

## Leukocytoclastic Vasculitis Secondary to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Multicenter Retrospective Cohort Study.

Rogério Serafim Parra, Júlio Maria Fonseca Chebli, Liliana Andrade Chebli, et.al. Journal of

Clinical Medicine. 2023. IF3.0

**【背景および目的】**抗 TNF (Tumor Necrosis Factor)療法は、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease IBD)の治療において広く用いられている。しかし、抗 TNF 療法は免疫調整作用を持つため、自己免疫関連の副作用が生じる。その中でも白血球破砕性血管炎 (Leukocytoclastic Vasculitis, LCV)は比較的稀な合併症であり、抗 TNF 療法との関連についての報告は限られている。本研究では **IBD 患者において抗 TNF 療法に伴う LCV の発症率を明らかにし、その臨床的特徴や病理組織学的所見を検討することを目的**とした。また、LCV の発症に関連する因子を特定し、診断および治療戦略の検討を行った。

**【対象と方法】**IBD 専門施設において 2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに外来フォローを受けた **2,442 名の IBD 患者を対象**とした。抗 TNF 療法を受けた IBD 患者は 862/2442 人 (35.3%)であり、**862 人中 LCV を発症した 5 例(5/862:0.6%)を解析対象**とした。診断基準として、皮膚生検により LCV と診断され、感染症や他の自己免疫疾患による血管炎が除外された症例を対象とした。評価項目は年齢、性別、喫煙歴、IBD の種類、抗 TNF 療法の種類と治療期間、LCV の発症時期と皮膚病変の分布、病理組織学的所見、治療方法、およびその後の IBD 管理方針を調査した。

**【結果】**抗 TNF 療法を受けた 862 名の IBD 患者のうち、5 例(0.6%)が LCV を発症した。全例が非喫煙の白人女性であった。疾患の内訳としては、クローン病 3 例 (60%)、潰瘍性大腸炎 2 例(40%)であった。**抗 TNF 療法開始から LCV 発症までの平均期間は 30.8 か月(12~60 か月)**であり、使用された抗 TNF 薬はアダリムマブ (ヒュミラ®)が 4 例(80%)、インフリキシマブ (レミケード®)が 1 例(20%)であった。5 例ともに皮膚病変が認められ、その主な症状は紫斑 (4 例)、潰瘍性病変 (3 例)、紅斑性丘疹 (1 例)であった。病変は主に下肢に分布し、1 例では上肢および体幹にも病変が認められた。全身症状として発熱や関節痛はみられなかった。皮膚生検では、血管壁への炎症細胞浸潤、フィブリノイド壊死、核塵などの LCV に特徴的所見が認められた。血液検査では全例において自己免疫疾患関連マーカーが陰性であり、感染症の関与も否定された。LCV を発症した全例は、抗 TNF 療法中止の方針とした。以後プレドニゾロン (Prednisolone, PSL)0.5mg/kg/日が投与され、4~12 週間以内に完全寛解となった。IBD 治療の継続に関しては、3 例がウステキヌマブ (ステララ®)またはベドリズマブ(エンタイビオ®)へ変更され、2 例は別の抗 TNF 薬(インフリキシマブ)へ変更された。いずれの症例も、平均 21.4 か月の追跡期間中に LCV の再発は認められなかった。**【結論】**抗 TNF 療法を受けた IBD 患者において LCV の発症率は 0.6%であった。診断には皮膚生検が有用であった。治療としては、抗 TNF

療法中止と短期間のステロイド投与が有効であり、その後の IBD 治療戦略として非 TNF 系の生物学的製剤が適応可能であることが示唆された。

### Take Home Messages

1. 抗 TNF 療法中の皮膚病変には LCV を考慮する。
2. LCV は抗 TNF 療法開始から約 3 年後に発症することが多い。
3. 診断には皮膚生検が有用であり、他疾患との鑑別が必要。
4. 治療は抗 TNF 療法中止 + 短期間のステロイド投与が有効。
5. LCV 発症後の IBD 管理にはウステキヌマブやベドリズマブの使用が選択肢となる。

Table1

Table 1. Clinical Characteristics of 5 IBD Patients with Leukocytoclastic Vasculitis Associated with TNF Inhibitors.

Patient	Age (y)/Gender	Diagnosis *	IBD Duration (y)	Duration of Treatment (mo) <sup>b</sup>	IBD Agents	Time to Resolution (Weeks) <sup>c</sup>	Outcome
1	38/F	CD (A2L3B1)	2	12	IFX	8	Complete remission
2	20/F	CD (A2L3B1)	2	10	ADA	8	Complete remission
3	34/F	CD (A2L1B1)	12	28	ADA + MTX	4	Complete remission
4	32/F	UC (E3)	1	44	ADA	8	Complete remission
5	37/F	UC (E2)	19	60	ADA	12	Complete remission

IBD, inflammatory bowel disease. TNF, tumor necrosis factor. CD, Crohn's disease. UC, ulcerative colitis. LV, leukocytoclastic vasculitis. IFX, infliximab. ADA, adalimumab. \* According to Montreal classification. In CD patients, A2 means CD diagnosis of between 17 and 40 years, L1 means ileal location, L3 means ileocolonic location, and B1 means non-penetrating, non-structuring behavior. In UC patients, E2 means left colitis and E3 means pancolitis. <sup>b</sup> Mean duration of anti-TNF therapy. <sup>c</sup> Time for complete resolution of skin lesion after anti-TNF withdrawal and initiation of prednisone.

Fig 1: アダリムマブ治療中のクローン病患者の皮疹



A、B) アダリムマブ治療中のクローン病患者で、両下腿に対称的な分布の紅斑と紫斑が多発。両下肢を含む対称的な分布の紅斑と触知可能な紫斑を認めた

ステロイド投与2ヵ月後に完全に回復した

Fig 2. 潰瘍性大腸炎患者の皮疹



両足に対称分布の多発性および集簇性の紅斑、および触知可能な紫斑を認めた

12週間後、副腎皮質ステロイド治療開始後、皮膚病変は完全に消失した

Fig 3. LCVの組織像

