

■ Review article

ざ瘡と薬剤耐性アクネ菌

中瀬 恵亮

東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室

Acne vulgaris and antimicrobial-resistant *Cutibacterium acnes*

Keisuke Nakase, Ph. D.

Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

1. はじめに

近年、世界中で薬剤耐性菌が増加しており、薬剤耐性 (AMR) 対策として抗菌薬の適正使用が求められる。皮膚常在菌であるアクネ菌 (*Cutibacterium acnes*) は、異常増殖することでざ瘡の増悪因子となることが知られている。そのため、ざ瘡内におけるアクネ菌の殺菌または増殖抑制を目的に抗菌薬治療が行われている。一方で、薬剤耐性アクネ菌は世界中で出現および増加しており、抗菌薬治療の有効性を低下させる一因となっている。日本ではざ瘡患者から薬剤耐性アクネ菌の分離が著しく増加しており、多剤耐性株も認められている。本稿では、アクネ菌の基本的な性質および感染症との関連から、日本における最新のざ瘡患者由来アクネ菌の薬剤耐性状況に加え、薬剤耐性アクネ菌の特徴および薬剤耐性菌が分離された患者の特徴について解説する。

2. アクネ菌と感染症

ヒトの皮膚上には、アクネ菌や表皮ブドウ球菌、コリネバクテリウム属菌などの細菌や真菌、ウイルスなど種々の微生物が常在し、常在微生物叢を形成している。常在微生物は、宿主免疫を活性化させ、防御機能を向上させることで病原体がヒトの皮膚へ定着することを防いでいる。加えて、代謝によって生じた脂肪酸は皮膚表面の酸性化および湿潤維持などにも寄与していることから、宿主の感染防御メカニズムおよび皮膚機能の維持に

皮膚常在菌は重要な役割を担っていると言える。嫌気性のグラム陽性桿菌であるアクネ菌 (*C. acnes*) は、皮脂腺が分布する顔面や胸背部に多く定着している¹⁾。1896年に初めて存在が確認されたアクネ菌は、これまで *Propionibacterium* 属に分類されていた²⁾。2016年には、遺伝型および表現型の違いから、アクネ菌 (*P. acnes*) や *P. avidum*、*P. granulosum*、*P. humerusii*、*P. namnetense* は、ヒトの皮膚 (cutis) から命名された *Cutibacterium* 属に再編された³⁾。さらに、アクネ菌は遺伝学的に3つの亜種に分類されている (図1)⁴⁾。ざ瘡の病態と関連すると考えられている *C. acnes* subsp. *acnes*、皮膚の健康に関連すると考えられている *C. acnes* subsp. *defendens*、形態の異なる *C. acnes* subsp. *elongatum* である。これらは、アクネ菌の遺伝学的分類法である phylotyping、multilocus sequence typing (MLST)、single-locus sequence typing

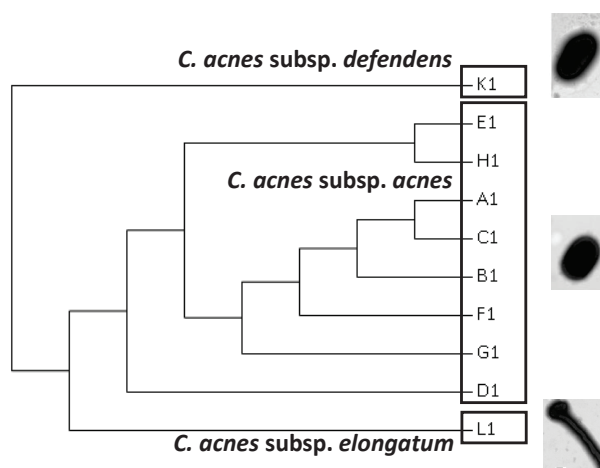


図1 アクネ菌の遺伝学的分類⁴⁾
アルファベットは SLST による菌株分類を示す。

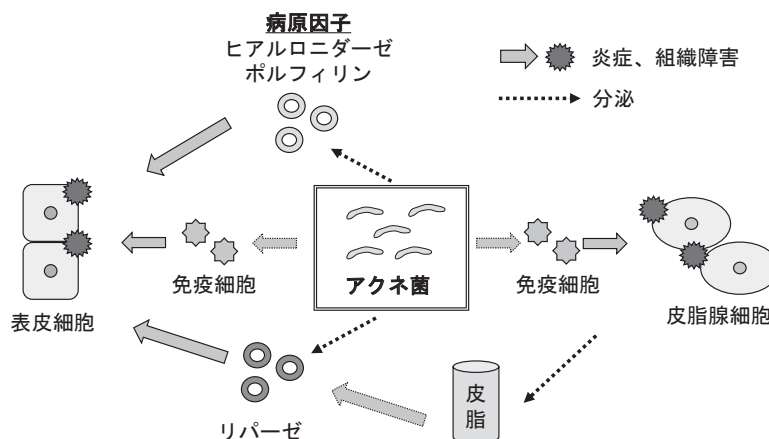


図2 アクネ菌によるざ瘡の炎症増悪プロセス

(SLST) を用いることで、さらに詳細に分類することができる⁵⁾。これらの遺伝学的分類法により、常在菌としてのアクネ菌とざ瘡などの種々の疾患と関連するアクネ菌の分類が研究されている。

ざ瘡は「ニキビ」として広く知られる慢性皮膚疾患であり、皮膚上の老廃物などが角栓となり、毛包を閉塞することで形成される。閉塞した毛包内に皮脂が蓄積し嫌気条件となることで、アクネ菌が異常増殖する（図2）。免疫細胞は異常増殖した菌体に応答し、炎症性サイトカイン産生が誘導される⁶⁾。さらに、脂肪酸は炎症誘導に関連することが報告されている。ざ瘡膿疱内における脂肪酸は皮脂に含まれるものだけでなく、アクネ菌による産生やアクネ菌のリパーゼによる皮脂の分解により蓄積する。このようにアクネ菌が異常増殖することで複数のプロセスによる脂肪酸の過剰な蓄積が生じ、更なる炎症を誘導する原因となる。加えて、アクネ菌の産生するヒアルロニダーゼやポルフィリンは、直接的な細胞障害性も示す。以上から、アクネ菌はざ瘡の増悪因子の一つとされ、治療の標的とされている。その他にも、近年では日和見感染の原因菌としての報告も増加している（表1）⁷⁾。特に、整形外科、形成外科領域における術後感染の報告は増加しており、サルコイドーシスや前立腺癌の病態との関連も明らかとなっている。

3. ざ瘡抗菌薬治療と薬剤耐性アクネ菌

ざ瘡は青年期のほとんどの人が経験する疾患であり、顔面や胸部、背部に皮疹を形成することから、精神的ストレスの原因となる。特に、重症化し、瘢痕が形成されると一生残ることもあるため、非常に大きなストレスとなる。そのため、ざ瘡においては、発症を予防すること、および瘢痕が残らないよう早期に治療を行うことが重要である。ざ瘡は対症療法が中心であり、アクネ菌の増殖抑制目的で古くから抗菌薬が使用されている。日本では経験的にざ瘡治療が行われていたが、2008年にざ瘡治療ガイドラインが策定され、ざ瘡治療レベルの向上を目的とした標準的な治療法が提示された。さらに、2016年のガイドライン改訂では、薬剤耐性菌の出現を抑制するためにざ瘡治療は急性炎症期と維持期に分類され、抗菌薬は急性炎症期のみで使用することが明示された⁸⁾。ざ瘡治療においては、外用抗菌薬として、リンコマイシン系のクリングマイシンやキノロン系のナジフロキサシンおよびオゼノキサシンの使用が治療ガイドラインで推奨されている。また、中等症以上の患者には、経口抗菌薬として、テトラサイクリン系のドキシサイクリンやミノサイクリン、マクロライド系のロキシスロマイシン、

表1 アクネ菌が原因となる感染症⁷⁾

診療科	疾患 / 感染部位
脳神経外科	頭蓋内腫瘍（脳腫瘍）
皮膚科	ざ瘡、サルコイドーシス
整形外科、形成外科	術後（骨関節、人工装具）感染症
循環器外科	人工装具、ペースメーカー感染による心内膜炎
眼科	術後眼内炎 / 角膜、コンタクトレンズ感染
泌尿器科	前立腺癌

β -ラクタム系のファロペナムなどの使用が推奨されている。Global Alliance では抗菌薬の使用期間は3か月までとすることが推奨されている⁹⁾。しかし、実臨床では、複数のざ瘡が生じるため、急性炎症期と維持期を区別することは容易ではなく、抗菌薬治療が数か月以上行われることがある。

一方で、抗菌薬の使用に伴い、世界中で薬剤耐性アクネ菌の出現および増加が報告されている。上述のように、ざ瘡治療においては他の感染症に比べて長期間抗菌薬を使用する傾向にある。そのため、薬剤耐性菌が出現しやすいといえる。ざ瘡治療にはマクロライド系薬が1970年代から使用されているが、アメリカでは1979年に、ヨーロッパでは1988年に耐性菌が報告されている¹⁰⁾。また、経口薬として使用されるテトラサイクリン系薬の耐性株も1983年にアメリカで報告されている¹¹⁾。日本における薬剤耐性アクネ菌の分離状況を表2に示す¹²⁻¹⁸⁾。日本ではざ瘡治療に抗菌薬が使われ始めたのが欧米に比べて遅かったため、薬剤耐性アクネ菌の出現時期も遅く、1995年から1996年に行われた調査で初めてクリンダマイシンとドキシサイクリンに耐性を示すアクネ菌が認められた¹²⁾。その後、薬剤耐性率に大きな変化は認められなかったが、2010年頃から薬剤耐性菌の著しい増加が認められた¹³⁻¹⁶⁾。2016年の病院外来患者株では約60%がクラリスロマイシンに、50%がクリンダマイシンに耐性を示した^{17,18)}。また、ドキシサイクリン耐性株は10%未満の検出率であるが、ガイドラインの周知により欧米と同様にテトラサイクリン系薬の使用量が増加することで、耐性率も上昇する可能性が懸念される。レボフロキサシン耐性株も認められたが、ざ瘡治療でキノロン系薬が使用される地域は日本やドイツなど限定的であり、2016年では減少傾向が認められている。

以上のように、日本のざ瘡患者における薬剤耐性アクネ菌は増加しており、ざ瘡治療に使用している抗菌薬の変化に伴い、薬剤耐性パターンも変化している。

4. 薬剤耐性菌が検出される患者の特徴

アクネ菌の薬剤耐性率は、クリニック受診患者株に比べて病院外来受診患者株のほうが、高い傾向にある(表2)。一般的に、薬剤耐性菌は抗菌薬の使用により選択・出現する。ざ瘡治療においても、抗菌薬を使用している患者では使用歴のない患者よりも、その抗菌薬に対する耐性菌が高頻度に検出された(図3)¹⁹⁾。加えて、年齢層の高い重症および中等症のざ瘡患者において、薬剤耐性菌の分離率が高かった。年齢が高く、重症度が高いほど、治療に難渋しているケースが多く、過去に抗菌薬を使用していたことが多い。そのため、このような背景を有する患者が多く認められる病院外来では、薬剤耐性菌分離率が高くなったと推測される。つまり、薬剤耐性アクネ菌は、ざ瘡治療における抗菌薬の使用、特に長期間の使用が大きく関連していることを示している。また、薬剤耐性アクネ菌が分離される患者からは、薬剤耐性表

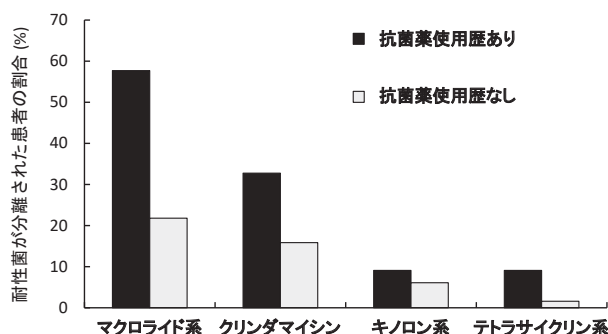


図3 め瘡治療における抗菌薬使用と薬剤耐性アクネ菌分離の関連性¹⁹⁾

表2 日本のめ瘡患者由来アクネ菌の薬剤耐性の変化¹²⁻¹⁸⁾

調査年	患者	菌株数	薬剤耐性率 (%)			
			CAM	CLDM	DOXY	LVFX
1995 - 1996	病院外来	50	4.0	-	2.0	-
1996 - 1997	病院外来	21	0	0	0	-
2006 - 2007	病院外来 / クリニック	48	10.4	8.3	0	0
2009 - 2010	病院外来	69	23.2	18.8	4.3	4.3
2010 - 2012	クリニック	76	0	0	0	2.6
2013 - 2015	病院外来	70	44.3	38.6	0	11.4
2016	クリニック	175	26.9	20.6	2.8	8
2016	病院外来	21	61.9	47.6	4.8	0

CAM, クラリスロマイシン; CLDM, クリンダマイシン; DOXY, ドキシサイクリン; LVFX, レボフロキサシン; -, データなし

皮ブドウ球菌の分離率も高いことが示されており、アクネ菌だけでなく、常在菌の耐性化にも影響を与えている²⁰⁾。従って、抗菌薬を使用するざ瘡治療においても、AMR 対策を十分に行う必要がある。

5. アクネ菌の薬剤耐性メカニズム

アクネ菌におけるざ瘡治療に使用される各種抗菌薬の耐性メカニズムを表3に示した²¹⁻²⁶⁾。ファロペネムではこれまでに耐性菌が認められていないが、他の抗菌薬に対しては耐性が認められている。耐性菌が最も多く認められるマクロライド系薬およびクリンダマイシンは同一部位を標的としていることから、標的部位が変化（変異、修飾）することでどちらの薬剤にも耐性化する（交差耐性）。アクネ菌におけるマクロライド系薬およびクリンダマイシン耐性メカニズムとして、標的部位である23S rRNAの変異と23S rRNAメチル化酵素をコードする *erm* (X) および *erm* (50) の獲得がある。23S rRNA

変異は2057-2059位および2611位の塩基で起こり、変異部位によって耐性レベルが異なる^{21, 22)}。クラリスロマイシンやロキシスロマイシンなどのマクロライド系薬には高度耐性を示し、クリンダマイシンには低度～高度耐性を示す（図4）。一方、*erm* (X) および *erm* (50) の獲得により、マクロライド系薬およびクリンダマイシンの両方に高度耐性を示す。2013年以降では、これらの耐性遺伝子を獲得したクリンダマイシン高度耐性株の著しい増加が認められている^{16-18, 23)}。

テトラサイクリン系薬の耐性メカニズムとして、標的部位である16S rRNAの変異やリボソームタンパク質のアミノ酸置換、リボソーム保護タンパク質をコードする *tet* (W) の獲得がある²³⁻²⁵⁾。これらの耐性因子を複数獲得することで段階的に耐性レベルが上昇する。最も耐性化に寄与するのは16S rRNA変異であり、欧米で流行している。キノロン系薬の耐性メカニズムとして、標的部位であるDNA gyraseのサブユニットであるGyrAのアミノ酸置換がある²⁶⁾。他菌種では、GyrAだけでなく、

表3 ざ瘡治療で使用される抗菌薬のアクネ菌における耐性メカニズム²¹⁻²⁶⁾

薬剤	薬剤系統	製剤	作用部位	耐性化
ファロペネム	β-ラクタム系	経口	PBPに作用し、細胞壁の合成を阻害する	報告なし
ロキシスロマイシン クラリスロマイシン	マクロライド系	経口	リボソーム23S rRNAに結合し、タンパク質の合成を阻害する	・23S rRNAの変異 ・23S rRNAを修飾するメチル化酵素遺伝子 <i>erm</i> (X)、 <i>erm</i> (50)の獲得
クリンダマイシン	リンコマイシン系	外用		
ミノサイクリン ドキシサイクリン	テトラサイクリン系	経口	リボソーム16S rRNAに結合し、タンパク質の合成を阻害する	・16S rRNAの変異 ・リボソームタンパクの変異 ・リボソーム保護タンパク遺伝子 <i>tet</i> (W)の獲得
レボフロキサシン ナジフロキサシン オゼノキサシン	キノロン系	経口	DNA gyrase/topoisomerase IV とDNAの複合体に結合し、DNAの複製を阻害する	・DNA gyraseの変異
		外用		

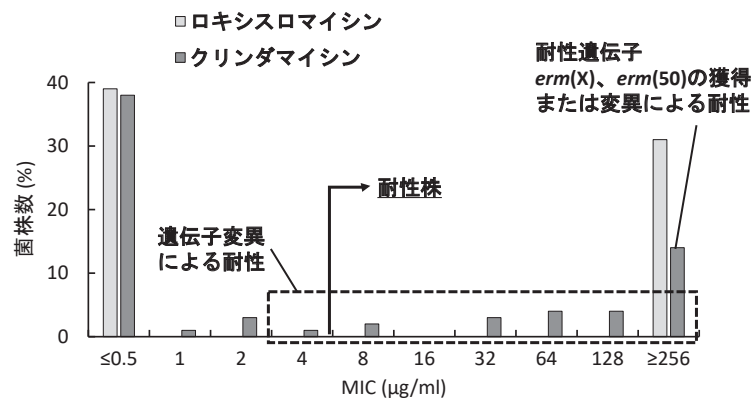


図4 耐性メカニズムによるMICの違い

topoisomerase IV の ParC などへの複数のアミノ酸置換を獲得することで耐性レベルが上昇することが知られているが、アクネ菌においては GyrA への 1 つのアミノ酸置換株のみが認められている。

他にも、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) やリファンピシンに対する遺伝子変異に起因すると考えられる耐性も海外では報告されているが、日本ではざ瘡治療に使用されていないため感受性データは報告されていない^{27, 28)}。

6. 薬剤耐性菌の出現メカニズム

アクネ菌における薬剤耐性の出現メカニズムは、ほとんどが遺伝子変異によるものである。遺伝子変異による薬剤耐性株の出現には抗菌薬濃度が大きく関連している。耐性変異株は抗菌薬に曝露されていないときは、感受性株が有意に増殖するため耐性変異株は淘汰・消失するが、最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の濃度に長時間曝露されると、耐性変異株が選択的に増殖することがある²⁹⁾。さらに抗菌薬濃度を耐性菌出現阻止濃度 (Mutant prevention concentration: MPC) まで上げることで耐性変異株の出現も阻止することができる。MIC および MPC は、菌種や抗菌薬ごとに異なるため、それぞれを把握して、抗菌薬濃度が低下しないように適切に使用することが耐性変異株の出現防止に重要である。一方で、*erm* (X) や *erm* (50)、*tet* (W) といった外来性薬剤耐性遺伝子はアクネ菌株間を伝播することが報告されている^{18, 23)}。加えて、*erm* (50) と *tet* (W) は同じプラスミド pTZC1 にコードされており、pTZC1 を獲得することでマクロライド・クリンダマイシン・テトラサイクリンの多剤耐性を獲得してしまう。pTZC1 保有アクネ菌は日本でしか認められておらず、2008 年のざ瘡患者分離株から初めて検出され、2013-2015 年の調査で再出現と流行が認められている。最近では、このような多剤耐性アクネ菌が増加していることから、抗菌薬の使用にはより注意を払わなければならない。

7. 薬剤耐性アクネ菌の特徴

以前から健康成人の皮膚とざ瘡膿疱から分離されるアクネ菌株は異なることが知られている。SLST による遺伝子型分類では、健康成人の皮膚では clade A に分類さ

れるアクネ菌が多数を占め、日本を含む世界の各地域で同様の報告がされている³⁰⁾。欧米では、ざ瘡患者から分離されるアクネ菌は clade C に分類される株が多く、そのほとんどが 16S rRNA 変異によるテトラサイクリン耐性を有している³¹⁾。一方で、日本のざ瘡患者では clade C の菌株はほとんど認められず、clade F の菌株が高頻度で認められる¹⁷⁾。これらの遺伝子型の菌株はざ瘡の病態と関連していることが示唆されているが、特異的な病原因子などは不明である。抗菌薬使用により異なる菌株が定着すると考えられたが、clade F の菌株はざ瘡治療における抗菌薬使用の有無に関わらず、ざ瘡患者から特異的に分離されている (図 5)¹⁹⁾。また、薬剤耐性を比較すると、clade F の菌株は clade A の菌株に比べ、種々の抗菌薬に耐性を示す株が多い (図 6)¹⁹⁾。特に、clade F の菌株はマクロライド系薬およびクリンダマイシンに高度耐性を示す外来遺伝子 *erm* (X) と、*erm* (50) および *tet* (W) をコードする pTZC1 の保有率が著しく高い¹⁹⁾。従って、日本におけるざ瘡の病態および薬剤耐性には、特定のアクネ菌株、SLST clade F の菌株が大きく関連している。

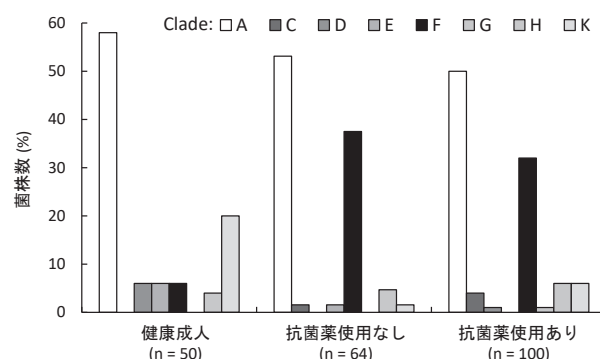


図 5 健康成人の皮膚とざ瘡由来アクネ菌の遺伝子型¹⁹⁾

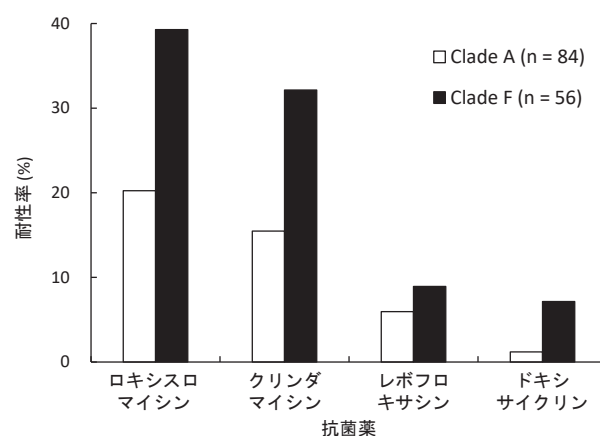


図 6 アクネ菌の遺伝子型による薬剤耐性率の違い¹⁹⁾

8. さいごに

アクネ菌は致死的な疾患に関連することは非常に少ないが、ざ瘡においては精神的ストレスが増大し、QOLを大きく低下させる。日本のざ瘡患者からの薬剤耐性アクネ菌の検出率は増加しており、耐性パターンも多様化している。抗菌薬の使用は薬剤耐性菌の出現および増加に大きく関連しており、アクネ菌だけでなく他の皮膚常在菌も耐性化している。そのため、不適切な抗菌薬の使用がざ瘡治療だけでなく、その他の感染症治療にも影響を与える可能性がある。AMR 対策の観点から、ざ瘡患者におけるアクネ菌も継続した薬剤耐性のサーベイランスを行い、アクネ菌の薬剤耐性状況を把握したうえで、ガイドラインを遵守した抗菌薬の適正使用（適切な薬剤の選択、単剤長期処方への制限、塗布および服用のアドヒアランス向上）が重要である。

謝辞

本稿作成に当たり、ご協力・ご助言いただいた東京薬科大学 野口 雅久 名誉教授に深謝致します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

■文 献

- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55.
- Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. *J Bacteriol.* 1946;52:15-23.
- Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(11):4422-32.
- Dekio I, McDowell A, Sakamoto M, et al. Proposal of new combination, *Cutibacterium acnes* subsp. *elongatum* comb. nov., and emended descriptions of the genus *Cutibacterium*, *Cutibacterium acnes* subsp. *acnes* and *Cutibacterium acnes* subsp. *defendens*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(4):1087-92.
- Scholz CF, Jensen A, Lomholt HB, et al. A novel high-resolution single locus sequence typing scheme for mixed populations of *Propionibacterium acnes* in vivo. *PLoS One.* 2014;9(8):e104199.
- Cong TX, Hao D, Wen X, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):337-49.
- Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, et al. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect.* 2014;44(6):241-50.
- Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. *J Dermatol.* 2018;45(8):898-935.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5 Suppl):S1-50.
- Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 1979;72(4):187-90.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(1):41-5.
- Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* 1999;9(1):25-8.
- Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, et al. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions. *J Dermatol.* 2000;27(5):318-23.
- Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol.* 2008;52(12):621-4.
- Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, et al. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying *erm(X)* in Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol.* 2012;39(9):794-6.
- Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, et al. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *J Med Microbiol.* 2014;63:721-8.
- Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, et al. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol.* 2017;44(11):1248-54.
- Aoki S, Nakase K, Hayashi N, et al. Transconjugation of *erm(X)* conferring high-level resistance of clindamycin for *Cutibacterium acnes*. *J Med Microbiol.* 2019;68(1):26-30.
- Nakase K, Aoki S, Sei S, et al. Characterization of acne patients carrying clindamycin-resistant *Cutibacterium acnes*: A Japanese multicenter study. *J Dermatol.* 2020;47(8):863-9.
- Nakase K, Yoshida A, Saita H, et al. Relationship between quinolone use and resistance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with acne vulgaris. *J Dermatol.* 2019;46(9):782-6.
- Ross JI, Eady EA, Cove JH, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(5):1162-5.
- Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, et al. A novel 23S rRNA mutation in *Propionibacterium acnes* confers resistance to 14-membered macrolides. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:160-1.
- Aoki S, Nakase K, Nakaminami H, et al. Transferable multidrug-resistance plasmid carrying a novel macrolide-clindamycin resistance gene, *erm(50)*, in *Cutibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3).
- Ross JI, Eady EA, Cove JH, et al. 16S rRNA mutation associated with tetracycline resistance in a gram-positive bacterium. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1702-5.
- Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, et al. *Propionibacterium acnes* is developing gradual increase in resistance to oral tetracyclines. *J Med Microbiol.* 2017;66(1):8-12.

- 26) Nakase K, Sakuma Y, Nakaminami H, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Propionibacterium acnes* caused by amino acid substitutions of DNA gyrase but not DNA topoisomerase IV. *Anaerobe*. 2016;42:166-71.
- 27) Schafer F, Fich F, Lam M, et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):418-25.
- 28) Furustrand Täfeln U, Aubin GG, Eich G, et al. Occurrence and new mutations involved in rifampicin-resistant *Propionibacterium acnes* strains isolated from biofilm or device-related infections. *Anaerobe*. 2015;34:116-9.
- 29) Nakase K, Nakaminami H, Toda Y, et al. Determination of the mutant prevention concentration and the mutant selection window of topical antimicrobial agents against *Propionibacterium acnes*. *Chemotherapy*. 2017;62(2):94-9.
- 30) Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, et al. Decrease in diversity of *Propionibacterium acnes* phylotypes in patients with severe acne on the back. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):262-7.
- 31) Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152-60.