

症 例

透析患者における分子標的薬 (Everolimus) による高血糖高浸透圧症候群の1例

岡山赤十字病院 総合内科¹⁾, 泌尿器科²⁾, 腎臓内科³⁾, 糖尿病・内分泌内科⁴⁾, 小林内科診療所⁵⁾

渡辺 恭子¹⁾, 山下 真弘²⁾, 蒲生 直幸³⁾, 牧田 文子¹⁾,
藤原 隆行¹⁾, 早川 信彦⁴⁾, 宮下 雄博¹⁾, 岡崎 守宏¹⁾,
原口 総一郎⁵⁾, 小林 完治⁵⁾

(令和元年10月2日受稿)

要 旨

症例は83歳の男性。24年前糖尿病指摘され5年前からリナグリプチン、ボグリボース内服し近医で透析中。2年前左腎癌 (pT3N0M0) にて後腹膜鏡下左腎摘術。1年前多発肺転移が出現し、スニチニブ・アキシチニブ・パゾパニブが無効であり、エベロリムス (Everolimus) に変更した。投与後肺転移巣は縮小傾向であったが、随時血糖が2週目 350mg/dL, 4週目 425 mg/dL, 8週目 600mg/dL となり口渇・全身倦怠感が出現し当科紹介となった。グリコアルブミン 43.7%, 血中ケトン体 39 μ mol/L, インスリン持続静脈投与にて改善し血糖 91/271mg, CPR (内因性インスリン) 1.1/1.3ng/mL, CPRindex1.2 Δ CPR0.2で高齢のためインスリンリスポロ混合製剤50の1回打ちで退院し、継続治療しているが、10か月後も CPR の枯渇はなく、少量のインスリンでコントロール良好である。mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤は mTOR を介するシグナル伝達を阻害するためのインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の惹起の両方による糖尿病の悪化に注意が必要である。

Key words : Everolimus, Hemodialysis, Hyperglycemia Hyperosmotic Syndrome, mTOR-inhibitor, Renal cell carcinoma

緒 言

日本透析学会の報告によると透析患者は2017年末で334,505人と増加しており¹⁾, 透析患者において腎細胞癌は健常人と比較して男性で14.3倍, 女性で17.1倍発生率が高いといわれている²⁾。一方で様々な合併症を持っており, 治療には特別な配慮を要することが多い。分子標的薬での治療は副作用が少なく比較的安全に使用できるが, 透析患者への使用報告例は少ない。この度, 腎細胞癌の肺転移に対し, Everolimus により血糖 600mg/dL (grade4) の高血糖を呈したものの少量のインスリン治療によって治療継続し, 10か月後も良好な血糖コントロールを得ている症例を報告する。

症 例

症 例 : 83歳, 男性。

主 訴 : 口渇, 全身倦怠感。

現病歴 : 50代後半に糖尿病指摘され, 他院にて内服治療。75歳時溢水, 肺水腫にてシャント増設し, 血液透析導入となっていた。2年前当院泌尿器科に紹介され造影CTにて45mmの腫瘍を認め, 後腹膜鏡下左腎摘出術を受けていた。1年後肺転移が出現したため, スニチニブリンゴ酸塩 25mg投与するも血小板減少と肺転移の増大にて, 5か月後アキシチニブ 10mgに変更するも7か月後肺転移の増大にて, パゾパニブ 800mgに変更したが効果なく9月に Everolimus 10mg開始した (図1)。随時血糖が2週目 350mg/dL, 4週目 425mg/dL, 8週目 600mg/dL と著明高値を認め当科紹介となった。既往歴 : 糖尿病性腎症にて血液透析。

家族歴 : 特記事項なし

内服薬 : リナグリプチン 5 mg, ドキサゾシンメシル酸塩 2 mg, ボグリボース 0.9mg, ニフェジピン

徐放錠 10mg, ミチグリニド 15mg, 沈降炭酸カルシウム 3.0g, 葉酸 5 mg.

現 症：意識やや朦朧, 158.0cm, 43.5kg, BMI 17.4, 血圧 165/80mmHg, 脈拍 90, SPO₂ 96%, 体温 37 度, 口唇・口腔内乾燥著明, 皮膚ツルゴール低下, 胸部呼吸音清明, 心音整, 腹部平坦, 浮腫なし. 血液検査所見：血糖 600mg/dL, HbA1c 9.9%, グリコアルブミン 43.7%, 血中 CPR 5.9ng/mL, 血中ケトン体 39 μ mol/L, 血清浸透圧 312mOs/kg, pH 7.384, WBC 4,860/ μ L, RBC 371万/ μ L, Hb 10.9g/dL, Ht 34.9%, Pl 16.3万/ μ L, TP 6.9 g/dL, Alb 3.2 g/dL, AST 20U/L, ALT 13U/L,

LDH 284U/L, γ GTP 19U/L, Na 133mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 95mEq/L, BUN 41.1mg/dL, Cr 8.09mg/dL, CRP 0.62mg/dL (表 1).

経 過：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 と少量で開始し, 簡易血糖測定で 1 時間ごと測定：600mg/dL 以上測定できず \rightarrow 502mg/dL \rightarrow 408mg/dL \rightarrow 293mg/dL \rightarrow 163mg/dL と順調に血糖が下がり状態も安定したため, 糖質補液に変更してインスリンリスプロ 3 単位皮下注射し食事開始した. 血

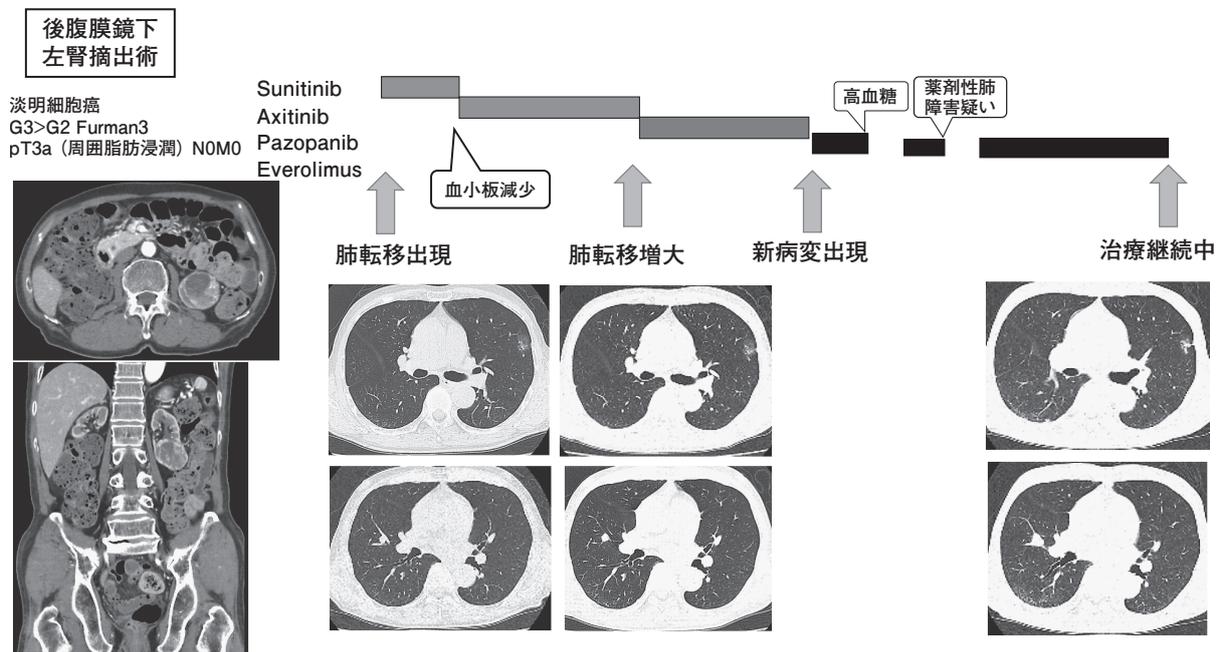


図 1

表 1

末梢血		生化学検査		糖尿病関連検査	
WBC	4,860/ μ L	AST	20 U/L	血糖値	600 mg/dL
Neut	81.5 %	ALT	13 U/L	HbA1c	9.9 %
RBC	371 万/ μ L	ALP	421 U/L	グリコアルブミン	42.7%
Hb	10.9 g/dL	LDH	294 U/L	血中ケトン体	39 μ mol/L
Ht	34.9 %	γ GTP	19 U/L	血清浸透圧	312 mOs/Kg
Pl	16.3 万/ μ L	Amy	95 U/L	抗 GAD 抗体	5.0 U/mL 未満
血ガス (静脈血)		T-Bil	0.7 mg/dL	内分泌学的検査	
pH	7.386	TP	8.0 g/dL	FT4	2.04 ng/dL
pCO ₂	42.1 mmHg	Na	133 mEq/L	TSH	1.5 μ IU/mL 未満
pO ₂	49.8 mmHg	K	4.6 mEq/L	ACTH	84.0 pg/mL
HCO ₃	24.6 mmol/L	Cl	95 mEq/L	コルチゾール	17.7 μ g/dL
BE	0.0 mmol/L	Ca	8.9 mg/dL	カテコラミン 3 分画：著変なし	
Lac	9 mg/dL	BUN	41.1 mg/dL	PTH インタクト	113 pmol/L
		Cr	8.08 mg/dL		
		CRP	0.62 mg/dL		

清Kは4.6mEq/Lから2時間後で4.4mEq/Lで腎不全患者であり、補正はしなかった。

翌日は透析日でCTR 48.5%、体重 44.5kg (DW 42.5kg) 除水 2,200mL/4 hr 施行したが透析中も血圧120~150mmHgで推移し問題なく終了した。血糖(食前/食後2時間)91・271mg/dL, CPR 1.1/1.3ng/mLでCPRindex 1.2 Δ CPR 0.2で内因性インスリンは枯渇していなかった。インスリンリスプロ5-5-4単位各食直前、インスリングルルギン3単位と比較的少量のインスリンで血糖コントロール良好となり、一人暮らしであったため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。1月スリガラス陰影出現にて薬剤性肺障害が疑われたため再び中断し、3月スリガラス影改善かつ肺転移の増大を認めため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2)。

考 察

mTOR 阻害剤である Everolimus は、膵神経内分泌腫瘍、転移・再発性乳癌、結節性硬化症にも適応をもち、高血糖の副作用があるが³, grade3 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^{3)~5)}。

Everolimusは主に肝・腸管で代謝され、肝：CYP 3A4, 腸管：CYP 3A4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おり⁶⁾, 大前らの4名の透析患者の転移性腎癌に対する mTOR 阻害剤の治療経過では高血糖の有害事象は認められなかった⁷⁾。

淡明細胞型腎細胞癌では von Hippel Lindau (VHL) 遺伝子(癌抑制遺伝子)変異により VHL 蛋白が不活性化され、結果的に多くの遺伝子群が発現され淡明細胞型腎細胞癌の発症進展に関与しているとの経路とホスファジリノシトール3-キナーゼ (PI3K) 経路が活性化され、最終的に mTOR が活性化されてその結果転写因子 HIF などのタンパク合成が更新し細胞分裂, 細胞増殖, 血管新生が誘導されると考えられているため⁸⁾, mTORC1 の抑制による細胞増殖抑制やタンパク合成抑制を介して抗がん作用を発揮する Everolimus がこの症例では特に有用であったと思われる⁹⁾。

一方で、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 Everolimus はオッズ比 (ROR 8.56, 95%CI 7.65-9.57) でステロイド (ROR 3.96, 95%CI 3.66-4.28) やタクロリムス (ROR 3.51, 95%CI 3.17-3.89) よりも高血糖の関連

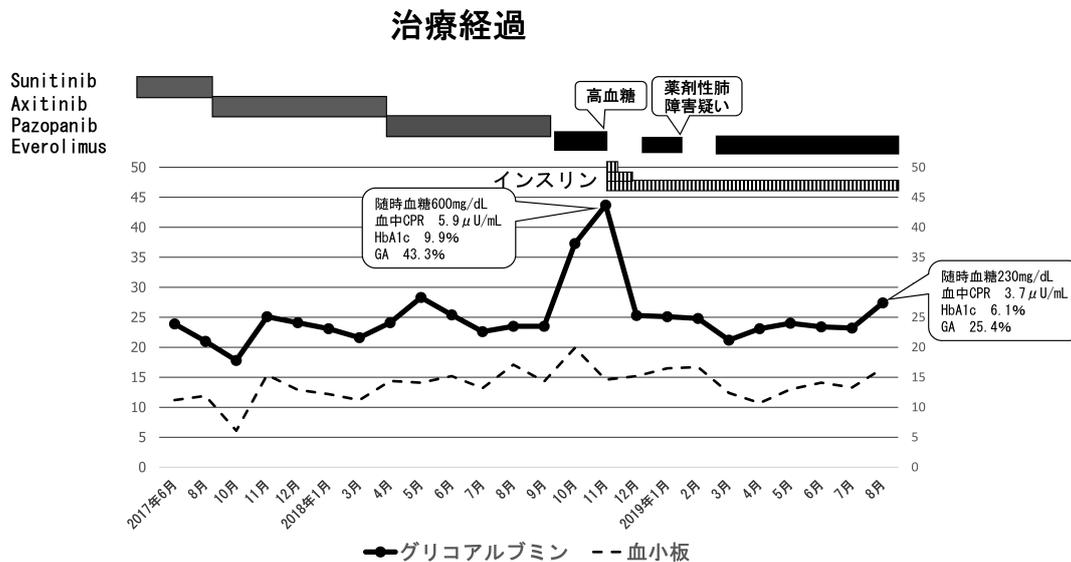


図 2

が高いとされ¹⁰⁾、2010年～2018年まで日本の切除不能または転移性腎細胞癌患者における Everolimus 投与の市販後観察研究 (1,694人) でも、重篤な有害事象 (AE) には悪性新生物の進行 (21.13%) および間質性肺疾患 (10.86%) があげられるが、優先調査項目の発生率は間質性肺炎 (27.74%)、感染症 (11.57%) 口内炎 (45.45%)、高血糖 (14.23%) と日本人では高血糖の頻度が高かったが、grade3 以上は6.38%であった¹¹⁾。

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が¹²⁾、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、グルコーストレーサ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¹³⁾、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¹⁴⁾、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し grade2 まで血糖コントロールが改善した時点で再開できる。一方 PD-1阻害剤による劇症1型糖尿病ではインスリン分泌はほぼ枯渇する点では大きな違いがあると思われる。

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か月後も 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ている点で血糖管理は安定していた。

結 語

透析患者の転移性腎癌に対する分子標的治療においては、それを裏付ける分子生物学的知見がなく報告も少ないが、mTOR 阻害剤による高血糖に関しては可逆性であり、インスリン他の適正な血糖コントロールによって継続治療可能と思われる。

文 献

1) 新田孝作, 政金生人, 他: わが国の慢性透析療法

の現況. 日本透析医学会雑誌 51(12): 699—766, 2018.

- 2) 石川 勲: 透析患者における腎がんの現況 2004年度アンケート調査報告と1962年度からのまとめ. 日本透析医学会雑誌 38: 1689—1700, 2005.
- 3) Monfzer RJ, Escudier B, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal-cell carcinoma: a double-blind randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449—456, 2008.
- 4) Pavel ME, Hainsworth JD, et al: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378: 2005—2012, 2011.
- 5) Baselga J, Campone M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 366(6): 520—529, 2012.
- 6) 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.
- 7) Omae K, Kondo T, et al: Use of mammalian target of rapamycin inhibitors after failure of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing hemodialysis: A single-center experience with four cases. *Hemodial. Int.* 20: E1—5, 2016.
- 8) Gibbons JT, Abraham RT, et al: Mammalian target of rapamycin reveals a signaling pathway important for normal and cancer cell growth. *Semin. Oncol.* 36(Suppl 3): S3—17, 2009.
- 9) Barata PC, Rini BI: Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future direction. *CA Cancer J. Clin.* 67: 507—524, 2017.
- 10) 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.
- 11) Akaza H, Kunihara R, et al: Post-marketing observational study everolimus in patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma

- in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019 [Epub ahead of print].
- 12) Pende M, Kozma SC, et al : Hypoinsulinemia, glucose intolerance and diminished beta-cell size-deficient mice. *Nature* **408** : 994—997, 2009.
- 13) Tanimura J, Nakagawa H, et al : The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocrine Journal* **66**(7) : 615—620, 2019.
- 14) Lamming DW, Ye L, et al : Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* **335** : 1638—1643, 2012.

<Abstract>

A case of hyperglycemic hyperosmolar syndrome caused by molecular-targeted drug (Everolimus) in a hemodialysis patient

Kyoko Watanabe¹⁾, Masahiro Yamashita²⁾, Naoyuki Gamo³⁾, Fumiko Makita¹⁾, Takayuki Fujiwara¹⁾, Nobuhiko Hayakawa⁴⁾, Katsuhiko Miyashita¹⁾, Morihiro Okazaki¹⁾, Sojiro Haraguchi⁵⁾ and Kanji Kobayashi⁵⁾

¹⁾Department of General Internal Medicine, ²⁾Department of Urology, ³⁾Department of Nephrology,

⁴⁾Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Okayama Hospital

⁵⁾Kobayashi Medical Clinic

The case is about an 83-year-old male. He was diagnosed as diabetes mellitus 24 years ago, have taken linagliptin and voglibose for 5 years and received hemodialysis at a local clinic. A retroperitoneoscopic left nephrectomy was performed for the left renal cancer (pT3N0M0) two years ago, and multiple lung metastases appeared one year ago. Treatment with Sunitinib, Axitinib, and Pazopanib were not effective and were replaced with Everolimus. The lung metastatic lesions showed shrinkage after the administration: however, random blood glucose were 350 mg/dL at the 2nd weeks, 425 mg/dL at the 4th week, and 600 mg/dL at the 8th weeks, and dry mouth and general malaise appeared. Thus, the patient was referred to our department. The

level of glycoalbumin was 43.7%, and the blood ketone body level was 39 μ mol/L. Continuous intravenous administration of insulin improved the blood glucose level to 91/271 mg/dL, CPR (endogenous insulin) level to 1.1/1.3 ng/ml, CPR index to 1.2, and Δ CPR to 0.2. Considering that the patient was old, he was discharged with one time injection of insulin Lispro mix 50 and has been continuously treated. The CPR level has not been depleted for 10 months and has been in good control with a small amount of insulin. The use of mTOR inhibitors requires careful observation on exacerbation of diabetes by both lowered insulin secretion and induced insulin resistance due to inhibition of mTOR-mediated signaling.