DPP-4 阻害薬により口腔粘膜に生じた粘膜類天疱瘡の 1 例

岩井恵理華¹⁾・山本 泰¹⁾・飯塚 普子¹⁾
末光 正昌²⁾・久山佳代²⁾・小宮 正道¹⁾

A case of mucous membrane pemphigoid in the oral mucosa due to DPP-4 inhibitor

IWAI Erika¹⁾・YAMAMOTO Hiroshi¹⁾・IIZUKA Yukiko¹⁾
SUEMITSU Masaaki²⁾・KUYAMA Kayo²⁾・KOMIYA Masamichi¹⁾

Abstract: Dipeptidyl peptidase-4 (hereinafter referred to as DPP-4) inhibitors are used in diabetes therapy. They lower blood glucose by inhibiting DPP-4 and promoting insulin secretion. Here, we report a case of oral mucous membrane pemphigoid caused by the oral administration of a DPP-4 inhibitor. A 61-year-old female with gingival erosion and bleeding in the maxilla from the right first premolar to the left first premolar was referred to our department. On the first visit, redness, blisters, erosion, and the Nikolsky phenomenon were observed in the aforementioned region. A biopsy was performed for suspected pemphigoid. A histopathological diagnosis of pemphigoid was obtained using HE staining and the fluorescent antibody method. The patient had diabetes and had been taking a combination drug containing vildagliptin (DPP-4 inhibitor) and metformin hydrochloride for two years and six months. We suspected that the pemphigoid was caused by the DPP-4 inhibitor. A request for a prescription modification was made to the internal medicine department, and the DPP-4 inhibitor was replaced with canagliflozin hydrate. The symptoms (redness, blisters, erosion, and the Nikolsky phenomenon) disappeared one month after suspension of the drug containing the DPP-4 inhibitor. Furthermore, relapse has not occurred in the 2 years since.

Key words: mucous membrane pemphigoid (粘膜類天疱瘡), dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 阻害薬), diabetes mellitus (糖尿病), Nikolsky phenomenon (ニコルスキー現象)

緒 言

Dipeptidyl peptidase-4 (以下 DPP-4) 阻害薬は、インクレチンを分解する酵素である DPP-4 を阻害することでインスリン分泌を促し血糖を低下させる薬剤で、低血糖のリスクが少ないため広く用いられている糖尿病治療薬である。

また粘膜類天疱瘡は、BP180 (17 型コラーゲン) やラミニン 332 などの表皮基底膜部抗原に対する自己抗体 (主に IgG) により、水疱形成やびらん性病変が粘膜優位に生じる自己免疫性水疱症である。臨床的には主に口腔粘膜や眼粘

膜にびらん性病変を生じる。

今回われわれは、DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬の配合薬であるビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩の内服による口腔粘膜に局限した粘膜類天疱瘡の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

年齢性別: 61 歳, 女性。

初 診: 2018 年 6 月。

主 訴: 歯茎がただれている。

既往歴: 糖尿病, 胆石, 膀胱炎, 花粉症。

内服薬: ボグリボース, ナテグリニド, ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩 (2 年 6 か月間内服), フェノフィブラート, ウルソデオキシコール酸, ミラベグロン。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2018 年 1 月頃より 4 + 4 の歯肉のびらんと自然出血を自覚した。近在歯科医院にて歯周基本治療を受け、

¹⁾ 日本大学松戸歯学部口腔外科学講座
(主任: 小宮正道教授)

²⁾ 日本大学松戸歯学部病理学講座
(主任: 久山佳代教授)

¹⁾ Department of Oral Surgery, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Prof. KOMIYA Masamichi)

²⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Prof. KUYAMA Kayo)

受付日: 2020 年 6 月 27 日

採択日: 2021 年 8 月 31 日

副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するも症状の改善を認めなかったため、精査・加療目的に当科を紹介来院した。

現 症：

全身所見：体格は中等度で栄養状態は良好であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称であり、両側下肢に湿疹を認めた。その他粘膜に症状は認めなかった。また、皮膚に Nikolsky 現象は認めなかった。

口腔内所見：4 + 4 の歯肉に発赤、水疱、びらんを認めた (写真 1)。また、同部の歯肉を擦過すると Nikolsky 現象を認めた。

血液検査所見：HbA1c 8.1%、抗デスメグレイン 3 抗体 3.0 U/mL (基準値：20.0 U/mL 未満)、抗デスメグレイン 1 抗体 3.0 U/mL (基準値：20.0 U/mL 未満)、抗 BP180NC16a 抗体 3.0 U/mL (基準値：9.0 U/mL 未満)。

臨床診断：類天疱瘡の疑い。

処置および経過：2018 年 6 月の初診時に血液検査と細胞診を行った。4 + 4 部歯肉の細胞診で、好中球を主体とする炎症性背景に核腫大を伴う角化傾向の強い扁平上皮細胞を認めた。細胞診にて Tzanck 細胞は認めず、臨床所見を鑑みて類天疱瘡を疑い、2018 年 7 月に左側上顎前歯部歯肉から生検した結果、類天疱瘡との病理組織学的診断を得た。下肢に湿疹を認めており、病理組織学的診断後に皮膚科へ対診したが両側下腿痒疹と診断され、類天疱瘡の皮膚症状は認めなかった。また、眼科へ精査を依頼したが、瞼球癒着は認めなかった。既往歴に糖尿病がありビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩を内服していたため、DPP-4 阻害薬による類天疱瘡の可能性も考えられた。そこで内科に他剤へ変更の依頼をし、カナグリフロジン水和物に変更された。また、かかりつけ歯科医院に定期的な歯周管理を依頼した。DPP-4 阻害薬休薬後 1 か月で発赤、水疱、びらん、Nikolsky 現象は消失し、現在まで 2 年間再燃は認めていない (写真 2)。

細胞学的所見：好中球を主体とする炎症性背景に核腫大を伴う角化傾向の強い扁平上皮細胞が出現し、Tzanck 細胞は認められなかった (写真 3)。

病理組織学的所見：表層は有棘層の肥厚を伴う重層扁平上皮によって被覆されており、その大部分は基底細胞下で上皮下結合組織と上皮の剥離、水疱形成を認めた。水疱内には出血を認め、上皮下結合組織には、リンパ球や形質細胞を主体とした炎症性細胞浸潤が観察され、好酸球の浸潤は少なかった (写真 4)。蛍光抗体直接法では、基底膜部に IgG および IgA の線状沈着を認めた (写真 5)。フィブリノーゲン、C3c、IgM は陰性であった。いずれの標本にも自家蛍光を示す赤血球が観察された。

病理組織学的診断：類天疱瘡。

最終診断：粘膜類天疱瘡。

考 察

DPP-4 阻害薬内服による水疱性類天疱瘡は 2011 年に Skandalis ら¹⁾ によって報告されて以降、これまでに皮膚科領域では国内外で多くの報告がある²⁾。本症例では、口腔粘膜に症状は認めたが、皮膚症状や瞼球癒着は認めなかった。咽喉頭、食道、陰部に疼痛や嚥下障害等の自覚症状は認めなかったため対診は行わず、問診のみとした。またこのように、症状の発現が口腔粘膜に局限し、休薬のみで寛解した症例はわれわれが渉猟しうる限り報告はなかった。

また、2016 年にヨーロッパの薬疹データベース Eudra Vigilance を基盤にした調査では、DPP-4 阻害薬内服患者に生じた薬剤関連水疱性類天疱瘡の疫学調査結果が報告され、2008 年から 2015 年までに DPP-4 阻害薬内服中に発症した薬剤関連水疱性類天疱瘡は 170 例であったとされている。薬剤の内訳は、ビルダグリプチン 113 例、シダグリプチン 40 例、リナグリプチン 13 例、サキサグリプチン 3 例、アログリプチン 1 例であった。患者の平均年齢はビルダグリプチン 75.8 歳、シダグリプチン 74 歳、リナグリプチン 80 歳であった³⁾。水疱性類天疱瘡は高齢者に多い疾患であり、薬剤関連水疱性類天疱瘡と特発性水疱性類天疱瘡は、発症年齢や性差に著明な差がないと考えられている⁴⁾。

French pharmacovigilance database を用いた DPP-4 阻害薬内服と薬剤関連水疱性類天疱瘡発症の関連性リスクによると、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡は 42 例で、薬剤の内訳は、ビルダグリプチン 31 例、シダグリプチン 10 例、リナグリプチン 1 例であり、本症例の薬剤にも含まれているビルダグリプチンのリスクが高いと結論されている⁵⁾。

DPP-4 阻害薬内服により発症した水疱性類天疱瘡の特徴は、紅斑の少ない非炎症型の皮疹が多い²⁾ことや、病理組織学的に好酸球浸潤が少ないこと、抗 BP180NC16a 抗体陰性であること、抗 BP180 全長抗体陽性の症例が多いと言われている^{6,7)}。BP180 を標的とする自己抗体を同定する検査法 (抗 BP180NC16a 抗体) は保険収載され広く臨床応用されているが、抗 BP180NC16a 抗体検査は BP180 の限られた部位 (NC16a 領域) のみを標的とする自己抗体を同定する検査法であり、陰性となる患者もまれではない。本症例では施行していないが、抗 BP180 全長抗体は BP180 上のすべての領域を標的とする自己抗体を同定する検査法であり、陽性となる患者が多い⁸⁾。本症例では、粘膜に発赤は認めるものの、抗 BP180NC16a 抗体陰性であった。病理組織学的に通常の水疱性類天疱瘡と比べて好酸球浸潤は少なく、Izumi らの報告⁷⁾と矛盾しない結果であった。

DPP-4 阻害薬による類天疱瘡の発症機序については不明な点が多い。DPP-4 は、T 細胞表面抗原 CD26 の先端に 2 量体として存在するセリンプロテアーゼ (タンパク質分解酵素) である⁴⁾。CD26 は T 細胞の活性化抗原で、とくに活

写真1 口腔内写真(初診時)
矢頭：両側上顎4番間歯肉に発赤、水疱、びらんを認める。

写真2 口腔内写真(休薬後1か月)
発赤、水疱、びらの消失を認める。

写真3 細胞診の病理組織像(HE染色×400)
好中球を主体とする炎症性背景に核腫大を伴う角化傾向の強い扁平上皮細胞を認め、Tzanck細胞は認められない。

写真4 生検の病理組織像(HE染色×200)
矢印：基底細胞下で上皮結合組織と上皮の剥離、水疱形成を認める。

写真5 生検の病理組織像(蛍光抗体直接法×200)
A：基底膜相当部にIgG陽性所見を認める(↑)。
B：基底膜相当部にIgA陽性所見を認める(↑)。

性化されたT細胞でその発現が強く誘導されるほか、T細胞以外にも胸腺細胞、B細胞、NK細胞などの免疫細胞にも発現する。さらに血管内皮細胞（とくに、毛細血管、静脈）、表皮細胞にも発現しており⁴⁾、TGF- β やIL-2、IFN- γ などの炎症性サイトカインの産生に関与し、表皮ケラチノサイトにも発現している。以上のことより、DPP-4阻害薬により、IL-1 α 、IL-6、VEGF、トロンボポエチンなどのサイトカインを切断し活性を低下させるため、DPP-4阻害薬によってその活性が上昇し炎症が誘導され^{9,10)}、免疫学的変調が発端になって抗体産生を誘導している可能性があると考えられている^{4,11,12)}。また、糖尿病患者が抗BP180抗体を産生しやすいこと、DPP-4阻害薬により、好酸球を特異的に浸潤させるケモカインであるeotaxinを介して好酸球を誘導することや、DPP-4はコラーゲンを基質にすることから、DPP-4阻害薬がコラーゲン（17型コラーゲンを含めて）代謝を調整し、基底膜タンパクの状態を変え抗原性を増強する可能性を示唆する仮説が存在する⁴⁾。

粘膜類天疱瘡の治療法としては、類天疱瘡診療ガイドラインにて、低リスク群（口腔粘膜±皮膚の限局性病変）ではステロイド外用やDDS（ジアフェニルスルホン）内服療法、テトラサイクリン・ニコチン酸アミド併用内服療法が用いられる。高リスク群（広範囲あるいは進行性の口腔粘膜病変、あるいは眼、外陰部、鼻咽腔、喉頭あるいは食道病変）であっても低リスク群と同様の治療が選択されることがあるが、高リスク群で重症の場合は、大量のステロイド内服療法や免疫抑制療法を行う²⁾。DPP-4阻害薬内服により発症した水疱性類天疱瘡の治療報告例としては、DPP-4阻害薬を中止して、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用などの副腎皮質ステロイド外用のみで寛解を得られた症例^{4,11)}、副腎皮質ステロイドを内服して改善した症例^{4,6,11)}、DPP-4阻害薬中止前には副腎皮質ステロイド内服開始にもかかわらず難治であったがDPP-4阻害薬中止後に寛解を得られた症例⁴⁾、などその報告はさまざまであったが、DPP-4阻害薬休薬後に経過が好転する症例が多かった^{4,6,11)}。本症例では副腎皮質ステロイド治療は行わず、DPP-4阻害薬の休薬のみで症状の寛解を認めた。

DPP-4阻害薬は広く普及している薬剤であるが、類天疱瘡が疑われる際には、DPP-4阻害薬の服薬歴を聴取し、他剤への変更を考慮する必要があると考えられた。また、口腔粘膜に症状が限局した症例は少なく、今後さらなる症例の集積が必要になると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の最終診断に際してご協力いただいた城内皮膚科の城内陽子先生に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Skandalis K, Spirova M, et al : Drug induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 249-253, 2012.
- 2) 日本皮膚科学会：類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン。日皮会誌 127: 1487-1488, 2017.
- 3) Garcia M, Aranburu MA, et al : Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid : a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther* 41: 368-370, 2016.
- 4) 青山裕美：DPP-4阻害薬内服患者に生じる薬剤関連水疱性類天疱瘡。皮膚診療 38: 964-970, 2016.
- 5) Béné J, Moulis G, et al : Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors : a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* 175: 296-301, 2016.
- 6) 奥平あずさ、松岡摩耶、他：DPP-4阻害薬に生じた結節性類天疱瘡の1例。皮膚臨床 60: 607-610, 2018.
- 7) Izumi K, Nishie W, et al : Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 136: 2201-2210, 2016.
- 8) 西江 渉：DPP-4阻害薬内服に伴う類天疱瘡と全長BP180ELISA法。臨皮 72: 72-76, 2018.
- 9) 杉本佐江子、神谷浩二、他：抗BP180NC16a抗体陰性であった水疱性類天疱瘡の臨床的多様性。臨皮 70: 1045-1049, 2016.
- 10) Broxmeyer HE, Hoggatt J, et al : Dipeptidylpeptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis. *Nat Med* 18: 1786-1796, 2012.
- 11) 松田真由子、浅越健治、他：糖尿病治療薬 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬投与中に発症する水疱性類天疱瘡。臨皮 71: 10-15, 2017.
- 12) Reinhold D, Biton A, et al : Dual inhibition of dipeptidyl peptidase-IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 1110: 402-409, 2007.