

壊疽性膿皮症からみえる自己炎症性疾患



日本大学医学部附属板橋病院皮膚科

葉山 惟大

令和5年6月18日

第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会

日本皮膚科学会 COI 開示

葉山 惟大

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、

講演料： アッヴィ合同会社、エーザイ、大鵬薬品、田辺三菱製薬、
ノバルティスファーマ、マルホ、ヤンセンファーマ、UCB

奨学寄付金： アッヴィ合同会社、エーザイ、大鵬薬品、田辺三菱製薬、
マルホ

壊疽性膿皮症とは？

「水ぶくれ」や「ただれ」がなかなか治らない、原因不明の痛みを伴う炎症性の皮膚の病気で
す。

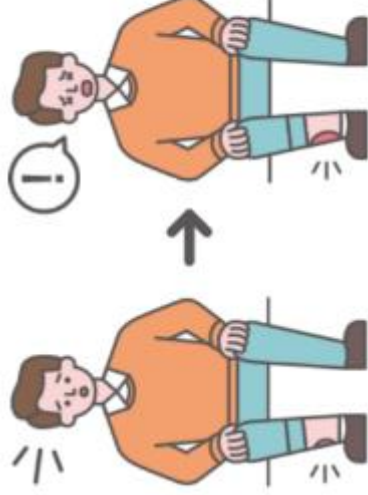
傷跡がなかなか治らず、皮膚の内側に膿（うみ）がたまって「水ぶくれ」になったり、
表面に「ただれ」ができて赤く腫れ上がったから皮膚が「軋（か）れてくる」腫瘍（かいよ
う）という状態になる病気、それが壊疽性膿皮症といわれるものです。



ケガや虫刺されの後の治りづらい傷ももしかしたら壊疽
性膿皮症かもしれません。

主に膝から下の脚にできやすいですが、頭、顔面、耳、
手足の指、外陰部にもまれにみられます。

壊疽性膿皮症は、海外では1年で100万人のうち6.3人¹⁾
と報告されている、きわめてまれな病気です。そのため
病気自体もありよりよく知られておらず、きちんと診断さ
れて治療を受けている患者さんはとても少ないと考えら
れています。



多くは急に進行して、傷跡がどんどん外側に拡がっていくタイプで、なかなか治らない難治性のももあります。

1) Langan SM, et al. J Invest Dermatol. 2012; 132(9): 2166-2170.

日本皮膚科学会診療の手引き

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¹⁾

山崎研志²⁾

山中恵一³⁾

小宮根真弓⁴⁾

川上民裕⁵⁾

山元 修⁶⁾

金蔵拓郎⁷⁾

樋口哲也⁸⁾

高橋隼也²⁾

松島由明³⁾

菊池信之¹⁾

壊疽性膿皮症

急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の深い潰瘍で、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**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。

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なく、非特異的な慢性炎症像で、好中球、単核球の浸潤がみられる。

従って、壊疽性膿皮症の診断は、主にその**臨床的な特徴**からなされる。診断基準に統一されたものはない。

壞疽性膿皮症



壊疽性膿皮症の診断基準

大項目をすべて満たす。

- 1) 青白い深掘性, 無菌性で慢性の潰瘍
- 2) 潰瘍を形成する他の要因が否定できる

小項目のうち2つ以上を満たす。

- 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

壊疽性膿皮症の診断基準

■潰瘍型壊疽性膿皮症の診断基準

下記、大項目はいずれも満たし、小項目は少なくとも2つ以上を満たすことが条件となる。

| 大項目 | |
|-----|--|
| 1. | 不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性 ^a 、壊死性の皮膚潰瘍 ^b の急速 ^c な進行 |
| 2. | 皮膚生検やその他精密検査による他の皮膚潰瘍形成の原因の除外 |
| 小項目 | |
| 1. | パテルギー※及び篩状癬痕がある |
| 2. | 全身性の関連疾患がある（炎症性腸疾患、関節炎、IgA免疫グロブリン異常症及び悪性腫瘍） |
| 3. | 病理組織学的所見がある（無菌性真皮好中球増加、土混合型炎症、土リンパ管炎） |
| 4. | 治療反応性がよい（全身性ステロイド療法で1カ月で50%改善） |

a. 疼痛の程度は潰瘍の大きさと比例しない。b. 一般に丘疹、膿疱又は水疱の後に生じる。c. 辺縁拡大速度が1日あたり1～2cm又は潰瘍の大きさが1カ月以内に50%拡大。

※パテルギー：局所の皮膚損傷に対する反応

壊疽性膿皮症の診断基準

PARCELSUSスコア

壊疽性膿皮症と診断するためには下記項目の合計点が10点以上となる必要がある。

大項目 (3点)

- 1) 症状が進行性である。
- 2) 潰瘍を形成する他の疾患を否定できる
- 3) 紅～紫調の潰瘍辺縁

小項目 (2点)

- 1) 免疫抑制剤による改善
- 2) 特徴的な潰瘍
- 3) VASで痛みスコアが4点以上
- 4) Pathergyがある。
- 5) 病理組織学的に化膿性病変がみられる
- 6) 潰瘍の辺縁が穿掘性である
- 7) 関連する全身性疾患がある

壊疽性膿皮症の病型

潰瘍型



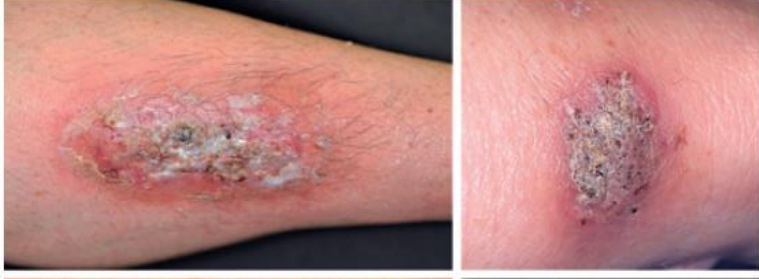
水疱型



膿疱型



増殖型



Peri-stomal PG



| 病型 | 潰瘍型 | 水疱型 | 膿疱型 | 増殖型 | ストーマ周囲型 |
|----------------------|---|----------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| 解説 ^{1,2)} | 最も多い病型で古典型ともいわれる。中心部に潰瘍を形成しながら急速に数日で拡大する。 | 有痛性の小水疱から始まり、水疱となり急速に拡大する。 | 潰瘍型と初期病変が似ているが、潰瘍を形成することなく、膿疱のままゆっくと軽快する。 | 潰瘍型よりも浅い潰瘍ができて、膿性変化がなく上方へ増殖性に化する。 | ストーマ周囲に有痛性の症状が出て、ストーマ装着に障害をきたす。 |
| 好発部位 ^{1,3)} | 下肢 | 手背、前腕、下腿 | 頭部、体幹、四肢 | 体幹 | ストーマ装着部 |

1) 岡 昌宏. 皮膚臨床. 60: 1069-77, 2018

2) George C, et al. Clin Med. 19: 224-8, 2019

3) 山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020

壊疽性膿皮症の疫学

PGに対する日本皮膚科学会認定専門医研修病院668施設におけるアンケート調査

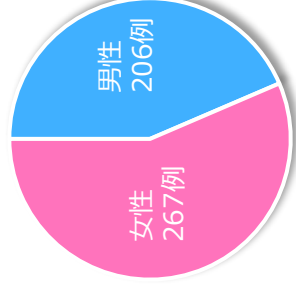
■ 患者背景

| 基礎疾患名 | 例数 |
|--------|-----|
| 潰瘍性大腸炎 | 111 |
| 関節リウマチ | 46 |
| 血液疾患 | 41 |
| クローン病 | 34 |
| 高安静脈炎 | 6 |

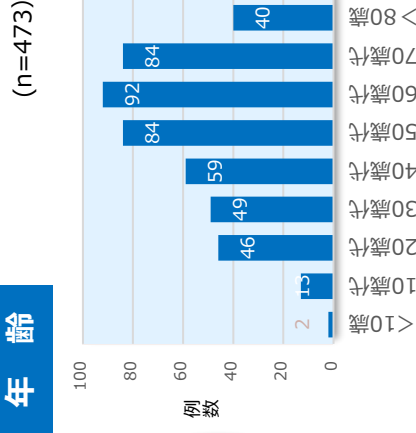
| 発症部位 | 例数 |
|------|-----|
| 頭部 | 12 |
| 顔 | 26 |
| 体幹 | 110 |
| 上肢 | 36 |
| 下肢 | 314 |
| 性器 | 20 |

| 臨床型 | 例数 |
|---------|-----|
| 潰瘍型 | 373 |
| 水疱型 | 9 |
| 膿疱型 | 37 |
| 表在型 | 24 |
| ストーマ周囲型 | 21 |

性別



年齢



■ 全身療法

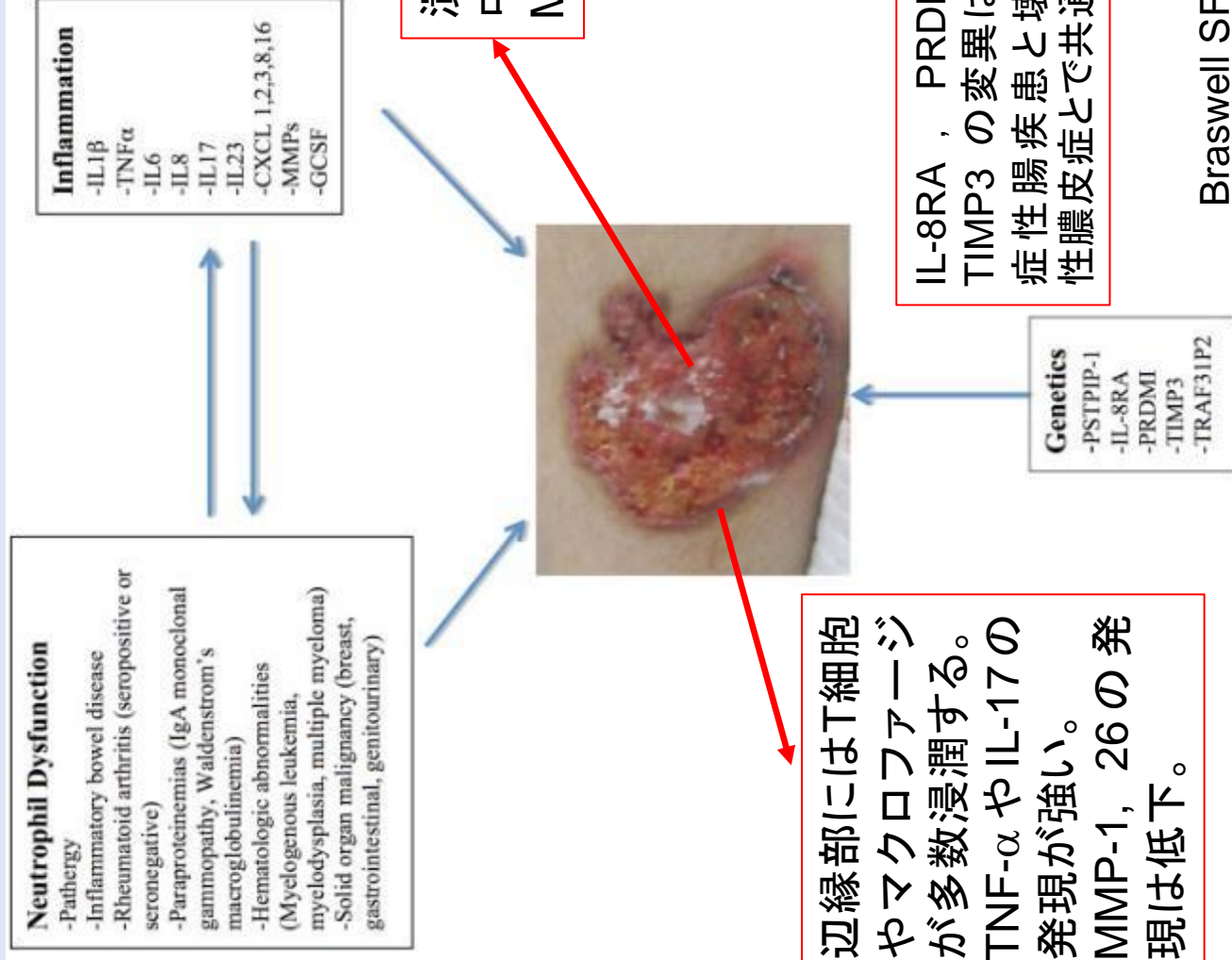
| 治療 | 投与例 |
|-----------------|-----|
| ステロイド* | 249 |
| ステロイド*+シクロスポリン* | 52 |

| 治療 | 投与例 |
|----------|-----|
| シクロスポリン* | 5 |
| 生物学的製剤 | 29 |
| 手術 | 16 |

対象方法：日本全国で2015～2017年にPGと診断された473例、日本皮膚科学会認定専門医研修病院668施設にアンケート調査を行った。
アンケート回収率41.3% (276施設より回答あり)

*本邦承認効能効果外

壊疽性膿皮症の病態生理

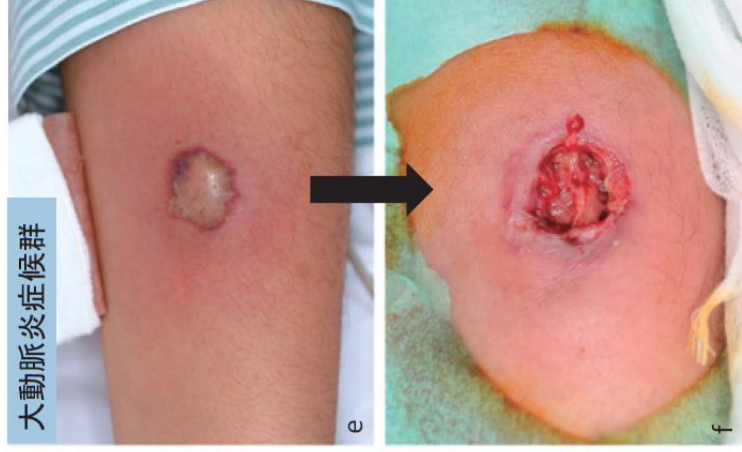


病態はいまだに不明な点が多い。

- ①好中球の機能障害
- ②炎症の継続
- ③遺伝的背景

Pathergy

壊疽性膿皮症は、些細な外傷，外的刺激を契機に発症することがあり、この現象をpathergyと呼ぶ。20～30%程度にみられる¹⁾。手術や点滴、カテーテル刺入を契機に発症することもある²⁾。



下腿の打撲を契機に発症(自験例)

文献2より引用

1) Callen JP, Jackson JM. Rheum Dis Clin North Am. 33:787-802, 2007

2) 山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020

壊疽性膿皮症の全身療法

| Drug | Dosage, main routes of administration and schedule ^a | Target/mechanism of action | Current level of evidence |
|--|--|--|---------------------------|
| Classical immunosuppressive and immunomodulating agents | | | |
| Corticosteroids | 0.5–2 mg/kg/day po or iv | Bind glucocorticoid-responsive elements, thereby altering transcription, with NF-κB inhibition and broad anti-inflammatory and immunosuppressant effects | 1B |
| Cyclosporine | 3–5 mg/kg/day po | Inhibits calcineurin-NFAT pathway, thereby reducing IL-2 production and blocking lymphocyte activation | 1B |
| Methotrexate | 15–25 mg/kg/week sc | Inhibits ATIC, leading to increased adenosine release, which has immunomodulatory effects; inhibits DHFR, leading to nitric oxide synthase uncoupling and increased sensitivity of T cells to apoptosis; increases the expression of lincRNA-p21, which broadly regulates immune responses | 4 |
| Mycophenolate mofetil | 2 g/day po | Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, thereby blocking lymphocyte proliferation | 2B |
| Azathioprine | 1.5–2 mg/kg/day po | Inhibits GPAT, halting purine synthesis; inhibits RAC1 and/or BCL-XL, increasing proneness to apoptosis of activated T and mononuclear cells | 4 |
| Tacrolimus | 2 mg/day po | Binds to FK506 binding protein, then inhibits calcineurin-NFAT pathway, thereby reducing IL-2 production and blocking lymphocyte activation | 4 |
| Dapsone | 1.5–2 mg/kg/day po | Inhibits the myeloperoxidase-peroxide halide-mediated cytotoxic system, dampening neutrophil respiratory burst; inhibits neutrophil migration and adhesion | 2B |
| Colchicine | 2 mg/day po | Disrupts microtubule polymerization, thereby perturbing intracellular trafficking, inflammasome assembly, proinflammatory chemokine/cytokine secretion, cell (e.g., neutrophil) migration and division | 4 |
| Thalidomide | 100–400 mg/kg/day po | Binds cereblon, inhibiting TNF-α release and exerting complex immunomodulatory and antiangiogenic effects | 4 |
| Intravenous immunoglobulin | 0.4–2 g/kg/day iv, 2–5 consecutive days infusions every month | Inhibits immune complex-mediated activation of FcγRs; disrupts auto-reactive T-cells/APC interactions; antagonizes proinflammatory cytokines; down-regulates antibody production; reduces half-life of circulating antibodies through neonatal Fc receptor binding; blocks complement activation | 3A |
| Granulocyte and monocyte adsorption apheresis | 10 or more sessions at 5-day or 7-day intervals | Reduces circulating leukocytes | 4 |
| Biologics | | | |
| Infliximab | 5–10 mg/kg/day iv on week 0, 2, 6 then every 8 weeks | TNF-α | 1B |
| Adalimumab | 80 mg/week sc, then taper to 40 mg/week and then to 40 mg every other week | TNF-α | 2B |
| Etanercept | 25–50 mg sc twice a week | TNF-α | 3A |

エビデンスレベル2B以上は経ロステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフエチル、ダブゾン、インフリキシマブ、アダリムマブのみ。

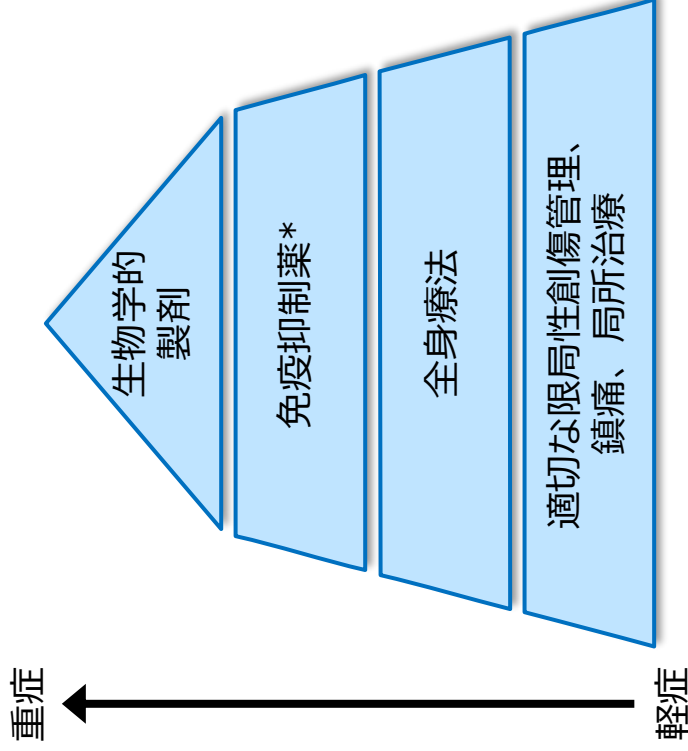
壊疽性膿皮症の全身療法

Table 2 (continued)

| Drug | Dosage, main routes of administration and schedule ^a | Target/mechanism of action | Current level of evidence |
|------------------------|--|--|---------------------------|
| Certolizumab pegol | 400 mg sc on week 0, 2, 4, then 200–400 mg sc every 2–4 weeks | TNF- α | 4 |
| Golimumab | 200 mg sc on week 0, then 100 mg sc on week 2 then every 4 weeks | TNF- α | 4 |
| Anakinra | 1–8 mg/kg/day sc | IL-1 β | 3A |
| Canakinumab | 150–600 mg sc on week 0, (1, 2), then every 4–8 weeks | IL-1 β | 2B |
| Gevokizumab | NA | IL-1 β | 5 |
| Secukinumab | 300 mg sc on week 0, 1, 2, 3, 4 then every 4 weeks | IL-17A | 2B |
| Brodalumab | 210 mg sc on week 0, 1, 2 then every 2 weeks | IL-17RA | 4 |
| Ixekizumab | 160 mg sc on week 0, then 80 mg sc on week 2, 4, 6, 8, 10, 12 then every 4 weeks | IL-17A/F | 4 |
| Ustekinumab | 45–90 mg sc on week 0, 4 then every 8–12 weeks | Common p40 subunit of IL-12 and IL-23 | 3A |
| Guselkumab | 100 mg sc on week 0, 4 then every 8 weeks | p19 subunit of IL-23 | 4 |
| Risankizumab | 150 mg sc on week 0, 4 then every 12 weeks | p19 subunit of IL-23 | 4 |
| Vilobelimab | NA | C5a | 2B |
| Tocilizumab | 162 mg/week sc | IL-6R | 4 |
| Visilizumab | NA | CD3 | 4 |
| Rituximab | 1 g iv on week 0, 2 | CD20 | 4 |
| Vedolizumab | 300 mg iv on week 0, 2, 6 then every 8 weeks | Targets $\alpha4\beta7$ integrin, thereby blocking lymphocyte homing | 4 |
| Small molecules | | | |
| Apremilast | 30 mg twice a day | PDE4 | 4 |
| Tofacitinib | 10–11 mg/day | JAK1/3 | 4 |
| Ruxolitinib | 10 mg twice a day | JAK1/2 | 4 |
| Baricitinib | 4 mg/day | JAK1/2 | 4 |

抗IL-1 β 抗体、抗IL-17抗体、抗IL-23抗体、JAK阻害薬などで有効性が報告されているが、エビデンスレベルは低い。

壊疽性膿皮症の治療



<重症例>

- ✓ 主として経口ステロイド薬* (推奨度 A)
- ✓ シクロスポリン*も併用及び切り替え可能 (シクロスポリン推奨度 A)
- ✓ 生物学的製剤 (第1選択薬無効の場合) (アダリムマブ 推奨度 A)

<軽症、限局性>

- ✓ 創傷管理 推奨度 C1~C2
- ✓ 疼痛緩和 推奨度 C1
- ✓ コルチコステロイド外用* 推奨度 A

*本邦承認効果除外

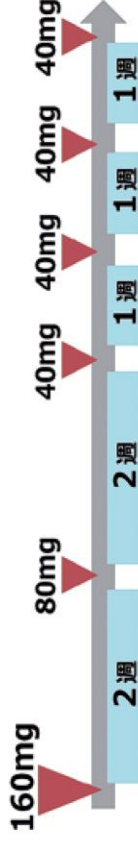
本邦では顆粒球吸着除去療法なども行われている。
手術が有効な場合もある。

George C, et al. Clin Med. 19: 224-8, 2019
山本俊幸. 日皮会誌 130; 1439-48, 2020
山本俊幸, 他. 日皮会誌. 132:1415-40, 2022

壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ

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

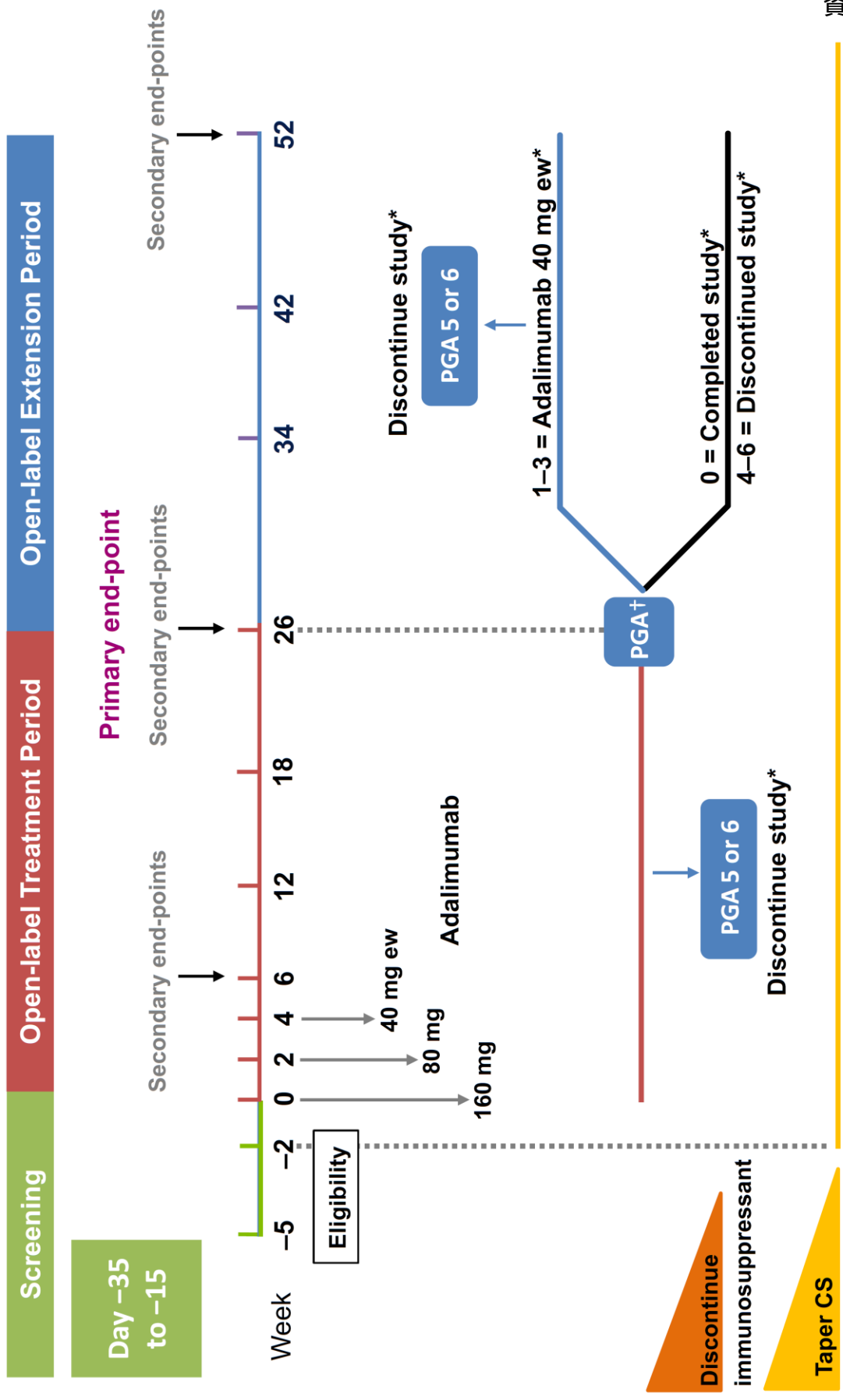
1回160mgの皮下投与を行い、その2週後に80mgの負荷投与した後、さらに2週後から1週間隔で40mg投与を継続する。



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）。

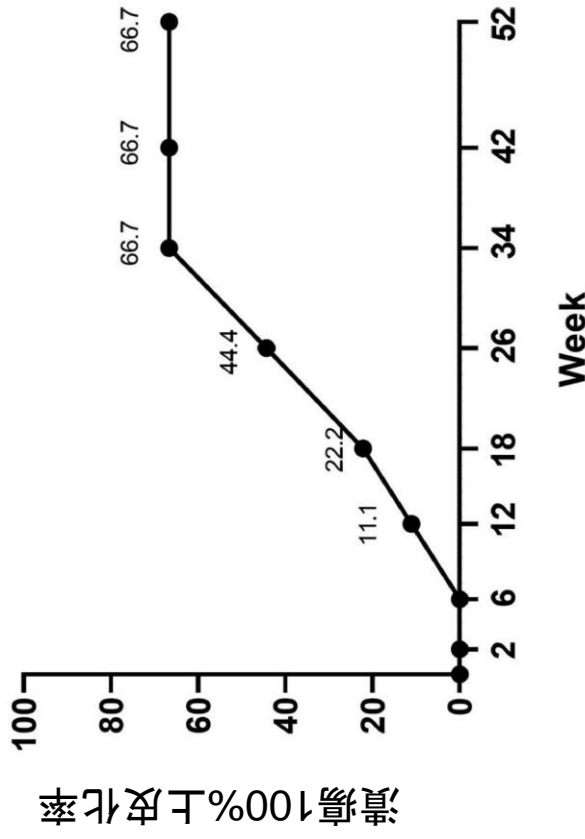
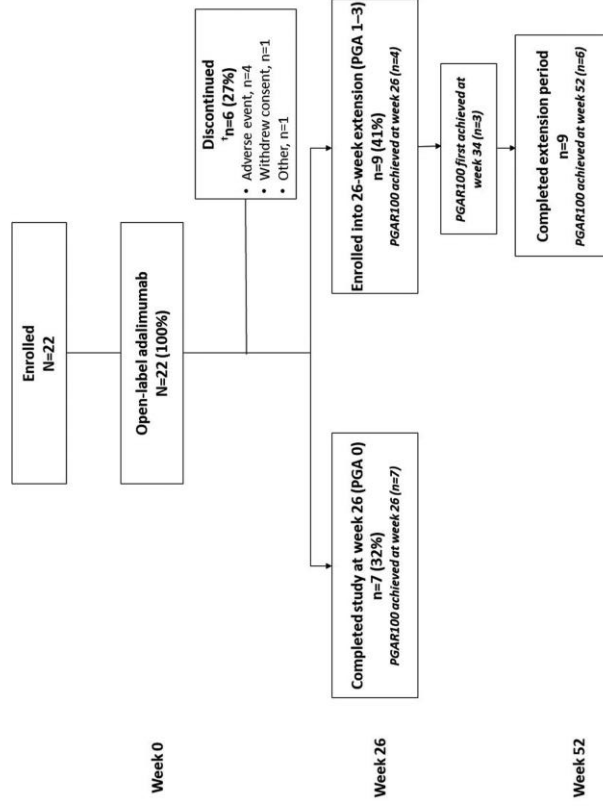
本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26週以内に治療効果が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ



- 1) Yamasaki K, et al. J Dermatol. 47:1383-90, 2020
- 2) Yamasaki K, et al. J Dermatol. 49:479-87, 2022

壊疽性膿皮症の治療：アダリムマブ



アダリムマブ投与52週目で潰瘍が完全に上皮化した患者の割合は66.7%であった。
(n=9と症例数は少ない。)

症例供覧-1

症例：10代女性

初診：20XX年Y月

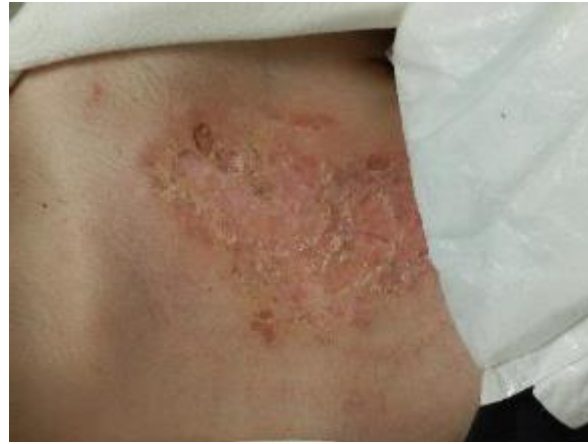
主訴：発熱、全身に多発する膿疱、潰瘍

既往歴： なし

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：数か月前から発熱、全身の膿疱、潰瘍が出現した。全身精査のため当院受診。皮膚生検、現症から壊疽性膿皮症と診断。ステロイドの内服にて経過良好だったが、ステロイド内服終了後に再発した。発熱と腹痛が伴ったため内科にて精査。潰瘍性大腸炎の診断となる。ステロイドの内服にてコントロールが悪いため、アダリムマブを導入した。

症例供覧:炎症性腸疾患に合併した例



治療開始前

PSL 0.5mg/kg
アザリムマブ開始時
※潰瘍性大腸炎量で投与

開始1か月後

開始2か月後

葉山惟大. M Derma 320: 256-62, 2022

症例供覧-2

症例：50代男性

初診：20XX年Y月

主訴：発熱、背部の膿疱、潰瘍

既往歴：骨髄線維症(JAK2遺伝子変異陽性)、高尿酸血症、緑内障

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：一カ月前から右上背部の腫瘤を自覚し、近医皮膚科を受診し炎症性アテロームとして切開排膿した。その後も改善に乏しく骨髄線維症で通院中の総合病院皮膚科を受診し、追加切開と抗菌薬の内服外用を行ったが症状は改善しなかった。さらに38度台の発熱も出現したため、精査加療目的に当院紹介受診となった。

症例供覧:血液疾患に合併した例



初診時



PSL30mg内服
2週間後



PSL30mg内服
4週間後



アダリムマブ
開始時



アダリムマブ
開始時1か月



アダリムマブ
開始時2か月

症例供覧-3

症例：60代男性

初診：20XX年Y月

主訴：耳の難治性の潰瘍

既往歴：なし（炎症性腸疾患なし）

家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

経過：左耳後部に辺縁が堤防状に隆起する10×5mmの潰瘍があり、周囲に発赤を伴っていた。精製白糖・ポピドンヨード外用を開始したが、次第に潰瘍は辺縁が堤防状、蛇行状を呈しつつ遠心性に拡大し、耳垂にまで及んだ。病理所見、臨床所見より壊疽性膿皮症と診断。ステロイド外用にていったん軽快したが、再発したため、PSL内服を開始した。

症例供覧: まれな部位に発生した例



初診4か月後耳後部の潰瘍は拡大した。耳垂は発赤腫脹し、耳後部の潰瘍から穿掘性に耳垂部まで潰瘍が拡大した。



初診5か月後ステロイド外用により潰瘍は上皮化した。



初診8か月後波動を伴う紅斑と排膿が再燃した。

壊疽性膿皮症を伴う自己炎症性候群

皮膚症状として壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎、化膿性汗腺炎を呈する自己炎症性症候群が複数報告されている。

| | 壊疽性膿皮症 | 瘰癧 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 化膿性汗腺炎 | 報告されている遺伝子変異 |
|---------|--------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------------|
| PAPA | + | + | - | + | - | - | - | - | - | - | PSTPIP1 |
| PASH | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | PSTPIP1のプロモーター領域のCCCTG変異など |
| PAPASH | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | PSTPIP1 |
| PASS | + | + | + | - | + | - | - | - | - | - | 不明 |
| PsAPASH | + | + | + | - | - | + | - | - | - | - | 不明 |
| PAC | + | + | - | - | - | - | - | - | + | + | PSTPIP1 |

PAPA; pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis
 PASH; pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa
 PAPASH; pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis, hidradenitis suppurativa, PASS; pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa, seronegative spondyloarthritis
 PsAPASH; psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa; PAC; pyoderma gangrenosum, acne, ulcerative colitis.

PAPA症候群

Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne(PAPA) 症候群

- ・化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、重症嚢腫性ざ瘡(集簇性ざ瘡)を3主徴とする自己炎症性疾患。**発熱を呈さない**¹⁾。臨床症状と遺伝子検査で診断する。
- ・本邦では100例未満の超希少性疾患。
- ・炎症産生の要となる細胞質内タンパク質複合体であるインフラマソームの異常活性化が病因となる。
- ・常染色体優性遺伝または孤発性。責任遺伝子は15番染色体長腕に存在する**PSSTPIP 1**遺伝子。ただし遺伝子変異のない症例もあり²⁾。

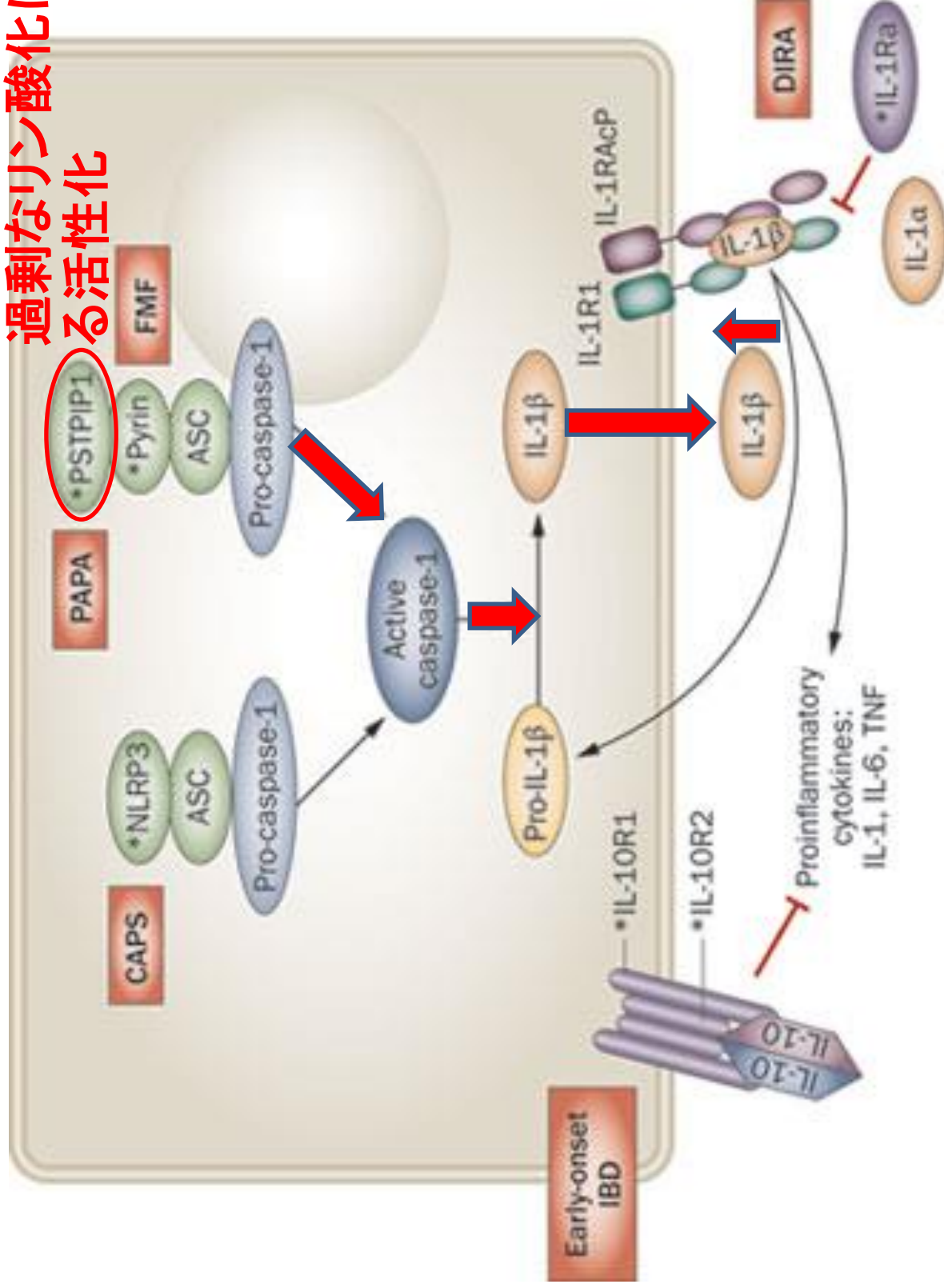
1) 高田 英俊. リウマチ科. 54;173-7, 2015

2) Hong JB, et al. J Am Acad Dermatol. 61: 533-5, 2009

3) 難病情報センターHP

PAPA症候群

過剰なリン酸化による活性化



PAPA症候群

- ・乳幼児期から小児期
予防接種時の針反応。無菌性化膿
性関節炎。
- ・思春期・成人期
このころになると関節炎は**軽快する**。
嚢胞性ざ瘡、壊疽性膿皮症が出現し
てくる。これらは成人後も継続する。
- ・経口ステロイドや免疫抑制剤内服が
行われることが多い。TNF- α 、IL-1 β が
重要な役割を果たすため、これらの阻
害薬が有効なこともある。



文献2より引用

1) 高田 英俊. リウマチ科. 54;173-7, 2015

2) Hong JB, et al. J Am Acad Dermatol. 61: 533-5, 2009

PAPA症候群

診断方法

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群(PAPA症候群)の診断基準:

下記①、②の症状はPAPA症候群に特徴的である。

- ① 幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎 *
- ② 思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症膿腫性ざ瘡 ** *

* 関節炎は外傷により惹起される事がある。

** 初期には、ワクチン接種等の際に注射部位に膿疱ができる過敏反応(pathergy)も参考になる。

＜診断のカテゴリー＞

上記①又は②を認めた場合、PSTPIP1遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。

臨床疑い例

A. 症状 a. 反復性関節炎(穿刺により無菌性、化膿性、好中球浸潤を認める)※

b. 壊疽性膿皮症

c. 囊腫性瘡瘡

B. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴(但し、孤発例も存在する)

※関節炎は外傷により惹起されることがある。

※初期にはワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏症(pathergy)も参考となる

参考所見: 特徴的なものはないがCRP高値、血中IL-1 β 1の軽度上昇、血中好中球酵素(エラスターゼ、MPOなどの上昇を認める)。

鑑別疾患: ベーチェット病、壊疽性膿皮症(炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、リンパ腫などを合併し、pathergyを呈する。)

遺伝子検査が推奨される場合

1. A-a, b, cの症状をすべてを認める。
2. A-a, b, cの症状のうちの少なくとも1つ以上を認め、かつBの家族歴を有する。

PSTPIP1遺伝子検査



疾患関連変異あり

A230T, E250Q
E250K, E257K



PAPA症候群

(E250K, E257Kは重症型
のHz/Hc症候群)



疾患関連不明変異あり

家族解析で孤発または
常染色体優性遺伝



PAPA(propable)



変異なし



A-a, b, cの症状
すべてを認める



PAPA類似疾患



A-a, b, cの症状
すべてを認めない



除外
他の疾患も考慮

PAPA症候群

＜重症度分類＞

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1) 活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、又は関節破壊・拘縮の進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコー又はMRI検査により確認する。

(2) 壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡発症例

(3) 合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患(脾腫、溶血性貧血、血小板減少)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、ブドウ膜炎)、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

PAPA症候群の亜型：HZ/Hc症候群

・PAPA症候群のうち、PSTPIP1遺伝子にE250K、E257Kに変異があることにより重症になる。

・高亜鉛血症(Hyperzinicemia)、高カルプロラクチン血症(Hypercalprotecinemia)を誘発するのでHZ/Hc症候群と称される。

・PAPA症候群の典型的な症状のほかに、反復感染、肝脾腫、貧血などを伴う。汎血球減少、CRP高値がみられる。

A
・治療はPAPA症候群と同様に抗TNF抗体や抗IL-1抗体が試みられる。



B



PASH

Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)

- ・壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患。関節炎はなし。臨床症状で診断する。

- ・PAPA症候群の責任遺伝子であるPSTPIP1遺伝子に異常はないが、そのプロモーター領域に異常あり。

- ・抗TNF抗体、抗IL-1 β 抗体が有効か？



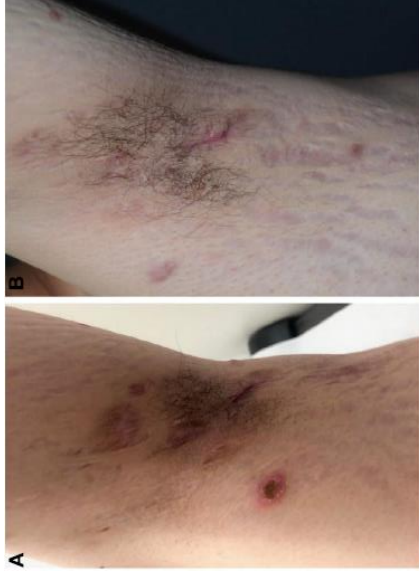
PAPASH

Pyoderma gangrenosum, Acne, Psoriasis, Arthritis
Suppressive Hidradenitis (PAPASH)

▪ 壊疽性膿皮症、ざ瘡、乾癬、関節炎、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患。臨床症状で診断する。

▪ PAPA症候群の責任遺伝子であるPSTPIP1遺伝子に変異あり。

▪ 抗TNF抗体、抗IL-1 β 抗体が有効なことあり。



Take-home message

- 壊疽性膿皮症は下腿に好発する増殖性・壊疽性の潰瘍である。
- 壊疽性膿皮症は好中球性皮膚症に含まれ、自己炎症が病態生理の中心と考えられている。
- 複数の好中球性皮膚症が合併する疾患がある。
- 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。



ご清聴ありがとうございました。

日本大学医学部皮膚学系皮膚科学分野

<https://www.nu-dermatology.com/>