

日時：2021年8月1日(日) 15:00～17:00

会場：国立京都国際会館(ハイブリッド開催)

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 (谷岡皮フ科クリニック)

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・油症ダイオキシン研究診療センター)

座長：山崎 修 (岡山大学病院皮膚科)

講演2 アセチルコリンとニキビ

演者：佐藤 隆 (東京薬科大学薬学部生化学教室)

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)

— 巻頭言 —

日本痤瘡研究会学術大会は、記念すべき第10回を迎えることができました。副理事長の谷岡未樹会頭のもと、コロナ禍の影響でハイブリッド形式での開催でしたが、素晴らしい内容でした。これも皆様のご協力のおかげと感謝申し上げます。

今回は、最初に九州大学皮膚科・油症ダイオキシン研究診療センターの辻学先生に油症における塩素痤瘡に関するお話をいただきました。ダイオキシンによってaryl hydrocarbon receptor(AHR)が活性化されて、表皮の角化亢進、脂腺細胞の表皮細胞化生、脂腺細胞の消失嚢腫形成、炎症性サイトカイン産生を生じるという塩素痤瘡の発症メカニズムに加え、桂枝茯苓丸や黄連解毒湯がダイオキシンによるAHRの活性化を防いで治療薬として期待されているというお話でした。次に、東京薬科大学薬学部の佐藤隆先生に、痤瘡の毛包内にノルアドレナリン代謝物のノルメタネフリンが多く検出されることを見だし、心理的ストレスが視床下部—交感神経—副腎髄質経路を活性化して、自律神経伝達物質を介して皮脂の産生・分泌に関与していることをお話いただきました。最後に私が、経口イソトレチノインについて、催奇形性に対する海外諸国の対応や日本における警告に加え、集簇性痤瘡や重症難治性の痤瘡の治療に経口イソトレチノインを必要と考える皮膚科医が多いことを示し、日本皮膚科学会としての働きかけの状況を報告させていただきました。

海外のガイドラインにあって日本で未承認の痤瘡治療薬もあります。また、新規の痤瘡治療薬の開発も続いています。一人でも多くの若手の先生に痤瘡の研究や臨床に携わっていただき、日本の痤瘡研究を発展させていただくことを願っています。

2022年2月

日本痤瘡研究会理事長

林 伸和

油症における塩素痤瘡の発生機序とその治療



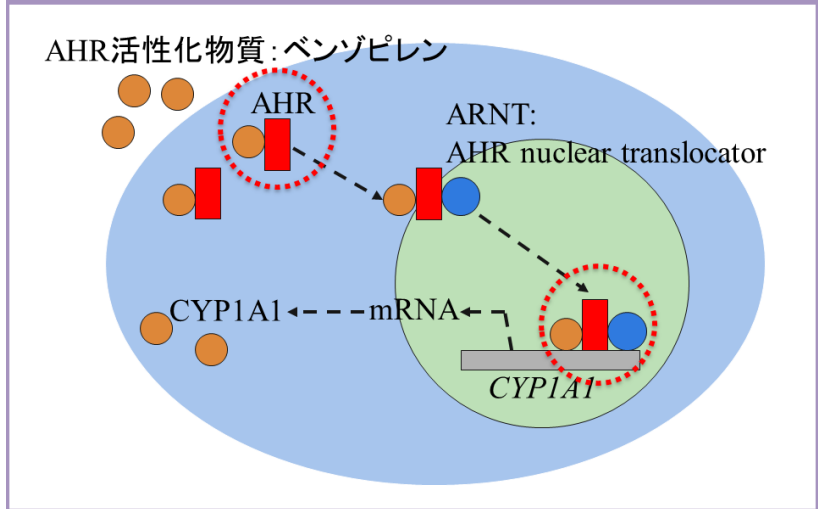
九州大学病院皮膚科・油症ダイオキシン研究診療センター

辻 学

塩素痤瘡はダイオキシン類などによって生じる毛嚢一致性の面皰、丘疹・膿疱、囊肿の総称である。油症は、1968年にダイオキシン類が混入した食用油を摂食したことによって起きた。油症患者では、多数の塩素痤瘡が認められ、その重症度は血中のダイオキシン類の濃度と相関する。また、油症の研究は、皮膚科領域の研究に留まらず、ダイオキシン類の人体への慢性的な影響を研究することに繋がり、世界的に非常に注目されている。

ダイオキシン類は芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor: AHR)に作用する。AHRはほとんどの臓器に発現し、活性化されると核内で転写因子として働くことで、遺伝子の発現を調節する(図1)。AHRを活性化する物質は、活性酸素の産生量で大きく2つに分けられる。

図1 Aryl Hydrocarbon Receptor(AHR)の活性化経路



ダイオキシン・多環芳香族炭化水素は、細胞内に大量の活性酸素を生じ、酸化ストレスを誘導する。これによって、有害な生物学的反応が生じると考えられている。一方で、トリプトファン代謝物・アゾール系薬剤・一部のポリフェノールは、細胞内

にほとんど活性酸素を生じず、酸化ストレスを抑制するシグナル伝達経路を活性化する。これによって、有益な生物学的反応が生じると考えられる(図2)。

図2 AHRの活性化による生体影響は活性化物質によって異なる

AHRは働きかけるリガンドで働きが全く異なる

皮膚炎を増悪させる AHRリガンド	皮膚炎を抑制する AHRリガンド
<p>大気汚染物質</p> <p>TCDD (ダイオキシン)</p> <chem>ClC1=C(Cl)C2=C(Cl)C(=O)C3=C(Cl)C(=O)C=C231</chem> <p>多環芳香族炭化水素</p> <chem>C1=CC=C2C3=CC=CC=C3C=C12</chem>	<p>タール類</p> <p>コールタール 大豆由来タール (グリテール)</p> <p>FICZ</p> <chem>O=C1C=C2C(=C1)C(=C3C=CC=CC3N)N2</chem> <p>タピナロフ</p> <p>Therapeutic AHR Modulating Agent (TAMA)</p> <chem>CC(C)C1=C(O)C=C(C=C1C=C2C=CC=CC2)O</chem>

演者作成

痤瘡の増悪因子に喫煙が挙げられるが、その機序については不明な点が多い。我々は、タバコに含まれる有害物質であるベンゾピレンが表皮細胞のAHRを活性化し、酸化ストレスを生じることによって、IL-8というケモカインを誘導することを明らかにした。このIL-8は、好中球の遊走や機能を増強する働きがある。したがって、痤瘡が喫煙によって増悪する原因の一つにベンゾピレンによるAHRの活性化が関与するのではないかと考えている。

次に、AHRによって調節されている酸化ストレスを抑制するシグナル伝達経路であるが、この機序はAHR-NRF2経路と呼ばれている。NRF2は抗酸化酵素を誘導するのに中枢的な働きをする転写因子である。最近では、AHRに働きかけてNRF2を誘導し、抗炎症作用を発揮するという薬剤の開発が進んでいる。AHRはダイオキシン類によって活性化されるが、ダイオキシン類以外の化合物によっても活性化した場合には、有益な生体反応を生じる。そこで、このように治療を目的としてAHRを活性化する薬剤は、Therapeutic

図3 新しい薬剤の概念: TAMA

Therapeutic AHR-Modulating Agent (TAMA)

AHRはダイオキシン類によって活性化される。
→ **有害な**生体反応を生じる。

AHRはダイオキシン類以外の化合物によっても活性化する。→ **有益な**生体反応を生じる。

治療を目的としてAHRを活性化する物質
: Therapeutic AHR-Modulating Agent (TAMA)

Armstrong A. et al., J Am Acad Dermatol. 2020

Furue M, Ishii Y, Tsukimori K, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor and Dioxin-Related Health Hazards-Lessons from Yusho. Int J Mol Sci. 2021

Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. Int J Mol Sci. 2019

AHR-Modulating Agent (TAMA)と分類されるようになった(図3)。

TAMAとして、現在、タピナロフという化合物を含む外用薬が、乾癬・アトピー性皮膚炎の治療薬として、国内外でPhase 3の治験が行われている。タピナロフは、AHRを介してNRF2を活性化することで、抗炎症効果を発揮する。さらに、タピナロフは、皮膚バリア機能タンパクとして重要なフィラグリンや抗炎症性サイトカインであるIL-37の発現を増加させるなど、従来の薬剤には認められない新しい効果も明らかになってきており、

今後の有効性が注目される。

次に、塩素痤瘡の発症機序では、ダイオキシン類によるAHRの活性化による、①表皮細胞の角化亢進、②脂腺細胞の表皮細胞化性・囊腫形成、③炎症性サイトカインの産生の誘導、が主体である。①では、染色体1q21領域に存在する表皮分化複合体(Epidermal Differentiation Complex: EDC)の遺伝子の発現が増強する。②では、脂腺細胞の表皮細胞化性をきたし、最終的には、脂腺細胞は縮小または消失する。③では、TNF-α・IL-1・IL-8の産生が誘導されることが報告されている(図4)。

図4 AHRを介した塩素痤瘡の発症機序

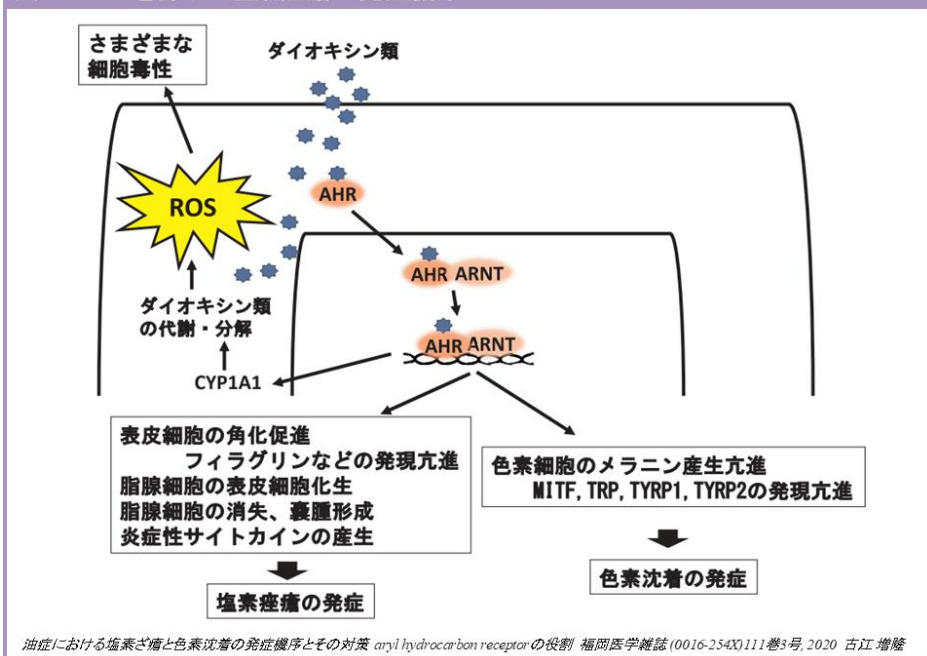
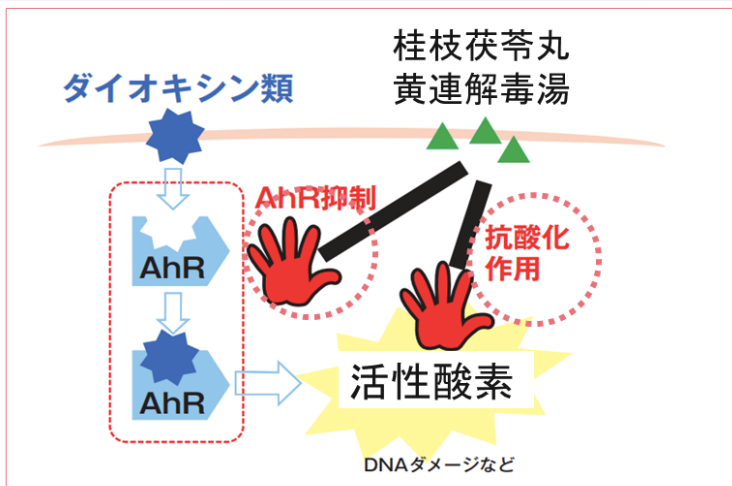


図5 桂枝茯苓丸・黄連解毒湯による油症の治療

桂枝茯苓丸・黄連解毒湯がカネミ油症の治療に有効な可能性



油症治療研究班(辻学 班長) 編:油症ニュース31号を改編

講演 2

アセチルコリンとニキビ

東京薬科大学薬学部生化学教室

佐藤 隆



アセチルコリンは、副交感神経の節前線維および節後線維終末より分泌される神経伝達物質である。また、皮膚付属器官である汗腺を支配する交感神経では、その節後線維終末からアセチルコリンが分泌されている。皮膚組織においてもアセチルコリン代謝機構の存在が報告されている。表皮にはアセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)が発現しており、アセチルコリンは表皮細胞の接着・移動、細胞分化などに関与することが報告されている。また、表皮にはアセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)が発現している。アセチルコリンの分解物であるコリンは表皮細胞の成長因子としても機能する。さらに、ChATおよびAChEの発現と酵

素活性は表皮細胞の分化に伴い増加することが報告されている。一方、皮脂腺においてもChATが恒常的に発現していることから、アセチルコリンが生成されていると考えられる。

アセチルコリンの受容体には、ムスカリン性アセチルコリン受容体(mACh-R)とニコチン性アセチルコリン受容体(nACh-R)がある。前者にはM1からM5の5種類のサブタイプが存在する。また、後者にはα、β、γ、δ、εのサブユニット(17種)の組み合わせから筋型と神経型に分類される。ヒト表皮では、基底層から顆粒層にかけてmACh-RとnACh-Rはサブタイプ/サブユニット特異的に発現している。ヒト皮脂腺においても同様に、基底層(未分化脂腺細胞)、脂腺内腔(分化脂腺細胞)

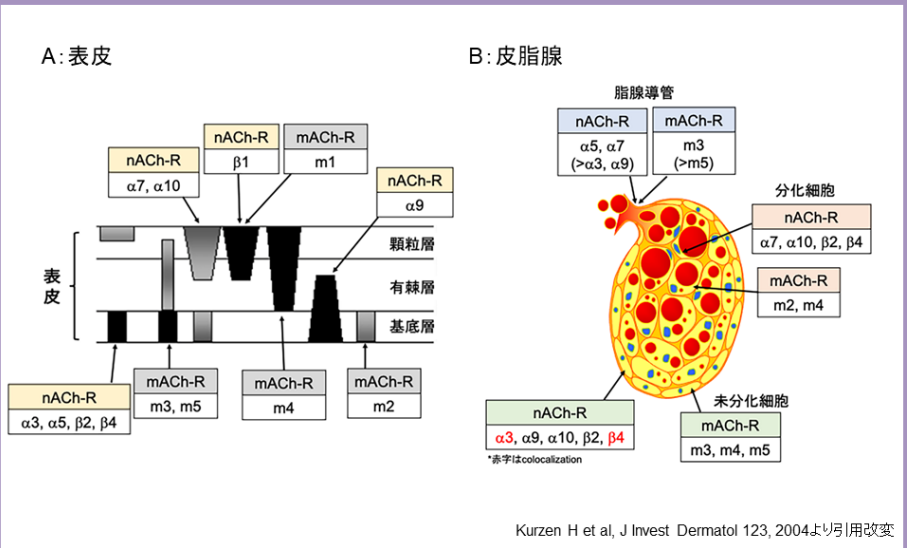
と脂腺導管では両者のサブタイプ/サブユニット特異的な発現が報告されている(図1)。すなわち、皮脂腺の機能がアセチルコリン受容体依存的に制御される可能性が考えられる。事実、ヒト脂腺細胞においてアセチルコリンは皮脂産生を促進することが報告されている。また、分化脂腺細胞や脂腺導管に優位に発現するnACh-Rα7の阻害剤はそのアセチルコリンにより促進した皮脂産生を抑制した。したがって、アセチルコリンは少なくともnACh-Rα7を介して脂腺細胞の分化や皮脂分泌の制御に関与する可能性が示唆される。

皮脂産生・分泌は紫外線照射により促進されることは周知の事実である。このような環境ストレスによる皮脂腺機能調節には、皮膚局所の視床下部-下垂体-副腎軸

(HPA axis) が関与する。事実、脂腺細胞への紫外線B波(UVB)照射は副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンやβ-エンドルフィンなどのHPA axis関連因子の産生を促進すること、それら因子が皮脂産生を促進することが報告されている。また、UVA照射は表皮細胞におけるアセチルコリン量を増加させることが報告されている。したがって、紫外線曝露は皮膚局所でのHPA axisの活性化のみならず、アセチルコリンの産生増強を介して皮脂産生・分泌を促進する可能性が示唆される。すなわち、ニキビ患者においては皮脂産生・分泌調節の観点から症状の悪化を防ぐためにも紫外線対策が求められる。

アセチルコリンと皮脂産生・分泌に関する最近の興味ある報告として、脂性肌の健常人においてボツリヌストキシン投与の1週間後および4週間後では皮脂分泌が抑制されることが示された。しかし、普通肌、乾燥肌の健常人において皮脂分泌量はボツリヌストキシン投与により影響されないことが報告されている。したがって、皮脂

図1 ヒト表皮および皮脂腺におけるアセチルコリン受容体の発現



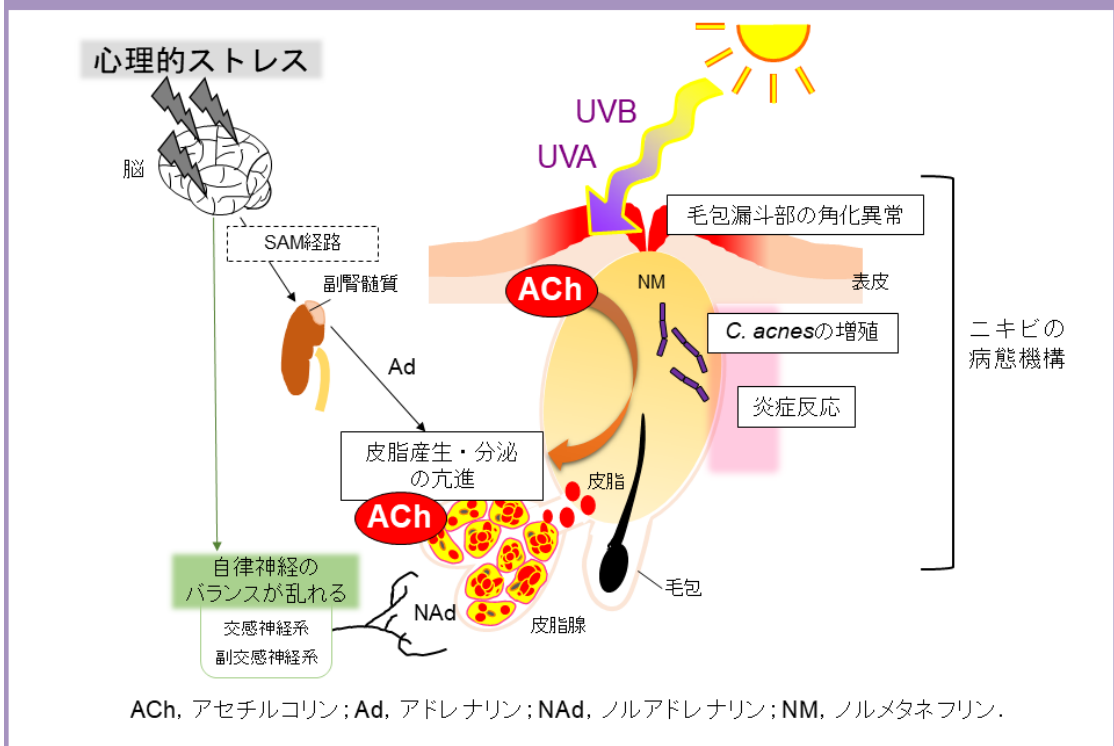
Kurzen H et al, J Invest Dermatol 123, 2004より引用改変

産生・分泌の亢進には、皮膚局所のアセチルコリンが関与していることが強く示唆される。すなわち、アセチルコリンはニキビ治療の標的候補分子の一つであると考えられる。

最近、演者らは、ニキビ患者において不安感を強く抱く患者ほど視床下部-交感神経-副腎髄質(SAM)経路が活性化されており、病巣部毛包内にノルアドレナリン代謝物のノルメタネフリン量が高

値を示すことを見出した。さらに、ノルアドレナリンやアドレナリンが皮脂産生・分泌を促進することを明らかにしている。ニキビの病態機構を理解する上で、アンドロゲンなどの内分泌ホルモンの作用のみならず、毛包脂腺系における自律神経伝達物質の関与も考慮する必要があるのかもしれない(図2)。

図2 ニキビにおけるアセチルコリンをはじめとする自律神経伝達物質による皮脂産生・分泌の促進的調節



ACh, アセチルコリン; Ad, アドレナリン; NAd, ノルアドレナリン; NM, ノルメタネフリン。

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



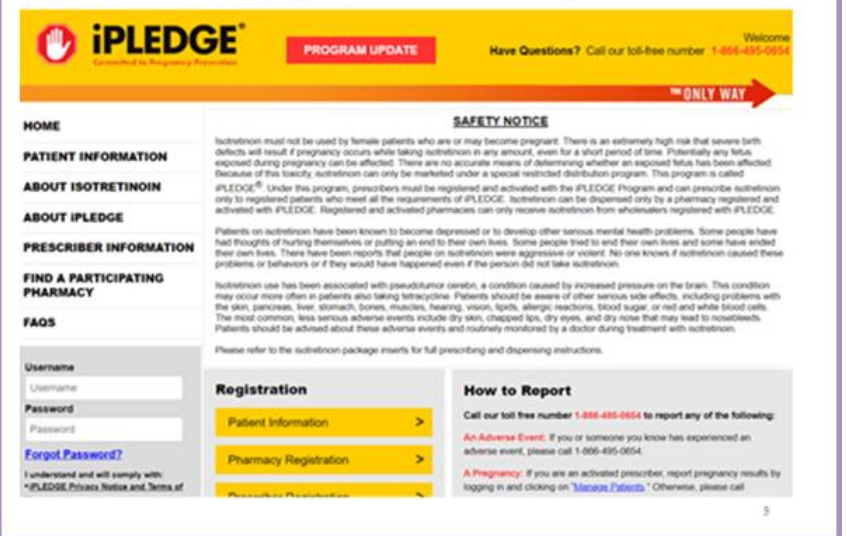
虎の門病院皮膚科 林 伸和

日本の痤瘡治療は、2008年のアダパレン、2015年以降の過酸化ベンゾイルと過酸化ベンゾイルを含む配合剤の登場で、尋常性痤瘡の急性期治療や維持療法が容易となってきている。一方で、嚢腫や硬結が多発する最重症の嚢腫性痤瘡や集簇性痤瘡への対処はいまだに十分とは言えない。海外での対処法をみると、ヨーロッパでは重症の丘疹膿疱型や中等症以上の結節型、集簇性痤瘡には、経口イソトレチノインが強く推奨されていて、内服抗菌薬に外用薬を併用する併用療法は中等度の推奨となっている。また、米国皮膚科学会では、重症の痤瘡に対して、内服抗菌薬と外用薬の併用と共に経口イソトレチノインが第一選択薬として推奨されている。

経口イソトレチノインの作用機序としては、主に皮脂の分泌制御、毛包漏斗部の角化異常の是正が考えられている。米国皮膚科学会では、経口イソトレチノインは重症の結節型痤瘡や治療抵抗性あるいは瘢痕や精神的な苦痛を伴う痤瘡に、低用量で連続的な投与を推奨している。副作用として催奇形性があることから、iPLEDGEリスクマネジメントプログラム（図1）への参加が必須とされ、妊娠可能な女性には複数の避妊法を勧告している、また、潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患や自殺企図やうつなどの精神症状のリスクを説明し、経過を観察することが求められている。また、

図1 iPLEDGEのホームページ

<https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/home.u>



妊娠可能な年齢の女性については、初回の処方を受ける前2回の妊娠判定、継続処方中には毎月妊娠検査、治療終了後30日後までの2つの方法を併用することによる避妊が要求され、また処方する医師や調剤する薬剤師も登録が必要となる。ヨーロッパでも The pregnancy programme (PPP) という名称の同様のプログラムがある。日本においては、厚生労働省が警告をだしている（図2）が、医師の処方箋または指示書に基づいた必要な手続きを行えば、個人輸入することは可能ではあるが、海外での制限を認識して、処方する症例を限定し、十分な説明をおこなってインフォームドコンセントを得たうえで処方されるべきである。

このような背景のなか、日本での実臨床の場での必要性や、実際の処方実態について、日本臨床皮膚科医会と日本美容皮膚科学会の会員を対象に調査を行った（林伸和ほか：日臨皮会誌 38：629-634, 2021）。回収率は日本臨床皮膚科医会（n=4539）で12.4%（565名）、日本美容皮膚科学会（n=2711）で5.8%（158名）であった。

集簇性痤瘡を「男性に好発し、顔面のみならず胸背部に、多数の面皰と嚢腫・結節の多発をみる難治性の痤瘡ないし膿皮症の一型」と定義したときに、診療経験のある医師は85.6%を占めたが、年間の経験症例数は48.6%が1~2例であった。一方で10例を超える先生は10.1%を占めていた。

図2 厚生労働省の出している注意喚起

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1b.html>

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

文字サイズの変更 標準 大 特大 Google 検索

保健見聞録やブログコメントはこちら 国民参加の場

テーマ別に探す 報道・広報 政経について 厚生労働省について 統計情報・白書 所管の法令等 申請・募集・情報公開

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康と医療 > 医薬品・医療機器 > 医薬品等を海外から輸入しようとする方へ > 個人輸入において注意すべき医薬品等について > アクテイン(ACQUATANE) (わが国で未承認の難治性ニキビ治療薬)に関する注意喚起について

アクテイン(ACQUATANE) (わが国で未承認の難治性ニキビ治療薬)に関する注意喚起について

アクテイン(ACQUATANE) (わが国で未承認の難治性ニキビ治療薬)に関する注意喚起について

米国等で難治性ニキビの治療に使用されている「アクテイン」(一般名:イソトレチノイン)については、妊娠中の女性が服用した場合に、胎児への催奇形性のおそれがあるため、米国食品医薬品局(FDA)では、インターネットや個人輸入により入手することのないよう、注意喚起を行っています。そこで、この注意喚起を一般の方が容易に正しく理解することができるよう、重要な事項の邦文訳を掲載いたしました。

※アクテイン及びそのジェネリック医薬品については、飲薬に関係なく、実際の処方せんまたは指示書に基づき必要な手続きを行わない限り、個人輸入することはできません。

図3 厚労省への要望書

第 082006-0067 号
2020年6月12日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

公益社団法人 日本皮膚科学会
理事長 天谷 博行

日本臨床皮膚科医会
会長 江藤 博史

集簇性痤瘡に対する経口イソトレチノインの臨床試験の早期実施と承認に係る要望書

日本における痤瘡治療薬は海外と比較して不十分であることは以前から指摘されていましたが、軽症から中等症の急性炎症期や維持期の治療は、2008年以降アダバレン、過酸化ベンゾイル、アダバレン・過酸化ベンゾイル配合剤、クリンダマイシン・過酸化ベンゾイル配合剤の導入によって、充実してきました。しかし、痤瘡の重症型ともされている集簇性痤瘡については、炎症が強い時期には抑腫や腫脹が継続し、抗菌薬内服でも改善しない症例も多く、治療に難渋しています。現状では、様々な内服抗菌薬を長期継続して投与し、切開排膿などの外科的処置を繰り返していますが、効果は不十分でスキンケアに加え、内服抗菌薬の長期投与や薬耐性維持

このことから、集簇性痤瘡はまれだが、一部の医師に集中している可能性を示唆していた。81.7%が標準的な痤瘡治療では対処不可能と考えていて、32.4%が経口イソトレチノインの「必要性がとても高い」、49.1%が「必要性がある」と答えていた。不要と回答した理由としては安全性が懸念されるとの考え(3人)や他の治療法(フラクショナルレーザーや光線力学的治療)で対応可能(2人)との回答であった。また、判断できないと回答した例は89人いて、薬の詳細を知らない、使用経験がない、安全性を懸念するという内容の理由であった。

一方で、従来の治療で十分な効

果が得られない重症・最重症の尋常性痤瘡について、しばしば経験する33.1%、まれに経験する57.7%であり、そのような痤瘡に対しても全体の24.5%が「必要性がとても高い」、50.5%が「必要性がある」と回答しており、現場でのニーズは高いと考えられた。「不要」と回答した理由としては、「安全性を懸念」が13人、「他の治療法がある」との回答が9人であり、他の治療法の例として、ケミカルピーリングやフラクショナルレーザー、各種従来治療で対応可能などが示されていた。

経口イソトレチノインを現在処方している医師は、日本美容皮膚科学会では25人(15.8%)、日本

臨床皮膚科医会で12人(5.1%)いた。

昨年度に、日本皮膚科学会と日本臨床皮膚科医会から厚生労働省と日本医師会に対して「集簇性痤瘡に対する経口イソトレチノインの臨床試験の早期実施と承認に係る要望書」を提出している(図3)。今後、日本における臨床試験を行った上での承認を期待するところではあるが、未承認の現状で処方している医師におかれては、海外では催奇形性についての細心の注意を払っていることを念頭に、十分な説明や対策を行っていただきたいと考えている。

【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	谷岡皮膚科クリニック院長
理事	赤松 浩彦	藤田医科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	島根大学医学部皮膚科学講座教授
監事	古川 福実	日本赤十字社高槻赤十字病院名誉院長 同 顧問/皮膚・形成外科センター長
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回研究会

日 時：2021年8月1日（日）
会 場：国立京都国際会館（第39回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

●第11回日本痤瘡研究会学術大会（予定）

日 時：2022年8月7日（日）
会 場：虎ノ門ヒルズフォーラム（第40回日本美容皮膚科学会会場にて開催）

学術大会会頭：小林美和(こばやし皮膚科クリニック)

座長：小林美和、黒川一郎(明和病院皮膚科)

講演1：酒皰治療のupdate 日本版

演者：山崎研志(東北大学皮膚科)

講演2：コロナ禍でのマスクとニキビ

演者：古川福実(日本赤十字社高槻赤十字病院)

講演3：痤瘡・痤瘡瘢痕に対する美容治療

演者：堀内祐紀(秋葉原スキンクリニック)

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