

日本の痤瘡・酒皰治療の論点

座長

川島 眞 先生

東京女子医科大学 名誉教授

演者

宮地 良樹 先生

京都大学 名誉教授 /

静岡社会健康医学大学院大学 理事長・学長

痤瘡治療の論点

痤瘡治療を考える上で重要なポイント (図1)

● 痤瘡は脂腺性毛包の単純な感染症ではなく炎症

尋常性痤瘡は単純な感染症ではない。したがって、*C. acnes*に対する抗菌作用ももちろん重要だが、さらに脂腺性毛包における抗炎症作用、面皰予防のための角化異常の是正を念頭に置いた治療が必要である。

● 治療の標的は急性期のみではない

痤瘡治療のゴールは瘢痕や色素沈着の予防であり、それが長期的な戦略であるべきである。患者は赤いニキビばかりを気にしており、しかも大半の患者は2~4週間程度で

図1 痤瘡治療を考える上で重要なポイント

- 痤瘡は脂腺性毛包の単純な感染症ではなく**炎症**
 - *C. acnes*に対する**抗菌作用**も重要だがそれだけでは不十分
 - 脂腺性毛包における**抗炎症作用**が必要
 - 面皰予防のための**角化異常の是正**が必要
- 治療の標的は急性期のみではない
 - 患者は赤いニキビを気にするので、**2~4週間**で**効果**を示す必要
 - 瘢痕や色素沈着などの**慢性期**を見据えた治療も必要
 - 再発予防に微小面皰を標的とした**維持療法**が必要
 - 患者はすぐ治ると考えているので治療開始時に病態の**説明**が必須
- 痤瘡治療をめぐるガイドラインの論点
 - 抗菌薬単剤の長期使用は**耐性菌**の観点から推奨しない
 - 急性期治療のみでなく慢性期の**瘢痕・色素沈着予防**を念頭に置く
 - 患者の**アドヒアランス**はかなり悪い

キーワードは「抗炎症」「慢性期」「耐性菌」

宮地 良樹 先生 ご提供

治癒することを期待して医療機関を受診することから、その期間内に目に見える効果を示す必要がある。さらに、慢性期を見据えた維持療法が必要であることは言うまでもない。急性期治療から慢性期治療に円滑に移行するためには治療開始時に痤瘡の病態の説明が必須である。

● 痤瘡治療をめぐるガイドラインの論点

「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023」¹⁾(以下、ガイドライン)では、抗菌薬単剤の長期使用は耐性菌の観点から推奨せず、急性期治療のみでなく慢性期の瘢痕・色素沈着予防を見据えるべきであることがその論点とされている。しかし、患者のアドヒアランスは不良であり、多くの患者が治療から脱落していることをわれわれ皮膚科医は真摯に受け止める必要があると考える。

したがって、痤瘡治療のキーワードは「抗炎症」「慢性期」「耐性菌」である。

尋常性痤瘡は脂腺性毛包の炎症

演者が痤瘡に興味を持つようになったきっかけに、1991年に痤瘡をご専門とされるボストン大学のJohn Strauss先生との対談がある。この対談で、痤瘡を「炎症性」と「非炎症性」に分けて考えることを学んだ。

もう一つのきっかけは、演者が入局2年目に診療した痤瘡患者(19歳男性)との出会いである。この患者にミノサイクリン 50mg/日を処方したところ、驚くことに2週間

皮膚科漢方エキスパートセミナー

健やかな肌に導く皮膚科医の新戦略 ～クラシエ漢方が選ばれる理由～

後の再診時に症状が改善したのである²⁾。MIC (Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度) 以下の少量のミノサイクリンの投与による炎症性痤瘡の改善は、ミノサイクリンの抗菌作用ではなく抗炎症作用によるものと考えた。

そこで、抗菌薬の抗炎症作用に着目して検討したところ、炎症性痤瘡に用いられる抗菌薬(エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノマイシン)が活性酸素産生抑制作用を有することを確認した³⁾。

すなわち、痤瘡は単なる感染症ではなく、脂腺性毛包の炎症なのである。

わが国の痤瘡治療の医師側の問題点

● 抗菌薬の耐性の増加

わが国の痤瘡治療は、欧米に比して約10年遅れていたが、現在では世界の標準治療にほぼ到達している。

痤瘡治療において「いま医師に求められているもの」は、抗菌薬一辺倒からの脱却、そして長期的視野に立って痤瘡癢痕・炎症後色素沈着を残さない治療を行うことである。そのためには患者への十分な説明によるアドヒアランスの向上と治療からの脱落の回避が求められている。しかし、耐性菌に対する配慮は希薄であり、未だに抗菌薬単剤による治療が広く行われていることが、医師を対象としたアンケート調査結果から明らかにされている⁴⁾。その結果、痤瘡治療に用いられている抗菌薬の*C. acnes*に対する耐性菌の増加は現在も続いていることは想像に難くない(図2)⁵⁾。

薬剤の耐性については、組織内の薬剤濃度が高くMPC (Mutant Prevention Concentration: 耐性菌出現阻止濃度) であれば耐性化は起こらないが、アドヒアランスの不良で組織内薬剤濃度が低下するとMSW (Mutant Selection Window: 耐性菌選択濃度域) となることから、抗菌薬を規則正しく塗布していれば脂腺性毛包中の薬剤濃度はMPCに到達し耐性化は起こらない(図3)。したがって、皮膚科医は患者に対して十分に説明をして、良好なアドヒアランスを維持することが求められる。

この点については、ガイドラインでも抗菌薬の単剤・長期連用の回避と、アドヒアランスの良さからBPO配合剤を推奨していることを読み取ることができる。

● 痤瘡癢痕・炎症後色素沈着を見据えた早期介入

赤い痤瘡ばかりに目を奪われて、痤瘡癢痕や色素沈着を見据えた介入が行われていないという問題がある。演者らは、日本人では90.8%の患者は軽症であっても早い時期から非常に小さな癢痕が見られることを報告している⁶⁾。した

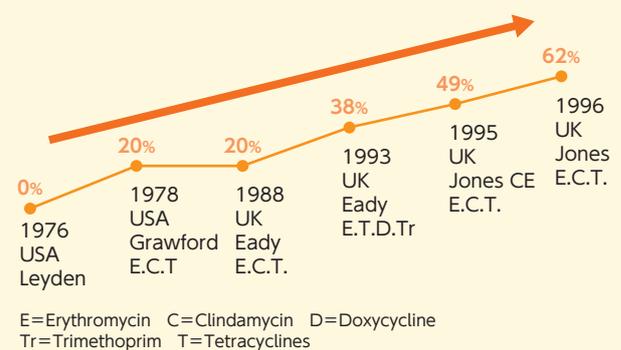
がって、たとえ軽症例であっても早期からの抗炎症介入が必要なのである。

● アドヒアランスの向上

Pawin Hらの報告では⁷⁾、痤瘡に対する知識がない患者はアドヒアランスが低い、15歳未満の患者はアドヒアランスが低い、そしてアドヒアランスが低い患者は改善度・満足度ともに低いことを指摘している。痤瘡に対する知識がないということは、治療開始前の説明が不十分であるということである。

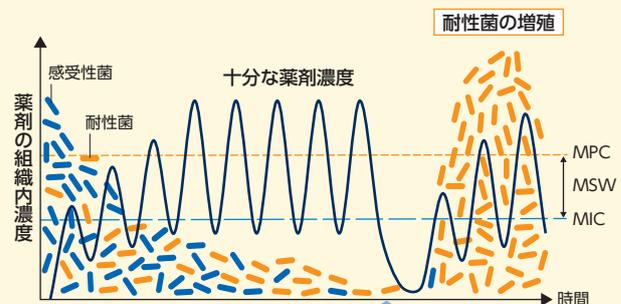
演者は本邦の痤瘡患者(428名)のアドヒアランスを調査したところ、76%の患者はアドヒアランスが不良であり、中でも内服薬は90%の患者がアドヒアランス不良であった(図4: 次頁参照)⁸⁾。この結果からも、治療開始前の十分な説明で患者が病態を理解することがアドヒアランスの向上につながる。

図2 痤瘡に用いられる抗菌薬の耐性の増加



Dreno B, et al.: Eur J Dermatol 11: 549-553, 2001より改変

図3 アドヒアランスの低下は耐性菌を出現・増殖させる可能性



アドヒアランスが悪いと耐性菌を生じるリスクが高まる

野口雅久: 薬局 68: 491-495, 2017より作図

いま痤瘡治療に求められていること (図5)

痤瘡を慢性炎症性疾患として捉え、抗菌剤の単剤治療の回避と、根拠のある抗炎症療法を用いることが重要であり、慢性期を見据えた治療をすべきである。

さらに、難治性痤瘡の治療には漢方を含め医師の裁量権が生かされる。漢方治療に関しては十味敗毒湯のようにエビデンスが明らかにされている処方もあり、痤瘡治療における選択肢として期待できる。

酒皰の論点

そもそも酒皰とは何か - まだ本態はよくわかっていない -

酒皰は顔面の紅斑をきたす「赤ら顔」の代表で、気候の変化や日照射など種々の環境要因や情動的ストレスなどによって周期的に増悪する。臨床症状は、顔面の丘疹・膿疱や一過性潮紅、毛細血管拡張が主要所見であり、主要症状はほてり感やチクチク感、熱感、皮膚の乾燥などである。

病型は、本邦では紅斑血管拡張型(95%)、丘疹膿疱型(30%)、鼻瘤型(6%)、眼型(1%)に分類される。本邦における酒皰の患者数は約12万人と類推されているが⁹⁾、さらに多くの患者の存在が想像される。

酒皰の病態は明らかにされていないものの、遺伝的背景があり、自然免疫炎症反応系刺激により発症・誘発する多因子慢性炎症性皮膚疾患であると考えられている(図6)¹⁰⁾。

酒皰の診断

赤ら顔を主訴に受診する患者は、酒皰を疑うことが重要である。酒皰は、環境要因によって寛解と増悪を繰り返す慢性難治性炎症性疾患であり、標準治療ではコントロールが困難な症例も多い。難治例やほてりなどには、漢方も含めた医師の裁量権による治療のオプションが求められると考えている。

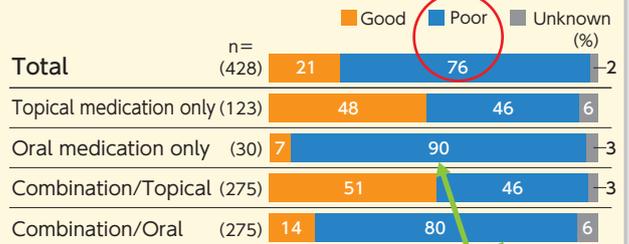
酒皰と酒皰様皮膚炎の違いを問われることがあるが、本邦においては酒皰様皮膚炎は「ステロイド酒皰」とほぼ同義と考えてよい。かつてはステロイドの乱用で酒皰をきたすケースも散見されたが、酒皰の素因が無ければステロイドの塗布を止めることでほぼ完治するも、酒皰の素因があると治療に難渋した。

たとえば、アトピー性皮膚炎患者の

図4 日本でも痤瘡患者76%のアドヒアランスは不良

結果 合計59名の皮膚科医及び428名の痤瘡患者(女性64%、男性36%)が回答した。平均年齢は24.4歳
痤瘡薬物療法内訳:

- 64%:外用薬及び経口薬の併用療法
- 29%:外用薬単独療法
- 7%:経口薬単独療法



とくに経口薬はほとんど内服遵守されていない

十分な説明で病態を理解させることがアドヒアランスを向上させる

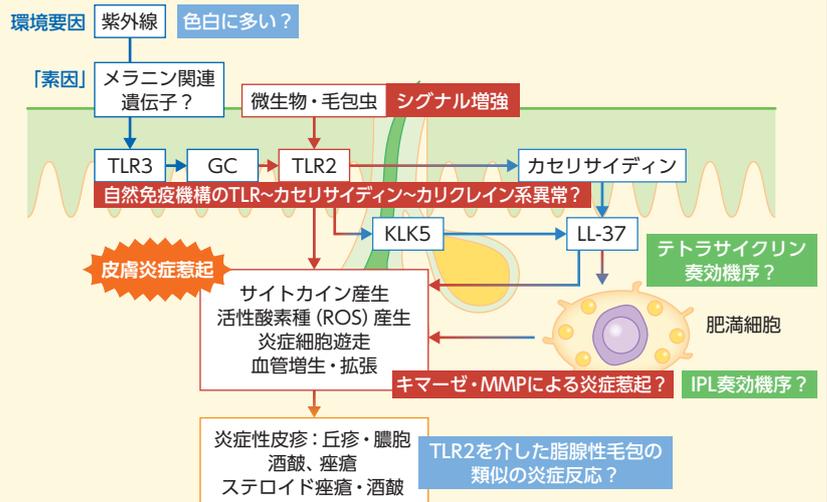
Miyachi Y, et al.: Dermatology 223: 174-181, 2011より改変

図5 いま痤瘡治療に求められていること

- 痤瘡を慢性炎症性疾患として捉える
 - 抗菌剤単剤治療を回避する
 - 根拠のある抗炎症療法を!
 - 抗菌薬の抗炎症作用など
- 急性期のみでなく慢性期を見据えた治療を
 - 瘢痕・色素沈着予防のための早期介入
 - 再発防止のための維持療法
- 難治性痤瘡に医師の裁量権
 - 科学的根拠のある漢方治療を

宮地 良樹 先生 ご提供

図6 酒皰の病態は? ~自然免疫応答の関与も指摘~



- 遺伝的背景がある(酒皰の「素因」)
- 外界や微生物の変化などを感知する自然免疫機構の過剰反応が酒皰を惹起
- カリクレイン・セリンプロテアーゼの酵素活性が高い
 - 皮膚炎症や血管拡張誘導
- 酒皰に奏効するドキシサイクリンはマトリックスメタロプロテアーゼを阻害
 - 表皮角化細胞のカリクレイン・セリンプロテアーゼ活性を抑制し酒皰を改善

山崎研志: Visual Dermatol 22: 428-432, 2023 (改変)

赤ら顔にステロイド薬を塗布すると短期間に酒皰をきたす“隠れ酒皰”の患者は酒皰の素因を有する。アトピー性皮膚炎や接触皮膚炎などに不用意にステロイド薬を処方して増悪させる症例が多いと思われることから、赤ら顔に対してステロイド外用薬を処方する場合は酒皰の素因の有無を見極めることが重要である。

酒皰治療の現況

酒皰は環境要因に対する自然免疫の亢進が主因であり、治療において最も重要なことは増悪因子の回避とスキンケアである。内服治療はテトラサイクリン系抗菌薬が標準治療だが、本邦では承認外である。外用療法は、世界標準薬のメトロニダゾール(0.75%メトロニダゾールゲル)が本邦でも承認された。漢方治療やビタミンB2はエビデンスが乏しく、ガイドラインでは推奨度C2だが¹⁾、難治例やほてりには医師の裁量権での使用と考える(図7)。

酒皰にはいろいろな症状があるため、病型よりも症候を重視して合理的な治療法を選択すべきである。紅斑・潮紅には血管収縮剤がない現在では良い治療法はないが、メトロニダゾールで脂腺性毛包の炎症が治まることで紅斑が改善するとの報告がある。固定された毛細血管拡張にはレーザー療法を選択する。

丘疹・膿疱は薬物療法の最大の標的であり、メトロニダゾールやアゼライン酸・イベルメクチンがあり、中等症以上

であればドキシサイクリンを短期間併用すべきと考える。鼻瘤・瘤腫に対してはアブレーションや外科治療であり、眼科症状に対しては眼科にコンサルトした方がよい(図8)。

今後の酒皰治療の展望

酒皰の治療薬としてメトロニダゾールが承認されたことで酒皰の認知度は上昇し、受診患者も増加しているが、その背景には多くの潜在患者の存在が考えられる。われわれは赤ら顔に遭遇した際に“酒皰かも?”“アトピー性皮膚炎と思われるが酒皰の素因が背景にあるのではないか?”という観点で見直す必要がある。また、面皰の有無などで痤瘡との鑑別をする。特に、“隠れ酒皰”は医師の処方によって酒皰を顕在化させてしまうことに十分に留意すべきと考える。

治療方針としては、自然免疫の亢進に対しては増悪因子の回避とスキンケア、丘疹・膿疱などの炎症にはメトロニダゾール外用療法を行いながら、テトラサイクリン内服を行う。

今後は、海外ですでに上市されている薬剤(アドレナリン作動薬、イベルメクチン、ミノサイクリン、BPO徐放外用剤)が本邦においても開発されることを期待している。

図7 酒皰の治療をめぐる現況

- 酒皰は環境要因に対する自然免疫反応の亢進が主因
 - 最も重要なことは**増悪因子の回避**とスキンケア
- スタンダードな内服治療はテトラサイクリン系抗菌薬*
 - 米国では**ドキシサイクリン***40mg徐放錠
 - エビデンスのある治療(プラセボ対照の2件のRCTを含む)
 - **ミノサイクリン***は抗炎症作用は強いが、ときに重篤な副作用
 - 妊娠中に使用できない、小児の歯牙黄染などの副作用に留意
- わが国における外用療法
 - イオウカンフルローション: 保険適用はあるが、刺激のためかえって増悪?
 - ステロイド外用薬・タクロリムス外用薬*: **酒皰様皮膚炎**誘発の懸念
 - 痤瘡治療外用薬(過酸化ベンゾイル*、アダパレン*など): エビデンスに乏しい
 - マクロライド系抗菌薬(エリスロマイシン*、クリンダマイシン*): 耐性菌の問題
 - アゼライン酸: 本邦酒皰患者における臨床試験の報告なし
 - 漢方治療・ビタミンB2: エビデンスに乏しいが、難治例やほてりに医師の裁量権で..
 - イベルメクチン*、プリモニジン・オキシメタゾリン(アドレナリン作動薬・臨床試験開始)
 - **メトロニダゾール: 世界標準薬、わが国で臨床試験終了・適用追加承認**
- レーザー治療・光線療法
 - 毛細血管拡張・鼻瘤: 保険適用外
 - ガイドラインとして推奨できる程度のエビデンスはない

*承認外

宮地 良樹 先生 ご提供

図8 症状ごとの合理的な治療法の選択

- **紅斑・潮紅: 生理的血管拡張・収縮**
 - 炎症が治まれば改善する
 - 血管収縮剤(プリモニジン・オキシメタゾリン: 本邦未発売)
- **毛細血管拡張: 固定された血管拡張**
 - レーザー療法(パルス色素レーザー、Nd: YAGレーザー、IPL)
- **丘疹・膿疱: 炎症反応 ← 薬物療法の最大の標的**
 - **メトロニダゾール**、アゼライン酸・イベルメクチン(開発予定なし)
 - ドキシサイクリン内服(中等症以上で併用)
- **鼻瘤・瘤腫: 肉芽腫形成、線維化 → リモデリング誘導**
 - アブレーション
 - 外科的治療
- **眼症状: 炎症反応、粘膜障害**
 - ステロイド点眼薬+抗菌点眼薬 → 眼科コンサルト

病型よりも症候を重視して加療すべき?

宮地 良樹 先生 ご提供

【参考文献】

- 1) 尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン策定委員会: 尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023. 日皮会誌 133: 407-450, 2023
- 2) 宮地良樹, ほか: ミノマイシン少量による尋常性痤瘡の治療. 皮紀要 75: 101-105, 1980
- 3) Miyachi Y, et al.: Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. J Invest Dermatol 86: 449-453, 1986
- 4) にきびへの抗菌薬は期間限定で処方. 日経メディカル 2016/6/9
- 5) Dreno B, et al.: Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne. Eur J Dermatol 11: 549-553, 2001
- 6) Hayashi N, Miyachi Y, et al.: Prevalence of scars and "mini-scars", and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. J Dermatol 42: 690-696, 2015
- 7) Pawin H, et al.: Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne. Dermatology 218: 26-32, 2009
- 8) Miyachi Y, et al.: Acne management in Japan: study of patient adherence. Dermatology 223: 174-181, 2011
- 9) 古江増隆 ほか: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. 日皮会誌 119: 1175-1809, 2009
- 10) Yamasaki K, et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 13: 975-980, 2007