

薬剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索および 免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査ならびに診療ガイドラインの作成

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

類天疱瘡群は表皮基底膜部に自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症である。近年2型糖尿病の治療薬である dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬内服中や、COVID19 ワクチン使用後に水疱性類天疱瘡が発症し、あたらしい薬剤性類天疱瘡として注目を集めている。本研究班で行った全国調査の結果と文献調査を基盤に、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を作成し公開した。また、類天疱瘡患者では COVID19 ワクチン使用後に類天疱瘡の発症や悪化があり、DPP-4i の内服がリスク因子になる可能性を見いだした。

近年、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）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。現在、全国 11 施設を対象とした、全国実態調査の予備調査を実施している。また、ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインを作成するために、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定して文献検索を行った。

A. 研究目的

COVID-19 ワクチン接種後に類天疱瘡が発症したとの報告が多数ある。dipeptidyl peptidase 4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡（DPP-4i-BP）では、DPP-4i の中止が類天疱瘡の臨床経過に逆説的な影響を及ぼす症例をしばしば経験する。この現象は DPP-4i-BP が免疫再構築炎症症候群（IRIS）として発症していると考えられることもできる。IRIS の発症は、ワクチン接種など、様々な刺激によって引き起こされる可能性がある。われわれは COVID-19 ワクチン後に類天疱瘡の発症や悪化が DPP-4i-BP で有意に観察されるかどうか、また IRIS の重篤な転帰が特定のサイトカインプロファイルによって予測できるかどうかを検討した。

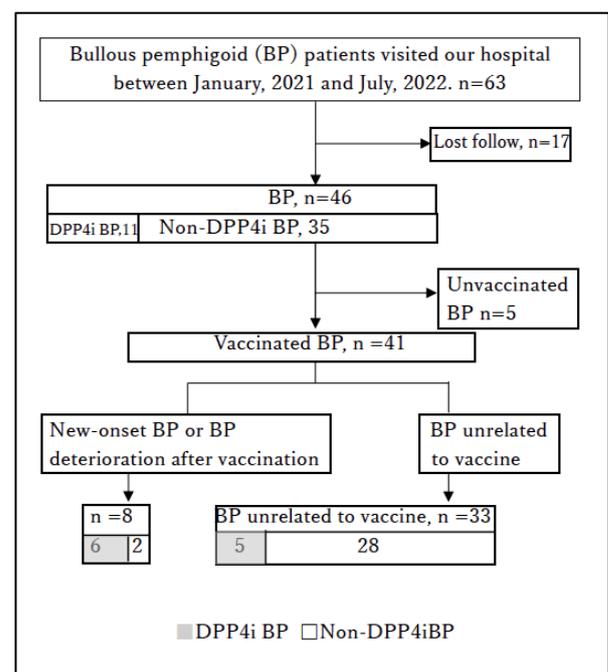
また、類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が注目されている。ICI は、様々な免疫細胞の働きを抑制する PD-1 や PD-L1、CTLA-4 を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用（irAE）が生じる。irAE は多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑な様々な症状を来し得る。近年、ICI 投与後に生じた類天疱瘡（ICI 関連類天疱瘡）の報告が増加しており発症頻度は ICI 投与患者の約 0.4~1%との報告もあり、その病態や発症リスク因子、適切な対処方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、今年度は国内 12 施設を対象に予備調査を開始した。また、近年増加し治験が集積されつつある ICI 関連類天疱瘡の現時点での標準的な診療ガイドラインを提案すべく、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、文献検索を実施した。

B. 研究方法

【COVID-19 ワクチン接種後の BP の発症および悪化の検討】

2021年1月1日から2022年7月31日までに川崎医科大学附属病院を受診した類天疱瘡（DPP-4i-BPを含む）患者63名を対象に、COVID-19 ワクチン接種後の疾患再燃や新規発症の頻度を患者の診療録を基盤に、単施設後向観察研究を実施した（図1）。Moderna mRNA-1273 ワクチンまたはPfizer BNT162b2 ワクチンのいずれかを少なくとも1回投与された患者のみを対象とした。ワクチン接種後の疾患フレアと新規発症の類天疱瘡を正確に評価するため、調査は最後のワクチン投与からおおよそ4週間後に聞き取り調査をした。

図1 患者フローチャート



以下の除外基準を適用した：1) 電話で連絡が取れない患者、2) この研究の内容を理解できない患者、3) 死亡した患者。組み入れ基準は以下の通りであった：1) 20歳以上の患者、2) 類天疱瘡の診断基準を満たした患者。合計63名の患者が調査に参加した。悪化または新規発症類天疱瘡は、医学的治療の強化を必要とする劇的な類天疱瘡の悪化、またはワクチンのいずれかの投与（1回目、2回目、3回目）後60日以内の新規発症の類天疱瘡と定義した。

（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：2626, 5508

【ICI 関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案】

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、調査票を作成した。

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？

全国調査を実施する前に、まずは全国11施設を対象に予備調査を実施することとした。質問紙法（郵送）を用いて既存情報を収集している。調査票の項目としては、性別、年齢、身長、体重、既往症、併用薬、水疱瘡の種類、ICI 開始日、水疱瘡発症日、水疱瘡診断日、悪性腫瘍の種類と Stage、ICI の種類と投与量、併用した抗がん剤、放射線治療の有無、悪性腫瘍の経過、水疱瘡の治療内容および経過、BPDAI、皮疹の詳細、採血検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、免疫関連副作用（irAE）の有無とした。

次に、ICI 関連類天疱瘡の診療ガイドライン作製に関して、まず以下の CQ を設定した。

CQ1. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)開始から類天疱瘡発症までの期間はどのくらいか？

CQ2. ICI の種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか？

CQ3. ICI 関連類天疱瘡の臨床像と免疫学的特徴は通常の水疱性類天疱瘡と異なるか？

CQ4. ICI の中止は必要か？

CQ5. ICI 関連類天疱瘡の治療にステロイド内服は必要か？

CQ6. ICI 関連類天疱瘡の予後は良好か？

以上の CQ に関して推奨文と解説を作成するために、PubMed と医学中央雑誌を用いて国内外の文献を渉猟した。

（倫理面への配慮）

北海道大学病院倫理委員会承認番号：生 022-0142

C. 研究結果

【COVID-19 ワクチン接種後の類天疱瘡の発症および悪化の検討】

① 後向研究の結果

ワクチン接種後に類天疱瘡が新規発症または再燃した症例は8例、ワクチン接種後に再燃のない類天疱瘡は33例であった（Table 1）。ワクチン接種後に類天疱瘡を新規発症または再燃した8例の男性比率は87.5%、組み入れ時の年齢中央値は80歳〔四分位範囲（IQR）73.5-80.8〕であった。年齢、男性比率、BP180Ab の平均値は、ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった群となかった群間で統計的な差はなかった。2群間でBP180抗体価は有意な差はなかった。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中2名（25%）、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中11名（40.7%）が、組み入れ時にプレドニゾロン(PSL)を5mg以上服用していた。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中6名（75%）、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中5名（15%）がDPP-4iを服用していた。DPP-4iを服用していない特発性類天疱瘡患者35名中2名（5.7%）で再燃が確認された（図1、Non-DPP-4i BPに該当）。一方、DPP4iを服用していた11名中6名（54.5%）は、再燃または新規のDPP-4i-BPがあった（ $P<0.05$ ）。次に、DPP-4iとPSLの内服がワクチン後の再燃発症に影響を及ぼすかどうかを調べるため、多重ロジスティック解析を行った。モデル χ^2 検定の結果、PSLの投与（ $p=0.5883$ ）では有意差は認められなかったが、DPP-4iの投薬

（ $p=0.0149$ ）では、オッズ比18.5となった（Table 1）。したがって、COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPでより頻繁に発生したことが示唆された。これら8人の患者のうち、ワクチン接種前3ヶ月以内に増悪した患者はならず、ワクチン接種前に免疫抑制剤を一時的に中止または減量した患者もいない。したがって、COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡の誘発は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPの方が頻度が高いことがわかった。

② COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡を発症した8症例の臨床的特徴（Table2）

症例1のみ重度の類天疱瘡を呈し、補助療法を必要とした。2例（症例2、4）はサポーティブケア（PSLを使用しない軽微な治療）のみで治癒し、6例（症例1、3、5-8）はステロイド内服療法を必要とした。オープンレセプトデータに基づく処方日数から推定すると、日本で最も使用されているDPP-4iはsitagliptin（57.6%）、vildagliptin（22.7%）、linagliptin（14.7%）で、DPP-4i使用と類天疱瘡発症リスクの関連は有意で、我々の観察結果と一致した。ワクチン初回投与後に3例、2回目投与後に2例、3回目投与後に4例の類天疱瘡の発現または悪化が認められた。注目すべきは、1回目のワクチン投与後に類天疱瘡が悪化しても、2回目の投与は施行されていたことで、1例（症例4）を除き、両方の投与後に疾患の悪化を示した患者はいなかった：症例4は、ワクチン2回目と3回目の投与後に類天疱瘡が悪化した。ワクチン接種から発症までの潜伏期間の平均値（範囲、日）は32日（1-74）、中央値（IQR）

は18日(5-60)であった。類天疱瘡発症時にDPP4iを服用していた患者は6名であった。平均(範囲)および中央値(IQR)の投薬期間は、それぞれ48(2-103)カ月および48(8.5-87.5)カ月であった。血清サイトカイン値は、4人の患者で異なる時期に測定された(Table 2)。ワクチン接種後の類天疱瘡の悪化または新規発症の発生は、DPP-4iの投与期間が長い類天疱瘡患者において、投与期間が短い患者よりも頻繁に観察された。これらの患者であっても、ワク

チン接種時の類天疱瘡が安定していれば、疾患悪化事象は減少していた。

【ICI関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案】

2022年度は、予備調査として調査票を以下に示す全国11施設に送付した。

大阪公立大学皮膚病態学
川崎医科大学附属病院皮膚科
川崎医科大学総合医療センター皮膚科
近畿大学皮膚科

Table 1. Clinical characteristics of BP patients with or without flare after vaccination

	New onset or flare of BP after vaccination, N=8	BP without flare after vaccination, N=33	P-value or OR
Age at inclusion, years			
mean (SD)	78.8, 5.4	73.4, 13.0	NS
median (IQR)	80 (73.5-80.8)	74 (67.5-83.5)	
Sex, n (%)			
Male	7(87.5)	21(63.6)	NS
Serum anti BP180 Ab levels at inclusion, IU/ml			
mean (SD)	278.7 (680.1)	279.2 (608.6)	NS
median (IQR)	11(0-182.4)	24.6(1.2-122.2)	
Number of cases who were on DPP-4i, N, (%)	6, (75)	5, (15)	OR (95%CI) 18.5 (1.8-193.0)
Dose of PSL at inclusion, mg			
mean (range)	0.6, (0-17.5)	4.3, (0-17.5)	NS
Number of cases who were on more than 5mg of PSL, N, (%)	2, (25.0)	11, (40.7)	OR (95%CI) 1.99 (0.1-24.3)

BP, Bullous pemphigoid; CI, Confidence interval; IQR, Interquartile range; NS, Not significant; OR, Odds ratio; PSL, prednisone; SD, Standard deviation.

Table 2

Clinical characteristics of patients with BP triggered by COVID-19 vaccination at our institution

Case	Age, y/sex	Type and number of vaccines that triggered	First or recurrence	Latency* (days)	DPP4 inhibitors (month)	G-CSF	IL-10	IL-1ra	IL-5	IL-6	IP-10	TNF- α	Treatment for BP
1	78/M	Pfizer, first	First	5	Linagliptin (48)	83.4	22.4	45.5	42.4	54.6	218.3	23.3	PSL, 45mg, IVIG, steroid pulse, DFPP,
2	80/M	Pfizer, first	First	1	Vildagliptin (72)	0.0	7.3	21.9	1.2	5.1	100.3	26.9	Topical corticosteroid
3	72/M	Pfizer, second	First	60	Teneligliptin (15)	0.0	3.3	41.4	0.5	2.7	227.8	18.0	PSL, 20mg
4	80/M	Pfizer, second and third	Recurrence	74, 18	Sitagliptin (103)	28.1	14.7	15.2	0.3	0.9	337.4	9.0	Topical corticosteroid
5	71/M	Pfizer, third	First	54	Linagliptin (2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 40 mg
6	80/M	Pfizer, third	First	14	Teneligliptin (Unidentified)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 25 mg
7	88/M	Pfizer, third	Recurrence	60	No	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 15 mg
8	81/F	Pfizer, first	First	5	No	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 40 mg

*Days after the vaccine dose that triggered new onset or deterioration of BP.

BP, bullous pemphigoid; DPP4, Dipeptidyl peptidase 4; F, Female; M, Male; y, years.

久留米大学医学部皮膚科
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター
熊本大学病院皮膚科
群馬大学大学院医学系研究科皮膚科
東京女子医科大学皮膚科
名古屋大学医学部附属病院皮膚科
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

これまでに5施設から計8例の情報を収集した。その他の施設では、現在倫理審査の承認待ちとなっている。

ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインに関しては、設定した6つのCQに関してPubMedや医学中央雑誌で渉猟した文献をもとに推奨文と解説を作成している(別添、関連資料2)。現時点での各CQの推奨文(案)を以下に示す。

CQ1. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)開始から類天疱瘡発症までの期間はどのくらいか?

推奨文: ICI投与からICI関連類天疱瘡の発症までの中央値は22-40週で多くは20週台であり、範囲は1週間から2年ほどである。

CQ2. ICIの種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか?

推奨文: Nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumabは1%前後の頻度である。Durvalumabは0%と3.44%だが、治験では報告がなかった。複数種類投与の場合、数%まで増加する可能性がある。Ipilimumabに関しては発生頻度のデータが不足している。

CQ3. ICI関連類天疱瘡の臨床像と免疫学的特徴は通常の水疱性類天疱瘡と異なるか?

推奨文: 両者を直接比較した報告によると、ICI関連類天疱瘡では臨床的な緊満性水疱や組織学的な表皮下水疱の形成が有意に少なかった。血中自己抗体や蛍光抗体直接法などの陽性率に有意差はみられていない。ただし、検討された症例数が少ないため、今後更なるエビデンスの集積が必要である。

CQ4. ICIの中止は必要か?

推奨文: 後向き症例集積研究では、30-50%程度の症例でICIを中止せずに類天疱瘡がコントロールされている。重症度に応じての検証は必要だが、症例によってはICIを中止せずに類天疱瘡を治療することが可能である。

CQ5. ICI関連類天疱瘡の治療にステロイド内服は必要か?

推奨文: ステロイドを内服せずにコントロールできる症例も多く、必ずしもステロイド内服は必要ではない。どの程度の重症度でステロイド内服が必要かについては今後検討が必要である。

CQ6. ICI関連類天疱瘡の予後は良好か?

推奨文: ICI関連類天疱瘡は比較的予後良好な可能性がある

先行研究において、DPP-4i中止後のDPP-4i-BPの複数の転帰を評価したところ¹、DPP-4i停止後にも全身感染症を発症し、一部の患者では長引き、最終的に致命的となるが、他の患者では後遺症なく自然に治癒する可能性があることがわかった。この所見は、DPP-4iの投与中止後に起こる免疫反応の回復(免疫のゆらぎ)の大きさが臨床像の不均一性を示している。NLRを用いることで、重症感染性合併症(感染性IRIS)の発生や自己免疫性後遺症(自己免疫性IRIS)への移行を予測することができることを報告した。これらの知見からは、症例1は当初、DPP-4iの投与中止後に自然治癒するか、最悪自己免疫性の後遺症を発症すると予想されていた。実際、ワクチン接種前は比較的安定した疾患活動性を示していた。しかし、COVID-19ワクチン接種後、高用量PSLに不応となり、BP180Ab力価は劇的に上昇した。患者は感染性IRISとして感染症による合併症を発症した。これを裏付けるように、NLR値は重篤な感染性合併症の発症前に3.5から23.3まで顕著に上昇した。これまでの症例では、自己免疫性IRISから感染性IRISへの移行は確認されていない。このことから、COVID-19のワクチン接種が感染性IRISへの移行を誘発する可能性が示唆された。ワクチン接種後のG-CSF、IL-10、IL-1ra、IL-6の劇的な上昇と、G-CSF、IL-10、IL-1ra、IL-6の上昇とその後の感染性IRISの発症との関連が報告されていることを考慮すると²、これらのサイトカインのレベルの上昇は、その後の感染性IRISの発症に関連していると考えられる。ワクチン接種後のDPP-4i BPの発症メカニズムはまだ不明であるが、DPP-4iを内服している患者で類天疱瘡の発症リスクが高い可能性を考慮する必要がある。特発性類天疱瘡患者でワクチン後に類天疱瘡が発症していない報告を考慮すると、COVID-19ワクチンは、サブクリニカルな類天疱瘡(不顕性の状態)が生じている患者や既存のDPP-4i-BPまたは新規発症DPP-4i-BPの再燃を誘発する可能性が考えられる。皮膚科医は、COVID-19ワクチン接種後に新たに発症した類天疱瘡や悪化した類天疱瘡の患者に遭遇した場合、DPP-4iを服用しているか確認する必要がある。本研究のLimitationとして、サンプルサイズが小さいこと、単一施設の後方視的研究デザインであること、また、COVID-19ワクチン接種前のDPP-4iを含む免疫抑制療法の影響など、調整しなかった交絡因子が存在する可能性があることが挙げられる。

フランスで行われた108例のDPP-4iによる類天疱瘡の先行研究では、DPP-4i導入から類天疱瘡診断までの期間の中央値は14.8ヶ月(IQR, 6-26.7)であった³。DPP-4iによるワクチン接種後に類天疱瘡を発症した我々の症例は、その報告と比較して、曝露期間が48(8.5-87.5)ヶ月と長くなっている。これと同様に、Thewjitcharoen Yらは、DPP-4iの導入から類天疱瘡発症までの期間は20~128ヶ月であったと報告している⁴。全体として、最初のワクチン接種から類天疱瘡の発症または増悪までの潜伏期間の中央値は18日であり、文献で報告されている8.6日より長い9日、別の研究では27日であった⁵。類天疱瘡

D. 考察

発症までの潜伏期間が比較的長いことから、COVID-19 ワクチンによる DPP-4i-BP は、Toll 様受容体を介した自然免疫反応による基底膜抗原に対する不顕性自己免疫反応がワクチンを契機に活性化した結果であるかもしれない。われわれのこれまでの観察とあわせてサイトカインのプロファイルと IRIS の発症リスクとの間に関連性がみられるので、COVID-19 ワクチン接種前後にこれらのサイトカインレベルをモニタリングすることで、IRIS 発症リスクのある患者を特定し、IRIS 関連の罹患率や死亡率を予防することができる可能性がある。

DPP-4i を投与されている患者が、DPP-4i を投与されていない患者に比べて、COVID-19 ワクチン接種後に類天疱瘡を発症または悪化させる可能性が高い理由は、DPP-4i を投与している類天疱瘡患者と DPP-4i を投与していない類天疱瘡患者の間で、年齢、性別、組み入れ時の BP180 価に有意差がないことから、DPP-4i を投与している患者は、免疫抑制能を有する DPP-4i に長期間さらされることにより長期的に免疫抑制状態にあり、それによって COVID-19 ワクチン接種後に容易に一過性の「活性化」状態を引き起こし、IRIS と一致する所見を示したのではないかと考えている。このように、IRIS の考え方は、COVID-19 ワクチン接種後の DPP-4i-BP の発症に適用することができる。サイトカインの異なるプロファイルと DPP-4i-BP の発症リスクとの関連を考えると、患者が自己限定的な DPP-4i-BP を発症するか、DPP-4i の中止後に重度の IRIS を発症するかは、ホストの自己反応性 B 細胞を標的としうるサイトカインの幅広い組み合わせの中で相互作用によると考えられる。ワクチンは、ヘミデスマソーム成分に対する潜在的な自己反応性を刺激することにより、遺伝的素因のある個体において自己免疫応答を誘発する可能性があることを考えると⁶、類天疱瘡患者、特に DPP-4i-BP 患者は、IRIS を誘発しないよう、疾患寛解期にワクチンを接種することが望ましいとも考えられる。

ICI 関連類天疱瘡の全国調査に関しては、2022 年度はまず小規模な予備調査を実施している。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。

ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインの作成に関しては、これまでの文献調査により、①ICI 投与開始から類天疱瘡発症までの期間には 1 週間～2 年と大きな幅があること、②類天疱瘡発症時に必ずしも ICI 中止を要しないこと、③ICI 関連類天疱瘡では症例によってはステロイド内服を要さないことなどが明らかになってきた。今後、更なる文献検索を行い、ガイドライン策定委員会のコンセンサスを得たうえで近い将来の公開を目指す。

参考文献

1. Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y. peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a

retrospective J Am Acad Dermatol 2021;86:1387-90.

2. Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T. Int J Infect Dis Ijid Official Publ Int Soc Infect Dis 2020;100:239-46.

3. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, et al. J Invest Dermatol 2019;139:835-41.

4. Thewjitcharoen Y, Wanothayaroj E, Thammawiwat C, et al. Case Reports Endocrinol 2020;2020:8832643.

5. Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, et al. Frontiers Medicine 2022;9:841506.

6. Pira A, Sinagra JLM, Moro F, Mariotti F, Zenzo GD. Frontiers Medicine 2023;10:1112823.

E. 結論

ワクチン接種後の DPP-4i BP のリスクが高まるため、DPP-4i を投与されている患者は、COVID-19 ワクチン接種後および COVID-19 感染後にフォローアップが必要と考えられる。BP 患者をみた COVID-19 ワクチン接種、COVID-19 感染既往、および DPP-4i 内服の間診が必要である。

ICI 関連類天疱瘡の予備調査を開始した。今後予備調査結果を踏まえて調査票をブラッシュアップして全国調査を行い、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。また、ICI 関連類天疱瘡の診療ガイドライン策定に向けて文献検索作業を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ujiiie H, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Grabhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolk K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ:

Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases. Front Med 2022; 9: 9:875492.

2) Mai Y, Izumi K, Mai S, Ujiiie H: The significance of preclinical anti-BP180 autoantibodies. Front Immunol 2022; 8: 13:963401.

3) 杉山聖子:

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡における好中球/リンパ球比率 (NLR) の有用性 皮膚科 2022; 2, 261-266.

4) Papara C, Karsten CM, Ujiiie H, Schmidt E, Schmidt-Jiménez LF, Baican A, Freire PC, Izumi

K, Bieber K, Peipp M, Verschoor A, Ludwig RJ, Köhl J, Zillikens D, Hammers CM:

The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal.

Front Immunol 2022; 16: 13:973702.

5) Hirano Y, Iwata H, Tsujuwaki M, Mai S, Mai Y, Imafuku K, Izumi K, Koga H, Ujiie H:

Super-resolution imaging detects BP180 autoantigen in immunoglobulin M pemphigoid.

J Dermatol 2022; 49: 374-378.

5) Ujiie H:

What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid.

J Dermatol 2023; 50: 140-149.

6) 青山裕美、杉山聖子、山上淳、高橋勇人、岩田浩明、名嘉真武國、池田志孝、石井文人、墨沢美智子、澤村大輔、鶴田大輔、天谷雅行、氏家英之: 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

日皮会誌 2023; 133: 189-193.

(別添、関連資料1)

7) Nakahara Y, Yamane M, Sunada M, Aoyama Y: SARS - CoV - 2 vaccine - triggered conversion from systemic lupus erythematosus (SLE) to bullous SLE and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors - associated bullous pemphigoid.

J Dermatology 2023; 50: 162-165.

8) Sunada M, Sugiyama S, Nakahara Y, Yamane M, Mashiko R, Yamamoto T, Aoyama Y:

Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome.

JEADV Clinical Practice, in press.

2. 学会発表

1) 氏家英之 :

類天疱瘡群の診断と治療戦略 (特別講演)

日本皮膚科学会新潟地方会第 404 回例会 新潟, 2022. 3. 6

2) 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美 :

DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡 (DPP-4iBP) 治療における DPP-4i 中止後の臨床経過

第 286 回日本皮膚科学会岡山地方会 岡山 2022. 5. 14

3) 氏家英之 :

口腔粘膜疾患の診断と治療～粘膜類天疱瘡を中心に～

第 60 回日本口腔科学会北日本地方部会/第 48 回日本口腔外科学会北日本支部学術集会 札幌, 2022. 7. 10

4) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症の治療戦略

第 111 回日本皮膚科学会群馬地方会 高崎, 2022. 11. 5

5) 杉山 聖子、青山 裕美 :

免疫再構築症候群として考える Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡
第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 名古屋 2022. 12. 18

6) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症～知っておきたい基本知識と最新知見～

第 152 回 日本皮膚科学会広島地方会 広島, 2023. 3. 5

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