

# 免疫檢查點抑制劑導致的第 1 型糖尿病患者使用鈉 - 葡萄糖轉運蛋白 2 抑制劑引發糖尿病酮酸中毒： 病例報告

蔡東華 林世鐸

財團法人彰化基督教醫院 內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

第 1 型糖尿病 (type 1 diabetes; T1DM) 是免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors; ICI) 罕見的併發症，臨床上可能被誤診為第 2 型糖尿病，導致病人接受不當的治療及產生不必要的副作用。我們報告一名 66 歲女性，因浸潤性輸尿管上皮癌，接受 pembrolizuma ICI 治療後，發展成 T1DM。就醫時以 dapagliflozin 治療，誘發糖尿病酮酸中毒。生化檢查發現極低的空腹 C-勝肽 (C-peptide) 值，顯示胰島素分泌極度不足。後續的昇糖素刺激試驗，C-peptide 濃度也無明顯變化。個案經過胰島素積極治療後，血糖值逐漸穩定。本案例提醒臨床醫師，對於接受 ICI 治療的患者中需保持高度警覺，當有類似高血糖等症狀時，應考慮 T1DM 的可能性，以便能夠及早診斷並及時給予正確的治療。

**關鍵詞：** 免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitor)  
第 2 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors)  
第 1 型糖尿病 (Type 1 diabetes)  
糖尿病酮酸中毒 (Diabetic ketoacidosis)

## 前言

隨著免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor; ICI) 包括對抗細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 (CTLA-4) 及對抗程式性細胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1; PD-1)/ 程式性細胞死亡配體 1 (programmed cell death ligand-1; PD-L1) 愈來愈廣泛使用在癌症患者的治療<sup>1</sup>，臨床上也引起多種內分泌功能相關的不良反

應，其中較為少見的是第 1 型糖尿病 (T1DM) 的發生，主要與抗 PD-1/PD-L1 治療有關<sup>2</sup>。

第 2 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; SGLT2i) 已廣泛被使用在第 2 型糖尿病患者。臨床研究顯示，它能改善患者的血糖控制，降低蛋白尿，減少腎、心因素相關的死亡率<sup>3</sup>。使用 SGLT2i 在第 1 型糖尿病患者，糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis; DKA) 的風險可能性增

加，目前尚未獲得美國食品藥物管理局及台灣衛福部核准<sup>4,6</sup>。由於 DKA 俱生命威脅，臨床醫療人員必須小心使用 SGLT2i 於 ICI 誘發的糖尿病，尤其是胰島素已極度缺乏的 T1DM 患者。

我們報告一名使用 pembrolizumab 免疫抑制劑治療浸潤性輸尿管中段尿路上皮癌 (right invasive middle ureter urothelial carcinoma)，導致遲發性免疫相關 T1DM 的案例，給予口服降血糖藥 SGLT2i (dapagliflozin) 治療後，引發酮酸中毒。

## 病例報告

個案是一名 66 歲女性被診斷出患有右側浸潤性輸尿管中段尿路上皮癌，接受根治性腎臟輸尿管切除術並接受免疫檢查點抑制劑 pembrolizumab 200 毫克，每 3 週一次共 6 個療程 (2023-1-10~2023-4-24)。個案過去無糖尿病史，家族亦無糖尿病史，治療前糖化血紅素 (HbA1c) 6.4%，治療前及治療中的隨機血糖值均在正常範圍內。最後一次給予 pembrolizumab 後四個多月 (第 145 天)，出現口乾、頻尿等高血糖症狀，至診所就醫發現血糖值 418 mg/dL。最初給予口服降血糖藥 SGLT2i (dapagliflozin) 每天 10 mg、TZD (pioglitazone) 和基礎胰島素 (glargine U300) 每日睡前 10 單位治療，一週後再加上 acarbose 及 metformin。兩週後出現食慾不佳、噁心、嘔吐、腹痛，到本院急診就診，因高血糖、代謝性酸和血液酮體異常而住院治療。身體檢查：身高 153 公分，體重 45.7 公斤，BMI 19.5 kg/m<sup>2</sup>，血壓 136/68 mmHg，心率 86 次/分鐘，呼吸頻率 20 次/分鐘，無庫式呼吸 (Kussmaul's breathing)，腹部輕度壓痛，無黏膜乾燥及皮膚乾燥。實驗室檢查血糖 389 mg/dl，動脈血氣分析呈現代謝性酸：PH 7.261，PCO<sub>2</sub> 29.5 mmHg，HCO<sub>3</sub> 13.0 mmol/L，β-羥丁鹽酸 (β-hydroxybutyrate) 6.3 mmol/L (參考值 <0.6 mmol/L)，尿酮正二價 (++)，HbA1c 9.2%，空腹 C-肽 (fasting random C-peptide) <0.010 ng/mL (參考值 1.1~4.4ng/mL)，顯示胰島素分泌極度不足。T1DM 相關自體抗體羧胺酸脫羧酶抗體 (glutamic acid decarboxylase

antibody; GADAb) < 0.57 U/mL (參考值 < 5.0 U/mL)，故我們再用昇糖素刺激試驗 (glucagon stimulation test) (第 232 天)，作為支持診斷的工具，其結果為 0 分鐘血漿葡萄糖 104 mg/dL，血清 C-peptide 0.013 ng/mL，6 分鐘後 C-peptide 0.012 ng/mL。因此，我們診斷為 pembrolizumab 免疫檢查點抑制劑誘發的 T1DM，因使用口服降血糖藥 SGLT2i 導致酮酸中毒。她在住院中使用靜脈輸液和胰島素輸注治療，住院第 6 天病情改善後出院，使用每日多次皮下注射胰島素睡前 degludec 7 單位，三餐前 aspart 各 7 單位。

## 討論

ICI 透過阻斷免疫細胞和腫瘤細胞上存在的 T 細胞功能負調節因子來拮抗腫瘤活性，已成為多種惡性腫瘤的治療方法之一<sup>7</sup>。ICI 導致免疫相關不良事件，可以影響多種器官系統。最常見的相關內分泌毒性影響的器官包括甲狀腺、腦下垂體、腎上腺和胰臟的胰島 β 細胞<sup>2,8</sup>。內分泌器官不良事件中，T1DM 相對少見。根據文獻記錄，接受 ICI 治療的患者中有 0.2% 至 1.9% 的患者出現 T1DM<sup>9</sup>。美國一項大型資料庫的回溯性研究顯示，30,337 名接受 ICI 治療的患者中，有 261 名 (0.86%) 發生了 T1DM，從開始使用 ICI 治療到 T1DM 診斷的中位數時間為 10 週 (範圍 1-95 週)<sup>10</sup>。在這 261 名患者中，有 97 名患者沒有糖尿病過去病史，其中的 47 名 (48.4%) 皆因 DKA 住院才被診斷。由此可見，ICI 治療導致的第 1 型糖尿病 (ICI-T1DM) 雖然罕見，但嚴重時有可能會導致 β 細胞不可逆轉的損傷，如果沒有及時診斷加以適時治療，甚至會導致死亡。ICI-T1DM，大多數患者明顯的胰島素不足和低 C-肽值，有 43% 的患者可檢測到 GADAb<sup>11</sup>。不過只要血糖控制得當，ICI-T1DM 的產生似乎並不顯著影響患者的預後<sup>10</sup>。ICI-T1DM 與傳統的自發性 T1DM 不同。ICI-T1DM 發病年齡較大，因老年人癌症發生率及使用 ICI 頻率較高。ICI-T1DM 更容易發生 DKA 及猛爆性 T1DM，顯示 beta 細胞功能迅速惡化<sup>9</sup>，這情形在白種人更加明顯 (與亞洲人相比)<sup>12</sup>。ICI-T1DM 糖尿病相關抗體的陽

性率較低<sup>9</sup>。ICI-T1DM 的風險與使用的 ICI 類型、患者年齡和既往存在的非 T1DM 之糖尿病有關<sup>10</sup>。同時使用 CTLA-4 和 PD-1 或 PD-L1 抗體，ICI-T1DM 風險增加，故儘量避免同時使用兩種 ICI，以減少 ICI-T1DM 的發生。年紀愈輕，或已存在的非 T1DM 糖尿病也較高風險。也有研究顯示，ICI-T1DM 的發生可能與某些特殊的人類白細胞抗原 (HLA) 基因有一定的關聯<sup>12</sup>。我們的病人在使用 ICI 之前，已經是糖尿病前期 (HbA1c 6.4%)，可能就是導致發生 ICI-T1DM 的原因之一。

ICI-T1DM 與第 1 型糖尿病相似，都有胰島素缺乏的共同特徵。因此，與第 1 型糖尿病一樣，SGLT2i 是否能用於治療 ICI-T1DM，目前仍有爭議。當胰島素分泌明顯缺乏時，會導致脂肪分解產生游離脂肪酸造成酮體生成，SGLT2i 相關的酮酸中毒風險就會增加<sup>13</sup>。關於 SGLT2i 是否可使用於第 1 型糖尿病的個案，美國食品藥物管理局內分泌和代謝藥物諮詢委員會存在分歧，理由是對 SGLT2i 的主要副作用，尤其是 DKA 的擔憂。歐洲藥品管理局亦撤回了 SGLT2i 用於治療 T1DM 的建議<sup>5</sup>。根據一項於 T1DM 使用 SGLT2i 的統合分析，收集 16 個隨機對照試驗，7192 名患者，結果顯示：SGLT2i 可降低 HbA1c，不增加使用藥物後 1 個月內低血糖和 DKA 的風險<sup>14</sup>。另一個 SGLT2i 治療 T1DM 的真實世界研究，其臨床和安全性結果報導：39 名曾使用 SGLT2i 超過 90 天的 T1DM 患者，治療 1 年後，其 HbA1c (從 7.9% 降至 7.3%； $p < 0.001$ ) 和基礎胰島素劑量 (從 31.3 單位降至 25.6 單位； $p = 0.003$ ) 顯著降低，但 SGLT2i 使用者發生 DKA 的比率較 GLP1-RA 的使用者增加 (12.8% vs 3.9%)。總之，雖然 SGLT2i 在 T1DM 的使用具有改善血糖控制的臨床益處，但 DKA 仍然是一個臨床問題，需要仔細選擇和監測患者，評估個人的治療風險與臨床效益<sup>15</sup>。最近，日本報告一位 ICI-T1DM 案例，因高劑量胰島素治療無法有效控制血糖，使用 SGLT2i 輔助後，成功將血糖控制穩定<sup>16</sup>。案例是因 nivolumab 和 ipilimumab 引發 T1DM，在確認糖尿病急性期緩解、尿酮體

陰性且食物攝取量正常後，因個案對於高劑量胰島素有所疑慮，才給予 SGLT2i 輔助治療。個案在出院後持續使用 6 個月，血糖值獲得穩定控制，也沒有發生酮酸中毒。使用 SGLT2i 誘發 DKA 的危險因子，推測與脫水、感染、缺乏胰島素、減少碳水化合物攝取等相關。避免 DKA 發生的方法為選擇適當的患者 (如酮體正常)、起始 SGLT2i 治療時謹慎減少胰島素劑量、起始服用的 SGLT2i 儘可能低劑量、加強患者和臨床醫生對於 DKA 的教育<sup>17</sup>。依據糖尿病學會臨床照護指引<sup>18</sup>，建議以 metformin 為第 2 型糖尿病患者藥物的首選。若未達到治療的目標，再根據心腎合併症的風險，選擇具第二線用藥如 SGLT2i。本案例並未符合照護指引藥物選擇，加上疾病初期，臨床醫師並未能意識到患者正處於胰島素分泌極度缺乏的狀態，貿然給予 SGLT2i 而引發較嚴重的 DKA 發生。

鑑於 ICI 已廣泛的應用在多種癌症的抗癌治療方案中，相關的內分泌器官不良事件包括 T1DM 在內預計會更常見，目前並未有標準篩檢方案的共識。內分泌學和腫瘤學專家建議，接受 ICI 尤其是抗 PD-1 或 PD-L1 治療，在治療之前和每次給藥治療時應檢測空腹或隨機血糖和 HbA1c 檢測<sup>9</sup>。另外也建議在治療結束後至少再追蹤 6 個月的時間<sup>19</sup>。另法國專家建議對於接受抗 PD-1 或抗 PD-L1 免疫治療的患者，應在治療期間的每個療程前 3 個月，然後每 3 個月一次，或在出現臨床症狀時檢測空腹血糖<sup>20</sup>，患者應接受高血糖和酮酸中毒症狀的教育。若懷疑第 1 型糖尿病，應檢測 HLA 型、C-peptide 和第 1 型糖尿病相關抗體以明確診斷<sup>9</sup>。美國臨床腫瘤學會指南建議，對於 3 級或以上 ICI 導致的高血糖 (定義為空腹血糖  $> 250$  mg/dL) 的患者，應暫停 ICI 直至空腹血糖值  $< 160$  mg/dL，並且應該開始胰島素治療<sup>21</sup>。

## 結論

ICI-T1DM 是癌症免疫治療後少見但嚴重的副作用，臨床上常被忽略。錯誤的診斷、延誤正確的治療，有可能會因  $\beta$  細胞不可逆轉的損傷，導致病情惡化。我們認為臨床醫護人員

有必要對 ICI (尤其是抗 PD-1 或 PD-L1) 導致的 ICI-T1DM, 進一步了解常規篩檢和監測的時機, 即時作出明確診斷加以適當積極治療。

## 參考文獻

1. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350-5.
2. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(7):389-99.
3. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab* 2019;17(2):e84353.
4. AstraZeneca. Update on US regulatory decision for Forxiga in type-1 diabetes. 2019; July 15.
5. Maffei P, Bettini S, Busetto L, Dassi F. SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 1 Diabetes (T1D): An Update on Current Evidence and Recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023;16:3579-98.
6. 衛生福利部食品藥物管理署食藥署函「藥品安全資訊風險溝通表」2015-06-25
7. Chyuan IT, Chu CL, Hsu PN. Targeting the Tumor Microenvironment for Improving Therapeutic Effectiveness in Cancer Immunotherapy: Focusing on Immune Checkpoint Inhibitors and Combination Therapies. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1188.
8. Song YM, Lee YH. Endocrine Dysfunctions Associated with the Use of Immune Checkpoint Inhibitors – A Brief Review. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2023;34(4):269-85.
9. Zhang R, Cai XL, Liu L, Han XY, Ji LN. Type 1 diabetes induced by immune checkpoint inhibitors. *Chinese Medical Journal* 2020;133(21):2595-8.
10. Chen X, Affinati AH, Lee Y, et al. Immune checkpoint inhibitors and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2022;45(5):1170-6.
11. Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22(2):337-49.
12. Inaba H, Kaido Y, Ito S, et al. Human Leukocyte Antigens and Biomarkers in Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(1):84-95.
13. Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL, et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: a perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(11):2071-80.
14. Nan J, Wang D, Zhong R, et al. Sodium glucose cotransporter2 inhibitors for type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prim Care Diabetes* 2024;18(1):17-24.
15. Edwards K, Xilong L, Lingvay I. Clinical and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(4):920-30.
16. Fujiwara M, Shimizu M, Okano T, Maejima Y, Shimomura K. Successful treatment of nivolumab and ipilimumab triggered type 1 diabetes by using sodium-glucose transporter 2 inhibitor: a case report and systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1264056.
17. Hropot T, Battelino T, Dovc K. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Scoping Review. *Horm Res Paediatr* 2023;96(6):620-30.
18. 社團法人中華民國糖尿病學會。2022 第2型糖尿病臨床照護指引。台北市：社團法人中華民國糖尿病學會：2022。
19. Qiu J, Luo S, Yin W, et al. Characterization of immune checkpoint inhibitor-associated fulminant type 1 diabetes associated with autoantibody status and ethnic origin. *Front Immunol* 2022;13:968798.
20. Smati S, Buffier P, Bouillet B, Archambeaud F, Vergès B, Cariou B. Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(5):545-9.
21. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.

# **Diabetic Ketoacidosis Induced by Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor in a patient with Immune Checkpoint Inhibitor-Triggered Type 1 Diabetes: A Case Report.**

Dong-Hwa Tsai, Shi-Dou Lin

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan*

Type 1 diabetes is a rare complication of immune checkpoint inhibitors (ICI) and may be misdiagnosed clinically as type 2 diabetes, leading to inappropriate treatment and unnecessary complications. We report a case of 66-year-old woman who developed type 1 diabetes after receiving pembrolizumab, an ICI, for invasive ureteral carcinoma. Treatment with dapagliflozin induced diabetic ketoacidosis. Biochemical examination revealed extremely low fasting C-peptide levels, indicating extremely low insulin secretion. Subsequent glucagon stimulation tests showed no significant change in C-peptide concentration. The patient's blood glucose levels gradually stabilized after intensive insulin therapy. This case reminds clinical physicians to maintain heightened vigilance in patients undergoing ICI treatment. When symptoms such as hyperglycemia arise, considering the possibility of type 1 diabetes allows for early diagnosis and timely intervention.