

第1回日本痤瘡研究会学術大会 記録集



日時：2013年2月24日(日) 9:30～12:00
会場：トラストシティカンファレンス・丸の内

Room3+4

東京都千代田区丸の内1-8-3 丸の内トラストタワーN館3階
TEL：03-6212-5211

【痤瘡基礎研究】

座長：黒川 一郎 先生（医療法人明和病院 皮膚科 部長）

講演1：培養脂腺細胞を駆使した皮脂腺機能の分子機構解明と創薬研究

演者：佐藤 隆 先生（東京薬科大学 薬学部 生化学・分子生物学教室 准教授）

講演2：痤瘡により分離される薬剤耐性菌の特徴と動向

演者：野口 雅久 先生（東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室 教授）

【痤瘡臨床研究】

座長：窪田 泰夫 先生（香川大学 医学部 皮膚科学教室 教授）

講演3：痤瘡瘢痕の分類と評価法 — 文献レビュー —

演者：谷岡 末樹 先生（京都大学大学院 医学研究科 皮膚生命科学講座 講師）

講演4：痤瘡瘢痕の治療の現状

演者：林 伸和 先生（虎の門病院 皮膚科 部長）

【巻頭言】

日本痤瘡研究会(Japan Acne Research Society、略称JARS)は痤瘡研究者の意見交換の場をつくり、痤瘡の基礎研究や疫学調査、臨床研究を推進することによって、日本の痤瘡研究を発展させ、科学的根拠のある治療法の確立とその普及に努めることを目的に2012年6月に発足しました。皮膚科医、医薬系の大学や研究所の基礎研究者のみならず、製薬会社、化粧品会社、医療機器会社などの研究開発担当者を含めた多くの分野の方々に会員として参加いただき、新しい情報を共有し、意見を交換する場を作っていきたいと考えています。

その第一歩として、2013年2月24日(日)に東京のトラストシティカンファレンス・丸の内において第1回日本痤瘡研究会学術大会を開催しました。基礎研究分野として、東京薬科大学の佐藤隆先生に「培養脂腺細胞を駆使した皮脂腺機能の分子機構解明と創薬研究」を、同大学の野口雅久先生に「痤瘡より分離される薬剤耐性菌の特徴と動向」を、臨床分野では京都大学の谷岡末樹先生に「痤瘡瘢痕の分類と評価法」をお願いし、「痤瘡瘢痕の治療」を私が担当しました。今回、その成果を広く皆様に知っていただくために記録集を作成しました。是非、日本の痤瘡研究の状況を知っていただくために、御一読いただきたいと思っております。

第2回痤瘡研究会は、森脇真一会頭のご厚意により第31回日本美容皮膚科学会の会場(神戸国際会議場)の1室をお借りして2013年8月11日(日)の午後に行うことになりました。皆様お誘いあわせの上、是非ご参加下さい。

2013年 4月



日本痤瘡研究会 理事長

林 伸和 先生

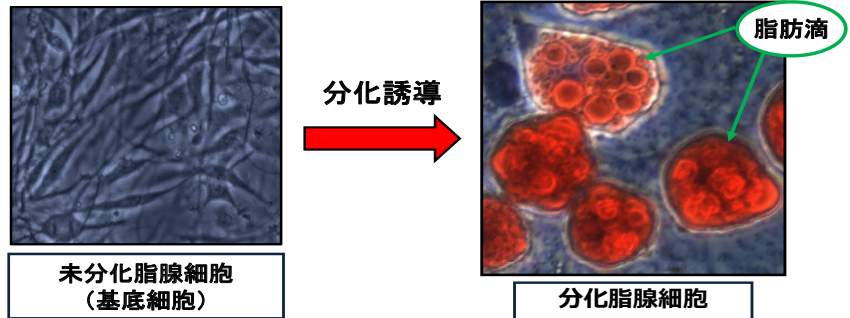
培養脂腺細胞を駆使した皮脂腺機能の分子機構解明と創薬研究



東京薬科大学 薬学部 生化学・分子生物学教室 准教授 佐藤 隆

痤瘡の発症には、皮脂腺における皮脂の過剰分泌や、好脂性の偏性嫌気性グラム陽性桿菌である *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) による炎症反応誘導などが関与している。皮脂を産生する皮脂腺に関する研究は、実験動物において *in vivo* を中心に実施されてきた。しかし、皮脂産生調節の分子機構解明には培養脂腺細胞を用いた *in vitro* モデルの確立が望まれていた。演者は、ヒト皮脂腺と形態的かつ機能的に類似したハムスター皮脂腺より継代培養可能な脂腺細胞を樹立した(図1)。このハムスター脂腺細胞において、*P. acnes* が皮脂の主成分である triacylglycerols (TGs) の生合成促進に起因して皮脂産生を増強することを明らかにした。また、痤瘡治療およびその維持療法における第一選択薬として推奨される adapalene は、ハムスター脂腺細胞において TGs 生合成のみならず細胞内における皮脂の蓄積(脂肪滴形成)をも抑制することを見出した。抗菌薬の nadifloxacin および clindamycin は、insulin またはグラム陽性菌の菌体成分である peptidoglycan (PGN) 誘導性の皮脂および prostaglandin E₂ 産生を抑制することが判明した。また、PGN を処理した脂腺細胞では、痤瘡癬痕形成への関与が示唆される

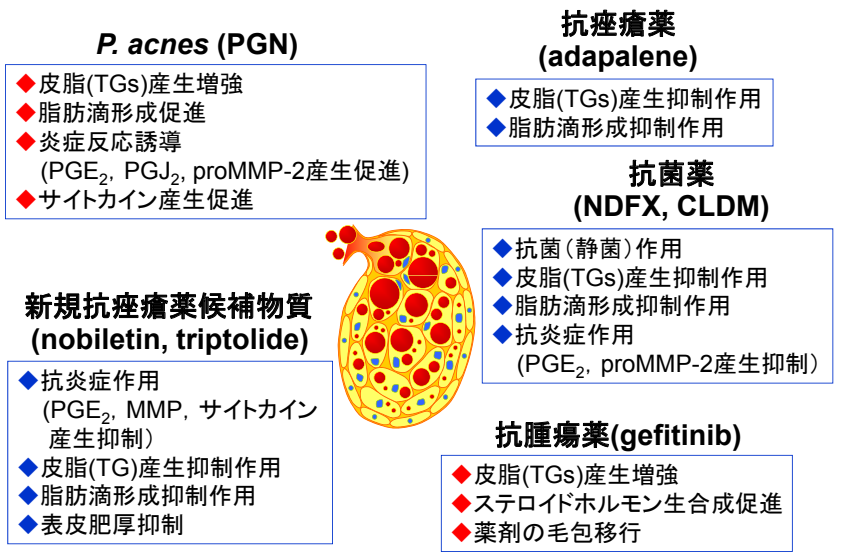
図1 ハムスター脂腺細胞の細胞特性



細胞特性

- ◆ ヒト皮脂腺と類似した組織学的形態
- ◆ EGF (epidermal growth factor) 依存的な細胞増殖活性
- ◆ 男性ホルモンやインスリン刺激による皮脂産生促進作用
- ◆ ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体依存的な皮脂産生促進作用
- ◆ レチノイン酸(トレチノイン, イソトレチノイン)による皮脂産生抑制作用

図2 皮脂腺機能異常の分子機構と新規痤瘡治療薬の開発



NDFX, nadifloxacin. CLDM, clindamycin.

promatrix metalloproteinase 2/progelatinase Aの産生が nadifloxacinにより抑制されることを初めて見出した。さらに、新規

痤瘡治療薬として皮脂産生抑制作用および抗炎症作用を併せもつ天然物由来化合物(nobiletinおよび triptolide)を発見した。一方、

*in vivo*および*in vitro*ハムスター皮脂腺モデルにおいて、抗ガン剤 gefitinibの副作用である痤瘡様皮疹の発症機構として、gefitinibの毛包内移行とそれによるステロイドホルモン合成経路の活性化に起因した皮脂の異常産生を見出した。また、同様の薬剤移行性と皮脂産生促進はそれぞれ gefitinib服用患者および培養ヒト皮脂腺細胞においても確認

された。

以上、確立した培養皮脂腺細胞を駆使した*in vitro*痤瘡実験モデルは、痤瘡の分子機構解明のみならず、その治療法開発に向けた薬剤のスクリーニングや薬効・副作用評価にも貢献するものと期待される(図2)。さらに、皮脂腺が皮脂産生・分泌のみならず種々の増殖因子やホルモンの産生器官であることから、

皮膚局所における皮膚バリアー機能調節を理解する上で皮脂腺の機能解明が重要な研究課題であると考えている。

講演2

痤瘡より分離される 薬剤耐性菌の特徴と動向

東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室 教授 野口 雅久



Propionibacterium acnes(アクネ菌)は、尋常性痤瘡(ニキビ)の増悪因子である。そのため、アクネ菌を標的としたβ-ラクタム系、マクロライド系およびテトラサイクリン系薬の経口とナジフロキサシンやクリンダマイシンなどの外用の抗菌薬を用いた治療が行われる。この内、マクロライド系経口薬ロキシスロマイシンと外用薬のクリンダマイシンは異なる抗菌薬であるが、薬剤の作用点が同じであるため、交差耐性を示す。近年、これらの薬剤耐性アクネ菌の出現・流行が大きな問題となっている。そこで、2009~2011年のクリニックと2009~2010年の大学病院における痤瘡外来患者から分離したアクネ菌と表皮ブドウ球菌の薬剤感受性の動向と耐性機構を

表1 クリニックおよび大学病院での薬剤耐性*P. acnes*の動向

抗菌薬	MIC ₉₀ (μg/ml)		耐性率 (%)	
	クリニック	大学病院	クリニック	大学病院
セフジニル	≤0.06	≤0.06	0	0
ファロペナム	≤0.06	≤0.06	0	0
ナジフロキサシン	0.5	0.5	-	-
ロキシスロマイシン	≤0.06	≥256	5.3	23.2
クリンダマイシン	0.5	128	3.5	18.8
ミノサイクリン	0.5	0.25	0	0
クロラムフェニコール	1	0.5	0	0
フシジン酸	8	8	-	-

調査期間：クリニックでは2009 - 2011年、病院では2009 - 2010年

研究した。

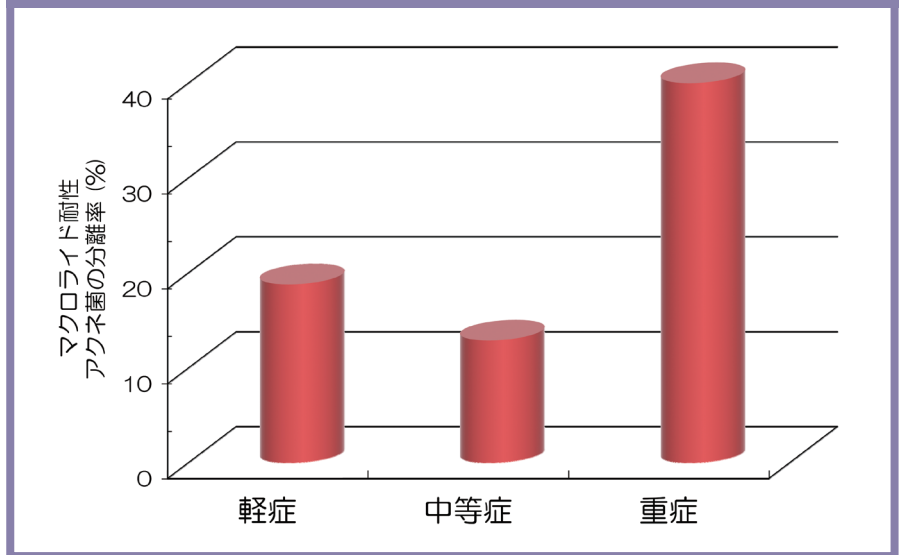
クリニックではマクロライド・クリンダマイシン耐性株が3.5%であったが、大学病院では19%と高値であった(表1)。アクネ菌と同時

に痤瘡部位から分離された表皮ブドウ球菌では、クリニックと大学病院に関係なく、多くの薬剤に耐性であった。痤瘡の重症度と耐性菌の分離率を比較したところ、重症

患者からはマクロライド耐性菌が多く分離される傾向にあった(図1)。重症の痤瘡の重症患者はクリニックよりも大学病院の方が多い。従って、痤瘡の重症化とアクネ菌の耐性化は密接に関連していることを示している。

一方、マクロライド耐性株に加えてナジフロキサシンやミノサイクリンにおいて低感受性株が分離された。そこで、これらの耐性及び低感受性の菌株について、耐性及び低感受性の機序を解析した。マクロライド耐性では、*erm(X)*による薬剤結合部位の修飾株が1株、他は薬剤結合部位の2058あるいは2059番目のAがGに変異した株であった。ミノサイクリンの低感受性株では、すべて16S rRNAに1変異が生じていた。ナジフロキサシンの低感受性株では、DNA gyraseのAサブユニットに1アミノ酸変異が認められた。したがって、アクネ菌の主な低感受性化あるいは耐性化には薬剤標的部位の変異が関わっ

図1 痤瘡の重症度とマクロライド耐性菌の関連性



ていることが明らかとなった。

薬剤耐性アクネ菌の伝播を解析するため、パルスフィールドゲル電気泳動法によってアクネ菌株の識別を行ったところ、調査したアクネ菌は耐性菌を含めてほとんどが遺伝的に異なった菌株であった。この結果は、薬剤耐性アクネ菌が流行したのではなく、患者固有の薬剤耐性アクネ菌が定着していることを示している。さらに、アクネ菌が分離された同一患者から分離

した表皮ブドウ球菌の多くはマクロライド耐性であった。アクネ菌と表皮ブドウ球菌ではマクロライド耐性遺伝子は異なるため、耐性遺伝子は伝播しない。これらの結果は、薬剤耐性アクネ菌が抗菌薬の使用により出現したことを示唆している。

したがって、耐性菌の出現・流行を抑制するためには、初期治療、的確な抗菌薬の選択、外用薬の正しい塗布など、抗菌薬の適正使用を行うことが重要であると考えられる。

講演3

痤瘡瘢痕の分類と評価法

京都大学大学院 医学研究科 皮膚科学教室 講師

谷岡 未樹



炎症性痤瘡や非炎症性痤瘡(面皰)が青春時代の一過性の病変であることが多いのに対して、痤瘡瘢痕は永続的に残存する。そして、痤瘡瘢痕は患者のQOLを低下

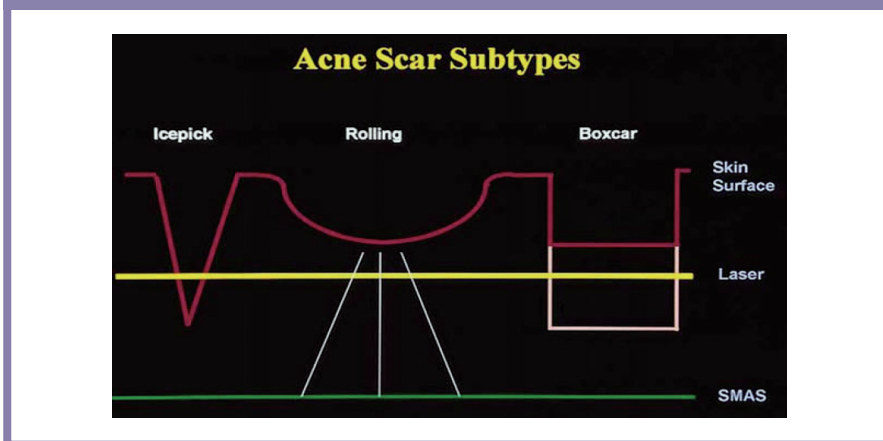
させることが明らかになりつつある。同一患者で3ヶ月間の経過観察を行った研究では、炎症性痤瘡の8.4%がice pick scarになることが明らかになっている(文献1)。そのため、

痤瘡治療のゴールは「痤瘡瘢痕を残さないこと」であり、その目標を達成するために「炎症性痤瘡に対して早期に治療介入すること」が理にかなっている。

ところが、炎症性痤瘡や非炎症性痤瘡(面皰)の重症度分類や治療アルゴリズムが確立されているのに対して、痤瘡癍痕の形態は多種多様であり、その分類や治療法は発展途上の状態である。そのため、痤瘡癍痕を客観的に分類し、適切に重症度を評価することは現在にはできない。さらに、分類法や評価法が定まっていないため痤瘡癍痕の治療法を客観的に評価することも困難となっている。

痤瘡癍痕の分類として代表的なJacobらの分類を示す(図1)。これは痤瘡癍痕を形状からV(icepick)型、U(Rolling)型、M(Boxcar)型の3型に分類している。この分類では同時にそれぞれの型に適した治療法を解説している(文献2)。特徴的なのはSMAS(superficial

図1 Atrophic acne scarの分類 (Jacob JAAD 2001)



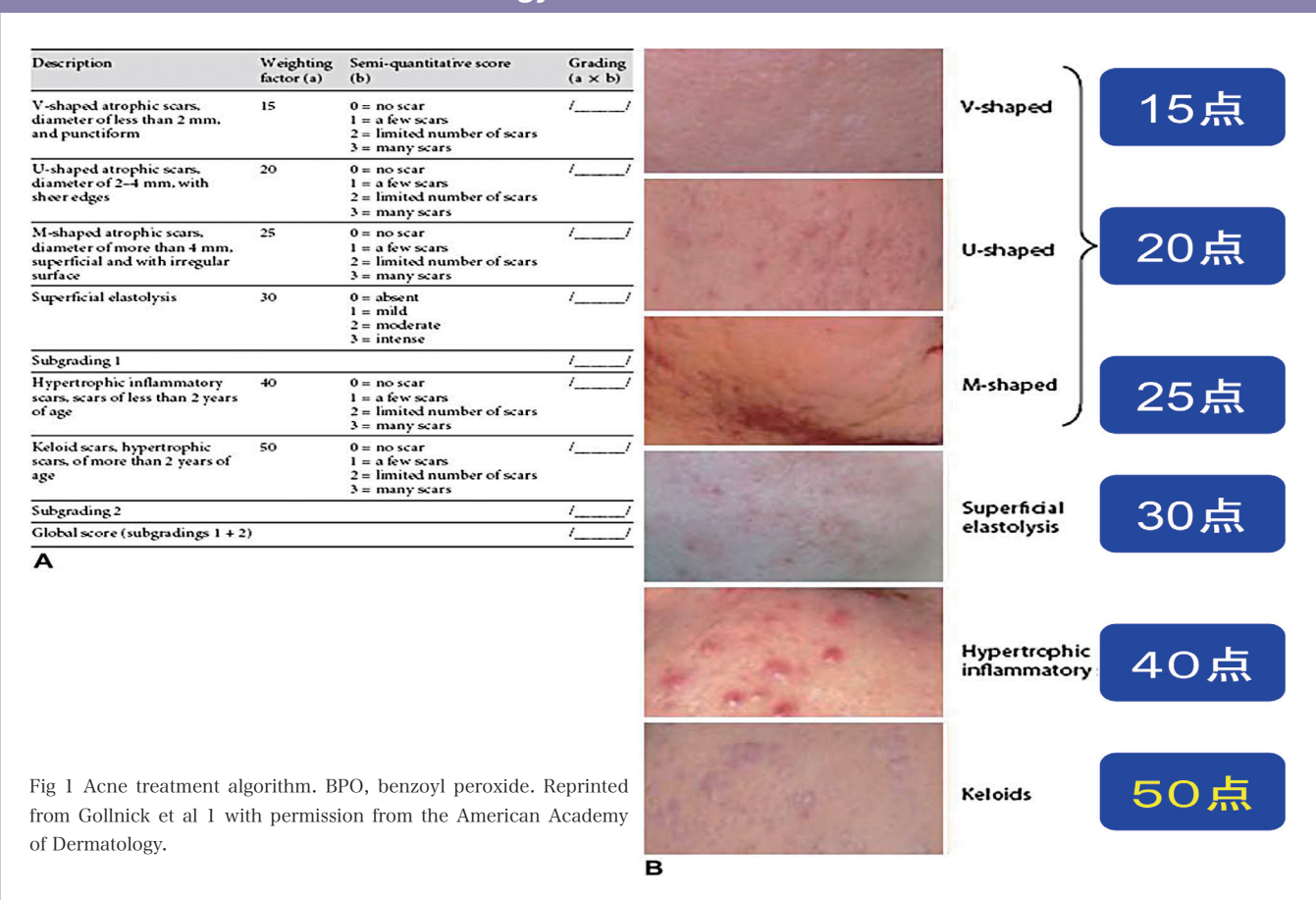
musculoaponeurotic system)に癒着しているRolling型においては皮下の癒着を切断するためにsubcisionが必要であると説明していることである。

しかし、Jacobの分類では患者間同士を比較することができない。そのため、DrenoらはJacobのVUMによる分類を踏襲するとともに

Superficial elastosis、肥厚性癍痕、ケロイドを加えてそれぞれに点数を付けることによって痤瘡癍痕の重症度を数値化しようとした。当初の報告では、数名の皮膚科医が別々に患者を評価してその数値に統計学的な有意差がないとされていた(図2)。

しかし、実臨床の現場においては

図2 ECCAの分類(Dreno Dermatology 2007)



M型とU型の区別は難しい場合が多く、この分類法では評価者によって分類や重症度の評価に大きな差が生まれる可能性があることが報告されるに至っている(文献4)。

痤瘡癍痕の客観的評価法にはレプリカ法や3D法がある。しかし、いずれの評価方法においても測定法の技術的問題、顔面浮腫の昼夜差の問題、測定部位の固定の問題、正常な毛孔と痤瘡癍痕の鑑別など

の問題が山積している。

そのため、近年の世界的な動向としては、痤瘡癍痕は形状ではなくその直径で分類し、その深さ(体積)は問わないとする簡便な分類法が提唱されつつある。本邦においては、1mmまでの小さな痤瘡癍痕(icepick型)が大多数を占める。そのため、それらの小さな癍痕をどのような客観的指標をもって評価するのかが課題である。

- 1 Do TT et al. J Am Acad Dermatol 58: 603-8, 2008.
- 2 Jacob CI et al. J Am Acad Dermatol 45: 109-17, 2001.
- 3 Dreno B et al. Dermatology 214: 46-51, 2007.
- 4 Finlay AY et al. JAEDV 2012.

講演4

痤瘡癍痕の治療の現状

虎の門病院 皮膚科 部長 林 伸和



痤瘡癍痕には、炎症後色素沈着、肥厚性癍痕(ケロイドを含む)、萎縮性癍痕(陥凹性癍痕)が含まれる。このうち、炎症後色素沈着は肌の色調が濃い人種では問題となるが、日本人では皮疹の新生をなくすことで比較的短期間で改善する。また肥厚性癍痕はトリアムシノロンの局注や切除などが適応になる。萎縮性癍痕の治療については難治である。試みられている様々な治療法の一部を海外でのガイドラインをもとに紹介する。

Punch excisionとpunch elevation、elevation、graftingは、陥凹している部位にあわせてくり抜き、自然治癒あるいは陥凹した組織を持ち上げて固定、あるいは

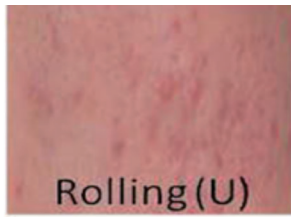
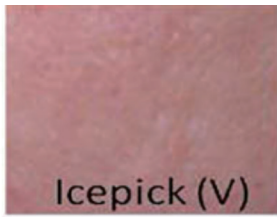
他の部位から移植する方法である。理論的には合理的だが、数が多いと局所麻酔では困難なうえ、実際の施術では完全に平らにすることはできず、最終的にやや隆起したところにはabrasionを加えるなどの修正が必要となる。

Laser resurfacing/ dermabrasionは、グラインダーで薄く皮膚を削る皮膚剥削術や、フェノールを用いた深部までのピーリングが含まれる。多数の深い陥凹性癍痕がある場合に有効な手段であるが、日本人では炎症後色素沈着が問題となる。

Spot TCA peelは、トリクロロ酢酸を用いた陥凹部のみに対して行うピーリングである。トリクロロ酢酸に接触すると、真皮まで変性

して皮表は白く変色する。数日で変性した部分は脱落して浅い潰瘍となり、同部の肉芽形成による陥凹部の平坦化を期待できる。この方法は、和歌山の宮崎孝夫先生が良好な結果を報告している。実際に我々が行った経験では、改善までに1年程度かかるが、侵襲が少なく継続して行った患者の満足度は比較的高かった。

SubcisionはNokor® Needleという特殊な針型のメス(図)を皮下に差し、前後左右に動かすことで、表面の皮膚を引き下げるアンカーとなっている線維束を切断して陥凹を改善する施術方法である。Nokor® Needleは日本では販売されておらず、日本ではSubcisionは



<p>Punch excision (deep bases)</p> <p>Elevation and grafting</p> <p>Laser resurfacing/dermabrasion (many scars close together)</p> <p>Spot TCA peel</p>	<p>Combined therapy</p> <p>Micrograft and Subcision</p> <p>+</p> <p>± Filler</p> <p>Resurfacing Microdermabrasion</p> <p>Deep – spot TCA peel</p>	<p>Shallow</p> <p>≤3mm diameter - Laser skin resurfacing</p> <p>>3mm diameter - Laser skin resurfacing ± punch elevation</p> <p>Deep</p> <p>≤3mm diameter – Punch excision</p> <p>>3mm diameter – Punch excision or punch elevation</p> <p>Fractional thermolysis (deep or shallow)</p> <p>Dermabrasion</p> <p>CO₂ laser resurfacing</p>
---	---	---

Thiboutot D et al: Am Acad Dermatol 2009; 60: S1-50.より引用

図 Nokor® Needle



行われていない。筆者も海外から輸入したものをを用いて行って見たが、侵襲は少ないものの満足できる効果は得られなかった。

Fillerを用いた治療は、陥凹部位にコラーゲンやヒアルロン酸を注射する方法である。ある程度の効果は期待できるが、いずれも吸収されるため定期的な充填が必要であり、

保険がきかず高額であることが難点である。

Fractional thermolysisは、炭酸ガスレーザーやEr-YAGレーザーなどを用いて瘢痕部に多数の小さな穴をあけ、その修復過程で陥凹を改善するメカニズムで、皮膚全体を剥脱するskin resurfacingやabrasionに比べ、ダウンタイムが少ないことが大きなメリットとなる。個人的な経験では、比較的浅い萎縮性瘢痕が集簇している場合に有効である。

瘢痕には様々な治療法があるが、実際の治療の有効性は限られている。また、瘢痕を全くなくすことは困難である。そのため、できる限り初期からの積極的な治療、すなわち

抗菌薬とアダパレンを併用した治療と、症状軽快後にアダパレンを用いた維持療法を行うことを強く薦めたい。

【研究会役員】

理事長	林 伸和	虎の門病院皮膚科部長
理事	赤松 浩彦	藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座教授
	窪田 泰男	香川大学医学部皮膚科学教室教授
	黒川 一郎	明和病院皮膚科部長
	小林 美和	産業医科大学皮膚科学教室講師
	谷岡 未樹	京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座講師
	古村 南夫	久留米大学医学部皮膚科学教室准教授
	山本 有紀	和歌山県立医科大学皮膚科准教授
監事	古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科教授
顧問	川島 眞	東京女子医科大学皮膚科教授
	宮地 良樹	京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座教授

(五十音順)

【理事会・研究会】

●第1回理事会

日時：2012年6月2日(土)

会場：国立京都国際会館 Room J

●第2回理事会

日時：2012年10月13日(土)

会場：大阪国際会議場 1102会議室

●第1回研究会

日時：2013年2月24日(日) 9:30～12:00

会場：トラストシティカンファレンス丸の内・Room3+4

●第3回理事会(予定)

日時：2013年6月14～16日開催予定

●第2回研究会(予定) 14:00～16:30

日時：2013年8月11日(日) 14:00～16:30

会場：神戸国際会議場(第31回日本美容皮膚科学会合同開催)

問い合わせ

特定非営利活動法人 皮膚の健康研究機構内
日本痤瘡研究会事務局

〒101-0047 東京都千代田区内神田1-8-9 福田ビル2階

TEL:03-3256-2575 FAX:03-6745-7678

E-mail:info@npo-hifu.net