

●症 例

テネリグリプチンによる薬剤性肺障害の1例

板野 純子 谷本 安 石賀 充典
難波 史代 田中 寿明 宗田 良

要旨：症例は69歳，女性。2年前から咳嗽を認め，原因不明の間質性肺炎と診断され他院で経過観察中であつた。DPP-4阻害薬のテネリグリプチンの内服を開始し，約40日後に咳嗽が増強し当院紹介となつた。胸部単純CTで新たに両側びまん性に広がるすりガラス陰影と斑状影，気管支肺胞洗浄液でリンパ球優位の総細胞数上昇を認め，テネリグリプチンに対する薬剤リンパ球刺激試験は陽性を呈し，既存の間質性肺炎に併発したテネリグリプチンによる薬剤性肺障害と診断した。近年DPP-4阻害薬による薬剤性肺障害は増加しており注意を要す。

キーワード：薬剤性肺障害，DPP-4阻害薬，テネリグリプチン

Drug-induced lung disease, Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, Teneligliptin

緒 言

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬であるテネリグリプチン (teneligliptin) は，心血管イベントの発症抑制効果やインスリン抵抗性を改善することが報告¹⁾されており，一般臨床医には処方しやすく使用頻度の高い糖尿病治療薬の一つである。DPP-4阻害薬の一般的な副作用として，低血糖・嘔気・腹部不快感²⁾などがあるが，薬剤性肺障害 (drug-induced lung disease: DILD) も近年我が国で報告されるようになった^{3,4)}。海外ではDPP-4阻害薬によるDILDの文献報告は我々が検索した範囲ではなく，我が国のみで認められる。さらにテネリグリプチンによるDILDの文献報告は，我が国においてもない。我々は，テネリグリプチンによるDILDを認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，呼吸困難感。

既往歴：子宮体癌（約20年前），2型糖尿病，本態性

高血圧症。

喫煙歴：なし。

家族歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：約2年前から乾性咳嗽が出現し，胸部単純CTで両側胸膜直下にわずかなすりガラス陰影を認め(図1)，原因不明の間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) の疑いとして他院で経過観察中であつた。2型糖尿病に対してDPP-4阻害薬のテネリグリプチンの投与を開始したところ，約40日後に咳嗽の増強を認めたため当院紹介となつた。胸部X線写真(図2A)で両肺にびまん性のすりガラス陰影を呈し，胸部単純CT(図2B)で新たに汎小葉性のすりガラス陰影・網状影・斑状影の出現を認めた。明らかな蜂巢肺や胸水，有意なリンパ節の腫脹は認めなかった。臨床経過および画像所見からDILDが疑われ，新規に投与を開始したテネリグリプチンが被疑薬と思われた。同日からテネリグリプチンの内服を中止したが，画像上改善を認めず，呼吸状態も悪化したため精査加療目的に入院となつた。

入院時身体所見：身長150cm。体重51kg。体温36.8℃。血圧100/61mmHg。脈拍113回/min・整。呼吸回数20回/min。経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)92%(室内気)。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。心音は整，心雑音なし。両側肺野でfine cracklesを聴取した。腹部は平坦・軟で，四肢に浮腫や皮疹はない。

入院時検査所見(表1)：炎症反応の軽度高値とKL-6やSP-Dの上昇を認めた。呼吸機能検査では，室内気で著しい拘束性障害と拡散障害を呈した。細菌や真菌，ウ

連絡先：谷本 安

〒701-0304 岡山県都窪郡早島町早島4066

独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: tanimoto.yasushi@momc.jp)

(Received 16 Oct 2015/Accepted 15 Feb 2016)

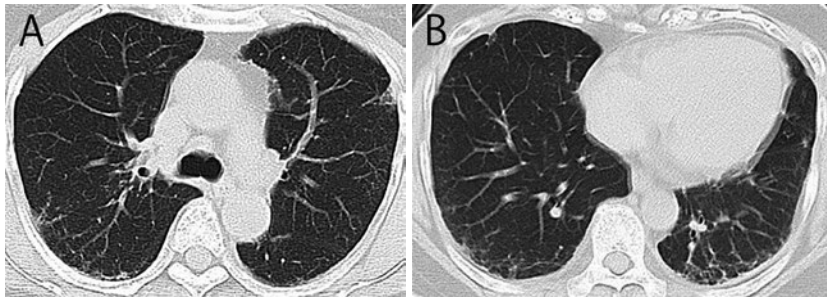


図1 発症約1年半前の胸部単純CT. 右S⁶と舌区 (A), 両側肺底区背側 (B) の胸膜直下にわずかな線状影・網状影を認める.

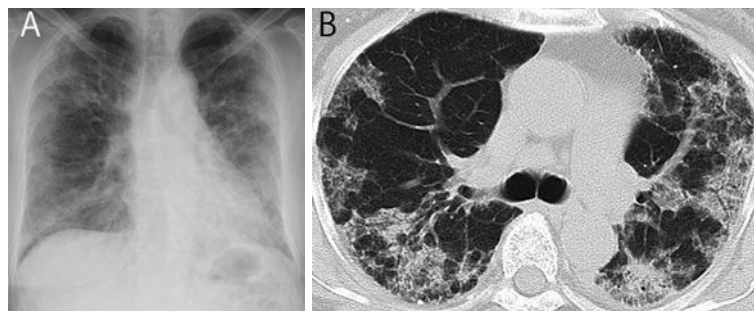


図2 (A) 入院時胸部X線写真. 両側にすりガラス陰影を認める. (B) 入院時胸部単純CT. 両側びまん性, 末梢優位に, 斑状および汎小葉性のすりガラス陰影・網状影の出現を認める.

ウイルス感染症を疑う所見はなく, 膠原病・血管炎関連の各種自己抗体は陰性であった. 心電図は正常洞調律で異常所見はなく, 心臓超音波検査では駆出率75.5%で特記所見を認めなかった.

入院時画像所見 (図2): 胸部X線写真 (図2A) では, 両肺にびまん性に広がるすりガラス陰影を認めた. 胸部単純CT (図2B) では両側びまん性, 末梢優位に斑状および汎小葉性のすりガラス陰影・網状影の出現を認めた.

入院後経過: 臨床経過からDILDが疑われ, 入院から第3病日に気管支鏡検査を行い, 左B¹aから気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) と左B³aから経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行した. BAL液の回収率は55% (55/100 ml), 総細胞数は 7.0×10^5 /ml, 細胞分類は好中球13%, リンパ球36%, 好酸球6%, マクロファージ45%, CD4/CD8比は2.84であり, リンパ球優位の総細胞数増加と好酸球の増加を認めた. 一般細菌や抗酸菌, 真菌, 悪性細胞はみられなかった. TBLBの病理組織所見 (図3) では上皮細胞の著明な腫大・核異型と間質・肺胞腔内の著明なリンパ球の浸潤と間質の線維化を認めた. さらにテネリグリプチンに対し薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) を施行したところ, stimulation

index (S.I.) は780%と陽性を呈した. 以上の臨床経過と各種検査結果から, テネリグリプチンによるDILDと診断した. 気管支鏡検査後軽度の酸素化の悪化を認めメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 250 mg/日とイミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin: IPM/CS) 1 g/日の投与を3日間行ったが, 呼吸状態の改善を認めなかった. 翌日よりメチルプレドニゾロン1 g/日によるステロイドパルス療法を行い, 1週間ごとに4回繰り返した. この間, プレドニゾロン (prednisolone) 30 mgを連日維持投与した. その後, 呼吸状態の改善も認めたため, プレドニゾロンを2.5 mgずつ4週間ごとに漸減し, 現在は12.5 mgの維持投与を外来で行い経過観察している.

考 察

DILDは原因薬剤の同定に加え, 臨床所見, 画像所見, 気管支鏡検査所見などにより診断する⁵⁾. Camusら⁶⁾は, ①DILDの原因となる薬剤の摂取歴がある, ②過去に薬剤に起因する臨床病型の報告がある, ③他の原因疾患が否定される, ④薬剤の中止により病態が改善する, ⑤原因となる薬剤の再投与により肺炎が増悪する, の5項目をDILDの診断基準としている. 本症例では安全性の面から被偽薬であるテネリグリプチンの再投与は行ってい

表 1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	6,200/ μ l	CRP	7.52 mg/dl	VC	1.55 L
Neut	78%	KL-6	982 U/ml	%VC	64.3%
Lym	13.1%	SP-D	486.2 ng/ml	FEV ₁	1.53 L
Mon	6%	BNP	15 pg/ml	FEV ₁ /FVC	87.6%
Eos	2.6%	ACE	27 IU/ml	%DL _{co}	64.7%
Bas	0.3%	β -D-glucan	1.5 pg/ml		
RBC	369×10^4 / μ l	IgE	210 IU/ml	DLST S.I.	
Hb	11.7 g/dl	ANA	< $\times 40$	Teneligliptin	780%
Plt	25.4×10^4 / μ l	Anti-CCP antibody	(-)		
		PR3-ANCA	< 0.7 U/ml		
		MPO-ANCA	< 0.5 U/ml		
Biochemistry					
TP	6.4 g/dl	Anti-ARS antibody	(-)		
Alb	3.2 g/dl	Anti-mycoplasma IgM antibody	(-)		
T-Bil	0.6 mg/dl	CMV antigenemia	(-)		
AST	24 IU/L				
ALT	15 IU/L	Sputum	normal flora		
LDH	291 IU/L	Mycobacterium culture	(-)		
ALP	239 U/L	Tb-PCR	(-)		
γ GTP	38 IU/L	MAC-PCR	(-)		
Na	134 mEq/L				
K	4 mEq/L	BAL			
Cl	98 mEq/L	Total cell count	7.0×10^5 /ml		
BUN	12 mg/dl	Neut	13%		
Cr	0.46 mg/dl	Lym	36%		
Glu	143 mg/dl	Eos	6%		
HbA1c (JDS)	5.8%	Histiocytes	45%		
		CD4/CD8	2.84		
Artery blood gas analysis		Mycobacterium culture	(-)		
pH	7.44	Tb-PCR	(-)		
PaO ₂	60.2 Torr	MAC-PCR	(-)		
PaCO ₂	35.8 Torr				
HCO ₃ ⁻	24 mEq/L				

DLST : drug lymphocyte stimulation test, S.I. : stimulation index.

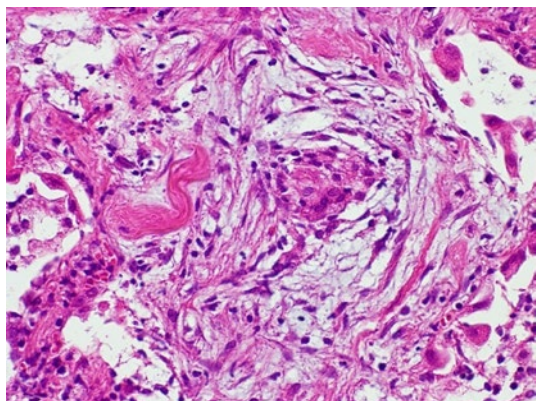


図3 経気管支肺生検の病理組織所見 (hematoxylin-eosin 染色). 上皮細胞の著明な腫大, 間質・肺胞腔内の著明なリンパ球の浸潤, 間質の線維化を認める.

ないが, 上記5項目中4項目の基準を満たし, 既存のIPに併発したテネリグリプチンによるDILDと診断した.

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の医薬品副作用データベース⁷⁾によると, DPP-4阻害薬によるDILDは2009年から2014年までの5年間で150例の報告を認め, 発症頻度は2014年度の推定処方患者数約300万人に対して約0.005%であった. なお150例中のDPP-4阻害薬の内訳はビルダグリプチン (vildagliptin) 33例, アログリプチン (alogliptin) 14例, シタグリプチン (sitagliptin) 81例, リナグリプチン (linagliptin) 12例, アナグリプチン (anagliptin) 1例, テネリグリプチン9例であった. そのうち基礎疾患にIPを有したのはビルダグリプチン6例, シタグリプチン6例, リナグリプチン1例, テネリグリプチン2例の15例で, DPP-4阻害薬によるDILDの150例中15例 (10%) が既往にIPを合併していた.

DPP-4阻害薬を処方された糖尿病患者におけるIPの

合併率については不明である。2011年度の厚生労働省の患者調査⁸⁾において、20歳以上の糖尿病患者数とIPの患者数がそれぞれ270万人、38,000人と報告されていることから、IP患者がすべて糖尿病を合併していたと仮定しても、糖尿病患者におけるIP合併率は1.4%にしかない。したがって、DPP-4阻害薬によるDILD発症例の10%に既存のIPを認めたことから、IPがあるとDPP-4阻害薬によるDILD発症のリスクが(7倍以上に)高まると推測される。

2002年のゲフィチニブ (gefitinib) の推定処方患者数約19,000人に対しDILDの発症率は約1.9%とされ⁹⁾、DPP-4阻害薬によるDILDの発症率(0.005%)はその約1/400である。しかし実際のDPP-4阻害薬の投与患者数はゲフィチニブの約150倍で、ゲフィチニブによるDILDの患者数の約40%に匹敵し、DPP-4阻害薬によるDILDの発症数は低いとはいえない。

基礎疾患にIPを有する場合、DPP-4阻害薬によるDILDの発症率は有意に高くなると推測される一方で、DPP-4阻害薬については、呼吸器専門医以外の処方者が圧倒的に多く、さらに呼吸器専門医のいない病院や診療所で胸部画像をチェックすることなく大量に処方されているのが現状である。DPP-4阻害薬投与前には、可能なかぎり胸部画像をチェックし、IPを認める場合は投与の是非を検討することが望ましい。DILDを未然に防ぐあるいは早期に診断・治療するためには、医療連携や服薬内容をはじめとする情報共有が重要である。

本論文の要旨は第53回日本呼吸器学会中国・四国地方会(2015年7月、松山)において発表した。

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) Nakagami H, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin improved endothelial dysfunction and insulin resistance in the SHR/NDmcr-cp rat model of metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2014; 37: 629-35.
- 2) Gallwitz B. New treatments in the management of type 2 diabetes: a critical appraisal of saxagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 10: 117-24.
- 3) 花香哲也, 他. シタグリプチンによる薬剤性肺障害と考えられた1例. *日呼吸誌* 2014; 3: 594-8.
- 4) 矢島剛洋, 他. ビルダグリプチンによる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸誌* 2015; 4: 176-80.
- 5) 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; 12-35.
- 6) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 7) PMDA (医薬品医療機器総合機構). 医薬品副作用データベース. <http://www.pmda.go.jp/index.html>
- 8) 厚生労働省の患者調査 (政府統計の総合窓口 e-Stat ホームページ). <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/>
- 9) 吉村明修, 他. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎: 専門家会議最終報告. *肺癌* 2003; 43: 927-32.

Abstract**A case of drug-induced interstitial pneumonia because of teneligliptin**

Junko Itano, Yasushi Tanimoto, Mitsunori Ishiga, Fumiyo Namba,
Hisaki Tanaka and Ryo Soda

Department of Allergy and Respiratory Medicine, National Hospital Organization
Minami-Okayama Medical Center

A 69-year-old woman developed a cough and was diagnosed with mild interstitial pneumonia 2 years ago, after which her case was followed up. She was referred to our hospital because her cough exacerbated approximately 40 days after oral administration of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, was started for treatment of type 2 diabetes mellitus. A chest CT showed new diffuse ground-glass opacities and patchy shadows in both lungs. Bronchoalveolar lavage fluid showed an elevated total cell count with lymphocytic predominance, and a drug lymphocyte stimulation test by teneligliptin was positive. Based on these findings, the patient was diagnosed with teneligliptin-induced lung disease (interstitial pneumonia) associated with pre-existing interstitial pneumonia. DPP-4 inhibitors may induce severe interstitial pneumonia.