

第5回 日本痤瘡研究会学術大会 記録集

日時：2016年8月7日（日）9:20～10:20

会場：京王プラザホテル

東京都新宿区西新宿2-2-1 TEL:03-3344-0111(代表)

(第34回日本美容皮膚科学会総会・学術大会内にて)



【 基調講演 】

講演1：日本の痤瘡治療の現状

演者：林 伸和 （虎の門病院皮膚科 部長）

講演2：日本の痤瘡治療外用薬での副作用

演者：小林 美和 （こばやし皮膚科クリニック 副院長）

【 シンポジウム 】

— にきび治療外用薬の使い分け —

座長：宮地 良樹 （滋賀県立成人病センター 病院長）

シンポジスト：Sewon Kang (Johns Hopkins大学皮膚科 主任教授)

Dae Hun Suh (Seoul大学皮膚科 教授)

黒川 一郎 (明和病院皮膚科 部長)

小林 美和 (こばやし皮膚科クリニック 副院長)

谷岡 未樹 (谷岡皮フ科クリニック 院長)

林 伸和 (虎の門病院皮膚科 部長)

お問い合わせ先

日本痤瘡研究会事務局

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院皮膚科内

TEL : 03-3588-1111

E-mail : japan.acne.research@gmail.com (担当：中島)

日本の痤瘡治療の現状



虎の門病院 皮膚科 部長 **林 伸和**

日本の痤瘡治療は海外に比べ著しく遅れていた。2008年に日本で初めてのレチノイド作用を持つ外用薬としてアダパレンが承認され、面皰に対して有効性が確立している治療が導入された。しかし、痤瘡の主な治療薬は外用抗菌薬・内服抗菌薬・アダパレンに限られていて、炎症性皮疹への治療は抗菌剤に依存するところが大きく、結果的に薬剤耐性菌が問題となってきた。日本におけるクリンダマイシン耐性痤瘡桿菌(*Propionibacterium acnes*: *P. acnes*)の検出率は2007年までは最大でも10%以下だったが、2009年・2010年に18.8%、2015年には49.1%と耐性菌の率が急速に高くなっている。ヨーロッパでは以前から50%を超えていて、薬剤耐性菌が大きな問題となっていたが、日本は悪い意味で追いついてしまった。過酸化ベンゾイル(BPO)は海外の標準治療薬の一つで、抗菌作用を示すが耐性菌の報告がないことから、薬剤耐性菌対策の要とされている。日本でも日本皮膚科学会などの働きかけもあり、2015年にBPO単剤とクリンダマイシン/BPO配合剤が承認され、2016年に薬剤耐性*P. acnes*を減らすことと、適切な維持療法を推進することを目的に掲げて、日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドラインも改訂された。

ガイドライン2016では、アルゴリズムの中で、急性炎症期は通常3か月以内とし、症状が改善すれば維持療法に移行することが明記されている。軽症の炎症性痤瘡に対して、クリンダマイシン/BPO配合剤あるいはアダパレン・外用抗菌薬併用、次いで単剤の外用を強く推奨している。ガイドライン2016作成時にはアダパレン/BPO配合剤が日本になかったため、2剤の併用として推奨度Bとなっているが、2017年に再改訂を予定している。中等

症に対しては内服抗菌薬が加わり、重症・最重症には内服薬が上位に位置し、アダパレンと内服抗菌薬の併用が最上位にある。次々と新しい薬剤が導入されたことで、海外との大きな違いは、重症例に対する経口イソトレチノインがないという点のみとなっている。

維持期にはアダパレンとBPOの2つが強く推奨されており、アダパレンとBPOの併用が推奨されている。全期間を通じたものとして、瘢痕とスキンケアを取り上げているが、いずれも推奨度の高い治療や手法はないことから、瘢痕には予防のための早期からの積極的な治療介入が大切であり、スキンケアに関しては、より質の高いエビデンスが必要と考えられる。

その後のエビデンスとして、クリンダマイシン/BPO配合剤と、アダパレンとクリンダマイシンの単剤併用を比較した試験では、4週目で総皮疹数に有意な差があり、特に炎症性皮疹には配合剤のほうが高い効果を示していた。また、アダパレン/BPO配合剤は国内データではアダパレン単独に勝っており、海外データではアダパレン、BPOの両者よりも高い効果を有しており、2016年7月4日に製造販売承認を得て、薬価収載後11月に発売された。

アダパレン、BPO、外用抗菌薬、クリンダマイシン/BPO配合剤、アダパレン/BPO配合剤が使用可能となって大幅に治療手段が増えた現在、これらの薬剤を有効性と副作用のバランスを考えながらどのように使い分けていくかが、痤瘡を扱う臨床医の一番の関心事となっている。過酸化ベンゾイル、外用レチノイドの豊富な使用経験があり、さらに各種配合剤についても先行しているアメリカと韓国の先生方のご意見を伺いたい。

日本の痤瘡治療外用薬での副作用

こばやし皮膚科クリニック 副院長 **小林 美和**



日本の主な痤瘡用外用薬にはイブプロフェンピコノールクリーム、ナジフロキサシン、クリンダマイシン、アダパレン、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン/BPO配合剤、アダパレン/BPO配合剤があり、アゼライン酸は化粧品として販売されている。

インタビューフォームによれば、イブプロフェンピコノール(スタデルム®)クリームの副作用発現率は2.41%、発疹0.87%、刺激感0.68%、痒痒0.35%でさほど高い数値ではない。ナジフロキサシン(アクアチム®)クリームの副作用の発現率は1.44%、接触皮膚炎0.12%と非常に少ない。実際の接触皮膚炎の症例報告は2例ほどで、1例は接触皮膚炎症候群であった。ローション製剤では刺激感10.6%だが、大きな問題とはなっていない。クリンダマイシン(ダラシンT®)ゲルの副作用の発現率は8.1%、痒痒5.8%、発疹1.62%である。クリンダマイシンによる接触皮膚炎は、海外でも数例とまれである。時々かゆみを訴える患者がいるが、写真に撮ってわかるような変化はみられない。ダラシンT®ローションでは、副作用発現率は14.0%、刺激感、紅斑がある。接触皮膚炎は、2013年に症例報告がある。実際の臨床経験では、刺激感の訴えは多いが、明らかな接触皮膚炎は少ない。

アダパレン(ディフェリン®)ゲルの副作用発現率は78.9%と、ほぼ8割に副作用がみられた。最も多いのが乾燥56.1%、不快感47.6%、皮膚剥奪33.5%、その他紅斑、痒痒、湿疹、痤瘡、接触皮膚炎、皮膚刺激などがあり、これらの症状を文献ではretinoid dermatitisと記載されることもある。また、BPO(ベピオ®)ゲルの副作用発現率は43.7%で、皮膚剥奪18.6%、刺激感14.0%、紅斑

13.8%、そのほかに乾燥、接触皮膚炎である。接触皮膚炎が約3%みられるのが、BPOの特徴である。アレルギー性接触皮膚炎と刺激性接触皮膚炎の両者を認め、その区別は時に困難である。

クリンダマイシン/BPO配合剤(デュアック配合ゲル)について、副作用発現率は30%で、乾燥、接触皮膚炎、紅斑、皮膚剥奪、痒痒がみられている。化粧品に含有されていたBPOで感作されたと考えられる症例では、塗布開始翌日から紅斑が出現した。また、BPO外用治療で寛解後、休業して3か月ぶりに外用した症例も、外用再開翌日に浮腫の強い紅斑が出現し、いずれもアレルギー性の反応と考えた。アダパレン/BPO配合剤(エピデュオ®ゲル)では、副作用発現率は10.8%、皮膚刺激、疼痛、アレルギー性皮膚炎がみられた。Retinoid dermatitisとBPOによるアレルギー性接触皮膚炎の両者が起こりうる。アゼライン酸クリームは副作用の発現率が高いと報告されているが、ほとんどが刺激感であり、実臨床では問題とならない副作用である。

ローション基剤はクリーム剤に比べ刺激を感じる患者が多い。また、アダパレン・BPOを含有する外用薬は刺激を感じる患者が多い。これを考えるとアダパレン/BPO配合剤が発売されたときには副作用対策が一つの課題になる。副作用のなかではBPOによるアレルギー性接触皮膚炎が最も懸念されるが、アレルギー性接触皮膚炎に関する文献は少なく、シンポジウムで実際の対策を伺いたい。

— にきび治療外用薬の使い分け —



宮地

シンポジウムの前半は、配合剤の使い分けについて、使用経験の豊富な痤瘡治療先進国であるJohns Hopkins大学皮膚科主任教授 Sewong Kang先生とSeoul大学

皮膚科教授Dae Hun Suh先生のお話を伺います。

まず、日常診療で軽症の急性炎症期の初診患者に、海外では何を第一選択薬として処方するのか？つまり、2種類の配合剤のどちらを第一選択にするのか、あるいは単剤から処方して配合剤に移行するのかをお二人の先生方にお聞きます。



Kang

In the real world, at least in America, a very important factor is my patients' insurance coverage. There is an advantage to those fix-dose

combos but it comes with a price. If patients are able and willing to pay from their pockets and cost is not an issue, then I consider fix-dose combos because they are easier to use and more efficacious. If cost is an issue, then I try to provide the right combination medications and prescribe two agents separately. I do believe providing two different agents that are working on two distinct pathogenic pathways is important therapeutically.

宮地

米国では加入している健康保険が重要であり、患者により自己負担が異なる。コストに問題なければ配合剤を処方し、コストが問題となる場合には

単剤を併用するというお答えでした。後半は、病態を考えると配合剤のほうが妥当だろうという趣旨のお話でした。Kang先生、痤瘡の病態を考えた場合、2つの配合剤のどちらを第一選択にしていますでしょうか。

Kang

Based on my knowledge and results of many published studies, you need to have a retinoid on board. And I always add to retinoid for topical treatment a form of antibiotic whether it is BPO or clindamycin. I think an important factor is patient's previous experience of some local sensitivity whether it is allergic or irritate contact. That factor will be the key in which one I would add to the retinoid.

宮地

基本的にはレチノイドをベースに使い、それに他剤を加えて使う。その際に、副作用を加味するという内容でした。Suh先生は、韓国で色々な外用痤瘡治療薬を使った多くの経験を持っておられますが、実際の診療において軽症の痤瘡患者が初診した時、外用薬で治療する場合の第一選択は何ですか。



Suh

First of all, acne is not covered at all by medical insurance in Korea. Patients have to pay 100 % including blood tests and medical university treatments. Epiduo and Duac are very good fixed combination drugs for mild acne patients. Frankly speaking, Epiduo is in the higher position for the mild acne patients.

It is because Epiduo is a combination of adapalene, which is the most important topical retinoid for acne patients, and benzoyl peroxide which has antibacterial activity without bacterial resistance. But we use Differin in some cases with many comedones and no papules. In some cases, which mainly have papules and do not have so much comedones, the first-choice may be Duac, because it has strong antibacterial effects. But, in many cases of acne, comedones and papules are mixed in some extent, so that Epiduo is the more popular choice. Duac and Epiduo should be applied very cautiously because of the side-effects caused by topical medications.

宮地

米国でも韓国でも痤瘡は保険でカバーされていないため、患者の負担する費用によって選択する薬の判断が変わるといことです。日本では、どの薬剤も保険適用されていますから、純粹に医学的判断に基づいて処方できることは非常に幸せなことです。Suh先生は、初診の場合炎症所見が強ければ、エピデュオやデュアックを使う。面皰が少なければデュアックを使い、そうでなければエピデュオを使う。面皰が問題の場合にはディフェリンを単剤で使うというお話でした。



林

痤瘡は主に中高生が罹患する病気であり、慢性炎症性疾患であることを鑑み、日本の皆保険制度から外してはいけない疾患と考えています。本日のお話で、海外の先生方はレチノイドを大事にされており、外用レチノイドを治療のベースにして、作用機序も考慮して、配合剤を使っておられることがわかりました。



谷岡

私は、BPOやアダパレンの単剤から開始し、刺激症状が軽く、症状が治まらなければ、両者を併用しています。この様な患者さんは来院患者の10%程です。海外の先生方のお話では、軽症でも最初からエピデュオを処方されているので、検討が必要だと思いました。

宮地

次に副作用について伺ってみましょう。日本のガイドラインでは、基本的に病態を考えてアダパレンのような面皰に対する薬と、抗菌薬やBPOのような炎症性皮疹に有効な薬剤を主軸として、耐性菌に配慮しています。ところが、最近の日経メディカルのデータを見ると、皮膚科専門医はガイドラインを遵守してアダパレン製剤などを使用していますが、非専門医の多くが抗菌薬を単独で使っていました。使用経験が多いことに加え、刺激が少ないためだと考えています。そのような状況の中で病態に基づいたガイドラインを如何にして推進すべきかについて、グローバルな立場からコメントいただきたいと思います。

Kang

It is not an easy proposition. These days, a lot of people don't read papers any more. So, you need to continue education with effort. We put our guidelines and recommendations, and the organized best evidence-based treatments approach. I think if you have a patient in front of you, your prescription will depend on many other factors including patients' economic status especially in America. How valuable the condition is, for the person who wants to spend his own money. I think those factors come into your decision making.

Guideline certainly helps in reaching the right therapeutic approach, but it cannot be done in a cook-book approach, just like recipe. Recipes are there and the ingredients for cooking is there, but you are the physician. You end up choosing the right combo. I just want to emphasize that guideline must be used with some flexibility.

宮地

ガイドラインをきっちり啓発することに尽きる。その中で加入している健康保険の問題を考えながら、多様な選択肢の中から選んでいくべきというお答えでした。引き続きKang先生にお伺いしたいのですが、レチノイドあるいはBPOを含んでいるとかなり刺激症状が増えることに対し、患者さんがドクターに刺激症状を訴え、抗菌薬の処方を

希望することがあると思います。そこで、ドクターもガイドラインを熟知し、耐性菌のことも分かったうえで、刺激の少ない抗菌薬単剤を出すことがおそらくあり得ると思いますが、アメリカではそのような状況はないのでしょうか？

Kang

One very important thing is setting the patient's expectation correctly. The local irritation from adapalene is a part of the pharmacology of retinoid. If you have chemical entity that binds to and activates RAR (retinoic acid receptor) gamma, it promotes your skin to hyperproliferate in the epidermis and scale up. That means medicine is working. So you have to explain to your patients how this medicine works on human skin, and this reaction is part of the medicine's efficacy. My old professor used to teach us that if you explain to patients before something happens and unfortunately that happens, that becomes an explanation. However, if you tell patients something bad after it happens, it only becomes an excuse. It is extremely important to educate and teach about how the medicine is working at the initial visit.

宮地

患者さんに薬の作用機序をきちんと説明して、局所の刺激症状は、非特異的な副作用ではなく、効果を反映しているということを教育して処方することが大事だろうというお答えでした。日本においても、デュフェリンの開発時の臨床試験に多くみられた副作用が、市販後はあらかじめ説明することによって軽減したという事実があります。Kang先生は、処方する前に説明すればいいが副作用が起こってからでは弁解になる、最初からきちんとして説明する必要があるとおっしゃっていました。韓国でも皮膚の刺激は必ずいぶんあると思いますが、Suh先生はどのようにお考えでしょうか？副作用を乗り越えるのは、教育・啓発・説明でしょうか？

Suh

Education for the patients is very important. Actually, we first used adapalene and Epiduo

without detailed education. So many patients complained about the side effects. Since then, we educated patients for the right method of these gel applications. In my clinic, I have a separate nurse who explains about the side effects of retinoid. I made the tutorial for the methods of application of Epiduo and it was fortunately published in Journal of Dermatology last year. So, you can refer to that article. The Key point is that patients should start very cautiously in terms of the amount and area of application.

宮地

Suh先生も患者教育が大切だという点で同じお答えでした。先生のクリニックでは熟練の看護師さんに説明してもらっているそうです。小林先生は実際、副作用についてどのように患者さんに説明しておられますか？



小林

アダパレンによる副作用はほとんど一過性のものなので、上手に乗り切っていただくように説明をしています。ただ、BPOに関してはまれではあるがアレルギー性の接触皮膚炎と思われる患者さんもいるので、その点の注意だけは欠かさないようにしています。

宮地

最後に、耐性菌についての議論をしたいと思います。先ほどの林先生の講演で日本でも49.1%になったというお話がありました。そういった視点からBPOが登場したと思います。耐性菌についてはサミットでも議論され大きな由々しき問題となっていますが、米国では耐性菌という問題を視野に入れて、Kang先生の外用薬の処方にかかる影響がでているのでしょうか？

Kang

The antibiotic resistance is a big issue. In the USA, last year, the CDC (Center for Disease Control) and the White House, the President Obama's administration, actually identify antibiotic resistance as a major public health issue. I am currently serving as the president of the American Acne and Rosacea Society and we are starting a task force to address

the antibiotic resistance with the CDC. American dermatologists in general do not sense the relevance of chronic antibiotic use and antibiotic resistance. I think part of the barrier is, because when you see your patients in your clinic, and prescribing antibiotic, it is hard for them to appreciate implication of creating resistance organism. At the moment, we are generating data and several studies are going on at Johns Hopkins. Most of us are limiting the use of oral antibiotics to three months now. And topical benzyl peroxide used in conjunction with antibiotics is important in limiting the development of the antibiotic resistance. It is a growing public health issue. I think we as a dermatology community must embrace and join this fight.

宮地

米国では耐性が大きな問題になっており、多くの皮膚科医はそれを認識しているとのこと。先生と一緒に2009年にglobal allianceから論文を出しましたが、3か月以上外用であれ内服であれ、抗菌薬を連用しないということを推奨してきました。それを含めて今回の日本のガイドラインでも踏襲して、単剤で3か月以上使用するのをやめ、その場合はほかの製剤を組み合わせましょう、とその中でBPO製剤を大きく取り上げています。私が留学していたころから米国では、薬局やスーパーにBPO製剤がありました。米国では多くの患者がBPO製剤を処方箋なしで痤瘡に対して使っているのでしょうか？

Kang

One commercial product with BPO has huge sales in America. Most patients with acne coming to see dermatologists have already tried this benzyl peroxide treatment program.

宮地

米国では昔から市販薬でBPOがあり、ほとんどの患者さんがBPOを使ったうえで受診しており、日本との違いがあります。Suh先生、韓国ではBPO製剤の単剤はいかがでしょうか？

Suh

BPO should be prescribed by doctor in Korea.

Patient cannot buy BPO product freely. And we emphasize the importance of antibiotic resistance in every medical meeting about acne and rosacea. We prescribe BPO product instead of other antibiotic solutions. But in real situation, patients sometimes want a strong medication, and patients are very hasty although they just have mild acne. In those cases, sometimes we prescribe oral antibiotics, but not for a long time.

宮地

韓国ではBPOは処方であり、日本と同じ状況であるとのことでした。黒川先生、専門家として耐性菌について一言お願いします。



黒川

1%クリンダマイシンと5%BPOの合剤はCunliffeの論文(Cunliffe WJ et al: Clinical Therapeutics 24: 1117-1133, 2002)では、クリンダマイシン単独と比べてかなり耐性菌が減少するという報告がありますので、

BPOを使用することは耐性菌に対して有効な手段と考えられます。

宮地

ガイドラインを遵守し、それを説明することが、我々皮膚科医の責務だということが伝わったかと思います。それを痤瘡治療先進国である米国と韓国も肅々と学んできたということで、今後私たちが進むべき道をすこし示していただいたと思います。有難うございました。



【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 泰夫	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	こばやし皮膚科クリニック副院長
	谷岡 未樹	谷岡皮フ科クリニック院長
	古村 南夫	福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野教授
	山本 有紀	和歌山県立医科大学皮膚科准教授
監事	古川 福美	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	滋賀県立成人病センター病院長

(五十音順)

【理事会・研究会】

●2012年度理事会

日時：2012年6月2日（土）

会場：国立京都国際会館

●2012年度理事会

日時：2012年10月13日（土）

会場：大阪国際会議場

●2013年度理事会

日時：2013年6月16日（日）

会場：パシフィコ横浜 会議センター

●2013年度理事会

日時：2013年8月11日（日）

会場：神戸国際会議場

●2014年度理事会

日時：2014年6月1日（日）

会場：国立京都国際会館

●2015年度理事会

日時：2015年7月26日（日）

会場：大阪国際会議場（グランキューブ大阪）

●2015年度理事会

日時：2016年2月21日（日）

会場：京王プラザホテル

●2016年度理事会

日時：2017年2月11日（土）

会場：パシフィコ横浜 会議センター

●第1回研究会

日時：2013年2月24日（日）

会場：トラストシティカンファレンス丸の内・Room3+4

●第2回研究会

日時：2013年8月11日（日）

会場：神戸国際会議場（第31回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

●第3回研究会

日時：2014年7月13日（日）

会場：東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート（第32回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

●第4回研究会

日時：2015年7月26日（日）

会場：大阪国際会議場（グランキューブ大阪）（第33回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

●第5回研究会

日時：2016年8月7日（日）

会場：京王プラザホテル（第34回日本美容皮膚科学会総会・学術大会 サテライトシンポジウム）