

総 説

壊疽性膿皮症に対するアフェレシス —顆粒球吸着療法と白血球吸着療法の有用性と問題点—

清 島 真 理 子

大垣市民病院皮膚科

Apheresis for Pyoderma Gangrenosum—Efficacy and Future Problems of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis (GCAP) and Leukocytapheresis (LCAP)—

Mariko Seishima

Department of Dermatology, Ogaki Municipal Hospital

Summary Pyoderma gangrenosum, an intractable skin disease characterized by sterile skin ulcerations, shows histologically a dense neutrophil infiltration throughout the dermis. It is occasionally associated with underlying systemic diseases such as ulcerative colitis, Crohn's disease, aortitis syndrome and rheumatoid arthritis. Although systemic glucocorticoids and immunosuppressive agents are effective in pyoderma gangrenosum patients either with or without associated systemic diseases, there are some cases resistant to these therapies. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) and leukocytapheresis (LCAP), apheresis designed to remove the pathogenic neutrophils, have recently shown remarkable effects on ulcerative colitis and also on pyoderma gangrenosum. There has been reported efficacy on pyoderma gangrenosum in 15 cases treated with GCAP and 6 cases treated with LCAP since the first case was described in 2002. No adverse effects were observed in any patients. I therefore consider GCAP and LCAP as effective therapies for pyoderma gangrenosum, but there still remain some problems to be solved. Further studies, including a clinical double-blind study to show the effectiveness of GCAP and LCAP therapy in pyoderma gangrenosum and a basic study to elucidate the precise mechanisms of these therapies, are required.

Key words: apheresis, granulocyte and monocyte adsorption apheresis, leukocytapheresis, pyoderma gangrenosum

1. はじめに

壊疽性膿皮症は慢性の無菌性潰瘍を形成する好中球性皮膚症¹⁾で、しばしば潰瘍性大腸炎、大動脈炎症候群などを合併する。治療としてステロイド全身投与が主体に行われ、最近では免疫抑制剤あるいは tumor necrosis factor- α (TNF- α) 抑制薬の有効例の報告が相次いでいる²⁾が、難治例も多い。

アフェレシスの一つである顆粒球吸着療法 (GCAP) は潰瘍性大腸炎の治療において有用であり^{3,4)}、最近関節リウマチ⁵⁾、ベーチェット病⁶⁾、壊疽性膿皮症⁷⁻⁹⁾でも有効性が報告されている。その作用メカニズムはセルロースアセテートビーズ充填カラム内で活性化顆粒球、単球が選択的に除去されるだけでなく、カラム内のビーズと接触することにより顆粒球における接着分子発現および炎症性サイトカイン産生

能の変化も重要¹⁰⁻¹²⁾と考えられている。一方、白血球吸着療法 (LCAP) はポリエチレンテレフタレート不織布を充填したカラムを用いた体外循環式アフェレシスで、潰瘍性大腸炎あるいは関節リウマチを対象とするが、壊疽性膿皮症¹³⁾でも有効性が報告されている。

今回、医学中央雑誌および PubMed により検索したところ、壊疽性膿皮症に対する 2002 年以降のアフェレシス治療報告は GCAP 15 例 (表 1)、LCAP 6 例 (表 2) の計 21 例であった。検索の段階で、関節リウマチに合併した皮膚潰瘍の治療に用いられ有効であったとする報告が 7 例あったが、その原因が血管炎あるいは感染性の潰瘍など種々の因子の可能性があるため、壊疽性膿皮症と診断された症例のみの検討とした。この統計および著者のアフェレシス治療経験を基に、本稿では壊疽性膿皮症における両治療法の有効性と問題

表1 壊疽性膿皮症に対する GCAP 治療報告 (2002~2007 年医学中央雑誌および PubMed)

No. 報告年	報告者	年齢/性	種類	回数	頻度	合併疾患	先行治療	効果
1) 2002	金蔵ら	38 y/M	GCAP	5	1/5 日	なし	GC	excellent
2) 2002	大森ら	19 y/M	GCAP	10	1/7 日	Crohn's disease	ASA	有効
3) 2003	石川ら	30 y/M	GCAP	ND	ND	UC	GC	著効
4) 2004	村田ら	31 y/M	GCAP	5	1/7 日	UC	GC	有効
5) 2005	米田ら	39 y/F	GCAP	ND	ND	UC	GC	有効
6) 2005	藤沢ら	31 y/F	GCAP	5	1/7 日	憩室炎, 関節炎	GC	有効
7) 2005	金蔵ら	67 y/M	GCAP	10	1/5 日	なし	なし	good
8) 2005	金蔵ら	44 y/M	GCAP	10	1/5 日	なし	GC	good
9) 2006	金蔵ら	37 y/F	GCAP	10	1/5 日	なし	GC	moderate
10) 2006	大熊ら	40 y/M	GCAP	10	2/7 日	なし	GC	著効
11) 2007	山路ら	70 y/M	GCAP	5	1/7 日	なし	GC	やや有効
12) 2007	清島ら	43 y/F	GCAP	10	1/7 日	なし	GC, Cys, SASP	excellent
13) 2007	清島ら	29 y/F	GCAP	10	1/7 日	UC	GC, SASP	excellent
14) 2007	清島ら	63 y/M	GCAP	11	1/7 日	RA	GC, CPA, DDS, Cys	good
15) 2007	清島ら	45 y/F	GCAP	11	1/7 日	UC	GC, SASP	excellent

GCAP: granulocyte and monocyte adsorption apheresis, UC: ulcerative colitis, RA: rheumatoid arthritis, GC: glucocorticoids, ASA: 5-aminosalicylic acid, Cys: cyclosporine, SASP: salazosulfapyridine, CPA: cyclophosphamide, DDS: diaminodiphenylsulfone, ND: not described, 報告年は論文あるいは学会報告による。

表2 壊疽性膿皮症に対する LCAP 治療報告 (2002~2007 年医学中央雑誌および PubMed)

No. 報告年	報告者	年齢/性	種類	回数	頻度	合併疾患	先行治療	効果
1) 2003	村田ら	19 y/F	LCAP	5	1/7 日	UC	GC	有効
2) 2004	湯池ら	24 y/M	LCAP	5	2/7 日	UC	GC	有効
3) 2004	藤本ら	42 y/M	LCAP	5	1/7 日	UC	GC, SASP	有効
4) 2005	和田ら	37 y/M	LCAP	7	1/7 日	UC	GC, ASA, FK 506	有効
5) 2007	花房ら	73 y/F	LCAP	ND	ND	IBD	GC, Cys, infliximab	有効
6) 2007	渡辺ら	60 y/F	LCAP	4	1/7 日	UC	GC	有効

LCAP: leukocytapheresis, UC: ulcerative colitis, IBD: inflammatory bowel disease, GC: glucocorticoids, SASP: salazosulfapyridine, ASA: 5-aminosalicylic acid, Cys: cyclosporine, ND: not described, 報告年は論文あるいは学会報告による。

点について述べたい。

2. 壊疽性膿皮症の病態と従来の治療

壊疽性膿皮症は全身のどの部位にも生じるが、下腿に好発する。これは本症が軽微な外傷により誘発される点と関連すると考えられる。その臨床像は、初期には有痛性の膿疱、小水疱、小結節が単発あるいは多発し、数日の経過で潰瘍を形成する。遠心性に拡大、あるいは複数の潰瘍が融合することもある。潰瘍辺縁の皮膚には暗赤色～紫紅色の紅斑があり、辺縁は不整で堤防状に隆起する。潰瘍は初期には出血性、やがて湿潤性の壊死物質を伴い (図1)、ポケット状に穿掘する。自発痛、圧痛を伴う。全身症状としては発熱、関節痛を伴うことがある。潰瘍性大腸炎、クローン病、大動脈炎症候群、関節リウマチを合併する。また、白血病、多血症、IgA 異常蛋白血症、myelodysplastic syndrome、骨髄腫、単クローン性高ガンマグロブリ

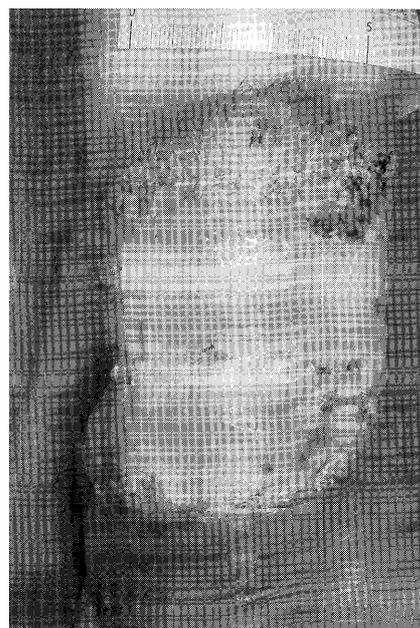


図1 壊疽性膿皮症の臨床像

下腿に15×8 cmの有痛性皮膚潰瘍があり、表面には黄白色の壊死物質を伴う。

ン血症などの血液疾患に合併することもある²⁾。

病理所見は、初期の膿疱では、毛嚢を中心とした好中球浸潤である。その後形成される潰瘍病変の病理所見は真皮～皮下脂肪織内の著明な好中球浸潤が主体であり(図2)、堤防状の潰瘍周囲皮膚では真皮乳頭層の浮腫と真皮全層～皮下脂肪織の好中球浸潤を示す。

本症の病因は不明であるが、外傷その他の非特異的刺戟に対する好中球を主体とする過剰反応と考えられている。granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)¹⁴⁾, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) あるいはインターフェロン α ¹⁵⁾が好中球機能異常あるいは過剰な活性化を惹起している可能性が指摘されている。

本症の治療は局所外用療法と次のような全身療法が組み合わせて行われる。ステロイド全身投与が第1選択であるが、症状によって用量には幅がある。中等症まででは、プレドニゾロン30～50 mg/日で開始し、漸減することが多いが、重症例では60～100 mg/日あるいはステロイドパルスを必要とする症例もある。他にdiaminodiphenylsulfone (DDS), salazosulfapyridine (SASP) などのサルファ剤を単独あるいはステロイドと併用して用いる。シクロスポリン、タクロリムス、mycophenolate mofetilなどの免疫抑制剤も有効例が報告されている。最近ではTNF- α 抑制薬であるetanercept¹⁶⁾, adalimumab¹⁷⁾, infliximabの有効性の報告も相次いでいる。しかし、これらの薬

剤の適応とならない症例もあり、また使用しても軽快しない難治症例も多い。

3. 壊疽性膿皮症に対するアフェレシス治療の実際

著者らが経験したアフェレシスによる壊疽性膿皮症治療例を供覧する。症例は45歳女性。11年前より潰瘍性大腸炎に罹患していた。SASP 3 g/日とプレドニゾロン5 mg/日内服維持療法を続けていた。特に誘因なく、潰瘍性大腸炎の悪化と考えられる腹痛、下痢、下痢と共に両下腿、足関節部の有痛性硬結に気づいた。腹部症状、皮膚症状とも悪化し、10日後には最大18×10 cmの皮下膿瘍と潰瘍を3か所形成し、著しい疼痛を訴えた。細菌培養陰性、病理組織所見は真皮から脂肪織にかけての密な好中球浸潤であった点から、潰瘍性大腸炎に伴う壊疽性膿皮症と診断した。消化器内科で潰瘍性大腸炎に対し、SASP 40 mg/日に加え、プレドニゾロンを100 mg/日に増量したが、無効であった。そのため、GCAPを1週に1回、計11回施行したところ、腹部症状および皮膚潰瘍に対し著効を示し(図3)、ステロイドの減量が容易となった。すなわち、11週間のGCAP治療中にプレドニゾロンを30 mg/日まで速やかに減量することができた。この用量で維持していたが、14週後に再び腹部症状が出現した。皮膚症状は潰瘍後の癒痕部に紅斑を生じ、疼痛を伴ったが、潰瘍の再発はなかった。再度GCAPを1週間に1回、計9回施行したところ、腹部症状は消失

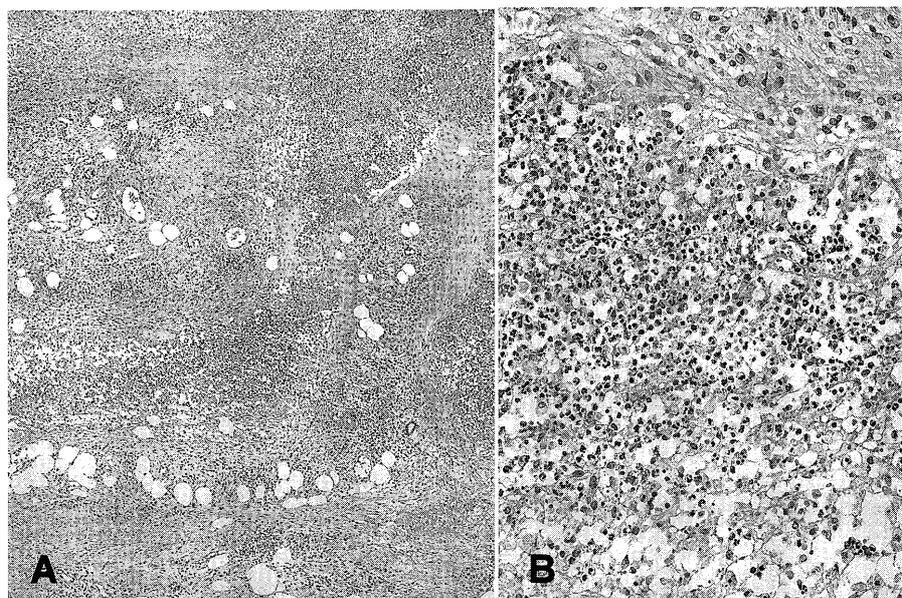


図2 壊疽性膿皮症の病理組織像

HE染色弱拡大像(A)、真皮内の中拡大像(B)。真皮全層から皮下脂肪織に好中球の浸潤が著明である。

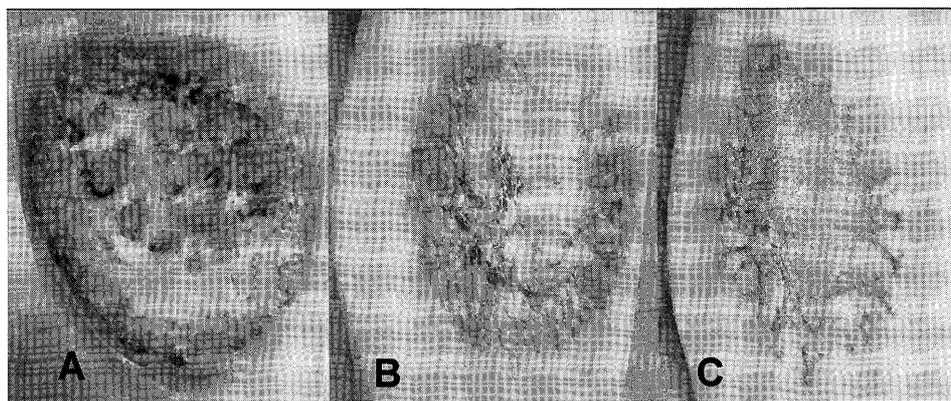


図3 潰瘍性大腸炎合併壊疽性膿皮症のGCAP治療例
治療前(A), GCAP 5回終了後(B), GCAP 11回終了2週間経過後(C)の臨床像。下腿の皮膚潰瘍は5回終了後には縮小しており, GCAP 11回終了後には上皮化している。

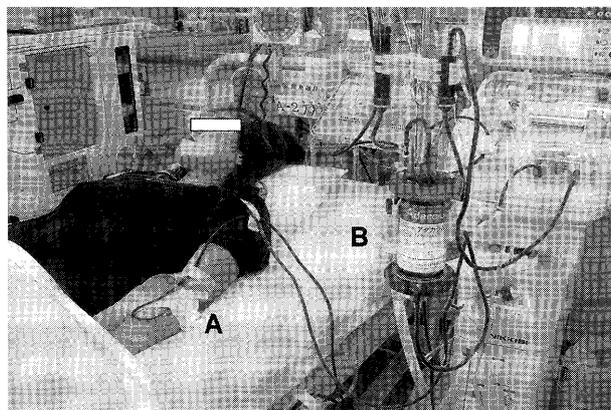


図4 壊疽性膿皮症治療の実際

一方の肘静脈より脱血し(A), セルロースアセテートビーズ充填カラム内を循環し(B), 対側の肘静脈に返血する。

し、皮膚の紅斑、疼痛もGCAP 2回終了後より消失した。その後プレドニゾロンを減量できて、第2回のGCAP終了後より5か月後には10 mg/日を維持量とすることができ、さらに3か月後も再発はない。

実際のGCAP療法は左右の肘静脈を確保し、一方より脱血し(図4 A), 血液ポンプを回して、セルロースアセテートビーズを充填させたカラム内を30 mL/分で通過させ(図4 B), 他方に返血する体外循環式で、1回に60分間を要する。その際に抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタット20 mg/時あるいは低分子ヘパリン500国際単位/時を添加する。

われわれは既に難治性壊疽性膿皮症3例にGCAPを行い、有効性を報告している⁹⁾。今回の症例と合わせて、4例における臨床検査値をGCAP前後で比較すると、白血球および好中球数は各々14%と18%治療後には減少し、CRPも39%減少を示した(図5)。

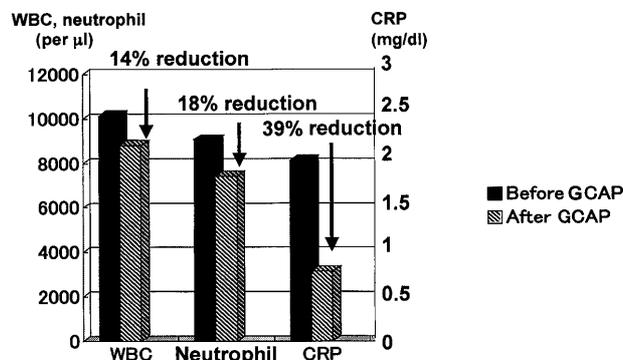


図5 壊疽性膿皮症GCAP治療前後の臨床検査値の変化
自験例4例の平均を示す。

この4例の臨床的検討から、GCAP療法の効果は特に疼痛の改善において著明で、いずれの症例でもGCAP開始1~2回後には消失した。

4. 壊疽性膿皮症の顆粒球吸着療法(GCAP)

2002年の金蔵らの第1報⁷⁾以降のGCAP治療報告は15例(男性9例, 女性6例)であった(表1)。その中で8例(53%)に合併症があり、合併症の63%は潰瘍性大腸炎であった。先行治療は13例でステロイド全身投与が行われ、併用薬はDDS1例, SASP3例, シクロスポリン2例であった。回数, 頻度の不明な2例を除く13例の平均では回数は8.6回, 頻度は7日に1回が8例, 5日に1回が4例, 7日に2回が1例で、平均6.1日に1回行われ、結果は著効(excellentを含む)6例, 有効(goodを含む)7例, やや有効(moderateを含む)2例であった。いずれの症例でも副作用はなかった。

5. 壊疽性膿皮症の白血球吸着療法 (LCAP)

壊疽性膿皮症の LCAP 療法施行の報告は 6 例あり、合併症は 5 例が潰瘍性大腸炎、1 例は炎症性腸炎という記載であった (表 2)。いずれも先行治療として、ステロイドが全身投与されていた。また 1 例では infliximab が投与されていた。詳細の不明な 1 例を除くと平均 5.2 回、頻度は 4 例では 7 日に 1 回、1 例では 7 日に 2 回行われた。効果については全例有効であり、副作用はなかった。

6. 壊疽性膿皮症に対するアフェレシスの課題

GCAP と LCAP は行われている施設が異なっており、評価方法が異なる点から、両者の効果を単純に比較することは難しい。しかし、GCAP が無効例に LCAP が有効であった症例の報告¹⁸⁾ もあり、興味深い。

各々のアフェレシスにおいて固有の問題点もある。すなわち、GCAP では顆粒球除去率は 40~50% で、LCAP に比べると低い。GCAP の作用メカニズムは完全には解明されておらず、カラム通過顆粒球で接着分子 L-セレクチンの発現低下と内皮細胞への接着能の低下がみられるという報告¹⁹⁾、カラム後の末梢血白血球におけるサイトカイン TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 の産生が低下するという報告²⁰⁾、カラムにより顆粒球が除去されることにより、末梢血では CD 10 陰性の顆粒球が動員されるという報告など、の知見が集まりつつある。GCAP の作用機序の詳細な解明が今後重要であると考えられる。一方、LCAP についての報告では、顆粒球除去効率は 96% で GCAP に勝るが、単球を 98%、リンパ球を 61%、血小板を 84% 除去する点が指摘される。特に血小板除去に関して本症の病態からは不要であり、むしろ出血傾向の可能性が考えられ、問題が残る。LCAP ではカラム後に抗炎症性サイトカイン IL-10 の増加、炎症性サイトカイン TNF- α 、IL-15 の減少が報告されているが、これらサイトカイン産生の面からも作用機序の解明が必要である。

今回の検討では GCAP 治療例では 1 例を除いて先行および併用薬剤があり、GCAP 単独の効果を評価することは難しかった。GCAP は難治性皮膚疾患に対して有効な治療となる可能性があると考えられており、壊疽性膿皮症の他に膿疱性乾癬^{21,22)}、関節症性乾癬を含め、いくつかの皮膚疾患について GCAP の有

効性の報告²³⁾がある。一方、LCAP については壊疽性膿皮症および関節リウマチに伴う皮膚潰瘍に症例が限定されているものの、有効例が報告されている。しかし、いずれも先行および併用治療があり、単独の評価は難しい。今後はこれらの難治性皮膚疾患における GCAP および LCAP 療法の有効性について多施設二重盲検試験が必要である。その中で GCAP あるいは LCAP 単独および他治療との併用療法の有効性の検討、また GCAP および LCAP の頻度、総回数などの施行条件についても検討が必要である。壊疽性膿皮症には臨床的に亜型があり、また合併疾患もあることから、GCAP あるいは LCAP の有効性の高い臨床型についての解析も必要と考える。

文 献

- 1) Powell FC, Su WPD, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* **34**: 395-409, 1996
- 2) Callen JP, Jackson JM: Pyoderma gangrenosum: An update. *Rheum Dis Clin N Am* **33**: 787-802, 2007
- 3) Hanai H, Watanabe F, Saniabadi AR, et al: Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* **47**: 2349-2353, 2002
- 4) Hanai H, Watanabe F, Yamada M, et al: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* **70**: 36-44, 2004
- 5) Nagashima M, Yoshino S, Tanaka N, et al: Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: A pilot study. *Rheumatol Int* **18**: 113-118, 1998
- 6) Kanekura T, Gushi A, Iwata M, et al: Treatment of Behçet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* **51**: S 83-87, 2004
- 7) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* **47**: 320-321, 2002
- 8) Ohmori T, Yamagiwa A, Nakamura I, et al: Treatment of pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **98**: 2101-2102, 2003
- 9) Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for three cases of refractory pyoderma gangrenosum. *Ther Apher Dial* **11**: 177-182, 2007
- 10) Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O, et al: Suppression of inflammatory cytokine secretion by granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in active ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* **9**: 123-127, 2005
- 11) Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al: Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial* **7**: 48-59, 2003

- 12) Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, et al: Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: An *in vitro* model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis. *Ther Apher Dial* **7**: 334-340, 2003
- 13) Fujimoto E, Fujimoto N, Kuroda K, Tajima S: Leukocytapheresis treatment for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* **151**: 1090-1092, 2004
- 14) Johnson ML, Grimwood RE: Leukocyte colony-stimulating factors: A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* **130**: 77-81, 1994
- 15) Hensley CD, Caughman SW: Neutrophilic dermatoses associated with hematologic disorders. *Clin Dermatol* **18**: 355-367, 2000
- 16) Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS: Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: A brief series. *Int J Dermatol* **46**: 1095-1099, 2007
- 17) Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, Qureshi AA: Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* **157**: 1267-1304, 2007
- 18) 大熊慶湖, 土橋人土, 長谷川敏男, 池田志孝: 長期的にGCAP/LCAP療法を施行した壊疽性膿皮症の1例. *Jpn J Apheresis* **26** (Suppl 3): 76, 2007
- 19) Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R: A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial* **2**: 134-141, 1998
- 20) Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al: Safety and efficiency of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: A multicenter study. *J Clin Apheresis* **16**: 1-9, 2001
- 21) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* **49**: 329-332, 2003
- 22) Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis. *Ther Apher Dial* **12**: 13-18, 2008
- 23) Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin diseases. *Jpn J Apheresis* **24**: 179-189, 2005