【文献レビュー】

痤瘡患者に対する十味敗毒湯の作用機序の検討
－抗酸化作用と痤瘡改善との関係について－

原著論文 M. Nomoto: A Study on the Mechanisms of Action of Jumihaidokuto for Patients with Acne: The Relationship between the Antioxidative Effect of Jumihaidokuto and Acne Improvement. Altern Integr Med **5**: 4, doi: 10.4172/2327-5162.1000225, 2016

野本真由美スキンケアクリニック（新潟県）　**野本 真由美**

痤瘡患者53例を対象に十味敗毒湯（9.0g/日）を3週間投与し、投与前後のd-ROMs、BAP値、炎症性および非炎症性皮疹数を測定した。結果、十味敗毒湯の投与後に 1）d-ROMs高値群でd-ROMs値の有意な低下、BAP低値群でBAP値の有意な上昇、2）炎症性および非炎症性皮疹数の有意な改善、3）d-ROMs値と非炎症性皮疹数の変化量に有意な相関、4）自覚的改善度で「改善」と回答した患者群において有意なd-ROMs値の低下が認められた。以上のことから十味敗毒湯の痤瘡改善の作用メカニズムの一つとして抗酸化作用が寄与していることが示唆された。

Keywords 十味敗毒湯、尋常性痤瘡、d-ROMs、BAP、酸化ストレス

はじめに

現代の痤瘡治療薬には抗菌薬、アダパレン、過酸化ベンゾイルなど種々の作用機序をもつ薬剤が開発され世界中で使用されているが、こうした治療薬の投与だけでは改善しない難治な痤瘡患者を経験することがある。当院ではこうしたケースに漢方薬の十味敗毒湯を処方することで良好な結果が得られている[1)]。

これまでの研究により、十味敗毒湯に配合されている桜皮にはエストロゲン産生誘導作用があり、皮脂分泌を悪化させるテストステロンに拮抗することで痤瘡を治療することが示唆されている[2)]。エストロゲン受容体は女性で高いことから、桜皮配合の十味敗毒湯は特に女性の尋常性痤瘡に奏効するといわれており[3)]、当院でも主に女性患者に投与している。しかし、以前に行った調査[1)]によると十味敗毒湯は年齢および月経の影響とは関係なく効果が認められたことから、エストロゲン産生誘導作用だけでなく、他にも作用メカニズムがあると考えている。そこで同じく痤瘡治療の内服薬として使われているミノサイクリンなどの抗菌薬で報告されている抗酸化作用に着目し、十味敗毒湯による痤瘡改善と抗酸化作用との関係について検討することとした。

対象および方法

【対　象】 2014年1月から2015年1月までに痤瘡治療のため当院を受診した20～47歳（平均33±8歳）の成人女性53例を対象とした。投与前の皮疹数による重症度判定では、軽症45例、中等症8例であった。これらの患者は皮疹の数は少ないものの炎症が強く、再発を繰り返し、他院での一般的な痤瘡治療では改善しない難治な症例であった。臨床データの取得は、新潟薬科大学の倫理委員会の審査を通過（H25-008）したことを明記した同意書を作成し、十分に説明した上で同意の得られた患者を対象としている。

【方　法】 対象患者に、十味敗毒湯エキス細粒（クラシエ薬品、KB-6）を、通常用量の1.5倍にあたる9.0g/日・分3で食前または食間にて3週間経口投与した。調査薬剤以外の薬剤はすべて禁止した。

【評　価】 投与前後に採血を実施し、FREE carpe diemを用いて、酸化ストレス度の指標としてd-ROMs（Diacron-Reactive Oxygen Metabolites）を、抗酸化力の指標としてBAP（Biological Antioxidant Potential）を測定した。d-ROMs値は投与前の値により、d-ROMs正常値群≦320 U.CARRと、d-ROMs高値群>320 U.CARRの二群に分けた。BAP値は投与前の値により、BAP正常値群>2,000μM、BAP低値群≦2,000μMの二群に分けた。

また、投与前後の炎症性皮疹および非炎症性皮疹の個数を測定した。投与前後のd-ROMs値の変化量（⊿d-ROMs）およびBAP値の変化量（⊿BAP）と、炎症性皮疹数の変化量（⊿炎症性皮疹数）および非炎症性皮疹数の変化量（⊿非炎症性皮疹数）との相関解析を行った。

さらに、投与後に現在の痤瘡の症状が投与前と比べてど

のように変わったと感じるかを「改善」「不変」「悪化」の3段階で患者に聞き取り調査をした。

【統計解析】 Statcel3を用いて、投与前後のd-ROMs値、BAP値、皮疹数の評価にはWilcoxon's signed rank testを用い、相関解析にはSpearman's rank correlation 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

1. 十味敗毒湯投与によるd-ROMs値・BAP値への影響

1）d-ROMs値

全53例における解析では、投与前324 U.CARRから投与後には313 U.CARRと有意な減少が認められた（$p<0.05$）。d-ROMs正常値群では投与前後で有意な差は認められなかったが、d-ROMs高値群では投与前と比較して投与後にd-ROMs値の有意な低下が認められた（$p<0.05$；**図1**）。

2）BAP値

全53例における解析では、投与前2,117μMから投与後には2,144μMと有意な差は認められなかった。BAP正常値群では投与前後で有意な差は認められなかったが、BAP低値群では投与前と比較して投与後にBAP値の有意な上昇が認められた（$p<0.05$；**図2**）。

図1　十味敗毒湯投与によるd-ROMs（酸化ストレス）値への影響

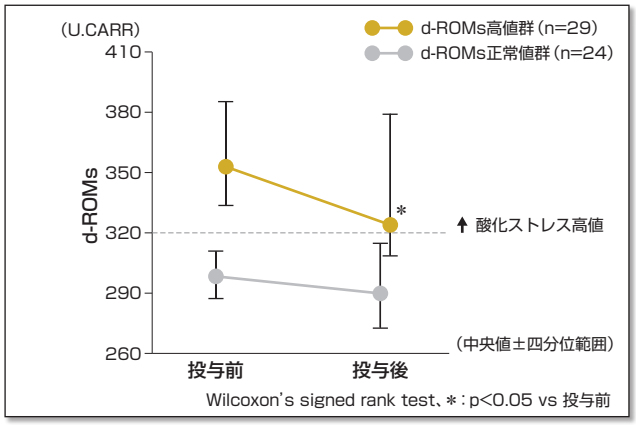
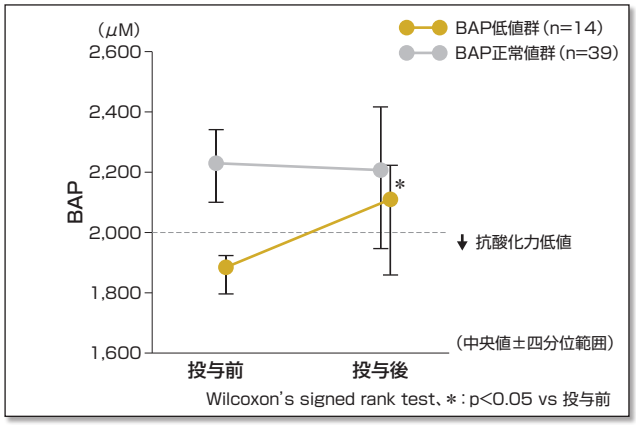


図2　十味敗毒湯投与による BAP（抗酸化力）への影響



2. 十味敗毒湯投与による皮疹数への影響

投与後に炎症性皮疹数および非炎症性皮疹数に有意な減少が認められた（$p<0.01$, $p<0.05$；**図3**）。

3. d-ROMs値・BAP値と皮疹数との相関解析

⊿d-ROMsと⊿非炎症性皮疹数との間には有意な相関が認められた（$rs=0.61$, $p<0.01$；**表**）。

4. 十味敗毒湯投与後の自覚的改善度とd-ROMs値との関係

「改善群」において投与後に有意なd-ROMs値の低下が認められた（$p<0.01$；**図4**）。

図3　十味敗毒湯投与による皮疹数への影響

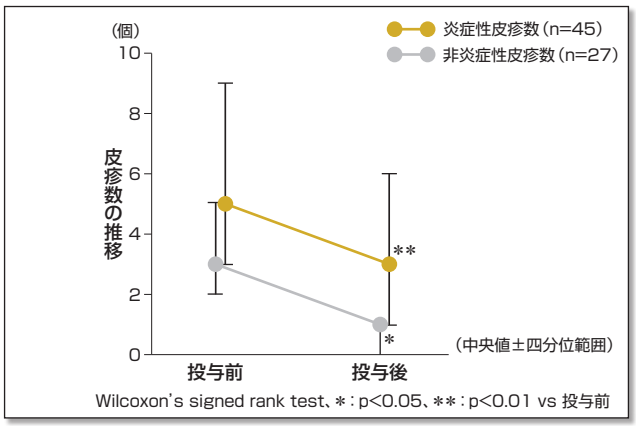
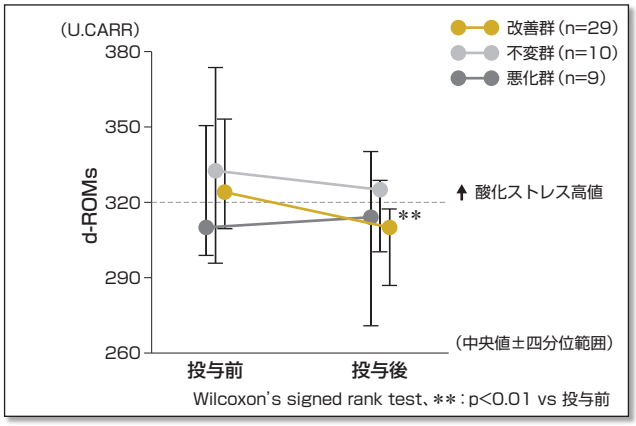


表　d-ROMs値・BAP値と皮疹数との相関解析

Spearman's rank correlation test	⊿ d-ROMs	⊿ BAP
⊿ 炎症性皮疹数	0.07	0.04
⊿ 非炎症性皮疹数	0.61**	−0.24

**p<0.01、rs: Spearman's rank correlation test

図4　十味敗毒湯投与後の自覚的改善度とd-ROMs値との関係



考　察

痤瘡は外見を気にする若い世代の顔面に起こりやすいため、身体面だけでなく、感情面への影響も大きい[4]。痤瘡の長期化はストレスに繋がり、ストレスが活性酸素を生成し[5]、また抗酸化物質の活性を低下させること[6]から、酸化ストレスは痤瘡と深く関わっていることが考えられる。

一方、十味敗毒湯はストレスの関与が示唆される痤瘡にも有効であったという筆者の経験から、十味敗毒湯は体内からの抗酸化作用によって、痤瘡でみられる酸化ストレスバランスの異常を是正し、痤瘡の改善に寄与している可能性があると考えた。実際に本調査の結果として、着目していた酸化ストレスへの影響については、酸化ストレス高値群において投与後にd-ROMs値の有意な低下が認められ、抗酸化力低値群において投与後にBAP値の有意な上昇が認められた。漢方薬には生体の乱れた免疫[7]、自律神経[8]、ホルモンバランスを整える働きがある[9]として使用されてきたが、今回の結果より、十味敗毒湯には抗酸化作用により生体の乱れた酸化ストレスバランスを整える働きがあることが示唆された。

また、本調査では十味敗毒湯投与前後のd-ROMs値と非炎症性皮疹数の変化量に有意な相関関係が認められた。酸化ストレスと炎症性皮疹との関係について言及した報告は散見されるが、非炎症性皮疹との関係についての知見は乏しい。非炎症性皮疹（面皰）でみられる毛包内の皮脂の貯留には、①テストステロンによる皮脂分泌の亢進、②皮脂中のリノレン酸の減少、③皮脂成分（スクアレンなど）の酸化による過酸化脂質の産生、④過酸化脂質によるinterleukin（IL）-1α等の炎症性サイトカインの産生、⑤炎症性サイトカインによる毛包漏斗部の角化異常、といったいくつかの過程が関与している[10]。この一連の過程の中で酸化ストレスの増加は、皮脂成分の酸化に関わっていることが示唆される。例えば皮脂成分の一つであるスクアレンは、酸素や紫外線により酸化を受けやすく、スクアレン過酸化物が面皰形成を助けるという報告[11]、皮膚の角化を亢進するという報告[12]などがあり、皮脂中のスクアレンおよびその過酸化物が痤瘡の発症に関与している可能性が示唆されている。このため十味敗毒湯は痤瘡患者に対して、皮脂の酸化を抑制する抗酸化作用により、面皰の改善をもたらしたことが推測される。

今回は皮疹数の増減による効果判定だけでなく、患者への聞き取り調査も行い、痤瘡の自覚的改善度を評価した。結果として投与後に「改善」したと自覚した患者群においてd-ROMs値に有意な低下が認められた。これは痤瘡が改善し、患者の精神的ストレスが軽減されることで血中の酸化ストレスが低下した可能性が考えられるものの、一方で、酸化ストレスの低下が痤瘡の改善をもたらした可能性もあると考えている。

十味敗毒湯は抗酸化作用により、他の痤瘡治療薬ではアプローチが難しい体内の酸化ストレスバランスの異常を是正することで、痤瘡の改善とともに、痤瘡が出きにくくなる体質変化にも寄与することが期待される。

〔参考文献〕

1) 野本真由美: 難治な尋常性痤瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果－短期間高用量投与について－, 西日本皮膚科 **77**: 265-269, 2015
2) 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**: 989-997, 2010
3) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯（桜皮配合）の臨床効果と作用機序, 西日本皮膚科 **76**: 140-146, 2014
4) Hayashi N, et al.: A cross-sectional analysis of quality of life in Japanese acne patients using the Japanese version of Skindex-16, J. Dermatol. **31**: 971-976, 2004
5) Atanackovic D, et al.: Acute Psychological Stress Simultaneously Alters Hormone Levels, Recruitment of Lymphocyte Subsets, and Production of Reactive Oxygen Species, Immunol. Invest. **31**: 73-91, 2002
6) 栃尾 巧 ほか: メイクアップは精神的ストレスによる活性酸素消去酵素の活性低下を抑制する, J . Soc. Cosmet. Chem. Jpn **42**: 121-127, 2008
7) Kobayashi H, et al.: Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study, eCAM **7**: 367-373, 2010
8) Okahara K, et al.: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry **34**: 532-536, 2010
9) Okamoto M, et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome, Reprod. Med. Biol. **9**: 191-195, 2010
10) Kurokawa I: The Role of Hyperkeratinization. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea **3**: 71-76, 2014
11) Saint-Leger D, et al.: A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intra-comedonal lipids of acne patients. Br. J. Dermatol. **114**: 543-552, 1986
12) Motoyoshi K: Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. Br. J. Dermatol. **109**: 191-198, 1983