

過酸化ベンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討

野本真由美 スキンケアクリニック（新潟県） 野本 真由美

過酸化ベンゾイル（BPO）は痤瘡に対して有用な薬剤であるが、使用時の皮膚への紅斑などの刺激症状が課題となっている。これに対して当院では、BPOに十味敗毒湯を併用投与することでBPOの刺激症状を軽減できる効果があると感じている。そこでBPOと十味敗毒湯の併用投与の有用性を評価する目的で、BPOを3週間外用した女性の尋常性痤瘡患者16例を調査対象とし、十味敗毒湯併用群11例とBPO単独群5例の二群に分け、顔の赤みスコアや治療満足度スコアの変化を調査した。その結果、十味敗毒湯併用群ではBPO外用後に顔の赤みスコアの有意な低下と、BPO単独群と比較して有意に高い治療満足度が認められた。以上から、十味敗毒湯はBPOでみられる皮膚の紅斑などの刺激症状を軽減しうる有用な薬剤であることが推察された。皮膚の刺激を感じやすい日本人に対しては、BPOと十味敗毒湯の併用療法を推奨したい。

Keywords 十味敗毒湯、尋常性痤瘡、抗酸化作用、過酸化ベンゾイル

待望の過酸化ベンゾイル製剤の国内導入

2015年春、日本でBPOを使用した痤瘡治療が開始された。欧米ではすでに50年以上前から使用されている治療薬であるが、先進国の中では唯一、日本で導入されておらず、長年認可を期待する声が高かった。BPOは強力な酸化剤であり、分解により生じた活性酸素が*P. acnes*に対して強い抗菌力を発揮する。この作用機序から、BPOに対する耐性菌を生じにくく、痤瘡の維持療法としても使用を継続しやすい¹⁾。その他にも角層剥離作用を有するため、毛穴漏斗部の貯留角化を改善する効果がある。一方で、その酸化作用により、外用初期に適用部位の皮膚剥脱、紅斑、刺激感等の副作用を生じやすく、治療の妨げとなることがある。欧米の論文ではBPOによる適用部位への副作用は数%程度と記載されているものが多いが、国内の12週間の治験データでは37.3%と高いのが現状である²⁾。このため、皮膚の刺激を感じやすい日本人の皮膚に適したBPOの使用方法を考えていく必要があると思われる。

当院でのBPOの使用上の工夫

BPOをうまく使いこなすには、外用初期に起こる皮膚の刺激症状をどうコントロールするかが大切である。BPOの外用は患部のみから開始して、皮膚の刺激が治まってから徐々に塗布面積を広げていくと使いやすい。さらに

もう一つ、当院では漢方薬の十味敗毒湯を内服することで、BPOによる皮膚への刺激症状を軽減することができると感じている。そこで、十味敗毒湯とBPOの併用療法の有用性を評価するために、以下の検討を後向き調査にて行った。

対象と方法

2015年4月に当院を受診し、尋常性痤瘡と診断されBPOを3週間外用した女性患者16例を調査対象とした。クラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日をBPO外用開始前より服用していた患者11例がこの調査対象に含まれている。対象患者を十味敗毒湯併用群11例と、BPO単独群5例の二群に分け次の項目を調査した。炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、顔の赤みスコア[顔の皮膚画像解析装置(VISIA™ Evolution)により評価]はBPO外用前後で調査し、痤瘡の治療満足度はVisual Analogue Scale[VAS(治療前の状態を0、痤瘡が完治した状態を10として評価)]によりBPO外用後に調査し、両群間の有効性解析を行った。

結果は平均±標準偏差で示した。統計解析はStatcel3を用いてBPO外用前後の群内の皮疹数、赤みスコアの評価にはpaired *t*-testを用い、二群間の変化量の差についてはStudent's *t*-testを用いて検討した。危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

患者背景を表に示す。十味敗毒湯の内服およびトレチノインなどの外用併用薬はBPO外用開始3ヵ月前から変更していない。

顔の赤みスコアへの影響

顔の赤みスコアの推移を図1に示す。十味敗毒湯併用群では、顔の赤みスコアはBPO外用前 54 ± 18 からBPO外用後 42 ± 22 と有意な低下が認められた($p < 0.01$)。一方、BPO単独群では、BPO外用前 60 ± 35 からBPO外用後 64 ± 47 と外用前後で有意な変化は認められなかった。

表 患者背景

	十味敗毒湯併用群	BPO単独群
性別		
男性	0例	0例
女性	11例	5例
年齢		
10代	3例	1例
20代	5例	2例
30代	3例	1例
40代	0例	0例
50代	0例	1例
痤瘡の主な発症部位(重複あり)		
顔面全体	4例	0例
フェイスライン*	1例	4例
顎	1例	0例
口周	3例	0例
頬	2例	0例
鼻	0例	1例
額	2例	1例
こめかみ	1例	0例
胸部	1例	0例
外用併用薬(重複あり)		
トレチノイン	6例	0例
ハイドロキノン	1例	0例
克林ダマイシン	1例	0例
併用薬なし	4例	5例

※下顎部から頸部とする

BPO外用前後の顔の赤みスコアの変化量を図2に示す。十味敗毒湯併用群はBPO単独群と比較して有意に赤みの減少が認められた($p < 0.05$)。

図1 顔の赤みスコアの推移

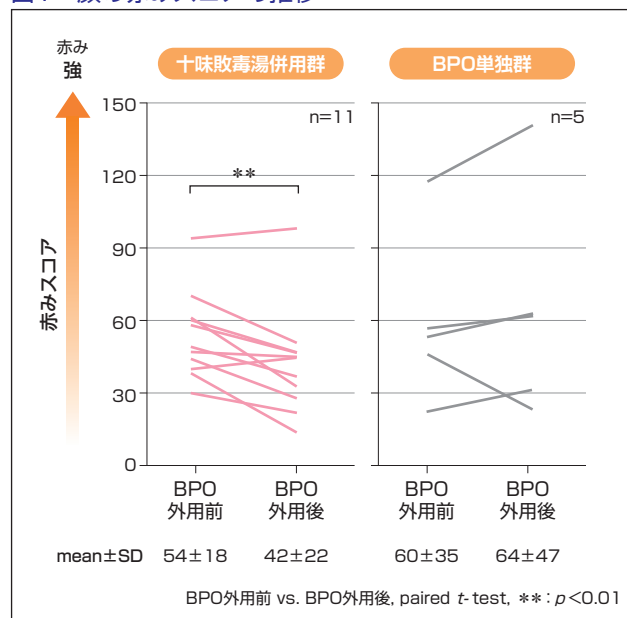
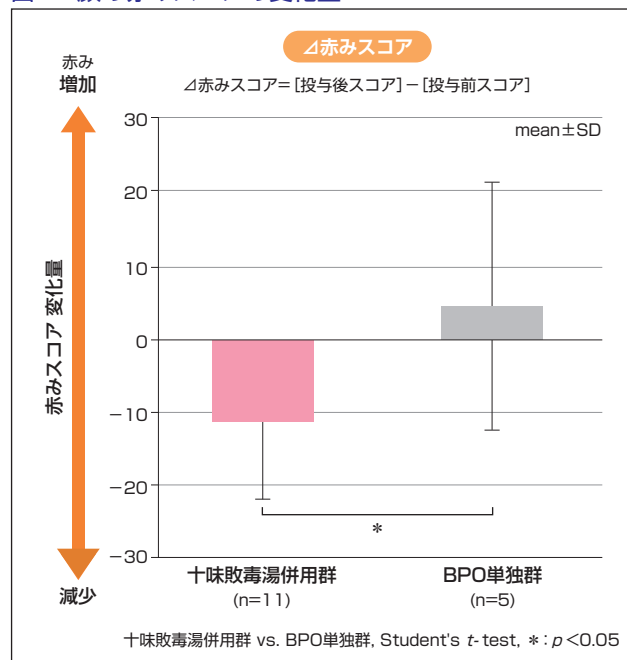


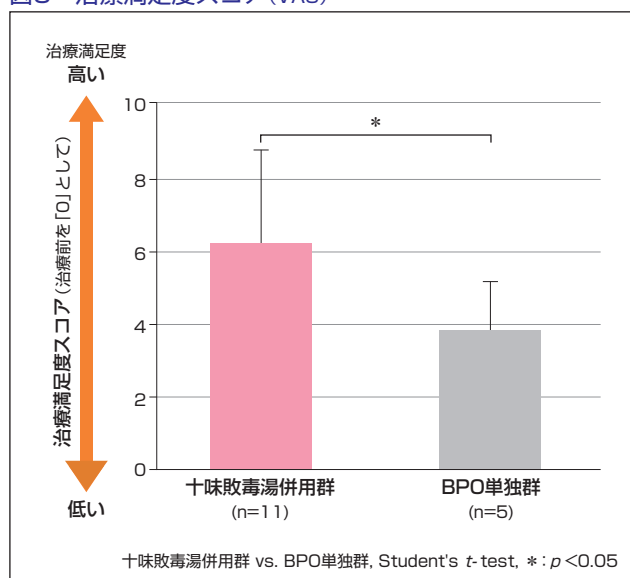
図2 顔の赤みスコアの変化量



治療満足度への影響

痤瘡治療に対する治療満足度スコアの結果を図3に示す。治療後、十味敗毒湯併用群ではBPO単独群と比較して有意($p < 0.05$)に高い治療満足度スコアが認められた。

図3 治療満足度スコア(VAS)



炎症性皮疹、非炎症性皮疹への影響

炎症性皮疹数については、十味敗毒湯併用群 ($n = 11$) では、外用前 10 ± 7 個から外用後 4 ± 7 個と有意な減少が認められ ($p < 0.01$)、BPO単独群 ($n = 5$) では、外用前 7 ± 3 個から外用後 3 ± 2 個と有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。外用前後の変化量には両群間で有意な差は認められなかった。

非炎症性皮疹数については、十味敗毒湯併用群 ($n = 8$) では、外用前 6 ± 8 個から外用後 3 ± 3 個と有意な減少が認められ ($p < 0.05$)、BPO単独群 ($n = 3$) では、外用前 3 ± 1 個から外用後 3 ± 4 個と有意な変化は認められなかった。外用前後の変化量には両群間で有意な差は認められなかった。

症例 35歳 女性

高校生のときから痤瘡に悩んでいる。フェイスラインから首まで紅色丘疹を多数認める。月経前に悪化する。

【治療歴】 これまでにミノサイクリン、ロキシシロマイシン、桂枝茯苓丸、十味敗毒湯の内服、クリンダマイシン、アダパレン、トレチノインの外用、サリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングの治療を行ってきた。このうち十味敗毒湯のみX-1年8月から現在まで継続服用中。

上記治療により、月経前に悪化するフェイスラインから首の痤瘡は改善したが、顎のみまだ再発を繰り返す。

X年4月より顎の紅色丘疹の部位のみにBPO外用を開始。併用薬剤はクラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日のみ。BPOの刺激は外用初期の数日のみ皮膚剥脱があったが、刺激感や紅斑などはない。(本人の希望で)3週後から目の周り、口唇を除く顔面全体に使用しているがトラブルはない(図4)。

図4 35歳女性 BPO外用、十味敗毒湯内服



考察

痤瘡治療にはアダパレン、抗菌薬、BPOなどの外用薬を主体に、抗菌薬や漢方薬などの内服薬を併用するケースが多い。初診時に外用薬のみを処方した場合、治療初期に出る刺激感等の影響で患者のアドヒアランスが低下し再受診に至らないこともある。これに対して初診時から外用薬

に内服薬を併用すると、内服薬の服薬を終えるタイミングで患者が薬をもらいに受診にくるため、内服薬の処方は痤瘡治療のアドヒアランス向上に寄与するという痤瘡治療の有識者の意見がある。しかし抗菌薬内服は面皰、軽症への投与は推奨されておらず、また耐性菌の問題もあるため長期の処方は難しい。そこで当院では、化膿性皮膚疾患のみならず皮膚炎等にも古来より用いられてきた漢方薬の十味敗毒湯に着目し、外用薬との併用療法を行っている。十味敗毒湯を併用する利点として、痤瘡の改善や患者のアドヒアランス向上の効果に加え、もう一つ、外用薬による副作用の軽減効果もあると考えている。

本調査より、十味敗毒湯併用群は顔の赤みスコアや治療満足度スコアがBPO単独群と比較して良好な結果が得られたことから、十味敗毒湯はBPOによる皮膚の紅斑などの刺激症状を軽減し、高い治療満足度が得られることが示唆された。これには十味敗毒湯の2つの作用が関与していると考えられる。一つは皮膚炎の改善作用³⁾により、BPOで生じた一時刺激性接触皮膚炎を抑制している可能性があること、もう一つは抗酸化作用⁴⁾により、白血球からの活性酸素放出を抑制することによるBPOの抗酸化作用を高めている可能性があることである。

本調査では痤瘡の皮疹数に対しても十味敗毒湯併用群では炎症性および非炎症性皮疹数に外用後有意な改善が認められた。十味敗毒湯の構成生薬にはエストロゲン様作用⁵⁾の他、5 α -リダクターゼ阻害作用⁶⁾、*P. acnes*に対する抗菌作用⁷⁾、リパーゼ阻害作用⁸⁾、Toll like receptor 2 (TLR2) 抑制作用⁹⁾など痤瘡に対する多様な作用が報告されていることから、痤瘡の改善に対してもBPOと相乗効果を示す可能性がある。今回の調査ではBPO単独群と比較して、3週間では治療効果に有意な差は認められなかった。しかし、炎症性疾患と腸内環境との密接な関連についての報告があるため¹⁰⁾、痤瘡が慢性炎症性疾患であることを考えると、腸内環境に影響を与える漢方薬¹¹⁾を長期的に服用することで、皮膚の状態を改善させる可能性がある。

以上より、十味敗毒湯はBPOでみられる皮膚の紅斑な

どの刺激症状を軽減するために有用な薬剤であることが推察された。BPOは既に世界中で使用されているが³⁾、“日本らしい” BPOの使い方として、日本で考案された漢方薬である十味敗毒湯との併用療法を提案したい。

【参考文献】

- 1) 川島 真 ほか: 尋常性痤瘡患者での過酸化ベンゾイルゲル長期投与時 (52週間) の安全性および有効性評価—非盲検、ランダム化、多施設共同第Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬 30 (8): 669-689, 2014
- 2) 川島 真 ほか: 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬 30 (8): 651-668, 2014
- 3) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果—皮疹要素別の検討—, 皮膚の科学, 10 (1): 34-40, 2011
- 4) 中西孝文 ほか: 十味敗毒湯における抗酸化能の解析, 漢方と最新治療 20 (1): 89-91, 2011
- 5) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体 β 結合能の評価, 薬学雑誌, 130 (7): 989-997, 2010
- 6) 遠野弘美 ほか: 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意義, 別冊BIO Clinica 3 (2): 124-131, 2014
- 7) Higaki S, et al: Activity of Eleven Kampo Formulations and Eight Kampo Crude Drugs against *Propionibacterium acnes* Isolated from Acne Patients: Retrospective Evaluation in 1990 and 1995, J Dermatol, 23 (12): 871-875, 1996
- 8) 松垣修一 ほか: 十味敗毒湯ならびにミノサイクリンの*Propionibacterium acnes*に対する抗リパーゼ作用について, 日皮会誌, 103 (1): 33-37, 1993
- 9) 金子 篤 ほか: 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の多標的作用, 新薬と臨床, 63 (9): 1436-1447, 2014
- 10) 大草敏史: 腸内細菌叢の消化管疾患への関与, モダンメディア, 60 (11): 325-331, 2014
- 11) 服部征雄: 漢方薬の薬効には腸内細菌が関与する, 腸内細菌学雑誌, 26: 159-169, 2012