

**DPP-4阻害薬投与後新規発症・増悪した
関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群
その他自己免疫性疾患の症例報告**

小張総合病院糖尿病代謝内科 齊藤 辰彦

小張総合クリニック 北條史彦

小張総合病院腎臓病内科 渡辺修一 岩永伸也

北柏鈴木クリニック 鈴木博史

徳島大学医学部神経内科 梶 龍兒 和泉唯信 松井尚子

鎌ヶ谷総合病院神経難病センター 湯浅龍彦

小張総合病院糖尿病代謝内科SIT投与後副作用内訳(335名)

- 関節リウマチ確定:初発7名(2.1%)
治療中:4名(1.1%)、経過観察:3名、軽快0名
- 関節炎+朝のこわばり:12名(3.6%)
- シェーグレン再燃?リウマチ合併?:1名
- 黄斑浮腫:2名(重度視力低下)
- 腎盂腎炎+敗血症:3名
- 带状疱疹:2名
- 好酸球性肺炎:1名
- 低血糖:5名(SU併用が4名。重症例なし。Met+SITでも1例あり)
- 下腿浮腫:2名(TZD併用なし)
- 便秘:12名
- 味覚異常:1名

北総白井病院SIT投与副作用内訳(86名)

- 成人型Still病疑い:1名
- ALS:1名(疑い1名)
- 関節炎(リウマチ疑い):1名
- 黄斑浮腫:1名
- もやもや病:1名
- 歯肉浮腫・歯痛:2名
- 味覚異常:1名

Sitagliptin内服後専門医にて 新規発症関節リウマチが確定した7症例 (小張)

	年齢	性別	内服前症状	投与から症状出現までの期間	RF	IgG-RF	CCP抗体	MMP-3	CRP	ACR/EULAR 2010	日本RA学会1994	厚労省診断基準2005	発症時の状況	症状の経過
1	63	M	(-)	約2カ月 2/22 4/9	◎ 95	(-) 9.8	◎ 43.2	○ 76.8	○ 0.26	RA	RA	RA	予約外 受診	内服中止 インスリン療法 慈恵医大柏転院 ステロイド?
2	59	F	(-)	22日 2/18 4/12	○ 47	(-)	(-) 0.7	○ 60.1	(-) 0.05	RA	RA	RA	予約外 受診	内服中止 症状の増悪寛解あり。 現在増悪傾向
3	70	F	(-)	約3カ月 5/31 9/8	◎ 162	(-) 3.6	◎ 100 以上	○ 74.3	○ 0.2	RA	RA	RA	他院整形 受診 診断は当 科	内服中止後も 症状持続、増悪。 歩行困難 メソトレキセート開始
4	89	F	(-)	17日 8/16 9月中旬	(-) 14	(-) 0.7	◎ 100 以上	○ 73.7	(-) 0.05	RA	RA	RA	デイサー ビス職員 指摘	内服継続中 症状増悪傾向 アザルフィジン開始
5	50	F	(-)	約2カ月 11/1 1月	(-) 9	(-) 1.4	○ 6.4	○ 37	(-) 0.05	RA	RA	RA	予約外 受診	内服継続 症状変わらず
6	55	F	(-) AIH あり	約2カ月 9/16 11月中旬	○ 17~ 23	(-) 0.7	(-) 0.6 未満	(-) 22.5 ~64	(-) 0.05	RA	×	×	予約外 受診	内服継続 症状変わらず
7	57	F	(-)	約1年 2/6 1/15	(-) 6	(-) 0.3	(-) 0.6 未満	(-) 43	(-) 0.15	RA	RA	RA	RS3PE状 態で救外 受診	内服中止 NSAIDs経過観察中

 薬物治療症例

◎強陽性 ○弱陽性 (-)陰性 ×基準満たさず

SIT変更後関節リウマチ増悪？ シェーグレン再燃？

65F

血糖コントロール目的で来院。

【DM・OnSet】59歳

【経過】

45歳健診でIGT指摘。(OGTTしていない)

59歳FPG:600mg/dlにて近医受診。A1c:7.3%でDM指摘。

【既往歴】生理55歳で終了。

39歳-40歳RAで一時寝たきりになった。SASPで軽快。現在内服していない。

ここ15年間発作はない。

39歳GBS Op

【出産歴】子供3人

第1子:2750g:正常分娩・妊娠中毒症(+）・妊娠糖尿病(-)

第2子:3000g:正常分娩・妊娠中毒症(-）・妊娠糖尿病(-)

第3子:3000g:正常分娩・妊娠中毒症(-）・妊娠糖尿病(-)

【職歴】看護婦(リウマチ病棟)

【生活歴】タバコ(-) 飲酒(-) 食事2回/日 夕食-就寝:3h未満 睡眠時間:5h

運動時間:散歩1h毎日

【現症】H157cm BW:61.2kg IBW:54kg BMI:24.7 20yBW:57kg

MaxBw:20-25歳57kg

【初診時検査所見】

WBC:5400/ μ l Hb:15.5g/dl Plt:17.5万/ μ l

GOT:17u/l GPT:14u/l γ GTP:14u/l

BUN:18.0mg/dl Cr:0.55mg/dl UA:3.1mg/dl

HbA1c:6.7% PPG:167mg/dl

GAD:1.4U/ml IA2:0.4U/ml未満

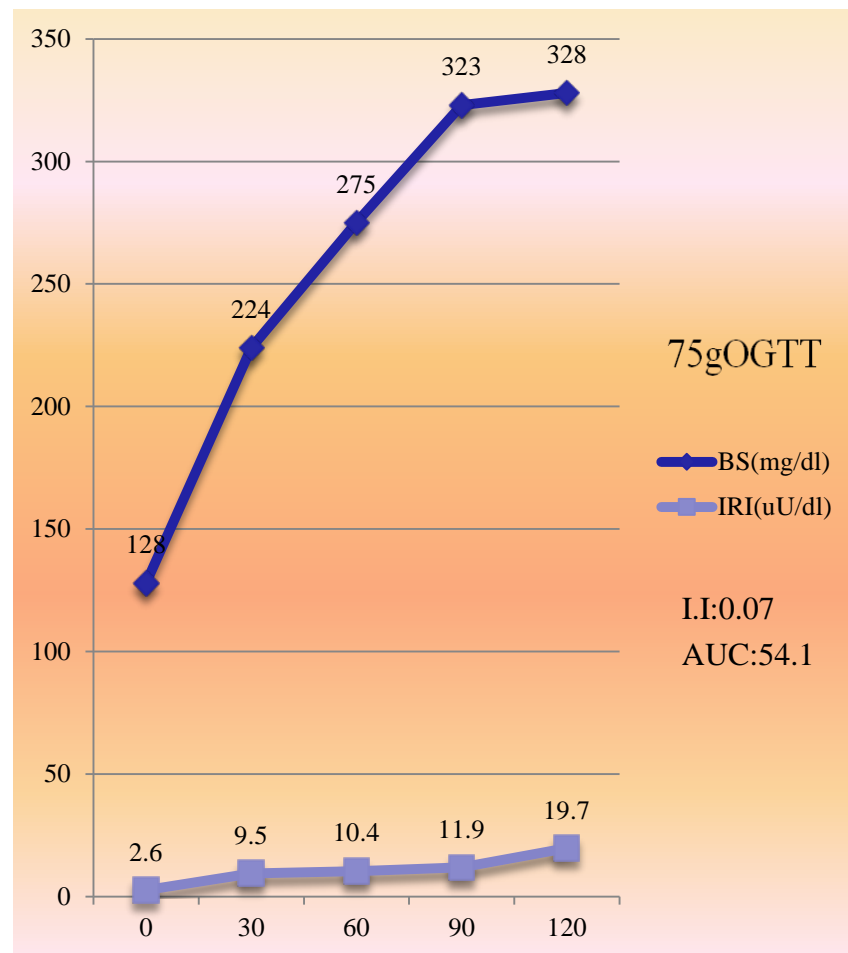
BNP:30.4pg/ml

eGFR:83

蛋白尿(-)

尿糖(2+)

HOMA- β :14.4



臨床経過

PPG高値型、インスリン分泌不全型のT2DMにて、2010/1/7よりMitiglinide15mg/dayにて開始。ときどき空腹時低血糖認めた。

SMBGにてPPG250mg/dl以上のことも多く、かつインスリン分泌能の改善を期待し2010/2/4からSIT50mgに変更した。

SIT50mg単独に変更後A1c、PPGともに良好であったが、3月上旬から朝のこわばり、両手根部、膝関節の疼痛出現。近医整形外科にて3/25からリウマトレックス処方された状態で4/15再診。

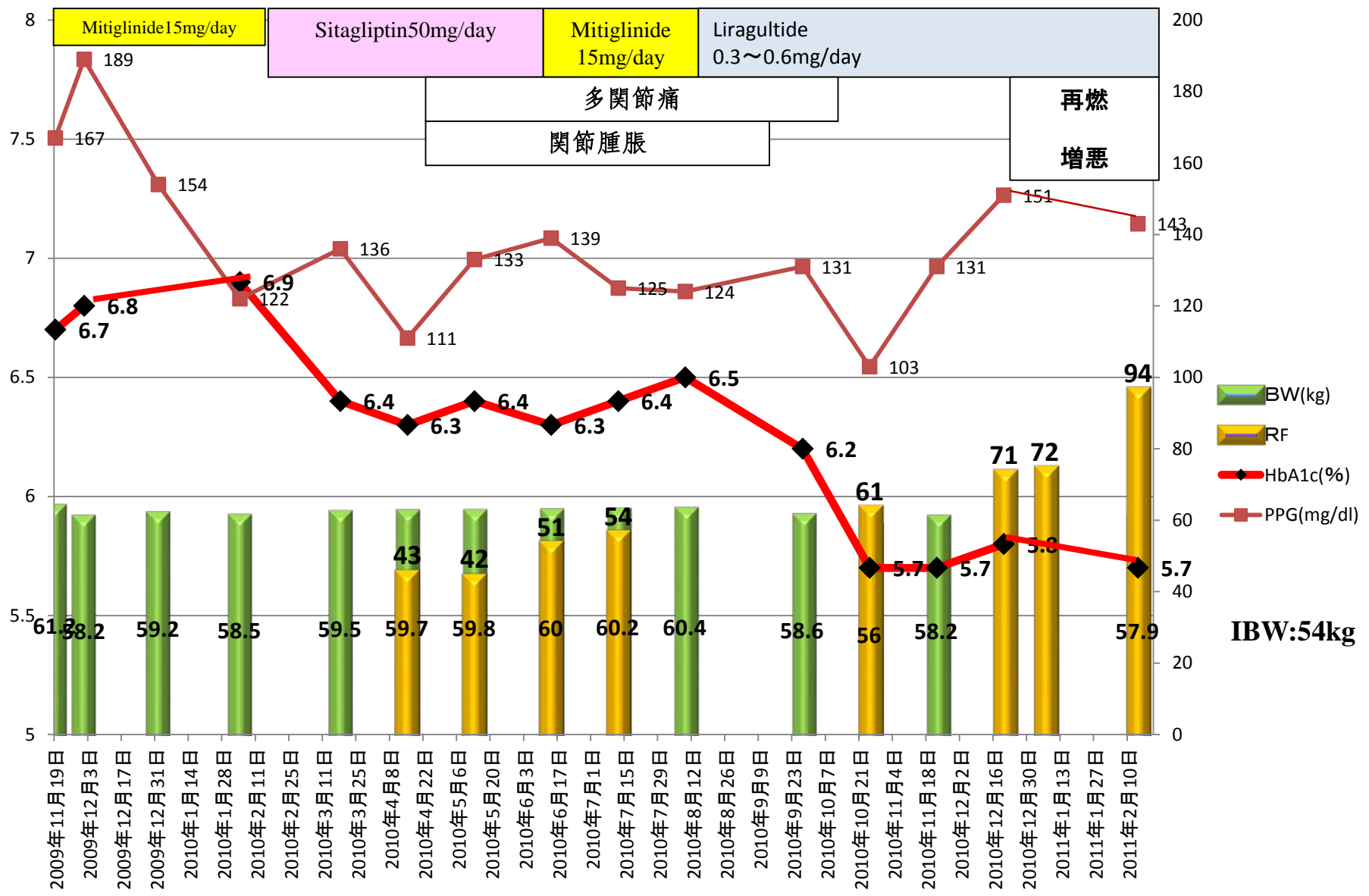
(2010/4/15採血結果)

RF:**43U/ml(20以下)** MMP-3:**53.8ng/ml(59.7以下)**

抗CCP抗体:**0.7U/ml(4.5未満)** CRP:**0.20mg/dl** ANA:**40倍未満**

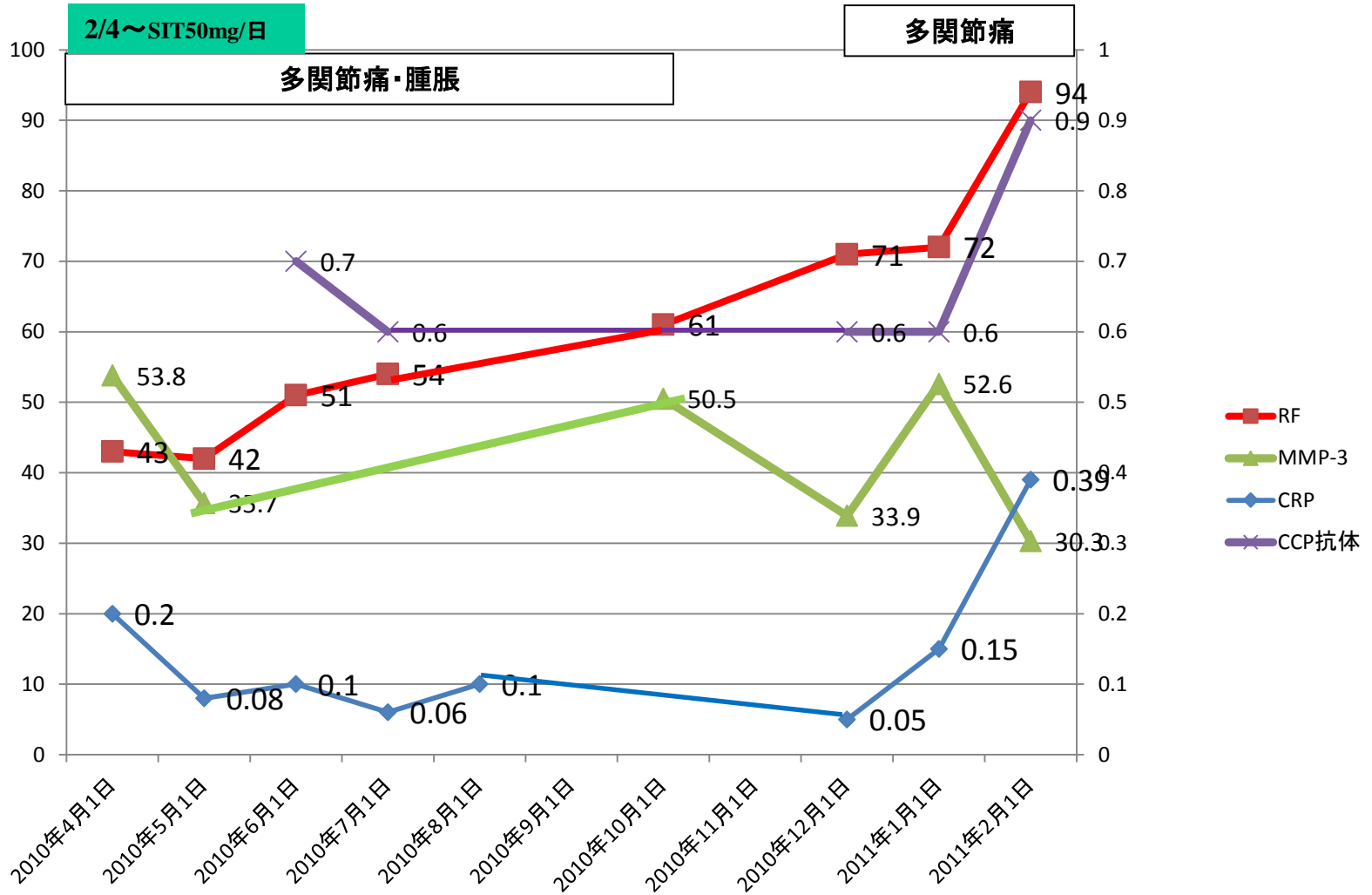
インクレチン関連薬投与開始からの推移

HbA1c (%)



IBW: 54kg

自己抗体・炎症所見推移



経過

その後の専門医による診察で、15年間RAであったとしては骨破壊像がなく、抗SSA抗体:74.2U/mlと陽性からSjogren症候群にRAが合併したかもしくはSjogrenによる浮動性関節炎との診断であった。Schirmer試験両側2mm、ローズベンガル試験陽性からSjogrenは確定。

現段階ではCCP抗体も高くなく、画像所見に乏しいため、Sjogren症候群として経過観察している。

SIT変更後 関節リウマチ合併例(初発①)

63歳M

T2DMで近医にてインスリン療法(TDI40U/日)を行っていた。

精査の結果内因性インスリン分泌能良好にてインスリンから離脱、内服療法へ移行した。

当初生活習慣介入し体重コントロール良好(-5.8kg/3か月)(BMI: 27⇒24)であったが、主治医の勤務先の移転により、内服のみのコントロール状態となり体重・HbA1cは漸増した。

食欲と体重、PPGの是正を期待しSIT50mgを開始。

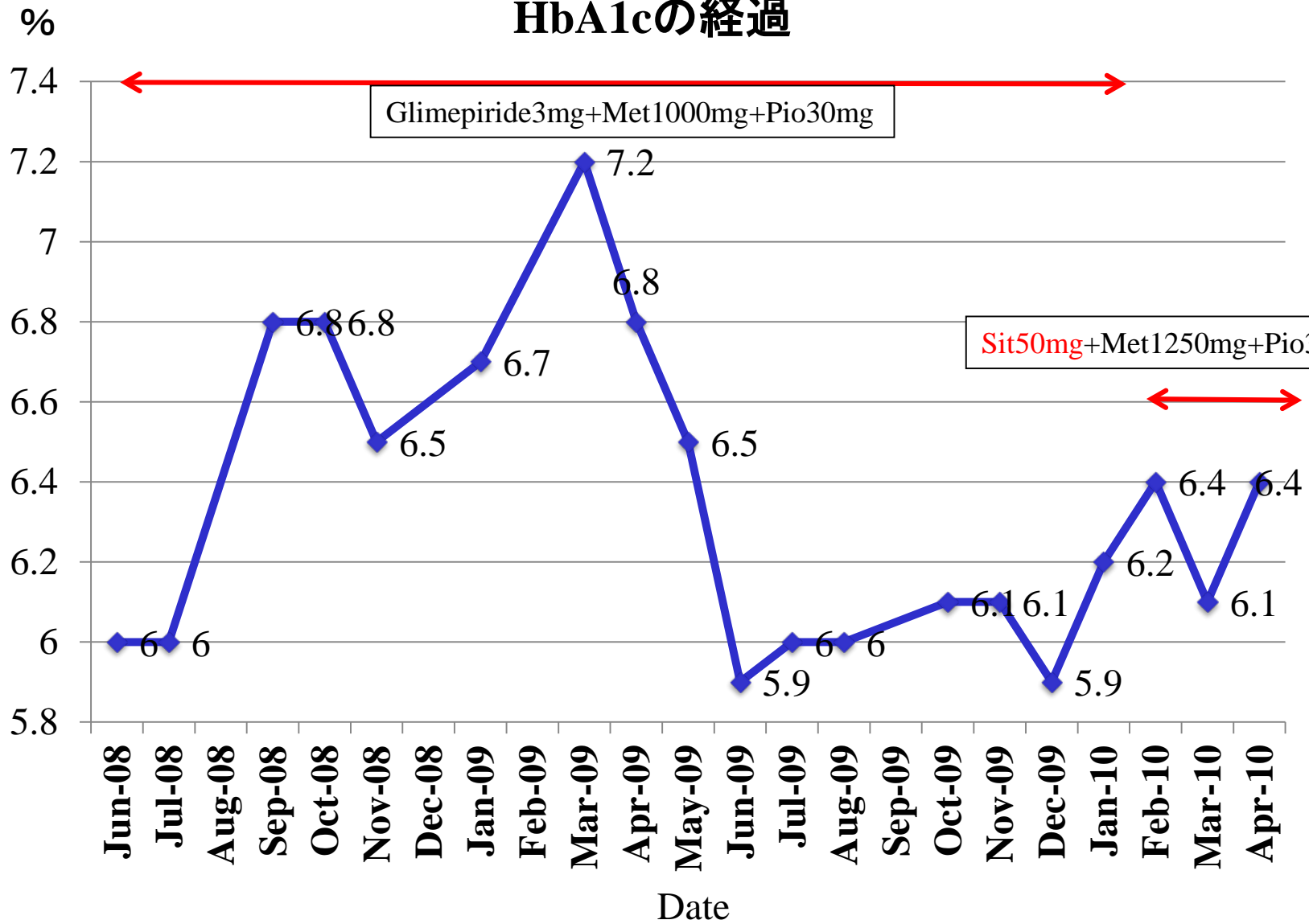
SIT開始後2ヶ月して全身の関節痛と朝のこわばりの増強を認めた。

朝のこわばりは1年前から5分程度認めていた。

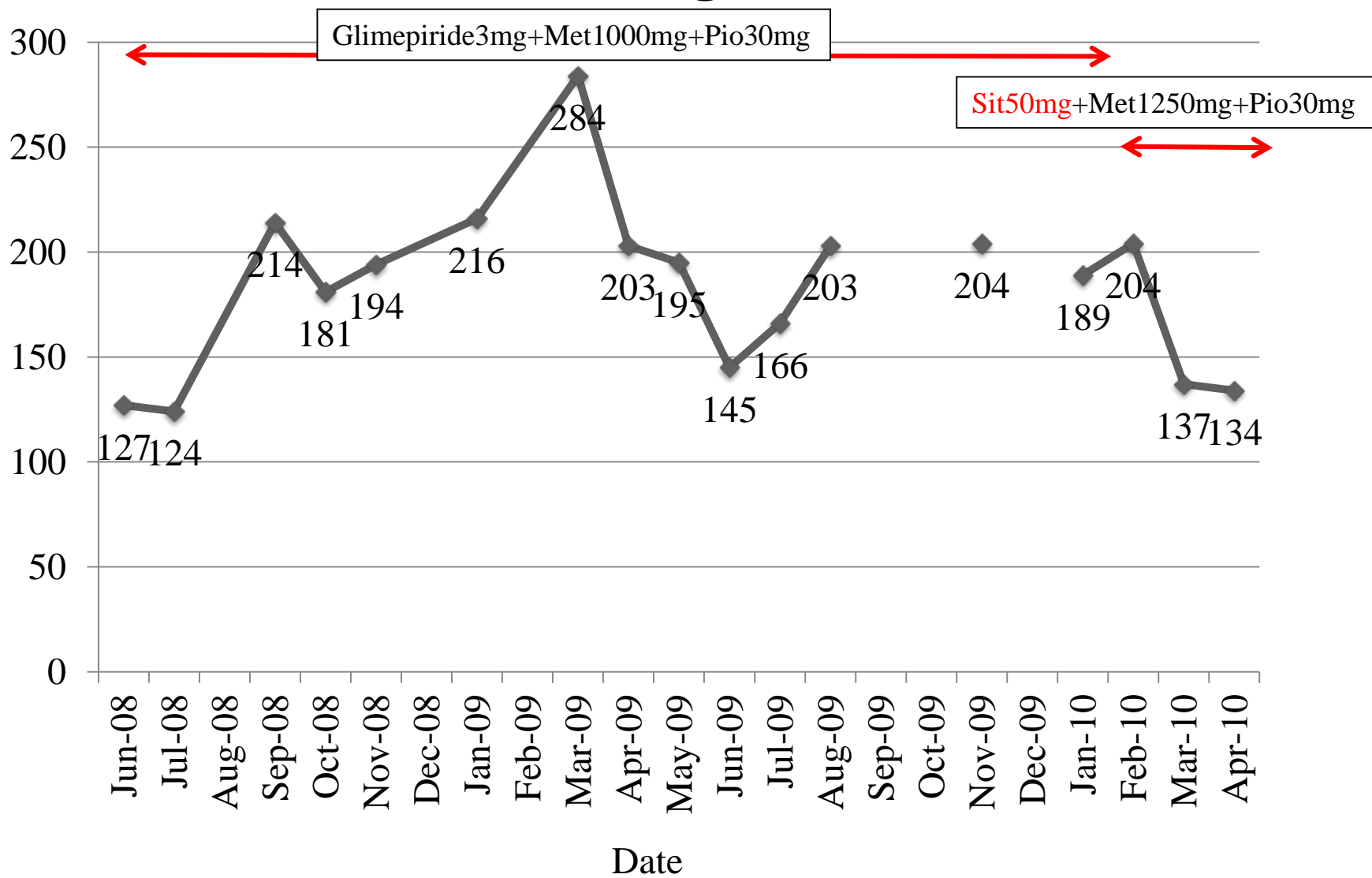
2010/4/19 RF: **95U/ml** MMP-3: **76.8ng/ml** 抗CCP抗体:
43.2U/ml

慈恵医大柏病院整形外科受診時糖尿内科へ転院

HbA1cの経過

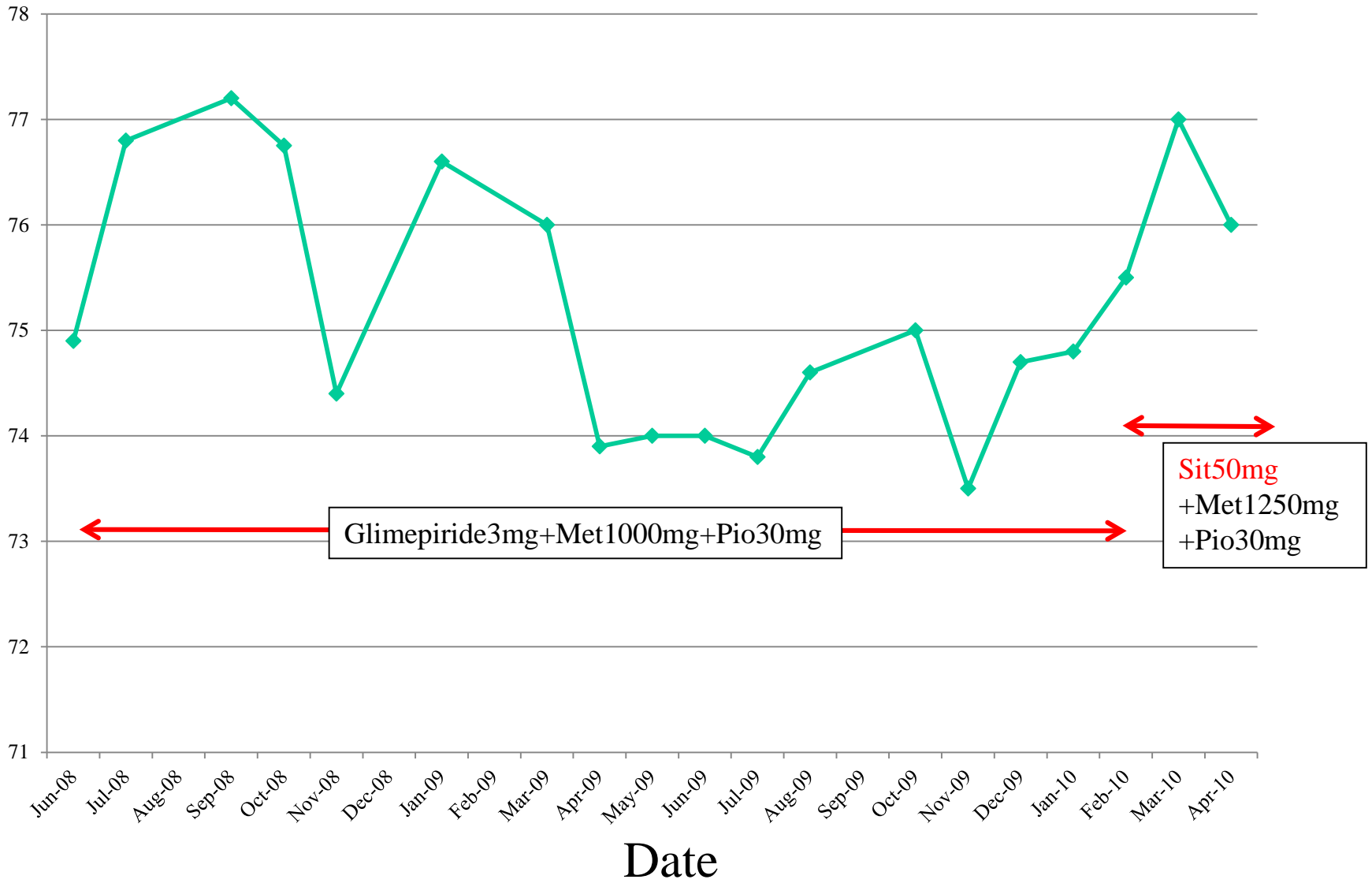


PPG2h (mg/dl)



kg

BW



SIT変更後 関節リウマチ合併例(初発②)

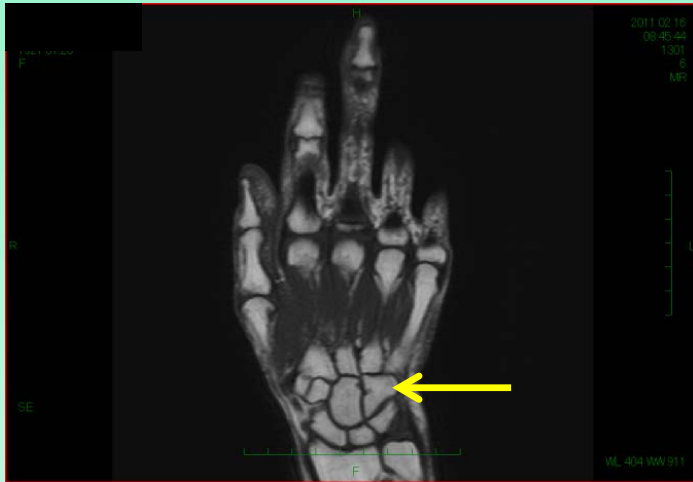
89歳F

2010/2/25北海道から千葉県野田市に転居。

糖尿病治療継続目的で当院受診。nateglinide270mg/日内服中であつたが空腹感が強く、eGFR:78と良好なためMet500mg/日に変更。A1cは良好であつたが、コンプライアンスの改善目的で2010/8/16からSIT50mg単独に変更した。

9月中旬から右Ⅲ指が曲げたら戻らなくなり、疼痛も伴っている状態をデイサービス職員が発見。10/18来院時採血にてCCP抗体:100U/ml以上、RF:14U/ml、MMP-3:73.7ng/ml、早期RA疑いで専門医受診(他院)。RAの診断でアザルフィジン開始となる。

MRI (T1)



MRI (ET1)



SIT処方後 関節リウマチ合併例(初発③)

70歳F

半年前から口渇、ふらつき出現し2009/3/16来院した。

【家族歴】兄:糖尿病

(初診時検査所見)

H:158 BW:81.6 IBW:55 BMI:32.7 BP:144/88

MaxBW:初診時。3年前に娘さんを亡くしてから食生活が乱れて太りだした。

HbA1c:10.2% GAD:2.5U/ml IA2:0.4U/ml未満

FastingCPR:2.6ng/ml FPG:156mg/dl

TSH:1.82 μ IU/ml fT4:1.07ng/dl fT3:2.9pg/ml

SPT1DMと考えられたが、インスリン導入を拒否されたのと、内因性インスリンが高値であったことから、Metと α GIで当初経過をみた。

経過

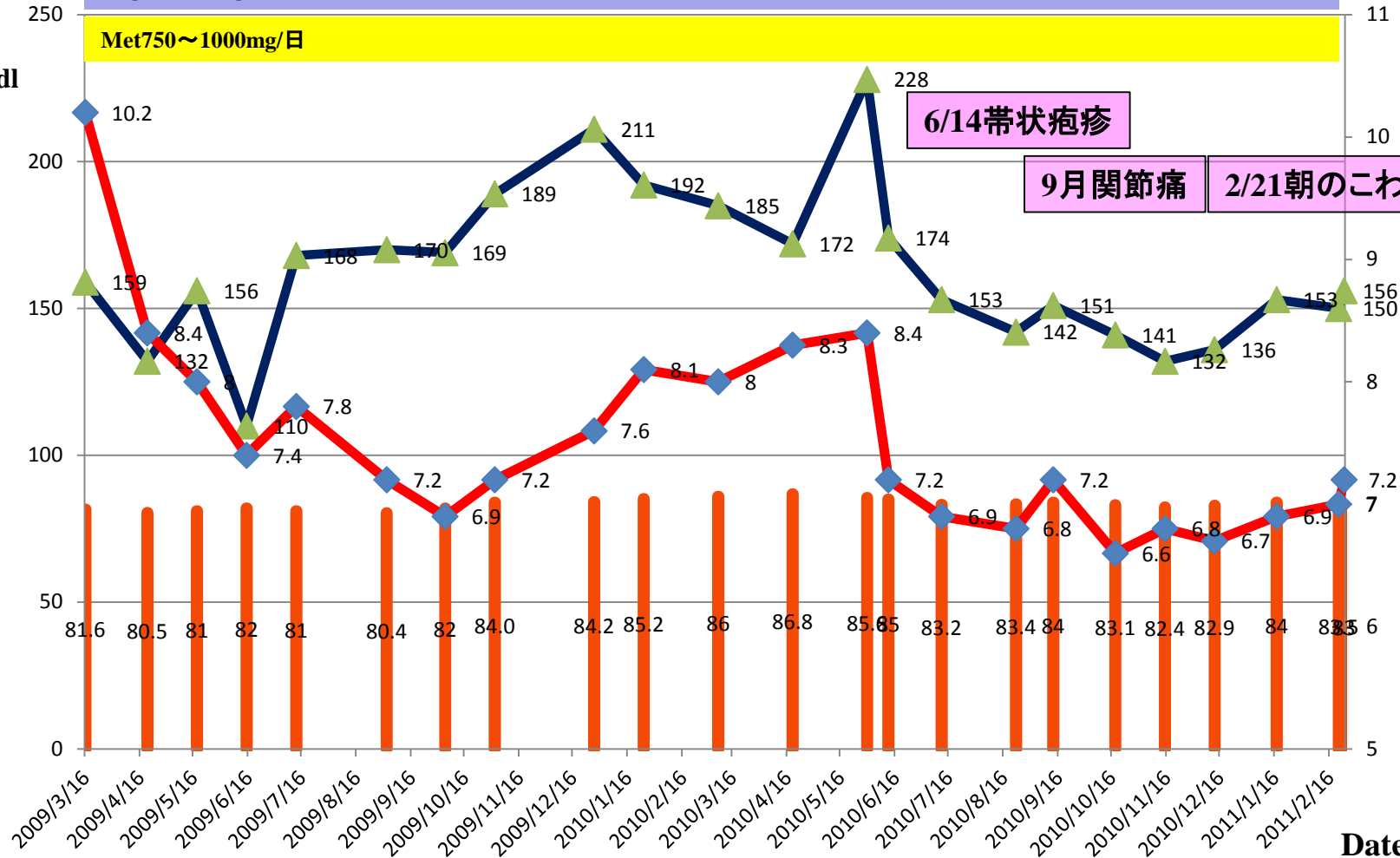
5/31~2/24 SIT50mg/日

Miglitol225mg/日

Met750~1000mg/日

kg mg/dl

11 %



■ BW(kg) ▲ PPG(mg/dl) ◆ HbA1c(%)

Date

経過

BSコントロール不良にて、2010/5/31よりSIT50mg併用した。2010/6/14**帯状疱疹**。頭痛出現。2010/9/8転倒して右手をついてから後頸部痛と右肩関節痛で運動できず。2010/11他院整形外科受診し治療開始。

2011/2/21朝のこわばり、両肩、両膝、両MP痛で左手でも布団を持たない状態のため、RA疑い採血。

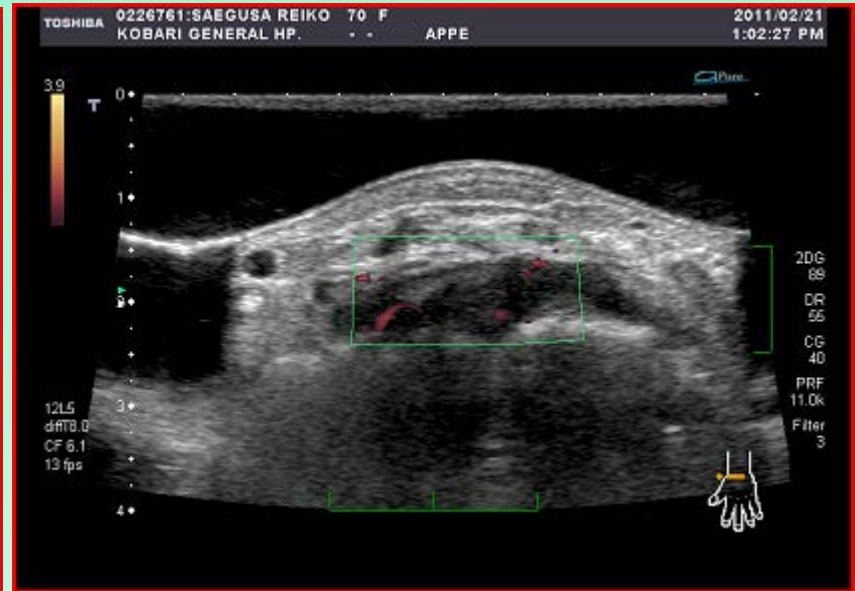
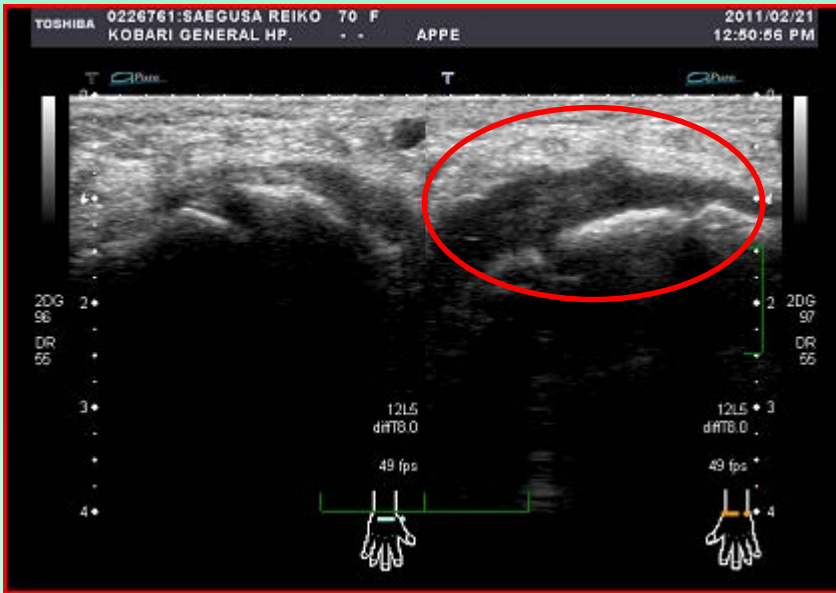
2011/2/28両膝関節痛増悪。立ち上がり困難。**RAの診断**でSIT中止し、インスリン療法開始。専門医よりMTX開始するも臨床症状は増悪傾向。生物学的製剤開始検討中。

(採血結果)

IgG-RF:3.6 CCP抗体:100U/ml以上

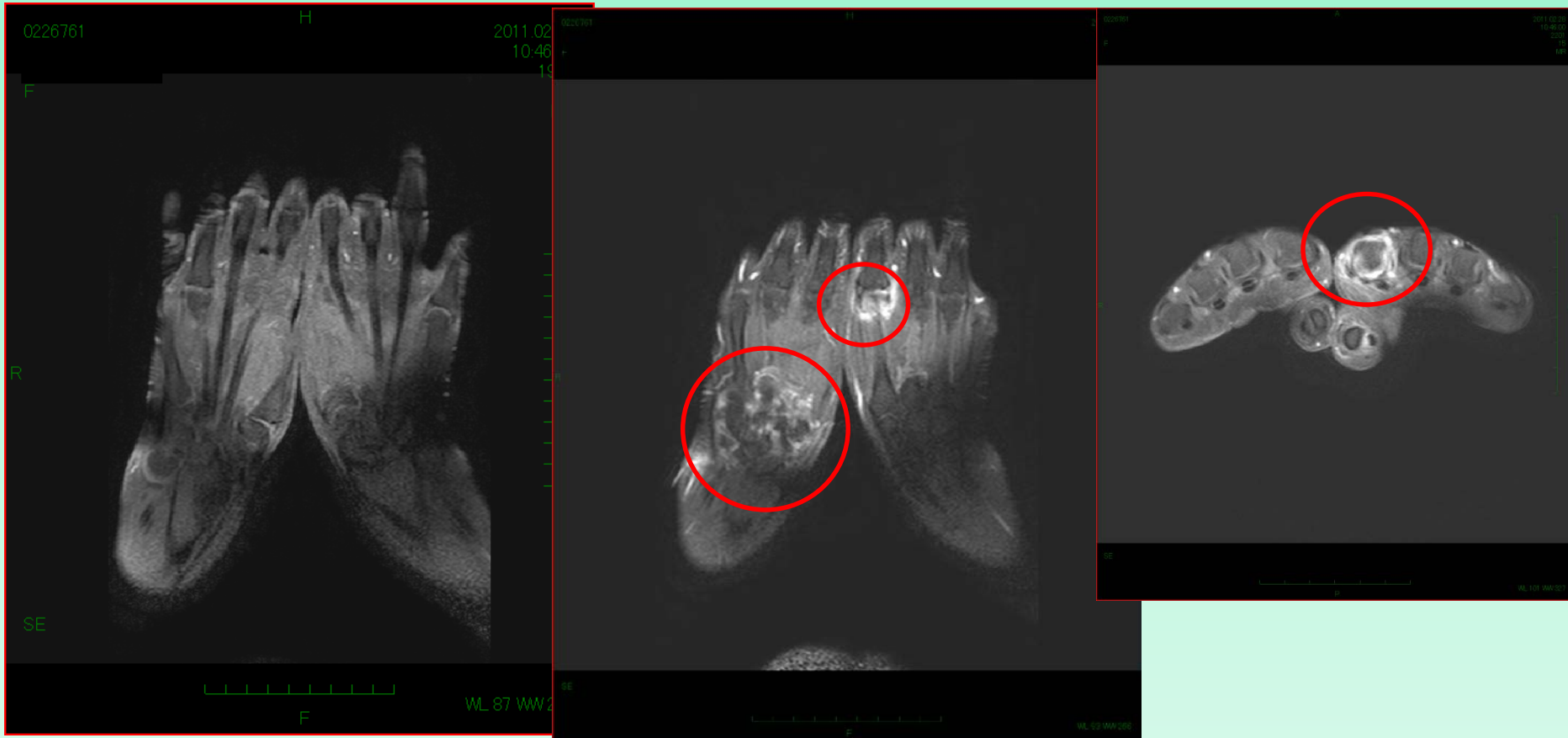
RF:162U/ml CRP:1.54mg/dl MMP-3:74.3ng/ml

US



- * 左手根部の関節包は著明に肥厚し、パワードプラにて点状の血流(+)。2~3ヶ所の散在状態で、grade IIと思われる。骨びらん(-)、骨棘(-)、関節液貯留(-)。
- * 手指関節においては左右差なく、関節包の肥厚も見られない。

造影MRI(LWRIST)



SIT処方後RS3PE症候群様 で発症した関節リウマチ症例（初発④）

57歳 F

SIT50mgを2010/2/14から内服し約1年後に突然の朝のこわばり、両手根関節の疼痛、肩関節痛、両側DIP,PIPの腫脹・疼痛、両側手背の腫脹、両下肢腓腹筋から足関節にかけての疼痛、浮腫出現した。

採血・経過

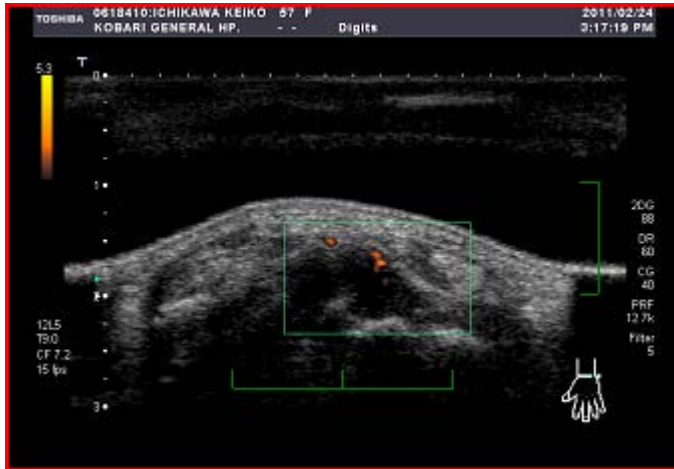
WBC:4600/u1 ESR:7-**21**-50 RF:6U/ml
Hb:12.7g/dl MMP-3:43.0ng/ml IgG-RF:0.3
Plt:18.1万/u1 CCP抗体:0.6U/ml ANA:**40**倍
CRP:0.46mg/dl

リウマチ専門医の診断は症状はRS3PE症候群に似ているが、全てのMPに炎症がありRA診断基準を満たす。2011/1/8にSIT中止後も症状は多彩に持続、2/1にはレイノー症状、2/15には右股関節痛で歩行困難になる。経過観察中である。

RS3PE症候群

1. 予後の良い(Remitting)
2. RA因子陰性(Seronegative)
3. 対称性(Symmetrical)
4. 手背足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎(Synovitis With Pitting Edema)
5. 高齢発症
6. 急な発症
7. 骨びらんなし
8. 検査上炎症所見伴う
9. 痛みのない手首、指の運動制限を伴う
10. HLA-B7,CW7,DQW2陽性率が高い

US



関節超音波所見

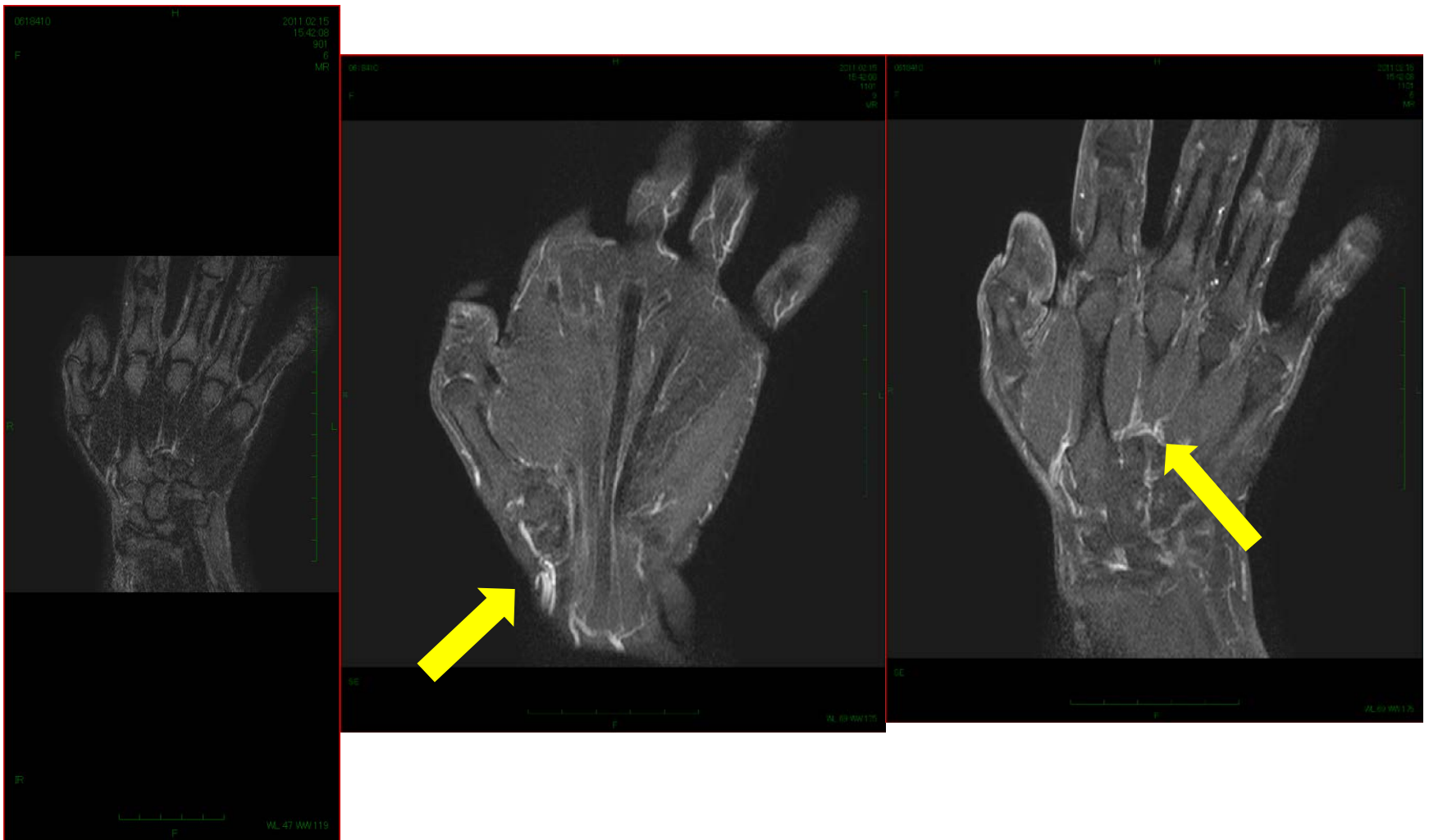
部位	滑膜肥厚測定	ドプラ評価
右第2指MP	Grade 0	Grade 0
右第2指PIP	Grade 0	Grade 0
右第3指MP	Grade 0	Grade 0
右第3指PIP	Grade 0	Grade 0
右手関節橈骨	Grade 0	Grade 0
右手関節尺骨	Grade 0	Grade 0
左第2指MP	Grade 0	Grade 0
左第2指PIP	Grade 0	Grade 0
左第3指MP	Grade 0	Grade 0
左第3指PIP	Grade 0	Grade 0
左手関節橈骨	Grade 2	Grade 1~2
左手関節尺骨	Grade 0	Grade 0

滑液貯留(+)

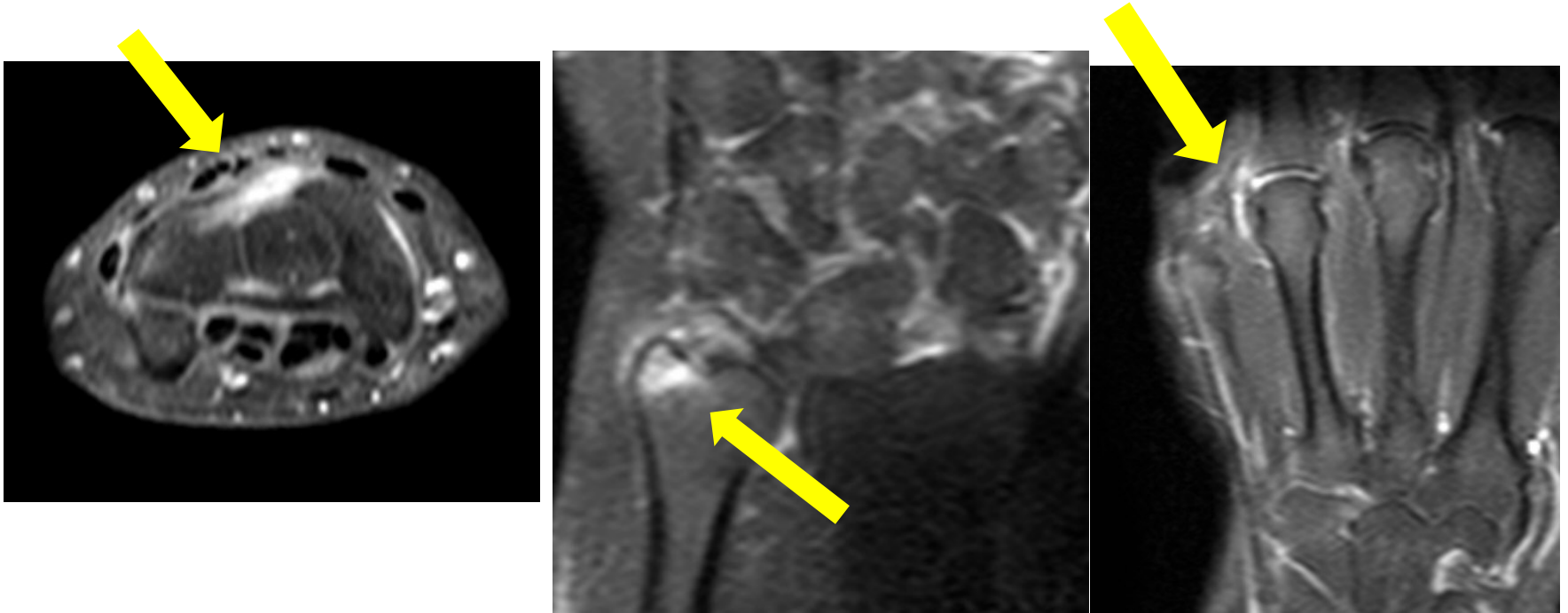
Grade0 肥厚なし	Grade0 血流なし
Grade1 少量の肥厚	Grade1 点状
Grade2 骨を超える肥厚	Grade2 樹枝状
Grade3 骨幹に拡がりを伴う肥厚	Grade3 火炎状

骨びらん(骨棘):異常認めず。

Rt-WRIST MRI

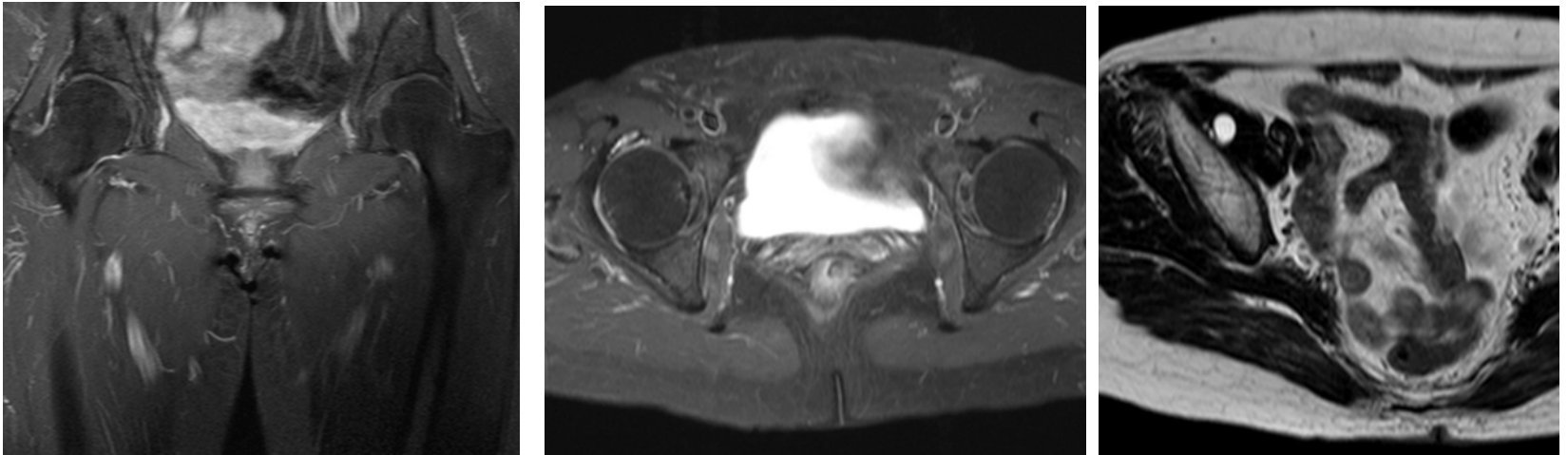


Lt-WRIST MRI



左手根骨周囲、第4指MP関節周囲に造影増強効果あり。
左第1指中手骨、尺骨茎状突起にも造影増強効果あり。

造影MRI(骨盤部)



歩行困難時に撮影。
滑液包の液体貯留のみ。

SIT変更後急性腎盂腎炎・敗血症 ⇒関節リウマチ合併例(初発⑤)

59歳F

OnSet:50歳 眼痛にて眼科受診しDMR指摘され糖尿病と診断。
前医で治療を受けていたがなかなかA1cが改善せず。
紹介状もなく当科受診。

家族歴:DM/CI/IHD/Sudden Death全て(一)

生活歴:タバコ:禁煙中(3本/日ときどき)飲酒:(一)

間食:2-3回/日、運動3-4回/日30分食後

既往歴:主婦湿疹、アトピー性皮膚炎

50歳:糖尿病性網膜症でレーザー治療

初診時検査所見

WBC:8000/ul

Hb:12.1g/dl

Plt:24.9万/ul

TP:7.0g/dl

GOT:17u/l

GPT:17u/l

γGTP:15 u/l

LDH:193 u/l

GAD:1.4u/ml未満

IA2:0.4u/ml未満

HbA1c:7.9%

BUN:11.5mg/dl

Cr:0.56mg/dl

Na:142mEq/l

K:4.9mEq/l

Cl:106mEq/l

T.Chol:158mg/dl

TG:148mg/dl

LDL-C:92mg/dl

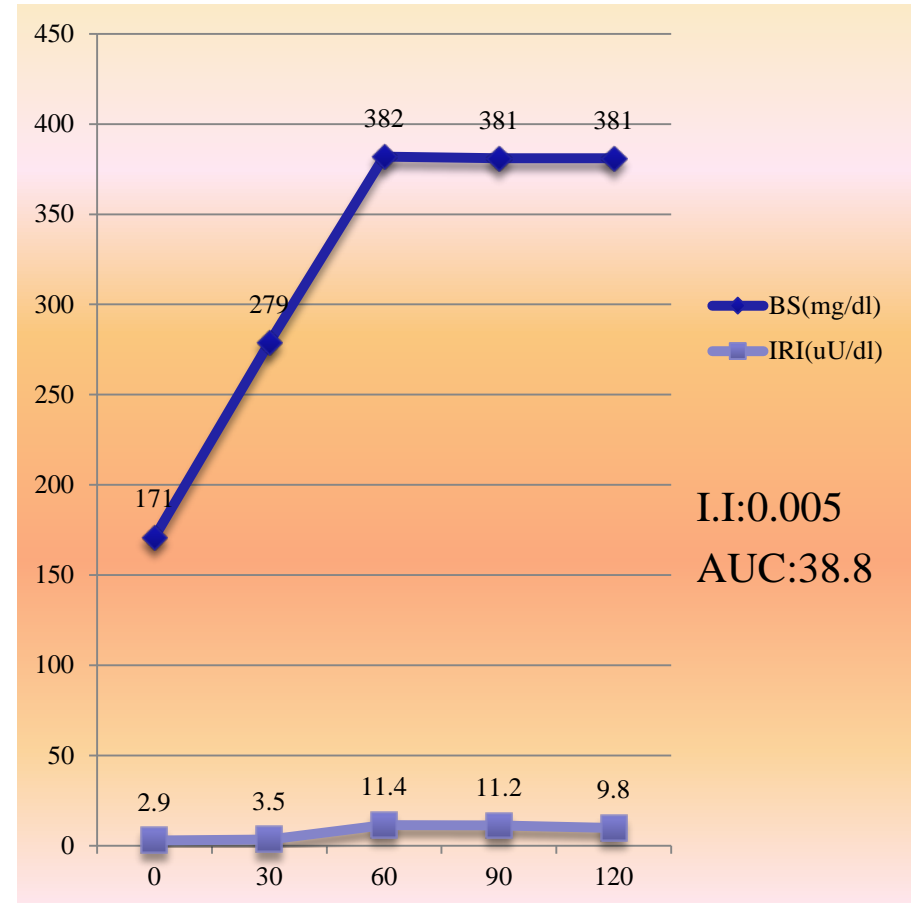
HDL-C:45mg/dl

尿蛋白(-)

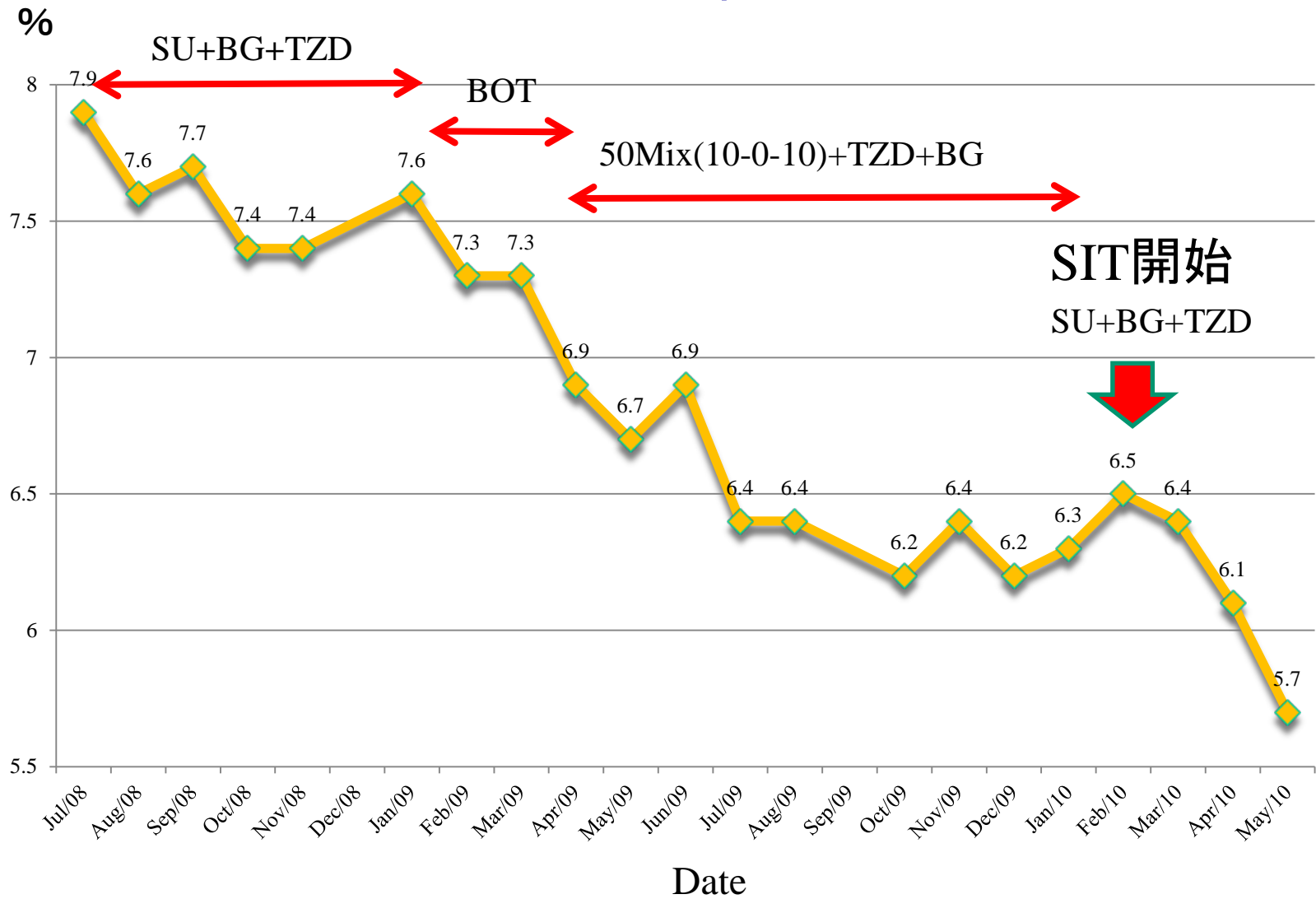
尿糖(4+)

尿ケトン(-)

75gOGTT



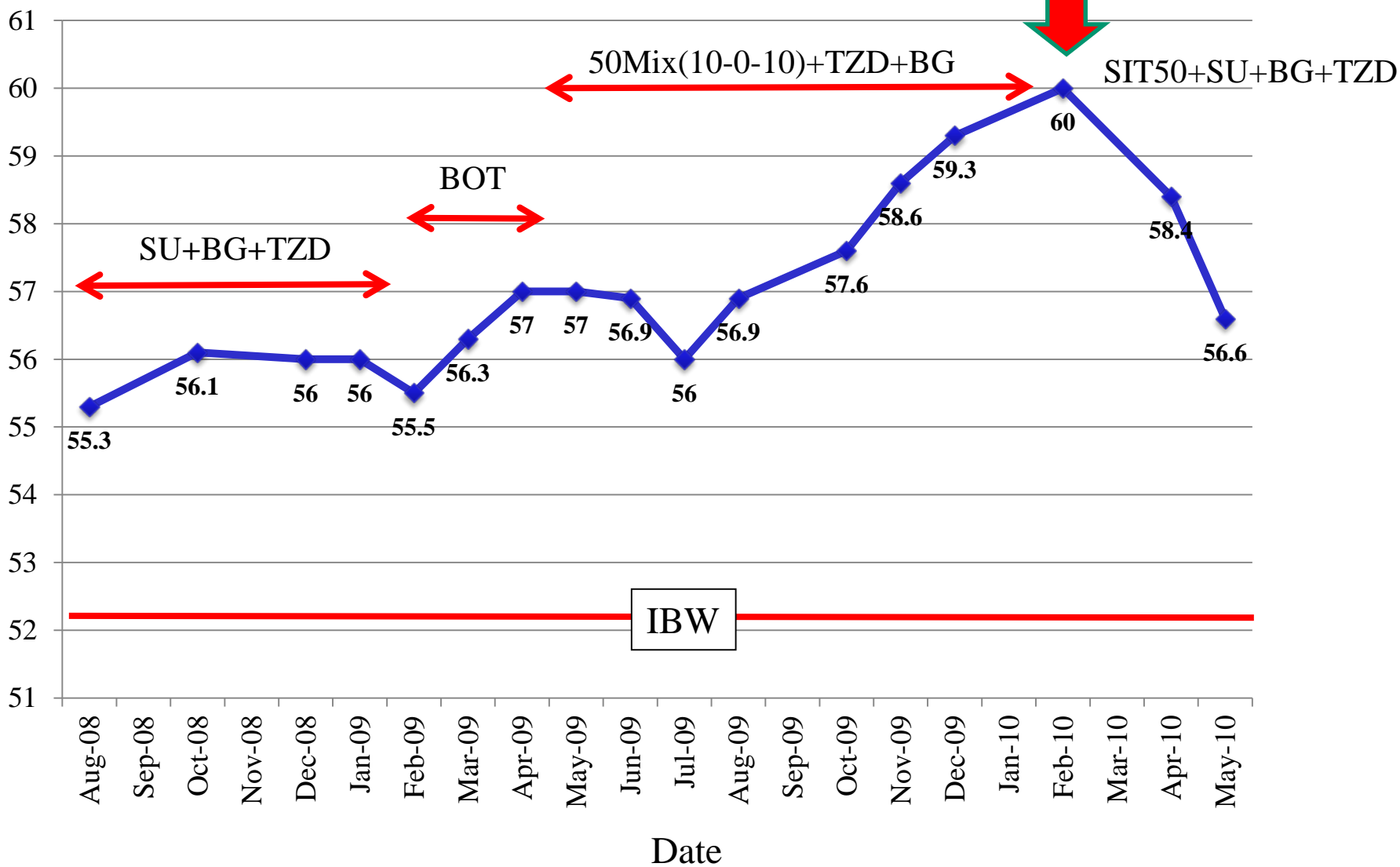
HbA1c経過



kg

体重経過

SIT開始



臨床経過

2/18 DPP4-I(SIT50mg)内服開始。

3/11 感冒症状で来院。 BT:40°C

WBC:14600/uI CRP14.90mg/dl U-WBC:100↑/毎U-RBC:7~9/毎

PCT:0.50ng/ml 動脈血培養:E.Coli陽性

急性腎盂腎炎で入院、SITの中止、MDI、抗生剤治療で軽快。

3/17 退院。SITは3/15から再開した。

4/12 両膝関節痛出現。他両上肢・肩関節痛も出現。

RAの疑いで経過F/U。

CRP:0.05mg/dl以下 RF:47U/ml(20以下)

MMP-3:60.1ng/ml(59.7以下) CCP抗体:0.7U/ml(4.5未満)

5/18 リウマチ専門医受診。RA診断基準を満たす。

臨床経過

感染症が改善後も関節症状持続し、骨破壊像がないのとRF陽性から反応性関節炎は否定的。

5/6 リマチル内服開始。

6/3 SIT内服中止。

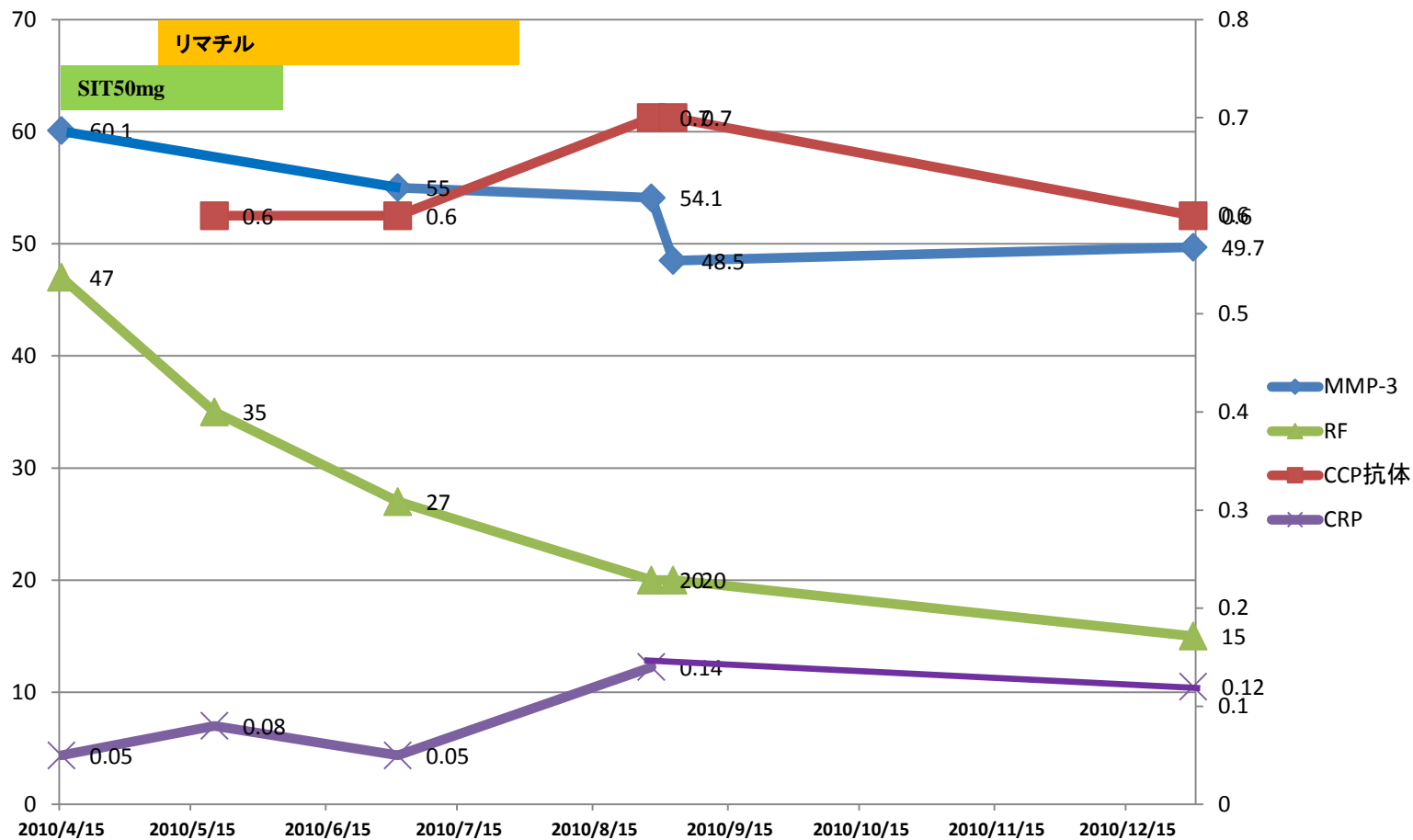
7/18 リウマチ専門医受診。

早期慢性関節リウマチ診断基準は満たすが、経過観察が必要との診断。

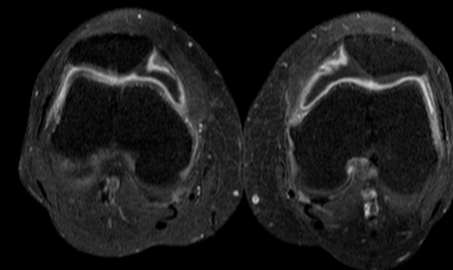
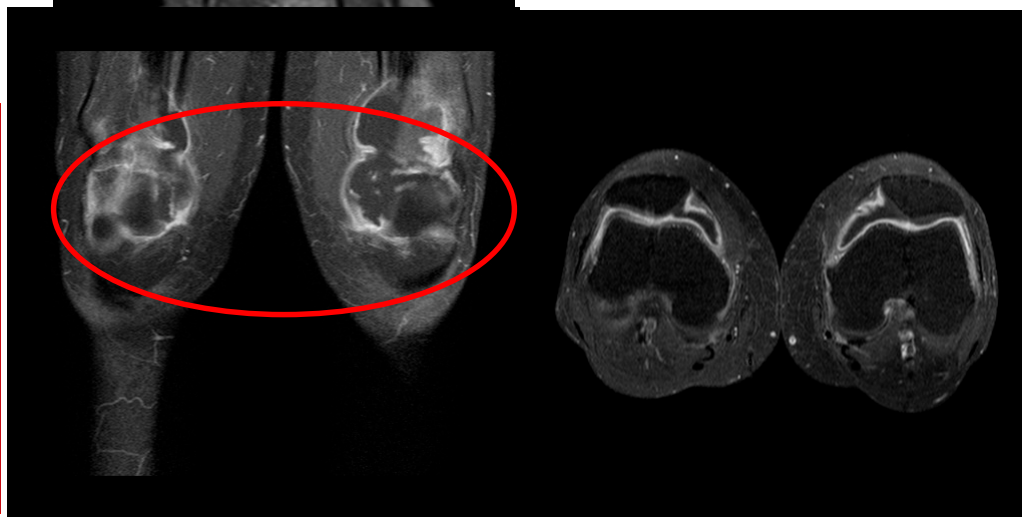
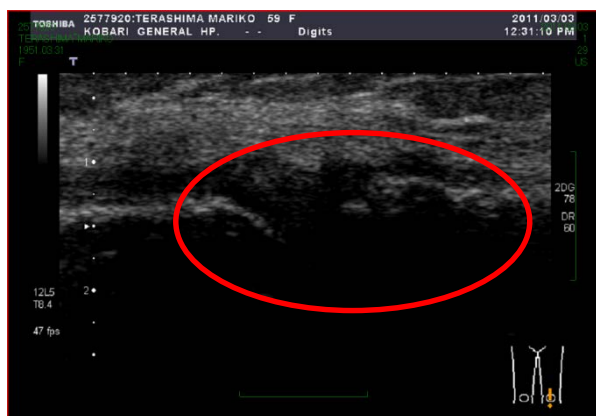
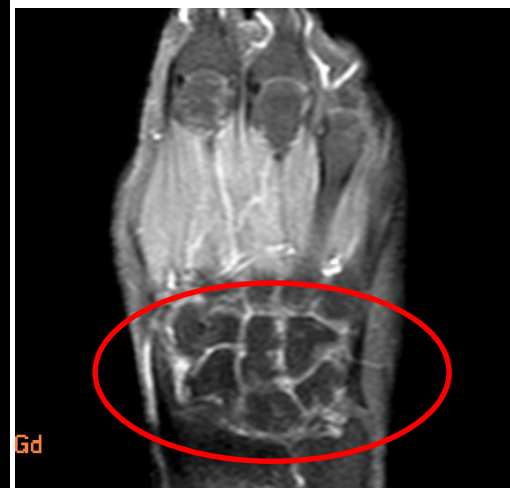
8/5 自覚症状とれてきたのとRAの確定できないので一旦抗リウマチ薬の内服中止。

12/4膝関節症状増悪し救急外来受診。採血上は炎症所見なく抗体もすべて正常。

関節症状出現後の経過1



US/造影MRI所見



SIT処方後 ALS発症例(①)

79歳M T2DM

3/19 SIT50mg/day内服開始

3/30 朝のこわばり増悪。(2009年8月頃から弱い症状はあった。)
起床時両手がこわばり物をつかめない。両手握力低下訴え。
両腕の拳上がしにくい。

6/11 両腕が肩より上に上げられなくなった。
整形受診しリハビリ開始。

7/9 嚥下の際の飲み込み難さの出現
下肢の筋力低下出現

神経内科受診し筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断。
非常に進行が早くレスピレーターが必要になる旨の説明を
主治医から受ける状態。

現病歴:

2010年正月時点では日常生活に何も問題がなかった。20kgの石油タンクを持ったりできていた。物忘れは少しあったが、年だからと笑って話せる程度で困ることはなかった。3月まで自転車整理の仕事をし、車を運転して出かけるのが好きだった。3月19日にジャヌビアが開始された。3月末から朝のこわばりが出現。4月頃からボランティアでつける腕章の安全ピンが留め難かった。6月頃から両腕が肩より上に上げられなくなった。握力の低下を心配して長男が6月20日の父の日に握カトレーニング用のボールを贈った。筋力低下の症状は両手に出現し左右差ははっきりしなかった。ボタンを留めたり箸を使うことはできていた。7月頃から急に症状が悪化し、服のボタンも留められなくなった。9月に入ると運転中にハンドル操作がしにくく事故を起こしかけて10月以降は好きだった車の運転をやめた。11月24日鎌ヶ谷総合病院を受診し神経内科にて針筋電図施行しALSの確定診断。

SIT中止後の経過

2011/3/11にSIT50mg/日を中止し、Mitiglinide15mg/日に切り替えた。

中止し2か月後の状況

1) それまで自力で帽子をかぶれない、上着を着れない状態であったのが上着も帽子もスムーズにかぶれるようになる。つまり肩より上に上肢が挙がるようになった。

2) 嚥下障害を訴えていたのがなくなる。

3) 立ち上がりが介助なしでできるようになる。

著明な臨床症状の改善がみられている。

DPP-4活性阻害の影響を受ける蛋白質 (in vivo)

- GLP-1
- GLP-2
- GIP
- SDF-1 α/β (Stromal cell-derived factor)
- サブスタンスP
- IGF-1
- RANTES
- MCP-1,2,3

(DruckerDJ.2007)

リウマチ患者の関節液中および 血中におけるSDF1- α 濃度は増加していた

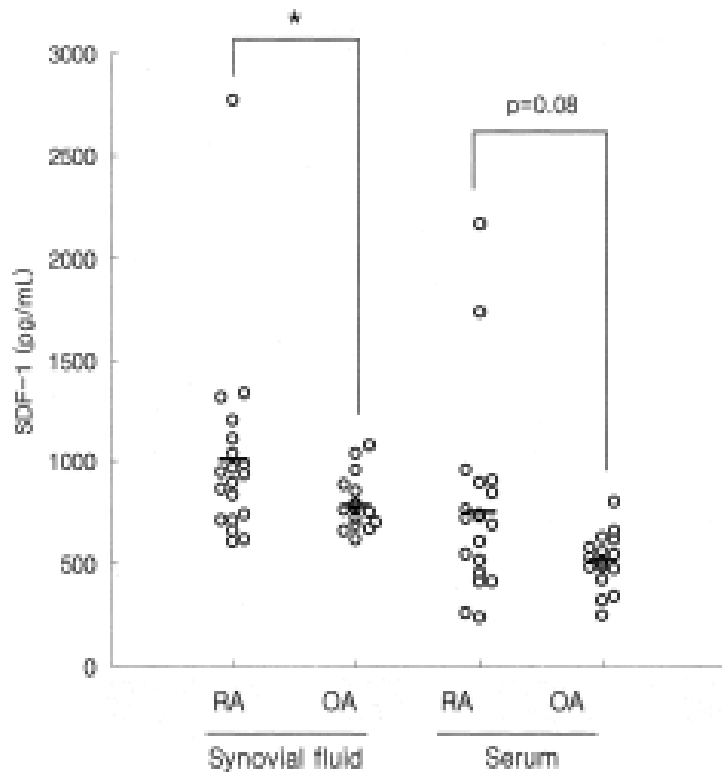
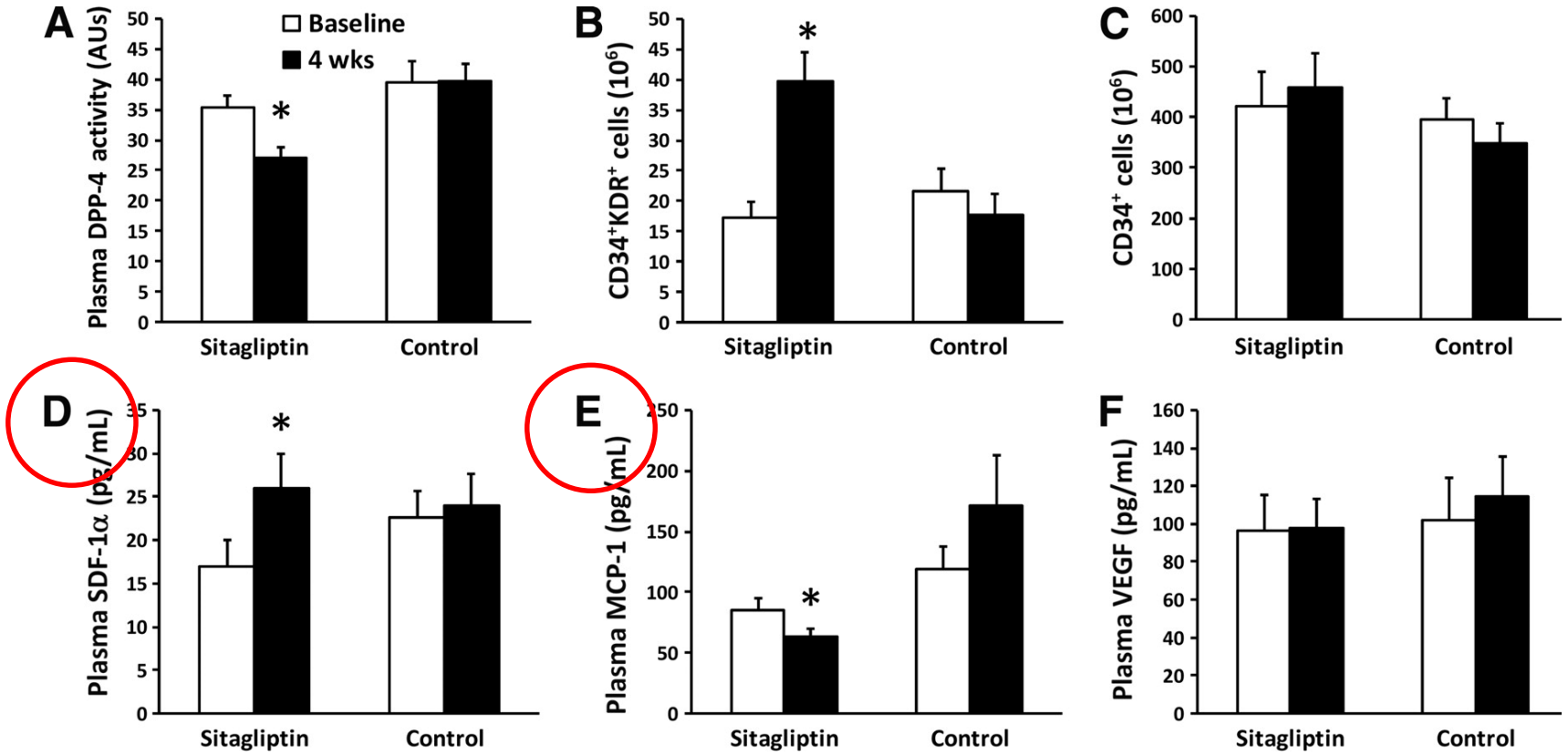


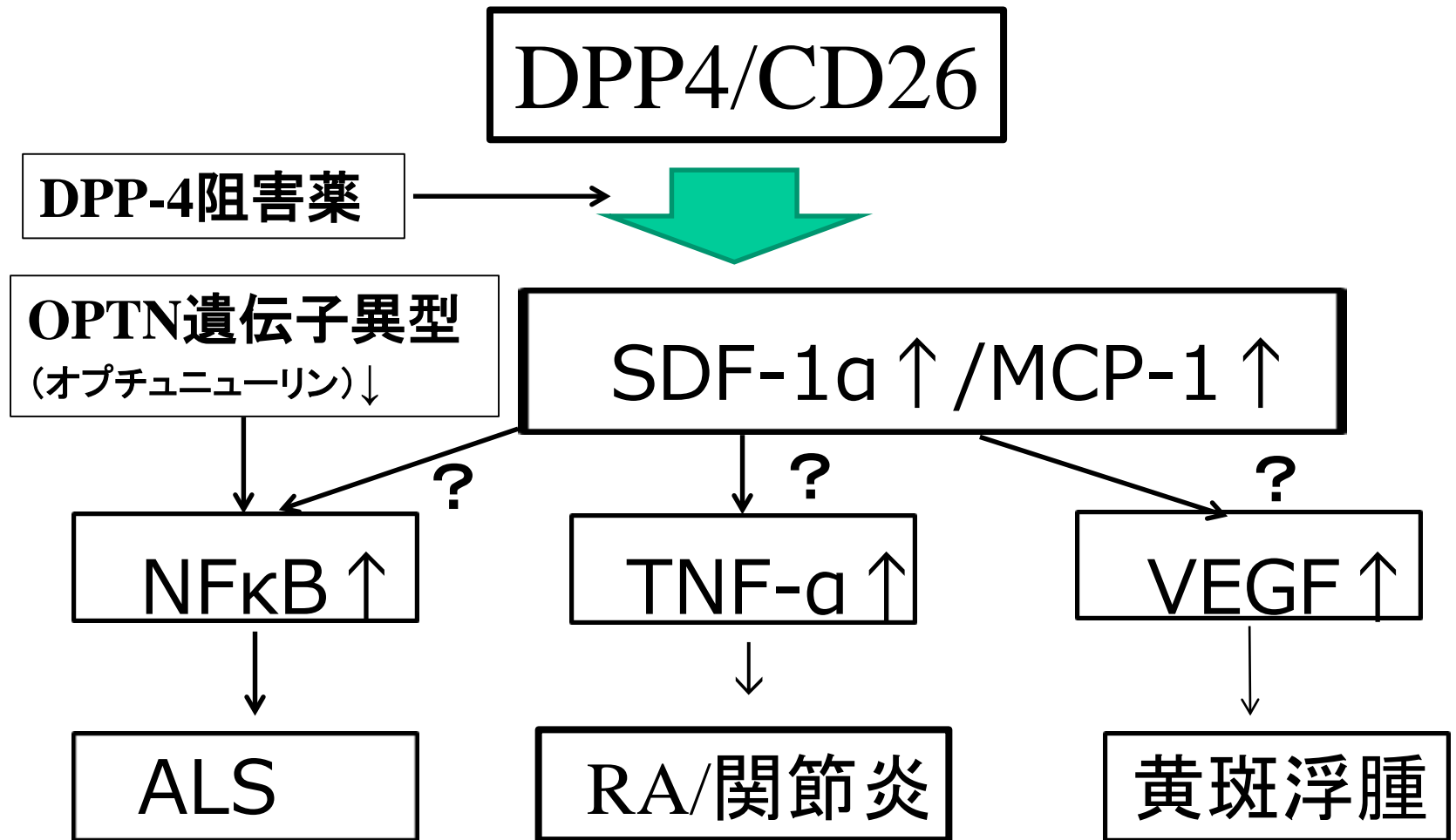
Figure 1. Concentrations of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) in sera and synovial fluid samples from patients with rheumatoid arthritis (RA) and patients with osteoarthritis (OA). SDF-1 concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Each circle represents an individual patient; bars show the mean. * = $P < 0.05$

シタグリプチン投与4週間前後で、血中SDF-1 α が50%増加



Effects of sitagliptin on DPP-4 activity, progenitor cells, and soluble factors. Plasma free DPP-4 activity (A), CD34⁺KDR⁺ EPCs levels (B), CD34⁺ cell levels (C), and concentrations of SDF-1 α (D), MCP-1 (E), and VEGF (F) were determined at baseline and at 4 weeks in the sitagliptin intervention group and in the control group. *P < 0.05.

DPP-4Iとケモカイン・サイトカインの関連？



考察

1. SIT/DPP-4Iを1型糖尿病や自己免疫性疾患を有する症例への処方回避したほうが無難。
2. SITを内服し、多関節炎を合併した症例は少なくない。その一部がRAに移行する可能性がある。
3. SITはRAの発症に関わる可能性があるが、すでに発症している症例の増悪因子かどうかは不明。
4. ALSについてはSIT中止後急速に臨床症状が改善しており、増悪因子の可能性はある。

2009年10月、ヨーロッパリウマチ学会とアメリカリウマチ学会が 共同で新しいリウマチ診断基準を発表。

(ACR/EULAR関節リウマチ分類基準2010)

関節病変	
中・大関節に1つ以下の腫脹または疼痛関節あり	0点
中・大関節に2～10個の腫脹または疼痛関節あり	1点
小関節に1～3個の腫脹または疼痛関節あり	2点
小関節に4～10個の腫脹または疼痛関節あり	3点
少なくとも1つ以上の小関節領域に10個を超える腫脹または疼痛関節あり	5点
血清学的因子	
RF、ACPAともに陰性	0点
RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で低力価	2点
RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で高力価	3点
滑膜炎持続期間	
<6週	0点
≥6週	1点
炎症マーカー	
CRP、ESRともに正常	0点
CRP、ESRのいずれかが異常	1点

合計点数が**6点以上で関節リウマチ確定**と診断する。中・大関節：肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節。小関節：MCP関節、PIP関節、第2～第5MTP関節、第1IP関節、手関節。血清学的因子：RF(リウマチ因子) ACPA(抗CCP抗体) 陰性＝正常上限値以下、陽性・低力価＝正常上限値の1～3倍まで、陽性・高力価＝正常上限値の3倍より大。滑膜炎持続期間：評価実施時に存在する滑膜炎に関して、患者自身の報告に基づく滑膜炎症状(疼痛、腫脹、圧痛)の持続期間。炎症マーカー：正常/異常の基準値は各施設で採用しているものに準ずる。

RA早期診断基準(本邦)

【日本リウマチ学会早期関節リウマチ診断基準(1994年)】

1. 3つ以上の関節で、指で押さえたり動かしたりすると痛みを感じる
2. 2つ以上の関節に炎症による腫れがみられる
3. 朝のこわばりがみられる
4. 皮下結節(リウマトイド結節)がひじやひざなどにみられる
5. 血液検査で赤沈に異常がみられる、またはCRPが陽性である
6. 血液検査でリウマトイド因子が陽性である

上記の6項目のうち、3項目以上にあてはまる場合を早期関節リウマチとし、該当する場合は詳細に経過を観察して、病態に応じて適切な治療を開始する必要がある。

【厚生労働省研究班関節リウマチ早期診断予測基準(2006年)】

1. 抗CCP抗体あるいはIgM-RF・・・2点
2. MRIによる対称性手、指滑膜炎・・・1点
3. MRIによる骨髄浮腫あるいは骨侵食像・・・2点

3項目の合計点数が3点以上であるものを早期RAと診断する。

DPP4と関節リウマチ

関連性を示唆するもの

- リウマチ患者の滑液中のDPP4活性が変形性関節症の患者と比較して減少していた
 - Gotoh et.al. CLIN. CHEM. 35/6, 1016-1018 (1989)
- リウマチ患者の血液中のDPP4タンパク質は増加していた
 - C Muscat et.al. Clin Exp Immunol, November 1, 1994; 98(2): 252-6.
- リウマチ患者の関節液中および血中におけるSDF1- α 濃度は増加していた
 - ARTHRITIS & RHEUMATISM 2007; 56, No. 4., pp 1076–1086
- SDF-1 α 受容体CXCR4に対する特異的抗体により、自己免疫性関節炎モデルマウスの関節炎を抑制
 - *J. Immunol.* 2001;167;4686-4692
- DPP-4KOマウスでは関節炎が悪化
 - Busso N et.al. Am J Pathol. 2005;166:433–42.

関連性をむしろ否定するもの

- 2種類のDPP4阻害剤(Lys(Z(NO₂))-thiazolidid、Ala-Pro-nitrobenzoylhydroxylamine)により関節リウマチモデルラットの炎症を抑制した
 - *Int. J. Immunopharmac.*, Vol. 19, No. 1, pp. 15-24, 1997
- 2種類のDPP4阻害剤(TMC-2A、TSL-225)により免疫賦活剤誘発関節リウマチモデル動物の関節炎を改善した
 - *Immunopharmacology* 401998.21–26

SitagliptinによるSDF-1 α 増加作用

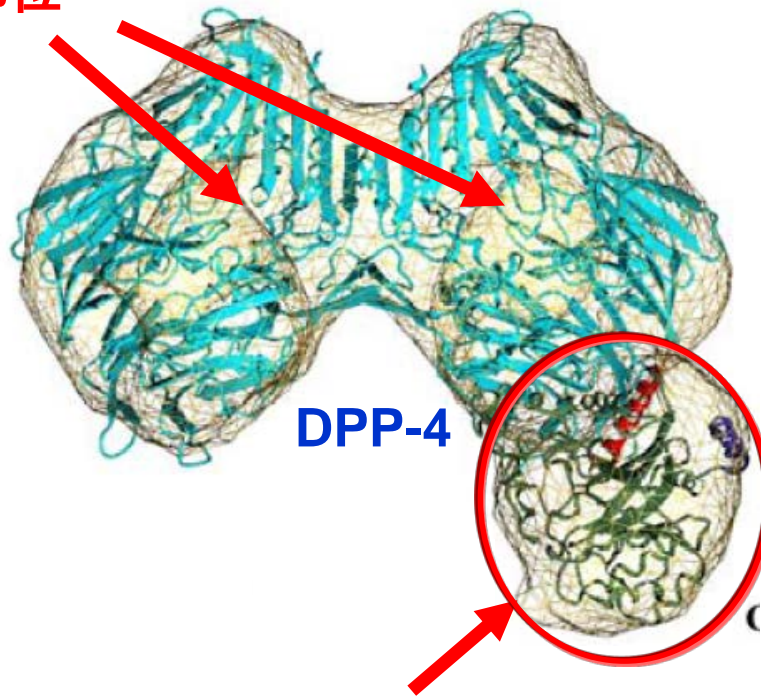
- シタグリプチン投与4週間前後で、血中SDF-1 α が50%増加、内皮前駆細胞数が2倍に増加
 - *Diabetes Care*, Mar 2010; 10.2337/dc10-0187

DPP4 (CD26)と免疫

- DPP4(a.k.a CD26) はTリンパ球の表面抗原である
- DPP4はT細胞の活性化に共刺激分子として関与
 - しかしながら、細胞外のペプチダーゼ領域を欠失した変異体でもT細胞の活性化能を保持する。DPP4活性とは分離できる
 - Huhn J et.al. Immunol Lett 2000; 72:127-132
 - DPP4 KO, DPP4阻害薬投与マウスのT細胞の機能に障害は見られない(一次応答、2次応答正常)
 - Vora et.al. BMC immunology 2009, 10:19
 - **ただし免疫反応性についてはDPP4KOマウスは血清IgGが野生型の1/3しか反応しない。またIL-4,IL-2も低下**
 - Pi-Sunyer FX et al..2Diabet Res Clin Pract.2007;76:132-8
- DPP4 KOは感染症にかかりやすいといった事例の報告なし
- ADA(アデノシンデアミナーゼ)に結合する
 - ADA KOマウスは重度の免疫不全を呈する
 - ADAの結合領域とペプチダーゼ領域は異なる
 - Hühn J et.al. Cell Immunol. 1999 Feb 25;192(1):33-40.

DPP-4阻害薬とADAは、 それぞれDPP-4の別の部位に結合する

DPP-4阻害薬の
結合部位



ADA (アデノシンデアミナーゼ)

Ludwig K et al. Biochem Biophys Res Commun 2004;313:223-9.

Rasmussen HB et al. Nat Struct Biol 2003;20:3-5.

リウマチ患者の滑液中のDPP4活性が
変形性関節症の患者と比較して減少していた

Table 1. Peptidase Activities (Mean \pm SE) in Synovial Fluids from Patients with RA and OA

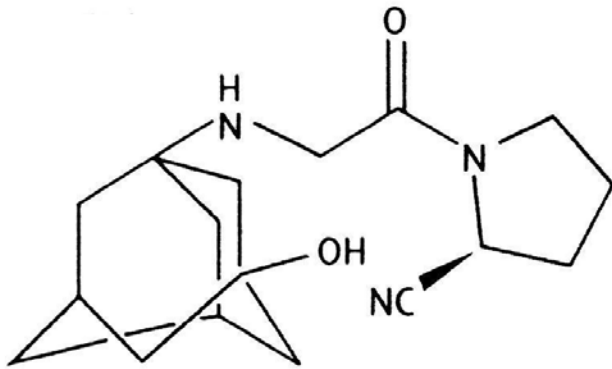
Mean (\pm SE) activity, mU per gram of protein (and range)

Group	No. samples	DPP II	DPP IV	PPCE	(DPP II/DPP IV) \times 100
RA	30	47.0 \pm 3.6 (14.4–84.2)	548.6 \pm 28.3 (348.3–958.0)	66.6 \pm 7.4 (24.2–159.7)	8.82 \pm 0.74 (2.67–17.91)
OA	30	32.3 \pm 2.3*	702.6 \pm 41.2*	60.0 \pm 4.0 (19.9–101.0)	4.77 \pm 0.39** (2.54–12.39)

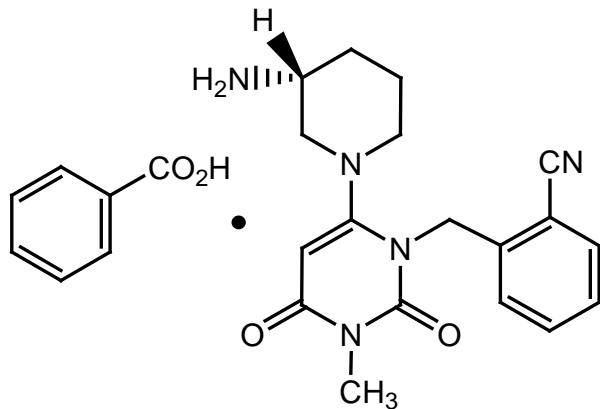
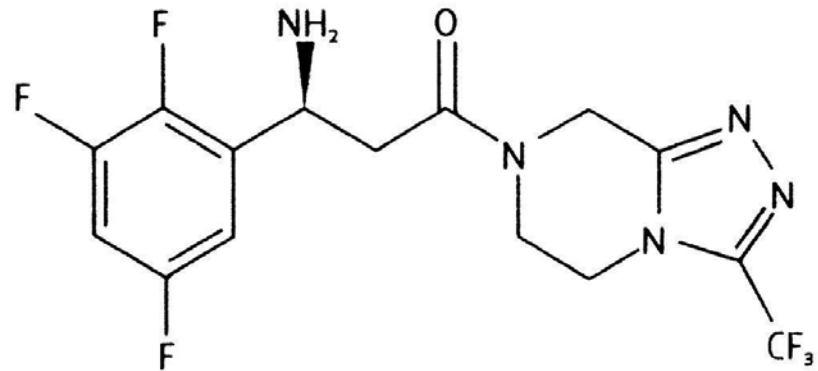
Significant differences indicated between RA and OA at * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$.

Incretin增強藥 (DPP-4阻害藥)

Vildagliptin



Sitagliptin



Alogliptin

SITの副作用について

DPP-4はインクレチン以外の基質をもつ酵素であり、これを阻害するのがDPP-4Iである。



インクレチン以外の基質：炎症性サイトカイン、ケモカインなど。



炎症や免疫系への影響が考えられる。