

# 第 4 4 号

出典：皮膚科診療プラクティス 文光堂  
18：ニキビ治療の技法・メトロニダゾールの抗炎症作用

2005年4月17日 第1版第1刷発行

# Dermatology Practice

【ゲスト編集】

**古川福実** [和歌山県立医科大学教授]

【常任編集】

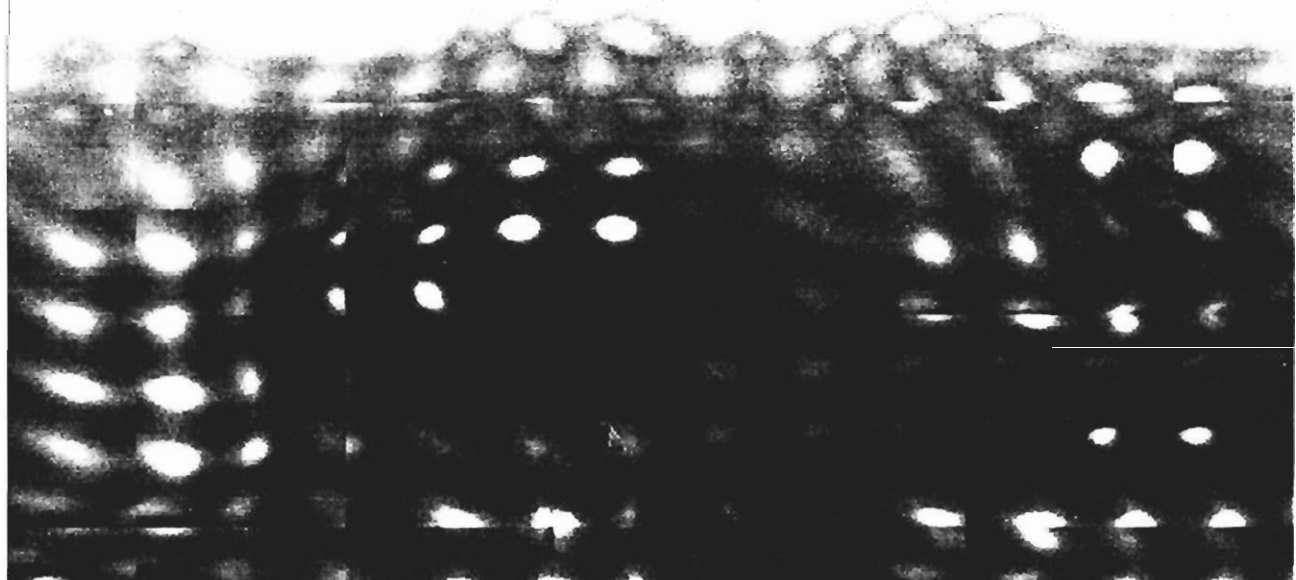
**宮地良樹** [京都大学教授]

**瀧川雅浩** [浜松医科大学教授]

文光堂

## 皮膚科診療プラクティス

# 18 ニキビ治療の技法



■執筆者一覧 (執筆順)

古川福美	和歌山県立医科大学皮膚科教授	橋本喜夫	旭川医科大学皮膚科助教授
<u>古江増隆</u>	九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授	島貫美和	山形大学医学部情報構造統御学皮膚科学分野
瓜生美樹	九州大学大学院医学研究院皮膚科学	<u>大谷稔男</u>	和歌山県立医科大学皮膚科講師
渡辺力夫	新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座皮膚科学分野	末木博彦	昭和大学医学部皮膚科教授
板見 智	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授	戸倉新樹	産業医科大学皮膚科教授
上出康二	和歌山労災病院皮膚科部長	川田 暁	近畿大学医学部皮膚科教授
中村元信	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師	上田説子	上田説子クリニック院長
西嶋攝子	関西医科大学附属香里病院皮膚科助教授	山下理絵	湘南鎌倉総合病院形成外科・美容外科部長
岡本祐之	関西医科大学皮膚科助教授	船坂陽子	神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座皮膚科学分野講師
諸橋正昭	富山医科薬科大学医学部皮膚科教授	藤田真由美	Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Colorado Health Science Center
檜垣修一	富山医科薬科大学医学部皮膚科助教授	太田智秋	新宮市立医療センター皮膚科部長
豊本貴嗣	済生会高岡病院皮膚科部長	宮崎孝夫	宮崎クリニック院長
<u>宮地良樹</u>	京都大学大学院医学研究科皮膚科学教授	林 寛子	富士森形成外科医院
黒川一郎	三重大学医学部皮膚科講師	小林敏男	青山・小林クリニック院長
<u>赤松浩彦</u>	藤田保健衛生大学医学部皮膚科助教授	森田明理	名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学教授
山本有紀	和歌山県立医科大学皮膚科講師	上尾礼子	名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学
林 伸和	東京女子医科大学皮膚科講師	堀口裕治	大阪赤十字病院皮膚科部長
松田真弓	まゆみ皮膚科クリニック院長	伊藤泰介	浜松医科大学皮膚科学
戸佐真弓	まゆみクリニック院長	橋爪秀夫	浜松医科大学皮膚科学助教授
白濱茂穂	聖隷三方原病院皮膚科部長	森田栄伸	島根大学医学部皮膚科学教授
金原彰子	りんくう総合医療センター市立泉佐野病院皮膚科医長	千貫祐子	島根大学医学部皮膚科学
松村由美	京都大学大学院医学研究科皮膚科学	松本義也	愛知医科大学医学部皮膚科教授
小林美和	産業医科大学皮膚科	津嶋友央	静岡市立静岡病院皮膚科
坂本泰子	藤枝市立総合病院皮膚科科長	田邊 洋	金沢医科大学環境皮膚科学講師
小林美咲	小林皮膚科医院院長	山崎 修	岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学
早川律子	第一クリニックアレルギー・皮膚科院長	柳原 誠	金沢医科大学環境皮膚科学教授
杉浦真理子	第一クリニックアレルギー・皮膚科スキンサイエンスセンター長	相澤 浩	相澤皮膚科クリニック院長
川島 真	東京女子医科大学皮膚科教授	杉浦久嗣	滋賀医科大学皮膚科講師
三橋善比古	山形大学医学部情報構造統御学皮膚科学分野助教授	清 佳浩	昭和大学藤が丘病院皮膚科助教授
阿部優子	山形大学医学部情報構造統御学皮膚科学分野	古川冨紀子	静岡県立総合病院皮膚科医長

【トピックス】

# 欧米のアクネ治療ガイドライン(レビュー)

瓜生美樹・古江増隆<sup>〔九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野〕</sup>

1988年にアメリカで妊娠可能年齢期の女性に対するイソトレチノイン処方ガイドラインが発表されて以来<sup>1)</sup>、1990年に米国で<sup>2)</sup>、1999年に南アフリカ<sup>3)</sup>とフランス<sup>4)</sup>で、2000年にカナダ<sup>5)</sup>で、2002年にはドイツ<sup>6)</sup>でアクネ治療のガイドラインが発表された。ケミカルピーリングのガイドラインは米国で1995年に<sup>7)</sup>、イソトレチノインの使用ガイドラインは英国では1992年に<sup>8)</sup>、南アフリカでは1997年に<sup>9)</sup>発表された。各国にはアクネ治療に関するワーキンググループが存在し、新しい治療法のガイドラインの作成や、世界中の研究報告をもとにガイドラインの見直しなどを行っている。

アクネおよびアクネ瘢痕の症状・外見は整容的な要素が強いため、他人からの印象を左右し就職難や自殺につながるとされ、精神社会的な影響が問題となっており、アクネの評価と瘢痕の診察が重要視されている<sup>9)</sup>。

## ■一般的な取り扱いガイドライン

欧米では重症度に応じて治療方針が変わるが、その判定基準に瘢痕形成を伴うかどうか重要視されている点と、重症のアクネに対して日本の厚生労働省では認可されていない薬剤が積極的に使用される点が特徴的である。個々の症例にあった治療を行うべきであるが、患者に対して、治療による副作用に関する情報を伝え、治療によって急速に改善するわけではないことなどを理解させることも治療の成否に影響する。

洗顔料については、皮膚のpHを上げる石鹸よりも合成洗剤系の洗浄剤のほうがアクネに悪化刺激を与えない。抗菌効果のあるものは軽症のアクネ治療に初期段階ケアとして併用し、他の治療後の状態を維持するうえで選択肢として考慮されるものである<sup>10)</sup>。

化粧品については、英国の研究ではアクネとの関連性はみられなかったが<sup>10)</sup>、南アフリカのガイドラインではwater-baseやoil-freeの製品が好ましいとして

いる<sup>3)</sup>。化粧で隠すこともよいが、なかには整髪料に含まれる鉱物油など、comedogenicな化粧品があることも知っておかなくてはならない。

その他、アクネに影響を及ぼす因子としては薬剤・月経前の一時的増悪・発汗・精神的負荷・職業などがあげられているが、食事の影響は科学的根拠がないとされている<sup>1,3)</sup>。日光曝露については改善・悪化の両方の意見があり、統一された見解はない。

アクネの重症度の分類と各重症度の治療方針(図1)

1) 軽症 mild: コメドに代表される非炎症性病変のみ、もしくは炎症性病変がわずかに存在するが、非炎症性病変が主体であるもの。

2) 中等症 moderate: 非炎症性のコメド様皮疹および丘疹・膿疱に代表される炎症性病変が数箇所に存在するが、瘢痕形成を伴わないもの。

3) 重症 severe: 結節や嚢腫に代表される炎症性病変が多数あるもの。あるいは炎症性病変は少ないにもかかわらず、瘢痕形成を伴うもの。

\*非炎症性病変: コメド様皮疹, 黒色面皰(開放面皰), 白色面皰(閉鎖面皰)

\*炎症性病変: 紅色丘疹, 膿疱, 結節, 嚢腫

## ■軽症のアクネ治療方針

軽症の場合には、局所外用療法で治療可能である。外用療法は症状改善がみられずとも、通常はほぼ1ヵ月間必要である。外用剤にはレチノイド、過酸化ベンゾイル、抗生物質、アゼライン酸などが有用である。コメド主体であればレチノイド外用が、炎症性の丘疹・結節・嚢腫が主体であれば、過酸化ベンゾイルや抗生物質の外用が適している。いずれの外用薬も軽度の皮膚刺激症状がある。外用抗生物質は *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 自体を減少させないが、遊離脂肪酸を40~50%まで減少させる<sup>3)</sup>。アダパレンは他のレチノイドよりも刺激が少ないことを示唆するエビデンスがある<sup>10)</sup>。 *Pityrosporum ovale* 由来のジカル

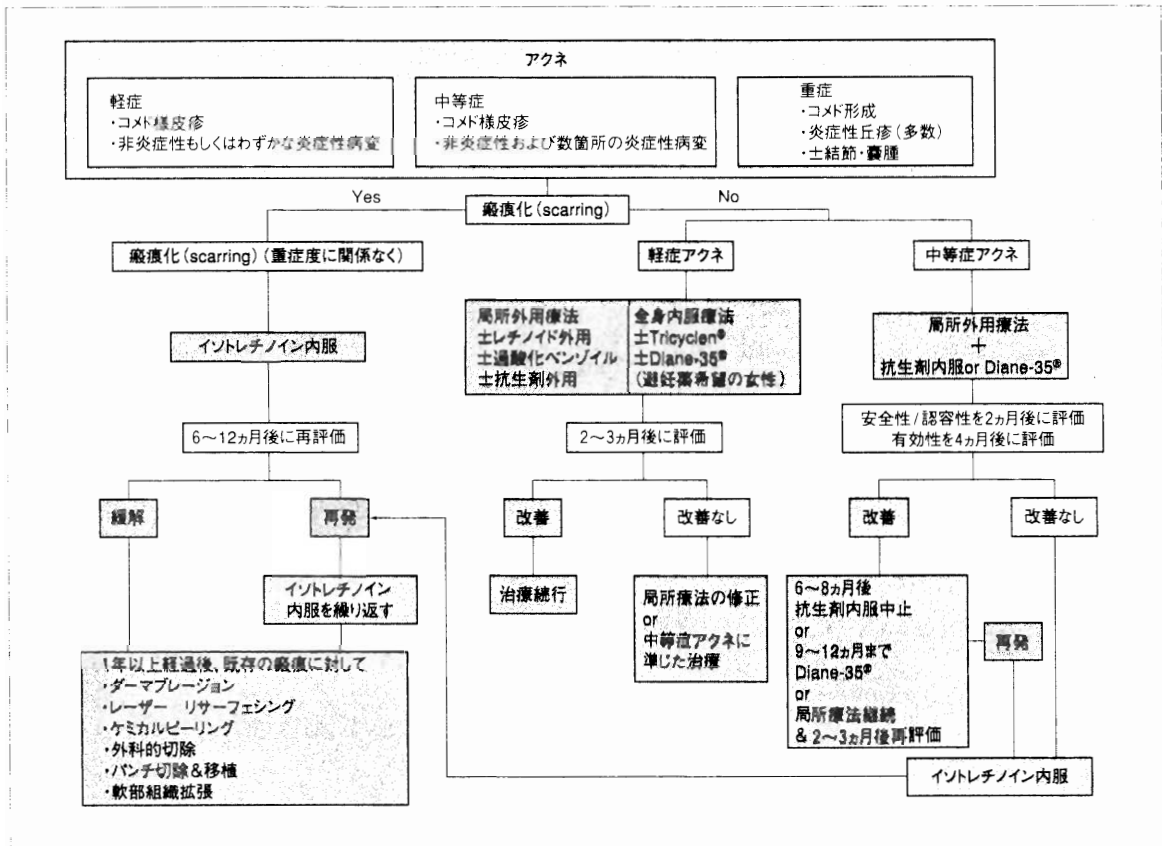


図1] カナダのアクネ治療ガイドライン (文献5)より翻訳)

ボン酸であるアゼライン酸は、軽症および中等症のアクネに効果的であり、*P. acnes* 数を減少させる。レチノイドよりも刺激が少ないが治療効果発現が緩徐である<sup>10)</sup>。同じく軽症および中等症に有効な過酸化ベンゾイルは、炎症性病変に対して抗生物質と似た活性をもっており、非炎症性病変に対してはより強い活性をもつ。濃度依存的に皮膚刺激性があり、高濃度のものは低濃度のものと効果に差がなく、刺激性が強くなるだけである。外用薬は互いに単独使用よりも併用することで効果が強くなるというエビデンスがあり、欧米で

は過酸化ベンゾイルと抗生物質の混合外用薬が製品化されている<sup>10)</sup>。イオウ・レゾルシノール・サリチル酸・ $\alpha$ -ヒドロキシ酸も軽症のアクネ治療に対して用いられている。

なお、妊娠希望がなく経口避妊薬の使用可能な女性の場合にはホルモン剤の全身内服治療も併用する。

治療開始後3ヵ月で治療評価を行い、炎症性病変の新生が減少して治療に対する満足度や治療に対する認容性(tolerability)があれば継続する。逆に3ヵ月経過しても適当な反応が認められなければ、治療方針を

変更して中等症のアクネとして治療する(図1)。

#### ■中等症のアクネ治療方針

コメドや炎症性丘疹や膿疱からなる場合、局所外用療法(軽症のアクネ治療方針に準ずる)および全身内服療法(抗生物質あるいはホルモン剤)との組み合わせで治療する。抗生物質内服療法やホルモン療法の内服治療は、安全性と認容性を2ヵ月で評価し、効果を4ヵ月で評価する必要がある。もし、炎症性の病変が続くなど、4ヵ月経っても改善がなければイソトレチノインを考慮する。改善がみられれば、抗生物質内服であれば6~8ヵ月、ホルモン剤であれば最低9~12ヵ月継続する。治療中もしくは治療終了後に炎症性病変が瘢痕形成を伴っても伴わなくても再燃するようなら、イソトレチノインを考慮する(図1)。

抗生物質の早期中止は高率に再発につながるが、消化管症状や膣カンジダ症などの副作用にも注意が必要である。欧米では*P. acnes*の耐性菌株の誘発と増加が問題となっているが、過酸化ベンゾイルの併用によって最小限にとどめることができる。

特に成人以降発症した女性で、随伴症状として月経不順あるいは卵巣嚢胞、顔面下部と下顎ラインのアクネ、脂漏と軽度の多毛症などの男性化徴候のある症例に対しては、ホルモン剤(Diane-35<sup>®</sup>など)を検討する。しかし、男性化徴候が最近出現しているのであれば、基礎疾患の存在をチェックする。抗生物質内服あるいはイソトレチノイン内服と併用した場合は効果が早い。治療を中止すると皮脂分泌率は治療前のレベルにもどり、一般的にアクネの再発を伴う。作用・副作用ともに他の経口避妊薬と同様で、内服中は避妊が必要である。抗アンドロゲン作用があり、動物実験では雄の胎児の女性化がみられたため、男性には投与できない。

#### ■重症アクネに対するイソトレチノイン治療

20年以上前から使用されているイソトレチノインはアクネの主要発症因子のすべてに対して作用を発揮する点で唯一の薬剤である。瘢痕化を予防し、皮脂分泌とコメド形成能、および*P. acnes*の定着を減少させ、直接的な抗炎症作用をもつ。薬価が高く、抑うつなどの種々の副作用が問題になっているが、再発性・難治性アクネの治療においては他の薬剤では長期にわたる投与が必要であり、比較的早期に緩解に持ち込めるイソトレチノインの使用は費用対効果が高いとされる。

主な副作用として皮膚や粘膜の乾燥・関節痛・血中コレステロール値や中性脂肪値の上昇、肝酵素の上昇・うつ病などがある。他に暗順応の減少や頭蓋内圧亢進などの報告もある。臨床検査を月に1回行うことが推奨されており、1997年にWilloughbyとRosenthalは合理的な検査のガイドラインを改良作成した<sup>11)</sup>。イソトレチノインは催奇形性があり、治療中と終了後1ヵ月は避妊をすることを確実にするためpregnancy prevention programに基づいてカウンセリングを受けることになっている。処方先に先立って、副作用と上手な使用方法について患者に説明をする必要があるため、製薬元業者が医師向けにS. M. A. R. T. (the System to Manage Accutane Related Teratogenicity)プログラムを作成するなど、工夫がなされている。

未治療のアクネや不完全な治療によって色素沈着を含む瘢痕化や心理社会的および情動的ショック(特にうつ病)、雇用のチャンスを逃すという結果を招くことを考え、治療の有効性と上記副作用とのバランスを考慮する必要がある。

適正用量は各ガイドラインで推奨されている用量があり、高率(90~95%)に初期治療終了後には臨床的に病変が消失して改善する。

発症要因の種類にもよるが、1クルールの治療後に再発する例では、緩解期間をのばし、瘢痕形成を避ける

ために、抗生物質の全身投与を行うよりも再度イソトレチノイン治療を検討する。

瘢痕があるが、イソトレチノインが内服できないあるいは希望しない症例では、中等度で瘢痕を伴わないアクネと同じ方法で治療を行う。

#### ■理学療法

併用療法として種々の理学療法が行われている。トリクロロ酢酸 trichloroacetic acid (TCA) や  $\alpha$ -ヒドロキシ酸 alpha-hydroxy acid (AHA) などを用いたケミカルピーリングについてのガイドラインは米国のものである<sup>7)</sup>。コメドの圧出や、囊腫や結節内へのステロイド局注、囊腫への電気焼灼や凍結療法なども行われる。英国では局所光線療法 (photodynamic therapy) についてのガイドラインが2002年に発表され<sup>11)</sup>、皮脂分泌量と *P. acnes* の減少および皮脂腺の縮小が認められている。軽症～中等症アクネに対する治療の選択肢として期待されている。

#### 文献

- 1) Pochi, PE et al : Guidelines for prescribing isotretinoin (Accutane) in the treatment of female acne patients of childbearing potential. Acne Subgroup, Task Force on Standards of Care. J Am Acad Dermatol 19(5 Pt 1) : 920, 1988
- 2) American Academy of Dermatology : Guidelines of care for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 22(4) : 676-680, 1990
- 3) Acne management guideline, 1999. South African Medical Association -Dermatological Society of South Africa Working Group. S Afr Med J 89(9 Pt 2) : 1024-1034, 1999
- 4) Systemic treatment of acne : recommendations. The French Agency of Sanitary Safety of Health Products. Ann Dermatol Venereol 126(3) : 233-234, 1999
- 5) Maddin, WS et al : Treatment of acne vulgaris and prevention of acne scarring : Canadian consensus guidelines. J Cutan Med Surg 4(suppl 1) : S2-13, 2000
- 6) "Acne and its subtypes" guideline. Hautarzt 53(5) : 332-337, 2002
- 7) Guidelines of care for chemical peeling. J Am Acad Dermatol 33 : 497-503, 1995
- 8) Layton, AM et al : Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. J Am Acad Dermatol 27(6 Pt 2) : S2-7, 1992
- 9) Isotretinoin (Roaccutane) usage — a South African consensus guideline. National Dermatology Working Group. S Afr Med J 87(10 Pt 2) : 1410-1413, 1997
- 10) Williams, H et al : Evidence-based Dermatology, BMJ Books, BMA House, London, 87-114, 2003
- 11) Willoughby, JS et al : Monitoring isotretinoin therapy in acne : rational use of laboratory tests. J Cutan Med Surg 2 : 72-77, 1997
- 12) Morton, CA et al : Guidelines for topical photodynamic therapy : report of a workshop of the British Photodermatology Group. Br J Dermatol 146(4) : 552-567, 2002

## 3. 炎症性ニキビはなぜできる？

赤松浩彦 [藤田保健衛生大学医学部皮膚科]

### 理解のためのエッセンス

- 炎症惹起過程においては *P. acnes* が重要視されている。
- *P. acnes* の産生する好中球遊走化因子により、好中球は毛包に集積する。
- *P. acnes* の産生する細菌性リパーゼにより、皮脂中の中性脂肪は加水分解され遊離脂肪酸が産生される。
- 毛包壁の刺激、破壊の惹起には主に好中球由来活性酸素と遊離脂肪酸が関与している。

### はじめに

痤瘡は脂腺性毛包をおかす慢性炎症性疾患で、主として思春期に発症し、顔面、胸背部などに毛孔に一致して皮疹が認められる。

皮疹は大きく二つに分類することができ、一つは炎症を伴わない皮疹である面皰であり、もう一つは炎症を伴う皮疹である赤色丘疹、膿疱などである。

肉眼的な痤瘡の初発症状は面皰である。面皰には2種類あり、正常皮膚色の小さな盛り上がりとしてみられる、毛孔が閉鎖している閉鎖面皰(白ニキビ)と、閉鎖面皰内の内容物が次第に増加してきて、毛孔が開放され、内容物が顔を出し、黒色の固まりとしてみられる開放面皰(黒ニキビ)がある。この面皰に炎症反応が加わってきた状態が

赤色丘疹であり、この赤色丘疹がさらに進展した状態が膿疱である。赤色丘疹は毛孔に一致した皮膚色から紅色の円錐形の小丘疹であり、膿疱は表在性の紅暈を有する小膿疱である。膿疱より炎症がさらに深部に進行していくと、硬結、嚢腫となっていく治癒後に瘢痕を残すこととなる。

以上の臨床経過から理解できるように、痤瘡の病態は大きく二つの段階に分けることができる。第一段階は面皰形成、すなわち非炎症期であり、第二段階は炎症期である。本稿ではこのうちの炎症期について、その発症機序を解説したい。

### I. 以前からの考え方

炎症惹起過程においては、*Propionibacterium acnes* (以下 *P. acnes* と略す) が重要視されている。通性嫌気性桿菌である *P. acnes* は、代表的な毛包内の常在菌であり、好脂性であるため、脂質が多く存在する部位に生息することが知られている。毛包管内に皮脂が貯留した面皰は、*P. acnes* にとって格好の生息条件であり、*P. acnes* の菌数は増加する。*P. acnes* の産生する酵素、特に細菌性リパーゼは、皮脂中の中性脂肪を加水分解し遊離脂肪酸を産生する。この遊離脂肪酸や *P. acnes* が産生する細胞外炎症誘発物質であるプロテアーゼ、ヒアルロニダーゼ、さらに *P. acnes* が産生した好中球遊走化因子によって毛嚢に達した好中球がライソソーム酵素を放出することなどにより、毛嚢壁の刺激、破壊が惹起されると考えられている<sup>1)</sup>。



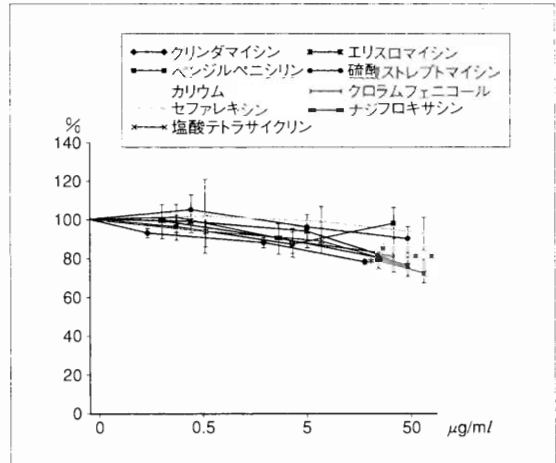
## II. 近年の考え方

食細胞由来の炎症メディエーターとしての活性酸素 reactive oxygen species (以下 ROS と略す) が近年注目されている。ROS は本来、侵入異物の融解など自己防衛の目的で好中球などの食細胞から産生されるものであるが、侵入異物の過度な刺激や反復により食細胞の ROS の過剰生産を招き、食細胞外にも多量の ROS が放出され、生体に不利な組織障害 (auto-oxidative damage) をもたらすことがある。一方、生体にはこの酸素毒性に対する防御機構、例えば superoxide radical anion (以下  $O_2^-$  と略す) に対しては酵素 superoxide dismutase が存在し、ROS による過剰な反応を防いでいる。この両者の動的バランスが崩れたときに、組織障害が惹起されると考えられる<sup>2,3)</sup>。皮膚科領域においても、好中球由来 ROS の増産が病態にかかわる炎症性皮膚疾患として、乾癬、ベーチェット病などが報告されている<sup>4,5)</sup>。では瘡癤についても炎症惹起過程に好中球由来 ROS が関与しているのであろうか。その点について、われわれの知見を中心に解説する。

### 1. 瘡癤治療薬剤の好中球由来 ROS に及ぼす影響

まず最初に、薬剤、特に瘡癤治療に用いられる薬剤の好中球由来 ROS に及ぼす影響について検討した。調べた薬剤は、抗菌剤であるベンジルペニシリンカリウム、セファレキシン、塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、硫酸ストレプトマイシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、ナジフロキサシン、漢方薬である荊芥連翹湯の9種類である。また ROS に関しては、好中球由来  $O_2^-$ 、hydrogen peroxide (以下  $H_2O_2$  と略す)、hydroxyl radical (以下  $OH\cdot$  と略す) の3種類の ROS について検討した。

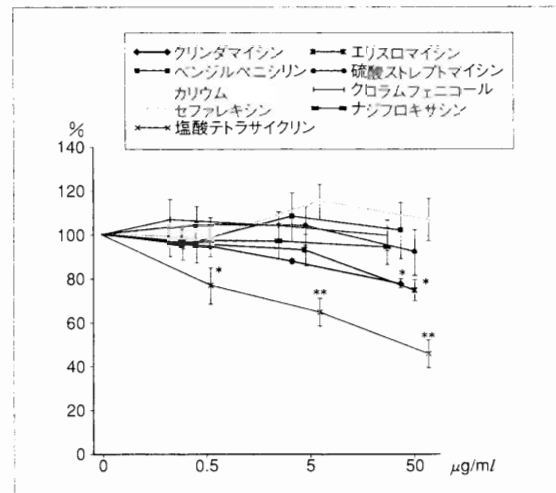
抗菌剤の好中球由来 ROS に及ぼす影響に関しては、塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシンが好中球由来  $O_2^-$  および  $OH\cdot$  を有意に抑制することが、また塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシンは、好中球由来  $H_2O_2$  も有



〔図1〕 抗菌剤の好中球由来 superoxide radical anion ( $O_2^-$ ) に及ぼす影響

塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシンが好中球由来  $O_2^-$  を有意に抑制した。

\* $p < 0.05$  by student's t-test



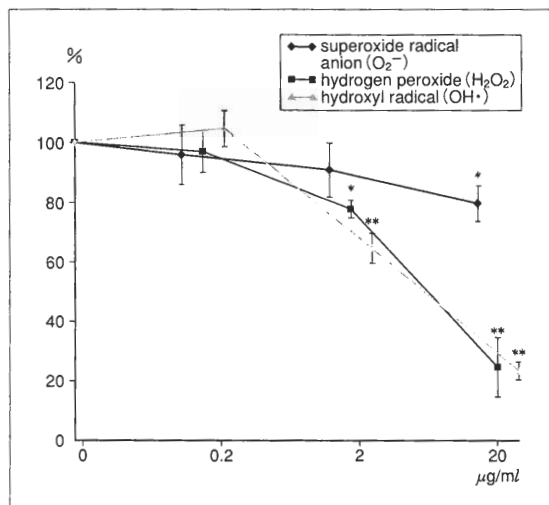
〔図2〕 抗菌剤の好中球由来 hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) に及ぼす影響

塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシンは、好中球由来  $H_2O_2$  を有意に抑制した。

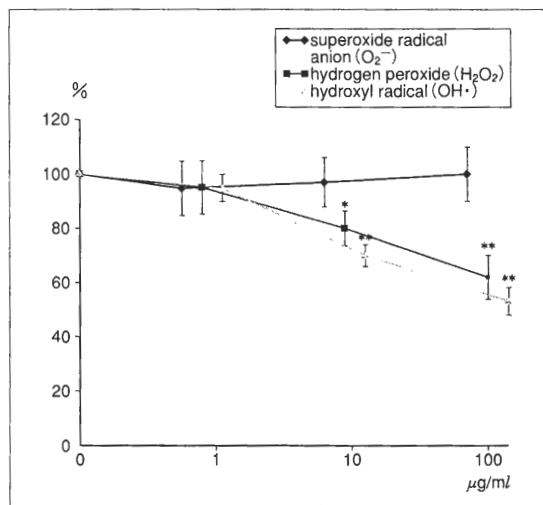
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  by student's t-test

意に抑制することが判明した。一方、他の抗菌剤は好中球由来の3種類の ROS すべてに対して有意な影響を及ぼさなかった(図1,2)<sup>6,7)</sup>。

次に、瘡癤治療に用いられる漢方薬である荊芥連翹湯の好中球由来 ROS に及ぼす影響について検討した。その結果、荊芥連翹湯は、好中球由来  $O_2^-$ 、 $H_2O_2$ 、 $OH\cdot$  の3種類の ROS すべてに対



【図3】 荊芥連翹湯の好中球由来活性酸素に及ぼす影響  
荊芥連翹湯は好中球由来の3種類のROSすべてを有意に抑制した。  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 by student's t-test



【図4】 メトロニダゾールの好中球由来活性酸素に及ぼす影響  
メトロニダゾールは好中球由来H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>およびOH·を有意に抑制した。  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 by student's t-test

して、塩酸テトラサイクリンと同等またはそれ以上の抑制作用を示すことが判明した(図3)<sup>8)</sup>。

これらの実験結果より、痤瘡治療に用いられる薬剤は他の薬剤と比較して、好中球由来ROSを有意に抑制することが判明した。このことは、痤瘡の炎症惹起過程に好中球由来ROSが関与している可能性を示唆するものと考えられる。



## 2. メトロニダゾールによる痤瘡治療

次に、主に産婦人科領域でトリコモナス症の治療に用いられる抗原虫薬であるメトロニダゾールについて検討した。メトロニダゾールは、皮膚科領域では酒皰の治療に用いられ、その有効性が報告されている<sup>9)</sup>。またその作用機序として、メトロニダゾールの好中球由来H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>およびOH·に対する抑制作用が考えられている(図4)<sup>10,11)</sup>。そこで炎症性皮疹を有する痤瘡患者をメトロニダゾールを用いて治療したところ、皮疹の軽快が認められた(図5)<sup>12)</sup>。メトロニダゾールは*P. acnes*に対して抗菌作用を有しないことが知られており<sup>11)</sup>、これらの事実は、メトロニダゾールによる痤瘡治療における奏効機序の一つとして、好中球由来ROSに対する抑制作用が関与している可能性を示唆するものと考えられる。

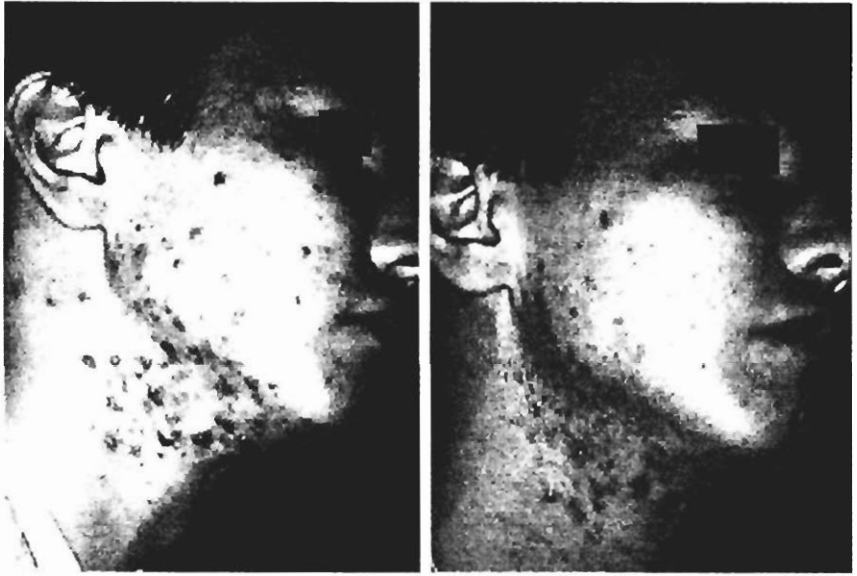
## 3. リノール酸の好中球由来ROSに及ぼす影響

次に、正常皮膚と比較して面皰では、遊離脂肪酸の一つであるリノール酸の割合が著明に減少している、というDowningらの報告<sup>13)</sup>に基づいて、リノール酸の好中球由来ROSに及ぼす影響を検討した。その結果、リノール酸は好中球由来O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、OH·の3種類のROSすべてを有意に抑制することが判明した(図6)<sup>14)</sup>。このことは、面皰では正常皮膚と比較して、好中球由来ROSを抑制するリノール酸の割合が著明に減少しているために、*P. acnes*が産生する好中球遊走化因子により毛嚢に達した好中球が産生するROSを抑制することができないため、毛嚢壁が好中球由来ROSによって、刺激、破壊されやすい状態、すなわち炎症が惹起されやすい状態にある可能性を示唆するものと考えられる。

## 4. 痤瘡患者における好中球由来ROSの産生能

最後に、痤瘡患者を重症度別、すなわち面皰型、丘疹膿疱型に分類し、好中球由来H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の産生能について検討した。その結果、丘疹膿疱型の痤瘡患者では正常人と比較して、好中球由来H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の産生能が有意に亢進していることが判明

〔図5〕メトニダゾールによる痤瘡治療  
メトニダゾールを500mg/日、  
5週間投与  
左：治療前、右：治療後。

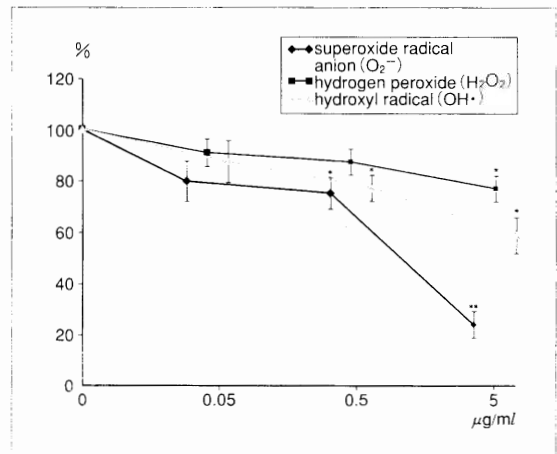


した(図7)。一方、面皰型の痤瘡患者では正常人と比較して、有意な差は認められなかった。さらに丘疹膿疱型の痤瘡患者を塩酸ミノサイクリンを用いて治療したところ、好中球由来  $H_2O_2$  の産生能は有意に減少した(図8)。これらの事実、炎症性皮疹を有する痤瘡患者では好中球由来 ROS の産生能が有意に亢進している可能性を示唆するものと考えられる<sup>15)</sup>。

以上の実験結果は、痤瘡の炎症惹起過程における毛嚢壁の刺激および破壊に、好中球由来 ROS が関与している可能性を示唆するものと考えられる。

### III. 痤瘡の病態

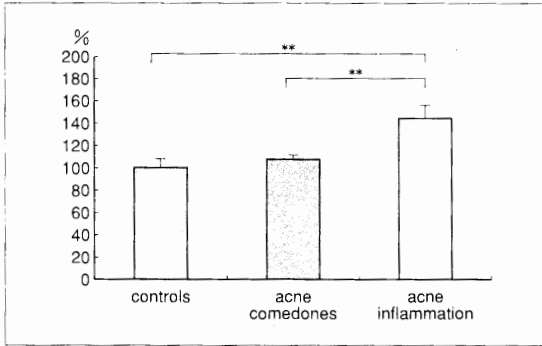
痤瘡の病態を以下に要約する。痤瘡の多くは思春期に性ホルモン、特に男性ホルモンの分泌が亢進することによって発症する。男性ホルモンは皮脂腺の機能を亢進し、脂質の生合成を増大するとともに、毛包漏斗部では角栓形成、すなわち閉塞が起り、毛包管内に脂質成分、毛包内の常在菌である *P. acnes* などの細菌、角化物質などが停滞し、痤瘡の第一段階である面皰が形成される。その際、*P. acnes* は好脂性であるため、毛包管内に脂質が貯留した面皰は *P. acnes* にとって格好の生息条件となり、*P. acnes* の菌数は増加する。



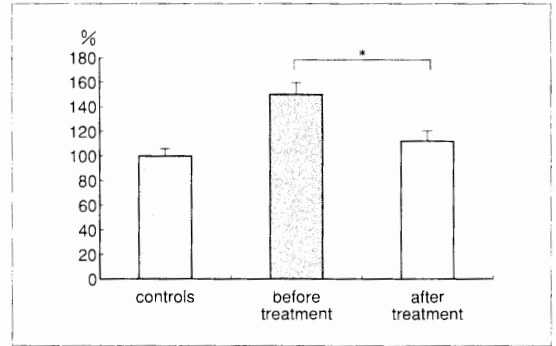
〔図6〕リノール酸の好中球由来活性酸素に及ぼす影響  
リノール酸は好中球由来の3種類のROSすべてを有意に抑制した。  
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  by student's t-test

また *P. acnes* の産生する酵素、特に細菌性リパーゼは、脂質中の中性脂肪を遊離脂肪酸に加水分解し、この遊離脂肪酸が毛嚢漏斗部の角化、また後述する炎症惹起に関与していると考えられる。

形成された面皰から赤色丘疹、膿疱、硬結あるいは囊腫化に至る炎症過程においては、最も重要なのは *P. acnes* である。*P. acnes* は細胞外炎症誘発物質である好中球遊走化因子を産生し、その結果毛包に集積した好中球が活性酸素などを放出することにより、また *P. acnes* が産生する細菌



【図7】 痤瘡患者の好中球由来 hydrogen peroxide(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)の産生能  
丘疹膿疱型の痤瘡患者では正常人と比較して、好中球由来  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の産生能が有意に亢進していた。  
\*\*p<0.01 by student's t-test



【図8】 治療前後における痤瘡患者の好中球由来 hydrogen peroxide  
(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)の産生能の変動  
丘疹膿疱型の痤瘡患者を塩酸ミノサイクリンを用いて治療  
したところ、好中球由来 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の産生能は有意に減少した。  
\*p<0.01 by student's t-test

性リパーゼ、プロテアーゼなどの各種酵素の作用により、毛包壁の刺激、破壊が惹起されると考えられる。毛包の破壊により毛包内容が周囲の結合組織に流出するとさらに炎症は進展し、この状態を放置しておくとならば炎症は癒痕治療するため、いわゆる痤瘡癢痕を残すこととなる。

おわりに

痤瘡の炎症期、すなわち炎症性痤瘡の発症機序について、われわれの知見を中心に解説した。好中球由来 ROS や遊離脂肪酸以外にも、最近ではサイトカインやメタロプロテアーゼ、toll like receptors などが痤瘡の炎症惹起過程に関与している可能性が示唆されている<sup>16,17)</sup>。また炎症性痤瘡の初期には CD4 陽性 T 細胞の浸潤が認められている<sup>18)</sup>。痤瘡の発症機序は複雑であり、今後のさらなる検討が望まれる。

文献

- 1) Pochi, PE : Acne : Androgens and microbiology. Drug Dev Res 13 : 157-168, 1988
- 2) 丹羽毅良ほか : 生体の活性酸素と superoxide dismutase に関連した疾患群およびその治療について. 最新医学 39 : 339-356, 1984
- 3) 丹羽毅良 : 炎症と活性酸素. リウマチ 23 : 237-253, 1983
- 4) Sedgwick, JB et al : Increased superoxide generation by normal granulocytes incubated in sera from patients with psoriasis. J Invest Dermatol 76 : 158-163, 1981
- 5) Niwa, Y et al : Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils.

- Clin Exp Immunol 49 : 247-255, 1982
- 6) 赤松浩彦 : 尋常性痤瘡における好中球活性酸素の意義. マルホ皮膚科セミナー 123 : 24-27, 1996
- 7) 赤松浩彦ほか : clindamycin の抗炎症作用機序の検討. 皮膚科紀要 93 : 35-39, 1998
- 8) 赤松浩彦ほか : 痤瘡に対する 荆芥連翹湯の奏効機序の検討—活性酸素に及ぼす影響について—. 漢方医学 18 : 51-54, 1994
- 9) Pye, RJ et al : Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet 1 : 1211-1215, 1976
- 10) Miyachi, Y et al : Anti-oxidant action of metronidazole : a possible mechanism of action of rosacea. Br J Dermatol 114 : 231-234, 1986
- 11) Akamatsu, H et al : The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid : a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch Dermatol Res 282 : 449-454, 1990
- 12) 尾口 基ほか : Metronidazole による痤瘡の治療. 皮膚 29 : 995-1000, 1987
- 13) Perisho, K et al : Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. J Invest Dermatol 90 : 350-353, 1988
- 14) Akamatsu, H et al : Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. J Invest Dermatol 95 : 271-274, 1990
- 15) Akamatsu, H et al : Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. Int J Dermatol 42 : 366-369, 2003
- 16) Cunliffe, WJ et al : Disorders of the sebaceous glands. Textbook of Dermatology, 6th ed, Champion, RN et al eds, Oxford Blackwell Science, 1927-1984, 1998
- 17) Kim, J et al : Activation of inflammatory cytokine responses in acne occurs through toll-like receptor 2. J Immunology 169 : 1535-1541, 2002
- 18) Layton, AM et al : Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. Exp Dermatol 7 : 191-197, 1998

## 【トピックス】

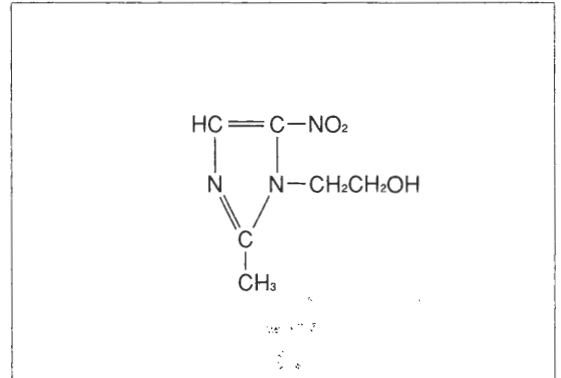
## メトロニダゾール療法

メトロニダゾールは、図1のような構造式を有するイミダゾール系合成抗菌薬で、ニトロ基が微生物により還元され、微生物のDNAの二重鎖切断などの機能障害を起こし、分裂増殖を抑制すると考えられている。トリコモナス症、アメーバ赤痢症、ランブル鞭毛虫症、偏性嫌気性菌感染症などに有効とされ、一般的な治療に反応しないピロリ菌の除菌にも用いられることがある。また、偏性嫌気性菌が、悪臭産生に密接な関係をもつことから、歯槽膿漏や歯周病に伴う口臭や癌性潰瘍に伴う悪臭に有効であることが確認されている。表1に、潰瘍を伴った乳癌の悪臭除去剤として紹介されたメトロニダゾール軟膏の調整法を示す<sup>1)</sup>。メトロニダゾールは、口腔アフタやクローン病のほか、皮膚科領域では、酒皰や痤瘡にも有効であると報告されている。

酒皰や痤瘡に対するメトロニダゾールの効果

1976年、Pyeらは、メトロニダゾールの内服が酒皰に対して有効なことをはじめて報告した。本邦では、今村ら<sup>2)</sup>が、15例の酒皰患者に、1日500~750mgのメトロニダゾールを投与し、9例が著効ないし有効であり、丘疹、膿疱、腫瘤に対しては、全例が有効以上であったと報告している。投与開始後、効果発現までの期間は、大多数の症例が2~4週であったという。

一方、Nielsenは、1983年、1%メトロニダゾール外用薬の酒皰に対する有用性を報告した。今村ら<sup>3)</sup>は、1%メトロニダゾール外用薬を27例の酒皰患者に使用し、12例が著効ないし有効であり、丘疹や膿疱を有する第II度酒皰では、9例中、6例が有効以上、効果発現までには、4~8週を要したと報告した。また、最近の海外の報告によれば、0.75%メトロニダゾール外用薬により、15週間、酒皰の治療を行ったところ、8週目までは、丘疹や膿疱に対して、ある程度の治療効果を認めたが、その後は、それ以上の効



【図1】メトロニダゾールの構造式

【表1】(悪臭を伴う潰瘍に対する)0.8%メトロニダゾール軟膏の処方と調整法

(処方)	メトロニダゾール	0.8%
	マクロゴール	30g
	マクロゴール軟膏	69.2g
(調整法)	メトロニダゾール原末を乳鉢にとり、研和・微細末とする。これにマクロゴール#400を徐々に加え均質とした後、マクロゴール軟膏を加え練合し、全質均等に調製する。	
(保存方法)	室温保存	

果を認めなかったという<sup>4)</sup>。

すなわち、内服薬と外用薬を比較すると、丘疹や膿疱によく反応するという点で共通しているが、有効率と改善速度の点では、内服薬の方が、やや優れていると考えられる。しかし、内服薬は、消化器や神経の障害、暗赤色尿などがみられることがあり、動物実験では、発癌性の報告もある。また、アルコールやアルコールを含む市販のドリンク剤などといっしょに服用すると、腹痛や、嘔吐、顔面紅潮などの症状が起きやすくなるので、注意が必要である。一般に、血液疾患のある患者や脳、脊髄に器質的疾患のある患者、妊娠3

## 大谷稔男 [和歌山県立医科大学皮膚科]

ヵ月以内の婦人には、投与禁忌である。

Dahlら<sup>5)</sup>は、テトラサイクリン系抗生物質の内服薬と1%メトロニダゾール外用薬を併用して、酒皰の症状を軽減した後、1%メトロニダゾール外用薬のみに切り替えても、症状軽減の維持が可能であると報告している。

痤瘡については、尾口ら<sup>6)</sup>が、29例の痤瘡患者に、1日375~500mgのメトロニダゾールの内服投与を行い、著効17例、有効7例、無効5例という結果を得、効果発現までの期間は1~7週(平均4週)であったと報告した。概して、嚢腫型の痤瘡に試みる価値のある治療であると考えられる。

メトロニダゾールの酒皰や痤瘡に対する作用機序として、宮地ら<sup>7)</sup>は、メトロニダゾールが、好中球由来の活性酸素の産生を抑制し、抗炎症作用を発揮する可能性を提唱した。また、赤松ら<sup>8)</sup>は、皮膚表面に常在している遊離脂肪酸であるパルミトレイン酸存在下で、メトロニダゾールの活性酸素に対する抑制作用が増強し、*P. acnes* (*Propionibacterium acnes*)のMIC値も著明に減少すると述べている。

なお、メトロニダゾール外用薬は、米国では、ガルドエルマ社などから、0.75%メトロニダゾールゲル(商品名:メトロゲル)として発売されているが、日本で

は、一部の医療機関で、院内製剤などとして調整しているのが現状である<sup>9)</sup>。メトロニダゾール内服薬についても、酒皰や痤瘡には、保険適応外である。

### 文献

- 1) 佐川賢一ほか: アドリアマイシン軟膏およびメトロニダゾール軟膏について. 月刊薬事 39: 107-111, 1997
- 2) 今村貞夫ほか: Metronidazoleによる酒皰の治療とその奏効機序. 皮紀要 81: 37-43, 1986
- 3) 今村貞夫ほか: 1% Metronidazole外用薬による酒皰の治療. 皮紀要 84: 515-519, 1989
- 4) Elewski, BE et al: A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol 139: 1444-1450, 2003
- 5) Dahl, MV et al: Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Arch Dermatol 134: 679-683, 1998
- 6) 尾口 基ほか: Metronidazoleによる痤瘡の治療. 皮膚 29: 995-999, 1987
- 7) Miyachi, Y et al: Antioxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br J Dermatol 114: 231-234, 1986
- 8) Akamatsu, H et al: The inhibition of free radical generation by human neutrophils thorough the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch Dermatol Res 282: 449-454, 1990
- 9) 渡辺力夫: 酒皰. 皮膚臨床 44: 1263-1267, 2002

皮膚科診療プラクティス

18. ニキビ治療の技法

定価 (本体 13,000 円 + 税)

2005年4月17日 第1版第1刷発行

編集 = 古川福実  
          宮地良樹  
          瀧川雅浩

発行者 = 浅井宏祐

発行所 = 株式会社 文光堂

〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7

電話 東京(03)3813-5478(営業)

東京(03)3813-5411(編集)

© 古川福実・宮地良樹・瀧川雅浩, 2005

真興社

ISBN4-8306-3438-3

Printed in Japan

本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・翻案・譲渡・データベースへの取り込みおよび公衆送信(送信可能化権を含む)に関する許諾権は株式会社文光堂が保有しています。

**JCLS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(03-3817-5670)の許諾を得てください。