

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10221

研究課題名(和文) DPP-4阻害薬関連類天疱瘡における発症機序の免疫学的解析

研究課題名(英文) Clinical and immunological analysis of onset of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor associated bullous pemphigoid

研究代表者

杉山 聖子 (Sugiyama, Seiko)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：70793628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：DPP4阻害薬関連類天疱瘡の疫学調査および免疫学的な側面に着目したバイオマーカーの探索を行った。全国調査は本邦初の実地調査であり、類天疱瘡患者のDPP4阻害薬の内服割合、性差、臨床病型の違いを明らかにした。重症度については、軽症が多いという従来の報告と異なり、通常の類天疱瘡と同等の結果であった。本薬剤の中止のみで寛解に至る例が一定数あった。バイオマーカーについては末梢血白血球数及びサイトカインの検討を行い、末梢血好中球リンパ球数比がDPP4阻害薬関連類天疱瘡予後予測に役立つことを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水疱性類天疱瘡全国調査は、本邦初となる実地的な全国調査であり、DPP4阻害薬関連類天疱瘡のみならず、水疱性類天疱瘡全般の特徴を集積することができた。その中で、DPP4阻害薬関連類天疱瘡は通常の類天疱瘡とは異なる特徴があることも明らかになり、今後の治療方針改定に役立つ。また、病態を明らかにする過程でのバイオマーカー探索では、DPP4阻害薬関連類天疱瘡と診断以後に予後を予測するマーカーとして、一般的に検査可能である末梢血好中球リンパ球数比が有用であることを見いだした。治療方針の選択の助けになる成果であり、学術的・社会的意義が高い結果であったと考える。

研究成果の概要(英文)：We conducted the epidemiological survey of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor associated bullous pemphigoid(DPP4iBP) and analyzed for biomarkers predicting

its onset and prognosis focusing on immunological aspects. A national survey that was firstly conducted in Japan revealed the proportion of DPP4iBP, different of sex, clinical types and prognosis. The severity was similar to that of BP without DPP4i intake unlike previous reports. There were a certain number of cases in which remission was achieved only by discontinuation of DPP4i. Regarding biomarkers, peripheral blood cell counts and serum cytokines were examined. The peripheral neutrophil to lymphocyte count ratio is useful for predicting the prognosis of DPP4iBP.

研究分野：皮膚科学

キーワード：類天疱瘡 DPP4阻害薬 バイオマーカー 疫学調査

## 1. 研究開始当初の背景

水疱性類天疱瘡(BP)は高齢者に好発する自己免疫性水疱症で、17型コラーゲン(BP180)に対する自己抗体によって発症する。なぜ免疫寛容が破綻し自己抗体が突然に産生されるのかという本質的な問題は全く解明されていない。これまでの研究はもっぱら自己抗体による水疱形成機序に集中しており、なぜ免疫寛容が破綻し自己抗体が突然に産生されるのかという本質的な問題は全く解明されていない。その最大の理由は、自己免疫性水疱症発症の発症前の患者を特定することが極めて困難なため、如何にこの発症前の検体を多数採取できるか、それと発症後の検体と比較出来るかが極めて重要となる。

最近、糖尿病(DM)治療薬でジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-4阻害薬関連BP(DPP4iBP)の報告が相次いでおり、因果関係が世界的にも大変注目されている。DPP-4阻害薬は、本邦ではDM治療の第一選択薬である。2016年、海外薬疹データベースに基づく疫学調査でオッズ比がDPP-4阻害薬全体で67.5ビルダグリプチン225.3より、ビルダグリプチンを含めDPP-4阻害薬とBPの発症に関連性が高いことが明らかにされた。しかし、DPP4iBPの発症メカニズムはまだ解明されておらず、様々な仮説が挙げられているが、どれも決定的なものとはなり得ていない。また、DPP-4阻害薬内服患者に感染症と自己免疫疾患のリスクが高いことは既に報告されている(Diabetes Care 2011)が、発症に結びつく因子については明らかではない。DPP4iBPのように、特異的な症状と検査で診断できる特定の自己免疫疾患が発症するという事は、DPP4iBPは何らかの感染症、自己抗体産生に引き続き、実際の自己免疫疾患発症に至る全過程を明らかに出来る貴重な疾患発症モデルととらえられる。

## 2. 研究の目的

DPP4iBPの臨床的特徴を明らかにし、血清抗体価、T細胞の変動、単球の数的変動に加え、各細胞からのサイトカイン産生能などの機能的解析、血清中の様々なサイトカインレベルなどの解析もあわせて行い、臨床的特徴との関連性についても検討する。特に発症したが、薬剤の中止により軽快した患者と中止しても軽快しなかった患者で何が異なるのかを明らかにしたい。特に発症時(内服中と内服中止後)の検体を重点的に解析し、T細胞や単球のプロファイル、サイトカイン産生能、血清中のサイトカインレベルの変動を明らかにし、発症に結びつく因子を特定する。

## 3. 研究の方法

1)川崎医科大学総合医療センター並びに研究協力施設を受診するDPP4iBPの臨床データ、血清抗体価を記録するとともに、受診後の様々な時点での末梢血単核球分画(PBMC)と血清(サイトカイン測定用、抗体検討用)を採取し、それを凍結保存収集する。特に可能な限りDPP-4阻害薬関連BPの発症時と内服中止後の検体(PBMCと血清)を重点的に収集する。

2)DPP4iBPの全国的な実態調査を行う。日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設において、2016年1月1日から同年12月31日までの間にBPと診断された患者とし、質問紙法(郵送)を用いて既存情報を収集し、解析を行う。DPP-4阻害剤を内服していた症例をDPP4iBP、内服していなかった症例をNonDPP4iBPと定義した。調査票の項目は、BP診断時のDPP-4阻害薬内服の有無と種類、BP発症年齢、性別、体重、BPDAI、発疹型(炎症型、非炎症型)、抗BP180NC16a抗体(CLEIA)、抗BP230抗体価(ELISA)、治療内容、治療への反応、BP以外の自己免疫性疾患の合併の有無、経過中の有害事象の有無、BP診断後のDPP-4阻害剤中止の有無、DPP-4阻害剤中止後の経過、DPP-4阻害剤についてのDLST検査結果、ほか自由記載とした。非炎症型皮疹とは、じんましん様紅斑や水疱周囲の紅斑がないかあっても乏しい水疱と定義した。

3)集積され保存された凍結試料から得られたPBMCを用いて、フローサイトメトリー(FCM)にて検討する。この際T細胞(CD4、CD8、Treg、Th17)、NK、NKTの変動だけでなく、各々のサブセット、単球(CD14classical monocyte、cMO、pMO)の数的変動に加え、それらの細胞からのサイトカイン産生能(Th1、Th2、IL17、TNFalpha、IL-6、IL1betaなど)の機能的解析、その反映とも考えられる血清中の様々なサイトカインレベルなどの解析もあわせて行う。このような検討と平行して、臨床症状との関連性についても検討する。

4)サイトカイン解析は、サイトカイン測定キット(ミリポアマルチプレックス)を用いて、川崎医科大学にて測定する。測定する内容は、EGF、G-CSF、GM-CSF、IFN-2、IFN-、IL-1、IL-1、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、MCP-1、MIP-1、MIP-1、TNF-、TNF-、VEGF、Eotaxin/CCL11)発症前後の全血よりリアルタイムPCR法により、全血中のウイルス再活性化の有無を検討する。

## 4. 研究成果

### 1) 症例の集積

川崎医科大学及び川崎医科大学総合医療センターを中心に行った。

### 2) 全国調査結果 (論文投稿準備中)

対象施設 669 施設中 回答施設は 94 施設で、これらの施設を受診した一年間の新規 BP 患者数は、713 人(1 施設平均 7.56 人)であった。DPP-4 阻害薬内服あり(DPP4iBP)は 243 人(34.1%)

内服なし (NonDPP4iBP) は 461 人 (64.6%)、無回答 9 人 (1.3%) であった。DPP4iBP における DPP-4 阻害薬の種類はビルダグリプチンが最多で 37.2%、ついでリナグリプチン 23.8%、シタグリプチン 13.8%、テネリグリプチン 12.3% であった。

平均年齢は DPP4iBP と NonDPP4iBP で有意差はなく (P 0.91)、性別に関しては有意に DPP4iBP で男性が多かった (P<0.01)。DPP4iBP と NonDPP4iBP BPDAI は、皮膚びらん水疱スコア、皮膚膨疹紅斑スコア、粘膜びらん水疱スコアいずれも有意差はなく、DPP-4 阻害薬内服の有無と皮疹型 (炎症型皮疹、非炎症型皮疹) について検討すると群間に差があり、DPP4iBP では炎症型皮疹を示す割合が NonDPP4iBP より多いと考えられた (P<0.01)。抗 BP180NC16a 抗体の値は DPP-4 阻害薬内服の有無との関連は見られず、抗 BP230 抗体は NonDPP4iBP 群で有意に高かった (P<0.01)。抗 BP180NC16a 抗体陰性では非炎症型皮疹を呈する傾向にあった (P<0.01)。皮膚びらん水疱スコア、膨疹紅斑スコアは抗 BP180NC16a 抗体陽性で高くなる傾向があったが、粘膜びらん水疱スコアは抗 BP180NC16a 抗体と関連しなかった。DPP4iBP においてはステロイド内服治療が選択されない傾向にあった (P 0.046)。

BP と診断後に DPP-4 阻害薬が中止されたのは全体の 79.9% で、そのうち中止のみで寛解したのは 10.7%、追加治療が抗生剤、ジアフェニルスルホン、抗アレルギー薬であるものを含めると 17.6% であった。寛解に至るまでの期間は平均 2.87 か月 (標準偏差 2.9、最小 0.2 か月、最大 17 か月) であった。治療強度を弱 (ステロイド外用、ニコチン酸アミド、レクチゾール、抗生剤) 強 (ステロイド全身投与、ステロイドパルス治療、免疫抑制剤、大量ガンマグロブリン、血漿交換) と分類して行ったロジスティック回帰多変量解析では、抗 BP180NC16a 抗体陰性例は軽微な治療の追加で寛解に至ることを予想させた (P<0.01)。

### 3) フローサイトメトリー・免疫学的評価

当施設でのフローサイトメトリー、解析の系を完成させ、保存凍結細胞からの解析を施行したが、死細胞が多く、方法変更を余儀なくされた。現在新たに集積した検体については、外注で CD4、CD8、Treg について検討しており、継続解析中である。

並行して、免疫学的評価について、フローサイトメトリーを用いない簡易マーカーについて検討した (S.Sugiyama et al, J Am Acad Dermatol. *in press*)。末梢血を用いた簡易マーカーとして、末梢血血球数 (好中球、リンパ球、好中球リンパ球数比; NLR) に着目した。

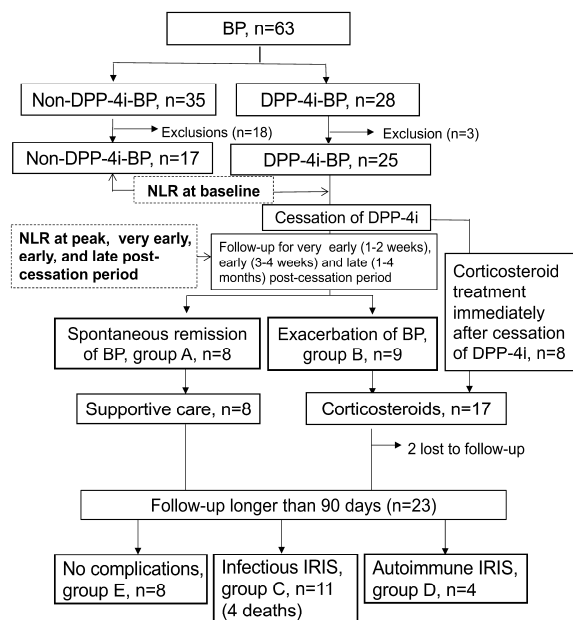


図1 患者フロー

グループ A : DPP-4 阻害薬中止による BP 寛解群

グループ B : DPP-4 阻害薬中止後 BP 増悪群

グループ C : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで感染性 IRIS を発症した群

グループ D : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで自己免疫性 IRIS を発症した群

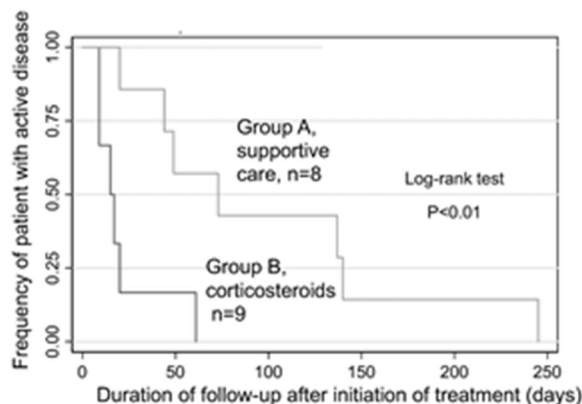
グループ E : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで合併症を生じなかった群

**患者の臨床的特徴** DPP4iBP は NonDPP4iBP に比し、重症度や抗体価に有意差がないが、baseline の NLR が高かった。内服中止後 1 年の死亡率が高い傾向にあった。興味深いことにエピソード プレディングは DPP4iBP で 7 例 (16%) にみられたのに対して NonDPP4iBP ではみられなかった。

## DPP4i BP 治療の経過と合併症の実際

グループA自然寛解群では2ヶ月で半数が上皮化した。3-4ヶ月で80%が軽快していた。グループB, DPP-4 阻害薬内服中止後悪化群は全例ステロイド投与群となった。2ヶ月で全例上皮化し、疾患活動性はより早い時期に改善した。

図2 DPP4iBP のコルチコステロイド使用群、非使用群の DPP-4 阻害薬中止後水疱消失に至る期間



DPP4iBP を90日以上フォローし、合併症を検討し群分けした。

グループC: 感染症 IRIS は免疫抑制療法中の細菌感染・ウイルス感染症であった。ヘルペスウイルス感染症はBPの悪化を招くだけでなく、粘膜に生じるとBPの再燃と区別が難しい例があった。感染症 IRIS にはステロイド減量に伴ったCMVの再活性化(2例)があり2例とも1年以内に死亡した。

グループD: 自己免疫性疾患が発症したりBPが難治化したりした症例が自己免疫 IRIS グループに含まれた。4例あった。

**NLRの臨床的意義** 自然寛解群(グループA)と症状悪化群(グループB)両者にはbaselineの重症度や抗体価に有意差がないが、中止後悪化群ではbaseline, peakのNLRは自然寛解群より優位に高かった。その要因は好中球数が挙げられた。baseline NLRとpeak NLRは予後のバイオマーカーになる。DPP4iBPの自然寛解群(A)とDPP-4阻害薬内服中止後悪化群(B)で比較すると、baselineとpeak NLRともにA<Bであった(表1)。

	Spontaneous remission of BP/supportive care n=8	Exacerbation of BP/corticosteroids n=9	P-value
Duration of DPP-4i therapy <sup>†</sup> , months, median (IQR)	27.7 (16.5, 38.5)	47 (5, 60)	0.25
BPDAl at baseline (before DPP-4i cessation), mean ± SD (range) <sup>‡</sup>	8.0±7.0 (1-18)	12.3±2.4 (9-14)	0.27
Serum BP180Ab level at baseline (before DPP-4i cessation), mean (range) <sup>‡</sup>	67.1 (0-387.5)	144.0 (0-791.7)	0.51
Time until clinical remission after DPP-4i cessation (days) <sup>‡</sup>			
Mean (range)	101.1 (20-245) *	21.8 (9-61)	0.04
Median (IQR)	73 (44-140) *	16 (9-30.3)	0.01
Baseline <sup>§</sup> (before DPP-4i cessation)			
NLR, mean ± SEM	2.33 ± 0.71	5.66 ± 0.92 *	0.02
Neutrophil count, mean ± SEM	3276 ± 630	4826 ± 483	0.07
Lymphocyte count, mean ± SEM	1806 ± 425	970 ± 122	0.07
Peak <sup>‡</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.72 ± 0.68	10.56 ± 2.74*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3677 ± 506	7844 ± 460*	<0.001
Lymphocyte count, mean ± SEM	1638 ± 293	952 ± 233	0.11
Very early post-cessation period (1-2 weeks) <sup>‡</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.25 ± 0.38	4.72 ± 1.30	0.11
Neutrophil count, mean ± SEM	3186 ± 283	5774 ± 795*	0.02
Lymphocyte count, mean ± SEM	1582 ± 306	1402 ± 240	0.66
Late post-cessation period (1-4 months) <sup>‡</sup>			
NLR, mean ± SEM	2.52 ± 0.60	3.48 ± 0.77	0.34
Neutrophil count, mean ± SEM	3546 ± 452	4334 ± 613	0.31
Lymphocyte count, mean ± SEM	1630 ± 249	1426 ± 232	0.58
Initial corticosteroid dose, mg, mean ± SEM	0	30.5 ± 3.4	
Cases free of BP without corticosteroids at 1 year, n (%) <sup>‡</sup>	8 (100) *	0(0)	<0.01
Complications, number of cases (%) <sup>‡</sup>	2 (25.0)	7 (77.8)	0.06

表1

DPP4iBP患者におけるDPP4阻害薬中止後の寛解群(グループA)と増悪群(グループB)の臨床像、NLRの比較

## ROC解析のよるカットオフ値

Baseline NLRは4.3以上、peak NLRは6.58以上で、中止後悪化、合併症発症を予測する。

DPP4iBP患者を合併症なし(E), 感染症 IRIS(C), 自己免疫 IRIS(D)に分類すると、Baseline NLRとpeak NLRはIRISなしE<自己免疫D<感染症Cであった。NLRの高値は感染IRISと関連した。NLRの変化量に注目して解析結果(表2)をみると感染IRIS(C)ではbaselineからpeak値が倍になっているが、自己免疫IRIS(D)では増加量が少ない。したがってbaselineから1-2週、もしくは1-4週でNLRが増加すれば、感染症IRISのリスクが高いと判断する指標になる。自己免疫IRISの4例はいずれもBPが難治性であった。難治性BPである症例はエピソードプレディングを起こしている。NLR以外にCRPも検討したが合併症予後には関連はみいだせなかった。

	No complications (group E) n=8	Infection (group C) n=11	Autoimmune disease or refractory BP (group D) n=4	P-value
Baseline <sup>†</sup>				
NLR, mean ± SEM	2.07 ± 0.49	6.11 ± 1.15*	4.92 ± 0.98*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3234 ± 596	5044 ± 630*	6238 ± 1105*	0.04
Lymphocyte count, mean ± SEM	1859 ± 412	936 ± 136	1299 ± 133	0.13
Peak in very early to early post-cessation period (1-4 weeks) <sup>†</sup>				
NLR, mean ± SEM	2.24 ± 0.59	12.2 ± 2.84*	4.58 ± 0.54	<0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3400 ± 518	7985 ± 566*	6170 ± 1110*	<0.01
Lymphocyte count, mean ± SEM	1768 ± 322	740 ± 126	1395 ± 405	0.08
Very early post-cessation period (1-2 weeks) <sup>†</sup>				
NLR, mean ± SEM	2.16 ± 0.47	5.03 ± 1.63	3.05 ± 0.41	0.25
Neutrophil count, mean ± SEM	3105 ± 350	5875 ± 1018	4440 ± 930	0.09
Lymphocyte count, mean ± SEM	1645 ± 386	1365 ± 306	1440 ± 110	0.82
Late post-cessation period (1-4 months) <sup>†</sup>				
NLR, mean ± SEM	2.09 ± 0.49	3.41 ± 0.99	4.44 ± 0.67	0.17
Neutrophil count, mean ± SEM	3293 ± 444	4088 ± 724	5190 ± 184	0.18
Lymphocyte count, mean ± SEM	1737 ± 266	1430 ± 299	1200 ± 210	0.52
Change in NLR, peak - early (3-4 weeks), mean ± SEM <sup>†</sup>				
	0.37 ± 0.26	3.95 ± 0.77*	1.53 ± 0.94	0.01
Systemic corticosteroids, n (%) <sup>‡</sup>	2 (25.0)	10 (90.9)*	3 (75.0)	<0.01
Epitope spreading, n (%) <sup>‡</sup>	0 (0)	4 (36.4)	3 (75.0)*	0.02
1-year mortality rate, n (%) <sup>§</sup>	0 (0)	4 (36.4)	0 (0)	0.07

表 2

DPP4iBP 患者における感染性 IRIS を来した患者 (グループ C)、自己免疫性 IRIS を来した患者 (グループ D)、合併症を生じなかった患者 (グループ E) の NLR、臨床的特徴

**経過中の合併症** 平均 706.2 日の観察期間中、15 例がサポーターケアか、ステロイド全身投与で治療された。1 年観察するとサポーターケア群は全例ステロイド治療なしで寛解 (Remission off therapy) を達成したが、ステロイド内服治療群は 1 例も Remission off therapy を達成できなかった。サポーターケア群に再燃はみられなかった。ステロイド内服治療群は 2 ヶ月で皮疹が消失し、早期に症状が制御できた点は高く評価できるが、長期的にみると Remission off therapy を達成したのは 2 例と低く達成した日はそれぞれ 603 日 1165 日であった。DPP4i-BP で 4 例の死亡例があったが、すべてステロイド内服治療群で、退院後の死亡であった (図 4)。

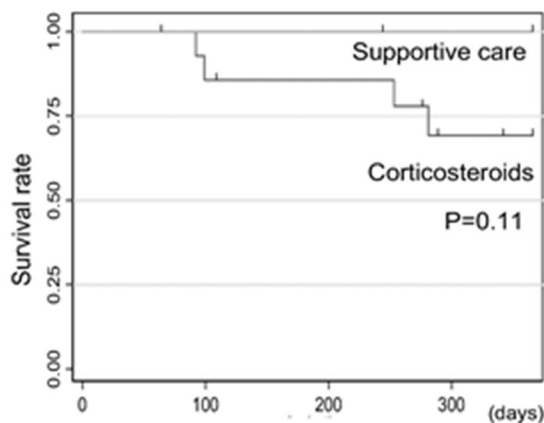


図 4 DPP4iBP サポーターケア群とステロイド治療群の生存率の比較

#### 4) サイトカイン解析

DPP4iBP 予後良好群 5 例、DPP4i 中止後 BP 悪化し感染症の合併もあった 4 例を集積し、解析を行い、一定の傾向を見いだした。今後引き続き症例を増やし解析を行う計画である。

5) 本検討については、今後マウスモデルを用いて検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sugiyama Seiko, Yamamoto Takenobu, Aoyama Yumi	4. 巻 -
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Academy of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaad.2021.05.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W, Aoyama Y	4. 巻 100
2. 論文標題 Acquired Haemophilia A in DPP4 Inhibitor-induced Bullous Pemphigoid as Immune Reconstitution Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 adv00178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/00015555-3539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama Yumi, Sugiyama Seiko, Katayama Chieko, Kamiya Koji	4. 巻 62
2. 論文標題 Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Australasian Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e343-e344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajd.13528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉山聖子, 青山裕美
2. 発表標題 DPP-4阻害薬関連類天疱瘡の全国実態調査結果報告
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山聖子, 山本剛伸, 泉健太郎, 西江涉, 青山裕美
2. 発表標題 当院で経験した結節性類天疱瘡の臨床的特徴
3. 学会等名 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山聖子, 青山裕美
2. 発表標題 皮膚科領域における粘膜類天疱瘡の診断の現状と課題
3. 学会等名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 令和元年度班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山聖子, 青山裕美
2. 発表標題 当院で経験したDPP4阻害薬関連類天疱瘡の経過について
3. 学会等名 岡山県水疱症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山聖子, 青山裕美
2. 発表標題 DPP4阻害薬関連類天疱瘡におけるDPP4阻害薬中止後の予後予測因子について
3. 学会等名 第41回水疱症研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益子礼人, 杉山聖子, 村上真依, 日置紘二郎, 岡大五, 山本剛伸, 青山裕美
2. 発表標題 二ボルマブ投与後に発症したDPP-4阻害薬関連Bullous pemphigoidの1例
3. 学会等名 第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山聖子, 片山智恵子, 陶守真貴子, 泉健太郎, 氏家英之, 西江渉, 妹尾明美, 青山裕美
2. 発表標題 経過中に免疫再構築症候群として粘膜症状が悪化したDPP4阻害薬関連自己免疫性水疱症の2例
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山聖子, 青山裕美
2. 発表標題 当院で経験したPemphigoid nodularisのまとめ
3. 学会等名 第40回水疱症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山聖子, 陶守真貴子, 片山智恵子, 斉藤まり, 妹尾明美, 泉健太郎, 西江渉, 青山裕美
2. 発表標題 経過中にエピトープスプレディングを確認できたDPP4阻害剤関連水疱性類天疱瘡
3. 学会等名 第39回水疱症研究会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 片山智恵子、陶守真貴子、杉山聖子、澤田文久、青山裕美
2. 発表標題 非典型的な皮膚症状のため薬疹との鑑別を要した粘膜類天疱瘡
3. 学会等名 第39回水疱症研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田 知世、 杉山 聖子、 泉 健太郎、 西江 渉、 青山 裕美
2. 発表標題 内服ステロイド減量中止を契機に後天性血友病Aを発症したDPP4阻害剤関連類天疱瘡
3. 学会等名 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉山 聖子、青山 裕美
2. 発表標題 DPP-4阻害薬関連類天疱瘡における予後予測因子としてのNLR(neutrophil to lymphocyte ratio)
3. 学会等名 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 令和2年度 班会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology
2. 発表標題 Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a useful biomarker can predict outcomes in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor associated bullous pemphigoid
3. 学会等名 Seiko Sugiyama, Takenobu Yamamoto, Yumi Aoyama (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美
2. 発表標題 非HIV免疫再構築症候群として考えるDipeptidyl peptidase-4阻害薬関連類天疱瘡 (DPP4iBP)
3. 学会等名 第4回非HIV免疫再構築症候群研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 良 (Takahashi Ryo)  (00317091)	杏林大学・医学部・講師  (32610)	
研究分担者	水川 良子 (Mizukawa Yoshiko)  (50301479)	杏林大学・医学部・教授  (32610)	
研究分担者	山本 剛伸 (Yamamoto Takenobu)  (50379799)	川崎医科大学・医学部・准教授  (35303)	
研究分担者	青山 裕美 (Aoyama Yumi)  (90291393)	川崎医科大学・医学部・教授  (35303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------