

Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬の関与が疑われた 首下がり症候群の 1 例

大田 貴弘^{1)*} 吉田 亘佑¹⁾ 鈴木 康博¹⁾
黒田 健司¹⁾ 木村 隆¹⁾

要旨：薬剤性の首下がりの原因には Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬が含まれるが実際の報告は少なく、また MRI 所見の経時的変化を示した報告はない。症例は 63 歳男性。2019 年 2 月からシタグリプチン 50 mg/日 内服が開始された。2020 年 1 月中旬から首下がりが出現し 4 月上旬に精査入院された。頸部伸筋の筋力低下 (MMT 3) を認め、MRI で後頸部筋群に STIR 高信号を認めた。シタグリプチンの関与を疑い入院後中止とし、入院 10 日目には姿勢は正中位に改善した。中止 1 か月後の MRI では後頸部筋群の STIR 高信号は淡くなっていた。DPP-4 阻害薬開始後に首下がりを生じた場合は、同薬の関与を疑い内服中止を検討すべきである。

(臨床神経 2021;61:329-331)

Key words：DPP-4 阻害薬，首下がり症候群，ミオパチー

はじめに

薬剤性の首下がり症候群の原因には Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬が含まれる¹⁾が実際の報告は少なく、また MRI 所見の経時的変化を示した報告はない。今回 DPP-4 阻害薬の関与が疑われ、MRI 所見の経過を追った首下がり症候群を経験したため報告する。

症 例

症例：63 歳男性

主訴：首下がり

既往歴：糖尿病，高血圧症，脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019 年 2 月から糖尿病に対しシタグリプチン 50 mg/日 内服が開始された。12 月中旬から後頸部痛，2020 年 1 月中旬から首下がりが出現し 4 月上旬に精査入院された。

入院時現症：身長 158 cm，体重 61 kg で最近の体重減少はなかった。体温 36.0°C。皮疹なし。脳神経に異常なし。筋把握痛はなく、頸部の屈曲筋の異常収縮は認めなかったが、頸部伸筋の筋力低下 (MMT 3) を認めた。四肢の筋力低下はなかった。感覚は正常で、四肢腱反射は正常であった。頸部は前屈位であった (Fig. 1A)。

検査所見：血算は正常であった。CK 146 U/l と正常だったが、アルドラーゼ 14.7 U/l と上昇していた。空腹時血糖 144 mg/dl，HbA1c 7.5%。炎症反応は陰性で、甲状腺機能は正常、抗核抗体 40 倍未満、抗 SS-A 抗体・抗 ARS 抗体・抗ミトコンドリア M2 抗体・抗アセチルコリンレセプター抗体はいずれも陰性であった。乳酸・ピルビン酸値は正常であった。

頸部 MRI では、後頸部筋群 (僧帽筋、頭半棘筋、頭板状筋) に short inversion time inversion recovery (STIR) 高信号を認めた (Fig. 2A)。四肢 MRI では異常信号は認めなかった。針筋電図 (左上部僧帽筋・頭板状筋・上腕二頭筋・前脛骨筋で施行) ではいずれの筋でも安静時自发放電は認めなかった。弱収縮では運動単位電位の振幅・持続時間は正常で、最大収縮では早期動員は明らかではなく、干渉は良好であった。反復刺激試験 (両側僧帽筋で施行) では有意な CMAP の減衰はなかった。

経過：首下がり症候群の原因は頸部伸筋群に局限するミオパチーと考えた。発症前にシタグリプチンの内服が開始されており、薬剤性の関与を疑い入院後に同薬を中止としたところ、入院 5 日目頃から首下がりは徐々に改善傾向となり、入院 10 日目には姿勢は正中位に改善した (Fig. 1B)。中止 1 か月後の採血ではアルドラーゼ 11.7 U/l と改善傾向となり、頸部 MRI では後頸部筋群の STIR 高信号は淡くなっていた (Fig. 2B)。

*Corresponding author: 国立病院機構旭川医療センター脳神経内科 [〒070-8644 北海道旭川市花咲町 7 丁目 4048]

¹⁾ 国立病院機構旭川医療センター脳神経内科

(Received December 21, 2020; Accepted January 13, 2021; Published online in J-STAGE on April 17, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001572

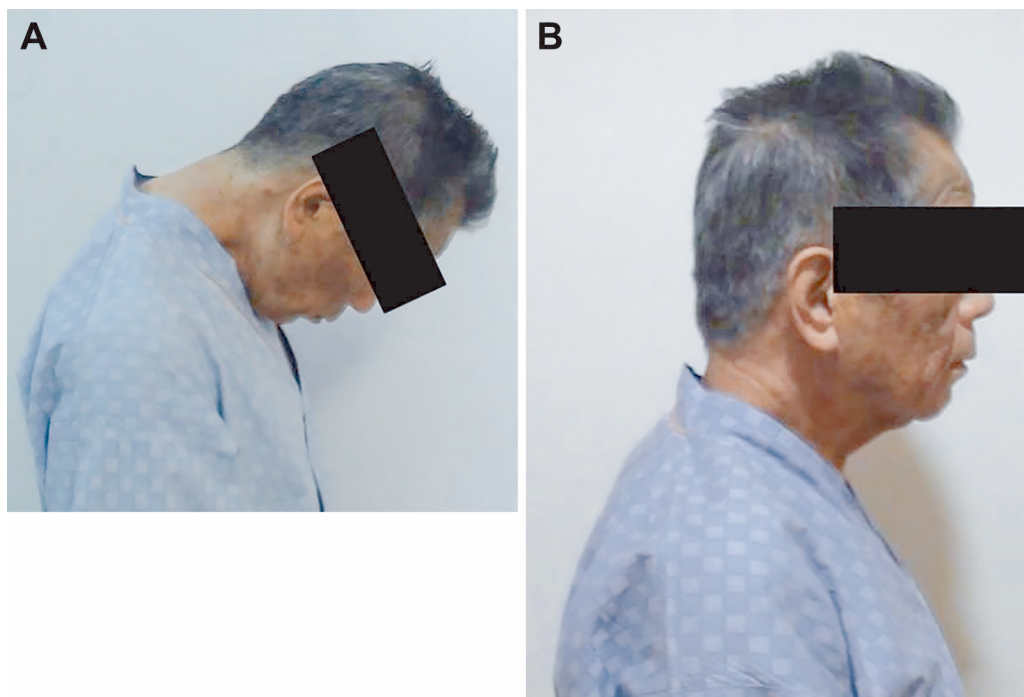


Fig. 1 Comparison of the degree of dropped head.

(A) On admission. (B) 10 days after discontinuation of DPP-4 inhibitor. The dropped head has improved. Fig. 1 is published with patient's permission.

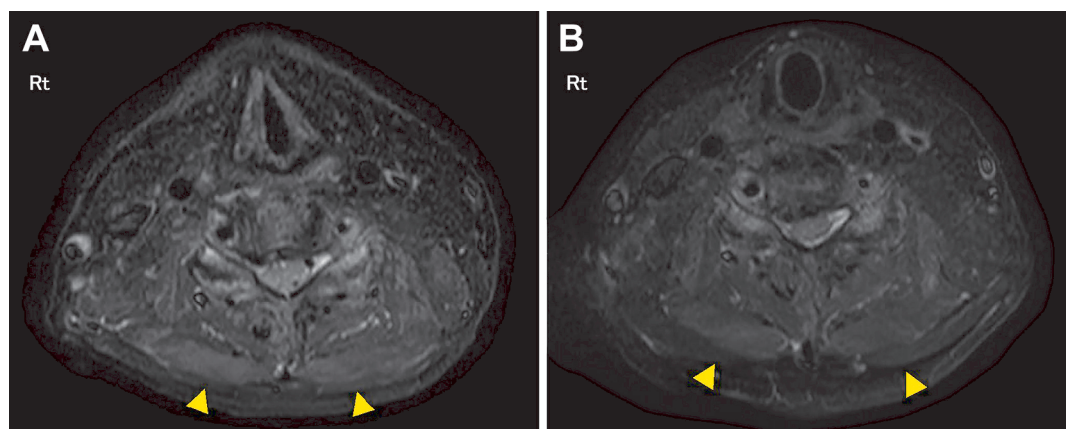


Fig. 2 Time course of MRI findings before and after discontinuing Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor.

Axial short inversion time inversion recovery (STIR) cervical MRI. (A) Before discontinuation of DPP-4 inhibitor. (B) One month after discontinuation of DPP-4 inhibitor. The STIR hyperintensity of the posterior cervical muscle group (trapezius muscle, semispinalis capitis muscle, splenius capitis muscle) (▲) has improved.

考 察

首下がり症候群に DPP-4 阻害薬が関与し得ることと、内服中止により臨床所見・MRI 所見ともに改善傾向を示すことが示唆された。DPP-4 阻害薬の関与が疑われた首下がり症候群の報告は過去に 1 例あり²⁾、ビルダグリプチン 100 mg/日開始 6 か月後に首下がりを生じ、採血で高 CK 血症、MRI で後頸

部筋群に T₂ 高信号を認め、中止 3 週間後に姿勢は改善した。本例と同様に、病態としては頸部伸筋群に限局するミオパチーが疑われた。針筋電図で運動単位電位の振幅低下や、早期動員を認めなかった点も本例と同様であった。この理由について言及はなされていないが、可逆的な経過からは、運動単位電位の変化を及ぼすほどには筋変性が進行せず、有意な線維密度の減少に至らなかったと解釈することができるかもしれ

ない。頸部伸筋群に限局したミオパチーである isolated neck extensor myopathy (INEM) では、MRI T₂ 強調像で頸部伸筋群に非特異的なびまん性浮腫を認めることが報告されている³⁾。頸部伸筋群のミオパチーを呈した本例でも同様の所見がみられ、内服中止により、臨床所見に加え MRI 所見も短期間で改善傾向を示した。可逆的な変化であることが画像所見からも示唆され、このことから、筋変性がそれほど進行していなかったことが疑われた。

本例・既報告ともに筋生検は行われておらず、病理学的検討はなされていないが、DPP-4 阻害薬と炎症の関連としては、DPP-4 の前駆蛋白は全身諸臓器や T 細胞の細胞膜上に CD26 として発現しており、阻害されると Th1/Th2 比が Th1 優位となり、炎症が惹起されるという報告がある⁴⁾。また DPP-4 阻害薬と多発関節炎の関連は多く報告されており、DPP-4 阻害薬が Stromal cell derived factor-1, Matrix metalloproteinase-1/3 といった炎症性サイトカインを活性化する機序などが推察されている⁵⁾。DPP-4 阻害薬が頸部伸筋に親和性の高い、何らかの炎症性サイトカインを活性化させることでミオパチーを惹起する仮説は可能性としては考えられる。

経口血糖降下薬の中で DPP-4 阻害薬が選択される頻度は高い⁶⁾ が首下がり症候群の報告は少なく、DPP-4 阻害薬内服中に首下がり症候群を発症した場合であっても、関連性が疑われずに INEM などの特発性の限局性ミオパチーとして管理される例もあることが推察される。DPP-4 阻害薬開始後に首

下がりを生じた場合は、同薬の関与を疑い内服中止を検討すべきである。

本報告の要旨は、第 106 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 関口兼司. 神経筋電気診断 Case of the Issue No.12「首下がり症候群」への筋電図によるアプローチ～体幹部の筋電図検査の重要性について～. 臨床神経生理学 2017;45:190-197.
- 2) 赤石哲也, 菊池昭夫, 長谷川隆文ら. DPP-4 阻害薬が原因として疑われた首下がり症候群の 1 例. 日内会誌 2013;102:1464-1466.
- 3) Cauchi M, Marsh E. A practical approach to the patient presenting with dropped head. Pract Neurol 2016;16:445-451.
- 4) Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. Clin Exp Allergy 2011;41:1098-1107.
- 5) Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al. Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthritis: a review of clinical cases. Drug Saf 2016;39:401-407.
- 6) 土井邦紘, 菅原正弘, 福田正博ら. 一般診療所通院中の高齢 2 型糖尿病患者の治療の実態調査. 日臨内科医会誌 2019;33:514-522.

Abstract

A case of dropped head syndrome suspected due to Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor use

Takahiro Ota, M.D.¹⁾, Kosuke Yoshida, M.D.¹⁾, Yasuhiro Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kenji Kuroda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Kimura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center

There have been a few reports on Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced dropped head syndrome. However, there has been no known report on temporal changes in MRI findings. The patient described here was a 63-year-old man who was prescribed oral sitagliptin (50 mg/day) in February 2019. He experienced a dropped head from mid-January 2020, and in early April that year, he was admitted to our hospital for further evaluation. Weakness of the cervical extensor muscles (MMT 3) was noted, and MRI findings showed that the posterior cervical muscle group was hyperintense on short inversion time inversion recovery (STIR). We suspected sitagliptin to be the cause of his dropped head and discontinued it. On the 10th day of admission, his posture improved to the median position. One month after discontinuation of sitagliptin, MRI findings showed an improvement in the STIR hyperintensity of the posterior cervical muscle. In conclusion, if the initiation of a DPP-4 inhibitor results in dropped head syndrome, discontinuation of the drug should be considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:329-331)

Key words: DPP-4 inhibitor, dropped head syndrome, myopathy