

# 有害事象からみる DPP-4阻害薬の使用



Medical  
Scope

京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学

池口 絵理 Eri Ikeguchi

原田 範雄 Norio Harada (講師)

## ● ABSTRACT ●

グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進・血糖降下作用をもつDPP-4阻害薬は、単独使用では低血糖リスクがなく、体重増加をきたしにくいなどの特徴があり、比較的安全で効果的な経口血糖降下薬として、わが国での糖尿病治療に広く用いられている。その一方で、副作用による有害事象の報告も集積されつつある。有害事象の例として、水疱性類天疱瘡、腸閉塞、間質性肺炎、関節リウマチ、RS3PE症候群、急性膵炎などが挙げられ、添付文書でも注意喚起が行われている。DPP-4阻害薬内服中の有害事象についての知識を備え、リスクファクターを理解したうえで、有害事象の早期発見・対処に努め、DPP-4阻害薬を安全に使用する必要がある。

## はじめに

グルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide-1 ; GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide ; GIP) は、糖や脂質といった栄養素摂取によって消化管内分泌細胞から分泌され、インスリン分泌を促進するインクレチンと呼ばれる消化管ホルモンである。GLP-1は血中でdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により速やかに分解され、不活性化型となる。DPP-4阻害薬はDPP-4を競合的に阻害し、GLP-1やGIPの作用を増強させることにより、血糖降下作用を発揮する。グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するため、低血糖をきたすリスクも低く、2009年にわが国で発売されて以降、DPP-4阻害薬の使用は急速に増加し、現在日本で最も使用されている糖尿病治療薬となった。DPP-4はインクレチンの不活性化のみならず、生体内でさまざまな作用 (神経系、免疫系、消化管、肺など) を有しており、DPP-4阻害薬使用による予期せぬ有害事象の発症に注意する必要がある。実際、DPP-4阻害薬発売開始後約10年が経過し、DPP-4阻害薬使用に伴う有害事象についての報告が集積されつつある。

## DPP-4阻害薬と水疱性類天疱瘡

水疱性類天疱瘡は表皮基底膜部抗原 (ヘミデスモソーム構成蛋白であるBP180とBP230) に対する自己抗体により表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症である<sup>1)</sup>。全身の皮膚に多発する掻痒を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱を臨床的特徴とする。BP180は基底細胞の細胞膜を貫き基底膜に達する膜通過型蛋白で、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が高率に認められ、病原性の高いエピトープであり、診断に有用かつ病勢を反映するといわれている。水疱性類天疱瘡はさまざまな薬剤との関連が報告されているが、近年DPP-4阻害薬との関連の報告が増加している。フランスの21万件余りの薬剤副作用データベースに基づく調査では、水疱性類天疱瘡発症者において、他の薬剤と比較しDPP-4阻害薬内服者の割合が有意に高かった (Reporting odds ratio : 67.5) (表1)<sup>2)</sup>。複数のDPP-4阻害薬で水疱性類天疱瘡が発症しており、そのメカニズムはいまだ不明であるがDPP-4阻害薬のクラス効果が示唆される。従来の水疱性類天疱瘡がBP180のNC16Aドメインをエピトープとするのに対し、DPP-4阻害薬関連の水疱性類天疱瘡では、BP180-NC16A抗体陰性例が多く、臨床的には掻痒感や紅斑が軽度で、病理学的にも好酸球浸潤の少ない非炎症