

日時：2019年7月28日（日） 12：55～14：55  
会場：熊本市民会館



座長：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）

## 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（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科／  
岡山大学病院ゲノム医療総合推進センター）

座長：小林 美和（こばやし皮膚科クリニック）

## 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（大阪医科大学皮膚科）

### — 巻頭言 —

日本痤瘡研究会は、日本の痤瘡研究の推進のための意見交換の場を提供し、痤瘡の標準的治療の浸透、患者への啓発活動を目的に活動しています。今回の学術大会では、基礎研究分野から皮膚のマイクロバイオームの現状を岡山大学ゲノム医療総合推進センターの富田秀太先生にご講演いただきました。*C. acnes*が種としては共生細菌と考えられるが、菌株のレベルでは病原性細菌として働いているものがあることを示唆するデータがあり、さらに遺伝子の解析により病原性細菌株の機能解析が進んでいることを示されました。*C. acnes*を善玉菌と悪玉菌に分けられれば、抗菌薬ではない善玉菌を増やす方向性の治療があるのではないかと印象を得ました。臨床面では、木下皮フ科の木下三和子先生にお願いして、瘢痕治療の開発のツールとして必要な客観的評価方法であるレプリカ法を発表いただき、フラクショナルレーザーとトリクロロ酢酸によるケミカルピーリングの作用の違いを示していただきました。客観的な評価が進むことで、よりよい瘢痕治療の登場を期待したいと思います。大阪医科大学皮膚科の谷崎英昭先生には、日本臨床皮膚科医会でおこなった小学校6年生から大学生を対象にした思春期痤瘡の疫学調査の結果を示していただきました。今後、このデータに基づいて、思春期の痤瘡患者への啓発がさらに展開することを期待しています。

日本痤瘡研究会では、患者啓発の一環として、思春期の痤瘡患者に配布する漫画冊子を作成中です。今後も適切な情報を会員の皆様にお届けしたく、ご意見やご希望がありましたら、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）。

2020年3月  
日本痤瘡研究会理事長  
林 伸和

# マイクロバイオーム・ゲノム解析と痤瘡

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科／  
岡山大学病院ゲノム医療総合推進センター

富田 秀太



ヒトは、数十兆からなるヒト細胞とそれに共生する微生物とのエコシステム（生態系）を形成しており、様々な疾患においてエコシステムのバランスが破綻していることが明らかになってきた。とりわけ腸内細菌叢や口腔内細菌叢などの細菌叢（本稿では細菌叢のことを（狭義の）マイクロバイオームとする）は疾患との関連性から解析が進められてきたが、近年では健康状態の維持にも細菌叢が重要な働きをもっていることが示唆されている。

外界と接している皮膚も細菌を中心とした微生物とのエコシステムを形成している。中でも皮脂と皮膚常在細菌であるアクネ菌 (*Cutibacterium acnes*、旧 *Propionibacterium acnes*) の共生関係がもたらすpH調整は、皮膚バリア機能の維持に重要だと考えられている。一方でアクネ菌は、痤瘡の発症・増悪との関係が指摘されており、共生細菌としての一面と病原性細菌としての一面が長年議論の対象となっている。

そこで私たちは、健康人と痤瘡患者の皮膚細菌叢（スキンマイクロバイオーム）を比較し、細菌叢の構成を明らかにした。具体的には、健康人52名と痤瘡患者49名からサンプリングを実施し（サンプリング部位によるバイアスを少なくする目的で鼻からサンプリングを実施）、16S rRNAの塩基配列を解析すること

により、種（species）レベルおよび株（strain）レベルで皮膚細菌叢の構成を明らかにした。

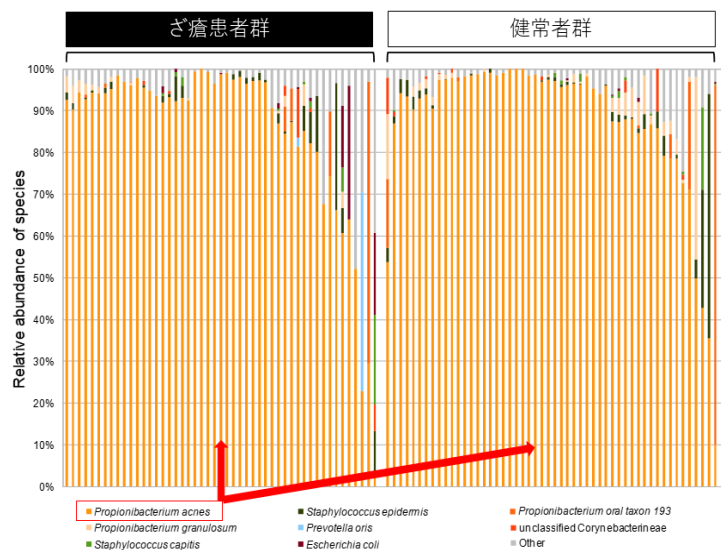
【種（species）レベルの解析】  
16S rRNAは広く細菌に共通する遺伝子であるが、塩基配列が少しずつ異なる（種ごとに特徴的な塩基配列を示す）ことから、16S rRNAの塩基配列を解析することによって、どのような細菌種がサンプル中に存在しているか、明らかにすることができる。

健康人52名と痤瘡患者49名の鼻部位からビオレストリップを用いてコメド（comedo）のサンプリングを実施した。さらにコメドから核酸（DNA）を抽出し、16S rRNAの解析を行い、細菌種の同定を行った。

全てのサンプルの解析結果では、

16S rRNA塩基配列の87%がアクネ菌由来のものであった。興味深いことに痤瘡患者群と健康人群の間でアクネ菌の相対比率に有意差は無いことが明らかになった（図1）。アトピー性皮膚炎の患者のスキンマイクロバイオーム解析では、アトピー性皮膚炎が重症化すると、黄色ブドウ球菌が支配的に増加するという結果が報告されているが、痤瘡の重症化のプロセスではアクネ菌の支配的な増加は見られなかった（健康者のサンプルでも相対的に87%の細菌がアクネ菌であった）。

図1 87%の16S rRNA配列はアクネ菌由来



【株 (strain) レベルの解析】  
 16S rRNA配列の比較解析を行ったところ、アクネ菌の16S rRNAの塩基配列の中にも、一塩基変異 (single nucleotide variant; SNV) が見つかったことから、この16S rRNAのSNVをもちいて、アクネ菌をstrainレベルで分類した。具体的には、SNVのないものをリボタイプの1型 (RT1) として、16S rRNAの塩基配列の806番目の塩基がTからCに変わっていた場合は、リボタイプの2型 (RT2) として分類。同様に、960番目の塩基がTからCに変わっていた場合はリボタイプの3型 (RT3) として分類した (図2)。  
 その結果、リボタイプ1型、2型、3型株は、痤瘡患者群と健常人群間に均一に分布する一方、リボ

タイプ4型、5型株は痤瘡患者群に有意に多く、リボタイプ6型株は健常人群間に有意に多いことが明らかとなった (図3)。

図2 16S rRNA 一塩基変異に基づくタイピング

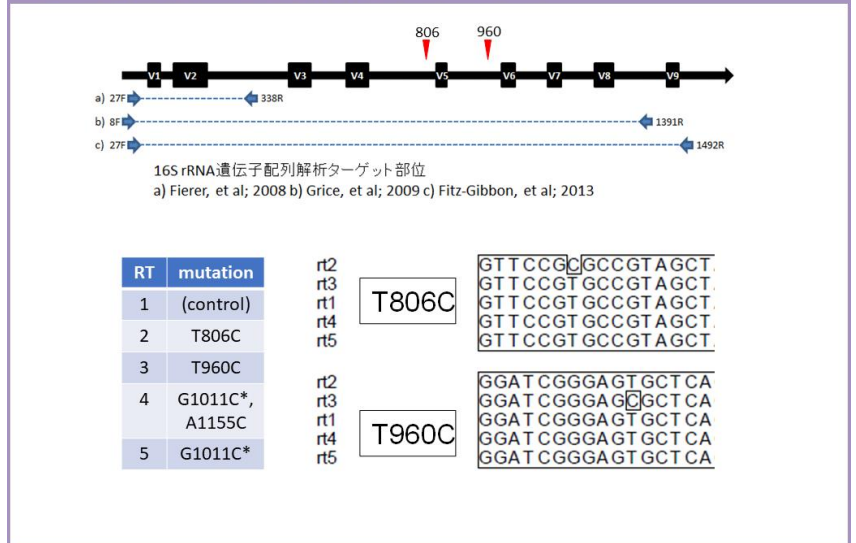


図3 ざ瘡患者に特異的なRT4とRT5

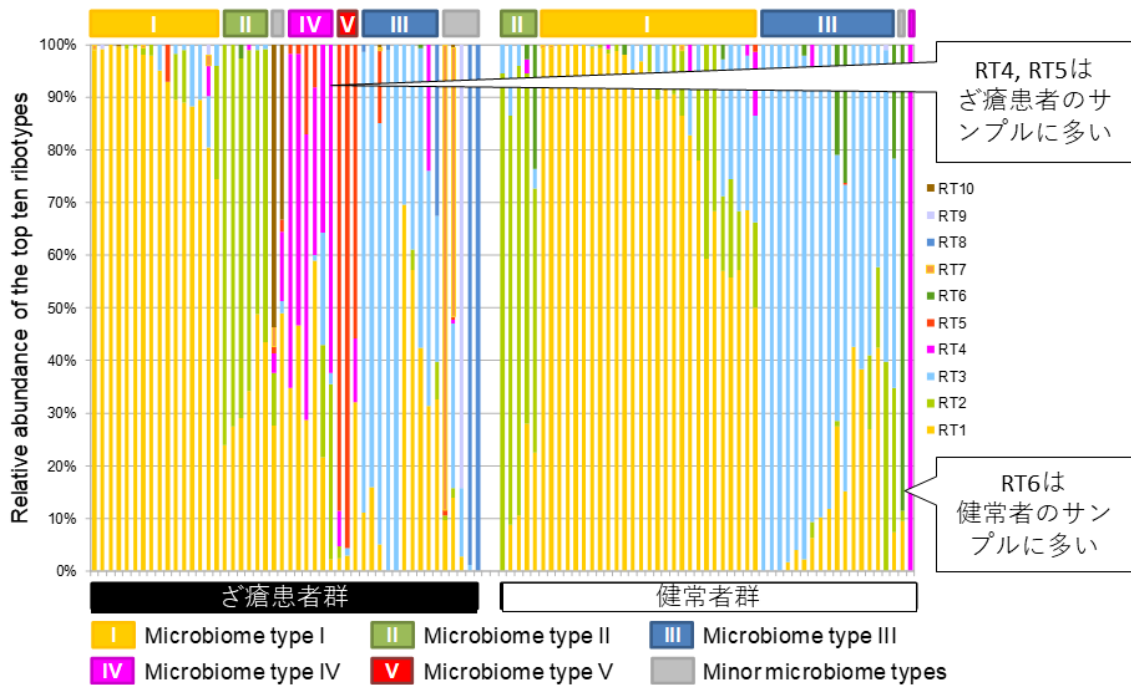
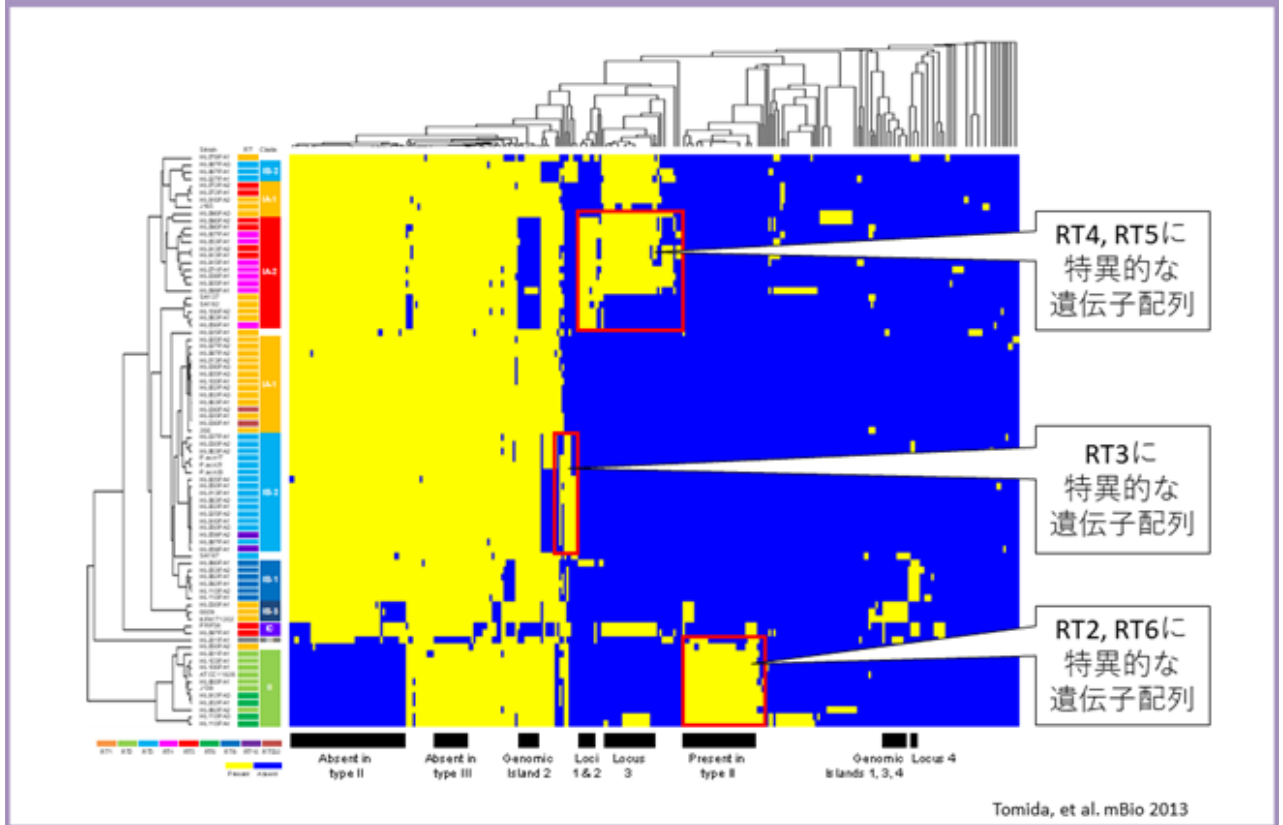


図4 リボタイプに特異的な遺伝子配列の分布図



【ゲノム解析】

さらにアクネ菌の全ゲノム解析を行い、リボタイプ4型及び5型株のアクネ菌に特徴的な遺伝子群を同定した。この中には、細胞の結合や細胞毒素に関与する遺伝子が含まれていた。また、リボタイプ2型と6型に特徴的な遺伝子群を同定したが、この中には、CRISPRメカニズムに関与するCAS1遺伝子が含まれていた(図4)。今後これらの遺伝子の機能解析により、株 (strain) レベルで共生細菌としての機能解析と、病原性細菌としての機能解析がすすむことが期待される。次世代シーケンサーと呼ばれる塩基配列解析機器の著しい発展にともない、16S rRNAを解析

対象とした細菌叢(狭義のマイクロバイオーム)解析から、サンプル中の全ての核酸(DNA)を解析対象としたメタゲノム解析により、微生物叢(広義のマイクロバイオーム)解析が可能となっており、細菌叢のみならず、ウイルスやファージなどの網羅的な塩基配列解析も実施されている。これらの結果から、ヒト細胞のみならず、細菌やファージを含む(広義の)マイクロバイオームの相対的なバランスを解析することにより、健康状態の維持や疾患の発症・進展と相関するマイクロバイオームプロファイルが明らかになることで、マイクロバイオームプロファイルを考慮した診断や治療が可能な時代を迎つつある。

マイクロバイオーム研究成果をいち早く実臨床につなげる橋渡し研究の展開も期待されている。

## レプリカを使った痤瘡瘢痕の治療効果評価

木下皮フ科 木下 三和子



本邦の痤瘡治療法の選択肢は近年大きく拡大し、欧米の水準に近づいてきた。また、毛包脂腺系の慢性炎症性疾患であるという認識が広がって、皮膚科を受診する患者も増加傾向にあり、適切な治療を受け改善した患者も増えてきている。一方、瘢痕を気にする患者も多く、それらのQOLが有意に低いことも知られている。瘢痕を予防するための早期からの適切な治療介入の重要性が認識されつつあるが、瘢痕形成後に受診する患者も少なくない。

萎縮性瘢痕形成に対する治療には、皮膚トレパンによる瘢痕部の除去、炭酸ガスレーザー等による皮膚剥削、フラクショナルレーザー（FL）やトリクロロ酢酸によるケミカルピーリング（以下TCA）などが知られているが、エビデンスは不十分で日本皮膚科学会尋常性痤瘡治療ガイドラインにおいても推奨度の高い治療はない。現在あるエビデンスは、治療効果の評価としては担当医や患者の印象や、治療前後の写真比較など目視による主観的評価が主であり、定量的な評価の報告は少ない。そこで、レプリカを用いて痤瘡瘢痕の形状を立体的に数値化する客観的評価法を構築し、有効とされているFLと無治療、TCAと無治療、TCA単独とTCAとFL併用の3種類の無作為化左右比較試験を実施し、レプリカを用いて萎縮性瘢痕の陥凹部の平均深さ、最大深さ、面積、体積の解析を

表 1

TCAピーリングとフラクショナルレーザー施術による  
瘢痕形状変化の比較

瘢痕の径	φ 4 mm以上		φ 2~4 mm		φ 2mm未満
	TCA <sup>*1</sup>	FL <sup>*2</sup>	TCA <sup>*1</sup>	FL <sup>*2</sup>	FL <sup>*2</sup>
平均深さ	○	×	○	×	○
最大深さ	○	×	○	×	○
面積	○	△	△	○	×
体積	○	△	○	○	○

○:  $p < 0.05$ , △:  $p < 0.1$ , ×:  $p \geq 0.1$ 

\*1: TCA (TCAピーリング) は本研究結果にもとづく評価

\*2: FL (フラクショナルレーザー) は本下つによる報告)にもとづく評価

1) 木下三和子, 村上育美, 遠祖友美子, 他: Aesthet Dermatol. 26: 359-369, 2016

2) 木下三和子, 村上育美, 遠祖友美子, 他: Aesthetic Dermatology 29: 247-256, 2019

3) 木下三和子, 村上育美, 遠祖友美子, 他: Aesthetic Dermatology 29: 239-246, 2019

実施した。

## (1) FLと無治療の比較

FL (1540nm Er:GrassフラクショナルレーザーXDMicrolends StarLUX1540) を1か月ごとに3回照射し、レプリカの解析を行った。瘢痕の平均深さおよび最大深さはφ2mm未満において、面積はφ2~4mmにおいて、体積はφ2~4mm、φ2mm未満において有意に減少した。φ4mm以上では平均および最大深さは変わらず、面積・体積は有意でないものの減少傾向を示していた(表1)。

この解析の結果からFLにおいては2~4mm、4mm以上ではレーザービームが剣山状に皮膚を透過することで瘢痕の径が収縮しているものと推測される(図1)。2mm未満では陥凹の底面が隆起していることが示唆され、2mm以上の場合は辺縁部の縮小 2mm未満では底面の隆起という2面

性を持っていると考えた。

## (2) TCA

TCAの施術は、25%ないし50%トリクロロ酢酸水溶液を綿棒を用いて陥凹部位に限局塗布し、冷却後洗顔した。1か月ごとに3回行い、レプリカを作成した。その結果、4mm以上および2~4mmの瘢痕において平均深さ、最大深さおよび体積が有意に減少し、4mm以上では面積も有意に減少した。2mm未満においては有意差はないものの減少傾向が認められた(表1)。

TCAにおいては、薬剤が瘢痕の陥凹の壁面および底面に一樣に作用することで、瘢痕の径が収縮し、さらに底面が隆起することが示唆された(図1)。

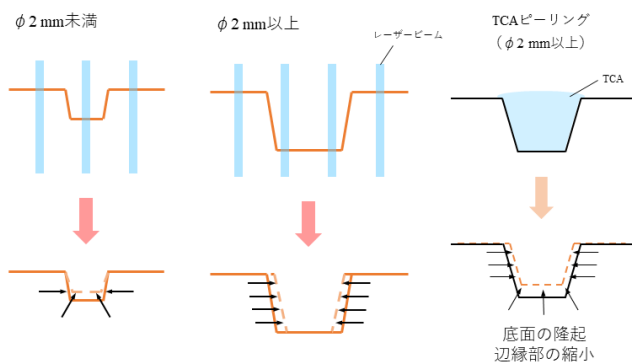
## (3) TCA単独とTCA・FL併用の比較

萎縮性瘢痕に対しTCAを1か月ごとに6回単独施術した側と、



図1

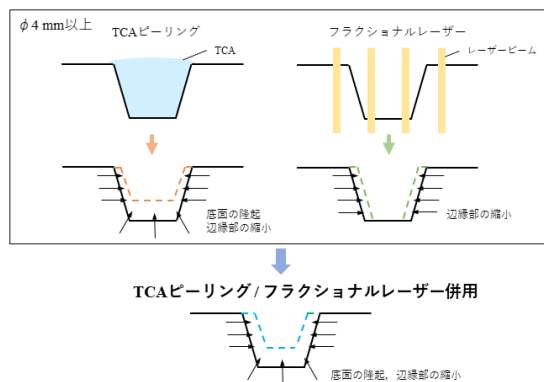
### 瘢痕縮小推測モデル



1) 木下三和子, 村上有美, 道祖京美子, 他: レプリカ解析による痤瘡瘢痕の立体的な数値化評価, Aesthet Dermatol, 26: 359-369, 2016.

図2

### 痤瘡瘢痕縮小の推測モデル



TCAとFLを交互に1か月ごとに3回ずつ実施した側を比較すると、レプリカ解析において数値では終了時に有意差はなかったが、開始時と比較した変化率では、4mm以上では平均深さ、最大深さ、体積で併用の方が、2~4mmでは平均深さ、最大深さ、面積、体積で単独の方が高い縮小を示した。今回の結果からは、TCAの一部をFLに置き換えることでの併用効果は認めなかった。

今回、萎縮性瘢痕の治療効果評価にレプリカ解析を行い、数値化した形状評価を行った。その結果、

FLはすべての大きさの瘢痕が改善していることが示され、レーザービームが剣山状に皮膚を通過することで瘢痕の径が縮小していると推測され、2mm以上の場合辺縁部の縮小、φ2mm未満の場合底面の隆起が起こっていることが明らかになった(図1)。一方、TCAでは陥凹の壁面および底面に一様に作用することで瘢痕の径が収縮し、さらに底面が隆起することが示唆された。

今回のデータからは併用療法による相加・相乗効果は認められなかったが、陥凹部位への効果が異

なることから、TCAとFLを効率よく併用することで、より有効な併用方法があるのではないかと考えた。今後、瘢痕の形状や数、患者の希望や生活スタイルに応じた治療法を確立するために、客観的評価に基づく適切な臨床試験に基づいた議論が望まれる。

本研究の実施に当たりご指導を賜りました虎の門病院皮膚科部長林伸和先生、データ解析をお手伝いいただきました常盤薬品工業の皆様様に深謝いたします。

## 講演3

## 思春期痤瘡の疫学調査2018

大阪医科大学皮膚科

谷崎 英昭

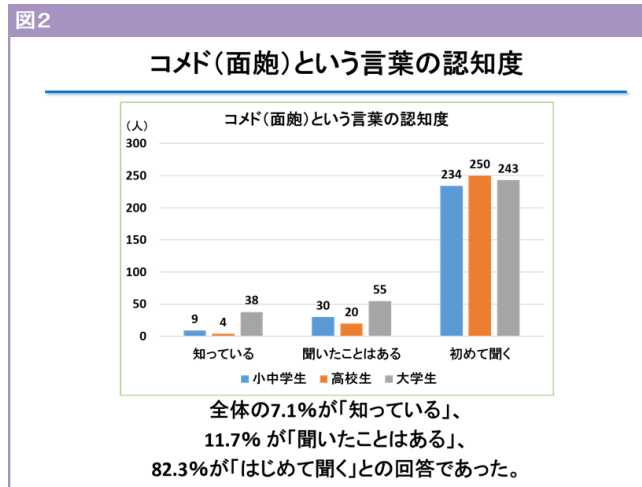
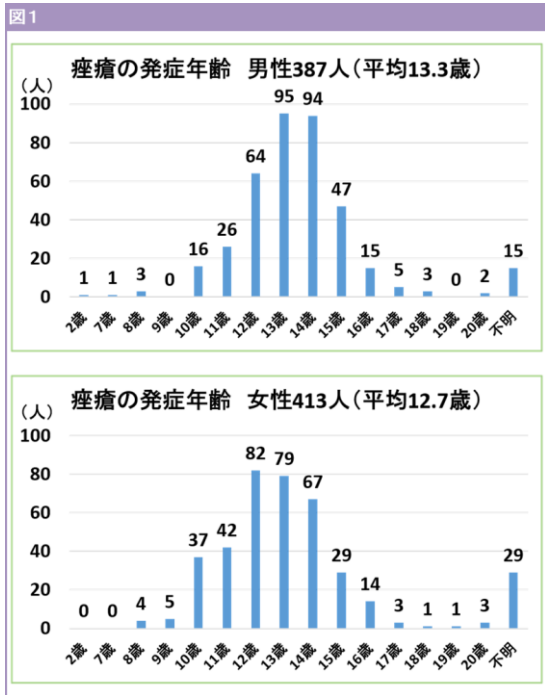


痤瘡の受診患者の多くは20歳代の女性だが、未受診患者を含めると患者の主体は思春期の男女である。また、痤瘡瘢痕を作らないためには早期の受診が重要であることを示唆する報告もあることから、思春期痤瘡への対処は重要となる。2001年に報告された思春期痤瘡の疫学調査(林 伸和ほか、日皮会誌111: 1347-1355, 2001)では、小学校6年生64名、中学生

120名、高校生120名、看護学生183名、医学生306名の合計793名を対象に、発症年齢、家族歴、重症度等の疫学と、悪化因子や対処方法などを報告している。その後、およそ20年を経過して、その間アダパレンや過酸化ベンゾイル、過酸化ベンゾイルを含有する配合剤などの新しい治療が導入され、患者啓発活動も行われていることから、日本臨床皮膚科医会学校保

健委員会が中心となって同様のアンケート調査による疫学調査を行ない、2001年の報告との比較を行うこととした。

思春期の学生(小学6年生、中学生、高校生、大学生)を対象とし、2018年10月~12月に授業の際にアンケート用紙を配布して回収する形式で、調査を行なった。解析対象は小学6年生、中学生、高校生、大学生計913名で、回収



率は100%であった。小学生は島田ひふ科島田辰彦先生（鹿児島県）、中学生は前橋皮膚科医院大川司先生（群馬県）、高校生は西井皮膚科クリニック西井貴美子先生（大阪府）、大学生は大阪医科大学皮膚科谷崎英昭（大阪府）が担当し、自身が校医をしている学校や地域の医師会、医師会の学校保健委員会等の協力を得て、それぞれ地元の学校で行った。アンケート項目は、発症年齢、家族歴、現在の痤瘡の状態、肌質、痤瘡への対処方法とその満足度、悪化要因、「面皰」という言葉を知っているか否か、女性にはメイクアップや月経との関連などである。

発症年齢は、2001年の平均発症年齢13.3歳（男性13.2歳、女性13.3歳）であったが、今回の調査でも、男性13.3歳、女性12.7歳と大きな差はなかった（図1）。医療機関で行う受診患者を対象とした調査では発症年齢が16歳～20歳となることが多いが、本調査の母集団は受診していない患者も含んでいることから、より正確と考えられる。また、初発部位は額であり、その後頬やそれ以外の部位に拡大していることが推定できた。それぞれの学年における有病率は小学6年生では65.5%、中学1年生

では64.4%、2年生で86.0%、3年生では87.3%、高校1年生78.5%、2年生65.7%、3年生75.2%、大学1年生67.1%、大学2年生42.9%となっており、中学2、3年生に最大のピークがあり、その後高校3年生にも一つのピークがあった。生理的な悪化は中学生2、3年生と考えたが、高校3年生でも有病率が上がることから受験との関係も想定された。

肌質については、脂性肌の割合が16%と少なく、乾燥肌、普通肌、混合肌の回答はそれぞれ20%を超えていた。思春期にもかかわらず脂性肌の割合が低いことは、肌質の自己申告での精度は低い可能性が考えられた。肌質によってスキンケアが異なることから、医師が客観的に肌質を判断してスキンケア指導を行う必要性を感じた。

悪化因子に関しては、全体の55%がストレスを選択しており、そのほか睡眠不足43%、よく触ること39%、発汗34%、食事の不規則25.3%、間食20%であった（複数回答）。特定の食物と痤瘡の関連については、2001年と同様チョコレートと脂っこい食べ物が全学年を通して1位2位であった。月経と痤瘡との関係については、半数以上の女性が関係すると回答し、

74.9%が月経前に悪化するとの回答であった。

面皰（コメド）の啓発活動の成果を見るために、面皰を知っているかの設問を設けたが、回答のあった883人のうち、初めて聞く人が合計727人82.3%（小中学生85.7%、高校生91.2%、大学生72.3%）で、さらなる啓発活動の必要性を示唆していた（図2）。

痤瘡ができたときの対処に関する回答では、病院で治療するのは15.1%（2001年11.8%）と、2001年よりも若干上がっているが、まだまだ低い割合であった。また、疾患啓発と受療行為についての啓発を継続する必要性を示していた。

本調査により疫学的な項目は、肌質をのぞき2001年のものと大差はなかった。面皰に関する知識や医療機関での治療については、まだ十分に浸透していないことが示唆され、今後更なる啓発活動が望まれる。

本稿の内容は、日本臨床皮膚科医会学校保健委員会の会長答申に盛り込まれる。また、日本皮膚科学会雑誌に投稿予定であり、詳細はそちらを参考にさせていただきたい。

## 【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回研究会

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)

### ●第9回日本痤瘡研究会学術大会(予定)

日時：2020年9月13日(日)  
会場：京王プラザホテル(第38回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

学術大会会頭/座長：黒川一郎(明和病院)

講演1：皮膚/皮脂腺での男性ホルモン合成と代謝

演者：笹野公伸(東北大学大学院)

座長：林伸和(虎の門病院)

講演2：集簇性痤瘡のアンケート結果

演者：黒川一郎(明和病院)

講演3：面皰形成と保湿を再考する

演者：谷岡未樹(谷岡皮フ科クリニック)

### 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