

## IV-2

特集 目標を見据えた高齢者糖尿病管理～実態の理解から薬物療法まで～

## IV. 高齢者薬物療法の注意点

## 糖尿病薬における皮膚合併症

氏家英之

北海道大学大学院 医学研究院 皮膚科学教室

DPP-4阻害薬服用患者に生じる皮膚疾患として、水疱性類天疱瘡(BP)が広く知られている。BPは表皮基底膜部に存在する構造蛋白であるBP180やBP230に対する自己抗体によって皮膚および粘膜に表皮下水疱が生じる自己免疫性水疱症であり、70代以上の高齢者に好発する。DPP-4阻害薬関連BPは独特の臨床的および免疫学的特徴を有しており、診断が遅れることもまれではない。DPP-4阻害薬を数ヵ月以上内服している患者に複数のびらんや水疱が出現してきた場合はBPを想起し、皮膚科専門医にコンサルトすることが望ましい。本稿では、糖尿病患者に生じる皮膚疾患、DPP-4阻害薬関連BPの特徴と診断のポイント、そしてSGTL2阻害薬による皮膚障害について概説する。

## はじめに

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は2型糖尿病治療薬で、食事に伴い主に小腸から分泌される消化管ホルモンであるインクレチン(主にGLP-1)を分解するDPP-4を阻害することにより、GLP-1の膵臓β細胞への作用を増強させインスリン分泌を促進する。現在、本邦で上市されているDPP-4阻害薬は9種類、DPP-4阻害薬を含む配合剤は7種類である。

DPP-4阻害薬による薬疹として、紅斑丘疹型薬疹や急性汎発性膿疱性発疹症、ステイブンスジョンソン症候群の報告があるが、本邦報告例は10例程度に留まる。一方、水疱性類天疱瘡(BP)の報告(DPP-4阻害薬関連BP)は非常に多い。国内外の症例の蓄積とともに、DPP-4阻害薬関連BPの臨床的特徴や発症リスク因子が明らかになりつつある。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) は腎臓の近位尿細管に分布し、グルコースの再吸収を行う。SGLT2阻害薬は近位尿細管からのグルコース再吸収を抑制し、尿中への排泄を促すことにより高血糖を改善する。SGLT2阻害薬服用による皮膚障害には、薬疹や陰部感染症が知られている。

本稿では、主にDPP-4阻害薬関連BPに関する知見を紹介し、早期診断のポイントについて説明する。また、SGLT2阻害薬服用による皮膚障害についても解説する。

## 糖尿病と皮膚疾患

糖尿病患者にはさまざまな皮膚疾患が合併することが知られている。末梢感覚神経障害や自律神経障害、末梢血管障害が相まって、足壊疽や足潰瘍、胼胝(たこ)、亀裂、糖尿病性水疱などが生じやすい。また、足白癬(水虫)



図1 65歳、女性：通常型BP  
背部に浮腫性紅斑とびらん、水疱が多発している。

や爪白癬といった真菌感染症もしばしばみられる。足白癬によって生じた趾間のびらんから細菌が感染し、蜂窩織炎となることもあり、注意を要する。足病変を起ささないため、糖尿病においては予防的なフットケアが必要である。そのほか比較的まれな皮膚合併症として、主に下腿伸側に紅褐色～萎縮性黄色局面が生じるリポイド類壊死症や、項部から上背部に好発する糖尿病性浮腫性硬化症、手掌や足底の腱膜が肥厚するDupuytren拘縮、体幹や四肢に生じる汎発性環状肉芽腫、肥満に伴って頸部や腋窩に黒褐色斑を呈する黒色表皮腫、痂皮を伴う丘疹が多発する後天性反応性穿孔性膠原線維症などが挙げられる。糖尿病患者の診療において、皮膚疾患の合併に留意することはQOLの維持や予後に重要である。

## 水疱性類天疱瘡(BP)とは？

DPP-4阻害薬関連BPについてこの後詳細に説明するが、ここではまずBPについて解説する。水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid; BP)は表皮基底膜部にあるヘミデスモソームという細胞接着装置の構成分子であるBP180やBP230に対する自己抗体により、表皮真皮間結合が低下するために皮膚および粘膜に表皮下水疱が生じる自己免疫性水疱症である。BPは本邦で最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、60歳以上、とくに70代以上の高齢者に多い。中等症以上は厚生労働省指定難病に含まれる。典型的なBPでは皮膚や粘膜に破れにくい緊満

性水疱を生じ、典型例では痒みを伴う(浮腫性)紅斑が生じる(図1)。血中自己抗体として、とくにBP180の細胞外領域で最も細胞膜に近いNC16a領域に対する自己抗体の病原性が高いと考えられており、BP患者の約85%で検出される。そして通常、抗BP180NC16a抗体価が病勢と相関するため、BP180NC16a ELISA (CLEIA)はBPの診断や病勢評価に頻用されている。

## DPP-4阻害薬関連BPの疫学

フランス医薬品安全性監視データベース(French pharmacovigilance database)に基づいた薬物有害事象21万7,331件の解析によると<sup>1)</sup>、BPとして報告されているものが149件あり、そのうちDPP-4阻害薬内服に伴うものは42件であった。BPの報告オッズ比(reporting odds ratio: ROR)はDPP-4阻害薬全体で67.5と高値で、DPP-4阻害薬内服中にBP発症のリスクが高くなることが示唆された。フランスではシタグリプチンの処方量が最も多いが、各薬剤のRORはシタグリプチンが17.0、サキサグリプチンが16.5であるのに対し、ビルダグリプチンは225.3と高値であった。その後、フィンランドやフランスでの大規模調査でも同様にビルダグリプチンのオッズ比が他剤に比べて高いことが報告された<sup>2,3)</sup>。さらに、本邦のPMDA医薬品副作用データベース45万件あまりの検討でもDPP-4阻害薬全体のRORは87.56と高く、シタグリプチンが12.59、リナグリプチンが28.96、テネリグリプチンが58.52、ビルダグリプチンが105.33であった<sup>4)</sup>。表1に本邦のDPP-4阻害薬関連BPの多数例報告の一覧を示す。いずれの論文でも、BP発症時に内服していた薬剤はビルダグリプチンが最上位となっている。このように、さまざまなDPP-4阻害薬がBPを合併しうるが、薬剤によって頻度が異なるという特徴がある。