

マルホ皮膚科セミナー

2020年7月20日放送

「第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ③ シンポジウム3-3

皮膚真菌症ガイドライン改訂委員会で学んだこと」

東京医科大学 皮膚科
教授 原田 和俊

はじめに

「皮膚真菌症診療ガイドライン」が10年ぶりに改訂され、「皮膚真菌症診療ガイドライン2019」として発表されました。私はガイドライン改訂委員会の委員として、ガイドラインの作成に参加させて頂きました。本日はこの新しいガイドラインを概説し、ガイドラインを改訂する際に学んだことをお話しします。

皮膚真菌症診療ガイドラインの改訂

「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」は日本皮膚科学会と日本医真菌学会との共同作業により作成され、2009年に公開されました。ガイドラインには詳しい検査方法や、治療の際に必要な、薬剤選択方法などが詳しく記載されており、皮膚真菌症の診療の際に、不明なことや、わからないことがあった時に有用な診療の手引きとなっていました。しかし、各治療法についての推奨度の記載はなく、爪白癬に保険適用を有する外用抗真菌薬や新規の内服抗真菌薬が導入され、皮膚真菌症の治療に進歩がみられました。これらの進歩に対応するため、皮膚真菌症の診療ガイドラインの改訂が行われ、「皮膚真菌症診療ガイドライン2019」として発表されています。

皮膚科学会皮膚真菌症ガイドラインの改訂

「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」は日本皮膚科学会と日本医真菌学会との共同作業により作成され、2009年に公開された。

このガイドラインには真菌症の検査方法や、治療の際に必要な薬剤選択方法などが詳しく記載されていた。

しかし、治療法についての推奨度の記載はなく、さらに新規の爪白癬治療薬が導入されたことから、改訂が必要となった。

皮膚真菌症診療ガイドライン 2019 の特徴

新しいガイドラインの特徴は、現在のガイドラインの標準形式となっている clinical question 形式が導入されたことです。皮膚真菌症の治療について、clinical question (CQ)が設定され、それぞれの質問に対してエビデンスレベルと推奨度が示されています。

ガイドラインを参照すると、clinical question が提示され、その下に治療法の推奨度、さらに、なぜ、この推奨度となったのか、根拠となる説明文が掲載されています。

そして、最後に clinical question の回答を作成する際に引用した文献のリストと、その論文のエビデンスレベルが掲載されています。

「皮膚真菌症診療ガイドライン 2019」には、各真菌症の詳しい解説、具体的な検査方法や治療法、さらに、最近、分子生物学的手法の導入により、名称が変更となった真菌名について解説されています。皮膚真菌症に対する日常診療で、疑問点や不明な点があるときには、このガイドラインを参照されると有用な情報が得られると思います。

角化型足白癬の定義

次に私がガイドライン改訂委員会に出席しながら学んだこと、新たに得た知識などについて述べたいと思います。

まず、角化型足白癬の定義について、お話しします。

従来から、角化型足白癬は、足蹠から足趾全面にわたる、びまん性の角質増殖と落屑性紅斑を形成する、慢性に経過して季節的消長を欠く、爪白癬をしばしば合併する、原因菌が *T. rubrum* に限られる、という特徴をもつ症例に限定されていました。びまん性の角化が重要であり、小水疱型足白癬で、小水疱の出没を繰り返すうちに、角質増殖をきたす症例は、限局性の病変であるので、除外するとされてきました。

皮膚真菌症診療ガイドライン2019

足白癬

CQ1 足白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度: A

推奨文: 足白癬に外用抗真菌薬を用いた外用療法を行うよう強く勧める。

解説: 足白癬に対する外用抗真菌薬の有用性について、1件のシステマティックレビューと67件のRCTが報告されている。(以下略)

文献

1) Crawford F, Hollis S: Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot, Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18;(3):CD001434.(**レベルI**)

2) Jarratt M, Jones T, Adelglass J, et al: Efficacy and safety of once-daily luliconazole 1% cream in patients ≥ 12 years of age with interdigital tinea pedis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study, J Drugs Dermatol 2014;13:838-846.(**レベルII**)

角化型足白癬の定義

角質増殖型

足蹠から足趾全面にわたるびまん性の角質増殖と落屑性紅斑を形成する。

慢性に経過して症状の季節的変動がない。

爪白癬をしばしば合併する。

原因菌が *T. rubrum* による症例の限定する。

※小水疱型でも小水疱の出没を繰り返すうちに角質増殖をきたすことはあるが、限局性の病変であつて、このような症例は除外する。



しかし、比留間や小川らは、角質増殖型足白癬をこのように厳密に定義すると、実際の日常診療では経験することは極めて稀となり、臨床病型としては、あまり存在価値がなくなってしまうと指摘しています。従って、軽度の角化を伴う足白癬を、非炎症性落屑・角化型と分類し、従来の角質増殖型を広義に解釈すべきであると、提唱しています。

また、河井らは角化型足白癬を真性角質増殖型、準角質増殖型、部分角質増殖型の3つの病型に分類しています。真性角質増殖型は診断時に角質増殖のみであり、病変が3年間以上続いており、過去3年間に趾間病変、あるいは趾腹、足底などに小水疱を認めず、痒みもない病型としています。これは、以前から角質増殖型足白癬と診断されている狭義の病型と考えられます。

準角質増殖型は、診断時には角質増殖のみですが、過去3年間に趾間病変、あるいは趾腹、足底などに小水疱を認め、痒みを伴ったことがあるもの。すなわち、趾間型や小水疱型が慢性化し、角化した病型と考えられます。

部分角質増殖型は診断時、角質増殖の他に趾間病変もしくは、小水疱が存在し、瘙痒を伴う症例で、趾間型や小水疱型の白癬の一部が角化した病型です。

このように、皮膚真菌症を専門とする皮膚科医の中でも、角化型足白癬の捉え方が異なることがわかります。どの分類が良いか、判断するのは難しいですが、ガイドラインの足白癬に対する内服療法の clinical question を参照すると、外用抗真菌薬で難治な病型に対して、内服療法を行うように推奨されています。現在、我々皮膚科医が処方する、外用抗真菌薬は皮膚糸状菌に対する抗真菌活性が高く、部分的に角化をきたしている症例でも外用薬で治療が可能です。このことを考慮すると、角化型足白癬はもっとも厳密な定義による、足底全体がびまん性に角化し、慢性に経過する病変とするのが妥当かもしれません。

角化型足白癬の定義

真性角質増殖型

診断時角質増殖のみ認め、3年間以上続いている。過去3年間に趾間病変、あるいは趾腹、足底等に小水疱を認めず痒みもないもの。

準角質増殖型

診断時角質増殖のみ認めるが、過去3年間に趾間病変、あるいは趾腹、足底等に小水疱を認め痒みもあったことがあるもの。

部分角質増殖型

診断時角質増殖の他に趾間病変、あるいは趾腹、足底等に小水疱を認め痒みがあるもので、さらに①角質増殖型と趾間型、②角質増殖型と小水疱、③角質増殖型と趾間型と小水疱型に分類できるもの。

河井正晶他、日皮会誌:110, 47-50, 2000

角化型足白癬の定義

CQ2 足白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度: A

角化型など外用抗真菌薬で難治な病型や、高度なびらんや浸軟、接触皮膚炎、感染を合併するなど外用抗真菌薬が適さない場合にテルビナフィンまたはイトラコナゾールいずれかの経口抗真菌薬の内服療法を強く勧める。

頭部白癬に対する外用薬のエビデンス

次に頭部白癬に対する外用薬のエビデンスについて述べたいと思います。「皮膚真菌症診療ガイドライン 2019」では、頭部白癬に抗真菌薬の内服は有用か、という clinical question が設定されていますが、外用薬による治療についての clinical question はなく、ガイドラインの総論でも、外用薬による頭部白癬の治療についての記載はありません。一方、2009 年度版の真菌症ガイドラインでは、外用抗真菌薬は、頭部白癬を悪化させることがあるので、例えば頭部浅在性白癬であっても治療の原則は経口抗真菌薬の内服である、との記述がみられます。しかし、この記述に引用文献はなく、頭部白癬に対する外用薬のエビデンスがどの程度あるのか、調べてみました。

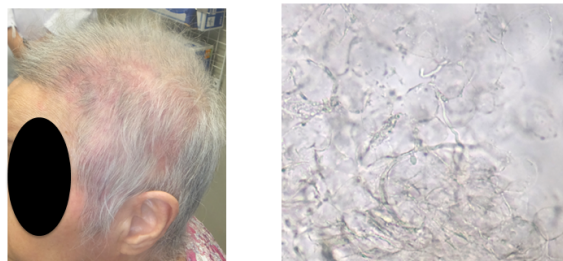
日本の皮膚真菌症の専門書を参照すると、内服と外用を併用した方が良いという説と、外用は局所を湿潤させるため、やめた方が良いという説があると、記載されています。しかし、この根拠となる論文を読んでも、臨床研究に基づく結果は存在しませんでした。

英国の頭部白癬のガイドラインでは、例外的に少数の頭部白癬の症例では、外用薬で改善するかもしれないが、外用薬のみによる治療は推奨されないと掲載されています。しかし、この根拠となる論文を調べると、頭部白癬に対する外用薬と内服薬を比較した臨床研究は行われていないとの記載がありました。

また、コクランライブラリーを調べると、頭部白癬の治療には、外用薬は内服薬の補助としてのみ、使用されるべきであると記載されていました。しかし、この根拠となる論文を調べても、やはり、この結論は、臨床研究の結果から導き出されたものではありませんでした。

一方、金沢医科大学の竹田らは、2011 年に頭部白癬 23 例の症例集積研究を行い、日本皮膚科学会雑誌に発表しています。この論文には、外用剤が使用されていた 15 例では経過中、悪化やケルスス禿瘡への移行がみられた例はなかったとの記載が存在します。

頭部白癬に対する外用薬のエビデンス



CQ10 頭部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か
推奨度: A
推奨文: 頭部白癬に抗真菌薬による内服療法は行うよう強く勧める。

しかし、頭部白癬に対する外用薬の投与については記載がない。

頭部白癬に対する外用薬のエビデンス

本邦では、毛外の菌要素に直接作用するので内服との併用は行った方が治りが早いとする説と、外用薬の刺激でCelsus禿瘡に移行、あるいは湿潤させ、排膿の妨げになるとする説がある。

渡邊昌平: 頭部白癬、誤診されやすい皮膚真菌症: 金原出版, 1992

松田哲男: 感染性脱毛、MB Derma, 1992: 45-52

頭部白癬の症例集積研究

外用剤が使用されていた15例では経過中、悪化やケルスス禿瘡への移行がみられた例はなかった。

竹田公信他、日皮会誌 121, 1057-1061, 2011

我々も、9カ月の女兒に発症した *Microsporum gypseum*、現在は *Nannizzia gypsea* と命名方法が変わりましたが、この真菌による頭部白癬が、ブテナフインの1ヵ月間の外用のみで、治癒した症例を経験しました。

以上のように、頭部白癬に対して、外用抗真菌薬を使用して良いというエビデンスはありませんが、一方で、外用薬は使用しない方が良いという、明確な根拠も無いようです。

頭部白癬は、海外ではケルスス禿瘡と浅在性頭部白癬が明確に分けられていませんが、本邦では、ケルスス禿瘡と頭部浅在性白癬に分類しています。ケルスス禿瘡のように局所が浸潤している場合には、外用薬の併用は行わない方が良いと思われませんが、頭部浅在性白癬の初期で病変が小さく、毛幹に真菌が侵入しない状況では、外用抗真菌薬で加療できる可能性があると思われれます。

本日のお話が、先生方の明日からの診療のお役に立てば幸いです。

抗真菌薬外用で治癒した乳児の頭部白癬



9ヵ月、女兒に発症した *Microsporum gypseum* (*Nannizzia gypsea*) による頭部白癬。ブテナフインの外用1ヵ月にて皮疹は治癒した。

神崎 綾乃他、皮膚臨床, 2096-2097, 2015