

# 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

アダリムマブ・化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会

照井 正<sup>1</sup> 大槻マミ太郎<sup>2</sup> 黒川一郎<sup>3</sup> 佐藤伸一<sup>4</sup> 高橋健造<sup>5</sup>  
鳥居秀嗣<sup>6</sup> 林 伸和<sup>7</sup> 森田明理<sup>8</sup>

## 目的

アダリムマブは皮膚科領域において尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬の適応症を有する生物学的製剤の一つである。2019年2月に化膿性汗腺炎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」が作成されている。しかしながら、化膿性汗腺炎におけるアダリムマブの用法・用量は乾癬と異なり、かつ化膿性汗腺炎に初めて承認された生物学的製剤であることから、本使用上の注意を作成した。また、化膿性汗腺炎の診断・治療について、欧米で参照されている診断基準等をまとめ、参考資料として添付した。

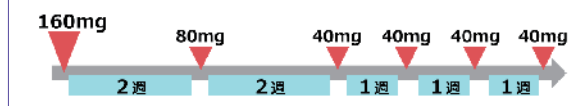
## 化膿性汗腺炎におけるアダリムマブの使用上の注意

### 1. アダリムマブについて

化膿性汗腺炎に適応をもつTNF $\alpha$ を標的とした初めての生物学的製剤であり、既に他疾患に対する適応症（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、関節リウマチ、多関節に活動を有する若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、クローン病、非感染性の中皮、後部又は汎ぶどう膜炎）を有する。

- 1) 日本大学医学部附属板橋病院皮膚科（委員長）
- 2) 自治医科大学皮膚科
- 3) 明和病院皮膚科
- 4) 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学
- 5) 琉球大学大学院医学研究科皮膚科学
- 6) 独立行政法人地域医療機能推進機構東京山手メディカルセンター皮膚科
- 7) 虎の門病院皮膚科
- 8) 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢環境皮膚科

図1 アダリムマブの投与量と投与間隔



本製剤の使用に際しては、本資料を確認の上、「ヒュミラ添付文書」に従うことが必要である。本製剤の使用はこれまでの乾癬における製剤に準じ、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。

また、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社より「ヒュミラ適正使用ガイド」が公表されており、それも合わせて参照したうえで、適切と考えられる患者に使用する。

### 2. 適応

化膿性汗腺炎

### 3. 用法・用量

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（図1）。

本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己注射も可能である。

長期投与として国内での52週継続投与試験（承認時申請資料より）、ならびに海外での168週（3年）継続投与試験でアダリムマブの有効性が維持され、新たな安全性の事項は見いだされなかった<sup>1)</sup>。海外のPhase III臨床試験であるPIONEER I, IIの2つの試験では二重盲検プラセボ対照比較の12週間後に再割り付けを行い、実薬からプラセボへの変更群（アダリムマブ投与中止群）でHiSCR\*は減少する傾向にあった<sup>2)</sup>。投与継続・中止については、十分検討しておらず、今後の国内データの蓄積をもって考慮する必要がある。

\*HiSCR ハイスコア：炎症性結節と膿瘍の数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数および排膿性瘻孔数の

増加がない状態を達成した患者の割合

#### 4. 使用にあたって注意すべき点

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「ヒュミラ適正使用ガイド」を参照されたい。

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事が知られている。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。

#### 【参考資料】

#### 化膿性汗腺炎の診療の手引き

#### 1. 疾患概念

化膿性汗腺炎は，慢性，炎症性，再発性で消耗性の毛包の皮膚疾患であり，一般には思春期後に発症する。アポクリン腺が多い部位で疼痛を伴う炎症病変が継続し，腋窩，鼠径部，肛囲，外陰部に好発する。結節，膿瘍，排膿とともに瘻孔，癬痕形成に至り，患者の健康状態と生活に影響を及ぼす<sup>3)</sup>。

臀部慢性膿皮症は肛囲や臀部に発生した化膿性汗腺

炎の別称であり，海外では同一の疾患とされている<sup>4)</sup>。

#### 2. 診断基準

欧州 S1 ガイドライン<sup>5)</sup>では，「化膿性汗腺炎は慢性，炎症性，再発性，毛包の消耗性皮膚疾患で，思春期後に腋窩・鼠径・肛門性器部といったアポクリン腺が多い部位に疼痛を伴う慢性炎症病変を呈する」と定義されている。また，臨床症状は「再発性の炎症が間擦部に6カ月の間に2回以上再燃する結節，瘻孔，癬痕を形成する。」とある。

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班により重症とされている家族性化膿性汗腺炎に特化した診断基準（案）が作成されている<sup>6)</sup>。本邦では家族歴のある患者は少ないが，臨床所見等は共通のため，参考として診断基準（案）を示す。

#### 家族性化膿性汗腺炎の診断基準（案）

A 臨床診断項目：腋窩，鼠径部，臀部，頭部などに下記の症状を6カ月以上有する。また臀部は左右それぞれを1部位とする。

- ①繰り返す膿瘍または排膿。
- ②癬痕または結節・索状硬結。
- ③瘻孔。

B 検査所見：診断基準となるような検査項目はないが，下記の病理組織学的所見が参考となる。

- ①毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。
- ②真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。

C 鑑別診断：せつ，よう，毛巣洞，放線菌感染，

図2 医師の判断する重症度 (Physician's global assessment for HS : PGA)<sup>3)</sup>

(Guideline on Hidradenitis suppurativa. the European Dermatology Forum 2017より改変)

重症度	非炎症性結節	炎症性結節	膿瘍・瘻孔
なし	-	-	-
ごく軽症	+	-	-
軽症	+	1-4	-
	+	-	1
中等症	＋あるいは－	5≤	-
	＋あるいは－	1≤	1
	＋あるいは－	<10	2-5
重症	＋あるいは－	10<	2-5
極めて重症	＋あるいは－	＋あるいは－	5<

図3 欧州S1ガイドライン<sup>5)</sup>

\* 国内未承認、或いは適応外

軽症	>> 疾患重症度 >>	重症
デルーフィング (天蓋切除) レーザー 局所切除		外科的な広範囲切除
克林ダマイシンの外用*	全身治療 1. クリンダマイシン* + リファンピシン* /テトラサイクリン* 2. アシトレチン*	全身治療 アダリムマブ/ インフリキシマブ*
補助療法 疼痛管理 重複感染の治療 体重の減量及び禁煙		

図4 各治療のエビデンスレベル<sup>9)</sup>

\* 国内未承認、或いは適応外

(Gulliver W, et al : Rev Endocr Metab Disord, 2016 ; 17 : 343-351. より改変)

療法	エビデンス分類	推奨の強さ	療法	エビデンス分類	推奨の強さ
<b>第1選択治療</b>			<b>第3選択治療</b>		
克林ダマイシン* (外用)	IIb	Bの可能性	リレチン*	IV	D
克林ダマイシン*/リファンピシン* (経口)	III	C	ボツリヌス毒素*	IV	D
テトラサイクリン* (経口)	IIb	B	ダブゾン*	IV	D
アダリムマブ (皮下注射)	Ib	A	シクロスポリン*	IV	D
<b>手術</b>			<b>疼痛管理</b>		
切除 (個々の病変)	III	C	NSAIDS*	IV	D
全切除 (病変及び周囲の有毛皮膚)	IIb	B	オピオイド*	IV	D
二次治癒	IIb	B	<b>ドレッシング</b>		
一次閉鎖	III	C	研究なし	IV	D
皮膚移植及び陰圧閉鎖療法による再建	III	C			
皮弁形成術による再建	Ia/IIa	A/B			
デルーフィング	IV	D			
二酸化炭素レーザー療法*	Ib	A			
Nd:YAGレーザー*	Ib	A			
IPL (intense pulsed light)*	IV	D			
<b>第2選択治療</b>					
グルココルチコイド*	III	C			
レゾルシノール*	III	C			
病変内ステロイド注射*	IV	D			
全身性副腎皮質ステロイド*	IV	D			
インフリキシマブ*	Ib/Ia	B			
アシトレチン*/エトレプノート*	III	C			

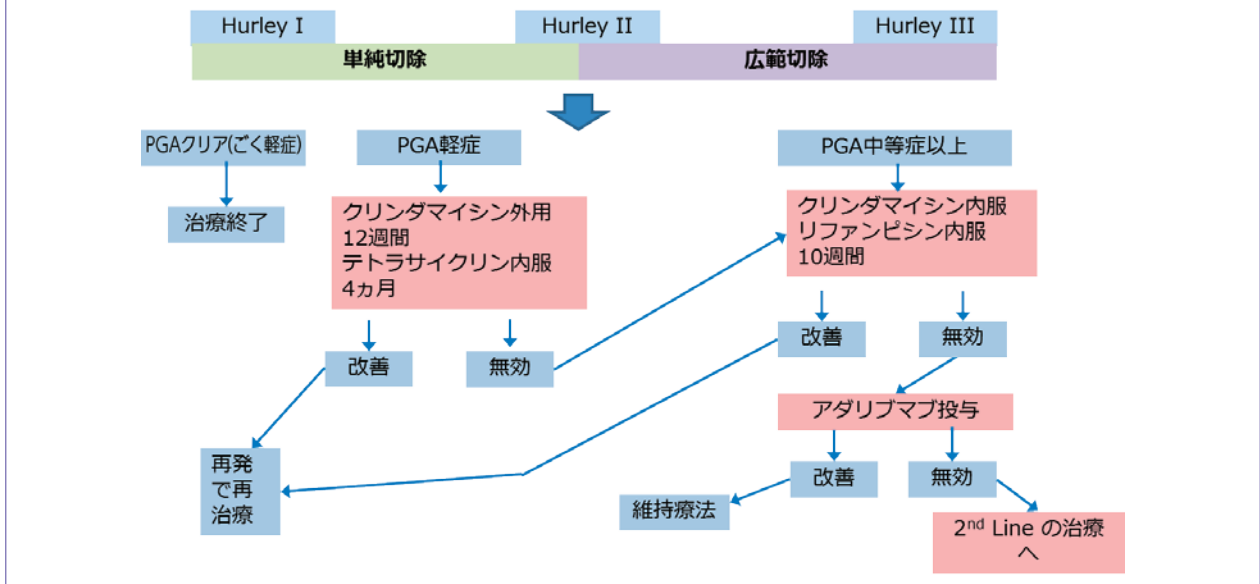
図5 エビデンス分類と推奨の強さ<sup>10)</sup>

推奨度	エビデンスレベル	分類	内容
A	メタアナリシス(カテゴリーIa)、ランダム化臨床試験(カテゴリーIb)	Ia Ib	ランダム化比較試験のメタアナリシス 少なくとも一つのランダム化比較試験
B	非ランダム化対照試験(カテゴリーIIa)、準実験的研究(カテゴリーIIb)、或いはカテゴリーIエビデンスからの推定	IIa IIb	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) 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)
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	III	ケース・コントロール研究(後ろ向き研究)
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	IV V VI	処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究 症例報告、ケースシリーズ 専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む)

図6 治療アルゴリズム<sup>9)11)</sup>

(葉山惟大：臨皮，2018；72：132—137. 及び Gulliver W, et al：Rev Endocr Metab Disord, 2016；17：343—351. より改変)

PGA：医師の判断する重症度



ネコひっかき病，皮膚腺病，鼠径リンパ肉芽腫症，クローン病および潰瘍性大腸炎の肛門周囲病変，悪性腫瘍。

D 遺伝学的検査： $\gamma$ -secretase 遺伝子に疾患関連変異あり，または家族歴あり。

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外でき，かつDの2つを満たす。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外でき，かつDの2つを満たすもの。

Probable：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外でき，かつDの1つを満たす。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外でき，かつDの1つを満たす。

Possible：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外できるが，Dを満たさないもの。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外できるが，Dを満たさないもの。

### 3. 重症度分類

重症度分類は複数開発されており，皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班の「本邦における化膿性汗腺炎の疫学調査」で使用された Hurley 分類<sup>7)</sup>と医師の判断する重症度<sup>8)</sup>を示す（図 2）。

#### Hurley 病期分類

I（軽症）：孤立した膿瘍

II（中等症）：1つの病巣で癬痕ができ，瘻孔が形成される

III（重症）：癬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

（日本語訳は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書 本邦における化膿性汗腺炎の診断基準，重症度分類の作成と全国調査 H26-難治等（難）一般-077 より引用）

### 4. 治療選択肢

本邦の治療ガイドラインはまだ作成されておらず，欧州の S1 ガイドラインを図 3 に示す。参考として S1

ガイドラインに付随して説明されているエビデンスレベル<sup>9)</sup>（図 4，5）及び治療アルゴリズム<sup>11)</sup>（図 6）を加えた。

#### 文献

- 1) Kimball AB, et al: *N Engl J Med*, 2016; 375: 422-434.
- 2) Zouboulis CC, et al: *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 60-69.
- 3) Zouboulis CC, et al: *Br J Dermatol*, 2017; 177: 1401-1409.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書 本邦における化膿性汗腺炎の診断基準，重症度分類の作成と全国調査 H26-難治等（難）一般-077.
- 5) Zouboulis CC, et al: *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 619-644.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 平成 29 年度 総括・分担研究報告書.
- 7) Hurley HJ: *Dermatologic Surgery*, 2nd, 1996; 623-645.
- 8) Guideline on Hidradenitis suppurativa. the European Dermatology Forum 2017.
- 9) Gulliver W, et al: *Rev Endocr Metab Disord*, 2016; 17: 343-351.
- 10) Guyatt G, et al: *BMJ*, 2008; 336: 924-926.
- 11) 葉山惟大：臨皮，2018; 72: 132-137.