

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2014年4月10日放送

「第31回日本美容皮膚科学会③

シンポジウム 2-2 ニキビ治療最前線」

虎の門病院
皮膚科部長 林 伸和

はじめに

皆様こんばんは。虎の門病院皮膚科の林伸和です。本日は「ニキビ治療最前線」というタイトルで、痤瘡のガイドラインに沿った併用療法と維持療法、臨床現場で問題となっているアダパレンの副作用に対する対処のコツについてお話します。さらに、化粧品として使用可能になったアゼライン酸や、現在臨床試験が進んでいる過酸化ベンゾイルについても触れたいと思います。

アダパレンの併用療法・維持療法

2008年にアダパレンが承認され、時を同じくして日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドラインが策定されました。ガイドラインの要約ともいえる治療アルゴリズムでは、痤瘡の症状の主体が面皰の場合にはアダパレンを使用し、炎症性皮疹（すなわち丘疹・膿疱）が主体の場合には、アダパレン、外用抗菌薬、内服抗菌薬を強く推奨しています。一方で、萎縮性あるいは肥厚性瘢痕には推奨度の高い治療法はありません。そのため、できる限り瘢痕を残さないように軽症のうちから積極的な治療を行い、さらに炎症が治まった後もアダパレンによる維持療法を継続し、再燃を回避することが望ましいと考えられます。

ガイドラインの推奨度A

アルゴリズムでの推奨度A

- ✓ 面皰、炎症性皮疹にアダパレン
- ✓ 炎症性皮疹に、抗菌外用薬
- ✓ 炎症性皮疹に、抗菌内服薬

本文(クリニカルクエスチョン)の中での推奨度A

- ✓ 軽症から中等症には、アダパレンと抗菌外用薬の併用
- ✓ 中等症から重症には、アダパレンと抗菌内服薬の併用
- ✓ 炎症軽快後には、アダパレンによる維持療法

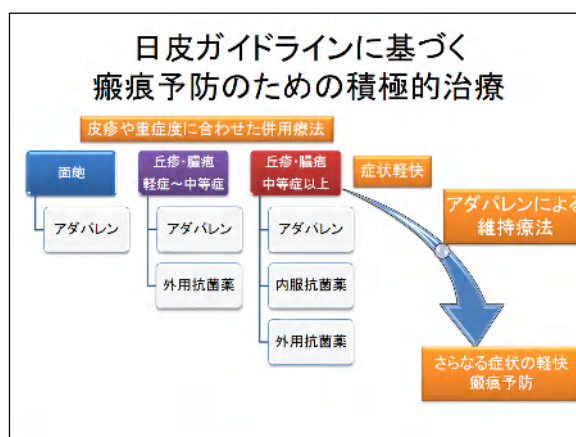
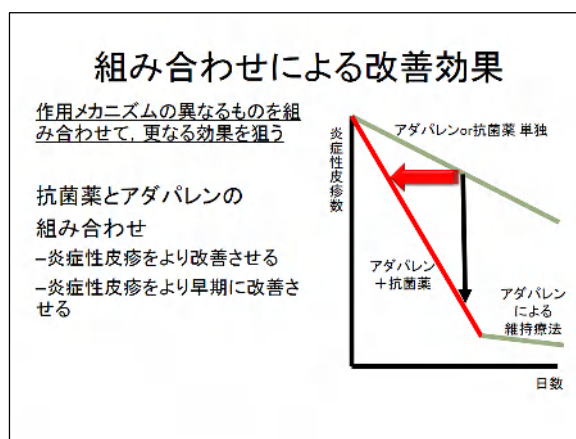
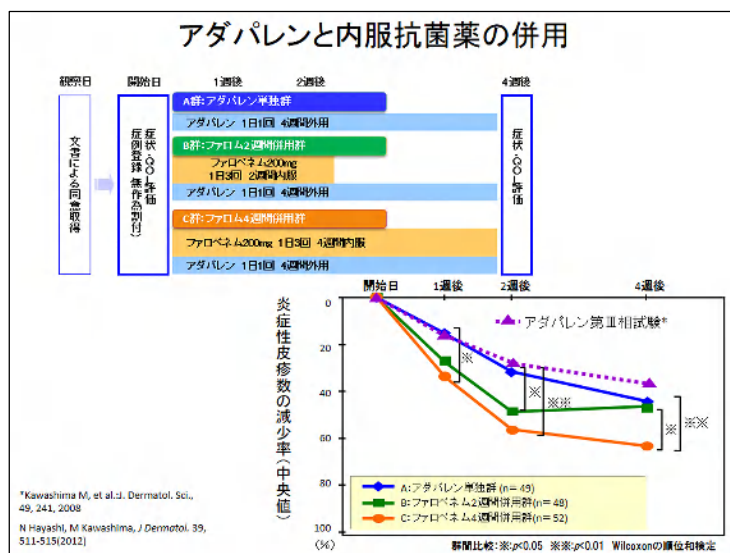
では、積極的な治療と維持療法とは何かということになりますが、その内容については、ガイドライン中のクリニカルクエスチョンに記載されています。すなわち、①炎症性皮膚疹（軽症から中等症）ではアダパレンと外用抗菌薬の併用を強く推奨する、②炎症性皮膚疹（中等症から重症）ではアダパレンと内服抗菌薬の併用を強く推奨する、③炎症軽快後にはアダパレンによる緩解維持療法を強く推奨する、となっています。いずれも推奨度はAで、強く推奨しています。したがって、積極的治療とはアダパレンと抗菌薬の併用をさし、維持療法とはアダパレンの継続使用を指します。

痤瘡の発症機序は、皮脂の分泌亢進、毛漏斗の角化異常と、*Propionibacterium acnes*（以下*P.acnes*）の増殖とそれに伴う炎症です。炎症性皮膚疹に対して、毛漏斗の角化異常に作用するアダパレンと、*P.acnes*あるいは炎症に作用する抗菌薬を併用することは、作用機序の点からも合理的です。また、炎症が軽快した後、面皰に対する治療を継続し、炎症を予防するために、アダパレンを継続することも理にかなっています。

ガイドライン策定時には、海外のエビデンスを基に推奨度を決めていましたが、その後日本においても、アダパレン単独外用とアダパレンと外用抗菌薬の併用、あるいはアダパレン単独外用とアダパレンと内服抗菌薬の併用を比較する無作為化比較臨床試験が行われ、その結果、併用療法は単独療法よりも有意に皮膚疹が改善することが検証されています。

この結果は同時に、併用療法によって、より早期に皮膚疹を改善できることも示していました。患者はできる限り早く皮膚疹が改善することを望んでいます。その望みをかなえるためにも併用療法が有効であることがわかります。

また、維持療法についても、重症度に応じた抗菌剤とアダパレンによる治療を3ヵ月間おこない、炎症性皮膚疹軽快した症例を、無治療で経過観察す



る群と、アダパレンによる維持療法を行う群に無作為に割り付けて、経過を見たところ、アダパレンによる維持療法を行った群では、皮疹はさらに改善し、無治療で経過観察している群では皮疹の再発がみられました。これらのエビデンスは、炎症性皮疹があれば症状に応じた併用療法を行い、さらに症状軽快後には、アダパレンによる維持療法を強く推奨する日本の尋常性痤瘡治療ガイドラインの妥当性を示していました。

アダパレンの副作用回避方法

さて、これまでアダパレンと抗菌薬の併用療法とアダパレンによる維持療法についてお話ししてきました。しかし、併用療法や維持療法の効果について納得していても、アダパレンは副作用の頻度が高いため、使いづらいという意見があります。そこで、次にアダパレンの副作用の回避方法についてお話しします。

アダパレンの副作用の頻度は、1年間の長期安全性試験で84%と非常に高い頻度で認められていますが、その多くは塗布部位の乾燥や不快感などの症状で、重篤なものではありません。また、臨床試験の結果からは、多くが2週間以内で軽減する一時的で軽度の副作用とされていました。海外での使用経験から、副作用に対する対処として保湿剤がよいことが知られていたため、従来から副作用が出れば保湿剤の使用を励行していました。しかし、実際の臨床の間では、副作用を恐れて勝手にアダパレンの使用をやめている患者や、一度副作用を経験すると来院なくなり、アダパレンによる治療から脱落する症例が少なくありませんでした。

そこで、アダパレン単独で開始し副作用が出てから保湿剤を開始する群と、アダパレン導入時から保湿剤を併用する群に無作為に割り付け、副作用の程度、脱落例の数、皮疹の減少率を比較する臨床試験を行いました。保湿剤としては、ノンcomedogenic試験を行い、面皰形成性がないことを確かめたうえで、低刺激性のヘパリン類似物質含有保湿剤を使用しました。その結果、アダパレン導入時から保湿剤を使用することで、脱落例が減り、アダパレンの作用を妨げていないことを示せました。

その後、乾燥肌の思春期後痤瘡に対しては、アダパレン導入時から保湿剤を指示することにより、経験的に脱落例が減った印象があります。

一方で、治療開始時から保湿剤を指示すると、保湿が治療に有効であると勘違いし、アダパレンを使用せずに保湿剤だけを塗っている患者がいます。そのような患者さんでは面皰の改善が見られません。治療に反応が悪い場合には、アダパレンの使用量を確認し、使用量が少ない場合には、保湿はあくまでアダパレンの副作用を軽減し、治療を補助するものであることを説明しておくといよいでしょう。

アゼライン酸

アダパレンの登場により日本の痤瘡治療はグローバルスタンダードに少し近づきました。しかし、アダパレン以外にも日本で未承認の国際標準治療薬は少なくありません。最近、

アゼライン酸を含有する化粧品が発売されました。アゼライン酸は作用が弱いため第 2 選択薬ですが、左右比較による無作為化評価者盲検試験で有効性が示されています。私は、アダパレンを使用しにくい患者での使用や、酒さ性痤瘡に対して積極的に使用しています。

BPO (過酸化ベンゾイル)

次に、過酸化ベンゾイル (ベンゾイルパーオキサイド: BPO) についてお話しします。BPO は、耐性菌の懸念がないという利点をもつ抗菌作用を有する薬剤です。日本では未承認の痤瘡治療薬で、臨床試験を経たうえで医薬品としての早期承認を求める請願書を日本皮膚科学会から厚生労働省に提出し、現在複数の製薬会社が導入のための臨床試験や承認申請へ向けて進んでいます。

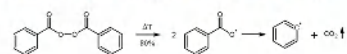
海外では痤瘡に対する抗菌薬の使用に起因する薬剤耐性菌の増加が問題となっていて、その対策として抗菌薬の単独使用を避け、BPO を推奨する動きがあります。現時点では、日本における痤瘡関連の耐性菌の出現頻度は海外に比べるとはるかに低く、臨床的に大きな問題とはなっていませんが、将来の薬剤耐性菌の増加リスクを考えると、BPO は日本でも必要な薬剤と考えられます。しかし、BPO が抗菌薬よりも高い効果を持つ、あるいは難治性の痤瘡の解決方法と誤解されると、適正な治療法が普及しにくくなります。従来よりも高い治療効果を求めるのではなく、耐性菌を作らないために維持療法として長期間安心して使用できる薬剤を導入するという理解が望ましいと思います。

近年、海外ではレチノイドと BPO、あるいは抗菌薬と BPO を混合した外用薬 (合剤) が登場し、海外のガイドラインでは高く評価されています。その背景には、また、アドヒアランスの改善のために 2 種類の薬剤を塗布させるよりも 1 種類の合剤を使用する方が好ましいという考えもあります。これらの合剤についても、日本における臨床試験も進んでいます。今後、BPO とその合剤の使い方を実際の臨床の場で検証していく必要があるでしょう。

本日は、日本の尋常性痤瘡治療ガイドラインに沿った痤瘡治療と、そのカギとなるアダパレンの脱落例を減らす保湿剤の使い方、さらにアゼライン酸や過酸化ベンゾイルといっ

BPOとは？

- Benzoyl peroxide (過酸化ベンゾイル)
 - 過酸化物。
 - 漂白作用を有していて、小麦粉の製造にも使用される。
 - 水に溶けない。原末は爆発性あり。
(1990年に東京都板橋区の化学工場で爆発の事例)



- 痤瘡に有効
 - 欧米では古くから使われている標準治療の一つ
 - 痤瘡桿菌に抗菌的に作用。
 - 接触皮膚炎、刺激症状に注意。

BPOの利点と日本での対応

- 利点
 - 耐性菌の懸念がない
- 評価
 - 従来の薬剤耐性菌の増加のリスクを考えると、必要な薬剤である。
 - 抗菌薬の効き目が不十分な場合に、BPOに変更すると高い効果をしめすという明確なエビデンスはない。
- 現状
 - 2010年に日本皮膚科学会から厚生労働省に、BPOの早期に臨床試験を経た承認に関する要望書を提出。
 - 日本での承認に向けて、有効性と安全性をみるための臨床試験(治験)が進行中。
- 現時点の対応(林の私見)
 - 従来の治療よりも高い効果を求めてBPOを輸入あるいは含有化粧品として使うのは不適切。
 - 治験以外での不必要な使用によるトラブルを避け、承認後に適正な使用をするのがよいだろう。

た海外の標準治療の導入によって、日本の痤瘡治療が少しずつ進化していることについてお話ししました。今後の日本の痤瘡治療の発展にご期待ください。どうも有難うございました。