

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 新井 正法

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻

分子内分泌・糖尿病内科学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	血液・免疫・感染症内科学	教授	中島 秀明
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	循環制御医学	教授	石川 義弘
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	眼科学	教授	水木 信久

博士の学位論文審査結果の要旨

Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a disproportionality analysis based on the Japanese adverse drug event report database

(水疱性類天疱瘡とジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬：医薬品副作用データベースに基づいた不均衡分析)

【発表要旨】

ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬 (DPP-4 阻害薬)は糖尿病治療に用いられる経口血糖降下薬であり,副作用の一つとして海外を中心に水疱性類天疱瘡 (BP)の報告がなされている.我々は我が国における副作用データベースである Japanese adverse event report database(JADER database)を使用し,主に日本国内における DPP-4 阻害薬による BP リスク上昇が考えられることを明らかにした.また,その他の血糖降下薬や既知の水疱性類天疱瘡のリスク薬の併用がなくともリスクとなり得ること,および水疱性類天疱瘡が DPP-4 阻害薬のクラス全体に共通した副作用である可能性が高いことをあきらかにした.さらなる解析により DPP-4 阻害薬の中でもリナグリプチン, テネリグリプチン, ビルダグリプチンがややリスクが高い可能性が示唆された. NDB Open Data Japan 第 2 版の外来処方データと JADER データベースを比較して JADER データベースが性差,年齢区分別の偏りが少ないデータであることを確認した後,性別,年齢によるリスク上昇に関して検討したところ, DPP-4 阻害薬誘発性の水疱性類天疱瘡に関して明らかな性差はなく,加齢に伴うリスク上昇の可能性が示唆された. DPP-4 阻害薬誘発性の水疱性類天疱瘡に関してはその細かい機序やリスク因子は不明であり,今後のさらなる研究が待たれる.

審査にあたり,上記論文要旨の説明後以下の質疑応答がなされた.

まず,石川副査により以下の質問があった.

- 1) 水疱性類天疱瘡は皮膚科疾患だが,被疑薬の収集等はどのように行われているのか.
- 2) DPP-4 阻害薬は一般に安全性が高い薬剤と考えられているが,本研究の結果からはハイリスクな薬剤と考えて良いか.
- 3) 同じインクレチン関連薬である GLP-1 受容体もリスクになるか.
- 4) DPP-4 阻害薬の用量はリスクと関係があるか.

以上の質問に対し,以下の回答がなされた.

- 1) 薬剤副作用が疑われる場合,一般的には医薬品医療機器総合機構へ積極的に報告されるよう促されている.副作用報告の際に年齢,性別,その時の使用薬剤は報告される.また,皮疹は薬剤性が非常に多いので,副作用報告を行うという意図がなくとも診療に必要な情報として薬疹の被疑薬があるかどうかの検討はなされる場合が多いと考えられる.

- 2) 本研究で用いられている ROR という指標は症例対照研究等で用いられるオッズ比のように考えることはできず、非常に高い ROR を示したからといって非常に高いリスクであるという結論にはならない。実際に本報告の後に行われたいくつかの症例対照研究などにおけるオッズ比は有意に高いリスクを示しているものが多いがそこまで高いオッズ比ではなかった。そのため実際に DPP-4 阻害薬を使用して BP を起こすリスクはそこまで高くないと思われる。
- 3) 通常の ROR 解析では GLP-1 受容体作動薬も有意であったが、DPP-4 阻害薬併用例を除いた解析では GLP-1 受容体作動薬使用例における BP 発症報告数は 0 となり、ROR も有意ではなくなったため、GLP-1 受容体作動薬においてみられた有意な ROR は DPP-4 阻害薬から GLP-1 受容体作動薬に変更あるいはその逆のどちらかをした例を対象としてしまっていたことによるものと考えられ、リスクとは考えられない。
- 4) 本研究においては用量を考慮に入れた解析は行っていないため不明である。実験動物を用いた基礎研究では高用量の投与を行った場合により高頻度に皮膚症状を呈したという報告は存在する。

次に、水木副査より以下の質問があった。

- 1) ROR とオッズ比の違いは何か。通常のオッズ比のデータはどのくらいか。
- 2) ROR とオッズ比の値に相当の差があるように思えるが、稀少疾患における ROR 値はこのようになり得るのか。
- 3) ROR の手法を用いた論文はこれ以外にもあるのか。
- 4) 水疱性類天疱瘡は自然発症はないのか。
- 5) 自然発症の BP と DPP-4 阻害薬誘発性の BP の違いはあるのか。
- 6) DPP-4 阻害薬は高分子の物質か。低分子か。DPP-4 阻害薬そのものを抗原とする抗体はあるのか。
- 7) DPP-4 阻害薬がどのような機序で自己免疫を誘発するのか。
- 8) DPP-4 阻害薬誘発性の BP のホスト側の要因として HLA 型などあるか。
- 9) DPP-4 阻害薬誘発性の BP を防ぐために血糖管理を厳格化したほうがよいのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) ROR は一般的にはその値の高低を解釈するものではなく、ROR と OR を混同しないようにする必要がある。無理矢理解釈すると「相対リスク」のような値といえるが、あくまで理想的な条件下でそのように解釈できうるというのみである。通常のオッズ比は今回の研究よりは値が低く出ており、点推定で 1-10 程度であり、いくつかの DPP-4 阻害薬で有意なオッズ比とならない報告もあった。
- 2) 一般的にこのようになると一概には言えないが、DPP-4 阻害薬と水疱性類天疱瘡の関連性を ROR の手法で調べた二つの既報における値で比較できるものを比較すると大きな差はなく、学位研究報告書に記載したいくつかの症例対照研究におけるオッズ比はそれとは大きく違うためオッズ比と ROR が大きく異なる実情はある。

- 3) 抗精神病薬と糖尿病発症リスクの関連などは ROR と類似の手法で早くから報告があり、また JADER データベースを ROR の手法で解析し Circulation に掲載されたものなど多数ある。
- 4) BP の自然発症はあるものと考えられている。
- 5) 違いはあるとされている。DPP-4 阻害薬誘発性の BP の場合、通常の BP で産生されやすい BP180 の NC16A の部分を標的とした抗体ではなく全長 BP180 抗体が産生されやすいとされている。また、DPP-4 阻害薬誘発性の BP に関しては非炎症性 BP が多いとされている。
- 6) 一般的に DPP-4 阻害薬そのものを抗原とする抗体が重要であるという報告はない。
- 7) DPP-4 による Eotaxin の分解を阻害し好酸球の浸潤を助長する、あるいは BP180 の分解に寄与するプラスミノゲンの活性化を阻害して BP180 の抗原性に変化を来すこと、その他のいくつかの機序も報告されている。
- 8) HLA-DQB1*03:01 がリスクとされているが、本 HLA 型はごく普通に見られるものであり、この HLA 型を持っている患者の大多数が DPP-4 阻害薬を投与されても水疱性類天疱瘡を発症しないですんでいるものと思われる。
- 9) 血糖管理の程度と DPP-4 阻害薬誘発性の BP の関連は本研究から導かれる結論ではなく、これまであまり検討もされていない分野であり不明である。

最後に、中島主査より以下の質問があった。

- 1) DPP8/9 阻害を介した経路による BP 発症のメカニズムは何か考えられているか。
- 2) DPP8/9 knockout マウスなどでは水疱性類天疱瘡が発症するかなど検討されているか。
- 3) 水疱性類天疱瘡以外に、DPP-4 阻害薬によって誘発されうる自己免疫性疾患は知られているか。
- 4) DPP-4 誘発性水疱性類天疱瘡の治療に関して、DPP-4 阻害薬を中止してステロイド投与すれば良くなるのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) 現時点では DPP8/9 阻害を介した BP の発症機序に関して確たるものはない。基礎研究の断片的な知見をつなぎ合わせると、細胞内において DPP8/9 の阻害が起こると例えば TNF- α の低下がおきることが示唆されており、TNF- α の低下から CD4+Foxp3+Treg を減らすことに繋がるなど、サイトインの変化を通じて Treg のサブポピュレーションが変化して局所の免疫寛容に問題が生じる可能性を考えている。また、細胞外において DPP8 は細胞傷害性 T リンパ球の遊走因子を阻害する働きを持つとされており、これに働きかけて同様に自己免疫を誘導するのかもしれないが、いずれにしても憶測の域をでない。
- 2) DPP8/9 に関しては現時点ではまだあまり研究が進んでいない分野と承知しており、知りうる限り KO マウスで水疱性類天疱瘡などが発現するかなどの検討はなされていない。

- 3) 症例対照研究などで、乾癬性関節炎や炎症性腸疾患の発症リスクを調べた研究などもあるが、リスクを増やすという報告と増やさないという報告が混在しており、一定の見解は得られていない。また、逆にある種の自己免疫性疾患のリスクを下げるという報告もあり、一概に自己免疫性疾患のリスクとなると判断することはできない。
- 4) 一般的には DPP-4 阻害薬誘発性 BP の転帰としては DPP-4 阻害薬を中止して通常の治療を行うとよくなりやすいといわれているが、一部難治性の経過をたどる症例もある。

これら以外にもいくつかの質問がなされたが、申請者によりいずれも的確な返答がなされた。また、申請者が本研究に十分に貢献していることを確認した。以上の審査より、申請者は本学の学位(博士)を授与されるにふさわしいと判断された。