



# DPP-4 阻害剤から 経口 GLP-1 製剤セマグルチドへ変更し、 皮膚掻痒症が治癒した 2 型糖尿病の 2 症例

西条中央病院 糖尿病内科 健康管理センター長

藤原正純

## ● 要旨

2 型糖尿病の治療剤であるインクレチン製剤のうち、今日 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害剤が多用されているが、使用経過中に類天疱瘡等の皮膚症状が報告されている。軽症の皮膚掻痒症は経験上多数認められるが、今回、DPP-4 阻害剤から経口 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 製剤セマグルチドへ切り替えたことで、皮膚掻痒症が寛解した 2 型糖尿病症例を経験したので報告したい。両製剤の作用機序の違いを考慮すると、皮膚症状等の副反応がより少ないことが期待できるセマグルチドは、有効な選択肢となる可能性がある。

キーワード：2 型糖尿病，経口 GLP-1 製剤セマグルチド，皮膚掻痒症，DPP-4 阻害剤

## はじめに

2 型糖尿病に対して用いられる治療剤のうち、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害剤は、今日、多く処方されているが、処方の初期から数年経過後、使用期間にかかわらず皮膚掻痒感を訴える症例を経験することが多い。今回 DPP-4 阻害剤から経口 GLP-1 製剤セマグルチドへ切り替え、皮膚掻痒症が寛解した 2 型糖尿病の 2 症例を経験したので報告したい。

### 【症例 ①】65 歳 男性

身長 164 cm 体重 77.1 kg

糖尿病性合併症：なし〔網膜症なし，腎症なし（尿中アルブミン 6.3 mg/gCr）〕

検査所見：BS 158 mg/dL，HbA1c 6.5%，GA（グルコアルブミン）14.2%，GOT 18 IU/L，GPT 21 IU/L，BUN 17 mg/dL，Cre 0.78 mg/dL，LDL-C 66 mg/dL，TG 180 mg/dL，HDL-C 52 mg/dL，eGFR 80.5 mL/min/L，CLcr 99.5 mL/min

併用薬（抗糖尿病薬以外）：①ロスバスタチン 2.5

mg / エゼチミブ 10 mg 配合錠（2019 年 8 月 7 日開始）（ピオグリタゾンで浮腫の既往あり）

### 〈経過〉

2 型糖尿病，脂質代謝異常症で外来診療中の症例。処方薬はテネリグリプチン 40 mg（2021 年 1 月 29 日開始），②ブホルミン 150 mg（2020 年 7 月 30 日開始）である。2021 年 8 月に皮膚掻痒感を強く訴え，発疹は認められなかったが，この時点（テネリグリプチン処方開始から 7 カ月後）でテネリグリプチン 40 mg を経口セマグルチド 3 mg 週 1 回へ変更した。3 カ月後の定期受診（2021 年 11 月）で皮膚の痒みは消失しており，不快感の訴えもなかった。2022 年 1 月より経口セマグルチド 3 mg 週 1 回から徐々に頻度を増やし，連日服用への指導を行った。経過中，他の処方（上記①②）は変更していない。

### 【症例 ②】67 歳 女性

身長 160 cm 体重 57.8 kg

糖尿病性合併症：なし〔網膜症なし，腎症なし（尿中アルブミン 26.5 mg/gCr）〕

**検査所見** : BS 114 mg/dL, HbA1c 6.1%, GA (グルコアルブミン) 13.6%, GOT 18 IU/L, GPT 20 IU/L, BUN 15 mg/dL, Cre 0.61 mg/dL, LDL-C 84 mg/dL, TG 73 mg/dL, HDL-C 64 mg/dL, eGFR 73.7 mL/min/L, CLcr 82.8 mL/min

**併用薬** (抗糖尿病薬以外) : ①アジルサルタン 10 mg, ②アトルバスタチン 10 mg, ③アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム顆粒 1 g。(シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジンL-プロリン配合錠で皮膚掻痒症の既往あり。)

### 〈経過〉

2型糖尿病, 高血圧症, 脂質代謝異常症で外来診療中であり, 処方薬は上記①②③に加え, 抗糖尿病薬としてアログリプチン 25 mg (2016年4月19日開始) にて治療を開始した。5年経過後の2021年6月1日に皮膚掻痒感を強く訴え, アログリプチン 25 mg を経口セマグルチド 3 mg 連日投与へ変更した。変更後, 速やかに皮膚掻痒感は消失した。この間, 上記併用薬①②③は変更していない。

## 結 果

2型糖尿病で外来通院中, テネリグリプチン 40 mg 処方開始から7カ月後, アログリプチン 25 mg 処方開始から約5年後に, それぞれ強い皮膚掻痒感を訴えた2症例に対し, テネリグリプチン, アログリプチンを経口セマグルチドへ変更することで, 速やかに皮膚掻痒症の寛解を認めた。

## 考 察

経口 GLP-1 製剤セマグルチドは DPP-4 阻害剤と異なり, GLP-1 のみの上昇を企図して投与することが可能であり, 胃から吸収され体内に入った後は, 皮下注射製剤と同様の代謝動態を示す。皮下注射製剤のセマグルチドは週1回投与で, 半減期は約1週間とされる<sup>1)</sup>。一方, DPP-4 阻害剤では, DPP-4 で本来分解されるべき多くの基質が分解されないことから, 血中濃度を上昇させることが懸念される。その基質として Neuropeptide Y, Substance P, BNP, MCP, プロラクチン, Bradykinin 等があるが, これらの濃度上昇が, 類天疱瘡を始め, 皮膚掻痒症, 発疹等の副反応の原因となる可能性が考えられる。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 (IgG) の関与により, 表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症である。フランスの21万件余りの薬剤副作用記録を調査した研究によると, 水疱性類天疱瘡患者では, DPP-4 阻害剤内服者の割合が, その他の疾患患者と比較して有意に高かく [Reporting odds ratio (ROR) : 67.5], またその症例の多くは, DPP-4 阻害剤内服中止後10日前後で水疱性類天疱瘡が軽快した<sup>2)</sup>。一方, 内服中止後数カ月以上経過してから軽快する症例も散見される。最近の研究によると, DPP-4 関連の水疱性類天疱瘡では炎症 (紅斑・膨疹) が軽微で, BP180 の NC16a 領域以外の部位に対する自己抗体が検出される傾向があることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。皮膚疾患は, 処方後数週間~数年経過して併発する傾向があり, その時期も個々の症例によりさまざまであることから, この副反応を常に念頭に置いた, 継続的な注意深い観察が求められる。

DPP-4 阻害剤を継続使用中にこれらの副反応を疑わないと, 生じた皮膚症状を併発症と診断し, 「難治性皮膚疾患の治療」を並行して行うことも少なくないと考える。多くの基質を増やす酵素阻害剤に比し, ターゲットが単一物質である薬剤のほうが, 理論上, 副反応が少ないと考える。

著者は DPP-4 阻害剤から経口 GLP-1 製剤セマグルチド 3 mg の週1回投与へ切り替え, 良好な血糖管理を得た2型糖尿病2症例を報告したが<sup>4)</sup>, その考察で, セマグルチドの利点として皮膚の副反応の少なさについて触れた。今回, DPP-4 阻害剤を経口 GLP-1 製剤セマグルチドへと切り替えることで, 明らかに皮膚掻痒症が寛解した2型糖尿病症例を報告した。2症例と少数例ではあるが, DPP-4 阻害剤の潜在的な副反応に留意し, かつ GLP-1 製剤への切り替えは, その薬剤特性, 安全性の点で妥当な可能性があると考えられる。

現在著者は, DPP-4 阻害剤が皮膚疾患のみならず, 自己免疫疾患にも悪影響を及ぼす可能性があることを考慮し, 関節炎等の合併症にも注意して慎重に観察, 診療している次第である。実際に, DPP-4 阻害剤を中止することで, 関節痛が消失した症例も, 著者は経験している。

**著者の COI (conflicts of interest) 開示** : なし

## 文 献

- 1) Ikushima I, Jensen L, Flint A, et al: A Randomized Trial Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Semaglutide Once-Weekly in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects. *Adv Ther* **35**: 531-544, 2018.
- 2) Béné J, Moulis G, Bennani I, et al; French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* **175**: 296-301, 2016.
- 3) 氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 他; 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン作成委員会: 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン. *日皮会誌* **127**: 1483-1521, 2017.
- 4) 藤原正純: DPP-4 阻害剤から経口 GLP-1 製剤セマグルチド 3 mg の週 1 回投与へ切り替え良好な血糖管理を得た 2 型糖尿病の 2 症例. *診療と新薬* **58**: 743-745, 2021.

---

## Two Cases of Type 2 Diabetes Switch from DPP-4 Inhibitor to Oral Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist, Semaglutide, 3 mg Showed Improvement of Dermal Problem, Itching

Masazumi FUJIWARA

Department of Diabetology and Health Care Centre Administrator, Saijo Central Hospital

### Abstract

Lots of type 2 diabetes patients are prescribed DPP-4inhibitor in Japan. We experience 2 diabetes cases that switch from DPP-4 inhibitor to oral glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, Semaglutide, 3 mg showed improvement of dermal problems itching. The DPP-4 inhibitor acts the elevations of intrinsic GLP-1, bradykinin, Neuropeptide Y, Substance P and so on substrates and has variety dermal problems including bullous pemphigoid and severe itching. Considering the difference in the mechanism of action of both drugs, Semaglutide which is expected to have fewer side reactions, may be an effective option in type 2 diabetes.

COI (conflicts of interest) are none.

**Key words:** type 2 diabetes, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists p.o., Semaglutide, dermal problems

---