

## 【文献レビュー】

# 囊腫結節型ざ瘡に対する柴苓湯による治療

原著論文 Kurokawa I: Successful adjuvant alternative treatment with Saireito (Japanese herbal medicine) for nodulocystic acne: Journal of Nutritional Disorders & Therapy 7: 215, 2017

明和病院 皮膚科(兵庫県) 黒川 一郎

囊腫結節型ざ瘡は難治性ざ瘡の1型である。囊腫結節型ざ瘡の患者に対して、柴苓湯と抗菌薬などの併用薬で治療を行った。その結果、有効以上の割合が84%であった。有害事象は肝酵素上昇が2例、手足のふるえが1例認められたがいずれも軽微であり、柴苓湯との因果関係は不明であった。皮下瘻孔、肥厚性瘢痕がそれぞれ1例で著明な改善が認められた。柴苓湯は囊腫結節型ざ瘡の補助代替治療の選択肢になりうると考えられた。今後、柴苓湯の薬理的メカニズムおよび、臨床効果と囊腫結節型ざ瘡の発症病理が解明されることが必要と考えられる。

**Keywords** 囊腫結節型ざ瘡、柴苓湯、補助代替治療

### はじめに

囊腫結節型ざ瘡は治療抵抗性ざ瘡の1型で米国、欧州ではイソトレチノインが使用されている<sup>1)</sup>。一方、日本においては、ガイドライン(尋常性痤瘡治療ガイドライン2017)<sup>2)</sup>によれば、炎症をともなう囊腫、硬結に対してトスフロキサシン、テトラサイクリンが内服抗菌剤として推奨度：C1、すなわち、選択肢の1つとして推奨されている。しかしながら、炎症をともなわない囊腫、皮下硬結については記載されていない。囊腫内へのステロイドの局注は推奨度：Bとして推奨されているが、囊腫内へのステロイドの局注は容易ではなく、囊腫外へのステロイドの漏出は萎縮性瘢痕を起こす可能性がある。したがって、囊腫結節型ざ瘡の治療は容易ではない。

また、日本ではイソトレチノインがざ瘡治療に使用できず、内服薬としては囊腫性ざ瘡に対してメトロニダゾール<sup>3)</sup>やdiaminodiphenyl sulfone (DDS)<sup>4)</sup>の報告のみとなる。

今回、さまざまな薬理作用を有している柴苓湯に注目した。柴苓湯には内因性コルチコステロイド様作用、線維芽細胞増殖抑制作用、活性酸素産生抑制作用、血液凝固抑制作用、マクロファージ遊離抑制作用、好中球浸潤抑制作用、血管内皮細胞活性化抑制作用などが報告されている。なかでも、柴苓湯が肉芽病変を抑制することに注目し、囊腫結節型ざ瘡に対してその効果、安全性、有用性を検討した。

### 対象と方法

囊腫結節型ざ瘡は臨床的に全顔で5個以上の囊腫もしくは結節を有し、囊腫形成が主体のざ瘡と定義した。また、囊腫、結節は直径が5mm以上のものと定義した<sup>5)</sup>。

**【対象】** 囊腫結節型ざ瘡の定義を満たす患者25例を対象とした。

**【方法】** 柴苓湯8.1g/日を12週間投与した。

**【併用薬剤】** 抗菌剤内服、BPO製剤、抗菌剤外用は併用可とした。

**【評価方法】** 有効性は初診時の囊腫の個数より減少した数を%で表し、減少率を以下の5段階のscoreで評価した。Score 0：無効、1：わずかに有効(0~25%未満)、2：やや有効(25~50%未満)、3：有効(50~75%未満)、4：著効(75%以上)。

有害事象は柴苓湯の内服期間中にみとめられた自覚症状、血液検査所見(末梢血、生化学(肝機能を含む)、血清電解質(K値を含む))について検討した。

対象患者の性別は25例中、男性：21例、女性：4例であった。

年齢：14歳~41歳(平均年齢22歳)であり、酒さの合併が2例にみとめられた。

### 結果

結果を表1にまとめた。有効性の評価は著効16例

(64%)、有効5例(20%)、やや有効1例(4%)、わずかに有効2例(8%)、無効0例、悪化0例、評価不能1例(4%)であった。また、肥厚性瘢痕、皮下瘻孔に著効を示した症例がそれぞれ1例ずつみとめられた。

有害事象は採血を行った15例のうち肝酵素上昇が2例にみとめられたが、内服中止したところ速やかに正常化した。また、手足のふるえが1例あったが、内服中止を指示した後、症状は速やかに消失した。いずれも因果関係は不明であった。低K血症は採血を施行した15例では全くみられなかった。間質性肺炎も同様であった。

結果をまとめると以下ようになる。①柴苓湯による囊腫結節型ざ瘡の有効以上の割合は84%であった。②調査期間中の有害事象として肝酵素上昇が2例、手足のふるえが1例にみられたが、いずれも症状は軽微であり柴苓湯との因果関係は不明であった。③囊腫結節型ざ瘡の治療として柴苓湯の内服は有用と考えられた。

表1 囊腫結節型ざ瘡の症例のまとめ

症例	年齢	性別	4週後	8週後	12週後	併用薬 内服	併用薬 外用 処置	合併症	採血結果	その他の有害事象
1	41	男性	4	4	4	ロキシスロマイシン	ベピオ®		WNL	
2	21	男性	2	3	4	ファロム®	ベピオ®, ゼビアックス®		WNL	
3	18	男性	3	4	4	ミノマイシン®	ベピオ®, ゼビアックス®, 面圧		WNL	
4	20	男性	2	2	3	ミノマイシン®	デュアック®, ヒルドイドソフト®			
5	29	男性	3	3	4	ミノマイシン®	デュアック®			
6	20	男性	1	1	1	クラリスロマイシン	デュアック®, ベピオ®		ALT高値	
7	20	男性	1	1	1	ミノマイシン®	デュアック®			
8	16	男性	3	3	3	ミノマイシン®, ファロム®	ベピオ®, 面圧, 切開・排膿			
9	14	男性	3	3	4	ミノマイシン®, ファロム®	ベピオ®, 面圧, 切開・排膿		WNL	
10	16	男性	3	3	4	ミノマイシン®	ベピオ®, 切開, 排膿		WNL	
11	19	女性	3	中止					WNL	手足のふるえ
12	20	女性	2	2	2	ミノマイシン®	デュアック®			
13	34	女性	3	3	3	ミノマイシン®	デュアック®	酒さ(鼻瘤)	WNL	
14	18	男性	4	4	4	ミノマイシン®	デュアック®	酒さ	WNL	
15	18	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		WNL	
16	30	男性	3	4	4	ロキシスロマイシン	ベピオ®		WNL	
17	22	男性	3	4	4	ファロム®, リザベン®	ベピオ®			
18	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
19	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		ALT高値	
20	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
21	28	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
22	19	男性	3	3	3	リザベン®	デュアック®			
23	21	女性	4	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		WNL	
24	21	男性	3	4	4		デュアック®		WNL	
25	34	男性	1	1	3	ロキシスロマイシン	エビデュオ®		WNL	

WNL: Within Normal Limits

## 考 察

囊腫は毛包漏斗部が拡張することにより形成される。日本では囊腫性ざ瘡という表現がよく用いられるが<sup>3</sup>、欧米ではnodulocystic acneという表現が用いられている<sup>6</sup>。その理由は囊腫が一旦破裂すると異物が真皮に流出し、異物肉芽腫が形成され、結節となるためである。

囊腫性ざ瘡の治療として、本邦ではDDSの内服<sup>4</sup>の報告があるが、血液障害などの副作用があり、きわめて慎重な投与が必要である。現状、抗菌薬と切開・排膿を中心とした治療が行われているが、実際には苦渋する場面も多い。今回、柴苓湯を12週間併用することで高い有効性を認めたが、これは従来治療と比べて治療期間が短い印象であった。また、切開・排膿を行った症例については創部の状態の改善が認められた。

囊腫性ざ瘡に対する柴苓湯の有用性について、以前2症

表2 ゴ瘡の改善が期待できる生薬

	主成分	薬理作用
柴胡	saikosaponin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脳下垂体-副腎皮質系刺激作用</li> <li>● 抗炎症作用</li> <li>● 白血球数の抑制作用</li> <li>● コルチコステロン分泌活性</li> </ul>
黄芩	baicalein, baicalin, wogonin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗炎症作用(70%メタノールエキス)</li> <li>● 解毒作用、毛細血管透過性抑制作用(baicalin, baicalein)</li> <li>● 白血球のLTC<sub>4</sub>生成抑制作用(baicalein)</li> <li>● 抗血管内凝固作用(フラボノイド成分)</li> <li>● 癒着因子ELAM-1、ICAM-1発現抑制(baicalein)</li> </ul>
生姜	$\alpha$ -zingiberene、 $\beta$ -bisabolene, gingerol, shogaol	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TXB<sub>2</sub>産生、血小板凝集抑制作用(水製エキス)</li> <li>● 抗ヒスタミン作用(エタノールエキス)</li> <li>● 血小板凝集抑制([6]-shogaol)</li> </ul>
人參	ginsenoside R, oleanolic acid	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 末梢性抗ストレス作用(エタノールエキス)</li> <li>● 接触性皮膚炎抑制(水製エキス)</li> <li>● 免疫調節作用(Rg<sub>1</sub>)</li> <li>● 抗炎症作用、抗血小板作用、貪食作用、抗体産生の促進作用</li> </ul>
甘草	glycyrrhizin, liquiritin, glabric acid、licoricidin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗炎症作用</li> <li>● LTB<sub>4</sub>及びPGE<sub>2</sub>産生抑制作用</li> <li>● 抗菌作用</li> </ul>
白朮	atractylon	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 細網内皮系の貪食活性化作用</li> </ul>
沢瀉	alisol A, B	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 動脈収縮抑制作用、冠血流量増加作用(alismol)</li> </ul>

引用：第十六改正日本薬局方 解説書(廣川書店)

例を報告している<sup>7)</sup>。今回、柴苓湯を25例の嚢腫結節型ざ瘡の患者に投与したところ、有効性は有効以上の割合が84%と高く、軽度の有害事象がみられた。柴苓湯の有害事象として、低K血症、肝機能障害、間質性肺炎が報告されており、これらに十分注意をしながら投与すべきである。

柴苓湯がどのような機序で嚢腫結節型ざ瘡に有効であったか、詳細は不明である。柴苓湯の多様な作用について、表2にまとめた。これらの作用および前述の薬理作用により、肉芽病変を抑制し嚢腫結節型ざ瘡に効果を示したと推察されるが、詳細については今後の検討課題である。

今回の報告でも肥厚性瘢痕に対し、著効を示した症例があったが、以前にも柴苓湯がざ瘡瘢痕に有効であったと報告されている<sup>8)</sup>。肥厚性瘢痕に対する機序としては特にTGF- $\beta$ を介した線維化抑制効果が示唆されている。

また、今回、皮下瘻孔についても著効を示した症例がみとめられたことは非常に興味深い。漢方薬についてはざ瘡に対するその有効性のエビデンスは低いが、十味敗毒湯をはじめとする漢方薬はざ瘡治療薬として、有用な選択肢の1つである<sup>10)</sup>。

ざ瘡は皮脂、ホルモン、角化、細菌などの多様な因子が関与する疾患であるが<sup>11)</sup>、今後、漢方薬についてその作

用機序が基礎的な研究から明らかにされ、嚢腫結節型ざ瘡を含めた尋常性ざ瘡の病態の解明につながることを期待したい。

【参考文献】

- 1) Peck G et al.: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 300: 329-333, 1979.
- 2) 林 伸和 ほか: 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1261-1302, 2017
- 3) 尾口 基 ほか: Metronidazoleによるざ瘡の治療. 皮膚29: 995-1000, 1987
- 4) Wakabayashi M et al.: Cystic acne successfully treated with diaminodiphenylsulfone. J Dermatol 38: 502-504, 2011.
- 5) 黒川一郎: コメドはなぜできる?. 皮膚科診療プラクティス (18) ニキビ治療の技法. 文光堂, 第1版: 53-59, 2005
- 6) Pochi PE, et al.: Report of the Consensus Conference on Acne Classification. J Am Acad Dermatol 24: 495-500, 1991.
- 7) 黒川一郎: 柴苓湯が有効であった嚢腫性痤瘡の2例. phil漢方 57: 24-25, 2015
- 8) 許 郁江: 痤瘡瘢痕に対する柴苓湯の臨床的検討. phil漢方 48: 20-22, 2014
- 9) Zouboulis C, et al.: Management of severe acne. Br J Dermatol 172: 27-36, 2015
- 10) 野本真由美: 美容皮膚科医のための漢方薬の使い方 女性の難治なざ瘡をどう治療するか. Aesthetic Dermatology 26: 307-315, 2016
- 11) Kurokawa I, et al.: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 18: 821-832, 2009