2016 年 12 月 8 日放送

「第 115 回日本皮膚科学会総会 ⑧ 教育講演１４-２
尋常性ざ瘡治療ガイドライン 2016 の要点」

虎の門病院
皮膚科部長　林　伸和

今日は、今年、改訂された尋常性痤瘡治療ガイドライン 2016 の重要なポイントについてお話しします。

2008 年のガイドライン

最初の尋常性痤瘡治療ガイドラインは、2008 年に発表されました。アダパレンが承認された直後で、面皰治療を定着させ、エビデンスに基づく治療を推進することが一つの目標でした。面皰が主体の症状に対してはアダパレンを、炎症性皮疹が主体の痤瘡には、重症度により、アダパレンと内服・外用抗菌薬を組み合わせて使用することを強く推奨していました。また、炎症軽快後にはアダパレンによる維持療法を強く勧めていました。しかし、実際にはアダパレンと外用抗菌薬を長く併用することになっていました。

その結果生じた問題点が、薬剤耐性痤瘡桿菌の増加です。2008 年までの薬剤耐性菌検出率は、10%以下でしたが、2009 年から 2010 年にかけての調査では、18.8%に増加していました。2016 年の日本皮膚科学会総

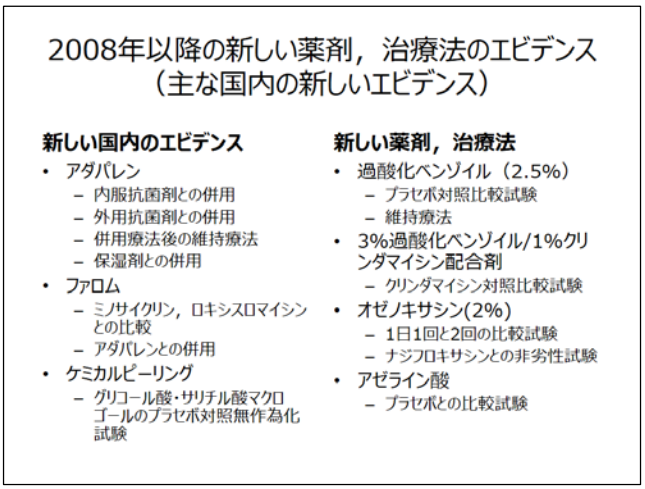
P. acnesの抗菌剤感受性（日本）

調査年*	対象	耐性菌検出率（%）* NDFX	CLDM	MINO	DOXY	TC	RXM	EM	文献
1969	痤瘡患者から分離した27株				4	11		4	朝田ら,1986[7]
1976	痤瘡患者から分離した47例株		0	0	0	0		0	潮田ら,1986[7]
1982	痤瘡患者病巣部由来84株		0	0		0		0	西嶋ら,1986[7]
1981~1983	痤瘡患者63例病巣部由来63株		4.8	4.8					浦田ら,1985[8]
1985	痤瘡患者46例から分離した46株		10	0	0	10		8	黒川ら,1986[7]
1990	痤瘡患者130例病巣部由来302株	0	1.3	0				1.3	上野ら,1990[10]
1995	痤瘡患者50例病巣部由来50株	0	4	0	2	2		4	西嶋ら,1996[13]
1994~1996	痤瘡患者54例病巣部由来54株			0					岸井ら,1999[14]
1996~1997	未治療痤瘡患者31例病巣部由来21株	0	0	0		0	0	0	Nishijima ら,2000[15]
2007	痤瘡患者32例由来44株		4.5	0			4.5	4.5	川名ら,2007[12]
2006~2007	痤瘡患者73例由来48株	0	8.3	0		0		10	ishidaら2008[11]
2009~2010	痤瘡患者91例由来69株		18.8	0	4.3				Nakaseら2014

*：実施年が不明なものについては、報告年を記載した.
NDFX：ナジフロキサシン,CLDM：クリンダマイシン,MINO：ミノマイシン,ＤＯＸＹ：ドキシサイクリン,
TC：テトラサイクリン,RXM：ロキシスロマイシン,EM：エリスロマイシン

会では 49.1%というデータも発表されています。この結果から、薬剤耐性菌に対する対策が喫緊の課題となっていました。

一方で、2008 年以降新しい薬剤が導入され、新しいエビデンスも発表されました。新しい薬剤としては、過酸化ベンゾイルゲル、クリンダマイシンと過酸化ベンゾイルの配合ゲル、オゼノキサシンローションがあり、さらにアゼライン酸が化粧品として販売されました。



新しいエビデンスとしては、炎症性皮疹が主体の患者を対象としたアダパレンと内服・外用抗菌薬の併用療法や、併用療法により症状が軽快した患者を対象としたアダパレンによる維持療法を示した日本における臨床試験の結果などがあります。

2016 年のガイドラインの要点

尋常性痤瘡治療ガイドラインは、このような状況の下で改訂されました。その目的としては、維持療法と薬剤耐性菌回避のための抗菌薬治療の一層の適正化対策の推進により、更なる治療レベルの向上を目指すこととなっています。

エビデンスレベルの決定方法は、システマティックレビューやメタアナリシスをエビデンスレベルⅠ、ランダム化比較試験をⅡ、非ランダム化比較試験をⅢ、コホート研究や症例対照研究などの分析疫学的研究をⅣ、症例報告、症例集積などによる記述的研究をⅤ、専門委員会や専門家の意見をⅥとしています。

推奨度の分類は、これらのエビデンスのレベルに基づき、推奨度 A 強く推奨する、A＊行うよう推奨するが、副作用を考慮すると推奨度が A より劣る、B 行うよう推奨する、C1 選択肢の一つとして推奨する、C２十分な根拠がないので、推奨しない、D 行わないよう推奨するとなっています。今回の改定で、A＊が追加されていますが、これは海外で副作用の頻度や重症度を根拠にドキシサイクリンと比較すると、痤瘡に対してミノサイクリンの推奨を下げていることに対応したものです。また、ケミカルピーリングやアゼライン酸は、ランダム化比較試験が行われていますが、保険適用外であり、保険適用のある治療と同等あるいは優ることが示されていないため、推奨度 C1 とし、あくまで選択肢の一つとして推奨することにしました。

また、今回のガイドラインの特徴は、治療時期を急性炎症期と維持期に分け、急性炎症期を原則 3 か月までと規定したことです。さらに、維持期の中に軽微な炎症を伴うものを含み、漫然とした抗菌薬の使用による耐性菌誘導を回避したいという考えを強く反映しています。

急性炎症期には、薬剤としては、アダパレン、過酸化ベンゾイル、抗菌薬を強く推奨し、単剤よりも高い有効性を示すエビデンスを持つ、クリンダマイシンと過酸化ベンゾイルの配合剤や、アダパレンと内服あるいは外用抗菌薬の併用をより高い位置付けにおいています。

重症度による治療法選択肢の違いについては、軽症では、外用療法が推奨され、中等症では内服抗菌薬が登場し、重症・最重症では内服抗菌薬を組み合わせた併用療法あるいは内服抗菌薬単剤使用の位置付けが高くなっています。

なお、最重症の痤瘡を対象とした臨床的エビデンスは限られていますが、これは臨床試験の対象として重症度の高い症例を組み入れないためであり、実際の臨床の場では重症と最重症の痤瘡に対する治療法に差はないと考え、重症と最重症には同じ治療法を推奨しています。

今回発売されたアダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤については、ガイドライン改訂時には未承認であったため、取り上げていません。アダパレンと過酸化ベンゾイルの併用療法はエビデンスが限られているため、推奨する（推奨度 B）となっていますが、配合剤はプラセボ、アダパレンのいずれにも優位性が示されていて、エビデンスレベルⅡ、推奨度 A となると思われます。

面皰圧出は例外的な運用により、エビデンスは不十分ですが、選択肢の一つとして推奨しています。また、グリコール酸やサリチル酸マクロゴールを用いたケミカルピーリングは、無作為化比較試験が行われていますが、保険適用がないことから推奨度 C1 となっています。アゼライン酸については海外、日本での無作為化比較試験が行われ、海外ではガイドライン等にも推奨されていますが、日本では化粧品の含有成分であることから保険適用がなく、選択肢の一つにとどめ、推奨度 C1 としました。

漢方、ビタミン C 外用、非ステロイド系消炎剤外用、イオウ製剤外用などは、新たなエビデンスは無く、推奨度 C1 となっています。

炎症をともなう嚢腫に対しては、嚢腫内へのステロイド局所注射が推奨され、内服抗菌薬が選択肢の一つとして推奨されています。

維持療法としては、耐性菌の懸念がなく、1 年間の長期使用試験で、安全性と有効性が確認されている薬剤が推奨されます。具体的には、アダパレンと過酸化ベンゾイルを強く推奨し、両者の併用療法も推奨されています。アダパレンと過酸化ベンゾイルの配合剤については次の改訂を待つ必要がありますが、現時点で長期臨床試験が行われていることから推奨度 A となると思われます。

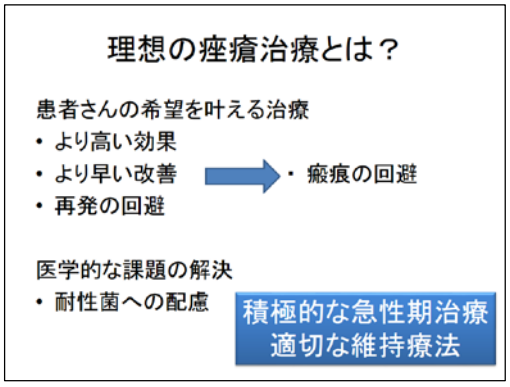
瘢痕に対しては、肥厚性瘢痕に対するステロイド局所注射が推奨度 C1 となっているのみで、推奨度の高い治療はありません。やはり瘢痕を作らないために、早期の積極的な治療と再発予防のための維持療法をさらに推進することが重要と考えます。スキンケアについては、1 日 2 回の洗顔、痤瘡用基礎化粧品の使用、QOL 改善のためのメイクアップ指導が選択肢の一つとして推奨されています。これらについては、今後さらに質の

高いエビデンスを樹立していくことが必要となります。

おわりに

理想の痤瘡治療を実践するためには、患者さんの希望に応えることも重要ですが、医学的に大局的な視点でみて安全性の高い治療を行うことも大切です。

患者さんの希望に応えるとは、急性炎症期に、より早期に高い効果を得る治療を選択し、さらに炎症の再発を回避するために維持療法を勧めることにつきます。このような治療は、瘢痕形成を予防することにもなります。



一方で、医学的に安全性の高い治療とは、耐性菌の懸念のない治療です。急性炎症期には、抗菌薬を含めた併用療法を積極的に行い、維持期には抗菌薬を中止して、アダパレンや過酸化ベンゾイルを用いて、耐性菌の懸念のない治療を行います。

尋常性痤瘡治療ガイドライン 2016 の目的をご理解いただき、アダパレン、過酸化ベンゾイル、さらに過酸化ベンゾイルを配合する薬剤をうまく臨床に取り入れていただきたいと思います。