

原 著

Tocilizumab (TCZ) 使用前後の 末梢血トランスクリプトームの変化と TCZ 使用中に多彩な皮膚病変をきたした一例

岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科¹⁾, 皮膚科²⁾, DNA チップ研究所³⁾,
病理診断科⁴⁾, 呼吸器内科⁵⁾, 整形外科⁶⁾

大槻 花穂¹⁾, 妹尾 明美²⁾, 佐藤 慶治³⁾, 田村麻衣子⁴⁾,
山口 麻里²⁾, 深松 伸明⁵⁾, 高木 徹⁶⁾, 樋口 俊恵¹⁾,
別所 昭宏⁵⁾, 小山 芳伸¹⁾

(平成30年 9 月28日受稿)

要 旨

Tocilizumab (TCZ) (IL-6 阻害薬) による皮疹の副作用については、あまり注目されてこなかった。今回我々は TCZ 使用と、重篤な皮膚病変の出現との関連を強く疑わせる症例を経験した。症例は59歳男性、関節リウマチ (RA) に対し、TCZ を開始した。その後皮疹が出現し始め、白血球破碎性血管炎の診断に至った。中等量 PSL 併用後も新たに好中球性皮膚症を発症し、ジアフェニルスルホン (DDS) を追加し寛解していたが、これら薬剤の減量中に再燃し重症化した。ステロイドパルス+高用量 PSL を開始したが、右足背の皮疹が増悪し皮膚潰瘍形成に至った。最終的に TCZ 関与の可能性を考慮し、TCZ 投与は中止した。

TCZ 投与による皮膚病変増悪のメカニズムは未だ知られていない。我々は TCZ 使用が皮膚病変発生にどのように関与し得るかを探索する目的で、TCZ を使用した RA 患者10例について、使用前後の末梢血遺伝子発現の変化を解析した。有意に発現変化を認めた遺伝子について遺伝子オントロジー解析を行ったところ、TCZ 使用により好中球活性化遺伝子が有意に亢進し、創傷治癒に関連する遺伝子は有意に抑制されている事が判明した。

Key words : Tocilizumab, Rheumatoid Arthritis, Neutrophilic dermatoses, Skin ulcer, Transcriptome analysis

緒 言

Tocilizumab (TCZ) はヒト化抗 IL-6 受容体抗体であり、IL-6 の IL-6 受容体への結合を競合的に阻害する働きをもつ薬剤である¹⁾。TCZ は関節リウマチ (RA) の治療薬として静脈内注射が2008年 4 月、初めて日本で承認され、2009年にヨーロッパ、2010年にアメリカでも相次いで承認された^{2)~6)}。2013年には皮下注射も承認されており、現在 2 種類の投与経路で TCZ は使われている^{7)~9)}。主な副作用として上気道感染 (41.5%)、コレステロール増加 (12.7%) などが知られているが、皮膚の副作用 (発疹、掻痒症、紅斑など) も 1 % 以上で認

める。今回、TCZ 使用後から皮疹が出現し、皮膚の潰瘍性病変が急速な増悪をきたした 1 例を経験した。過去にも同様の報告があるが、皮疹増悪のメカニズムについては不明とされていた¹⁰⁾。

遺伝子発現は mRNA を定量する事で調査可能であり、DNA と違い同一個体でも組織、状況によって異なるため、病態を詳しく知る上で重要な情報源となる。mRNA は DNA から転写され、切断、修飾という過程を経て生成されるが、細胞が発現する全 mRNA の総称をトランスクリプトームと言う。これを解析することで、薬剤の影響や病態を遺伝子レベルでより深く知ることができ¹¹⁾¹²⁾。我々は分子標的薬使用前後の末梢血遺伝

子発現変化についてデータの蓄積を行っている。本症例の病態メカニズムを考察するにあたり、TCZを使用した症例データを抽出し再解析を行った。本稿ではTCZ使用による末梢血遺伝子発現の変化を検討し、本症例の病態への影響を考察する。

研究背景となった症例

症 例：59歳 男性。

主 訴：皮疹増悪。

現病歴：2007年にRAを発症し、MTXは肝障害で使えず、金製剤、ブシラミンで治療をしていたがコントロール不十分となり、生物学的製剤導入目的で2015年3月に当科紹介となった。同年5月に金製剤を中止し、ブシラミン継続のままTNF- α 阻害薬のCertolizumab pegol (CZP)を開始したが、RAの活動性は抑えられなかった。同年6月ブシラミンを中止し、10月にCZPからIL-6阻害薬のTocilizumab (TCZ) 静注投与に変更した。TCZ開始後約7ヶ月目である2016年5月、依然としてRAの活動性は中活動性までの改善に留まっていたため、MTX 6 mgを再トライし、2ヶ月後には寛解の状態となった。2017年1月インフルエンザに罹患した後よりRAの活動性が高くなり、4月にMTX 6 mg/wkからTacに変更した。また、Tac変更と同時期より、TCZ使用後から出現するようになった下肢の点状紫斑が多発し始めた。同年5月には、仙骨部に小水疱の集簇した紅斑、両下肢にも浸潤性紅斑、紫斑、水疱を認めるに至った(図1-1)。リウマチ性血管炎を疑い水疱を生検したところ、真皮浅層の細血管および周囲に好中球浸潤が目立ち、赤血球の血管外漏出や核破砕物を認め、病理学的には白血球破碎性血管炎が疑われた(図1-2)。このため、治療目的で1回目入院となった(図4：皮疹経過図①)。皮疹増悪と同時期、左膝関節、左大腿部に腫脹、疼痛を認め、関節液の穿刺、造影CTを施行した。造影CTでは筋腫脹、筋膜の肥厚を認め、筋炎が疑われた。関節液の穿刺では細菌培養は陰性であったが、細菌感染は否定できず、大腿部の切開を施行した。漿液性滲出液は認めたが、膿性の排液はなく、筋生検病理からも明らかな異常所見は検出できず、病因は不明であった。皮疹はすでに痂皮化し、左大腿部痛もピークは過ぎた状況であったが、切開後は抗生剤投与に加え、免疫グロブリン投与も併

用するとともにPSL30mg/日も投与開始した。これにより、左大腿部痛も徐々に疼痛軽減してきたためTCZは予定通り投与を行った。しかしPSLを20mgまで減量したところ両下肢に浸潤を触れる紫斑が新たに出現(図2-1)。臨床所見、生検結果から好中球性皮膚症と診断し(図2-2)、ジアフェニルスルホン(DDS)75mg/日を開始した(図4：皮疹経過図②)。その後皮疹はおさまり、退院。その後約11ヶ月の経過で、DDSは25mgまで減量され、RAも寛解、PSLは1mgまで減量された。2018年5月、TCZを静脈注射から皮下注射へと変更したが、同時期に上気道感染を併発。翌月、両足背に点状出血の集簇と一部に水疱形成を認め、足背を生検した(図3-1)(図3-2)。皮疹再燃のためPSL1mgのままDDSを75mgに増量した。3日後発熱を伴い皮疹が増悪し、四肢にも浸潤性



図1-1 白血球破碎性血管炎に伴う皮疹
両下肢に点状紫斑、小水疱を伴う紅斑を散在性に認めた。

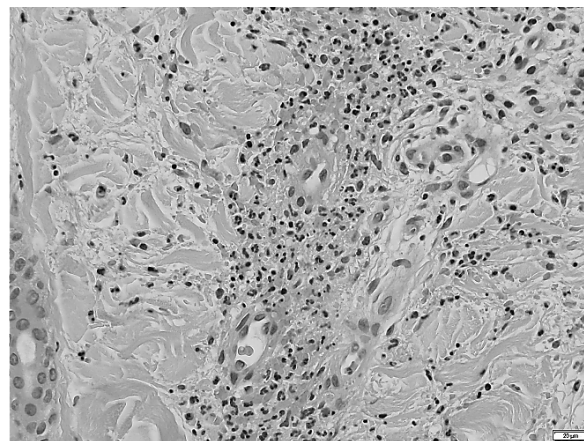


図1-2 白血球破碎性血管炎診断時の生検結果
真皮浅層の細血管および周囲に好中球浸潤が目立ち、赤血球の血管外漏出や核破砕物を認めた。

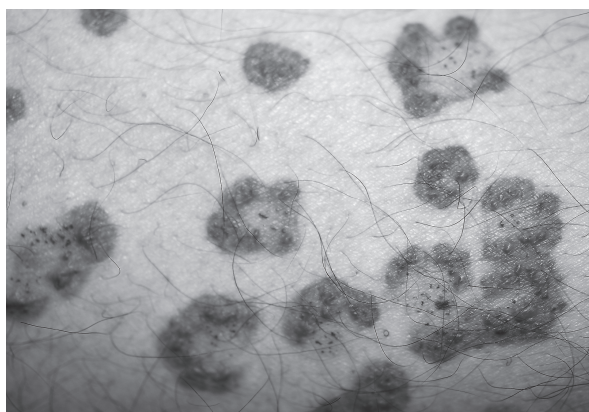


図 2-1 好中球性皮膚症発症時の皮疹
両下肢に浸潤を触れ、小水疱を伴う紫斑を認めた。

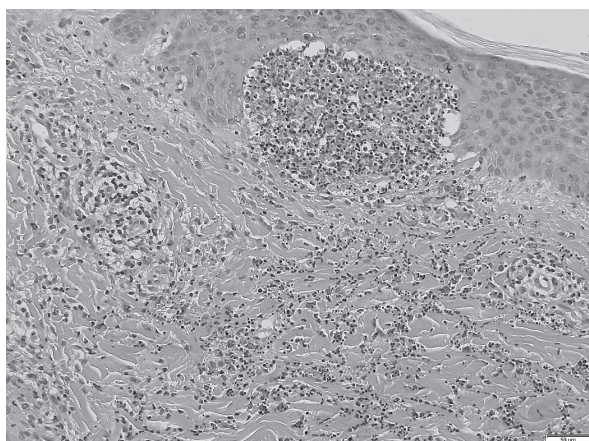


図 2-2 好中球性皮膚症診断時の生検結果
表皮内基底より膿疱様病変を認め、真皮層では好中球主体の炎症細胞浸潤を認めた。

紅斑，壊死性丘疹を認めたため，今回の入院となった（表 1）。

入院後経過：入院 2 日後，TCZ 皮下注は予定通り継続投与した。同日皮疹が頭皮内などを含む全身に拡大し，右足背には一部潰瘍形成も認めため，DDS を 100mg に増量した。その後四肢の皮疹は軽快したが，右足背のみ急速に増悪し壊死に発展した（図 4：皮疹経過図③）。皮疹増悪と同時期に間質性肺炎も増悪し，好中球性肺炎の可能性も考えられた（図 3-3）。呼吸状態も悪化していたため，mPSL500mg を 3 日間施行し，その後 PSL50mg/日の内服を開始した。四肢の皮疹は軽快した一方，右足背のみ症状改善に乏しく，壊死性潰瘍病変（壊

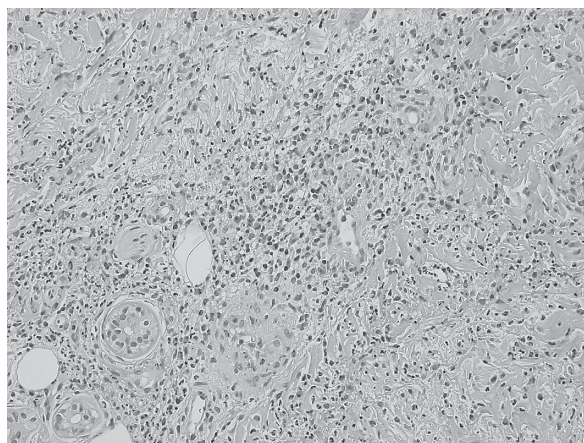


図 3-2 好中球性皮膚症増悪時の生検結果
真皮に高度な好中球主体の炎症細胞浸潤を認めており，好中球性皮膚症発症時にはあまり認めなかった好酸球も出現していた。

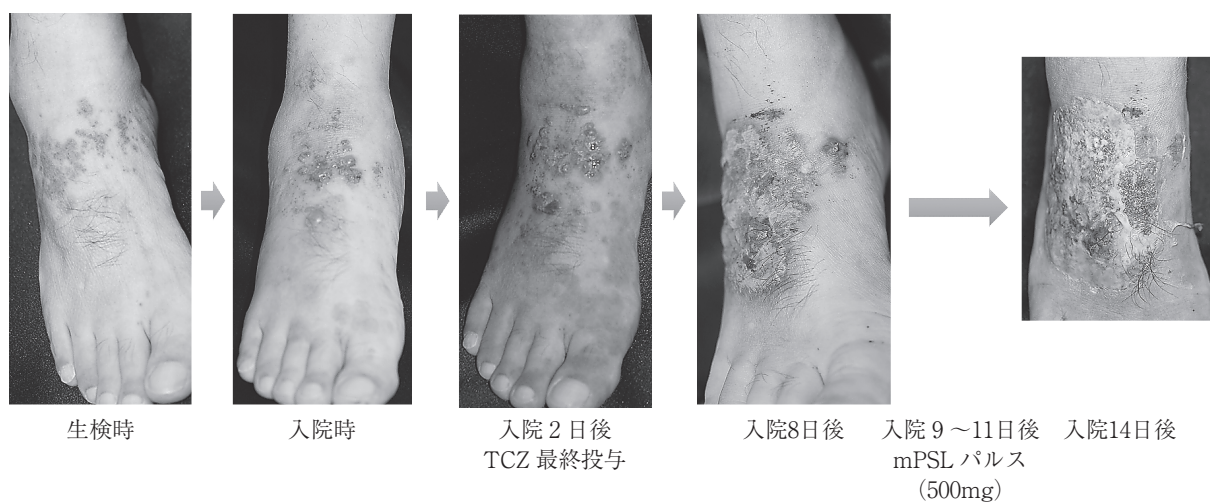


図 3-1 好中球性皮膚症／皮膚潰瘍の経過
生検時は両足背に点状出血と一部に水疱形成を認めた。入院時には発熱とともに皮疹が増悪し，壊死性丘疹へと発展。入院 2 日後には皮疹が全身にひろがり，右足背部は一部潰瘍形成を認めていた。同日に TCZ 皮下注を施行。入院 8 日後には四肢の皮疹は軽快した一方，右足背のみ壊疽性膿皮症様となった。TCZ は今後中止することとし，入院 9 日後から mPSL パルス施行。入院 14 日後には肉芽が増生傾向となった。

表 1 入院時所見表

<身体所見>	<血液検査結果>		
身長：165.7cm	【CBC】	【生化学】	【感染症】
体重：52.9kg	WBC：16,780/ μ L	TP：6.7 g/dL	HBs 抗原：(-)
BMI：18.9	NE：89.3%	Alb：3.4 g/dL	HCV 抗体：(-)
血圧：135/90mmHg	Ly：6.0%	AST：25U/L	TP 定性：(-)
脈拍：107bpm	Mo：1.2%	ALT：16U/L	RPR 定性：(-)
呼吸数：16回/分	Eo：3.2%	ALP：266U/L	【免疫】
体温：37.0℃	Ba：0.3%	γ GTP：24U/L	IgG：1618mg/dL
意識：清明	RBC：447 $\times 10^4$ / μ L	LDH：271U/L	IgA：245mg/dL
SpO ₂ ：96% (room air)	Hb：13.6 g/dL	ChE：212U/L	IgM：95mg/dL
	Ht：40.4%	BUN：10.3mg/dL	CH50：36.8U/mL
<心電図>	PLT：34.3 $\times 10^4$ / μ L	Cre：0.68mg/dL	C3：68mg/dL
心拍数：105回/分	【電解質】	eGFR：92.2	C4：6 mg/dL
洞頻脈	Na：137mEq/L	T.Bil：0.7mg/dL	抗核抗体： $\times 160$ (Homo, SP)
	K：4.2mEq/L	CRP：1.85mg/dL	RF：155IU/mL
	Cl：102mEq/L	PCT：0.10ng/mL	抗 CCP 抗体：17.5U/mL
			抗 BP180抗体：3.6U/mL
			PR3-ANCA：0.5未満 IU/mL

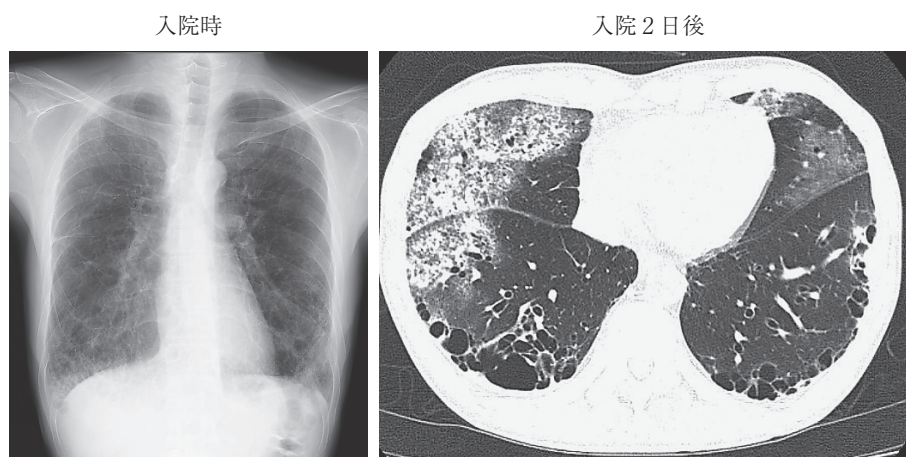


図 3-3 胸部レントゲン/CT

入院時の胸部レントゲンでは、前回入院時と比較し両下肺野の陰影が軽度増悪していた。2日後の胸部CTでは以前から認めていた軽度肺気腫と、両肺胸膜下主体のUIPパターンの間質性肺炎があり、新たに両肺上葉胸膜下に濃厚影が出現している。

疽性膿皮症様)を呈した。高容量ステロイド投与に反応が不良な事が非定型的事であること、過去にTCZ使用中に急激な皮膚潰瘍の悪化をきたした報告があったことから、TCZ皮下注は中止とした。間質性肺炎、右足背の潰瘍ともに軽快傾向にあったが、3日後に腹部大動脈出血をきたし、感染性腹部大動脈瘤破裂として、転院搬送された。摘出された瘤は細菌培養陰性で、組織的にも菌要素は見られず、無菌性であった。

対象と方法

2009年～2013年までに当院、麻生飯塚病院にてRAと診断され、生物学的製剤やJAK阻害薬などの免疫分子標的薬の投与を受け、遺伝子発現解析に同意した患者101例のうち、TCZを使用した10例を解析対象とした。

発現 mRNA は、治療前、治療開始後3ヶ月の末梢全血をPAXgene[®] RNA採血管(日本ベクトン・ディッキンソン)を用いて採血し、mRNA抽

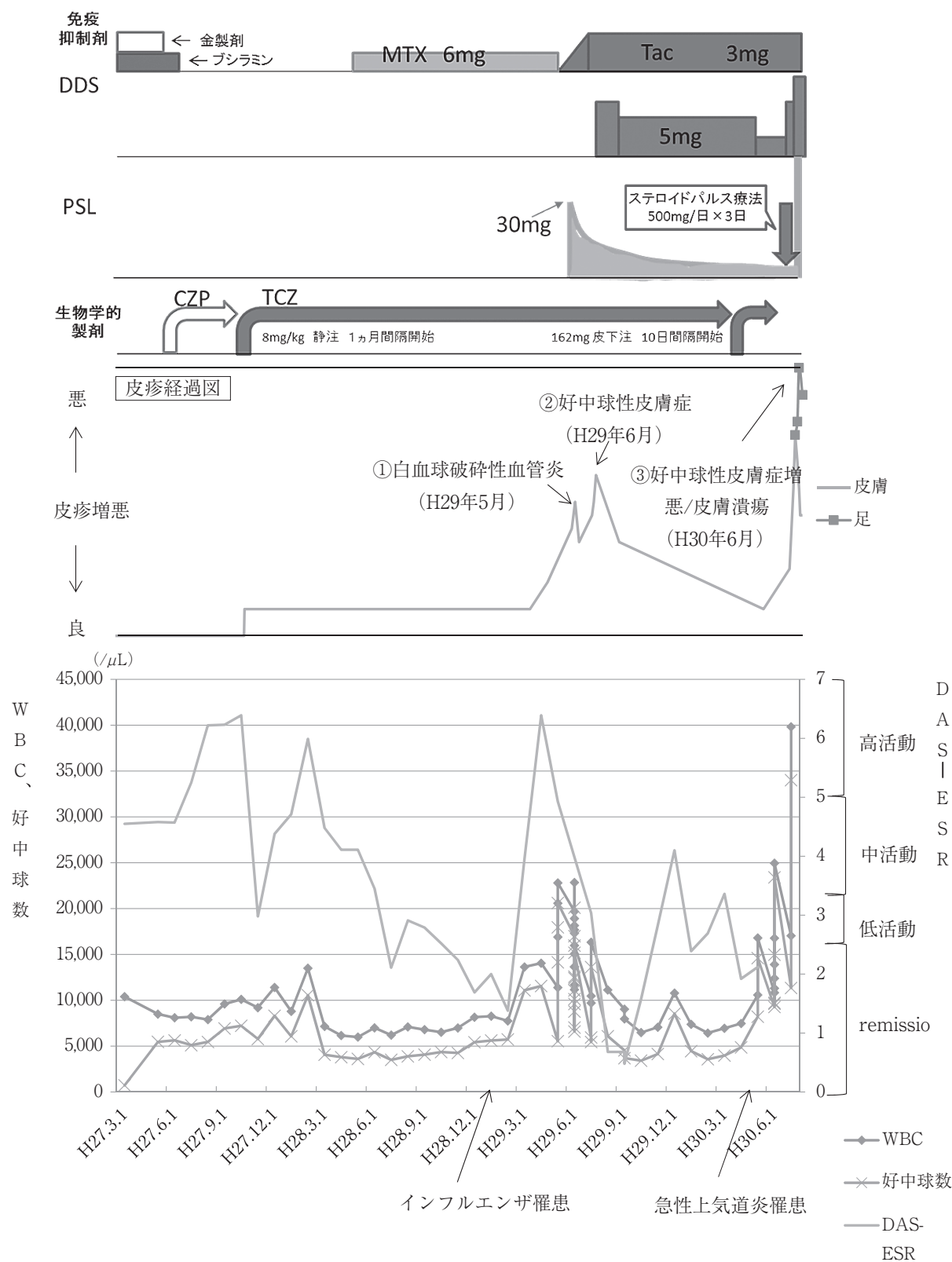


図4 臨床経過図

当院初診時から転院時までの経過表。主な使用薬剤，皮疹増悪，関節リウマチの疾患活動性（Disease activity score (DAS)-ESR），白血球数，好中球数を示している。

表2 遺伝子オントロジー解析結果

Term (Up-regulated)	P-value	Term (Down-regulated)	P-value
neutrophil chemotaxis	1.76×10^{-5}	platelet activation	4.34×10^{-13}
neutrophil migration	2.19×10^{-5}	platelet alpha granule	4.24×10^{-12}
granulocyte chemotaxis	3.13×10^{-5}	blood coagulation	1.44×10^{-11}
granulocyte migration	4.34×10^{-5}	coagulation	1.44×10^{-11}
positive regulation of response to external	1.48×10^{-4}	hemostasis	1.71×10^{-11}
myeloid leukocyte migration	1.70×10^{-4}	regulation of body fluid levels	9.90×10^{-11}
regulation of apoptotic cell clearance	2.18×10^{-4}	response to wounding	2.59×10^{-10}
leukocyte chemotaxis	3.60×10^{-4}	platelet alpha granule lumen	3.11×10^{-10}
eosinophil chemotaxis	4.39×10^{-4}	cytoplasmic membrane-bounded vesicle lumen	6.74×10^{-10}
regulation of behavior	5.13×10^{-4}	vesicle lumen	9.67×10^{-10}
positive regulation of leukocyte chemotaxis	5.34×10^{-4}	wound healing	2.82×10^{-9}
glycosaminoglycan binding	4.90×10^{-3}	response to external stimulus	3.63×10^{-9}

出処理後、次世代シーケンサーを用い、ゲノムワイドで mRNA の同定・定量を行った。トランスクリプトーム解析は以下の方法を採用した。TCZ 使用前後で有意に発現変動のあった遺伝子 ($p < 0.05$) を、発現変動遺伝子 (Differentially expressed genes : DEG) として抽出し、発現亢進のグループと、発現低下のグループに分けた。さらに各グループについて、これら抽出された変動遺伝子群の機能を調べるため遺伝子オントロジー (gene ontology : GO) 解析を行った。

結 果

TCZ 使用により発現が亢進した57遺伝子について GO 解析を行ったところ、末梢血中の、好中球化学走化性、遊走性、好酸球化学走化性、遊走性に関与する遺伝子が活性化していることが判明した。また、発現が抑制された156遺伝子の GO 解析により、創傷治癒に関連する遺伝子が有意に抑制されていた事が判明した (表2)。

考 察

好中球性皮膚症などの皮疹は、しばしば RA に伴って出現し、本症例の皮疹も当初は、RA の活動性にリンクしたものと考えられていた。しかし皮疹の程度と RA の活動性は乖離しており、むしろ皮疹は TCZ 使用開始後、疾患活動性が落ち着いてから認められている。初回の皮疹増悪時の皮膚生検では、真皮浅層の細血管、その周囲に好中球浸潤が目立ち、白血球破碎性血管炎と考えられた。過去の報告には、TCZ 使用開始30ヶ月後に白血球破碎性血管炎を発症したというものがあり、

それによると TCZ 使用中止後すぐに皮膚症状が消失したため、血管炎は TCZ が原因であったと結論付けている¹³⁾。2回目の皮疹出現時の皮膚生検では表皮内、真皮層に炎症細胞の浸潤を多数認め、炎症細胞の主体が好中球であったため好中球性皮膚症と診断された。3度目の皮疹増悪は右足背の潰瘍性病変のみが増悪したもので、好中球性皮膚症の増悪形態である壊疽性膿皮症に移行したものと考えられた¹⁴⁾。いずれの皮疹も好中球の皮膚への浸潤が主体であり、GO 解析によって明らかになった TCZ 使用による好中球活性化に関連する、一連の病態とも考えられる。また、好中球性皮膚症増悪時の皮膚生検では好中球を主体とする炎症細胞中に好酸球も出現していた。これは、GO 解析の結果で示された、TCZ 使用による、好酸球遊走能関与遺伝子の活性化で説明可能である。

また本症例では、TCZ の投与が皮膚病変のうち、皮膚潰瘍に特に悪影響を与える可能性が示された。つまり、高容量のステロイド投与で他の皮疹は改善したにもかかわらず、TCZ 投与時、すでに小さな潰瘍性病変が存在した右足背の皮疹のみ壊疽性膿皮症像を呈し、皮膚潰瘍が拡大した点である。過去にも、TCZ 投与中に壊疽性膿皮症による皮膚潰瘍悪化の報告があり¹¹⁾、皮膚生検でも、浸潤した好中球を多数認める一方で、壊疽性膿皮症としては非典型的な好酸球の存在があるなど、本症例との組織上の類似点も多い。また、TCZ 使用時から潰瘍性病変が存在し、使用後に潰瘍が拡大したことも共通していた。この報告では皮膚潰瘍の成因は不明だとする一方、壊疽性膿皮症が外傷などの外的刺激に続発することが多いことから、

生検が悪化の引き金になった可能性を指摘している。この潰瘍拡大の機序は、どのように説明すべきなのだろうか。我々のGO解析では、TCZ使用により、血小板機能や血液凝固、創傷治癒過程に関与する遺伝子群が抑制される事が示されており、これが潰瘍悪化のメカニズムの一つである可能性を示している。

本症例では間欠的な皮疹増悪を認めている。白血球破碎性血管炎発症前にはインフルエンザに、好中球性皮膚症の増悪前には急性上気道炎に罹患しており、感染が契機となり皮疹が悪化したと考えられる。好中球性皮膚症の発症や増悪の時期はいずれもDDS、PSLを漸減している時期であり、これが病態に影響を与えた可能性は否定できない。一方、急性上気道炎と同時期にTCZの投与形態を静注から皮下注へ変更しており、投与形態変更が皮疹の増悪に関与したとも考えられる。しかし、これまでの報告ではTCZの投与経路によって副作用発現に違いはないとされている¹⁵⁾。白血球破碎性血管炎の発症は、TCZの併用薬をMTXからTacに変更したタイミングであり、TCZにTacを併用することが、皮疹発症のトリガーを引いたようにも見える。ただ、今のところ、そのような報告は成されていない¹⁶⁾。GO解析で明らかになったようにTCZは遺伝子レベルで好中球活性化の方向に導く背景はあるものの、皮疹出現の頻度は添付文書上1%以上との記載に過ぎず、本症例のように感染症の罹患など、何らかのセカンドヒットが皮疹の発症に必要だと考えられる。

以前から注目されていた事のひとつに、TCZ使用後による、末梢血中の好中球数減少がある。これにより、感染症のリスクが増加するのではないかと考えられたからである^{17) 18)}。しかし実際には、重篤な感染症の合併頻度は他の生物製剤とあまり変わらず、末梢血好中球数減少と感染症罹患率は関与しないとされ^{19) 20)}、これまでにアポトーシス、貪食能などの好中球の機能自体はTCZ使用前後で変化がないと報告されている²¹⁾。ただ、そのメカニズムは永らく不明とされていた。これに対し、¹¹¹In（インジウム）でラベルした自家好中球を用いて、TCZ使用後の循環好中球の骨髄や肝臓、脾臓などへの再分布を調べた研究が最近発表された。これによると、末梢好中球が減少している群では、TCZ注射10日後には骨髄においてはプラセボ群と比べ有意に数が減少する一方、有意差は認

めないものの肝臓、脾臓では増加傾向がある事が判明した。また、TCZ投与は好中球のアポトーシスを誘導したり、その機能に影響を与えたりしなかった。この事より、TCZ使用による末梢血好中球数の減少は、循環好中球の再分布に起因するものであり、末梢血好中球数減少と感染症罹患率が関連しない理由だと結論している。この研究では、どのようなメカニズムで好中球の再分布に変化があるのかについての詳しい考察はなされていない²²⁾。

本症例でも同様にTCZ使用前と比較すると、投与開始前6ヶ月の平均好中球数が、およそ $5,978 \pm 896/\mu\text{L}$ であったものが、投与開始後平均17ヶ月では、 $5,330 \pm 1,898/\mu\text{L}$ で、有意とは言えないものの（ $p=0.22$ ）、10%程度の減少傾向を認めた。過去の知見と、今回の解析結果を併せて考えると、特に病的な状態を引き起こさないまでも、TCZ使用によって好中球の遊走能が亢進し、好中球が末梢血から臓器へ移行することにより末梢血好中球数が減少するメカニズムが推定できる。本症例においてはTCZ使用後から皮疹が出現しており、皮膚生検にて好中球浸潤が証明されていることから、何らかの要因が加わって、好中球の移行先が皮膚などの臓器への病的浸潤に置き換わったと考えられる。また、好中球性皮膚症はPSL20mg投与下で発症している。ステロイドは好中球を末梢血から組織への移行を阻害する働きがあり、それによって末梢血中の好中球数が増加する²³⁾。しかし、PSL20mgと中等量のステロイド投与下でも皮膚に好中球が多数浸潤していることから、ステロイドの作用を上回る好中球の遊走能の活性化があるように思われる。また、好中球における活性酸素種の産生低下作用をもつDDSには反応していることから、TCZによる好中球活性化が病態の主体であったと考えられる。

TCZ使用中に皮疹が出現した報告はあるが、その関連性やメカニズムについては未だ不明であり、あまり注目されてこなかった^{24) 25)}。本症例はTCZ使用が、好中球活性化に起因する皮疹の発症に、強く関連することを示すものであり、我々をTCZ使用前後の遺伝子発現の変化に目を向けさせた。今回、TCZの使用前後で遺伝子オントロジー解析を行い、好中球を活性化する遺伝子が亢進している事が判明したが、解析した10例は特に皮疹の副作用など認めていない。この事から、TCZ使用に加え、感染症、併用薬剤、遺伝的背景など

の因子の存在がトリガーとなり、好中球活性による皮疹やそれに関連する病態をひきおこす可能性が考えられた。

結 語

TCZ はその使用により、好中球遊走能を活性化する遺伝子発現を亢進させる事が判明した。提示症例では、好中球が皮膚などの組織に移行することで、新たな病態を引き起こした可能性がある。また、今まで機序が明らかにされていなかった TCZ 使用中の末梢血好中球の減少は、遊走能活性化により組織へ移行した結果なのかも知れない。また、TCZ は創傷治癒に関する遺伝子を抑制することで、その使用により皮膚の潰瘍性病変を増悪させる可能性がある。

参 考 文 献

- 1) Ashburner M, Ball C A, et al : Gene ontology : tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat. Genet.* **25**(1) : 25—29, 2000.
- 2) Tanaka T, Narazaki M, et al : A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin. Immunol.* **26**(1) : 88—96, 2014.
- 3) Li S, Wu Z, et al : Interleukin-6 (IL-6) Receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* **22** : 2113—2118, 2016.
- 4) Josef S Smolen, Robert Landewe, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* **76**(6) : 960—977, 2017.
- 5) Nishimoto N, Hashimoto J, et al : Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann. Rheum. Dis.* **69**(9) : 1162—1167, 2007.
- 6) Smolen J S, Beaulieu A, et al : Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* **371**(9617) : 987—997, 2008.
- 7) Tanaka Y, Kameda H, et al : Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting : FIRST ACT-SC study. *Arthritis Res. Ther.* **20**(1) : 151, 2018.
- 8) Strand V, Michalska M, et al : Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *R.M.D. open* **4**(1) : e000602, 2018.
- 9) Kivitz A, Wallace T, et al : Long-term safety and efficacy of subcutaneously administered tocilizumab for adult rheumatoid arthritis : A multicenter phase 3b long-term extension study. *Rheumatol. Ther.* **3**(2) : 291—304, 2016.
- 10) Koike T, Harigai M, et al : Effectiveness and safety of tocilizumab : postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J. Rheumatol.* **41**(1) : 15—23, 2014.
- 11) 野々村秀明, 後村大祐 : 急激な皮膚潰瘍の悪化をきたしたトシリズマブ投与症例の経験. *創傷* **5**(4) : 194—199, 2014.
- 12) Jiang Z, Zhou X, et al : Whole transcriptome analysis with sequencing : methods, challenges and potential solutions. *Cell. Mol. Life Sci.* **72**(18) : 3425—3439, 2015.
- 13) Sakaue S, Sumitomo S, et al : Tocilizumab-induced leucocytoclastic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **53**(8) : 1529—1530, 2014.
- 14) Prat L, Bouaziz J D, et al : Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin. Dermatol.* **32**(3) : 376—388, 2014.
- 15) Ogata A, Tanimura K, et al : Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **66**(3) : 344—354, 2014.
- 16) Kaneshiro S, Ebina K, et al : The efficacy and safety of additional administration of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis who showed an inadequate response to tocilizumab. *Mod. Rheumatol.* **27**(1) : 42—49, 2017.

- 17) Schiff M H, Kremer J M, et al : Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.* **13**(5) : R141, 2011.
- 18) Gabay C, Emery P, et al : Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA) : a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* **381**(9877) : 1541—1550, 2013.
- 19) Moots R J, Sebba A, et al : Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis : pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology* **56**(4) : 541—549, 2017.
- 20) Yazici Y, Curtis J R, et al : Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs : the ROSE study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**(2) : 198—205, 2012.
- 21) Wright H L, Cross A L, et al : Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology* **53**(7) : 1321—1331, 2014.
- 22) Lok L S C, Farahi N, et al : Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur. J. Clin. Invest.* **47**(10) : 736—745, 2017.
- 23) Crockard A D, Boylan M T, et al : Methylprednisolone-induced neutrophil leukocytosis--down-modulation of neutrophil L-selectin and Mac-1 expression and induction of granulocyte-colony stimulating factor. *Int. J. Clin. Lab. Res.* **28**(2) : 110—115, 1998.
- 24) Talotta R, Atzeni F, et al : Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab : a case series. *J. Med. Case Rep.* **12**(1) : 154, 2018.
- 25) Sugiura F, Kojima T, et al : A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab. *Mod. Rheumatol.* **19**(2) : 199—203, 2009.

<Abstract>

Changes in transcriptome of peripheral blood after Tocilizumab (TCZ) treatment: A case suggesting a connection between various skin lesions and TCZ treatment

Kaho Otsuki¹⁾, Akemi Seno²⁾, Yoshiharu Sato³⁾, Maiko Tamura⁴⁾,
Mari Yamaguchi²⁾, Nobuaki Fukamatsu⁵⁾, Toru Takaki⁶⁾, Toshie Higuchi¹⁾,
Akihiro Bessho⁵⁾ and Yoshinobu Koyama¹⁾

¹⁾Department of Rheumatology, ²⁾Department of Dermatology, ³⁾DNA Chip Laboratory,

⁴⁾Department of Pathological Diagnosis, ⁵⁾Department of Respiratory Medicine,

⁶⁾Department of Orthopedic Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Skin lesions as a side effect of Tocilizumab (TCZ, an IL-6 receptor antagonist) has not been paid much attention. We describe here a case suggesting a relation between TCZ treatment and serious skin lesions. A 59-year-old man suffering from Rheumatoid Arthritis (RA) experienced skin eruptions after TCZ treatment. He was diagnosed with leukocytoclastic vasculitis, and then neutrophilic dermatosis was developed despite of moderate-dose prednisolone treatment. Although the skin lesion was successfully ameliorated after addition of diaminodiphenyl sulfone (DDS), recurrence of severe neutrophilic dermatosis was developed while tapering those drugs. Although he received prednisolone pulse followed by high-

dose prednisolone treatment, ulcerated lesion was developed in the skin lesion on dorsum of the right foot. As it seems to be aggravated, we finally decided to discontinue TCZ treatment.

The mechanisms for such aggravation of skin lesions by TCZ treatment are still unclear. Therefore, we analyzed changes in the gene expression of peripheral blood from 10 RA patients after administration of TCZ. Genes showing significant change in its expression were subjected to genetic ontology analysis, and it revealed that the genes involved in neutrophilic migration were activated and the genes related to wound healing were suppressed after TCZ treatment.