2010 年４月８日放送

第 27 回日本美容皮膚学会②　ﾗﾝﾁｮﾝｾﾐﾅｰ１「痤瘡と抗菌薬」より

「痤瘡の抗菌薬内服療法」

東京女子医科大学 皮膚科 准教授
林　伸和

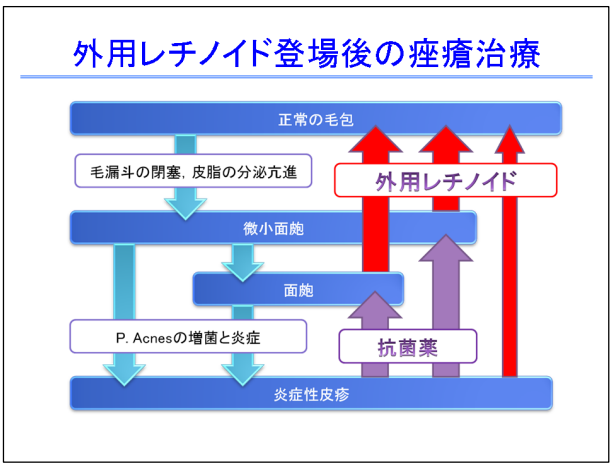
痤瘡の発症メカニズムと皮膚症状

痤瘡は，脂腺性毛包すなわち，皮脂分泌の盛んな毛包に生じます。皮脂の分泌が亢進している状態で，毛漏斗の角化異常による閉塞が生じると，皮脂が毛包内に貯留します。この状態を臨床的には面皰と呼びます。皮脂の分泌は男性ホルモンで制御されているため，性ホルモンの分泌が盛んになる思春期に痤瘡が生じます。

面皰内は，開口部が閉鎖されているため酸素が少なく皮脂が充満している状態で，嫌気性で皮脂の多い環境を好む *Propionibacterium acnes*（以下 *P. acnes*）が増えやすい環境にあります。*P.acnes* が増菌すると，炎症を生じて，非炎症性皮疹であった面皰が，炎症性皮疹すなわち丘疹や膿疱となります。さらに，炎症が進むと嚢腫や硬結へと進展し，時に陥凹性あるいは肥厚性の瘢痕を残して治癒します。

日本皮膚科学会策定尋常性痤瘡治療ガイドライン

日本皮膚科学会の策定した尋常性痤瘡治療ガイドラインでは，痤瘡治療は面皰が主体のものには毛漏斗の角化を是正する作用のあるアダパレン外用を強く推奨しています。炎症性皮疹が主体のものでは，軽症のものに対しては，抗菌薬の外用とアダパレン外用の併用を，中等症，重症では，抗菌薬の内服，外用とアダパレンの併用を強く推奨し

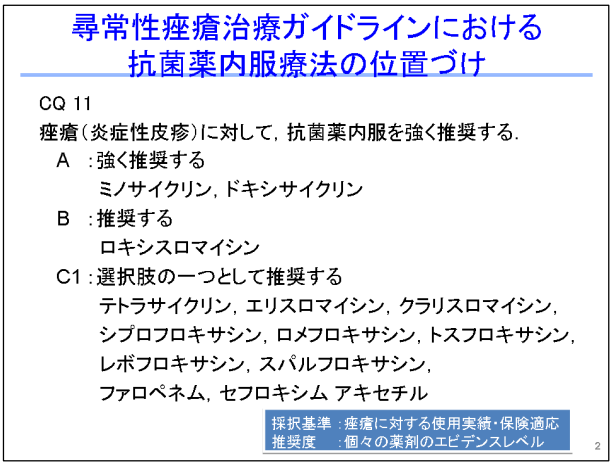


ています。また，炎症が軽快した後の維持療法にアダパレンの継続使用を強く推奨しています。炎症性皮疹と面皰を，抗菌薬とアダパレン（外用レチノイド）で治療し，その後面皰に対する治療を継続することで，性状の毛包の状態を維持しようとしています。

本日は，その中で内服抗菌薬について特に詳しくお話したいと思います。

ガイドラインにおける内服抗菌薬

ガイドラインでは，内服抗菌薬全体を総括すると，中等症以上の炎症性皮疹を主体とする痤瘡に対して，内服抗菌薬を強く推奨しています。しかし，個々の薬剤を取り上げると推奨度は微妙に異なります。具体的には，ミノサイクリン，ドキシサイクリンは推奨度 A（強く推奨する），ロキシスロマイシンは推奨度 B（推奨する），テトラサイクリン，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，シプロフロキサシン，ロメフロキサシン，トスフロキサシン，レボフロキサシン，スパルフロキサシン，ファロペネム，セフロキシム　アキセチルは推奨度 C１（選択肢の一つとして推奨する）となっています。



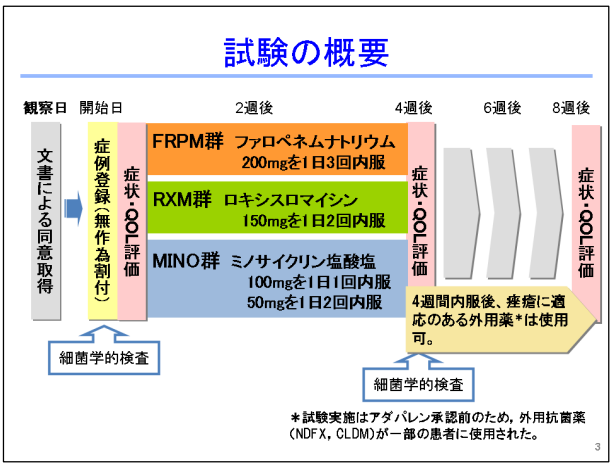
ガイドラインの中での推奨度は，エビデンスレベルによって決まっています。薬剤によってエビデンスレベルが異なるために，結果として推奨度が異なっています。このような推奨度の決定方法は，ガイドラインを作るためのガイドラインで，規定されている標準的な方法で，システマティッレビューや無作為化比較試験で有効性が確認されているものは高く評価され，症例集積のみのものは低く評価されることになります。したがって，推奨度が高いということは，効果が高いということを意味しているわけではなく，効果があることを示す信頼できる証拠を持っているということを意味しています。

日本では，痤瘡に対して頻繁に処方されていても，痤瘡に対して厳密な意味での適応を有していない抗菌内服薬が多数あり，将来の混乱を招く可能性を秘めています。日本で厳密な意味で痤瘡に適用を有しているのは，ロキシスロマイシン，レボフロキサシン，トスフロキサシン，スパルフロキサシン，ファロペネム，セフロキシム　アキセチルの 6 剤のみです。

実際に日常の臨床で痤瘡に対して良く使われている薬剤には，推奨度や痤瘡に対する適応の状態が異なる薬剤が混在しています。

無作為化比較試験

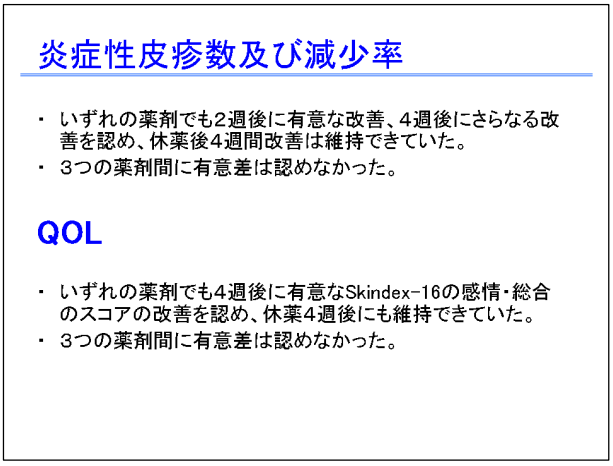
では，これらの薬剤のどれを選択すべきでしょうか。推奨度の異なる薬剤で効果の違いはあるのでしょうか。また，抗菌薬はどの程度継続すべきでしょうか。耐性菌はどうでしょうか。これらの疑問点を解決するために，日本皮膚科学会痤瘡治療ガイドラインで、推奨度 A のミノサイクリン，推奨度 B のロキシスロマイシン，推奨度 C1 のファロペネムの 3 剤を用いて 1 カ月間内服を継続して，その後 1 カ月経過を観察する無作為化比較試験を行ってみました。



対象は，痤瘡治療ガイドラインで取り上げているアクネ研究会が作成した重症度分類で中等症から重症の痤瘡患者です。数でいえば，片顔で 6 から 50 個の炎症性皮疹を有する患者ということになります。文書による同意を得た患者に，封筒法による無作為割り付けでミノサイクリン，ロキシスロマイシン，ファロペネムのいずれか一つを 1 カ月間投与し，その後 1 カ月は抗菌薬の内服を行わずに経過を観察しました。後半の 1 カ月は外用の抗菌薬を併用した例もあります。試験を行ったのは，アダパレンは発売前でしたので，アダパレン使用例は含まれていません。

150 例が登録され，その中で 24 例が不来院，同意撤回，選択基準違反，副作用などで除外され，126 名が有効性評価対象となりました。

炎症性皮疹の推移をみると，いずれの薬剤でも，開始前と比較して有意な改善を 2 週後に認め，4 週後にはさらなる改善が得られ，抗菌薬内服中止後 1 カ月でも 4 週後の状態が維持できていました。また，皮疹数，皮疹の減少率のいずれも 3 つの薬剤の間に有意な差はありませんでした。



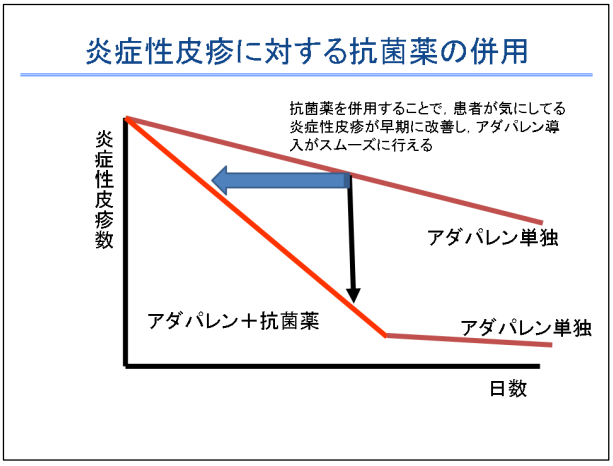
痤瘡では，特に感情面での QOL の障害が大きいことが知られています。その変化についても炎症性皮疹と同様の結果を得ました。すなわち抗菌薬内服で 4 週後に有意な改善し，内服中止後 4 週間でもその改善は維持できていました。総合的な QOL についても同様の結果でした。

副作用については，ミノサイクリンではめまいや吐き気が 2 例に見られ，投薬を中止しています。ファロペネムでは下痢が 3 例に見られ，2 例は投薬を中止していました。3 つの薬剤間で，副作用の発現率の有意差はありませんでした。
耐性菌については，ミノサイクリンでは，MIC_{90} は，0.25μg/ml で変化なく，ロキシスロマイシンでは 0.25μg/ml から＞32μg/ml に上昇，ファロペネムは，前後とも 0.06μg/ml 以下でした。MIC の高い株を分離した症例で特に効果の違いはありませんでした。

今回行った試験は，無作為化比較試験であり，ミノサイクリン，ロキシスロマイシン，ファロペネムの 3 剤に効果の差がないことを示すエビデンスレベルⅡに相当するエビデンスが得られました。また，抗菌薬の投与期間について今回行った 1 カ月間の投与は，その後の皮疹の推移をみると，妥当な投与期間であることが分かりました。ファロペネムでは耐性菌の出現が懸念されていますが，1 カ月程度の投与では耐性菌の出現は見られませんでした。

炎症性皮疹に対する抗菌薬の併用

さて，2008 年に，日本で初めてのレチノイド作用を有するアダパレンという外用剤が登場しました。この薬剤は，毛漏斗の角化を抑えることで面皰を改善します。また同時に炎症性皮疹にも有効であることが知られています。しかし，抗炎症作用は軽度で日本における臨床試験では，アダパレン単独で炎症性皮疹に対する効果が発現するには 6 週間を要していました。炎症性皮疹をより早く改善することは患者にとって重要な意義を有しています。



ミノサイクリン，ロキシスロマイシン，ファロペネムを比較した試験は，日本にアダパレンが導入される前のものでしたので，1 カ月の抗菌薬内服終了後にもアダパレンは使用されていませんが，中等症以上の炎症性皮疹を有する痤瘡患者には，抗菌薬の内服とアダパレン外用を併用して，より早期に炎症性皮疹を改善することが重要です。また，炎症性皮疹改善後には，アダパレンを維持療法として長期継続することで，炎症性皮疹の再燃が予防でき，結果的に抗菌薬の使用量が減り，最終的に耐性菌の出現頻度が下がることが期待できます。

痤瘡は，９０％以上の人が経験する疾患で，青春のシンボル的なとらえ方をされている先生もいらっしゃいます。しかし，痤瘡は，思春期の主として顔面の症状であるため，

患者にとっては大きな問題であり，特に感情面での QOL を強く障害していることが知られています。また，強い炎症を生じたのちに残る瘢痕に対しては，現在も十分に満足できる治療はないため，実際には瘢痕を如何に残さないかがとても重要になります。初期治療を十分に行うことで，少しでも瘢痕が生じないようにしていただきたいと思います。