

雙基胜肽酶抑制劑引發類天疱瘡之病例

陳強儀 卜宜芝 蔡承烜

摘要：雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)是臨床上廣泛使用的口服血糖藥物，具有很高的安全性。然而其仍然可能發生罕見且嚴重的藥物不良反應。本案例是一位 76 歲男性病人，因為皮膚反覆水泡而入院，經進一步之詳細藥史檢視後，高度懷疑為藥物相關類天疱瘡(drug-related bullous pemphigoid)，經抗基底膜抗體(anti-basement membrane zone antibody, Anti-BMZ Ab)檢驗仍然無法確定診斷。進一步進行皮膚切片(skin biopsy)與病理免疫螢光檢查(immunofluorescence)報告後，與皮膚科及病理科醫師討論完後才確定診斷為類天疱瘡，並依據症狀給予用藥治療後改善。臨床上許多的疾病，診斷上賴於身體評估或單純血液檢驗是不足的，經常需要進一步釐清用藥史甚至進行組織切片，並與多專科醫師共同討論，才可以得到正確的診斷給予及時的治療。

關鍵詞：雙基胜肽酶抑制劑，糖尿病，類天疱瘡，皮膚切片，免疫螢光檢查

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:434-8) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0005

前言

皮膚產生水泡、糜爛或各種非特異性皮膚症狀之疾病有很多種，需由實驗室檢查來確定診斷[1]，老年、有多重共病合併使用雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)之患者，類天疱瘡之機率會增加 2.2 倍。近 20 年盛行率有逐漸上升，從 1.9 倍上升到至 4.3 倍[2,3]，與 DPP-4i 及高齡化相關[1]。

典型的臨床表現會出現水泡與糜爛，亦可能出現搔癢或非特異性類濕疹的皮膚症狀[1]。以皮膚切片(skin biopsy)與直接免疫螢光檢查(direct immunofluorescence, DIF)能確定診斷[4]。確立診斷後需停用 DPP-4i[5]，依皮膚症狀使用局部類固醇、口服類固醇與免疫調節效用之 doxycycline 治療[6]。類天疱瘡之死亡與發病年齡高、延遲診斷、多重用藥相關，常因相關併發症引發死亡[7]，及時評估與診斷很重要。

本文為 1 位 76 歲男性並具多重共病之案例，因血糖控制不佳就醫，住院後發現皮膚反覆水泡發生，以下我們將詳細描述此病人臨床表現、診斷方

式及治療過程，藉此期能讓第一線醫護人員了解，在臨床不常見與容易錯失診斷良機的疾病，以提升早期診斷與治療，並降低死亡率。

病例報告

病人為 76 歲男性，過去病史為腦血管中風、心臟衰竭、冠狀動脈疾病、高血壓、糖尿病、慢性阻塞肺部疾病約 10 年，近 8 年因慢性腎臟疾病接受血液透析，近 2 年身體功能退化後臥床，居住在護理之家。入院前 2 週攝取較多糖份食物與血糖值偏高，就診後增加口服降血糖藥物使用。此次因突發意識改變與呼吸喘送醫，安排入院治療。近半年陸續有皮膚反覆水泡，就醫後給予外用藥膏 Neomycin 擦拭，但水泡並未改善。

經檢驗與影像判讀後診斷為肺部感染、低血糖，疑似因血糖用藥過量與體表多處水泡安排住院。住院後給予經驗性抗生素 cefepime 治療肺部感染，因低血糖暫停使用口服降血糖藥，維持鼻胃管灌食與監測血糖數值，檢測糖化血色素為 8.0%，感染、血糖穩定與呼吸型態和意識恢復穩定，給予

國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部整合醫學科

受文日期：2023 年 9 月 20 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

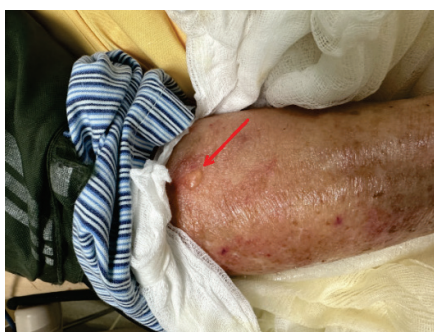
通訊作者聯絡處：陳強儀，國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部整合醫學科，台北市中山南路 7 號 整合醫學科 7A 病房。E-mail: chiangyichen@ntuh.gov.tw, a865292@gmail.com



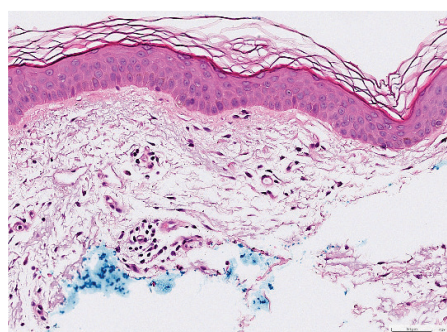
圖一：入院第 2 天-臀部



圖三：使用 Linagliptin 1 週後-左前臂



圖二：入院第 2 天左手水泡



圖四：皮膚病理切片-40 倍鏡

口服降血糖藥 repaglinide 使用。理學檢查發現皮膚多處水泡，多分布於雙上肢與軀幹，佔身體皮膚表面積(body surface area, BSA)約 10%(圖一、二)。

因皮膚反覆產生水泡，與皮膚科醫師共同討論後，因個案近半年使用口服降血糖用藥 linagliptin(DDP-4i)，疑似為藥物導致之類天疱瘡，給予類固醇藥物(predonine 10mg BID)治療與口服 doxycycline 使用，未進行皮膚細菌培養。左手水泡皮膚切片之病理組織結果為水腫性水疱(edema blister)，同時檢視近半年外院檢測抗基底膜抗體(anti-basement membrane zone antibody, Anti-BMZ Ab)為 1:80 陽性，於住院期間再次檢驗 anti-BMZ 為 1:10 陰性，因皮膚病理組織初步排除為類天疱瘡，故停止使用類固醇藥物與口服 doxycycline，皮膚無新水泡產生。血糖值逐漸升高，將口服短效促進胰島素分泌劑(insulin secretagogue)repaglinide 更改為 linagliptin。使用 linagliptin 1 週後，全身皮膚之水泡變嚴重(圖三)，與皮膚科醫師討論後，考量與使用 linagliptin 相關、故停止使用 linagliptin，更改回 repaglinide。

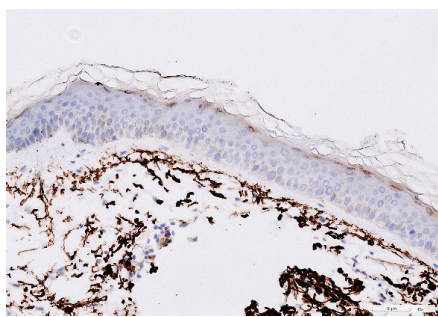
依據皮膚切片(圖四)，以免疫組織化學染色法(immunohistochemistry, IHC)(圖五)與進一步 DIF(皮膚科未留存照片)顯示為類天疱瘡，IgG 與 C3 呈現線性基底膜區，以 C4d 染色顯示沿基底膜區域沒有沉積，以 DIF 確定診斷為類天疱瘡，與使用 DDP-4i 相關，通報 DDP-4i 之藥物不良反應。

後續給予皮膚使用局部類固醇藥物(clobetasol cream)、口服類固醇(predonine 15mg BID)與 doxycycline 治療，停止 linagliptin 使用及上述治療後皮膚水泡大幅地改善(圖六)。在肺部感染與皮膚控制穩定下，逐漸減量口服類固醇劑量(predonine 10mg QD、5mg QN)、返回原護理之家照護，個案持續於本院皮膚科門診定時回診追蹤中，經由目前門診紀錄無水泡復發之情形。

討論

一. 類天疱瘡之流行病學與臨床表現

類天疱瘡(bullous pemphigoid)是一種罕見的自體免疫性水疱，致病機轉為自體抗體攻擊真皮表



圖五：IHC，以 C4d 染色



圖六：停 linagliptin 10 天後-左前臂

皮連接處半胞橋小體 (hemidesmosomes) 中的 BP180 (BPAG2) 與 BP230 (BPAG1)，而造成表皮基底膜和基底膜的連結，而產生皮膚水疱[1]。

類天疱瘡主要發生於老年、女性與多重共病之患者[2]，類天疱瘡患者常見慢性疾病包括高血壓、糖尿病和牛皮癬；死亡風險與發病年齡高、延遲診斷、糖尿病合併症及多重用藥相關[7]。皮膚之表現在臉部、軀幹與四肢，老年人的類天疱瘡表現會出現水疱、糜爛、結痂及全身出現紅斑[4]。出現水疱之前，通常會出現前驅症狀，特徵為嚴重瘙癢或非特異性皮膚症狀，包括濕疹、蕁麻疹、丘疹或被抓破的病灶[1]。20 到 30% 的類天疱瘡患者沒有發生水疱，導致延遲正確診斷[4]。類天疱瘡之症狀嚴重度，與治療的副作用皆會造成死亡率增加，故臨床上需對此疾病有高度警覺。

本個案為 76 歲男性長者，性別雖不在高盛行率之流行病學，但其年齡與本身之慢性疾病為好發族群。初期臨床表現之非特異性皮膚症狀為濕疹與被抓破的病灶，分佈在常見之軀幹與四肢，並沒有典型的水疱。

二. 類天疱瘡之診斷

類天疱瘡需依靠臨床病史與理學檢查去鑑別，要與其他水疱性疾病作區分，初步診斷可以血清學 (serological assays) 之 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 檢測血清或水疱液體中是否有抗基底膜抗體 (anti-BMZ Ab)，此抗體會造成皮膚底層之破壞[1,4]。若檢測中無法針對檢體有效地做吸附測定，可能會無法測得抗體而有效診斷。進一步診斷方法包括皮膚切片、直接免疫螢光檢查 (direct immunofluorescence, DIF) 與 H&E 染色 (hematoxylin-eosin staining)[1,4]。DIF 為類天疱瘡診斷的黃金標準，水疱形成於表皮下，且含有大量嗜酸性細胞浸潤，可看到 IgG 或 C3 在皮膚的真皮與表皮交界處，也會發現 IgE 上升[4]。

本個案依據臨床病史病程與身體檢查，高度懷疑為類天疱瘡。Anti-BMZ Ab 檢驗呈現陰性，且初步皮膚切片結果為水腫性水疱 (edema blister)，並未診斷類天疱瘡，但在服用 DPP-4i 後，其皮膚狀況又開始出現新的水泡，再次檢驗 anti-BMZ Ab 仍呈陰性，同時以皮膚切片進行 DIF 後確定診斷類天疱瘡，故在臨床表現高度懷疑為類天疱瘡時，血清抗原測定的結果不一定準確，若病情反覆發生或治療效果不佳時，應及早進行皮膚切片與 DIF 加以診斷。

三. 類天疱瘡與雙基胜肽酶抑制劑

有超過 60 種藥物會誘發類天疱瘡，包括抗生素、利尿劑、血壓藥、抗 TNF- α 藥物、DDP-4i 和疫苗，以 DDP-4i 引發類天疱瘡的風險最高[4]。DDP-4i 與類天疱瘡的病理機制仍未明確，DDP-4i 是一種細胞表面纖溶酶原受體 (cell-surface plasminogen receptor)，可激活纖溶酶原 (plasminogen) 形成纖溶酶 (plasmin)，增加嗜酸性細胞趨化因子 (eotaxin) 的活性及促發炎細胞因子 (proinflammatory cytokines)，導致皮膚嗜酸性粒細胞 (eosinophils) 被激活和水疱形成[5]。使用 DDP-4i (vildagliptin、sitagliptin、linagliptin) 與糖尿病患者發生類天疱瘡的風險皆顯著增加近 3 倍[1]，其中以 vildagliptin 風險的相關性最強[4,5]，且男性風險大於女性[5]，老年患者接受 DDP-4i 治療後與發生類天疱瘡相關，在老年患者開立 DDP-4i 時，須密

切觀察是否有皮膚病灶[2]。出現類天疱瘡時，應立即停用 DDP-4i，停藥後會有明顯改善[5]。若皮膚未改善，建議以局部類固醇為類天疱瘡的第一線治療，對治療有耐受性時可增加使用口服低劑量的 prednisolone，在輕度至中度類天疱瘡患者合併使用 doxycycline，亦可改善皮膚症狀[6]。

本個案為糖尿病病患有多重共病之老年病人，近半年開始服用 DDP-4i 後出現全身之皮膚水泡，在停藥後皮膚狀況改善，但未於第一時間確診類天疱瘡，而續服用 DDP-4i 下，四肢與軀幹之皮膚又出現水泡，經皮膚切片之 DIF 確定診斷類天疱瘡，且判定與 DDP-4i 相關，並進行藥物不良反應通報。治療方式以給予局部類固醇用藥、口服低劑量 prednisolone 與口服 doxycycline，臨床皮膚表現明顯改善。在整體狀況治療穩定後，安排返回原護理之家照護，並於本院皮膚科門診追蹤。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, et al. Association of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use with risk of bullous pemphigoid in patients with diabetes. *JAMA Dermatol* 2019;155:172-7.
2. Thewjitcharoen Y, Wanothayaroj E, Thammawiwat C, et al. Clinical features and outcomes of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid (DPP4i-associated BP) in Thai patients. *Case Rep Endocrinol* 2020;2020:8832643.
3. Wu CY, Wu CY, Li CP, et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:1-10.
4. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunology* 2019;10:1238.
5. Kridin K, Bergman R. Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: Estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol* 2018;154:1152-8.
6. Kimura K, Kawai K. Doxycycline as an initial treatment of bullous pemphigoid in Japanese patients. *J Cutan Immunol Allergy* 2020;3:80-5.
7. Meijer JM, Diercks GF, de Lang EW, et al. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2019;155:158-65.

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DDP-4i) Associated Bullous Pemphigoid

Chiang-Yi Chen, Yi-Chih Pu, Cheng-Hsuan Tsai

Abstract: Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (DDP-4i) is a clinically widely used oral hypoglycemia agents with high safety. However, rare and serious adverse drug reactions can still occur. This case is a 76-year-old male patient who was admitted to the hospital for recurring bullous. After a detailed review of his medication history, drug-related pemphigoid (bullous pemphigoid) was highly suspected. We checked several times of serum antibody, a definitive diagnosis could not be established. After the skin biopsy and direct immunofluorescence (DIF), discussed with the dermatologist and pathologist, bullous pemphigoid was diagnosed. The patient's condition improved with appropriate treatment based on the symptoms. For many clinical diseases, the diagnosis of many diseases often requires more than physical assessment or simple blood tests. It often involves clarifying medication history or tissue biopsy, and collaborating with multiple specialists to reach a correct diagnosis and provide timely treatment.

Key Words: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, diabetes mellitus, bullous pemphigoid, skin biopsy, immunofluorescence

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:434-8) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0005

Multidisciplinary Medicine, Department of Intern Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Received: September 20, 2023

Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Chiang-Yi Chen, Multidisciplinary Medicine, Department of Intern Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: chiangyichen@ntuh.gov.tw, a865292@gmail.com