

症例検討

生物学的製剤治療により難治性の掌蹠膿疱症を誘発した

RA 症例

近藤リウマチ・整形外科クリニック

近藤 正一

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤により飛躍的に進歩した。しかし、生物学的製剤は強力に炎症性サイトカインを抑制するため、感染症等の重篤な副作用に注意が必要である。また、サイトカイン抑制によりそのバランスが崩れ、時に理論的には効果があるはずの乾癬や掌蹠膿疱症様皮疹が出現することがある。サイトカイン阻害剤である生物学的製剤は慢性炎症性皮膚疾患である乾癬の治療薬となり、実際 TNF- α 阻害剤のインフリキシマブ・アダリムマブは既に乾癬治療薬として保険適用となっている。

このように、生物学的製剤により本来効果があるべきはずの病態が出現することを paradoxical reaction, 「逆説的反応」と呼ばれている¹⁾。乾癬以外のパラドックスとしてループス様症候群、サルコイドーシス等の肉芽腫性疾患の出現が報告されている。

当クリニックで生物学的製剤治療中に乾癬または掌蹠膿疱症を発症した症例は4例 (表1) あり、このうち皮膚症状治療に長期間を要した一例を報告する。

表1、当クリニックにおける
生物学的製剤による乾癬・掌蹠膿疱症様症例

症例	皮膚病変発症年齢	性	RF	抗CCP抗体	Stage	投与した生物学的製剤	皮膚病変	治療	皮膚の経過	最終のRA治療
1	54	女	+	+	II	ETN→ADA*	掌蹠膿疱症	PSL・外用剤	回復	MTX
2	51	女	-	-	I	ETN*→TCZ*	掌蹠膿疱症	VitH・外用剤	未回復	TOF 皮膚も回復
3	49	女	-	-	II	ADA*	乾癬	PSL・外用剤	未回復	TOF 皮膚も回復
4	77	女	-	?	II	ADA→CPZ →ABT→TCZ*	掌蹠膿疱症	TOF	回復	TOF

*皮膚病変発症

症例提示

症例 2 51 歳、女性、血清陰性 RA

現病歴

2005 年 12 月 右膝関節腫脹出現。

2006 年 1 月 当クリニック初診。右膝関節腫脹あり。RF(-)、抗 CCP 抗体(-)、CRP 7.6mg/dl

MMP-3 477。右膝関節炎としてブシラミン 100mg/日投与し関節内にステロイド注入する。関節液の細菌培養は陰性だった。

10 月 左足部に腫脹出現。血清陰性 RA と診断し MTX4mg/週併用開始。その後経過良好となる。

2010 年 3 月 左手指腫脹と両膝関節炎が再燃。エタネルセプト 25mg/週併用開始し再び寛解状態となる。

2011 年 8 月 エタネルセプト投与 18 ヶ月目で左手掌に膿疱出現し、両手掌、足底に広がる。また両手、両足の爪周囲に発赤が出現。

9 月 皮膚科にて掌蹠膿疱症と診断されビタミン H 5g/日とステロイド外用剤にて治療開始となる。図 1、に発症時の手掌を示す。
エタネルセプトは中止とする。

図1-1 症例2、女性、51歳、RF(-)、抗CCP抗体(-)



2011 年 11 月 RA が悪化し MTX10mg/週に増量する。

掌蹠膿疱症は悪化と軽快を繰り返し慢性的に経過する。

2013年3月 再びRAが悪化したためトシリズマブを点滴投与するが、沈静化した掌蹠膿疱症が悪化したため中止とする。

8月 RA悪化のためJAK阻害剤のトファシチニブ10mg/日を内服開始する

9月 RAは寛解し、掌蹠膿疱症も消失した。皮膚科治療は中止となった。

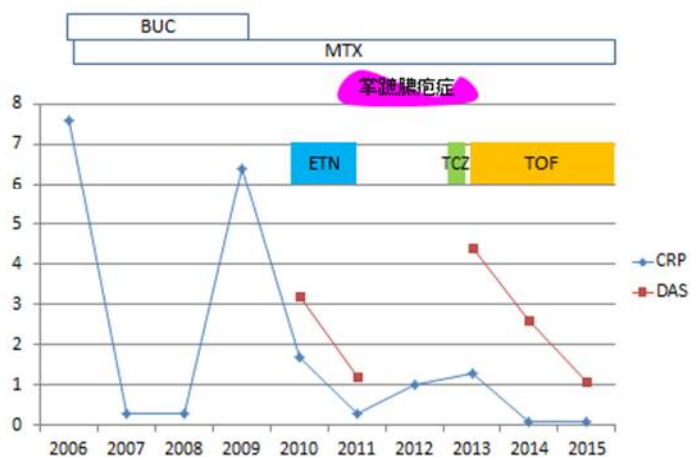
2014年12月 RAはトファシチニブで寛解を維持し、掌蹠膿疱症も再発なし。図2に現在の手掌を示す。

図2 症例2、女性、51歳、RF(-)、抗CCP抗体(-)



症例2の治療経過と掌蹠膿疱症症状を図3にまとめて示す

図3 症例2、女性、51歳、RF(-)、抗CCP抗体(-)



生物学的製剤治療による乾癬、掌蹠膿疱症についての設問

1. 生物学的製剤治療による乾癬及び掌蹠膿疱症の皮膚症状の特徴は？

2. 生物学的製剤治療による乾癬、掌蹠膿疱症の発症機序は？

3. 生物学的製剤治療中に発症した乾癬、掌蹠膿疱症の治療は？

[解説]

1. 生物学的製剤治療による乾癬及び掌蹠膿疱症の皮膚症状の特徴は？

Collamer らの TNF- α 阻害剤による乾癬様皮疹 207 例の報告では、皮疹の形状は 207 例中、膿疱型 56%、局面型 50%、滴状型 12%、で膿疱型が最も多い²⁾。膿疱型では多くが掌蹠膿疱症に皮疹が出現している。また、局面型に膿疱型の皮疹が混在するなど皮疹の形態や部位が変化する場合が多い。

TNF- α 阻害剤による乾癬の出現頻度は英国の大規模前向き試験で 9826 例の RA 患者中 25 例に乾癬の新規出現を認めている³⁾。これらの報告では、発生頻度は 1 年間に 1000 人当たり 1.04 人の発症となっている。発生率は約 0.1%となる。

表 2 に我が国の生物学的製剤による乾癬、掌蹠膿疱症発生状況を示す。

表2. 我が国における生物学的製剤投与における乾癬・掌蹠膿疱症の発症例

製剤	商品名	市販後全例調査の乾癬	市販後全例調査の掌蹠膿疱症	市販後の乾癬・掌蹠膿疱症
インフリキシマブ [®] IFX	レミケード [®]	0	0	20例 (RA4例)
エタネルセプト [®] ETN	エンブル [®]	6/13,894例 (0.04%)		
アダリムマブ [®] ADA	ヒュミラ [®]	7/7740例 (0.09%)		18例
ゴリムマブ [®] GLM	シンホニー [®]	2/5137例 (0.04%)	0	
セルトキシマブ [®] CZP	シムシア [®]	1/2656例 (0.04%)		
トリスマブ [®] TCZ	アケテムラ [®]	3/8080例 (0.04%)		
アバセプト [®] ABT	オレンシア [®]	7/3985例 (0.18%)	0	

2. 生物学的製剤治療による乾癬、掌蹠膿疱症の発生機序は？

もともと乾癬は外傷や感染症をきっかけにインターフェロン α (IFN- α) が皮膚局所に浸潤した形質細胞様樹状細胞から産生され、T 細胞を刺激誘導して皮疹が形成される。TNF- α と IFN- α には相互作用があり TNF- α は IFN- α の産生を抑制している。したがって、生物学的製剤投与により TNF- α の産生が抑制され、このバランスが崩れて IFN- α の産生が亢進することで皮疹が出現するとの説が有力である。

このほかの説として、①乾癬性関節炎で皮膚症状が先行し、生物学的製剤投与により皮膚症状が明らかになったとする説。②生物学的製剤投与により易感染性となり、薬剤の過敏反応により発症するとする説。③生物学的製剤の頻回投与による T 細胞の再活性化により発症するとする説等がある。

3. 生物学的製剤治療中に発症した乾癬、掌蹠膿疱症の治療は？

まずは、原因となる生物学的製剤の中止で多くの皮疹は消失するといわれているが、中止しても症例 2 の如く皮疹は長期化する例もある。

他方、軽症例では生物学的製剤は中止せず継続のままで、皮膚症状の治療を行うこともある。また、生物学的製剤の変更も治療の一方法である。これにより約半数が、皮膚症状が改善するとされている。

著者は、トファシチニブを使用して速やかに乾癬、掌蹠膿疱症が消失した経験から、生物学的製剤に伴う乾癬、掌蹠膿疱症発症例 4 例中 3 例にトファシチニブを投与した。3 例とも RA 経過も良好で皮膚症状の再燃はない。トファシチニブは I 型インターフェロン (TNF) の炎症細胞受容体からの情報伝達を阻害することから有力な治療法と考える。また RA コントロールにも有用である。しかし、3 例中 1 例にトファシチニブを中断した時皮膚症状の再燃傾向を認めた。乾癬、掌蹠膿疱症の治療としてのトファシチニブ投与は継続が必要かもしれない。今後の検討課題である。

文献

- 1) 朝比奈昭彦：TNF- α 阻害薬. 皮膚臨床,54:1503-1509. 2012
- 2) Collamer AN, et al: Semin Arthritis Rheum,40:233-240,2010
- 3) Harrison MJ et al:Ann Rheum Dis,68:209-215,2009