

ニボルマブの副作用として発症した可能性が高い1型糖尿病の一例

埼玉医科大学病院 内分泌・糖尿病内科

酒井 齊藤 中島 波多野 野口

症例：64歳 女性

【主訴】

口渴、全身倦怠感

【現病歴】

2012年11月に外陰部に違和感が出現。

2013年1月17日、性交時出血を主訴に青梅総合病院を受診。右小陰唇内側に直径約1cm大の有茎性腫瘍を認め、外陰部癌の疑いとなった。同年2月15日、埼玉医科大学病院・国際医療センター皮膚腫瘍科を紹介受診。病理組織診により悪性黒色腫の診断となり、放射線医学総合研究所へ紹介となった。4月9日から5月7日まで重粒子治療を57.6GyE/計16回行った。その後は診察、5-S-CD（血清メラノーマ）とCT・MRIの定期的な観察となっていた。

2015年4月23日、外陰～膣～子宮頸部に悪性黒色腫が再発。同年6月5日、ダカルバジン830mg×2回静注投与され、6月26日からオプジーボ®（ニボルマブ）140mg/bodyの静注投与が開始となった。その後ニボルマブは同年11月20日まで計8回投与された。同年12月初旬、国立がん研究センター中央病院にセカンドオピニオン目的で受診した際、治験の計画が提案され参加する方向となった。12月11日にニボルマブの9回目の投与予定であったが、この治験の予定によりニボルマブ投与は中止となった。12月18日、感冒様症状と咳嗽が出現。高血圧症でかかりつけのあきる野病院を受診し、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、プロチコデイン、非ピリン系感冒剤顆粒を処方され帰宅観察となつた。12月29日、心窓部不快感、労作性呼吸症状が出現し再度あきる野病院を受診。ソリューゲンG（細胞外液：グルコース25g含）500mlを点滴静注投与され帰宅となつた。この際の血糖値は測定されず不明。

2016年1月2日、呼吸困難感と気分不快が続いており埼玉医科大学・国際医療センター救命救急科を受診。採血にて随時血糖661mg/dl、動脈総ケトン体12000 μ mol/L以上、pH6.9で糖尿病性ケトアシドーシスの診断で同日入院となつた。インスリン持続静注、スライディングスケール対応に加え、ビカーボン®（細胞外液）、メイロン®（炭酸水素ナトリウム）、生食補液での全身管理開始となつた。1月4日、当科に転院となつた。

【既往歴】

35歳：虫垂炎、帝王切開

内痔核手術（詳細不明）

【生活歴】

飲酒：なし

喫煙：なし

アレルギー：生マンゴー(皮)で顔面腫脹、アルコール綿

【家族歴】

父：肝臓癌

兄：糖尿病、慢性C型肝炎

【体重】

20歳時：45kg

既往最大：72kg(63歳時)

【投薬・輸液内容】

(前医国際医療センターでの点滴静注内容)

ビカーボン輸液®(細胞外液) 500ml (点滴速度 166ml/h)

ヘパリンNa5000 単位/5ml を 15ml (点滴速度 0.5ml/h)

大塚生食注®(生理食塩液) 500ml+ 蒸留水 100ml 5 瓶 (点滴速度 190ml/h)

ヘルベッサー®(塩酸ジルチアゼム) 50mg を 150mg + 大塚生食 50ml (点滴速度 5ml/h)

メイロン点滴静注 7%®(炭酸水素ナトリウム) 250ml (点滴速度 20ml/h)

ヒューマリンR®(ヒトインスリン) 100 単位を 50 単位+生食 50ml (点滴速度 1ml/h)

K.C.L 点滴液®(塩化カリウム) 40mEq/20ml/1A+生食 20ml (点滴速度 1ml/h)

(当科へ搬送後の点滴静注内容)

生食 49.5ml+ノボリンR®(合成ヒト中性インスリン) 50 単位

ソルデム 3A500ml+ノボリンR3 単位 3回/日

ゾシン®(タゾバクタム・ピペラシリンナトリウム) 4.5g+ 生食キット 100ml 3回/日

オメプラゾール 20ml+ 生食 20ml 2回/日

(前医国際医療センター入院時から休薬中)

ノルバスク®(アムロジピン) (2.5) 1T 1x

【身体所見】

JCS：I-1

BT : 37.6 度

BP : 145/77mmHg

P: 82/min 整

身長 : 154cm

体重 : 65kg

BMI : 27.4kg/m²

IBW : 52.1kg

(頭頸部)

眼瞼結膜貧血(−)、眼球結膜黄染(−)

明らかな頭頸部リンパ節腫脹(−)

舌白苔付着(+)、咽頭発赤(+)

両側扁桃腫大(−)

(胸部)

両肺野の肺胞・気管支呼吸音は清

心音は整

(腹部)

軽度膨満、軟

グル音はやや亢進

自発痛(−)、圧痛(−)、反跳痛(−)

明らかなツルゴールの低下はみられない

(四肢)

浮腫(−)

両足背動脈は触知可能

(神経所見)

膝蓋腱反射 (+/+)

アキレス腱反射 (+/+)

触覚 : 足底 2.83/3.61 足背 2.83/2.83

振動覚 : 内踝 右 3/8 左 3/8

(* 自覚症状として痺れの訴えはない)

【画像所見】

(胸部 X-p)

CTR:53%

両肺野に明らかな異常所見はみられない
(心電図)

HR : 81bpm (* 前医入院時は心房細動)

洞調律

ST-T 変化はみられない
(心エコー)

LVEF 62%

明らかな壁運動の異常はみられない
(腹部単純 CT)

明らかな膵炎を疑う所見はみられない

【L/D】 高値 低値

(尿定性)

比重 1.022, pH5.5, 白血球反応-, 亜硝酸反応-, 蛋白 30mg/dL, 糖 2000mg/dL 以上, ケトン体 80mg/dL 以上, 潜血反応 1+

(血算)白血球と好中球

WBC 9440/ μ L, RBC 349 万/ μ L, Hb 11.1g/dL (白血球分画 NEUT81.4%, LYMP 12.7%, MONO 5.8%, EOSI 0.0%, BASO 0.1%)

(生化学)

TP 5.2g/dL, Alb 2.8g/dL, CK 56U/L, AST 12U/L, ALT 15U/L, LDH 219U/L, ALP 242U/L, γ GTP 16U/L, AMY 79U/L, P-AMY 69U/L, リパーゼ 76U/L, Cr 0.55mg/dL, eGFR (女) 83.6mL/min/1., UA 6.4mg/dL, BUN 14mg/dL, 血糖値 269mg/dL, HbA1c 8.6%, CRP 13.66mg/dL

(凝固)

APTT 45.3sec, PT 12.6sec, PT% 90%, PT-INR 1.05, FIB 471mg/dL, D-D 1.81 μ g/mL
(内分泌)

エラスター γ 1 1100ng/dL (第 20 病日のエラスター γ 1 311ng/dL)

(動脈ケトン)

総ケトン体 8477.5mol/L, アセト酢酸 2089 μ mol/L, 3-H 酪酸 6389 μ mol/L

(動脈血ガス分析)

pH 7.315, PaCO₂ 21.1mmHg, PaO₂ 94.3mmHg, HCO₃- 10.5mmol/L, BE -13.8mmol/L, AG 26.6mmol/L

(免疫系)

抗 IA-2 抗体 0.0U/mL, 抗 GAD 抗体(EIA 法) 5.0U/ml 未満
(感染症検査)

尿培養 : Coagulase(−) Staphylococci CNS を検出

喀痰培養 : MSSA, α -Streptococcus, Corynebacterium spp を検出

インフルエンザ迅速 : 陰性

(食前食後 C-ペプチド)

	食前	120 分
血糖値(mg/dL)	146	202
C-ペプチド(ng/mL)	0.12	0.24

(蓄尿)

C-ペプチド 10.48 μ g/day (蓄尿量 2055mL)

Ccr121.6mL/min, Alb 37.9mg/day, 蛋白 181mg/day (蓄尿量 1807mL)

(グルカゴン負荷)

	負荷前	6 分	60 分
血糖値(mg/dL)	162	180	223
C-ペプチド(ng/mL)	0.08	0.12	0.12

(HLA)

HLA-A A2 A33

HLA-B B35 B44

DRB1 この HLA-DRB1 は、DRB1*13:02:01, DRB1*09:01:02 または DRB1*09:21 のいずれかの組み合わせの可能性がある。

DQB1 03:03:02 06:04:01

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

プロブレムリスト

糖尿病性ケトアシドーシス →inactive

1型糖尿病

発熱 →inactive

心房細動 →inactive

高血圧症

膿惡性黒色腫

正球性貧血

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

【入院後経過】

糖尿病性ケトアシドーシス

1型糖尿病

前医国際医療センター入院時の採血では、随時血糖 661mg/dl、動脈総ケトン体 $12000 \mu \text{mol/L}$ 以上、pH6.9 であり糖尿病性ケトアシドーシスの診断となった。高血糖と推定脱水量 7.4L に対してインスリン持続静注と補液での加療開始となり、第 3 病日に当科に転院となった。当科への搬送時は脱水量 4L、随時血糖 200mg/dl 台まで改善しておりメイン点滴を維持液（3号液）に変更した。その後も電解質の異常な乱れは生じず、インスリン持続静注速度の微調節を経て、当科第 4 病日から食事開始となった。また、本症例は初診時の明らかなケトーシス、随時血糖値 269mg/dL、HbA1c8.6%（前医入院時 HbA1c8.9%）、空腹時血清 C-ペプチド 0.12ng/mL かつグルカゴン負荷での血清 C-ペプチド 0.5ng/mL 未満であり、劇症 1 型糖尿病に限りなく近い状態といえた。C-ペプチドは食前食後ともに低値のため内因性インスリン枯渇型の糖尿病の診断となった。最終的に $E=1400 \text{kcal}(26.9/\text{kgIBW})/\text{day}$ の食事療法、インスリンアスパルト(16-8-12-0)、インスリンデグルデク (0-0-12-0) の強化インスリン療法のかたちで退院となった。

発熱

当科入院時は 37°C 後半の発熱と咽頭の上気道炎様所見を認めたことから、エピソードに反しない上気道感染症と診断した。炎症反応も高値であったことから、第 1 病日よりタゾバクタム・ピペラシリンナトリウム 13.5g/day の静注投与を開始した。同抗生素投与継続により徐々に上気道感染症は治まり解熱傾向を辿った。

心房細動

前医国際医療センター入院時に発作性心房細動を認め、ジルチアゼム、ヘパリン Na の持続静注が開始となった。当科へ転院後は両剤の投薬を中止し、ワルファリンカリウム内服に変更とした。本症例の悪性黒色腫が粘膜病変である可能性が非常に高く、少量の性器出血も認めていたことから NOAC ではなく古典的治療を選択した。脱水は徐々に補正され、心電図波形は洞調律波形に改善した。糖尿病性ケトアシドーシスによる強度の脱水によるものであったと考える。

高血圧症

常用薬のアムロジピン 2.5mg は一旦中止となったが、退院前に内服再開とした。入院中 SBP140mmHg 台で経過した。

膜悪性黒色腫

重粒子線治療、ダカルバジン単独投与 1 コースの後、ニボルマブ 140mg 投与が 8 コース施

行された。化学療法に変更となったのは腫瘍の再発、婦人科領域の悪性黒色腫が遠隔転移の頻度が高いという理由からである。その後の他病院へのセカンドオピニオンは、治療効果の是非で催されたものではなかったとのこと。今回の糖尿病性ケトアシドーシスの治療は無事に終了したが性器出血を来していた日もあり、今後の悪性黒色腫への対応が最大の論点になることが考えられる。当科退院後はセカンドオピニオンを行った国立がん研究センター中央病院で引き続き治療内容を検討していく方向となった。

正球性貧血

Hb は 9~11g/dL 台を推移していたが、濁紅色の排便を頻回認めていた。原因としては他院での内痔核手術歴（詳細不明）、重粒子線治療の影響などが考えられた。直腸診では明らかな痔核等の異常所見はみられず、2 月 2 日に下部内視鏡検査を施行。直腸 Rb に潰瘍を認めた。悪性腫瘍、潰瘍性大腸炎、放射線後潰瘍などの鑑別が必要であり、同部位の生検を行った。（当レジュメ作成時には結果は未着）

問題点

- 1) 今回初発の 1 型糖尿病の発症原因としては、上気道感染症やニボルマブ副作用が考えられる。原因確定はできるか。また他の原因は考えられるか。
- 2) 今回の 1 型糖尿病発症は未然に防ぐことは可能か。
- 3) 本症例に対する今後のニボルマブ投与の是非。