

# マルホ皮膚科セミナー

2020年2月17日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑭ 教育講演42-3

「疣贅の治療—物理的、化学的治療法—」

聖母病院  
皮膚科部長 小林 里実

## はじめに

尋常性疣贅診療ガイドライン2019が作成されました。疣贅は皮膚科において最もcommonな疾患の1つであり、治療の王道として液体窒素凍結療法が行われています。しかし実は、液体窒素療法のみでは十分に治療できない尋常性疣贅のタイプがあり、その代表的なものに足底疣贅があると聞くと驚かれる

かもしれません。3か月治療しても効果が得られない場合、他にどのような治療選択肢があるのか、推奨度のめやすを示したのがこのガイドラインです。推奨度は、有効性のみならず、安全性や保険適応、入手のしやすさなどが考慮されています。

## 液体窒素凍結療法

推奨度Aには、液体窒素療法とサリチル酸外用があります。2012年に川島が行ったウイルス性疣贅の治療実態調査で、尋常性疣贅治療の第一選択は、顔面、手指、爪周囲、足底

尋常性疣贅診療ガイドライン2019		尋常性疣贅の治療と推奨度	
<p>A 行うよう強く勧められる B 行うよう勧められる C1 行うことを考慮しても良いが十分な根拠がない C2 根拠がなく勧められない</p>			
物理的治療法	推奨度	薬理的治療法	推奨度
液体窒素凍結療法	A	活性化ビタミンD3外用	C1
電気凝固	B	プレオマイシン局所注入療法	C1
レーザー	B	5-FU外用	C1
外科的切除	C1	ポドフィリン外用	C2
光線力学的療法	C1	レチノイド外用	C1
いぼ剥ぎ法	C1	レチノイド内服	C1
超音波メス	C1	免疫学的治療法	
化学的治療法		ヨクイニンエキス内服	B
サリチル酸外用	A	接触免疫療法	B
モノトトリクロル酢酸	C1	イミキモド外用	C1
グルタルアルデヒド外用	C1-2	シメチジン内服	C1
フェノール外用	C1	インターフェロン局所注入療法	C2
		その他	
		プラセボ効果	C2
		暗示療法	C2

尋常性疣贅診療ガイドライン2019 日皮会誌129(4)

の部位に関わらず、液体窒素凍結療法が圧倒的多数を占めました。ところが、効果の満足度となると、爪周囲や足底の疣贅においては、非常に不満、やや不満と回答したのが、実に3/4~4/5にのぼります。

海外でも、ランダム化試験における液体窒素凍結療法の有効率は0~69%と一定しません。2014年の英国のガイドラインでは、液体窒素凍結療法の推奨度はAからBへ降格改訂されました。この背景のひとつに、液体窒素凍結療法が手加減で行われる治療であるため、効果が一定しないという点があります。液体窒素凍結療法の強度を規定する要素として、凍結時間の長さ、凍結範囲、凍結回数、解凍時間、治療間隔があります。勿論、これらは部位や年齢、病型によって調節が必要です。

さて、液体窒素凍結療法の作用機序として2つ挙げられています。1つは、 $-196^{\circ}\text{C}$ の低温によりヒト乳頭腫ウイルス（HPV）に感染した細胞ごと壊死に至らしめるという機序です。凍結と解凍をくり返すことにより、HPV感染により形成された良性腫瘍である疣贅が壊死に陥るのです。もう1つは、局所に炎症をおこすことにより、HPVに感染した表皮細胞に対する細胞性免疫を誘導するというものです。難治であった疣贅が急に消えてしまうことがあり、細胞性免疫の作用が推測されますが、こちらについては予測困難であり、明確な機序は不明です。どちらの作用をねらって施術をするかにより、強度の違いが生じると推測されます。

ランダム化試験の報告を解析すると、液体窒素凍結療法の有効性を検討した試験は21試験あり、そのうち、無治療群を対照においた無作為化試験は3報あります。全体ではリスク比が1.45と、液体窒素凍結療法は有効といえますが、足底疣贅110例で解析すると、リスク比0.90と、有効とはいえません。

凍結強度に関する試験は4試験あり、2分 vs 15秒、20~30秒 vs 10~15秒、凍結回数が2回 vs 1回などで比較しています。その結果、いずれの試験でも high-intensity regimen、すなわち、組織壊死をねらって強めに凍結した群で有効性が高いという結果でした。ただ、2分の凍結時間はかなり強いと思われ、水疱化や疼痛といった有害事象がみられていますので、加減が必要です。Kwokらのシステマティックレビューにおける解析でも、592例を検討し、aggressive vs gentleの比較ではリスク比1.90でaggressiveな凍結の方が有効であると結論しています。英国やカナダのウイルス性疣贅治療ガイドラインでも同様に、強めの施術を推奨しています。

次に、治療間隔です。1週 vs 2週 vs 3週、2週 vs 3週 vs 4週などの比較試験が行われており、1~3週では有効性に有意な差は認められませんが、4週では有効性が劣ったとする報告があります。Kwokらの解析でも、2~3週までの間隔が推奨されています。エキスパートにより、1~2週間隔が望ましいとの意見もあります。

有効な凍結強度を用いて施行されたのが、2010年のBrugginkらによる液体窒素凍結療法 vs サリチル酸外用 vs 無治療の無作為化試験です。凍結方法として、疣贅の周囲に2mmのhaloを形成するまで凍結し、凍結—解凍を3回繰り返す、これを2週間ごとに行うと規定しています。さらに、13週で一旦評価し、効果不十分例を無作為に再割り



付けし、26週での効果を評価しています。その結果、尋常性疣贅の典型例(common wart)では、無治療群と比べて液体窒素凍結療法群でリスク比6.17と高い効果を示し、足底疣贅においてもリスク比1.31と有効性が得られました。しかし、足底疣贅におけるサリチル酸外用群との比較では、リスク比0.91と、液体窒素凍結療法群の有効性はやはり劣っており、足底疣贅で十分な治療効果が得られない場合に、漫然と液体窒素凍結療法のみを継続するべきではないといえます。

### 尋常性疣贅の臨床型

ここで、尋常性疣贅の臨床型について整理します。尋常性疣贅はみな、HPV 2a / 27 / 57による感染症ですが、典型例と呼ばれるのは表面粗造な類円形の角化性結節を示すタイプです。他はみな非典型例であり、足底疣贅もこれに属します。HPVの感染部位によって臨床型が異なり、足底に生じる

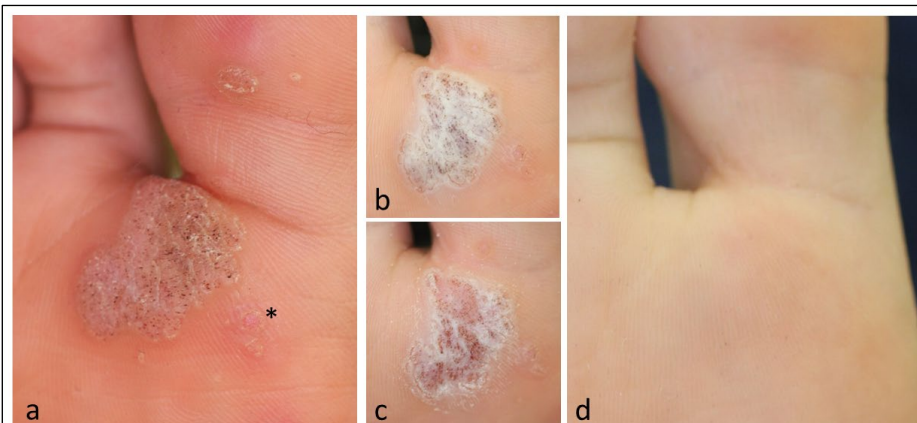
尋常性疣贅の病型		HPV 2a/27/57感染症
<b>典型例</b> common warts ( <i>Verruca vulgaris</i> )		表面粗造な類円形の結節を呈する 手足、四肢
<b>非典型例</b>		
指／糸状疣贅 digitate/filiform warts		顔面、頸部で外方向性に増殖するすぼめた指や糸状に見える
足底疣贅 plantar warts ( <i>Verruca plantaris</i> )		足底に生じ外方向性増殖が乏しく、表面粗造な角化性局面を呈する
モザイク疣贅 mosaic warts		足底疣贅で個疹が融合し敷石状となった状態
爪囲疣贅 periungual warts		爪周囲に生じる難治性疣贅
爪甲下疣贅 subungual warts		爪甲下から塊状に隆起する
ドーナツ疣贅 (signet ring verruca)		環状を呈する疣贅。再発例としてみられる

尋常性疣贅診療ガイドラインより抜粋

と外方向への増殖は乏しくなり、角化性局面を呈し、難治性となります。個疹が融合して敷石状となったものはモザイク疣贅と呼ばれ、さらに難治です。逆に、顔面、頸部では外方向への増殖が主体で、すぼめた指やつの形の形状を呈するものは指／糸状疣贅と呼ばれ、液体窒素凍結療法の好適応です。爪の周囲や下に感染、増殖するものは爪囲疣贅、爪甲下疣贅と呼ばれ、凍結療法による疼痛も強く、しかも難治性です。液体窒素凍結療法の副作用として、水疱化やそれによるドーナツ疣贅の形成のほか、疼痛も認識すべき副作用です。

## サリチル酸外用療法

もう一つの推奨度 A の治療として、サリチル酸外用があります。海外では、30～50%のサリチル酸軟膏や10～26%のサリチル酸ペイントが市販されており、角層を削って外用し、密封します。本邦で入手できる5～10%サリチル酸では、難治性の足底疣贅や爪囲、爪甲下疣贅の多くに



足底疣贅(モザイク疣贅)に対するサリチル酸外用療法

a. 足底では表面粗造な角化性局面を呈する。近医で液体窒素療法を受けたが増大した例。局面内に微小血管を形成した点状血管が多数みられ、周囲に衛星病巣が複数ある。衛星病巣の一部は皮丘に一致している(\*)。  
b. 角質を削りながら30%サリチル酸マクロゴールODT 2週目。 c. 角質除去のデモンストレーション  
d. 12週で治癒。1年後再発なし。

は効果不十分です。他に50%サリチル酸絆創膏がありますが、使用法にコツを要し、胼胝や鶏眼の治療のように貼りっぱなしにすると、周囲の角質まで浸軟し、疣贅が拡大してしまう例を経験します。サリチル酸絆創膏の場合は疣贅より少し小さめに貼付し、入浴時にはがし、削りながら毎日貼りかえる、確実に固定するなどが必要で、運動などで大量に汗をかいたりこすれたりする症例には向きません。

英国のガイドラインでは、角層を除去したのちに、15～26%のサリチル酸ペイントでODTをする、顔面では2%に希釈したクリームを用いる、効果が出にくい足底疣贅では液体窒素凍結療法と併用するなどの工夫をするとの記載があります。サリチル酸外用は、本邦では絆創膏以外の製剤がなく、自家調剤などとなりますが、どの無作為化試験でも有効性が高く、疼痛のない治療であり、患者のQOL改善にも寄与すると考えられるため、推奨度Aとなります。実際に、30%サリチル酸マクロゴールのODTを行ったところ、液体窒素凍結療法のみでは前医でも当院でも効果が得られなかった例で順調に改善し、12週で治癒に至り、痛みのない治療は患者の満足度も大きいものでした。

## その他の治療法

推奨度Bの治療には、電気凝固、レーザー、ヨクイニンエキス内服、接触免疫療法があります。電気メスによる電気凝固は保険適応があり、機器も多くの施設に備わっており、無作為化試験でも消失率が高いと報告されています。電気凝固の場合は、HPVが存在する角化結節のやや外側まで焼灼することで、再発を少なくすることができます。

レーザーには、炭酸ガスレーザー、Nd:YAGレーザー、ロングパルスダイレーザー(PDLレーザー)があります。各々、複数のコホート研究でおおよそ50～90%以上の有効性が示されています。

ヨクイニンエキス内服は本邦などアジアに特有の治療ですが、保険適応があり、安全性

が高く、併用療法としても利用できます。

最近注意したいのは、通信販売でヨクイニンエキス含有クリームが入手でき、それを外用して感作される場合があるということです。内服にて即時型アレルギーを来した例を経験しています。

接触免疫療法は保険適応がなく、インフォームドコンセントが必要ですが、DNCB、DPCP、SADBEなどが用いられています。

ガイドラインでは、推奨度C1の治療を多く挙げています。これは、決定打のない難治性の疣贅に対し、各先生方が安全に実施できる治療選択肢を多く残すよう目指したためです。手足に著明な角化を呈する多発性かつ難治性の例ではレチノイド内服、小児例でシメチジン内服が奏効することがあります。また、抗癌剤のブレオマイシン局所注入も激痛を伴うものの効果が高い治療です。イミキモドODT療法も有効なことがあります。

大事なのは、効果不十分な治療を漫然と行わず、3か月ごとに治療を見直すことです。アルゴリズムは参考例であり、各先生方が安全に行える治療を組み合わせる、可能な選択肢を増やすなど、common diseaseの治療もこの機会に見直していただけたらと思います。