

マルホ皮膚科セミナー

2014年7月24日放送

「第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 シンポジウム2-2

乾癬におけるパラドックス反応の病態機序」

高知大学 皮膚科
助教 高田 智也

パラドックス反応とは

本日は TNF α 阻害薬によって生じるパラドックス反応について、お話をさせていただきます。パラドックス反応とは、薬物療法において本来予想される作用とは逆の反応が生じることであり、具体例としては鎮痛剤によって痛みが増加したり、向精神薬によって不安が増加したりするような現象があります。TNF α 阻害薬によって生じる代表的なパラドックス反応として、尋常性乾癬や掌蹠膿疱症に類似する皮疹が出現する、もしくは治療中の乾癬が増悪する、といったことがあります。

パラドックス反応が何故起こるかは未だ明らかではありません。治療方針も確立していないため、発症頻度は少ないのですが、TNF α 阻害薬を中止する原因の1つとなります。

臨床上的特徴

まず初めにパラドックス反応の臨床上的特徴について、お話しします。

パラドックス反応は TNF α 阻害薬の種類や、患者の疾患に関わらず発症することが知ら

はじめに

パラドックス反応 (Paradoxical reaction)

薬物療法において本来予想されるはずの作用と逆の反応が生じること

TNF α 阻害薬による パラドックス反応

TNF α 阻害薬投与後に乾癬、掌蹠膿疱症等が生じる、あるいは再燃・増悪する反応

- ◆ TNF α 阻害薬投与群9826例中25例(0.25%)において乾癬が発症 (DMARDs投与群2880例では発症なし) (Harrison MJ et al. Ann Rheum Dis 2009)
- ◆ 原因となったTNF阻害薬を再開しても皮疹の再燃がないこともある (横見ら.皮膚病診療 2012)
- ◆ 症例の66%は皮疹出現後も最終的にはTNF α 阻害薬が投与され続けている (Collar, AN et al. Semin Arthritis Rheum 2010)

れています。関節リウマチに対して使用された症例の報告が多いですが、クローン病やベーチェット病、尋常性乾癬においても発症することが知られています。発症における男女差や好発年齢はないと考えられており、また皮疹発症までの平均期間は薬剤投与から約10ヶ月ですが、これにも薬剤による差はないようです。

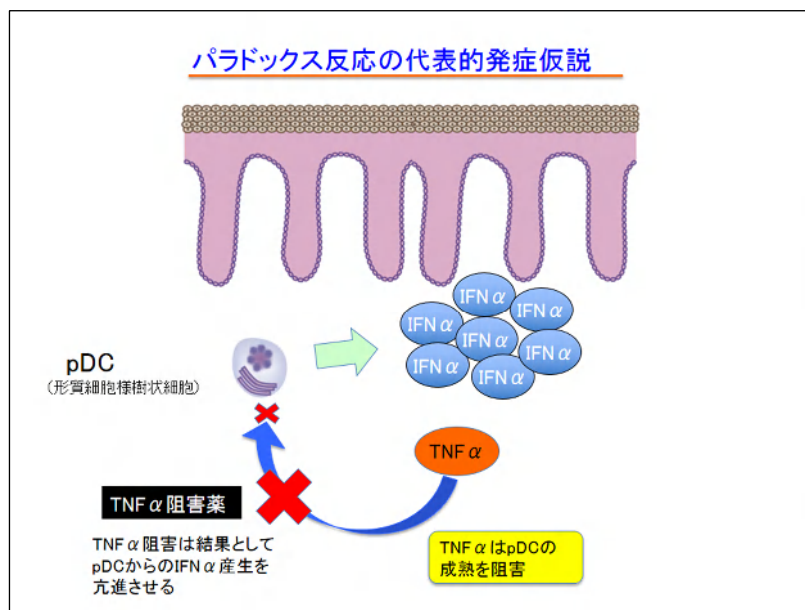
パラドックス反応によって生じる皮疹には様々なバリエーションがあります。代表的なものは尋常性乾癬や掌蹠膿疱症に類似する皮疹ですが、最近はパラドックス反応としての脱毛症の報告も増えてきています。パラドックス反応の治療方針については、統一された意見はまだありません。皮疹の重症度にもよりますが、薬剤の中止は必ずしも必要ではなく、TNF α 阻害薬を継続のまま、外用療法や光線療法を開始することが多いようです。薬剤を中止しなくてもパラドックス反応が消失する症例もあり、また休薬した後で、薬剤を再投与しても皮疹が出現しなかった症例も報告されており、海外の報告ではパラドックス反応を生じた患者のうち、66%は最終的にはTNF α 阻害薬の投与継続が可能であったとされています。その一方で、薬剤の中止が必要となるケースもありますが、どのような症例でTNF α 阻害薬の投与継続が可能であるかの予測は困難であり、患者自身が症状に耐えられない場合はTNF α 阻害薬の中止が必要だと思われます。

発症機序

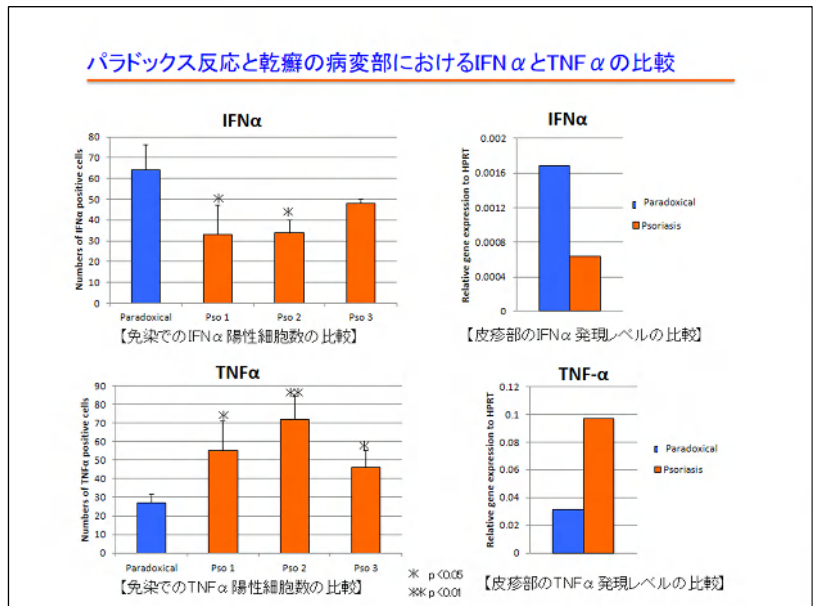
ここからはパラドックス反応の発症機序について、お話しします。

パラドックス反応の発症機序は未だ明らかではありませんが、出現頻度が比較的稀であることや、原因となった薬剤を再投与しても皮疹が出現しない場合もあることから、薬疹のようなアレルギー反応とは異なる発症機序が想定されています。

その機序として、いくつかの仮説が報告されていますが、代表的なものとして、IFN α の産生亢進による皮疹の発症があげられます。T細胞から産生されるTNF α は乾癬の病態形成に関わる重要な炎症性サイトカインですが、その一方で樹状細胞様形質細胞、以下pDCと略しますが、このpDCの成熟を阻害することでIFN α の産生を抑制することが知られています。TNF α 阻害薬は、このpDCに対する抑制作用を遮断するため、結果的にpDCからのIFN α の産生を亢進させると言われています。



実際に TNF α 阻害薬で生じたパラドックス反応の病変部では IFN α の産生が亢進していることが報告されています。高知大学で行った組織学的検討においても、パラドックス反応の病変部は尋常性乾癬の皮疹部に比べ、IFN α 陽性の細胞数は多く、逆に TNF α 陽性細胞数は少ないという結果となっており、また PCR を用いた検討においてもパラドックス反応の病変部は、乾癬に比べ IFN α の発現が上昇していることが確認されております。



これらの結果からも、パラドックス反応の発症において、やはり IFN α の産生亢進が重要な因子であると考えられます。

IFN α 産生亢進機序の検討

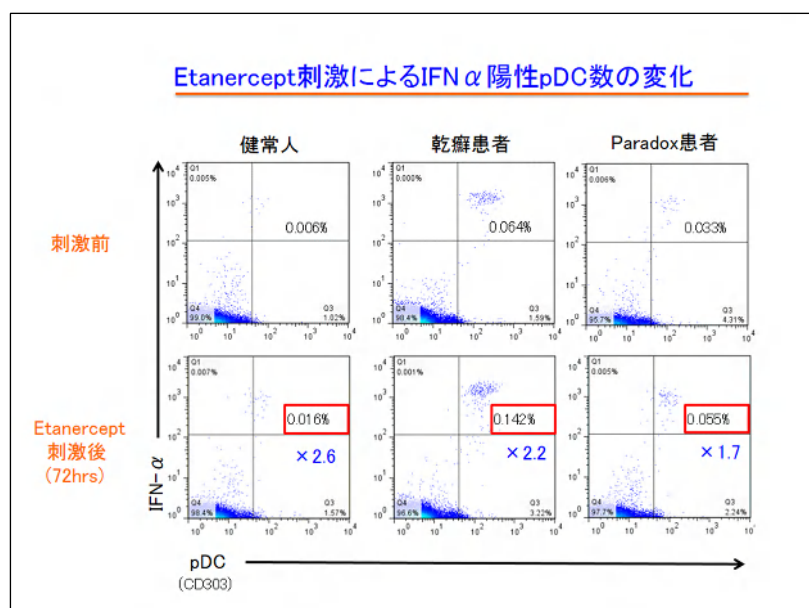
では、この IFN α の産生亢進はどのような機序で生じるのでしょうか？

もしパラドックス反応の初期応答が皮膚の pDC からの IFN α 産生の亢進であれば、皮下注射剤であるアダリムマブやエタネルセプトの場合、パラドックス反応の多くは注射部位に一致して生じるように思われます。しかし実際は掌蹠に生じるなど、注射部位とは無関係に皮疹が生じるのが一般的です。

そこで我々は TNF α 阻害薬によるパラドックス反応の初期応答は、皮膚においてではなく、血中において起こるとの仮説を考え、検討を行いました。

エタネルセプトでパラドックス反応を生じた患者の末梢血単核球、以下 PBMC と略します、を用いて検討を行いました。

PBMC をエタネルセプトで 72 時間刺激し、IFN α 陽性の



と乾癬患者では、CXCLの9, 10, 11の発現が著明に低下していましたが、パラドックス反応が出た患者2名のPBMCでは、これらのケモカインの発現抑制が見られませんでした。

まとめ

これらの結果からパラドックス反応の発症仮説として、

「まずTNF α 阻害薬投与により、血中においてIFN α 陽性のpDCが増加する。その一方、pDCケモカインであるCXCL9などの発現はTNF α 阻害薬により抑制されるため、血中で増えたpDCの皮膚への移行は制御される。しかし、ある特定の患者においては、TNF α 阻害薬によるpDCケモカインの抑制作用が障害されるため、結果としてIFN α 陽性のpDCは皮膚へと移行し、パラドックス反応の皮疹を形成する。」

このような機序があるのかも知れません。

パラドックス反応は前述したように、原因となった薬剤の投与を続けても皮疹の消退が起こりうる一方で、薬剤の中止なしでは皮疹が消退しないケースもあります。またパラドックス反応で生じる皮疹のタイプにも乾癬様皮疹の他、脱毛症など、様々なバリエーションがあり、それらの全てが同一の発症機序であるかは定かではありません。病態の解明には今後さらなる検討が必要だと思われます。

本日はTNF α 阻害薬によって生じるパラドックス反応について、お話をさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。