

序

痤瘡は日本人の90%以上が罹患する身近な疾患で、若い患者の顔面を主体とする症状であり、炎症が消失したのちも瘢痕を残しうる。そのため、生命予後には影響はないが、患者のQOLに大きな影響を与える。13歳ごろに発症し、18歳から20歳ぐらいまで症状は再発と軽快を繰り返しながら継続し、毛包脂腺系の慢性炎症性疾患に位置付けられている。しかし、日本ではこれまで疾患として重要視されておらず、治療手段は海外に比べて30年以上遅れていた。外用レチノイドの一つとしてアダパレンが導入されて、ようやく面皰に対する保険適用のある治療法が確立したが、過酸化ベンゾイルや過酸化ベンゾイル配合剤、イソトレチノインなど、海外の標準的治療はまだ導入されていない。

一方で、痤瘡の発症メカニズムは皮脂の分泌亢進、毛包漏斗部の角化異常と *Propionibacterium acnes* の増菌とそれに引き続く炎症とされているが、角化異常や皮脂の分泌亢進の生じる詳細なメカニズムのすべてが解明されているわけではない。

本書では、痤瘡に関する疫学、発症メカニズム、日本における治療法、海外での治療法、治療と研究の最先端について、実際の経験とエビデンスに基づいて解説していただいた。治療法の工夫、培養脂腺細胞を用いた研究、自然免疫に関する発症メカニズムの研究など最新の知識も含めて、現時点での痤瘡治療のすべてを網羅できたのではないかと自負している。

痤瘡を生理的な現象ととらえる向きもあるが、実際には瘢痕を残すことのある皮膚疾患の一つである。女性誌に掲載されているような自己流のスキンケアやテレビで盛んに宣伝されている通販の化粧品では対応しきれない例が多いことを認識していただき、皮膚科専門医の先生方に重要な皮膚疾患の一つとして扱っていただきたい。そのためには、科学的な基礎研究のデータと臨床的エビデンスに基づく治療のいっそうの開発が望まれる。本書が新進気鋭の若手医師にとって痤瘡研究に興味をもつ契機となれば幸いである。

2011年11月

専門編集 林 伸和
虎の門病院皮膚科

I 頻度・性差

- | | | |
|----------------------|------------|----|
| 1. 痤瘡の疫学 | 森 悦子, 矢澤徳仁 | 2 |
| 2. 痤瘡患者の受療行動や対処方法の実態 | 二木 賢, 中川秀己 | 8 |
| 3. 痤瘡の悪化因子 | 中田土起丈 | 12 |

II 診断基準・鑑別診断

- | | | |
|--------------------------------------|-------------|----|
| 4. 尋常性痤瘡の診断のポイント | 渡辺晋一 | 18 |
| 5. 集簇性痤瘡の診断のポイント | 若林麻記子, 田中俊宏 | 24 |
| 6. 劇症型痤瘡の診断のポイント | 竹中祐子, 林 伸和 | 28 |
| Column 【症例紹介】 劇症型痤瘡 | 竹中祐子, 林 伸和 | 31 |
| 7. 酒皰の臨床 | 山崎研志 | 32 |
| 8. 酒皰の対処法 | 山崎研志 | 37 |
| 9. 新生児痤瘡の特徴と対処法 | 五十嵐敦之 | 42 |
| 10. マラセチア毛包炎の特徴と対処法 | 常深祐一郎 | 45 |
| 11. ニキビダニ症の特徴と対処法 | 常深祐一郎 | 49 |
| 12. Favre-Racouchot 症候群, 面皰母斑の特徴と対処法 | 田村敦志 | 53 |
| 13. EGFR 阻害薬による痤瘡様皮疹の特徴と対処法 | 狩野葉子 | 57 |
| Column 【症例紹介】 エルロチニブによる痤瘡様皮疹 | 狩野葉子 | 61 |
| 14. 多嚢胞性卵巣症候群とスピロラクトンによる痤瘡治療 | 佐藤克二郎 | 63 |
| Column 【症例紹介】 スピロラクトン内服による治療例 | 佐藤克二郎 | 69 |
| 15. 好酸球性膿疱性毛包炎の特徴と対処法 | 石黒直子 | 70 |
| 16. ダイオキシシン類によって生じる痤瘡 | 内 博史 | 74 |

III 病因論・病態・病理

- | | | |
|-----------|------|----|
| 17. 痤瘡の病態 | 古川福実 | 78 |
|-----------|------|----|

18. 毛嚢脂腺系の構造	伊藤雅章, 佐藤信之, 藤原 浩	83
19. 痤瘡の皮脂分泌のメカニズム	乾 重樹	90
20. 痤瘡と月経との関連	小林美和	94
21. 痤瘡の毛包漏斗部が閉塞するメカニズム	黒川一郎	97
22. 痤瘡の炎症が起こるメカニズム	赤松浩彦	103
23. 痤瘡癬痕の分類と生じるメカニズム	須賀 康	109

IV 検査

24. ニキビの重症度評価法	竹中祐子, 林 伸和	114
25. 画像によるニキビの評価法	窪田泰夫, 村上有美, 松中 浩	118
26. アクネ桿菌の菌量測定, 薬剤耐性の評価方法と値の読み方	黒川一郎, 野口雅久	122
27. ニキビ患者のバリア機能や皮脂量の評価法	菊地克子	129
28. コメドジェニック試験と微小面皰の測定法	松永佳世子	134
29. 痤瘡に関係する性ホルモンの検査と検査値の読み方	相澤 浩	137
30. QOL の評価法	檜垣祐子	142

V 治療

31. 日本皮膚科学会策定「尋常性痤瘡治療ガイドライン」の概要	林 伸和	148
32. アダパレンの使い方	谷岡末樹	155
33. アダパレンの副作用に対する対処法	谷岡末樹	161
34. アダパレン処方時の患者への説明法	林 伸和	166
35. グリコール酸によるケミカルピーリング	山本有紀	171
36. サリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリング	上田説子, 大日輝記	177
37. 外用抗菌薬の使い方	小林美和	184
38. 内服抗菌薬の使い方	山崎 修	189
39. 漢方薬の使い方	小林裕美	194
40. PDT 治療	下田貴子	199

Column 【症例紹介】 PDT による治療例	下田貴子	205
41. ニキビに対する光線治療	森田明理	206
42. ニキビに対するレーザー治療	河野太郎, 櫻井裕之	211
43. ニキビ瘢痕に対する海外での取り組み	須賀 康	216
44. ニキビ瘢痕に対するレーザー治療	河野太郎, 櫻井裕之	221
45. ニキビ瘢痕に対する TCA を使った治療	宮崎孝夫	226
46. ニキビに対する経口避妊薬の使い方	相澤 浩	232
47. 嚢腫性痤瘡, 集簇性痤瘡, 劇症型痤瘡に対する治療	堀口裕治	238
48. 食事指導のコツ: ニキビと食事の関係	谷岡末樹	243
49. 痤瘡患者のスキンケア	白髭由恵, 窪田泰夫	248
50. 化粧指導のコツ	白髭由恵, 窪田泰夫	255
51. 痤瘡と心身医学	檜垣祐子	261
52. 海外での痤瘡治療の現状	渡辺晋一	266

VI 臨床経過・予後

53. 耐性菌に対する対策	赤座誠文, 赤松浩彦	274
54. アダパレンが効かない場合の対処法	谷岡末樹	280

VII 最新研究からのインサイト

55. アダパレンの作用に関する最新の知見	戸倉新樹	288
56. 培養脂腺細胞から得られた最新の知見	佐藤 隆	292
57. 酒皰に関する最新の知見	山崎研志	298
58. 痤瘡治療におけるアドヒアランス: さらにコンコーダンスへ	幸野 健	303
59. 海外での最新の痤瘡治療	林 伸和	307

References		313
------------	--	-----

Index		345
-------	--	-----

32

アダパレンの使い方

アダパレンとは

- アダパレンゲル（以下、アダパレン）は、本邦初のレチノイド様作用をもつ外用薬として2008年秋に尋常性痤瘡（顔面に限る）に対して保険適用となった。同時期に公表された「尋常性痤瘡治療ガイドライン」（以下、ガイドライン）においても、推奨度Aの薬剤となっている（林ら、2008¹⁾）。

世界標準としてのアダパレン

- 2003年および2009年にアメリカ皮膚科学会雑誌に公表された痤瘡治療ガイドラインおよび総説において、「ほとんどすべての尋常性痤瘡患者にとって、外用レチノイドと抗菌薬の併用が第一選択の併用療法になる」と記載されている（Gollnickら、2003²⁾；Thiboutotら、2009³⁾）。
- 外用レチノイド全体の歴史からみると、トレチノインは1970年代から欧米で使用されており、アダパレンは1996年にアメリカのFDA（食品医薬品局）に承認されてから世界の80か国以上で使用されている。本邦の皮膚科診療にアダパレンが登場したのが2008年であるから、諸外国と比べ10年以上遅い導入であった*1。
- 導入が遅れたことには、良い面もある。諸外国ではアダパレン以外にもトレチノイン、タザロタンなどの外用レチノイドが存在するが、諸外国の多くの臨床試験により「効果が同等で、副作用が最も少ない」とされるアダパレンが、満を持して本邦に導入されたといえる。

アダパレン外用の対象となる患者

- ガイドラインでは、アダパレンは面皰および炎症性皮疹の軽症から重症まで、その使用が推奨度Aとなっている（**1**）。本邦の疫学調査によると（川島ら、2008⁴⁾）、皮膚科専門医療機関を受診する尋常性痤瘡患者のうち男性の100%および女性の99%が軽症～重症に分類されていた。つまり、本邦の尋常性痤瘡患者の99%はアダパレンが第一選択となる。

*1 日本の医療は新規治療薬に対して導入が慎重であるため、時差ぼけ（jet lag）になぞらえて“drug lag”と称されることもあるが、その代表例である。

Memo

世界の標準薬である外用レチノイドの導入が遅れた本邦では、ケミカルピーリングやレーザー治療などの代替治療法が自費診療あるいは美容医療の世界で隆盛した。

Topics

誤ったイメージに基づくアダパレンの使用

アダパレンは本邦初の保険適用を有するレチノイド外用薬であるから、推奨度の高い薬剤がいわば「黒船」のごとく現れたことになる。レチノイド外用薬の教育や経験のないまま日常診療に突如として加わったアダパレンに対して、誤ったイメージが先行し、治療に混乱を引き起こしている場面もみられる。

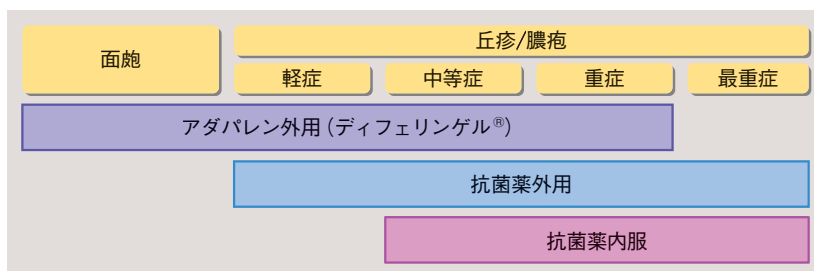
豊富な医学的エビデンスをもとに適切に使用することにより、アダパレンが痤瘡の日常診療にしっかりと根付くことが望まれる。しかし現状では、医学的エビデンスには合致しないある意味「独

自の」使用法がみられることも確かである。

以下の例はすべて、アダパレンの医学的エビデンスから標準的とはいえない使用方法である。

- ① 炎症性痤瘡のみにピンポイントで使用するように指導した。
- ② 1日2回外用して強い皮膚刺激反応が生じた。
- ③ 2週間目までに皮膚刺激症状が生じたので、使用を中止した。
- ④ 使用開始後1か月目に効果判定し、効果がないので使用を中止した。

1 本邦ガイドラインで推奨度 A の治療



(林 伸和, ほか. 日皮会誌 2008; 118: 1893-923¹⁾ を参考に作成)

- 最重症の炎症性皮膚疹に対しては推奨度がついていないが、その理由は、本邦での臨床試験において最重症患者がエントリーしていなかったからである。最重症患者にも面皰が必ず合併していること、面皰のない尋常性痤瘡はありえないことから、ほぼすべての尋常性痤瘡患者がアダパレンの対象になるといえる。
- 欧米のガイドラインにおいても、外用レチノイドの使用は尋常性痤瘡治療の first line に挙げられており、ようやく本邦においても世界標準の治療が可能になったといえる。それと同時に、皮膚科医にはアダパレンを使いこなして患者の QOL を向上させることが求められている。

アダパレンの禁忌

- 妊娠中および授乳中の患者は使用が禁忌である。これはレチノイドが一般的に有している催奇形性に配慮した注意である。アダパレンは FDA のカテゴリー C *2 に属する薬剤であり、動物実験ではアダパレンを外用

*2 「33. アダパレンの副作用に対する対処法」の項の Box を参照。

することによる催奇形性は証明されていない。

- アダパレン外用による奇形のリスクは非常に少ないとはいえ、添付文書の記載を遵守することは必須であるため、妊娠および授乳については必ず患者に確認し、アダパレン外用中に妊娠するようなら速やかに申告するように指導すべきである。

アダパレンの年齢制限

- 臨床試験のエントリー基準が12～36歳であったことから、添付文書には「12歳未満36歳以上の使用経験がない」と記載されている。
- 実臨床では、10歳頃から尋常性痤瘡を生じる患者や、40歳以上の思春期後痤瘡の患者は存在する。患者と十分にコミュニケーションをとり、インフォームド・コンセントを取得した後、アダパレンを使用することは問題ないと考えられる。

アダパレンの具体的な使用方法の概略

- アダパレンの使用方法のポイントは以下のようにまとめられる。
 - ① 1日1回1FTU（およそ0.5g）を就寝前に全顔に塗布する。
 - ② 2週間目までの刺激感には、保湿をしっかり行い乗り切る。
 - ③ 3か月継続して外用する。
- この3つのポイントは多数の二重盲検試験を経て導き出されたものであり、これらを理解し踏襲することで、アダパレンを十分に使いこなすことができる。

1日1回1FTUを就寝前に全顔に塗布

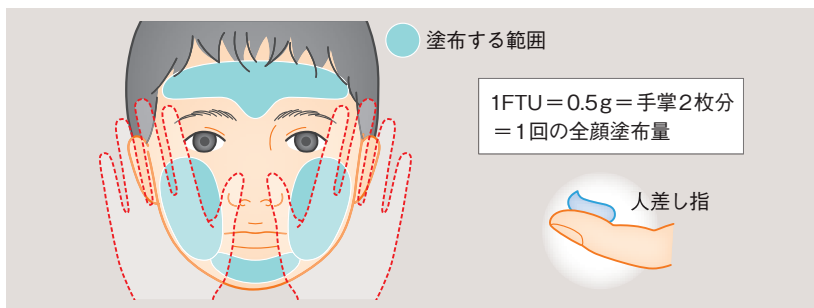
- 国内および国外の大規模な二重盲検試験はすべて同様のプロトコルで行われている。塗布量に関しては、「1日1回1FTU（約0.5g）を就寝前に全顔に塗布」することがゴールドスタンダードといえる（Kawashimaら、2008⁵⁾ (2)。
- アダパレンは紫外線に対して化合物として安定性の高い薬剤であるため、就寝前でなくても塗布可能である*³。たとえば、夜間労働に従事している患者には朝の洗顔後に塗布しても問題はない。
- 1回の塗布量は1FTUすなわち約0.5gであることから、ディフェリンゲル[®]1本（15g入り）をおよそ1か月で使い切る計算となる。

2週間目までの刺激感には、保湿をしっかり行い乗り切る

- アダパレンは comedolytic な作用をもち、表皮細胞の角化を是正する効果をもつ。そのため、使用開始後2週間で独特の皮膚刺激症状を生じる

*³ アダパレンの比較対象として使用されるトレチノインは紫外線に対して不安定であるため、夜の塗布を余儀なくされる薬剤であった。この背景もあり、二重盲検性を維持するためにアダパレンの臨床試験も「就寝前に塗布」とされてきた経緯がある。

2 アダパレンの1回塗布量の目安



ことがある。

本邦における1年間の連用試験においては、軽微なものを含めると外用開始後2週間目までにおよそ8割の患者がなんらかの刺激感を訴えた(川島ら, 2007⁶⁾。しかし、その刺激感は使用を継続することにより軽減した。また、皮膚刺激感による臨床試験脱落はエントリー患者のおよそ1%にすぎなかった。

つまり、多くの患者に刺激感が生じるものの、軽微な例がほとんどであり、連用することにより軽減するといえる。このデータをもって、2週間目までの皮膚刺激感を乗り切ることが重要だといえる。

- 皮膚刺激症状の軽減策として、上記臨床試験ではヘパリン類似物質の併用が認められていた。保険診療内でまかなうことのできる皮膚刺激症状の軽減策として、ヘパリン類似物質が勧められる。

3 か月継続して外用する

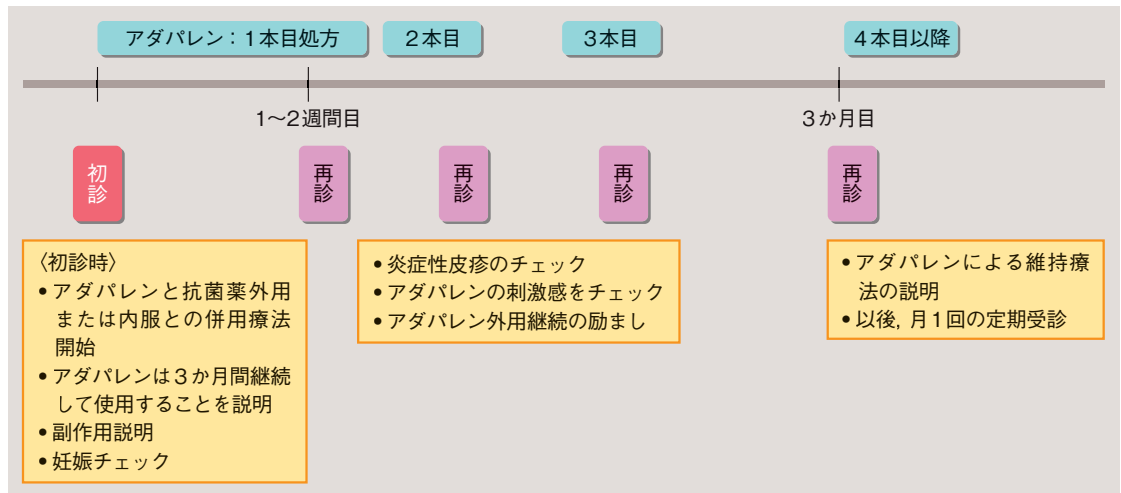
- 本邦で行われたアダパレンとプラセボの二重盲検試験において、アダパレンの非炎症性皮疹および炎症性皮疹への有効性が、諸外国の臨床試験と同様に証明された(Kawashimaら, 2008⁵⁾。ただし、その効果の発現には特徴がある。非炎症性皮疹(面皰)に対する効果の発現は速く、1か月のアダパレン外用により面皰数は半分減少する。これに対して、炎症性皮疹は1か月外用するだけではプラセボと有意差がみられず、外用後2~3か月してから明らかな効果が現れてくる。

つまり、アダパレンの主な作用である面皰改善効果が、炎症性皮疹の新生に効果を発揮してくるまでには3か月を要する。このデータをもって、アダパレンを3か月間継続して使用することが推奨されている。

アダパレンと抗菌薬の併用効果

- アダパレン単剤では炎症性皮疹に対する効果が現れるまでに時間を要するので、炎症性皮疹に対して効果発現の速い抗菌薬の併用が推奨され

3 アダパレンを組み入れた尋常性痤瘡の治療スケジュール（案）



ている。ガイドラインにおいて外用抗菌薬として推奨度 A になっているクリンダマイシンおよびナジフロキサシンは、ともに1か月間の外用により炎症性皮疹数が半数になることが臨床試験で明らかになっている。

- 病態からみても、主に毛包漏斗部の角化異常に作用するアダパレンと、*Propionibacterium acnes* に作用する抗菌薬を組み合わせることは理にかなっており、相乗効果が期待される。

アダパレンによる維持療法

- 尋常性痤瘡は慢性炎症性皮膚疾患であり、肉眼的に確認できる面皰、炎症性痤瘡の前段階として存在する微小面皰について理解する必要がある。微小面皰とは、面皰の形成初期の病理学的変化であり、肉眼では判別できない。
- アダパレンはこの微小面皰の形成を抑制する作用をもつ。つまり、アダパレンを尋常性痤瘡の緩解後に維持療法として使用することが再発予防につながる。二重盲検臨床試験においても、アダパレンを緩解導入後に外用し続けることで緩解の維持が可能であることが示されている (Zhang ら, 2004⁷⁾。

アダパレンを用いた治療計画案

- 以上のポイントをまとめて治療計画案を3に示した。アダパレンの登場前には抗菌薬を断続的に使用するしかなかった痤瘡治療において、計画的な治療が可能となったといえる。

- その要点をまとめると、「初診時から併用療法を開始」し、「2週間目までの皮膚刺激感を乗り切り」、「3か月間継続する」ということになる。

おわりに

- アダパレンは医学的エビデンスが非常に豊富な薬剤であり、皮膚科医はエビデンスに基づいて自信をもって患者に使用できる。
- エビデンスを日常診療に取り入れることで痤瘡患者に世界標準の治療を提供することができ、ひいては痤瘡患者のQOL向上にもつながると考える。
(谷岡未樹)

▶文献は巻末に収載