

日時：2020年9月13日（日） 15：10～17：10

会場：京王プラザホテル(ハイブリッド開催)

学術大会会頭：黒川 一郎（明和病院皮膚科）

座長：黒川 一郎（明和病院皮膚科）

講演1 皮脂腺と性ステロイドホルモン
—その生理と痤瘡を含む病理との関連性—

演者：笹野 公伸（東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理病態学講座病理診断学分野）

座長：林 伸和（虎の門病院皮膚科）

講演2 集簇性痤瘡のアンケート結果

演者：黒川 一郎（明和病院皮膚科）

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）

— 巻頭言 —

2020年の初旬から始まったコロナ禍の影響を受け、患者さんの診療に携わる医師には一層の感染対策と自粛が求められて、多くの学会が中止や延期になりました。そのような中で第9回日本痤瘡研究会学術大会が、第38回日本美容皮膚科学会総会・学術大会会頭の船坂陽子先生のご高配により、会場の京王プラザホテルとWEB配信のいずれでも聴講できるハイブリッド形式で無事開催でき、また多数のご参加をいただきましたことに感謝申し上げます。東北大学病理病態学講座病理診断学分野の笹野公伸先生は仙台から東京への移動がむづかしいということでWEBによる講演でしたが、皮脂腺における性ステロイドホルモン受容体に関するお話しで、皮脂の合成、分泌に際してはリン酸化したmTOR (phosphorylated mammalian target of rapamycin: pmTOR)を介した情報伝達系が重要な作用をし、pmTORはIGF1存在下でtestosterone添加によりその発現が増大することから、血中のIGF-1も関与していることを示唆するデータを示していただき、明和病院の黒川一郎先生には尋常性痤瘡の治療が充実している中で取り残されている集簇性痤瘡についてご報告いただき、谷岡皮フ科クリニックの谷岡未樹先生

にはスキンケアの大事なポイントである保湿について、適切な使い方についてお話しいただきました。谷岡先生の報告にあったように、日本痤瘡研究会では、右下に示す痤瘡の疾患啓発冊子を作成しました。HP (<https://www.ibmd.jp/zasou/release/>) もしくはQRコードから簡単に見ることができます。多くの患者さんの目に触れるよう、啓発へのご協力をお願い申し上げます。



2021年4月
日本痤瘡研究会理事長
林 伸和

皮脂腺と性ステロイドホルモン —その生理と痤瘡を含む病理との関連性—

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

病理病態学講座病理診断学分野

笹野 公伸



皮膚組織、中でも皮脂腺は加齢変化を含むその生理的機能の変化やacne/皮脂腺腫瘍などの病理動態に性ステロイド、特にアンドロゲンが深く関与する事はよく知られてきた。そこで今回血中の性ステロイドの生物学的活性が低い前駆体ステロイドホルモンから活性が高いホルモンに標的/作用組織で合成、代謝させる “ Intracrine ” 機構を中心ヒト皮脂腺における性ステロイド作用を考えてみる。

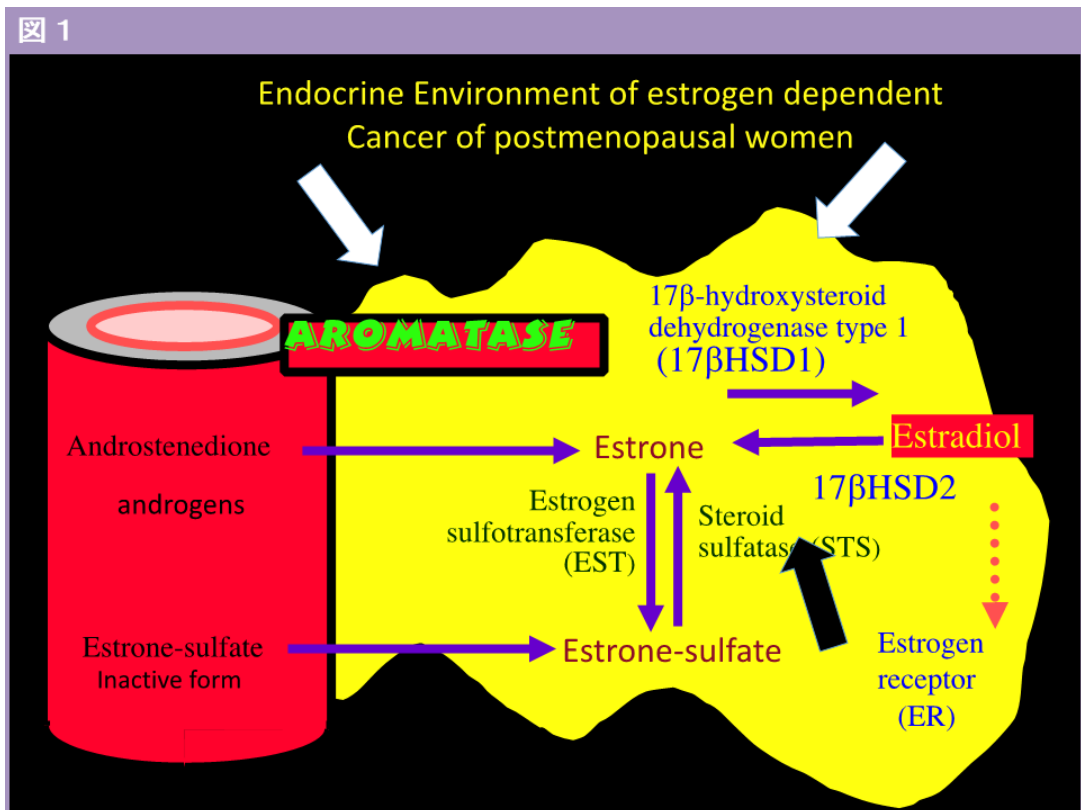
【Endocrinology から
Intracrinology へ】

乳癌組織の多くでは腫瘍細胞の核内にエストロゲン受容体(ER : estrogen receptor)が発現して

いる。このERが発現しているいわゆるエストロゲン依存性細胞では血中を含む細胞外のエストロゲン濃度により生物学的動態が大きな影響を受けることが知られている。しかし多くの疫学的研究からエストロゲン依存性癌患者とそうでない age match control populationとの間には全身的な性ステロイド代謝の差異は認められてはこなかった。そうすると血液中のエストロゲン濃度が極めて低い状態の閉経期以降の婦人で何故エストロゲンに依存するタイプの乳癌が多く発生してくるのかは疑問のままであった。

しかし1980年代に閉経期以降の患者を中心とした閉経期以降

の乳癌患者では乳癌組織内のエストロゲン濃度は正常乳線もしくは同一患者の他の部位と比較して10倍以上に上昇している事が報告された。次に乳癌組織の内部で増加しているエストロゲンはこれらの腫瘍組織においては血中のエストロゲンの前駆体物質であり副腎皮質から合成分泌される生物学的活性が弱いアンドロゲン他からエストロゲンを腫瘍内のアロマトラーゼにより活発に産性してERを有する腫瘍細胞に作用している事を報告してきている(図1)。



すなわち閉経期以降に発生する乳癌の患者では血液中ではなく組織内でどのようにエストロゲンが合成、代謝されるのかという事、すなわち局所ホルモン環境が非常に重要である事が明らかになってきた訳である。

このような生物学的活性が低い前駆体ステロイドホルモンを高いホルモンに転換して、血中濃度に関係なくホルモン作用を發揮させる生物学的現象は従来からの“Endocrinology”に対して“Intracrinology”（組織細胞内分泌学）と呼ばれ（図2）、乳癌以外の性ステロイド依存性の病変にも適応される事が判明してきた。

【皮脂腺におけるアンドロゲン作用】

皮脂腺の生物学的機能、特に皮脂の分泌に男性ホルモンであるアンドロゲンが関与している事はよく知られてきた。皮脂の過剰分泌に起因する痤瘡の病因にもアンドロゲン作用が密接に関与している事から、痤瘡の病理／病態を理解するに際してもアンドロゲンの関与の検討は欠

かせないものと現在では考えられている。

さて皮脂腺ではアンドロゲン受容体（androgen receptor: AR）の発現は皮脂腺の分泌細胞と基底細胞双方で顕著に認められる（図3）。そしてこのARの発現動態は皮脂腺の過形成では正常皮脂腺と変わらないことが分かるが、皮脂腺腫（sebaceoma）や皮脂腺癌（sebaceous carcinoma）になるとその発現は低下する（図3）。

加えて皮脂腺組織でのアンドロゲン合成／代謝酵素の発現も報告されてきている。すなわちヒト皮膚組織で皮脂腺は、intracrine 機構により血中の生物学的活性の低いアンドロゲンから高い男性ホルモンを合成し、皮脂腺の分泌細胞と基底細胞双方に作用している事が種々の検討から明らかにされてきた。

図2 Endocrinology から Intracrinology への変遷

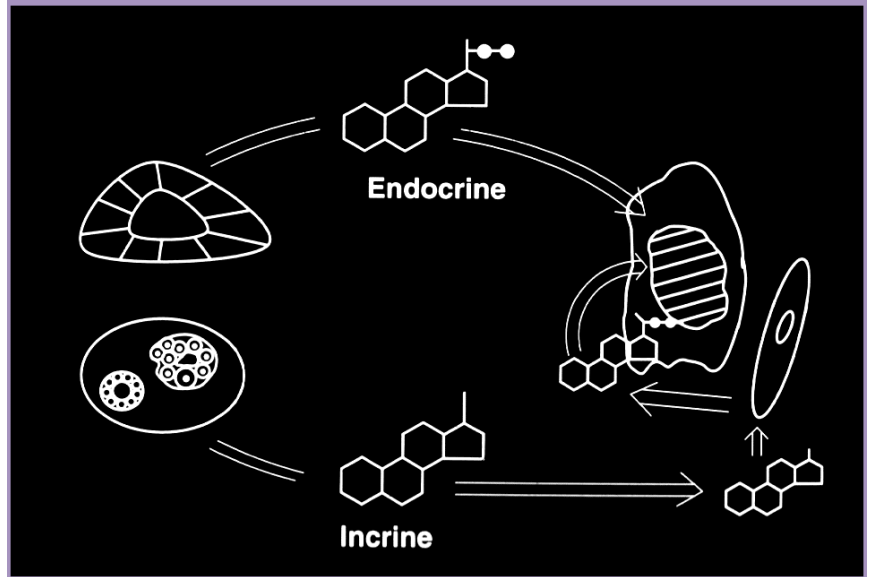
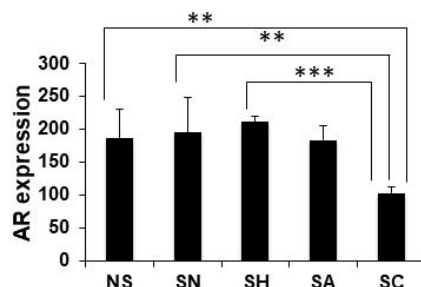
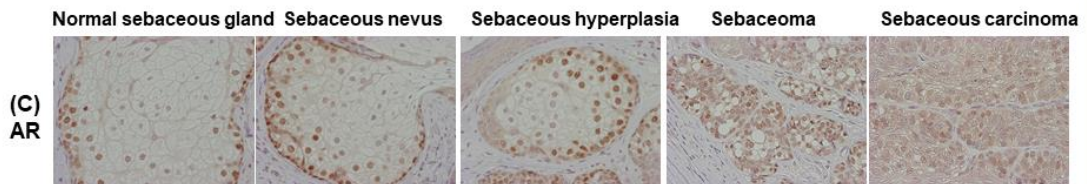


図3 皮脂腺におけるARの発現動態

AR と PRBは正常皮脂腺でかなり顕著に発現していて病変になると低下する。この傾向はアンドロゲンが正常皮脂腺機能に関係している事を強く示唆する結果である



【皮脂腺における局所アンドロゲン合成動態】

皮脂腺では細胞内にコレステロールを取り込む StAR 蛋白がよく発現しており、3β-HSDの中では3β-HSD 1型がよく発現している(図4)。すなわち皮脂腺では男性ホルモンの前駆体を比較的活発に産生している事を示唆している。加えて生物学的に活性の高い活発なアンドロゲンである testosterone と dihydrotestosterone を合成する 17β-HSD(hydroxysteroid dehydrogenase) 5 と 5α-red (reductase) 1 の発現も正常皮脂腺では比較的顕著に発現が認められている(図5)。これらのステロイド合成/代謝酵素は AR 同様に皮脂腺腫、皮脂腺癌などの腫瘍性病変になるとその発現は低下した。一方 testosterone を更に男性ホルモンの生物学的活性が高いアンドロゲンである

dihydrotestosterone に転換する5α-redは前立腺や毛嚢細胞におけるII型とは異なりI型であり、この事は現在前立腺肥大症や脱毛症の治療として臨床的に用いられている5α-red II型の阻害剤が痤瘡の治療にはあまり効果が無い事と矛盾しない。このように正常皮膚皮脂腺ではコレステロールから男性ホルモンの前駆体を合成し、更に同様に皮脂腺で生物学的活性の高いアンドロゲンに転換している。すなわち血中のアンドロゲン濃度に左右されず、intracrine機序で極めてアンドロゲン作用を活発に発揮させる事が出来る組織と位置付けられる。

【皮脂分泌とアンドロゲン】

上述のように痤瘡の病理には皮脂の過剰分泌が重要な役割を果たしており、この過程においてのアンドロゲンの関与を明らかにしていく事が重要になる。

皮脂の合成、分泌に際してはリン酸化した mTOR (phosphorylated mammalian target of rapamycin: pmTOR) を介した情報伝達系が重要な作用をしている事はよく知られている。そこで hamster sebocytes 由来の培養細胞を用いた検討ではこの pmTOR は IGF1 存在下で testosterone 添加によりその発現が増大する事が示された(図6)。これらの所見から、男性ホルモンであるアンドロゲンが皮脂を過剰合成、分泌させて痤瘡の発症に関与するには、皮脂腺局所で合成されたアンドロゲンが AR を介して作用する事に加えて、血中の IGF-1 も関与している事が示唆された。

図4 皮脂腺における性ステロイド合成/代謝酵素の発現動態

皮脂腺における3β-HSD1 & StAR は腫瘍性病変よりも正常組織で有意に高い。
正常皮脂腺ではアンドロゲンの前駆体を活発に合成している。

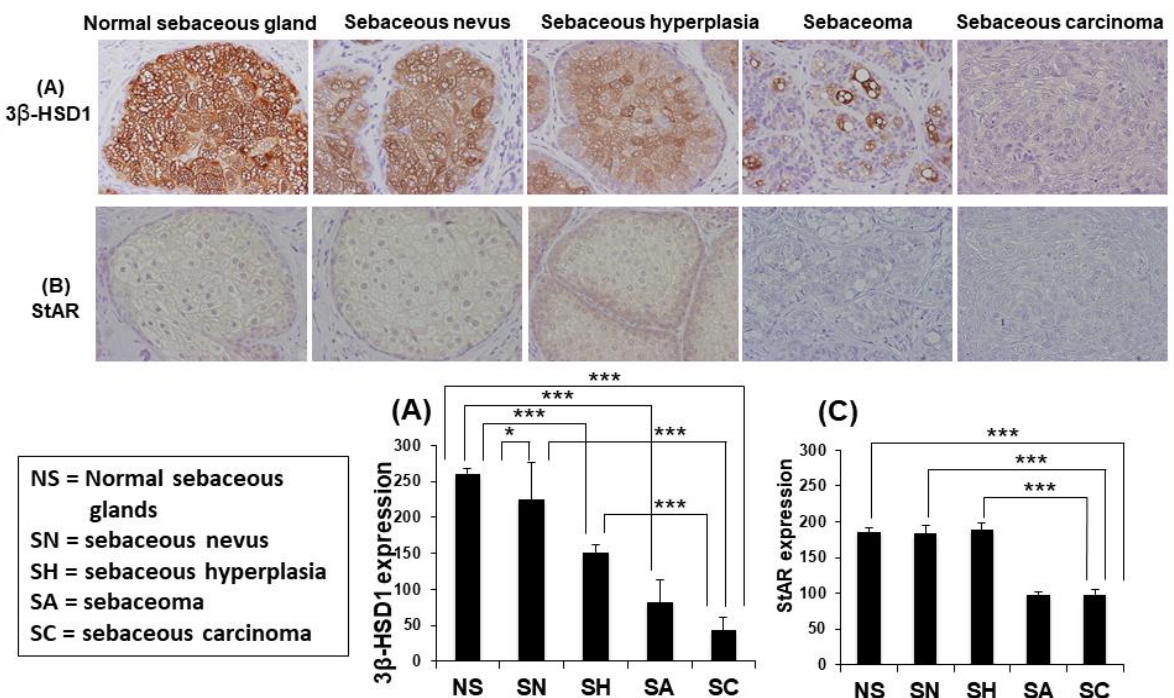


図 5

男性ホルモン産生の律速段階である 17β -HSD5と 5α -red1の2つの酵素も正常皮脂腺で最も高い発現が認められた。 正常皮膚皮脂腺では活発にコレステロールから局所で活性の高いアンドロゲン合成を行なっている。

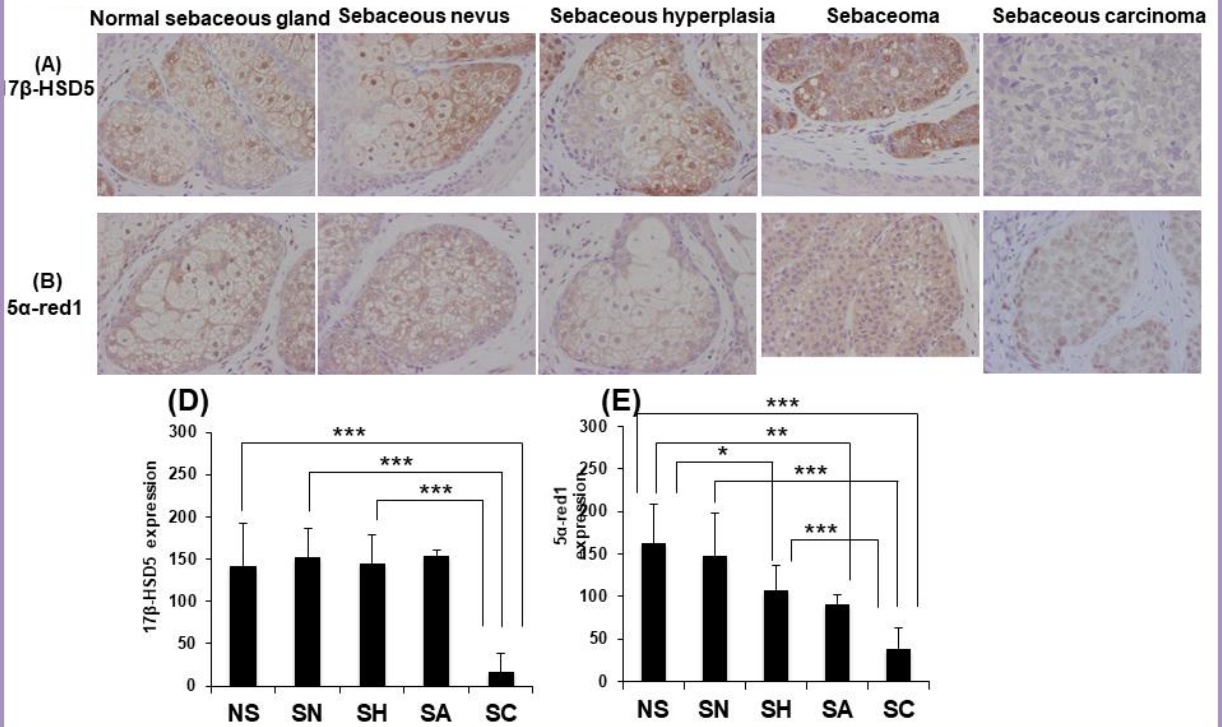
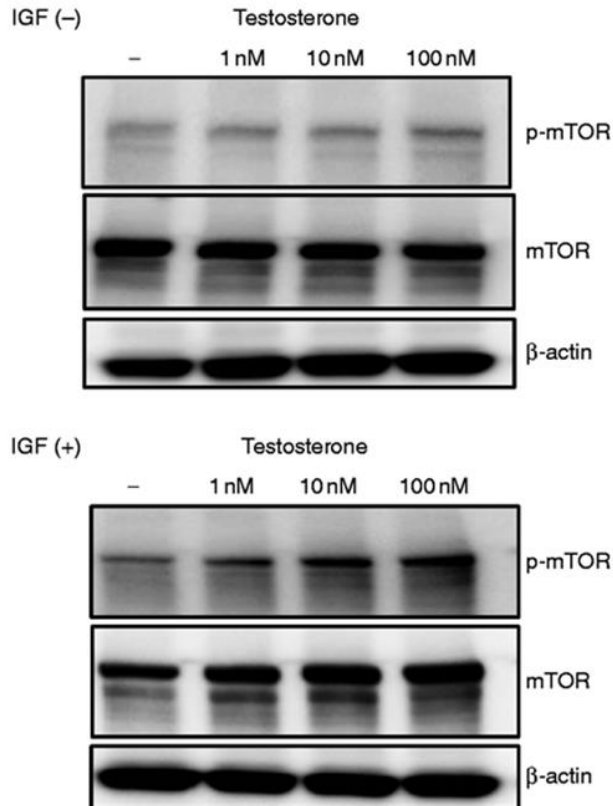


図 6



集簇性痤瘡のアンケート結果



明和病院 皮膚科 黒川 一郎

集簇性痤瘡(Acne conglobata : AC) は難治性痤瘡関連疾患であるが、本邦における疫学調査はされていない。今回、日本臨床皮膚科医会の会員を対象に集簇性痤瘡に関して、日本痤瘡研究会の研究活動の一環として患者の有無、患者数、治療の内容と満足度についてアンケート調査を行った。ACの定義として「顔面、前胸部、背部、肩甲部、上腕などの毛包の分布する部位に囊腫、結節、二重面皰、皮下膿瘍、癩痕などの多彩な皮疹を生じる慢性炎症性の毛包閉塞性疾患で抗菌薬や外用レチノイド、過酸化ベンゾイルなどの通常の痤瘡に治療で改善しない難治性疾患」とした。

調査期間は2018年1月～12月までの1年間を対象とした。日本臨床皮膚科医会会員にFAX、および、e-mailで問い合わせをして、アンケート内容の患者の有無、患者数、治療内容、満足度について

調査を行った。結果を表1にまとめた。回答が得られた300施設の半数の150施設でAC患者の存在が確認された(表1A)。各施設の患者数は「1～5人」が最多で(62%)、続いて「6～10人」(19%)であった(表1B)。治療内容では最もよく行っているのは抗菌剤長期内服(61%)であり、BPOなどのその他の外用療法、その他の内服薬と続いた(表1C)。抗菌剤内服の種類ではミノマイシンが最も多く、ビブラマイシン、ルリッドが続いた(表1D)。その他の内服薬では漢方薬が63%で多く、続いて、ビタミンBであった。その他の内服薬、抗菌剤外用薬、その他の外用薬、処置・手術、レーザー・光治療の内容を表1Dに示す。治療の満足度では抗菌剤長期内服では「普通」、「満足している」が処方施設全体の85.8%であった(表1E)。「満足している」以上の満足度では処置・手術

が51%で最も高い満足度で、続いてレーザー・光治療が50%の満足度であり、高い傾向がみとめられた。「普通」以上の満足度はほぼ73%～93%で比較的満足度は高い結果であった。

ACは海外では直径4mm以上の囊腫、結節が10個以上存在する疾患として、定義されている。本邦においてはACの明確な定義はなく、囊腫結節型ざ瘡との鑑別を含め、今後、本邦におけるACの定義について作成し、コンセンサスを得る必要がある。

今回のアンケート結果を契機にACについて疾患を再認識し、今後の新規薬剤の導入に向けた一助になることを期待したい。

謝辞：最後に今回のアンケートに協力をいただいた日本臨床皮膚科医会会員、関係者の方々に心より深謝申し上げます。

表1

A: 患者の有無

患者	施設数
いる	150
いない	150
計	300

B: 患者人数

患者人数	施設数
A:(1～5)	93
B:(6～10)	29
C:(11～20)	15
D:(21人以上)	13
計	150

C: 治療内容

よく行うもの順	A: 抗菌剤長期内服	B: その他内服	C: 抗菌剤外用	D: その他外用療法(BPOなど)	E: 処置・手術	F: レーザー治療・光治療	G: その他
1	92	14	8	28	6	1	2
2	15	47	30	39	9	4	4
3	14	13	37	35	17	6	3
4	1	10	13	23	25	9	4
5	3	4	5	0	8	8	6
計	125	88	93	125	65	28	19

D: 各種薬剤、処置の上位を示す。

抗菌剤		その他の外用剤	
1 ミノマイシン	66	1 ベビオ	67
2 ビブラマイシン	41	2 エビデュオ	52
3 ルリッド	33	3 ディフェリン	43
4 クラビット	5	4 デュアック	37
5 ファロム	4		
その他の内服		処置・手術	
1 十味敗毒湯	25	1 クリアタッチ	31
2 ビタミンB	17	2 ステロイド局注	30
3 荆芥連翹湯	12	3 面圧	13
4 排膿散及湯	11	4 囊腫切除	2
5 レクテンール	10	レーザー・光治療	
6 リザベン	9	1 クリアタッチ	7
7 清上防風湯	8	2 赤外線	2
7 柴苓湯	8	2 v-beam	2
9 ステロイド	4	2 Nd-YAG	2
10 桂枝茯苓丸	2	2 Blue-light	2
抗菌剤外用		その他	
1 アクラテム	50	1 ビーリング	11
2 ダラシン	40	2 スキンケア	4
3 ゼビアクス	29		

E: 満足度

満足度選択肢	A: 抗菌剤長期内服	B: その他内服	C: 抗菌剤外用	D: その他外用療法(BPOなど)	E: 処置・手術	F: レーザー治療・光治療	G: その他
A: 非常に満足している	6	5	1	8	7	2	2
B: 満足している	41	36	14	37	25	13	10
C: 普通	56	43	48	54	27	9	8
D: 不満	20	18	19	25	4	2	1
E: 非常に不満	0	2	4	4	0	0	0
計	123	104	86	128	63	26	21

面皰形成と保湿を再考する

谷岡皮膚科クリニック 谷岡 未樹



痤瘡と保湿の関係は、顔面にスキンケアをされる患者が大多数であることを考えると切っても切れない関係にある。最近では、「乾燥が痤瘡の原因である」「保湿で痤瘡が治る」などの情報がインターネット上であふれている。保湿の痤瘡に関する情報は、果たして医学的に正しいのであろうか？まず、外用剤は面皰形成性を持つのかどうか検討する。

古典的には、コールタールが痤瘡様発疹を誘発する。また、整髪料としてポマードを使用すると額に痤瘡が生じる事が知られている。つまり皮膚に面皰形成性のある外用剤を使用する事により、痤瘡を生じる事はあり得る。化粧品により痤瘡が生じる事を1972年にKligmanらがAcne cosmeticaとして報告している。Acne cosmeticaとは毎日化粧品を使用する女性に発症する痤瘡様発疹のことを指す。通常の尋常性痤瘡に比べて、面皰は小さく、閉鎖しており、脂腺の関与が乏しいとされ、思春期女性の28%、31歳以上の女性の4%に発症するとされた。これにより、化粧品が面皰形成を経て痤瘡を引き起こす可能性が示唆された。

保湿剤については、ワセリンに面皰形成性がある事が知られている。それでは、他の保湿剤が面皰形成性を持つ事はないのであろうか？現在、ノンcomedogenic表示の有る保湿剤や

化粧品を痤瘡患者に奨める選択基準とされている。それでは、この表示はどうやって認定されているのであろうか？

外用剤の面皰形成性を調べる試験は主に動物実験とヒトに対する試験がある。動物実験はウサギの耳に外用剤を一定期間塗布して病理学的に評価する方法が一般的である。ヒトにおいては、背部に該当物質を4週間密閉貼付して、その後、同部位を病理学的に評価して面皰形成性を評価している。外用剤によっては、上記試験の後、実際の臨床現場で患者に塗布して面皰形成性を評価しているものもある。尋常性痤瘡診療ガイドライン2018では、使用試験まで行っている外用剤を推奨度C1で評価している。

ただし、これらの試験にも問題点はある。特に、保湿剤を含む化粧品は長期間使用する事になるが、長期の安全性が担保されていない。また、単剤では面皰形成性が低くても組み合わせによっては面皰を生じうる。

実際、米国においてもFDAはノンcomedogenicの定義はしておらず、かつ、面皰家生成物質のリストも作成していない。そのため、もっと標準的な面皰形成性の評価方法を確立してノンcomedogenicが何をさしているのか明確にすべきという考えもある。

以上の事から、保湿が面皰形成を通して痤瘡を悪化させるか

どうかは、現時点での試験によって判断するしかない。いわゆる、保湿で痤瘡が改善するとはいえない。日本痤瘡研究会ホームページのQ&AでもQ19ニキビの保湿はどうしたらいいの？という問いに対して、「患者さんの中には、にきびは乾燥でできると思い込んでいる方がいますが、保湿剤にはにきびを治す働きはありません。」と回答されている。

次に、保湿剤の痤瘡治療補助薬としての使用について考える。アダパレン0.1%ゲル開始時からノンcomedogenicな保湿剤を併用することで、アダパレン0.1%ゲルの臨床効果を妨げずに、皮膚刺激感、鱗屑、紅斑などの皮膚刺激症状が軽減し、結果的に副作用による治療脱落者が減少することを示すエビデンスが、日本で得られている。ノンcomedogenicな保湿剤を痤瘡治療薬と併用する事は副反応の軽減に貢献するといえる。

【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	香川大学名誉教授
	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
	山崎 修	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野准教授/メラノーマセンター長
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	静岡社会健康医学大学院大学学長/京都大学名誉教授

【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：熊本市民会館（第37回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

●第9回研究会

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）

●第10回日本痤瘡研究会学術大会（予定）

会場：大阪国際会議場（グランキューブ大阪）（第39回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

学術大会会頭：谷岡未樹（谷岡皮フ科クリニック）

座長：谷岡未樹、山崎修（岡山大学病院皮膚科）

講演1：油症における塩素痤瘡の発生機序とその治療

演者：辻学（九州大学病院皮膚科）

講演2：アセチルコリンとニキビ

演者：佐藤隆（東京薬科大学学生化学教室）

講演3：経口イソトレチノインに関するアンケート調査結果報告

演者：林伸和（虎の門病院皮膚科）

日本痤瘡研究会事務局

【お問い合わせ先】

日本痤瘡研究会事務局代行

（株）プランニングウィル内

〒113-0033 東京都文京区本郷4-1-5 石渡ビル6F

TEL：03-6801-8084 FAX：03-6801-8094

E-mail：jars-sec@pw-co.jp