

原 著

薬剤性 (mTOR 阻害剤, 免疫抑制剤, 免疫チェックポイント阻害剤による) 高血糖の特徴

岡山赤十字病院 糖尿病・内分泌内科¹⁾, 総合内科²⁾, 泌尿器科³⁾, 腎臓内科⁴⁾,
膠原病・リウマチ内科⁵⁾, 呼吸器内科⁶⁾

渡辺 恭子¹⁾, 牧田 文子²⁾, 宮下 雄博²⁾, 竹中 皇³⁾,
蒲生 直幸⁴⁾, 小山 芳伸⁵⁾, 細川 忍⁶⁾, 早川 信彦¹⁾

(令和3年10月15日受稿)

要 旨

分子標的薬, 免疫抑制剤, 免疫チェックポイント阻害剤による高血糖が増加している. 切除不能癌や膠原病関連で使用される機会が増えているが, 免疫チェックポイント阻害剤の免疫関連有害事象 (irAE) 中で内分泌障害の頻度は比較的高く, 急激な発症から1型および劇症1型糖尿病は重症化リスクが高いと考えられる. ほとんどは抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体に関連したもので発症頻度は0.2~2%程度と推定され, 投与開始から発症までは1週間から1年以上までと様々である. mTOR 阻害剤 Everolimus, 免疫抑制剤 Tacrolimus による2型糖尿病性ケトosis, 免疫チェックポイント阻害剤による劇症1型糖尿病ケトアシドーシスの特徴と経過に関して報告する.

Key words : Everolimus, mTOR inhibitor, Tacrolimus, immune checkpoint inhibitor, fulminant type1 diabetes mellitus

緒 言

分子標的薬, 免疫抑制剤, 免疫 checkpoint 阻害剤 (ICI) による高血糖が増加している. ステロイドを代表とする免疫抑制剤による高血糖はよく知られているが, 日本の有害薬物イベントレポート (JADER) データベースからの分析では, 分子標的薬 mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤である Everolimus はオッズ比 (ROR 8.56, 95%CI 7.65-9.58) で Steroid (ROR 3.96, 95%CI 3.66-4.28) や Tacrolimus (ROR 3.51, 95%CI 3.17-3.89) よりも高血糖の関連が高いとされ¹⁾, 市販後調査 (1,694人) でも高血糖 (14.23%) と高頻度であったが grade3 以上は6.38%であった²⁾.

免疫チェックポイント阻害剤の免疫関連有害事象の中で内分泌障害の頻度は比較的高く, 下垂体機能低下症, 甲状腺機能障害, 副腎皮質機能不全, 1型糖尿病を発症すると考えられている. 1型および劇症1型糖尿病は重症化リスクが高いと考え

られ, ほとんどは抗PD-1抗体, PD-L1抗体に関連したもので発症頻度は0.2から0.3%³⁾ (海外では~2%程度⁴⁾) と推察されるが, 投与開始から発症までは1週間から1年以上までと種々であり, 急激に悪化し重症化しやすいため定期的な血糖検査と高血糖の際は早急な対応が必要となる.

対象と方法

薬剤性高血糖の頻度は高くケトosis, ケトアシドーシス等入院を必要とするものも多いため特徴と経過等を報告する.

症 例

症例1 : 80代, 男性. 158cm, 43.5kg, BMI 17.4.
主 訴 : 口渇, 全身倦怠感.
現病歴 : 50代後半に糖尿病で近医にて内服治療し, 75歳時シャント増設し血液透析中であった. 81歳時45mmの腫瘍で左腎癌 (pT3N0M0) 後腹膜鏡下左腎摘出術を受けた. 1年前肺転移が出現し

Sunitinib 25mg投与も血小板減少と肺転移の増大にて5ヵ月Axinitib 10mgに変更し7ヵ月後Pazopanib 800mgに変更したが肺転移増大にてEverolimus 10mg開始後8週目随時血糖が600mg/dLと著明高値となり当科紹介となった。

既往歴：75歳，糖尿病性腎症にて血液透析。

家族歴：特記事項なし。

結果・経過：血糖 600mg/dL，HbA1c 9.9%，グリコアルブミン 43.3%，血中ケトン体 39 μ mol/L，Everolimusによる高血糖と診断し一時中止とした。2型糖尿病の高血糖高浸透圧症候群（HHS）に準じて治療開始したが，透析患者であるため生食 100mL/hr，ヒューマリンR 1U/hrと少量の静脈内投与で開始し，糖質補液に変更してインスリンリスプロ3単位皮下注し食事開始した。翌日は透析日で除水 2,200mL/4hr 施行したが問題なく経過した。血糖（食前/食後2時間）91/271mg/dL，CPR 1.1/1.3ng/mLでCPR index 1.2， Δ CPR 0.2と内因性インスリンは枯渇していなかった。少量のインスリンで血糖コントロール良好となり，インスリンリスプロ mix50の昼食直前6単位にて退院した。退院後2週間目から，血糖値 grade2 で安定しており，Everolimusを再開した。8月の時点でEverolimus継続中であったが，HbA1c 6.1%，

グリコアルブミン 25.4%と血糖コントロール良好であり，血中CPR 3.7ng/mLと内因性インスリン分泌も保たれており現在も継続治療中である（図1）。

症例2：80代，女性。148cm，45.0kg，BMI 20.5。

主訴：口渇，全身倦怠感。

現病歴：慢性関節リウマチにてTacrolimus 0.5mg投与中，血糖 502mg/dL，HbA1c 13.2%で紹介された。

既往歴：40歳，子宮癌・卵巣癌。68歳，乳頭部癌。

家族歴：特記事項なし。

結果・経過：ケトン体 327 μ mol/L，CPR index 0.94， Δ CPR 0.2，尿中CPR 5.8 μ g/日とインスリン分泌不全を認めたが，インスリン持続静脈注射後強化療法にて改善しDPP-4阻害剤とグラルギン9単位で退院となった。

症例3：20代，男性。169.0cm，104.0kg，BMI 36.1。

主訴：口渇，全身倦怠感。

現病歴：SLE・強皮症・間質性肺炎にてPSL 7.5mg，Tcrolimus 12mg，血中濃度 8.0ng/mL投与中，pH 7.274，血糖 337mg/dL，ケトン体 3,695.4 μ mol/Lにて救急入院した。

既往歴：発達障害・統合失調症疑い。

家族歴：特記事項なし。

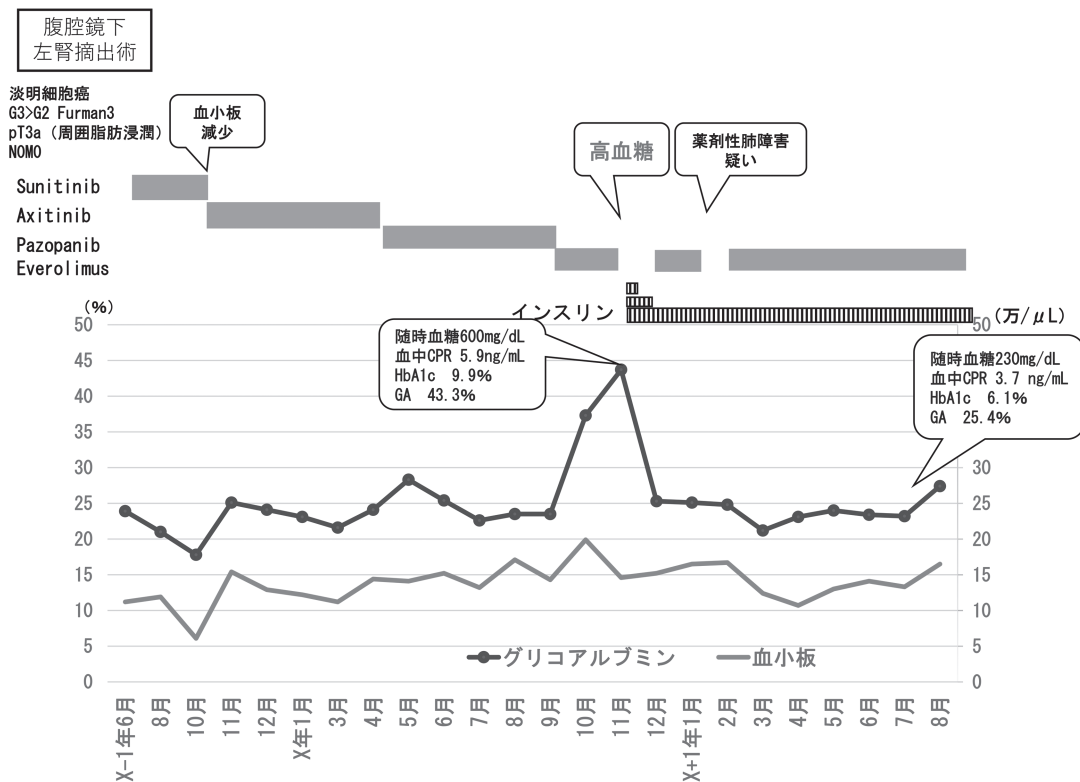


図1 治療経過 (Everolimus：症例1)

結果・経過：糖尿病性ケトアシドーシスとして生食及び持続インスリンシリンジポンプにて静脈内投与にて改善し，CPRindex 0.30，尿中CPR 13.2 μ g/日と低下していたが自己抗体（抗GAD抗体・インスリン抗体・IA-2抗体）陰性でインスリンリスプロ24-22-20グラルギン22単位（total 88単位）で退院，外来にてインスリン減量し，Tacrolimus継続中でも3ヵ月後CPR index 3.1と内因性インスリン回復しインスリン離脱しMetformin 1,000

mgにてコントロール良好である（図2）。
 症例4：70代，男性。 164.3cm，58.7kg，BMI 21.7。
 主訴：口渇，全身倦怠感。
 現病歴：72歳時左上葉に50mmの腫瘤にて紹介，NSCLC（Sq），T4N3M1 Stage IVBにて同時発見の膀胱を内視鏡治療後X-1年6月Pembrolizumab投与し，X年1月膀胱癌再発にて内視鏡治療。Pembrolizumab 13コース後，4月上旬HbA1c 6.9%，（図3）中旬に食欲不振・口渇，14コース予定

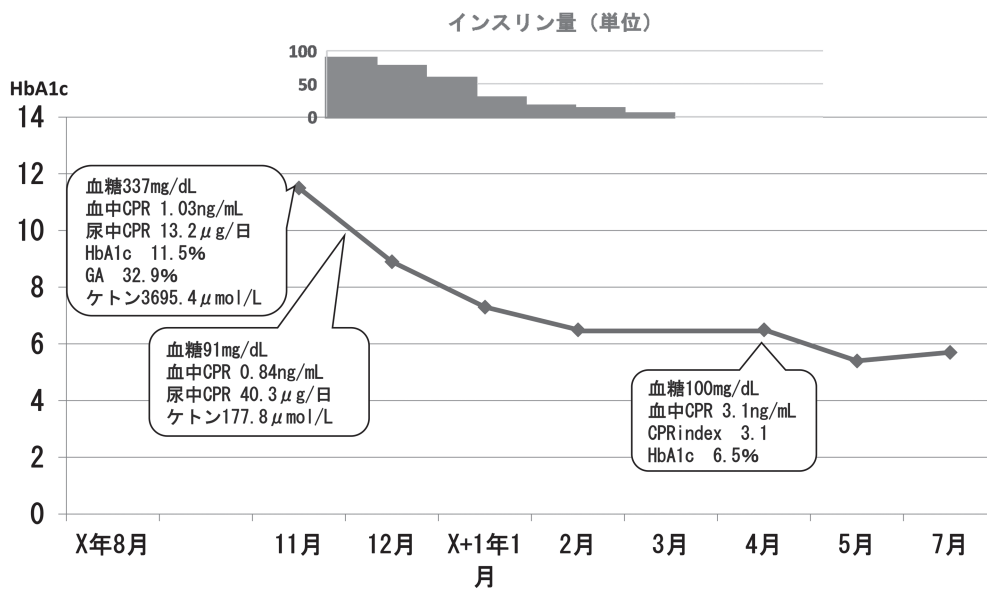


図2 治療経過（Tacrolimus：症例3）

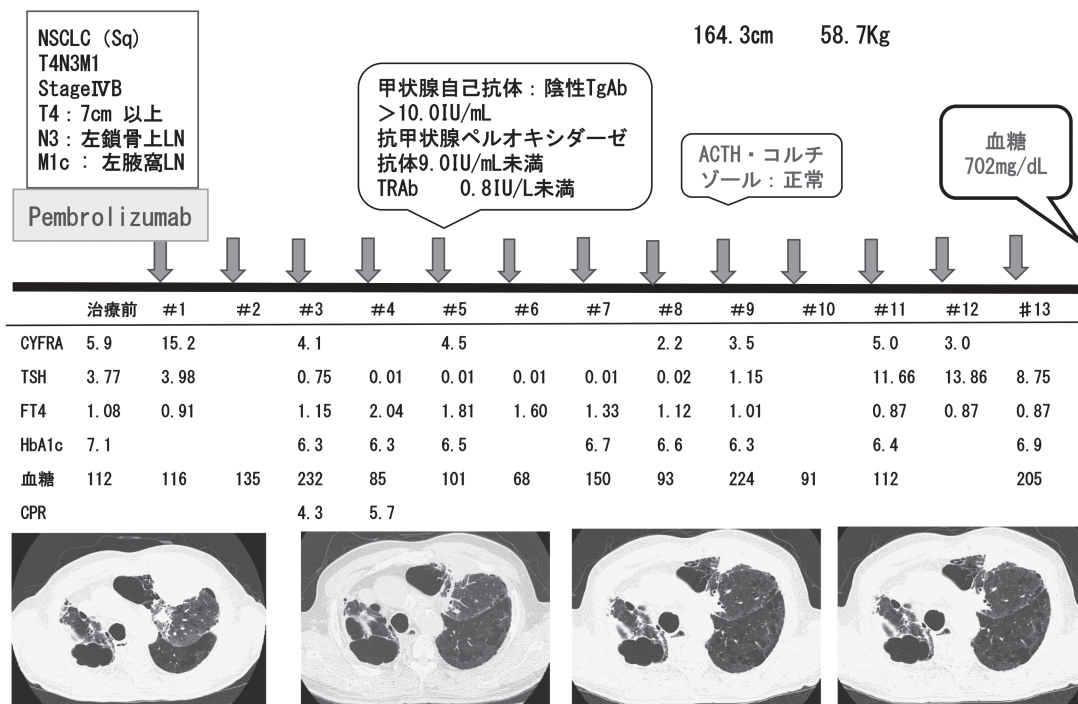


図3 治療経過（Pembrolizumab：症例4）

の日に血糖 702mg/dL, HbA1c 6.9%, ケトン体 1,884 μ mol/L, で抗 GAD 抗体 5.0U/mL 未満, 膵外分泌酵素の上昇は認めず劇症 1 型糖尿病と診断しインスリン治療した (表 1).

嗜好: 喫煙: 40本 \times 40年 (19~57歳) 機会飲酒.
既往歴: 57歳右肺切除術 (腺癌, T1N0M0) 左頸動脈60%狭窄.

家族歴: 特記事項なし.

結果・経過: 糖尿病性ケトアシドーシスとして生食及び持続インスリンシリンジポンプで静脈内投与にて改善し, 発症時血中 CPR 0.3/0.4ng/mL, 尿中 CPR 14.2 μ g/日であったが, 2週間後には血中 CPR <0.1/0.1ng/mL, 尿中 CPR 0.5 μ g/日と完全に枯渇していた. 通常の劇症 1 型より遅れて CPR が枯渇している. 劇症 1 型糖尿病発症後インスリンコントロールの上 Pembrolizumab 2 コース続行後無効となり, CBDCA-nab-PTX, RAM+DT の化学療法に変更したがその後も血中 CPR は 0.1ng/mL 未満と 1 年後も回復は認めなかった (表 2).

結 果

mTOR 阻害剤, 免疫抑制剤による 2 型糖尿病性ケトアシドーシス 3 例と免疫チェックポイント阻害剤による劇症 1 型糖尿病の経過を提示した.

考 察

mTOR 阻 害 剤 Everolimus, 免 疫 抑 制 剤 Tacrolimus による 2 型糖尿病性ケトアシドーシス, 免疫チェックポイント阻害剤の比較を表に示す (表 3).

症例 1 の mTOR 阻害剤である Everolimus は膵神経内分泌腫瘍, 転移・再発性乳がん, 結節性硬化症にも適応をもち高血糖の副作用があるが, grade 3 以上に関しては各種大規模試験 (RECORD-1: 274 例, RADIANT-3: 204 例, BOLENO-2: 482 例) 等で 4.4~5.9% であったが, 膵内分泌腫瘍や乳癌例での血糖上昇が高く腎細胞癌における糖尿病の発症や悪化は 2.7% との報告であった⁵⁾⁶⁾.

Everolimus は主に肝・腸管で代謝され, 肝:

表 1 入院時検査成績 (症例 4)

末梢血		血液生化学		糖尿病・内分泌検査	
WBC	9,270 / μ L	AST	196 U/L	血糖値	702 mg/dL
Neut	70.2 %	ALT	272 U/L	HbA1c	6.9 %
RBC	604万 / μ L	ALP	407 U/L	グリコアルブミン	39.6 %
Hb	17.8 g/dL	LDH	288 U/L	血中ケトン体	1,884 μ mol/L
Ht	55.4 %	γ GTP	198 U/L	血清浸透圧	352 mOsm/kg
Pl	17.5万 / μ L	CHE	350 U/L	内分泌学的検査	
血ガス		T-Bil	0.7 mg/dL	FT4	1.11 ng/dL
pH	7.424	TP	8.0 g/dL	TSH	4.19 μ IU/mL
pCO ₂	43.4 mmHg	Na	150 mEq/L	ACTH	49.1 pg/mL
PO ₂	80.1 mmHg	K	4.8 mEq/L	コルチゾール	28.1 μ g/dL
HCO ₃	27.9 mmol/L	Cl	103 mEq/L	カテコラミン分画: 正常範囲	
BE	3.4 mmol/L	Ca	11.6 mg/dL	PTH	1.1 pmol/L
Lac	16 mg/dL	BUN	51.4 mg/dL		
		Cr	1.21 mg/dL		

表 2 糖尿病関連検査 (症例 4)

インスリン分泌能	膵島関連自己抗体	上腹部 CT
インスリン 2.3 μ U/ml	抗 GAD 抗体 < 5.0 U/ml	膵に異常は認めず
空腹時血中 CPR < 0.3 ng/mL	インスリン抗体 < 125.0 nU/mL	
食事負荷後 CPR < 0.4 ng/mL	結合率 < 0.4%	膵酵素: 上昇認めず
尿中 CPR 14.2 μ g/日		Amy 129 U/L
2週間後	ウイルス抗体: 未施行	Lipase 45 U/L
空腹時血中 CPR < 0.1 ng/mL	HLA-haplotype	Elastase1 108 ng/dL
食事負荷後 CPR < 0.1 ng/mL	DRB1 09:01—DQB1 03:03	
尿中 CPR < 0.5 μ g/日		

CYP3A4, 腸管: CYP3A4によって代謝され糞中に排出されるため, 各分子標的薬に対する薬物動態の検討でも透析患者では正常腎機能患者と比較しやや低いかあるいはほぼ同等であると報告されている⁷⁾.

mTORC1の基質であるS6K1を欠損させたマウスにおいてβ細胞のサイズの低下がインスリン分泌低下を招き耐糖能悪化を引き起こすと報告されている⁸⁾. mTOR阻害剤の高血糖は, mTORを介するシグナル伝達が阻害されることでインスリン分泌低下を引き起こし高血糖になるといわれ, アルギニン負荷試験, グルコーストレースーを使用したインスリンクランプによってインスリン分泌と感度を評価したところ, 肝臓, 骨格筋, 脂肪組織のインスリン感受性には影響せず, インスリン分泌を障害して基礎肝糖新生が増加したという報告があり⁹⁾, mTORC2をより強く抑制することでインスリン抵抗性を惹起するとの報告もあるが¹⁰⁾いずれも可逆的であると想定されている. Everolimusは中止又はインスリン等でコントロール後grade 2まで血糖コントロールが改善した時点で再開できる. この症例でもインスリンリスプロ mix50の6単位と少量でコントロールでき, 間質性肺炎疑いで中断したときグリコアルブミン値が改善した点, 10ヵ月後もHbA1c 6.1%, グリコアルブミン 25.4%と血糖コントロール良好であり, 血中CPR 3.7ng/mLと内因性インスリンが保

たれ血糖管理は安定していた.

症例2・3は免疫抑制剤 Tacrolimusによる高血糖を呈した症例である. 強力な免疫抑制剤である TacrolimusはIL-2, 3, 4, 5やIFN-γなどのサイトカインの産生を抑制するがインスリン感受性亢進性サイトカインの分泌も抑制すると考えられインスリン抵抗性惹起されインスリン分泌不全の体質を有する患者に糖尿病を発症させると考えられている. TacrolimusはFK506結合蛋白質と複合体を作りカルシニューリンを阻害しT細胞の活性化を阻害するが, 膵β細胞にもFKBPが存在しインスリン発現を抑制する¹⁰⁾¹¹⁾. いずれも発症時はCPRの著明低下を認めケトアシドーシス例もあり注意が必要であるが, インスリン治療によりCPRも回復した(可逆性). 他の報告でも Tacrolimusによって誘発された膵β細胞の細胞毒性は可逆性でありインスリン分泌は改善するとされており¹²⁾, 症例3も総インスリン88単位であったが3ヵ月後CPRの回復が見られインスリン離脱しMetformin 1000mgだけで良好なコントロールが得られた.

一方, 症例4は抗PD-1抗体であるPembrolizumabによりひきおこされた劇症1型糖尿病である. 劇症1型糖尿病は2000年に確立した疾患概念で急激な発症, 初診時血糖 288mg/dLかつHbA1c 8.7%未満で発症時の尿中Cペプチド 10μg/日, 空腹時血清Cペプチド 0.3ng/mLかつグルカゴン負荷(ま

表3 薬剤性高血糖の比較

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性	80代 男性	80代 女性	20代 男性	70代 男性
基礎疾患	腎癌 透析中	リウマチ 乳頭部癌術後	SLE 強皮症 間質性肺炎	肺癌 膀胱癌
薬剤	Everolimus	Tacrolimus	Tacrolimus	Pembrolizumab
発症時血糖 (mg/dL)	600	502	337	702
HbA1c (%)	9.9	13.2	11.5	6.9
血中ケトン (μmol/L)	39	327	3,695.4	1,884
CPRindex	1.2	0.94	0.67	0.04
尿中CPR (μg/日)	透析のため尿-	5.8	13.2	14.2→0.5
退院時治療	50mix 6単位	DPP4+G9単位	88単位/日	34単位/日
経過後	同様		Insulin 離脱 MET	同様
経過後CPR (ng/mL)	3.7		3.1	0.1未満
	可逆性	可逆性	可逆性	不可逆性

たは食後2時間後)血清Cペプチド0.5ng/mLと枯渇し生命に関わる重症糖尿病である。免疫チェックポイント阻害剤に関して、危惧される種々の免疫関連有害事象を図に示す¹³⁾(図4)。抗PD-1抗体はT細胞上のPD-1とPD-1のリガンドとの結合を選択的に阻害しT細胞の活性化及び増殖能を維持する。自己免疫性1型糖尿病のモデル動物である non-obese diabetic (NOD) マウスにおいて抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体の投与により抗PD-1/PD-L1経路をブロックすると膵島炎をおこすことが以前から示され¹⁴⁾、ヒトでも膵組織の免疫化学的分析にて免疫チェックポイント阻害剤投与後に膵島にT細胞が浸潤し1型糖尿病発症の機序となっていることが報告された¹⁵⁾。免疫チェックポイント阻害剤に関する種々の免疫関連有害事象の中でも劇症1型糖尿病・1型糖尿病は発症が急激で、7割以上がDKAで発症しCPRは84%が低いか検出不能であり、発症までの期間がまちまちで海外では自己抗体が半数であるが本邦の自己抗体陽性率は少なく予知は難しい³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。膵島の炎症のため回復しない例が多い(不可逆性)。日本人1型糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究委員会の報告でも Nivolumab22例の検討ではあるが薬剤投与から発症までの平均期間155日(13~504)日とかなり幅があり、尿中CPR 4.1

(1.4~9.4) $\mu\text{g}/\text{日}$ で50%が急性1型糖尿病、50%が劇症1型糖尿病で発症が急激であること、膵島関連自己抗体は1例のみで予測がつきづらく、通常の劇症よりCPRが遅れて完全枯渇することが多く、薬剤中止後数か月たって発症したケースもあるため本人・家族への注意及び医療従事者・スタッフへの啓蒙が重要と思われる¹⁸⁾。

当院の2015年~2020年の過去5年間の1型糖尿病病性ケトーシス・ケトアシドーシスでの入院は47件34人であるが、劇症1型は4例でそのうち2例が免疫チェックポイント阻害剤によるものであり治療の遅れが生命の危険となりうるため一層の注意喚起が必要である。

結 語

薬剤性(mTOR阻害剤、免疫抑制剤、免疫checkpoint阻害剤による高血糖は多く発症時期が不定期であるため患者教育と早期治療介入が必要である。

特に抗PD-1抗体阻害剤は内因性インスリン(CPR)の完全枯渇が不可逆性であり、1型又は劇症1型糖尿病の発症が多く重篤である。症例数も増えてきており一層の注意が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

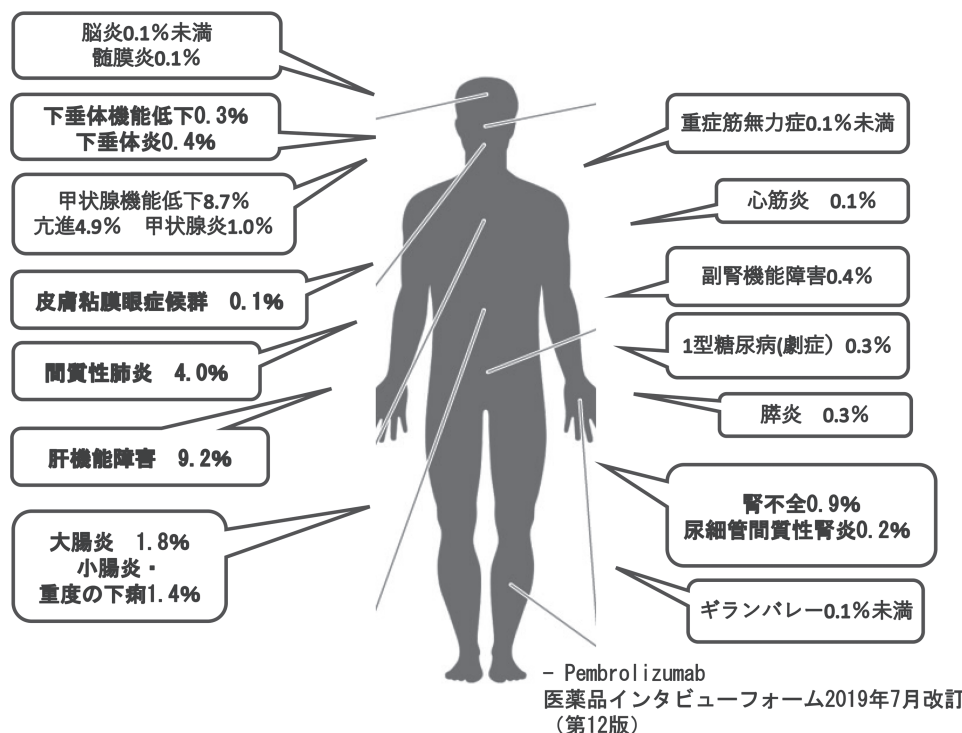


図4 免疫関連有害事象

文 献

- 1) Konishi H, Shirakawa J, et al : Drug-induced hyperglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database : association of everolimus use with diabetes. *Endocr. J.* **66**(6) : 571-574, 2019.
- 2) Akaza H, Kurihara R, et al : Post-marketing observational study everolimus in patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **49**(10) : 956-964, 2019.
- 3) Baden MY, Imagawa A, et al : Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy. *Diabetol. Int.* **10** : 58-66, 2018.
- 4) Barroso-Sousa R, Barry WT et al : Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Difference Immune Checkpoint Inhibitor Regimens ; A Systemic Review and Meta-analysis. *JAMA Onco.* **4** : 173-182, 2018.
- 5) Monfzer RJ, Escudier B, et al ; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **372** : 449-456, 2008.
- 6) Pavel ME, Hainsworth JD, et al : Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome(RADINT-2) : a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* **378** : 2005-2012, 2011.
- 7) Thiery-vuillemin A, Curtit E, et al : Hemodialysis does not affect everolimus pharmacokinetics : two cases of Patients with metastatic renal cell cancer. *Ann. Oncol.* **23** : 2992-2993, 2012.
- 8) Pende M, Kozma SC, et al : Hypoinsulinemia, glucose intolerance and diminished beta-cell size in S6K1-deficient mice. *Nature* **408** ; 994-997, 2000.
- 9) Tanimura J, Nakagawa H, et al : The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr. J.* **66** : 615-620, 2019.
- 10) Lamming DW, Ye L, et al : Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* **335** : 1638-1643, 2012.
- 11) Tamura K, Fujimura T, et al : Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* **59** ; 1606-1613, 1995.
- 12) Maruyama K, Chujo D, et al : Tacrolimus-induced diabetic ketoacidosis with subsequent rapid recovery of endogenous insulin secretion after cessation of tacrolimus : A case report with review of literature. *Medicine* **98** : e16992 2019.
- 13) Pembrolizumab インタビューフォーム2020. 3改訂
- 14) Ansari MJ, Salama AD, et al : The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J. Exp. Med.* **198** : 63-69, 2003.
- 15) Yoneda S, Imagawa A, et al : T-Lymphocyte Infiltration to Islets in the Pancreas of a Patient Who Developed Type 1 Diabetes After Administration of Immune Checkpoint Inhibitors. *Diabetes Care* **42**(7) : e116-e118, 2019.
- 16) Jeroen MK, Pen JJ, et al : Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus : a case report and systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* **181**(3) : 363-374, 2019.
- 17) Akturk HK, Kahramangil D, et al : Immune checkpoint inhibitor - induced Type 1 diabetes : a systematic review and meta - analysis. *Diabet. Med.* **36** : 1075-1081, 2019.
- 18) 日本人1型糖尿病の成因, 診断, 病態, 治療に関する調査研究委員会 : 抗PD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴及び臨床経過に関する調査報告. *糖尿病* **62**(1) : 37-46, 2019.

<Abstract>

Characteristics of drug-induced hyperglycemia due to mTOR inhibitors, Immunosuppressants, or Immune checkpoint inhibitors

Kyoko Watanabe¹, Ayako Makita², Katsuhiko Miyashita², Tadasu Takenaka³, Naoyuki Gamo⁴, Yoshinobu Koyama⁵, Shinobu Hosokawa⁶ and Nobuhiko Hayakawa¹
¹Department of Diabetes and Endocrinology, ²Department of General Internal Medicine, ³Department of Urology, ⁴Department of Nephrology, ⁵Department of Rheumatology, ⁶Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Okayama Hospital

The number of cases of hyperglycemia induced by molecular-targeted drug, immunosuppressants, and/or immune checkpoint inhibitors, are increasing. Among such drugs which are frequently used for unresectable cancers and connective tissue disorders, immune checkpoint inhibitors may induce endocrine disorders as immune-related Adverse Events (irAE) with higher frequency and acute onset which is considered to have higher risks for severe symptoms of type 1 and fulminant type 1 diabetes

mellitus. The majority of cases were related to anti-PD-1 antibody or anti-PD-L1 antibody with estimated frequency of onset of 0.2-2% which accompanies various periods from treatment to onset ranging from one week to over one year. In this document, we report the characteristics and course of symptoms of type 2 diabetic ketosis induced by Everolimus (mTOR Inhibitor) or Tacrolimus (immunosuppressant) and fulminant type 1 diabetic ketosis induced by immune checkpoint inhibitor.