

症 例

レルゴリクス内服を契機として糖尿病ケトーシスを発症した 1 例

中屋 一碧¹⁾, 長澤 幹²⁾, 佐藤 悠²⁾, 中村 麻乃²⁾,
松下 百合子²⁾, 外館 祐介²⁾, 高橋 義彦²⁾, 石垣 泰²⁾,
小木田 勇人³⁾, 尾上 洋樹³⁾, 土屋 繁一郎³⁾

八戸赤十字病院研修医¹⁾, 岩手医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌分野²⁾, 同産婦人科³⁾

論文要旨

レルゴリクス内服を契機として発症したと考えられる糖尿病ケトーシスの 1 例を経験した。症例は 25 歳の女性。これまでに糖代謝異常の指摘はなかった。子宮内膜筋腫の手術が予定され、レルゴリクス内服が開始された 2 週間より口渇、多飲、多尿、全身倦怠感が出現した。症状出現 2 日後に血糖 958 mg/dl, HbA1c 11.5%, β ヒドロキシ酪酸 1.0 mmol/L とそれぞれ高値を示したため、糖尿病ケトーシスの診断で入院した。入院後は補液、インスリン持続静注にて加療を開始し、 β ヒドロキシ酪酸の陰性化を確認した後、入院後第 1 病日から強化インスリン療法へ切り替え、食事が再開された。今後の手術予定を念頭に内服を継続したまま退院した。

現時点で、レルゴリクス内服に伴う糖尿病発症の報告はないが、本症例は、睥島関連自己抗体陰性かつ空腹時 CPR 2.24 ng/mL とインスリン分泌能は十分であり、レルゴリクス内服に伴う糖尿病発症が考えられた一例であった。

I. 緒 言

エストロゲンは糖取り込みの促進をはじめとする様々な機序により糖代謝を調節することが知られている。レルゴリクスなどのゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストは、低エストロゲン状態を招くことから糖尿病発症のリスクがあると考えられている¹⁾。現時点でレルゴリクス内服に伴う糖尿病発症の報告はないが、本症例はその可能性が考えられたため文献的考察を踏まえて報告する。

II. 症 例

症 例：25 歳，女性

主 訴：口渇，嘔気，全身倦怠感，多尿

既往歴：急性リンパ性白血病（造血幹細胞移植後状態），成長ホルモン分泌不全症（成長ホルモン補充療法後状態），原発性無月経・二次性性腺機能不全（ホルモン療法を行うも治療自己中断）

現病歴：20XX 年 2 月に月経不順・妊娠希望のため近医を受診し、同年 3 月精査加療目的に岩手医科大学産婦人科へ紹介された。脂質異常症と内分泌疾患の精査・加療目的に同年 4 月岩手医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科へ紹介され、その際の採血にて中性脂肪が 390 mg/dl および HbA1c 6.0 % であり食事療法強化の方針となった。しかし、再来日に来院せず、糖尿

病・代謝・内分泌内科への通院は中断していた。一方、産婦人科への通院は継続し子宮粘膜筋腫に対する手術が予定され、同年5月22日よりレルゴリクス 40 mg の内服が開始された。6月5日より口渇感を自覚し、清涼飲料水を約 1 L/日 を摂取した。翌日より口渇感の増悪と嘔気、全身倦怠感、多尿を自覚し食事摂取困難となったため清涼飲料水約 8 L/日 やゼリーなどを摂取していた。その後も症状の改善が認められなかったため6月8日に糖尿病・代謝・内分泌内科外来を受診した。食後血糖値 958 mg/dl, HbA1c 11.5%, β ヒドロキシ酪酸 1.0mmol/L で糖尿病性ケトosis の診断で同日緊急入院となった。

入院時現症：身長 153.0 cm, 体重 46.3 kg,

BMI 19.8 kg/m², 体温 35.9 °C, 血圧 137/87 mmHg, 脈拍 111 bpm (整), SpO₂ 98 % (room air), 意識レベル JCS I -0, 心音/呼吸音清, 腹部平坦・軟, 圧痛なし。

血液検査所見：Hb 8.6 と貧血を呈し、高カリウム血症及び高カルシウム血症を認めた。脱水を認め、ALT 有意の肝酵素上昇とトリグリセリドの上昇を認めた (表 1)。

静脈血ガス分析：BE の低下と AG の開大を認めたが、アシデミアは認めない (表 2)。

糖尿病関連検査所見：HbA1c は4月の6.0%から11.5%と急激な上昇を認めた。総ケトン体、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸で異常高値を認めた。膵島関連自己抗体は陰性で、後日再検した空腹時 CPR は低下していなかった (表 3)。

【血算】			【生化学】			【血液検査結果】		
WBC	12830	/ μ L	AST	45	U/L	ALT	103	U/L
RBC	4.41×10^4	/ μ L	LDH	232	U/L	γ -GT	92	U/L
Hb	8.6	/dL	ALP	146	U/L	TP	9.4	g/dL
PLT	62×10^4	/ μ L	TP	9.4	g/dL	Alb	5.3	g/dL
Na	138	mEq/ μ L	Alb	5.3	g/dL	CK	39	U/L
K	5.8	mEq/ μ L	CK	39	U/L	CRP	1.19	mg/dL
Cl	96	mEq/ μ L	CRP	1.19	mg/dL	TC	276	mg/dL
Ca	11.1	mEq/ μ L	TC	276	mg/dL	TG	1154	mg/dL
BUN	28.1	mg/dL	TG	1154	mg/dL	HDL-C	29	mg/dL
Cre	0.82	mg/dL	HDL-C	29	mg/dL	LDL-C	56	mg/dL
UA	9.6	mg/dL	LDL-C	56	mg/dL			
eGFR	≥ 90	mL/min/1.73m ²						

表 1：血液検査結果。

【静脈血ガス分析】			【糖尿病関連】		
pH	7.35		FPG	958	mg/dl
pCO ₂	35	mmHg	IRI	5.2	μ U/ml
pO ₂	36.4	mmHg	HOMA-R	12.30	
HCO ₃	19	mmHg	HOMA- β	2.09	%
BE	-6.1	mEq/L	CPR	2.24	ng/mL
AG	19	mEq/L	HbA1c	11.5	%
			GA	34.0	%
			抗GAD抗体	(-)	
			抗IA-2抗体	(-)	
			総ケトン体	7022	μ mol/L
			アセト酢酸	1277	μ mol/L
			3-ヒドロキシ酪酸	5745	μ mol/L

表 2：静脈血ガス分析, 糖尿病関連検査。

腹部単純CT検査所見：肝腫大を認めた。肝実質に明らかな低吸収域は認めない（図1）。子宮粘膜下に筋腫を認めた（図2）。

入院後経過：補液・インスリン持続静注にて加療を開始した。βヒドロキシ酪酸の陰性化を確認し、翌日から強化インスリン療法へ切り替え食事を再開した。血糖増悪の原因としてレルゴリクスによる薬剤性の可能性も考えられたが、当院産婦人科にて8月末に手術予定となったため、レルゴリクス内服を手術までは継続し

強化インスリン療法にて血糖コントロールを行い退院した。

Ⅲ．考 察

レルゴリクスは、本邦初の経口GnRHアンタゴニストである。GnRHアゴニストとアンタゴニストは、いずれも下垂体からのFSHとLHの分泌阻害から、エストロゲンとプロゲステロンを抑制する。GnRHアンタゴニストではアゴニストと比較して軽微であるものの、エス

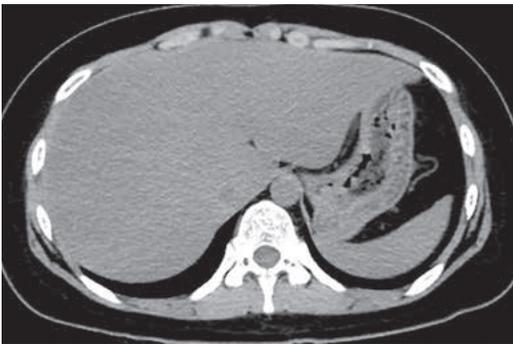


図1. 腹部単純CT：肝臓において脂肪沈着が目立つ。脂肪肝の所見と考えられる。



図2. 腹部単純CT：子宮の腫大を認める。子宮内腔に充満する充実性腫瘤を認める。子宮粘膜下筋腫と考えられる。

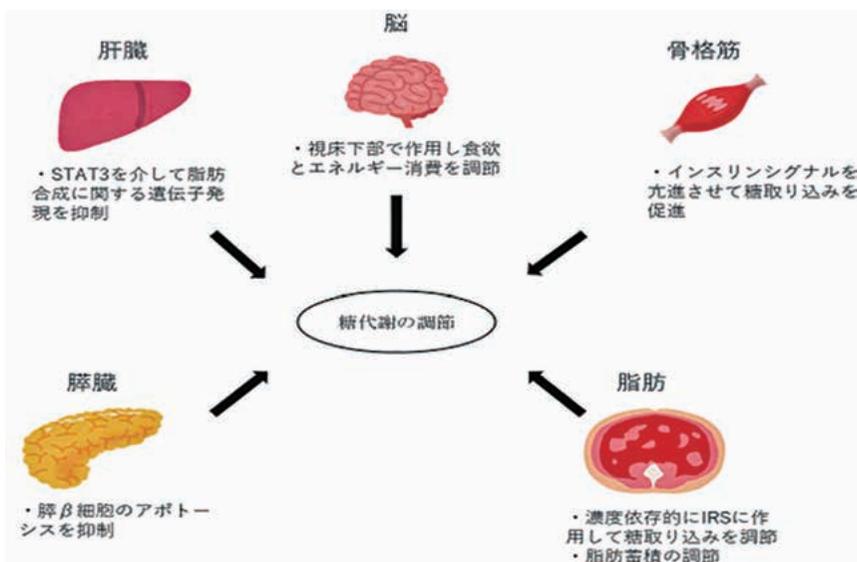


図3. エストロゲンの糖代謝に関わる各臓器での作用について。【文献³⁾改変】

トロゲン欠乏症状を呈する²⁾。エストロゲンは、骨格筋や脂肪細胞におけるインスリン作用による糖の取り込み促進や脂肪量の調節、膵β細胞のアポトーシスの抑制、肝臓におけるインスリン感受性亢進等の多様なメカニズムで糖代謝改善作用を有することが報告されている³⁾ (図3)。GnRH アゴニストにより糖尿病を発症したとの報告は多数認められている¹⁾⁴⁾。同様の機序から、GnRH アンタゴニストも糖尿病発症のリスクとなりうると考えた。

本症例は28歳と比較的若年で肥満の背景もなかったことから、1型糖尿病の発症も念頭に治療を開始した。しかしながら、膵島関連自己抗体は陰性かつ空腹時血中C-ペプチドは2.24 ng/mLと十分保たれていた。発症2か月前の血糖コントロールは良好であり、レルゴリクス

内服開始後の急激な高血糖症状の出現から同薬内服に伴う糖尿病発症の可能性が高いと考えられた。一方で、造血幹細胞移植により耐糖能障害や2型糖尿病発症リスクが高まる可能性が指摘されている⁵⁾。本邦においても造血幹細胞移植後に耐糖能異常を来し晩期合併症が疑われた症例の報告もあるため⁶⁾、本症例の2歳時の移植治療や放射線照射が今回の糖尿病発症に影響した可能性も十分に考えられた。

IV. 結 語

レルゴリクス内服を契機として発症したと考えられる糖尿病ケトーシスの1例を経験した。GnRH アンタゴニストを服用している症例では経時的な血糖評価が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Crawley D, Garmo H, Rudman S, et al. Association between duration and type of androgen deprivation therapy and risk of diabetes in men with prostate cancer. *International Journal of Cancer* 2016;139:2698-2704
- 2) 谷口文紀. 子宮筋腫の薬物療法:これからの導入が期待される薬物. *産科と婦人科* 2016;83:1252-1256
- 3) 笹岡利安, 恒枝宏史, 和田努. エストロゲンと糖代謝. *糖尿病* 2008;51:829-832
- 4) Jhan J, Yeh H, Chang Y, et al. New-onset diabetes after androgen-deprivation therapy for prostate cancer: A nationwide propensity score-matched four-year longitudinal cohort study. *Journal of Diabetes and its Complication* 2018;32:688-692
- 5) 石田也寸志. 小児造血幹細胞移植後の晩期合併症とQOL. *日本造血幹細胞移植学会雑誌* 2016;5:51-63
- 6) 木俣米一他. 造血幹細胞移植20年後に耐糖能異常を来し晩期合併症が疑われた1例. *糖尿病* 2018;61:S-434