

DPP-4 阻害薬による皮膚障害

分担研究者 佐山浩二 愛媛大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

近年、糖尿病治療薬である DPP-4 阻害薬による皮膚障害として、水疱性類天疱瘡の発症が知られるようになった。しかし、基礎疾患である糖尿病自体が類天疱瘡の発症に関与している可能性については、これまで検討されていない。そこで、我々の施設の類天疱瘡患者を、糖尿病の有無、DPP-4 阻害薬の内服の有無で 3 群にわけて比較検討を行った。その結果、DPP-4 阻害薬による類天疱瘡の特徴は、糖尿病患者の類天疱瘡の特徴であり、類天疱瘡の発症を DPP-4 が増強していることが示唆された。

研究協力者：藤山幹子
（四国がんセンター皮膚科医長）

（倫理面への配慮）

本研究の方法と研究内容は、愛媛大学医学部臨床倫理委員会にて審議され、承認されている（承認番号 1701011、1712011）。

A. 研究目的

DPP-4 阻害薬は、最近糖尿病の治療薬として汎用されている。DPP-4 阻害薬による皮膚障害として、近年、水疱性類天疱瘡の発症が注目されている。炎症を伴わずに水疱を形成し、軽症例が多く、通常陽性になる BP180 抗体が検出されないか低値であり、全長型 BP180 抗体の陽性率が高いなどの特徴があることが示されている。一方で、発症までの DPP-4 内服期間に一定の傾向がなく、薬剤中止後も軽快しないことがあり、DPP-4 との因果関係が十分に解明されているとは言い難い。また、DPP-4 を内服している患者は糖尿病を罹患しているが、糖尿病患者の類天疱瘡について、これまでに検討されていない。

そこで我々は、類天疱瘡患者について、糖尿病の有無、DPP-4 の内服の有無で 3 群に分けて比較検討をおこなった。

B. 研究方法

2017 年までの 10 年間に、当科で診断した類天疱瘡 96 名を、糖尿病の有無、DPP-4 投薬の有無により 3 群にわけて、臨床像、検査値、抗体価を比較検討した。

C. 研究結果

(1) 患者背景

発症時に糖尿病がない症例が 56 例、糖尿病があり DPP-4 阻害薬内服歴がない症例が 26 例、DPP-4 阻害薬を内服している症例が 11 例であった。内服していた DPP-4 阻害薬は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンの順に多かった。DPP-4 阻害薬内服群における症状出現までの内服期間は 1 年以内が 18%、1 年以上が 46%で残りは不明であった。

(2) 臨床像

類天疱瘡の臨床が炎症型か非炎症型かを検討した。その結果、糖尿病があると、DPP-4 阻害薬の内服の有無に関わらず非炎症型の割合が有意差を持って高く、DPP-4 阻害薬内服群では、非内服群と比べ、非炎症型の割合がさらに高い傾向にあった。また、糖尿病がある群では、糖尿病のない患者の群に比べて末梢血好酸球数が低い傾向にあり、DPP-4 阻害薬内服群ではさらに低い傾向があった。これは、非炎症型の臨床像を反映していると考えた。

治療においては、糖尿病がある群ではPSL投与量が少量であり、DPP-4 阻害薬内服群ではさらに少量であり、軽症が多いと判断した。

以上の結果は、糖尿病を有する類天疱瘡患者は、糖尿病を有さない患者と比べて非炎症型で、軽症という、DPP-4 阻害薬による類天疱瘡の特徴と同じ特徴を示すことが明らかとなった。

(3) 抗体価の検討

BP180 NC16a 抗体について検討した。その結果、糖尿病がある群では抗 BP180 NC16a 抗体価が低く、DPP-4 阻害薬内服群ではさらに陽性率が低い傾向があった

D. 考察

類天疱瘡は、認知症やパーキンソン病、脳梗塞等の中枢神経疾患の既往があると発症率が高くなることが報告されているが、糖尿病において発症率が増加するという報告はない。一方、DPP-4 阻害薬を内服していると、類天疱瘡の発症率が上がるという報告が相次いでいる。

本研究では、糖尿病患者で、低抗体価で非炎症型、軽症の類天疱瘡の割合が多いという結果をえた。また、DPP-4 阻害薬による類天疱瘡では、さらにその割合が高かった。以上より、DPP-4 阻害薬は、それ自体が特徴的な類天疱瘡を発症させるのではなく、糖尿病患者の類天疱瘡の発症を増強させると考えられた。

ただし、今回の検討は一施設の限られた検討であり、症例数を増やして確認することが必要である。

E. 結論

我々の検討は、DPP-4 阻害薬による類天疱瘡の特徴は、糖尿病患者の類天疱瘡の特徴であることを示唆した。糖尿患者における類天疱瘡の発症を、DPP-4 が増強している可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda, F, Hashimoto T, Sayama K. Case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrowband ultraviolet B phototherapy. J Dermatol. 2018, 45:479-482.
2. Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, Sayama K. A Case of Perforating Folliculitis Induced by Vemurafenib. Acta Derm Venereol. 2019, 99:230-231.
3. Shiraishi K, Sayama K. Pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. Int J Dermatol. 2018, 57: e155-e157.

著書

1. 藤山幹子. IV. その他の免疫・アレルギーの異常に起因する皮膚疾患. 薬剤性過敏症症候群(DIHS). 皮膚病診療パワーアップ. 秀道広、青山裕美、加藤則人編集. p198-201, 東京, 中山書店, 2018.

学会発表

9. 増永泰枝, 藤山幹子, 松本圭子, 佐山浩二. DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡のパラドックス. 第117回日本皮膚科学会総会, 広島市, 2018年5月31日-6月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし