

抗アンドロゲン薬、経口避妊薬を用いたニキビ治療

荒木 淳、吉村浩太郎
東京大学医学部形成外科

はじめに

ニキビは主に思春期にみられると思われているが、その半数以上が 25 歳以上の成人女性であるとする報告もある¹⁾。治療には、抗生剤やレチノイドの外用・内服、ピーリングやレーザーなどが用いられているが、これらの治療に不応である例、再発が著しい例や胸や背中など広範囲に出現する例も少なくない。このような成人女性の難治性ニキビ、広範囲ニキビに対しては別のアプローチとしてホルモン療法が有用である。本稿では、その機序や適応、実際の使用法などについて述べる。

アンドロゲンの生理

アンドロゲンは炭素数が 19 個のステロイドホルモン(C19 ステロイド)の総称で、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、アンドロステンジオン(AD)などが含まれる。これらはコレステロールを基質として各種ステロイド代謝酵素により一連の反応を経て生合成される²⁾。テストステロンは下垂体から分泌されるゴナドトロピンである黄体形成ホルモン(luteinizing hormone; LH)の刺激により、産生される強力な男性ホルモンで、副腎アンドロゲンである AD、DHEA はテストステロンの生理活性のそれぞれ約 10~20%、約 5%程度である。その主たる産生器官は男性においては、テストステロンの 95%以上は精巣の主にライディッヒ(Leydig)細胞で、残りの 5%は主に副腎で、アンドロステンジオンなどの他のステロイドから生成される。一方、女性においてはテストステロンの分泌は男性に比べるとごく少量で卵巣と副腎皮質で産生され、活性の弱い AD、DHEA とその硫酸エステル(DHEAS)が、副腎皮質より分泌される。血中のテストステロンが増加すると、視床下部からの LH-RH および下垂体からの LH、FSH の分泌が抑制されるネガティブフィードバック機構が働き、恒常性が維持される。

テストステロンの多くは、前立腺や肝臓などの末梢の標的器官に取り込まれると、5 α -リダクターゼ(5 α -reductase)の作用により、アンドロゲン受容体(androgen receptor: AR)に対する親和性の高いジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone: DHT)に変換され、より強力なアンドロゲン作用を発揮する。テストステロンおよび DHT は、標的細胞の細胞質に局在する核内受容体である AR に結合すると、AR の構造変化を引き起こし、細胞質から核内へと移行した後、ホモ 2 量体として標的遺伝子上のアンドロゲン応答配列(androgen response element: ARE)に結合して、その遺伝子の転写を制御することで生物学的作用を発揮する(図 1)。

血中のテストステロンのほとんどは性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin: SHBG)と強力に、もしくはアルブミンと弱く結合して循環しており、約 2% (日本で使用している抗体検査の場合; 海外で使用されている抗体ではこの数倍の値となる)が遊離型となって実際の活性を有する。アルブミン結合、および遊離テストステロンを

あわせて、bioavailable T（利用可能なテストステロン）と呼ぶこともある。女性の血中テストステロン値は、男性の数十分の1で、通常は総テストステロンで0.1-0.9 ng/ml、遊離テストステロンで4.3 pg/ml以下である。血中テストステロン値は思春期に上昇し、成熟期に高く、中高年期に低下する。また、黄体期の後半より卵胞期に高く、排卵期に軽度の上昇を示し、卵巣機能と関係する。正常上限～軽度上昇は、多嚢胞性症候群（PCOS）や卵巣・副腎の良性アンドロゲン産生機能亢進、中等度以上の上昇は卵巣や副腎の男性ホルモン産生腫瘍でみられる。またテストステロンは女性ホルモン（エストラジオール）の前駆体でもあるため、テストステロンの血中濃度の極端な変動は女性ホルモン作用と密接に関連している。

ニキビとアンドロゲン

ニキビは複雑な病態をもつ毛嚢脂腺の疾患であり、毛包上皮過剰増殖（角栓形成）、脂腺産生過多、炎症、および感染（*Propionibacterium acnes* [P. acnes]の存在・活動）が病態生理学的原因とされているが、この過程においてホルモン、特にアンドロゲンが大きく影響している。アンドロゲン介在刺激物質は脂腺に作用し皮脂産生を促し、毛包を過角化させ角栓やコメドが形成され皮脂の排出が滞る。これがP. acnes繁殖に最適な環境となり、さまざまな炎症性サイトカインの産生を通して炎症性丘疹となって現れる。さらに、難治性ニキビ症状による精神的ストレスが大きい患者においては、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（corticotropin-releasing hormone: CRH）、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone: ACTH）の産生が亢進し、副腎からより多くのアンドロゲンが分泌され、結果としてニキビ症状の反復、増悪といった悪循環を生むと考えられる。

日本人の重症ニキビ患者の血中テストステロン値を測定しても決して高い値が多いわけではない。しかし、下記に述べる抗アンドロゲン療法はほとんどの患者に効を奏する。したがって、リガンドはむしろ飽和状態で、アンドロゲン受容体の発現レベルが個体ごとに異なるアンドロゲンシグナルのレベルを決定づけているのかもしれない。

抗アンドロゲン療法

このようなアンドロゲンの影響を抑える治療である抗アンドロゲン療法は、これまで主に前立腺癌や前立腺肥大などの治療に使われてきた。しかし皮膚領域においても、アンドロゲンによって惹起される、または増悪する疾患や症状に対して有効である。たとえば、男性型禿髪、尋常性痤瘡、多毛症などである。アンドロゲンの作用軸をまとめると図2のごとくであり、どの段階において作用を抑えるかで、いくつかの治療法に分類することができる。

A. アンドロゲン受容体阻害剤 Androgen receptor blockers

1) スピロノラクトン Spironolactone

アルドステロンの拮抗薬であるスピロノラクトンは我が国でも古くから高血圧の患者を中心に広く使われ、長期使用時のエストロゲン類似作用は1960年代に報告された（図3）。アンドロゲン受容体親和性が高く、ヒトと動物において競合阻害する作用があり、多くの臨床トライアルがおこなわれた^{3,4)}。

ニキビに対して1日あたり50-300mgの投与で改善が見られたとの報告があり⁵⁻⁷⁾、筆者らによる日本人への内服治療の報告もある⁸⁾。副作用としてはK保持性利尿薬としての頭痛・めまい、高K血症、低血圧に加え、ホルモン作用として男性における女性化乳房や乳房痛、女性における生理不順などが報告されている⁶⁻⁸⁾。これらの副作用の発生機序は完全には解明されていないが、スピロラクトンの持つ多様なホルモン作用に起因すると考えられる。たとえば、プロゲステロンの増加、エストロゲンの増加、レセプターレベルでの抗アンドロゲン作用、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の分泌変化、などの可能性が挙げられる。近年ではこのような副作用を軽減すべく、経口投与量を1日あたり25-100mgに抑え、後述する経口避妊薬を併用する試みもある⁹⁾。Messinaらは、多毛症への治療にもスピロラクトンの内服を用いており、副作用として生理不順などが必発し、投与量が多いほど強いと述べている。またMessinaらは経皮吸収剤を作成し局所投与によっても男女を問わず改善したと報告しており、本邦でもYamamotoらが局所投与によっても一定の効果はみられたが、作用の発現までに時間がかかる事を示している¹⁰⁾。

2) 酢酸シプロテロン Cyproterone acetate

酢酸シプロテロンは、17-hydroxyprogesterone 類縁の合成プロゲステロンであり、アンドロゲン受容体阻害剤として働く一方、DHEA から androstendione への転換を阻害し、最も強力な抗アンドロゲン薬の1つとして知られている。白人女性ニキビ患者には生理周期の5日目から14日目に50-100mgを1日量として用い、75-90%に有効であるとの報告がある。海外では低容量のエストロゲンとの合剤で経口避妊薬(Dianette®など)としても処方される。3か月間の内服後、血清ゴナドトロピン、テストステロン、アンドロステンジオン、DHT、DHEASなどの減少が認められ、ネガティブフィードバックによるものと考えられている¹¹⁾。副作用としては前述スピロラクトンのそれに加え、シプロテロンでは容量依存性の肝毒性が深刻な問題となる¹²⁾。このため、現在日本では承認・販売されていない。

3) フルタミド Flutamid

フルタミドはアンドロゲン受容体競合阻害作用を示し、海外では男性の前立腺癌や女性の多毛、ニキビの治療目的に使用されている。代謝され2-hydroxyflutamidとなり活性を示し5 α -dihydrotestosteroneがレセプターに結合するのを妨げる。また有効なアンドロゲンを早く変換させる働きを示し、結果としてアンドロゲンは不活化され抗アンドロゲン作用を示す。アンドロゲン受容体親和性はスピロラクトンより弱いため、1-6か月間、1日量250-500mgで使用される。副作用としてフルタミドも肝障害の恐れがあり、ニキビの治療目的で長期使用する事は適当でないと考えられている。

B. 副腎アンドロゲン産生阻害剤 Adrenal Androgen-Production Blockers

1) 糖質コルチコイド Glucocorticoids

低用量のグルココルチコイドはアンドロゲン産生を抑制する。遅発性の先天性副腎過形成(21-hydroxylase や 11-hydroxylase の欠損により aldosterone や cortisone への転換が阻害され、その分 androgen へと転換される病態)では、就寝時2.5-5.0mgの低用量のプレドニゾンが投与される。効果判定には血清DHEASを測定し、減少あるいは正常化していればよい。

副腎を抑制しすぎていないかのチェックのために、ACTH 負荷試験を行う必要があるとされるが、ニキビ治療目的で行われることはない。

C. 卵巣アンドロゲン産生阻害剤 Ovarian Androgen Blockers

1) 性腺刺激ホルモン放出アゴニスト Gonadotropin-Releasing Agonists

Buserelin, nafarelin および leuprolide は、脳下垂体からの FSH, LH の liberation をブロックする事で卵巣や副腎でのアンドロゲン産生を抑制する。これらの薬剤は注射や経鼻スプレーによって投与され、ニキビや多毛症に効果が期待できる。しかし卵巣のアンドロゲンが抑制されると同じようにエストロゲンも抑制され、卵巣機能の抑制が起こる。その結果、月経の停止や、頭痛や骨塩の減少等のエストロゲン欠乏症などの副作用の懸念があるため、ニキビ治療目的では通常使用されない。

2) 経口避妊薬 Oral Contraceptives

近年処方される経口避妊薬には、低用量のエストロゲン・プロゲステゲン併用型ピル（エストロゲン 50 μ g 以下、プロゲステゲン 1.5mg 以下を含有）が多く、旧世代の中・高用量製剤に比べ心疾患ならびに血栓症のリスクが低い特徴を持つ（図 4）。低用量のエストロゲン・プロゲステゲン併用型ピルを投与した場合、LH, FSH の抑制により排卵が抑制されるとともに、副腎、卵巣、末梢組織由来のアンドロゲンの産生が抑制される。一方、高容量のエストロゲン・プロゲステゲン併用型ピルを投与した場合は、副腎、末梢組織由来アンドロゲンの減少が見られる^{13,14}。加えて、エストロゲンは肝臓で SHBG を増加させ、血中遊離テストステロンは減少する。両方の抗アンドロゲン効果により、皮脂分泌が抑制され、ニキビの形成が減少すると考えられる。

プロゲステゲンはアンドロゲン受容体にも結合しニキビや多毛、男性型禿髪などアンドロゲン作用を示すことがあるため、内服によりニキビが悪化することがあったが、最近の第 3 世代のプロゲステゲンはより選択的にプロゲステロン受容体に作用するため、これらの副作用はより軽減している¹⁵。経口避妊薬の副作用として浮腫、血栓症、食欲増加、体重増、情動の低下、breast tenderness をしばしば示すので注意が必要である。

D. 変換酵素阻害剤

1) 5 α リダクターゼ阻害剤

DHEAS から、最も強力なアンドロゲンである DHT が産生されるまでの経路でいくつかの変換酵素が働いているが、これらを阻害することによっても抗アンドロゲン効果が期待できる。これらのうち steroid sulfatase や 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase など上流の経路にかかわる酵素は、他のステロイドホルモンにとっても重要な役割をもつ。そのため、局所においてテストステロンから DHT を変換させる 5 α -reductase のような下流の酵素を阻害する方が安全である。フィナステリド(finasteride) は type2 ののみを、デュタステリド(dutasteride)¹⁶は type1,2 両方の 5 α -reductase の阻害作用を持ち、現在はともに前立腺癌や壮年期脱毛症の治療薬として使用されている¹⁷。

実際の治療法

著者らは 2001 年からスピロラクトンと経口避妊薬を用いた抗アンドロゲン療法を積極的に行ってきた(図 3、4)⁸⁾。治療対象はニキビ患者の中でも、他の治療が奏効しない難治性のもの、長期にわたり再発を繰り返すもの、重症度が高いもの、胸部や背部など広範囲にわたるもの、月経不順を伴うもの、などである。いくつかの注意点はあがあるが、治療効果、有効率はきわめて高い結果が得られている⁸⁾。

ニキビは通常症状を繰り返すため、現在存在するニキビを治す治療(レーザー、ケミカルピーリング、レチノイドなど)と平行して、新生を抑える治療が求められる。こうした予防効果はレチノイドの外用・内服でも得られるが、スピロラクトン内服治療の効果は非常に高い。重症の脂漏性皮膚炎の治療にも応用可能である。ただし、ホルモン療法の効果は個人差があること、月経への影響があること、治療中には避妊を要すること、現段階では保険適応外使用であるため自由診療となることなどを事前によく説明し、十分な IC が得られていなければならない。

投与量は、通常初回 1 日 200mg (50mg 錠を朝 2 錠、夜 2 錠)で開始する(図 5)。治療開始前に血液検査でホルモン状態をチェックし、基礎体温表をつけてもらい、月経の周期などを確認するのが望ましい。1 日 200mg 内服しても、利尿作用で生活上の支障をきたすことはないため、通常は水分の摂取を奨励する程度で十分である。

スピロラクトンのみでは、現存するコメドや炎症性丘疹の治療効果はないため、希望に応じてケミカルピーリングや炭酸ガスレーザーで内容物を排出させたり、V-beam® (Cooling Device 付き Dye Laser)の照射を併用したりしている。なかでも、レチノイド内服剤(Accutane®)との併用が非常に高い効果を得ることができる。また、経口避妊薬は LH, FSH を低下させテストステロンの産生を抑えるので、併用することも血中テストステロンレベルの高い女性ニキビ患者には効果がみられる可能性がある。また避妊薬であるので、スピロラクトンと併用している場合、治療中の妊娠の心配はない。

スピロラクトン投与開始後はまず 2 週間後に来院させ、副作用の有無を観察し、問題なければ継続使用する。通常 2 週間で皮脂分泌が著明に減じ、4 週間以降は新生ニキビが減少するか、もしくは見られなくなる。臨床上この時期に皮疹を認めることが少なくなく、この場合は投与中止せざるを得ない。4 週間程度新生ニキビが見られないことを確認できたら、1 日投与量を 200→150→100→50mg と 1 か月毎にテーパリングする(図 5)。十分に効果を確認できている患者においてはテーパリングを行えば、症状のリバウンドは認められないことが多い。症状が改善することによるメンタル面、ホルモン面による影響もあると思われる。逆に 200mg 投与にても改善の弱い、みられない例も稀にあり、この場合は AR の過剰発現と考え 1 日量を 300mg まで増量することにより症状の改善がみられる。男性において効果が見られないことも同様の原因であると考えられる(男性の AR の発現は女性の数十倍量と考えられるため)。

20 代以降の女性でニキビ患者にはしばしば月経不順が認められるが、月経不順のない患者でもスピロラクトンの内服によりほとんどの患者で不正出血や月経周期の異常が見られる。これがスピロラクトン投与によるホルモンシグナルプロファイルの変化によるものである。投与量が多い場合は排卵は行われていないことが多いが、そのまま継続して投与して構わない。ただし、3~4 ヶ月をめどにエストロゲン・プロゲステロン注射(デポ剤、筋注)を行い、正常な消退出血(月経)を誘発する。この場合は注射後 10~14 日程度

で月経が見られる。男性では効果がないだけでなく、若年男性でエストロゲン作用により女性化乳房、乳房痛などが見られることがあるので、男性患者には使用しない。

著者らが行った血液検査のデータでは6ヶ月間以上治療をおこなった37名においては、血清AST、ALT、BUN、Cr、Na、K、Cl、総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA-S、SHBG、LH、FSH、抗核抗体、IgE、等は有意な異常変化を認めなかった⁸⁾。すなわち、基礎疾患がなければ本治療は比較的安全に行うことで可能であるが、心疾患や腎機能異常など基礎疾患のある患者においては避けることが望ましい。

症例供覧

症例1 (図6)

23才女性。20歳時より両頬部を中心にニキビが頻発し、ビタミン剤及びテトラサイクリンの内服治療を続けたが無効であった。初診時(左)多発する炎症性丘疹および膿疱を認め、スピロラクトン内服を1日200mgから開始した。2か月後に新生ニキビはみられなくなり、徐々に内服を減量させ、5ヶ月後(右)に治療終了とした。

症例2 (図7)

21歳女性。頸部に難治性ニキビを認め、保険治療にて改善傾向が見られなかった。初診時(上)炎症性丘疹と膿疱を認め、スピロラクトン内服を1日200mgから開始した。4週で新生ニキビは消失し、徐々に内服を減量させ、6か月後(下)に治療終了とした。

おわりに

ニキビは内的因子が深く関与しており、再発が多く、難治症例も多く見られる。これまで長期的な保存的治療が広く行われていたが、ホルモン療法はこうした難治症例に対しても十分な治療効果を発揮する。ニキビの新生を抑える効果があるという意味では既存の治療とは明らかに一線を画す治療法である。しかし患部皮膚だけでなく全身のホルモン動態に影響を与える治療となるため、内分泌・婦人科領域の十分な知識を持って行うことが要求される。

現在我が国では、経口避妊薬とスピロラクトンの単独あるいは併用療法が、成人女性のニキビに対する抗アンドロゲン療法の中心となっている。ニキビに関連するホルモンやそのレセプター、酵素などについての研究がさらに進み、男女を問わず用いることができ、より副作用の少ない革新的な治療薬の開発が待たれるところである。

参考文献

- 1) Collier CN, Harper JC, Cantrell WC et al: The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*, 58: 56-59, 2008.
- 2) Waterman MR, Keeney DS: Genes involved in androgen biosynthesis and the male phenotype. *Horm Res*, 38: 217-221, 1992.
- 3) George R, Clarke S, Thiboutot D: Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*, 27: 188-196, 2008.
- 4) Pita JC Jr, Lippman ME, Thompson EB et al: Interaction of spironolactone and digitalis with the 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT) receptor of rat ventral prostate. *Endocrinology*, 97: 1521-1527, 1975.
- 5) Berardesca E, Gabba P, Ucci G et al: Topical spironolactone inhibits dihydrotestosterone receptors in human sebaceous glands: an autoradiographic study in subjects with acne vulgaris. *Int J Tissue React*, 10: 115-119, 1988.
- 6) Goodfellow A, Alagband-Zadeh J, Carter G et al: Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol*, 111: 209-214, 1984.
- 7) Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ et al: Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol*, 115: 227-232, 1986.
- 8) Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, et al.: Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg*, 30: 689-94, 2006.
- 9) Kronic A, Ciurea A, Scheman A: Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol*, 58: 60-62, 2008.
- 10) Yamamoto A, Ito M et al: Topical spironolactone reduces sebum secretion rates in young adults. *J Dermatol*, 23: 243-246, 1996.
- 11) Zouboulis CC, Piquero-Martin J: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*, 206:37-53, 2003.
- 12) Franks S, Layton A, Glasier A: Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod*, 23: 231-232, 2008.
- 13) Coenen CM, Thomas CM, Borm GF et al: Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*, 53: 171-176, 1996.
- 14) Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD: Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception*, 60: 255-262, 1999.
- 15) Greenwood R, Brummitt L, Burke B et al: Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291: 1231-1235, 1985.
- 16) Gisleskog P, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M et al: A model for the turnover of dihydrotestosterone in the presence of the irreversible 5 α -reductase inhibitors G1198745 and finasteride. *Clin Pharmacol Ther*, 64:636-647, 1998.
- 17) Sudduth SL, Koronkowski MJ: Finasteride: the first 5 alpha-reductase inhibitor. *Pharmacotherapy*, 13: 309-325, 1993.

Legends

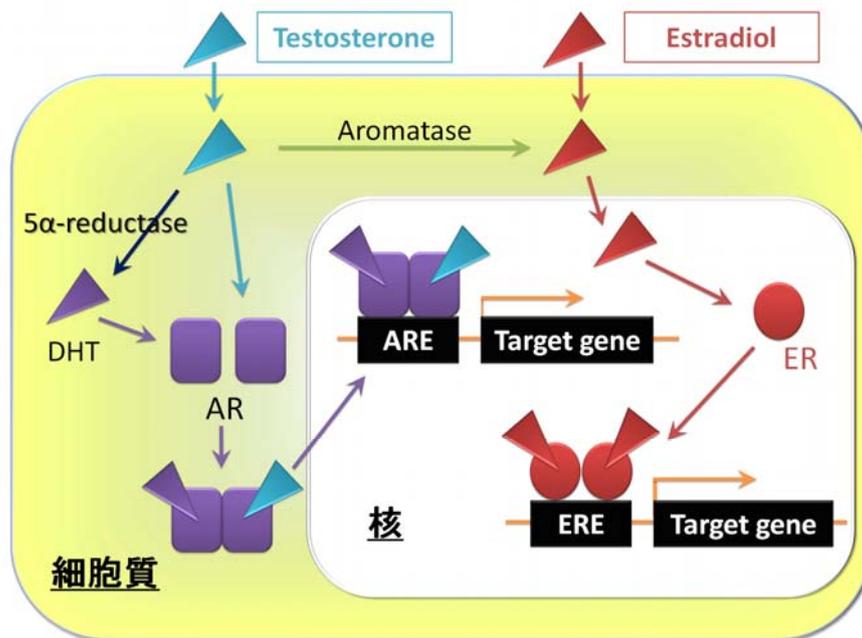


図1. 核内性ステロイドレセプターによる情報伝達機構

アンドロゲン、エストロゲンは脂溶性ホルモンで、細胞内で核内受容体と結合してホモダイマーを形成したのちゲノム上の特異的認識エレメントに結合してシグナルを伝達する。テストステロンは芳香化されるとエストラジオールに変化する。DHTはテストステロンよりもARに対する親和性が数倍高い、最強のアンドロゲンである。

DHT: dihydrotestosterone、AR: androgen receptor、ARE: androgen response element、ER: estrogen receptor、ERE: estrogen response element

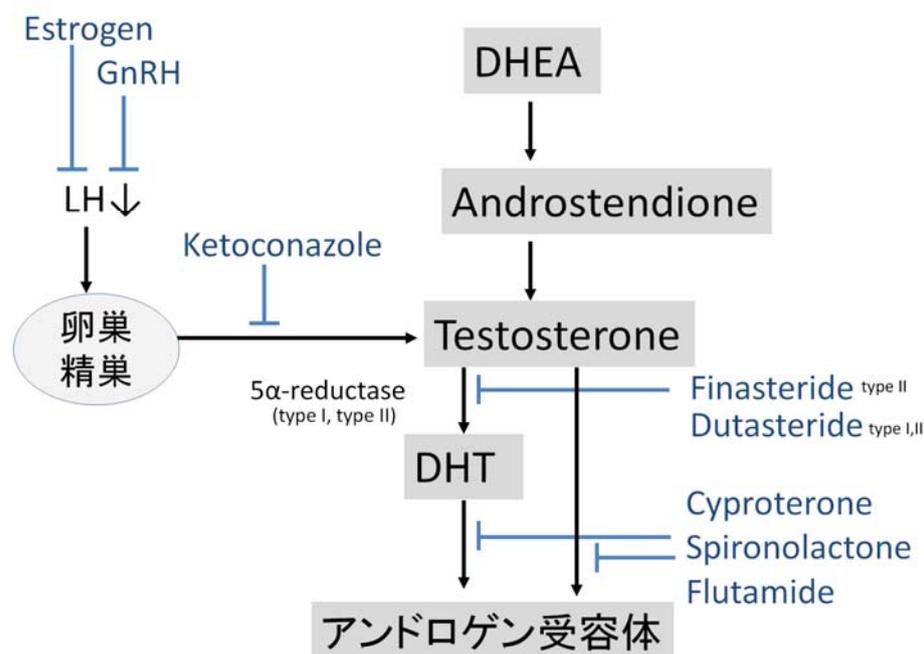


図2. 様々な抗アンドロゲン療法の模式図

コレステロールから DHEA を通して段階的にアンドロゲンが形成される。テストステロンは女性では卵巢や副腎、男性では主に精巣で作られる。テストステロンはそのまま、もしくは DHT に変換されてアンドロゲン受容体に結合する。

DHEA: dihydroepiandrosterone、GnRH: gonadotropin releasing hormone、LH: luteinizing hormone
DHT: dihydrotestosterone



図3. スピロノラクトンの錠剤

スピロノラクトンは我が国では古くから処方されている弱い利尿剤で、アルダクトン®はじめ、多くの商品名で市販されている。



図4. 低用量経口避妊薬の錠剤

低用量のエストロゲン含有した経口避妊薬は現在は偽薬7錠が含まれた28錠タイプが主流である。

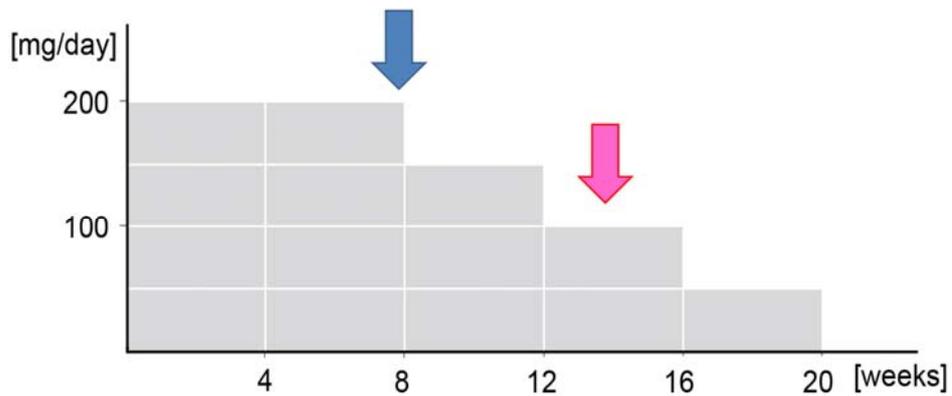


図5. スピロノラクトンの投与プロトコールの1例

スピロノラクトンは1日200mgで開始し、8週間後に新生ニキビができないことを確認して（青矢印）、投与量を漸減していく。3-4ヶ月の時点で、エストロゲン・プロゲステロン合剤注射薬を筋注して月経を誘導する（赤矢印）。



图 6 . 症例 1



图 7 . 症例 2