

TNF 阻害剤による逆説的副作用の病態と治療

九州大学病院別府病院 リウマチ・感染症内科

三喜 弘喜

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

TNF 阻害剤による逆説的副作用とは、本来は TNF 阻害剤で改善するはずの炎症性疾患が TNF 阻害剤治療開始後に新規発症または増悪する現象である。広義には薬剤性の自己免疫病態（薬剤性ループス様症候群など）が含まれる。表 1 のように様々な病態が報告されている。各病態の頻度は少なく、明確な分類基準や治療指針はない。従って、個々の症例・病態に応じて治療を行う必要がある。以下にそれぞれの病態について概説する。

A. TNF 阻害剤による逆説的副作用の各病態

1. 乾癬

デンマークのレジストリ研究では、乾癬の発症は csDMARDs 群で 3.0 (95%CI, 2.9-3.2) / 1,000 patient-years に対して、TNF 阻害剤群で 7.8 / 1,000 patient-years (95%CI, 7.5-8.9) と TNF 阻害剤群で多くみられる。TNF 阻害剤による逆説的副作用の中で最も頻度が多い病態である。他の標的の生物学的製剤と比較しても TNF 阻害剤では乾癬のリスクが高く、特に膿疱性乾癬の発症が多い¹⁾。本邦の保険情報を用いた検討では、乾癬の発症は TNF 阻害剤間で有意な頻度の差はない²⁾。

TNF 阻害剤治療開始後に乾癬を発症した症例報告 207 例のシステマティックレビューでは、原疾患は 43% が関節リウマチ、26% が血清陰性脊椎関節症、20% が炎症性腸疾患、乾癬発症時の平均年齢は 45 歳で、膿疱性乾癬 (56%)、尋常性乾癬 (50%)、滴状病変 (12%) で 15% が複数のタイプの病変を有していた。66% の症例は乾癬の治療を行うことで、TNF 阻害剤を継続できていた³⁾。

関節リウマチと脊椎関節炎を対象としたトルコ近郊の 17 施設のレジストリ研究では、TNF 阻害剤を投与された 2867 例の関節リウマチ患者と 5316 例の脊椎関節炎患者のうち、136 例 (1.66%) が乾癬と診断され、内 60% は初回の生物学的製剤であった。生物学的製剤投与開始からの期間は中央値 12 ヶ月 (範囲 1~132 ヶ月、平均 21 ヶ月)、最も頻度の高い型は膿疱性乾癬 (60.3%) と掌蹠膿疱症 (30.9%) で 92.6% を占めた。73.2% の症例では、生物学的製剤のスイッチが選択され、TNF 阻害剤が 46.03%、TNF 阻害剤以外が 26.9% であった。別の TNF 阻害剤間のスイッチ症例のうち進行を示したのはわずか 5.17% であった。脊椎関節炎では、乾癬発症例で喫煙者が有意に多かった (オッズ比: 2.0, 95%信頼区間: 1.05-3.81, $p = 0.003$)⁴⁾。

強直性脊椎炎のシステマティックレビューでは、TNF 阻害剤治療を受けた 7491 例の 0.5-1% に乾癬が認められた。TNF 阻害剤開始 2-11 ヶ月後に乾癬を発症し、TNF 阻害剤中止により良好に改善した⁵⁾。

以上より TNF 阻害剤治療中には TNF 阻害剤の種類や原疾患に関わらず乾癬を発症する可能性があり、疑わしい皮膚症状が出現した際には皮膚科へのコンサルトが推奨される。

2. 化膿性汗腺炎

思春期以降に発症する慢性炎症性皮膚疾患であり、体内のアポクリン腺分布領域に痛みを伴う深在性の炎症性病変を生じる。IL-17 や TNF- α などのサイトカイン産生の増加と不均衡が化膿性汗腺炎の病態形成に関与

表 1. TNF 阻害剤による逆説的副作用

皮膚	乾癬 (尋常性 / 滴状 / 膿疱性 / 掌蹠膿疱症を含む)・乾癬様皮疹 化膿性汗腺炎 白斑・円形脱毛症 自己免疫性水疱性疾患
眼	ぶどう膜炎 強膜炎
消化管	新規発症 / 増悪の炎症性腸疾患 (Crohn 病・潰瘍性大腸炎)
全身性肉芽腫性疾患	サルコイドーシス様反応 (肺・皮膚・眼・リンパ節など)
血管	血管炎 (主に皮膚の白血球破砕性血管炎など、紫斑、皮下結節、皮膚潰瘍など)
関節・筋骨格	関節炎の新規出現や増悪

している。近年、生物学的製剤治療中に化膿性汗腺炎が報告されており、IL-12/23 阻害剤、IL-17 阻害剤でも報告があるが、TNF 阻害剤（特に adalimumab）での報告が最も多い⁶⁾。

TNF 阻害剤治療開始後に化膿性汗腺炎を発症した症例報告のシステマティックレビューでは、34 例（アダリムマブ 21 例、インフリキシマブ 9 例、エタネルセプト 4 例）が示されている。TNF 阻害剤開始から化膿性汗腺炎発症までの中央値は 12 ヶ月（範囲 1-72 ヶ月）であった。TNF 阻害剤の中止または異なる治療標的の生物学的製剤へのスイッチは、維持療法や TNF 阻害薬間のスイッチと比較して、臨床的改善および完全寛解が良好であった。稀な病態であるが、サイトカインの不均衡で生じると考えられており、生物学的製剤（特に TNF 阻害剤）治療中には注意すべき副作用である⁷⁾。

3. 脱毛症

脱毛症の原因としては、主として 3 つの病態が考えられている。1) 乾癬に伴う炎症性脱毛；脱毛の中で本病態が最も多い。乾癬に準じた対応を行う⁸⁾。2) 円形脱毛症；エタネルセプト治療群で円形脱毛症の発症頻度が高い。治療方針は基礎疾患のコントロールの状態と脱毛の病勢、重症度で個別に判断する⁹⁾。3) 薬剤性ループス様症候群に伴うびまん性脱毛；薬剤性ループス様症候群については後述する¹⁰⁾。

4. 白斑症

韓国の保険データを用いた 10 年のコホートでは、TNF 阻害剤群で白斑リスクが約 2 倍（HR 1.99）、発生率は 5.9 / 10,000 patient-years（非 TNF 阻害剤群 2.5 / 10,000 patient-years）であった。40 歳未満とエタネルセプト群で白斑の発生リスクが高かった。治療は原疾患の活動性と白斑の病勢・重症度で個別に判断する⁹⁾。

5. ぶどう膜炎

多くは前部ぶどう膜炎（虹彩炎）だが、中間部・後部、強膜炎などの眼炎症も報告されている。ぶどう膜炎は感染症や原疾患に伴っても起こるため、他の病態の除外が重要である。特に結核/梅毒/サルコイドーシス、ヘルペス性前部ぶどう膜炎等を除外する。TNF 阻害剤の中でエタネルセプトでの報告が相対的に多い¹¹⁾。

脊椎関節炎での比較研究でも、エタネルセプトはアダリムマブなどに比べ新規前部ぶどう膜炎が多い（開始後 2 年で ETN 26.4% vs ADA 6.3%; $p = 0.024$ ）。インフリキシマブとアダリムマブ間では有意な差はない。また前部ぶどう膜炎の既往はリスク因子となる¹²⁾。

グルココルチコイド点眼、散瞳薬点眼、グルココルチコイド全身投与、エタネルセプト加療中の場合は、インフリキシマブやアダリムマブ等へスイッチを検討する¹¹⁾。

6. 炎症性腸疾患

デンマークのコホート研究で TNF 阻害剤治療を受けた 17,018 名、TNF 阻害剤治療を受けていない 63,308 名が解析されている。治療中に Crohn 病 (CD) および潰瘍性大腸炎 (UC) と診断されるリスク（調整ハザード比）はエタネルセプト; CD 2.0 [95% CI: 1.4-2.8] , UC 2.0 [95% CI: 1.5-2.8] 、インフリキシマブ; CD 1.3 [95% CI : 0.8-2.2] , UC 1.0 [95% CI : 0.6-1.6] 、アダリムマブ; CD 1.2 [95% CI : 0.8-1.8] , UC 0.6 [95% CI : 0.3-1.0] であった。エタネルセプト投与により CD および UC の発症リスクが上昇するが、インフリキシマブとアダリムマブで有意な上昇はない。ASAS-EULAR (2022 update) では活動性の炎症性腸疾患を伴う AS 症例では抗 TNF モノクローナル抗体の使用が推奨されている。エタネルセプト投与中に IBD を発症した場合は、インフリキシマブまたはアダリムマブへのスイッチまたは他の治療標的の生物学的製剤へスイッチを検討する¹³⁾。

7. サルコイドーシス様肉芽腫性病変

薬剤性サルコイドーシス様反応に関するシステマティックレビューで TNF 阻害剤関連の 111 例の報告がまとめられている。製剤別ではエタネルセプト (57 例)、アダリムマブ (30 例)、インフリキシマブ (21 例)、セルトリズマブ・ペゴル (2 例)、ゴリムマブ (2 例) と報告数はエタネルセプトが最も多いが、発症頻度が多いかは不明である。エタネルセプトによる LTα の中和が関与している可能性が考えられている。エタネルセ

プト投与例の原疾患は、関節リウマチ 30 例、強直性脊椎炎 10 例、乾癬／感染性関節炎 9 例であった。発症時期は幅があり、3 週間-6 年であった。肺・縦隔リンパ節病変が多く、皮膚病変やぶどう膜炎なども起こりうる。鑑別疾患が重要であり、特に結核、非結核性抗酸菌（NTM）や真菌を除外する。治療としては、75%の症例で原因薬剤が中止されており、グルココルチコイドの全身投与または局所治療が最も多くなされている¹⁴⁾。

8. 血管炎

生物学的製剤治療中の血管炎に関するシステマティックレビューで 89 例（TNF 阻害剤 72 例）の報告がまとめられている。Leukocytoclastic vasculitis が最多（37%）で、次いで ANCA 関連血管炎（16%）や IgA 血管炎（13%）がみられた。大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）も報告されている¹⁵⁾。

2707 例の関節リウマチ患者の後方視的解析（内、TNF 阻害剤群 440 例）では、血管炎の発症は TNF 阻害剤群 6 例（累積発生率：1.3%）、非 TNF 阻害剤群 12 例（累積発生率：0.5%）であった。TNF 阻害剤群と非 TNF 阻害剤群の患者特性は、血管炎発症時の年齢（歳）：66.5 vs 55.3、罹患期間（年）：12.2 vs 13.8、皮膚型（58% vs. 67%）、神経型（58% vs. 67%）、内臓型（8% vs. 17%）であり、治療を必要としたのは 66% vs 83%であった。75%の症例で原因薬剤が中止されており、グルココルチコイドの全身投与または局所治療が最も多くなされている¹⁶⁾。

また、米 Mayo Clinic から TNF 阻害剤で加療された症例で血管炎を発症した 8 例が報告されている。皮膚病変（触知可能な紫斑など）を伴う皮膚小血管炎が中心で、組織学的にも leukoclastic vasculitis が確認された。末梢神経病変が 50%の症例でみられた。TNF 阻害剤開始から血管炎発症まで平均 34.5 ヶ月（2～72 か月）だった。全例で TNF 阻害剤が中止され、プレドニゾロンが投与されている。免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル / メトトレキサート / アザチオプリン / シクロホスファミド / リツキシマブなど）が併用された例もある。改善までの期間は平均 6.9 ヶ月であった¹⁷⁾。

9. 脱髄性疾患

中枢性の脱髄性疾患として、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎など、また末梢性の脱髄性疾患としてギラン・バレー症候群、炎症性脱髄性多発根神経炎などが報告されている。英国の関節リウマチのコホート解析において、計 13,489 例の TNF 阻害剤で加療された関節リウマチ症例のうち、35 例（0.25%）が脱髄性病変を呈した。年齢の中央値は 44 歳、関節リウマチの罹患期間の中央値は 8 年、女性が 71%、脱髄性疾患発症までの期間は、初回 TNF 阻害剤開始から中央値で 3 年（1 - 5 年）であった。26 件の病変は TNF 阻害剤継続中に発生し、残る 9 件のうち 6 件は薬剤中止後 90 日以内に生じた。脱髄の粗発生率は 19.7 / 100,000 patient-years（95%信頼区間 13.7-27.3）、標準化罹患率は 1.38（95% CI 0.96-1.92）であった¹⁸⁾。

治療としては TNF 阻害剤の中止（少なくとも一旦休薬）を検討し、病型・重症度に応じて、グルココルチコイド、ガンマグロブリン大量療法、血漿交換などを考慮する¹⁹⁾。

10. ループス様症候群

TNF 阻害剤投与中に全身性エリテマトーデスに似た症状と自己抗体が出現する病態で、anti-TNF induced lupus (ATIL) / TNF 阻害剤誘発薬剤性ループスとも呼ばれる。抗 dsDNA 抗体陽性例が多い。PMS 等からの推定では、発症頻度はインフリキシマブ 0.19-0.22%、エタネルセプト 0.18%、アダリムマブ 0.10%と製剤間で大きな差はみられない²⁰⁾。皮膚症状（紅斑、光線過敏、亜急性皮膚ループス様など）、関節痛/関節炎、発熱・倦怠感、漿膜炎、血球減少が頻度の多い病態であった。また、重要臓器病変の頻度は通常全身性エリテマトーデスより少ない。治療としては、被疑薬の中止（または変更）、重症度に応じた治療を行う。多くは中止後、数週～数か月で症状が改善する。ただし自己抗体は長期に残存することがある¹⁰⁾。

B. 逆説的副作用に対する対応・治療

感染症や原疾患に伴う病変など他の病態の除外が重要である。必要があれば、皮膚科、眼科、消化管内科など病態に応じた専門医にコンサルトし、慎重に病態の把握を行う。治療は原疾患の活動性と副作用の重症度な

どから総合的に判断する。軽症の場合は原因となった TNF 阻害剤を継続する場合もあるが、TNF 阻害剤の中止、TNF 阻害剤間のスイッチ、他の標的の生物学的製剤や低分子化合物へのスイッチも含めて検討する。グルココルチコイドや免疫抑制剤の全身投与も必要となる場合がある²¹⁾。

C. 逆説的副作用の発症機序

1. Type I interferon の誘導

TNF- α の形質細胞様樹状細胞 (pDC)への作用として、1) CD34 陽性造血幹細胞から pDC への分化を阻害する、2) pDC からの interferon- α の産生を抑制する、ことが報告されている²²⁾。TNF 阻害剤で内因性の TNF を抑制すると pDC の分化が誘導され、type 1 interferon の産生が亢進する (図 1)。Type I IFN によって皮膚の inducible nitric oxide synthase (iNOS)産生樹状細胞から IL-23 産生が亢進し、Th17 細胞の活性化、IL-17 の産生亢進が誘導され、乾癬の病態形成に関与すると考えられている²³⁾。また type 1 interferon によって自己反応性 B リンパ球の形質細胞への分化が誘導され、自己抗体の産生が亢進し、自己免疫病態の形成に関与する可能性がある。

2. 制御性 T 細胞 (Treg)・濾胞性制御性 T 細胞 (Tfr)の抑制能の低下

Treg および Tfr は T 細胞の活性化を制御する抑制性の細胞であり、後者はリンパ濾胞において濾胞性 T 細胞や濾胞性 B 細胞を制御し、抗体産生を抑制する。両者とも 2 型 TNF 受容体を高発現しており、そのシグナルによって FoxP3 の発現が亢進し、T 細胞に対する抑制能が高まる。そのため、TNF 阻害剤で 2 型 TNF 受容体シグナルが抑制されると、Treg および Tfr の抑制能が低下し、T 細胞の活性化や濾胞性 B 細胞からの抗体産生が亢進する (図 2)。自己抗体が病態形成に関与する副作用の原因となっていると考えられる²⁴⁾。

図1. TNF阻害剤によるtype I interferon産生の機序

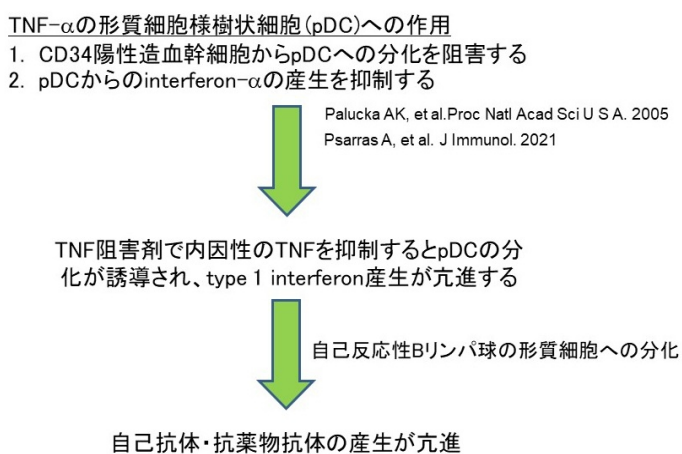
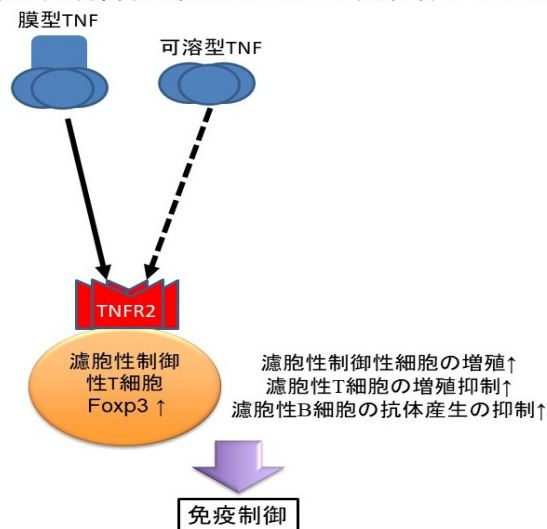


図2. 濾胞性制御性T細胞のTNF2型受容体シグナル



文献

- 1) Thein D, Egeberg A, Skov L, Loft N. Absolute and Relative Risk of New-Onset Psoriasis Associated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor Treatment in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Danish Nationwide Cohort Study. JAMA Dermatol. 2022;58:997-1004.
- 2) Shimazaki M, Matsuyama Y, Koide D. Comparison of the Risk of Paradoxical Psoriasis between Monoclonal Antibody and Non-monoclonal Antibody Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study Using a Claims Database. Biol Pharm Bull. 2025;48:1715-1720.
- 3) Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2010;40:233-40.

- 4) Yagiz B, et al. The predictors of paradoxical reactions, especially psoriasis, to biologic therapy-findings from the TReasure database: a 5-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62:3962-3967.
- 5) Sagonas I, et al. Anti-TNF- α induced paradoxical psoriasis in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42:178-184.
- 6) Ruggiero A, et al. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa during Biologic Therapy, an Emerging Challenge: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10:455.
- 7) Salvador-Rodriguez L, et al. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa in Patients Receiving TNF- α Inhibitors: Case Series, Systematic Review, and Case Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236:307-313.
- 8) Gu Y, et al. Biologic-Induced Paradoxical Psoriatic Alopecia: A Systematic Review. *J Dermatol*. 2025; 66:441-447.
- 9) Bae JM, et al. Increased Risk of Vitiligo Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2018; 138:768-774.
- 10) Safaei S, et al. Clinical Characteristics and Management of Drug-Induced Lupus Caused by Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024; 16:e72522.
- 11) Nicolela Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020;10:11.
- 12) Kwon HY, et al. Comparison of Incidence or Recurrence of Anterior Uveitis in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Clin Med*. 2024;13:912.
- 13) Korzenik J, et al. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF α agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:289-294.
- 14) Andolfi F, et al. Drug-Induced Sarcoid-like Reactions Associated to Targeted Therapies and Biologic Agents. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15:1658.
- 15) da Silva Cendon Duran C, da Paz AS, Barreto Santiago M. Vasculitis induced by biological agents used in rheumatology practice: A systematic review. *Arch Rheumatol*. 2021;37:300-310.
- 16) Guignard S, et al. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26:S23-9.
- 17) Sokumbi O, et al. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:739-45.
- 18) Taylor TRP, et al. Demyelinating Events Following Initiation of Anti-TNF α Therapy in the British Society for Rheumatology Biologics Registry in Rheumatoid Arthritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;16;8:e992.
- 19) Gogulescu A, et al. Neurological Side Effects of TNF- α Inhibitors Revisited: A Review of Case Reports. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60:1409.
- 20) Almoallim H, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012; 6:315-9.
- 21) Mazloom SE, et al. TNF- α inhibitor-induced psoriasis: A decade of experience at the Cleveland Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1590-1598.
- 22) Palucka AK, et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:3372-7.
- 23) Costin D, et al. Paradoxical Psoriasis in Patients Receiving Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Potential Pathogenic Mechanisms and the Role of Genetic Factors. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7018.

- 24) Kawano S. et al. TNFR2 Signaling Enhances Suppressive Abilities of Human Circulating T Follicular Regulatory Cells. *J Immunol.* 2022;208:1057-1065.