

# 第45号

出典：ニキビ Q&A

京都大学大学院医学研究科皮膚病態学教授

宮地 良樹 編

発行所：医薬ジャーナル社

1999年12月1日 初版発行

2001年2月20日 初版第3刷発行

メトロニダゾールの抗炎症作用

ISBN4-7532-1787-6

C3047 ¥3900E

定価 (本体 3,900円 + 税)



ニキビ  
Q&A

# ニキビ Q & A

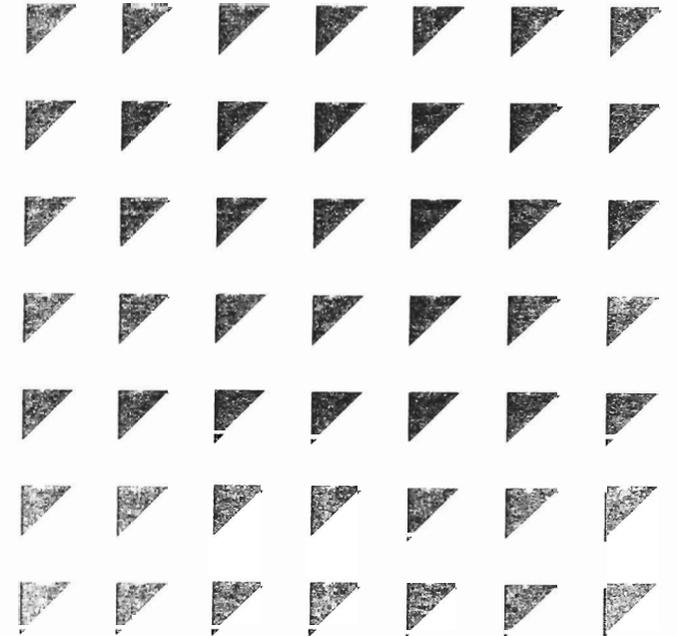
京都大学大学院医学研究科皮膚病態学教授

宮地 良樹 編



宮地  
良樹  
編

 医薬ジャーナル社



 医薬ジャーナル社

# Q1 ニキビとは？

**A** ニキビ(痤瘡)は、10代の男女の80%以上に多少ともみられるきわめてありふれた皮膚疾患であるが、放置すると癬痕治療する。いったん痤瘡癬痕が形成されると、ケミカルピールや形成外科手術によっても完璧な修復は困難であるため、臨床医はその病態をよく理解し、医薬品を用いた治療をいつ開始すべきか判断する必要がある。

ニキビは炎症のない非炎症性痤瘡と炎症をともなう炎症性痤瘡とに分けて考えるべきである。それぞれの病態から導かれる治療がかなり異なるからである(図)。痤瘡の発症の出発点は面皰の形成である。面皰とは、脂腺性毛包に皮脂や角化物が貯留した状態で、先端が黒色の開放面皰(黒ニキビ)と先端が黄白色の閉鎖面皰(白ニキビ)とに分けられるが、いずれも炎症所見はない。思春期以降の男性ホルモン分泌にともなう皮脂の分泌過剰と、毛包漏斗部の角化亢進による毛孔の閉塞が、面皰形成の原因と考えられている。非炎症性痤瘡の治療とケアは、毛包漏斗部の閉塞を解除することと、皮脂の分泌を抑えることである。欧米ではレチノイド、アゼライン酸、スピロラクトンなど、毛孔の角化や皮脂分泌を抑制する医薬品が認可されているが、わが国ではこの時期に効果のある医薬品はイオウカンフルローション程度である。したがって、スキンケアとして石鹸による洗顔を励行し、角質溶解剤や消炎抗菌剤などを含有したOTC(一般用医薬品)やニキビ化粧品を使用することも多い。理学療法としての面皰圧出も有効である。

炎症性痤瘡は *Propionibacterium acnes* による脂腺性毛包の感染が引き金となるが、毛包炎などと異なり、単純な感染症というより脂腺性毛包を場とした炎症性皮膚疾患であるという捉え方をした方が病態を理解しやすい。治療を考える上でも、単純に *P. acnes* に対する抗菌薬を処方するだけでは不十分で、抗炎症

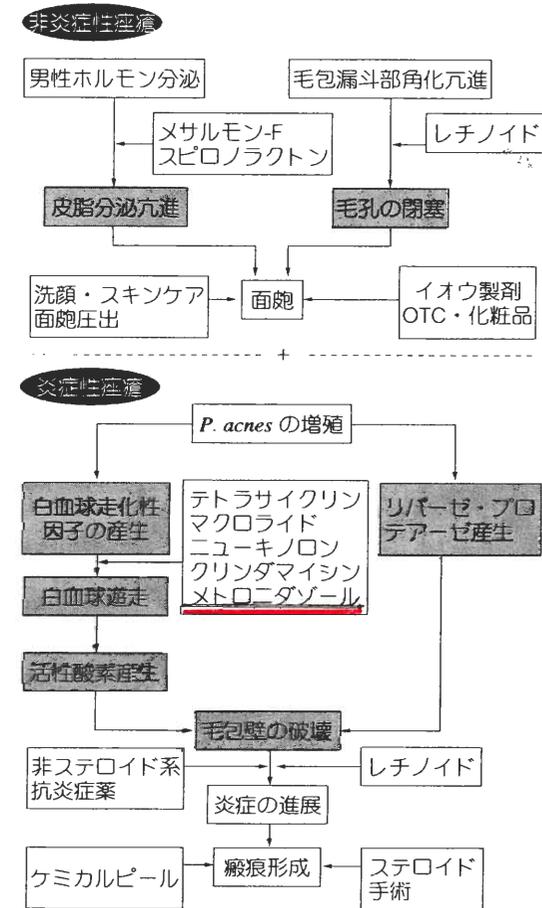


図 痤瘡の病態に応じた治療  
非炎症性痤瘡と炎症性痤瘡とに分けて考える。

作用を有する薬剤を選択すべきである。

たかだか思春期の10年ほどが病悩期間であるが、癬痕は生涯の精神的なトラウマとなりうるので、「青春のシンボル」などと座視せず、スキンケアやライフスタイルの検証とともに副作用のない方法で積極的な治療を行うべきである。

(宮地良樹)

## Q7 面皰の形成機序と種類

▶ **A** 面皰はニキビの初期疹である。面皰が形成される過程において、アンドロゲンの分泌増加により脂腺性毛包が発達することが基本である。脂腺性毛包の毛包漏斗下部が上皮の過角化を起こして拡張すると、微小面皰が形成される。これが次第に成長すると毛孔はほぼ閉塞し、毛包内部が角質塊や脂質の貯留により、囊腫状になる(閉鎖面皰)。この過角化の機序についてはいまだ不明である。主な仮説を紹介すると、皮脂に含まれる脂肪酸が毛包上皮を刺激する、あるいは毛包上皮の角質細胞間脂質(セラミドあるいはコレ

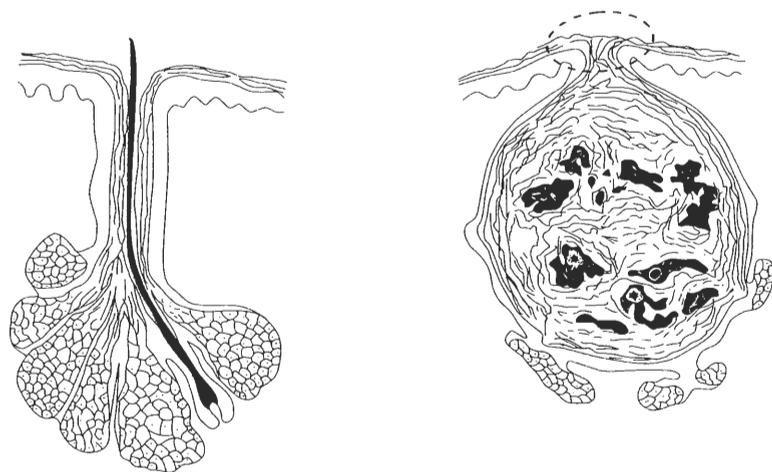


図1 面皰の形成機序

脂腺性毛包(左)の毛漏斗下部が拡張して閉鎖面皰(右)が形成される。破線部位が拡張すると開放面皰になる。

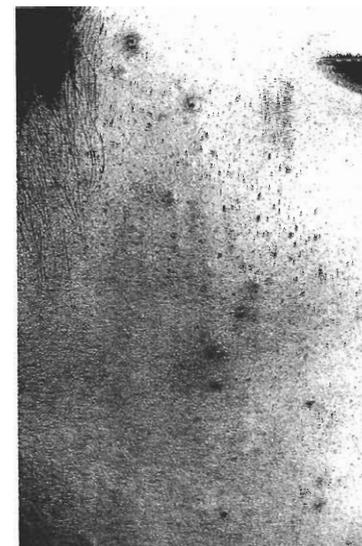


図2 右頬部のニキビ  
閉鎖面皰、やや大型の開放面皰、丘疹、膿疱が混在する。

ステロールサルファート)の構造異常によるバリアー機能の低下などの原因による反応性の上皮の過角化が推測されている<sup>1)</sup>。

面皰の壁が炎症により破壊されると、赤い丘疹が生じる。丘疹の頂点で小膿疱が形成された場合は、膿疱になる。毛包内の常在菌である *Propionibacterium acnes* が、面皰形成に直接作用しているかどうか結論はでていない。

閉鎖面皰は、数カ月で直径2mm大くらいの白っぽい結節に成熟すると、炎症性病変に進展するか、開放面皰になる。開放面皰は、毛孔は開いているが、面皰内容物の頂点がメラニン色素のために黒色を呈する。また直径5mm大くらいまで成長することがあり、したがって長期存在する(図2)。

(山本綾子)

## Q9 ニキビ菌が炎症を起こすメカニズムは？

▶ **A** 非炎症性痤瘡が炎症性痤瘡に転化する機縁となる起炎因子の中で最も重要なのは、細菌叢、特に痤瘡桿菌 (*Propionibacterium acnes*) の存在である。ここで留意すべきことは、*P. acnes* が単なる感染源としてよりも、むしろ細胞外炎症誘発物質を産生する要因としての役割の方が大切な点である。炎症惹起のメカニズムとして、従来より *P. acnes* からリパーゼが放出されて皮脂を分解し、遊離脂肪酸が産生されて毛包壁を刺激すること、あるいは *P. acnes* 由来プロテアーゼにより毛包壁が破壊されること、などが指摘されてきた。しかし、皮脂自体の痤瘡発症における役割は、*P. acnes* の増殖を促進することにあると思われる。*P. acnes* により低分子の白血球走化性因子 (leukocyte chemotactic factor) が産生され、intact な毛包壁から拡散し、それに呼応する形で白血球が毛包周囲に浸潤することが痤瘡の炎症化の引き金として最も重要視されている。また細菌ではコアグラール陰性ブドウ球菌(特に表皮ブドウ球菌, *Staphylococcus epidermidis*) が産生する白血球走化性因子も注目されている。この結果、白血球は誘引されて毛包壁周囲に浸潤する。白血球は活性化されてライソゾーム酵素や活性酸素を放出し、毛包壁の細胞膜を酸化して組織傷害を惹起すると考えられている(図)。いったん毛包壁が破れると、真皮内に出た内容物がさらに炎症を増幅することになる。これが炎症性痤瘡の発症メカニズムであると考えられる。

炎症性痤瘡の主役が白血球であるとすれば、その合理的な治療は抗菌薬だけでなく、白血球機能を制御するものであるべきである。白血球走化性因子の産生をコントロールするためには、*P. acnes* に対する感受性のある抗菌薬を投与するのが整合性のある治療である。ナジフロキサシンには白血球走化性因子の産生を抑制する作用も報告されている。白血球の遊走を抑えることも有力な治

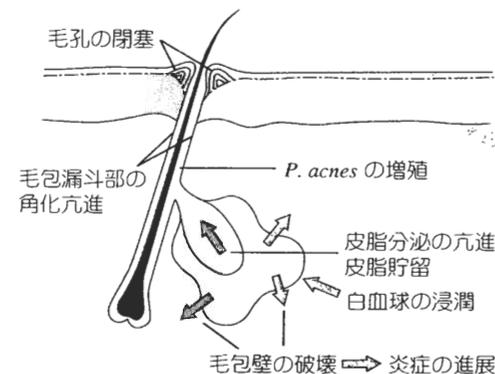


図 炎症性痤瘡の発症メカニズム  
*P. acnes* により産生された白血球走化性因子に呼応した白血球浸潤により毛包壁の破壊がおこる。

療の1つである。コルヒチンは白血球の遊走を抑制することで痛風に奏効するが、膿疱性痤瘡などでは同様の効果を期待して短期間使用することもある。痤瘡治療の第1選択薬とされるテトラサイクリン系抗生物質やマクロライド系抗生物質にも白血球遊走を抑制する作用があることが1970年代から報告されている。一方、炎症部に浸潤してきた白血球由来活性酸素を制御して組織傷害を回避することも、痤瘡治療の一翼を担う重要なストラテジーである。炎症性痤瘡に奏効する抗菌薬(ミノサイクリン、ロキシシロマイシンなど)にはこの作用を有するものが多い。そのほか、炎症性痤瘡に有効とされるメトロニダゾール、ダブソン、非ステロイド系抗炎症薬の作用機序の一部も抗炎症作用で説明可能である。このように、炎症性痤瘡治療の主眼は炎症制御であり、抗菌薬を選択する際にもこの視点はきわめて重要である。

(宮地良樹)

## Q11 遺伝や体質は関係するか？

▶ **A** ニキビが遺伝するという状況証拠はあるが、科学的には証明されていない。すなわち、ニキビに関する正確な疫学的調査はなく、単純なメンデルの法則はあてはまらないといわれている。

ニキビの発症に皮脂分泌の亢進、いわゆる脂漏(オイリースキン)は必要な背景因子であり、遺伝性が示唆されている。家族内にニキビが多発する家系の報告もある。皮脂腺の大きさと活動性については遺伝が関与していると考えられ、一卵性双生児の場合、脂漏は遺伝するといわれている。また、一卵性双生児の場合、ニキビの併発率が高く、その分布と重症度が一致するといわれている。一方では、一卵性双生児でもニキビの重症度とは一致しないという報告もあるが、ニキビでは *Propionibacterium acnes* などの細菌の colonization などの外因が関与するためと考えられている。二卵性双生児の場合は皮脂分泌量、ニキビの重症度も異なるといわれている。なお、ニキビの毛包漏斗部の角化異常の遺伝性については、現在でもいまだ明らかになっていない。

両親にニキビのあばたがあれば、その子孫にもニキビが出るのが予測されるが、ニキビの場合は外因性因子の影響が大きく、その表現形式は多彩で、幅広いスペクトラムをもった疾患であり、その症状は年齢、性別、罹病期間などの様々な因子に左右される。ニキビと遺伝との関係についてはニキビの型別で周到に準備された疫学的研究が必要である。しかしながら、ほとんどの人が多かれ少なかれ、一生のうちに一度はニキビにかかり、現状ではニキビは治療されてしまうため、実際には科学的な疫学的調査は困難なものになっている。

また、人種については遺伝的因子と食餌などの環境因子を反映すると考えられ、ニキビはアメリカ人黒人よりアメリカ人白人に多く発症し、日本人よりアメリカ人白人のニキビが重症であるといわれている。今後、ニキビの病態にお

ける遺伝子レベルの研究もなされ、より明らかになるものと考えられる。

(黒川一郎)



## Q12 ニキビの跡が残るわけ

▶ **A** ニキビでは、まず毛包漏斗部が脂質と角質とにより充満されて毛包閉塞が生じ、次いで毛包内と毛包周囲の好中球を中心とする炎症反応や毛包壁の破壊が起こってくる。初期には毛包漏斗部を中心とする表在性の化膿性炎症(表在性毛嚢炎)であり、この段階で治療すればほとんど跡は残らない。しかし、毛包漏斗部の炎症は多少なりとも周囲の結合織の炎症をとまなうものであり、周囲組織の炎症の程度が、跡を残すかどうかに関係してくる。この周囲結合織の炎症は、水平方向ばかりでなく毛包に沿って深部にもおよぶ。化膿性炎症が深部にまでおよぶ場合は激しい毛包破壊を生じ、膿瘍を形成する。この好中球を中心とした急性化膿性炎症は、やがてリンパ球、組織球の混入により肉芽腫性変化を生じ、ついには炎症細胞の主体が形質細胞になり、線維芽細胞、膠原線維からなる癒痕組織に置換される(図)。毛包周囲および深部への炎症が強いほど、毛包破壊は高度で、真皮内への毛包内容の流出が多く、炎症反応の遷延化とともに大きな癒痕組織を生じることになる。最も激しいのは、皮下にまでおよぶ膿瘍が皮表に穿破し、この壁を再生した毛包上皮が被覆して慢性的な瘻孔を形成するものである。

このようにして生じた癒痕組織は、組織障害の程度と患者の体質および罹患部位によっては増殖傾向を示し、肥厚性癒痕やケロイドとなる。特に上腕外側、前胸部正中、肩甲骨部などのケロイド好発部位では、このような癒痕になりやすい。また、比較的軽度の組織障害の場合には、癒痕組織の収縮により、毛包一致性の点状陥凹(ice-pick scars)になる。両者の中間型としては、明らかな増殖傾向を示さない紫紅色の斑状癒痕がある。この場合にも、通常の癒痕と異なり、真皮内に毛包破壊産物や再生した毛包脂腺系上皮成分が存在するため炎症反応は遷延し、発赤の消退には数カ月以上要する。

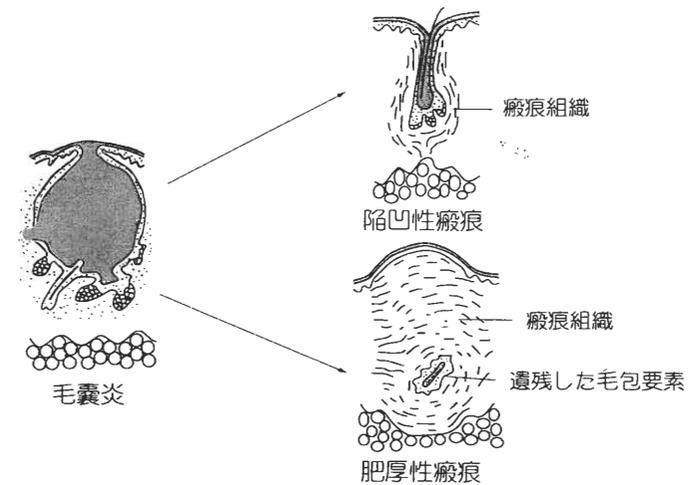


図 ニキビによる癒痕形成の組織像

毛包周囲組織の炎症により生じた癒痕組織が収縮すると陥凹性の癒痕(上の矢印)、増殖すると肥厚性癒痕やケロイドになる(下の矢印)。

もう1つのニキビの跡は色素沈着である。これは毛嚢炎が表在性に存在した部位で表皮に影響をおよぼし、他の炎症性皮膚疾患と同様、メラニンによる炎症後色素沈着を生じたものである。ニキビの治療薬であるミノサイクリンによっても同様の色素沈着は起こりうる。これは炎症組織がミノサイクリンと親和性を有するため、その機序としては、本剤が障害組織内に生じたヘモジデリンと結合するためと考えられている。ミノサイクリンは沈着部位が真皮内であるので、白人においては灰青色の色素沈着となり、褐色の炎症後色素沈着と区別できるようである。しかし、黄色人種においては両者の鑑別は困難と思われる。

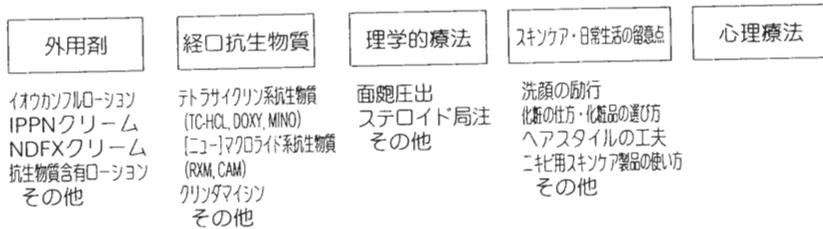
以上述べたように、毛包周囲組織に拡大した化膿性炎症の結果生じる組織学的癒痕組織の出現が、ニキビの跡の凹凸や肉眼的癒痕の原因である。また、主に表皮への炎症の波及が色素沈着を生じる原因となる。

(田村敦志)

## Q24 普通の治療に反応しない時どうするか？

▶ **A** 痤瘡（ニキビ）の普通の治療は、抗菌剤、抗炎症剤、角質剥離剤などによる局所の外用と、抗生物質の漸減経口投与を中心に、必要に応じて理学療法、心理療法などを組み合わせて行われる。加えてスキンケア、日常生活の留意点をはじめとする生活指導は、いずれの場合にも不可欠なことである。しかし実際には、これらの一般的な治療に反応しない、あるいは満足できない患者も多い。

ニキビの一般的な治療薬剤と方法を図に、普通の治療に反応しないニキビのタイプを表1にまとめた。またこれらのニキビに使用される薬剤を表2に示した。これらの薬剤以外に諸外国では、面皰型痤瘡にはビタミンA酸の誘導体であるトレチノイン (Retin A) の外用が、嚢腫型痤瘡、集簇性痤瘡にはやはりビタミンA酸の誘導体であるイソトレチノイン (Acutan) の経口投与が行われて



(漢万)

図 普通のニキビ治療と治療薬剤

IPPN：イブプロフェンビコノール、NDFX：ナジフロキサシン、TC-HCL：塩酸テトラサイクリン、DOXY：ドキシサイクリン、MINO：ミノサイクリン、RXM：ロキシスロマイシン、CAM：クラリスロマイシン

表1 普通の治療に反応しない痤瘡（ニキビ）

- ① 面皰型痤瘡
- ② 女性の痤瘡，特に月経前増悪型／下顎型 (post adolescent acne)
- ③ 嚢腫型痤瘡
- ④ 集簇型痤瘡
- ⑤ 劇症型痤瘡 (acne fulminans)
- ⑥ 瘢痕 (萎縮性・肥厚性)

表2 普通の治療に反応しない時に使用される薬剤

ホルモン剤	代謝性ホルモン剤 (メサルモン) 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン (コルソン) その他 抗男性ホルモン剤 スピロラクトン (アルダクトン A) 酢酸シプロテロン (アンドロクール)
抗炎症目的 (?)	<u>メトロニダゾール (フラジール)</u> ジアフェニルスルホン [DDS] (レクチゾール) その他
その他	抗脂質合成剤 クリノフィブラート (リボクリン) その他

おり、いずれも有効と報告されている。

各薬剤の内容と具体的な使用方法は、それぞれの項目で述べられるためここでは省略する。

最後に、ニキビ治療において瘢痕 (あばた) への対応は大きな問題であるが、近年の各種レーザー機器の開発により、肥厚性瘢痕のみならず萎縮性瘢痕への対応も可能となってきた (Q30 参照)。

(西嶋攝子)

## Q25 特殊な内服療法 1 (メトロニダゾール, DDS)

▶ **A** ニキビに対する特殊な内服療法としては、メトロニダゾール（フラジール）、ジアフェニルスルホン（DDS、レクチゾール）などがあげられる。

メトロニダゾールはイミダゾールの誘導体であり、嫌気性の *Trichomonas vaginalis* などに対して抗原虫作用を、また好気性菌および通性嫌気性菌に対しては抗菌活性をもたないが、偏性嫌気性菌には抗菌活性を有することが知られている。これまでに本剤は、主に産婦人科領域でトリコモナス症の治療薬として用いられており、そのほかにもアメーバ赤痢、偏性嫌気性菌感染症、クローン病、酒皰などに対して有効であることが報告されている。

われわれは、嚢腫型5例を含むニキビ26例、夏季ニキビ1例、ステロイドニキビ2例の計29例のニキビ患者に対してメトロニダゾールを1日375～500mg投与し、その治療効果について検討した。その結果、24例に対して著効ないし有効であり、その効果は1週～3週で出現しはじめ、治療期間は最長で7週間、平均4週間であった(図)。副作用としては、舌苔を訴えたものが2例、舌苔と便秘を訴えたものが1例であり、投薬続行に支障が生じるような副作用は認められなかった。また15例に対して、本薬剤による治療終了時に一般臨床検査(尿、末梢血液像、生化学一般、血清電解質)を施行したところ、異常所見は認められなかった。

ニキビに対するメトロニダゾールの奏効機序としては、ニキビの炎症惹起因子として重要な役割を果たしている好中球由来活性酸素に対する抑制作用が考えられている。またメトロニダゾールは、皮膚表面に常在している遊離脂肪酸の1つであるパルミトレイン酸の存在下で、ニキビ菌に対して強い抗菌作用を、さらに好中球由来活性酸素に対しても強い抑制作用を発揮することが報告



図 メトロニダゾールによるニキビ治療  
左は治療前、右は治療5週間後。

されている。

DDSはハンセン病、色素性痒疹、ジューリング疱疹状皮膚炎などの治療剤として用いられている。また、ニキビに対しても有効であることが報告されており、特に難治性の集簇性ニキビに対して、DDS1日50～75mgを6週～8週投与した結果、7例中5例において著効ないし有効であり、その炎症所見の消退または軽減がみられたことが報告されている。

ニキビに対するDDSの奏効機序としては、DDS治療による臨床症状の改善によりニキビ菌の数と遊離脂肪酸が影響を受けないことが報告されており、好中球由来活性酸素に対する抑制作用が考えられている。

(赤松浩彦)