### 運動療法

適応なし

## 解説 処方例 — まずはこうする！

悪性腫瘍患者の強化インスリン療法の適応は、周術期、膵全摘後、肝硬変合併肝癌、ステロイド使用時などである<sup>3)</sup>。本症例ではステロイドを使用しており、また、著明な高血糖状態が持続しており、糖毒性解除目的で強化インスリン療法が必要である。上記の通り低用量から開始し、ステロイドの投与量に応じて適宜単位量は調整する。低血糖予防のため減量することも重要である。ステロイドを使用する場合のインスリンの選択に関しては、作用持続時間の比較的長い速効型インスリン(R)製剤を使用することが多いが、実際は、低血糖の遷延予防のため、上記の通り超速効型インスリンを使用するケースもある。

化学療法などに伴い、食事摂取量が不安定になることも多い。その際は超速効型や速効型を食直後打ちに変更し、食事量に応じて適宜投与量を調整する(例:通常の7割以上の食事摂取で全量, 3~6割で半量, 2割以下で中止)。

さらに、悪液質による肝腎心機能の低下が見込まれ、その観点でも、経口血糖降下薬の使用は避けるべきである。全身状態が比較的保たれていれば、過食による高血糖増悪を予防する意味で食事療法も実施する。運動療法は心肺機能低下を考慮して指導しない。

## コントロール不良 — 次の一手はこれだ！



### 経口薬

ジャヌビア®50mg/日 分1

腎機能低下があれば

トラゼンタ®5mg/日 分1



### インスリン

適応なし



### 運動療法

変更なし



### 食事療法

変更なし

## 解説 コントロール不良 — 次の一手はこれだ！

悪性腫瘍患者の血糖コントロールは生命予後と患者のQOLに配慮して目標を設定する<sup>3)</sup>。悪液質の存在は悪性腫瘍患者における全身状態に大きな影響を及ぼす。悪液質は以下①～③を満たすものと定義されている<sup>4)</sup>。①慢性疾患の存在、②12カ月間での5%以上の体重減少もしくはBMI < 20、③筋力低下・全身倦怠感・食欲不振・体脂肪率の減少または生化学指標の異常 (CRP > 5.0mg/L, IL-6 > 4.0pg/mL, Hb < 12g/dL, Alb < 3.2g/dL), 計5項目のうち、3項目以上を満たす。悪液質の影響で、全身状態の悪化を認める際は、インスリン自己注射が困難となる可能性もある。そのような際は血糖値の目標をゆるめて、高血糖高浸透圧症候群などの急性の糖代謝失調を起こさない程度の管理を行う。たとえば、血中Cペプチドなどを測定してみて、内因性インスリン分泌能が保たれていれば、DPP-4阻害薬内服への変更を試みる。一方で著明な内因性インスリン分泌能の低下を認めていれば、周囲の人に援助してもらいながら、持効型インスリンのみ継続するなどの手段を講じる。また、QOLを考慮して、厳格な食事療法は行わず、栄養不良を助長させない意味でも、ある程度嗜好に合わせた食事を許可する。SU薬などを使用の際は、低血糖に注意する必要がある。食事摂取量が不安定な際はSU薬を中止する。いずれにしても、担癌の場合、一般糖尿病患者と比して、より1人ひとりの病状を総合的に考慮し治療法を選択することが重要である。

- 免疫チェックポイント阻害薬
- 各種内分泌検査の評価

## 新規抗癌剤による 有害事象例

### parameter

60歳男性 会社員

肥満 ★☆☆☆☆ あり (BMI 26.5)

家族歴 ☆☆☆☆☆ なし

HbA1c ★★☆☆☆ 7.4%

食前血糖 ★★☆☆☆ 140mg/dL

食後血糖 ★★☆☆☆ 200mg/dL

罹病期間 ☆☆☆☆☆ 不詳

腎障害 ☆☆☆☆☆ なし

合併症 ☆☆☆☆☆ なし

併用薬 ★☆☆☆☆ オブジーボ®


現処方 なし

カルテより

身長 167cm, 体重 74kg。毎年会社の健康診断を受診しているものの、血糖高値の指摘は受けていない。最終の検診受診は半年前であった。2016年4月に診断された肺扁平上皮癌 stage IVで、2016年5月から抗PD-1抗体(オブジーボ®)による化学療法を計14回受けていた。14コース目投与日までは随時血糖90~110mg/dLであったが、15コース目投与时、随時血糖350mg/dLであったため緊急入院となった。来院の数日前から口渇・多飲・多尿症状を感じていたとのことだった。入院時の尿検査で尿糖(4+)、尿ケトン(+), 入院後24時間蓄尿で尿中Cペプチド18.8μg/日、動脈血pH=7.38であった。貧血は認めなかった。

## 病態をどうとらえるか— parameter を読み解く

これまで糖尿病未指摘の患者で、オプジーボ<sup>®</sup>開始半年後に突然発症した高血糖である。尿ケトン(+)で尿中Cペプチドは著明に低下しており、糖尿病ケトアシドーシスまでは至っていないものの危険な状態であった。入院の数日前から口渇・多飲・多尿といった症状が出現しており、この頃から高血糖が出現していたものと考えられる。抗PD-1抗体使用時の劇症1型糖尿病の発症が報告されており、本症例は診断基準(123頁表)<sup>1)</sup>は満たしていなかったが、十分に発症を考慮すべき病態である。診察ごとに血糖値を確認していたが、診察時以外でも症状出現時にはすぐに来院するよう改めて指導を徹底することが肝要である。



### 問題点の整理

抗PD-1抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害薬は新たな抗がん治療として注目されている。一方で免疫反応活性化に伴う有害事象が報告されている。その発生率は、ダナ・ファーマー癌研究所のSaraらの7,689人におけるメタ解析では、甲状腺機能亢進症3.2%、甲状腺機能低下症7.0%、下垂体炎0.3%、原発性副腎不全0.46%、1型糖尿病0.24%と報告されている<sup>2)</sup>。劇症1型糖尿病は、きわめて急激な発症経過をたどり、糖尿病症状出現から早ければ数日以内にインスリン分泌能が枯渇して、重篤なケトアシドーシスに至る病態である。

日本糖尿病学会では免疫チェックポイント阻害薬投与患者における1型糖尿病発症に対応するため、①投与開始前および投与後来院日ごとに、高血糖の有無を確認し血糖値を測定する、②高血糖症状や異常値(空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上)を認めた場合には可及的速やかに糖尿病専門医にコンサルトし、糖尿病の確定診断、病型診断を行う、③1型糖尿病と診断されるか、あるいは強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する、④患者には、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状をあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でなくても受診するよう指導しておくことを推奨している。



処方例へ

## 処方例 — まずはこうする！



### 経口薬

適応なし



### インスリン

強化インスリン療法



### 食事療法

標準体重あたり25~30kcal/kg



### 運動療法

散歩など適度な有酸素運動

## 解説 処方例 — まずはこうする！

治療の基本は通常の1型糖尿病と同様に、強化インスリン療法となる。入院したらすぐにインスリン導入を行うが、経口摂取不良や脱水所見が強ければ適宜補液を検討する。皮下インスリン投与の効果が乏しい場合は、CVII (continuous venous insulin infusion) も検討する。

本症例は退院後もインスリンが必須の病態であり、状態安定後は疾患の理解を促すとともにインスリン手技や血糖自己測定の手技取得に努める。また、糖尿病の合併症について理解してもらい、食事・運動療法についても指導を行う。食事に関しては、1型糖尿病では基本的に食事制限は必要ない。

## 解説 コントロール不良 — 次の一手はこれだ！

入院中に自己抗体の測定、内分泌能の精査を行い、インスリン依存状態である1型糖尿病であることが判明すれば、基本的には強化インスリン療法の継続となる。急性発症1型糖尿病においては治療開始後一時的にインスリン必要量が減少もしくは不要になるハネムーン期が予想されるため、低血糖にも注意が必要であり、インスリンの調整方法についても説明しておく。インスリン分泌能が枯渇すると血糖変動が大きくなりコントロールが難しくなることも予想される。そのような時にはカーボカウントやCSII、SAPの導入も有用である。

## コントロール不良 — 次の一手はこれだ！



### 経口薬

変更なし



### 食事療法

カーボカウントの導入



### インスリン

持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion: CSII), SAP (sensor augmented pump) の導入



### 運動療法

有酸素運動 (散歩, 水泳) やレジスタンス運動 (腹筋, スクワット)

表 劇症1型糖尿病診断基準 (2012)

下記1~3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る (初診時尿ケトン体陽性, 血中ケトン体上昇のいずれかを認める。)
2. 初診時の (随時) 血糖値が288mg/dL (16.0mmol/L) 以上であり, かつHbA1c値 (NGSP) < 8.7%\*である。
3. 発症時の尿Cペプチド<10μg/day, または, 空腹時血清Cペプチド<0.3ng/mLかつ グルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清Cペプチド<0.5ng/mLである。

\*: 劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は, 必ずしもこの数字は該当しない。

(参考所見)

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが, 1~2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ, リパーゼ, エラスターゼ1など) が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状 (発熱, 咽頭痛など), 消化器症状 (上腹部痛, 悪心・嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1\*04:05-DQB1\*04:01との関連が明らかにされている。

(文献1より引用)