

●症 例

シタグリプチンによる薬剤性肺障害と考えられた1例

花香 哲也^{a,b} 今永 知俊^a 川上 寛^a
井手ひろみ^a 森脇 篤史^a 迎 寛^b

要旨：症例は63歳，女性。2型糖尿病に対してシタグリプチンを服用開始4日後より咳嗽が出現し，服用16日後の製鉄記念八幡病院受診時には低酸素血症と，胸部CTにて両肺びまん性にすりガラス影を認めた。気管支鏡検査を含む各種検査で感染症は否定的であり，薬剤リンパ球刺激試験でも強陽性を示したシタグリプチンによる肺障害と考えられた。人工呼吸管理を要す呼吸不全に陥ったが，ステロイド投与により速やかに改善した。Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は繁用されており，まれながら肺障害に留意すべきである。

キーワード：シタグリプチン，薬剤性肺障害，薬剤リンパ球刺激試験，DPP-4 阻害薬，KL-6
Sitagliptin, Drug-induced lung injury, Drug-induced lymphocyte stimulation test,
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, KL-6

緒 言

シタグリプチン (sitagliptin) は2009年12月に発売された国内最初の dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬である。2011年4月までに因果関係が否定できない間質性肺炎の副作用報告が6例あり¹⁾，厚生労働省は重大な副作用に間質性肺炎を追加するよう添付文書改訂を通知した。後にビルダグリプチン (vildagliptin)，アログリプチン (alogliptin) でも間質性肺炎の副作用報告があり，同様の通達がなされた。検索した範囲でDPP-4阻害薬による薬剤性肺障害の文献報告はない。今回我々は，シタグリプチンによる薬剤性肺障害と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳，女性。
主訴：乾性咳嗽。
既往歴：63歳 脂肪肝。
家族歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙 10本 (24～61歳)。飲酒 ビール 350

ml/日。

職業歴：主婦。

現病歴：2型糖尿病と高血圧で近医にて加療を受けていた。2年前からボグリボース (voglibose)，カンデサルタン/アムロジピン (candesartan/amlodipine)，31日前からインスリングルルギン (insulin glargine)，16日前からシタグリプチンを処方されていた。シタグリプチンを内服4日後より乾性咳嗽が出現し，X年1月に製鉄記念八幡病院受診，低酸素血症と胸部X線写真で両肺にすりガラス影を認め入院した。

入院時現症：身長149cm，体重38kg，意識清明，体温37.7℃，脈拍118回/min・整，呼吸数24回/min，血圧107/76mmHg，SpO₂ 89% (室内気)，両肺に捻髪音を聴取した。腹部，四肢に異常を認めず。

入院時検査所見 (表1)：AST，ALT 高値であり肝障害を認めた。またLDH，KL-6，SP-Dの高値を認めた。抗マイコプラズマIgM抗体陽性であった。

入院時画像所見 (図1)：胸部X線写真では両肺に下肺野優位のすりガラス影を認めた。胸部CTでは両肺びまん性にすりガラス影と小葉間隔壁肥厚を認め，病変は中枢に強く分布していた。

入院後経過：現病歴と検査所見よりマイコプラズマ肺炎を主に非定型肺炎を考慮し，シプロフロキサシン (ciprofloxacin：CPFX) 600mg/day 点滴を開始した。鑑別疾患として薬剤性肺障害をあげ常用薬はすべて中止した。第2病日に行った気管支鏡検査において，右B⁵の気管支肺胞洗浄液 (BALF) では好中球優位の総細胞

連絡先：花香 哲也
〒805-0050 福岡県北九州市八幡東区春の町1-1-1
^a製鉄記念八幡病院呼吸器内科
^b産業医科大学医学部呼吸器内科学
(E-mail: hworks77@gmail.com)
(Received 23 Jan 2014/Accepted 18 Mar 2014)

表1 検査所見

血液学		血清学		動脈血液ガス (O ₂ 2 L/min nasal)	
WBC	3,400/μl	CRP	1.5 mg/dl	pH	7.429
Neut	83%	KL-6	9,508 U/ml	PaO ₂	78.1 Torr
Lym	12%	SP-D	536 ng/ml	PaCO ₂	29.2 Torr
Mon	3%	BNP	18.4 pg/ml	HCO ₃ ⁻	18.9 mEq/L
Eos	1%	抗核抗体	< ×40		
Bas	1%				
RBC	429 × 10 ⁴ /μl	微生物学的検査		気管支肺胞洗浄液	
Hb	14.7 g/dl	喀痰一般細菌塗抹・培養	normal flora	総細胞数	6.5 × 10 ⁵ /ml
Plt	14.9/μl	喀痰抗酸菌塗抹・培養	(-)	Mφ	10%
		血液培養	(-)	Neut	78%
生化学		肺炎球菌尿中抗原	(-)	Lym	8%
TP	5.5 g/dl	レジオネラ尿中抗原	(-)	Eos	5%
Alb	3.0 g/dl	インフルエンザ迅速キット	A(-)B(-)	CD4/CD8	8.7
T-Bil	1.2 mg/dl	抗マイコプラズマIgM抗体(入院時)	(+)	マイコプラズマ LAMP 法	(-)
AST	779 IU/L	マイコプラズマ/PA (入院時)	×80	レジオネラ LAMP 法	(-)
ALT	287 IU/L	マイコプラズマ/PA (4週後)	×80	一般細菌塗抹・培養	(-)
LDH	997 IU/L	(1 → 3)-β-D-glucan	15.9 pg/ml	抗酸菌塗抹・培養	(-)
ALP	574 U/L	IgM-HAAb	(-)	DLST	S.I.
γ-GTP	190 U/L	HBsAg 定量	0 IU/ml	シタグリプチン	450%
Glu	106 mg/dl	IgM-HBc Ab	(-)	カンデサルタン/アムロジピン	150%
BUN	14.4 mg/dl	HCV 抗体価	(-)	ボグリボース	140%
Cr	0.71 mg/dl	HCV RNA 定量	(-)	インスリングルルギン	120%
UA	9 mg/dl	CMV-IgM	0.90 (±)		
Na	137 mEq/L	CMV-IgG	16.7 (+)		
K	4.4 mEq/L	EBV-VCA IgM	10 未満		
Cl	93 mEq/L				
HbA1c (NGSP)	7.3%				

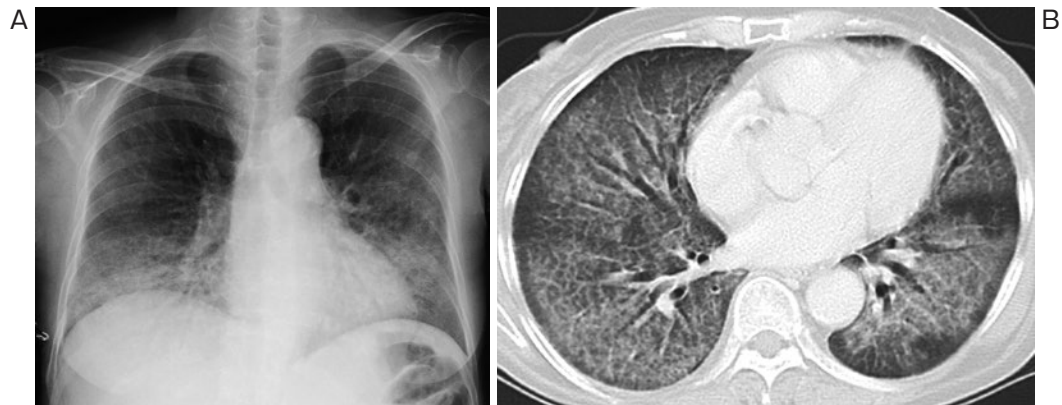


図1 (A) 入院時の胸部X線写真. 両側下肺野優位のびまん性すりガラス影を認めた. (B) 入院時の胸部CT. 両肺びまん性にすりガラス影と小葉間隔壁肥厚を認めた.

数増加を認めた. 細菌, 真菌, 抗酸菌を認めず, *Mycoplasma pneumoniae* の loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は陰性であった. 右B⁸より行った経気管支肺生検 (TBLB) の病理組織ではリンパ球主体の炎症細胞浸潤による肺胞壁肥厚, II型肺胞上皮の腫大を認め間質性肺炎が示唆された (図2). 気管支鏡検査の約3時間後より急速に呼吸不全が悪化し, 右気胸を認

めた. ドレナージで気胸は速やかに改善したものの, 胸部X線写真, CTにてすりガラス影は急速に悪化し呼吸不全も進行したため, 人工呼吸管理を行った (図3). ステロイドパルスで改善が得られ, パルス後はプレドニゾロン (prednisolone) 40 mg/dayより漸減し, 経過良好のため第30病日に退院した. 第79病日にステロイドを終了し, 以後悪化は認めていない.

薬剤性肺障害を疑い、入院まで投与されていた4薬剤（シタグリプチン、インスリングルルギン、ボグリボース、カンデサルタン/アムロジピン）の薬剤リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST）を行ったところ、シタグリプチンが強陽性を示した。他疾患が否定的であること、発症までの経過などからシタグリプチンによる薬剤性肺障害と考えられた。なお、インスリングルルギンとアムロジピンを再開したが肺炎の再燃は認めていない。

入院当初より肝機能異常を認めていたが、肝臓経皮的針生検の病理組織は急性の脂肪肝炎の所見であった。薬物性肝障害の診断基準²⁾で「肝細胞障害型、可能性が高い」となり、以前より指摘されていた脂肪肝にシタグリプチンによる薬物性肝障害を合併したものと考えた。ステロ

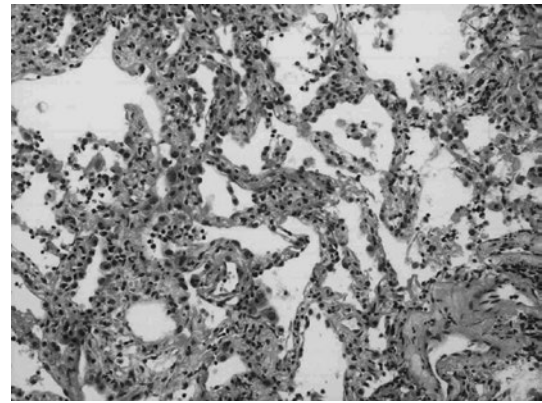


図2 右B⁸より行った経気管支肺生検の病理組織所見（hematoxylin-eosin 染色）。肺胞壁にリンパ球主体の炎症細胞浸潤による肥厚，II型肺胞上皮の腫大を認めた。

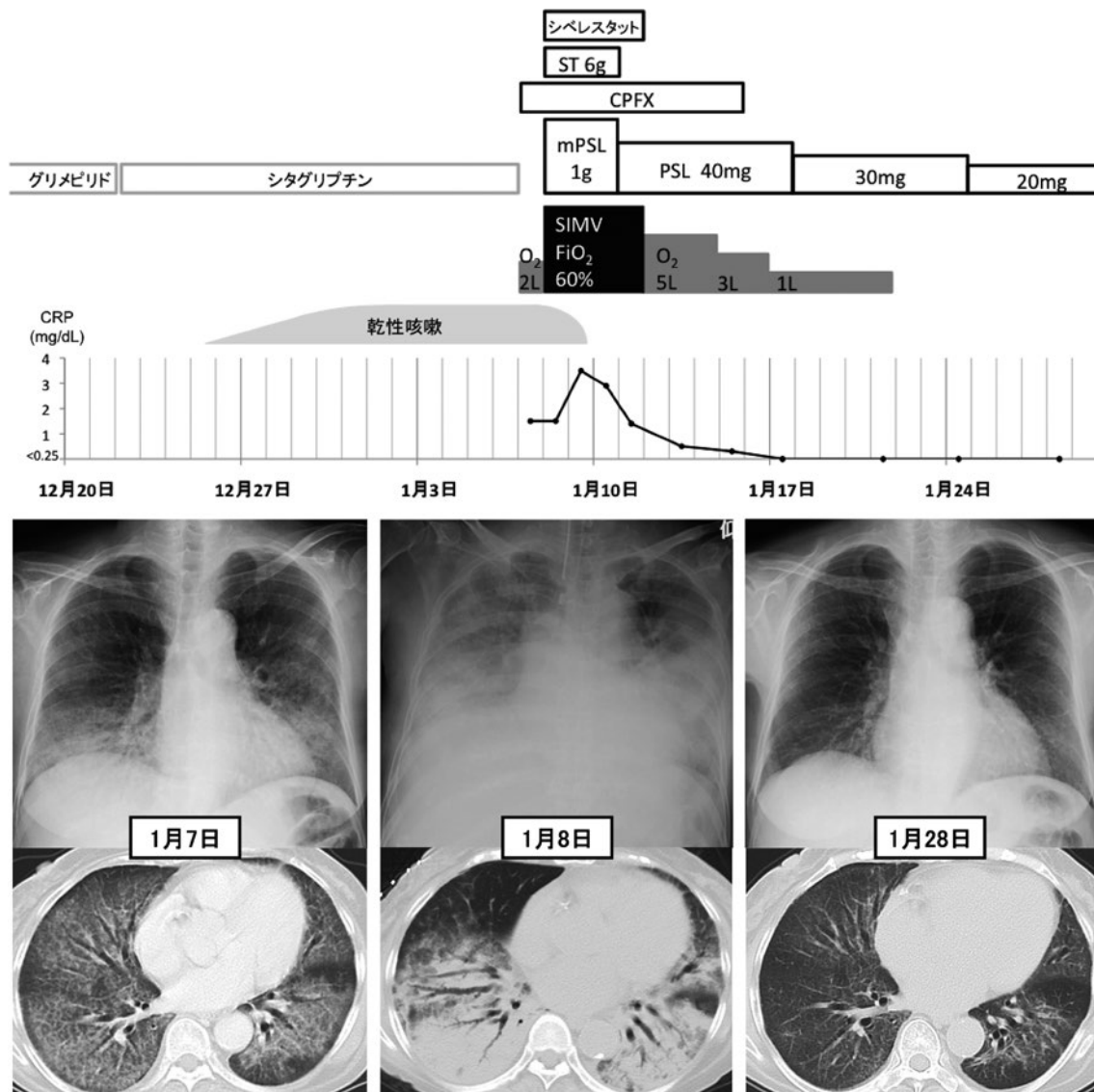


図3 臨床経過。ST : trimethoprim-sulfamethoxazole, CFPX : ciprofloxacin, mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, SIMV : synchronized intermittent mandatory ventilation.

イド投与で肝障害も改善した。

考 察

薬剤性肺炎で汎用されている田村らの診断基準³⁾において、①薬物開始後に肺障害を認める、②初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹(2項目以上で陽性)、③末梢血液像に白血球増多または好酸球増多を認める、④薬剤感受性テスト(リンパ球幼弱化テスト、パッチテスト)が陽性である、⑤偶然の再投与により肺障害が再現する、のうち本例は①、②、④を満たし確診にあたる。

本例のBALFは好中球優位であった。抗菌薬投与2日目とはいえ気管支鏡検体からも微生物は証明されず、マイコプラズマ肺炎もペア血清で上昇を認めず否定的であった。薬剤性肺障害を臨床病理学的に分類しBALF所見の解析を行った報告では、最も頻度が高いcellular pneumonitisではリンパ球が優位で、cytotoxic reactionでは好中球優位、organizing pneumoniaではリンパ球や好中球、好酸球、肥満細胞が種々の割合で混在するとされている⁴⁾。本例のBALF所見からはcytotoxic reactionが示唆され、画像所見から急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)も病態として考えられた。しかしTBLB標本で確認した範囲では硝子膜形成などびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)を示唆する所見は認めず、リンパ球浸潤による肺胞壁肥厚を認め、ステロイドへの反応が良好でありARDSとしては非典型的であった。

第2病日に急速に病状が悪化した原因としては、咳嗽出現後もシタグリブチンの服用を入院前日まで続けたために薬剤性肺障害が進行した可能性、BALの影響、TBLBによる医原性気胸の影響が間質性肺炎の急速な悪化を誘発した可能性が考えられた。

小林らの報告では薬剤性肺障害8例のKL-6(基準値500 U/ml未満)の陽性率は50%、平均値は631.6 U/mlであった⁵⁾。本学会誌上、薬剤性肺障害の報告でKL-6値を確認できたものは85報87例あり、500 U/ml以上は43例、2,000 U/ml以上は13例、4,000 U/ml以上は1例で、最高値は7,360 U/mlであった⁶⁾。本例のような高値は、まれながらあるようである。肺胞蛋白症もKL-6が著明高値を示すことが知られているが⁷⁾、本例はBALF所見から否定的であった。過敏性肺炎の鑑別が必要であるが⁸⁾⁹⁾、詳しい病歴聴取でも疑わしい原因抗原はなく、BALFは好中球優位であり、治療終了1年後も再燃はなく否定できると考えた。肺腺癌や乳癌、膵癌でも約半数でKL-6高値となることが知られているが⁷⁾、本例ではそれらの症候は認めなかった。KL-6は一般細菌性肺炎や非定型肺炎ではほとんど異常値を示さないといわれている⁸⁾。

本例ではDLST結果も診断の参考にしたが、偽陽性や偽陰性となりやすい薬剤が一部知られているなど、検査そのものの有用性についても議論が残されている。検索した範囲で、DLST結果の記載があるシタグリブチンによる副作用の文献報告は、薬疹4例^{10)~13)}、薬物性肝障害1例¹⁴⁾があり、5例ともDLST陰性であったことから、本薬剤がDLSTで陽性となりやすいとはいいがたく、むしろ偽陰性となりやすい薬剤である可能性も考慮される。しかし、リンパ球機能抑制作用を有し、DLSTで偽陰性となりやすい薬剤として知られるミノサイクリン(minocycline hydrochloride: MINO)が原因薬剤としてきわめて疑わしい薬剤性肺障害例で、DLSTに複数提出した薬剤のうちMINOのみ強陽性を呈したとの報告¹⁵⁾もあり、複数の薬剤をDLSTに提出し1薬剤のみが強く陽性であった場合、それを有意と判断できる可能性も考えられている³⁾。以上より、本例においてもDLSTの結果は診断の参考になると考えた。

シタグリブチンによる薬物性肝障害の報告は増加傾向にあり¹⁶⁾、検索した範囲で文献報告は2例ある¹⁴⁾¹⁷⁾。2例とも服薬開始の約1ヶ月後に肝障害をきたし、1例は服薬中止のみで改善しているが、血漿交換、ビリルビン吸着法を要した報告もある。本例は薬剤による間質性肺障害と肝障害の合併例と考えられ、肝障害への注意も必要である。

DPP-4阻害薬は2014年1月時点で7種が薬事承認されている。間質性肺炎を起こしうることを、認識する必要があると考えられた。

著者のCOI(conflicts of interest)開示:本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局. 医薬品等安全性情報. 2011; 281: 11-2.
- 2) 滝川 一, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005; 46: 85-90.
- 3) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 12-8.
- 4) Costabel U, et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 25-35.
- 5) 小林 晃, 他. 肺間質性病変とKL-6, SP-A, SP-D 薬剤性肺臓炎. 日胸臨 2002; 61: 106-14.
- 6) 高倉 晃, 他. KL-6が高値を呈したバルサルタンによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 523-7.
- 7) 河野修典. 臨床におけるKL-6の使い方. 日内会誌

- 2006; 95: 234-8.
- 8) 中島正光, 他. 夏型過敏性肺臓炎における血清 KL-6 値の検討. 日呼吸会誌 1998; 36: 763-70.
 - 9) 中島正光, 他. 薬剤性肺炎の最近の動向. 分子呼吸器病 2004; 8: 453-8.
 - 10) Nakatani K, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin. Diabetes Ther 2012; 3: 14.
 - 11) 高橋三起子. 2型糖尿病治療薬シタグリプチン (グラクティブ) により薬疹を生じた1例. 皮膚科 2012; 11: 160-4.
 - 12) 金澤典子. DPP-4 阻害薬シタグリプチンによる急性汎発性膿疱性発疹症. 皮膚診療 2012; 34: 643-6.
 - 13) Tanaka K, et al. Drug eruption caused by sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor. J Dermatol 2012; 39: 726-8.
 - 14) Toyoda-Akui M, et al. A case of drug-induced hepatic injury associated with sitagliptin. Intern Med 2011; 50: 1015-20.
 - 15) 山沢英明, 他. 著明な末梢血好中球増多を呈したミノサイクリンによる急性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2008; 46: 820-4.
 - 16) 須藤チエ, 他. 医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向. 国立衛研報 2012; 130: 66-70.
 - 17) Gross BN, et al. Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin. Ann Pharmacother 2010; 44: 394-5.

Abstract

A case of drug-induced lung injury caused by sitagliptin

Tetsuya Hanaka^{a,b}, Tomotoshi Imanaga^a, Satoru Kawakami^a,
Hiromi Ide^a, Atsushi Moriwaki^a and Hiroshi Mukae^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

A 63-year-old woman presented to our hospital with a 13-day history of nonproductive cough that had progressively worsened. She was quite hypoxemic, and her chest computed tomography revealed diffuse ground-glass opacities in both lungs. She had type 2 diabetes mellitus and had been taking sitagliptin 16 days earlier. Stains and cultures of bronchoscopic specimens for bacteria, fungi, and acid-fast bacilli were negative; moreover, all other infectious examinations were also negative. Thus we diagnosed her as drug-induced lung injury with sitagliptin by positive response to a drug-induced lymphocyte stimulation test. Although she required mechanical ventilation for progressive respiratory failure a day after admission, she was recovered within a couple of days soon after an initiation of treatment with prednisolone. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are widely adopted in diabetes mellitus therapy. It should be noted that DPP-4 inhibitors may cause lung injury.