

アダパレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？

— 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の活用法 —

星が丘瀬川皮膚科クリニック 院長
岩手県皮膚科医会 会長
瀬川 郁雄 先生

岩手医科大学 医学部
皮膚科学講座 教授
天野 博雄 先生

「青春のシンボル」とも称される尋常性痤瘡は、日本人の約9割が経験する疾患である。しかし、たとえ軽症例でも瘢痕が残存するなど患者QOLに大きく影響することから、早期からの積極的な治療が求められている。近年、世界的標準治療薬であるアダパレン・BPO製剤の登場で、尋常性痤瘡の治療は大きく進歩したが、一方で皮膚刺激症状等が早期から発現し、治療から脱落する患者の存在が問題となっている。

瀬川郁雄先生は、尋常性痤瘡の治療に十味敗毒湯を組み入れ、アダパレン・BPO製剤による治療に円滑に移行することで治療の継続を図り、高い治療効果を確認されている。

そこで、尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の効果的な活用法を中心とした皮膚科医療における漢方治療をテーマに、岩手医科大学皮膚科学講座の天野博雄教授と瀬川先生にご討論いただいた。

I 尋常性痤瘡治療の現状

天野 本日は、尋常性痤瘡治療に漢方をどのように活かすかということについて考えたいと思います。瀬川先生は尋常性痤瘡治療に漢方を組み入れることでアドヒアランスの向上につながることを確認されています。瀬川先生に自験例をご紹介いただきながら、解説していただきます。

従来の尋常性痤瘡の治療は、主に炎症性皮疹を対象に内服あるいは外用の抗菌薬が使用されていました。2008年に毛包漏斗部の角化異常を改善するアダパレンが承認され、面皰に対する治療が可能となり、さらに2015年には過酸化ベンゾイル含有製剤(BPO製剤)が登場し、薬剤耐

性痤瘡桿菌の増加を回避できるようになっています。

瀬川 “世界的標準治療薬”の登場は、わが国の尋常性痤瘡の治療を大きく変えました。それ以前は皮膚科医にとって尋常性痤瘡の治療は決して楽しいものではありませんでした。尋常性痤瘡の患者さんが受診されても「ニキビか…、まいったなあ…」という感じで、限られた治療選択肢を駆使しながら、「それでも治らなければ仕方がない」というような諦めの境地でした。

天野 尋常性痤瘡の治療は、『尋常性痤瘡治療ガイドライン2017』¹⁾(ガイドライン)に準じて行われます。『治療アルゴリズム2017』の大きな特徴は、治療時期を「急性炎症期」と「維持期」に分けていることです。これは、アダパレン・BPO製剤が使用できるようになったことが大きく影響し

アダパレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？ — 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の活用法 —



天野 博雄 先生

1993年 群馬大学医学部 卒業
 1998年 群馬大学医学部大学院博士課程 修了
 同 年 群馬大学医学部皮膚科学教室 助手
 同 年 カナダ・マクマスター大学病理学教室
 postdoctoral fellow
 2008年 群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学 講師
 2017年 岩手医科大学医学部 皮膚科学講座 教授

ています。

急性炎症期では炎症性皮疹に対する積極的な治療を行います。アダパレン・BPO製剤を主体に、内服および外用の抗菌薬や漢方薬を選択します。抗菌薬の長期連用を避けるよう、治療期間は原則3ヵ月までと明記されています。

炎症性皮疹の軽快後には維持期に移行します。維持期では軽快した状態を維持するため、面皰や微小面皰に対する治療を継続します。アダパレン・BPO製剤を主体とする治療や漢方薬の使用などが推奨されています。

瀬川 アダパレン・BPO製剤の登場によって面皰を抑え、痤瘡の出来にくい皮膚にすることや深い部位にある痤瘡の炎症を抑えることが出来るようになりましたし、さらには陥凹も徐々に改善が可能となり、尋常性痤瘡は治癒する疾患になったと思います。

天野 ガイドラインでは、炎症性皮疹や面皰に対して荊芥連翹湯、清上防風湯、十味敗毒湯や黄連解毒湯などの漢方薬が推奨されています。私も、内服抗菌薬を使用できない患者さんや、抗菌薬の服用を続けても症状の改善がみられない患者さんに漢方薬を使うことがあります。



II アダパレン・BPO製剤による 尋常性痤瘡の治療について

アダパレン治療のアドヒアランス

天野 アダパレン・BPO製剤の有効性に関しては今さら説明するまでもなく、ガイドラインにおける推奨度はいずれも「A」です。効果発現までに時間を要するとの指摘もありますが、奏効する患者さんは早期から効果が現れる印象があります。ただ、局所の副作用が出現することがありますので、患者さんに治療を継続していただくために先生方はいろいろと腐心されていると思います。

アダパレンの治療脱落率に関しては、瀬川先生がおまとめになられているので、ご紹介をお願いします。

瀬川 アダパレンは効果発現に時間がかかり、第Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度は78.9%と報告されており^{2, 3)}副作用の多い薬剤です。そのため、治療の成否は“患者さんの理解”にあると考えました。そこで、アダパレンの使用開始当初は、初診時に「ニキビが出来る理由」と「アダパレンの効果と副作用」について10分以上の時間をかけて説明し、アダパレンと外用抗菌薬・内服抗菌薬を処方していました。しかし、時間をかけて説明することはそれなりに負担となりました。そこで、当院の説明により、どの程度の患者さんが治療を続けているかを調べました。アダパレンを投与した患者さんを対象に脱落率と定着率を調べてみたところ、約3割が治療から脱落していたのです(図1)⁴⁾。

天野 治療から脱落すると、「一所懸命に説明したのに…」という残念な気持ちにもなってしまいますね。

瀬川 ただ、患者さんは意を決して皮膚科を受診したにもかかわらず、改善するどころか悪化してしまうのでは治療を止めたくなくなるという気持ちを抱くこともわかります(図2)。

天野 BPO製剤も副作用発現頻度は43.7%と報告されており^{4, 5)}、治療からの脱落が指摘されています。アダパレン・BPO製剤で脱落しやすい皮膚症状として先生はどのようなお考えですか。

瀬川 特に、「炎症の強いニキビ」や「引っ掻きニキビ」などのびらんを伴うケースです。このような患者さんに初めからアダパレン・BPO製剤を使うとかなりひどい状態になってしまいますので、再診は期待できません(図2)。

天野 治療を継続していただくためには、医師の治療に対する熱意はもちろんですが、患者さんの治療に対する熱意も必要になると思います。

図1 アダパレン治療のアドヒアランス

対象：アダパレンを初めて投与した患者142例
(2008年11月～2009年3月)

結果：

脱落率：30.3% (43例/142例)

$$\text{脱落率} = \frac{\text{アダパレン投与後に全く受診しない患者数}}{\text{アダパレンを初めて投与した患者数}} \times 100$$

定着率：35.9% (51例/142例)

$$\text{定着率} = \frac{\text{投与後1年間に5回以上受診した患者数}}{\text{アダパレンを初めて投与した患者数}} \times 100$$

図2 アダパレン・BPO製剤治療からの脱落

BPO製剤使用後の紅色丘疹



→ どんなにきちんと説明を受けたとしても、初めて行ったクリニックでもらった塗り薬で、いきなりこのようになってしまったら、そのクリニックには二度と受診されないのでは？

脱落しやすい皮膚症状



炎症の強いニキビ



引っ掻きニキビ

→ このような症例にいきなりアダパレン・BPO製剤は厳しい？

瀬川 どんなに医師が時間をかけて説明をしても、患者さん側に治療に対する“やる気”がないと治療効果は得られないことを強く実感しています。

Ⅲ 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の活用法

患者さんの“やる気”を引き出す十味敗毒湯の活用

天野 瀬川先生は、尋常性痤瘡の治療に十味敗毒湯を積極的に使用されていると伺っています。実際にどのように使用されているのかを教えてください。

瀬川 私は十味敗毒湯を痤瘡の改善効果だけでなく、患者さんの“やる気”を試す意図を持って使用を開始しました。と言いますのは、十味敗毒湯は“よく効くけれど味が不味い”薬だからです。そして、十全大補湯を基本とする形に治療のスケジュールを変えてみました(図3)。

天野 初診時の説明を変更したということですが、アドヒアランスはどのように変わりましたか。



瀬川 郁雄 先生

1984年 岩手医科大学医学部 卒業
1988年 岩手医科大学皮膚科学講座大学院 修了
同 年 岩手医科大学皮膚科 助手
1990年 岩手医科大学皮膚科 講師
1992年 岩手県立中央病院 皮膚科長
2007年 星が丘瀬川皮膚科クリニック 開業

図3 当初の治療スケジュールをどのように変えたか

初診時 10分

「ニキビが出来る理由」と「アダパレンの効果と副作用」の説明

処方 → アダパレン 内服・外用抗菌薬

再診時(2週間後)

0.5FTUの説明 必要に応じて保湿剤の処方



初診時 5分

「ニキビが出来る理由」の説明

処方 → 十味敗毒湯 外用抗菌薬

再診時(2週間後) 5分

「アダパレンの効果と副作用」の説明

処方 → アダパレン 必要に応じて保湿剤

再診時(6週間後)

0.5FTUの説明 必要に応じて保湿剤

→ 初診時の説明時間を10分間から5分間に短縮した。

瀬川 アダパレン治療の脱落率は30.3%から12.1%まで低下し、定着率は35.9%から47.8%へと向上しました⁴⁾。なぜ、このような結果が得られたのか、一つには脱落しや

アダパレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？ ー 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の活用法 ー

すい症例への効果が挙げられます(図4、5)。また、深いニキビ、あるいは、難治性の囊腫状痤瘡も、十味敗毒湯の2週間投与で改善傾向がみられています(図6、7)。このように少しでも改善傾向がみられれば患者さんの治療に対する意欲も向上します。所謂、「つかみはOK!」となります。

天野 改善傾向がみられれば、医師(治療)への信頼度も高まると思います。

瀬川 おっしゃるとおりで、たとえ悪化しても「あのクリニックに行けば何とかしてくれる」と思っただけですので、アダパレン・BPO製剤の使用時に悪化して治療から脱落しそうな患者さんでも治療を継続していただけます。

アダパレン・BPO製剤を使用する際には塗り方の説明も重要です。そして、強い副作用が現れた場合には、「何とかするから来てください。」とお伝えしています(図8)。

図4 脱落しやすい症例への効果ー炎症の強い症例ー



図5 脱落しやすい症例への効果ー引っ掻きニキビー



天野 アダパレンを額部から徐々に塗布部位を広げるということは重要です。アトピー性皮膚炎の治療に用いるタクロリムス軟膏も灼熱感やほてり感などの熱感やヒリヒリ感や浸みるといった症状が生じることがあるので、同様に額部から塗布を始めることが多いです。

図6 十味敗毒湯投与2週間の改善効果①



図7 十味敗毒湯投与2週間の改善効果②



図8 アダパレン・BPO製剤の開始時に当院で行っている指導

アダパレン

- ① 初めから顔全体に用いずに、額部(髪で隠れる範囲)の一部から使用を開始する。
- ② 副作用がなければ、徐々に範囲を広げて、少しずつ頬部にも使用する。
- ③ 副作用が現れた場合は、ひとまず使用を中止し、落ち着いたら治療を再開する。
- ④ 強く副作用が現れた時は、受診してもらう。

BPO製剤

- ① それまで使用していた外用抗菌薬よりも量を少なめで開始する。
- ② 初めから、すべての皮疹に用いるのではなく、赤みの少ないものから少しずつ開始して、徐々に塗布する数を増やしていく。
- ③ 副作用が現れた場合は、ひとまず使用を中止し、落ち着いたら治療を再開する。
- ④ 強く副作用が現れた時は、受診してもらう。

十味敗毒湯は内服抗菌薬にはない作用がある？

天野 漢方薬ではなく内服の抗菌薬でも良いのではないかというご意見もあると思います。

瀬川 確かにそのような選択肢もありますが、自分としてはたとえ炎症が深くまで生じているケースでも内服抗菌薬の使用は2週間程度にとどめたいです。嚢腫状痤瘡などでは長期間の内服抗菌薬の使用が必要となりますが、薬剤耐性菌が懸念されます。炎症がひどい時には私も内服の抗菌薬を使用することはあります。しかし、尋常性痤瘡の治療においては、一時的に炎症を抑えることよりアダパレン・BPO製剤をきちんと続けていただくことが重要と考え、内服は漢方を中心にしております。

天野 薬剤耐性菌の問題だけでなく、内服の抗菌薬の服用で嘔気を訴える方も多くいらっしゃいます。私自身が学生時代に尋常性痤瘡の治療でミノサイクリンを服用していたのですが、毎日のように嘔気・時に嘔吐がありました。実際に治療に用いる場合でも、気持ちが悪くなったり、めまいがするようなら減量し、それでも改善がなければ服用を中止していただきます。やはり、薬剤耐性菌のことも考えると、抗菌薬の使用は急性炎症期にとどめて、アダパレン・BPO製剤の使用が良いと思います。

瀬川 十味敗毒湯には内服の抗菌薬にはない働きがあることも知っていただきたいと思います。

天野 具体的にどのような作用なのですか。

瀬川 十味敗毒湯2週間の服用で、炎症性皮疹だけでなく非炎症性皮疹である「白ニキビ」も減少しています(図9)。この点については、野本真由美先生も十味敗毒湯の3週間投与(常用量の1.5倍量)で、炎症性皮疹だけでなく非炎症性皮疹数が有意に減少したと報告されています⁷⁾。さらに、「白ニキビ」の減少だけでなく、脂ぎっていた皮膚の状態が改善していることもおわかりいただけたと思います(図9)。このことから、十味敗毒湯が皮脂の分泌を減少させる可能性が窺われます。もう一つ、十味敗毒湯の興味深い作用に、アダパレンの刺激作用を抑制する効果が報告されており⁸⁾、十味敗毒湯がアダパレンの副作用を軽減する可能性が示唆されています。

十味敗毒湯が尋常性痤瘡の治療に何をもたらすかをまとめると、①早期に炎症を抑えることと刺激作用を抑制することでアダパレンの副作用を軽減する、②2週間程度の服用で臨床症状が改善傾向を示すので患者さんの“やる気”が増す、③治療に意欲的な患者さんにアダパレン・

BPO製剤を使用できる、④炎症性皮疹のみならず非炎症性皮疹も改善させる、の4点が挙げられます。

天野 十味敗毒湯の治療をそのまま継続しても効果を期待できるように思います。

瀬川 尋常性痤瘡治療においては、アダパレン・BPO製剤による治療が必要ですし、十味敗毒湯だけで治療を継続してもいずれは頭打ちになってしまうと思っています。

当院における尋常性痤瘡の治療は、図10に示す三段階に加え、さらに第四段階として十味敗毒湯とアダパレン・BPO製剤配合剤を併用するというように、患者さんの状態に応じて段階的に治療法を選択しています。

十味敗毒湯の効果的な勧め方

天野 瀬川先生は患者さんに十味敗毒湯をどのように勧められているのですか。

図9 十味敗毒湯の服用で非炎症性皮疹も減少する？



図10 現在の治療スケジュール

初診時

「ニキビの出来る理由」の説明

処方 → 十味敗毒湯 2週間分 + 外用抗菌薬

再診時

① 炎症性痤瘡<面皰

「アダパレンの使い方」の説明

処方 → 十味敗毒湯 4週間分 アダパレン+外用抗菌薬

② 炎症性痤瘡≥面皰

「BPO製剤の使い方」の説明

処方 → 十味敗毒湯 4週間分 BPO製剤

再々診時

処方 → 十味敗毒湯4週間分 アダパレンとBPO製剤を併用

アダパレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？ — 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の活用法 —

瀬川 まず患者さんには「美味しくないけれど、ニキビによく効く漢方薬があるから飲んでみてください」とお話します。「美味しくないけどよく効く漢方薬」というフレーズは、それだけで患者さんに興味を持っていただけます。

しかし、せっかく興味を持っていただいても漢方薬を飲めなければ元も子ありません。特に、尋常性痤瘡を主訴に受診される患者さんは10～20歳代の女性が多いことから、粉薬や苦い薬を飲んだことがあるか、飲めるのかどうかを確認することも重要です。粉薬や苦い薬が苦手な患者さんには十味敗毒湯の錠剤、そうでない方には細粒剤を選択することで、同様の服薬コンプライアンスを示すことを確認しています⁹⁾。また、苦い薬でも飲めると言いながらも挫折してしまう方もいらっしゃるので、錠剤があることもお話します(図11)。そして、診察の最後に「不味いけれど頑張って飲んでみて」と声をかけています。

患者さんは十味敗毒湯の服用を続けることが出来たことに対し、ご自身への誇らしい気持ちを持つことが出来ますし、私も“よく頑張ったね!”と褒めます。しかも改善の兆しが見えていますので、患者さんは何となく嬉しくなり、患者さんご自身が治療に対して主体的に参加して下さるようになります。

天野 錠剤も美味しそうには見えませんが、十味敗毒湯による治療から脱落するケースはありませんか。

瀬川 錠剤を服用される際には味を感じることはほとんどありませんし、匂いもほとんどないので、細粒剤を飲めなくても錠剤なら飲めるという方は多くいらっしゃいます。

天野 十味敗毒湯の安全性についてはいかがですか。

瀬川 重篤な副作用は経験していません。強いてあげれば、下痢と便秘が現れることがあります。乳糖不耐症の方は下痢をする場合があります。また、便秘も稀にあります。

図11 十味敗毒湯を処方する前の説明と剤型の選択

漢方薬を飲んだことがあるか？	Yes	Yes	No	No
粉や苦いものが苦手か？	No	Yes	No	Yes
十味敗毒湯の選択	細粒で 開始	錠剤で 開始	細粒で 開始	錠剤で 開始



錠剤を説明する際に、包装の中身を見ることができるよう工夫している。



IV これからの皮膚科診療における 漢方治療の可能性

天野 “漢方”と聞くと“随証治療”を思い浮かべ、それだけで漢方薬を敬遠する先生もおられるかもしれません。しかし本日、瀬川先生から漢方を治療の中に上手く組み入れることで治療効果が向上することをお示しいただき、漢方薬を用いることで治療の幅が広がると感じました。今回は尋常性痤瘡を中心に解説していただきましたが、皮膚科疾患における漢方治療の可能性は大いにあります。当科でも1回/月ではありますが「皮膚科漢方外来」を開設し、着実に治療実績を上げており、患者さんからも好評です。

一方で、漢方薬の作用機序の解明も重要です。瀬川先生から十味敗毒湯の抗炎症作用以外の効果についても解説していただきましたが、作用機序がより明確になると応用範囲も広がると思います。尋常性痤瘡とは関係ありませんが、世界的に有名な消化器病学専門誌(Gastroenterology)に漢方薬の研究論文が掲載され、話題になっていたことを今でも覚えています¹⁰⁾。皮膚科領域でもよりエビデンスレベルの高いデータが報告されることが望まれます。

瀬川 私自身は漢方の専門家ではありませんが、西洋薬による治療に漢方薬をトッピングすることで、より効果を高めることを基本スタンスに診療しています。たとえば、爪白癬で足が冷たい患者さんに、抗真菌内服薬に加えて当帰四逆加呉茱萸生薑湯や人参養榮湯を併用することで血流を改善し、それによって抗真菌剤の爪甲への到達を増すことを試んでいます。実際に、明らかに爪の伸びが良くなったと感じられるような症例もありますし、足の冷えが改善して楽になったと喜ばれることも少なくありません。

必ずしも“随証治療”ではなく、「尋常性痤瘡に十味敗毒湯」というように“病名投与”でも有効な疾患はありますし、実際に十分な効果が期待できます。

天野 私も漢方は専門外ですが、瀬川先生が実践されている尋常性痤瘡治療に十味敗毒湯を用いるという考え方はわかりやすく、多くの皮膚科の先生に是非試していただきたいと思います。

【参考文献】

- 1) 林伸和 ほか: 日皮会誌: 127: 1261-1302, 2017
- 2) Kawashima M, et al.: J Dermatol Sci 49: 241-248, 2008
- 3) 川島眞 ほか: 皮膚の科学 6: 504-512, 2007
- 4) 瀬川郁雄: phil漢方 57: 26-28, 2015
- 5) 川島眞 ほか: 臨床医薬 30: 651-668, 2014
- 6) 川島眞 ほか: 臨床医薬 30: 669-689, 2014
- 7) 野本真由美: phil漢方 64: 14-16, 2017
- 8) 今村知代 ほか: 医学と薬学 73: 1017-1024, 2016
- 9) 瀬川郁雄: phil漢方 89: 17-19, 2022
- 10) Takeda H, et al.: Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008

