

マルホ皮膚科セミナー

2015年10月29日放送

「第114回日本皮膚科学会総会③ 教育講演13-4

膿疱性乾癬の病態と治療における新展開

～生物学的製剤による逆説的副反応の読解～

京都大学 創薬医学融合ラボ
特定准教授 本田 哲也

はじめに

今日は、生物学的製剤による逆説的副反応の読解というタイトルで、お話をさせていただきます。

まず最初に「逆説的副反応」という言葉の意味ですが、これは、「その薬剤から本来期待される効果とは正反対の効果が生じる現象」を意味します。例えていうならば、痛み止めを飲んだら痛みが生じてきた、などという現象を指します(図1)。

さて、本日のトピックスである生物学的製剤ですが、炎症性サイトカインを阻害することで、優れた抗炎症効果を発揮します。しかし、時にそれら炎症性サイトカインを阻害することで、逆に、様々な炎症症状が惹起される現象が知られております。これを生物学的製剤における逆説的副反応、あるいはパラドックス反応と呼んでいます(図2)。

逆説的副反応 (Paradoxical Adverse Events)

その薬剤の作用から本来期待される効果とは正反対の効果が生じる現象

例: 痛み止めを飲んだら痛みが生じる。

図1

生物学的製剤による逆説的副反応

TNF- α 阻害剤により出現する炎症性病変

- ・乾癬、乾癬様皮疹
- ・炎症性腸疾患
- ・ぶどう膜炎
- ・サルコイドーシス
- ・血管炎
- ・その他自己免疫疾患

図2

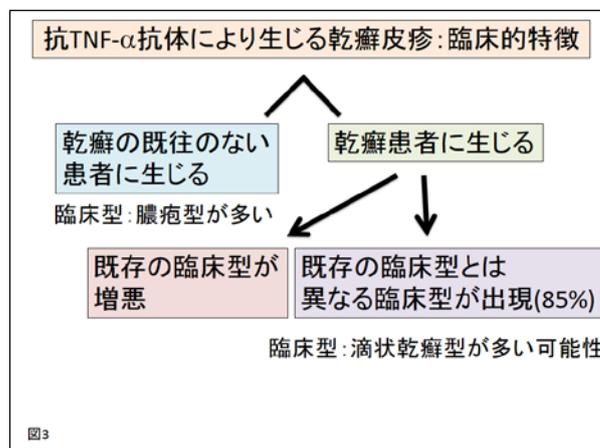
生物学的製剤は現在多数の炎症性疾患に使用され、皮膚科領域では乾癬治療において主に使用されています。使用されている生物学的製剤には、抗 TNF- α 抗体、抗 IL-12/23p40 抗体、抗 IL-17A 抗体などの種類があります。このうち、逆説的副反応の症例は、ほとんどの場合、抗 TNF- α 抗体の使用で報告されています。

生物学的製剤における逆説的副反応の臨床症状は多彩です。乾癬皮疹などの皮膚症状だけでなく、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎、サルコイドーシス、血管炎、その他の自己免疫性疾患などの発生が報告されていますが、皮膚症状が最も多く報告されております。

よって今日は、生物学的製剤における逆説的副反応について、抗 TNF- α 抗体により生じる乾癬皮疹に焦点をあて、その臨床症状、病態形成メカニズム、治療法について、解説したいと思います。

TNF- α 製剤における逆説的副反応の臨床的病型とその特徴

それでは最初に、抗 TNF- α 抗体における逆説的副反応の臨床症状の特徴から考えた分類について解説していきます(図3)。それは、乾癬の既往の無い患者さん、例えば関節リウマチ患者さんや、炎症性腸疾患患者さんに生じる場合と、乾癬患者さんに生じる場合に大別する、という分類です(図3)。乾癬患者さんに生じる場合は、更に既存の臨床型が増悪するタイプと、既存の臨床型とは異なる臨床型が出現する場合に分けることができます。



なぜこのような分類が臨床的に重要かといいますと、抗 TNF- α 抗体によって誘導される乾癬皮疹は一律ではなく、患者背景により異なる臨床型を呈する可能性がある、ということが、これまでの報告から示唆されているからであります。

抗 TNF- α 抗体により発生した乾癬症状について、現在まで多数の症例報告があります。それらの文献的報告約 200 症例について臨床的特徴を解析した有名な論文があるので^{1,2}、その報告によると、全体の 56%の症例が膿疱形成型を示し、50%が局面形成型を、12%が滴状乾癬型の皮膚症状を呈していることがわかりました。この報告から、抗 TNF- α 抗体により発生した乾癬症状は、主に膿疱形成型を呈すると認識されるようになりました。

しかし、その解析対象患者の内訳をみると、ほとんどが関節リウマチ患者や炎症性腸疾患患者など、乾癬の既往の無い患者でありました。確かにそれらの症例では、膿疱形成型、あるいは局面形成型の皮疹が多く生じておりました。一方、乾癬患者に限って解析データをみると、最も多い病型は滴状乾癬型であり、53%を占めていました。ついで膿疱形成型が 30%、局面形成型が 23%でありました。

この報告における乾癬患者の解析は 13 症例と少なく、ここから直ちに結論を出すことは不可能です。しかし、私たちが京都大学皮膚科で経験した、抗 TNF- α 抗体により生じた逆説的副反応のいくつかの症例においても、いずれも滴状乾癬型の皮疹を呈しました (図 4)。

これらのことから、乾癬患者と非乾癬患者では、同じ生物製剤の投与でも、誘導される皮疹のタイプが異なる可能性が強く示唆されるものと考えています。先ほどの論文の著者らも、その可能性について論文の中で言及しています。更に著者らは、乾癬患者の約 85%が、もともとの皮疹の臨床型とは異なった臨床型の皮疹を呈すると報告しています。

乾癬患者と非乾癬患者において本当にこのような臨床型の差があるのか、また乾癬患者においては、皮疹の臨床型に変化が生じるのか、その変化するメカニズムなどは現在のところ不明ですが、患者背景によってその臨床的特徴が異なっている可能性を意識することは、逆説的副反応の診断・治療方針決定のうえで極めて重要と考えられます。



逆説的副反応の病態

次に、逆説的副反応の病態について説明したいと思います (図 5)。

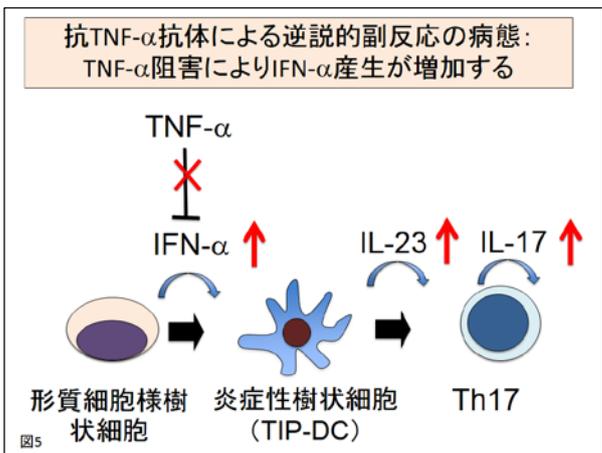
逆説的副反応が生じるメカニズムについては諸説が提唱されていますが、現在最も有力な説は、「TNF- α の阻害に伴い IFN- α の増加が引き起こされるため」というものであります。

乾癬病態において IFN- α は、「形質細胞様樹状細胞」とよばれる樹状細胞から主に産生されます。この細胞から産生された IFN- α は、「TIP-DC」とよばれる炎症性樹状細胞からの IL-23 産生を誘導します。IL-23 は、IL-17 産生細胞である Th17 細胞の増殖・維持・活性化に最も重要なサイトカインであります。IL-17 は、乾癬病態形成を最終的につかさどる、極めて重要なサイトカインです。

すなわち、IFN- α 産生が亢進すると、最終的に IL-17 産生が亢進し、乾癬病変が形成されます。

さて、一般に様々な炎症性メディエーターを誘導する TNF- α ですが、この IFN- α の産生については逆に、産生抑制的作用をもつことが知られています³。更に、TNF- α は、IFN- α 産生細胞である形質細胞様樹状細胞の分化誘導も抑制する作用もあります。

すなわち、抗 TNF- α 抗体にて TNF- α を阻害すると、その IFN- α の産生抑制効果が解除さ



れ、IFN- α 量が増加してしまいます。そして、引き続いた IL-23 産生の増強の結果として、IL-17 の産生量が増加し、乾癬皮疹の増悪・惹起につながると考えられています(図 5)。

実際、逆説的副反応により生じた乾癬病変部では、IFN- α の産生が増強していると報告されており、最も有力な説の 1 つと考えられます⁴。

その他の説として、TNF- α の阻害により制御性 T 細胞数が減少し、Th17 細胞数が増えるため、また TNF- α 阻害により皮膚浸潤 T 細胞が促進されるため、などの説も、動物実験から提唱されております。

逆説的副反応の診断と治療

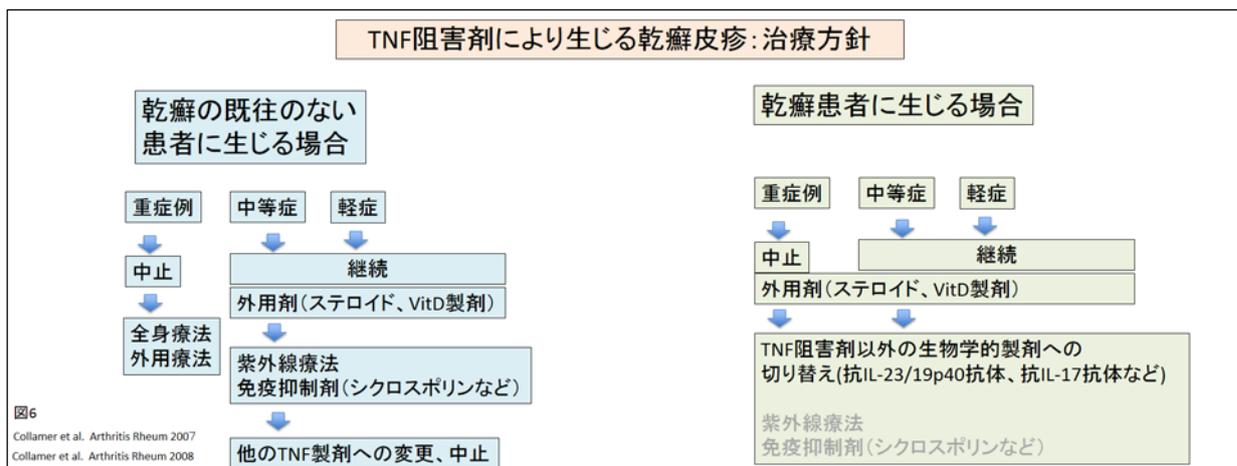
最後に、逆説的副反応の診断と治療について説明したいと思います。

まず関節リウマチや炎症性腸疾患など、乾癬の既往のない患者に生じた場合、診断は比較的容易です。なぜなら、元々皮疹がないところに新たに生じた皮疹を評価すればよいからです。

一方、乾癬患者に生じた場合、逆説的副反応の診断にはしばしば苦慮します。なぜなら、治療切り替えなどに伴った既存の乾癬症状の増悪なのか、逆説的副反応により生じた新規の皮疹なのか、判断が難しいからです。

これを明確に区別する方法は現在のところありませんが、これまで述べてきたように、従来とは異なる病型が出現した場合や、滴状乾癬型の病型が出現した場合は、逆説的副反応の可能性が高いものと考えられます。

逆説的副反応と診断した場合の対応ですが、乾癬患者、非乾癬患者ともに、症状が中等症までの場合、いわゆる乾癬治療の外用剤、例えばステロイド剤や VitD 製剤などを併用することでそのまま抗 TNF- α 抗体の継続も可能とされています(図 6)。



なぜなら、TNF- α は IL-23 産生の樹状細胞、すなわち TIP-DC の維持にも重要であるため、TNF- α の阻害を続けていけば、TIP-DC の維持ができなくなり、最終的には IL-17 産生の低下が期待されるからであります。実際、逆説的副反応を生じた症例の約 50-60%で抗 TNF- α 抗体の継続投与が可能であったと報告されています。

また、興味深いことに、抗 TNF- α 抗体の種類変更によって、継続投与が可能であった例もあります。

しかし、症状改善が乏しい場合や、重症例の場合は、抗 TNF- α 抗体以外の生物学的製剤への切り替えが必要となります。

まとめ

今日の話のまとめです。

1. 生物学的製剤による逆説的副反応は、抗 TNF- α 抗体の投与例が多い。
2. 逆説的副反応の症状は、膿疱形成型、滴状乾癬型など複数が報告されているが、患者背景によって、出現しやすい病型に分けられる可能性がある。
3. その病態形成メカニズムは、TNF- α 阻害にともなう IFN- α 産生の増加が有力視されている。
4. 軽症例であれば、外用治療の併用により継続投与可能だが、重症例ではその生物製剤の投与を中止し、他の生物学的製剤使用を考慮する。

といったところになります。

これまで乾癬患者において抗 TNF- α 抗体の 1 次無効、あるいは 2 次無効とされていた症例の中には、実際には逆説的副反応がまぎれていた例も多いものと推察されます。生物学的製剤使用の際には、逆説的副反応の存在と病態、臨床症状の特徴を理解し、症状を詳細に観察することが、適切な治療方針決定の上で重要であると考えられます。

Reference

1. Collamer, A. N.; Guerrero, K. T.; Henning, J. S.; Battafarano, D. F. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action, *Arthritis Rheum.* **2008**, *59*, 996-1001.
2. Collamer, A. N.; Battafarano, D. F. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis, *Semin Arthritis Rheum.* **2010**, *40*, 233-240.
3. Palucka, A. K.; Blanck, J. P.; Bennett, L.; Pascual, V.; Banchereau, J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2005**, *102*, 3372-3377.
4. de Gannes, G. C.; Ghoreishi, M.; Pope, J., et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions, *Arch Dermatol.* **2007**, *143*, 223-231.

図の解説

図1. 逆説的副作用の概念

図2. 生物学的製剤（抗 TNF- α 抗体）による逆説的副作用の例

図3. 逆説的副作用の分類

図4. 逆説的副作用の臨床例

図5. 抗 TNF- α 抗体による逆説的副反応の病態形成メカニズム

pDC からの IFN- α は TIP-DC からの IL-23 産生を誘導し、Th17 細胞の増殖・維持を促進する。TNF- α は pDC からの IFN- α 産生に抑制的に作用する。TNF- α 阻害剤により、IFN- α 産生の抑制効果が解除され、一過性に IFN- α 産生の増強がおこり、逆説的副反応が生じると考えられる。

図6. 逆説的副作用の治療