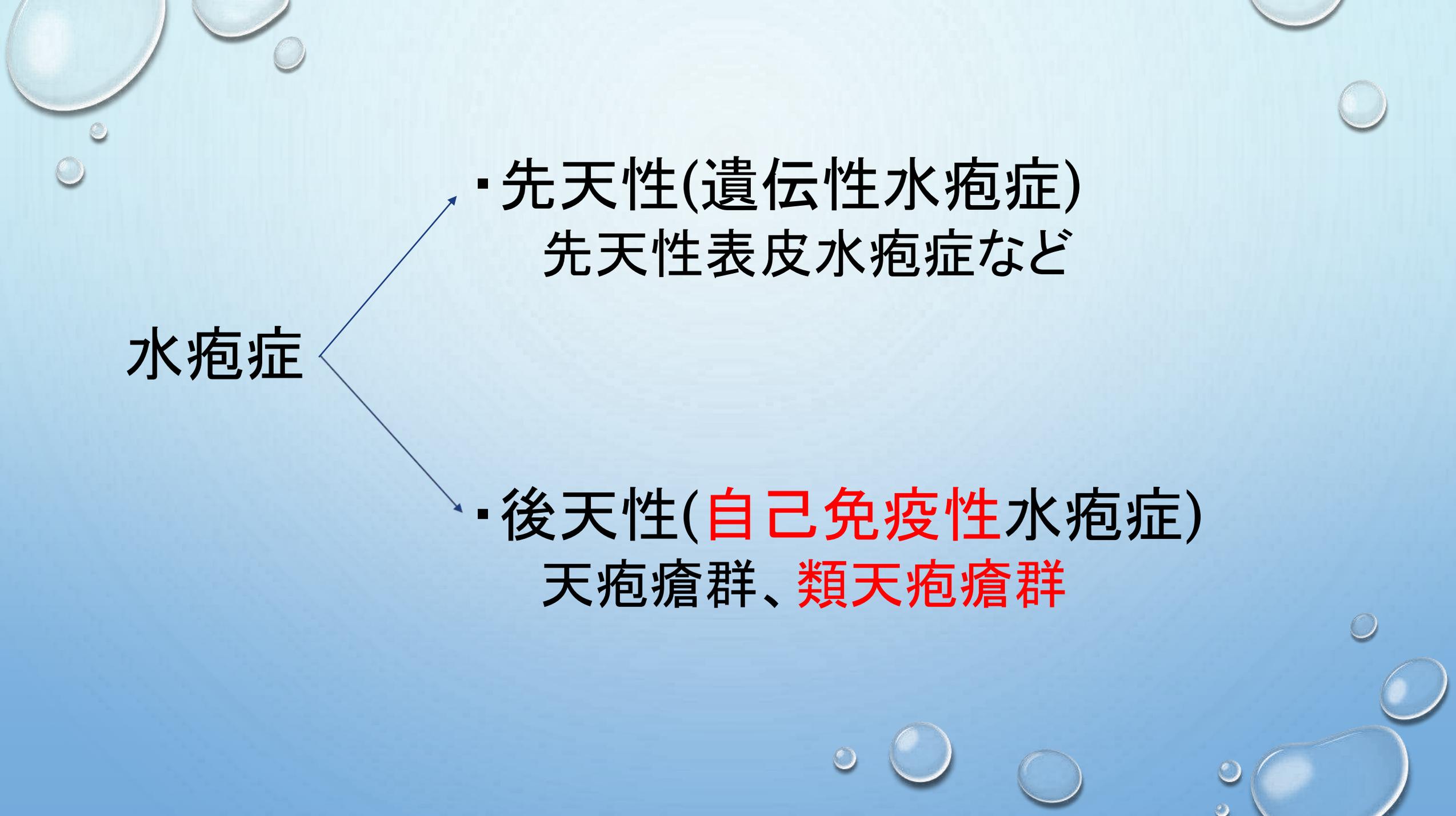


DPP-4阻害薬と水疱性類天疱瘡

稲沢厚生病院 皮膚科

中村賢人

水疱症



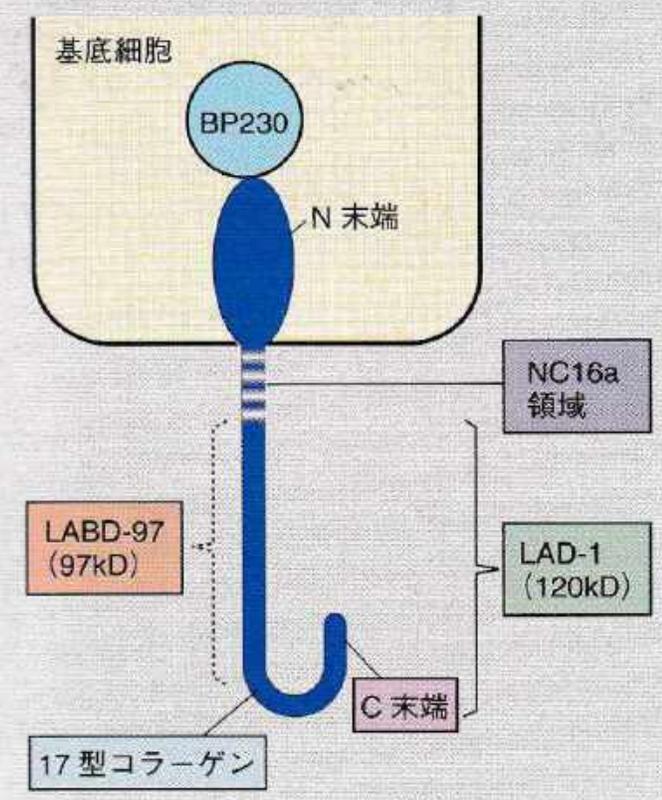
- ・先天性(遺伝性水疱症)
先天性表皮水疱症など

- ・後天性(自己免疫性水疱症)
天疱瘡群、類天疱瘡群

類天疱瘡群



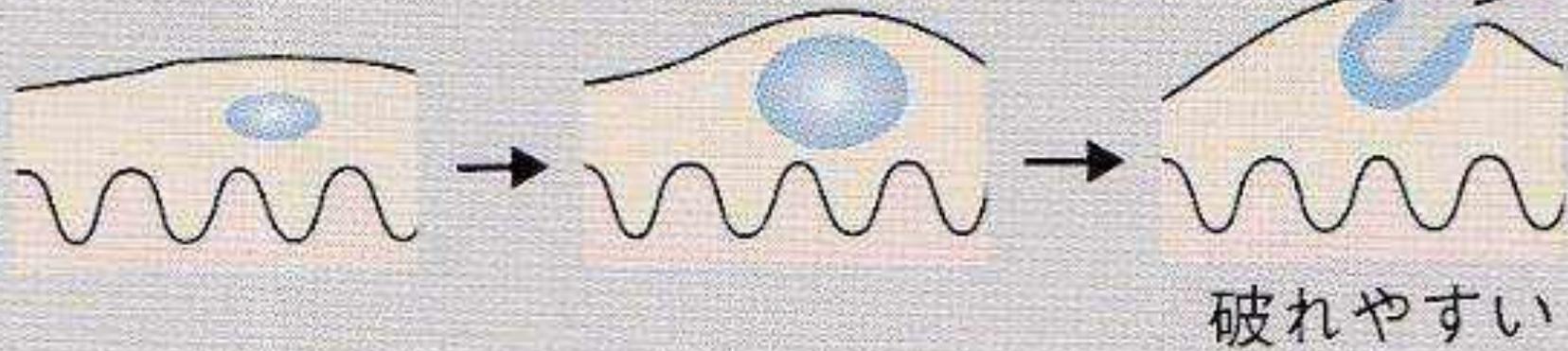
| | <u>水疱性類天疱瘡</u> | <u>妊娠性類天疱瘡</u> | <u>粘膜類天疱瘡</u> | <u>後天性表皮水疱症</u> | <u>Duhring 疱疹状皮膚炎</u> | <u>線状 IgA 水疱性皮膚症</u> |
|---------|------------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 好発年齢 | 老年(若年もあり) | 妊娠4か月~分娩直後 | 成人以降 | 成人以降 | 中年 | 10歳未満, 40歳以上 |
| 好発部位 | 全身 | 腹部, 殿部, 四肢 | 口腔, 眼粘膜 | 膝, 肘などの間擦部 | 全身, とくに肘, 膝, 殿部 | 全身 |
| 臨床像 | 皮膚所見 緊満性水疱, 浮腫性紅斑, 痒疹 | 膨疹様紅斑, 痒疹 | 水疱, びらん, 癒痕 | びらん, 水疱, 癒痕 | 痒疹, 紅斑, 蕁麻疹様の膨疹 | 紅斑, 緊満性水疱, 痒疹 |
| 病理像 | 粘膜浸潤 + 所見 好酸球の浸潤 | - 好酸球の浸潤 | ++ 好酸球少ない 線維化を伴う | + 好酸球の浸潤 | - 好中球の浸潤, 微小膿瘍 | + 好中球の浸潤 |
| 自己抗原 | 17型コラーゲン | 17型コラーゲン | 17型コラーゲン, ラミニン332, α_6/β_4 インテグリン | VII型コラーゲン | 表皮トランスグルタミナーゼ | 17型コラーゲン, VII型コラーゲン, ラミニン332 |
| 蛍光抗体法所見 | 直接法 (病変部皮膚) 基底膜部にIgGとC3の線状沈着 | 基底膜部にC3の線状沈着, IgGは陰性のこと有 | 基底膜部にIgGとC3の線状沈着 | 基底膜部にIgGの線状沈着 | 基底膜部や真皮, 乳頭に顆粒状IgA沈着 | 基底膜部にIgA, ときにC3の線状沈着 |
| | 間接法 (血清中) 抗基底膜抗体の検出 | 補体添加にて抗基底膜抗体検出 | 抗基底膜抗体は低力価または陰性 | 1M食塩水処理皮膚で真皮側に反応する自己抗体検出 | 抗皮膚自己抗体は認めない | 抗基底膜IgA抗体の検出 |
| 治療 | ステロイド内服, 免疫抑制薬, DDSなど | ステロイド外用・内服 | ステロイド外用・内服, 免疫抑制薬 | ステロイド内服, 免疫抑制薬, 血漿交換療法 | DDS, 無グルテン食 | DDS, ステロイド内服 |



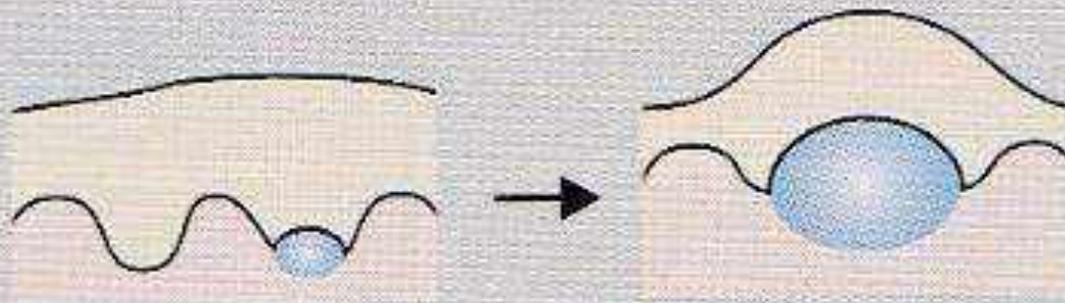
新しい皮膚科学 第3版

| 疾患 | 自己抗体が反応する領域 |
|-----------------------|--------------------------------------|
| 水疱性類天疱瘡 (典型) | <u>NC16a 領域</u> |
| 水疱性類天疱瘡 (DPP-4 阻害薬関連) | <u>17型コラーゲン全体</u> LILA-96B1*03:01 |
| 粘膜類天疱瘡 | 17型コラーゲン C末端 |
| 線状 IgA 水疱性皮膚症 | LAD-1, LABD-97 |

表皮内水疱（弛緩性水疱）——天疱瘡群など



表皮下水疱（緊満性水疱）——水疱性類天疱瘡など



表皮全体が水疱の被膜となるので破れにくく，緊満性の水疱になる。

Nikolsky現象

- ・正常に見える皮膚に摩擦などの外力を加えると表皮が剥離(水疱が生じる)する現症。

水疱性類天疱瘡

定義・特徴

- ・水疱性類天疱瘡は、表皮基底膜部抗原（ヘミデスモソーム構成タンパクである BP180と BP230）に対する自己抗体（IgG）により表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症である。
- ・臨床的には、全身の皮膚に多発する掻痒を伴う**浮腫性紅斑**と**緊満性水疱**を特徴とし、口腔粘膜病変を生じる場合もある。



痂皮



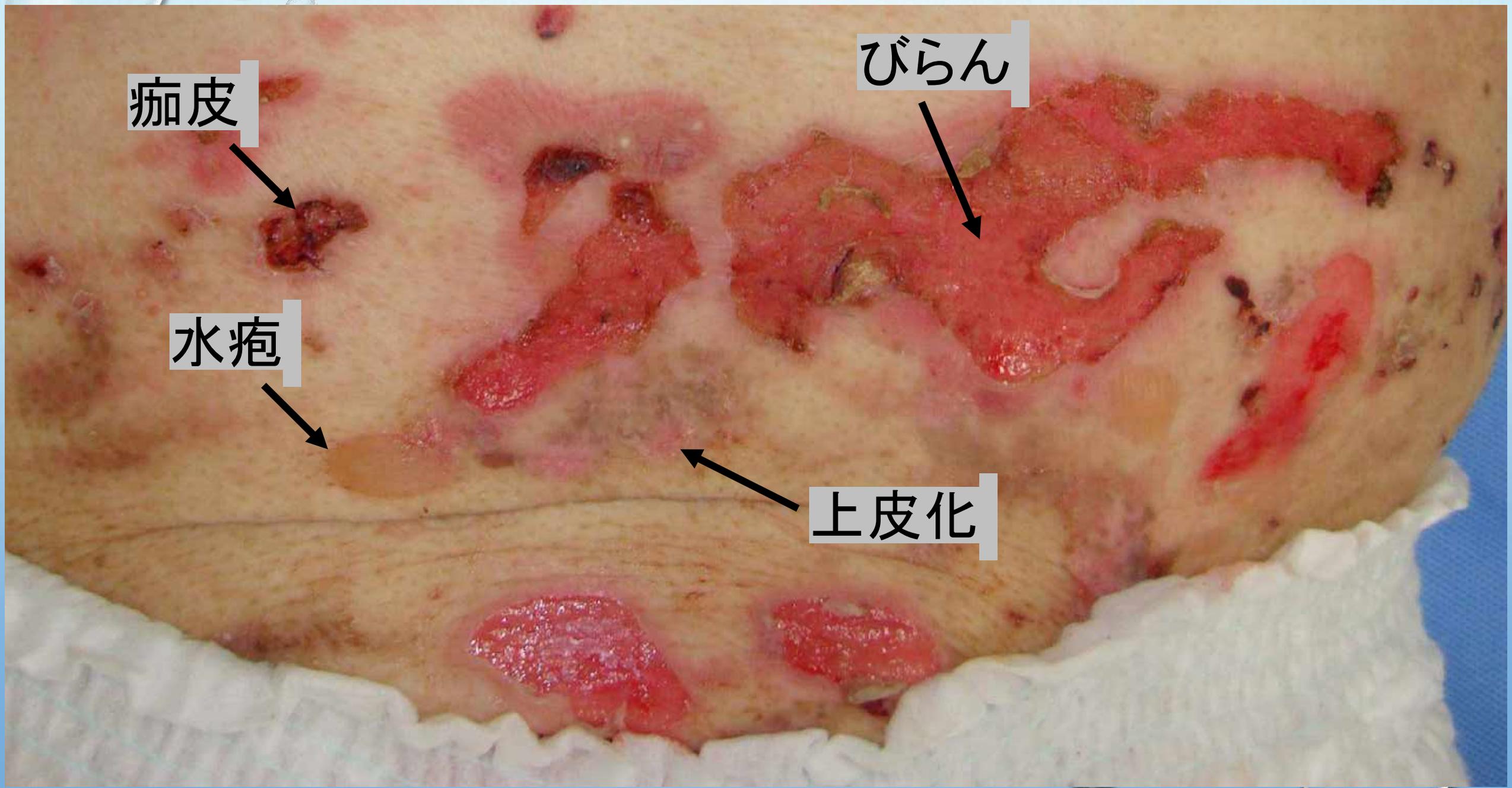
水疱

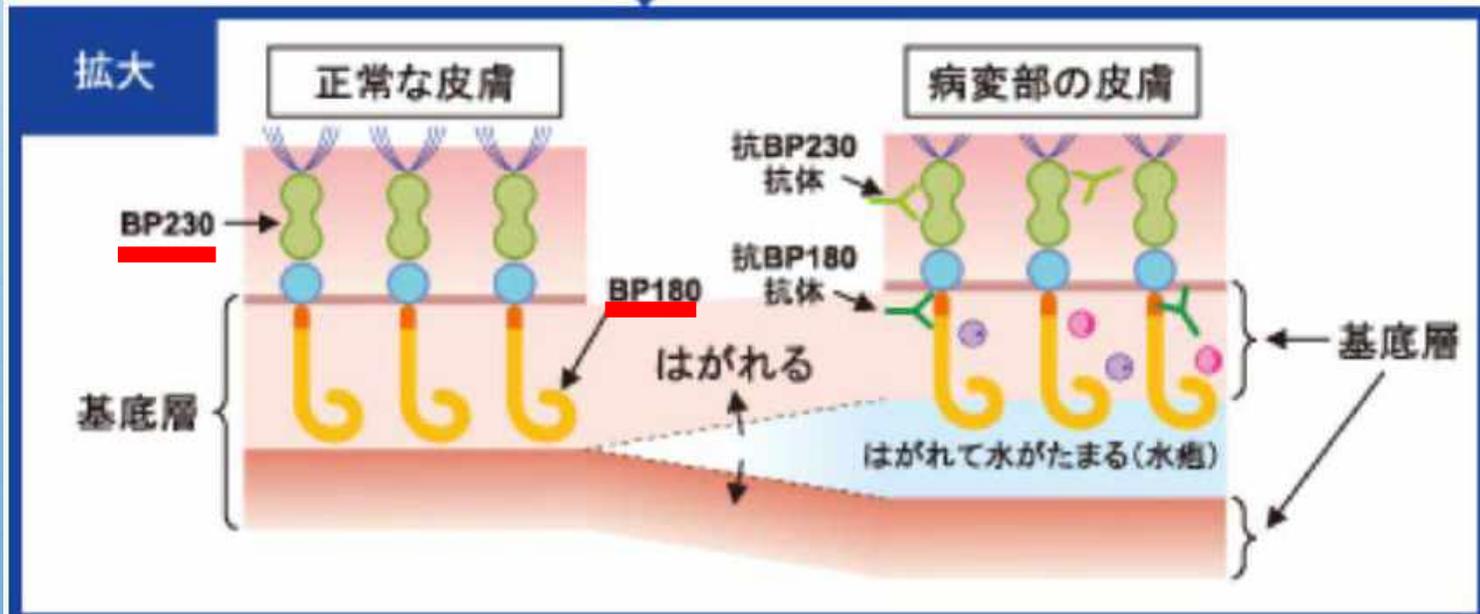
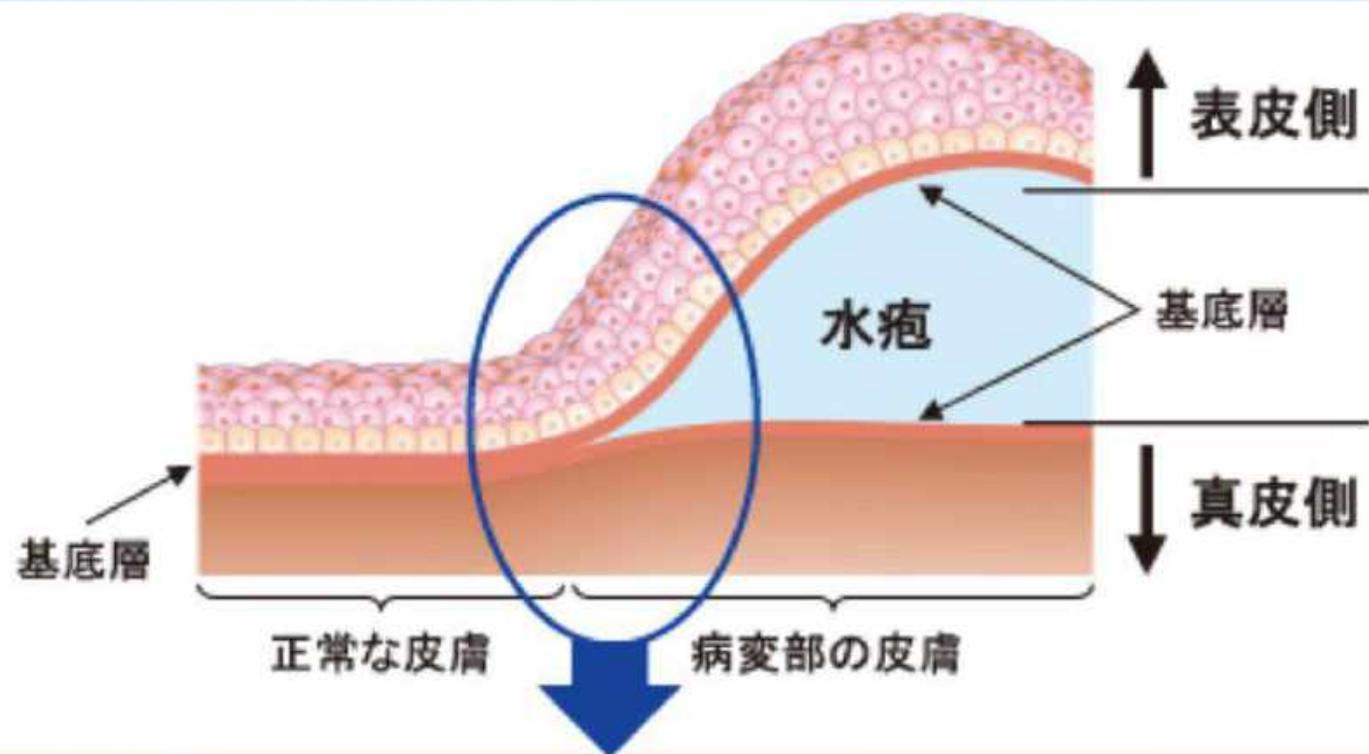


びらん



上皮化

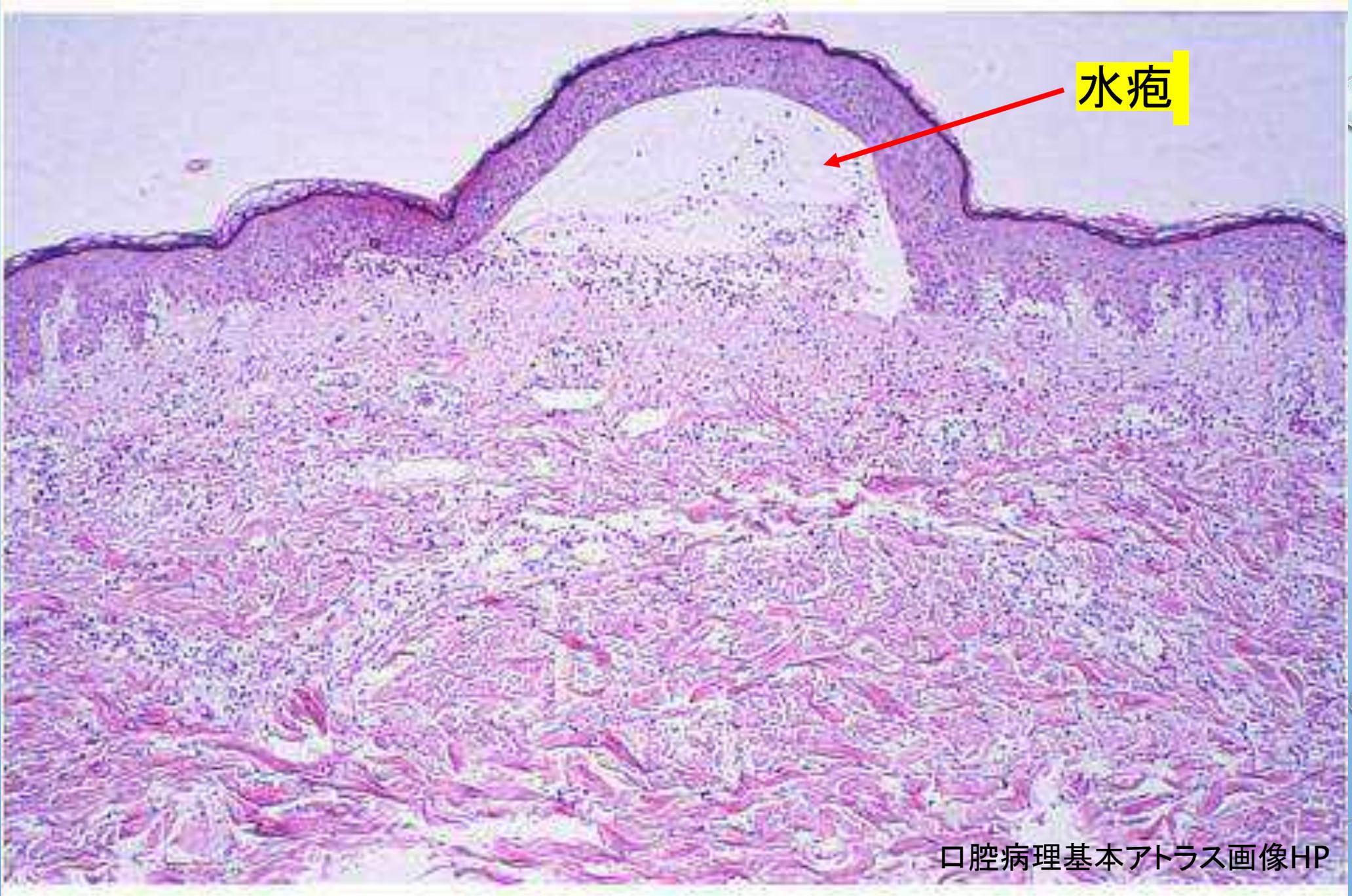


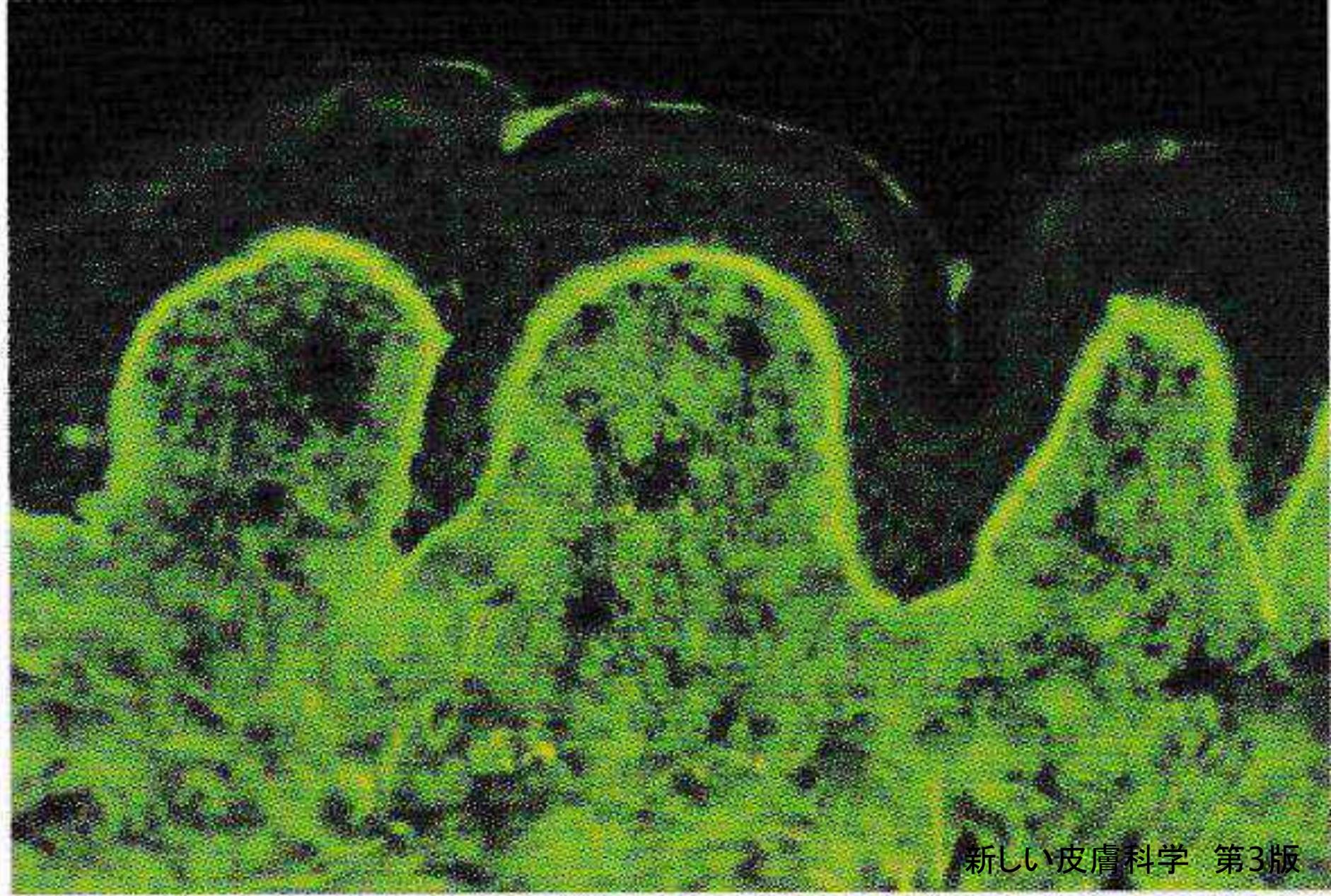


表皮

真皮

水疱





診断基準

表 1 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の診断基準

A 症状

1. 皮膚に多発する、癢痒性紅斑
2. 皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん

B 検査所見

1. 病理組織学的診断項目
 - 1) 表皮下水疱を認める.
2. 免疫学的診断項目
 - 1) 蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部に IgG, あるいは補体の沈着を認める.
 - 2) 蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体 (IgG) を検出する. あるいは ELISA (CLEIA) 法により、血中の抗 BP180 抗体 (IgG), 抗 BP230 抗体 (IgG) あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体 (IgG) を検出する.

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する.
表皮水疱症, 虫刺症, 蕁麻疹様血管炎, ポルフィリン症, 多形紅斑, 薬疹, アミロイドーシス, 水疱型エリテマトーデス

<診断のカテゴリー>

Definite : 以下の①又は②を満たすもの

- ① : A のうち 1 項目以上かつ B-1 かつ B-2 のうち 1 項目以上を満たし, C の鑑別すべき疾患を除外したもの.
- ② : A のうち 1 項目以上かつ B-2 の 2 項目を満たし, C の鑑別すべき疾患を除外したもの.

皮膚生検

重症度判定 (BPDAI)

表2 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）重症度判定基準（Bullous Pemphigoid Disease Area Index：BPDAIに基づく）
Murrell DF, et al. J Am Acad Dermatol. 2012；66：479-485.

| 皮膚 | びらん/水疱 | 膨疹/紅斑 |
|-------|--------------|--------------|
| 部位 | 点数 | 点数 |
| 頭部・顔面 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 頸部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 胸部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 左上肢 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 右上肢 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 手 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 腹部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 陰部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 背部・臀部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 左下肢 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 右下肢 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 足 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 合計 | /120 | /120 |

| 粘膜 | びらん/水疱 |
|-----|------------|
| 部位 | 点数 |
| 眼 | 0・1・2・5・10 |
| 鼻腔 | 0・1・2・5・10 |
| 頬粘膜 | 0・1・2・5・10 |
| 硬口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 軟口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 上歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 下歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 舌 | 0・1・2・5・10 |
| 口腔底 | 0・1・2・5・10 |
| 口唇 | 0・1・2・5・10 |
| 後咽頭 | 0・1・2・5・10 |
| 外陰部 | 0・1・2・5・10 |
| 合計 | /120 |

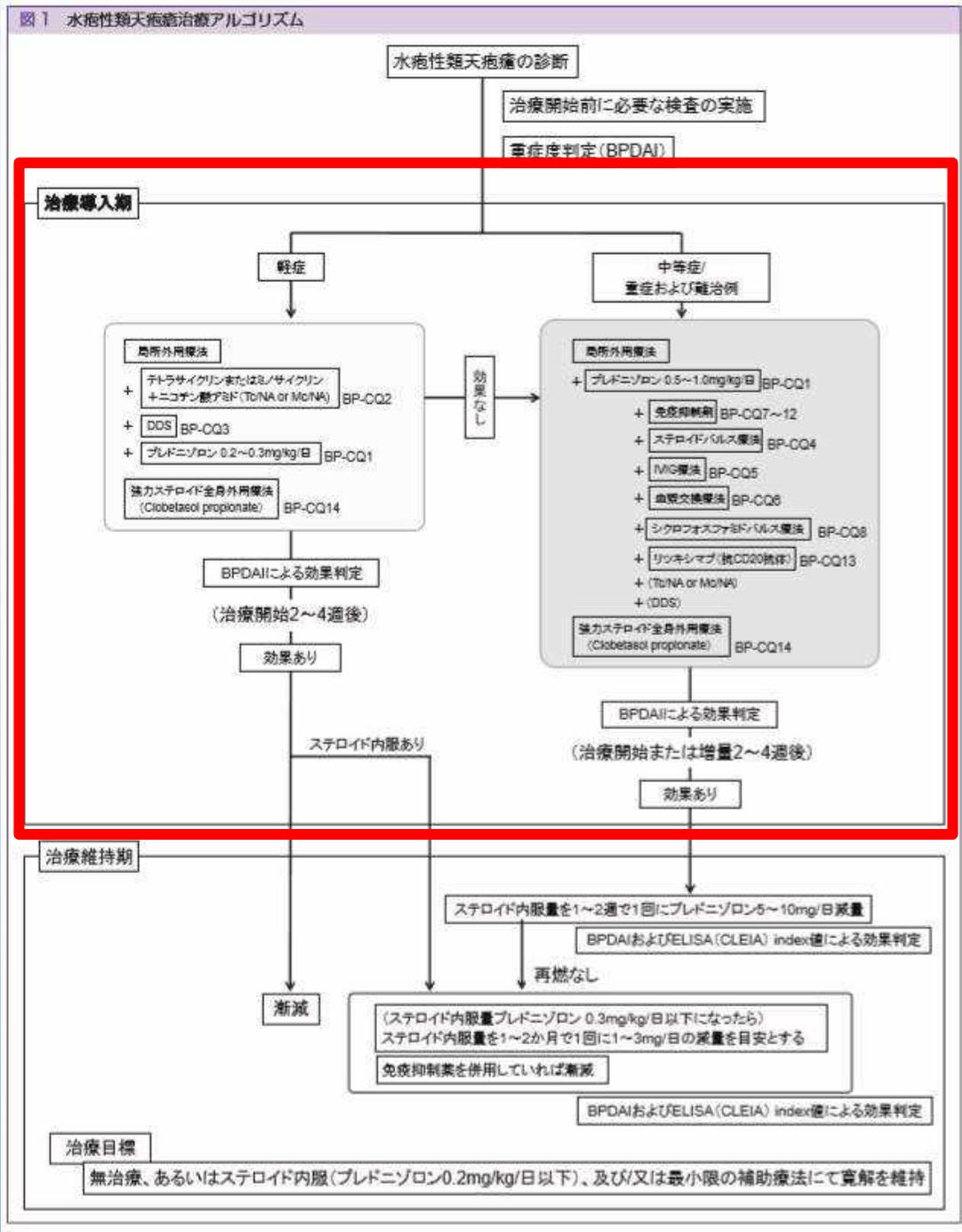
皮膚：びらん/水疱
0点＝なし
1点＝1～3個かつ長径1cm以上の皮膚疹はない
2点＝1～3個かつ長径1cm以上の皮膚疹が1個以上
3点＝4個以上かつ長径2cm以上の皮膚疹はない
5点＝4個以上かつ長径2cm以上の皮膚疹が1個以上
10点＝4個以上かつ長径5cm以上の皮膚疹が1個以上
または領域の全体に認める
注：上皮化した部分は含まない

皮膚：膨疹/紅斑
0点＝なし
1点＝1～3個かつ長径6cm以上の皮膚疹はない
2点＝1～3個かつ長径6cm以上の皮膚疹が1個以上
3点＝4個以上あるいは長径10cm以上の皮膚疹が1個以上
5点＝4個以上かつ長径25cm以上の皮膚疹が1個以上
10点＝4個以上かつ長径50cm以上の皮膚疹が1個以上
または領域の全体に認める
注：炎症後の色素沈着は含まない

粘膜：びらん/水疱
0点＝なし
1点＝1個
2点＝2～3個
5点＝4個以上または長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
10点＝領域の全体に認める

- 下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。
- ①皮膚：びらん/水疱の合計スコア
- 軽症 ≤14点
 - 中等症 15～34点
 - 重症 ≥35点
- ②皮膚：膨疹/紅斑の合計スコア
- 軽症 ≤19点
 - 中等症 20～34点
 - 重症 ≥35点
- ③粘膜：びらん/水疱の合計スコア
- 軽症 ≤9点
 - 中等症 10～24点
 - 重症 ≥25点

治療アルゴリズム



治療導入期

軽症

局所外用療法

- + テトラサイクリンまたはミノサイクリン + ニコチン酸アミド (Tc/NA or Mc/NA) BP-CQ2
- + DDS BP-CQ3
- + プレドニゾン 0.2~0.3mg/kg/日 BP-CQ1

強力ステロイド全身外用療法 (Clobetasol propionate) BP-CQ14

BPDAlIによる効果判定

(治療開始2~4週後)

効果あり

ステロイド内服あり

中等症/
重症および難治例

局所外用療法

- + プレドニゾン 0.5~1.0mg/kg/日 BP-CQ1
- + 免疫抑制剤 BP-CQ7~12
- + ステロイドパルス療法 BP-CQ4
- + IVIG療法 BP-CQ5
- + 血漿交換療法 BP-CQ6
- + シクロフォスファミドパルス療法 BP-CQ8
- + リツキシマブ(抗CD20抗体) BP-CQ13
- + (Tc/NA or Mc/NA)
- + (DDS)

強力ステロイド全身外用療法 (Clobetasol propionate) BP-CQ14

BPDAlIによる効果判定

(治療開始または増量2~4週後)

効果あり

効果なし

中等症/
重症および難治例

局所外用療法

+ プレドニゾロン 0.5~1.0mg/kg/日 BP-CQ1

+ 免疫抑制剤 BP-CQ7~12

+ ステロイドパルス療法 BP-CQ4

+ IVIG療法 BP-CQ5

+ 血漿交換療法 BP-CQ6

+ シクロフォスファミドパルス療法 BP-CQ8

+ リツキシマブ(抗CD20抗体) BP-CQ13

+ (Tc/NA or Mc/NA)

+ (DDS)

強カステロイド全身外用療法
(Clobetasol propionate)

BP-CQ14

治療維持期

漸減

ステロイド内服量を1~2週で1回にプレドニゾロン5~10mg/日減量

BPDAIおよびELISA (CLEIA) index値による効果判定

再燃なし

(ステロイド内服量プレドニゾロン 0.3mg/kg/日以下になったら)
ステロイド内服量を1~2か月で1回に1~3mg/日の減量を目安とする

免疫抑制薬を併用していれば漸減

BPDAIおよびELISA (CLEIA) index値による効果判定

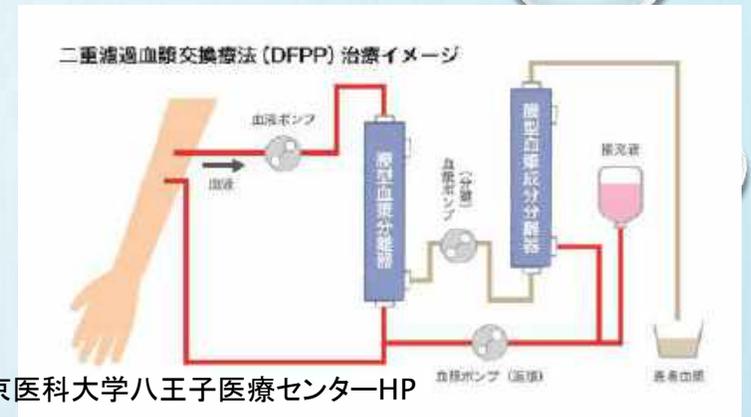
治療目標

無治療、あるいはステロイド内服(プレドニゾロン0.2mg/kg/日以下)、及び/又は最小限の補助療法にて寛解を維持

免疫抑制剤

- ・免疫抑制剤は、ステロイド減量時の再発を予防する効果やステロイドの早期減量効果を期待する。
- ・アザチオプリン、ミゾリビン、シクロフォスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなど

血漿交換療法



- **他の治療法で難治性のもの又は合併症や副作用でステロイドの大量投与ができないもの**に限り適応となる。
- 物理的に血中免疫グロブリンを除去するため、**速やかに血中自己抗体価が低下**する。
- 単純血漿交換 (PE) あるいは二重濾過血漿交換療法 (DFPP) を、通常 2～3回 / 週で行う。
- 血漿交換療法の目的は**病因となる流血中の自己抗体あるいは免疫複合体を除去**することにある。

IVIIG療法(免疫グロベニン療法)

- **ステロイド内服療法によって十分な効果が得られない場合に適応となる。**
- **400mg/kg/日を5日間連日点滴静注する。**
- **血漿交換療法と併せて実施する場合は、血漿交換療法終了後にIVIIG療法を行う。**

▪ その他の適応症

重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、ギランバレー症候群、重症筋無力症、皮膚筋炎など

類天疱瘡 診療ガイドライン



薬剤との関連性

- ・水疱性類天疱瘡は降圧薬や利尿薬、抗生剤など様々な薬剤との関連が報告されているが、特に**フロセミド**や**DPP-4阻害薬**との関連の報告が増加している。

自験例

63歳、男性

【主訴】 全身紅斑、水疱、掻痒

【既往歴】 2型糖尿病、不安定狭心症、高脂血症、副甲状腺腫、胆嚢炎

【現病歴】

2022年8月より全身に水疱、紅斑、掻痒が出現。9月初旬、近医より水疱性類天疱瘡が疑われ当科紹介受診。



外来経過

- ・抗BP180抗体が191と高値、皮膚生検結果と合わせて、水疱性類天疱瘡と診断。
- ・同日よりPSL35mg(0.5mg/kg)で治療開始し、DPP-4阻害薬含有しているカナリア®配合錠を中止。
- ・PSL内服開始後、皮疹改善し11月にPSL20mgまで減量。しかし同月、COVID-19感染を契機に皮疹の悪化あり。同時に血糖値の悪化もあり12月初旬に血糖コントロールとPSL増量目的に入院。





入院後経過

- ・全身紅斑・水疱が増悪し、抗BP180抗体が1000以上と高値となる。PSL35mgで治療開始するも改善せず。
- ・mPSL500mgを3日投与し、一時的に皮疹改善みられるも再燃あり。
- ・血漿交換等の治療が必要になると考え、大学病院に紹介。

DPP-4阻害薬

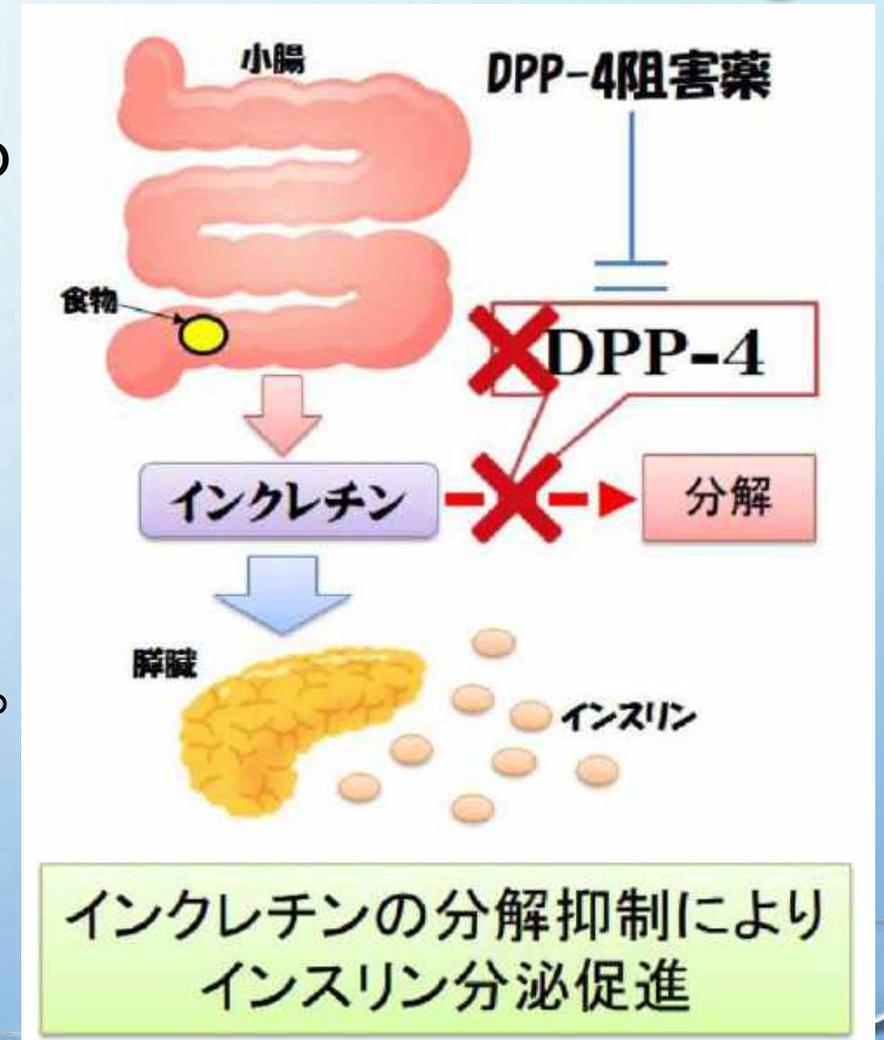
・DPP-4は食事に伴い主に小腸から分泌されるインクレチンという消化管ホルモンを分解し、不活化させる蛋白分解酵素である。

・DPP-4阻害薬は、DPP-4の酵素活性を阻害することで**インクレチンの分解を抑制**し、インスリンの安定性を向上させる作用を有する。

Yazbeck R et al : Trends Pharmacol Sci, 30 : 600-607, 2009

・ほぼ全てのDPP-4阻害薬で水疱性類天疱瘡の発症が報告されている。

Arai M et al : Diabetes Care, 41 : e130-e132, 2018



DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の特徴

- ①DPP-4阻害薬内服開始から発症までの期間が**数ヶ月～数年**と長い
- ②**紅斑に乏しい**非炎症型BPの病型が比較的が多い
- ③**高齢男性**に好発
- ④抗BP180NC16a抗体が**陰性or低値**になることが多い

氏家英之 : Visual Dermatol, 19 : 134-139, 2020

Izumi K et al : J Invest Dermatol, 136 : 2201-2210,
2016

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡発症の機序

DPP-4 は、Th1細胞表面抗原であるCD26と同一物質である。健常人はTh1/Th2細胞のバランスが保持されて平衡化しているが、DPP-4 (CD26)が阻害されるとTh1細胞が抑制されることでその細胞バランスが崩れ、Th2細胞への分化亢進に傾き、液性免疫の活性化が促される。その結果Th2細胞からの炎症性サイトカインの分泌が増加し、好酸球の遊走や活性化も促進されると考えられている。DPP-4阻害薬によるDPP-4 (CD26)の抑制、Th1細胞系の抑制による液性免疫の活性化以外にTGF- β 1などの細胞外分泌の亢進などをもたらし、水疱性類天疱瘡をきたす可能性がある。

遺伝的リスク因子

・近年、日本人の非炎症型DPP-4阻害薬関連BPにおいて、21例中18例(86%)がHLA-DQB1*03:01を保有しており、日本人保有率(18%)と比べ優位に高頻度である。

Ujiie H et al : J Invest Dermatol, 138 : 1201-1204,
2018

・ DPP-4阻害薬関連BP患者の自己抗体はHLA-DQB1*03:01とBP180の抗原ペプチドの複合体を標的としている可能性がある。

西江 渉 : 新しい薬疹, 1版, 戸倉新樹編, 文光堂, 2019, 76-80
頁

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独) 医薬品医療機器総合機構



No.15 2023年7月

DPP-4阻害薬による類天疱瘡への 適切な処置について

糖尿病治療薬であるジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害薬及びその配合剤(以下、「DPP-4阻害薬」)の副作用として「類天疱瘡」が知られており、添付文書等において注意喚起がなされています。

しかしながら、DPP-4阻害薬の投与後※に類天疱瘡が発現した患者さんにおいて、初期症状である皮膚の異常がみられた後も本剤の投与が継続された結果、類天疱瘡の悪化をきたし、入院に至っている事例が報告されています。

※発現までの投与期間は、開始後早期から数年の事例まで、幅広く報告されています。

DPP-4阻害薬の使用中に、そう痒を伴う浮腫性紅斑、水疱、びらん等があらわれ、類天疱瘡の発現が疑われる場合には、速やかに皮膚科医と相談し、DPP-4阻害薬の投与を中止するなどの適切な処置を行うよう、注意をお願いいたします。