

MARUHO DERMA REPORT

Acne: Achieving Synergies with Multiple Therapies

Experts describe which combination therapies pack a multifaceted punch

Treating the various components of acne quickly and effectively requires combining topical, oral and, when technology and protocols are further developed, possibly laser or light-based treatments, say leading U.S. dermatologists interviewed by the *Maruho Derma Report*. Additionally, these opinion leaders welcome promising new acne drugs that have entered or soon will enter the American marketplace.

Employing a Treatment Mainstay

"Topical retinoids are a mainstay in treating acne -- they work on both the inflammatory and non-inflammatory lesions," says Guy Webster, M.D., Ph.D., founder and Past President of the American Acne & Rosacea Society (AARS).

Even though dermatologists consider topical retinoids to be mainly anti-comedonal, he says, "They provide plenty of antipapular and antipustular activity too." However, Dr. Webster says that the main drawback of topical retinoids is slow onset of action. "If one uses them as monotherapy," he explains, "it takes a full 12 weeks before a patient is satisfyingly better."

Therefore, he typically starts patients with a topical retinoid -- usually adapalene or tretinoin -- and an oral antibiotic. "After 12 weeks," he says, "we try to wean them from the oral antibiotic and control them with just a topical retinoid. This works very well in about 75% of patients." The 25% who don't improve enough generally continue on both drugs and are perhaps evaluated for isotretinoin therapy, he adds.

"We don't have something that is highly effective both in killing *Propionibacterium acnes* and as a comedolytic agent," says Hilary Baldwin, M.D., AARS president. Therefore, she says, U.S. dermatologists favor using at least two agents, thereby achieving a synergy that's stronger than the effect of either agent alone.

ざ瘡：併用療法で相乗効果を達成

どの併用療法に多面的な効果があるのかについての専門医の見解

さまざまな皮疹からなるざ瘡を迅速かつ効果的に治療するためには、外用薬と内服薬の併用療法が不可欠である。技術やプロトコールがさらに進歩すれば、レーザー治療や光線療法との併用も考慮しなければならないだろう——と、米国皮膚科医のオピニオンリーダーたちは、本誌の取材に答えている。また、彼らはすでに米国で市販されている有望な新規のざ瘡治療薬や近い将来上市される新薬に期待をかけている。

第1 選択薬

「ざ瘡治療の中心は外用レチノイドです。この薬剤は炎症性病変および非炎症性病変の双方に作用します」と語るのは、米国ざ瘡・酒さ学会（American Acne & Rosacea Society (AARS)）の創設者で前会長の Guy Webster 氏。

多くの皮膚科医は、外用レチノイドは主に面皰の形成を抑制するものと考えている。しかし、Webster 氏は、「丘疹や膿疱を抑制する作用も大いに持ち併せています」と言う。ただし、この薬剤の主な欠点は、効果が現れるのが遅いこと。「外用レチノイド単独療法では、患者が改善を自覚するのに12週間もかかります」。

このため、同氏は外用レチノイド（通常、アダパレンまたはトレチノイン）と抗生物質の内服薬の併用で治療を開始する。「12週間後には抗生物質の内服を中止し、外用レチノイドだけで患者を治療するようにしています。この治療法は患者の約75%に非常に効果があります」。しかし、残りの25%は十分な改善が得られないため、大抵は抗生物質の内服併用を継続し、その後イソトレチノイン内服療法を検討することになるという。

AARS 会長の Hilary Baldwin 氏は、「アクネ桿菌に対する殺菌と面皰の改善の両方に高い効果がある薬剤はまだ存在しません。このため、米国の皮膚科医は2種類以上の薬剤を併用することによって、単独療法より高い効果を得ようとしています」と語る。

“In order to achieve the most rapid response for acne, one must optimize topical therapy from the beginning,” adds James Q. Del Rosso, D.O., FAOCD, dermatology residency director at Valley Hospital Medical Center, Las Vegas, Nev., and President-Elect of AARS. “This means the patient would utilize a benzoyl peroxide product in the morning -- which might also include a topical antibiotic such as clindamycin -- and a topical retinoid in the evening.” Additionally, he says dermatologists must consider the fact that some acne medications are irritating to the skin. “If you combine products that are more irritating,” he says, “the patient will have a greater problem with tolerability, and compliance will be affected.”

Safety for Asian Skin

Japanese dermatologists might worry that topical retinoids are too harsh for Asian skin.

However, Diane S. Berson, M.D., an AARS board member, says, “There’s certainly no reason not to use a retinoid for an Asian patient. You just have to use it correctly.” “Retinoids are key not only because they help treat existing acne, but more important, they help prevent new acne breakouts,” says Dr. Berson.

“There’s no more concern regarding retinoids for Asian skin than for any other type of skin,” adds Dr. Webster. “The main side effect for all patients is irritation. Patients with atopy or seborrheic dermatitis will experience the most irritation, whether they’re Asian or not,” he says. Accordingly, he avoids prescribing retinoids for patients with these conditions.

The facial areas most prone to irritation are those around the nose and mouth. “So I would avoid using topical retinoids on these areas, at least in the beginning, until the patient’s skin gets used to them,” Dr. Webster says.

New and Pending Agents

Topical dapsone 5% gel, which Dr. Webster predicted will be available in the United States by early 2009, works for mild to moderate inflammatory acne. “Topical dapsone should be an effective addition to the products we have already. Although data regarding its mechanism of action are lacking, it probably works most as an anti-inflammatory agent.”

“Topical dapsone represents a totally new class of topical therapy for acne,” says Dr. Berson. “Dapsone works as an anti-inflammatory agent targeting neutrophils, and its results in FDA testing have been very promising for acne,” she adds.

“Topical dapsone probably will be an adjunctive therapy, and it definitely will be used early in treatment,” says Dr. Baldwin. Because dapsone isn’t comedolytic, it will likely be used in combination with topical retinoids, she predicts. However, Dr. Baldwin says that because dapsone is nonirritating, “It might give benzoyl peroxide a run for its money, especially if it turns out not to be an antibiotic and therefore free of concerns for antibiotic resistance.”

Meanwhile, the array of retinoid formulations continues to expand. “We now have creams and gels, including tazarotene, adapalene, tretinoin,” Dr. Berson notes. Additionally, adapalene gel 0.3% and tretinoin gel 0.05% recently became available in the United States, while adapalene 0.1% earned Japanese regulatory approval in July 2008.

「ざ瘡を最も速やかに治癒させるには、治療開始時から外用療法を最大限に活用しなくてはなりません」と話すのは、ネバダ州ラスベガスにある Valley Hospital Medical Center の皮膚科研修医指導者で、AARS の次期会長の James Q. Del Rosso 氏である。「つまり、朝は過酸化ベンゾイル（クリンダマイシンなどの抗生物質を含有するものも含む）を使用し、夜は外用レチノイドを使用するのです」。さらに、ざ瘡治療薬の中には皮膚を刺激するものがあることを考慮しなければならない、と言う。「刺激の強い薬剤を同時に使用する場合は、患者の忍容性の問題が大きくなり、コンプライアンスに影響を与えるでしょう」。

アジア人の皮膚に対する安全性

日本の皮膚科専門医は、外用レチノイドはアジア人の皮膚には刺激が強すぎるのではないかと懸念している。

しかし、AARS 理事の Diane S. Berson 氏は、「アジア人の患者にレチノイドを使用しないことに理由はありません。正しく使用さえすればよいのです」と話す。「レチノイドは、現在できているざ瘡を治療するだけでなく、新しいざ瘡の発生を防ぐ点が重要なのです」。

「レチノイドに関する懸念は、アジア人の皮膚でも他のタイプの皮膚でも何ら変わるところはありません。すべての患者に対する主な副作用は皮膚への刺激です。患者がアジア人であるかどうかにかかわらず、アトピーや脂漏性皮膚炎の患者が最も強い刺激を受けます」。したがって、Webster 氏はこのような症状がある患者に対するレチノイドの処方を受けている。

顔面で最も刺激を受けやすい部位は、鼻と口の周りである。「そのため、少なくとも、患者の皮膚がレチノイドに慣れるまでは、これらの部分への外用レチノイドの使用を避けるようにしています」と Webster 氏は述べている。

新薬および承認申請中の薬剤

Webster 氏は、外用ダブソン 5%ゲルが 2009 年前半には米国で上市されると予測しているが、この薬剤は軽症～中等症の炎症性ざ瘡に効果がある。「外用ダブソンは既存薬にはない有効な作用を有しています。ダブソンの作用機序に関するデータはまだありませんが、おそらく抗炎症薬として最も効果があると考えられます」。

一方、Berson 氏は「外用ダブソンは、全く新規の作用を持つざ瘡外用治療薬の代表となるもの」と言う。「ダブソンは、好中球を標的として作用する抗炎症薬です。FDA による評価結果は、ざ瘡治療に対して大変期待できるものでした」と。

Baldwin 氏は、「外用ダブソンはおそらく補助療法薬となり、間違いなく治療の早期に使われることになるでしょう」と指摘する。ダブソンには面皰に対する効果がないので、外用レチノイドとの併用で用いられる可能性が高いと同氏は予測している。しかし、ダブソンには刺激性がないため、「特に、抗菌作用がないことから薬剤耐性への懸念がないことがはっきりすれば、過酸化ベンゾイルに代わる薬剤となる可能性があります」と言う。

その一方で、レチノイド製剤の種類は増え続けている。Berson 氏によると、現在、タザロテン、アダパレン、トレチノインなどのクリームやゲルがある。特に米国では、アダパレンゲル 0.3% とトレチノインゲル 0.05% も最近使用可能となった。一方、日本ではアダパレン 0.1% が 2008 年 7 月にようやく承認されたところである。

“Adapalene 0.3% gel is more effective than 0.1 % but slightly more irritating,” says Dr. Baldwin. American physicians consider adapalene 0.1% gel to be among the mildest topical retinoids, she adds. As such, she explains, “It’s one of the go-to medications for patients who will not tolerate irritation and dryness. It’s often used as a starting point, before moving on to a more potent molecule such as tretinoin or tazarotene if the patient fails to respond.” However, Alan B. Fleischer Jr., M.D., professor and chair of the Department of Dermatology at Wake Forest University School of Medicine, says randomized controlled trials suggest that tretinoin microsphere 0.1% and adapalene gel 0.1% possess similar efficacy. (Nyirady J, et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2001 Sep;12(3):149-57.).

Increasingly, manufacturers are combining retinoids with other agents, adds Dr. Berson. Examples include tretinoin/clindamycin and adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5%, the latter of which could become available in the United States in 2009.

“Combining a retinoid and benzoyl peroxide in one agent targets three of the four pathogenic factors of acne,” says Dr. Berson. These include the following:

1. increased keratinization (targeted by retinoids)
2. bacteria
3. inflammation (both targeted by antimicrobials).

According to Dr. Berson, sebum production, which represents the fourth pathogenic factor of acne, is also an area that researchers are studying to try and find ways to manage this process topically.

“There’s also been a move in recent years to take greater advantage of hormonal agents for women -- mainly those in birth control pills norgestimate/ethinyl estradiol, norethindrone acetate/ethinyl estradiol/ferrous fumarate, drospirenone/ethinyl estradiol, as well as anti-androgens such as spironolactone, because we understand that hormonal fluctuations can play a role in acne breakouts in women,” says Dr. Berson.

Minimizing Antibiotic Resistance

As in rosacea treatment, physicians who treat acne are increasingly concerned about the potential for oral antibiotics to create antibiotic resistance. Dr. Baldwin says that along with adding topical benzoyl peroxide to antibiotic regimens, U.S. dermatologists are seeking alternatives such as hormonal therapy, isotretinoin, and topical retinoids to avoid oral antibiotics altogether. For patients who require oral antibiotics, she adds, dermatologists try to shorten the course of therapy. “As soon as you put a patient on a topical or oral antibiotic,” Dr. Baldwin explains, “you must have an exit strategy to prepare for discontinuation at the earliest time possible.”

Sub-antimicrobial dosing with antibiotics also has grown popular, says Dr. Berson. For example, she says extended-release minocycline uses doses of 1 mg/kg body weight per day. “The idea is that sub-antimicrobial dosing will still treat the acne without some of the side effects, such as photosensitivity and antibiotic resistance,” she says.

She adds that at the same time, foam vehicles are proving popular for antibiotics and steroids because they allow easier coverage of large body areas. “For people who get acne that involves hair-bearing areas,” says Dr. Berson, “having an agent available in a foam vehicle is great, because it can be rubbed into the scalp, chest or back.”

「アダパレン0.3%ゲルは0.1%よりも効果がありますが、やや刺激が強めです」と Baldwin 氏は指摘する。「米国の医師たちは、アダパレン0.1%ゲルが最も刺激性の低い外用レチノイドであると判断しています。刺激や乾燥に敏感な患者にとっては主力となる薬剤の1つで、しばしば治療の最初に使用されています。アダパレン0.1%ゲルで効果がなかった場合は、より強力なトレチノインやタザロテンなどに移行します」。しかし、Wake Forest 医科大学皮膚科主任教授の Alan B. Fleischer Jr 氏は、無作為化対照比較試験から、微粒化したトレチノイン0.1%製剤とアダパレン0.1%ゲルの効果には差がないことを示唆している。(Nyirady J, et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2001 Sep;12(3):149-57.)

さらに Berson 氏は、製薬会社はレチノイドを他の薬剤に配合するようになってきている、と付け加えた。例えば、トレチノインとクリンダマイシンや、アダパレン0.1%と過酸化ベンゾイル2.5%などの合剤があり、後者は2009年には米国で販売される見込みである。

Berson 氏によると、レチノイドと過酸化ベンゾイルを配合した薬剤は、ざ瘡の4つの病因のうち、以下の3つを標的にしている。

1. 毛漏斗の角化亢進 (レチノイドの標的)
2. 細菌 (過酸化ベンゾイルの標的)
3. 炎症 (過酸化ベンゾイルの標的)

4番目の病因である皮脂の産生については、現在、研究者が局所的な処置で皮脂分泌を抑制する方法を見出そうと努力しているところだ、と Berson 氏は言う。

また Berson 氏は、「近年、女性に対してホルモン剤をより活用する動きがあります」と指摘する。「主な薬剤は、経口避妊薬（ノルゲスチメート/エチニルエストラジオール、酢酸ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール/フマル酸第一鉄、ドロスピレノン/エチニルエストラジオール）と抗アンドロゲン薬のスピロノラクトンです。というのは、女性においてはホルモンの変動がざ瘡発生の原因の一つであることがわかっているからです」。

抗生物質に対する耐性増加を最小限に抑える

酒さの治療と同様に、経口抗生物質が抗菌剤に対する耐性を作ってしまう可能性を懸念するざ瘡治療医が増えている。Baldwin 氏によると、米国の皮膚科専門医は、外用過酸化ベンゾイルを抗生物質に加えるレジメンのほかに、経口抗生物質との併用を避けるため、ホルモン療法、イソトレチノインおよび外用レチノイドなどの選択肢を検討しており、また、一方では、経口抗生物質を必要とする患者の場合は投与期間を短縮するよう努めているという。「外用または経口抗生物質を患者に処方したら、できる限り早い時期に中止できるよう戦略を立てておかななくてはなりません」と Baldwin 氏は付け加えた。

低用量の抗生物質投与も一般的になってきていると Berson 氏は言う。例えば、徐放性ミノサイクリンを1日あたり1 mg/kg 投与する方法などである。「抗菌活性を示さない低用量の抗生物質で、光過敏性などの副作用や抗生物質耐性を起こさずに、ざ瘡を治療することができるという考えに基づいています」。

また Berson 氏は、外用薬の剤形上の工夫にも言及した。抗生物質やステロイドに泡タイプの製剤が増えてきているが、それは身体の広範囲に簡単に塗ることができるからである。「有毛部にざ瘡がある人は、泡タイプの製剤が使用できると頭皮や胸部、背中に塗ることができるので、とても便利です」。

Photodynamic therapy (PDT), which combines aminolevulinic acid and blue light, Dr. Berson says, “We find that it’s helpful as an adjunct, used in combination with a topical acne regimen.”

“Light treatments without a photosensitizer aren’t terribly effective in acne,” says Dr. Baldwin. “Many laser companies are looking into the possibility of sensitizers that get preferentially absorbed into the sebaceous gland. Aminolevulinic acid, which was developed as a cancer treatment, does not,” she adds. With a photosensitizer that targets the sebaceous gland, light treatments could preferentially destroy these glands. “That could be a great benefit to patients,” says Dr. Baldwin.

Dr. Webster agrees that future acne advances likely will include better phototherapy methods. “We know that lights and lasers improve acne somewhat,” he states, “but there is no generally agreed-upon regimen.” That’s because no large, well-designed study shows clear benefit from these treatments, he says.

“There are case reports from doctors who use three different modalities plus phototherapy and show that patients get better, but this doesn’t demonstrate that phototherapy is doing anything.” Fortunately, says Dr. Webster, “Companies are working on it. Probably in the next few years, there will be very useful light and laser regimens for acne.”

Compliance Challenges

Even the most meticulously designed treatment regimen will fail if patients don’t use it. “Teenagers often exhibit a varying degree of compliance based on how much they hate their acne and how onerous the prescribed treatment is,” says Guy Webster, M.D., Ph.D., AARS founder and past president. Many physicians “go out of their way” to devise complicated regimens because they believe patients like them, he says.

“However, studies show that this is not true,” says Dr. Webster. “Patients like simple regimens,” he adds, “so I try to limit the number of prescriptions I give with acne to two,” with each medication being used once daily. “Even if a medicine is labeled for twice-daily use,” he says, “I’ll recommend once daily in the interest of maximizing compliance.” Patients who tell their dermatologists they’re using a medication every day frequently are using it only every two or three days, he notes. “So the simpler you make it for them,” Dr. Webster says, “the better off they’ll be.”

Furthermore, an ongoing study involving daily use of adapalene gel 0.1% by 13-to 18-year-olds shows that frequent office visits seem to improve compliance, while daily reminders from parents may have the opposite effect (Yentzer BA, et al. The Impact of Strategies to Increase Adherence in the treatment of acne vulgaris: a randomized controlled trial. Poster presentation at 26th Annual Dermatology Nurses Association Meeting, March 25-28, 2008; Las Vegas, NV.). In this study, patients who saw their dermatologists every two weeks achieved a median adherence rate of 80%, versus 37% for subjects who got daily parental reminders. Adherence was significantly lower in the parental reminder group in the control group ($P<0.05$).

※コンプライアンスとアドヒアランスは、いずれも医師等が決めた「服薬（処置）」の指示を患者が「遵守」することを意味するが、“アドヒアランス”は、患者が疾患の病態と治療意義を十分に理解して積極的に治療方針の決定に参画し、自らの意思で服薬・処置を遵守するという主体性、モチベーションを持つ点が、“コンプライアンス”と異なる。そのため、親の介入が患者の意欲、モチベーションに影響し、ひいてはアドヒアランスを下げるのである。

Berson 氏は、アミノレブリン酸と青色光を組み合わせた光線物理学療法（PDT）は「外用ざ瘡治療薬と併用すると補助療法として有効です」と言う。

一方、Baldwin 氏によると、光増感剤を使用しない光線療法はざ瘡にあまり効果がないという。「現在、多くのレーザー企業が皮脂腺に選択的に吸収される光増感剤を開発中です。なぜなら、アミノレブリン酸は癌治療のために開発されたもので、皮脂腺に選択的に吸収されないからです」。皮脂腺を標的にした光増感剤を用いる光線療法は、皮脂腺を選択的に破壊する可能性があるため、「極めて有効な治療になるでしょう」と Baldwin 氏は述べた。

Webster 氏も、ざ瘡治療で今後進展の可能性があるのは、より効果的な光線療法であると考えている。「光やレーザーがざ瘡をいくらか改善することはよく知られています。しかし、一般的に認められた療法はまだ存在しません」。それは、光やレーザーによる治療法に明らかな効果があることを示す綿密に計画された大規模試験がないためである、と同氏は指摘する。

「3つの異なる治療に光線療法を加えて症状が改善したという症例報告はいくつもあります。光線療法が有効ということにはなりません。幸いなことに、複数の企業が現在も継続して光線療法の研究に取り組んでいます。おそらく今後数年間で、光とレーザーを用いた非常に有用なざ瘡治療法が確立されるでしょう」と Webster 氏は明るい見通しを示した。

コンプライアンスの問題

細心の注意を払って作った治療法でも、患者がそれに従わなければ治療は失敗に終わる。「10代の若者の場合、どれほどざ瘡に悩んでいるか、どれくらい処方箋が煩雑かによって、コンプライアンスの程度が変わってきます」と Webster 氏と言う。「しかし、多くの医師は、患者は複雑な処方箋を好むと思いつているため、わざわざ複雑な処方箋を行っているのです」。

「しかし、試験ではそうではないことが示唆されました。患者は簡単な処方箋のほうを好みます。私はざ瘡の処方箋は2種類までにするよう努め、処方する薬は2種類とも1日1回の使用としています。1日2回の使用と記載されていても、コンプライアンスを最大にするために、1日1回の使用を勧めます」。患者が毎日薬を使用していると言っても、実際には2～3日おきにしか薬を使用しないことが多いと同氏は指摘している。「より簡単な処方箋にしたほうが、患者はより良い状態になるでしょう」。

さらに、13～18歳を対象にアダパレンゲル0.1%を毎日使用する試験が進行中であるが、それによると頻りに来院することでコンプライアンス*の改善がみられるが、一方、毎日両親から注意を受けることは逆効果となるかもしれない。この研究では、2週間ごとに皮膚科専門医が診察した患者のアドヒアランス*の中央値は80%であったのに対し、毎日両親から注意を受ける群では37%であった。また、両親から注意を受けるグループのアドヒアランス*はコントロール群よりも有意に低かった ($P<0.05$)。 (Yentzer BA, et al. The Impact of Strategies to Increase Adherence in the treatment of acne vulgaris. 第26回皮膚科看護学会のポスタープレゼンテーション、2008年3月25～28日、ラスベガス)

Key Developments in Treating Rosacea

New Guidelines Emphasize Evidence-Based Treatments

From clinical guidelines to basic-science research, dermatologists' understanding of rosacea and its treatment continue to grow.

Key developments in rosacea treatment include:

- the publication of rosacea management guidelines by the American Acne & Rosacea Society (AARS)
- the advent of sub-antimicrobial dose doxycycline
- researchers' growing understanding of rosacea's origins.

A Closer Look at the New Rosacea Guidelines

In mid-2008, AARS published medical management guidelines for rosacea. (Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G, American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol.* 2008 Jun;7(6):531-3.) The guidelines address everything from disease state fundamentals and quality-of-life implications to pharmacologic treatments and skincare recommendations.

"The guidelines were developed so that clinicians, third-party organizations, and patients could have access to the available data regarding the medical therapies used to treat rosacea. AARS saw the need because there's a lot of information available on rosacea through a variety of sources, much of which lacks scientific substantiation," says James Q. Del Rosso, D.O., FAOCD, AARS president-elect.

Based on input from its board of directors, AARS published a review of treatments and management considerations that are backed up by scientific data—and the extent of the evidence supporting their use is discussed, he says. More specifically, pharmacologic agents discussed include those that are FDA-approved based on Phase III clinical trials, commonly used agents based on extensive clinical experience, and less commonly used alternatives reported in peer-reviewed literature.

"The guidelines reflect the importance of irritation and avoiding triggers," says Guy Webster, M.D., Ph.D., AARS founder and past president. This includes choosing vehicles carefully, moisturizing, and avoiding excessive numbers of simultaneously used prescription drugs, he adds.

As for best practice recommendations, says Dr. Del Rosso, "There is no one best practice — if there was, no one would need dermatologists. Clinicians must be both scientists and artists. They must be able to tailor therapies to their patients and correlate therapy with the clinical subtype of rosacea."

This process begins with identifying a patient's specific subtype of rosacea, Dr. Del Rosso says. Medical therapies target primarily inflammatory lesions and pre-lesional erythema. Lasers and light sources target different rosacea components: telangiectasias and fixed erythema, he notes.

酒さ治療における主な進展

新ガイドラインではエビデンスに基づく治療を重視

臨床ガイドラインから基礎科学研究まで、酒さとその治療に関する皮膚科専門医の理解が進みつつある。

酒さ治療の主な進展は以下のとおりである。

- 米国酒さ・酒さ学会 (AARS) が酒さ治療のガイドラインを発行
- 低用量ドキシサイクリン (抗菌薬) の登場
- 酒さの原因について研究者の理解が深まる

酒さに関する新ガイドラインの詳細

2008年の半ば、AARSは『酒さに対する治療ガイドライン (Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G, American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol.* 2008 Jun;7(6):531-3.)』を発表した。これらは病状の基礎、QOLに対する影響から薬物治療、スキンケアまで、あらゆることを扱っている。

「本ガイドラインが作成されたことにより、臨床医、第三者機関および患者が、酒さ治療に用いられる薬物療法に関するデータが利用できるようになりました。これまでさまざまな情報源から多くの情報が得られる一方、そのほとんどが科学的根拠に欠けるものであったため、AARSはガイドライン作成の必要性があると考えていました」とAARS次期会長のJames Q. Del Rosso氏は語る。

理事会の意見に基づき、AARSは科学的データに裏付けられた治療法や対処の考え方に関する総説を発表した。さらに、この総説の中の治療法や対処法の使用を裏付けるエビデンスの範囲も検討されているという。具体的には、第III相試験の結果からFDAが承認した薬剤、豊富な臨床経験に基づいて一般的に利用されている薬剤、および一般的にはあまり使われていないが学術専門誌で報告された代替薬などの薬剤が検討されている。

「本ガイドラインでは、外用薬での刺激や悪化を避けるように記載しています」とAARSの創始者で前会長のGuy Webster氏は述べている。本ガイドラインには、基剤を慎重に選択すること、保湿すること、同時に使用する処方薬の数が過剰にならないように注意することなどが記されている。

どんな治療が最善かという質問に対して、Del Rosso氏は「最善の診療というものはありません。あるとすれば、皮膚科専門医は不要になります。臨床医は科学者であり、芸術家である必要があります。それぞれの患者に合ったテーラーメイドの治療法を、酒さの臨床的サブタイプに関連付けて考えなくてはならないのです」と言う。

同氏によると、この過程は患者の酒さのサブタイプを特定することから始まる。薬物療法は、主に炎症性病変と初期の紅斑を標的とする。レーザーおよび光線は、毛細血管拡張や固定した紅斑などの酒さのさまざまな症状を標的とする。

Among rosacea treatments, Dr. Webster says, “The most remarkable development is the concept of using doxycycline at very low doses.” For example, a new form of extended-release doxycycline ensures that doses remain below the threshold required for antibiotic activity. This way, he says, “Physicians can treat patients long-term with sub-antimicrobial dose doxycycline and never worry about generating antibiotic resistance.”

Recent data show that not only is sub-antimicrobial dose doxycycline effective for treating rosacea, but it’s as effective as higher-dose doxycycline (Theobald K, Bradshaw M, Leyden J. Anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed*. 2007 Sep-Oct;6(5):221-6.), says Dr. Webster. In two Phase III FDA clinical trials, clinical efficacy did not correlate with dosing levels ($P=0.53-0.98$). “So giving patients more isn’t necessary,” he says. “That’s very important as we increasingly worry about generating resistant bacteria.”

Among topical agents that AARS board member Diane S. Berson, M.D., says she typically prescribes are metronidazole 1%, and sometimes sulfa drugs such as sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5%/sunscreen or sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5% mask.

At the same time, says Dr. Webster, “We’re developing an increasing appreciation for rosacea involvement in the eye, and dermatologists are beginning to ask about it routinely.” If patients have eye involvement, he says, “Typically I treat it myself. Ocular involvement represents a reason for using doxycycline more aggressively,” namely, at antimicrobial doses.

“For patients with rosacea,” says Dr. Berson, “we also tend to take advantage of laser and light treatments to help with the redness and vessels.” These include intense pulsed light, which targets redness and vessels, and pulsed dye lasers, which target vessels, she says.

Lasers and light sources indeed can reduce or eliminate the appearance of large, visible blood vessels, Dr. Webster says. “Whether or not they help the course of rosacea has never been shown. And rosacea is tough to judge because its symptoms come and go,” he adds. The transient nature of rosacea symptoms would require a very long-term study, he says, “and nobody’s done it.”

Innate Immune System’s Role

Among the most significant rosacea research in recent years is the discovery that individuals with rosacea express abnormally high levels of cathelicidin — a protein known for its role in protecting the skin from infection — in their facial skin. Significantly higher cathelicidin expression was found in rosacea than in normal skin ($P=0.015$). In addition, researchers have found that the proteolytically processed forms of cathelicidin peptides found in rosacea differ from those present in normal individuals. (Yamasaki K, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):975-80.)

低用量ドキシサイクリン

「酒さの治療において最も目覚ましい進歩は、ごく低用量のドキシサイクリンを使用するという着想です」と Webster 氏は指摘する。例えば、新タイプの徐放型ドキシサイクリンは、抗生物質活性に要する閾値より少ない用量で有効である。「このように投与すれば、医師は抗生物質に対する耐性の発現を心配せずに低用量ドキシサイクリンを長期間患者に投与できます」。

最近のデータにより、低用量ドキシサイクリンは酒さの治療において有効であるだけでなく、その有効性が高用量に匹敵することが示唆された。Webster 氏は言う。2つの第III相 FDA 臨床試験において、臨床効果は用量に関連しなかった ($P = 0.53-0.98$)。「したがって、増量の必要はありません。耐性菌出現の懸念がますます深刻化する中、これは極めて重要なことです」。(Theobald K, Bradshaw M, Leyden J. Anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed*. 2007 Sep-Oct;6(5):221-6.)

AARS 理事の Diane S. Berson 氏は、通常処方する外用薬はメトロニダゾール 1% で、症例によってはスルファセタミドナトリウム 10% とイオウ 5% にサンスクリーン剤を含有したものやスルファセタミドナトリウム 10% とイオウ 5% を含有したマスクなどのイオウ製剤を用いることもであると述べた。

「我々は酒さの眼症状にも注目するようになり、皮膚科医は眼症状について必ず問診するようになってきています。眼症状のある酒さの患者は、通常、私自身が治療にあたっています。眼症状のある場合には、ドキシサイクリンをより積極的に使用する必要があり、具体的には抗菌活性を示す量を使用します」と Webster 氏は述べている。

「酒さ患者の発赤や血管の治療に、レーザー治療や光線療法を利用することが多くなっています」と語るのは Berson 氏。「具体的には発赤や血管を標的とする IPL (intense pulse light) や、血管を標的にしてパルス色素レーザーを用いて治療を行っています」。

一方、Webster 氏は次のように述べている。「レーザーや光線により、目に見える太い血管を外見上確実に減らしたりなくしたりすることができます。しかし、これらが酒さの治療に役立っているかどうかはまだわかりません。さらに、酒さの症状は発現と消失を繰り返すので、効果の判定は非常に困難です。酒さの症状は変化しやすいため、効果の判定には、非常に長い期間の臨床研究が必要ですが、そのような報告はありません」。

自然免疫系の役割

酒さについての最近の研究で特筆すべき点は、酒さ患者の顔面皮膚のカテリシジン（感染から皮膚を保護する役割を持つタンパク質）が異常な高値を示すことが判明した点である。酒さにおけるカテリシジンの発現率は、正常な皮膚に比べて有意に高かった ($P=0.015$)。さらに、酒さで認められるタンパク分解産物のカテリシジンペプチドの型は、健康人のものと異なることが見出された。(Yamasaki K, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):975-80.)

“This study suggests there’s more going on in rosacea than we previously thought. The innate immune system may be playing a role in activating rosacea. This explains why doxycycline might work,” Dr. Webster says. More research is needed, he adds, but says that “It’s a sensible study and an interesting angle. I can’t wait to see what comes next.”

For the future, says Dr. Berson, “Companies are doing research with nonsteroidal anti-inflammatory agents that when used topically could decrease inflammatory mediators such as interleukins. Anti-inflammatory agents are very helpful in rosacea because rosacea involves redness and inflammation.”

Strategic Skincare

“A significant component of managing both acne and rosacea is directing a patient’s skincare, as well as the medications that are used. It’s extremely important that the dermatologist specify to each patient what cleanser, moisturizer and sunscreen they want the patient to use in conjunction with their medication, and explain how to incorporate skincare into the regimen,” states James Q. Del Rosso, D.O., American Acne & Rosacea Society president-elect.

Many over-the-counter skincare products can cause cutaneous irritation, which makes it more difficult to use prescribed therapies, Dr. Del Rosso explains. Many patients with rosacea have sensitive skin that is an inherent part of their disease, or that may be related to their medications, or perhaps both, he adds.

“The bottom line is, the dermatologist must direct the therapy, which includes everything the patient does to his or her skin: cleansing, moisturizing, and how and when to apply skincare products and medications. So we basically give patients an entire regimen for skincare and treatment.”

“We see acne in all ages,” adds Diane S. Berson, M.D., an AARS board member. In adults with acne, she says, “One also must deal with issues such as sensitive skin, dry skin, or perhaps photodamage.” For treating photodamaged skin, she suggests prescribing a retinoid. For dry skin, she says, “You might use an emollient moisturizer or a noncomedogenic moisturizer, or choose medications based on their vehicles.”

Webster氏は、「この研究により、酒さには我々が以前に考えていた以上のことが起こっていることが示唆されました。自然免疫系が酒さの活動性に関与していると思われます。これによって、ドキシサイクリンの効果が説明できます。さらなる研究が必要ですが、これは臨床に直結するよく考えられた実験であり、興味深い視点を提供してくれています。次に明らかになることが待ち遠しい」と述べた。

Berson氏も、今後の研究について、「複数の企業が非ステロイド系の抗炎症作用のある薬剤の研究を行っています。これらの薬剤は、局所的に使用するとインターロイキンなどの炎症性メディエーターを減少させる可能性があります。酒さでは発赤や炎症が起こるため、抗炎症作用のある薬剤はとて有用です」と語った。

スキンケア戦略

「ざ瘡と酒さのいずれの管理においても、使用薬剤についてだけでなく、スキンケアについて患者に指導することが重要です。皮膚科専門医がそれぞれの患者に、どの種類の洗顔料や保湿剤、日焼け止めを薬剤と併用してもらいたいか、またどのようにスキンケアを治療に組み込むかを明確に指示することが極めて重要です」と語るのは AARS 次期会長の James Q. Del Rosso 氏。

市販のスキンケア製品の多くは、皮膚刺激を起こす可能性があり、このことが処方された薬剤の使用をさらに難しくする。Del Rosso氏は、酒さ患者の多くは敏感肌であるが、これは疾患特有の過敏性、あるいは使用している薬剤、もしくはおそらくその両者に起因しているであろう、と言う。

「重要な点は、患者が自分自身の皮膚に対して行う全てのこと、つまり洗顔や保湿、さらに、いつどのようにスキンケア製品や薬剤を使うかを含めた治療を、皮膚科医が指導しなければならないということです。私たちは基本的に、スキンケアと治療を含む全体的な治療レジメンを患者に提供しているのです」。

AARS 理事の Diane S. Berson 氏は、成人のざ瘡について「ざ瘡はあらゆる年齢層にみられます。敏感肌や乾燥肌、あるいは日光による障害などの問題にも対処しなければなりません」と言う。同氏は、日光による障害を受けた皮膚の治療には、レチノイドの処方をお勧めしている。乾燥肌については、「皮膚を軟化させる保湿剤や面皰を生じない保湿剤を使用しても、基剤をもとに外用薬を選択してもよい」と語っている。

John Jesitus, M.A., Contributing Editor, Kikaku America International

ざ瘡治療薬のレチノイド、ダブゾン、イソトレチノイン、タザロテン、スルファセタミドナトリウム、過酸化ベンゾイル、光線力学療法 (PDT) に用いるアミノレプリン酸、および経口避妊薬のノルゲスチメート/エチニルエストラジオール、酢酸ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール/フマル酸第一鉄、ドロスピレノン/エチニルエストラジオールは、本邦未承認です。

An Editorial Supervisor's Comment

東京女子医科大学 皮膚科 准教授 林 伸和 先生

今回のデルマレポートの前半を占める外用レチノイドに関するAARSのメンバーたちのコメントのなかには、アダパレンは抗菌薬と併用することが改善を早めること、また、新しいざ瘡の発生を防ぐ維持療法としての使用が重要であることなど、これからアダパレンを使用する我々にとって非常に参考となるポイントが含まれている。

レポートの後半は、日本がまだまだざ瘡治療後進国であることを実感させられる。海外ではアダパレンはすでに高濃度の0.3%の開発が進み、また、過酸化ベンゾイルとの混合剤もまもなく上市される。ダブソンはDDS(Diamino-Diphenyl-Sulfone)とも呼ばれ、日本では内服薬として持続性隆起性紅斑や天疱瘡に適用があり、最重症のざ瘡に有効であることはよく知られているが、実際には貧血や薬剤性過敏症候群などの副作用の問題から非常に限られた症例に使用されている。5%ダブソングルはこれを外用薬にしたもので、作用機序が従来の抗菌薬と異なる抗炎症作用を有する薬剤として注目されている。ざ瘡に対する低用量のミノサイクリンや酒さに対するドキシサイクリンの40mg徐放錠なども抗菌活性を示さない用量で抗炎症作用を示す新しい投与方法で、他の疾患への応用も期待できる。イソトレチノイン内服がない日本のざ瘡治療を改善するために、今後これらの薬剤が早期に日本に導入されることを期待する。

思春期の若者のコンプライアンスに関する研究で、親が毎日うるさく注意するとコンプライアンスが下がるというのは、万国共通の思春期の若者を持つ家庭の状況を思い浮かばせる。肩の力を抜いて読める一節である。

酒さについても、AARSのガイドラインを紹介し、レーザー治療・光線治療から自然免疫の関与、スキンケアの重要性まで幅広く述べられている。このレポートを契機に、ざ瘡・酒さの治療にこれまで以上にご興味を持っていただければ幸いである。

Co-Chairmen:
Alan B. Fleischer, Jr., M.D.
Professor and Chair of
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health
Sciences

Wake Forest University
School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA
INTERNATIONAL
Executive Editor:
Peter Sonnenreich
Contributing Editor: John Jesitus
Art Director: Tara Hager

MARUHO DERMA REPORT™
is produced by Kikaku America
International. This publication
may be reproduced in whole or
in part.

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517
Washington, D.C. 20037
Ph: (202) 338-8256
Fax: (202) 337-3496
info@maruhoderma.com

©2008 Maruho Co., Ltd.

薬価基準収載



指定医薬品 処方せん医薬品*

経口用ペネム系抗生物質製剤
日本薬局方 ファロペネムナトリウム錠

ファロム[®]錠 150mg 200mg
Farom[®] Tab. (略号: FRPM)

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

●効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売

maruho マルホ株式会社

〔資料請求先〕

大阪市北区中津1-5-22 〒531-0071

(ホームページアドレス)

<http://www.maruho.co.jp/>

(2008年12月作成)