

DPP4阻害薬内服中に非低血糖性意識障害 と同時発症したリウマチ様多関節症2症例

小張総合病院糖尿病代謝内科

齊藤辰彦

順天堂大学医学部医学研究科免疫病がん先端治療学講座

大沼 圭 森本幾夫

名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学

岡本 尚

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座

梶 龍兒

北柏鈴木内科クリニック

鈴木博史

(背景)

小張総合病院糖尿病代謝内科では2010/2/1に Sitagliptin (SG) を、2011/9/1にAlogliptin (AG) を採用して以来、2012/12/31までにSGを318名、AGを82名に処方し、18名の関節リウマチ、69名の多関節炎症例を両薬剤で経験し、製薬会社(MSD,武田)/厚生労省に2010/4月より50例以上報告している。

今回、なかでも中枢神経症状を伴って多関節症を発症した2症例について報告する。

(症例1)

65歳 F

On Set 50才の2型糖尿病。2009/3月より近医で内服療法開始になる。
血糖コントロール不良にて2011/6/24主治医非常勤の北総白井病院受診。

【既往歴】52歳子宮筋腫Op

【家族歴】姉妹に関節リウマチ、母・姉3人肝細胞癌(HBV)

【生活歴】タバコ(一) 飲酒(一) 食事3回/日 夕食-就寝:3h以上 睡眠時間:7h
運動時間:散歩1h毎日

【現症】H151cm BW:75kg IBW:50kg BMI:32.5 20yBW:57kg MaxBw:75kg

【初診時検査所見】

WBC:5000/μl

HbA1c:10.5%

TSH:2.2uIU/ml(0.4-4.0)

SUIT-Index:24.6

Hb:13.1g/dl

FPG:267mg/dl

fT3:2.8pg/ml(2.2-4.1)

HOMA-B:13.2%

Plt:28.1万/ul

GAD:0.3U/ml未満

fT4:1.6ng/dl(0.8-1.9)

HOMA-IR:2.4

GOT:17u/l

IA2:0.4U/ml未満

F-IRI:4.9

VFA:205.75cm²

GPT:14u/l

BNP:8.8pg/ml

F-CPR:2.2

γGTP:14u/l

eGFR:83

悪性腫瘍の精査;GF、AUS、OBS、CXRで異常なし。

BUN:18.0mg/dl

蛋白尿(一)

Cr:0.55mg/dl

尿糖(2+)

DMR:A0/A0

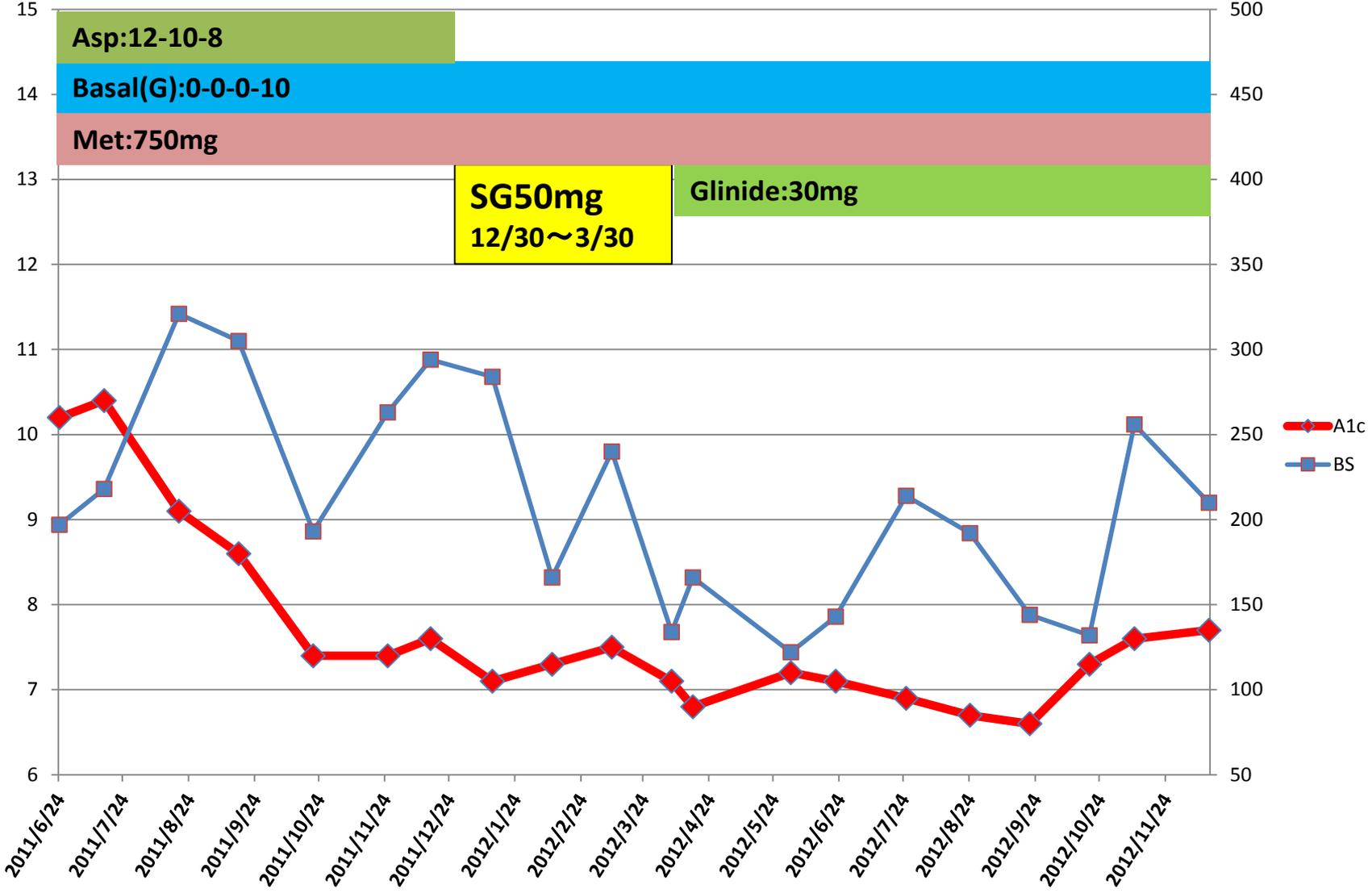
UA:3.1mg/dl



HbA1c(%)
(NGSP)

治療経過

BS(mg/dl)



2011/12/30 Sitagliptin50mg開始。

2012/3/30

10:30 定期受診。低血糖なく、HbA1c:7.1%(NGSP)と比較的コントロール良好であった。認知度問題なし。

19:30 夕食時、鰹のたたきを家族と食べる。

22:05 リビングで突然不穏状態になり、**幻聴、幻覚、構語障害**、嘔気が出現。訳のわからないことをいい自分の腕を噛みだした。同時に四肢の浮腫、肩・肘・膝・手根部・指の関節痛・腫脹、躯幹、上肢に非搔痒性紅斑が出現。

22:15 病院に家人から連絡が入り、担当看護師より血糖測定を指示。
BS:159mg/dlと低血糖なし。
全身性の痙攣出現。(1分程度)
不穏状態がさらに悪化したため、近医総合病院に救急車にて搬送された。

- 2012/3/30 近医総合病院にて頭部CT、MRI、採血等行うも異常なし。
意識レベル：清、神経学的所見なく輸液のみで帰宅となる。
- 2012/4/6 北総白井病院受診。
意識レベル：清、麻痺、感覚障害なし。
胃内視鏡、腹部エコー、異常なし。
頭部CT、MRI、MRA異常なし。
四肢の浮腫、多関節痛持続。発疹なし。ぼーっとしている、幻聴
幻覚、独語が多い。不眠訴える。夕方になるとのぼせ症状、頭痛、
動悸、血圧の上昇がある。
- 2012/4/11 北総白井病院神経内科受診。
Mini-Mental State Examination(MMSE)で26/30認知度の低下あり。
- 2012/4/14 北柏鈴木医院(リウマチ専門医)にて早期関節リウマチの疑い。
- 2012/4/20 松戸市立病院にてMIBG心筋シンチ施行。
- 2012/4/23 小張総合病院にて頭部MRI、MRA、頸動脈エコー、MMSE再検、脳
波、手の造影MRIで異常見られず。

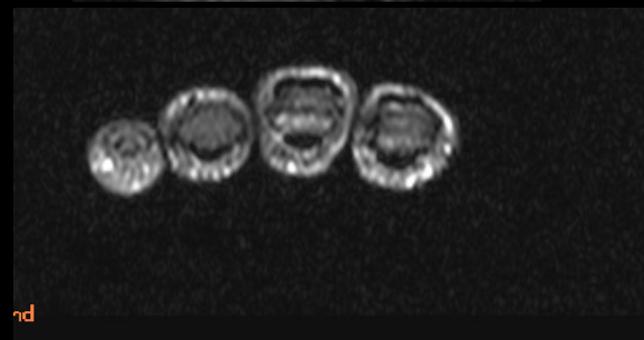
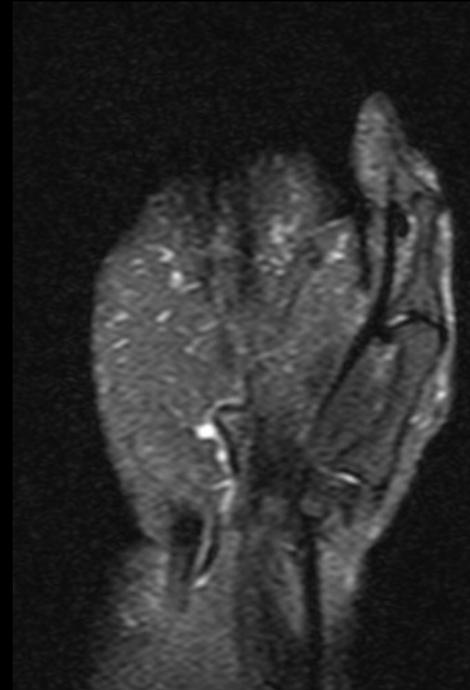
発症後1週間の手掌



軽度の浮腫を指と手背に認める。

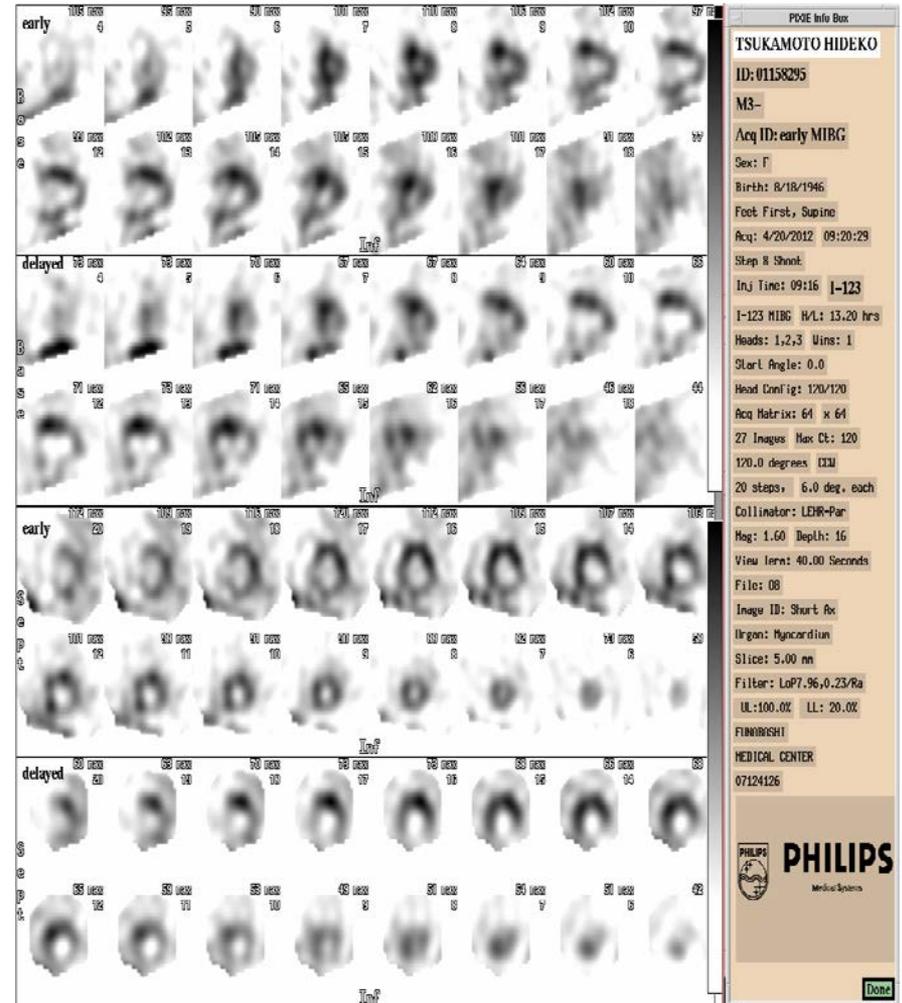
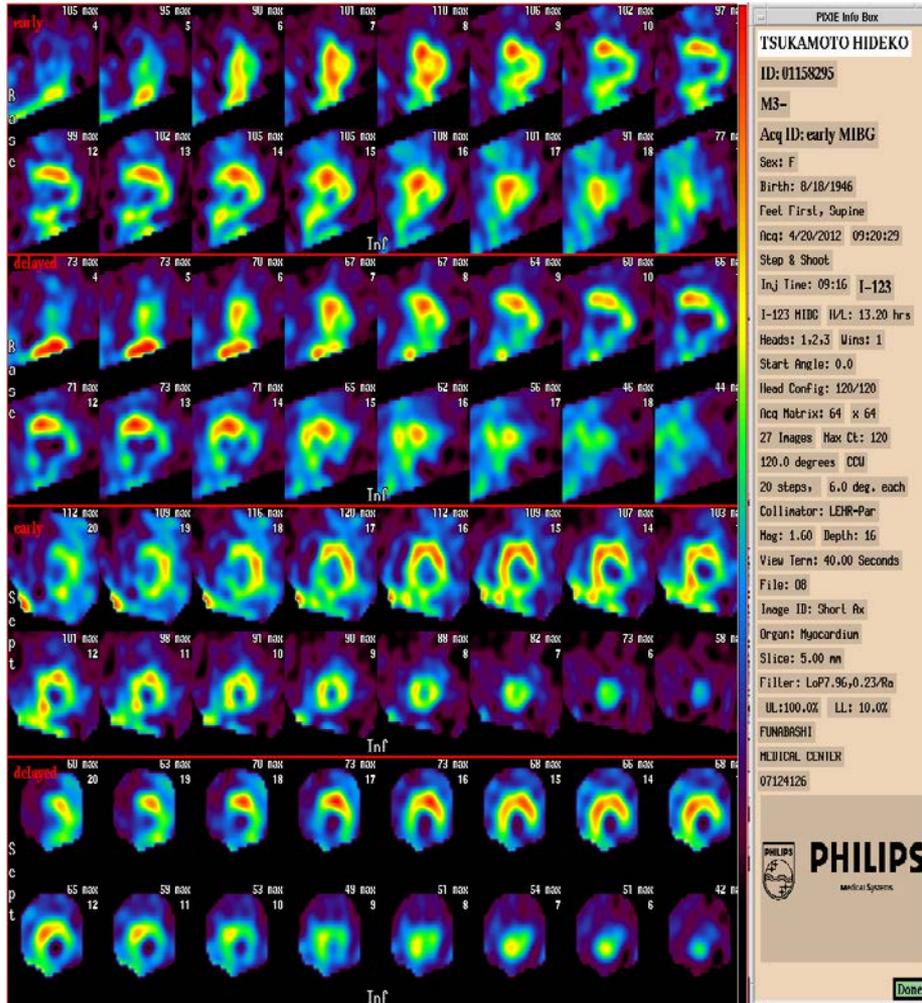
造影MRI

滑膜炎や骨浸潤を示唆する所見は見られなかった。



MIBG心筋シンチ

早期H/M=2.029と正常であった。



2012/3/30

急變当日午前採血結果

MMP-3:47.5ng/ml (17.3-59.7)

RF:4U/ml (15以下)

抗CCP抗体:0.8U/ml (4.5未滿)

ANA:40倍未滿 (80未滿)

ESR:5-19-47

CRP:0.05mg/dl

GOT:18 GPT:20 γ GTP:25 LDH:214 CPK:54

PPG1.5h:240

U-S(-)、U-P(-) eGFR:66

2012/4/6

急變後(SG中止後)1週間採血結果

MMP-3:33.0ng/ml (17.3-59.7)

RF:4U/ml (15以下)

抗CCP抗体:0.9U/ml (4.5未滿)

ANA:40倍未滿(80未滿)

抗Sm抗体/EIA:5.0未滿(30未滿)

抗SS-A抗体:10未滿

抗SS-B抗体:10未滿

ESR:7-20-48

CRP:0.3

CH50:48U/ml(30-45)

PR3ANCA/FEIA:0.5IU/ml未滿(2.0未滿)

GOT:18 GPT:20 γ GTP:22 LDH:207 CPK:49

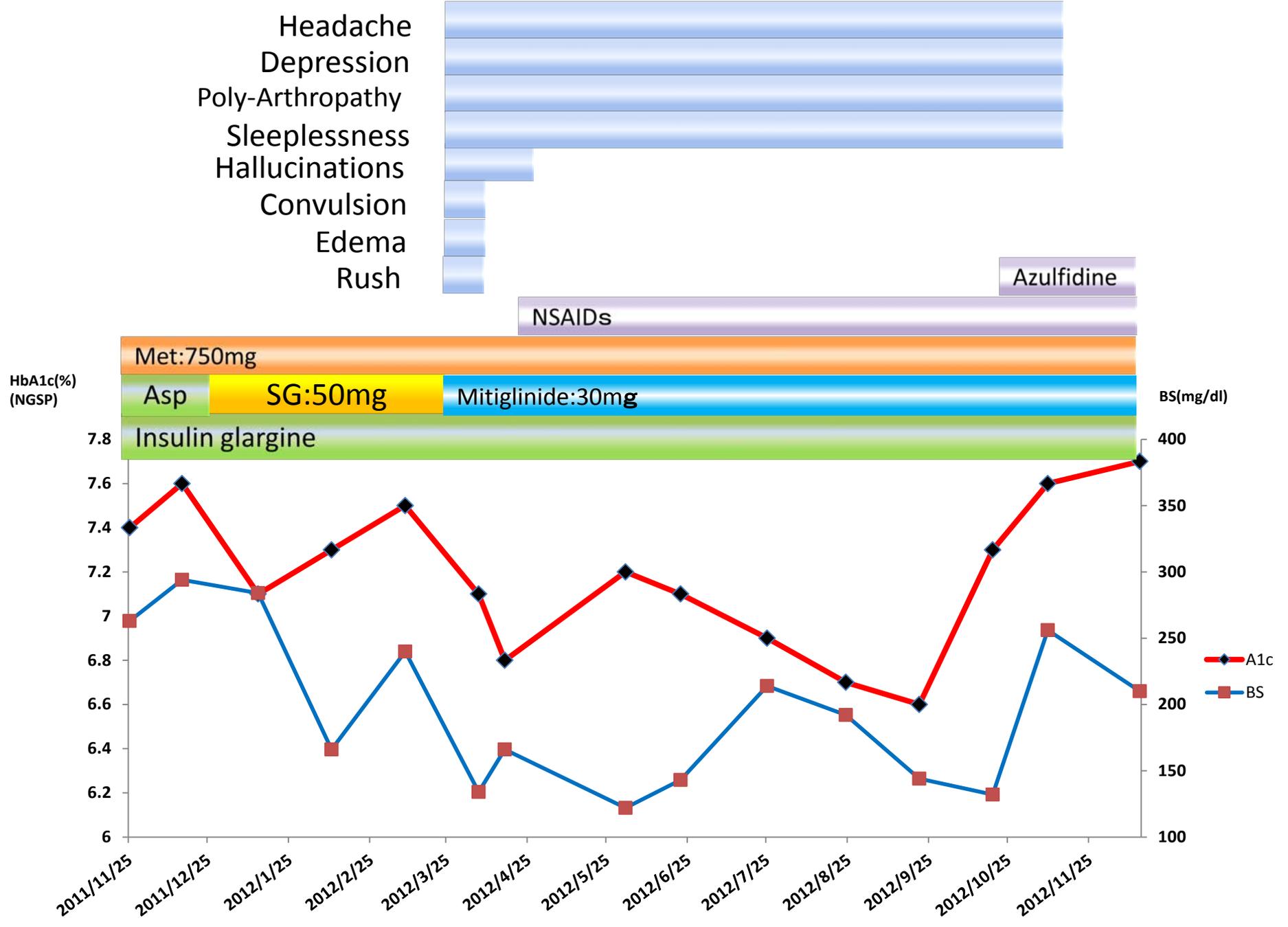
BUN:13.5 Cr:0.6 UA:4.3 TG:131 LDL:138

HDL:77 eGFR:76

VitB12:476pg/ml(233-914)

VitB1:38.8ng/ml(21.3-81.9)

葉酸:12.3ng/ml(3.6-12.9)



Sitagliptin中止後の経過

Sitagliptinを中止しBasal insulin+GlinideのBOTに変更した。

急変時から、うつ症状、幻聴幻覚、頭痛、夕方からのぼせ様症状と血圧上昇、不穏がほぼ毎日出現し、神経内科にてレビー型認知症やPerkinson症候群、てんかん発作を考慮し脳波、MIBG施行するも、認知度は問題なく、脳波も異常なかった。

発症から10か月経過した現在も浮動性多関節痛とうつ、頭痛は持続しており、CNSループスも疑われたが、SM抗体は陰性で、ほかに繊維性筋痛症も疑われた。

不定愁訴により週3回以上救急来院するようになり、アザルフィジンを開始したところ、自覚症状の著明な改善を認めた。

(症例2)

69歳F

On set 44歳の2型糖尿病。

Mitiglinide:30mgにて治療中。

H:147cm BW:46.2kg

家族歴: DM/CI/IHD/Sudden Death全て(一) 姉: ALS

生活歴: タバコ: (一) 飲酒: (一) 間食: なし、運動: 散歩2回/日30分食後

既往歴: 24歳 卵巣嚢腫

29歳 虫垂炎

32歳 不完全型Bechet

44歳 卵巣・子宮全摘、早期胃癌

(経過)

2010/9/25 SG50mg開始。

2011/1月 右肩関節痛出現

2011/7月 造影MRIにてRA所見なし。

2011/7/22 両手の掻痒感、両肩・肘・手根部・膝関節痛出現

2011/7/23 朝食後30分全身掻痒感出現し、四肢浮腫と脱力感出現した直後意識消失・卒倒。顔面を床に打撲し家人が救急要請、救急車で小張総合病院に搬送された。

来院時身体所見

来院時意識レベル:JCS:0 卒倒前後の記憶あり。

BP:111/57 P79整

SpO2(room air):97%

BT:36.8°C

BS:186mg/dl

神経学的所見:MMT:両上下肢ともに3/5、病的反射(一)
歩行不能。

顔面、四肢、指に浮腫著明。

頸部、両手関節、両肘関節、左膝関節、両足関節痛認める。

口唇部切創あり。

救急外来来院時諸検査

WBC:6700/ μ l

Hb:11.8g/dl

Plt:16.5万/ul

GOT:25u/l

GPT:14u/l

γ GTP:22u/l

BUN:17.3mg/dl

Cr:0.57mg/dl

UA:2.1mg/dl

TSH:1.82 μ IU/ml

fT4:1.07ng/dl

fT3:2.9pg/ml

ANA:40未満

CRP:0.5mg/dl

ESR:4-13-31

IgG-RF:0.4

RF:6U/ml

MMP-3:81.0ng/ml

CCPAb:0.7U/ml

抗Sm抗体:<1.0/EIA

BS:186mg/dl

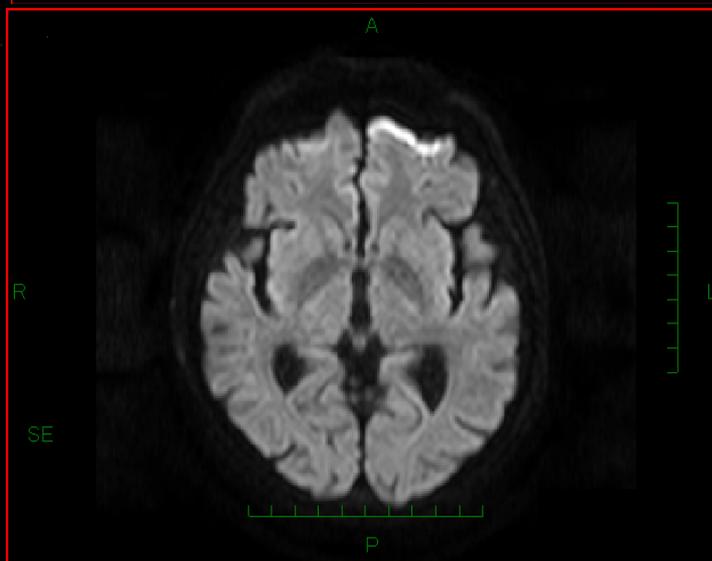
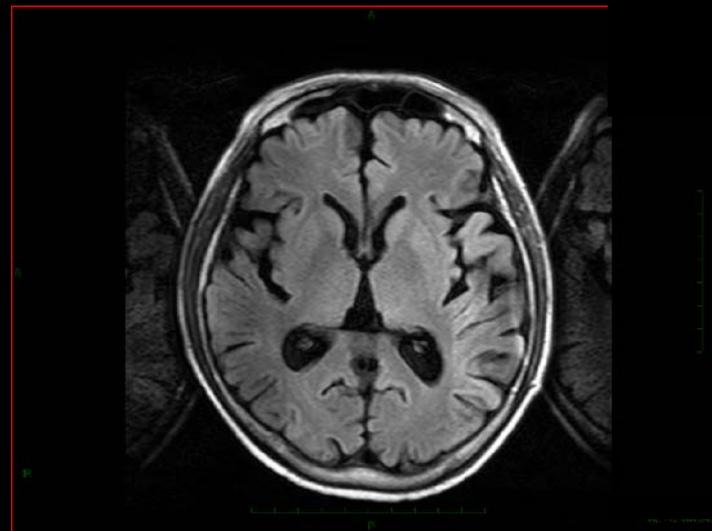
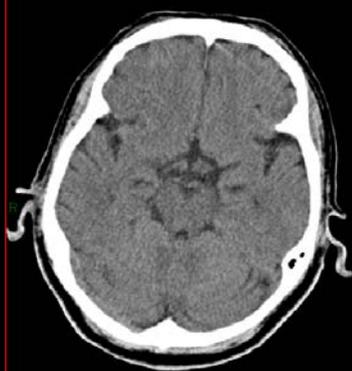
ECG:洞調律、異常なし

脳波:異常なし。

心エコー、頸動脈エコー:異常なし

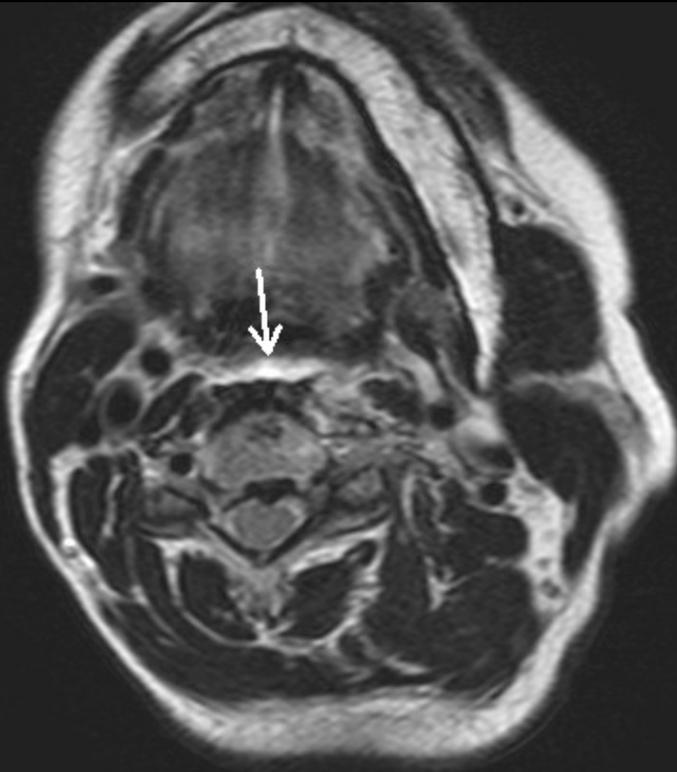
頭部CT/MRI

異常所見認めず



頸椎MRI

C2-C6levelの椎前腔に血腫を認める

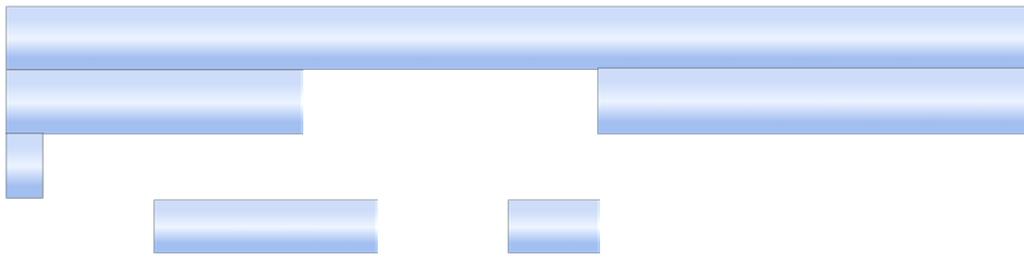


急変前の手の造影MRI

Ⅱ・Ⅲ指のDIP関節にわずかな浮腫性変化があるのみ



Poly-Arthropathy
Edema
Syncope
Raynaud's sign



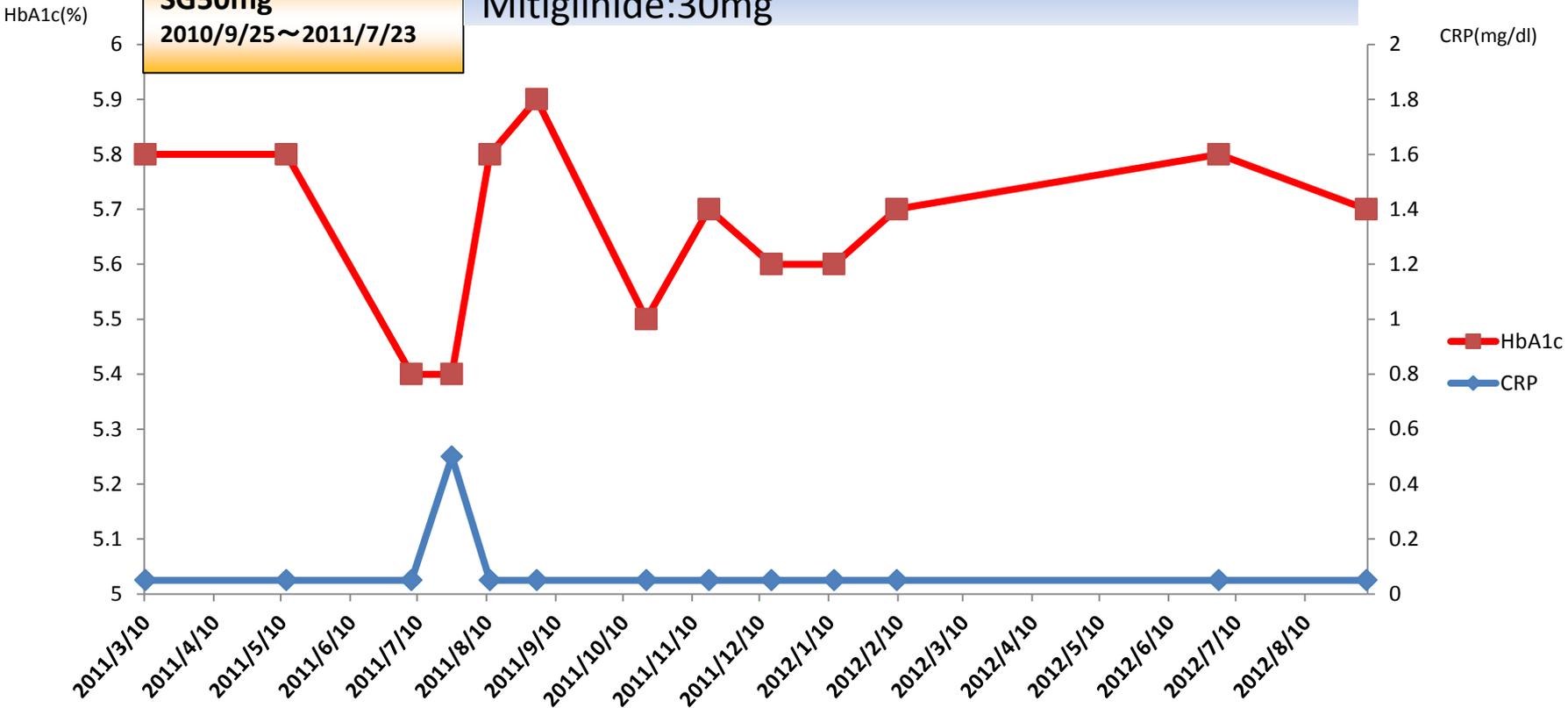
NSAIDs
PSL



2011/8/1~2011/12/15

SG50mg
2010/9/25~2011/7/23

Mitiglinide:30mg



Sitagliptinと意識障害

シタグリプチンで意識消失を来たした症例の概算

	日本	欧米
発現数	21 (6ヶ月)*	10 (3年)
推定処方数	24万人(6ヶ月)	1600万人(3年)
対100万人・6ヶ月	87.5	0.1

「シタグリプチン市販直後調査」

「FDA Database」

「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP4阻害薬)の適正使用に関する委員会」

*** 実際に低血糖を確認できたのは10症例のみ**

DPP-4 substrates

CCL, CC chemokine ligand, CXCL, CXC chemokine ligand; GCP-2, granulocyte chemotactic protein-2; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GRO, growth-related protein; GRP, gastrin-releasing peptide; IGF-1, insulin-like growth factor 1; LD78, macrophage inflammatory protein 1 α isoform; MIG, interferon- γ -induced monokine; MDC, macrophage-derived chemokine; PACAP, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; PHM, peptide histidine methionine; RANTES, regulated on activation normal T-cell expressed and secreted.

Pharmacological substrate

Chemokines

MIG/CXCL9
IP-10/CXCL10
I-TAC/CXCL11
LD78 β /CCL3L1
RANTES/CCL5
MDC/CCL22
Eotaxin/CCL11
GRO β /CXCL2
GCP-2/CXCL6

Pancreatic polypeptide family

NPY
PYY
PACAP27
PACAP38

Other

Vasostatin-1
GRP
GRP-(3–27)
GHRH
IGF-1
PHM
 β -Casomorphin-2
Endomorphin-2
Morphiceptin
Enterostatin
Haemorphin-7
 β -Type natriuretic peptide

Physiological substrate

Glucagon family

GLP-1
GLP-2
GIP

Other

Substance P
SDF-1 α / β /CXCL12

結語

Sitagliptin治療開始後、意識障害と同時に多関節症状をきたした2症例はいずれも、内服中止にて自覚症状は軽快したものの、完全な消失には至っていない。

考察

DPP4の基質としてはGLP1,GIP以外にケモカイン、neuropeptide、など様々な物質があり、これらは中枢神経症状、関節症状、浮腫などに関与しておりDPP4阻害薬が上記の物質の濃度や、親和性などを修飾することで本来の機能を変化させている可能性がある。

今後症例の蓄積および新しい知見が必要と思われる。