

# 壊疽性膿皮症診療の手引き 2022

壊疽性膿皮症診療の手引き作成委員会

山本俊幸<sup>1)</sup> 山崎研志<sup>2)</sup> 山中恵一<sup>3)</sup> 小宮根真弓<sup>4)</sup> 川上民裕<sup>5)</sup> 山元 修<sup>6)</sup>  
金蔵拓郎<sup>7)</sup> 樋口哲也<sup>8)</sup> 高橋隼也<sup>2)</sup> 松島由明<sup>3)</sup> 菊池信之<sup>1)</sup>

## 第1章 背景と目標

壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum ; 以下 PG) は、活性化好中球が重要な役割を果たす好中球性皮膚症の代表的な疾患である。潰瘍を呈するタイプが代表的で、増殖性、壊疽性の深い蚕食性潰瘍が主に下腿に単発もしくは多発する。本症は炎症性腸疾患、関節リウマチ、血液疾患などに伴って見られることが多いため、他科との連携を要する場面が少なからずある。そのため、皮膚科医以外にも本症を広く知ってもらいと、早期発見にも繋がる。しかし後述するような理由から、その診断は必ずしも容易ではない。

2020年に生物学的製剤による新しい治療法が登場したのを機に、本症に対する啓発活動が進行中である。本診療手引きの作成に先んじて、2021年にPGに対するアダリムマブの使用手引きを作成した<sup>1)</sup>。それに引き続いて、今回のPG診療の手引きはこうした現状に鑑みて作成され、国内でPG診療に携わる医師に、PGの病態および治療に関する現時点(2022年1月)での知見を提供し、治療と生活指導を含め日常診療の指針として活用されることで、PGの早期発見および適切な治療を通じて患者QOLの向上に寄与することを目標とする。

## 1. PG診療の手引きの位置づけと特徴

数回のメール審議によって草案を作成し、日本皮膚科学会のガイドライン委員会ならびに理事会の承認を得て公表した。一般に、診療指針に記載される医療行為は、evidence-based medicine (EBM) に基づいてな

されることが望ましいが、PG治療における randomized controlled trial (以下 RCT) が極めて少ないことから、現状を踏まえた expert opinion を加えざるを得なく、2022年1月におけるPGの診療の目安や治療の目標などを示すものである。しかし、臨床現場では、主治医が患者と相談の上、患者の価値観や希望を尊重しながら意思決定を行わねばならない。

## 2. 免責条項

本診療の手引きは医師の裁量権を規制するものではなく、臨床医の視点において、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。本診療の手引きは、あくまでも現時点での治療の目安であり、個々の症例に基づく治療を妨げるものではない。したがって記載内容と異なる治療を行ったことにより、医師の責任を追訴する根拠とはなりえない。保険適用外使用(未承認薬)であっても、国内あるいは国外で報告のある治療であれば記載した。個々の薬剤については、添付文書や安全性に関する最新の情報に基づき、患者へのインフォームド・コンセントを含めた対応を行うことが大切である。

## 3. 今後の更新計画

今回のPG診療の手引きは、これまで国内に診療の指針やそれに準ずるものがなかった状況下で、臨床現場からの強い要望に応じて作成したものである。今後、PGに関する基礎的研究や臨床研究が報告されることが期待されており、また、新しい治療の臨床治験も数多く計画されている。現時点では、RCTに基づく高いエビデンスの治療法は限られており、今後、改良を加える余地があることは明らかである。本診療手引きの施行後、臨床現場から出される意見も反映させながら、3~5年後を目途に更新を目指したい。

## 4. 利益相反

本診療手引きの作成委員が所属する施設の利益相反

1) 福島県立医科大学  
2) 東北大学  
3) 三重大学  
4) 自治医科大学  
5) 東北医科大学  
6) 鳥取大学  
7) 鹿児島大学  
8) 東邦大学医療センター佐倉病院

(conflict of interest ; 以下 COI) に関する基準, または日本医学会の「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」に基づき, 作成委員の COI 状況について自己申告を行った. 本診療手引きの作成に使用した費用は, 各委員の自己負担とした. また, 作成委員は, 本診療手引きの原稿作成, 会議参加等に対する報酬を受け取っていない. 以下の項目について本診療手引き作成委員および各委員の一等親内の親族が, PG の診断・治療に関係する企業から何らかの報酬を得たかを申告した. 対象期間は 2020 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までとした. 1. 役員, 顧問報酬, 2. 株式の利益, 3. 特許権使用料, 4. 講演料など, 5. 原稿料など, 6. 臨床研究費 (受託研究費, 共同研究費, 治験研究費など), 7. 奨学寄付金, 8. 企業などの寄付講座, 9. 旅費, 贈答品などの受領. また, 委員が関連特定薬剤の開発に関与した場合や COI がある場合には, 当該治療の推奨度判定に関与しないこととした.

## 5. エビデンスの収集

すでに publish された論文をエビデンスとして収集することに努めたが, エビデンスレベルの高い PG に関する論文は少なく, 症例報告レベルのものでも重要と思われるものは含めた. 治療法に関しては, RCT という形で有効性が確認されてはいないものの有効と考えられるものや, 本邦における保険診療事情を考慮し, 委員の間で十分議論したうえで, 推奨度を決定した.

## 6. エビデンスレベルと推奨度の決定事項

(A) エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究 (症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

(B) 推奨度の分類

- A 行うよう強く勧められる  
(少なくとも1つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
- B 行うよう勧められる  
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)

C1 行うことを考慮してもよいが, 十分な根拠がない (質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)

C2 根拠がないので勧められない

D 行わないよう勧められる

(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

## 文献

- 1) 山本俊幸, 山崎研志, 山中恵一, 岡 昌宏, 小宮根真弓: 壊疽性膿皮症におけるアダリムマブの使用手引き. 日皮会誌, 2021; 131: 479-489.

## 第 2 章 壊疽性膿皮症の疾患概念

### 1. 疾患の概念

PG は, 慢性に経過し繰り返す蚕蝕性の皮膚潰瘍を特徴とする疾患である. 原著は, 体幹, 四肢に単発あるいは多発する穿掘性の潰瘍を呈した 5 症例の報告で, うち 4 例は潰瘍性大腸炎, 残りの 1 例はインフルエンザ後の膿胸に罹患していた<sup>2)</sup>. 詳細な観察に基づく臨床像は, 潰瘍の境界は鮮明で, 辺縁は青色調を呈する数 mm の浮腫性の紐状を呈し, 周囲に侵食性に拡大していく, と書かれている. 他にも, 潰瘍底や肉芽の状態, 治癒後の瘢痕なども丁寧に記載されている<sup>3)</sup>. 潰瘍辺縁部から *streptococcus hemolyticus*, *staphylococcus albus* が検出されたことから, 病因として細菌感染を考え「膿皮症」という病名が提唱されたが, 現在では非感染性炎症性皮膚疾患の一つとして, 好中球性皮膚症に位置づけられている.

### 2. 臨床症状の概要

PG の病型の中で最も頻度の高い古典型 (潰瘍型) の皮疹は, 無菌性小膿疱, 紅斑性小丘疹, 水疱などから始まり, 急速に蚕蝕性かつ遠心性に拡大し, 増殖性・壊疽性の深い潰瘍に至る<sup>4)5)</sup>. 潰瘍辺縁は赤紫色で堤防状に軽度隆起する穿掘性 (深掘れ状) の形態を特徴とする. 潰瘍の程度に関わらず疼痛が強い傾向があり, 経過中に盛り上がった肉芽や周囲の浮腫を伴い, 表面には膿苔が付着し二次的に細菌が検出されることも多い. 慢性期になると潰瘍の辺縁に浮腫はみられなくなる. 下腿伸側に好発するが, 他にも頭頸部, 体幹, 外陰部, 指趾などにもみられる.

PG の診断は意外に難しい. その理由は, 特徴的な臨床像が必ずしもみられないこと (時間的な経過や治

療の影響により、潰瘍辺縁の浮腫がなくなってしまう)、診断基準はいくつか提唱されているものの大項目に挙げられている臨床像は客観的な要素に欠けること、診断には臨床像が大事だが遭遇する機会が多くないため見慣れることが困難であること、潰瘍を呈する疾患はPG以外にも多岐にわたること、生検組織像では好中球の浸潤がみられるがPGに特異的な病理組織所見に乏しいこと、有用なバイオマーカーがないこと、などが挙げられる。

PGの特徴として、些細な外傷後や手術創部に症状の悪化や新規病変が出現することがしばしば観察される (pathergy, パテルギー)。また、基礎疾患・併存症 (炎症性腸疾患, 関節リウマチ, 血液疾患, 大動脈炎症候群など) の存在は、PGの診断に役立つものである。

## 文献

- 2) Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (echthyma) gangrenosum, clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol*, 1930; 22: 655-680.
- 3) 西岡 清: 壊疽性膿皮症, 原著に学ぶ皮膚科学の古典, A.M.S, 2018, 194-199.
- 4) 岡 昌宏: 壊疽性膿皮症の臨床と病態, 皮膚臨床, 2018; 60: 1069-1077.
- 5) 山本俊幸: 壊疽性膿皮症 Update. 日皮会誌, 2020; 130: 1439-1448.

## 第3章 壊疽性膿皮症の診断基準と重症度分類

### 1. 診断基準

現時点において、統一されたPGの診断基準は存在しない。これまで提唱された診断基準に関しては、文献1にまとめられており、参考資料に日本語で記載した通りである (表1)。

1997年に von den Dreischらは、大項目として、i) 青白い深掘性、無菌性で慢性の潰瘍, ii) 潰瘍を形成する他の要因が否定できる、の二つを満たし、さらに小項目として、1) 潰瘍辺縁からの生検組織で好中球の浸潤, 2) 基礎疾患 (炎症性腸疾患, 関節リウマチ, 血液疾患) の存在, 3) 免疫抑制剤に対する速やかな治療反応性、のうち二つ以上を満たすものとしている<sup>6)</sup>。

SuらによるPGの診断基準 (2004年) は、大項目として、i) 疼痛を伴う壊疽性潰瘍が急速に進行すること, ii) 他の原因による潰瘍が否定されること、の2項

目を満たし、さらに小項目として、1) pathergy や節状癬痕, 2) 基礎疾患がある, 3) 組織学的に真皮好中球の浸潤に加え単核球浸潤やリンパ球性血管炎の存在, 4) 治療反応性がよいこと、の4項目のうち2つ以上を満たすこととしている<sup>7,8)</sup>。

一方、2014年に報告されたドイツの皮膚科教授を対象にした調査では、PGの診断にもっとも重要なのは、i) 紅色～青白い深掘性の辺縁, ii) 急速に進行する, iii) 他疾患を除外, iv) 免疫抑制剤に速やかに反応する、の4項目であるとしている<sup>9)</sup>。

2018年に潰瘍型PGの Delphi Consensusによる診断基準が提唱された<sup>10)</sup>。これは大項目に i) 潰瘍辺縁からの生検で好中球浸潤を認め、小項目として、1) 感染の除外, 2) pathergy, 3) 炎症性腸疾患か炎症性関節症の既往, 4) 丘疹・膿疱・小水疱が出現してから4日以内に潰瘍化する, 5) 潰瘍周囲の紅斑, 穿掘性の潰瘍縁, 圧痛を伴う, 6) 多発する潰瘍のうち少なくとも一つは下腿前面に生じる, 7) 治癒後の節状または皸状の癬痕, 8) 免疫抑制剤による治療開始後1カ月以内に潰瘍の縮小を認める、の8項目を挙げている。大項目と小項目8項目のうち4項目以上満たせば感度86%、特異度90%と良好な結果を得られたとしている。

Haagらはこれらの3基準をまとめたうえで、臨床的にPGと診断された症例に、Suらの基準、Delphi Consensus, PARACEL SUS スコアを適用し、それぞれの基準のPG診断能を検証した (表2)。PARACEL SUS スコアが47例中42例 (89%) ともっとも診断能が高かったとする一方、3つの基準全てでPGと診断できたのは47例中35例 (72%) であり、さらなる診断基準の改良が必要とまとめている<sup>11)</sup>。

### 2. 重症度分類

標準化されたPGの重症度の客観的評価基準は存在しない。潰瘍底の大きさや病変拡大の進展度、潰瘍辺縁の炎症所見から総合的に判断されているが、予後予測等の客観的基準は報告されていない。

潰瘍型のPGにおける初診からの治療効果および潰瘍の炎症状態の評価を行うスコアとして、INVESTIGATOR GLOBAL ASSESSMENT OF EFFICACY (IGA) と INFLAMMATION ASSESSMENT OF THE TARGET LESION (IIA) が治癒速度の良い予測因子であることが報告されている<sup>12)</sup>。

PGの治療効果アウトカムや重症度評価方法に関するシステマティックレビューが行われており、記載の

表 1 海外で提唱されている診断基準	
診断基準	
Von den Driesch, Br J Dermatol. 1997	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 青白い深掘性辺縁を呈する無菌性の慢性潰瘍</li> <li>2. 潰瘍を形成する別の要因を否定できる</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 潰瘍辺縁の組織学的所見：好中球の真皮への浸潤、血管炎の兆候、免疫グロブリン・補体因子の集積</li> <li>2. 関連する基礎疾患（炎症性腸疾患、自己免疫性関節炎、異常タンパク血症、血液疾患）の存在</li> <li>3. 全身免疫抑制剤に対する反応性、既存治療による低い反応性</li> </ol>
SuWPD et al., Int J of Dermatol. 2004	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 急速に進行する不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性、壊死性の皮膚潰瘍</li> <li>2. 潰瘍を形成する別の要因を除外できる</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 針反応（パテルギー）を示唆する既往又は篩状癬痕の臨床所見</li> <li>2. PGに関連する全身性疾患</li> <li>3. 病理組織学的所見（無菌性真皮好中球増加、±混合型炎症、±リンパ性血管炎）</li> <li>4. 治療に対する反応性（全身ステロイド療法に対する迅速な反応）</li> </ol>
Callen JP et al., Rheum Dis Clin North Am. 2007	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 急速に進行する不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性、壊死性の皮膚潰瘍</li> <li>2. 皮膚潰瘍を形成する別の要因を除外できる</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 針反応（パテルギー）を示唆する既往又は篩状癬痕の臨床所見</li> <li>2. PGに関連する全身性疾患</li> <li>3. 病理組織学的所見（無菌性真皮好中球増加、±混合型炎症、±リンパ性血管炎）</li> <li>4. 治療に対する反応性（全身ステロイド療法に対する迅速な反応）</li> </ol>
Al Ghazal P et al., Orphanet J Rare Dis. 2013	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 青黒い、穿掘性創傷の辺縁を呈する無菌性膿疱・潰瘍</li> <li>2. 鑑別疾患により慢性静脈/動脈下肢潰瘍、皮膚炎、血管炎などの他の疾患を除外できる</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 創傷辺縁の病理組織学的所見：好中球浸潤</li> <li>2. 好中球の真皮への浸潤、血管炎の兆候、免疫グロブリン・補体因子の集積</li> <li>3. IBD、関節疾患、血液疾患、腫瘍、内分泌疾患、メタボリックシンドロームなどの関連する基礎疾患</li> <li>4. 全身免疫抑制剤に対する反応性、既存治療による低い反応性</li> <li>5. パテルギー反応によるPG発症</li> <li>6. 極度に痛みを生じる潰瘍（VAS&gt;4）</li> </ol>
Al Ghazal P et al., J Dtsch Dermatol Ges. 2014	<p><b>最重要</b>                      紅色～青白い深掘性の辺縁、急速に進行する、他疾患を除外、免疫抑制剤に速やかに反応する</p> <p><b>重要</b>                      パテルギー反応、病理組織学的所見、関連する基礎疾患、不整形な潰瘍、細菌検査陰性、痛み</p>
Maverakis E et al., JAMA Dermatol. 2018	<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 潰瘍辺縁からの生検で好中球浸潤が認められる</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 感染症が除外できる</li> <li>2. 針反応（パテルギー）</li> <li>3. 炎症性腸疾患もしくは炎症性関節炎の既往</li> <li>4. 丘疹、膿疱、小水疱が出現してから4日以内に潰瘍化する</li> <li>5. 潰瘍周囲の紅斑、穿掘性辺縁、圧痛を伴う</li> <li>6. 多発する潰瘍のうち少なくとも一つは下腿前面に生じる</li> <li>7. 治癒後の篩状または皺状の癬痕</li> <li>8. 免疫抑制剤による治療開始後1カ月以内に潰瘍の減少が認められる</li> </ol>
Jockenhofer et al., Br J Dermatol. 2019	<p><b>大項目</b> (3ポイント)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 進行性の疾患 (Progressing)</li> <li>2. 鑑別診断による評価 (Assessment)</li> <li>3. 赤紫色の辺縁を呈する潰瘍 (Reddish)</li> </ol> <p><b>小項目</b> (2ポイント)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 免疫抑制剤による改善 (Amelioration)</li> <li>2. 不整形な潰瘍 (Characteristically)</li> <li>3. 極度の痛み (VAS&gt;4/10) (Extreme)</li> <li>4. 局所的な創傷部位 (Localization)</li> </ol> <p><b>付加的項目</b> (1ポイント)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 膿性炎症の病理所見 (Suppurative)</li> <li>2. 穿掘性の潰瘍 (Undermined)</li> <li>3. 関連する全身疾患 (Systemic)</li> </ol>

表 2 PG 診断基準の比較 (文献 11 より) (PG : 壊疽性膿皮症, IBD : 炎症性腸疾患, VAS : 疼痛の visual analog scale)

Suらの基準 (2004)	PARACELSUSスコア (2018)	Delphi Consensus (2018)
大基準の両者および小基準のうち2つ以上を満たすものをPGと診断する。	以下の項目を点数化し、総計10点以上でPGの可能性が高いと判定する。	大項目を満たし、かつ小項目のうち4項目以上を満たすものをPGと診断する。
<b>大基準</b>	<b>主項目 (各3点)</b>	<b>大項目: 潰瘍辺縁からの生検で好中球浸潤を認める。</b>
・急速に進行する有痛性壊死性の潰瘍で、辺縁は不整、紫紅色調、穿掘性である。	・進行性の経過をとる	<b>小項目</b>
・皮膚潰瘍の原因となる他疾患が除外できる。	・鑑別診断の否定	1) 感染の除外
<b>小基準</b>	<b>副項目 (各2点)</b>	2) pathergy (外傷部位に生じた潰瘍)
・微小な外傷によっても潰瘍を形成した既往がある、もしくは、篩状癬痕の臨床所見がある。	・免疫抑制療法により症状が改善する	3) IBDまたは炎症性関節症の合併・既往
・壊疽性膿皮症に関連する全身疾患がある。	・特徴的な(不規則な)潰瘍	4) 丘疹・膿疱・小水疱が出現してから4日以内に潰瘍化する
・病理組織学的に無菌性の真皮内好中球浸潤(混合性炎症、リンパ球性血管炎など)がみられる。	・強い疼痛(VAS=4を超える)	<b>臨床所見:</b>
・ステロイドの全身投与で速やかに改善する。	・限局性のPathergy	5) 潰瘍周囲の紅斑、穿掘性の潰瘍縁、圧痛を伴う潰瘍
	<b>付加項目 (各1点)</b>	6) 多発する潰瘍のうち少なくとも一つは下腿前面に生じる
	・組織像での化膿性炎症	7) 治癒後の篩状または皸状の癬痕
	・穿掘性の創縁	
	・関連する全身性疾患の合併	

あった27文献における重症度評価方法について報告されている<sup>13)</sup>。このレビューの内容から、最も多かった重症度評価は潰瘍面積の変化(48%)であり、潰瘍部位を直接計測しているか、もしくは記録した画像を計測している記述がみられた。次に多くみられたのが潰瘍の経過観察であり(37%)、直接の計測は行わず視覚的評価として潰瘍サイズの変化を観察しているものであった。他の評価項目としては治癒(30%)、炎症反応の評価(26%)、疼痛(15%)、quality of life(11%)が挙げられており、多くの試験において複数の項目を用いてPGの重症度や治療効果を評価していた。

日本で行われた臨床試験では、標的PG潰瘍の完全治癒率(pyoderma gangrenosum area reduction 100:PGAR100)が治療経過の主たる評価指標として用いられた<sup>14)</sup>。その他に、潰瘍面積の変化や潰瘍辺縁の紅斑程度の評価などの評価者の他覚的判断、DLQIや疼痛評価などの被験者による評価が行われた。

## 文献

- Von Den Driesch P: Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*, 1997; 137: 1000-1005.
- Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*, 2004; 43: 790-800.
- George C, Deroide F, Rustin M: Pyoderma gangrenosum—a guide to diagnosis and management. *Clin Med*, 2019; 19: 224-228.
- Al Ghazal P, Klode J, Dissemond J: Diagnostic criteria for pyoderma gangrenosum: results of a survey among

dermatologic wound experts in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014; 12: 1129-1131.

- Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al: Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 461-466.
- Haag C, Hansen T, Hajar T, et al: Comparison of three diagnostic frameworks for pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol*, 2021; 141: 59-63.
- Wilkes SR, Williams HC, Ormerod AD, et al: Is speed of healing a good predictor of eventual healing of pyoderma gangrenosum? *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 1216-1220 e2.
- Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, et al: Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 940-949.
- Yamasaki K, Yamanaka K, Zhao Y, et al: Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: Twenty-six-week phase 3 open-label study. *J Dermatol*, 2020; 47: 1383-1390.

## 第4章 壊疽性膿皮症の疫学

正確な発症頻度は不明だが、1年間に100万人当たり概ね3~10人程度の発症率と報告されている<sup>15)~18)</sup>。有病率に関しては、成人10万人当たり5.8例と報告されている<sup>19)</sup>。好発年齢は20~60歳とされるが、高齢者に発症することも稀ではない。女性にやや多くみられる<sup>19)</sup>。本邦においては2018年に、日本皮膚科学会認定専門医研修施設を対象とし、2015年から2017年までのPG新患患者についての簡易調査が実施された。調査票の回収率は41.3%で、3年間での新患患者数は合計473名であった。仮にすべてのPG患者が、皮膚科専門医研修施設を受診したと考えた場合、回収率を

100%に補正すると、日本でのPG発症率はおおよそ1年で3人/100万人と算出され、これは海外のデータに概ね匹敵する<sup>20)</sup>。また、2021年に本邦における診療報酬明細データベースを用いた、地域、施設、診療科を限定しない疫学調査がなされた。それによると2015年～2018年の3年間に収集された46万2059人中、PG患者は142人(0.003%)であった<sup>21)</sup>。

## 文献

- 15) Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, et al: Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicenter analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 136.
- 16) Langan SM, Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC: Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 2166-2170.
- 17) Monari P, Moro R, Motolese A, et al: Epidemiology of pyoderma gangrenosum: results from an Italian prospective multicenter study. *Int Wound J*, 2018; 15: 875-879.
- 18) Suárez-Pérez JA, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, et al: Pyoderma gangrenosum: a report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*, 2012; 103: 120-126.
- 19) Xu A, Balgobind A, Strunk A, Garg A, Alloo A: Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: an age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 425-429.
- 20) Yamamoto T: Epidemiology of pyoderma gangrenosum in Japanese patients by questionnaire survey. *J Dermatol*, 2019; 46: e145-e146.
- 21) 菊池信之, 山本俊幸, 朴澤博之, 岡崎正晃: 本邦壊疽性膿皮症患者の実態調査: 大規模診療報酬明細データベースの解析結果. *皮膚臨床*, 2021; 63: 629-634.

## 第5章 壊疽性膿皮症の臨床

### 1. 臨床的特徴

急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の穿掘性潰瘍で、辺縁は堤防状に軽度隆起し、さらにその周辺には浮腫を伴う。始まりは無菌性小膿疱、小丘疹、血性水疱だが、急速に潰瘍化し、周囲へ拡大していく。潰瘍化が継続する経過中に、表面には膿苔が付着し細菌が二次的に検出されることも多い。慢性期になると潰瘍の辺縁に浮腫はみられなくなる。下腿伸側に好発するが、他にも頭頸部、体幹、外陰部、指趾などにもみられる。病理組織学的には特徴的な所見は乏しいた

め、主にその臨床的な特徴から疑われることが多い。

### 2. 壊疽性膿皮症のサブタイプ

潰瘍型 (ulcerative), 膿疱型 (pustular), 水疱型 (bullous), 増殖型 (vegetative) の4つにストーマ周囲型 (peri-stomal) を加えた5型が、主たるサブタイプとして分類される。最も多くみられる潰瘍型は、古典型 (classical ulcerative) PGとも呼ばれる。圧倒的に下腿が多く侵される。膿疱型は、紅暈を伴う孤立性の膿疱が頭、体幹、四肢に生じる。水疱型は、血液疾患に伴うことが多く、手背、前腕、下腿に好発する。増殖型は、下掘れの潰瘍ではなく上方への隆起性病変で、潰瘍は比較的浅いため表在型 (superficial) と同義とみなされることが多い。Superficial typeのうち、組織学的に表皮の偽癌性増殖と、真皮内の巨細胞を囲む好中球、リンパ球の浸潤を呈するものは superficial granulomatous pyoderma と呼ばれ、外用剤で軽快することも少なくない。複数のタイプが、一人の患者に同時にみられることも多い。Peri-stomal (Para-stomal) PGはストーマ周囲のPGで、近年は皮膚科以外にもかなり周知されてきており、ストーマケアに携わる看護師からも相談を受けることがある。1施設からの報告では、11例中1例のみが急速に拡大するタイプで、大多数は緩徐なタイプであったと報告されている<sup>22)</sup>。

上述の5つの分類に対し、PGの誘因を強調する立場からは、post-operative PG, drug-induced PGという用語もあり、前述の5つの主なサブタイプに加え、これらもPGの重型に含めている論文もみられる。

### 3. Post-operative PG

PGの発症・増悪の誘因として、pathergyが点滴や採血の針の刺入など微細な刺激を含むのに対して、より侵襲的な手術や処置後にPGが誘発されるものをpost-operative (post-surgical) PGと呼ぶ立場もある。手術の対象は悪性腫瘍、ヘルニア、虫垂炎などなんでもよく、帝王切開後のPGも含まれる。1施設からの18例のpost-operative PGの集計では、乳房再建術後が最も多く、他に良性、悪性問わず術後に胸腹部に生じた症例が多いこと、女性に多く、基礎疾患が見られない症例でも生じることが報告されている<sup>23)</sup>。

### 4. Drug-induced PG

薬剤によりPGが誘発されることがあり、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), GM-CSF,

レチノイド、低分子化合物（ゲフィチニブ、スニチニブ、イマチニブ、など）、イピリムマブ、インターフェロン $\alpha$ 、抗TNF製剤、ヒドララジン、ヒドロキシカルバミド、スルピリド、プロピルチオウラシル、アザシチジン、リツキシマブ、レバミゾール、コカイン、刺青用赤色染料などが報告されている<sup>24)25)</sup>。プロピルチオウラシルはホルボールエステル（PMA）とともに neutrophil extracellular traps (NETs) (好中球細胞外トラップ) を誘導し、レバミゾールやコカインも好中球に作用し NETosis (NETs を伴う細胞死) を誘導する<sup>26)</sup>。近年は、生物学的製剤による paradoxical reaction や、免疫チェックポイント阻害剤投与中に PG が誘発された報告が散見される<sup>27)~31)</sup>。

## 5. 稀な部位

頭、顔面、耳、指趾、外陰部、口腔病変（口腔粘膜や舌）は比較的稀である<sup>32)~35)</sup>。Wang ら<sup>36)</sup>は毛包脂腺組織を欠く乳頭乳輪領域や手掌・足底を避けるとしているが、足底に生じる症例はある。彼らは、PG が癬痕治癒した部位には再燃を認めにくいことや、初期病変は好中球よりも T 細胞が血管周囲性や毛包周囲に浸潤してみられること、などからも PG は毛包付属器をターゲットにした自己反応性 T 細胞による毛包破壊という病態仮説を提唱している。

## 6. 妊婦の壊疽性膿皮症

妊娠に伴う好中球増加や、血中の G-CSF 濃度が大幅に上昇することにより、好中球が活性化しやすく<sup>37)</sup>、外的刺激により PG が誘発される準備状態にあると推測される。妊娠後期には血中のサイトカインバランスが Th1 へ傾くことも PG の発症に関与している可能性がある<sup>38)</sup>。基礎疾患がなくても、帝王切開後に PG が誘発されることはしばしば報告されている<sup>39)</sup>。虫垂炎手術後に PG が誘発され、その 10 年後に帝王切開後に再度 PG が縫合線上に誘発された症例も報告されている<sup>40)</sup>。

## 7. 小児の壊疽性膿皮症

過去の報告では、PG のうち小児の占める割合は 4~5% と少ない<sup>41)</sup>。18 歳以下の PG の既報告例を渉猟した報告では 170 例中 93 例で基礎疾患がみられた。その内訳は炎症性腸疾患が最も多く（クローン病 18 例、潰瘍性大腸炎 17 例）、次いで血液疾患、血管炎、免疫不全症の順にみられた<sup>42)</sup>。男女差はなく、罹患部位は下肢

が最も多く、会陰部、頭部、口腔、背中、ストーマ周囲、上肢、胸部にもみられた。治療は副腎皮質ステロイド薬の単独内服投与が 42% と最も多かった。

## 8. Pathergy

外的刺激・侵襲に対する過剰な反応を意味する。PG だけでなく、ベーチェット病でみられる針反応も pathergy と考えられる。障害を受けた部位に活性化好中球が遊走しそこで膿疱・膿瘍を形成するものと思われる。生検組織像では、好中球だけでなくリンパ球の浸潤もみられる。表皮ケラチノサイトが障害を受けると、アラミンが放出され、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが産生される。さらに、樹状細胞の活性化、好中球を遊走させるケモカインの産生、T 細胞の活性化と Th1 サイトカイン優位へのシフト、などにより pathergy が誘導されると考えられている<sup>43)</sup>。Pathergy は PG 患者の 20~30% にみられるとされ<sup>44)</sup>、PG の診断にも有用である。一方で、PG 患者で手術を受けた国内外の 126 症例を文献的に渉猟したところ、術後に PG の悪化または再燃を認めた症例は 21 症例（16.7%）と、それほど高い頻度ではなかった<sup>45)</sup>。また一施設内での PG 患者 166 症例の検討では手術後に PG の再燃・悪化を認めたのは 25 症例（15.1%）と、ほぼ同様の数値がみられる<sup>46)</sup>。

## 9. 臨床検査所見

疾患活動性の高い時期には、急性炎症の指標である CRP や赤沈が亢進し、末梢血中の白血球数増多・好中球数増多が認められる。さらに、稀ではあるが、白血球数が異常に増えることがあり、neutrophilic leukemoid reaction と呼ばれる<sup>47)</sup>。また、ANCA 関連抗原（MPO-ANCA、PR3-ANCA）が検出されることもある<sup>48)</sup>。

## 文献

- 22) Kikuchi N, Yamamoto T: Peristomal pyoderma gangrenosum: report on 11 cases. *J Dermatol*, 2020; 47: e282-e283.
- 23) Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA, et al: Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 615-622.
- 24) Wang JY, French LE, Shear NH, et al: Drug-induced pyoderma gangrenosum: a review. *Am J Clin Dermatol*, 2018; 19: 67-77.
- 25) Wu BC, Patel ED, Ortega-Loayza AG: Drug-induced

- pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 2017; 177: 72-83.
- 26) Söderberg D, Segelmark M: Neutrophil extracellular traps in vasculitis, friend or foe? *Curr Opin Rheumatol*, 2018; 30: 16-23.
  - 27) Kikuchi N, Hiraiwa T, Ohashi T, et al: Pyoderma gangrenosum possibly triggered by adalimumab. *Eur J Dermatol*, 2012; 22: 804-805.
  - 28) Akahoshi-Ikeda M, Yoshizawa S, Motoshita J, et al: A case of pyoderma gangrenosum in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 822-823.
  - 29) Pollack IR, Wolner ZJ, Hammett J, Swerlick RA: Pyoderma gangrenosum in a patient on ixekizumab. *JAAD Case Reoprts*, 2021; 16: 152-154.
  - 30) Rudolph BM, Staib F, von Stebut E, et al: Neutrophilic disease of the skin and intestines after ipilimumab treatment for malignant melanoma: simultaneous occurrence of pyoderma gangrenosum and colitis. *Eur J Dermatol*, 2014; 24: 268-269.
  - 31) Welborn ME, Kubicki SL, Patel AB: Pyoderma gangrenosum following initiation of immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Precis Oncol*, 2018; 1: 82-84.
  - 32) Ohashi T, Miura T, Yamamoto T: Auricular pyoderma gangrenosum with penetration in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2018; 21: 563-565.
  - 33) Satoh M, Yamamoto T: Genital pyoderma gangrenosum: report of two cases and published work review of Japanese cases. *J Dermatol*, 2013; 40: 840-843.
  - 34) Paramkusam G, Meduri V, Gangeshetty N: Pyoderma gangrenosum with oral involvement: case report and review of the literature. *Int J Oral Sci*, 2010; 2: 111-116.
  - 35) Woo SH, Kwak HB, Park SK, et al: Pyoderma gangrenosum of the lip involving the oral cavity: a case report and literature review. *Eur J Dermatol*, 2017; 27: 551-552.
  - 36) Wang EA, Steel A, Luxardi G, et al: Classic ulcerative pyoderma gangrenosum is a T cell-mediated disease targeting follicular adnexal structures: a hypothesis based on molecular and clinicopathologic studies. *Front Immunol*, 2018; 8: 1980.
  - 37) Steele RB, Nugent WH, Braswell SF, et al: Pyoderma gangrenosum and pregnancy: an example of abnormal inflammation and challenging treatment. *Br J Dermatol*, 2016; 174: 77-87.
  - 38) Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F: Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front Immunol*, 2014; 5: Article 231.
  - 39) Kikuchi N, Hanami Y, Miura T, et al: Pyoderma gangrenosum following surgical procedures. *Int J Dermatol*, 2010; 49: 346-348.
  - 40) Satoh M, Hiraiwa T, Yamamoto T: Recurrent pyoderma gangrenosum developed after cesarean section with a 10-year interval. *Int J Dermatol*, 2018; 57: e92-e93.
  - 41) Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG, Esterly NB: Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol*, 1994; 11: 10-17.
  - 42) Kechichian E, Haber R, Mourad N et al: Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol*, 2017; 56: 486-495.
  - 43) Ergun T: Pathergy phenomenon. *Front Med*, 2021; 8: 639404.
  - 44) Callen JP, Jackson JM: Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007; 33: 787-802.
  - 45) Haag CK, Bacik L, Latour E, et al: Perioperative management of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 369-374.
  - 46) Xia FD, Liu K, Lockwood S, et al: Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 310-314.
  - 47) Arima Y, Namiki T, Kato K, et al: Case of extensive pyoderma gangrenosum with a neutrophilic leukemoid reaction. *J Dermatol*, 2016; 43: 217-218.
  - 48) Hoffman MD: Pyoderma gangrenosum associated with c-ANCA (h-lamp-2). *Int J Dermatol*, 2001; 40: 135-137.

## 第6章 壊疽性膿皮症の病理組織像

PGの病理組織像は非特異的であり、生検対象になったPG病変のタイプ、病期（発症初期や慢性期か）、採取部位（潰瘍辺縁か潰瘍底か）、などによって大いに異なるが故に、究極的には臨床診断と同様に、他疾患の除外診断のための病理組織検査ということになる<sup>49)~52)</sup>。特に、悪性腫瘍、血管炎、感染症を除外する方法としての病理組織検査は有用である<sup>52)~54)</sup>。以上のような理由で、PGの病理組織診断の有用性や特異性についてエビデンスレベルを設定することは困難である。

PGの古典型（潰瘍型）をはじめ全ての亜型に共通する基本的所見は、病変中央の、膠原線維の融解性変化、出血、核破砕像も示す好中球浸潤を示す壊死性化膿性炎症と、辺縁での好中球浸潤を伴うSweet病様血管反応の2相性変化である<sup>50)51)</sup>。前者は、毛包や汗腺を含む既存の組織の破壊像をもたらし<sup>52)</sup>、しばしば潰瘍化に至るが、特に古典型ではそれが顕著である。後者は、通常フィブリノイド変性を伴わずに、血管壁内および血管周囲のリンパ球浸潤と、その周囲を好中球が取り囲む所見をいう<sup>53)56)</sup>。白血球の核破砕像を伴う血管炎像を認めることがあるが、PGの場合、好中球性炎症による二次的な血栓性の血管破壊で、原発性の血管炎ではないことに注意を払う必要がある<sup>51)52)</sup>。また、初期には真皮乳頭の浮腫と、疱疹状皮膚炎に類似した好

好中球性接合部皮膚炎像が見られることがある<sup>51)</sup>。

膿疱型や小水疱膿疱型では、毛包の無菌性、壊死性の膿疱性変化が中心病変であり<sup>49)51)</sup>、また、表皮下水疱を伴った浅在性の好中球性膠原線維融解や、周囲に好中球性膠原線維融解を伴った潰瘍化しない破壊性毛包炎、真皮内膿瘍、角層下膿瘍もその特徴とされる<sup>51)57)</sup>。なお、このような毛包漏斗部内外の密な好中球浸潤と、壁の破壊を示す毛包向性変化は、古典型の初期にも見られる<sup>52)</sup>。PGはこのような毛包炎から始まり、好中球が充満した毛包漏斗部の破裂により、無数の好中球が毛包周囲から、さらに真皮内に稠密に広がり、あるいは上皮を經由して角層下や表皮内にも好中球の凝集塊を形成する、という考え方もある<sup>59)60)</sup>。

水疱型では、採取部位にもよるが、角層下水疱、表皮内水疱を伴う表皮下浮腫、表皮下水疱が見られ、また、表皮下ならびに表皮内の好中球の集簇も特徴である<sup>49)52)</sup>。

増殖型では、偽上皮腫性過形成と、柵状配列する組織球と異物巨細胞からなる肉芽腫を伴う真皮内膿瘍が特徴である<sup>49)61)</sup>。

ストーマ周囲型については、特異的な所見についての記載は無いようである<sup>63)</sup>。

Crohn 病に合併した場合、稠密な好中球浸潤と膠原線維の融解・変性を示す部分に肉芽腫を形成することがある<sup>50)64)</sup>。

病理組織学的鑑別診断については、①穿掘性潰瘍に稠密な好中球浸潤を伴う場合、白血球核破碎性血管炎の除外、②PAS染色、Grocott染色、Gram染色、Ziehl-Neelsen染色による、また場合によっては組織片の培養による真菌、細菌、抗酸菌感染症の除外、③異型性の確認による悪性腫瘍の除外ができれば、臨床情報と併せPGを疑うことになる<sup>50)51)</sup>。PGの初期病変は、Sweet症候群と鑑別できないことが多いが、PGに見られるような毛包向性病変は僅少で、また稠密な好中球浸潤を示す部分でさえ、真皮膠原線維の融解変性や、血管の壊死性変化は見られない<sup>51)</sup>。蛍光抗体直接法では、半数以上の例で、血管壁へのIgM、C3、フィブリンの沈着が見られ、IgGとIgAの沈着はまれである<sup>53)</sup>。免疫グロブリンや補体の沈着像はPGに特異的というわけではなく、本法は自己免疫水疱症、紅斑性狼瘡、血管炎の鑑別のために用いられる。

最後に、皮膚生検するのであれば、血管や毛包の変化のある比較的初期の活動性病変である辺縁の紅斑と、潰瘍底を含んで紡錘形に採取するのが勧められ

る<sup>52)</sup>。

## 文献

- 49) Powel FC, Su WPD, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 395-409.
- 50) Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C: Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol*, 2003; 30: 97-107.
- 51) Magro C, Crowson AN, Mihm MC Jr: Cutaneous manifestations of nutritional deficiency states and gastrointestinal disease, In: Elder DE (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 11th ed, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015, 479-501.
- 52) Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M: A comprehensive of neutrophilic diseases. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2018; 54: 114-130.
- 53) Su WPD, Davis MDP, Weening RH, Powel FC, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*, 2004; 43: 790-800.
- 54) Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M: Neutrophilic dermatoses. Pyoderma gangrenosum and other bowel-and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79: 1009-1022.
- 55) Jorizzo JL, Solomon AR, Zanolli M, et al: Neutrophilic vascular reactions. *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19: 983-1005.
- 56) Magro CM, Crowson AN: The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: a review. *Semin Diagn Pathol*, 2001; 18: 47-58.
- 57) Magro CM, Crowson AN: A distinctive vesiculopustular eruption associated with hepatobiliary disease. *Int J Dermatol*, 1997; 36: 837-844.
- 58) Callen JP, Woo TY: Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis. *Arch Dermatol*, 1983; 119: 664-669.
- 59) Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, et al: Pyoderma gangrenosum, In: *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, 674-675.
- 60) Hurwitz RM, Haseman JH: The evolution of pyoderma gangrenosum. A clinicopathologic correlation. *Am J Dermatopathol*, 1993; 15: 28-33.
- 61) Wilson-Jones E, Winkelmann RK: Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*, 1988; 18: 511-521.
- 62) Quimby SR, Gibson LE, Winkelmann RK: Superficial granulomatous pyoderma: clinicopathologic spectrum. *Mayo Clin Proc*, 1989; 64: 37-43.
- 63) Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, Braswell SF, Ortega-Loayza AG, Shinkai K: Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: A Systematic review. *L Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 1195-1204.
- 64) Sanders S, Tahan SR, Kwan T, Magro GM: Giant cells in pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*, 2001; 28: 97-100.

- 65) Su WPD, Schroeter AL, Perry HO, Powell FC: Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*, 1986; 13: 323-330.

grenosum-like ulcerations in granulomatosis with polyangiitis: two cases and literature review. *Rheumatol Int*, 2018; 38: 1139-1151.

## 第7章 壊疽性膿皮症の鑑別診断

下腿潰瘍を呈する疾患が鑑別に上がるが、循環障害・血行障害による潰瘍、抗リン脂質抗体症候群やリベド血管症などの血栓による潰瘍、有棘細胞がん・基底細胞がん・悪性リンパ腫などの悪性腫瘍による潰瘍、結節性動脈炎・多発血管炎性肉芽腫症・リウマチ性血管炎・肉芽腫性血管炎などの血管炎による潰瘍、深在性真菌症・非結核性抗酸菌症、壊死性筋膜炎などの感染症による潰瘍、などとの鑑別を要する<sup>66)~70)</sup>。経過の中では生検が必須となるが、特に組織学的に血管炎の除外が難解なことがある。真皮内の血管周囲に好中球や単核球の浸潤と血管壁のフィブリン沈着を認め血管炎に類似した像が見られる事もあるが、純粋な血管炎ではなく皮膚潰瘍に続発する像 (pseudo-vasculitis) であることが多い。皮膚生検によっても診断に迷うことも多く、生検部位や時期によっても左右されるので、複数個所を生検することもある。また、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症) で PG に似た潰瘍病変がみられることもある<sup>71)</sup>。病理組織学的に血管炎性肉芽腫の所見がみられる場合と、PG の所見がみられる場合とがあり、後者は、malignant pyoderma と呼ばれることもある。原発性の血管炎との鑑別に際しては、皮膚生検での壊死性血管炎像の所見に加え、末梢血中の ANCA が陽性であれば、より原発性の血管炎を意識する。

### 文献

- 66) 小宮根真弓：壊疽性膿皮症，玉置邦彦編：最新皮膚科学体系，9，中山書店，2002，240-249。  
 67) 山本俊幸：壊疽性膿皮症 Update. *日皮会誌*，2020; 130: 1439-1448。  
 68) Weenig RH, Davis MDP, Dahl PR, Daniel Su WP: Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347: 1412-1418。  
 69) Kikuchi N, Hiraiwa T, Ishikawa M, et al: Cutaneous cryptococcosis mimicking pyoderma gangrenosum: a report of four cases. *Acta Derm Venereol*, 2016; 96: 116-117。  
 70) Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, et al: Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79: 1009-1022。  
 71) Genovese G, Tavecchio S, Berti E, et al: Pyoderma gan-

## 第8章 壊疽性膿皮症の病態

PG の原因は不明であるが、その組織像や各種培養が陰性であることから明らかなように、好中球による無菌性炎症が病態の中心的役割を果たす。好中球の活性化や機能障害に加え、病変部局所における T 細胞クローンの増殖や Th1/Th17 優位のサイトカインバランスも報告されており、自然免疫、獲得免疫のいずれもが重要な役割を果たす<sup>72)</sup>。病変部の炎症反応には、好中球走化因子である IL-8, G-CSF, GRO- $\alpha$  を始め種々の炎症性サイトカインの関与が示唆されている。

PG は、大きく潰瘍型、膿疱型、水疱型、表在型、ストーマ周囲型に分類されるが、それぞれの型でその病態に違いがある可能性もある。2000 年 Oka ら<sup>73)</sup>により好中球の走化因子である IL-8 投与によりマウスにおいてヒトからの移植皮膚上に PG 様の潰瘍を形成すること、また PG 患者の線維芽細胞で IL-8 産生が亢進しているとの報告があり<sup>74)</sup>、2007 年に Bister ら<sup>75)</sup>が PG 患者皮膚サンプルを用いた分子レベルの解析において MMP-9, MMP-10, TNF $\alpha$  の産生亢進と、潰瘍辺縁の表皮細胞からの MMP1 と MMP26 の発現が低下していることが PG の特徴として報告した。2010 年には Marzano ら<sup>76)</sup>により、PG 病変部の潰瘍底では、MPO 陽性の好中球が多数浸潤し、潰瘍辺縁では CD3 陽性 T 細胞や CD163 陽性のマクロファージが多数みられることや、潰瘍底では MMP-9 や IL-8 が、辺縁では TNF- $\alpha$  や IL-17 の発現が強いこと、特に潰瘍型、水疱型では MMP-9, MPO, IL-8 産生が著明に亢進していることが報告された。2012 年に IL-17 および獲得免疫系の関与が報告され<sup>77)</sup>、2015 年には Marzano らのグループにより PG 患者の病変部においては Treg/Th17 比が低いこと<sup>78)</sup>、2016 年には PG 患者の末梢血において CCR5, CCR6 の発現亢進と CCR4 の発現低下が報告され<sup>79)</sup>、Th2 ではなく Th1/Th17 による PG の病態の形成が示唆された。

近年、好中球性皮膚症において病変部の post capillary venule (PCV：後毛細血管性細静脈) の検討がなされている。PCV は血管内を流れている白血球が血管内皮細胞に接着する場で、好中球が皮膚に浸潤してくる部位である。PCV を構成する血管内皮細胞と周皮細胞 (pericyte) に関する in vitro の検討では、IL-17 が

周皮細胞に対して TNF, IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-8 産生を刺激し TNF との相乗効果もみられたが, 血管内皮細胞に対しての作用はみられなかった<sup>80)</sup>. さらに, IL-17 で刺激した周皮細胞は G-CSF, GM-CSF を産生することにより好中球の寿命を延長した. また, PG の病変部で NK 細胞数が増数しており, IL-15 発現が亢進していることが報告されていることや<sup>81)</sup>, IL-17E (IL-25) の発現も亢進しており, IL-17E によってマクロファージや好中球などの自然免疫系の細胞の浸潤が誘導されることから, PG の病態における IL-17E の役割についても注目される<sup>82)</sup>. 一方で, 好中球性皮膚症を比較すると, Sweet 症候群では IL-17E 産生が亢進しているが, PG では低いとの報告もある<sup>83)</sup>.

さらに, 抗 TNF- $\alpha$  製剤が奏効すること, TNF- $\alpha$  は IL-8 や GRO- $\alpha$  の産生を誘導すること, などから本症の病態に TNF- $\alpha$  が重要であることが考えられる. PG の病変部局所において, IL-23 の発現が亢進していることも報告された<sup>84)</sup>. また JAK2 遺伝子変異をもつ PG 症例が報告され<sup>85)</sup>, JAK 阻害剤の PG への有効性も報告されている<sup>86)</sup>.

以上をまとめると下記のような病態が提唱されている<sup>87)</sup>. 外部あるいは体内におけるトリガーが表皮細胞の壊死を介して, あるいは自然免疫, 獲得免疫系を直接的に刺激し, 自然免疫系では Inflammasome, 好中球が, 獲得免疫系では Th1, Th17 が中心となって TNF $\alpha$ , IL-8, MMP-2, MMP-9, VEGF, IL-1 $\beta$ , CCR5, CXCR3 などが働いて好中球の局所への浸潤, 異常な活性化が誘導され, 病変を形成していると考えられている.

また, PG を発症する遺伝的背景として, 多くの自己炎症にかかわる分子の遺伝子変異が確認され, これらの知見が PG の病態解明に重要な役割を演じた. 具体的には, PAPA 症候群 (Pyogenic arthritis, PG, acne) において Proline-serine-threonine-phosphatase interactive protein (PSTPIP1) 遺伝子のヘテロ変異が原因であることが 2002 年に報告され<sup>88)</sup>, 翌年にはこの PSTPIP1 が Pyrin のリガンドであり, PSTPIP1 が Pyrin に結合することによって Inflammasome の活性化を抑制しその下流の IL-1 $\beta$  産生を抑制していることが明らかとなった<sup>89)</sup>. 現在のところ, PG の病態は Inflammasome を介した好中球の異常な活性化であり, 自己炎症性疾患の一つであると理解されている. このような症例では, NETs 形成が NETs 分解を上回る NETs のアンバランスが生じており, NETs 形成亢

進は IL-1 受容体アンタゴニスト (anakinra) で阻害され, 組織中には IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-8 が過剰に検出されることから, IL-1 $\beta$  シグナルによる好中球の過剰な活性化, および IL-17, IL-6 経路などが病態に関与していることが推測されている<sup>90)</sup>.

## 文献

- 72) Braswell S, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG: Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 691-698.
- 73) Oka M, Berking C, Nesbit M, et al: Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest*, 2000; 80: 595-604.
- 74) Oka M: Pyoderma gangrenosum and interleukin 8. *Br J Dermatol*, 2007; 157: 1279-1281.
- 75) Bister V, Mäkitalo L, Jeskanen L, Saarialho-Kere U: Expression of MMP-9, MMP-10 and TNF-alpha and lack of epithelial MMP-1 and MMP-26 characterize pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*, 2007; 34: 889-898.
- 76) Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, et al: Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol*, 2010; 162: 100-107.
- 77) Fischer-Stabauer M, Boehner A, Eyerich S, et al: Differential in situ expression of IL-17 in skin diseases. *Eur J Dermatol*, 2012; 22: 781-784.
- 78) Caproni M, Antiga E, Volpi W, et al: The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 2015; 173: 275-278.
- 79) Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, et al: Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*, 2014; 178: 48-56.
- 80) Liu R, Lauridsen HM, Amezcua RA, et al: IL-17 promotes neutrophil-mediated immunity by activating microvascular pericytes and not endothelium. *J Immunol*, 2016; 197: 2400-2408.
- 81) Antiga E, Maglie R, Volpi W, et al: T helper type 1-related molecules as well as interleukin-15 are hyperexpressed in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Immunol*, 2017; 189: 383-391.
- 82) Senra L, Mylonas A, Kavanagh RD, et al: IL-17E (IL-25) enhances innate immune responses during skin inflammation. *J Invest Dermatol*, 2019; 139: 1732-1742.e17.
- 83) Stalder R, Brembilla N, Conrad C, et al: Interleukin-17E, inducible nitric oxide synthase and arginase1 as new biomarkers in the identification of neutrophilic dermatoses. *Clin Exp Dermatol*, 2021 Oct 20. doi: 10.1111/ced.14988.
- 84) Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, et al: Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted

表3 本邦PG患者の特徴(文献92より)

回答率	267/668 : 40.0%	
新規診断数	141例(2015) 152例(2016) 180例(2017)	473例
性別	男206 女267例(男女比1:1.3)	
年代	(<10歳)2例;(10代)13例;(20代)46例;(30代)49例;(40代)59例; (50代)84例;(60代)92例;(70代)84例;(80代)40例	
部位	頭:12, 顔:26, 体:110, 上肢:36, 下肢:314, 外陰:20	
タイプ	潰瘍型373, 水疱型9, 膿疱型37, 表在型24, ストーマ周囲型21	
生検の有無	有373	
合併症	クローン病34, 潰瘍性大腸炎111, 血液系悪性腫瘍41, 関節リウマチ46, 大動脈炎症候群6	
治療	PSLのみ249, CsAのみ5, PSL+CsA52, 手術16, 生物学的製剤29	

- therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*, 2011; 147: 1203-1205.
- 85) Palanivel JA, Macbeth AE, Levell NJ: Pyoderma gangrenosum in association with Janus kinase 2 (JAK2V617F) mutation. *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 44-46.
- 86) Scheinberg M, Machado LA, M Castro LG, Ferreira SB, Michalany N: Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor. *J Transl Autoimmun*, 2021; 4: 100099.
- 87) Hobbs MM, Ortega-Loayza AG: Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J*, 2020; 17: 1255-1265.
- 88) Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al: Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet*, 2002; 11: 961-969.
- 89) Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al: Pypin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 13501-13506.
- 90) Eid E, Safi R, El Hasbani G, et al: Characterizing the presence of neutrophil extracellular traps in neutrophilic dermatoses. *Exp Dermatol*, 2021; 30: 988-994.

## 第9章 壊疽性膿皮症の基礎疾患・併存症

PGは、何らかの基礎疾患を有する患者に生じることが多く、特に潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患や関節リウマチを伴うことが多い<sup>91)~93)</sup>。関節リウマチ患者に合併した下腿の難治性潰瘍の場合、病理組織所見にてリウマチ性血管炎の除外を要する。皮膚の潰瘍病変は、これらの合併症の活動性を反映している事も多く、皮膚病変が先行し腸疾患の活動性が増悪することも日常的に経験する。また血液疾患(骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, 骨髄性白血病)等に合併

することが知られている。合併症頻度の人種差は確認されていない<sup>94)</sup>。

日本国内の皮膚科施設を対象とした473例の内訳を表3に示す。基礎疾患・併存症は、潰瘍性大腸炎(23.5%)が最も多くみられ、次いで関節リウマチ(9.7%)、血液疾患(8.7%)、クローン病(7.2%)が確認された<sup>92)</sup>。米国での103例の調査でも炎症性腸疾患(34.0%)、血液疾患(20.3%)、関節リウマチ(9.7%)の合併が報告されており、合併症頻度の人種差は確認されていない<sup>95)</sup>。

PGは好中球性皮膚症であるが、活性化した好中球が皮膚外症状をきたすことがあり、関節痛、関節症状(胸鎖関節炎など)、無菌性膿瘍(肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓)、眼症状(強膜炎, 角膜潰瘍)、好中球性筋炎などが知られている。また、腸管の手術後に関連して好中球性皮膚症が誘発される事象もあり、Bowel-associated dermatosis-arthritis syndromeあるいはBowel-bypass syndromeと言われる。腸管内での細菌の過剰な増殖による何らかの免疫反応、免疫複合体の関与や手術侵襲に対する反応が考えられる<sup>93)95)</sup>。クローン病に合併し腹痛や発熱を伴い脾臓や皮膚に無菌性膿瘍を生じる自己炎症性疾患でAseptic abscess syndromeと言われる病態もある<sup>96)</sup>。

皮膚疾患の合併症としては、掌蹠膿疱症, 乾癬, 結節性紅斑, などの報告がある<sup>97)98)</sup>。毛包炎がPGの初発症状のこともある。重症のざ瘡や化膿性汗腺炎に伴う場合は、自己炎症性疾患の合併を考える。

## 文献

- 91) Yamamoto T: Pyoderma gangrenosum: an important

- dermatologic condition occasionally associated with rheumatic diseases. *World J Rheumatol*, 2015; 5: 101-107.
- 92) Yamamoto T: Epidemiology of pyoderma gangrenosum in Japanese patients by questionnaire survey. *J Dermatol*, 2019; 46: e145-e146.
- 93) 山本俊幸: 壊疽性膿皮症 Update. 日本皮膚科学会雑誌, 2020; 130.
- 94) Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS: Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1244-1250.
- 95) Jorizzo JL, Apisarnthanarax P, Subrt P, et al: Bowel-bypass syndrome without bowel bypass: bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 457-461.
- 96) Andre MF, Piette JC, Kemeny JL, et al: Aseptic abscess: a study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine*, 2007; 86: 145-161.
- 97) Ohtsuka M, Yamamoto T: Rare association of pyoderma gangrenosum and palmoplantar pustulosis: a case report and review of the previous works. *J Dermatol*, 2014; 41: 732-735.
- 98) Hanami Y, Mori T, Kikuchi N, Yamamoto T: Association of pyoderma gangrenosum, erythema nodosum and aseptic liver abscess without significant underlying disease. *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44: e16-e17.

## 第 10 章 自己炎症性疾患としての壊疽性膿皮症

### 1. 自己炎症性疾患と壊疽性膿皮症

自己炎症性疾患は、従来の免疫疾患の範疇に収めることができない疾患群として、1999年に米国衛生研究所の Kastner らにより提唱された概念である<sup>99)</sup>。遺伝子変異があり、自然免疫系に関与する好中球・マクロファージ・ナチュラルキラー細胞・単球が異常活性化をきたす疾患群である。自己抗体や自己反応性 T 細胞は検出されない。臨床的特徴は、全身性の炎症を繰り返す疾患で、発熱・関節炎・皮疹などを認める。周期性発熱が多い。疾患ごとに多彩な症状をとる。なお、家族性地中海熱を代表とした責任遺伝子が同定された疾患を狭義の自己炎症性疾患として、病態は類似するが責任遺伝子が明確でない疾患を広義の自己炎症性疾患として区別される。PG を呈する狭義の自己炎症症候群として、有名なのが PAPA 症候群（化膿性関節炎・PG・ざ瘡症候群：Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne）や PASH 症候群（PG・ざ瘡・化膿性汗腺炎：Pyoderma gangrenosum, Acne, Sup-

prative Hidradenitis）である。

PG の遺伝子異常には、Proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1), IL-8 receptor alpha (IL-8RA), PR domain-containing protein 1 (PRDM1), tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3), TRAF3-interacting protein 2 (TRAF3IP2) などが知られている<sup>100)</sup>。IL-8RA, PRDM1, TIMP3 の変異は PG の合併症として知られる潰瘍性大腸炎やクローン病の炎症性腸疾患でも認められ、両者の関連性を示唆するものと考えられる<sup>101)</sup>。また、PG13 例と PASH 症候群 7 例の計 20 例の遺伝子異常を検討した報告では、家族性地中海熱の MEFV 遺伝子が 6/20 例（PG 2/13 例, PASH 症候群 4/7 例）、クリオピリン関連周期熱症候群 CAPS の NLRP3 遺伝子が 4/20 例（PG 2/13 例, PASH 症候群 2/7 例）であった<sup>102)</sup>。

## 2. PAPA 症候群（化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群）

### 2.1 病態

責任遺伝子は、染色体 15q24~q25.1 に位置する PSTPIP1 (CD2-binding protein 1 : CD2BP1) で、常染色体優性遺伝形式をとる。すなわち、PAPA 症候群は PSTPIP1 遺伝子の機能獲得型変異により発症する自己炎症性疾患である。PSTPIP1 変異の多くは coiled-coil ドメインに集積しており、この変異が生じると PSTPIP1 のチロシンリン酸化が亢進する。パイリンは、自然免疫の中心的な役割を担うインフラマソームを制御する蛋白である。チロシンリン酸化 PSTPIP1 はパイリンと結合し、caspase1 を取り込み、パイリン・インフラマソームが形成される。このパイリン・インフラマソームは、自然免疫で生じた IL1 $\beta$  や IL18 の前駆体を活性化し、細胞外へ放出され、炎症性サイトカインや好中球の活性化を起こす<sup>103)</sup>。

PSTPIP1 変異としては、A230T, E250Q, E250K, E257K が確定している。特に E250K, E257K の変異をもつ患者は、PAPA 症候群が重症化する。すなわち、高亜鉛血症 (hyperzincemia), 高カルプロテクチン血症 (hypercalprotectinemia) であることから、Hz/Hc 症候群と命名されている。

また、PAPA 症候群患者では好中球異常がみられ未熟な状態の low-density granulocyte が増えているこ

と、患者好中球は NETs 形成を促進すること、患者血清を健常人の好中球に作用させると NETs 形成を亢進すること、IL-1β で患者の好中球を刺激すると NETs 形成が促進されるが健常人の好中球では変わらないため、患者好中球は priming された状態にあること、皮膚病変部で NETs が検出されること、NETs はマクロファージからの IL-6 産生を促すこと、などが最近報告されている<sup>104)</sup>。

## 2.2 臨床

化膿性関節炎、PG、ざ瘡を 3 主徴とする。同時期にこれらの 3 症状を示すことは少ない。また、他の自己炎症性疾患でみられるような周期性発熱は認めない。

化膿性関節炎は、多くの症例では幼少期に発症する。外傷により惹起され、関節穿刺をした場合には好中球の浸潤を認めるが、培養は陰性で無菌性である。大関節に生じることが多く、再発を繰り返す。進行すると関節破壊・拘縮を生じてしまう。PG は、思春期ころから発症する。下肢を中心で、再発を繰り返す。ざ瘡は、思春期以降に目立ち、通常より難治で瘢痕化しやすい。

予後は比較的良好であるが、脾腫、溶血性貧血、血小板減少などの血液疾患、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎などの炎症疾患、糸球体腎炎、糖尿病など、様々な慢性疾患の合併があり、注意が必要である。

## 3. Hz/Hc 症候群 (高亜鉛血症/高カルプロテクチン血症症候群)

### 3.1 病態

PSTPIPI 遺伝子の E250K 変異、E257K 変異が原因である。これらの変異は、高亜鉛血症 (hyperzincemia)、高カルプロテクチン血症 (hypercalprotecinemia) を誘発するので、Hz/Hc 症候群と命名された。PAPA 症候群が重症化した自己炎症性疾患と考えられている。

カルプロテクチンは、主に好中球細胞質に存在するカルシウム結合蛋白である。好中球の細胞ストレスや細胞障害によって分泌され、TLR4 や Mac1 の活性化を起こし、好中球の接着や遊走を惹起する<sup>105)</sup>。

### 3.2 臨床

反復感染、肝脾腫、関節炎、貧血が特徴的に認めら

れ、血液学的所見では高亜鉛血症、高カルプロテクチン血症の他に、汎血球減少や CRP 高値が認められる。典型的な PAPA 症候群の変異である E250Q や A230T の変異を持つ患者と比較すると、その臨床症状はより重症である<sup>106)</sup>。E250K 変異、E257K 変異が認められた場合には確定診断となる。

## 4. PASH 症候群・その他関連疾患

PASH 症候群は PG、ざ瘡、化膿性汗腺炎を 3 主徴とする。原因遺伝子が判明している例は少ないが、PSTPIPI 遺伝子の E277D 変異、R405C 変異、そしてプロモーター領域の CCTG repeats 異常が報告されている<sup>107)108)</sup>。思春期に化膿性汗腺炎と重症ざ瘡で発症し、成人になってから PG を合併する。

PAPASH 症候群 (Pyoderma gangrenosum, Acne, Psoriasis, Arthritis, Suppurative Hidradenitis) は、PG、ざ瘡、乾癬、関節炎、化膿性汗腺炎を認める。その他、特徴的な症状から頭文字をとって PASS 症候群 (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis, axial Spondylarthritis)、PsAPASH 症候群 (Psoriatic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis)、PAC 症候群 (Pyoderma gangrenosum, Acne, ulcerative colitis) などと名付けられており、PASH 症候群と同様に PSTPIPI 遺伝子異常などの自己炎症性疾患関連遺伝子の変異が推測されている。

現在の実臨床では、PG の診断に遺伝子変異の検査は必須ではない。発症時期が幼少である、化膿性関節炎・アクネ・化膿性汗腺炎の合併がある、などを認める症例では、PSTPIPI 遺伝子異常の確認をしても良い。

### 文献

- 99) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999; 97: 133-144.
- 100) Braswell S, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG: Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 691-698.
- 101) Weizman A, Huang B, Berel D, et al: Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2014; 20: 525-533.
- 102) Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M: Autoinflammation in pyoderma gangreno-

- sum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*, 2017; 176: 1588–1598.
- 103) Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al: Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6: 81.
- 104) Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, et al: Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2018; 77: 1825–1833.
- 105) Newton RA, Hogg N: The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*, 1998; 160: 1427–1435.
- 106) Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, et al: Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PST-PIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136: 1337–1345.
- 107) Calderón-Castrat X, Bancalari-Díaz D, Román-Curto C, et al: PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *Br J Dermatol*, 2016; 175: 194–198.
- 108) Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M: Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*, 2017; 176: 1588–1598.

## 第11章 壊疽性膿皮症の治療

PGに限らないが、下腿の潰瘍病変の治療の基本は安静であり、下腿に負荷がかかる状態ではなかなか軽快しない。従ってPGの治療も、まずは安静目的の入院が必要になることが多い。PGも同じで、潰瘍の部位や大きさ、数などに関わらず、精査、加療、疼痛コントロール目的に入院が望ましい。局所の処置は通常の潰瘍と同様で、湿潤環境を保ち、適切な外用剤、創傷被覆材を用いるとともに、皮膚の保護に努め、浮腫を改善するよう包帯を巻く。壊死組織が付着している場合丁寧に剪刀で除去するのは構わないが、過度のデブリドメンは避けるのと、被覆材の粘着面が皮膚に直接固着することは避ける。以前使用していた外用剤や消毒剤の接触皮膚炎の確認も必要である。

治療アルゴリズムはいくつか提唱されている。大きな違いはあまり無いが、軽症や初期のPGであれば外用剤で、中等症以上や進行期であれば内服療法や生物学的製剤を考慮する。また、Maverakisらは、治療に対する反応性が悪い場合、診断および治療法を再評価するよう薦めている<sup>109)</sup>。

炎症性腸疾患や関節リウマチ、血液疾患などの基礎疾患があり、活動性を有していれば当該科での治療を優先する。炎症性腸疾患や関節リウマチがあり、生物

学的製剤を使用する場合は、腸管、関節、皮膚で活動性を有している臓器症状での投与法で加療する。

## 文献

- 109) Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al: Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6: 81.
- 110) Alavi A, French LE, Davis M, et al: Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2017; 18: 355–372.
- 111) Ahn C, Negus D, Huang W: Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018; 14: 225–233.

## 第12章 臨床設問 (CQ)

### CQ1：外傷は壊疽性膿皮症の悪化因子か？

**解説**：PGの悪化因子として、手術などの外科的侵襲、外傷は多くの症例報告、症例集積報告、システマティックレビューがある。手術については文献<sup>112)</sup>にpost-operative PGとして詳細がまとめられており、乳房再建術<sup>113)</sup>、乳房減量術<sup>114)115)</sup>、甲状腺手術<sup>116)</sup>、帝王切開<sup>116)117)</sup>など様々な手術後に発症したPGの報告があるが、躯幹が最も多く、多くの症例で術後7日までに発症している。その他、悪性黒色腫に対して皮弁を用いた手術<sup>118)</sup>、整形外科手術<sup>119)</sup>、怪我<sup>120)</sup>や高周波療法<sup>121)</sup>、中心静脈ポート<sup>122)</sup>、ボツリヌス毒素治療<sup>123)</sup>により誘発されたPG症例等も報告されている。人工肛門造設は一種の外科的侵襲であり、peri-stomal PGも外科的侵襲により生じたPGの一つとして捉えられる<sup>124)</sup>。

### CQ2：生検は診断に必須か？

**解説**：PGの病理組織像は非特異的であり、しかも重症型、病期、採取部位によってバリエーションがあるので、生検病理組織によって診断を確定するのは困難である。従って、必須というわけではないが、臨床像が悪性腫瘍、血管炎、感染症に酷似する場合は、除外診断的に生検を行うことは有用である。

### CQ3：生検は潰瘍を悪化させるか？

**解説**：PGの生検の場合、どの程度潰瘍を悪化させるかのまとまった報告を筆者は知らない。理論的には、本症にはpathergyの問題があり、また二次性の血管炎による阻血状態下にある点で、生検が潰瘍を悪化させる可能性はある。血流障害による病変の悪化については、PGのデータではなく、下腿潰瘍の生検のデータがある。対象患者866名のうち血管性の潰瘍が614

名（70.9%）で、生検により病変が悪化したのは5名（0.6%）ですべて血管炎の患者であった<sup>125)</sup>。従って、PGの生検で潰瘍が悪化するとすればpathergyによるものが大半と思われるが、意外にその頻度は高くなく、2.9%（6/209）という報告がある<sup>126)</sup>。この報告によると、生検や、針刺入などの些細な侵襲に比較すると、手術による侵襲はPGの再発のリスクが高かった。Pompeo<sup>127)</sup>は、臨床医がPGの生検を躊躇する理由は、潜在的なpathergyによる病変の悪化への懸念であるが、彼の経験からは、生検前に副腎皮質ステロイド療法をすでに開始し、PGが否定されるまで継続すると良い、と述べている。pathergyの懸念が強ければ、この方法も参考にすると良い。生検をするか否かはケースバイケースで、あくまで除外診断的に行うことを前提に、患者さんには施行前に病変の悪化の可能性を十分に説明して行うべきと考える。

#### CQ4：潰瘍部～潰瘍辺縁部の病理組織学的所見はPGの診断に有用か？

**解説：**古典型（潰瘍型）の場合、潰瘍に至っていない時期の病変の中央では、それなりの所見が得られるが、潰瘍化してしまった場合は、組織の破壊が進んだことを意味するわけであるから、非特異的な所見しか残っていないことが多い。従って、まだ所見が残っていることが、より期待される潰瘍辺縁部を含めて、紡錘形に採取することが勧められる。潰瘍底を含めるのは、悪性腫瘍の可能性を除外できないからでもある。

#### CQ5：蛍光抗体法は診断に有用か？

**解説：**PG病変部の蛍光抗体直接法では血管壁へのIgGとIgAの沈着はまれであるが、IgM、C3、フィブリンの沈着が半数以上の例で見られる。しかしPGに特異的な所見ではなく、蛍光抗体法をもって診断確定には至らない。本法は、除外診断的に自己免疫水疱症、紅斑性狼瘡、血管炎の鑑別のために用いられる点では、意義がある。

#### CQ6：ストーマ周囲型PGは炎症性腸疾患患者に多いのか？

**解説：**比較的珍しいタイプであるストーマ周囲型PGは、ほとんどが炎症性腸疾患の患者で報告されており創傷感染症や縫合部の膿瘍、接触性皮膚炎、便や尿の漏れによる刺激、基礎疾患であるクローン病の進展と診断されることが多い<sup>128)~131)</sup>。ストーマの作成に引

き続き、また器具の接着剤の刺激や尿や便の漏れに関連した一見些細な程度の外傷がpathergyを誘発し、素因のある人にPGが生じることがある。ステロイドの局所投与に反応する事もあるが、全身療法が必要になることも多い。

#### CQ7：PGの疼痛に対してNSAIDs、オピオイド系薬剤、硬膜外麻酔は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**増殖型を除くPG病変に疼痛は必発である。しばしば“突き刺すような(stabbing)”強い疼痛を来し、全身性鎮痛治療が無効な場合、疼痛に対しamputationが選択されることもあるほどである<sup>132)</sup>。一方増殖型は圧痛を伴うことはあるが、自発痛は他の型に比べ軽い傾向がある<sup>132)</sup>。疼痛の原因は様々だが、PGの炎症およびそれによる深い潰瘍によるところが大きい。適切な処置による局所炎症のコントロールが疼痛の軽快につながる一方、不適切な外科処置やドレッシングの反復は疼痛の原因になり得る。定期的な疼痛モニタリングおよび適切なNSAIDsやオピオイドの使用が推奨される。ただしPG病変に対する鎮痛剤の有効性について評価した有効なエビデンスは存在しない。慢性疼痛や抑うつ症状が見られる場合は麻酔科や精神科専門医へのコンサルテーションが必要である。

#### CQ8：PGの創傷に対して石鹸洗浄は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**PGで生じた潰瘍の洗浄法についてのエビデンスは存在しないが、感染予防の観点から委員会として石鹸での洗浄を推奨する。Pathergyを誘発しないよう、石鹸を泡立てて愛護的に洗い、洗浄後は優しく水分を拭き取るよう留意する。

#### CQ9：局所処置（外用、ドレッシング）、弾性包帯・ストッキングの使用は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**局所創傷処置はPGの治療に不可欠であり、創部の状態、特に湿潤の程度にあわせて局所処置を行うことを推奨する。フィルムやハイドロゲルを用いた湿潤環境の維持は、再上皮化や血管新生、膠原線維合成を促進し、感染に対するバリアー形成に有用とされる。一方で、過剰な湿潤環境は周辺皮膚の浸軟や滲出液の増加、微生物腐生の原因となる可能性があり、水分の多い創にはハイドロコロイドやフォームのような吸収

性の高いドレッシング，あるいは白糖・ポビドンヨード配合軟膏やカデキソマーヨウ素などの外用が勧められる。Wet-to-dry ドレッシング法は除去時に創部がデブリドマンされ，pathergy を誘発しうるので勧められない。また外用抗菌剤やテープによる接触性皮膚炎の発生に注意する。亜鉛華軟膏やワセリンなどの保護目的での使用は有用である。ただし PG 病変に対する創傷治療薬・治療材料の有効性について評価した有効なエビデンスは存在しない。浮腫がある際には弾性包帯/ストッキングなどを用いた局所の圧迫が有用である<sup>133)</sup>。

### CQ10：局所のデブリドメンは潰瘍を悪化させるか？

推奨度：C2

解説：PG では外傷後や手術創部に症状の悪化や新規病変が出現する状態（pathergy）がしばしば経験される。不用意なデブリドマンにより創部の拡大をきたす可能性があり<sup>134)</sup>，PG 創部の debridement を推奨しない。ただし，波動を触れ，血腫や膿瘍がみられる場合には，囊腫病変に伴う疼痛や感染，創部の増悪を防ぐ必要があり，ドレナージ，切開等の処置を試みてよい。

### CQ11：副腎皮質ステロイド薬の外用は有用か？

推奨度：B

解説：Glucocorticoid, topical, PG で PubMed を検索すると 60 件の文献が検索された。そのうち，ステロイド外用に関する RCT の報告は 0，Peri-stomal PG に対するオープンラベル試験の報告が 1 件<sup>135)</sup>，前向きコホート研究が 1 件<sup>136)</sup>，peri-stomal PG に対する症例集積研究が 2 件<sup>137)138)</sup>，症例報告は多数存在したが，ステロイド外用の有効性を報告したものは，peri-stomal PG や限局した（localized）PG に対する使用症例の報告が多く，superficial granulomatous PG, vegetative PG の報告も存在した<sup>139)</sup>。PG に対してどのような治療を行っているかを質問票にて検討した報告では，外用のみ行った症例が約 11%，何らかの全身療法との併用で外用療法を行った症例が約 66% であった。ほとんどの PG の治療の中心は全身療法であり，外用療法は全身療法との併用療法として行われていることがうかがわれる<sup>140)</sup>。Peri-stomal PG や superficial granulomatous PG, vegetative PG など，比較的限局性の難治性 PG に対して，ステロイドの外用は有効性が期待できる治療であり，推奨度は B とした。

### CQ12：タクロリムス外用薬は有用か？

推奨度：B

解説：Tacrolimus, topical, PG で PubMed を検索すると，73 件の文献が検索された。RCT は 0 件，非ランダム化比較試験 1 件，コホート研究 2 件，症例報告，症例集積報告が多数存在した<sup>141)</sup>。コホート研究や症例報告，症例集積報告では，peri-stomal PG や superficial granulomatous PG など比較的限局した PG 症例に対してタクロリムス軟膏外用が行われており，ほとんどの症例で有効性を示した<sup>142)~144)</sup>。

タクロリムス外用療法は，限局した難治性 PG に対して有効性が期待できる治療であり，推奨度は B とした。

### CQ13：抗菌薬の外用は有用か？

推奨度：D

解説：Antibiotics, topical, PG で検索すると 45 件の文献が検索された。それらのほとんどにおいて抗菌薬投与は無効と記載され，報告されている。したがって，純粋な急性期 PG に対しては抗菌薬の外用は推奨されない。難治性潰瘍には細菌感染症が生じやすく，細菌感染症を合併した PG に対しては全身性抗菌薬の使用が推奨され，またミノサイクリンなどの抗炎症作用を持つ抗菌薬が有効であった症例が報告されているが，局所の外用抗菌薬の使用は耐性菌を生じやすく，推奨されない。

### CQ14：潰瘍治療薬（イソジンシュガー，ゲーベンクリーム，プロスタグランディン軟膏，アクトシン軟膏など）は有用か？

推奨度：C2

解説：Povidone-iodine, PG で検索すると 3 件の文献が検索された。そのうち 1 つの症例報告において，povidone-iodine sugar が，メチルプレドニゾン全身投与との併用局所療法として有効であったことが報告されている<sup>145)</sup>。Sulfadiazine silver, PG で検索すると 5 件の文献が検索され，そのうちの 1 件がゲーベンクリーム（Sulfadiazine silver）を PG の治療として用いていたが，大量使用（200 g/日）により腎障害をきたしていた<sup>146)</sup>。Prostaglandin, PG で検索すると 1 件検索されたが，薬剤による血管病変の新生の報告であった。Bucladesine, PG で 0 件，dibutyl cyclic AMP, PG で 0 件，cyclic AMP, PG で 0 件であり，アクトシ

ン軟膏をPGに使用した報告は検索できなかった。ProstaglandinE1, topical, PGで検索すると0件、alprostadil, topical, PGで検索すると0件の文献が検索された。以上より、これらの潰瘍治療外用剤についてはPGの治療に対する十分なエビデンスが存在しないため、使用しないことが推奨される。しかしながら、PGの急性期を過ぎて慢性化した潰瘍については、通常の難治性潰瘍の治療に準じて使用することも許容されると考える。

### CQ15：副腎皮質ステロイド薬内服は有用か？

**推奨度：**A

**解説：**外用剤のみで軽快する可能性が高いタイプは増殖型であり、小さい潰瘍の場合は外用療法で治癒することもある<sup>147)</sup>。しかし通常は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤、コルヒチンの全身投与を要する<sup>148)~150)</sup>。プレドニゾロンは20 mg/日あるいは0.5 mg/kgで開始し、重症の場合は1 mg/kgまで増量されることもある。効果が乏しい場合や、減量に伴い再燃傾向がみられた場合に適応外使用ではあるが、シクロスポリン(3~5 mg/kg)が併用される。プレドニゾロン投与とシクロスポリン投与との効果を比較検討したランダム化試験(STOP GAP Trail)が施行され、PSL(0.75 mg/kg)(上限75 mg/day)とシクロスポリン(4 mg/kg)(上限400 mg/day)投与群に分けてその効果を比較した検討されたが、6週後までの潰瘍面積の縮小速度に有意差はなく、さらに6カ月後の治癒率も差はなかった。また再発率も両群では有意な差は確認されなかった<sup>151)</sup>。

### CQ16：免疫抑制剤内服は有用か？

**推奨度：**A(シクロスポリン), C1~C2(その他の免疫抑制剤)

**解説：**シクロスポリンは副腎皮質ステロイド薬と並んでPGへの迅速な効果が最も明らかな薬剤である。1980年代より使用され始め、多くの症例でその有効性が報告され、また複数のコホート研究も報告されている<sup>152)</sup>。これら2剤の初期治療における迅速な効果についてはイギリスで行われたランダム化盲検比較試験STOP GAP trialがある<sup>153)154)</sup>。シクロスポリンは副腎皮質ステロイド薬と比較して同等の効果があり、cost-effectivenessではシクロスポリンの方が優れていたという結果であった。本試験以前のPGの治療としては副腎皮質ステロイド薬が第一選択でシクロスポリンは

第2選択というのが一般的であったが、この結果はシクロスポリンも副腎皮質ステロイド薬と同列の選択肢となりうることを示した。PGの治療についてのシステマティックレビューは複数存在し、最も使用頻度の高い薬剤が副腎皮質ステロイド薬であり、シクロスポリンがこれに次ぐ<sup>155)~159)</sup>。これら2剤にはそれぞれ特徴的な副作用プロファイルがあるため、症例ごとにその選択をするのが望ましい。これら2剤は、PGの初期治療には有効であるが、治癒までの期間が半年と非常に長期であることから今後さらに有効性の高い治療の開発が望まれる。シクロスポリンの推奨度はAとする。

シクロスポリンと作用機序が類似するtacrolimusは合理的な選択肢ではあるが、PGに対する有効性の報告はあるものの、臨床試験としては外用剤のopen-label試験が報告されているのみである。全身療法としてのtacrolimusの使用についての症例報告は複数存在するが<sup>160)161)</sup>、推奨度はC1~C2とする。

アザチオプリン、サルファサラジン、メトトレキサート、クロファジミン、シクロフォスファミドなどの他の免疫抑制剤の有効性も症例報告や少数のコホート研究での報告はあるが、RCTの報告はない。これらの薬剤は、クローン病や潰瘍性大腸炎、関節リウマチなどを基礎疾患に持つ難治例に対して副腎皮質ステロイド薬や抗TNF抗体製剤などの生物学的製剤との併用で使用されることが多い。これらの免疫抑制剤については報告数が少ないことから推奨度はC1~C2とする。

PG患者の約半数~70%では合併症があり、基礎疾患の治療にともないPGが軽快することが多く認められるため、基礎疾患の治療が重要である。炎症性腸疾患とPGにはGWAS(ゲノム関連解析)にてIL-8RA, MUC17, MMP24などの共通する疾患感受性遺伝子が存在し、炎症性腸疾患を基礎疾患としてもつPG患者では副腎皮質ステロイド薬の全身投与の効果が低く<sup>155)</sup>、抗TNF抗体製剤、アザチオプリン、メトトレキサートによる治療にて皮疹出現が少ないことが報告されている<sup>158)</sup>。また、関節リウマチや血清反応陰性多関節炎を伴うPG患者では多くが副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンによる治療に抵抗性であり、抗TNF抗体製剤や抗IL-1製剤などが使用されることが多く、予後が悪いことが報告されている<sup>159)162)</sup>。血液系悪性腫瘍に伴うPGでは、骨髄異形成症候群の合併が最も多く、次いでmonoclonal gammopathy with undetermined significance, 急性骨髄性白血病の合併が多いことが報告されている<sup>163)</sup>。治療としては副腎皮質ス

テロイド薬に現病の治療としての化学療法を組み合わせることが多く<sup>163)</sup>、上記合併症の中では最も入院中の死亡リスクが高い<sup>164)</sup>。以上から、基礎疾患を持つPG患者では基礎疾患のコントロールを目標に治療を行うことが重要であり、副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンの有効性が低いと判断される場合には、その他の免疫抑制剤の併用や生物学的製剤の導入が推奨される。一方で基礎疾患のないPG、乳房再建や整形外科手術後に生じたPGでは副腎皮質ステロイド薬あるいはシクロスポリンのそれぞれ単独あるいは併用が第一選択として推奨されている<sup>165)166)</sup>。

### CQ17：ダブソンは有用か？

**推奨度：C1**

**解説：**ダブソンは、好中球の遊走阻害や好中球殺菌作用を抑制する働きを持ち、好中球浸潤が主体のPGに使用される<sup>167)</sup>。PGの27症例（平均年齢61.2歳）にダブソンを使用した後ろ向きのケースシリーズがある<sup>168)</sup>。4例（16%）が完全寛解、22例（81%）が部分寛解、残り1例のみ効果がなかった。9例（33%）で副作用があり、うち1例は休薬となった。

### CQ18：コルヒチンは有用か？

**推奨度：C1**

**解説：**コルヒチンは、微小管の主要蛋白質であるチューブリンに結合して、重合を阻害し微小管の形成を妨げ、細胞分裂を阻害する。炎症抑制機能については、好中球の遊走能や貪食能を阻害し、好中球の血管への接着因子やサイトカインの発現低下などのステロイドや免疫抑制薬とは異なる機序を有している。PGの治療薬として、以前からその効果が報告され<sup>169)~172)</sup>、0.6~1 mg/日の投与量が使用されていた。単独療法でなくステロイド療法の追加としての報告が多い。以上から、PGに対するステロイド内服療法の追加方法として検討してもよい。

### CQ19：ミノサイクリンは有用か？

**推奨度：C1**

**解説：**ミノサイクリンはテトラサイクリン系抗菌薬で、静菌的に作用する抗菌スペクトラムの広い薬剤である。抗菌作用のほか、好中球遊走の阻害、炎症性サイトカインの産生抑制、肉芽腫形成の阻害などが知られている。ステロイドや免疫抑制薬との併用により、ミノサイクリンがPGの治療薬として奏効した症例報

告がある<sup>173)~175)</sup>。100 mg/日の投与量で奏効しているが、ステロイドや免疫抑制薬との併用である。ミノサイクリンの200~300 mg/日の投与により、数週間で改善した4例の報告もある<sup>176)</sup>。以上より、PGに対するステロイドや免疫抑制剤の全身投与の追加方法として検討してもよい。

### CQ20：ヨウ化カリウムは有用か？

**推奨度：C1**

**解説：**ヨウ化カリウムは約2世紀にわたる医薬としての歴史があり、皮膚科領域ではPGのほか結節性紅斑、スウィート症候群等に薬理作用や作用機序が明らかにされることなく経験的に使用されてきた。しかし1980年代以降、好中球による活性酸素の産生、好中球の遊走を抑制することが報告され<sup>177)178)</sup>、臨床効果の根拠となっている。

PGに対するヨウ化カリウムの有用性については症例報告があるのみで、症例集積研究、ランダム化対象比較試験はなされていない<sup>179)~181)</sup>。症例報告では900~1,200 mg/日を分3で投与し、2週間程度で効果が確認されている。

### CQ21：マクロライド系抗菌薬はPGに有用か？

**推奨度：C1**

**解説：**エリスロマイシンやクラリスロマイシン、ロキシスロマイシンなどの14員環マクロライドは、抗菌剤として作用以外に抗炎症作用を有し、好中球の遊走・浸潤抑制効果をしめす。ロキシスロマイシンを併用したPGの3例が本邦から報告されている<sup>182)</sup>。以上より、PGに対するステロイド内服療法の追加方法として検討してもよい。

### CQ22：循環改善薬は有用か？

**推奨度：C2**

**解説：**血管炎やリベド血管症、難治性皮膚潰瘍に対して、抗血小板薬、抗凝固薬、血管拡張薬などの循環改善薬を病態や症状に合わせて使用することはある。PGで生じる潰瘍に対して、これらの薬剤が有効であったという報告やレビューは調べた限り見つからなかった。

### CQ23：PDE4阻害剤は有用か？

**推奨度：C2**

**解説：**保険適用外ではあるが、奏効したとの報告は

ある<sup>183)</sup>。アプレミラストの作用機序から考えると効果は有すると考える。

## CQ24：PGの創傷感染に対して抗菌薬の全身投与は有用か？

**推奨度：**C1

**推奨文：**創傷感染がうたがわれるPG病変に対し抗菌薬の全身投与を弱く推奨する。

**解説：**PGの創傷感染に対する抗生剤の有効性について評価した有効なエビデンスは存在しない。PG, severe acne, and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome に対し抗生剤の長期投与が有効であったという報告があるが、この報告では化膿性汗腺炎病変部の細菌培養結果にもとづいて抗生剤が選択されている<sup>184)</sup>。創傷感染がうたがわれる、または否定できない場合に抗菌薬の全身投与は有効と考えられ、委員会として弱く推奨する。抗炎症作用を期待してドキシサイクリンの長期内服を行っている報告もあるがエビデンスは十分ではなく、二次感染を認めない場合の抗菌薬全身投与は推奨しない。

## CQ25：生物学的製剤は有用か？

**推奨度：**A (アダリムマブ), A (インフリキシマブ), C1~C2 (その他の生物学的製剤)

**解説：**PGの皮膚病変では、IL-8やTNF- $\alpha$ , IL-17などのサイトカインが正常な皮膚に比べて多く発現していることが報告されており、これらのサイトカインを標的とした生物学的製剤はPGへの効果が期待できる。現在もっとも使用経験が豊富なのは抗TNF製剤である。2020年に報告された日本人を対象としたアダリムマブの臨床試験は、PGに対する生物学的製剤の臨床的効果をみた世界初の治験・前向き試験であり、世界に先駆けて日本で医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談・対面助言を受けて、日本の15施設で行われた<sup>185)</sup>。活動性潰瘍型PG22例中12例が主要評価項目である標的PG潰瘍のPGAR100を達成した(投与26週時点,  $P < 0.001$ )。また潰瘍面積は64%減少した(投与26週時点)。一方アダリムマブのPGに対する特異的な有害事象は認めなかった。その結果、2020年に本邦でPGに保険適用を持つ薬剤として、ヒュミラ<sup>®</sup>が初めて承認された。なお上記治験では、ベースライン時に経口ステロイドを使用していた群は、非使用群に比べアダリムマブの奏効率が高いことも示されている。アダリムマブの使用手引きでは、経

口ステロイドや免疫抑制薬を含む既存の治療薬に抵抗性を示す症例や使用に支障を来す症例、炎症性腸疾患や関節リウマチの合併例、副腎皮質ステロイド薬の減量に難渋する症例などをアダリムマブの使用を考えるPG患者像として記載している<sup>186)</sup>。本邦に於いて施行されたアダリムマブの臨床試験はopen-label試験であるが、PGに保険適用を有しており、委員会の推奨度は、次に述べるインフリキシマブと同じくAとした。

その他の抗TNF薬では、インフリキシマブで小規模短期間のランダム化プラセボ比較試験が英国で実施された<sup>187)</sup>。投与2週間における臨床的改善率は、プラセボ群(n=17)の6%に対し、インフリキシマブ投与群(5 mg/kg, n=13)が46%と有意に高かった( $P = 0.025$ )。また、6週間にはオープンラベル試験としてインフリキシマブ投与を受けた被験者29名のうち69%(n=20)で臨床的改善があり、そのうち21%(n=6)で寛解に至っている。エタネルセプトは、後ろ向き試験ではあるが、米国で7例の被験者の11カ所のPG潰瘍を対象として効果が検証されている<sup>188)</sup>。7症例の11カ所の皮膚潰瘍のうち8個(73%)が平均12.5週で完全に治癒していたことが報告されている。セルトリズマブペゴル(ペグ化抗TNF $\alpha$ 抗体)によるPGの治療例も報告されている<sup>189)</sup>。

抗TNF抗体・阻害薬以外では、ウステキヌマブ(抗IL-12/23 p40抗体)<sup>190)</sup>、リサンキズマブ(抗IL-23 p19抗体)<sup>191)</sup>、グセルクマブ(抗IL-23 p19抗体)<sup>192)</sup>、アナキンラ(IL-1受容体アンタゴニスト)<sup>193)</sup>、カナキヌマブ(抗IL-1 $\beta$ 抗体)<sup>194)</sup>、トシリズマブ(抗IL-6受容体抗体)<sup>195)</sup>、セクキヌマブ(抗IL-17A抗体)<sup>196)</sup>、プロダルマブ(抗IL-17A受容体抗体)<sup>197)</sup>がPGに奏効したという症例報告がある。ただし、これらの症例報告の多くは併存する炎症性腸疾患、関節リウマチなどの治療のために生物学的製剤が適応されており、直接的にPGに対して薬剤の効果があつたかは不明である。イキセキズマブ(抗IL-17A抗体)、チルドラキズマブ(抗IL-23 p19抗体)、抗IL-36受容体抗体製剤はPGに対する治療効果の報告がない(2021年7月時点)。また、アダリムマブ以外は、2022年1月現在でPGに対して保険適用外であることに留意する必要がある。

## CQ26：生物学的製剤以外の分子標的薬は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**乾癬やアトピー性皮膚炎、円形脱毛症などの炎

症性皮膚疾患への効果が示されているヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤は、PGにおいても使用報告が増加している。Orfalyらは、JAK阻害剤の一つであるトファシチニブ (JAK3/1阻害薬) により、PG患者10例中4例で潰瘍が完全に上皮化し、残り6例も潰瘍の改善を認め、副作用で中止に至った症例はなかったとしている<sup>198)</sup>。バリシチニブ (JAK1/2阻害剤) による治療例の報告もある<sup>199)</sup>。デルゴシチニブ外用薬 (JAK1/2阻害薬) やチロシンキナーゼ2 (Tyk2) 阻害薬はPGに対する治療効果の報告がない (2021年7月時点)。

その他に、アプレミラスト (ホスホジエステラーゼ4阻害薬)<sup>200)</sup>とアレファセプト (LFA3阻害薬、乾癬治療薬)<sup>201)</sup>がPGに奏効したという症例報告がある。これらの分子標的阻害薬のPGに対する効果の報告は、症例報告を元にしており、ランダム化試験や対照薬比較試験は行われていない。また、2022年1月時点でこれらの分子標的阻害薬はPGに対して保険適用外である。

### CQ27：顆粒球単球吸着除去療法は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**顆粒球単球吸着除去療法 (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis : GMA) は炎症組織に集積し病因となっている顆粒球・単球の除去とその細胞機能の制御を目的として開発された体外循環療である。直径2mmの酢酸セルロースビーズが約3万個充填されたカラムを用い、1回の治療で毎分30mLの流速で60分間、合計1,800mLの血液を循環させる。血液は肘静脈から脱血しカラムを通し対側の肘静脈に返血する。抗凝固剤としてヘパリンまたはメシル酸ナファモスタットを生理食塩液に溶解し持続して注入する。これを週に1~2回、合計5~10回施行するのが基本的プロトコールである<sup>202)</sup>。

酢酸セルロースビーズは、その表面に免疫グロブリンや活性化型補体iC3bを吸着する。一方、活性化した顆粒球と単球は細胞表面に、それぞれ免疫グロブリンとiC3bのリガンドであるFcγ受容体と接着分子Mac-1を発現しており、これらの結合を介して病的な顆粒球と単球が選択的に吸着除去される<sup>203)204)</sup>。この結果、末梢血中のTNFα、IL-1β、IL-2Rα、IL-6、IL-8、MIF (macrophage migration inhibitory factor) など炎症性サイトカインレベルが低下し、かつ炎症局所に浸潤する顆粒球・単球の数が減少し組織傷害が軽減される<sup>205)206)</sup>。GMAは炎症細胞を除去して血中の炎症性サイトカインレベルを低下させるのみでなく、IL-1Rα、HGF

(hepatocyte growth factor) など抗炎症性サイトカインの産生亢進、免疫抑制作用を有する骨髄由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cell : MDSC) の誘導など種々の免疫調整作用を有する<sup>206)207)</sup>。

PGに対するGMA療法の効果と安全性については症例報告や症例集積研究の報告と総説があるのみで、ランダム化対照比較試験を含め多施設共同試験はなされていない<sup>208)~212)</sup>。炎症性腸疾患に合併したPGに細胞吸着療法を実施し効果が得られた症例報告を集積したレビューが報告されている<sup>213)</sup>。この臨床研究には23例含まれ、GMA実施例が18例、白血球除去療法 (Leukocytapheresis : LCAP) 実施例が5例であった。GMA実施例18例中4例で症状の再燃がみられた。有害事象は軽度の頭痛が1例報告されているのみである。我々は合併症の有無は問わずPGに対するGMAの有用性を検討した。男性8例、女性11例、計19例を対象に、潰瘍面積の縮小率で有効性を評価した。縮小率75%以上が8例 (42.1%)、50~75%が3例 (15.8%)、5~50%が2例 (10.5%) であった。PGA (physician's global assessment) スコア、被験者の疼痛VAS、CRP値はいずれも有意に改善した。有害事象は一過性の血圧上昇と脱血時の循環不良で重篤な副作用はみられなかった<sup>214)</sup>。これまでの臨床研究の結果と作用機序から有用性と安全性が期待できる。但しPGに対してGMAは保険適用外であり多施設共同試験の早期の実施が望まれる。

### CQ28：免疫グロブリン大量静注療法は有用か？

**推奨度：**C1

**解説：**免疫グロブリン大量静注療法の作用機序には不明な点が多いが、多彩な抗炎症作用が指摘されている。以下の2論文から、免疫グロブリン大量静注療法は治療抵抗性のPGに対して一定の効果があると判断した。治療抵抗性のPGに対して免疫グロブリン大量静注療法の投与を行うことを提案するが、保険適用外の治療である。

2000年から2015年の26論文、49PG症例のsystematic review論文がある<sup>215)</sup>。男性15例、女性26例、性不明8例で平均年齢は53.9歳。43例 (88%) でステロイド全身投与が併用されていた。免疫グロブリン大量静注療法によって、完全寛解が26例 (53%) あり、部分寛解と併せると43例 (88%) に効果を認めた。一方、6例 (12%) は治療効果がなかった。初期効果に要した平均期間は3.5週間、最終投与期間の平均は5.9

カ月であった。免疫グロブリン大量静注療法の投与量を 2 g/kg 以下, 2 g/kg, 2 g/kg 以上の 3 群にわけると, 初期効果はそれぞれ平均 4.5 週間, 3.3 週間, 1.8 週間であり, 投与量が多いほど早期に効果がでていた。しかし, 最終投与期間はそれぞれ 3 カ月, 7.7 カ月, 1.8 カ月であった。副作用は, 吐気 6 例 (12%), 頭痛 2 例 (4%) に認めた。

2017 年までの治療抵抗性の PG45 症例を集計した論文がある<sup>216)</sup>。39 例 (87%) でステロイド全身投与が併用されていた。免疫グロブリン大量静注療法の効果によって, 寛解したのは 23 例で, 寛解に至らなかったのは 22 例であった。皮膚潰瘍 1 つをもつ症例では, 皮膚潰瘍 2 つ以上をもつ症例と比較して免疫グロブリン大量静注療法を加えることで 4.1 倍, 寛解率が高まっていた。

### CQ29 : 植皮術や陰圧閉鎖療法は有用か?

推奨度 : C1

解説 : PG の皮膚潰瘍にたいする陰圧閉鎖療法の是非については議論があり, 特に免疫抑制治療を併用せずに陰圧閉鎖療法を行うと pathergy のリスクが高いとされる<sup>217)</sup>。Pichler らは自験例, 文献報告合わせて 115 人の PG 患者の皮膚潰瘍に対し, 分層植皮術, 陰圧閉鎖療法, または両者の併用の解析を行った<sup>218)</sup>。84 例 (73%) で創部は治癒した一方, pathergy を認めた症例はなかったとしている<sup>218)</sup>。この際, 患者のほとんど (93%) はなんらかの全身的免疫抑制治療, あるいは抗 TNF $\alpha$  抗体投与を受けていた<sup>218)</sup>。以上より, 全身性免疫抑制治療, あるいは抗 TNF $\alpha$  抗体投与を併用したうえで分層植皮術, 閉鎖陰圧療法の併用を弱く推奨する。

### 文献

- 112) Tolkachjov SN, Fahy AS, Cerci FB, Wetter DA, Cha SS, Camilleri MJ: Postoperative pyoderma gangrenosum: a clinical review of published cases. *Mayo Clin Proc*, 2016; 91: 1267-1279.
- 113) Tamer F, Adışen E, Tuncer S, Gurer MA: Surgical treatment of pyoderma gangrenosum following deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2016; 25: 55-56.
- 114) Gulyas K, Kimble FW, Med M: Atypical pyoderma gangrenosum after breast reduction. *Anesthetic Plast Surg*, 2003; 27: 328-331.
- 115) Zhou W, Tamagno G, Marzano AV, et al: Post-surgical thyroid bed pyoderma gangrenosum mimicking recurrent papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol*, 2019; 10: 253.
- 116) Radhika AG, Singal A, Radhakrishnan G, Singh S: Pyoderma gangrenosum following a routine caesarean section: pseudo-infection in a caesarean wound. *Qatar Med J* 2015; 2015: 1.
- 117) van Donkelaar CE, de Haan JMH, Lange JFM, de Vries M, Horváth B: Pseudo-wound infection after a caesarean section: case report of unrecognized pyoderma gangrenosum. *Int J Surg Case Rep*, 2020; 69: 79-82.
- 118) Mori T, Hiraiwa T, Ohtsuka M, Yamamoto T: Late-onset pyoderma gangrenosum following surgical operation in a patient with malignant melanoma. *J Dermatol*, 2015; 42: 650-651.
- 119) Hill DS, O'Neill JK, Toms A, Watts AM: Pyoderma gangrenosum: A report of a rare complication after knee arthroplasty requiring muscle flap cover supplemented by negative pressure therapy and hyperbaric oxygen. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011; 64: 1528-1532.
- 120) Steenbrugge F, Raaijmakers M, Caekebeke P, van Landuyt K: Pyoderma gangrenosum following trauma of the knee: A case of pathergy and review of orthopaedic cases. *Injury* 2011; 42: 421-423.
- 121) Richetta AG, D'epiro S, Mattozzi C, Giancristoforo S, Calvieri S: Folgoration as an example of pathergy in a patient affected by pyoderma gangrenosum and Takayasu's arteritis. *Dermatol Res Pract*, 2009; 2009: 393452.
- 122) Inan I, Myers PO, Braun R, Hagen ME, Morel P: Pyoderma gangrenosum after totally implanted central venous access device insertion. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 31.
- 123) Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wa Nczyk-Dręczewska B, et al: Pyoderma gangrenosum-like lesions provoked by botulinum injections. *Dermatol Ther*, 2020; 33: 13227.
- 124) Hughes AP, Jackson JM, Callen JP: Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA*, 2000; 284: 1546-1548.
- 125) Baraldi C, Sacchelli L, Dika E, Lambertini M, Misciali C, Bianchi T, Fanti PA: Safety profile of chronic leg ulcer biopsy: a monocentric retrospective series. *G Ital Dermatol Venereol*, 2020; 155: 332-334.
- 126) Xia FD, Liu K, Lockwood S, et al: Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 310-314.
- 127) Pompeo MQ: Pyoderma gangrenosum: recognition and management. *Wounds*, 28: 7-13, 2016.
- 128) Hughes AP, Jackson JM, Callen JP: Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA*, 2000; 284: 1546-1548.
- 129) Ohashi T, Yasunobu K, Yamamoto T: Peristomal pyoderma gangrenosum: A report of three cases. *J Dermatol*, 2015; 42: 837-838.

- 130) Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, Braswell SF, Ortega-Loayza AG, Shinkai K: Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 1195-1204.e1.
- 131) Kikuchi N, Yamamoto T: Peristomal pyoderma gangrenosum: Report on 11 cases. *J Dermatol*, 2020; 47: e282-e283.
- 132) Miller J, Yentzer BA, Clark A, et al: Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 646-654.
- 133) Auronowitz I, Harp J, Shinkai K: Etiology and management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*, 2012; 13: 191-211.
- 134) Steed DL: Debridement. *Amer J Surg*, 2004; 187: S71-S74.
- 135) Lyon CC, Smith AJ, Griffiths CE, Beck MH: Peristomal dermatoses: a novel indication for topical steroid lotions. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 679-682.
- 136) Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, et al: UK Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP Team: Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 940-949.
- 137) Funayama Y, Kumagai E, Takahashi K, Fukushima K, Sasaki I: Early diagnosis and early corticosteroid administration improves healing of peristomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*, 2009; 52: 311-314.
- 138) Nybaek H, Olsen AG, Karlsmark T, Jemec GB: Topical therapy for peristomal pyoderma gangrenosum. *J Cutan Med Surg*, 2004; 8: 220-223.
- 139) Wenzel J, Gerdson R, Phillip-Dormston W, Bieber T, Uerlich M: Topical treatment of pyoderma gangraenosum. *Dermatology*, 2002; 205: 221-223.
- 140) Al Ghazal P, Dissemond J: Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015; 13: 317-324.
- 141) Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, et al: Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*, 2001; 12: 13-17.
- 142) Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, et al: UK Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP Team: Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 940-949.
- 143) Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C: Topical tacrolimus for the treatment of localized, idiopathic, newly diagnosed pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*, 2010; 21: 140-143.
- 144) Jain AG, Sharbatji M, Afzal A, Afridi SM, Gordon D: Pyoderma gangrenosum in the absence of any underlying predisposing condition: a diagnostic dilemma. *Cureus*, 2019; 11: e4213.
- 145) Niu R, Zheng J, Ding D, Kuang W, Lu F, Yin X: Giant pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99: e18795.
- 146) Chaby G, Viseux V, Poulain JF, De Cagny B, Denoeux JP, Lok C: Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure. *Ann Dermatol Venereol*, 2005; 132 (11 Pt 1): 891-893.
- 147) Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, et al: Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: a prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 940-949.
- 148) Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, et al: Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 525-531.
- 149) Alavi A, French LE, Davis MD, et al: Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2017; 18: 355-372.
- 150) Ahn C, Negus D, Huang W: Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Exp Rev Clin Immunol*, 2018; 14: 225-233.
- 151) Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al: Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STP GAP randomized controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h2958.
- 152) Kolios AGA, Gübeli A, Meier B, et al: Clinical disease patterns in a regional Swiss cohort of 34 pyoderma gangrenosum patients. *Dermatology*, 2017; 233: 268-276.
- 153) Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al: Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *Br Med J*, 2015; 350: h2958.
- 154) Mason JM, Thomas KS, Ormerod AD, et al: Ciclosporin compared with prednisolone therapy for patients with pyoderma gangrenosum: cost-effectiveness analysis of the STOP GAP trial. *Br J Dermatol*, 2017; 177: 1527-1536.
- 155) Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF, Walsh SR, Gulliver WP, Fleming P: Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol*, 2018; 179: 290-295.
- 156) Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W: Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 273-283.
- 157) Cozzani E, Gasparini G, Parodi A: Pyoderma gangrenosum: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014; 149: 587-600.
- 158) DeFilippis EM, Feldman SR, Huang WW: The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2015; 172: 1487-1497.
- 159) Sawka E, Zhou A, Latour E, Friedman M, Ortega-Loayza AG: Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review. *Clin Rheumatol*, 2021; 40: 3963-3969.

- 160) Sood AK, McShane DB, Googe PB, Wu EY: Successful Treatment of PAPA Syndrome with Dual Adalimumab and Tacrolimus Therapy. *J Clin Immunol*, 2019; 39: 832–835.
- 161) Satake M, Sakuraba H, Hiraga H, et al: Successful treatment with tacrolimus of refractory pyoderma gangrenosum with pouchitis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Immunol Med*, 2018; 41: 142–146.
- 162) Charles CA, Bialy TL, Falabella AF, Eaglstein WH, Kerdel FA, Kirsner RS: Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 861–864.
- 163) Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, et al: Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 1346–1359.
- 164) Kaffenberger BH, Hinton A, Krishna SG: The impact of underlying disease state on outcomes in patients with pyoderma gangrenosum: A national survey. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79: 659–663.e2.
- 165) Ebrad S, Severyns M, Benzakour A, et al: Pyoderma gangrenosum after orthopaedic or traumatologic surgery: a systematic revue of the literature. *Int Orthop*, 2018; 42: 239–245.
- 166) Ehrl DC, Heidekrueger PI, Broer PN: Pyoderma gangrenosum after breast surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2018; 71: 1023–1032.
- 167) Zhu YI, Stiller MJ: Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45: 420–434.
- 168) Din RS, Tsiaras WG, Li DG, Mostaghimi A: Efficacy of systemic dapsone treatment for pyoderma gangrenosum: a retrospective review. *J Drugs Dermatol*, 2018; 17: 1058–1060.
- 169) Paolini O, Hébuterne X, Flory P, Charles F, Rampal P: Treatment of pyoderma gangrenosum with colchicine. *Lancet*, 1995, 345: 1057–1058.
- 170) Rampal P, Benzaken S, Schneider S, Hebuterne X: Colchicine in pyoderma gangrenosum. *Lancet*, 1998, 351: 1134–1135.
- 171) Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Gregoriou S, Zakopoulou N: Treatment of Pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology*, 2004, 209: 233–236.
- 172) Parren LJ, Nellen RG, van Marion AM, Henquet CJ, Frank J, Poblete-Gutiérrez P: Penile pyoderma gangrenosum: successful treatment with colchicine. *Int J Dermatol*, 2008, 47 (Suppl 1): 7–9.
- 173) Foley CC, Laing M: Paraneoplastic pyoderma gangrenosum successfully treated with minocycline and low-dose steroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29: 184–185.
- 174) Yamanaka K, Murota H, Goto H, et al: Pyoderma gangrenosum and annular erythema associated with Sjogren's syndrome controlled with minocycline. *J Dermatol*, 2015; 42: 834–836.
- 175) Shenefelt PD: Pyoderma gangrenosum associated with cystic acne and hidradenitis suppurativa controlled by adding minocycline and sulfasalazine to the treatment regimen. *Cutis*, 1996; 57: 315–319.
- 176) Lynch WS, Bergfeld WF: Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. *Cutis*, 1978; 21: 535–538.
- 177) Miyachi Y, Niwa Y: Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates. *Br J Dermatol*, 1982; 107: 209–214.
- 178) Honma K, Saga K, Onodera H, et al: Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. *Acta Derm Venereol*, 1990; 70: 247–249.
- 179) Richardson JB, Callen JP: Pyoderma gangrenosum treated successfully with potassium iodide. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 1005–1007.
- 180) Asahina A, Minatani Y, Tada Y, et al: Successful treatment of pyoderma gangrenosum with potassium iodide. *Acta Derm Venereol*, 2006; 86: 84–85.
- 181) Qiu L, Zheng S, Wu J, et al: Refractory disseminated pyoderma gangrenosum, with dependence on corticosteroids, responding to potassium iodide. *Eur J Dermatol*, 2012; 22: 426–427.
- 182) 村上正文, 林 義明, 津田達也, 山西清文: ロキシシロマイシンを併用した壊疽性膿皮症の3例, 皮膚の科学, 2010; 9: 24–29.
- 183) Laird ME, Tong LX, Lo Sicco KI, et al: Novel use of apremilast for adjunctive treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep*, 2017; 3: 228–229.
- 184) Join-Lambert O, Duchatelet S, Delage M, et al: Remission of refractory pyoderma gangrenosum, severe acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome using targeted antibiotic therapy in 4 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: S66–S69.
- 185) Yamasaki K, Yamanaka K, Zhao Y, et al: Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: Twenty-six-week phase 3 open-label study. *J Dermatol*, 2020; 47: 1383–1390.
- 186) 山本俊幸, 山崎研志, 山中恵一, 岡 昌宏, 小宮根真弓: 壊疽性膿皮症におけるアダリムマブの使用手引き. 日皮会誌. 2021; 131: 479–489.
- 187) Brooklyn TN: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 2006; 55: 505–509.
- 188) Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS: Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol*, 2007; 46: 1095–1099.
- 189) Hurabielle C, Schneider P, Baudry C, Bagot M, Allez M, Viguier M: Certolizumab pegol—A new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*, 2016; 27: 67–69.
- 190) Fahmy M, Ramamoorthy S, Hata T, Sandborn WJ: Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Amer J Gastroenterol*, 2012; 107: 794–795.
- 191) Burgdorf B, Schlott S, Ivanov IH, Dissemmond J: Success-

- ful treatment of a refractory pyoderma gangrenosum with risankizumab. *Int Wound J*, 2020; 17: 1086–1088.
- 192) Baier C, Barak O: Guselkumab as a treatment option for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Reports*, 2021; 8: 43–46.
- 193) Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P: Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1199–1201.
- 194) Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, Pickl WF, Wise CA, Pourpak Z, et al: Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment. *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 209–215.
- 195) Choong DJ, Ng JL, Vinciullo C: Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis in a young Caucasian woman and response to biologic therapy with tocilizumab. *JAAD Case Reports*, 2021; 9: 4.
- 196) McPhie ML, Kirchhof MG: Pyoderma gangrenosum treated with secukinumab: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, 2020; 8: 2050313X94043.
- 197) Tee MW, Avarbock AB, Ungar J, Frew JW: Rapid resolution of pyoderma gangrenosum with brodalumab therapy. *JAAD Case Reports*, 2020; 6: 1167.
- 198) Orfaly VE, Kovalenko I, Tolkachjov SN, Ortega-Loayza AG, Nunley JR: Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*, 2021; 46: 1082–1085.
- 199) Scheinberg M, Machado LA, M Castro LG, Ferreira SB, Michalany N: Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor. *J Translat Autoimmun*, 2021; 4: 100099.
- 200) Laird ME, Tong LX, Lo Sicco KI, Kim RH, Meehan SA, Franks AG: Novel use of apremilast for adjunctive treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Reports*, 2017; 3: 228–229.
- 201) Foss C, Clark A, Inabinet R, Camacho F, Jorizzo J: An open-label pilot study of alefacept for the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 943–949.
- 202) Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al: Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial*, 2003; 7: 48–59.
- 203) Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, et al: Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis. *Ther Apher Dial*, 2003; 7: 334–340.
- 204) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils. *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247–256.
- 205) Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R: A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher*, 1998; 2: 134–141.
- 206) Sakanoue M, Higashi Y, Kanekura T: Inhibition of inflammatory cytokines and induction of myeloid-derived suppressor cells by the effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial*, 2017; 21: 628–634.
- 207) Takeda Y, Shiobara N, Saniabadi AR, et al: Adhesion dependent release of hepatocyte growth factor and interleukin-1 receptor antagonist from human blood granulocytes and monocytes: evidence for the involvement of plasma IgG, complement C3 and beta2 integrin. *Inflamm Res*, 2004; 53: 277–283.
- 208) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 320–321.
- 209) Kanekura T, Kawahara K, Maruyama I, et al: Treatment of pyoderma gangrenosum with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial*, 2005; 9: 292–296.
- 210) Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for three cases of refractory pyoderma gangrenosum. *Ther Apher Dial*, 2007; 11: 177–182.
- 211) Okuma K, Mitsuishi K, Hasegawa K, et al: A case report of steroid and immunosuppressant-resistant pyoderma gangrenosum successfully treated by granulocytapheresis. *Ther Apher Dial*, 2007; 11: 387–390.
- 212) Kanekura T: Clinical and immunological effects of adsorptive myeloid lineage leukocyte apheresis in patients with immune disorders. *J Dermatol*, 2018; 45: 943–950.
- 213) Tominaga K, Kamimura K, Sato H, et al: Cytapheresis for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease: A review of current status. *World J Clin Cases*, 2020; 8: 2092–2102.
- 214) Higashi Y, Nomoto Y, Miyauchi I, et al: Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis for pyoderma gangrenosum. *Ther Apher Dial* (in press).
- 215) Song H, Lahood N, Mostaghimi A: Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and case series. *Br J Dermatol*, 2018; 178: 363–368.
- 216) Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM: Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*, 2020; 31: 723–726.
- 217) Liaqat M, Elsensohn AN, Hansen CD, et al: Acute post-operative pyoderma gangrenosum case and review of literature identifying chest wall predominance and no recurrence following skin grafts. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: e145–e146.

218) Pichler M, Thuile T, Gatscher B, et al: Systematic review of surgical treatment of pyoderma gangrenosum

with negative pressure wound therapy or skin grafting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: e61-67.