

## DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の治療ガイドラインの提案と 免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査

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

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドラインの作成以後、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡（DPP-4iBP）の報告が相次ぎ、疫学的には DPP-4 阻害薬は水疱性類天疱瘡（BP）発症のリスク因子である。しかし発症病態は不明な点が多く、実態調査に基づいたマネジメント法の提案が実臨床の場で必要とされている。難治性疾患政策研究事業の一環として行った BP を対象とした全国調査結果を勘案し、DPP-4iBP の診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成した。今後正式なガイドライン補遺版としての発表を目標とする。また近年、免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う類天疱瘡の報告が増えてきているが、国内での実態は未調査である。今後、本症の実態把握および診療ガイドラインの最適化に資するデータを収集するため、全国実態調査を計画しており、調査票を作成した。

### 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。2011年に初めてDPP4i使用中に発症した水疱性類天疱瘡(DPP-4iBP)が報告されて以来、2016年にDPP-4iとBP発症の関連性は疫学的に証明され、同様の報告が各国からなされた。しかし発症機序は不明な点が多い。また、発症後内服を中止して軽快する群と、悪化して合併症を発症するなど、予後に多様性がある。

我々は、厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業として、2017年に「類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン」を作成した。それ以後、DPP-4iBPの報告は増加し知見が集積されつつあることから、DPP-4iBPの現時点での標準的な診断と治療ガイドラインを提示することを目的とした。

また、類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)が注目されている。ICIは、様々な免疫細胞の働きを抑制するPD-1やPD-L1、CTLA-4を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用(irAE)が生じる。irAEは多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑な様々な症状を来し得る。近年、ICI投与後に生じた類天疱瘡(ICI関連類天疱瘡)の報告が増加しており発症頻度はICI投与患者の約0.4~1%との報告もあり、その病態や発症リスク因子、適切な対処方法を明らかにすることが喫緊の課題となっている。そのため、国内での状況を把握すべく全国調査を行う予定で、今年度は調査票を作成した。

### B. 研究方法

【DPP-4iBPの治療ガイドラインの提案】

1) 対象:日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設において、2016年1月1日から同年12月31日までの間にBPと診断された患者である。DPP4阻害薬(グラクティブ、ジャヌビア、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ、リオベル、エクメット)内服歴のあるBP患者(DPP4iBPと定義)とないBP患者(non-DPP4iBPと定義)の両者が対象で、質問紙法(郵送)を用いて既存情報を収集した。調査票の項目としては、BP診断時のDPP-4阻害薬内服の有無と種類、BP発症年齢、性別、体重、BPDAI、発症型(炎症型、非炎症型)、抗BP180NC16a抗体価、抗BP180全長抗体価、抗BP230抗体価、治療内容、治療への反応、BP以外の自己免疫性疾患の合併の有無、経過中の有害事象の有無、BP診断後のDPP4阻害剤中止の有無、DPP4阻害剤中止後の経過、DPP4阻害剤についてのDLST検査結果、ほか自由記載とした(論文7)。

2) 全国調査の結果及びこれまでに報告されたDPP-4iBPの報告のreviewを行い、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班班員である東京女子医科大学皮膚科山上淳医師、慶應義塾大学皮膚科高橋勇人医師の協力を得て、エキスパートによるブラッシュアップ作業を行った。

(倫理面への配慮)

川崎医科大学倫理審査(承認):2571、課題名 DPP4阻害薬関連類天疱瘡の実態調査 研究者名 皮膚科学教授 青山裕美、講師 杉山聖子、研究補助員 林田優季

【ICI関連類天疱瘡の全国調査】

ICI関連類天疱瘡の実態を把握し診療ガイドラインの最適化に資するデータを得るために、以下のClinical question(CQ)を設定した。

CQ1 どういう患者に ICI 類天疱瘡が生じやすいのか  
(患者背景、癌種など) ?

CQ2 ICI を中止すると類天疱瘡は改善するか?

CQ3 ICI を中止すると癌の予後はどうなるか?

CQ4 ICI を使用しながら類天疱瘡を治療した場合、  
類天疱瘡は改善するか?

CQ5 ステロイド内服治療を行った場合、癌の予後は  
どうか?

これらの CQ の回答が得られるよう考慮して、調査  
票を作成した。

(倫理面への配慮)

現在、北海道大学病院の IRB 審査に向けて書類作  
成中である。

【DPP-4iBP の治療ガイドラインの提案】

1) 全国調査

結果①

2016 年において DPP4iBP は BP 全体の 34.1%あり、  
non-DPP4iBP より男性に多く、非炎症型皮疹の割合が  
高いことが示された。また治療において 17.6%の  
DPP4iBP は、DPP-4i の摂取を中止した後、全身性コ  
ルチコステロイドおよび/または補助療法を必要と  
せず、自然寛解を達成した。自然寛解に要した期  
間は、平均±SD2.87±2.9 month であった。DPP4iBP  
はステロイド内服を選択されない傾向にあったが、  
一方で、DPP4 阻害薬内服の有無は BPDAI と抗 BP180  
抗体価に関与せず、DPP4iBP は軽症というわけではな  
かった (Table1)。

## C. 研究結果

	Non-DPP-4i-BP (n = 461, 64.7%)	DPP-4i-BP (n = 243, 34.1%)	P-value
<b>Age at diagnosis, years<sup>†</sup></b>			
Mean	76.6	76.7	0.91
SD, 95% CI	13.9, 75.3–77.8	9.4, 75.5–77.8	
<b>Sex, M:F<sup>‡</sup></b>			
	0.84:1	1.9:1	<0.01*
Male, n (%)	210 (45.6)	159 (65.7)	
Female, n (%)	251 (54.4)	83 (34.2)	
<b>BPDAI, mean, SE<sup>†</sup></b>			
Skin erosions/blisters	23.4, 1.2	27.4, 1.8	0.10
Skin erythema/urticaria	20.7, 1.2	19.1, 1.6	0.17
Mucosal erosions/blisters	1.17, 0.24	0.98, 0.22	0.08
<b>Phenotype of blisters, n (%)<sup>‡</sup></b>			
Inflammatory	322 (74.5)	141 (59.5)	
Non-inflammatory	63 (14.6)	79 (33.3)	<0.01*
Indeterminate	47 (10.9)	17 (7.2)	
<b>Serum antibody levels</b>			
Anti-BP180 NC16a, n, mean, SE <sup>†</sup>	452, 1,306.6, 277.4	242, 1,245.6, 282.7	0.69
Positive rate (positive ≥9.0, n, %) <sup>‡</sup>	403, 87.4	202, 83.1	0.12
Anti-BP230, n, mean, SE <sup>†</sup>	34, 51.1, 9.6	25, 8.7, 4.2	<0.01*
<b>Treatment, n (%)<sup>‡</sup></b>			
Systemic corticosteroids	385 (83.5)	188 (77.4)	0.05*
Antibiotics, minocycline	164 (35.6)	100 (41.2)	0.15
Nicotinic acid	139 (30.2)	91 (37.5)	0.05
Immunosuppressants	45 (9.8)	24 (9.9)	0.96
Intravenous immunoglobulin	40 (8.7)	23 (9.5)	0.73
Steroid pulse therapy	25 (5.4)	19 (7.8)	0.21
Dapsone	17 (3.7)	13 (5.3)	0.30
Plasmapheresis	17 (3.7)	10 (4.1)	0.78
Topical steroid therapy	243 (52.7)	145 (59.7)	0.08

<sup>†</sup>Wilcoxon rank sum test, <sup>‡</sup>Pearson's chi-square test, \*Statistically significant difference  
DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; BP, bullous pemphigoid; BPDAI, bullous pemphigoid disease  
area index; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SD, standard deviation; SE,  
standard error

Table 2. Factors strongly associated with the decision to use systemic corticosteroid and/or adjuvant therapy

	OR	$P >  z $	95% CI	
<b>Non DPP-4i BP and DPP-4i BP</b>				
DPP-4i intake				
Yes	1			
No	1.24	0.33	0.8	1.91
BP onset age	1	0.98	0.98	1.02
Sex				
Male	1			
Female	0.88	0.56	0.58	1.34
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	1			
≥9.0, positive	2.98	<0.001	1.83	4.87
Phenotype of blisters				
Inflammatory	1.81	<0.05	1.02	3.22
Non-inflammatory	0.55	<0.05	0.31	0.98
<b>Non-DPP4i-BP</b>				
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	0.35	<0.01	0.17	0.71
≥9.0, positive	2.87	<0.01	1.41	5.84
Phenotype of blisters				
Inflammatory	2.04	<0.05	1.05	3.97
Non-inflammatory	0.49	<0.05	0.25	0.95
<b>DPP4i BP</b>				
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	1			
≥9.0, positive	1			
Phenotype of blisters				
Inflammatory	3.82	<0.001	1.86	7.84
Non-inflammatory	0.26	<0.001	0.13	0.54

結果②

次に、DPP-4i の使用、年齢、性別、血清中の抗 BP180 抗体価、BP の表現型の中から、全身性副腎皮質ホルモンおよび/またはアジュバント療法の選択と強く関連する要因を多変量解析により検討した。治療法をサポーターケア(ステロイド内服を使用しない治療)を選択した群と全身性副腎皮質ホルモン

および/または補助療法を選択した群間で多変量解析したところ、抗 BP180 NC16a 抗体陽性は全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を必要とするオッズ比は高 2.2 であった。一方、DPP4i-BP 以外の非炎症性 BP では、副腎皮質ステロイドやアジュバント療法を必要とするオッズ比は、非 DPP4i-BP、DPP4i-BP とともに 0.49 と 0.26 と低かった (Table 2)。

### 結果③

DPP-4i として最も多く使用されたのはビルダグリプチン (37.2%)、次いでリナグリプチン (23.8%)、シタグリプチン (13.8%)、テネリグリプチン (12.3%) であった。ビルダグリプチンやリナグリプチンの使用に伴う BP の症例は、同時期の日本での処方頻度を考慮しても頻度が高い結果であった (Table 3)。

DPP-4i	Tablets prescribed in Japan <sup>†</sup>	Cases with prescriptions in the present study <sup>‡</sup>
	n (%)	n (%)
Sitagliptin	532,801,358 (35.4)	36 (13.8)
Vildagliptin	418,386,614 (27.8)	97 (37.2)
Alogliptin	161,795,141 (10.8)	24 (9.2)
Linagliptin	160,305,844 (10.7)	62 (23.8)
Teneligliptin	119,180,305 (7.9)	32 (12.3)
Anagliptin	68,268,782 (4.5)	5 (1.9)
Saxagliptin	43,604,760 (2.9)	2 (0.8)
Total	1,504,342,804 (100)	261 (100)

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor  
<sup>†</sup>Data represent the number of DPP-4i tablets prescribed to Japanese outpatients in 2015, as calculated from receipt data.<sup>‡</sup>Data represent the number of cases with a DPP-4i prescription (not the number of tablets) in the present study.

### 2) 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン補遺版 (別添、[関連資料 1](#))

実態調査の結果とこれまでに報告されている論文をレビューして、診療ガイドライン補遺版を作成した。

CQ1. DPP(dipeptidyl peptidase) -4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の臨床像は通常の種類と異なるか？

CQ2. 抗 BP180NC16a 抗体が陰性の場合、診断はどうすればよいか？

CQ3. DPP-4 阻害薬の種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか？

CQ4. DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡を疑ったら、薬剤を中止すべきか？

CQ5. DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡は、ステロイド内服が必要か？

各項目に推奨文と解説を加えた。

#### 【ICI 関連類天疱瘡の全国調査】

別添の[関連資料 2](#)のとおり、調査票を作成した。①患者の基本情報、②自己免疫性水疱症と悪性腫瘍に関して、③水疱症治療/経過に関して、④皮疹について、⑤検査結果、⑥病理検査結果、⑦免疫学的検査結果、⑧irAE についての各項目で構成されている。

### D. 考察

全国調査の結果より示された DPP-4iBP の特徴としては、男性に多く、全体としては炎症型の病型を示すことが多いが非炎症型皮疹の比率は有意に通常の種類と比較して多かった。しかし、DPP-4 阻害薬内服

の有無は皮疹の重症度に関連しないことも明らかになった。DPP4iBP のマネージメントは、まず DPP4i を中止し、次に BP の重症度に応じてサポーターケアを行うことで自然寛解に至るか判断する必要がある。炎症性皮疹と抗 BP180NC16a 抗体陽性は、ステロイド内服および/または補助療法を必要としたオッズ比が高く、非炎症性 BP はステロイド内服および/または補助療法を必要としたことに対するオッズ比は低かったため、DPP4 阻害薬の経口投与の有無にかかわらず、非炎症性表現型の BP 患者では支持療法で寛解に至る可能性があることが示唆された。DPP4iBP 患者はステロイドによる耐糖能異常のリスクが高いことを考慮しステロイド内服治療や補助療法を開始前に DPP-4i 中止と支持療法を試みることを提案した。全国実態調査の結果は Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. として J Dermatol に受理され本邦における実態調査結果と推奨されるマネージメントのスタンスを国際的に発信した。

調査の結果、DPP-4iBP は、症状や重症度が多様であることが明らかにされたこと、合併症の報告があることを考慮して、過去の文献レビューを行い、ガイドライン補遺版を作成した。非炎症型皮疹を示す割合が多いこと、抗 BP180NC16a 抗体が陰性の場合に診断をどうするのか、DPP-4iBP と診断したときに治療をどのようにくみたてるのか、標準的な指針を発表した。

ICI 関連類天疱瘡の調査票を作成したので、今後は本調査票を用いてまずは小規模な予備調査を実施する。得られたデータを見て必要に応じて調査票をブラッシュアップし、改訂した調査票を用いて日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設を対象とした全国調査を行う予定である。

### E. 結論

全国調査や文献レビューの結果より、類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン補遺版 (案) を作成した。今後、日本皮膚科学会ガイドライン委員会の審査をうけ、ブラッシュアップを行い完成し、広く公開する予定である。

ICI 関連類天疱瘡の質問票を作成した。今後予備調査および全国調査を行い、類天疱瘡発症時の ICI 投与延期や中止の必要性、類天疱瘡の治療方針や予後について明らかにしていく。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe

complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May 29;S0190-9622(21)01037-9. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.043.

2) Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K: Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2021 May;62(2):e343-e344. doi: 10.1111/ajd.13528. Epub 2021 Jan 13

3) Yoshimoto N, Takashima S, Kawamura T, Inamura E, Sugai T, Ujiie I, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of nonbullous pemphigoid induced by IgG4 autoantibodies targeting BP230. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e282-e285. doi: 10.1111/jdv.17044.

4) Yoshimoto N, Ujiie I, Inamura E, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of mucous membrane pemphigoid with anti-BP230 autoantibodies alone. *Int J Dermatol* 2021; 60: e92-e94. doi: 10.1111/ijd.15195.

5) Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D: The pathogenesis of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci* 46: 154-163, 2021. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.003.

6) Iwamoto Y, Anno T, Koyama K, Kawasaki F, Kaku K, Tomoda K, Sugiyama S, Aoyama Y, Kaneto H: Case Report: Appearance of Various Disease-Specific Antibodies After the Onset of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2022 Mar 3;13:843480. doi: 10.3389/fimmu.2022.843480. eCollection 2022.

7) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. *J Dermatol*, in press

## 2. 学会発表

1) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome can be predicted by cytokine profiles in DPP-4i-associated bullous

pemphigoid, 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology

## 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

