

十味敗毒湯による尋常性痤瘡治療の 副作用軽減効果

クラシエ株式会社 KPC漢方研究所 宮村 優里、道原 成和、千葉 殖幹



はじめに

尋常性痤瘡(一般にニキビと呼ばれる)は、顔面・胸部・背部などに面皰・紅斑丘疹・膿疱などを認める炎症性皮膚疾患である。国内では日本でも多くの人が経験する疾患であり、日本皮膚科学会が作成する『尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023』によると、その生涯罹患率は90%以上とされている。一方で、これほど多くの人が罹患することから、生理的現象として軽視され、医療機関を受診する痤瘡患者はおよそ10%に過ぎないのが現状である¹⁾。しかしながら、痤瘡の程度によっては放置することで症状の長期化や、炎症の悪化に繋がり、瘢痕が残る原因ともなる。瘢痕は、皮膚の規則正しい重層構造が歪んだまま、あるいは線維化したまま固定されるので、一度、瘢痕が生じると、その皮膚状態を元に戻すのに難航することから、これを防ぐため早期に適切な治療を受けることが重要である。

尋常性痤瘡の進行には、毛包脂腺系における角化異常、皮脂産生の増加、細菌増殖、およびそれに伴う炎症の惹起などが関与していることが知られている^{2,3)}。

そのため、従来の日本における尋常性痤瘡の治療では、主に紅斑丘疹や膿疱などの炎症性皮疹を対象とし、外用の抗炎症薬や抗菌薬、内服の抗菌薬が用いられてきたが、2008年に選択的レチノイン酸受容体作動薬であるアダパレンが承認されて以降、面皰に対する治療が可能となり、尋常性痤瘡の治療薬として広く汎用されている。

アダパレンは、表皮角化細胞のレチノイン酸受容体に作用し、毛包部の角化異常を抑制する。その結果、尋常性痤瘡の原因でもある毛包部の閉塞を改善し、皮脂の排出を促進することで、皮疹数を減少させる作用があると報告されている^{4,5)}。

実際に、国内治験において、尋常性痤瘡患者の総皮疹数の減少率が、1日1回12週間のゲル基剤塗布では36.9%であるのに対し、同期間のアダパレンゲル0.1%塗布では63.2%におよぶことが報告されている⁵⁾。しかし、アダパレンは正常な皮膚にも作用し、角質層を薄層化してしまうため、バリアが低下し、使用開始から2週間以内に約8割の患者に皮膚乾燥・皮膚不快感・皮膚剥離・紅斑・掻痒感などの副作用が生じるといわれている。

アダパレンではこういった副作用による治療中断例も

多く報告されており、その軽減のため、使用頻度の抑制や保湿剤の併用なども行われているが、対症療法に止まっており、有効性の評価指標も十分ではなく、また保険適用もできない点が課題として残されている⁶⁻⁸⁾。

十味敗毒湯は、防風・荊芥・独活・柴胡・桔梗・川芎・茯苓・甘草・生姜・桜皮(または樸椒)の十種類の生薬からなる漢方薬であり、江戸時代に華岡青洲が「万病回春」に記載されている荊防敗毒散をもとに考案された処方である⁹⁾。本処方では、化膿性皮膚疾患・急性皮膚疾患の初期、じんましん、急性湿疹、水虫に効能・効果を持つ漢方処方であり、膿が出るような皮膚症状に対してよく用いられる。さらに、尋常性痤瘡やアトピー性皮膚炎にも広く臨床応用されており、特にそれらの疾患で赤みや痒みなど炎症性の症状に対して効果を示すことが知られている¹⁰⁻¹³⁾。

アダパレンも十味敗毒湯も、尋常性痤瘡に対して処方されるが、初診時に十味敗毒湯を処方し、再診時よりアダパレンを処方することで、痤瘡治療に対する患者の脱落率の低下および定着率が向上すると報告されている¹⁴⁾。これらの報告から、痤瘡治療において、アダパレン外用剤と十味敗毒湯の併用療法は治療効果並びにアドヒアランスの向上に有効である可能性が考えられた。そこでわれわれは以前、基礎研究において、アダパレン塗布時の皮膚の赤みや乾燥感、掻痒行動を解析し、十味敗毒湯の投与により軽減されることを報告していたが、その詳細なメカニズムについては不明のままであった¹⁵⁾。

そこで、本研究では、アダパレン外用剤の副作用である紅斑・掻痒感・皮膚刺激感に対する十味敗毒湯の作用メカニズムの解明を目的として、表皮細胞を用いた評価を実施した。

試験方法

〈使用細胞〉

正常ヒト表皮角化細胞(Normal Human Epidermal Keratinocytes; NHEK)をKURABO株式会社より購入し、実験に使用した。NHEKは無血清増殖培地HuMedia KG2(KURABO)を用いて、37℃、5%CO₂環境下で培養した。

〈マクロファージ遊走阻止因子(Macrophage migration Inhibitory Factor ; MIF)の測定〉

NHEKを12ウェルプレートに、 1.0×10^6 cell/wellで播種した。一晚培養後、試験用培地HuMedia KB2(KURABO)に培地交換し、24時間培養した。その後、培地にアダパレン $2 \mu\text{M}$ とともに、十味敗毒湯を終濃度 $250 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加した。アダパレン未処置群には、アダパレンの添加量と同量のDMSOを添加した。その後、培養上清を回収し、Human MIF DuoSet ELISA (R&D Systems, DY289)を用いて、培養上清中のMIF濃度を測定した。

〈統計学的解析〉

得られたデータ値は、平均値±標準偏差で示した。有意差検定は、一元配置分散分析を行った後、Tukey-Kramer's testを用いた多重比較を行い、危険率が5%未満 ($p < 0.05$) の場合を有意差ありと判断した。なお、すべての検定は、統計ソフトEZRを用いて行った。

試験結果

NHEK細胞の培養上清中におけるMIF濃度は、アダパレン未処置群では $55.9 \pm 16.8 \text{ pg}/\text{mL}$ であったのに対し、アダパレン処置群では $101.3 \pm 12.7 \text{ pg}/\text{mL}$ と有意に上昇した。一方で、 $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 十味敗毒湯添加群では、 $59.8 \pm 13.3 \text{ pg}/\text{mL}$ とアダパレン処置群と比較して、有意に抑制され、その濃度はアダパレン未処置群と同程度であった(図1)。

考察とまとめ

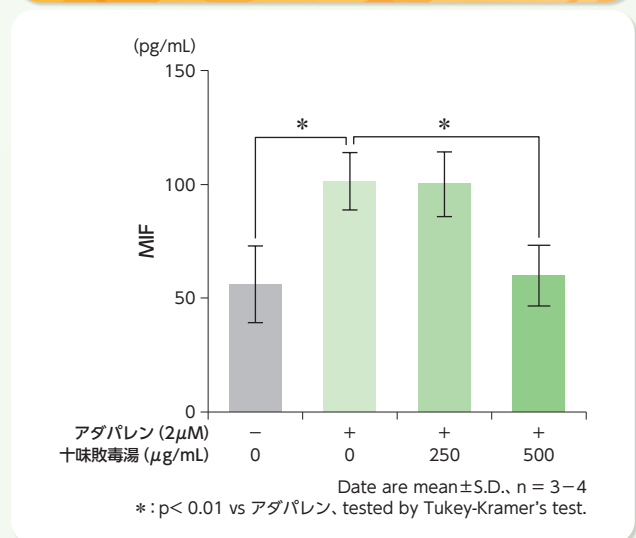
尋常性痤瘡は、最初に古い角質により毛包漏斗部が閉塞し、皮脂が毛包内に貯留されることで生じる。その後、皮脂分泌の増加および角化の亢進に伴い、非炎症性皮疹である面皰が形成され、さらに閉塞による嫌気環境も手伝って、面皰内でアクネ菌の増殖と脂質酸化により炎症が起こり、炎症性皮疹へと進行していく。アダパレンはレチノイン酸誘導体であり、表皮角化細胞のレチノイン酸受容体に作用し、角層細胞への分化に必要なトランスグルタミナーゼの合成を抑制することで、角化細胞の終末分化を抑制する作用を有している^{4, 5)}。この作用により、角層による毛包部の閉塞を改善し、皮疹数を減少させる。しかし、ゲル剤をピンポイントで痤瘡だけに使用することは困難であ

り、周りの正常な皮膚の角質層も薄層化してしまうため、バリア機能が低下して易刺激性が増し、使用初期は皮膚乾燥・皮膚刺激感・皮膚剥離・紅斑・掻痒感などが副作用として生じる。

一方で、アダパレンが作用するレチノイン酸受容体は、角層細胞への分化だけでなく様々な炎症性サイトカインの誘導に関与することが知られている。これまでに、*in vitro*ではレチノイン酸を処置することで、培養ヒト表皮角化細胞ではIL-1 α 、ヒト皮膚由来肥満細胞ではIL-1 β やIL-8、TNF α などの炎症性サイトカインの発現が上昇すること、*in vivo*ではマウスに2%レチノールを塗布することにより、IL-8およびTNF α の発現が上昇することが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。このことから、同様にアダパレンにおいても、薄層化によるバリア機能の低下だけでなく、皮膚中の直接的な炎症性サイトカインの発現誘導が副作用の発現に寄与している可能性が考えられた。以前われわれは、アダパレンを使って皮膚紅斑や乾燥感、掻痒感のような副作用様症状を誘発させた動物モデルにおいて、その症状を十味敗毒湯が改善することを報告した¹⁸⁾。そこで本検討では、アダパレンの副作用発現と十味敗毒湯の抑制機構を探索するため、正常ヒト表皮角化細胞のアダパレン処置後の培養上清を用いた網羅的なタンパク量解析を実施した。解析で得られた因子の中でも、アダパレン単独処置により分泌量が上昇し、十味敗毒湯との併用により分泌量が減少したマクロファージ遊走阻止因子(Macrophage migration Inhibitory Factor ; MIF)に着目し検討を実施した。

その結果、アダパレンの処置により、表皮角化細胞の分泌するMIF濃度の有意な上昇が認められた(図1)。MIFは

図1 正常ヒト表皮角化細胞の培養上清におけるMIF濃度



皮膚の基底角化細胞層に恒常的に発現しており、マクロファージや好中球の遊走を局在化することで、炎症・免疫反応を惹起する液性因子である。MIFにより局在化されたマクロファージは、皮膚の恒常性維持と炎症反応の調節に重要な役割を果たしており、脂質代謝の調節、細胞増殖やリモデリング促進の役割を持つ¹⁹⁾。一方、過剰なマクロファージの集積は炎症を惹起させる。このことから、アダパレンによるMIF濃度の急上昇は、正常皮膚における局所的なマクロファージの過剰集積を介した炎症による、紅斑・乾燥・掻痒感を引き起こすことが示唆された(図2a)。また、MIFは肥満細胞の遊走を促進することや、肥満細胞を介したIL-8やTNF α などの炎症性サイトカインの発現誘導に関与していることが知られている^{16, 20)}。IL-8やTNF α は、アダパレンの副作用であるレチノール誘発性皮膚刺激を媒介していること、レチノイド皮膚炎において上昇していることが報告されていることから、アダパレンはMIFの上昇を介して肥満細胞にも炎症反応を惹起していると考えられる^{21, 22)}。

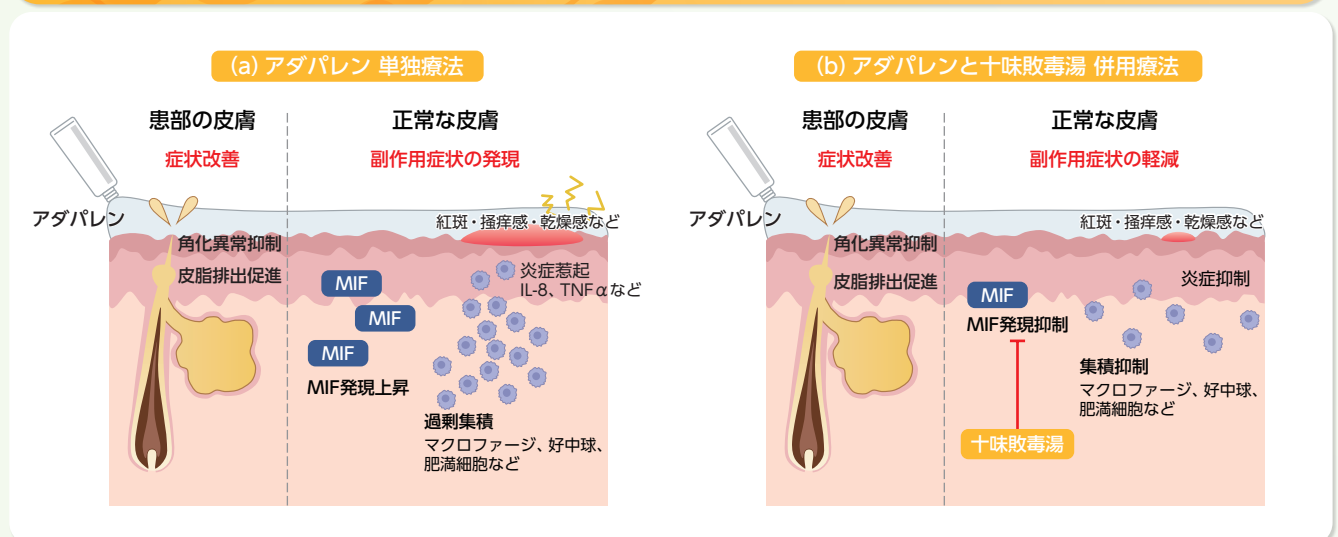
一方で、今回の結果では、アダパレンによるMIF分泌量の上昇が、十味敗毒湯の添加により抑制された(図1)。このことから十味敗毒湯は、アダパレンにより局所的に上昇したMIF濃度を正常に戻すことで、マクロファージや好中球、肥満細胞の活性化により惹起された炎症を抑制し、結果として副作用症状を抑制した可能性が示された(図2b)。十味敗毒湯は、化膿性皮膚疾患や急性皮膚疾患などに用いられる漢方処方であり、その薬理学的作用として、エストロゲン分泌促進作用やテストステロンによる皮脂合成の

抑制作用など、尋常性痤瘡に対する効果が報告されているほか、抗炎症作用として*C. acnes*などに対する初期の炎症応答を担う、好中球やマクロファージなどのTLR2やIL-1 β 、IL-6、TNF α 、IL-8などの炎症性サイトカインを抑制することが、われわれを含めたいくつかのグループから報告されている²³⁻²⁷⁾。今回の結果より、これら十味敗毒湯による炎症性サイトカインの抑制は、MIFの抑制を介した結果である可能性も考えられる。

以上より、十味敗毒湯はアダパレンのレチノイド様作用により惹起される炎症を抑制することが示唆されたが、アダパレンの治療効果にも影響することが懸念される。しかし臨床では、痤瘡患者の寛解時間がアダパレン単独に比べ十味敗毒湯併用で半分短縮され、治療継続率の向上も認められる^{5, 14, 28, 29)}。そのため、十味敗毒湯の併用は、アダパレンの治療効果を妨げることなく、むしろ十味敗毒湯が有するエストロゲン分泌促進作用や、皮脂合成の抑制作用、MIFの抑制を介した炎症抑制作用により治療効果を増強する、相性の良い組み合わせであると考えられる。

今後、MIF抑制に到る十味敗毒湯の作用点や、アダパレンとの併用効果が得られたメカニズムを詳細に明らかにしていきたい。

図2 アダパレンと十味敗毒湯の併用による皮膚状態(仮説)



【参考文献】

- 1) 山崎研志 ほか: 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) Brown SK et al.: Acne vulgaris. *Lancet*. 351: 1871-1876, 1998
- 3) Vasam M et al.: Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. 36: 101578, 2023
- 4) Bernerd F et al.: The rhino mouse model: the effects of topically applied all-trans retinoic acid and CD271 on the fine structure of the epidermis and utricle wall of pseudocomedones. *Arch Dermatol Res*. 283: 100-107, 1991doi: 10.1007/BF00371617.
- 5) 宮井恵理子, 杉野公基: 新規外用尋常性ざ瘡治療薬 アダパレンゲル(ディフェリン®ゲル 0.1%)の薬理学的特性と臨床使用成績. *日本薬理学雑誌* 134: 37-45, 2009
- 6) Hayashi N, Kawashima K: Study of the usefulness of moisturizers on adherence of acne patients treated with adapalene. *J Dermatol*. 41: 592-597, 2014
- 7) 檜垣祐子: スキンケア製品「セタフィル」とアダパレン(ディフェリンゲル 0.1%)の併用による痤瘡および皮膚状態への影響の評価. *診療と新薬* 51: 431-438, 2014
- 8) 根本 治 ほか: 尋常性痤瘡患者を対象とした低刺激性スキンケア化粧品 NAVISION(ナビジョン)の使用試験. *西日本皮膚科* 72: 520-530, 2010
- 9) 一般社団法人 日本東洋医学会 漢方医学書籍編集委員会: 漢方医学大全. 423, 株式会社静風社, 2022. ISBN: 978-4-9911263-5-2
- 10) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯(桜皮配合)の臨床効果と作用機序. *西日本皮膚科* 76: 140-146, 2014
- 11) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果-皮疹要素別の検討-. *皮膚の科学* 10: 34-40, 2011
- 12) 遠野弘美 ほか: 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意義. *別冊BIO Clinica* 3: 124-131, 2014
- 13) 野本真由美: 難治な尋常性痤瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果-短期間高用量投与について-. *西日本皮膚科* 77: 265-269, 2015
- 14) 瀬川郁雄: 十味敗毒湯による痤瘡治療のアドヒアランス向上の試み. *phil漢方* 57: 26-28, 2015
- 15) Bernard F et al.: Comparison of gene expression profiles in human keratinocyte mono-layer cultures, reconstituted epidermis and normal human skin; transcriptional effects of retinoid treatments in reconstituted human epidermis. *Experimental Dermatol*. 11: 59-74, 2002
- 16) Babina M et al.: Retinoic acid potentiates inflammatory cytokines in human mast cells: Identification of mast cells as prominent constituents of the skin retinoid network. *Mol Cell Endocrinol*. 406: 49-59, 2015
- 17) Jung E L et al.: Epidermal Hyperplasia and Elevated HB-EGF are More Prominent in Retinoid Dermatitis Compared with Irritant Contact Dermatitis Induced by Benzalkonium Chloride. *Ann Dermatol*. 22: 290-299, 2010
- 18) 今村知代 ほか: アダパレンによる副作用症状に対する十味敗毒湯の改善効果. *医学と薬学* 73: 1017-1024, 2016
- 19) Yibo F et al.: Macrophages in acne vulgaris: mediating phagocytosis, inflammation, scar formation, and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2024, 14: 15: 1355455
- 20) Onodera S et al.: Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients: Common transcriptional regulatory mechanism between interleukin-8 and interleukin-1 β . *Arthritis Rheum*. 50: 1437-1447, 2004
- 21) Kim B-H et al.: The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development. *Toxicol Lett*. 146: 65-73, 2003
- 22) Jelena P et al.: Glioma-derived macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes mast cell recruitment in a STAT5-dependent manner. *Mol Oncol*. 8: 50-58, 2014
- 23) 道原成和 ほか: 桜皮配合十味敗毒湯のエストロゲン様作用およびエストロゲン分泌促進作用について. *医学と薬学* 76: 1449-1456, 2019
- 24) 千葉殖幹 ほか: Propionibacterium acnesに対する好中球の炎症応答に与える十味敗毒湯(桜皮処方)の効果. *医学と薬学* 73: 1265-1273, 2016
- 25) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. *医学と薬学* 73: 579-583, 2016
- 26) 千葉殖幹 ほか: 尋常性ざ瘡モデルに対する十味敗毒湯(桜皮配合)の抗炎症作用. *日本皮膚科学会雑誌* 126: 934, 2016
- 27) 金子 篤 ほか: 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の多標的作用. *新薬と臨床* 63: 1436-1447, 2014
- 28) 弓立達夫: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の有用性の検討. *医薬と薬学* 68: 1007-1012, 2012
- 29) 乃木田俊辰: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯内服とアダパレンゲル0.1%外用の併用療法の検討. *医薬と薬学* 67: 251-256, 2012