

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）診療ガイドライン策定委員会

青山裕美¹ 杉山聖子¹ 山上 淳² 高橋勇人³ 岩田浩明⁴ 名嘉眞武國⁵
池田志孝⁶ 石井文人⁵ 黒沢美智子⁷ 澤村大輔⁸ 鶴田大輔⁹ 天谷雅行³
氏家英之¹⁰

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の位置づけ

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り、本診療ガイドライン策定委員会は厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業の一環として、2017年に類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドラインを作成した。2型糖尿病治療薬である dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬内服中に発症した水疱性類天疱瘡の報告は2011年に報告されて以後増加し、2016年に類天疱瘡との関連が示された疫学研究報告以後、本邦を含め因果関係を示す同様の結果が相次ぎ、臨床像や検査法、治療法などDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の新たな知見を踏まえた診療ガイドラインが必要であると考えられた。本補遺版は、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の診療指針を示すため作成されたものである。なお、本補遺版は現時点における標準的な指針を示したものであるが、当該疾患の稀少性のためエビデンスレベルの高い臨床研究は少なく、その病態の詳細は依然明らかではないことから委員会の見解に頼らざるをえない部分も多く存在する。実際の診療においては患者個々の状況に配慮した治療が必要であり、治療選択を強制するものではなく、医師の裁量を制限するものではない。

- 1) 川崎医科大学皮膚科学
- 2) 東京女子医科大学皮膚科
- 3) 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
- 4) 岐阜大学大学院医学系研究科皮膚科学
- 5) 久留米大学医学部皮膚科学教室
- 6) 順天堂大学医学部皮膚科学
- 7) 順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座
- 8) 弘前大学大学院医学研究科皮膚科
- 9) 大阪公立大学大学院皮膚病態学
- 10) 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の定義

DPP-4 阻害薬内服中に類天疱瘡と診断されたものと定義する。類天疱瘡の診断については、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドラインを参照されたい。

CQ1. DPP (dipeptidyl peptidase)-4 阻害薬 関連水疱性類天疱瘡の臨床像は通常 の類天疱瘡と異なるか？

推奨文 DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡では紅斑の乏しい非炎症型の臨床像を呈する症例が比較的多く報告されているが、通常の種類と臨床像に差がないとする報告もある。

解説

本邦の報告を見ると、Izumiらは類天疱瘡を痒疹を伴う紅斑がみられる「炎症型」と紅斑に乏しい「非炎症型」に分けて検討し、炎症型類天疱瘡ではDPP-4阻害薬内服者は76例中3例（3.9%）であったのに対し、非炎症型類天疱瘡では14例中7例（50%）がDPP-4阻害薬を服用していたと報告した¹⁾。UjiiéらはDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡30例をまとめ、BPDAI（bullous pemphigoid disease area index）で紅斑・膨疹が9点以下の症例を非炎症型としたところ、70%の症例が非炎症型であったと報告した²⁾。Horikawarらは、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡12例のうち50%の症例が非炎症型であったと報告した³⁾。木村らの報告では、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡13例のうち、BPDAI紅斑・膨疹スコアが9点以下の症例は76.9%であった⁴⁾。Hayashiらの報告ではDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡14例のうち42.9%が非炎症型であったと記載されている⁵⁾。本邦の大規模調査結果によると、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡（n=243）では非炎

症型の割合は33.3%で通常の類天疱瘡（n=461）の14.6%に比べて有意に高かった（ $P<0.01$ ）が、BPDAI 紅斑・膨疹スコアは両者で有意差が無かった⁶⁾。

海外の報告でもDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡で非炎症型が多いとする報告が散見される。Chanprapaphら（タイ）は23例のDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡と77例の通常の類天疱瘡を比較し、BPDAI 紅斑・膨疹スコアは前者で有意に低く、びらん・水疱スコアは前者で有意に高いと報告した⁷⁾。Kinyóら（ハンガリー）は14例のDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡と113例の通常の類天疱瘡を比較し、BPDAI 紅斑・膨疹スコアは前者で有意に低く、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡では非炎症型が多いと結論付けている⁸⁾。一方、Plaqueventら（フランス）⁹⁾やPatsatsiら（ギリシャ）¹⁰⁾はDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の臨床像は通常の類天疱瘡と差がないと考察しているが、いずれの論文においても水疱新生数やBPDAI トータルスコアの記載にとどまるためBPDAI 紅斑・膨疹スコアの差の有無は不明である。Ständerら（ドイツ）はDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡と通常の類天疱瘡ではBPDAI 紅斑・膨疹スコアに差がないが、BPDAI びらん・水疱スコアはDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡で有意に高いと報告している¹¹⁾。

文献

- Izumi K, Nishie W, Mai Y, et al: Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 2201-2210.
- Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, et al: HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 1201-1204.
- Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T, et al: Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *Br J Dermatol*, 2018; 178: 1462-1463.
- 木村徹子, 林 宏明, 山本剛伸ほか: DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬内服後に発症した水疱性類天疱瘡患者の臨床病型の検討, *日皮会誌*, 2018; 128: 2645-2651.
- Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, et al: Clinical and immunological characterization of 14 cases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a single-centre study, *Br J Dermatol*, 2020; 182: 806-807.
- Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study, *J Dermatol*, 2022; 49: 697-702.
- Chanprapaph K, Pratumchart N, Limtong P, et al:

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid: A comparative study of 100 patients with bullous pemphigoid and diabetes mellitus, *J Dermatol*, 2021; 48: 486-496.

- Kinyó Á, Hanyecz A, Lengyel Z, et al: Clinical, laboratory and histological features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor related noninflammatory bullous pemphigoid, *J Clin Med*, 2021; 28: 1916.
- Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, et al: Higher frequency of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor intake in bullous pemphigoid patients than in the French general population, *J Invest Dermatol*, 2019; 139: 835-841.
- Patsatsi A, Kyriakou A, Meltzanidou P, et al: Bullous pemphigoid in patients with DPP-4 inhibitors at the onset of disease: does this differ from common bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol*, 2018; 28: 711-713.
- Ständer S, Schmidt E, Zillikens D, et al: More severe erosive phenotype despite lower circulating autoantibody levels in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: A retrospective cohort study, *Am J Clin Dermatol*, 2021; 22: 117-127.

CQ2. 抗BP180NC16a抗体が陰性の場合、診断はどうすればよいか？

推奨文 全長BP180 ELISA や1M食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法が診断に有用である。

解説

本邦の10例以上のDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡をまとめた報告では15.4~42.9%の症例で抗BP180NC16a抗体(IgG)が陰性だった^{2)~5)12)13)}。これらの報告のうち文献15の一部と文献16を除く報告では全長BP180ELISA¹⁾が測定され、全例で陽性だった。一方、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡では抗BP230抗体の陽性率は低く、Ujiieらの報告で24%²⁾、Hayashiraらの報告で14.3%であった⁵⁾。1M食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法は、実施された29例中全例で表皮側にIgGが陽性（うち1例は表皮側と真皮側の両方にIgGが陽性）であった²⁾。以上より、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡では抗BP180NC16a抗体陰性例が比較的多く、他の検査として全長BP180ELISA や1M食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法が診断に有用と言えるであろう。

文献

- Kawaguchi Y, Shimauchi R, Nishibori N, et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-associated bullous pemphigoid: A retrospective study of 168 pemphigoid and 9,304 diabetes mellitus patients, *J Diabetes Investig*, 2019; 10: 392-398.
- 小寺玲美, 千葉優子, 田村嘉章ほか: 糖尿病治療中に水

疱性類天疱瘡を発症した高齢2型糖尿病症例の臨床的特徴について 主にDPP-4阻害薬との関連について、日老会誌, 2019; 56: 43-50.

CQ3. DPP-4阻害薬の種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか？

推奨文 DPP-4阻害薬の種類によって類天疱瘡の発症頻度が異なる可能性が高い。

解説

各国よりレジストリを用いた疫学研究やコホート研究、メタ解析が行われ、DPP-4阻害薬の種類と類天疱瘡の関連が報告されている。DPP-4阻害薬と類天疱瘡の関連を疫学的に示した最初の報告であるヨーロッパ薬剤安全性情報監視データベースによる研究¹⁴⁾においても薬剤の種類との関連について検討が行われ、ビルダグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチンが類天疱瘡と関連していることが示された。研究デザインの限界により、各薬剤を比較した真のリスクを述べることができないことに留意する必要があるが、ビルダグリプチンにおいて最も高いオッズ比を示した。類似した検討が日本でもなされ¹⁵⁾、ビルダグリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンにおいて統計的に類天疱瘡と有意な関連が示された。2016年以後各国よりビルダグリプチンやリナグリプチンといったDPP-4阻害薬の種類と関連したリスクの増大が示されている（疫学研究：フランス¹⁶⁾、フィンランド¹⁷⁾、英国¹⁸⁾、韓国¹⁹⁾、スペイン²⁰⁾²¹⁾、台湾²²⁾、症例対照研究：フランス²³⁾、イスラエル²⁴⁾）。しかし、類天疱瘡発症とDPP-4阻害薬の種類に関連付けられる病態は現時点で明らかではないこと、選択バイアスや報告バイアスの影響を排除できないことから、今後も検討を重ねる必要がある。

文献

- 14) García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database, *J Clin Pharm Therapeut*, 2016; 41: 368-370.
- 15) Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y: Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a disproportionality analysis based on the Japanese adverse drug event report database, *Diabetes Care*, 2018; 41: e132.
- 16) Béné J, Moulis G, Bennani I, et al: Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase

study in the French Pharmacovigilance Database, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 296-301.

- 17) Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, et al: Vildagliptin significantly increases the risk of bullous pemphigoid: A Finnish nationwide registry study, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 1659-1661.
- 18) Douros A, Rouette J, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of bullous pemphigoid among patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2019; 42: 1496-1503.
- 19) Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH: Association of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use with risk of bullous pemphigoid in patients with diabetes, *JAMA Dermatol*, 2019; 155: 172-177.
- 20) Reolid A, Muñoz-Aceituno E, Rodríguez-Jiménez P, et al: Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. A case series and analysis of cases reported in the Spanish pharmacovigilance database, *Int J Dermatol*, 2020; 59: 197-206.
- 21) Molina-Guarneros JA, Sainz-Gil M, Sanz-Fadrique R, et al: Bullous pemphigoid associated with the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: analysis from studies based on pharmacovigilance databases, *Int J Clin Pharm*, 2020; 42: 713-720.
- 22) Hung CH, Liu JS, Cheng CY, et al: Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan, *J Dermatol*, 2020; 47: 245-250.
- 23) Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, et al: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 1090-1096.
- 24) Kridin K, Bergman R: Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: Estimating the risk of the new agents and characterizing the patients, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 1152-1158.

CQ4. DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡を疑ったら、薬剤を中止すべきか？

推奨文 DPP-4阻害薬に関連して類天疱瘡が生じている可能性が疑われた場合は、DPP-4阻害薬を中止する弊害がなければ中止してよいと考えられる。

解説

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡はDPP-4阻害薬を中止して軽快した報告¹⁶⁾²³⁾²⁴⁾と、中止しても軽快せず治療を要したという報告²³⁾²⁴⁾がある。

BenzaquenらによるDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡28例を対象とした後ろ向き調査で²³⁾、DPP-4阻害薬が中止されたDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡19例において、ステロイド外用かステロイド内服治療を

付図 DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の非炎症型皮疹

70代女性



80代男性



付図 DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の炎症型皮疹

80代男性



90代女性



行い、95%の症例で臨床的寛解が得られた。完全寛解が58%部分寛解が37%で、1名を除くすべての患者で寛解が得られた（観察期間3~30カ月）。重症または難治性の症例にはステロイド内服治療を行い漸減中止したが再発はなかった。1例がDPP-4阻害薬を再投与して類天疱瘡が再発した。一方でDPP-4阻害薬を中止せず治療した9例の患者の予後は不良であり、原因不明の死亡が3例（33%）、再発が1例（11%）みられた。他のDPP-4阻害薬への置き換えによる類天疱瘡の再発はBénéらも報告している¹⁶⁾。

本邦における2016年を対象とした大規模全国調査では、243例のDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡で、77%でDPP-4阻害薬の内服が中止されていた。中止のみで寛解した（10.7%）、中止と同時に追加治療を行った（55%）、中止後治療を追加した（27.3%）であった。中止後、治療なしもしくは軽微な治療（ステロイド外用、ニコチン酸アミド、DDS、抗菌薬）で寛解した症例が17.6%あり、平均2.87カ月で寛解した⁶⁾。

DPP-4阻害薬を継続した群と、中止した群の転帰を比較したところ、症状が軽快するまでの期間がいずれも中央値2週間で、差がみられず類天疱瘡の再発率に

も差がなかったという報告もある⁹⁾が、両群で同様の治療介入がなされていることからDPP-4阻害薬の中止や継続に関わらずDPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡への治療反応性が同等であったと解釈することが妥当であろう。

DPP-4阻害薬を中止した群のほうが中止せずに類天疱瘡治療を行った群よりも有意に総ステロイド投与量が少ないという報告⁷⁾もあることから、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡においてDPP-4阻害薬は薬剤中止に関する弊害がなければ中止を検討することが望ましい。

CQ5. DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡は、ステロイド内服が必要か？

推奨文 DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡は、被疑薬であるDPP-4阻害薬の内服を中止後軽快する可能性がある。また、基礎疾患に糖尿病があるためステロイド内服治療による合併症のリスクが懸念されるの

で、すぐにステロイド内服を行わず、疾患活動性を評価する。疾患活動性に応じて治療法を選択する。

解説

DPP-4 阻害薬を中止して軽快した報告が多数ある一方で¹⁶⁾²³⁾²⁴⁾、内服を中止しても治療が必要な症例もある²³⁾²⁴⁾。Benzaquen らは、DPP-4 阻害薬を中止後に軽快した症例はステロイド外用やステロイド内服治療を行っても最終的に治療を中止して完全寛解*している²³⁾。Sugiyama らの報告でも DPP-4 阻害薬を中止して軽快した症例（8 例）のうち、6 例で3 カ月以内に新規水疱が消失し、全例が中止後1 年で完全寛解*を達成していた。ステロイド投与群（9 例）は全例1 年後もステロイド内服治療がされており完全寛解*を達成できていなかった²⁵⁾。また、ステロイド投与群は4 例が1 年以内に合併症により死亡していた²⁵⁾。これらの報告や、ヨーロッパでは類天疱瘡治療の第一選択薬はステロイド外用薬の全身塗布とされている²⁶⁾²⁷⁾ことを考慮すると、疾患活動性が低い症例ではステロイド内服をしない治療法を選択してもよい。疾患活動性が高い症例でも、DPP-4 阻害薬を中止後1~2 週間は治療強度の弱い治療（ステロイド外用、ニコチン酸アミド、DDS、抗菌薬）を行い、その後疾患活動性

の再評価を行うことは試みる価値がある。

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の治療は、軽症から中等症であれば、治療強度の弱い治療（ステロイド外用、ニコチン酸アミド、DDS、抗菌薬）を試み、疾患活動性を再評価する。中等症から重症例は、耐糖能異常と合併症の発症に留意しながら疾患活動性を評価しながらステロイド全身投与を開始すべきである。

*完全寛解：ステロイド内服を含めた治療を中止した状態で皮疹が消失している状態。

文献

- 25) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study, *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86: 1387-1390.
- 26) Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, et al: Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology, *Br J Dermatol*. 2015; 172: 867-877.
- 27) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid, *New Engl J Med*. 2002; 346: 321-327.