

日時：2017年7月30日（日）15:00～17:00
会場：グランフロント大阪



座長：林 伸和（虎の門病院皮膚科）

講演1 EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬による痤瘡様皮疹発症の分子機構

演者：佐藤 隆（東京薬科大学薬学部生化学教室）

座長：宮地 良樹（滋賀県立成人病センター）

講演2 痤瘡治療薬の薬学的管理における実践ポイント

演者：大谷 道輝（杏雲堂病院診療技術部）

座長：黒川 一郎（明和病院皮膚科）

講演3 化膿性汗腺炎の発症メカニズムと治療ガイドライン

演者：葉山 惟大（日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野）

— 巻頭言 —

日本痤瘡研究会（Japan Acne Research Society、略称JARS）は、痤瘡患者の診療を行う皮膚科医だけでなく、大学、製薬、化粧品、医療機器会社等に所属する痤瘡研究者、開発担当者を含めた幅広い会員の情報交換の場として設立されました。日本の痤瘡治療はアダパレン、過酸化ベンゾイル（BPO）、抗菌薬とBPOの配合剤、アダパレンとBPOの配合剤などの認可で、海外のレベルに近づきました。また、2008年に策定された尋常性痤瘡治療ガイドラインは、2016、2017年に改訂されて、最新のエビデンスが取り入れられています。

このような痤瘡治療の進歩を背景に、第6回日本痤瘡研究会学術大会では、杏雲堂病院診療技術部の大谷道輝先生に薬剤師の立場から、痤瘡治療ガイドラインで取り上げている内服抗菌薬の選択方法について副作用や薬価などの見地からお話しいただき、さらに抗菌外用薬については剤型による適応症や副作用の違いをご講演いただきました。また、痤瘡の周辺疾患として2つの最近のトピックを取り上げています。最初の話題は、東京薬科大学の佐藤隆教授に癌の治療が進むことでよくみられるようになったEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGF-TKI）による痤瘡様皮疹で、EGF-TKIが毛包脂腺系へ移行して皮脂の分泌を亢進するメカニズムを示していただきました。もう一つの話題は、化膿性汗腺炎について、日本大学の葉山惟大先生に臨床症状、疫学、重症度評価、発症メカニズムなどについてお話しいただきました。化膿性汗腺炎に対しては、生物学的製剤を用いた治療が海外では始まっていて、日本でも臨床試験が行われています。患者のQOLを大きく損なう疾患であり、今後新しい治療の承認が待たれます。

日本痤瘡研究会では、今後も学術大会やHPを通じて新しい情報を発信したいと考えています。皆様のご意見、ご要望を事務局までメール等でお知らせください。

2018年2月
日本痤瘡研究会理事長
林 伸和

EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬による 痤瘡様皮疹発症の分子機構

東京薬科大学薬学部 生化学教室

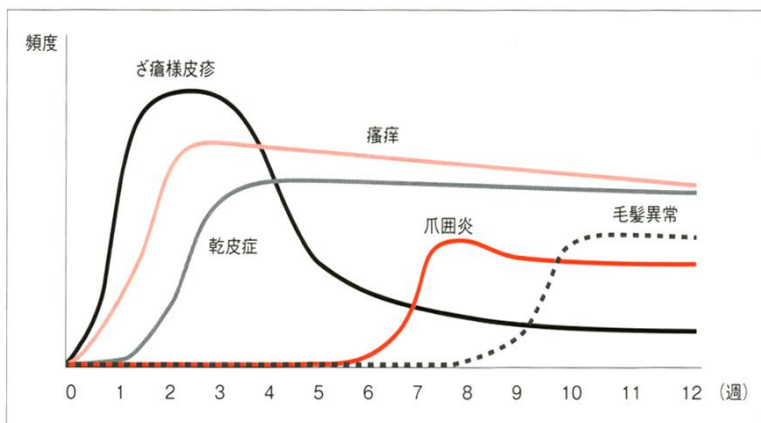
佐藤 隆



がん治療において汎用されている上皮成長因子受容体(EGFR)に対する分子標的薬は、高頻度に皮膚障害を生じさせることが報告されている(図1)。特に、痤瘡様皮疹は治療早期に、顔面や胸背部といった露出部に出現するため、患者のquality of life(QOL)を低下させる。一方、痤瘡様皮疹の発症は薬物の奏効と相関することが報告されており、良好な予後予測の指標と認識されている。したがって、皮膚障害を最小限に留めながらがん治療を継続することが、患者にとって有益な治療方針であると考えられている。しかしながら、gefitinibやerlotinibといったEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)による痤瘡様皮疹の発症機構については十分に理解されていない。本講演では、EGFR-TKIによる痤瘡様皮疹の発症機構を皮脂腺の機能調節の観点から言及する。

Gefitinibおよびerlotinibは、主に肝臓において代謝されて、尿および糞便中に排泄される。また、両薬物は一過性に皮膚組織に分布することも報告されている。演者らは、gefitinibを4週間経口投与したハムスター皮膚組織に、その薬物の未変化体が存在することを確認した。また、gefitinibまたはerlotinib服用患者の痤瘡様皮疹から採取した毛

図1 EGF阻害薬による皮膚障害の発現頻度と経過



がん患者に対するアビラランスケアの手引き(2016版)より引用

包内容物中に未変化体の薬物が検出された(図2)。血漿中には両薬物の未変化体が代謝物とともに存在することも報告されており、経口投与後に未変化体のgefitinibやerlotinibが毛包・脂腺系へ移行するものと示唆される。

皮脂腺における皮脂産生増強は痤瘡の発症・悪化に関与することから、EGFR-TKIによる脂腺細胞の分化促進が痤瘡様皮疹の発症に関係するものと考えられる。演者らは、ヒト皮脂腺代替モデルであるハムスター脂腺細胞においてgefitinibが皮脂産生を促進することを見出した。また、この皮脂産生促進は日本人由来のヒト脂腺細胞において

も確認している。さらに、両細胞においてgefitinibがステロイドホルモン生成の律速酵素であるCYP11A(P450_{sc})および5 α -dihydrotestosteroneの生成酵素である5 α -reductase type-1の遺伝子発現を濃度依存的に促進した。

以上、EGFR-TKIのgefitinibやerlotinibは、それらの未変化体が毛包・脂腺系へ移行して皮脂腺に作用し、男性ホルモンの生成促進に連動して皮脂産生を増強することにより、痤瘡様皮疹を発症させるものと示唆される(図3)。本研究成果がEGFR-TKIによる痤瘡様皮疹の発症機構解明や患者のQOL改善に役立つことを願っている。

図2 Gefitinib投与後の薬剤皮膚移行

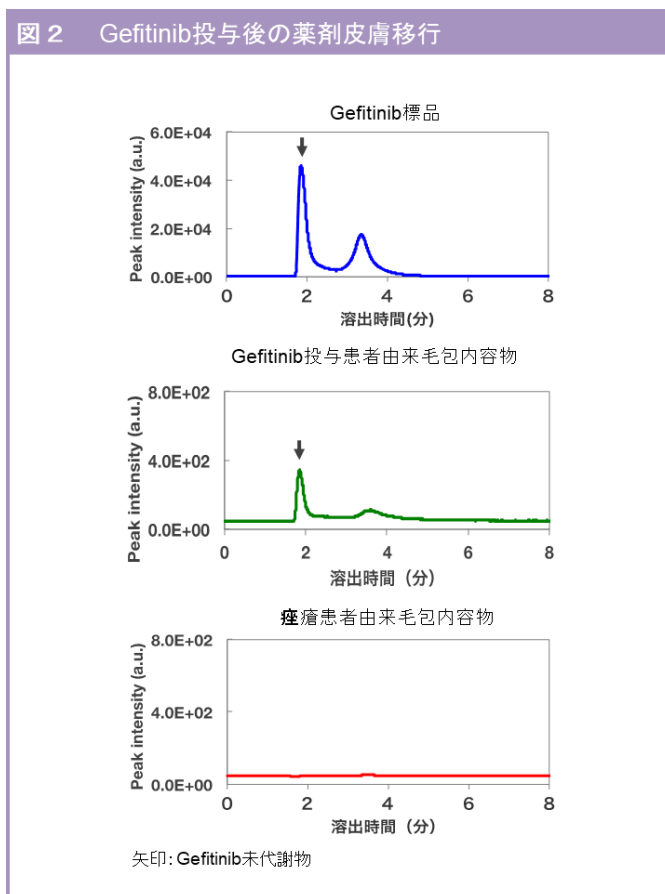
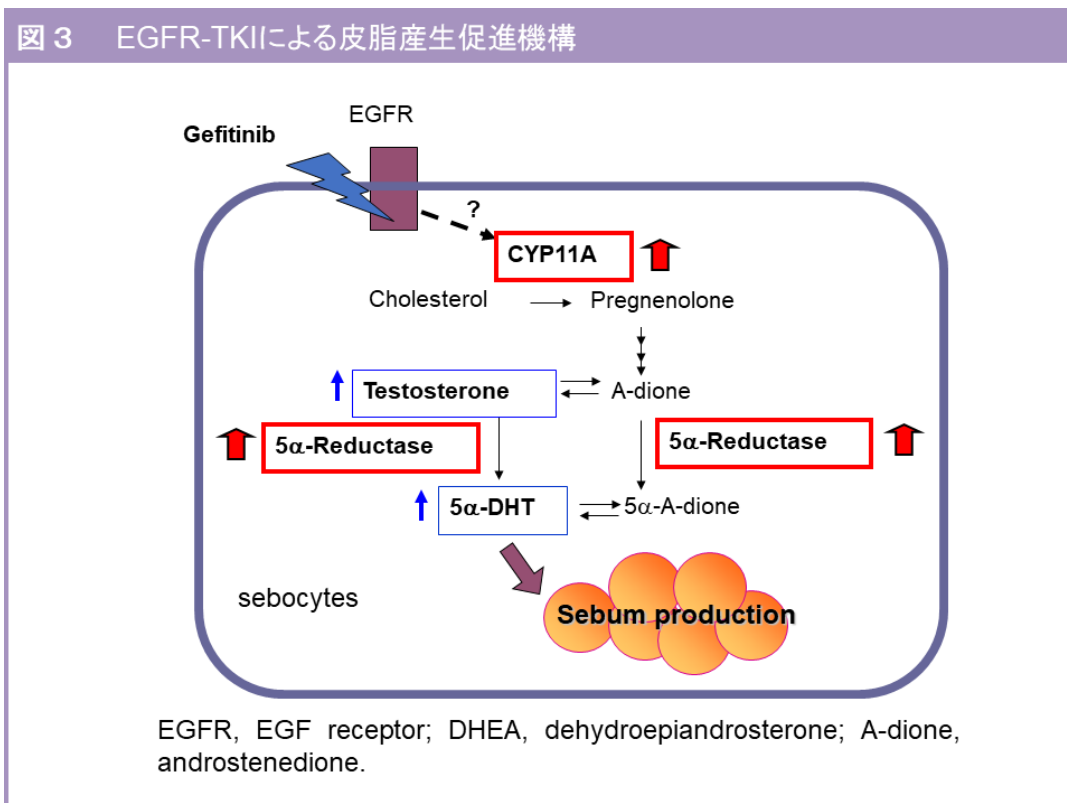


図3 EGFR-TKIによる皮脂産生促進機構



痤瘡治療薬の薬学的管理における実践ポイント

杏雲堂病院 診療技術部

大谷 道輝



痤瘡治療薬について尋常性痤瘡治療ガイドラインの推奨度の高い内服薬および外用薬の薬学的管理における実践ポイントについて解説する。

1. 痤瘡治療用内服薬

ガイドラインで推奨度がAは「ドキシサイクリン」、A*は「ミノマイシン」であり、「ロキサシロマイシン」と「ファロペナム」はBになっている。ミノマイシンがA*になっている理由は、副作用の「めまい」や「色素沈着」である。内服抗菌薬の副作用は、「TEN」、「SJS」、「DIHS」、「肝障害」、「偽膜性大腸炎」などが共通しているが、個々の薬で特有の重大な副作用がある。ミノサイクリンでは「痙攣、めまい」、ロキサシロマイシンでは「QT延長」に注意する。ミノマイシンはめまいにより、自動車運転が禁止になっている。近年、医療裁判で十分な説明を行わなかったことから「説明義務違反」となることが増えているので、ミノサイクリンでは自動車運転の十分な説明を行う。「帯状疱疹」の抗ウイルス薬でも「アシクロビル」や「バラシクロビル」は運転に注意するように説明するが、腎機能障害患者では運転させないようにしなければならない。一方、「ファムシクロビル」も運転に注意するように説明する

表1 痤瘡治療用外用薬の副作用発現頻度

	薬品名	一般名	剤形	発現率(%)
単剤	ダラシンT	クリンダマイシン	ゲル	8.1
			ローション	14.0
	アクアチム	ナジフロキサシン	クリーム	1.44
			ローション	10.6
ゼビアックス	オゼノキサシン	ローション	4.6	
配合剤	ディフェリン	アダパレン	ゲル	78.9
	ベピオ	過酸化ベンゾイル	ゲル	43.7
	デュアック	過酸化ベンゾイル/ クリンダマイシン	ゲル	30.6
	エピデュオ	アダパレン/ 過酸化ベンゾイル	ゲル	10.8

が、腎機能が低下していても運転させないようにする必要はない。新薬の「アメナメビル」は添付文書に自動車運転に関する記載もなく、運転が必要な患者には第一選択となる。

痤瘡治療用内服薬の1日薬価からの選択では、ドキシサイクリンが21.6円、ミノサイクリンが26.8～50.1円、ロキサシロマイシンが52.2～126.4円、ファロペナムが185.7～188.4円と大きな差がある点も考慮する必要がある。

2. 痤瘡治療用外用薬

炎症性皮疹に対しては、「クリンダマイシン」、「ナジフロキサシン」、「オゼノキサシン」、「アダパレン」、「過酸化ベン

ゾイル」やこれらの配合薬の7種類が推奨度Aになっている。面皰では「クリンダマイシン」、「ナジフロキサシン」、「オゼノキサシン」の抗菌薬はC2になっている。抗菌外用薬は耐性形成の面からも長期使用には注意が必要である。

痤瘡治療用外用薬では複数の基剤がある場合、皮膚の状態や患者のアドヒアランスや嗜好などを考慮して選択するが、表1に示すように基剤に局所性の副作用の発現頻度が異なる。エピデュオゲルが頻度が低いのは、臨床試験で保湿剤の併用を許可していたことによる。併用しない場合は89%に副作用が発現している。「アクアチム」は基剤

によって表2に示すように「適応」や「体内動態」も異なり、効果や副作用からはクリームが優れる。

瘡瘍治療用外用薬の全身性副作用は添付文書にはクリンダマイシンとその配合薬の「偽膜性大腸炎」や「大腸炎」が記載されているが、クリンダマイシンゲルは本邦で大腸炎が1例、デュアック配合ゲルも海外で「下痢」が2例のみの報告と限られている。

瘡瘍治療用外用薬もクリンダマイシンやナジフロキサシンは後発医薬品が市販されている。後発医薬品は基剤や添加物が異

なることから、外用薬では選択に注意する。局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験では、7種類の試験方法から最も適した方法を選ぶが、基本は塗布後の角層中の薬物濃度が先発医薬品と同等であることを示す「皮膚薬物動態学的試験」である。クリンダマイシンゲルでは後発医薬品のうち2社は皮膚薬物動態学的試験で評価しているが、他3社は動物試験のみである。試験の結果判定は、錠剤の許容域が先発医薬品に対し±15%であるのに対し、外用薬は2倍の±30%と広いことも忘れてはならない。これらのことから、外用薬では最

初は先発医薬品を使用し、その後必要に応じて後発医薬品に切り替え、効果や副作用に注意していくことが大切である。

瘡瘍治療薬においても薬学的管理は重要である。2014年3月から薬剤師も患者に外用薬を塗る実技指導が可能となったため、診療では積極的に薬剤師を活用すべきである。

表2 アクアチム製剤の基剤別の特徴

剤形	適応	体内動態 Cmax 排泄率	副作用 発現率
軟膏 (油中水型)	表在性皮膚感染症 深在性皮膚感染症	0.172ng/mL 0.015%	—
クリーム (水中油型)	表在性皮膚感染症 深在性皮膚感染症 <u>ざ瘡</u>	1.7ng/mL 0.09%	1.44%
ローション (溶液性非乳剤)	<u>ざ瘡</u>	0.58～2.1 ng/mL 0.03%	10.6%

化膿性汗腺炎の発症メカニズムと治療ガイドライン

日本大学医学部 皮膚科学系皮膚科学分野

葉山 惟大



化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa : HS)は慢性・炎症性・再発性・消耗性の皮膚毛包性疾患であり、患者のQOLを著しく障害する。腋窩と鼠径、肛門性器部、臀部が好発部位であり、有痛性結節、膿瘍を繰り返し、瘻孔や瘢痕に至る。汗腺炎と称されるが、本症の炎症の主体は毛包であり、汗腺炎があったとしても二次性的変化に過ぎない。また本邦では感染症と間違われていることが多く、本症の普及の妨げとなっている。感染症でない根拠としては ① 炎症があるにもかかわらず病変近くのリンパ節腫脹がみられない、② 皮膚に瘻孔が多数あるにも関わらず黄色ブドウ球菌や溶連菌の重複感染は極めて稀である、③ 感染症を助長するステロイドや免疫抑制剤、TNF- α 阻害薬が有効である、などがあげられる。

HSの有病率は海外でデータを見てみると0.03%から4%と100倍以上の開きがある。Rochester Epidemiology Project は40年間に渡る一般住民を対象とした調査であり、米国で最も信頼のおける疫学調査の一つとして知られており、HSの発症率は6.0/100,000(罹患率0.054%)とされている。本邦での有病率は不明である。

HSの治療は重症度によって異なるため、重症度の決定が重要

図1 化膿性汗腺炎の重症度



である。重症度としてHurleyの病期分類が最も用いられている(図1)。I: 孤立した膿瘍、II: 1つの病巣で瘢痕ができ、瘻孔が形成される、III: 瘢痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をとまなう、に分類される。近年では皮疹の個数や部位も考慮した改変Sartoriusスコアも用いられるようになってきている。改変Sartoriusスコアは煩雑であるが、患者の病勢を正確に表すことができる。

我々は本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査するために全国規模の疫学調査を日本皮膚科学会臨床研修指定施設に対してアンケート形式で行い、平成24年度から26年度にかけての300

例のデータを取集した。データには患者背景(性別、年齢、既往歴、家族歴、喫煙歴、罹病期間)、重症度分類(医師判断による重症度; 軽症、中等症、重症、最重症、改変Sartoriusスコア、Hurley病期分類)、治療法(抗生剤、外科的切除、免疫抑制剤、抗TNF- α 製剤)、予後(治療の有効性、発癌の有無)が含まれる。収集したデータを統計的に解析した結果、本邦では男性優位(2.7:1)、糖尿病や肥満が少ない、家族歴が少ないなど海外と異なる患者背景が示された。部位の解析では臀部が最も多く、46%の患者が同部に症状を有した。しかしながら重症度との相関を検定したところ

脇窩に症状を有する患者の方が重症度が高い傾向にあった。また海外と比べると比較的重症度の高い患者が多いことが分かった。しかしながら本疫学調査は臨床研修指定施設のような規模の大きな病院を調査対象としているため、重症な患者が多く集まった可能性がある。

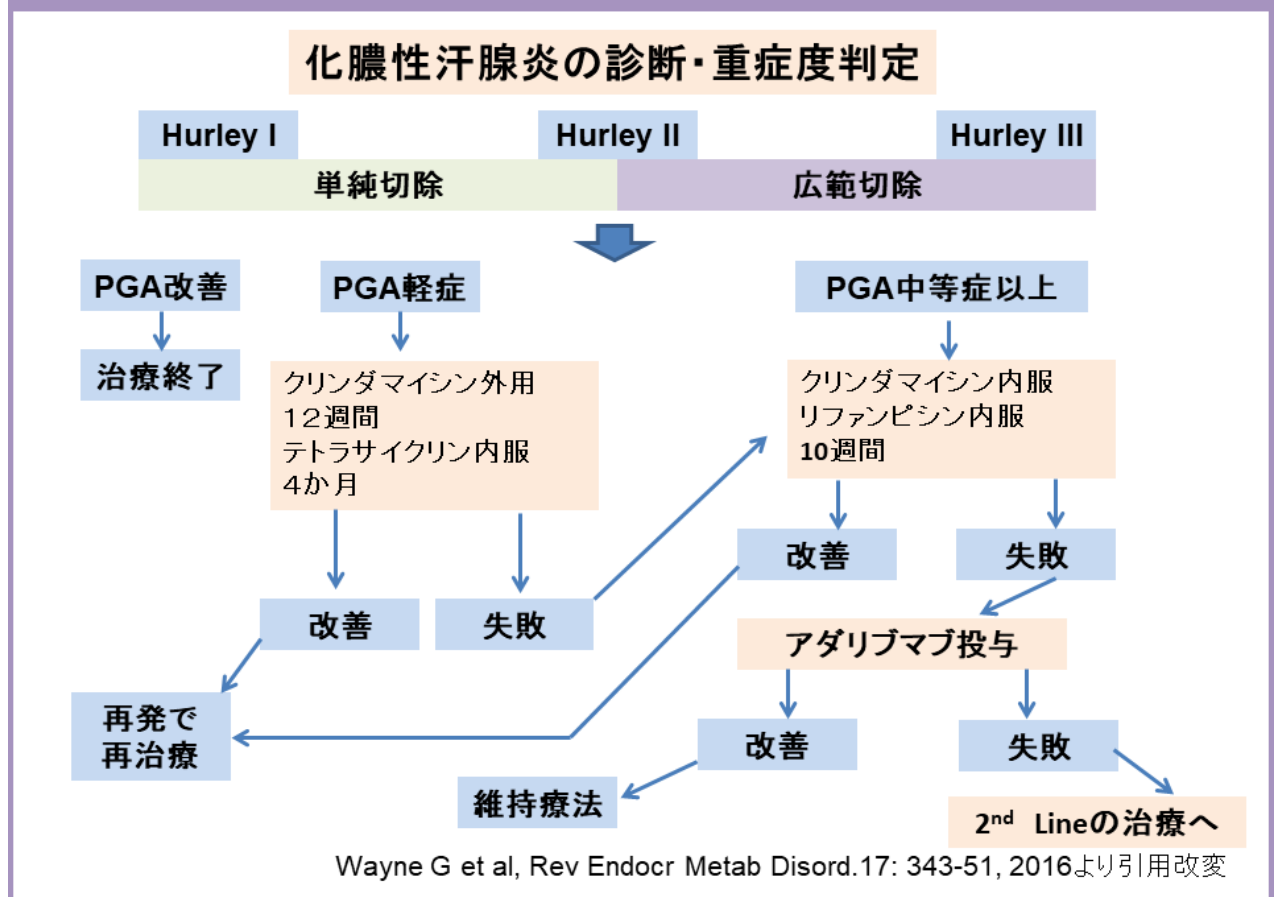
HSは自然免疫の活性化を中心とした毛包の炎症性疾患である。近年、生物の発生や細胞の分化に重要な役割を果たすノッチ受容体の切断に關与する γ -secretaseの変異が本症の原因の一つとして注目されている。 γ -secretaseの変異は家族性化膿性汗腺炎で報告されている。海外の報告では患者の30-40%の患者に家族歴があり、家族歴がな

い患者と比べると重症な傾向にある。欧州ではHS患者の5%に γ -secretaseの変異があると推測されている。本邦では家族歴のある患者は300例中12例と海外と比べると少なかった。家族歴がない患者と重症度を比べた結果、有意差はないものの、重症な傾向にあった。うち1例から新規の γ セクレターゼ遺伝子異常が検出された。本症例はのちに臀部より有棘細胞癌を発症している。

HSの治療ガイドラインはまだ策定されていないため、海外のガイドラインを参考に治療を行う。基本的には外科的切除を最初に検討する。Hurley IからIIの場合は単純切除を試み、それより重症の場合は広範切除が適応

となる(図2)。切除にて改善しない、または切除できない場合はクリンダマイシン外用またはテトラサイクリン系の内服を行う。効果が得られない場合はリファンピシン+クリンダマイシン内服が推奨されているが、本邦では適応外である。内服にて効果が得られない場合はTNF- α 阻害薬であるアダリムマブの投与を検討する。2017年10月現在、HSには適応となっていないが、本邦での治験が進んでおり、今後の適応拡大が期待されている。

図2 化膿性汗腺炎の治療アルゴリズム



【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/にきびセンター長
	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病院教授
監事	古川 福実	高槻赤十字病院病院長
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)

【研究会】

●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

●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会場にて開催)

●第6回研究会

日時：2017年7月30日(日)
会場：グランフロント大阪(第35回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

●第7回日本痤瘡研究会学術大会(予定)

日時：2018年8月5日(日)
会場：東京国際フォーラム(第36回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

座長：古村南夫(福岡歯科大学)

講演1：酒皰、酒齶、酒齧

演者：山崎研志(東北大学)

講演2：薬剤耐性アクネ菌の増加と多様化する耐性菌の特徴

演者：中瀬恵亮(東京薬科大学)

座長：谷岡未樹(谷岡皮フ科クリニック)

講演3：ニキビダニと関連する皮膚疾患

演者：田邊洋(天理よろづ相談所病院)

講演4：難治な思春期後痤瘡

演者：林伸和(虎の門病院)

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(代)

E-mail：japan.acne.research@gmail.com