

特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度

薬剤性高血糖

昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

山本 剛史 平野 勉

はじめに

糖尿病の成因は多岐にわたる。遺伝的素因と環境的素因が強く影響して糖尿病を発症することがわかっている。環境的素因としては運動不足や過食による肥満などが一般的であるが、臨床の現場では医原性糖尿病を見ることも少なくない。近年、各種疾病に対する薬物治療の多様化とともに多くの薬剤が高血糖を起こすのを目の当たりにする（表1）。本稿では各科で使用する高血糖を誘発する可能性のある薬剤について述べていく。

副腎皮質（ステロイド）ホルモン

化学療法に広く使用されるほか、膠原病や喘息発作などのアレルギー疾患や炎症性疾患への抗炎症効果のために使用される薬剤である。本薬剤は様々なメカニズムで高血糖を誘発することが分かっている。筋肉でのインスリン受容体の働きを弱めるほか、GLUT4という糖を筋細胞内へ取り込む輸送担体のはたらきも弱める。また、膵 α 細胞からのグルカゴン分泌を増やすことで肝臓での糖新生が亢進し、膵 β 細胞ではインスリン分泌が抑制される。本薬剤はインスリン抵抗性だけでなく、インスリン分泌の低下を引き起こす。

ステロイドによる耐糖能悪化時には、肝臓でのグリコーゲン合成も亢進するため、早朝空腹時血糖は正常からやや低下し、食後に血糖が上昇することが多い。そのため夕食前もしくは食後血糖のモニタリングが重要となる。ステロイド糖尿病の血糖動態を持続血糖測定（CGM）でモニタリングした1例を提示する（図1）。プレドニゾンなど短～中時間作用型のステロイドの場合、朝に使用することが多く、ステロイドの効果発現が数時間後に最大となる

ことから、特に昼から夜の食後血糖が上昇するのが一般的であり、本症例でも昼食後、夕食後に高血糖を呈していることが分かる。

ステロイドが糖代謝に及ぼす影響は糖質コルチコイドによって強さや持続時間が異なる。各副腎ホルモンの糖質コルチコイド作用についてまとめた（表2）。臨床の現場では、単回の投与でもデキサメサゾンやベタメサゾンはその効果が36～54時間持続すること、セレスタミン[®]にもデキサメサゾンがプレドニン換算で2.5 mg程度入っており、漫然と使用すると高血糖を誘発することを覚えておきたい。

治療はインスリン投与が基本となる。血糖値を1日3～4回測定し、最初はスライディングスケールで始めることが多い。血糖が連続的に180 mg/dlを超すことがでてきたら定時のインスリンを開始する。食後血糖上昇が主体であるため、速効型もしくは超速効型インスリンの各食前投与が有効である。また、化学療法で食欲不振が認められる場合は、超速効型インスリンの食後打ちにし、食事量に合わせたインスリン量の調節を行うとよい。早朝空腹時血糖が140 mg/dlを超す場合は持効型インスリンも併用する。ステロイドによる血糖上昇は予測が困難なため、短期間の使用であれば、スライディングスケールのみで十分だが、長くなる場合は、後追いになるのを防ぐために漫然とスライディングスケールを続けず、食後血糖を見ながらインスリン量を調節したほうが良い。また、化学療法を継続して行う場合は、前回増量となったインスリン量を参考にし、あらかじめインスリン量を増やすことを考える。

基本的にインスリンの適応となるが、食後血糖上昇が軽度な場合は内服薬でもコントロールすることがある。食後血糖を抑制する α グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬を使用するのが良い。最近では低血糖

表 1 高血糖を起こしうる薬剤

| インスリン分泌低下 | |
|---------------|--|
| 利尿薬 | サイアザイド系利尿薬, ループ利尿薬 |
| 抗痙攣薬 | フェニトイン |
| 抗癌薬 | L-アスパラギナーゼ |
| 分子標的薬 | mTOR 阻害薬：エベロリムス, テムシロリムス, ABL チロシンキナーゼ阻害薬：ニロチニブ マルチキナーゼ阻害薬：スニチニブリンゴ酸塩 |
| 抗生剤 | ガチフロキサシンおよびその他のニューキノロンなど |
| 抗原虫薬 | ベンタミジン |
| 免疫抑制薬 | シクロスポリン, タクロリムスなど |
| B 遮断薬 | (インスリン抵抗性増加効果もある) |
| 低血糖症治療薬 | ジアゾキサイド |
| インスリン抵抗性増加 | |
| ステロイドホルモン | |
| インターフェロン | (1 型糖尿病発症の報告も多数ある) |
| 抗ウイルス薬 | リバビリン |
| ホルモン薬 | エストロゲン, プロゲステロン, アドレナリン作動薬, 成長ホルモン, グルカゴン |
| LH-RH アゴニスト | 酢酸リュープロレリン, ゴセレリン酢酸塩 |
| 抗アンドロゲン薬 | ステロイド製剤：酢酸クロルマジノン 非ステロイド製剤：ビカルタミド |
| HIV プロテアーゼ阻害薬 | インジナビル, ネルフィナビル, リトナビルなど (リポジストロフィー (脂肪蓄積) を効率に惹起) |
| 抗精神薬 | オランザピン, フマル酸クエチアピン (これらの薬剤は糖尿病には禁忌) |
| その他 | |
| 抗結核薬 | リファンピシン |
| その他 | ボルテゾミブ, ゲムツズマブオゾガマイシン, シスプラチン, ドキソルビシン バクリタキセル, シクロホスファミド |

を起こしにくい DPP-4 阻害薬も良い適応となる。

抗癌薬 (L-アスパラギナーゼ：ロイナーゼ[®])

白血病などに用いられる抗腫瘍薬である。血中の L-アスパラギンを分解することにより、アスパラギンを栄養とする腫瘍細胞を縮小させる。このアスパラギン減少効果により、膵β細胞ではインスリン分泌が低下する。インスリン分泌不全となり、重篤な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした報告もある¹⁾。

分子標的薬 (mTOR 阻害薬, ABL チロシンキナーゼ)

がんの分子生物学の進歩により近年成長著しい分

野であり、今後も同種薬剤が広く一般的に使われるようになると予想される。

IGF-1 は腫瘍増大因子であり、IGF-1 受容体を介するシグナルを阻害することで抗腫瘍効果を示す薬剤である。IGF-1 受容体を介するシグナルは phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 活性, AKT, mammalian target of rapamycin (mTOR) などの細胞内伝達物質の活性化することでその作用を発現する。IGF-1 とインスリンは、受容体と細胞内伝達物質が共通のものが多く、IGF-1 シグナルを阻害することによって高血糖を引き起こしうる (図 2)。

エベロリムス (アフィニトール[®]) やテムシロリムス (トーリセル[®]) に代表される mTOR 阻害薬は、

インスリン受容体からのシグナル伝達が阻害されることでインスリン分泌の低下を引き起こし、高血糖になる。テムシロリムスでは20%強の症例で高血糖を呈すると言われている²⁾。腎機能障害合併例では高血糖を生じやすく、一時的な使用であれば、耐糖能異常は可逆的であると言われている。

ABL チロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブ (タシグナ[®]) はチロシンキナーゼ活性を有する ABL 蛋白を阻害することで PI3K/Akt, RAS などのシ

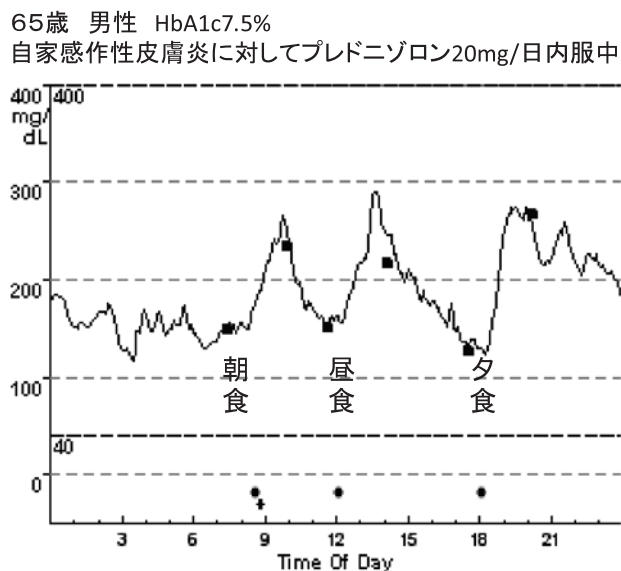


図 1 CGM で見たステロイド糖尿病の 1 例

グナル伝達を不活性化させる。ニロチミブで治療された CML 患者の 10% で高血糖を認めた。同種の薬剤であるイマチニブ、ダサチニブでは高血糖の報告は少ないため、糖尿病や膵炎の既往があるような患者ではこれらの薬剤の使用が勧められる。

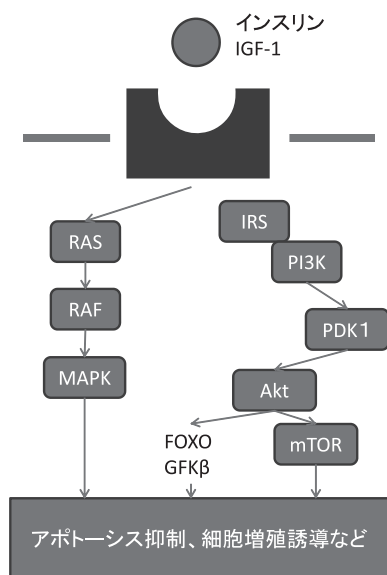


図2 インスリン、IGFシグナルによる細胞増殖経路
IGF-1: insulin-like growth factor1, IRS: insulin receptor substate, PI3K: phosphatidyl inositol 3-kinase, PDK-1: 3-phosphoinositide-dependent kinase 1, mTOR: The mammalian target of rapamycin, FOXO: forkhead transcription factor, GSK- β : glycogen synthase kinase-3 β

表 2 ステロイド薬の薬効時間と力価

| ステロイド | 血中半減期 (時間) | 生物学的半減期 (時間) | 糖質コルチコイド 作用 | 同等力価投与量 (mg) |
|--|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| コルチゾン | 1.2 ～ 1.5 | 8 ～ 12 | 0.8 | 25 |
| ヒドロコルチゾン (コートリル, ハイドロコトーン, ソルコーテフ) | 1.2 ～ 1.5 | 8 ～ 12 | 1 | 20 |
| プレドニゾロン (プレドニン) | 2.5 ～ 3.3 | 12 ～ 36 | 4 | 5 |
| メチルプレドニゾロン (メドロール, ソルメドロール) | 2.8 ～ 3.3 | 12 ～ 36 | 5 | 4 |
| デキサメサゾン (デカドロン) | 3.5 ～ 5.0 | 36 ～ 54 | 25 ～ 30 | 0.5 |
| ベタメサゾン (リンデロン, セレスタミン*) | 3.5 ～ 5.0 | 36 ～ 54 | 25 ～ 30 | 0.5 |

*セレスタミン 1 錠中にはベタメサゾン 0.25 mg 含有

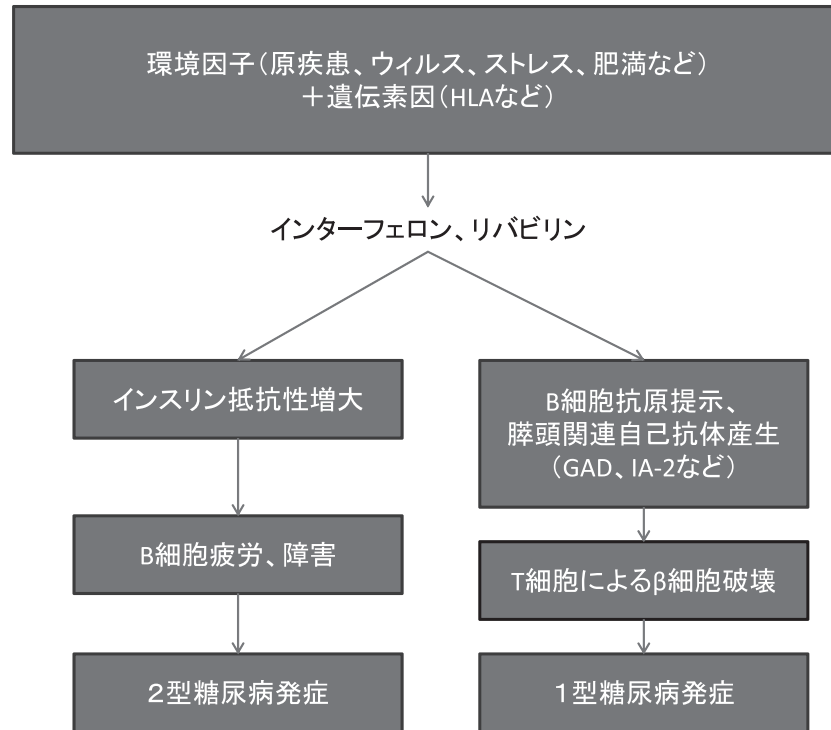


図 3 インターフェロンと糖尿病発症の増加の関係

免疫抑制薬

シクロスポリン（サンディミュン[®]、ネオーラル[®]）、タクロリムス（プロGRAF[®]）は移植後の免疫抑制や自己免疫疾患などに用いられる。これらの薬剤はシクロフィリンやFK506 結合蛋白 12 と結合したうえで、カルシニューリンと結合しその効果を阻害する。T 細胞の活性を低下させるほか、膵β細胞内でのインスリン mRNA の転写発現を抑制しインスリン分泌の合成、分泌低下を起こす。シクロスポリンよりタクロリムスのほうが新規糖尿病発症は 4 倍多いと言われている。

インターフェロン

IFN は抗ウィルス作用のほかに細胞増殖抑制作用や免疫調整作用があり腎癌や多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病や慢性 C 型活動性肝炎などの治療に用いられる。本薬剤の使用により耐糖能の悪化のほか、1 型糖尿病の発症に関与していると言われている。IFN により細胞性免疫が活性化することが原因とされる（図 3）。特に 1 型糖尿病疾患感受性 HLA

である DR4 や DR9 を有している症例では IFN 導入後に 1 型糖尿病を発症する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。

ホルモン薬

LH-RH アゴニスト、抗アンドロゲン薬

男性ホルモン依存性癌である前立腺癌に用いられるアンドロゲン抑制療法として用いられる。LH-RH アゴニストの酢酸リュープロレリン（リュープリン[®]）やステロイド骨格を有する抗アンドロゲン薬の酢酸クロルマジノン（プロスター[®]）、非ステロイド製剤であるピカルタミド（カソデックス[®]）が主たるものである。ピカルタミドは耐糖能に与える影響は少ないと言われている。その他の薬剤はテストステロン合成を抑制することで男性性腺機能を低下させたり、もともと薬剤が持つ黄体ホルモン作用によってインスリン抵抗性が惹起されることが予想される（図 4）。

HIV プロテアーゼ阻害薬

抗 HIV 療法として用いられるプロテアーゼ阻害薬

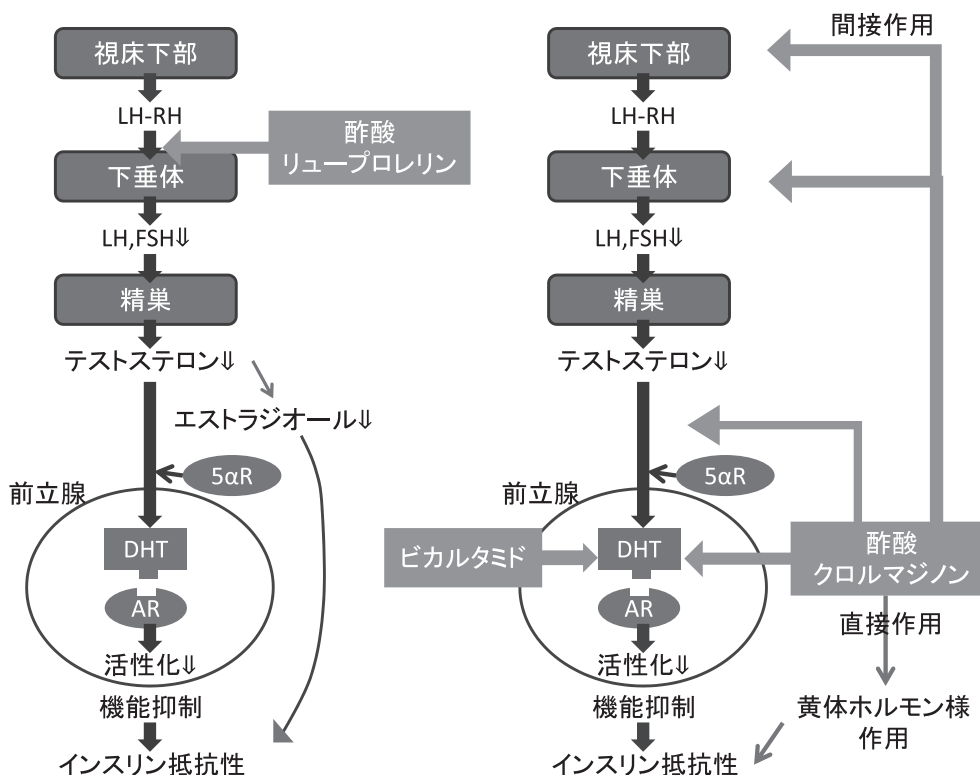


図 4 アンドロゲン抑制療法による糖尿病発症のメカニズム

は四肢顔面臀部の脂肪萎縮，中心性肥満，内臓脂肪蓄積を特徴とするリポジストロフィーを引き起こす。リポジストロフィーは遊離脂肪酸の増加やアディポサイトカインの分泌異常を引き起こし，糖代謝脂質代謝を悪化させる。また，骨格筋細胞や脂肪細胞に糖取り込みをおこなうグルコーストランスポーター 4 の活性を直接的に抑制することも報告されており，これらの作用で耐糖能を増悪させる（図 5）。

抗精神薬

精神病患者では，一般的に糖尿病の発症リスクが 2 倍程度健常者より高いことが報告されている³⁾。一方，第 2 世代の向精神薬は，錐体外路症状が少なく，有効性も高いため第一選択薬として用いられることが多いが，その副作用として糖尿病を発症させるリスクがあることが示唆されている。2004 年には米国精神医学会と米国糖尿病学会などにより抗精神薬と肥満，糖尿病に関するコンセンサス・ステートメントが発表された（表 3）。本系統の薬剤により脳内のグルコーストランスポーター（GLUT）1, GLUT3

による糖取り込みが阻害される可能性が示唆された報告はあるが，少なくとも膵β細胞への影響はないとされる。薬剤による体重増加による 2 次的なインスリン抵抗性が関与しているとも言われている。

HMGCoA 還元酵素阻害薬（スタチン）

多くのスタチンによる大規模臨床研究では，糖尿病に対する影響はほとんどないというのが欧米のスタンスである。一方，国内ではスタチンにより耐糖能異常を呈する症例が数多く報告されており，インスリン分泌能に与えるスタチンの影響も無視できないという声が上がっている。実際，膵β細胞のセルラインや単離膵頭にスタチンを投与した場合，高濃度になるとスタチンによるブドウ糖反応性のインスリン分泌が低下することが報告されている。ただし，非生理的高濃度による変化であり，常用量での使用は問題ないと考えられるが，各薬剤メーカーからは耐糖能異常を惹起する可能性が否定しきれず，スタチン開始後は経過観察するように添付文書に記載されている。

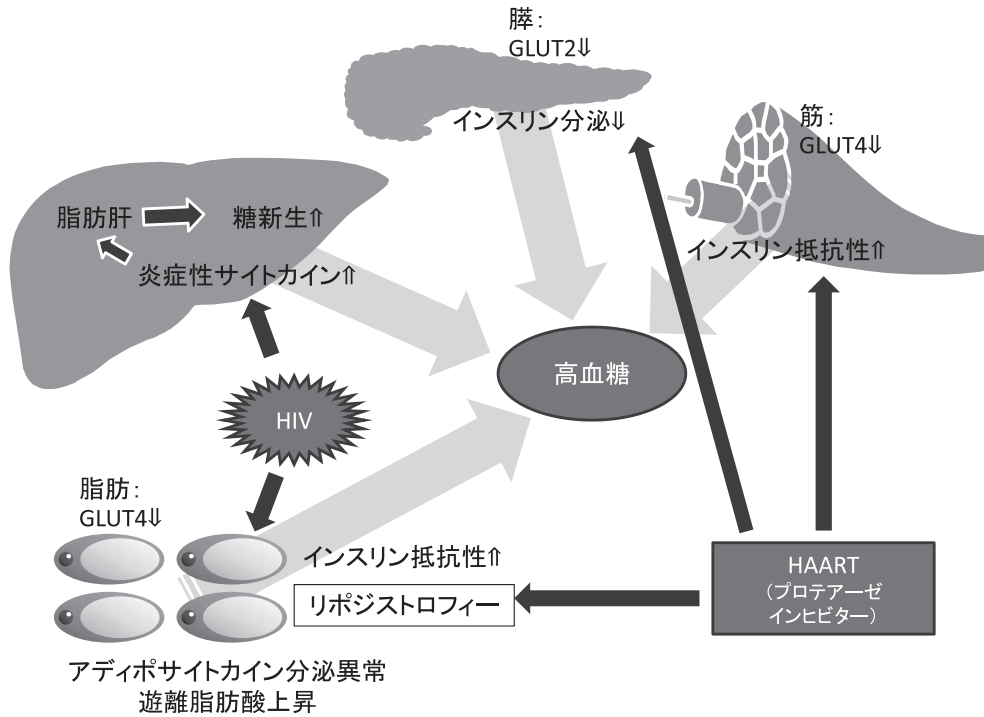


図 5 HIV プロテアーゼ阻害薬による糖尿病発症のメカニズム

表 3 各抗精神病薬による代謝への影響

| 薬剤 | 体重増加 | 糖尿病リスク | 脂質代謝異常 |
|-----------------------|------|--------|--------|
| クロザピン (クロザリル®) | +++ | + | + |
| オランザピン (ジプレキサ®) | +++ | + | + |
| リスペリドン (リスパダール®) | ++ | ? | ? |
| クエチアピン (セロクエル®) | ++ | ? | ? |
| アリピプラゾール (エビリファイ®) | + | - | - |
| ジプラジドン (本邦未発売) | + | - | - |

+ : 増加 - : 影響なし ? : 意見が分かれる

おわりに

以上に述べてきたように、臨床で多用する薬剤の中でも耐糖能異常を呈するものが数多くある。これ

らの薬剤を使用する場合は定期的に HbA1c などの経過観察を怠らず行い、その薬剤が原因と判断した時には薬剤のメリットとデメリットのバランスを考えて、薬剤を中止、継続するか判断する必要がある。また、高血糖が持続する場合は、動脈硬化や細小血管障害などの糖尿病合併症を起こすほか、易感染性や高血糖性昏睡を引き起こすことがあるため、糖尿病専門医へコンサルトされたい。

文 献

- 1) Roberson JR, Raju S, Shelso J, *et al.* Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1207-1212.
- 2) Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, *et al.* Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol*. 2008;19:1387-1392.
- 3) Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2002;22:841-852.