

壊疽性膿皮症におけるアダリムマブの使用手引き

壊疽性膿皮症診療におけるアダリムマブの使用手引き策定委員会

山本俊幸¹ 山崎研志² 山中恵一³ 岡 昌宏⁴ 小宮根真弓⁵

1. 目的

アダリムマブは本邦皮膚科領域において、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、化膿性汗腺炎に保険適用を有する生物学的製剤である。今回新たに壊疽性膿皮症がアダリムマブの適応症として追加承認された。乾癬においては皮膚科専門医が生物学的製剤を適正に使用することを目的として「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル」が、また化膿性汗腺炎においては「化膿性汗腺炎におけるアダリムマブの使用上の注意/化膿性汗腺炎の診療の手引き」が作成されている。今回、壊疽性膿皮症に対してもアダリムマブが承認されたことから、使用手引きを作成した。

2. 壊疽性膿皮症におけるアダリムマブの使用上の注意（用法、用量、使用に当たっての注意点）

2.1 アダリムマブについて

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) を標的とした生物学的製剤であり、既に関節リウマチ、化膿性汗腺炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、多関節に活動を有する若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、非感染性の中間部・後部又は汎ぶどう膜炎、に対する適応症を有する。

壊疽性膿皮症に対する本製剤の使用に当たっては、乾癬、化膿性汗腺炎に準じ、承認施設（日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会における審査を経て理事会にて承認された施設）に限定される。実際の使用に際

しては、「ヒュミラ添付文書」、「ヒュミラ適正使用ガイド（アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社）」も参照のうえで、適切と考えられる患者に使用する。

2.2 適応症

壊疽性膿皮症

2.3 用法・用量

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する（図 1）。本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週以内に得られる。26 週以内に治療効果が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2.4 臨床成績（国内第 III 相試験）

既存の治療で効果不十分、又は局所治療は適さないと判断された活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが 1 以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者 22 例を対象とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に 160 mg、初回投与 2 週後に 80 mg、初回投与 4 週後以降は 40 mg を週 1 回皮下投与した。経口副腎皮質ステロイド薬はプレドニゾロン換算 10 mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬物療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。投与 26 週後に PGAR100 (Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100：標的とした壊疽性膿

¹福島県立医科大学皮膚科

²東北大学皮膚科

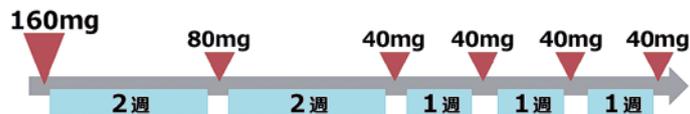
³三重大学皮膚科

⁴北播磨総合医療センター皮膚科

⁵自治医科大学皮膚科

図1 壊疽性膿皮症治療における、アダリムマブの投与方法

1回160mgの皮下投与を行い、その2週後に80mgの負荷投与した後、さらに2週から1週間隔で40mg投与を継続する。



皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖)を達成した割合は54.5%*(12/22例)であった¹⁾。(* $p < 0.001$: 閾値有効率を20%と仮定し、1標本 χ^2 検定を用いた仮説検定(両側検定有意水準5%))。安全性のプロファイルは既存の適応症と同様であった。

3. アダリムマブが適応になる場合(例)

3.1 免疫抑制薬を含む既存の治療薬に抵抗性を示す症例

副腎皮質ステロイド薬、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ダブソン(ジアフェニルスルホン)、などの壊疽性膿皮症に対する有効性の報告がある治療方法のいずれかで治療を行っても皮膚潰瘍の改善が見られない症例には、アダリムマブの使用が考慮される。なお、前述の経口薬はいずれも、壊疽性膿皮症に対して本邦では保険適用はない。

3.2 副腎皮質ステロイド薬漸減中に再燃した症例

副腎皮質ステロイド薬内服治療(プレドニゾロン換算で通常 ~ 0.5 mg/kg)は壊疽性膿皮症に有効であるが、潰瘍治癒後の漸減中に炎症や皮膚潰瘍の再燃する症例がしばしば経験される。国内で行われたアダリムマブの治験ではプレドニゾロン(10 mg/day以下)が併用された症例があり、有効性と安全性が示されている。副腎皮質ステロイド薬減量中に増悪した場合には、アダリムマブの追加・併用が考慮される。

3.3 炎症性腸疾患や関節リウマチの合併がある症例

壊疽性膿皮症は、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)、関節リウマチ、血液疾患(骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、骨髄性白血病、単クローン性免疫グロブリン血症)等に合併することが知られている。アダリムマブはクローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウ

マチに保険適用があり、これらが合併した壊疽性膿皮症の症例では、アダリムマブは積極的な適応になる。一方で、合併する血液疾患に対するアダリムマブの安全性は確立されておらず、血液内科の専門医に相談のうえ慎重に投与を検討する必要がある。

3.4 副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンなどの使用に支障をきたす症例

副腎皮質ステロイド薬では糖尿病や骨粗鬆症など、またシクロスポリンでは腎疾患や高血圧など、それぞれの薬剤の使用が制限される併存疾患を有する症例には、アダリムマブの使用が考慮される。

4. アダリムマブが禁忌になる場合・慎重な検討を要する場合(例)

4.1 重篤な敗血症等の感染症、活動性結核の患者

抗TNF製剤の使用により免疫機能が抑制されることから、敗血症・肺炎・真菌感染症を含む日和見感染症等の発症が報告されているため、重篤な感染症の状態でのアダリムマブの使用は禁忌である。また播種性結核(粟粒結核)、及び胸膜・リンパ節等の肺外結核が発症し死亡例も認められているため、活動性結核と診断された患者への使用は禁忌である。結核の既感染者は禁忌ではなく警告となっている。症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、アダリムマブ投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査、胸部CT検査等を行うことにより活動性を評価する。潜在性結核の患者では適切な抗結核薬の予防投与等により、アダリムマブ治療中の結核発症の頻度を大幅に減少させることが可能である。アダリムマブの使用後に活動性結核が認められた例も報告されているため、感染症の検査は定期的に施行する。

4.2 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者

アダリムマブを含む抗 TNF 製剤で脱髄疾患の臨床症状の増悪、画像診断上の新たな発症が認められたとの報告があるため、多発性硬化症等の脱髄疾患の患者、及び既往歴のある患者にはアダリムマブの使用は禁忌となる。疑い症例や家族歴を有する患者に投与する場合には警告に値し、適宜画像診断等の検査を実施するなど十分な観察を行う事とされている。

4.3 うっ血性心不全の患者

うっ血性心不全の患者を対象としたアダリムマブ以外の他の抗 TNF 製剤の臨床試験において、心不全の悪化が認められているためアダリムマブの使用は禁忌となっている。

4.4 悪性腫瘍について

アダリムマブは使用禁忌とはされていない。腫瘍免疫を司るサイトカインである TNF- α の活性を抑制することにより効果を発現するため、アダリムマブの投与により患者の免疫機能が低下する可能性がある。アダリムマブとの関連性は明らかではないが悪性腫瘍の発現も報告されている。またアダリムマブの使用中に血液系悪性腫瘍の発症が見られる事もある。悪性腫瘍の治療中の患者への使用に際しては、腫瘍担当科の主治医とも相談し慎重な検討が必要であろう。

4.5 間質性肺炎について

アダリムマブの使用中に間質性肺炎の発症が見られる事もある。使用禁忌ではないが、KL-6 値のベースラインからの著増、あるいは肺 CT にて間質性肺炎の増悪が見られた際には、呼吸器内科との連携と共にアダリムマブの使用は控えるのが望ましい。

4.6 B 型肝炎

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 2018 年度版に準拠するが、B 型肝炎既感染者でも、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が長期間持続しており、免疫抑制薬の使用に伴い再活性化による重症肝炎が発症することが報告されている。従ってスクリーニング時には HBs 抗原だけでなく HBs 抗体および HBc 抗体の測定が推奨されている。HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性の場合には、

HBV-DNA の定量測定を行い、20 IU/mL 以上であれば肝臓内科専門医にコンサルトする。20 IU/mL 未満であれば生物学的製剤の治療開始が可能であるが、開始後も肝機能と HBV-DNA 量のモニタリングを定期的に行い適宜肝臓内科医に相談する。

5. アダリムマブ使用にあたっての Q&A

アダリムマブ使用にあたって想定される疑問を以下に挙げた。いずれもエビデンスレベルの低い回答であり、今後実臨床での使用によって明らかになるであろうものが含まれていることを断っておく。

5.1 潰瘍型以外の壊疽性膿皮症にアダリムマブは有効か？

潰瘍型以外の壊疽性膿皮症に対してアダリムマブを使用した報告はないので現在のところ不明である。しかし、水疱型壊疽性膿皮症と思われる症例にインフリキシマブが効いたとする報告があること²⁾、及び、壊疽性膿皮症は型が異なっても病態には共通基盤があると考えられることから、潰瘍型以外の壊疽性膿皮症にもアダリムマブはその効果が期待できると考えられる。

5.2 アダリムマブを使うためには、壊疽性膿皮症の皮膚生検は必要か？

既に、皮膚生検をされて診断が確定している場合には、改めて皮膚生検を行う必要はない。病理組織検査の未施行症例では、診断の確認と感染症に伴う皮膚潰瘍の可能性を除外するためにも、皮膚生検が必須と考える。

5.3 アダリムマブ使用に際してのスクリーニング検査、使用時の特別な検査はあるか？

アダリムマブの保険適用をすでに有している乾癬・化膿性汗腺炎の使用に際しての検査と同じと考えて良い。

5.4 表面に壊死組織が付着している段階でも、アダリムマブ投与は可能か？

壊死組織自体が感染巣になっていないか、また壊死組織の下に膿の貯留や膿瘍の有無を確認することが重要であると考えられる。可及的に創部をきれいな状態にするため、適宜デブリードマンを追加し、感染の状況をモニタリングしながらのアダリムマブの投与は可能であると考えられる。目視で感染の有無を経時的に確認する

ことも重要である。また壊死組織は組織培養に提出し、薬剤感受性の検討も行うと良い。

5.5 培養検査で細菌が検出されても、アダリムマブは投与可能か？

検出された細菌が感染という臨床症状を生じているかが大事である。培養で細菌が検出されている場合は、スルファジアジン銀などの抗菌作用のある外用薬を使用しながらのアダリムマブの使用が考慮される。また感染症の状況によっては、抗菌薬の内服を行う。

5.6 アダリムマブ投与は、壊疽性膿皮症の潰瘍部の細菌感染を助長するか？

潰瘍型壊疽性膿皮症を対象とした臨床試験では、潰瘍局所の感染症が増加したという傾向は確認されていない。しかしながら、潰瘍露出部位での二次感染の対策は、通常の皮膚潰瘍と同様に必要である。

5.7 アダリムマブの投与部位は、潰瘍の近くが良いか？

あくまでも決められた用法用量に従っての投与が望ましい。ただし乾癬では皮疹の近くに投与した際に、その局面がより軽快したという症例はある。なお、潰瘍病変部へのアダリムマブ投与の安全性は確認されていない。

5.8 アダリムマブ投与中の壊疽性膿皮症潰瘍部の局所処置方法は？

アダリムマブ投与中に、有効性や安全性の観点から、特定の決まった潰瘍部局所処置方法は推奨されていない。感染徴候や創面の状態を観察し、殺菌系外用薬、抗菌外用薬、皮膚潰瘍薬などをアダリムマブ投与と並行して適宜選択する。

5.9 副腎皮質ステロイド薬内服とアダリムマブの併用は可能か？

感染症を含めた副作用のリスクが増大する可能性が考慮されるが、併用が必要な難治症例もあると考える。国内で行われたアダリムマブの治験では、プレドニゾン（10 mg/day 以下）が併用された症例があり、有効性と安全性が示されている。

5.10 シクロスポリン内服薬とアダリムマブの併用は可能か？

感染症を含めた副作用のリスクが増大する可能性が考慮されるが、現実的に併用が必要な難治症例もあると考える。しかし現時点では両者の併用時の安全性や有効性の情報が乏しいため、今後の検討が必要である。また、腎機能低下や高血圧症の合併が懸念される高齢者でのシクロスポリンの使用は慎重を期す必要がある。

5.11 副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリン内服薬とアダリムマブを併用する場合、軽快に従いどちらを先に減量・中止したらよいか？

長期使用に伴う副作用の観点から、内服薬の減量を優先すべきと考える。しかしながら、費用面での負担感が大きい場合には、患者と相談しつつアダリムマブの減量を優先せざるを得ないかもしれない。

5.12 壊疽性膿皮症が軽快した後、アダリムマブ中止は可能か？

アダリムマブの効果を述べた報告は増加しつつあるが、皮疹の軽快後の同薬の使用状況を明確に述べたものは少ない。アダリムマブを中止したと明確に述べた報告では、上皮化完了後すぐに中止している³⁾⁴⁾。アダリムマブを中止したことは明確に記載されていないが、記述内容からアダリムマブが中止されたと推定される報告においても、皮膚症状が軽快または上皮化後、速やかに中止されたことがうかがえる⁵⁾⁶⁾。以上のアダリムマブ中止または中止推定例では、アダリムマブの中止後に皮疹が再燃したとは述べられていないため、同薬の中止は可能と考えられる。一方、アダリムマブにより皮疹は軽快したが、投与は継続したとする報告もある^{7)~11)}。

5.13 アダリムマブが有効な場合、いつまで続けるべきか？

アダリムマブを壊疽性膿皮症に対して1年以上継続投与した症例のデータはほとんどみられない。壊疽性膿皮症に対するアダリムマブの、1年を超える長期投与による安全性、有効性、二次無効の発現率等々については、今後の検討課題である。

5.14 アダリムマブ治療で軽快し、休薬中に壊疽性膿皮症が再燃したときには、再度のアダリムマブ投与は有効か？

アダリムマブ休薬後の再投与時の有効性については確認されていない。アダリムマブが多く使われている乾癬では、アダリムマブ休薬後の再投与の効果は、初期治療時よりも劣る可能性が示唆されている。

5.15 血液疾患の基礎疾患があっても、アダリムマブは投与可能か？

壊疽性膿皮症が骨髄異形成症候群に合併することがよく知られている。骨髄異形成症候群では、TNFの増加によってFas誘導性アポトーシスを引き起こすことが分かっており¹²⁾、抗TNF抗体製剤が骨髄異形成症候群に有効であったという症例報告が散見される¹³⁾。しかしながら、骨髄異形成症候群へのアダリムマブの有効性と安全性は確立されておらず、骨髄異形成症候群合併壊疽性膿皮症では、個々の症例について適応の可否を複数の診療科で検討する必要がある。

5.16 アダリムマブ有効・無効の効果判定はいつ頃すべきか？

日本で行われた壊疽性膿皮症の治験では、26週（6カ月）時点の潰瘍寛解を主要評価項目としており、6～7カ月を効果判定の目処とすることが適当と考える。54.5%の症例で標的潰瘍の完全寛解を達成し、73%の症例が26週時点でPGA（physician's global assessment）で0～3の改善傾向を確認した（PGA0：全ての潰瘍が治癒、PGA1：殆どの潰瘍が治癒、PGA2：著明に改善、PGA3：中等度改善、PGA4：少し改善、PGA5：変化なし、PGA6：悪化¹⁾。ただし、潰瘍辺縁の発赤や浮腫の改善はより早くみられることがあり、有効性の目安となる可能性がある。

5.17 効果の有無を予測しうる症例の特徴はあるか？

22名が参加した日本での壊疽性膿皮症の治験では、合併症の有無などによる有効性の統計学的差違を見いだすことはできず¹⁾、今後の検討を要する。

5.18 壊疽性膿皮症に特異的なアダリムマブの副作用や有害事象はあるか？

潰瘍型壊疽性膿皮症を対象とした臨床試験では、他

疾患でアダリムマブを使用した時と比較して特異的なアダリムマブの副作用や有害事象は確認されていない。

5.19 アダリムマブ使用中にインフルエンザやSARS-CoV2のワクチンを受けても問題ないか？

これまでの他疾患でのアダリムマブの使用症例の知見から鑑みると、壊疽性膿皮症患者においてもインフルエンザワクチンの使用は差し支えないと考える。SARS-CoV2ワクチンについては開発中であり、ワクチンのタイプ（生ワクチンか不活化ワクチンなのか？）、投与方法などの情報を得てから判断する必要がある。

参考資料

疾患概念

壊疽性膿皮症は、急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の深い潰瘍で、下腿に好発する^{14)~16)}。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だが、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ため、他疾患との鑑別が難しくなる場合も多い。臨床型は、潰瘍型、膿疱型、水疱型、増殖型に、ストーマ周囲の壊疽性膿皮症を加えて5型に分類されることが多い。関節リウマチ、血液疾患、炎症性腸疾患、大動脈炎症候群などの基礎疾患を有する患者に生じることが多い。些細な外傷、外的刺激を契機に発症することがある。この現象を pathergy と呼び、20～30%程度にみられる。

診断基準

統一された診断基準はないが、これまで海外でいくつか提唱されている（表1）^{17)~23)}。最初の診断基準は1997年 Von den Dreisch によって提唱された¹⁷⁾。大項目（1. 青白い辺縁を呈する無菌性の慢性穿掘性潰瘍、2. 潰瘍を形成する別の要因を否定できる）の二つを満たし、さらに小項目（1. 潰瘍辺縁の組織学的所見：好中球の真皮への浸潤、血管炎の徴候、免疫グロブリン・補体因子の沈着、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、3. 免疫抑制剤の全身投与に対する反応性、既存治療による低い反応性）のうち二つ以上を満たすも

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	大項目 小項目	1. 青白い深掘性辺縁を呈する無菌性の慢性潰瘍 2. 潰瘍を形成する別の要因を否定できる 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 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 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
Su WPD et al., Int J of Dermatol. 2004	大項目 小項目	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 2. 潰瘍を形成する別の要因を除外できる 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 2. PG に関連する全身性疾患 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） 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）
Callen JP et al., Rheum Dis Clin North Am. 2007	大項目 小項目	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 2. 皮膚潰瘍を形成する別の要因を除外できる 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 2. PG に関連する全身性疾患 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） 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）
Al Ghazal P et al., Orphanet J Rare Dis. 2013	大項目 小項目	1. 青黒い、穿掘性創傷の辺縁を呈する無菌性膿疱・潰瘍 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 1. 創傷辺縁の病理組織学的所見：好中球浸潤 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 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 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 5. パテルギー反応による PG 発症 6. 極度に痛みを生じる潰瘍（VAS>4）
Al Ghazal P et al., J Dtsch Dermatol Ges. 2014	最重要 重要	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 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
Maverakis E et al., JAMA Dermatol. 2018	大項目 小項目	1. 潰瘍辺縁からの生検で好中球浸潤が認められる 1. 感染症が除外できる 2. 針反応（パテルギー） 3. 炎症性腸疾患もしくは炎症性関節炎の既往 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、穿掘性辺縁、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全面に生じる 7. 治療後の篩状または皺状の癬痕 8. 免疫抑制剤による治療開始後 1 カ月以内に潰瘍の減少が認められる
Jockenhofer et al., Br J Dermatol. 2019	大項目（3 ポイント） 小項目（2 ポイント） 付加的項目（1 ポイント）	1. 進行性の疾患（Progressing） 2. 鑑別診断による評価（Assessment） 3. 赤紫色の辺縁を呈する潰瘍（Reddish） 1. 免疫抑制剤による改善（Amelioration） 2. 不整形な潰瘍（Characteristically） 3. 極度の痛み（VAS>4 /10）（Extreme） 4. 局所的な創傷部位（Localization） 1. 膿性炎症の病理所見（Suppurative） 2. 穿掘性の潰瘍（Undermined） 3. 関連する全身疾患（Systemic）

のとしている。しかし血管炎の所見が高率（73%）にみられたとする点は、今の考え方と異なる。

最近では2018年にMaverakisらによって新しい診断基準が提唱されており²²⁾、大項目（潰瘍辺縁からの生検で好中球浸潤が認められる）を満たし、小項目8項目（1. 感染症が除外できる、2. 針反応（Pathergy）、3. 炎症性腸疾患もしくは炎症性関節炎の既往、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. 潰瘍周囲に紅斑、穿掘性辺縁、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. 治癒後の篩状または皸状の癬痕、8. 免疫抑制剤による治療開始後1カ月以内に潰瘍の減少が認められる）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。

また、2019年にJockenhoferらによって提唱された診断基準では、10項目（1. 進行性の疾患（Progressing）、2. 鑑別診断による評価（Assessment）、3. 赤紫色の辺縁を呈する潰瘍（Reddish）、4. 免疫抑制剤による改善（Amelioration）、5. 不整形な潰瘍（Characteristically）、6. 極度の痛み（VAS>4/10）（Extreme）、7. 局所的な創傷部位（Localization）、8. 膿性炎症の病理所見（Suppurative）、9. 穿掘性の潰瘍（Undermined）、10. 関連する全身疾患（Systemic））で評価することを提案している²³⁾。それぞれの評価項目の頭文字をとりPARACELSUSスコアと名付けられ、スコアの合計が10ポイント以上でPGの可能性が高いとされる。

どの診断基準でも強調されているが、壊疽性膿皮症の診断において重要なことは他の疾患を除外することである。

重症度評価

標準化された壊疽性膿皮症の重症度は存在しないが、潰瘍型の壊疽性膿皮症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²⁴⁾。また、壊疽性膿皮症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も行われており、記載のあった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²⁵⁾。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見られた。次に多く見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項目を用い評価していた。

治療アルゴリズム（案）

本邦における、壊疽性膿皮症の治療ガイドラインはまだ作成されていないが、案を図2に示す。

治療薬のエビデンス（表2）

局所療法

外用剤による壊疽性膿皮症の治療に関しては、後述するSTOP-GAP試験と並行して行われた前向きのコホート研究が英国で実施されている²⁶⁾。被験者66名のうち、クロベタゾールプロピオン酸エステル使用49例、タクロリムス使用10例（1例はクロベタゾール併用）、その他使用8例であり、28名（43.8%）が6カ月以内に治癒した一方、22名（33.3%）が全身療法に移行した。また、治癒した28名中27名で解析可能な追跡調査があり（5.5カ月～37.2カ月）、そのうちの4名で再発が報告されていた。

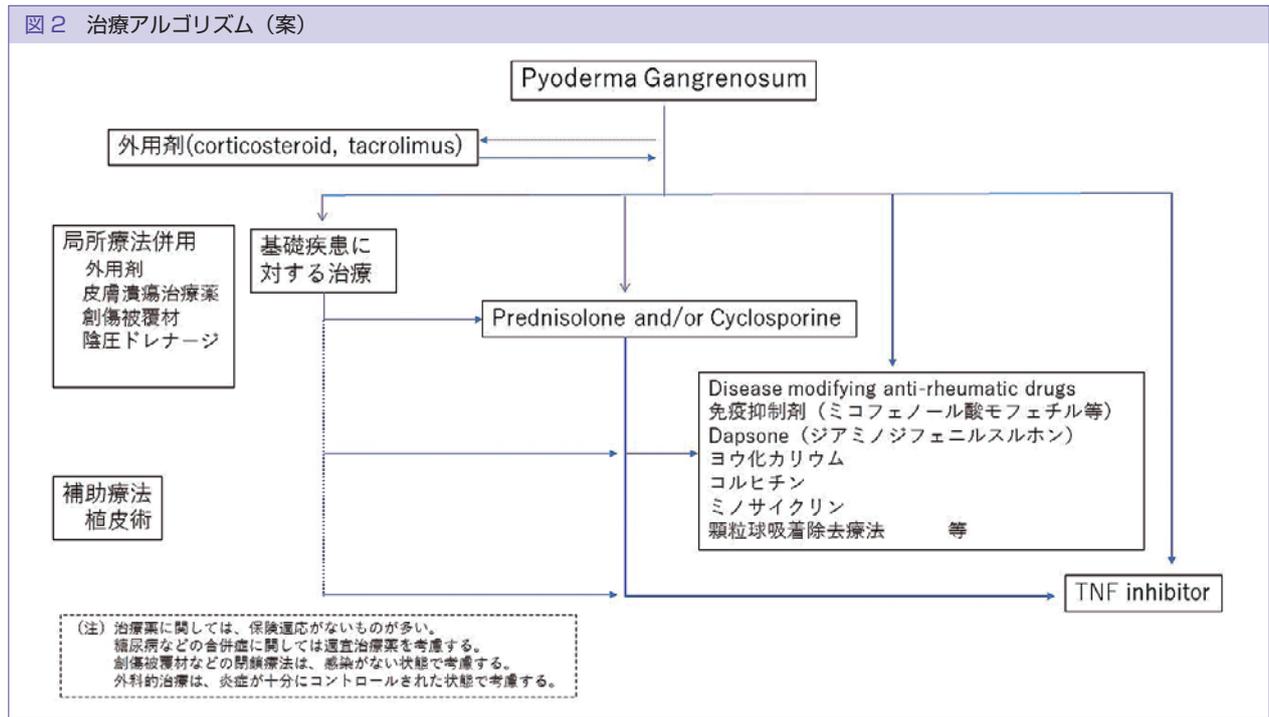
全身治療

シクロスポリン、プレドニゾロン

シクロスポリン投与とプレドニゾロン投与の効果を121名の被験者を対象として比較検討したランダム化試験（STOP GAP Trial）が英国で実施されている²⁷⁾。シクロスポリン投与群（4 mg/kg/day, 上限400 mg/day）とプレドニゾロン投与群（0.75 mg/kg/day, 上限75 mg/day）において、投与6週後までの潰瘍面積の縮小速度はシクロスポリン群が $-0.21 \text{ cm}^2/\text{day}$ に対しプレドニゾロン群は $-0.14 \text{ cm}^2/\text{day}$ と有意な差はなかった（ $P=0.97$ ）ことが報告されている。また、6カ月後の治癒率は両群とも47%（ $P=0.84$ ）で、再発率はシクロスポリン群29.6%、プレドニゾロン群28.0%（ $P=0.50$ ）と有意な差は確認されなかった。

シクロフォスファミド

シクロフォスファミド静注療法の効果について、メキシコで9名の被験者を対象としたオープンラベル試



験により検証が行われている²⁸⁾。体表面積 1 m²あたり 500 mg シクロフォスファミドが毎月1回投与され、最大6回まで投与が続けられ、潰瘍が治癒、もしくは3回の投与で効果が認められない場合は投与終了とした。その結果、7名の被験者が治癒に至っていたことが報告されている。

免疫グロブリン製剤

免疫グロブリン静注療法 (IVIG) による壊疽性膿皮症の治療に関し、症例報告と単施設での後ろ向きカルテレビューによるシステマティックレビューが報告されており、26 文献からの 43 症例に施設症例 6 例を合わせた 49 例について IVIG の治療効果が検証されている²⁹⁾。49 例のうち、26 例 (53%) で完全治癒、43 例 (88%) が完全または部分的治癒しており、6 例 (12%) で治療応答が得られていなかった。治療への初回応答は 3.5 週 (SD 3.2 週) で見られ、平均治療期間は 5.9 カ月であった。なお、完全または部分的治癒を示した 43 例中 39 例は副腎皮質ステロイド薬の全身投与が併用されており、25 例は副腎皮質ステロイド薬の減量が行われ、うち 9 例は完全に中止された。

生物学的製剤

インフリキシマブ

インフリキシマブを用いたランダム化プラセボ比較

試験が最初に英国で実施されている³⁰⁾。投与 2 週間後における臨床的改善率は、プラセボ群 (n=17) が 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) ことが報告されている。また、6 週間後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

レトロスペクティブな試験であるが、米国で 7 例の被験者 (11 カ所の壊疽性膿皮症潰瘍) を対象としてエタネルセプトの効果が検証されている³¹⁾。11 個の潰瘍のうち 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。

アダリムマブ

アダリムマブを用いた第 III 相非盲検単群試験が国内で実施されている¹⁾。被験者 22 名にアダリムマブが投与され (初回に 160 mg, 投与 2 週間後に 80 mg, 投与 4 週以降 40 mg を毎週 1 回皮下投与), 26 週時点での標的潰瘍の完全上皮化を 12 名 (54.5%) が達成し、仮定した閾値有効率 20% に対し有意な差が認められている (P<0.001)。

カナキヌマブ

スイスにおいて IL-1β 阻害薬であるカナキヌマブを

表2 治療薬のエビデンス分類と推奨度の強さ (文献³⁴⁾ による)

療法	エビデンス分類	推奨の強さ	Reference
局所療法			
クロベタゾールプロピオン酸エステル*	IIa	B	Thomas KS et al., 2016
タクロリムス*	IIa	B	Thomas KS et al., 2016
全身治療			
プレドニゾン*	Ib	A	Ormerod AD et al., 2015
シクロスポリン*	Ib	A	Ormerod AD et al., 2015
シクロホスファミド**	IV	-	Reynoso-von Drateln et al., 1997
免疫グロブリン製剤*	V	-	Song H et al., 2018
生物学的製剤			
抗 TNF- α 製剤			
インフリキシマブ*	Ib	A	Brooklyn TN et al., 2006
エタネルセプト*	V	-	Carlos A et al., 2007
アダリムマブ	IIa	B	Yamasaki K et al., 2020
IL1 阻害薬			
カナキヌマブ*	IIa	B	Kolios AG et al., 2015
その他			
細胞吸着除去療法*	V	-	Tominaga K et al., 2020

*国内未承認、或いは適応外

分類	内容
Ia	ランダム化比較試験のメタアナリシス
Ib	少なくとも一つのランダム化比較試験
IIa	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など)
IIb	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など)
III	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
IV	処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究
V	症例報告, ケースシリーズ
VI	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)
推奨度	エビデンスレベル
A	メタアナリシス (カテゴリー I a), ランダム化臨床試験 (カテゴリー I b)
B	非ランダム化対照試験 (カテゴリー II a), 準実験的研究 (カテゴリー II b), 或いはカテゴリー I エビデンスからの推定
C	非実験的記述研究 (比較研究, 相関研究, 症例対照研究など, カテゴリー III), 或いはカテゴリー II エビデンスからの推定
D	専門家委員会の報告・意見, 権威者の臨床経験, 或いはカテゴリー II または III エビデンスからの推定

用いた第II相臨床試験が実施されている³²⁾。5名の被験者がカナキマブの投与を受け、16週時に4名において潰瘍面積の縮小が認められ、そのうち3名で完全な治癒が認められている。

細胞吸着除去療法

細胞吸着除去療法による壊疽性膿皮症の治療に関しては、炎症性腸疾患に併発した壊疽性膿皮症についての23例の症例報告に基づいたレビューが報告されている³³⁾。細胞吸着除去療法が用いられた23症例中18例はgranulocytapheresis/granulocyte-monocyte apheresis、5例はleukocytapheresisであった。治療効果に関しては、全てのケースで潰瘍の完全治癒、改善、あるいは完全な上皮化の記載が見られた。一方で、23症例中4例では再発が見られ、そのうちの3例については完全治癒が達成されなかったことが示されている。

文献

- 1) 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. doi: 10.1111/1346-8138.15533.
- 2) Ferkolj I, Hocevar A, Golouh R, Voljc MD. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2006; 15: 173-177.
- 3) Sagami S, Ueno Y, Tanaka S, et al: Successful use of adalimumab for treating pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis under corticosteroid-tapering conditions. *Int Med*, 2015; 54: 2167-2172.
- 4) Lee JH, Chang IK, Lee HE, et al: Treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis by adalimumab injection. *Ann Dermatol*, 2017; 29: 260-262.
- 5) Cerdán-Santacruz C, Caparrós-Sanz MR, Lancharro-Bermúdez M, et al: *Rev Esp Enferm Dig*, 2014; 106: 285-288.
- 6) 古屋佳織, 市村知佳, 横田真樹, ほか: 潰瘍性大腸炎に合併した壊疽性膿皮症にアダリムマブが奏効した1例. *臨皮*, 2020; 74: 365-371.
- 7) Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, et al: Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds*, 2006; 5: 66-71.
- 8) Hinterberger L, Müller CS, Vogt T, Pfohler C. Adalimumab: a treatment option for pyoderma gangrenosum after failure of systemic standard therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2012; 2: 6.
- 9) Vahlquist A, Håkansson LD, Rönblom L, et al: Recurrent pyoderma gangrenosum and cystic acne associated with leucocyte adhesion deficiency due to novel mutations in ITGB2: successful treatment with infliximab and

adalimumab. *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 349-351.

- 10) 静川寛子, 岩本和真, 田中麻衣子, ほか. インフリキシマブの二次無効後, アダリムマブが奏効した表在性壊疽性膿皮症の1例. *臨皮*, 2018; 72: 397-402.
- 11) Kleinfelder RE, Hin N, Cubelli S, et al: Multiple facial lesions of recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019; 12: 28-32.
- 12) Giannouli S, Kanellopoulou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*, 2012; 24: 97-102.
- 13) Prica A, Buckstein R. Myelodysplastic syndrome successfully treated with adalimumab. *J Clin Oncol*, 2015; 33: e4-e6.
- 14) 山本俊幸: 壊疽性膿皮症 Update. *日皮会誌*, 2020; 130: 1439-1448.
- 15) 岡 昌宏: 壊疽性膿皮症の臨床と病態. *皮膚臨床*, 2018; 60: 1069-1077.
- 16) 小宮根真弓. 壊疽性膿皮症, 最新皮膚科学体系, 9巻, 第1版, 東京, 中山書店, 2002, 240-249.
- 17) Von den Driesch. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*, 1997; 137: 1000-1005.
- 18) Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, et al: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*, 2004; 43: 790-800.
- 19) Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007; 33: 787-802.
- 20) Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, et al: Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 136.
- 21) Al Ghazal P, Klode J, Dissemmond J. Diagnostic criteria for pyoderma gangrenosum: results of a survey among dermatologic wound experts in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014; 12: 1129-1131.
- 22) Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al: Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 461-466.
- 23) Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al: The PARACELsus score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 2019; 180: 615-620.
- 24) 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.
- 25) Dorrell DN, Huang WW. Assessing the severity of pyoderma gangrenosum: a need for validated measurement tools. *Br J Dermatol*, 2019; 180: 217-218.
- 26) 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.
- 27) 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. *BMJ*, 2015; 350: h2958.
- 28) Reynoso-von Drateln C, Perla-Navarro AV, Gamez-Nava JI, et al: Intravenous cyclophosphamide pulses in pyoderma gangrenosum: an open trial. *J Rheumatol*, 1997; 24: 689-693.
- 29) 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.
- 30) Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 2006; 55: 505-509.
- 31) 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.
- 32) Kolios AG, Maul JT, Meier B, et al: Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 2015; 173: 1216-1223.
- 33) 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: 2092-2101.
- 34) Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, et al: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016; 17: 343-351.