

# 化膿性汗腺炎の治療戦略



日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野  
葉山 惟大

令和3年9月3日

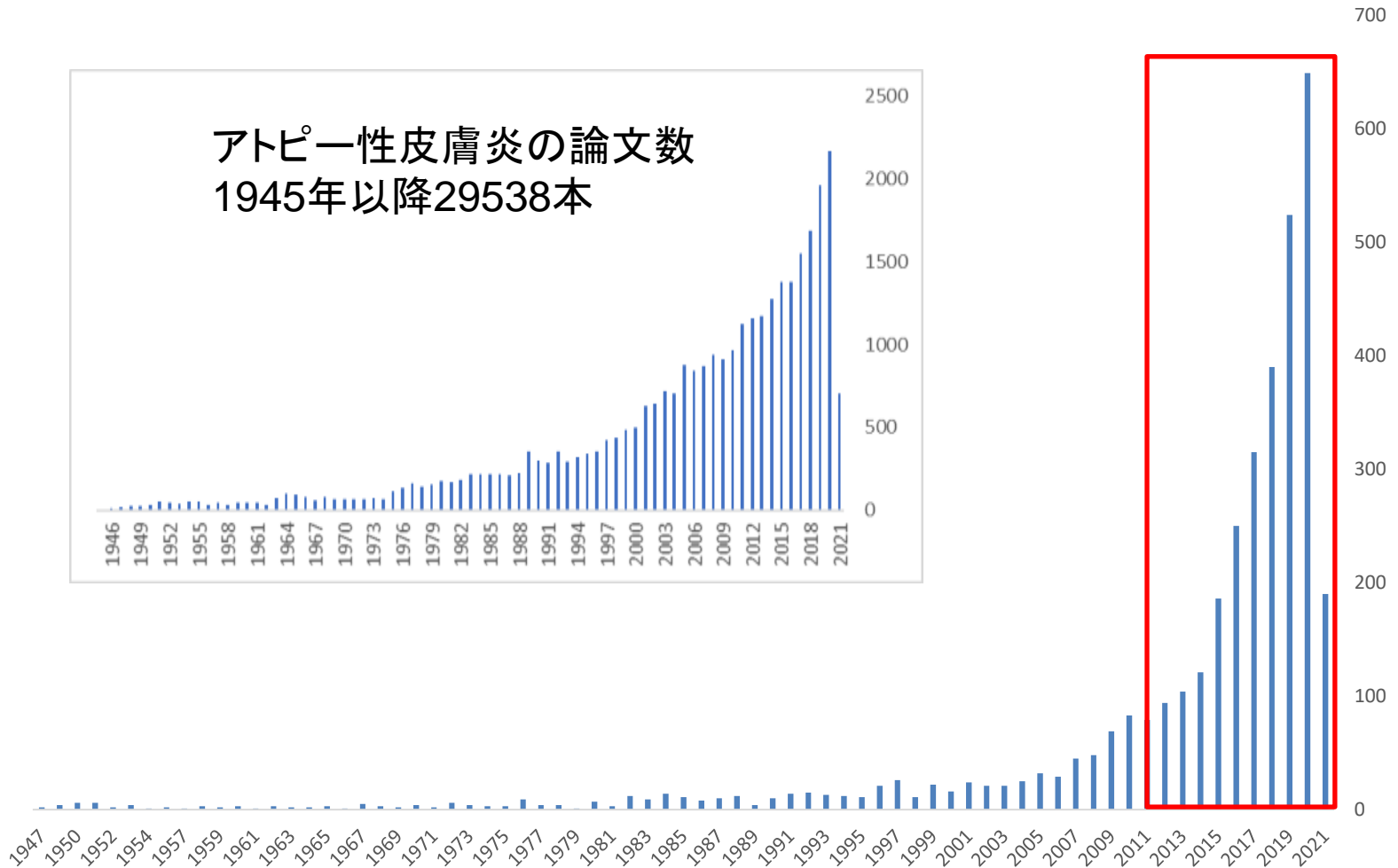
第36回日本乾癬学会学術大会

**演題発表に関連し、開示すべき利益相反(COI)関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体などとして、**

**奨学寄付金： マルホ製薬**

**また、本公演に際し講演料と交通費を受領しています。**

# 化膿性汗腺炎の論文数



Pubmedでhidradenitis suppurativa (化膿性汗腺炎)を検索すると、1947年以降3164本の論文あり、90%以上の論文は10年以内のもの。

## 化膿性汗腺炎診療の手引き 2020

化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会

葉山惟大 <sup>1</sup>	井上里佳 <sup>2</sup>	大槻マミ太郎 <sup>3</sup>	大嶺卓也 <sup>4</sup>	門野岳史 <sup>5</sup>
黒川一郎 <sup>6</sup>	佐藤伸一 <sup>7</sup>	清水 宏 <sup>8</sup>	高橋健造 <sup>4</sup>	鳥居秀嗣 <sup>9</sup>
乃村俊史 <sup>8,10</sup>	林健太郎 <sup>4</sup>	林 伸和 <sup>2</sup>	藤田英樹 <sup>1</sup>	前川武雄 <sup>3</sup>
森田明理 <sup>11</sup>	吉崎 歩 <sup>7</sup>	照井 正 <sup>1</sup>		

日本皮膚科学会雑誌  
2021年1月号に掲載

# 化膿性汗腺炎 $\neq$ 汗腺の炎症

伝統的に汗腺炎という名称が使われているが、実際には**毛包の炎症**が主体である。また**感染症**でもない。

# 化膿性汗腺炎の臨床像



# 化膿性汗腺炎の定義

HSの確定診断には、下記3つの項目を満たす必要がある。

- ①皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
- ②複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
- ③慢性に経過し、再発をくり返す。

また、以下の2つはHSの診断を補助する所見である。

- ④化膿性汗腺炎の家族歴。
- ⑤微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

# 患者背景の違い

	海外	本邦
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	2-3%
重症度	Hurley III 4%	Hurley III 20-40%
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

本邦では男性に多い。  
韓国でも同様の報告あり。  
東洋人の特徴？

好発部位が異なる。

家族歴が少ない。

重症患者が多い。

※異なる試験の結果をひとまとめにしています

- 1) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
- 2) Kurokawa I et al, J Dermatol. 42: 747-9, 2015.
- 3) Hayama K, et al. J Dermatol. 47:743-8, 2020



# 定義と診断基準：重症度分類

重症度はHurley病期分類<sup>1)</sup>が最も使用されている。

I：孤立した膿瘍、

II：1つの病巣で癍痕ができ、瘻孔が形成される。

III：癍痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。

→簡便ではあるものの、部位の記載などがなく、正確に重症度を表現しにくい。近年はIHS4というスコアがよく用いられるようになっている

1) Hurley HJ, Dermatologic Surgery, 2<sup>nd</sup> edn. 623-45, 1996

2) Sartorius K et al, Br J Dermatol. 161: 831-9, 2009

## Hurley病期分類



**I：孤立した膿瘍**



**II：1つの病巣で瘢痕ができ、瘻孔が形成される。**



**III：瘢痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。**

# 定義と診断基準：重症度分類

## HiSCR(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)

薬物治療に対する症状の臨床反応を数値化して表した疾患活動性の指標である

HiSCRが達成されていれば、「**症状の進行を抑えている**」ことになる

### 計算方法と達成基準

治療前後での、12部位(両腋窩・両乳房下部・乳房間部・両臀部・両鼠径大腿周囲・肛門周囲・会陰・その他)の**炎症性結節**・**膿瘍**・**排膿性瘻孔**の総数を比較する

全領域の総数	炎症性結節	膿瘍	排膿性瘻孔
治療前	〇〇	△△	□□
治療後	●	▲	■

治療前後で

①合計が50%以上減少

②それぞれ増加していない

➡ ①と②の両方を満たせばHiSCR達成



排膿性瘻孔

膿瘍

# 定義と診断基準：重症度分類

## HiSCR

### 達成

	ベースライン	治療12週時
炎症性結節	15	5
膿瘍	5	5
排膿性瘻孔	4	4

○ 合計が50%以上減少

○ それぞれ増加していない

### 未達成

	ベースライン	治療12週時
炎症性結節	15	10
膿瘍	5	4
排膿性瘻孔	4	2

✕ 合計が50%減少していない

○ それぞれ増加していない



排膿性瘻孔

膿瘍

- ・ 瘻孔は一般的に結節⇒膿瘍⇒瘻孔の順で形成される
- ・ 排膿性瘻孔や膿瘍の数が減少していても、炎症性結節数と膿瘍数の合計が半分以下に減少していなければHiSCR達成にはならないため、HiSCRは非常に厳しい基準といえる。

# 定義と診断基準：重症度分類

## IHS4 (International hidradenitis suppurativa 4)

- ・ HS重症度の動的評価のための臨床スコアリングシステムである。
- ・ **結節**、**膿瘍**、**瘻孔・瘻管**の数で評価される(結節、膿瘍は**10 mm**以上を数える。)
- ・ 中等度から重度の症例の識別、早期発見を可能にする
- ・ HiSCRに含まれる臨床徴候のみで評価するため、HiSCRと組み合わせて使いやすい

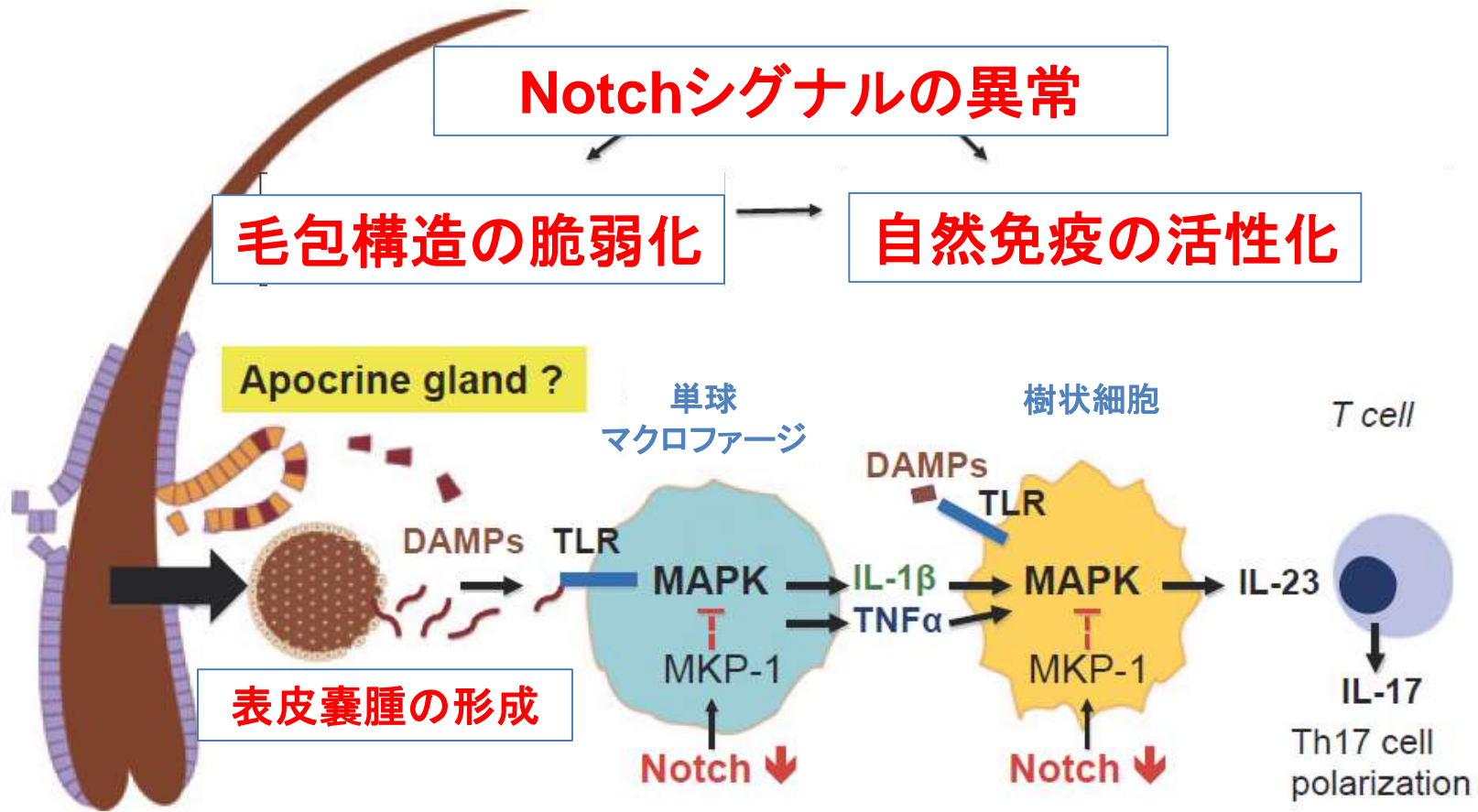
総合 IHS4
1X (炎症性結節の数) + 2X (膿瘍の数) + 4X (瘻孔・瘻管の数)

HS 重症度	
≤ 3	軽度
4~10	中等度
≥ 11	重度



1X (炎症性結節 5個) = 5  
2X (膿瘍 1個) = 2  
4X (瘻孔・瘻管 2個) = 8  
IHS4 = 15、重度

# 病態生理



Notchシグナルの異常で正常毛包漏斗部に発現するCK17発現が低下し脆弱な上皮組織を形成。表皮嚢腫が形成され、破壊されると、ケラチンが真皮内に放出。

TLRを介した自然免疫系の活性化が惹起される。Notchシグナルに異常があると十分な抑制作用が働かない。

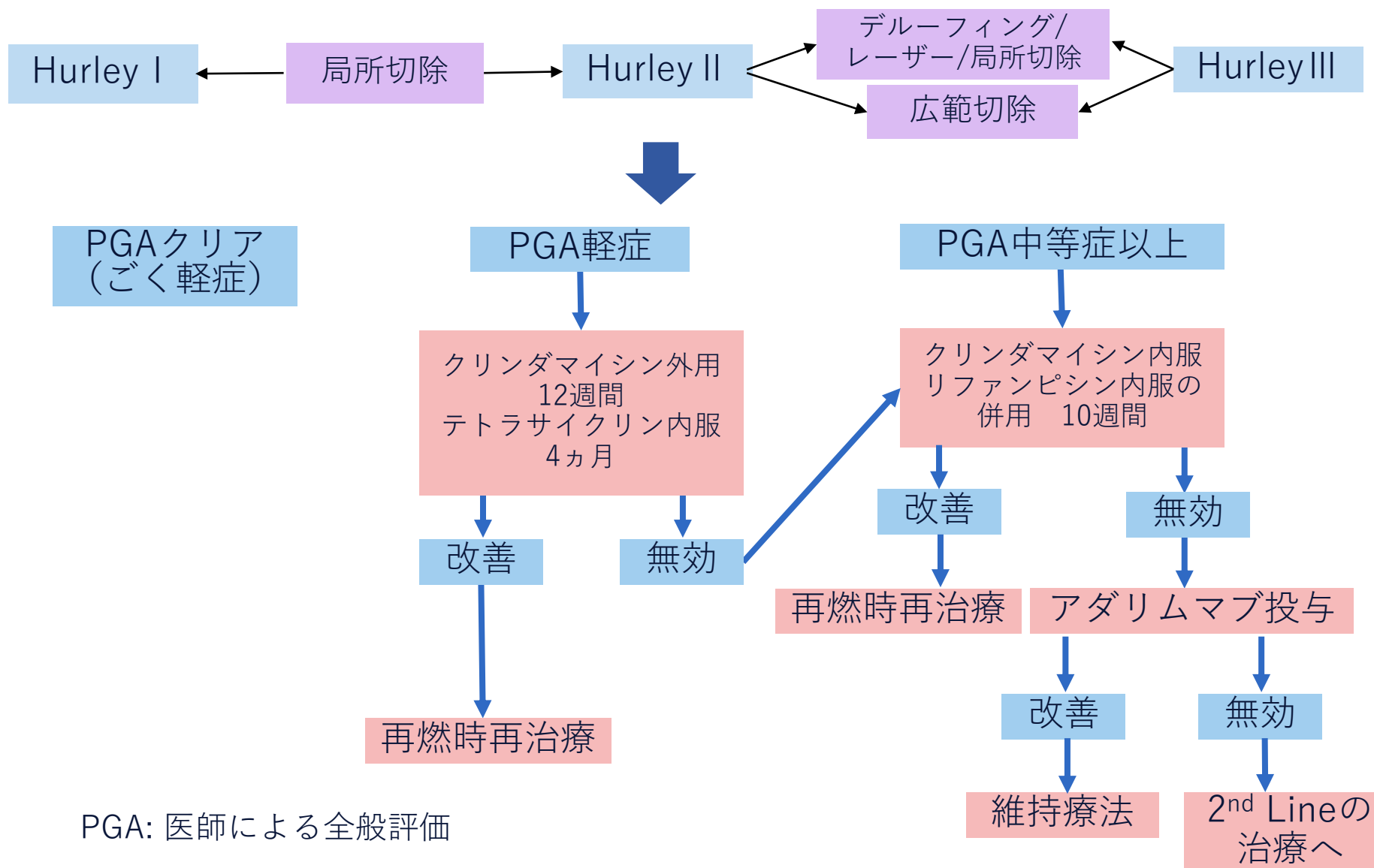
Th17細胞の浸潤

Melnik BC, Plewig G. Exp Dermatol. 22: 172-7, 2013より引用改変



# 治療アルゴリズム

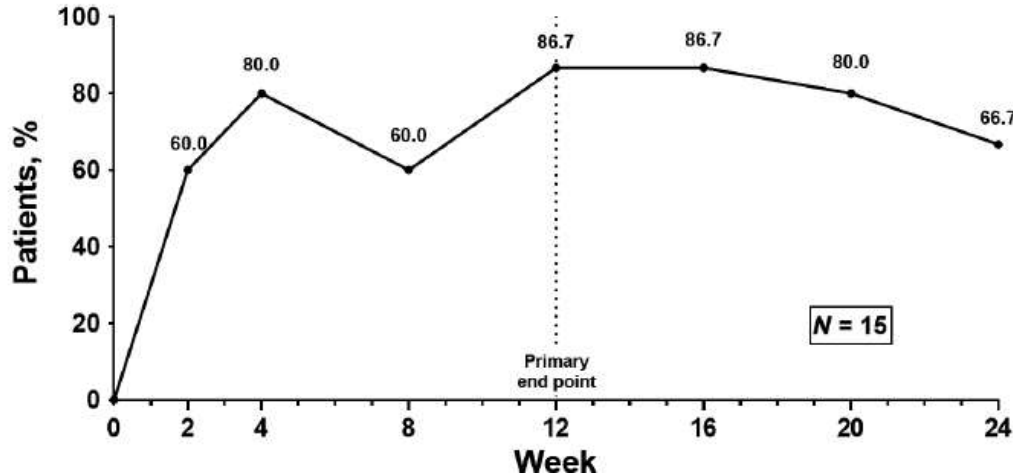
補助療法（疼痛管理、重複感染の管理、体重の減量及び禁煙）



PGA: 医師による全般評価

# アダリムマブによる治療

## 本邦の化膿性汗腺炎に対するアダリムマブの治験



第3相、多施設、非盲検、単群研究の中間解析の結果。

患者15名(男性13名、女性2名)

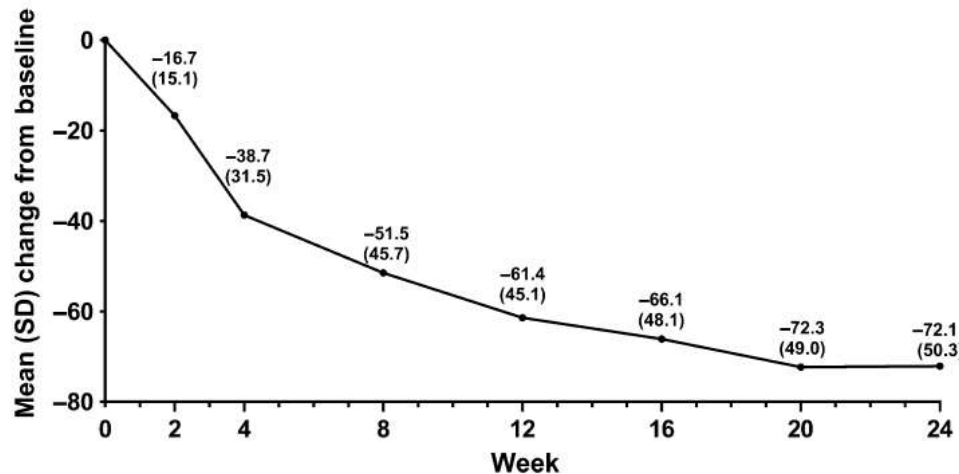
Hurley病期分類

Ⅱ: 9名、Ⅲ: 6名

(中等症以上)

12週の段階で86.7%の患者がHiSCRを達成していた。

改変Sartoriusスコアも改善。





# アダリムマブによる治療

## 本邦の化膿性汗腺炎に対するアダリムマブの治験

**Table 3.** Treatment-emergent adverse events in Japanese patients treated with weekly adalimumab

	Patients, <i>n</i> (%) ( <i>n</i> = 15)	
	AE	AE possibly related to study drug
Overall		
Any AE	11 (73.3)	6 (40.0)
Mild	8 (53.3)	—
Moderate	3 (20.0)	—
Severe	0 (0)	—
Any serious AE	2 (13.3)	2 (13.3)
Cellulitis	2 (13.3)	2 (13.3)
AE leading to discontinuation	1 (6.7)	1 (6.7)
Cellulitis	1 (6.7)	1 (6.7)
Preferred term		
Nasopharyngitis	3 (20.0)	2 (13.3)
Cellulitis	2 (13.3)	2 (13.3)
Dental caries	2 (13.3)	1 (6.7)
Toothache	2 (13.3)	1 (6.7)
Asthenopia	1 (6.7)	—
Diarrhea	1 (6.7)	—
Erythema	1 (6.7)	1 (6.7)
Erythrasma	1 (6.7)	1 (6.7)
Folliculitis	1 (6.7)	1 (6.7)
Headache	1 (6.7)	—
Lymphocyte count increased	1 (6.7)	1 (6.7)
Neutropenia	1 (6.7)	—
Post-traumatic neck syndrome	1 (6.7)	—
Pruritus	1 (6.7)	1 (6.7)
Pyrexia	1 (6.7)	—
Sinusitis	1 (6.7)	—
Skin exfoliation	1 (6.7)	1 (6.7)
Skin infection	1 (6.7)	—

AE, adverse event.

15名中11名から1つ以上の有害事象の報告があったが、いずれも軽症から中等症であり重症は報告がなかった。

他疾患のアダリムマブの治験の有害事象と比べ大きな違いはなかった。

# アダリムマブによる治療

## ■ 効能又は効果 化膿性汗腺炎

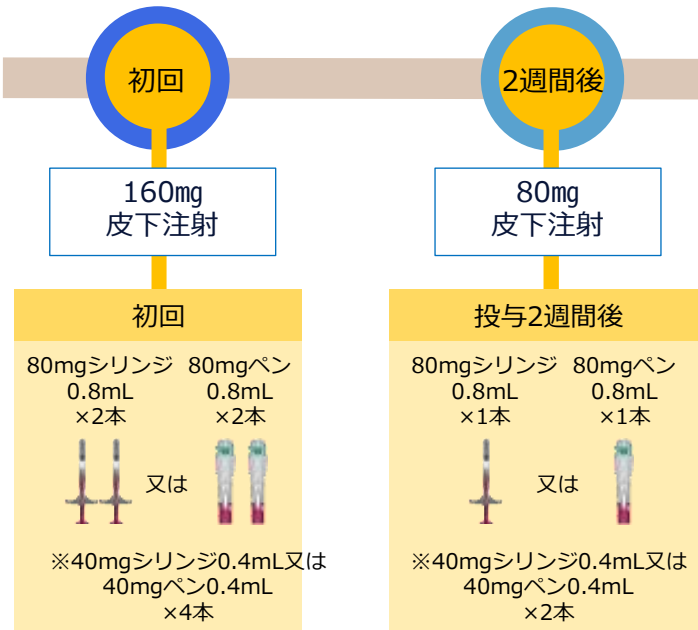
### ■ 用法及び用量

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

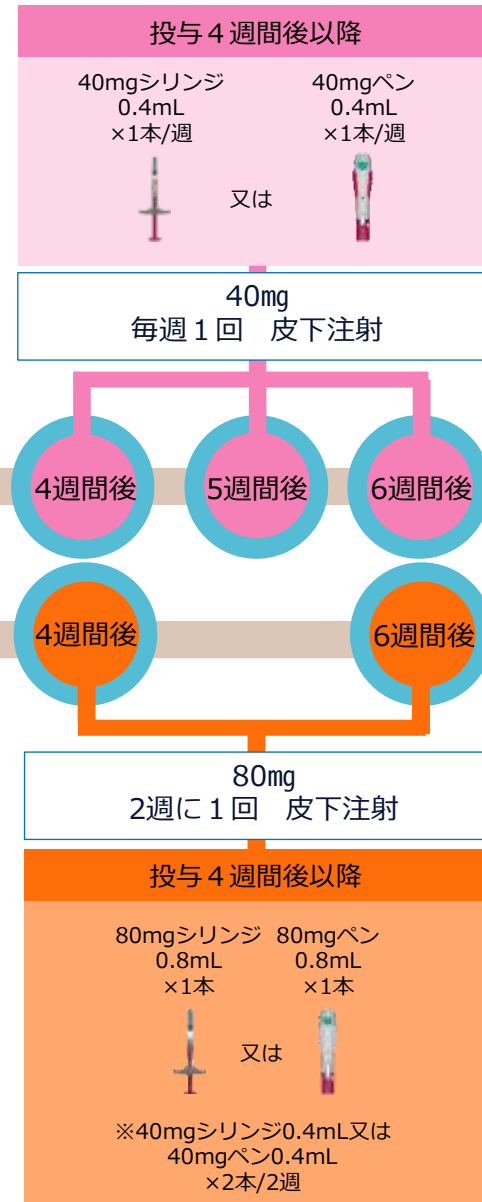
【用法及び用量に関連する使用上の注意】  
＜化膿性汗腺炎＞

7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。

医師の判断および管理指導のもと自己投与が可能です



患者の状態に応じて、  
投与方法は40mg毎週1回投与又は  
80mg2週に1回投与の  
いずれかを選択



# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例 : 中等症

症例: 40代男性

初診: 20XX年Y月

主訴: 脇窩、臀部、鼠径部に繰り返す膿瘍、瘢痕。

既往歴: 特記すべき所見なし。

家族歴: なし

生活歴: 喫煙20本 × 23年。

現病歴: 20代より全身に結節、膿瘍、排膿を繰り返す。何度か切開排膿を行っているが、再発する。

根治的な治療目的に当科再診した。

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例 : 中等症



投与前

Hurley II  
IHS4 : 66



3か月後

Hurley II  
IHS4: 28



5か月後

Hurley I  
IHS4: 6

瘻孔、排膿がなくなった。  
HiSCR達成。

HiSCR達成後、本人の希望もありアダリムマブいったん中止したが、2か月後に再発したため再開。再開後はコントロール良好。

自験例。本症例は、臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

症例: 30代女性

初診: 20XX年Y月

主訴: 脇窩、乳房下部、臀部、鼠径部に繰り返す膿瘍、瘢痕。

既往歴: 心不全

家族歴: なし

生活歴: 専業主婦。 喫煙10本×16年。

現病歴: 9歳より全身に結節、膿瘍、排膿を繰り返す。16歳の時に手術を行い一度改善したが、26歳時に出産を契機に再発した。身長154.5cm, 体重64.5kg(BMI:27.0)

生物学的製剤導入目的にて当科紹介受診した。

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

## 【初診時現症】

International hidradenitis suppurativa(IHS4):71点



右腋窩



左腋窩



鼠径



臀部

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

化膿性汗腺炎の診断となり、ビブラマイシン内服を併用しアダリムマブの投与を開始した。さらに14回目投与時からレクチゾール50 mg/day内服を開始した。排膿回数や疼痛は改善傾向であった。しかし、36回目投与時から排膿回数が多くなり、連日40°C台の発熱をするようになった。アダリムマブを中止し、外来でレボフロキサシン点滴加療を行なったが、WBC:17800/ $\mu$ l、CRP:14.84 mg/dlと高値であり、入院加療を開始した。



# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

身長:159.7cm 体重:55.7kg (BMI 21.8)

IHS4:127点

胸腹骨盤部造影CT:ほかの部位に明らかな炎症  
所見なし



右腋窩



左腋窩



鼠径



臀部



# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

メロペネム＋克林ダマイシンの点滴加療を開始した。病理組織学的所見では明らかな有棘細胞癌はみられなかった。

炎症反応は改善せず、排膿が継続していたため、当院形成外科にて臀部の外科的切除を行った。

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

【術後6日目】



左臀部



右臀部

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

外科的治療で排膿回数は減り、血液検査でも炎症反応改善した(術後15日目の血液検査: WBC1110/ $\mu$ l、CRP3.63 mg/dl)。術後22日目に退院した。

外来にて血液検査上、CRP3-5 mg/dlが続いているものの、臨床所見の悪化はみられなかった。

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

【アダリムマブ再開時（術後約2ヶ月後）】

IHS4:93点



右腋窩



左腋窩



鼠径

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

【アダリムマブ再開後 12回目投与後】

IHS4: 19点



右腋窩



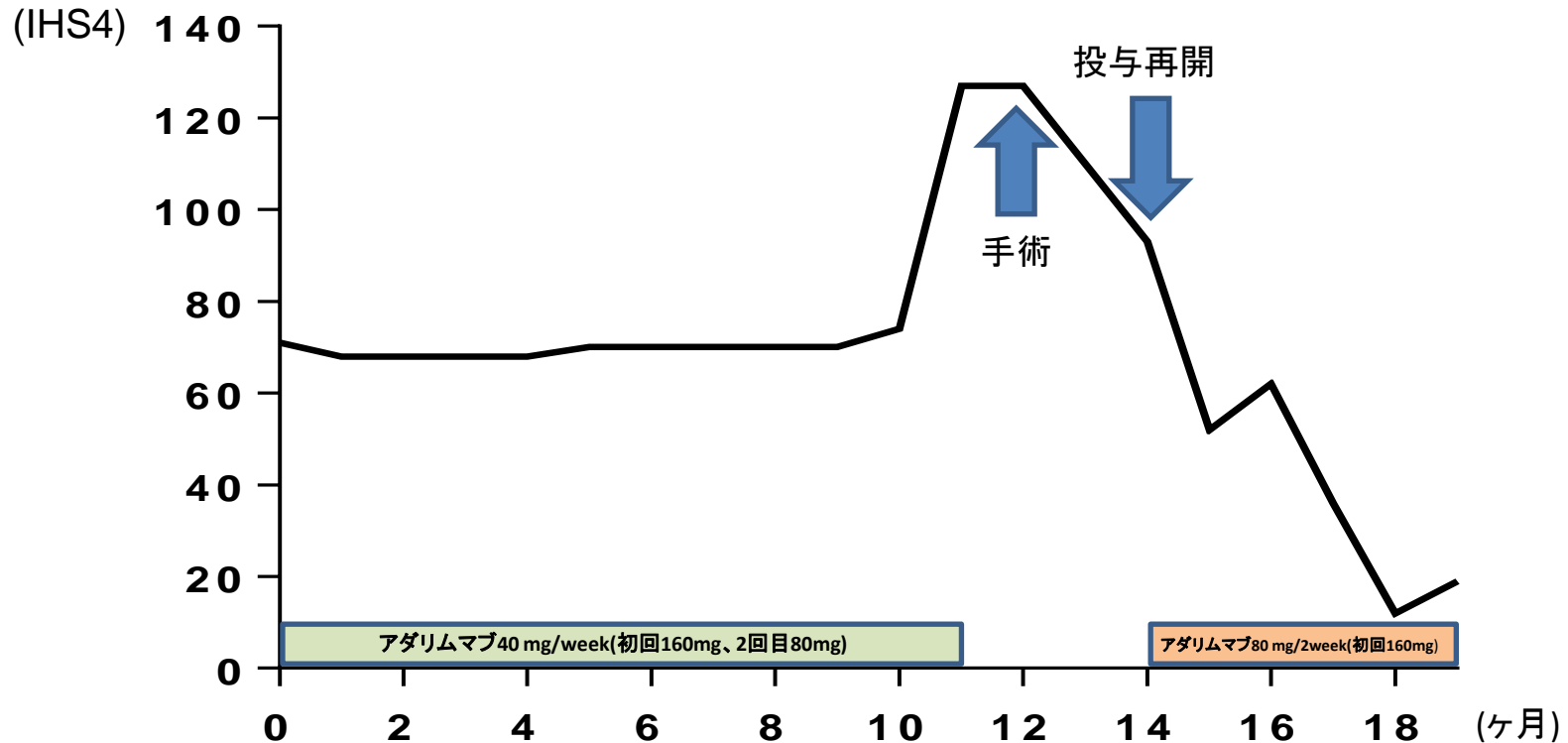
左腋窩



臀部

# アダリムマブを使用した化膿性汗腺炎の1例

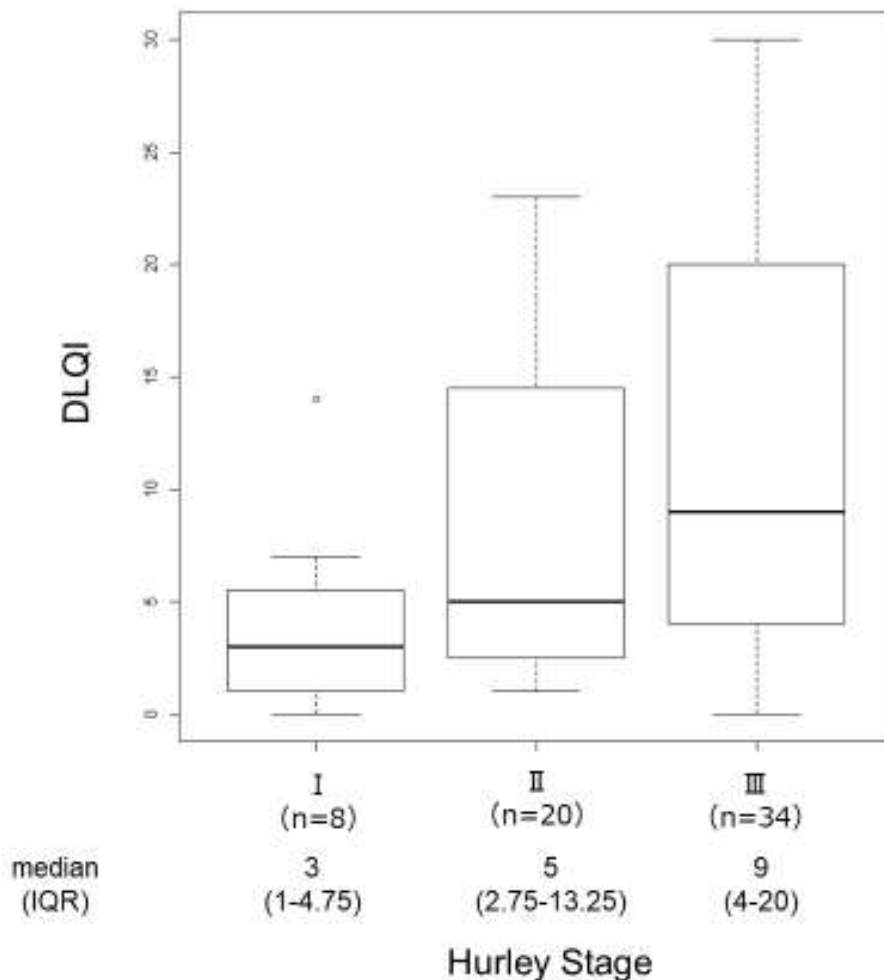
アダリムマブ投与再開5ヶ月後現在、投与を継続しているが、炎症の再燃はなく、Hidradenitis Suppurativa Clinical Respose(HiSCR)は達成している。



## どのような患者に使う？（私案）

- ① 既存の治療が無効である。
- ② 生活の質が著しく障害されている。
- ③ 手術の範囲を狭くするために使用する。  
→ 瘢痕化した部分には効きにくい？
- ④ 家族性化膿性汗腺炎の患者。

# 化膿性汗腺炎患者のQoL



N=63

男性49名

女性14名

平均DLQI

**9.78 ± 8.74**

化膿性汗腺炎患者のQoLは障害されており、重症度と相関する。



# 使用に関する注意点

①生物学的製剤の使用における一般的な注意点：結核や肝炎を含めた感染症（とくにその再活性化）に対する留意点、その他の慎重投与については「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」を参照されたい。なお、**化膿性汗腺炎における用法・用量は乾癬とは異なるので注意すること。**

②化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に**二次的に細菌感染**が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。

③化膿性汗腺炎は**有棘細胞癌の発生母地**となりうることが知られており、特に本邦に多い臀部の広範囲な病変の一部から、悪性度の高いいわゆる癥痕癌の発生が少なからず認められている。アダリムマブの導入時および投与中においては**有棘細胞癌**について十分注意する必要がある。

# 家族性化膿性汗腺炎



体幹、四肢に多くの表皮囊腫、結節、瘻孔を形成していた。

Hurley病期分類：Ⅲ

改変Saritoriusスコア：180点以上

# 家族性化膿性汗腺炎



初診後半年後より臀部右側に有棘細胞癌を生じた。外科的切除、放射線療法、化学療法(分子標的薬含む)行ったが、治療抵抗性であった。20XX年Y月永眠された。遺伝子解析にて $\gamma$ -セクレターゼに新規の遺伝子異常あり。

# 手術 or 生物学的製剤？

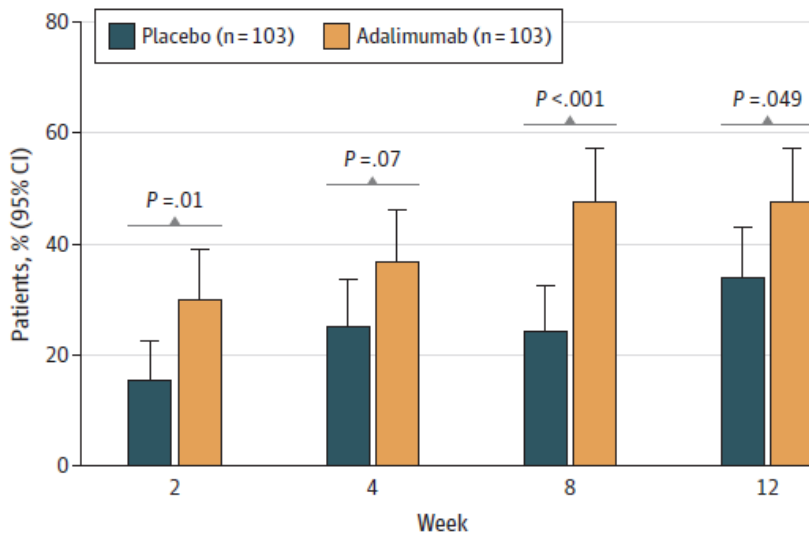
＊特に本邦に多い臀部病変については、広範囲な場合有棘細胞癌の発生母地となりうることが知られており、以下の手順を提案する。

- ① 広範囲な局面を形成している場合：ある程度アダリムマブ等で炎症を抑制し、範囲を縮小させた後に外科的全切除を行う。
- ② 孤立性病変が多発している場合など：可能な限り外科的切除を行い、切除後の新生、再発の抑制あるいは残存病変に対し、アダリムマブ等の投与を考慮する。



# 手術 or 生物学的製剤？

A HiSCRs at presurgical visits: ITT population



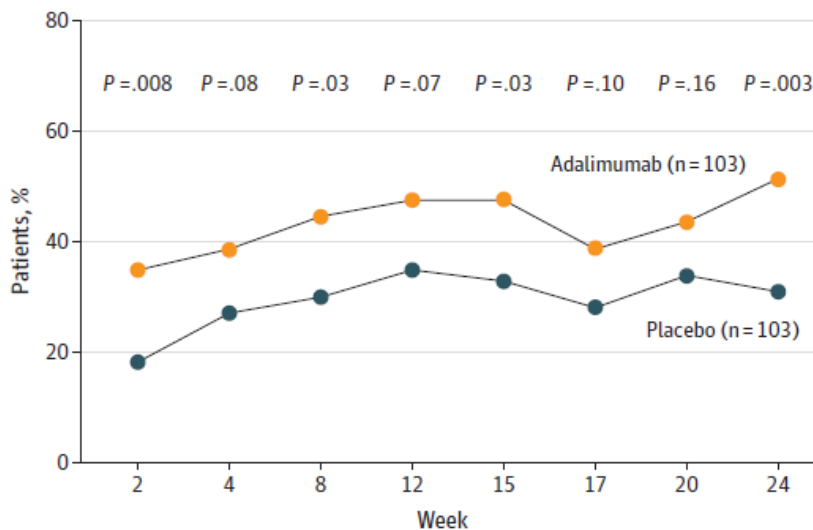
アダリムマブ投与下で手術療法を行った患者の解析

手術12週前からアダリムマブを開始した。

12週までのHiSCR達成率は実薬群の方が高かった。手術部位を除いた解析(感度分析)でも同様の結果であった。

手術後10週間のfollow up期間でもHiSCR達成率は実薬群の方が高かった。

C HiSCR-es at all visits: ITT population



# 手術 or 生物学的製剤？

Table 2. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events

Adverse event	No. (%)	
	Placebo	Adalimumab
Total No.	103	103
Adverse event		
Any	69 (67)	74 (72)
Possibly related to study drug	26 (25)	36 (35)
Severe	6 (6)	9 (9)
Serious	3 (3) <sup>a</sup>	7 (7) <sup>b</sup>
Possibly related to study drug	0	1 (1)
Leading to discontinuation of study drug	4 (4) <sup>c</sup>	4 (4) <sup>d</sup>
Infection	38 (37)	41 (40)
Serious infection	1 (1)	2 (2)
Malignant neoplasm	0	1 (1) <sup>e</sup>
Postoperative wound		
Complication	1 (1)	0
Infection	1 (1)	1 (1)
Postprocedural hemorrhage	1 (1)	1 (1)
Adverse event leading to death	0	1 (1)
All deaths occurring after last dose, d		
≤70	0	1 (1)
>70	0	1 (1)
Adverse events occurring in >5% of patients in either treatment population		
Nasopharyngitis	19 (18)	19 (18)
Hidradenitis worsening	15 (15)	14 (14)
Procedural pain	8 (8)	14 (14)
Headache	14 (14)	13 (13)
Arthralgia	1 (1)	6 (6)
Diarrhea	4 (4)	6 (6)
Dizziness	6 (6)	2 (2)

<sup>a</sup> Serious adverse events in patients receiving placebo included cardiovascular disorder and worsening of hidradenitis, postoperative wound infection, and worsening of hidradenitis.

<sup>b</sup> Serious adverse events in patients receiving adalimumab included cholelithiasis, blastocystis infection, respiratory tract infection, musculoskeletal chest pain, testicular cancer, ruptured cerebral aneurysm, and pain in extremity.

<sup>c</sup> Adverse events leading to discontinuation of study drug in patients receiving placebo included chest pain, blood creatine phosphokinase level increase, myopathy, and dizziness in 1 patient and worsening of hidradenitis in 3 patients.

<sup>d</sup> Adverse events leading to discontinuation of study drug in patients receiving adalimumab included blastocystis infection, testicular cancer, ruptured cerebral aneurysm, and headache; 3 of these were serious (in 2 patients, the adverse events were assessed as having no reasonable possibility of relationship to study drug, and the third discontinued because of a serious adverse event of *blastocystis hominis* infection assessed by the investigator as having a reasonable possibility of being study drug related).

<sup>e</sup> Testicular cancer.

<sup>f</sup> Death resulting from treatment-emergent adverse event of ruptured cerebral aneurysm (patient died 4 days after receiving the last dose of adalimumab) and posttreatment death [day 503] from natural causes secondary to hypertrophic cardiomyopathy).

報告された有害事象は上咽頭炎、化膿性汗腺炎の悪化、頭痛などであった。重篤な有害事象でアダリムマブと関連性があると考えられたのは1例であった。

安全性は、HSIに対するアダリムマブのこれまでの研究と同様であった。

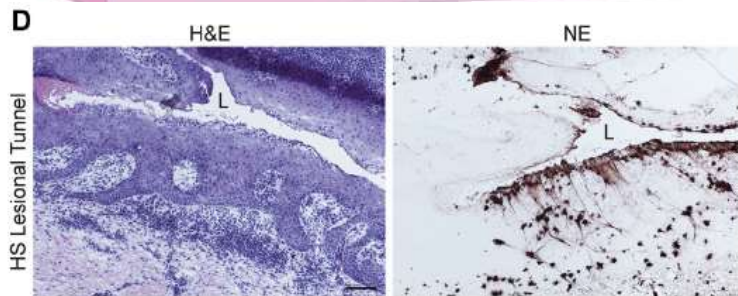
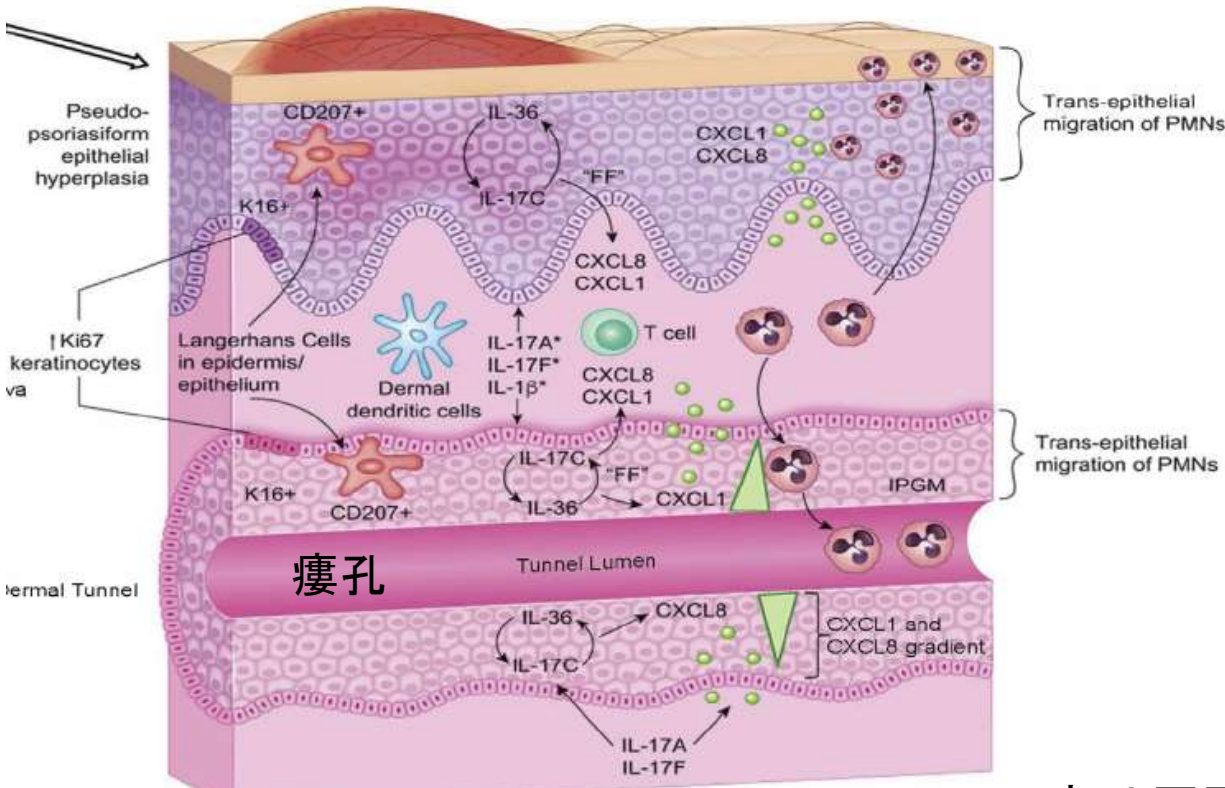
Bechara FG, et al. JAMA Surg. 2021(in press)

# 瘻孔が炎症の供給源である



瘻孔内のIPGM

瘻孔周囲のInfiltrative proliferative gelatinous mass (IPGM) というゼリー状の物質には好中球が多数存在しており、好中細胞外トラップなどを通じて炎症を強くしている。



瘻孔内からその周囲には多数の好中球がいる。

1) Byrd AS, et al. Sci Transl Med. 11:eaav5908, 2019

2) Navrazhina K, et al. J Allergy Clin Immunol. S0091-6749(21)00161-5, 2021

# 今後の展望：開発中の薬剤

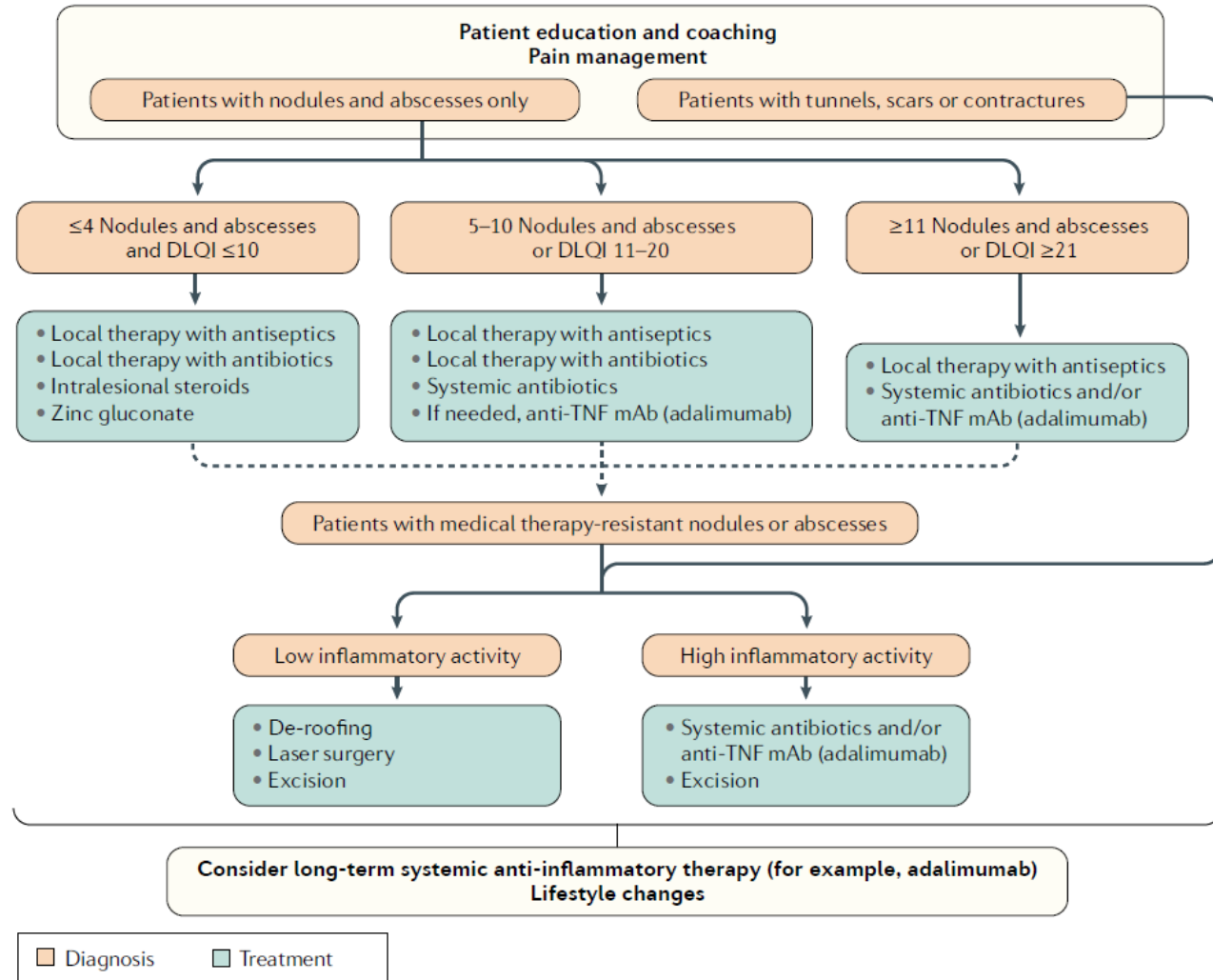
標的	薬剤名	Phase
IL-23 p19	Guselkumab	Ⅱ
IL-17A	Secukinumab	Ⅲ※
IL17A/F	Bimekizumab	Ⅲ※
IL17RA	Brodalumab	Ⅱ
C5a	IFX-1	Ⅱ
CD40	Iscalelimab	Ⅱ
IL-1 $\alpha$	Bermekimab	Ⅱ
Leukotriene A4 Hydrolase	LYS006	Ⅱ

※ 本邦にて治験中

2021年9月現在、保険適用があるのはアダリムマブのみ。



# 今後の展望：QoLを考慮した治療



- ・症状が軽くてもQoLが悪ければ生物学的製剤検討(DLQI 11以上)
- ・瘻孔や瘢痕による拘縮があれば切除を優先。

# Take-home message

- 化膿性汗腺炎は感染症ではなく、毛包を中心とした炎症性疾患である。
- 生物学的製剤など新しい治療によりQoLや予後の改善が期待される。
- 生物学的製剤と手術療法を組み合わせ患者のQoLを鑑みて集学的な治療を行うことが望まれる。