シリーズ：一目瞭然！目で診る症例

「一目瞭然！目で診る症例」 問題編

上原 裕子¹⁾ 坂本 道男¹⁾ 上原 吉就²⁾³⁾⁴⁾

〔日内会誌 108：297～300，2019〕

87歳の男性，2型糖尿病でビルダグリプチンを内服中に，突然右足底部に緊満性の水疱が出現した（図1）．翌日，左足底部に緊満性大小水疱，両側の手掌から前腕及び前胸部にかけて瘙痒を伴う発赤と丘疹も出現，発熱はなく，血液検査では白血球 $7,900/\mu\text{l}$ ，好酸球26.4%，外用副腎皮質ステロイド剤では症状は改善しなかった．

問題

考えられる疾患は何か（図1）．

図1 右足底部の水疱

¹⁾医療法人社団朝菊会介護老人保健施設ケアプラザ伊都/昭和病院，²⁾福岡大学スポーツ科学部，³⁾福岡大学病院循環器内科，⁴⁾福岡大学病院予防・抗加齢・再生医療センター

Series：Diagnosis at a Glance.

Yuko Uehara¹⁾，Michio Sakamoto¹⁾ and Yoshinari Uehara²⁾³⁾⁴⁾；¹⁾Care Plaza Ito/Showa Hospital, Japan, ²⁾Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University, Japan, ³⁾Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital, Japan and ⁴⁾Center for Preventive, Anti-aging, Regenerative Medicine, Fukuoka University Hospital, Japan.

シリーズ：一目瞭然！目で診る症例

「一目瞭然！目で診る症例」 解答編

Key words 水疱性類天疱瘡，薬剤誘発性皮疹，好酸球增多，DPP-4阻害薬

解答

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡

解説

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬の1つであるビルダグリプチンによる水疱性類天疱瘡と考えられる。DPP-4阻害薬はインクレチン関連薬であり，血糖依存性に作用することから，単独投与では低血糖が生じにくく，高齢者の2型糖尿病治療薬として安全性も高いと考えられ，広く使用されている。近年，DPP-4阻害薬による水疱性類天疱瘡の副作用報告が散見されるようになってきており¹⁾，ビルダグリプチンにおいては，現在までに60例以上の副作用報告がある²⁾。本症例においては，ビルダグリプチン100 mg/日内服開始後，約3年半経過した後に発症している。また，ビルダグリプチン以外の併用薬として，ロスバスタチン，ランソプラゾール，エドキサバントシル酸塩，L-アスパラギン酸カリウムを服用していた。

本症例は，右足底部に30×30 mmの水疱が突然出現し，その翌日には両足底部に緊満性大小水疱が多発し，また，両手から両前腕，前胸部にかけて瘙痒を伴う紅斑や膨疹が出現した（図2）。皮膚所見に加え，末梢血好酸球の増加がみられ，抗BP-180抗体が108 U/ml（基準値：9.0 U/ml未満）と高値であったことから，DPP-4阻害

薬関連類天疱瘡を疑った。BP180蛋白は表皮と真皮の境界部基底膜に存在して表皮と真皮の接着に関わっている。水疱性類天疱瘡では，BP180に対する自己抗体である抗BP180抗体が産生され，それがBP180蛋白と結合した結果，皮膚が傷害され，水疱が形成されると考えられている。本症例では抗凝固薬を服用中であったことから，皮膚生検を直ちに施行せずに，まずビルダグリプチンを中止して経過を観察したところ，約2週間で皮膚症状が速やかに改善したことから，DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡と診断した。

薬剤誘発性天疱瘡の原因に関しては，種々の薬剤が報告されている。カプトプリルやD-ペニシラミンを代表とするチオール基（SH基）を有する薬剤を原因とした報告が圧倒的に多く，また，活性アミノ基を有する薬剤もしばしば報告されている。DPP-4阻害薬による本症の発症機序としては，以下が考えられている。本薬剤のターゲットであるDPP-4は，細胞表面抗原のCD26と同一分子である³⁾。そのため，CD26陽性のT細胞は，IL (interleukin)-2やIFN (interferon)- γ 等のサイトカインを介した免疫機能の調節に深く関与していると考えられ，DPP-4阻害薬は，それを変化させることによって自己抗体産生を促進している可能性がある。一方で，DPP-4を阻害することによって，eotaxinを介して好酸球を誘導している可能性があること，あるいはDPP-4がコラーゲンを基質にしているこ

図2 足底及び手掌部の水疱とその後の水疱の痂皮化

とから、このDPP-4の阻害がコラーゲン代謝に作用して抗原性を増強している可能性も考えられている⁴⁾。しかし、糖尿病患者自体が抗BP180抗体を産生しやすいことが報告されていることから、元来、その発症リスクが高いこともDPP-4阻害薬服用患者に発症することと関連しているのかもしれない。この薬剤誘発性天疱瘡の原因薬剤の特定には、薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation testもしくはdrug lymphocyte stimulation test: DLST) も有効となることがある。また、最近の研究では、非炎症性類天疱瘡の発症に関して、特定のHLA (human leukocyte antigen) 遺伝子であるHLA-DQB1*03:01を保有していることも報告されている⁵⁾。

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の発症時期はさまざまで、投与直後に発症するケースもあれば、長期間経過した後に発症することもある。

多くの症例では、薬剤中止後に症状が軽快することが多いが、薬剤を中止した後も症状が遷延するタイプも報告されている。

治療法は重症度により決定するが、通常、副腎皮質ステロイドの全身投与が行われる。本症例は、副腎皮質ステロイドの全身投与は行わず、DPP-4阻害薬の中止、二次感染予防のための内服ミノサイクリン及び外用副腎皮質ステロイド剤の投与によって速やかに症状が改善した。

DPP-4阻害薬は2型糖尿病治療薬として安全性が高い薬剤の1つと考えられており、年齢を問わず、広く使用されている薬剤である。本薬内服中患者において水疱や紅斑の発症を認めた際は、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡を鑑別疾患の1つとして考えて診療することが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 上原吉就; 講演料 (第一三共), 寄附金 (第一三共)

文献

- 1) Pasmatzis E, et al : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients : report of two cases. *Diabetes Care* 34 : e133, 2011.
- 2) Garcia M, 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.
- 3) De Meester I, et al : CD26, Let it cut or cut it down. *Immunol Today* 20 : 367–375, 1999.
- 4) Skandalis K, et al : Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26 (2) : 249–253, 2012.
- 5) Ujiie H, et al : HLA-DQB1*03 : 01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol* 138 : 1201–1214, 2018.