

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

Dipeptidyl peptidase-4 阻害剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索  
-後向き探索研究を基盤とした治療指針の提案

研究分担者 青山裕美 川崎医科大学皮膚科 (教授)  
研究分担者 氏家英之 北海道大学皮膚科 (教授)  
研究協力者 杉山聖子 川崎医科大学皮膚科 (講師)

**研究要旨** DPP-4 阻害剤関連類天疱瘡 (DPP-4i-BP) の予後の予測は難しい。免疫チェックポイント阻害剤による irA に似て、DPP-4i-BP は免疫再構築症候群 (IRIS) の臨床を呈することがある。本研究の目的は、ステロイド全身投与が DPP-4i-BP の感染症、合併症や予後の悪化に関与するか、予測バイオマーカーを探索することである。方法 好中球リンパ球数比 (NLR)、抗 BP180 抗体、DPP-4i 中止後の合併症を 25 例の DPP-4i-BP を対象にステロイド全身投与有無群で 90 日以上観察し検討した。結果 Baseline と薬剤中止後 4 週以内の NLR が高値であることと変動は、DPP-4i 中止後の予後と合併症に関連していた。DPP-4i-BP ステロイド投与群で感染症 IRIS を発症し 1 年以内に死亡例が 4 例みられた。結論 DPP-4i 中止前ステロイド治療開始前の NLR は致死的な感染 IRIS の予測バイオマーカーになる可能性がある。DPP-4i-BP に対してステロイド全身投与を開始するまえに、合併症のリスクを考慮し治療の適用を考える必要がある。

(倫理面への配慮)

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会承認番号：3830

### A. 研究目的

DPP-4 阻害薬 (DPP4i) は 2 型糖尿病治療のために世界でひろく使用されている薬剤である。DPP4i 使用中に発症した水疱性類天疱瘡 (DPP4iBP) の報告が相次ぎ、その関連性は統計学的にも証明されている。

DPP4iBP の治療において、DPP4i の中止により BP が改善する症例もあれば、中止後深刻な合併症を呈する症例もあり、さまざまである。我々は、これらの臨床経過の違いには DPP4i の免疫抑制作用が重要な役割を果たしていると考え、DPP4i 中止時に急速な免疫抑制状態の回復が起こり、逆説的反応を生じ臨床症状を呈していると仮定した。これは免疫再構築症候群 (IRIS) として一般に認知されている反応と同様の考えである。

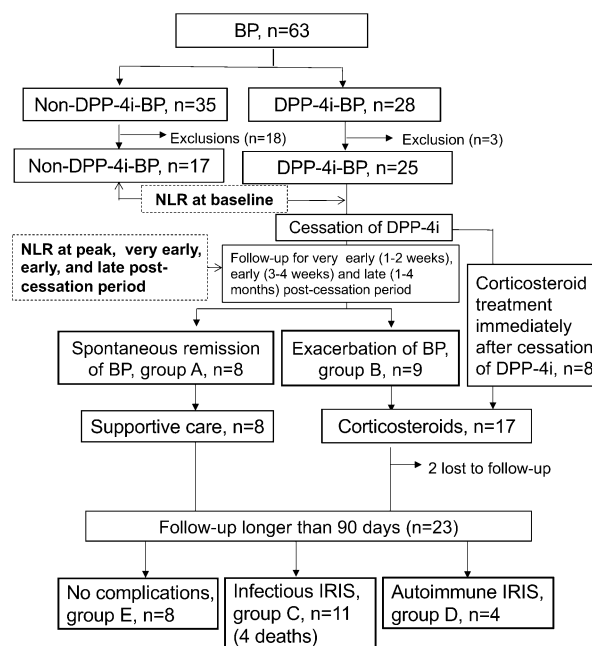
また、BP の治療に対してコルチコステロイドの全身投与は一般に行われることであるが、薬剤の長期的な副作用として死亡率を含めた功罪は明らかになっていない。

我々は DPP4iBP 患者において、その DPP4i 中止やコルチコステロイド投与による臨床経過の差 (BP の経過、経過中に生じた合併症、死亡率)、それを簡便に予測するマーカーがないか明らかにするために検討を行った。

### B. 研究方法

2015 年から 2019 年に川崎医科大学総合医療センターおよび川崎医科大学で BP と診断した症例を対象に後ろ向きに診療録を調査した。調査項目は患者年齢、性別、BPDAI、DPP4i 中止時期とステロイド全身投与開始時期の末梢血球数 (好中球、リンパ球、好中球リンパ球数比; NLR)、抗 BP180NC16a であり、90 日以上以上のフォローアップ期間のあった DPP4iBP 患者について経過中の自己免疫性疾患増悪や感染症の有無、合併症、治療開始後 1 年での死亡の有無について解析した。統計ソフトは STATA/IC15 を使用し、t-test, Fischer's exact test, Survival analysis (Kaplan-Meier plots) を行った。

図 1 患者フローチャート



グループ A : DPP4i 中止による BP 寛解群  
グループ B : DPP4i 中止後 BP 増悪群  
グループ C : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで感染性 IRIS を発症した群  
グループ D : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで自己免疫性 IRIS を発症した群  
グループ E : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで合併症を生じなかった群

### C. 研究結果

患者の臨床的特徴 DPP-4i-BP は non-DPP-4i-BP に比

し、重症度や抗体価に有意差がないが、baseline の NLR が高かった。内服中止後 1 年の死亡率が高い傾向にあった。興味深いことにエピトープスプレディングは DPP-4i-BP で 7 例(16%)にみられたのに対して non-DPP-4i-BP ではみられなかった。

### DPP-4i-BP 治療の経過と合併症の実際

グループ A 自然寛解群では 2 ヶ月で半数が上皮化した。3-4 ヶ月で 80%が軽快していた(図 2)。グループ B, DPP-4i 内服中止後悪化群は全例ステロイド投与群となった。2 ヶ月で全例上皮化し、疾患活動性はより早い時期に改善した(図 2)。  
DPP-4i-BP を 90 日以上フォローし、合併症を検討し群分けした。  
グループ C: 感染症 IRIS は免疫抑制療法中の細菌感染ウイルス感染症であった。ヘルペスウイルス感染症は BP の悪化を招くだけでなく、粘膜に生じると BP の再燃と区別が難しい例があった。感染症 IRIS にはステロイド減量に伴った CMV の再活性化(2 例)があり 2 例とも 1 年以内に死亡した。  
グループ D: 自己免疫性疾患が発症したり BP が難治化した症例が自己免疫 IRIS グループに含まれた。4 例あった。

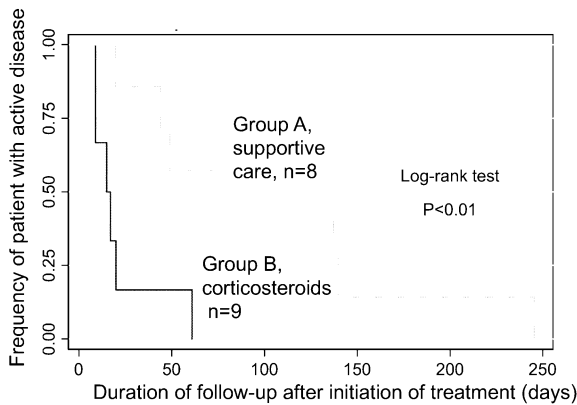


図 2 DPP4iBP のコルチコステロイド使用群、非使用群の DPP4i 中止後水疱消失に至る期間

**NLR の臨床的意義** 自然寛解群(グループ A)と症状悪化群(グループ B) 両者には baseline の重症度や抗体価に有意差がないが、中止後悪化群では baseline, peak の NLR は自然寛解群より優位に高かった。その要因は好中球数が挙げられた。baseline NLR と peak NLR は予後のバイオマーカーになる。DPP-4i-BP の自然寛解群(A)と DPP-4i 内服中止後悪化群(B)で比較すると、baseline と peak NLR ともに A<B であった(表 1)。

表 1 DPP4iBP 患者における DPP4i 中止後の寛解群(グループ A)と増悪群(グループ B)の臨床像、NLR の比較

表 1 DPP4iBP 患者における DPP4i 中止後の寛解群(グループ A)と増悪群(グループ B)の臨床像、NLR の比較

	Spontaneous remission of BP/supportive care n=8	Exacerbation of BP/corticosteroids n=9	P-value
Duration of DPP-4i therapy <sup>†</sup> , median (IQR)	27.7 (16.5, 38.5)	47 (5, 60)	0.25
BPDAI at baseline (before DPP-4i cessation), mean ± SD (range) <sup>‡</sup>	8.0±7.0 (1-18)	12.3±2.4 (9-14)	0.27
Serum BP180Ab level at baseline (before DPP-4i cessation), mean (range) <sup>§</sup>	67.1 (0-387.5)	144.0 (0-791.7)	0.51
Time until clinical remission after DPP-4i cessation (days) <sup>§</sup>			
Mean (range)	101.1 (20-245) *	21.8 (9-61)	0.04
Median (IQR)	73 (44-140) *	16 (9-30.3)	0.01
Baseline <sup>§</sup> (before DPP-4i cessation)			
NLR, mean ± SEM	2.33 ± 0.71	5.66 ± 0.92 *	0.02
Neutrophil count, mean ± SEM	3276 ± 630	4826 ± 483	0.07
Lymphocyte count, mean ± SEM	1806 ± 425	970 ± 122	0.07
Peak <sup>§</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.72 ± 0.68	10.56 ± 2.74*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3677 ± 506	7844 ± 460*	<0.001
Lymphocyte count, mean ± SEM	1638 ± 293	952 ± 233	0.11
Very early post-cessation period (1-2 weeks) <sup>§</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.25 ± 0.38	4.72 ± 1.30	0.11
Neutrophil count, mean ± SEM	3186 ± 283	5774 ± 795*	0.02
Lymphocyte count, mean ± SEM	1582 ± 306	1402 ± 240	0.66
Late post-cessation period (1-4 months) <sup>§</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.52 ± 0.60	3.48 ± 0.77	0.34
Neutrophil count, mean ± SEM	3546 ± 452	4334 ± 613	0.31
Lymphocyte count, mean ± SEM	1630 ± 249	1426 ± 232	0.58
Initial corticosteroid dose, mg, mean ± SEM	0	30.5 ± 3.4	
Cases free of BP without corticosteroids at 1 year, n (%) <sup>‡</sup>	8 (100) *	0(0)	<0.01
Complications, number of cases (%) <sup>‡</sup>	2 (25.0)	7 (77.8)	0.06

ROC 解析で、Base lineNLR は 4.3 以上、 peak NLR は 6.58 以上で、中止後悪化、合併症発症の予測のカットオフ値と考えた(図 3)。

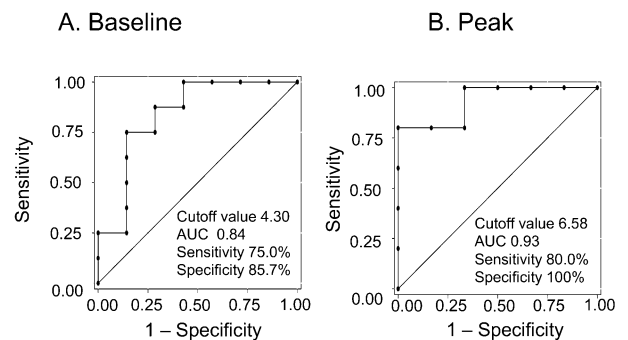


図 3 DPP4iBP 患者の DPP4i 中止による寛解群と増悪群の NLR (DPP4i 内服中; Baseline と中止後のピーク値; Peak) の ROC 曲線を示す。カットオフ値は Baseline で 4.30、Peak で 6.58 である。

DPP-4i-BP 患者を合併症なし(E), 感染症 IRIS(C), 自己免疫 IRIS(D)に分類すると、Base lineNLR と peak NLR は IRIS なし E<自己免疫 D<感染症 C であった。NLR の高値は感染 IRIS と関連した。NLR の変化量に注目して解析結果(表 3)をみると感染 IRIS(C)では baseline から peak 値が倍になっているが、自己免疫 IRIS(D)では増加量が少ない。したがって baseline から 1-2 週、もしくは 1-4 週で NLR が増加すれば、感染症 IRIS のリスクが高いと判断する指標になる。自己免疫 IRIS の 4 例はいずれも BP が難治性であった。難治性 BP である症例はエピトープスプレディングを起こしている。NLR 以外に CRP も検討したが合併症予後には

関連はみいだせなかった。

表 2 DPP-4i-BP 患者における感染性 IRIS を来した患者 (グループ C)、自己免疫性 IRIS を来した患者 (グループ D)、合併症を生じなかった患者 (グループ E) の NLR、臨床的特徴

	No complications (group E) n=8	Infection (group C) n=11	Autoimmune disease or refractory BP (group D) n=4	P-value
<b>Baseline<sup>†</sup></b>				
NLR, mean ± SEM	2.07 ± 0.49	6.11 ± 1.15*	4.92 ± 0.98*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3234 ± 596	5044 ± 630*	6238 ± 1105*	0.04
Lymphocyte count, mean ± SEM	1859 ± 412	936 ± 136	1299 ± 133	0.13
<b>Peak in very early to early post-cessation period (1-4 weeks)<sup>†</sup></b>				
NLR, mean ± SEM	2.24 ± 0.59	12.2 ± 2.84*	4.58 ± 0.54	<0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3400 ± 518	7985 ± 566*	6170 ± 1110*	<0.01
Lymphocyte count, mean ± SEM	1768 ± 322	740 ± 126	1395 ± 405	0.08
<b>Very early post-cessation period (1-2 weeks)<sup>†</sup></b>				
NLR, mean ± SEM	2.16 ± 0.47	5.03 ± 1.63	3.05 ± 0.41	0.25
Neutrophil count, mean ± SEM	3105 ± 350	5875 ± 1018	4440 ± 930	0.09
Lymphocyte count, mean ± SEM	1645 ± 386	1365 ± 306	1440 ± 110	0.82
<b>Late post-cessation period (1-4 months)<sup>†</sup></b>				
NLR, mean ± SEM	2.09 ± 0.49	3.41 ± 0.99	4.44 ± 0.67	0.17
Neutrophil count, mean ± SEM	3293 ± 444	4088 ± 724	5190 ± 184	0.18
Lymphocyte count, mean ± SEM	1737 ± 266	1430 ± 299	1200 ± 210	0.52
<b>Change in NLR, peak - early (3-4 weeks), mean ± SEM<sup>†</sup></b>				
	0.37 ± 0.26	3.95 ± 0.77*	1.53 ± 0.94	0.01
Systemic corticosteroids, n (%) <sup>‡</sup>	2 (25.0)	10 (90.9)*	3 (75.0)	<0.01
Epitope spreading, n (%) <sup>‡</sup>	0 (0)	4 (36.4)	3 (75.0)*	0.02
1-year mortality rate, n (%) <sup>§</sup>	0 (0)	4 (36.4)	0 (0)	0.07

**経過中の合併症** 平均 706.2 日の観察期間中、15 例がサポーターケアか、ステロイド全身投与で治療された。1 年観察するとサポーターケア群は全例ステロイド治療なしで寛解(Remission off therapy)を達成したが、ステロイド内服治療群は 1 例も Remission off therapy を達成できなかった。サポーターケア群に再燃はみられなかった。ステロイド内服治療群は 2 ヶ月で皮疹が消失し、早期に症状が制御できた点は高く評価できるが、長期的にみると Remission off therapy を達成したのは 2 例と低く達成した日はそれぞれ 603 日 1165 日であった。DPP4i-BP で 4 例の死亡例があったが、すべてステロイド内服治療群で、退院後の死亡であった (図 4)。

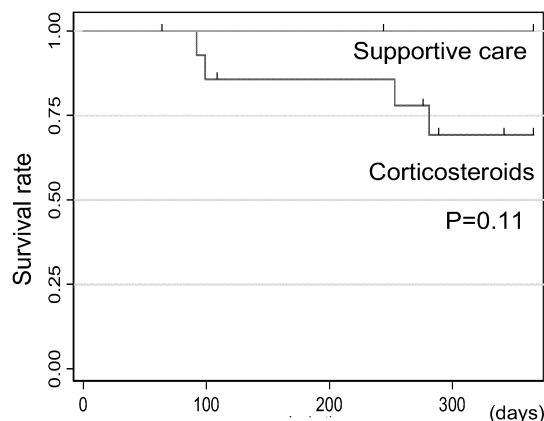


図 4 DPP-4i-BP サポーターケア群とステロイド治療群の生存率の比較

#### D. 考察

これまで NLR に関連した先行研究では 1 ポイントの評価であったが、本研究では baseline から 1-4 週の推移に着目しているのが特徴である。我々のデータから、baseline の NLR で感染 IRIS を予測することが明らかになったが、自然免疫を担当する好中球が baseline ですでに高い症例があり、さらに急激に増加することは感染症 IRIS に至りやすい免疫環境をもつ患者であると推察できる。Baseline の NLR 値のみならず、変化量も予後を推測する情報となる。感染 IRIS(C)より自己免疫 IRIS(D)はリンパ球が多く NLR が下がる傾向にあった。自己免疫 IRIS(D)群はエピトープスプレディングの頻度が高く自己免疫が獲得されやすい免疫環境にあると考えられる。

DPP-4i を中止後に生じる IRIS のタイプは薬剤を中止する前の免疫状態に関連していることが、長期観察で見いだされた合併症の発症状況からも推察される。したがって発症時期の免疫状態のタイプが、その後の経過を予測するという考え方が成り立つ。最近のワクチンに関する研究では、ワクチン接種直前の免疫状態 (白血球の割合) がワクチンの有効性を予測できることを明らかにしている。したがって、baseline の免疫応答は、予後を左右する要因になりうる。

本研究の限定的な条件として、単施設の後向研究で、セレクションバイアスがあり、比較的小規模の検討であるので、統計解析の結果の考察に限界がある。しかし DPP-4i-BP の診断後、臨床情報とともに長期フォローしたレジストリを基盤にした解析は DPP-4i-BP の治療ガイドラインのエビデンスの構築に寄与すると考えられる。

本研究では、感染 IRIS は ステロイド治療群で 66.7%、サポーターケア群では 12.5%しか発症していない (P<0.027)。ステロイド内服治療は、症状を早期に寛解させる点が有用であるが、同時にステロイドの使用は先の感染のリスクを増加させる可能性を考慮する必要がある。多くの症例は BP の入院加療中ではなく、退院後皮膚科以外の診療科で合併症を治療されているため、DPP-4i-BP の予後が比較的軽く見積もら

れている可能性がある(s 図 3B ステロイド治療とサポ  
ーティブケア群 DPP-4i-BP のサバイバルカーブの比  
較)。また糖尿病が基礎疾患にあることが死亡率に関与  
している可能性も否定できない。これらを考慮しても、  
baseline と DPP-4i 中止後早期の NLR の値が予後を予  
測できることがわかった。

本研究の対象者で、自然寛解した症例では平均  
249.9 日で寛解していた。ステロイド内服治療をうけ  
た患者は、減量中に感染症を発症していた。ステロイ  
ドを減量することで免疫再構築が誘導され感染症が  
顕在化した可能性がある。ステロイド全身投与は早い  
水疱の消失が期待できるが、合併症の発症が高く死亡  
率が高くなる欠点がある。糖尿病を悪化させる以外に、  
ステロイド内服治療は全身的な合併症の誘因となる。  
本研究では、このリスクを考慮して、ガイドラインを  
作成することが望ましいのではないかと提言したい。  
特発性 BP に比して、DPP-4i-BP はステロイド内服治  
療のリスクが高いことから、直ぐにステロイドを開始  
せず、サポティブケアで治療をおこない、ステロイ  
ド内服治療の適用範囲を狭くすることが長期予後の  
改善に有効となる可能性がある。

## E. 結論

今回の後向観察研究の結果を踏まえて、DPP-4i-BP  
の治療は、ステロイド内服治療のリスクとベネフィッ  
トのバランスを考慮することが必要である。一概にス  
テロイド治療が悪いとも言えない。まず baseline の  
NLR を測定し、予後を推定し、DPP-4i を中止後 NLR  
の変動をみながらサポティブケアを行ってみて自  
然に軽快するか見極め、感染リスクを推定する。必要  
であればリスクとベネフィットを患者に説明した上  
で、治療選択するスキームが適切ではないかと提案し  
たい。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Aoyama Y., Shiohara T. (2020) Expanding Concept of  
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A New  
View Regarding How the Immune System Fights  
Exogenous Pathogens. In: Otsuki T., Di Gioacchino M.,  
Petrarca C. (eds) Allergy and Immunotoxicology in  
Occupational Health - The Next Step. Current Topics in  
Environmental Health and Preventive Medicine. Springer,  
Singapore.
- 2) Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W,  
Aoyama Y. Acquired Haemophilia A in DPP4  
Inhibitor-induced Bullous Pemphigoid as Immune

Reconstitution Syndrome.

Acta Derm Venereol 100(13) adv00178,2020.

3) Ujiie I, Ujiie H, Yoshimoto N, Iwata H, Shimizu H.

Prevalence of infectious diseases in patients with  
autoimmune blistering diseases.

J Dermatol 47:378-384, 2020.

4) Muramatsu K, Zheng M, Yoshimoto N, Ito T, Ujiie I,  
Iwata H, Shimizu H, Ujiie H. Regulatory T cell subsets in  
bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4  
inhibitor-associated bullous pemphigoid

J Dermatol Sci 100:2-30, 2020.

5) Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K.

Risk factors for cytomegalovirus reactivation in  
autoimmune bullous disease patients on  
immunosuppressive therapy.

Australas J Dermatol. ajd.13528,2021.

6) Ujiie I, Iwata H, Yoshimoto N, Izumi K, Shimizu H,  
Ujiie H. Clinical characteristics and outcomes of bullous  
pemphigoid patients with versus without oral prednisolone  
treatment.

J Dermatol 48:502-510, 2021.

## 2. 学会発表

- 1) Seiko Sugiyama, Takenobu Yamamoto, Yumi Aoyama;  
Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a useful  
biomarker can predict outcomes in dipeptidyl  
peptidase-4 inhibitor associated bullous  
pemphigoid, The 45th Annual Meeting of The Japanese  
Society for Investigative Dermatology
- 2) 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美; 非 HIV 免疫再構  
築症候群として考える Dipeptidyl peptidase-4 阻害  
薬関連類天疱瘡 (DPP4iBP), 第 4 回非 HIV 免疫再構  
築症候群研究会

## 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