

マルホ皮膚科セミナー

2018年4月19日放送

「第32回日本乾癬学会 ③ シンポジウム6-3

沖縄で多い重症化膿性汗腺炎の治療戦略」

琉球大学大学院 皮膚科
助教 宮城 拓也

化膿性汗腺炎の概念・診断

本日は化膿性汗腺炎の診断と病態、治療、特に重症例に対する治療の実際についてお話しさせていただきます。化膿性汗腺炎は腋窩や鼠径部、臀部などのアポクリン腺の多い部位に、紅斑や硬結から持続する局所の熱感・疼痛を伴い、結節や瘻孔を多発し、瘢痕を形成する慢性炎症性の皮膚毛包性疾患です。思春期以降に発症し、慢性に経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者のQOLを著しく損ないます。“化膿性”という名が示すように、従来は慢性の皮膚感染症と考えられていましたが、現在では感染症が本態ではなく、慢性の炎症性の皮膚疾患の1つと考えられています。実際に、病変部からの細菌培養は陰性のことも多く、検出されても常在菌のことが多いのです。腋窩や臀部、鼠径部など、アポクリン汗腺の多い部位に結節、瘻孔、膿瘍、瘢痕を有し、6ヶ月以内に有痛性・化膿性の病変を2回以上繰り返し生じると化膿性汗腺炎と診断します。せつ・ようなどの皮膚感染症や、深在性真菌・抗酸菌感染症、クローン病の皮膚病変、転移性皮膚腫瘍などとの鑑別が必要です。特に軽症の化膿性汗腺炎とせつ・ようの鑑別は難しいこともあります。最初にせ

化膿性汗腺炎の診断

【Primary positive diagnostic criteria】

病歴:半年のうち有痛性・化膿性の病変を2回以上反復する

臨床所見:腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下に結節・瘻孔(炎症性・非炎症性)、膿瘍、瘢痕(萎縮性・網目状・赤色・肥厚性・線状)を有する

【Secondary positive diagnostic criteria】

- ・化膿性汗腺炎の家族歴
- ・病変部の培養が陰性、または常在細菌叢

つ・ようと診断しても、アポクリン汗腺の多い部位に再発を繰り返す場合は化膿性汗腺炎を考えてください。稀ですが、アクチノマイコーシスも皮膚に瘻孔を生じるので鑑別にあがります。

化膿性汗腺炎の疫学

次に疫学の話をしていきます。化膿性汗腺炎はヨーロッパで多く、有病率は1-4%に上ります。日本の有病率は不明ですが、2014年に日本の主要44施設に通院中の患者数が100例であったことから、ヨーロッパと比べ、患者数は非常に少ないと予想されます。

ヨーロッパでは男女比1:4と女性に多く、多くは40歳までに発症し、20-30歳に発症のピークがあるのに対し、本邦では約7:3と男性に多く、平均年齢は40.1歳でした。欧米では40%の症例に家族歴があるのに対し、日本では2%程度です。このように、本邦と海外の疫学データは大きく異なります。男女別の好発部位は共通しており、男性では臀部が多く、女性では腋窩の病変が多い傾向にあります。

化膿性汗腺炎の病因

化膿性汗腺炎は、組織学的に毛包の閉塞と周囲の炎症が特徴とされ、早期病変の95%に毛包の閉塞や過角化があるので、これらが病変の発端であると考えられています。遺伝性の化膿性汗腺炎では、 γ セクレターゼというプロテアーゼの変異により、Notch受容体の核移行が阻害され、毛包形成が障害された結果、毛包の閉塞を来し、化膿性汗腺炎を発症すると考えられています。実際、表皮特異的にNotch1遺伝子を欠失させたマウスでは毛包の閉塞が生じます。それに加えて、肥満や喫煙などの環境要因が化膿性汗腺炎の発症や増悪に関与していると考えられています。

化膿性汗腺炎患者は有意に肥満率が高く、重症度スコアであるSartoriusスコアと患者のBMIが相関しているため、肥満は化膿性汗腺炎の発症や重症度に寄与していると考えられています。喫煙や肥満などの背景因子を多変量解析した疫学解析で、化膿性汗腺炎患者は健常人と比べ、喫煙率が非常に高かったことから、喫煙も化膿性汗腺炎の発症に寄与していると考えられています。しかし、喫煙と重症度の関連性については相反する報告があり、結論は出ていません。

化膿性汗腺炎とサイトカイン

クローン病に合併した化膿性汗腺炎患者が抗TNF α 阻害薬で改善したことから、TNF- α は化膿性汗腺炎の病態形成に重要な役割を担っていると考えられています。実際、患者末梢血中のTNF- α 濃度は高値であり、抗TNF- α 阻害薬のインフリキシマブ、アダリムマブは二重盲検ランダム化比較試験で有効性が示されています。

IL-17も化膿性汗腺炎患者の末梢血中で高く、IL-17の濃度と重症度が相関するので、IL-17はTNF- α と同様に化膿性汗腺炎の病態形成に寄与していると考えられ、化膿

性汗腺炎に対する抗 IL-17 抗体の有効性が期待されています。既に抗 IL-17 抗体のセクキヌマブが有効だった化膿性汗腺炎の症例報告が複数あります。その他にも抗 IL-12/23 p40 抗体のウステキヌマブや抗 IL-1 受容体アンタゴニストのアナキンラが有効だった症例報告もあります。

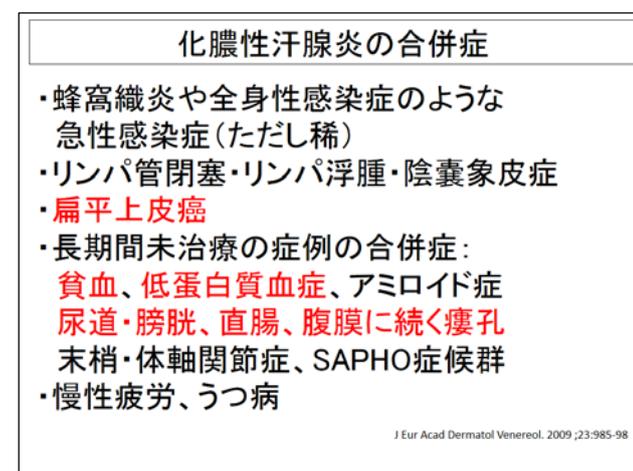
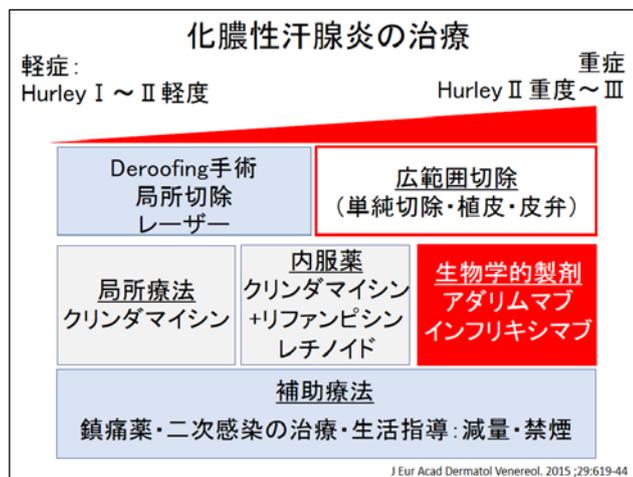
化膿性汗腺炎の治療

化膿性汗腺炎は Hurley 病期分類の重症度に応じて治療を行います。Hurley 病期分類はステージ I から III に分類され、ステージ I は瘻孔や癬痕を伴わない孤立した膿瘍、ステージ II は瘻孔や癬痕病変を伴う再発性の膿瘍、ステージ III は瘻孔や癬痕からなる病変が複数癒合し慢性的な排膿を伴う状態とされています。この Hurley 分類は一つの病変の重症度を把握する上で有用ですが、全身の重症度を必ずしも反映しないので、治療効果の判定には適していません。そのため、治療効果は Sartorius スコアや Hideradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI) で判定します。

Hurley 分類のステージ I とステージ II の中でも軽症な症例は、瘻孔解放術である Deroofing 手術や病変の局所切除、レーザー療法に加え、クリンダマイシン外用、クリンダマイシン+テトラサイクリン、またはリファンピシンの内服が推奨されます。Hurley 分類のステージ II の中でも重症な例やステージ III の症例では、広範囲切除術+皮弁・植皮術が推奨されています。特に重症例では、生物学的製剤である抗 TNF α 抗体の使用が推奨されています。本邦では生物学的製剤の保険適応がないため、重症例では、広範な外科的治療のみが行われているのが現状です。

重症な化膿性汗腺炎の治療戦略

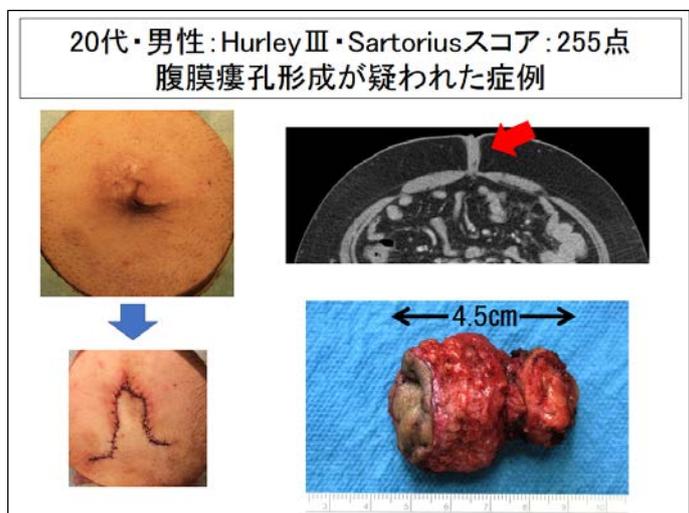
化膿性汗腺炎の診療で最も注意すべきことは有棘細胞癌の発症です。特に男性の臀部の長期病変は有棘細胞癌の発症が多いので、定期的な画像診断や生検を行うか、可能な限り早い段階での根治的切除を行うべきです。重症例では広範な外科的治療をしますが、治療前に①化膿性汗腺炎の合併症の評価、②抗凝固薬や抗血小板薬の内服の有無、③画像による病変の広がりや深さの評価を行います。



長期間未治療な症例は慢性的な炎症により貧血、低蛋白質血症を生じます。琉球大学皮膚科で10年以上無治療な40代男性、HurleyⅢ、Sartorius スコア 212 点で、治療前のヘモグロビンが 5.4 g/dl、アルブミンが 1.7 g/dl の症例を経験しています。このような症例は術前に濃厚赤血球の輸血が必要です。抗凝固薬や抗血小板薬内服中の患者では術中の出血が多くなるため、術前の心機能評価が必要で、術前の評価で心機能が低い症例では、術中・術後の心不全に注意を要します。また、頭部の病変も術中の出血が多いので注意が必要です。化膿性汗腺炎は尿路や直腸、腹膜に瘻孔を作ることがあるので、病変の深さを評価するためにMRI やCT、エコーによる画像検査が必須です。当科では臍部の病変が腹膜直上まで及んでおり、開腹手術になる危険性があるため、消化器外科のバックアップを要した症例の経験もあります。

再発を予防するため、側方マージンは結節や瘻痕から 1-2cm に設定します。病変の本体は毛包であるので、根治のためには少なくとも脂肪織の深さで病変を切除する必要があります。琉球大学では病変が脂肪織に達し、筋膜上の切除を要する症例が大部分を占めます。腋窩や鼠径部のような血管や神経が集中する部位では、これらを損傷しないよう、注意が必要です。

切除後の再建は各種皮弁が有効とされていますが、重症例では臀部や腋窩全域に病変が及び、皮弁作成術の適応とならないことも多いです。琉球大学ではほとんどの症例で広範切除後、肉芽の増生を待って二期的に植皮術を行っています。しかしこのような治療は、未だに術後のリハビリや整容面の問題を残すので、生物学的製剤を含め、新しい治療法が望まれます。



沖縄で多い重症な化膿性汗腺炎

琉球大学以外の日本の44施設の統計では、100症例中、Hurley分類ステージⅢの症例は19例(19%)でした。それに対し、2010年から2017年に琉球大学皮膚科で加療した化膿性汗腺炎患者40例中、Hurley分類ステージⅢの重症例は25例(63%)で、統計学的に有意に重症例が多い傾向がありました。また、琉球大学の症例では喫煙率が78.8%、BMI25以上の肥満率が69%と、高喫煙率、高肥満率があり、これらが重症化に寄与しているのではないかと考えています。