

## 1型糖尿病

### **概要**

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として1型糖尿病が認められる。発症頻度は1%未満であり、他の免疫関連有害事象に比べ高頻度とはいえない。しかし1型糖尿病は膵β細胞機能廃絶が不可逆であること、また急激に血糖が上昇し、適切な治療を行わなければ生命予後に影響することから、早期診断と早期の治療(インスリン治療)開始が必要である。免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は抗CTLA-4抗体よりも、抗PD-1抗体による場合が多い。

### **症状**

口渇、多飲、多尿などの高血糖症状を認め、さらに進行すると全身倦怠感、意識障害、昏睡などのケトーシス・ケトアシドーシスによる症状を呈する。

### **診断・検査所見**

血糖は高値を示し、1000 mg/dL 近くになる例も報告されている。200-300 mg/dL で発見される場合もある。尿糖も陽性となる。

尿ケトン体・血中ケトン体は上昇し、ケトーシス、さらに進行するとケトアシドーシスを示す。

HbA1c は高値である場合が多いが、高血糖の程度に比較して上昇が軽度である場合もある。血中Cペプチドは経時的に低下する。GAD抗体は陰性のことが多い。

### **治療**

インスリン治療を行う。中等症以上ではケトーシス・ケトアシドーシスを合併することが多く、インスリン少量持続静脈内投与および生理食塩水の輸液による脱水、高浸透圧の補正と電解質管理が必要となる。ケトーシス・ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。軽症例では皮下注射による治療が可能な場合もある。

さらに、軽症・中等症の時点で1型糖尿病と診断することが重要である。免疫チェックポイント阻害薬投与開始前、及び投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。測定値は当日主治医(腫瘍治療担当医)が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126 mg/dl以上、あるいは随時200 mg/dl以上)を認めた場合は、可及的速やかに糖尿病を専門とする医師(不在の場合は担当内科医)にコンサルトし、糖尿病の確定診断を行う。また、患者には、1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状について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または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

また、薬理量のグルココルチコイド投与は、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。また、他の

副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う。

インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

#### **参考資料**

- 1) Ikegami H, Kawabata Y, Noso S. Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetology Int* 2016; 7(3): 221–227.
- 2) Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al., Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy. *Diabetology Int* 2018, *in press*.