

●症 例

ビルダグリプチンによる薬剤性肺炎の1例

矢島 剛洋 神宮 大輔 庄司 淳
五十嵐孝之 渡辺 洋 高橋 洋

要旨：症例は85歳，男性。2型糖尿病に対し，2013年3月19日よりビルダグリプチンが投与され，腎機能障害のため6月21日よりリナグリプチンへ変更された。6月26日より労作時呼吸困難が出現し，CTで両肺にすりガラス様陰影が認められた。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球優位（62%）の細胞数増加が確認された。薬剤性肺炎を疑って第2病日よりステロイドパルス療法を行い，順調に改善した。Drug lymphocyte stimulation testではビルダグリプチンが陽性だった。近年，DPP-4阻害薬の処方頻度は増加しており，注意が必要である。

キーワード：薬剤性肺炎，ビルダグリプチン，リナグリプチン，DPP-4阻害薬，糖尿病
Drug-induced pneumonitis, Vildagliptin, Linagliptin,
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, Diabetes mellitus

緒 言

ビルダグリプチン (vildagliptin) は，dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) を阻害することでインクレチンを増加させ，血糖依存性にインスリン分泌作用を高める2型糖尿病の治療薬である。DPP-4阻害薬は低血糖になりにくく，かつ治療効果が高いことから処方頻度が近年急速に増加しており，呼吸器科領域の糖尿病合併患者においても多用されているのが現状である。

症 例

患者：85歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：2型糖尿病（腎症腎不全期），うつ病。

生活歴：非喫煙者，機会飲酒。

現病歴：2型糖尿病に対してビルダグリプチンを2013年3月19日から投与され，投与開始85日後より腎機能障害のためリナグリプチン (linagliptin) に変更された。投与開始90日後より労作時呼吸困難が出現し，その翌日に宮城厚生協会坂総合病院に救急搬入となった。胸部X線写真では両側中肺野に淡い浸潤影を，胸部CTでは左

上下葉，右上葉にすりガラス様陰影を認め，両側肺炎の初期診断で入院した。

入院時身体所見：身長155cm，体重49.5kg（2年前：49.1kg），体温36.1℃，血圧105/58mmHg，脈拍71回/min，経皮的酸素飽和度88%（簡易酸素マスク4L/min），呼吸回数24回/min，眼瞼結膜貧血なし，胸部聴診は明らかな肺雑音なし，頸静脈怒張なし，下腿浮腫なし，関節腫脹や皮疹なし。

入院時検査および，その他検査所見：検査所見を表1に示す。CRP，白血球，クレアチニン，血糖，HbA1c (NGSP)，KL-6高値を認めた。

入院時胸部X線写真（図1A）：左肺野優位で両側中肺野の中枢側よりにすりガラス様陰影が認められる。

胸部CT（図1B）：左上下葉，右上葉の中枢側にすりガラス様陰影と，少量の両側胸水（左右差なし）がみられる。また2年前に宮城厚生協会坂総合病院で施行したCTでは，明らかな蜂巣肺や牽引性気管支拡張などはなかった。

入院時心電図：洞調律，反時計回転。

入院時心エコー：左室駆出率77%，壁運動障害なし。

入院後経過（図2）：呼吸状態が不安定であり，細菌性肺炎を示唆する所見に乏しいことから入院後第1病日に気管支鏡検査を行った。気道内に明らかな膿性分泌物は認められず，左B⁵の気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）（回収量69/150ml）では，リンパ球62.0%，好中球27.0%とリンパ球優位で好中球分画も増加していた。検査中の酸素化不良のため経気管支肺生

連絡先：矢島 剛洋

〒985-0024 宮城県塩釜市錦町16-5

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器内科

(E-mail: conver_stey92@yahoo.co.jp)

(Received 22 Aug 2014/Accepted 15 Dec 2014)

表1 検査所見

Hematology		Serology		BALF (Lt. B ⁵ Day 1)	
WBC	12,100/ μ l	CRP	0.98 mg/dl	Cell count	98.1 \times 10 ⁶ /ml
Neut	78.5%	ANA	<40	M ϕ	9.8%
Mono	0.9%	PR-3 ANCA	<1.0 U/ml	Lym	62.0%
Eo	1.6%	MPO-ANCA	<1.0 U/ml	Stab	0.0%
Baso	0.4%	KL-6	923 U/ml	Seg	27.0%
RBC	336 \times 10 ⁴ / μ l	SP-D	68.8 ng/ml	Baso	0.0%
Hb	11.0 g/dl			Eos	1.2%
PLT	15.3 \times 10 ⁴ / μ l	Urine		CD4/CD8	0.8
		pH	7.0	Culture	<i>H. influenzae</i> 1+
		Gravity	1.010		
Biochemistry		Sugar	4+	DLST (S.I.)	
AST	12 U/L	Protein	2+	Vildagliptin	361% (+)
ALT	12 U/L	Blood	+/-	Linagliptin	101% (-)
T-Bil	0.4 mg/dl				
LDH	166 U/L	Blood gas analysis (O ₂ 4 L/min)		Infection	
Na	132 mEq/L	pH	7.384	Urinary antigen test	
K	4.5 mEq/L	PaCO ₂	27.5 Torr	<i>Legionella</i>	(-)
TP	6.5 mg/dl	PaO ₂	53.1 Torr	<i>S. pneumoniae</i>	(-)
Alb	2.8 g/dl	HCO ₃ ⁻	16.0 mmol/L		
BUN	48.0 mg/dl	BE	-7.7 mmol/L	Parainfluenzavirus type 3 (HI)	6/28 80
Cr	2.51 mg/dl	A-aDO ₂	169.3 Torr		7/16 80
血糖	373 mg/dl			Adenovirus (CF)	6/28 <4
HbA1c (NGSP)	10.8%				7/16 <4
				RS virus (CF)	6/28 8
					7/16 <4
				<i>M. pneumoniae</i> (PA)	6/28 <40
					7/16 <40

検査は実施できなかった。薬剤性肺炎を鑑別疾患の一つと考え、リナグリプチンのみを休薬のうえ、初期治療としては抗菌薬やステロイドなどを投与せず経過観察した。しかし呼吸状態や画像所見が急速に悪化したため（図1C）、入院後第2病日よりステロイドパルス療法を行い、その後はプレドニゾロン（prednisolone）0.6 mg/kg/日より漸減した。また、BALFの細菌培養で*Haemophilus influenzae*が1+で分離されたため、セフォタキシム（cefotaxime：CTX）1gを入院後第4病日より7日間併用した。ステロイドへの反応は非常に良好だったため早期に漸減し、ステロイド投与開始から25日間で終了した。退院時には両肺のすりガラス様陰影が消失した（図1D）。末梢血リンパ球におけるリンパ球幼若化試験（drug lymphocyte stimulation test：DLST）では、リナグリプチンは陰性であり、ビルダグリプチンが陽性を示した。退院後もビルダグリプチンとリナグリプチンは再開せず、現在まで1年以上再発していない。

考 察

本症例は、ビルダグリプチン投与開始から約3ヶ月後に、急性経過で呼吸困難と両肺のすりガラス様陰影が出

現した。BALFにおいてリンパ球優位の細胞数増加が認められ、ステロイドへの反応が良好だった。またDLSTが陽性であり、発症前には中止されていたものの発症6日前と直前まで投与されていたことから、ビルダグリプチンによる薬剤性肺炎と判断した。本症例は腎機能障害を伴っており、投与量は調整されていたものの代謝遅延が薬剤性肺炎の発症に影響した可能性は否定できない。入院中もDPP-4阻害薬以外の薬剤は中止せず、いずれも長期投与されていることから、そのほかの薬剤による薬剤性肺障害は否定的と考えられた。

日本呼吸器学会による診断の手引きでは、薬剤性肺炎の診断基準はCamusの診断基準¹²⁾が一般的であり、①原因薬剤の投与歴、②臨床・画像・病理所見が被疑薬剤に関する過去の報告との一致、③薬剤以外の原因の除外、④被疑薬剤の中止による改善（自然軽快またはステロイドによる）、⑤再投与による症状の再燃があげられる。今回は①～④を満たしていた。

③については、BALFでリンパ球優位の細胞数増加とステロイドへの反応が良好だったことを考慮して、感染症では非定型肺炎やウイルス肺炎を、非感染症では過敏性肺臓炎や膠原病肺などが鑑別疾患の中で重要と考え

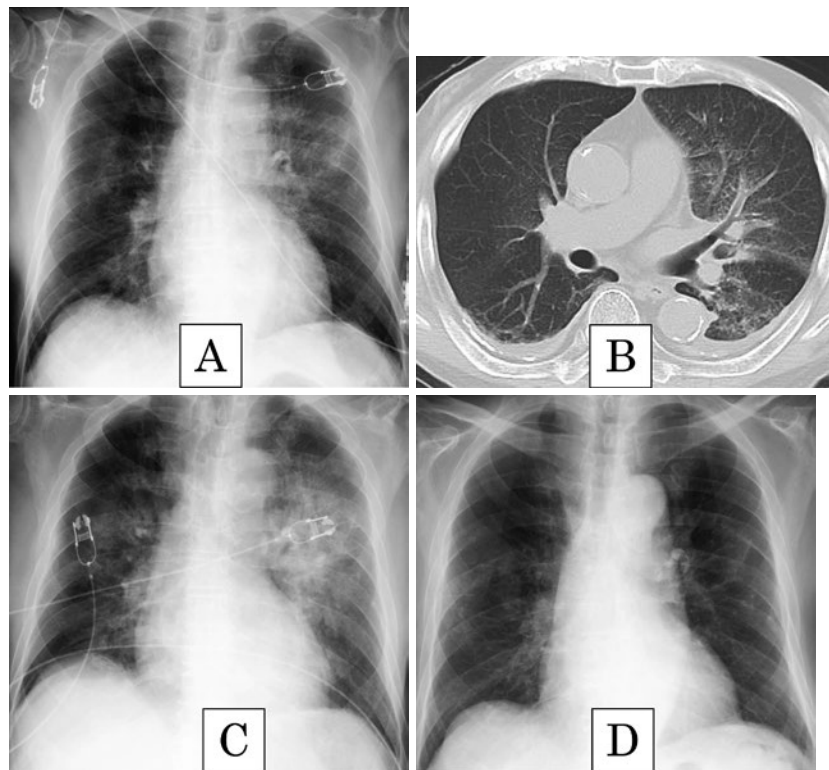


図1 (A) 入院時胸部X線写真. 左肺野優位で両側中肺野にすりガラス様陰影が認められる. (B) 胸部単純CT. 左上葉優位で両肺の中枢側にすりガラス様陰影と少量の両側胸水がみられる. 一方で, 明らかな蜂巣肺や牽引性気管支拡張などはない. (C, D) 胸部X線写真の経時変化. (C) ステロイドパルス療法開始前 (入院後第2病日), (D) 退院時 (入院後第27病日). 両中肺野の浸潤影は入院後第2病日に一時的に悪化した, ステロイド治療後は順調に改善した.

た. 感染症については, 非定型病原体やウイルスなどを含めた検索を広く施行したが, いずれも陽性所見はなかった. β -D グルカンの上昇はなく, BALF のニューモシスチス PCR は陰性だった. 本症例は抗菌薬を併用したものの気道内に明らかな膿性分泌物がなく細菌性肺炎を積極的に示唆する所見に乏しいことから, 培養結果は上気道由来の混入だった可能性が高い. 過敏性肺臓炎については, 画像所見は典型的なびまん性の微細粒状影主体ではなく, 退院後も再燃していないことから否定的と考えられた. 膠原病を積極的に示唆する身体所見や検査所見も認められなかった. また, 低アルブミン血症があるものの, 体重増加や下腿浮腫などはなく入院時に施行した心エコーでは心不全も否定的だった.

DPP-4 阻害薬はインクレチンを増加させ, 血糖依存性にインスリン分泌作用を高める 2 型糖尿病の治療薬である^{3,4)}. インクレチンの一つの glucagon-like peptide-1 (GLP-1) のレセプターは膵島のみならず, 肺にも存在するといわれている⁵⁻⁸⁾. DPP-4 阻害薬による薬剤性肺炎は, シタグリプチンにおいて邦文で 2 編報告されており^{9,10)}, そのほかに厚生労働省からの副作用報告が 1 例存

在した¹¹⁾. 一方で, ビルダグリプチンによる薬剤性肺炎の文献報告はなく, PubMed や医学中央雑誌で検索しえた範囲では学会発表が 2 例と製造販売元の副作用報告が 1 例, 合計 3 例だった. リナグリプチンによる薬剤性肺炎の報告は学会報告や製造販売元の副作用報告を含めて 1 例もなかった. ビルダグリプチンまたはシタグリプチンによる薬剤性肺炎 7 例 (本症例を含むビルダグリプチン 4 例, シタグリプチン 3 例) で検討すると, 表 2 のとおり男女比は 5 : 2 で男性に多く, 年齢は 60~70 歳代に目立つ傾向があり, 本症例が最も高齢だった. 発症時期はシタグリプチンでは投与開始 4 日後~9 ヶ月後とかなり幅がみられたが, ビルダグリプチンの 4 例のうち 3 例が投与開始から約 3~4 ヶ月後に発症していた. 画像所見では, 7 例中 5 例がすりガラス様陰影を認め, 2 例では胸水も伴っていた. BALF の細胞分画は, 詳細不明だった 2 例を除いて 5 例中 4 例でリンパ球優位だった. 病理学的所見は経気管支的肺生検を実施した症例が 2 例のみであり, いずれも非特異的胞隔炎の所見だった. DLST を施行した 5 例のうち 4 例が陽性であり, ビルダグリプチンは施行した 3 例すべてが陽性だった. 無治療で軽快

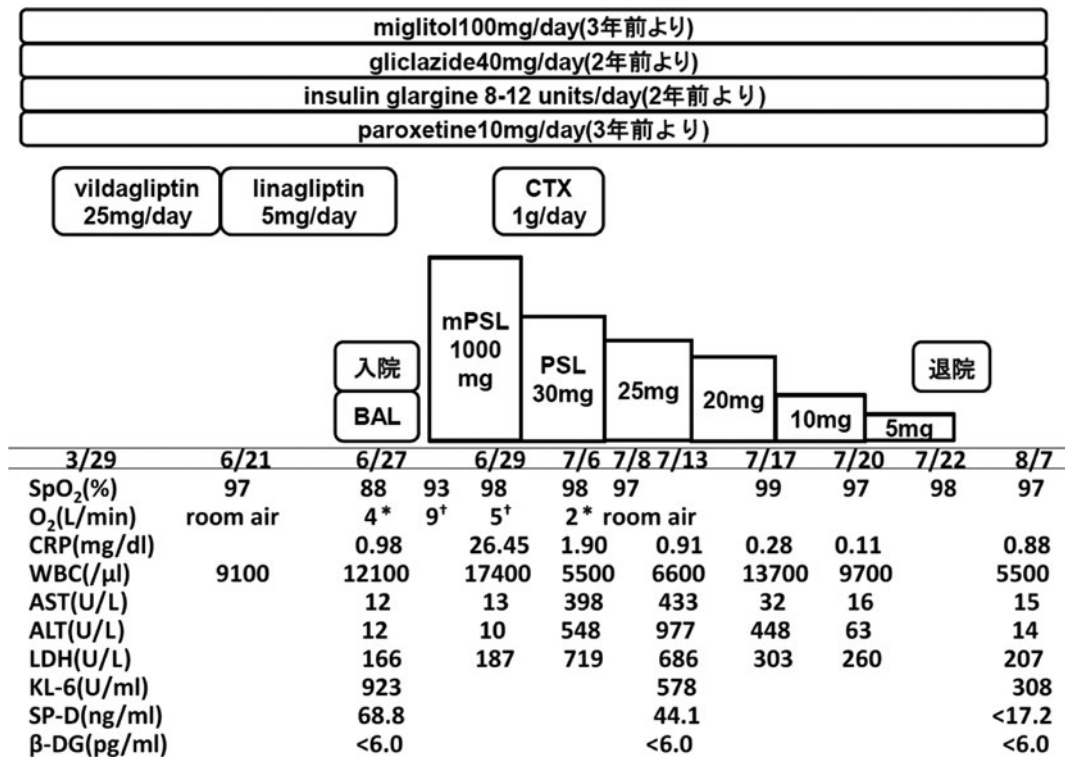


図2 臨床経過 (6月27日入院, 7月24日退院). CTX: cefotaxime, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, BAL: bronchoalveolar lavage. *鼻カニユラ, †リザーバーバッグ付き酸素マスク.

表2 DPP-4阻害薬による薬剤性肺障害の報告

	年齢	報告形式	投与日	画像	BALF	TBLB	治療	DLST	予後
ビルダグリプチン	71歳男性	学会発表	98日前	両肺すりガラス	リンパ球優位	非特異的胞隔炎	ステロイド アザチオプリン	陽性	生存
	75歳男性	学会発表	不明	両肺すりガラス +浸潤影	リンパ球優位	なし	休薬のみ	なし	生存
	70歳代男性	製造販売元 副作用報告	113日前	不明	不明	不明	ステロイド	陽性	生存
	85歳男性	本症例	90日前	両肺すりガラス +両胸水	リンパ球優位	なし	ステロイド	陽性	生存
リナグリプチン	文献・学会報告・副作用報告なし								
シタグリプチン	70歳男性	国内雑誌 ⁹⁾	9ヶ月前	両肺すりガラス +右胸水	リンパ球優位	なし	ステロイド	陰性	生存
	63歳女性	国内雑誌 ¹⁰⁾	4日前	両肺すりガラス	好中球優位	非特異的胞隔炎+II型肺胞 上皮の腫大	ステロイド	陽性	生存 (急性期人工呼吸器 管理)
	60歳代女性	厚生労働省 副作用報告	34日前	不明	不明	不明	ステロイド	不明	生存

した症例が1例のみであり, ステロイド単独治療が5例, ステロイドと免疫抑制剤併用が1例だった. また1例は人工呼吸器管理を必要としたが, 最終的には救命できた. 本症例と邦文2編の3例で発症時のKL-6高値が確認されており, 3例とも治療経過とともに軽快した. 以上から, 本症例は既報告6例と比較して, 発症時期や画

像所見, BALF所見, 治療反応, KL-6の推移が共通していた.

本症例では, BALFにおいてリンパ球とともに好中球が増加していた. 既報告のうちBALFにおける好中球優位の細胞数増加が認められた症例¹⁰⁾は急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) に

近い臨床像だったが病理学的には非特異的胞隔炎であり、ステロイドへの反応も良好だった。本症例も、急性経過で肺門から広がるすりガラス様陰影があるが治療反応が良好だった点が類似していた。薬剤性肺炎のBALF所見¹²⁾ではリンパ球優位になることが多いが、好中球が増加することもある¹⁾。また、薬剤性肺炎ではないが特発性の非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) における cellular type においてリンパ球とともに好中球分画が増加した報告も散見される¹³⁾¹⁴⁾。

このほか、LDH は入院中に一時的な上昇がみられたが、AST や ALT などの逸脱酵素の上昇を伴っていたことから、薬剤性肺炎の病勢のみを反映していたのではなく、薬剤性肝障害などの要素が加わった可能性がある。

近年、DPP-4 阻害薬の処方頻度は非常に増加している。既存の報告ではステロイドなどの治療介入を必要とする症例が多く、なかには人工呼吸器管理を行った重症例も存在するため、注意すべきである。

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) 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.
- 2) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 3) Ahrén B, et al. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 517-33.
- 4) He YL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with

type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 582-95.

- 5) Ben-Shlomo S, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol* 2011; 54: 1214-23.
- 6) Li L, et al. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* 2011; 17: 1168-78.
- 7) Ishibashi Y, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE) - induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1405-8.
- 8) Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
- 9) 隈元朋洋, 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. *呼吸* 2013; 32: 1082-85.
- 10) 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. *日呼吸会誌* 2014; 3: 594-8.
- 11) 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全性情報 2011; 281: 11-2.
- 12) Costabel U, et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25-35.
- 13) Cottin V, et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286-93
- 14) Veeraraghavan S, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-44.

Abstract

A case of drug-induced pneumonitis caused by vildagliptin

Takehiro Yajima, Daisuke Jingu, Makoto Shoji, Takayuki Igarashi,
Hiroshi Watanabe and Hiroshi Takahashi

Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital

An 85-year-old man had been prescribed vildagliptin to treat type 2 diabetes mellitus from 19 March 2013 to 21 June 2013. Because of renal dysfunction, vildagliptin was changed to linagliptin from 21 June 2013. He had developed dyspnea, and his computed tomography scan showed ground-glass opacity on 26 June. The lymphocyte fractionation of bronchoalveolar lavage fluid elevated at 62%. After administration of corticosteroids, he recovered smoothly. A drug lymphocyte stimulation test for vildagliptin was positive. Recently, prescriptions of the dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors have increased. We should maintain attention for lung injury.