

マルホ皮膚科セミナー

2017年6月8日放送

「第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ④

皮膚疾患のポイント集4 DPP-4阻害薬関連類天疱瘡」

北海道大学大学院 皮膚科
准教授 西江 渉

はじめに

北海道大学の西江と申します。私は、第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会で、近年、報告数が増えているDPP4阻害薬関連類天疱瘡についてお話しさせていただく機会をいただきました。本日は、その講演内容にそって話を進めてまいりますので、よろしくお願い致します。

水疱性類天疱瘡の病態と診断のポイント

水疱性類天疱瘡（Bullous pemphigoid, BP）は、本邦では自己免疫性水疱症のなかで最も頻度の高い疾患です。典型例では、掻痒の強い浮腫性紅斑と緊満性水疱が全身皮膚に多発し（図1）、高齢者に好発する疾患です。そのため近年の高齢化社会を背景に、BP患者さ

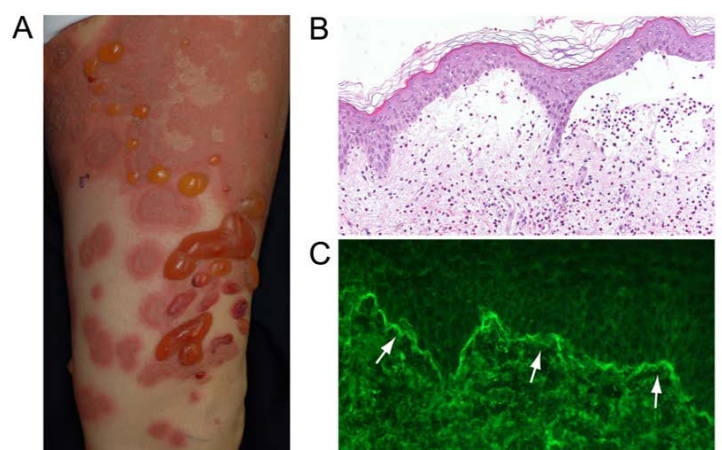
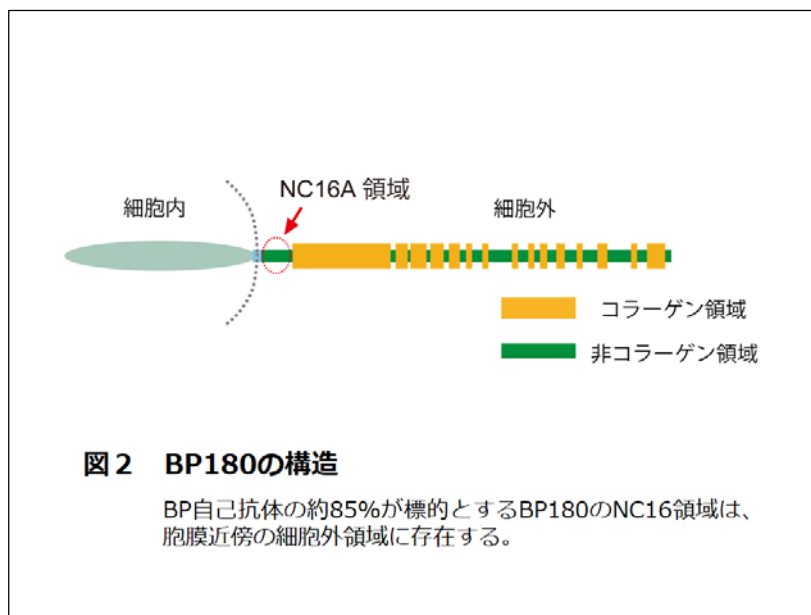


図1 BPの典型例

- (A) 浮腫性紅斑と緊満性水疱が全身に多発している。
- (B) 病理組織学的に表皮下水疱を呈し多数の好酸球が浸潤する。
- (C) 水疱辺縁部の表皮真皮境界部にはIgGの沈着を認める（矢印）。

んを診察する機会が増えた印象を持つ先生方も多いのではないのでしょうか。典型的な BP では、病理組織学的に水疱は表皮下に生じ多数の好酸球浸潤を伴います。水疱辺縁部の表皮真皮境界部を蛍光抗体直接法 (Direct immunofluorescent, DIF) で観察すると、基底膜部に沈着している IgG クラス自己抗体や補体を確認することができます (図 1)。BP の自己抗体は、主に表皮基底細胞のヘミデスモゾーム構成分子である BP180 (17 型コラーゲン) や BP230 を標的としますが、85%程度の自己抗体はBP180の細胞膜近傍の細胞外領域に存在する“NC16A領域”という限られた部位に反応します (図 2)。従って BP の診断は、①特徴的な臨床所見、②病理組織学的所見、③水疱辺縁部での DIF 所見、④血中の抗 BP180 あるいは抗 BP230 自己抗体の同定、等の所見に基づき行います。特に BP180 の NC16A 領域を標的とする自己抗体の同定は、“抗 BP180 NC16A ELISA/CLEIA 検査法”として保険収載され広く臨床応用されている検査法です。



BP の発症関連因子

他の自己免疫疾患と異なり、なぜ BP が高齢者に好発するのか理由は未だ不明ですが、近年、脳梗塞やアルツハイマー病など中枢神経系疾患の既往との関連性が報告されるようになりました。一方、利尿剤など特定の薬剤に関連し発症する症例があることも知られています。近年は、糖尿病治療薬として広く使用されている Dipeptidyl peptidase-IV 阻害薬 (DPP4 阻害薬) 投与中に発症した症例が相次いで報告されるようになりました。CD26 と同一分子である DPP4 は、免疫細胞を含む多くの組織で発現しています。アミノ末端から 2 番目のプロリンあるいはアラニンのカルボキシル側を切断するエンドペプチダーゼ活性を持つ、セリンプロテアーゼの一種です。血糖値依存性に膵臓β細胞からインスリンの分泌促進作用を持ち、消化管ホルモンのひとつであるインクレチンは、DPP-4 の基質となるタンパクのひとつです。DPP4 阻害薬はインクレチンが受ける切断を阻害し血中半減期を延長させることで、インスリン分泌が促進されます。昨年報告されたフランスからの薬害データベースの解析から、DPP4 阻害薬内服と BP 発症との間には強い相関関係が見出されました。DPP4 阻害薬関連 BP の発症頻度や患者数は未だ不明ですが、国内外に多数の患者が存在するものと予想されます。

DPP4 阻害薬関連 BP の臨床・免疫学的特徴

DPP4 阻害薬を内服中の BP 患者さんに遭遇した際、どのように薬剤との関連性を考えるとよいでしょうか？ DPP4 阻害薬は多くの糖尿病患者に使用されている薬剤であり、偶然、内服していただけかもしれません。残念ながら薬剤との関連を明確に判断することは出来ないのが現状ですが、最近、DPP4 阻害薬関連 BP 患者の一部では、特徴的な臨床および免疫学的所見を持つことが明らかになりました。最初に臨床的特徴ですが、DPP4 阻害薬関連 BP では典型的な BP とは異なり、水疱周囲に浮腫性紅斑が少ないか殆ど認めないことが挙げられます (図 3)。その様な症例を病理組織学的に観察すると、水疱辺縁部の真皮上層部に浸潤する好酸球数も少ないことが解ります。一方、蛍光抗体直接法では、通常タイプの BP と同様、IgG や C3 が表皮真皮境界部に沈着していることが多く、DPP4 阻害薬関連かどうかの鑑別には役立ちません。浮腫性紅斑に乏しい DPP4 阻害薬関連 BP に最も特徴的な所見として、現在、広く臨床応用されている“抗 BP180 抗体検査”が低値あるいは陰性のことが多いことが挙げられます。先ほど紹介しましたように、“抗 BP180 抗体検査”は BP180 の NC16A 領域という限られた部位を標的にする自己抗体を同定する検査法です (図 2)。最近、私も、NC16A 領域だけでなく BP180 の全ての部位に反応する自己抗体を同定可能な“全長 BP180 ELISA 法”を開発しました。多数の BP 症例を全長 BP180ELISA 法で解析したところ、浮腫性紅斑が多発し自己抗体が BP180 の NC16A 領域を標的とする“典型的な BP”とは異なり、紅斑に乏しく自己抗体が NC16A 以外の領域の BP180 を標的とする“非炎症型 BP”では、DPP4 阻害薬の内服率が優位に高いことを見出しました (表 1)。

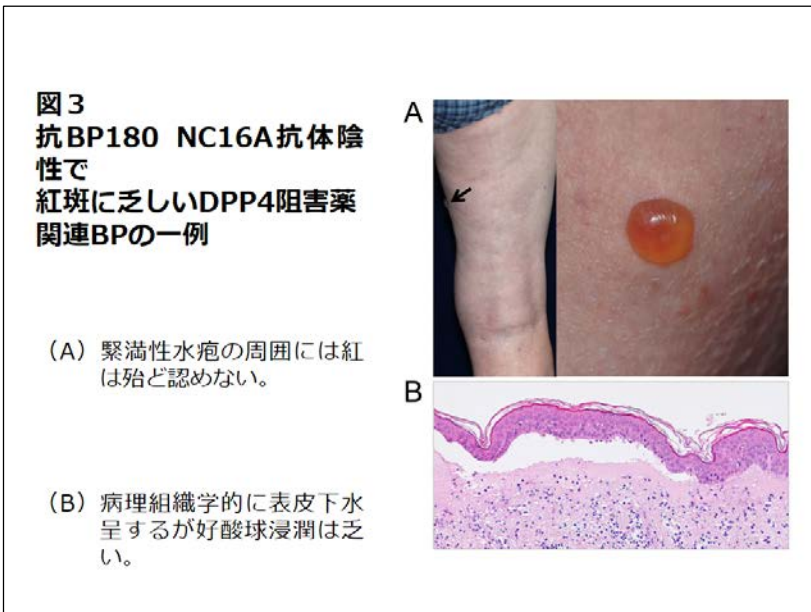


表 1 DPP4 阻害薬関連 BP における自己抗体の反応パターン
(Izumi K, et al. J Invest Dermatol 136: 2201-10, 2017 より引用。一部改)

BP-IgG の標的部位	BP 発症前の DPP-4 阻害剤		
	使用歴		
	+	-	
NC16A (+), 全長 BP180 (+)	3	73	76
NC16A (-), 全長 BP180 (+)	7	7	14
合計	10	80	90

DPP4 阻害薬中止後の予後について

臨床的に浮腫性紅斑に乏しく、通常の BP180 抗体（抗 BP180 NC16A 抗体）検査が低値あるいは陰性で DPP4 阻害薬内服中である場合、薬剤の関連性が高いと予想されます。従って DPP4 阻害薬を中止することになりますが、過去の文献での報告では DPP4 阻害薬中止後、2 週間程度で比較的速やかに軽快する症例が多いものの、私どもは、寛解までに 2 カ月以上要した症例や、薬剤中止後も病勢が増悪した症例を経験しました。薬剤中止後の予後については、今後、多数例での検討を要しますが、DPP4 阻害薬関連 BP で一般的な薬疹とは異なる可能性を予想しています。一方、浮腫性紅斑が多発し抗 BP180 NC16A 抗体高値の典型的な BP 患者が DPP4 阻害薬を内服していた場合はどのように考えると良いでしょうか。偶然内服していた可能性もある一方、悪化因子となっている可能性も考えられます。DPP4 阻害薬関連 BP の発症機序自体が未だ不明であることから、このような場合でも可能な限り他の糖尿病治療薬への変更を検討した方が安心でしょう。

DPP4 阻害薬関連 BP でみられることの多い、臨床・免疫学的特徴について紹介致しました。DPP4 阻害薬関連 BP は最近、認識されるようになった疾患概念であり、病態解明も進んでおりません。今後、臨床的あるいは基礎的な研究から、新たな病態メカニズムが見つかる可能性が高いと思われます。また DPP4 阻害薬関連 BP によって、未だ発症機序が解明されていない BP の病態解明が進む可能性も期待できます。以上、「皮膚疾患のポイント集 DPP4 阻害薬関連類天疱瘡」というテーマで、北海大学皮膚科の西江がお話しさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。