



日時：2018年8月5日(日) 15:30～17:30  
会場：東京国際フォーラム

座長：古村 南夫 (福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野)

## 講演1 酒皰、酒皰、酒皰

演者：山崎 研志 (東北大学大学院医学系研究科皮膚科学)

## 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 (東京薬科大学薬学部病原微生物学教室)

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皮膚科)

## 講演4 難治な思春期後痤瘡

演者：林 伸和 (虎の門病院皮膚科)

### — 巻頭言 —

日本の痤瘡治療は、アダパレン、過酸化ベンゾイル(BPO)、各種BPO配合剤が導入され、海外の標準に近づいてきています。一方で、標準治療で反応しない難治性の痤瘡や薬剤耐性菌の増加が問題となってきました。また、周辺疾患である毛包虫症やマラセチア毛包炎との鑑別や、酒皰や化膿性汗腺炎の治療も注目されるようになってきています。

第7回日本痤瘡研究会学術大会では酒皰(東北大学 山崎研志先生)、毛包虫症(天理よろづ相談所病院 田邊洋先生)、薬剤耐性菌の問題(東京薬科大学病原微生物学教室 中瀬恵亮先生)と難治性の思春期後痤瘡への対処(虎の門病院 林伸和)を取り上げました。酒皰については今後の新しい治療を期待しつつ、現時点での可能な治療を提示していただきました。薬剤耐性菌では、抗菌薬使用歴との相関がみられ、アクネ菌の遺伝子型がFグループに属する菌株が病態への関与と薬剤耐性に関係していること、一時多かったレボフロキサシン耐性菌の検出率が減りドキシサイクリンの検出率が上がっていることなどが報告されました。毛包虫症は痤瘡を扱うものにとっては見逃してはいけない疾患であり、その生態や対応について田邊先生に動画を含めた画像を使って楽しく講義いただきました。ライブでなければ面白さを伝えにくい他、他の講演会などで機会がありましたら、是非聞いていただきたいと思いました。林は難治性痤瘡の原因として診断の問題、不適切なスキンケア、不十分な治療などを取り上げました。

日本痤瘡研究会では、今後も学術大会やHPを通じて情報を発信したいと考えています。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(E-mail: [japan.acne.research@gmail.com](mailto:japan.acne.research@gmail.com))。

2019年2月  
日本痤瘡研究会理事長  
林 伸和

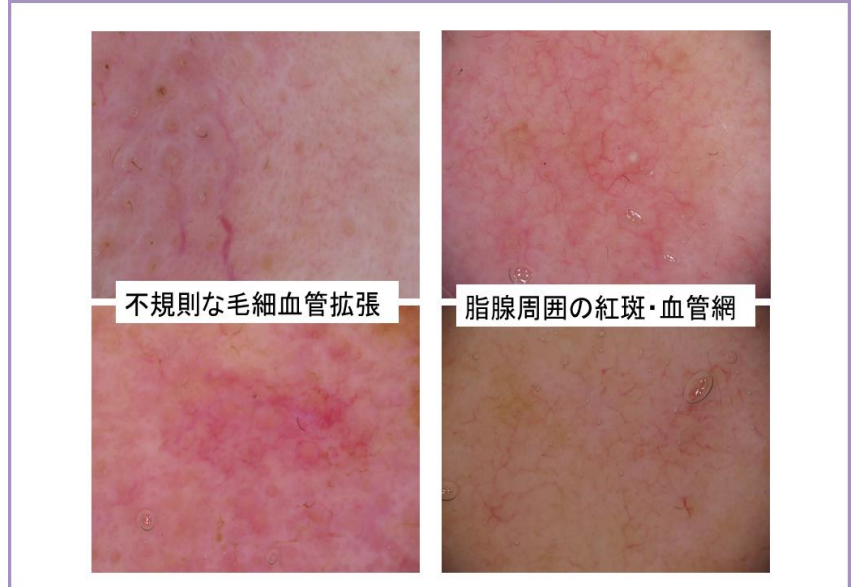
## 酒皰、酒皰、酒皰

東北大学大学院医学系研究科皮膚科学 山崎 研志



酒皰の語源；欧米では酒皰を rosacea という。Rosacea はラテン語で「バラ色の」という意味があり、酒皰のことを acne rosacea（バラ色の痤瘡）と呼んでいた。やがて酒皰と痤瘡の病態理解が進むにつれて、酒皰を痤瘡の仲間から区別する意味もあってか acne と付けることがなくなり、「rosacea」とだけ呼ばれるようになった。欧米での呼称の経過からは、「顔が赤くなること」自体が病気と認識されて病名に付けられているように感じられる。一方で、日本の酒皰の「皰」という漢字は、中国の皰・皰（音読みサ、シャ）の異体字とされる。皰・皰は清朝時代の1716年に完成した康熙字典では鼻上皰（疱；皮膚病変）という意味で記載されており、赤いぶつぶつの斑点ができて、ざくろのように見える鼻のこと「ざくろばな」という意味合いがある。日本の訓読みでは「あかばな」とされる。石井則久先生（国立療養所多磨全生園園長、2018年現在）から教えて頂いた「皮膚科の病名由来ア・ラ・カルト」（西山茂夫 監修、1995年発行）の酒皰の項目（小野公義先生著）によると、平安時代の医心法には案加波奈（あかはな）という意味で「鼻皰」または「皰鼻」という言葉が用いられ、安土桃山時代の書には「酒」が

図1 ダーモスコピーで確認される紅斑・毛細血管型酒皰の変化

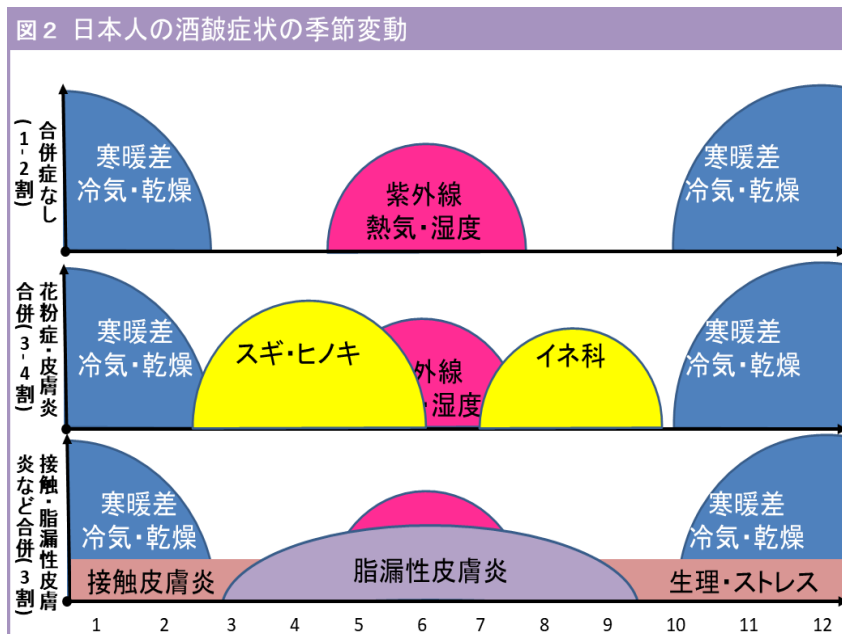


付いた「酒瘡（ヤマイダレに查）」という言葉が出てくるのである。「皰」には荒れた肌 rough skin という意味合いもあるようだが、どちらかというところ、日本の酒皰では鼻があかく腫れること、今で言うところの鼻瘤を病気の主体と考え、歴史的には顔が赤くなること自体はあまり気にしていなかったのかも知れない。

酒皰の治療；酒皰の治療では保険適用薬で有効なものが少ないが、日本での製造販売承認されている薬剤を酒皰に対しては保険適用外（自費診療）で適切に使用することで、丘疹・膿疱型酒皰の改善が期待できる。メトロナゾール含有外用薬やア

ゼライン酸含有外用薬が外用薬で有効である。内服薬では、ピブライマイシンやミノサイクリン、テトラサイクリンが酒皰に対する有効性が確認されており、エビデンスとして高いものも存在する。一方で、環境変化にともなう愁訴の多い紅斑・毛細血管型酒皰では、薬物治療のみによる急速な改善は困難であり、患者に寄り添ったスキンケアや日常生活での接触皮膚炎や花粉皮膚炎などの合併症状のコントロールを併用しつつ酒皰症状の改善を図る必要がある。赤ら顔で酒皰症状を診断する場合には、ダーモスコピーを用いた脂腺周囲の紅斑や不規則な毛細血管拡張の確認が有効である（図1）。

酒皰患者に限らず、日本人は花粉症を合併している人々が多い。酒皰に花粉症を合併している場合には、花粉皮膚炎による増悪があたかも酒皰の増悪の様にとらえられることで、診断遅延や適当でない治療の選択がなされることもあり得る（図2）。日本でできる酒皰治療の選択を適切に患者に提示することで、慢性難治性皮膚疾患の酒皰治療に取り組む必要がある。



## 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

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室 **中瀬 恵亮**



皮膚常在菌であるアクネ菌 *Cutibacterium acnes* (再編成により *Propionibacterium acnes* から変更された) は、毛包の閉塞による嫌気化で異常増殖し、痤瘡の増悪に関連する。そのため、痤瘡治療には古くからアクネ菌を標的として抗菌薬が使用されている。その一方で、抗菌薬の使用と共に薬剤耐性アクネ菌が出現している。薬剤耐性アクネ菌の増加は、痤瘡治療における抗菌薬の有効性を低下させることが懸念される。当初は、エリスロマイシン耐性アクネ菌

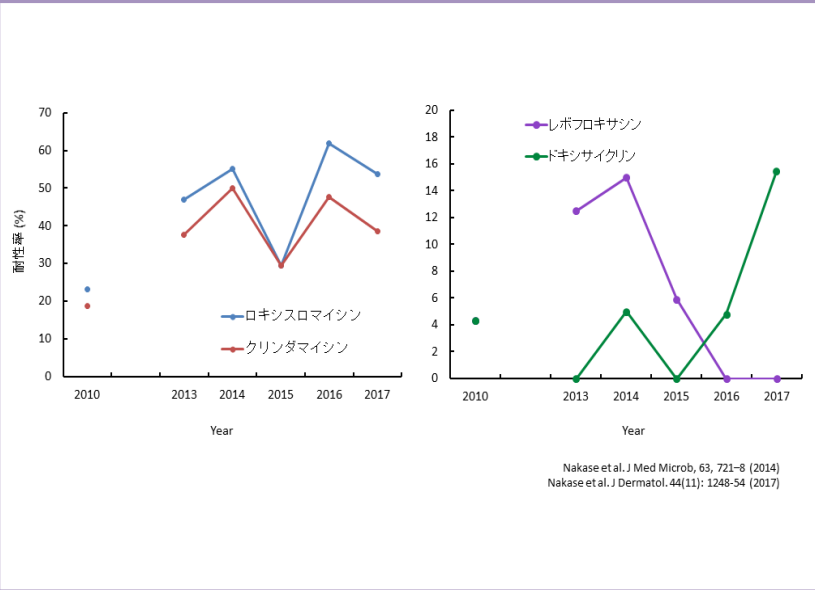
がヨーロッパやアメリカを中心に出現・増加した。その後、テトラサイクリン耐性菌の出現・増加も認められている。本邦では2000年頃まで、薬剤耐性アクネ菌は非常に少なかったが、2010年以降に急激な増加が認められた。病院外来を受診した患者由来株と比較を行うと、2010年にはクリンダマイシン耐性率は約20%であったが、2013-2017年には約40%に上昇した（図1）。一方で、レボフロキサシン耐性率は減少傾向にあり、ドキシサ

イクリン耐性率は増加傾向にあった。アクネ菌における各種抗菌薬の耐性機構をまとめた（図2）。薬剤耐性機構のほとんどは遺伝子変異によるものであり、薬剤耐性菌の出現には抗菌薬の使用が大きく関連していることが示唆された。痤瘡治療における抗菌薬使用の有無と薬剤耐性菌の分離について解析すると、抗菌薬使用歴のある患者では耐性菌分離率が高いことが示された。抗菌薬使用と薬剤耐性菌定着の関連性をより詳細に解析する

ために、初診患者が多く来院する皮膚科クリニックを対象に調査を行った。その結果、クリンダマイシン耐性率は約20%と、病院外来患者株に比べ低い薬剤耐性率を示した。病院での解析と同様に、抗菌薬使用歴のある患者は薬剤耐性菌の分離率が高かった。しかし、クリニックでは抗菌薬使用歴のある患者の割合が少なかったことから、耐性率に差が生じたと考えられる。従って、抗菌薬治療後も軽快しない患者では、薬剤耐性菌が定着している可能性が高いことが示された。

分離されたアクネ菌の遺伝学的近縁性を解析するために、single-locus sequence typing (SLST) により遺伝子型を決定した。その結果、健常者の皮膚由来株ではAおよびKグループに属する菌株が多くを占めた。一方、痤瘡患者由来株ではAの菌株は同程度の割合で存在したが、健常

図1 痤瘡患者由来アクネ菌の薬剤耐性率推移



者でほとんど認められなかったFに属する菌株が高頻度に認められた。このAとFに分類される菌株の薬剤耐性率を比較すると、Fの菌株はロキシスロマイシンおよびクリンダマイシンに対して有意に高い耐性率を示した。従って、Fグループに分類される

菌株は、痤瘡の病態に関連することが示唆されただけでなく、薬剤耐性にも大きく関連していることが明らかとなった。今後、Fグループの菌株と痤瘡の関連性を解析することで痤瘡治療および予防における新たな糸口を見いだせるかもしれない。

図2 アクネ菌の各抗菌薬に対する耐性機構

剤型	抗菌薬	作用機序	耐性機構
外用	クリンダマイシン	タンパク質合成阻害	作用部位の変化・修飾
	ナジフロキサシン	DNA複製阻害	作用部位の変化
	オゼノキサシン	DNA複製阻害	作用部位の変化
内服	ドキシサイクリン	タンパク質合成阻害	作用部位の変化
	ミノサイクリン	タンパク質合成阻害	作用部位の変化
	ロキシスロマイシン	タンパク質合成阻害	作用部位の変化・修飾
	ファロベナム	細胞壁合成阻害	報告なし
	レボフロキサシン	DNA複製阻害	作用部位の変化



## ニキビダニと関連する皮膚疾患

天理よろづ相談所病院皮膚科 田邊 洋



ニキビダニは、多くの哺乳類の皮膚に種特異的に寄生するダニであり、ヒトの皮膚には *Demodex folliculorum* および *D. brevis* の2種が毛包および脂腺に常在する。毛包虫と呼称されるが分類上はダニ目ニキビダニ科に属し、虫ではなくニキビダニと呼ぶ方が適切である。

ニキビダニは、健常成人の正常皮膚のほぼ全身の毛包から検出され、中高年では80~100%で存在を確認でき男性有意に多い。臨床でも成人の頬や鼻翼、睫毛周囲、特に酒皰様皮膚炎の患部から直接鏡検により容易に検出できる。

その生態は不明な点が多いが、成人と子供との皮膚接触(ほおずりなど)を介して出生後に伝播し宿主の年齢とともに数が増加する。その寄生形態は、毛包開口部に数匹のニキビダニが口側を漏斗部側に突っ込み尾側を外側に突き出している。

ニキビダニの口はケラチノサイトを嚙む穿孔口を持ち、その内容物を摂食する。*D. brevis* は脂質を摂食し、それらを分解するプロテアーゼを含む唾液酵素を分泌するとされている。ニキビダニは体内にリパーゼをもち脂質、細菌や他の微生物を消化するが、このリパーゼが脂肪酸分解により痤瘡の原因となるか現状では不明である。ニキビ

ダニは解剖学的に肛門が欠落しており、糞便を結晶化した形で内部に保存する。それは排出物による宿主からの免疫応答を減弱させ自己の保身に有効と考えられている。またニキビダニ体内には細菌 *Bacillus oleronius* が寄生しており、同菌は酒皰の病態への関与が示唆されている。ニキビダニは死滅すると、それら体内の蛋白成分や内在性細菌などを放出しそれとともに外殻を形成するキチン質外骨格が宿主の免疫担当細胞に捕捉され、免疫応答が開始し炎症性変化が惹起される。

ニキビダニは、その少量の寄生では個体保持のために局所の免疫抑制状態を促進維持するが、宿主の免疫抑制状態下では多量の寄生状態となり炎症を惹起する。このようにニキビダニは正常時と炎症時と機能バランスを変えようと考えられている。

ニキビダニのヒトの皮膚病原性については議論があったが、昨今皮膚科や眼科領域から丘疹膿疱型の酒皰、口囲皮膚炎、眼瞼炎や睫毛炎では病原として寄与している可能性が指摘されている。そのメカニズムとしては、抗菌ペプチドやTLR2など自然免疫系を介し好中球走化因子の増加による炎症反応の惹起や、誘因となる体内細菌 *Bacillus oleronius* のベクターとしての

ニキビダニの役割などの知見が報告されている。

ニキビダニ症の治療は酒皰に準じるが、メトロニダゾール（フラジール500mg/日×10日）やイベルメクチン（ストロメクトール200μg/kgを1回内服）もしくはストロメクトールの外用（本邦では適応外）の有効性が報告されている。

宿主には無害な共生生物と考えられていたニキビダニが、顔面皮膚の多様な微生物環境（マイクロバイーム）のなかで他生物と連携しながら宿主皮膚の免疫反応を調整する役割が今後解明されていく可能性があり、各種皮膚疾患の病態との関与も含め臨床医として興味深い寄生虫である。

## 難治な思春期後痤瘡

虎の門病院皮膚科 林 伸和



思春期後痤瘡の定義は明確ではないが、およそ20歳以上の痤瘡患者を指すことが多い。痤瘡は思春期の疾患ではあるが、皮膚科を受診する痤瘡患者の多くは20歳以上の女性が占める（川島他. 臨床皮膚科62:673, 2008）。20歳以上の痤瘡は、思春期後痤瘡から引き続いていることが多く（林他. 皮膚病診療35:314, 2013）、発症部位も特別ではない（Dreno et al. Eur Acad Dermatol Venereol 29:1096-1106, 2015）。したがって、痤瘡の発症機序に大きな違いはないと考えられる。

思春期後痤瘡が難治である理由として、診断、不適切なスキンケア、アドヒアランスの不良、治療不十分などの問題がある。思春期後痤瘡の鑑別診断として、毛包虫症や酒皰などがある。3か月以上の無月経がある思春期後痤瘡患者では、基礎疾患に多嚢胞性卵巣症候群のことがあるため、婦人科への受診を奨める。集簇性痤瘡を思わせる重症例では、化膿性汗腺炎を合併することがあり、腋窩や臀部に症状がないかどうかを確認する。

ネットによる無責任な情報をもとに間違ったスキンケアを行っている例も少なくない。たとえば、保湿が痤瘡の治療になると勘違いして、不必要な保湿剤を外用したり、洗顔を抑えたり

図 1

## 不適切な保湿による難治性思春期後痤瘡

痤瘡の原因は乾燥と考へて、保湿のために皮疹部とその周囲に馬油を外用していた症例。馬油を中止することで、症状は改善した。



している患者がいる。アダパレンによる副作用を軽減するための保湿（Hayashi et al. J Dermatol 41:592-7, 2014）は勧めるが、保湿で痤瘡が改善したという報告はなく、むしろ保湿剤の面皰形成性が問題となる。また、日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドラインでは1日2回の洗顔料を使った洗顔を推奨している。

適切な外用剤の使用も重要な因子となる。副作用をおそれて全く外用しない患者もいる一方で、より早期の改善をもとめて頻回に大量の外用剤を使用したために接触皮膚炎を起こす患者がいる。外用療法についての十分な説明によるアドヒアランス

の改善が大きなテーマとなっている。

さらに、重症例に対する不十分な治療が改善しない理由となっている場合がある。1~2週間の投与で炎症症状は多少軽快しても、炎症が治まるまで抗菌薬を投与しなければ、すぐに炎症が再燃する。抗菌薬による薬剤耐性菌は大きな問題ではあるが、痤瘡に対して抗菌薬の処方と、ウイルス性の疾患である感冒への処方とは全く異なる。また、ガイドラインでも急性炎症期の目安として3か月と示している。維持療法への移行をスムーズにするためにも、重症例では炎症が治まるまで抗菌薬の投与を行う。

思春期後痤瘡は難治であるという先入観がつよいが、0.1%アダパレン/2.5%過酸化ベンゾイル配合剤の臨床試験のデータを、思春期の痤瘡と思春期後痤瘡に分けて有効性と副作用を比較した海外論文（Gold et al. J Clin Aesthet Dermatol 9: 23-29, 2016）では、思春期後痤瘡と思春期の痤瘡で特に差がなかった。

思春期後痤瘡に対しては、正確な診断を下し、増悪因子やスキンケアについての正確な知識を与え、アドヒアランスを高めるために十分な説明を加えることが大切である。特別な治療を行う必要はなく、ガイドラインの基本に従って、炎症が軽快するまで積極的な急性炎症期の治療を行い、その後確実に維持療法に移行することが大切である。

図3

## 難治性思春期後痤瘡への対処

- 正確な情報の提供
  - 正確な肌質の説明
  - 適切なスキンケア（洗顔，保湿）の説明
  - 治療の方向性や，副作用の説明
- ガイドラインに沿った治療
  - 配合剤，併用療法の採用
  - 炎症が軽快するまでの十分な急性期治療
  - 炎症軽快後の維持療法

図2

## 前医での治療が不十分で改善しなかった症例

受診後2か月間アダパレンとドキシサイクリン200mg/日を併用，その後1か月間100mg/日を併用し，さらに3か月間外用継続による維持療法を行った。



初診時



6か月後

## 【研究会役員】

理事長	林 伸和	虎の門病院皮膚科部長
副理事長	谷岡 未樹	谷岡皮フ科クリニック院長
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
	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	東京女子医科大学名誉教授
	宮地 良樹	京都大学名誉教授

(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回研究会

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)

### ●第8回日本痤瘡研究会学術大会(予定)

日時：2019年7月28日(日)

会場：熊本市市民会館(第37回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

座長：赤松浩彦(藤田保健衛生大学)、小林美和(こばやし皮膚科クリニック)

講演1：マイクロバイオーム・ゲノム解析と痤瘡

演者：富田秀太(岡山大学大学院)

講演2：レプリカを使った痤瘡瘢痕の治療効果評価

演者：木下三和子(木下皮フ科)

講演3：思春期痤瘡の疫学調査2018

演者：谷崎英昭(大阪医科大学)

### 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