

皮膚真菌症診療ガイドライン 2025

日本皮膚科学会・日本医真菌学会合同皮膚真菌症診療ガイドライン策定委員会

福田知雄¹⁾ 原田和俊²⁾ 五十棲健³⁾ 小川祐美⁴⁾ 金子健彦⁵⁾ 北見由季⁶⁾
木村有太子⁴⁾ 楠原正洋⁷⁾ 佐藤俊樹⁸⁾ 佐藤友隆⁹⁾ 下山陽也¹⁰⁾ 竹田公信¹¹⁾
竹中 基¹²⁾ 田邊 洋¹³⁾ 辻 学¹⁴⁾ 常深祐一郎¹⁵⁾ 中村かおり¹⁶⁾ 野口博光¹⁷⁾
畑 康樹¹⁸⁾ 福山國太郎¹⁹⁾ 松田哲男²⁰⁾ 丸山隆児²¹⁾ 望月 隆¹¹⁾

皮膚真菌症診療ガイドラインの概要

1. 背景と目的

白癬をはじめとする皮膚真菌症は、日常診療においてよく遭遇するありふれた疾患である。本邦における足白癬は人口の約13.7%、爪白癬は約7.9%の頻度と推計されている¹⁾。その診断と治療方法は皮膚科診療の基本をなすものであるが、近年、皮膚真菌症の基礎および臨床を研究対象とする皮膚科医が激減し、その診断と治療方法に関する教育と伝承も困難になりつつある。

そのような状況のなかで、「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」は2009年に日本皮膚科学会誌に発表された²⁾。この初版では皮膚真菌症の診断・治療についてガイドライン委員の専門家意見が述べられており、エビデンスレベルが検討されていなかった。そこで「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019」では、

一般的なガイドラインと同様に、治療についてはclinical question (CQ)を設定し、それぞれの質問に対してエビデンスレベルと推奨度を決定した(表1)。疾患概念、診断、治療総論については、初版に比較して記載を必要最低限にし、皮膚真菌症の治療についてはエビデンスレベルが必ずしも高くないものが多いため、エビデンスレベルが低いものは治療総論に残し、できるだけエビデンスレベルが高いものを選びCQを設定し、推奨度を決定した³⁾。

「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019」の改訂から5年が経過し、新規の真菌検査キットの上市、経口抗真菌薬治療のエビデンスの蓄積、経口抗真菌薬に対する耐性株の出現、皮膚真菌症の最新疫学調査報告などがあり、皮膚真菌症診療ガイドラインを再改訂する必要性が高まったと判断し、日本皮膚科学会、日本医真菌学会合同の皮膚真菌症診療ガイドライン策定委員会を立ち上げた。今回の改訂では、「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019」をたたき台とし、そこに可能な限り新しい情報を盛り込む形で改訂を行った。

2. 診療ガイドラインの作成手順

「皮膚真菌症診療ガイドライン2025」の作成は、前回同様、日本皮膚科学会と日本医真菌学会の共同事業とした。委員の選出は、日本皮膚科学会会員でもある日本医真菌学会役員がコアメンバーとなり、若手会員を追加して委員とした。委員構成については日本皮膚科学会と日本医真菌学会から承認を得て2024年6月から改訂作業に着手した。改訂作業に関わる旅費、会合費などの支出に対し、日本皮膚科学会からの経済的支援を受けた。会合では、まず「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019」をたたき台とすることの了承を策定委員全員から得た上で、新しく追加する情報と項目について議論した。追加情報と項目が決まった

- 1) 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科 (委員長)
- 2) 東京医科大学皮膚科学分野 (副委員長)
- 3) 東京警察病院皮膚科
- 4) 順天堂大学医学部皮膚科
- 5) 和洋女子大学学長
- 6) 牧田総合病院皮膚科
- 7) 楠原皮膚科医院
- 8) さとう皮膚科クリニック
- 9) 帝京大学ちば総合医療センター皮膚科
- 10) みぞのくち南口皮ふのクリニック
- 11) 金沢医科大学皮膚科
- 12) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学
- 13) 天理よろづ相談所病院皮膚科
- 14) 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター
- 15) 埼玉医科大学皮膚科
- 16) 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科 (事務局)
- 17) のぐち皮ふ科
- 18) 神奈川はた皮膚科クリニック
- 19) 関西ろうさい病院皮膚科
- 20) 松田ひふ科医院
- 21) まるやま皮膚科クリニック

表 1 Clinical question と推奨度

CQ No.	Clinical question	推奨度
CQ1	足白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ2	足白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ3	爪白癬にエフィナコナゾール爪外用液は有用か	B
CQ4	爪白癬にルリコナゾール爪外用液は有用か	B
CQ5	爪白癬にテルビナフィンの内服は有用か	A
CQ6	爪白癬にイトラコナゾールの内服は有用か	B
CQ7	爪白癬にホスラブコナゾールの内服は有用か	A
CQ8	体部/股部白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ9	体部/股部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ10	頭部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ11	<i>Trichophyton tonsurans</i> 感染症に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ12	<i>Trichophyton tonsurans</i> 感染症に抗真菌薬による外用療法は有用か	B
CQ13	皮膚カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ14	皮膚カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か	B
CQ15	口腔カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ16	口腔カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ17	外陰腔カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ18	外陰腔カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ19	癬風に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ20	癬風に抗真菌薬による内服療法は有用か	A
CQ21	マラセチア毛包炎に対し抗真菌薬による治療は有用か	A

A：行うよう強く勧める B：行うよう勧める
C1：行ってもよい C2：行わないほうがよい
D：行うべきではない

後、役割分担を決定した。策定委員の多くが前回の策定委員の再任であったため、前回担当した項目に関しては基本的には同じ委員の担当とした。複数回の会合を通じて意見の集約を図り、策定委員会として統一見解をまとめた。最終的に日本皮膚科学会代議員による外部評価（パブリックコメント）を受けた。

3. 資金提供者、利益相反

このガイドラインの作成に要した費用は、すべて日本皮膚科学会が負担した。このガイドラインで取り上げた薬剤や治療法に関連して、日本皮膚科学会が定める過去3年間のCOIのうち基準を超えたものは以下の通りである。福田知雄はアッヴィ合同会社、エーザイ（株）、佐藤製薬（株）、武田薬品工業（株）、日本イーライリリー（株）、CSL ベーリング（株）から、原田和俊はエーザイ（株）、科研製薬（株）、佐藤製薬（株）、サンファーマ（株）、日本イーライリリー（株）、ファイザー（株）、マルホ（株）から、常深祐一郎はアッヴィ合同会社、エーザイ（株）、大塚製薬（株）、科研製薬（株）、協和キリン（株）、佐藤製薬（株）、サノフィ（株）、沢井製薬（株）、サンファーマ（株）、鳥居薬品（株）、日本イーライリリー（株）、ファイザー

（株）、マルホ（株）、ヤンセンファーマ（株）、ユーシービージャパン（株）から、木村有太子はエーザイ（株）、科研製薬（株）、佐藤製薬（株）、（株）ジェイメック、マルホ（株）から、佐藤友隆は（株）IDD、サンファーマ（株）、東和薬品（株）から、下山陽也は科研製薬（株）、佐藤製薬（株）から、辻 学は大塚製薬（株）、鳥居薬品（株）、レオファーマ（株）から、松田哲男は佐藤製薬（株）から、それぞれ講演料を受領した。原田和俊はアッヴィ合同会社、アムジェン（株）、IQVIA サービシズジャパン合同会社、協和キリン（株）、サノフィ（株）、（株）資生堂、日本イーライリリー（株）、ファイザー（株）、Fortrea Japan（株）、プリストルマイヤーズスクイブ（株）、マルホ（株）から研究費の提供を受けた。福田知雄はマルホ・高木皮膚科学振興財団から、原田和俊はアッヴィ合同会社、エーザイ（株）、協和キリン（株）、サンファーマ（株）、大鵬薬品工業（株）、鳥居薬品（株）、マルホ（株）、上尾中央総合病院、新座志木中央総合病院、戸田中央総合病院から奨学寄付金の提供を受けた。松田哲男は（株）ケイセイから役員報酬を受領した。これ以外に各委員はガイドライン作成にあたって、明らかにすべき利益相反はなかった。委員が特定薬剤や治療法の開発に関与した場

合や COI がある場合には、当該治療の担当から外れ、推奨度判定にも関与しなかった。具体的には、CQ3 では原田和俊、木村有太子、下山陽也、常深祐一郎が、CQ4 では福田知雄、原田和俊、木村有太子、下山陽也、常深祐一郎、松田哲男が、CQ5 では原田和俊、佐藤友隆、常深祐一郎が、CQ6 では原田和俊、木村有太子、下山陽也、常深祐一郎が、CQ7 では福田知雄、原田和俊、木村有太子、下山陽也、常深祐一郎、松田哲男が、当該治療の担当から外れ、推奨度判定にも関与しなかった。推奨度の判定において異論は出ず、CQ の項目の推奨度は全て、判定に参加した策定委員全員一致で決定した。

4. エビデンスの収集

使用したデータベースは Medline, PubMed, CIRUSSCOPUS, 医学中央雑誌 Web, Cochrane database systemic review と個々の委員が集積した論文である。データベースは 2024 年 12 月までに検索可能であった文献を収集したが、その後出版された重要な論文は適宜引用可とし、最新の重要な文献は適宜追加できるようにした。採択基準はランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先した。これらの高い水準の根拠が収集できない場合には、非ランダム化比較試験や症例集積研究も参考にした。基礎的研究や動物実験の文献は採用しなかった。

5. エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

GRADE 分類を参考にしつつ、日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版」⁴⁾で採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準に準拠した。

5.1 エビデンスのレベル分類

- I: システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II: 1 つ以上のランダム化比較試験 (RCT, Randomized Controlled Trial)
- III: 非ランダム化比較試験
- IV: 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V: 記述研究 (症例報告や症例集積研究)
- VI: 専門委員会や専門家個人の意見

5.2 推奨度の分類

- A. 行うよう強く勧める
(少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは

- 良質のレベル II のエビデンスがあること)
- B. 行うよう勧める
(少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III, あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
- C1. 行ってもよい
(質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI のエビデンスがある)
- C2. 行わないほうがよい
(有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
- D. 行うべきではない
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

ただし、本文中の推奨度が必ずしも上記の判断基準に一致しないものがある。その理由は、国際的にもエビデンスが不足している分野では、委員会のコンセンサスに基づき推奨度を決定した項目があるからである。また、当該分野の海外の診療ガイドラインは RCT に準ずるものとして参考にした。

6. 公開方法

このガイドラインは、日本皮膚科学会ホームページ上に公開するとともに日本皮膚科学会雑誌に発表する予定である。

7. ガイドラインの改訂

このガイドラインは第 3 版であるが、今後とも定期的に改訂していく予定である。

8. 免責事項

この診療ガイドラインは臨床皮膚科医の視点に立って、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。診療ガイドラインは個々の症例に応じて柔軟に使用するものであって、医師の裁量権を規制し治療方針を限定するものではない。そのため、このガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から大きく逸脱するものであって、ガイドライン委員会としては容認できない。

この診療ガイドラインでは、保険診療上認められていない治療法や治療薬であっても、すでに本邦や海外において医学的根拠のある場合には取り上げ、推奨度も書き加えた。保険適用外使用についても記載した。ガイドラインとは医学的根拠に基づく記載であり、保

険診療の手引き書ではないからである。しかし、保険適用外治療や標準的な用量を超える治療は、各医療機関の承認や、患者あるいは家族のインフォームド・コンセントが前提となる。

第1章 疾患概念と診断・治療の原則

1. 表在性皮膚真菌症

菌の寄生が角層、毛、爪など皮膚の表面や、口腔や外陰部の粘膜など体表に限られるものをいう。本邦の代表的な表在性皮膚真菌症は皮膚糸状菌症（ほぼ全例が白癬，ごくわずかの黄癬，渦状癬を含む）、皮膚・粘膜カンジダ症、マラセチア症である。爪では皮膚糸状菌（白癬菌）による爪白癬のほか、*Candida* 属やそれ以外の真菌による爪病変が時に経験され、これらを合わせて爪真菌症と言う。まれに黒色真菌による黒癬が報告される。

皮膚真菌症の有病率は、日本臨床皮膚科医会主導の、足の疾患以外で皮膚科を受診した患者の足の検診結果が参考になる。本邦における足白癬・爪白癬の潜在罹患率調査を Japan Foot Week 研究会が2000年と2006年に実施し、足白癬以外の理由で受診した患者の足の調査を行った結果、2000年には19.6%（1,723人/8,804人）、2006年には24.1%（1,191人/4,932人）に足白癬あるいは爪白癬が認められた^{5,6)}。さらに日本臨床皮膚科医会で2007年に実施した「足白癬・爪白癬の実態と潜在罹患率の大規模疫学調査（Foot Check 2007）」において参加者34,730人のうち足の病変のあった人が15,200人、そのうち白癬患者は8,589人で、足白癬が7,521人、爪白癬が3,474人であった。即ち、2007年現在で本邦の足白癬・爪白癬潜在罹患率は足白癬なし爪白癬24.7%、足白癬21.6%、爪白癬10.0%で、日本人の5人に1人が足白癬、10人に1人が爪白癬に罹患していると推測された⁷⁾。

それから16年が経過し、その間に新たな爪白癬治療外用薬や経口抗真菌薬が承認され、足白癬・爪白癬に関する啓発活動も行われてきた。16年ぶりに日本臨床皮膚科医会主導の足白癬・爪白癬の潜在罹患率調査（Foot Check 2023）が行われ、足白癬13.7%（男性18.9%、女性9.6%）、爪白癬7.9%（男性11.6%、女性5.8%）で、現在は日本人の7人に1人が足白癬、13人に1人が爪白癬に罹患していると推測される結果が確認され¹⁾、Foot Check 2007と比べ減少していた。これは、一つには、新規抗真菌薬の治療効果により、治癒

した患者が増え、潜在罹患率が減少した可能性が考えられる。一方で、Foot Check 2023で足または爪に白癬の症状が疑われた患者の割合はFoot Check 2007とほぼ一致しており、Foot Check 2023の調査の方が白癬の確定診断の条件が厳しかったために（原則、確定診断のためには直接鏡検陽性の確認を必須とした。直接鏡検の施行率がFoot Check 2007では79.2%に対し、Foot Check 2023は98.8%）、白癬の潜在が確定した患者割合が減った可能性もあるのではないかと考える。

これとは別に、日本医真菌学会皮膚真菌症疫学委員会により1991年から5年ごとに全国調査が行われており、この報告から本邦における皮膚真菌症の動向と実態を知ることができる。直近2021年の調査⁸⁾では、皮膚真菌症患者は皮膚科を受診した新規外来患者の10.0%（9,442人）におよび、その99.9%が表在性皮膚真菌症で、86.3%が皮膚糸状菌症、8.4%が皮膚・粘膜カンジダ症、5.1%がマラセチア症であった。深在性真菌症は9,442人中11人（0.1%）のみであった。皮膚糸状菌症の内訳は、足白癬51.5%、爪白癬33.3%、体部白癬8.3%、股部白癬4.9%、手白癬1.5%、頭部白癬・ケルスス禿瘡0.6%と、足白癬と爪白癬が85%弱を占め、他の病型は少数であった。前回（2016年）調査⁹⁾と比べ、足白癬の患者割合が57.4%から51.5%に減少していた一方で、爪白癬の患者割合は28.3%から33.3%に増加していた。本邦では欧米に比べ足白癬・爪白癬の性差が少なく、ともに男女比は1.3:1であった。足白癬・爪白癬の患者数はともに70歳代にピークがみられ、高齢化社会に伴い80代以上の患者数が増加しており、80代以上の足白癬患者は12.1%から16.7%に、80代以上の爪白癬患者は17.6%から21.9%へ増加していた。一方、頭部白癬・ケルスス禿瘡は若年者が多く、約40%を10代以下の患者が占めていた。

本邦での皮膚糸状菌症の起因菌は *Trichophyton rubrum* と *T. interdigitale* が多数を占め、真菌培養で同定された皮膚糸状菌症の原因菌の90%以上はこの2菌種が、特に足白癬と爪白癬ではこの2菌種が98%以上と大多数を占めていた。一方、体部白癬と頭部白癬では1990年代からのペットブームにより台頭してきた *Microsporum canis* と、2000年代から格闘技選手間で流行し台頭してきた *T. tonsurans* の割合が高く、この2菌種が多くを占めていた。

皮膚・粘膜カンジダ症は男女比1:1.3と女性にやや多い傾向がみられた。病型は高齢者のおむつカンジダ

23%, カンジダ性間擦疹 21%, カンジダ性指（趾）間びらん症 11.3%, 外陰腔カンジダ症 10.5% の順に多かった。カンジダは全ての病型で男性の比率が高かった。白癬は異なり、病型により男女比が大きく変化していた。特に指（趾）間びらん症（男女比 1:2.1）、カンジダ性爪囲爪炎（同 1:3.1）、爪カンジダ症（同 1:2.1）と、手のカンジダ症では女性比率が男性を大きく上回っており、原因として、依然として女性が炊事や洗濯など水回りの家事を担う割合が高いことによる影響があるものと考えられた。

マラセチア感染症は癬風とマラセチア毛包炎の 2 病型ともに男性が多く、10 代から 40 代にかけての患者数が多かった。

1.1 手・足白癬

定義・症状：手および足白癬は手掌、足底、指趾腹および指趾間の毛のない部分に生じた白癬菌（正確には皮膚糸状菌）感染症をいう。手・足白癬は、1) 指（趾）間型、2) 小水疱汗疱型、3) 角化型の 3 つの臨床型に分けられる。白癬菌は湿度が高く皮膚が柔らかい指趾間から角層に侵入する。指（趾）間型では、紅斑、浸軟、鱗屑が同部位に限局する。菌が指趾間から指趾腹や掌蹠に寄生領域を拡げると、水疱や汗疱状の鱗屑がみられる小水疱汗疱型に移行する。この時期は急性炎症により痒みが強く、id 反応による白癬疹が起こりやすい。病変部がさらに踵や母指球に及ぶ角化型では、炎症が軽微で掌蹠全体に及ぶ角質増殖が主症状となり、痒みはほとんどみられない。

治療：外用抗真菌薬が中心となる（CQ1, 推奨度 A, 代表的な外用薬を後に掲げるが、前回の 2019 年ガイドライン策定以降に新規の薬剤は上市していない）が、これらはすべて 1 日 1 回の塗布でよい。カンジダ症や癬風にも保険適用があるイミダゾール系薬剤が最も種類が多く、同様の適用を持つモルホリン系、アリルアミン系、ベンジルアミン系（カンジダ症には保険適用なし）、白癬のみに有効なチオカルバミン酸の系統がある。同じ系統すべての薬剤に接触過敏性を有することがあるので、系統の異なる抗真菌薬を何種類か採用しておくとうい。

菌の発育が止まり、炎症反応が止むと、菌が死滅していなくても臨床症状が消失するため、治療中断による再発が非常に多いことが手足白癬治療の問題点である。治験データは治療期間を 2 週間または 1 カ月と設定しており、完全治癒までの塗布期間が臨床医の判断に委ねられている現状がある。塗布期間の一応の目安

は、指（趾）間型では 2 カ月以上、小水疱汗疱型では 3 カ月以上、角化型では 6 カ月以上であるが、治癒に導くコツは、病巣より一回り広く塗ること、鏡検で菌陰性を確認後さらに 1 カ月塗布を追加することである。角化型や接触皮膚炎が合併して難治な症例では、抗真菌薬内服を 2 カ月程度行うのもよい。爪白癬合併例では、抗真菌薬内服を第一選択とすべきである。抗真菌薬内服で菌が陰性化しない症例では、近年みられる薬剤耐性株による感染を考慮する必要がある。

生活指導としては、指（趾）間型、小水疱型では局所が蒸れないようにすること、角化型では過角化をもたらす機械的刺激（健康サンダルや軽石を含む）の中止や軽減をアドバイスする。各治療薬については後述の CQ で検証する。

1.2 爪白癬・爪真菌症

(1) 爪白癬

定義・症状：爪真菌症は、爪甲、爪床、またはその両方に生じる真菌感染症である。英国皮膚科学会では、従来、遠位側縁爪甲下真菌症（Distal and lateral subungual onychomycosis : DLSO）、表在性白色爪真菌症（Superficial white onychomycosis : SWO）、近位爪甲下爪真菌症（Proximal subungual onychomycosis : PSO）、Endonyx onychomycosis (EO)、全異栄養性爪真菌症（Total dystrophic onychomycosis : TDO）、カンジダ性爪真菌症（Candidal onychomycosis）の 6 種類に分類しており¹⁰⁾、現在この分類が国際的に受け入れられている。爪白癬の病型は、この中のカンジダ性爪真菌症を除いた 5 型に分類される。爪白癬が徐々に増悪して、爪甲全体に病変が及ぶと最終的に TDO になるが、爪白癬の多くは DLSO であり、爪甲の遠位部または側縁部より爪甲下に皮膚糸状菌が侵入して生じる。次いで SWO、PSO の順である。SWO は爪表面の損傷部から皮膚糸状菌が侵入して生じると考えられ、爪甲下角質増殖は目立たず、爪甲表面に点状ないし斑状の白濁がみられる¹⁰⁾。PSO は近位側の爪上皮より皮膚糸状菌が侵入して生じる病型で、足の爪ではまれである。EO は爪のほぼ全層が侵されるが、爪甲の肥厚が見られないことが多い。全層性爪真菌症と訳されることがある¹¹⁾。また、複数の型が混在（Mixed pattern）することがある¹⁰⁾。上記以外の亜型として、線状、楔状に白濁部が爪甲内に入り込んだ楔形、爪甲が爪床から浮いた爪甲剥離などの病型がある。

診断：爪変形には爪真菌症のほか、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、扁平苔癬、厚硬爪甲、爪下腫瘍など多くの

疾患があり、確定診断のために真菌検査を行う。直接鏡検にあたっては検体採取部位が重要である。爪切りで爪甲剥離部位や爪の先端部を除去し、とくに爪床に近い深部を検査材料とする²⁾。SWOでは、点状ないし斑状に白濁した爪の表面を15番メスなどで削るのがよく、分節分生子が多量に観察される。*Aspergillus* 属、*Acremonium* 属、*Fusarium* 属など白癬菌以外が原因となる非白癬性爪真菌症も意外に多く、これが爪真菌症全体の1.45～17.6%を占めると報告されている¹²⁾。真菌培養はクロラムフェニコール添加サブロー（クロマイサブロー）培地またはマイコセル[®]培地（クロマイサブロー培地に抗菌剤シクロヘキシミドを添加したもの）の斜面または平板を用いる。マイコセル[®]培地は白癬菌と*Candida* 属の培養に便利であるが、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属などの発育は抑制される²⁾。

治療：従来のガイドライン²⁾では爪白癬治療の原則は、経口抗真菌薬の内服とされた。その後、爪白癬に保険適用を有する外用薬2剤が上市された。経口抗真菌薬に比べ外用薬の完全治癒率は低いものの、抗真菌薬の内服ができない、あるいは内服を希望しない爪白癬患者に使用される。

1) 内服療法

①テルビナフィン（CQ5, 推奨度 A）125 mg/日の6カ月連続の内服療法が行われる²⁾。定期的に血液検査を行う必要がある。併用注意薬としてシクロスポリン、シメチジンなどがある。

②イトラコナゾール（CQ6, 推奨度 B）は400 mg/日、3サイクルのパルス療法（1週間投与後3週間休薬）¹³⁾が行われる。多くの併用禁忌薬と併用注意薬に注意する。後発品の品質について、必ずしも先発品と同等とは言えないという報告¹⁴⁾がある。

③ホスラブコナゾール（CQ7, 推奨度 A）は、新規に発売されたトリアゾール系経口抗真菌薬である¹⁵⁾。上記内服2剤との比較試験はなされていない。投与中の血液検査は義務付けられてはいないが、肝機能障害を生じることがあるので肝機能検査を行うことが望ましい。

2) 外用療法

エフィナコナゾール¹⁶⁾（CQ3, 推奨度 B）は、2014年に爪外用液10%として上市された新規トリアゾール系薬剤である。ルリコナゾール¹⁷⁾（CQ4, 推奨度 B）は5%爪外用液が2016年に上市された。ともに直接鏡検または培養などにより爪白癬と確定診断された患者に保険適用を有する。1日1回、罹患した爪に塗布し、

周辺の皮膚に付着した薬剤は拭き取る。

3) その他の治療法

難治性の爪真菌症に対し、外用薬の効果を高める補助療法として尿素軟膏密封療法による爪甲除去¹⁸⁾、外科的抜爪術¹⁹⁾が行われることがある。保険適用外ではあるがレーザーや光線療法を用いた治療の報告がある^{20,21)}。いずれの方法も、病変部の爪甲を十分に除去できるかが治療効果に影響する。抜爪術は爪甲に変形を残すことがあるため注意を要する。

(2) カンジダ性爪真菌症

水仕事や調理などに携わる中年の女性に多く見られる。本症には、爪の基部が白濁し周囲の皮膚が発赤腫脹するカンジダ性爪囲爪炎、爪下皮が障害され爪甲遠位部から近位に向かって爪床と爪甲が剥離するカンジダ性爪甲剥離症、爪甲が白濁肥厚する爪カンジダ症がある。軽症の場合は外用抗真菌薬で治療可能であるが、爪カンジダ症や難治性の場合は経口抗真菌薬が用いられる。経口抗真菌薬としてはイトラコナゾールとテルビナフィンが保険適用になっているが、カンジダ性爪真菌症にはイトラコナゾールの有用性が高い²²⁾。

1.3 体部・股部白癬

定義・症状：手背、足背、顔面を含め、生毛（うぶげ）が生じている部分の白癬を体部白癬、外陰部とその周囲の白癬を股部白癬という。通常、痒みが強い。境界明瞭な紅斑が環状に生じ、鱗屑を付ける。周辺に拡がるにつれ、中心部では炎症が改善し、時に色素沈着を残す（中心治癒傾向）。顔面では境界が不明瞭な例が少なくないので、欧米では注意を喚起するため、あえてtinea facieiと記載される。臨床症状と菌種にはある程度関連がみられる。最も頻度の高い*T. rubrum*の感染例の多くは上の典型的臨床像を示す。*T. tonsurans*は、患部との接触で感染するため、露出部や小外傷受傷後に好発する。典型的な環状の形状を示す例もあるが、毛包に侵入しやすく、毛包一致性丘疹を伴うことがある。好獣性菌である*Microsporum canis*（ネコ、イヌ）、*T. mentagrophytes*（*T. benhamiae**を含む）（ネコ、イヌ、げっ歯類、ハリネズミ）、*T. verrucosum*（ウシ）などによる感染例がみられる。いずれも露出部に好発する。このうち*M. canis*によるものでは小水疱を伴う小型の皮疹が多発する。*T. mentagrophytes*、*T. verrucosum*の皮疹は多くは単発し、特に後者は大きな環状の紅斑となる。2020年Kanoら²³⁾が報告した*T. indotineae*は、在日南アジア人などに発症した体部/股部白癬から分離されている。臨床的な特

徴としては、広範囲に炎症の強い皮疹が認められ、経過も長い例が多い。広範囲に拡大するのは肌の色が日本人と異なり、紅斑が目立ちにくく気づきにくいことが要因と思われる。本菌はヒトからヒトへ感染する好人性菌であり、多くはテルビナフィンに耐性を示す(*T. indotineae* の項を参照)。

診断：顔面の白癬や *T. tonsurans* 感染症では炎症がごく軽微で境界が不明瞭な例があり、見逃されやすい。好獣性菌による例では炎症が強い割には直接鏡検では菌量が少なく、多形紅斑や貨幣状湿疹などと誤診されやすい。真菌培養による菌種同定が有用な例が多い。

治療：抗真菌薬を外用する (CQ8, 推奨度 A)。外用薬の塗布が十分行えない例、再発を繰り返している例では抗真菌薬の内服療法を行う (CQ9, 推奨度 A)。 *T. tonsurans* 感染症に外用療法は有用である (CQ12, 推奨度 B)。しかし、しばしば生毛への感染が認められるため、体部白癬であっても内服療法が有用 (CQ11, 推奨度 A) で、両者の併用が勧められる。好獣性菌による例は治療開始後に炎症が強まることがあり、あらかじめ患者に説明しておくことが望まれる。 *T. indotineae* による白癬では、テルビナフィン耐性を示すことが多いため、治療効果が乏しい場合は抗真菌薬の系統の変更を検討する。

＊ 脚注： *Arthroderma benhamiae* として報告されることがある。

1.4 頭部の皮膚糸状菌症（頭部白癬）

定義・症状：本邦では伝統的に頭部の皮膚糸状菌症を、1) ケルスス禿瘡（皮膚深在性白癬または炎症性白癬）、2) 頭部浅在性白癬、3) 黄癬 (*T. schoenleinii* 感染症) の3病型に分類する。一方、国際的には頭部皮膚糸状菌症または頭部白癬として概括し、さらに原因菌で区別していく考え方が主流であるため、治療法を比較する際などには注意を要する。また、フランスではサブローの伝統から Trichophytosis（毛内大孢子菌性寄生）、Microsporiasis（小孢子菌性寄生）という分類が今日なお用いられている。

頻度は足白癬の1%未満と比較的稀な病型である。ケルスス禿瘡は化膿性炎症が強く、侵された毛包から排膿がみられる。同部の毛髪は容易に抜毛可能になる。痛みを伴い、所属リンパ節の腫大を認める。頭部浅在性白癬は落屑をとまなう脱毛斑、あるいは脱毛後の毛包に黒点（ブラックドット）を認める。ときに毛包一致性に膿疱を認め、軽度の痒みを伴うことがある。しばしば、頭部脂漏性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、尋常

性乾癬、頭部（慢性）膿皮症などとの鑑別を要するため、本症が少しでも疑われる場合には下記の真菌検査を積極的に実施すべきである。

診断：毛髪および頭皮の直接鏡検・培養、皮膚生検による病理組織所見・皮膚組織の真菌培養が基本である。胞子または菌糸に侵された毛髪または鱗屑が認められれば診断は確定する。ただし、直接鏡検の感度が高いとはいえず、偽陰性となりやすいため注意が必要である。一方、直接鏡検に比べて感度が高く、かつ、原因菌も多彩であるため、頭部真菌症を疑う場合には真菌培養を実施することが強く推奨される。

直接鏡検は詳細な観察により、ブラックドット、断裂毛、落屑の強い部位、wood 灯検査で蛍光を発する部位などから、なるべく病的な皮疹、病毛を呈する部位から毛または落屑を採取する。真菌培養には病毛、あるいは、生検組織を検査材料とするのが確実であるが、簡易検査法として、プラスチック製で無菌の使い捨て菌ブラシ、ヘアブラシなどで軽く複数回擦過する、あるいは、スコッチテープを圧抵して平板培地に接種する等の採取方法がある。テープ法は簡便であるが、環境菌によるコンタミネーションを拾いやすい。また、皮膚深在性白癬（ケルスス禿瘡）では生検により PAS 染色、グロコット染色、ファンギフローラ Y[®] 染色などにより毛髪内への真菌の寄生と寄生形態を参照し、同時に原因菌を確定させておくことが推奨される。本邦では *T. rubrum*（ヒト由来、多くは他部位の白癬から拡大）、*T. tonsurans*（柔道、レスリングなど格闘技で流行）、*M. canis*（主にペット、特にネコから感染）が主要な原因菌である。比較的稀ではあるが *T. mentagrophytes* complex（動物由来は *T. mentagrophytes*、ヒト由来は *T. interdigitale*）、*T. violaceum* (*T. glabrum*)（散発的に発症）、*T. verrucosum*（主にウシから感染）、*M. gypseum* (*Nannizia gypsea*)（主に土壌から感染）、*T. schoenleinii*（黄癬、今日国際的に稀）、*M. ferrugineum*（1910～20 年代本邦頭部白癬の 8～9 割を占めた。1950 年代を最後に本邦では報告されなくなったが、アジア諸外国に残存）など原因菌は多彩である。近年、テルビナフィン耐性 *T. rubrum*、*T. interdigitale*、*T. indotineae* がインドのみならず、本邦でも拡大が懸念されているので注意が必要である²⁴⁾。

治療：原則的に経口抗真菌薬テルビナフィンまたはイトラコナゾールによる (CQ10, 推奨度 A, CQ11, 推奨度 A)。外用抗真菌薬による頭部白癬の治療は、

悪化する可能性があるとのことで現時点においてわが国では推奨されていない。しかし、抗真菌薬含有シャンプー等の使用はキャリアへの対策、軽微な症状の改善、および治療後の再発予防において有用と考えられ使用を考慮してもよい。また、例外的に *T. tonsurans* の無症候キャリアで、発症・拡大予防のために外用またはシャンプー剤を用いることがある。ただし、この場合も外用療法だけでは奏効しないことも多いため、可能であれば内服療法併用が望ましいとされている。

経口抗真菌薬に関しては、本邦では諸外国の半分量の投与量が標準投与量とされているため、欧米の基準よりは相対的に長期の投与となるが、おおむね良好な成績が得られている（CQ10, 推奨度 A）。

Microsporum 感染症では毛外性小孢子菌性寄生であるため、汗腺、脂腺からの分泌・移行に乏しいテルビナフィンよりもイトラコナゾールの方が相対的に有用であるとされている²⁵⁾。

Trichophyton 属については、テルビナフィン耐性株である可能性も念頭において治療を選択するのがよい。幼小児には添付文書でテルビナフィンの小児への安全性は未確認と記載されており、イトラコナゾールでは有益性がある場合のみ使用してよいと記載されている。投与にあたっては保護者への十分な説明が前提となる。欧米ではイトラコナゾールは2~5 mg/kg/日で4~6週、テルビナフィンでは体重10 kg未満で62.5 mg, 10~20 kgで125 mg, 20 kg以上で250 mg 4週とされている²⁵⁾。本邦の実情では先述した理由により欧米より少量で治療するため投与期間が長くなる傾向にあるが、イトラコナゾールが2.5~4.0 mg（平均3.5 mg）/kg/日で7.7週、テルビナフィンが3.5~4.5 mg（平均3.9 mg）/kg/日6.9週でおおむね良好な結果が得られている²⁶⁾。ただし、イトラコナゾールでは種々の併用薬との相互作用の他、製剤による吸収の差が知られているので注意を要する。いずれにしても、治療薬の選択、投与量、投与期間などについては、症例ごとに、併用薬、合併症、年齢、原因菌、重症度、随時臨床効果の確認などにより総合的に判断することが推奨される。

近年、テルビナフィン耐性株、さらに稀ではあるが、イトラコナゾールの耐性株による頭部白癬の拡大が懸念されている。*Trichophyton* 属感染症で、内服治療に抵抗する場合には、可能であればこれら薬剤に対するMIC測定が推奨される。テルビナフィン耐性株の場合は、通常イトラコナゾールによる治療を検討すること

になるが、例外的に併用薬等によりイトラコナゾールでの治療が採択できない場合等には、保険適用外ではあるがホスラブコナゾールによる治療が有効であった症例の報告があり²⁷⁾、代替治療として検討してもよい。

1.5 皮膚・粘膜カンジダ症

定義・症状：*Candida* 属真菌は消化管、粘膜、皮膚（特に陰部・口周辺や間擦部）にしばしば常在する真菌であり、これによって引き起こされる代表的な感染症が皮膚カンジダ症と口腔・外陰部の粘膜カンジダ症である。大部分の原因菌種は *C. albicans* であるが、*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* など他菌種が病原となることもある。

皮膚カンジダ症ではカンジダ性間擦疹、カンジダ性指（趾）間びらん症が最も頻繁に遭遇する病型である⁸⁾。陰股部、指趾間部、皮膚のくびれ部分、絆創膏や衣服、寝具などに覆われて高湿度に暴露される部位に生じた境界明瞭な紅斑で、びらん、薄い膜状の鱗屑、小膿疱、周囲の衛星病巣などが特徴的である。白癬に見られる中心治癒傾向は通常みられない。乳児の“おむつ”装着部に生じたものは乳児分芽菌性紅斑と呼ばれる一方、高齢者等の“おむつ”装着部に生じたものはおむつかンジダ症と称して区別されている。口周囲の皮膚カンジダ症としてはカンジダ性口角炎・口唇炎がある。口腔粘膜のカンジダ症は乳児、高齢者、IL-17阻害療法を受けている患者²⁸⁾、局所・全身の免疫不全患者に好発し、急性偽膜性病変（いわゆる鵝口瘡）、慢性萎縮性舌炎、慢性肥厚性舌炎などいくつかの病型がある。外陰部および陰部粘膜のカンジダ症の多くは妊娠可能な年齢の女性に好発する外陰陰カンジダ症であるが、男性にもカンジダ性龟头炎・龟头包皮炎症を生じることがある。いずれも痒みや刺激感を伴う外陰部の発赤・びらんで、表面に膿疱や浸軟した白苔を形成し、女性器では酒粕状の白色帯下がみられる。

診断：*Candida* 属は皮膚・粘膜に常在しうる菌であるため、培養検査が陽性であっても直ちにカンジダ症と診断することはできず、直接鏡検で *Candida* 属の特徴に合致する菌要素を確認することが大切である。皮膚カンジダ症では、鱗屑・膿疱蓋などから採取した検体中に *Candida* 属特有の仮性菌糸と密集する分生子を確認すれば診断を確定できる。皮膚カンジダ症の特殊形として指趾に生ずるカンジダ性爪囲爪炎や爪カンジダ症などがあるが、爪カンジダ症の直接鏡検では真性菌糸のみで仮性菌糸を確認できないことがあり、爪白癬との鑑別が難しいときには真菌培養を併用すること

が勧められる。口腔の粘膜カンジダ症では偽膜や病変部の擦過検体を鏡検し、*Candida* 属に相当する菌要素が認められれば診断が確定する。また外陰部の粘膜カンジダ症では白苔や擦過検体の直接鏡検で菌要素を確認すれば診断は確定するが、外陰腔カンジダ症では菌種 (*C. glabrata* など) により菌糸形成に乏しい場合があり、必要に応じて真菌培養の結果を参考にする。

治療：ほとんどの皮膚カンジダ症は、有効な抗真菌薬を連日1～2回外用することで概ね2週間以内に治癒させることができる (CQ13, 推奨度 A, 代表的な外用薬をのちに掲げる)。また患部を清潔に保ち乾燥させることで回復促進と再発予防効果が期待できる。ただし、罹患部位が広範囲に及ぶ、強い炎症症状を伴うなどの重症例には抗真菌薬の内服を考慮してもよい (CQ14, 推奨度 B)。口腔の粘膜カンジダ症に対してはミコナゾールゲル、ミコナゾール口腔粘着錠、アムホテリシン B シロップによる局所治療をおこなうが (CQ15, 推奨度 A)、中等症ないし重症例ではイトラコナゾール内用液での治療が勧められる (CQ16, 推奨度 A)。歯磨き・うがいによる口腔衛生の改善、義歯の消毒も有用とされている²⁹⁾。外陰腔カンジダ症に対してはアゾール系抗真菌薬の腔内投与を行い (CQ17, 推奨度 A)、重症例、難治例、腔錠の使用に困難を感じる患者に対してはフルコナゾールの内服を考慮する (CQ18, 推奨度 A)。カンジダ性龟头炎・龟头包皮炎症に対しては抗真菌薬の外用療法を行うが、性的パートナーに外陰腔カンジダ症がないか確認する。

1.6 マラセチア症

定義・症状：*Malassezia* 属真菌は脂質要求性の酵母状真菌であり、足底を除くヒトの皮膚の正常真菌叢における主要な構成要素である。常在真菌であり、基本的に病原性を示さないが、過剰に増殖すると皮膚に病変をつくる³⁰⁾。*Malassezia* 属真菌は現在 19 種類存在するが、ヒトに寄生するものは 10 菌種である。ヒトの皮膚真菌マイクロバイオームにおいて、主要な菌種は *M. globosa*, *M. restricta* である³¹⁾。癬風では胸部、背部から肩にかけて円形から類円形の淡褐色斑、白斑、紅褐色斑が多発し、融合傾向を示す。マラセチア毛包炎は面皰を伴わない紅色丘疹、膿疱が胸部、背部から肩に出現し、時に痒みを伴う。脂漏性皮膚炎は *Malassezia* によって産生された皮脂由来の遊離脂肪酸や炎症性サイトカインが皮膚炎の発症に関与すると考えられている。また、*Malassezia* が産生する *malassezin* などのインドール類が AhR (芳香族炭化水素受容体) を

介して、炎症を惹起すると考えられている³⁰⁾。一方、*Malassezia* 由来のアレルギ抗原がいくつか報告されており、それらがアトピー性皮膚炎の増悪因子となる可能性も示唆されている³²⁾。

診断：癬風では鱗屑を採取し *Malassezia* を検出する。KOH 直接鏡検法で太く短い菌糸が検出可能である。ズームブルー[®]や酸性メチレンブルー染色などを用いると、菌糸と胞子の観察がさらに容易となる。マラセチア毛包炎を診断するには丘疹、膿疱の内容物を鏡検する。マラセチア毛包炎では *Malassezia* は胞子の状態で存在するため、酸性メチレンブルーなどで染色する必要がある³³⁾。鏡検で多数の *Malassezia* の胞子が確認できればマラセチア毛包炎の診断が確定できる。

治療：癬風の治療は抗真菌薬の外用が第一選択である (CQ19, 推奨度 A)。病変が広範囲な症例や再発を繰り返す症例では抗真菌薬の内服療法が選択される (CQ20, 推奨度 A)。癬風の再発率は高く、室温や湿度の調整、発汗後のシャワー浴など、スキンケアが予防に重要である。抗真菌薬の外用や内服も予防効果があるが、確立された投与法はない。本邦ではミコナゾール配合シャンプーを医薬部外品として購入できるが、フケ症において *Malassezia* に対する抗真菌活性が証明されており、癬風の予防や治療に効果が期待できる³⁴⁾。

マラセチア毛包炎の治療はイトラコナゾールの内服がエビデンスもあり有効である (CQ21, 推奨度 A)。一方、外用抗真菌薬も十分なエビデンスはないものの、治療効果は証明されており、軽症例に対して有用である。しかし、外用抗真菌薬はマラセチア毛包炎に対し保険適用はない (CQ21, 推奨度 A)。

2. 深在性皮膚真菌症

深在性皮膚真菌症は、真皮および皮下組織で真菌の増殖が認められる状態である。スポロトリコーシスのように外傷を契機に菌が真皮以下に侵入し発症する原発性のものと、他臓器または全身性の真菌症から血行性に転移して真皮、皮下組織に病変を形成する続発性のものとに分けられる。本邦では原発性のものはスポロトリコーシスが多く、黒色分芽菌症は近年減少傾向にある。黒色菌糸症は日和見感染の増加と疾患概念が正しく理解されたことを反映して増加している。続発性のものには地域流行型真菌症 (いわゆる輸入真菌症) とされるヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、プラストミセス症などと、原

疾患やその治療によって抵抗力の弱った宿主 (immuno-compromised hosts) に生じる弱毒性 (正常の宿主に対しては病原性を発揮しない) 真菌による全身性、内臓の日和見真菌感染症がある。グロバリゼーションを背景に地域流行型真菌症は漸増し、全身性播種性の日和見真菌感染症は急増している。カンジダ症、アスペルギルス症がその多くを占め、クリプトコックス症がこれに続く。近年はムーコル症の増加が注目されている。これらの日和見深在性真菌症については日本医真菌学会のガイドラインに詳細な記載がある³⁵⁻³⁸⁾。さらに、アルテルナリア、フサリウムなどの弱毒菌とされる諸菌による全身性播種性真菌症の皮膚病変の報告も増えている。これらの全身性播種性真菌症は、海外ではその菌要素の組織内菌要素の色調により全身性播種性の黒色菌糸症および無色菌糸症としてまとめて扱われる事が多い³⁹⁾。

2.1 スポロトリコーシス (Sporotrichosis)

定義・症状：自然界の土壌や草木に腐生的に生息する *Sporothrix* 属の真菌が真皮・皮下組織に侵入して発症する慢性肉芽腫性疾患であり、本邦での主な原因菌種は *S. globosa* である^{40,41)}。本邦での発症数は1980年代をピークに減少傾向にあり、2010年以降の年間報告数は平均10例前後である。侵入門戸は外傷と推測されるが、問診から確認できない場合も多い。臨床病型は病巣が原発部に限局する固定型 (限局型)、リンパ行性に衛星病巣を形成する皮膚リンパ管型、免疫抑制患者に発症する播種型に分類される。成人では上肢に、小児では顔面に好発する傾向にある⁴²⁾が、近年小児発症例は稀である。

診断：生検組織の真菌培養が必要であるが、皮膚部の痂皮や浸出液からも培養できる場合があり、小児の顔面例など容易に皮膚生検ができない場合では試みてもよい。培養で分離された菌種は形態学的に *Sporothrix* 属の判別は容易であるが、*S. globosa* と他の *Sporothrix* 属菌種との鑑別は分子生物学的手法による必要がある。病理組織学的検査では表皮の偽癌性増殖と好中球・リンパ球を主体とした肉芽腫性変化を示し、時に星芒体 (asteroid body) が観察される。組織内菌要素の確認にはPAS染色 (紫色硬膜胞子状) や Grocott 染色 (黒色) を用いる。数が少ないため、連続切片で詳しく観察する必要があるが、ファンギフロラ Y[®] 染色による蛍光顕微鏡での観察では比較的検出が容易である。

治療：薬物内服療法が主であり、ヨウ化カリウム、

イトラコナゾール、テルビナフィンの3薬剤がある。ヨウ化カリウムに保険適用はないが最も安価で有効性の高い薬剤であり、300 mg~400 mg/日から開始する。比較的低用量で十分な効果が得られる場合が多いが、効果が不十分な場合は胃腸障害などの副作用の発現に注意しながら増量する。1,000 mg ないし 1,500 mg までの増量が可能である。イトラコナゾールは100~200 mg/日、テルビナフィン125 mg/日と保険診療上用量が限定されるが、海外ではより高用量が推奨されており⁴³⁾、増減可能なテルビナフィンの場合、効果不良であれば250 mg/日への増量を検討する。いずれの薬剤も臨床効果を確認しながらおよそ6週間から8週間以上の投薬が必要である。

S. globosa が温熱に対し感受性が高いことから局所温熱療法も有効である⁴⁴⁾。市販の使い捨てカイロなどを用いて患部を1日2~3時間加温する。単独でも有効な場合が多いが、内服療法との併用がより効果的である。

2.2 黒色真菌感染症、黒色分芽菌症とクロモミコーシス

原因菌として分離培養された真菌の集落の菌糸や酵母および組織内の菌要素が褐色から黒色を呈する (メラニン色素を持つ) 感染症は黒色真菌感染症と呼ばれる。皮膚科領域の黒色真菌感染症として、表在性の黒色砂毛、黒癬、爪の黒色菌糸症と深在性の黒色分芽菌症、黒色菌糸症 (原発性、続発性)、菌腫 (の一部) が知られる。

黒色分芽菌症 (chromoblastomycosis) は皮膚、皮下への慢性深在性の黒色真菌による感染症でその組織内菌要素が特異的な muriform cell (石垣様細胞、褐色、厚壁、大型の細胞で複数の隔壁をもつ。かつて菌学用語の菌核 sclerotium を理解せず誤って sclerotic cell と記載された) を呈することで定義される。クロモミコーシスという用語は黒色分芽菌症に代わる同義語として提唱された。1960年代以降に石垣様細胞を欠き、褐色の菌糸様の組織内菌要素を呈する黒色菌糸症について誤ってこの病名が使用されて疾患定義に混乱を招いた⁴⁵⁾。1992年国際人獣真菌学会 (ISHAM) の提唱に従いクロモミコーシスを廃し、黒色分芽菌症 (chromoblastomycosis) を使用することとした⁴⁶⁾。

2.3 黒色分芽菌症 (Chromoblastomycosis)

定義・症状：青壮年、高齢者の露出部に多い。自然界 (土壌、植物、朽木など) に存在する黒色真菌が外傷に乗じて接種されることにより発症する。黒色菌糸

症とは異なり健常者にも生じ得る。顔面と四肢、特に下肢に生じ、ほとんどは単発性である。小さな丘疹、結節として生じ次第に暗紅色～紫紅色の局面となる。疣状からカリフラワー状の腫瘤を形成する。表面には鱗屑、痂皮が付着する。自覚症状は軽微で、全身症状がみられることは少ない。経過は緩徐で数年以上の病歴を持つ。ときにリンパ節や内臓へ転移するが、転移性病変の組織では主に菌糸型を示し、石垣様細胞はみられない。

組織反応は非特異的慢性肉芽腫性炎症を示し密な厚い細胞浸潤がみられる。表皮は偽癌性過形成 (pseudo-epitheliomatous hyperplasia) を呈する。原因菌の属、種にかかわらず組織内菌要素は muriform cell として HE 染色でも比較的容易に細胞間質や巨細胞内に認められる^{47, 48)}。

診断：特異な臨床像と病理組織学的に muriform cell を証明することにより確定される。Transepidermal elimination 現象によりしばしば鱗屑、痂皮の KOH 直接鏡検でも褐色の菌要素がみられる。原因菌の分離同定は痂皮や浸出液、生検組織片などの材料をサブローブドウ糖寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地に接種することによる。集落の形成は概ね緩徐なので、4 週間は観察を要する。本邦では、*Fonsecaea monophora* (旧名：*F. pedrosoi*) が多く分離される。

治療：外科的治療が可能な病変であれば、第一選択となる。周辺の健常組織を含めて切除し、その際皮弁形成や植皮術が必要なこともある。外科的治療とともにイトラコナゾールやテルビナフィンの単独もしくは併用投与は有用である。病変が限局性で平坦な場合は使い捨てカイロ等による局所温熱療法も有効である。外科的手術以外の理学的療法として炭酸ガスレーザーによる ablation、液体窒素による冷凍療法、光線力学療法 (photodynamic therapy) も導入されている。いずれもイトラコナゾールやテルビナフィンの単独もしくは併用療法が行われている。

化学療法は以前よりフルシトシン単独 150～200 mg/kg/日もしくはアムホテリシン B との併用が知られているが、イトラコナゾール、フルコナゾール、テルビナフィンの単独、もしくは併用療法の有効例が多数報告されている。用量はイトラコナゾール 200 mg～400 mg/日、テルビナフィン 500 mg～1,000 mg/日で連続投与し、投与期間は 8～12 週が基本であるが 6 カ月～1 年の報告も多い。ボリコナゾール、ポサコナゾール、イサブコナゾールなどの第 2 世代のトリアゾール

系薬剤、さらにエキノキャンディンなどの近年の抗真菌薬は原因菌の薬剤感受性 (低い MIC) から効果が期待され、これらの治療例の報告も増えている。

また、抗真菌薬とイミキモド、グルカン、レチノイドの併用も有効性が報告されている⁴⁹⁾。長期投与後の再発も稀ではなく、治療後の長期の経過観察が肝要である。自然治癒は稀で、中枢神経や内臓への転移がなければ生命的予後は良好である。

2.4 黒色菌糸症 (Phaeohyphomycosis)

定義・症状：黒色菌糸症は「ヒトや動物の表在性、皮膚、皮下および全身性の感染症で、その組織内の菌要素は基本的に褐色の有隔壁性菌糸を呈するもの」と定義される。ただし、ここでは表在性の黒癬、黒色顆粒菌腫などすでに確立された臨床概念は除外される。病原菌の分類学的位置に関係なく組織内菌要素は基本的に黒褐色菌糸状を示す。爪や角膜などの表在性、皮膚、皮下、および肺や消化管、心内膜、中枢神経など内臓や播種性感染を含む^{45, 50)}。

主としてヒトに対して限られた病原性を持つ弱毒菌とされる黒色真菌による感染症であり、約半数は糖尿病、ステロイド剤の外用、内服などを背景にしたいわゆる immuno-compromised hosts に日和見感染として生じる。その原因菌は 100 種を超え、環境中に分布する *Exophiala xenobiotica* および *E. dermatitidis* によるものの報告が多い。皮膚、皮下の本症は黒色真菌が外傷に乗じて接種されることによる。肺からの吸入、消化管からの感染もあり、麻薬中毒者の静脈注射および IVH を介した血行性感染もある。

皮膚、皮下の黒色菌糸症は主として成人の露出部、特に顔面と上肢に生じる。孤立性で無症状の小結節として生じ次第に膿瘍～波動を触れる嚢腫、時に角化を伴う肉芽腫性の局面を呈する。皮膚、皮下の黒色菌糸症からのリンパ節、内臓への転移は稀であるが、*E. dermatitidis* によるものは中枢神経への親和性があり、しばしば致命的である。

診断：組織内菌要素の形態は多彩であり、HE 染色で褐色、有隔壁性の菌糸性菌要素、連鎖した円形細胞連鎖 (toruloid hyphae)、遊離した円形細胞 (spherical cells) として細胞間質や巨細胞内に観察される。

黒色分芽菌症、菌腫ではその組織内菌要素がそれぞれ石垣様細胞 (muriform cell)、顆粒 (granule) を呈し、菌糸形をとる黒色菌糸症と区別される。

治療：黒色分芽菌症と比較すると、原因菌が広範な分布を示し、宿主の状態が様々であるために、治療法

は一定ではない⁵¹⁾。皮膚、皮下の小さな病変の黒色菌糸症は単純な外科的切除で完治するものが多い。黒色分芽菌症と同様に局所温熱療法や冷凍療法も行われる。化学療法ではアムホテリシンBとフルシトシンの併用、イトラコナゾール、テルビナフィン、フルコナゾールの単独並びに併用療法も報告されている。全身性の黒色菌糸症に対するガイドラインによるとイトラコナゾールを第一選択とし、ポリコナゾール、ポサコナゾールによる治療の有用性が示唆されている³⁹⁾。中枢神経系に浸潤した黒色菌糸症は重篤で致死率も高い。

2.5 無色菌糸症 (Hyalohyphomycosis)

無色菌糸症は黒色菌糸症と相補的な疾患概念であり、組織内でその菌要素が無色の有隔壁性菌糸を呈するものが無色菌糸症と定義される⁵²⁾。ただし、アスペルギルス症、カンジダ症など既に確立された疾患は除外される。100種を超える弱毒原因菌による日和見感染症である。スケドスポリウムによる感染症は、原因菌の集落は黒色を呈するが、組織内菌要素はHE染色で無色であり、Fontana-Masson染色でもメラニンが確認できないため無色菌糸症として扱われる。

第2章 真菌検査法

1. 直接顕微鏡検査 (直接鏡検法)

意義：真菌症は感染症であり、診断の基本は病巣からの病原菌の検出である。菌種の同定には培養検査が必要であるが、白癬の場合は皮膚糸状菌のコロニーの形成に2週間以上かかることが多い。臨床の場では患部から採取した検体に水酸化カリウム (KOH) 溶液を滴下して直ちに顕微鏡検査を行う直接鏡検 (KOH法) が、迅速かつ確実な診断法であり、これにより直ちに治療を開始できる。近年使用可能となったイムノクロマト法は迅速診断として優れているが、適用は爪白癬に限られる。直接鏡検が重要なのは、寄生形態が観察されれば原因菌を確定できることである。白癬とカンジダ症の区別も多くの場合可能である。黒色真菌症では muriform cell (石垣様細胞) や菌糸など褐色の菌要素が直接鏡検で見られることがあり、重要な診断の糸口になる。

皮膚真菌症には貨幣状湿疹や接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、汗疱あるいは異汗性湿疹、紅色陰癬など鑑別すべき疾患が多く、直接鏡検を怠ったために診断を誤り、患者に迷惑をかけている事例は枚挙にいとまがない。手と足に同様の小水疱と鱗屑がみられる症例におい

て、足は菌陽性、手は陰性で足白癬および手の汗疱状白癬疹と診断されることもある。また、高齢者の体部白癬や頭部白癬においては、もともと存在する足白癬や爪白癬から波及することが多い。治療において内服、外用の選択、また、抗真菌薬の種類の選択にかかわるので、真菌症が疑わしい病巣をそれぞれ複数箇所鏡検することは、診察の上で大切で欠かせないことである。

手順 (概要を図1に示す)：

(1) 病巣部の角層を剥離してスライドグラスに載せる。偽陰性を防ぐため、菌が多く存在する病巣部位 (例えば足白癬では水疱蓋、体部白癬では辺縁の環状部) からできるだけ多くの鱗屑を集めることが重要である。疼痛なく広範囲から鱗屑を採取するため両面接着テープを用いる。硬い爪組織はグラインダーで粉状にして採取するなどの工夫をするといよい。

(2) カバーグラスをかける。

(3) カバーグラスとスライドグラスの隙間に、KOH (水酸化カリウム) 溶液を滴下し、穏やかに加温する。水酸化カリウムは10~30%、DMSO (dimethyl sulfoxide) を20~40% 加えると角質溶解が促進する。市販のズーム® (製造：ニプロ株式会社、発売：久光製薬株式会社) を使用してもよい。加温にアルコールランプを用いることが多いが、ホットプレートが便利である。十分に角質を溶解することで観察が容易になる。さらに観察を容易にするためにKOH溶液にクロラゾールブラックEを0.1%濃度で添加して染色する方法がある⁵³⁾。癬風およびマラセチア毛包炎では、溶解と染色を兼ねてズームブルー® (製造：ニプロ株式会社、発売：久光製薬株式会社) を用いる。KOHは使用しないが、酸性メチレンブルー染色⁵⁴⁾もこれらの疾患できれいに溶解・染色されるため有用である。

(4) カバーグラスの周囲に小さく切ったろ紙を当て、軽くカバーグラスを圧して余分なKOH溶液を吸い取る。検体が頭部白癬や白癬性毛瘡など毛の場合は、毛に対する菌の寄生状態 (毛内性・毛外性、大孢子性・小孢子性など) を見るため圧しすぎないように注意する。

(5) 顕微鏡で観察する。接眼レンズ10倍、対物レンズ10倍から観察するとよい。コントラストを上げるため、絞りリングを絞りコンデンサーを下げて観察する (マラセチア毛包炎は絞りを開けてコンデンサーを上げて観察)。

判定：白癬では菌糸、分節胞子が観察される (図2)。爪白癬の楔状に混濁した部分からは球状の胞子お

図1 真菌鏡検の手順

病変部から検体を採取（鱗屑，水疱蓋，爪の小片など）



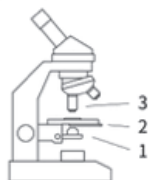
検体をスライドガラスに置き，カバーガラスをのせて隙間から10～30% KOH溶液を1，2滴たらす。



ホットプレートまたはアルコールランプで加熱する。



顕微鏡で観察する。



1. コンデンサーを下げる
2. 絞りを絞る
3. 弱拡大（100～200倍）で菌を探す（菌要素を詳細に見るときは倍率を上げる）

図2 白癬の菌糸と分節孢子

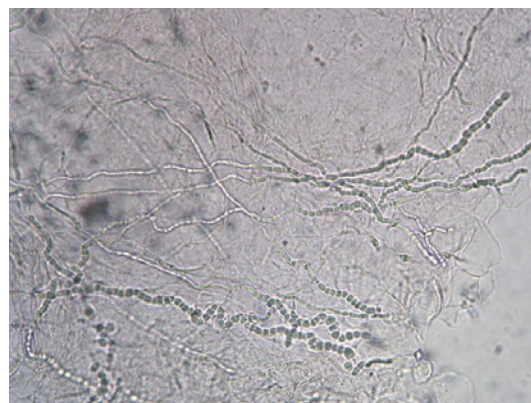
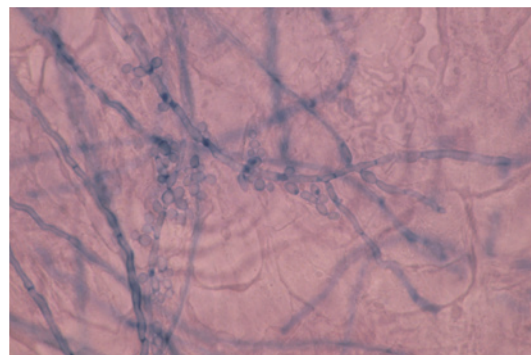


図3 カンジダの仮性菌糸と孢子集団（ズームブルー®で染色）



よび短い菌糸による dermatophytoma⁵⁵⁾といわれる菌塊がみられる。カンジダ症では，仮性菌糸およびブドウの房状の球状または桑実状の孢子集団が観察される（図3）。癬風では染色液によく染まる太くて短い菌糸と球状孢子の集団が観察される（図4）。マラセチア毛包炎では円形または楕円形の孢子が染色液に染まって観察される。菌様モザイクとよばれる菌糸状にみえる構造（角質細胞間の脂肪滴といわれる）など紛らわしい構造物（図5）や綿などの繊維，真皮の膠原線維など菌糸と紛らわしい混入物が視野にみられるので，観察に十分習熟することが望ましい。

2. 真菌培養法

意義：皮膚真菌症の診断に関しては，直接鏡検が重要であることは繰り返し強調されてきた。一方で，微生物の本質は培養されて初めて理解できた歴史があり，生物の本質ともいべき生態を理解するための培養法の重要性につき，再認識することが推奨される。特に皮膚深在性真菌症が疑われる場合には真菌培養は

基本的かつ必須の検査とされており，原因菌の確定，MIC 測定などによる最適な治療法を検討するために有用である。通常の表在性真菌症は，*T. rubrum*，*T. interdigitale* (*T. mentagrophytes*)，*C. albicans* が大半であり，特に典型的な症例では必須の検査法ではない。

一方で，1) 非典型的な皮膚症状を伴う場合，2) 類似の皮膚症状を呈する複数の起因菌が想定される場合，3) 頭部病変，4) 生毛部病変，5) nondermatophyte onychomycosis が疑われる場合，6) 深在性皮膚真菌症が疑われる場合，7) 原因菌・診断に疑問がある場合，8) 難治性病変，9) 耐性菌が疑われる場合，それぞれ真菌培養の実施を検討するのが良い。培養法は診断の確定，治療法の選択のほか，希少な原因菌による真菌症の場合もあれば，動物由来，格闘技などを介した伝播など疫学的，予防医学的に有用な情報を得られることなどが想定される。特に頭部白癬，体部白癬においては，動物由来，格闘技由来かどうかを検討すること

図4 癬風の短い菌糸と球状孢子の集団（酸性メチレンブルーで染色）

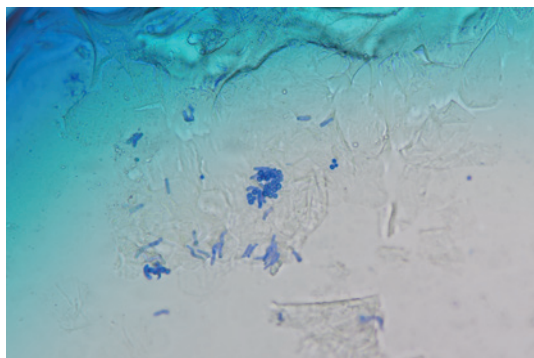
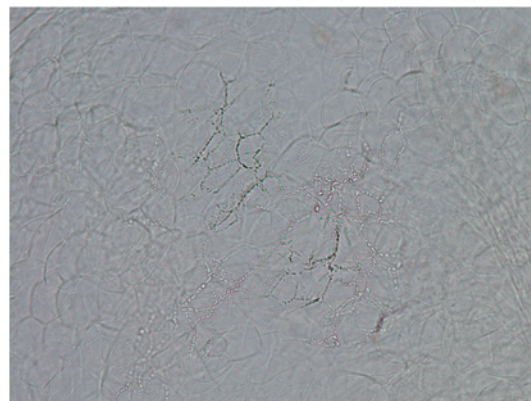


図5 菌様モザイク（角質細胞間の脂肪滴といわれる）



は臨床的観点のみならず、公衆衛生、予防医学的見地から有用な情報となりうるため、培養による菌の確認が強く推奨される。また、培養、特に複数の身体部位における病変からの培養により、原因菌が患者本人の他部位病変と同一であるかどうか検討可能である。すなわち、足白癬と同一の菌が体部、頭部、爪等から培養されれば、患者本人からの由来である可能性が高いことが想定される。一方で、足白癬とは異なる菌が培養されれば、それらの菌種により、動物・土壌・環境・格闘技等からの由来であるか、推定も可能である。また、動物由来、格闘技由来、施設内感染、家族内感染かどうか、あるいは薬剤耐性株であるかどうかの検討は、患者本人の治療の他、感染拡大防止、公衆衛生的な対策への有用な情報となり得る。

したがって、病変が、躯幹、頭部、足、爪等、複数の部位におよぶ場合に、それぞれの部位において培養を実施することは、臨床的かつ公衆衛生学的に有意義である。また、培養法は頭部病変、カンジダ性爪囲爪炎などでは、鏡検よりも感度にすぐれているが、確定診断は鏡検または病理検査によることに留意する。逆に培養法の感度が極めて低い爪真菌症では相対的に感度の高い直接鏡検で診断が確定するが、培養陽性率が低いため、原因菌を特定することは比較的困難である。爪の検体を採取する場合には、混濁辺縁部からの採取により培養陽性率は上昇する傾向がある。また、*T. rubrum*、*T. interdigitale* が培養された場合には、これらが原因菌である確率が高いため、一度の培養で原因菌を確定していてよい。しかしながら、一般に頻度の低い非白癬性爪真菌症の原因菌を検討する場合には、環境真菌の contamination を除外する必要があるが、可能であれば、時期を変えて、複数検体・複数回数培養

して同一の菌が培養されることを確認すること、あるいは爪を検体とする PCR 法を併用して皮膚糸状菌（白癬菌）による感染を除外し、培養された菌と同一菌が爪内部に棲息していることを確認することが推奨される。

真菌培養の注意点：

I. 想定される原因菌を可能な限り発育しやすい条件で発育させる

(1) 原因菌の存在する確率の高い部位から材料を採取する

(2) 材料を細かく採取または細切して、培地との接触面積を増大させる

(3) 適切な培地を選択する（表2）。一般的にはサブローブドウ糖寒天斜面培地またはそれにシクロヘキシミド・クロラムフェニコールを添加したマイコセル斜面培地[®]、ポテトデキストロース寒天培地（PDA）などを用いるが、想定される菌種によって培地を追加する。

(4) 適切な培養温度を選択する（表2）。一般的には22～27℃程度で培養するが、想定される菌種によっては30～37℃の培養も検討する。また、生検皮膚組織では、真菌以外に抗酸菌、ノカルジア、放線菌なども想定して、いわゆる三者（細菌、真菌、抗酸菌）培養の実施を検討するのがよい。

(5) 適切な処理をする（培地を乾燥させない、密封で窒息させない）

(6) 適切な期間培養を継続する（通常1カ月以上）

II. Contamination および、競合する常在細菌、非病原真菌、環境真菌などを可能な限り発育させない

環境真菌を拾わないよう可能な限り無菌的な操作方

表2 培地と培養条件

目的	培地	温度
皮膚真菌症全般：直接鏡検で菌糸または菌要素が確認されたが、皮膚糸状菌という確証がない場合	サブローブドウ糖寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地など	22～27℃ および 32～37℃
皮膚、粘膜の落屑、爪：起因菌として皮膚糸状菌（白癬菌）またはカンジダが強く想定され、細菌の発育を抑制したい場合	（シクロヘキシミド）クロマイ加サブローブドウ糖寒天培地	22～27℃
癬風、マラセチア毛包炎、脂漏性皮膚炎：マラセチア感染症のみが想定される場合	クロモアガーマラセチア® 培地	32℃
皮膚生検組織：病原真菌、一般細菌、抗酸菌など真菌類似感染症全般を想定した場合（表皮をとりのでいて培養）	サブローブドウ糖寒天培地：ポテトデキストロース寒天培地（真菌全般、ノカルジア*、放線菌*などを想定、（シクロヘキシミド）クロマイ加サブローブドウ糖寒天培地（皮膚糸状菌が強く想定される場合）	22～27℃ および 32～37℃
	羊血液寒天培地など（細菌）、嫌気培養*	32～37℃
	小川培地または液体培地（抗酸菌）*	22～27℃、 32～37℃
真菌が想定される場合には1カ月以上の培養を推奨。いずれも地域、施設、想定される起因菌、地域的な流行、入手可能な培地などにより条件を再調整する。孵卵器を使用できずに室温とする場合は設置場所の工夫、空調などにより温度調整を推奨。*真菌感染症と類似の皮膚症状を呈しうる、細菌、抗酸菌、放線菌、ノカルジア感染などを想定した対応をここに含めた。		

法が推奨される。さらに、複数の培養で同一の菌が培養されれば、真の起因菌である可能性が高くなる。

また、輸入真菌症、特に病原性の強い菌による感染症が疑われる場合には注意を要する。なかでもコクシジオイデス *Coccidioides* については「本菌を含んだ検体を培養すると、非常に高い感染力を有する分節型分生子を急速に形成し、検査室を中心とした感染事故を起こしやすい。このため一般病院で多少なりとも本症を疑った場合は、検体の種類を問わず培養検査のオーダーは行わない。ほかの検査法で診断を進めるか、「空振り」でもよいのでまず専門機関に相談する。培養はあくまで最後の手段である。」とガイドライン⁵⁶⁾に記載されているので、この指示に従うのがよい。

判定：植えつけた検体から真菌のコロニーが発育しているかを確認する。複数回の培養で同じ種の菌が培養されれば原因菌の可能性が高くなる。培養が成立し、菌種が同定されることと、それが真の原因菌であるかは別の問題であり、環境菌や弱毒菌が分離された場合は部位を変え、あるいは日を変えて同じ菌が複数回分離されること、また、その菌が直接鏡検や病理組織学的所見と矛盾しないことを確認する。

判定の手順を以下に示す。

(1) 培養された菌のコロニーの形態、色調、発育の早さを観察する。

(2) コロニーのごく一部を掻き取ってラクトフェノールコットンブルーをなじませて光学顕微鏡で観察する。

(3) 薄い標本による詳細な観察にはスライドカルチャーを行う。

(4) 観察の要点は、分生子や菌糸の色や形状、螺旋器官や厚膜胞子の有無や形状であり、特に分生子の形状と形成過程に注目して図譜などを参考に同定する。皮膚糸状菌の各菌種は概ねこれら形態的な方法で同定できる。

(5) *Candida* 属では分離培養とコロニーの色調による簡易同定が同時に可能なクロモアガーカンジダ®(関東化学)が用いられる。

(6) 分子生物学的同定は、特に深在性皮膚真菌症からの分離菌の同定に有用である。分子生物学的同定法の詳細については、次のその他の真菌検査法の中で解説する。

3. その他の真菌検査法

真菌症検査の中心が直接鏡検、真菌培養であることは間違いないが、これだけで全ての真菌症の診断が行えるわけではなく、いくつかの補助的検査法が臨床の現場では実施されている。その代表的なものとして、前回のガイドラインでは病理組織学的検査、皮内反応、血清診断、365 nm（Wood 灯）検査を取り上げたが、これらにダーモスコピー、質量分析法、そして、今後重要度が高くなっていく可能性のある分子生学的同定法、薬剤耐性菌問題にからむ薬剤感受性検査、爪白癬抗原キットの解説を追加した。

3.1 皮内反応

スポロトリコーシスの診断に有用なスポロトリキン反応、炎症性白癬や白癬疹の診断に有用なトリコフィチン反応がある。スポロトリキン反応用抗原、トリコフィチン反応用抗原は、以前は一部の大学で標準化抗原を作製し必要時に適宜分譲していたが、現在は作製している大学がなくなっており、実質、検査ができない状況にある。

3.2 血清診断

真菌症の血清診断法としては、1) 菌体成分を抗原として検出する免疫学的検出法、2) 菌体成分や真菌代謝物を酵素反応によって検出する生化学的検出法、3) 真菌に対する特異抗体を検出する免疫学的検出法の3つがある⁵⁷⁾。血清診断は臨床検査として、感度と特異度のバランスが大事で、次いで検査結果を速やかに還元できる迅速性、繰り返し測定できる簡便性が求められる。これらの条件を満たし、臨床の現場でよく利用されているのがβ-D-グルカンとガラクトマンナン抗原である⁵⁸⁾。β-D-グルカンは真菌細胞壁の主要な構成成分であり、深在性皮膚真菌症のスクリーニング検査として一般的に普及している。ガラクトマンナン抗原は死亡率の高い侵襲性肺アスペルギルス症の診断に欠かせない検査である。その他の血清診断法としては、*Candida* のマンナン抗原をELISAで検出するキット、*Cryptococcus* のグルクロノキシロマンナン抗原を用いたラテックス凝集法、慢性アスペルギルス症で診断的意義の高い抗 *Aspergillus* 沈降抗体が用いられている⁵⁹⁾。

3.3 365 nm (Wood 灯) 検査

365 nm の長波長紫外線 (ブラックライト) を線源として、暗所で病巣に照射し、病巣の蛍光を観察する検査で、以前は Wood 灯という特殊な器具を用いて検査を行っていたため (近年は手軽に手に入るブラックライトを使用している施設が多い) Wood 灯検査と呼ばれていた。頭部白癬のうち *M. canis*, *M. ferrugineum* によるものや、*M. gypseum* (*Nannizzia gypsea*) によるものの一部では、侵された毛包の開口部が点々と緑黄色に輝くため、病変の範囲の確定や治療判定に役立つ。また、癬風では黄色の蛍光が観察される。足白癬、股部白癬の鑑別疾患として重要な紅色陰癬では、病巣が鮮やかなピンク色の蛍光を発する²⁾。

3.4 病理組織学的検査

一般的な表在性皮膚真菌症では生検を実施することはほとんどないが、深在性皮膚真菌症では病理組織学

的検査が診断の助けになるため、積極的に生検を行う。組織中の菌要素は見つけにくい場合が多いため、PAS 染色、Grocott 染色、ファンギフローラ Y[®] などの特殊染色を行う。スポロトリコーシスの星芒体、黒色分芽菌症の muriform cell など、その疾患に特徴的な所見が見つけられれば容易に診断がつく。菌要素の褐色調が不鮮明な際は Fontana-Masson 染色でメラニン産生の確認を行う。皮膚クリプトコックス症ではムチカルミン染色で鮮紅色を呈する莢膜を持った円形の菌要素が、原発性膿皮症様アスペルギルス症では主に毛包内に Y 字状に分岐した有隔壁性の菌糸が特徴的な所見として認められる。

3.5 ダーモスコピー

頭部白癬と爪真菌症について報告が多い。

頭部白癬では1本のシステマティック・レビューがある⁶⁰⁾。C字型に曲がった短い毛“comma hairs”，コルクスクリュー状に何度も螺旋状に曲がった毛“corkscrew hairs”は感度が30～50%程度と比較的高く、毛幹に横方向に複数の白色帯が現れモールス符号のように見える“Morse code-like hairs”，毛幹がジグザグ状に鋭角に折れ曲がる“zigzag hairs”，毛幹が単純に曲がるが短縮はない“bent hairs”などは感度が低い。*Microsporum* 属による頭部白癬では Morse code-like hairs や zigzag hairs が見られやすく、*Trichophyton* 属による頭部白癬では corkscrew hairs が見られやすいとされているが、合致しないとする前向き研究⁶¹⁾もあり、地域、人種差も関係すると思われる。頭部白癬においては直接鏡検、培養検査が必須であるが、ダーモスコピーを用い、病毛を的確に選ぶことで、それらの検査を高い精度で行うことができる。補助的検査として有用である。

爪真菌症についても特徴的な所見が知られている。まだ用語が統一していないが、およそ同義の所見について検討したシステマティック・レビューがある^{62,63)}。縦方向の線状白濁を示す“longitudinal striae”と爪甲剥離部の近位端に観察される鋭い楔状白濁である“spikes”はともに特異度が80%以上である。その他、爪甲下の細かい角質増殖によって生じる爪甲の不規則な遠位端や爪甲腹側のくぼみを指す“ruin appearance”，爪甲剥離部の近位端に見られる鋭い鋸歯状あるいは楔状の白濁縁“jagged or spiked edges”，爪甲剥離、縦の線状および楔状白濁と組み合わせさせた様々な色の爪の変色がオーロラのカラフルな波に似ている“aurora borealis”などが爪真菌症の所見として知られ

ている。ダーモスコピーは爪白癬と爪乾癬や外傷性爪甲剥離などの他の爪疾患との鑑別に有用である。また、真菌性黒色爪と爪部悪性黒色腫の鑑別にも寄与し、診断の精度を向上させる。

3.6 質量分析法

近年、臨床検査における微生物の同定に、迅速かつ高精度な MALDI-TOF MS（マトリックス支援レーザー脱離イオン化・飛行時間型質量分析法）が広く利用されている。本法は、試料をレーザーでイオン化し、微生物のタンパク質プロファイルを質量分析によって解析し、得られたスペクトルをデータベースと照合することで菌種を同定する技術である。その迅速性及び確実性・経済性が評価され、日常の臨床検査では標準的に一般細菌や抗酸菌の菌種同定に利用されている。真菌症の原因菌の同定にも一部で利用されているが、カンジダ属など酵母と皮膚糸状菌（大多数が白癬菌）とで、菌種同定能力に差があり注意を要する。

カンジダ属は真菌培養で均一な酵母型でコロニーを形成するため、カンジダ属（*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* など）は、MALDI-TOF MS により非常に高精度に同定が可能である。*C. albicans* と *C. glabrata* の菌種間の鑑別も容易であり、*C. auris* のような新興・多剤耐性菌種の判定も可能で有用性が高い⁶⁴。一方、皮膚糸状菌は菌糸や分生子、胞子などさまざまな器官を持ち、それぞれの器官で構造タンパク質の組成が異なるため、MALDI-TOF MS による同定には、できるだけ均質な菌糸状態の試料を使用する必要がある。48 時間以上の液体培地培養とギ酸法などの前処理が必須となる。また、カンジダ属に比べると同定の信頼度が低い⁶⁵ため、他法の補完的位置づけに留まっており、単独での実用には至っていない。

3.7 分子生物学的同定法

組織や血中の真菌の DNA を検出する方法や、塩基配列を解析し菌種を同定する方法など、様々な検査法が考案されている。分子生物学的同定法は、従来の培養法に基づいた形態学的同定法の弱点を補う有用な検査法である。近年は、症例報告には必須の検査法となりつつある⁶⁶。

主な同定法は、培養法により得られた分離株からゲノム DNA を抽出し、polymerase chain reaction (PCR) 法で遺伝子を増幅することにより塩基配列を決定する方法である。決定した塩基配列はデータベースを利用して比較・解析を行う。National Center for Biotechnology Information (NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) や DNA Data Bank of Japan (DDBJ, <https://www.ddbj.nig.ac.jp/index.html>) のデータベースを使用して BLAST 検索を行うことにより、得られた塩基配列と類似した配列を検索することができる。原因菌と推定される系統間で比較し易く、データベースへの登録数も充実しているリボソーム RNA (rRNA) 遺伝子の internal transcribed spacer (ITS) 領域や、large subunit (LSU) rRNA 遺伝子の D1/D2 領域をターゲットとした塩基配列の解析により、多くの真菌が同定可能である。皮膚糸状菌の同定には ITS 領域^{67, 68}、カンジダ属の同定には D1/D2 領域が選択されることが多いが^{69~71}、菌種によっては β チューブリンなど他の領域の解析が必要になることもある^{72, 73}。同じ種と判定する基準に関し、酵母の場合、染色体 DNA の交雑試験の結果から、同一種の菌株間では ITS 領域の塩基配列の相同性が 99% 以上であることが示されており、この数値が同定の目安とされている⁷⁴。皮膚真菌症の同定においても概ねこの数値が支持されている⁷⁵。また、相同性を比較する際には、原因菌と推定される菌種の Type Strain（基準株：その種の命名の際に基準として用いられた培養株）との比較が望ましい⁷⁶。

培養法を経ずに、臨床検体から DNA を抽出し同定を行う方法も発展している。Real-time PCR 法は、DNA の増幅を、蛍光色素を用いて観測し DNA 量を測定する方法である。Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は標的遺伝子の増幅と検出を等温下で行うことができる方法であり、特別な検出機器を必要とせず、増幅結果を目視できる。これらの方法は PCR 法に比べ感度、特異度、迅速性に優れており、大規模な疫学調査や迅速診断法に応用されている^{77, 78}。

分子生物学的同定法は様々な検体から原因菌を検出することが可能であるが、感度が高いため操作中の汚染菌や検体に付着した非原因菌によるコンタミネーションに注意が必要である。また、真菌培養では分離された菌が必ずしも原因菌とは限らないことと同様に、分子生物学的同定法で得られた結果の解釈については、臨床症状、直接鏡検の結果、真菌培養の結果などを含め総合的に判断することが重要である。

本邦で皮膚真菌症の分子生物学的同定を相談することができる施設を下記に紹介する。

帝京大学医真菌研究センター
https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/fungal_center/

帝京大学医真菌研究センター

https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/fungal_center/

所在地：〒192-0352 東京都八王子市大塚 359
TEL：042-678-3256
FAX：042-674-9190
E-mail：timm@main.teikyo-u.ac.jp

金沢医科大学 皮膚科学教室

<https://www.kanazawa-med.ac.jp/~dermat/>
所在地：〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1
TEL：076-218-8141
E-mail：dermat@kanazawa-med.ac.jp

千葉大学医真菌研究センター

<http://www.pf.chiba-u.ac.jp/clinical/spInspection.html>
所在地：〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL：043-222-7171
FAX：043-226-2486
直接相談窓口を以下に示す。
千葉大学真菌医学研究センター バイオリソース管理室 矢口貴志
TEL：043-222-7171（代表）
E-mail：yaguchi@chiba-u.jp
もしくは、
千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野 渡邊 哲
TEL：043-222-7171（代表）
E-mail：fewata@faculty.chiba-u.jp

3.8 薬剤耐性白癬と薬剤感受性検査

薬剤耐性株の出現：2003 年，米国のテルビナフィンを経口投与した爪白癬患者 1,432 例中 1 例にテルビナフィン耐性の *T. rubrum* が認められ，世界で初めてのテルビナフィン耐性株の確認となった⁷⁹⁾。当時は白癬の抗真菌剤耐性は極めて稀な現象だと考えられていたが，2017 年，スイスの白癬臨床分離株の 0.8%（17/2,056 株）にテルビナフィン耐性株を認め⁸⁰⁾，2018 年に日本でもテルビナフィンに感受性が低下した *T. rubrum* が報告された⁸¹⁾。さらに 2020 年に全国の複数の医療機関で収集された白癬の臨床分離株を調べると，2.3%（5/210 株）にテルビナフィン耐性株が検出された⁸²⁾。

2021 年，経口抗真菌薬に治療抵抗性の頭部白癬，体部白癬，股部白癬からの分離菌 126 株をヨーロッパ 11 カ国から集め感受性検査をしたところ，76%（96 株）に耐性を認めた⁸³⁾。耐性が認められた薬剤は，テルビナフィン 64%（61/96 株），イトラコナゾール 41%

（39/96 株），フルコナゾール 4.2%（4/96 株）の順で，イトラコナゾールへの耐性株も増加していた⁸³⁾。さらにわが国でも 2022 年の多施設共同調査で 1.0%（3/288 例）にイトラコナゾール耐性株が分離された⁸⁴⁾。

テルビナフィンは真菌細胞の細胞膜の構築に関与するエルゴステロール合成酵素スクアレンエポキシダーゼ（SQLE）を阻害することで抗真菌活性を発揮する。テルビナフィン耐性はスクアレンエポキシダーゼ遺伝子の点変異によるアミノ酸置換でテルビナフィン結合部位の 3 次元構造が変化することによる⁸⁵⁾。アミノ酸置換が生じる主要な遺伝子変異部位は Leu³⁹³ と Phe³⁹⁷ である^{80, 85)}（図 6）。

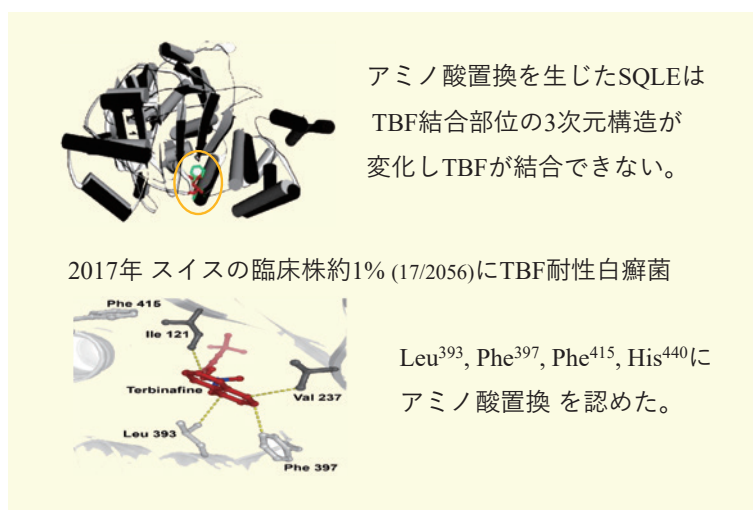
イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬は小胞体にあるエルゴステロール合成酵素 C-14 α -ラノステロールデメチラーゼ CYP51 を阻害することで抗真菌活性を発揮する。イトラコナゾールへの耐性は標的酵素をコードする遺伝子変異ではなく，真菌細胞膜に存在している ABC（ATP Binding Cassette）ファミリーの薬物排出輸送体の過剰発現により，細胞内のイトラコナゾールの排出が亢進するためだと考えられている^{85, 86)}（図 7）。

知的障害者が生活するグループホームでテルビナフィンを 3 年間に服用した患者が発端者となって，テルビナフィン耐性白癬が集団発生した報告がある⁸⁷⁾。外用剤に用いられるブテナフィン，リラナフタートもスクアレンエポキシダーゼ阻害剤である。テルビナフィン，ブテナフィン，リラナフタートなどの外用剤の長期・間欠的な投与でテルビナフィン耐性株を生じた症例もある^{88, 89)}。さらにイトラコナゾール耐性株の報告もあり⁹⁰⁾，今後は薬剤耐性株の拡大に注意を払う必要がある。

薬剤感受性検査：薬剤耐性株のスクリーニングには 5 μ g/mL テルビナフィンまたはイトラコナゾールを加えたサブロー培地を用いる⁸⁴⁾。スクリーニング培地で発育が抑制されない菌についての薬剤感受性検査を行い MIC が 0.5 以上を耐性菌と評価する^{86~88)}。テルビナフィン耐性株については，感受性検査を行わなくてもスクアレンエポキシダーゼ遺伝子のホットスポットである Leu³⁹³ と Phe³⁹⁷ を含んだプライマーを作成して PCR を行い，塩基配列を決定することによって耐性株を検出することができる⁹¹⁾。

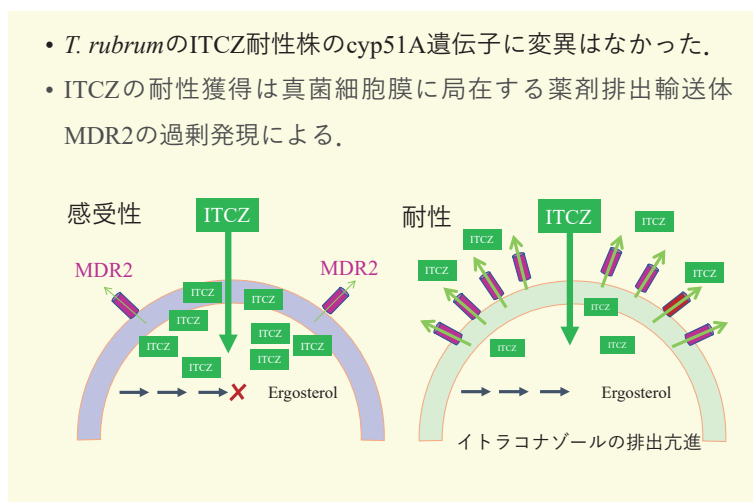
薬剤耐性株かどうかの判断に必要な諸検査に関しては，帝京大学医真菌研究センターに相談できるが，それ以外の相談できる施設は現状存在しない。

図6 テルビナフィン耐性獲得の機序



上図は Rudramuthy SM, Shankamarayan SA, Dogra S, et al: Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with allylamine resistance, *Antimicrob Agents Chemother*, 2018; 62: e02522-17. より転載

図7 イトラコナゾール耐性獲得の機序



近年、免疫不全患者を中心とする高リスク患者が増加し、それに伴って侵襲型の重篤な真菌症が増加している。それに加えて病原真菌の各種抗真菌薬に対する耐性株の分離頻度も上昇する傾向にある⁹²⁾。そのため、真菌症発症患者の治療に最適な治療薬の判断、治療効果の予測を行う必要性が高まり、抗真菌薬感受性検査の標準化が望まれるようになった。現在、本邦を含めグローバルスタンダードとして受け入れられているのはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が提唱する標準法である⁹³⁾。CLSIの標準法は酵母様真菌を対象とした標準法 (M27)、糸状菌を対象とした標

準法 (M38) に大別されるが、それぞれ頻繁に改訂が行われ、その都度測定法ならびに判定時間、判定基準が変更されているため、常に最新の改訂版を理解しておく必要がある。酵母様真菌を対象とした標準法の最新版はM27M44S (2022年出版)⁹⁴⁾、糸状菌を対象とした標準法の最新版はM38M51S (2022年出版) に記載されている⁹⁵⁾。CLSIによる薬剤感受性検査では、再現性の高い試験結果を与えるとして、マイクロプレート各ウェルに目的薬剤を階段希釈して濃度を調整し、各希釈薬剤の入ったウェルに濁度を調整した菌液を接種し、培養するブロス希釈法 (BD法) が選択されて

いる⁹⁶⁾。酵母様真菌では培養 24 時間後 (*Cryptococcus neoformans* は 72 時間後)、皮膚糸状菌では一般的に 4 日培養での 50% 阻止濃度を MIC とするが、菌種によっては CLSI の規定通りでは問題となる場合がある。酵母様真菌については M27M44S に薬剤/菌株ごとにブレイクポイントが記載されているが、国内で使用されているフルシトシン、イトラコナゾールなどの判定基準が存在していないという問題がある^{94,97)}。一方、糸状菌では最新の M38M51S でもブレイクポイントが記載されているのは *Aspergillus fumigatus* に対するポリコナゾールのみである。酵母様真菌では種々の希釈濃度の抗真菌薬をマイクロプレートのウェルに分注し乾燥させた感受性キットが販売されているが、糸状菌には対応できておらず、糸状菌用のキットは発売されていない。このため糸状菌の薬剤感受性試験は酵母様真菌に比べ普及が遅れており、現状は研究レベルに留まり汎用化にはまだ時間がかかる見込みである。

薬剤耐性白癬の治療：耐性株は無効な薬剤を長期・間欠的に投与することで誘導されるため、足白癬、体部白癬は 1 カ月、爪白癬は 3 カ月を目安に治療効果を評価して、症状の改善がみられない場合は、薬剤耐性株の可能性を考慮し、薬剤の切り替えを行う必要がある。外用剤はイミダゾール系など、スクアレニエポキシダーゼ阻害剤ではないものに変更する。テルビナフィン耐性白癬が疑われれば、イトラコナゾールの変更が有用な場合が多い。しかし、イトラコナゾール耐性の報告もあるので⁹⁰⁾、その場合は、爪白癬ならば 10% エフィナコナゾール外用液^{88,98)} またはホスラブコナゾールの内服^{99,100)} が有用である。さらに、最近では、テルビナフィン、イトラコナゾール、ホスラブコナゾールに耐性を示す *T. rubrum* による汎発性白癬性肉芽腫を、アムホテリシン B とポサコナゾールで治療した症例が報告されており、多剤耐性株に対する注意が必要である¹⁰¹⁾。

3.9 爪白癬抗原キット

白癬菌抗原キット (デルマクイック[®] 爪白癬) は、抽出液で爪甲中の白癬菌抗原を抽出し、免疫クロマトグラフィーの原理で検体中の白癬菌抗原を検出するもので、2016 年 3 月 17 日に爪白癬の体外診断薬として製造販売承認を取得し、2022 年 2 月 1 日に爪白癬の診断補助として保険収載された^{102~111)}。

(1) 爪白癬診断における意義

本キットでは、検体全体から抗原が速やかに抽出されるため、検体中のどこかに白癬菌 (皮膚糸状菌) が

存在すれば陽性となる。爪白癬診断において、直接鏡検では爪甲の溶解に時間を要し不完全な溶解となりがちなことや、菌要素の変形が強く、非典型的な菌糸やばらばらになった分節胞子等の形態をとっていることも少なくないことから、菌要素を見落としやすくなる。一方、本キットでは、爪甲中の抗原を検出するため、菌要素の形態によらず検出でき、直接鏡検における見落としを防ぐことができる。本キットを用いることにより視診で判断するより正確な判断ができ、不要な治療を減らすことに貢献できる。その際、本キットで抽出液に入れた検体は、取り出して KOH で溶解し、直接鏡検で観察することもできる¹¹²⁾。

また、爪白癬を疑うも、直接鏡検で菌要素が見つからない場合に、本キットでも陰性の場合、異なる方法でいずれも陰性であることからより確実に爪白癬ではないと判断できる。加えて、直接鏡検のできない現場においては、これまでは視診で判断されてきたため、誤診による爪白癬ではない症例に抗真菌薬が投与されることにつながってきたが、本キットによりその状況の改善が期待できる。

(2) キットの構成と測定原理

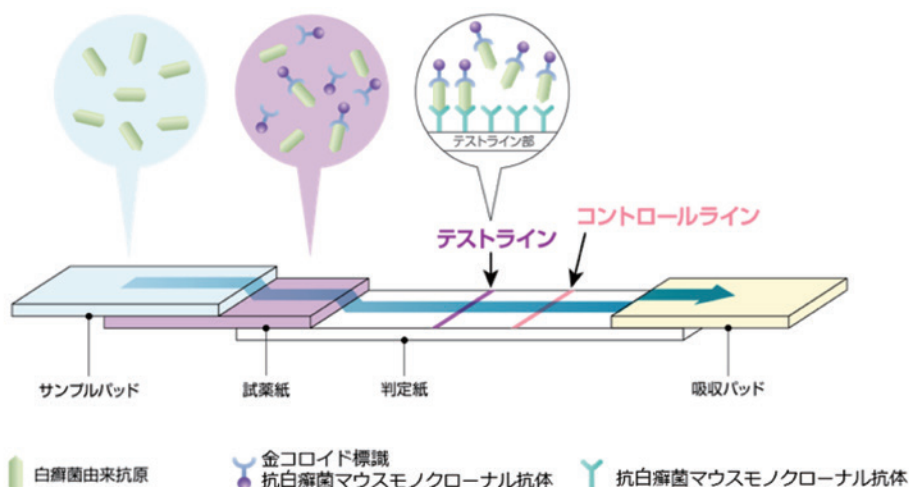
本キットは検体を入れるテストチューブ、テストチューブ立て、抽出液、攪拌棒、テストストリップから構成されている。抗白癬菌マウスモノクローナル抗体を固相化したニトロセルロースメンブレンを用いて白癬菌抗原を検出する。テストストリップはサンプルパッド、試薬紙、判定紙、吸収パッドから構成されている (図 8)。試薬紙には金コロイド標識抗白癬菌マウスモノクローナル抗体が保持されており、判定紙のテストライン部には抗白癬菌マウスモノクローナル抗体が固相化され、コントロールライン部にはエオシン B が固相化されている。エオシン B は pH 約 3 で無色、pH 約 4 以上で桃色を呈する色素で、爪抽出物を含んだ中性の抽出液が通過する際に桃色に変化して検体が正しくテストライン部を通過したことを確認できる。

(3) 使用法と判定方法

検体採取は直接鏡検と同様である。テストチューブに抽出液と検体を入れ、軽く攪拌し、テストストリップを入れると抽出液が毛細管現象で上昇する。白癬菌抗原が存在すれば、サンプルパッド中の金コロイド標識抗体と抗原が結合して上昇し、テストライン部の抗体に捕捉され、金コロイドによって紫色のラインが現れる。

図 8 テストストリップ

サンプルパッド、試薬紙、判定紙、吸収パッドから構成されている。試薬紙には金コロイド標識抗白癬菌マウスモノクローナル抗体が保持されており、判定紙のテストライン部には抗白癬菌マウスモノクローナル抗体が固相化され、コントロールライン部には中性の抽出液が通過する際に桃色に変化するエオシン B が固相化されている。



デルマクイック® 爪白癬 電子添文より転載

(4) 保険診療における留意事項

日本皮膚科学会から、皮膚科臨床現場における本検査キットの適正使用について、2021年11月12日に「白癬菌抗原キット（販売名：デルマクイック®爪白癬）の臨床活用に関して」との表題で以下のようなステートメントが出されている¹¹³⁾。

臨床現場での本キットの位置づけについて

爪白癬診断キットは臨床試験の結果を鑑みると、KOH直接鏡検の補助検査としての十分な精度を有すると考えられる。しかし、爪白癬の診断においてはKOH直接鏡検が標準的な検査法であり、本キットはあくまでKOH直接鏡検の補完として使用されるべきである。

非専門医による使用が増加することが予想される中で、本品の取り扱いに関して

爪白癬は基本的には皮膚科医が診療することが望ましい疾患と考える。非皮膚科医が爪白癬の診療を行う場合でも、本キットはKOH直接鏡検の補完として使用されるべきである。やむを得ない事情で本キットを最初から使用する場合は、その理由を詳記し、結果が陽性の場合は皮膚科への診療依頼を検討すべきと考える。

厚生労働省からは2022年1月31日付で「白癬菌抗原定性」という検査項目を追加¹¹⁴⁾、2024年3月5日付で診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意

事項に関して以下の内容が発出されている¹¹⁵⁾。

ア 白癬菌抗原定性は、爪白癬が疑われる患者に対して、イムクロマト法により爪中の白癬菌抗原を測定した場合に算定する。

イ 本検査は、以下のいずれかに該当する場合に算定できる。

(イ) KOH直接鏡検が陰性であったものの、臨床所見等から爪白癬が疑われる場合。なお、この場合においては、本検査を実施した医学的必要性を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(ロ) KOH直接鏡検が実施できない場合。なお、この場合においては、KOH直接鏡検を実施できない理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ウ 本検査は、関連学会の定める指針に従って実施すること。

(5) 使用にあたっての注意点

本キットはアスペルギルスなどの環境中に存在する一部の糸状菌に反応するので、高度に汚染された検体では環境中の糸状菌の抗原が混入し極薄いラインが出ることがある。この場合、直接鏡検では菌要素は観察されない。極薄いラインの場合、環境中の菌の抗原の混入も疑うべきである。鏡検の場合と同様に爪甲の混濁部と正常部の境界部から検体を採取すれば、汚染は避けられる。また、死菌にも抗原は存在するので、死菌でも陽性となる。したがって、抗真菌薬による治療

を継続するか否かを本キットで判断することはできない。

第3章 皮膚真菌症の原因菌

1. 皮膚真菌症原因菌の菌名と変遷

菌名は形態学的特徴や交配試験の結果をもとに記述されてきたが、分子生物学的データにより種概念も刷新され、また命名規約自体の変更もあり、近年多くの菌種で菌名が変更された。近年の皮膚疾患に深く関わる菌の名称の変遷を概観すると、マラセチア症では従来 *M. furfur* とされていた菌が、狭義の *M. furfur* のほか *M. globosa* や *M. restricta* をはじめ、いくつもの種よりなる複合種であったことが判明し、このうち癬風やマラセチア毛包炎の原因菌として *M. globosa* の関与が示されている¹¹⁶⁾。また難培養性の *M. restricta* を含め *Malassezia* 属真菌は脂漏性皮膚炎やアトピー性皮膚炎の増悪因子として注目されている¹¹⁶⁾。白癬の原因菌では *T. mentagrophytes* のほとんどを占める微細粉末状のコロニーの株は *T. interdigitale* への改称、ペットからの感染が知られていた *Arthroderma benhamiae* は *Trichophyton* 属への移動が提案され¹¹⁷⁾、いずれも一般に認知されるようになった。さらに *T. benhamiae* は後述するように、さらなる細分化が提案されている。深在性皮膚真菌症の原因菌ではスポトリコーシスの原因菌 *S. schenckii* が分子生物学的に狭義の *S. schenckii* のほか、新種として *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* を含む複合種であることが報告され¹¹⁸⁾、本邦分離株の97%は *S. globosa* であったことが判明した⁴¹⁾。黒色真菌症のうち黒色分芽菌症 (chromoblastomycosis) の主要原因菌は *F. pedrosoi* とされていたが、形態学的に *F. pedrosoi* とされていたものは、分子生物学的に *F. monophora* と狭義の *F. pedrosoi* に分けられるとする報告が出され¹¹⁹⁾、本邦で *F. pedrosoi* とされていた分離株はすべて *F. monophora* であったという報告が出された¹²⁰⁾。黒色菌糸症 (phaeohyphomycosis) の主要原因菌 *E. jeanselmei* は、ここから新種 *E. oligosperma* や *E. xenobiotica* が分けられ、狭義の、すなわち分子生物学的に再定義された *E. jeanselmei* はむしろ少ないことが報告された¹²¹⁾。皮膚・皮下の病巣から分離される菌種では *E. xenobiotica* が最も多く、ついで *E. dermatitidis* や *E. oligosperma* が続き、狭義の *E. jeanselmei* は *E. lecaniicorni* と共に頻度は低い¹²²⁾。

以下に日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019³⁾以降に名称の変更があった菌や注目されている菌を解説する。

*T. indotineae*²³⁾ はネパール人とインド人の体部白癬から別個に分離された、形態的には *T. interdigitale/mentagrophytes* に他ならないものの、ウレアーゼ試験陰性、毛髪穿孔試験陰性の菌株をもとに2020年にKanoらが記載した菌である。この菌は、臨床的には体表の広範囲に拡がる炎症の強い体部白癬の原因となり、ヒトからヒトへの感染力が強い好ヒト性菌であること、しばしば terbinafine (TBF) に対して耐性を示すことで特徴づけられる。同定には ITS の塩基配列が用いられ、590 bp 中 *T. interdigitale* と 3 bp, *T. mentagrophytes* と 2 bp の差がある²³⁾。通常この差は種内変異の範疇と考えられるが、ITS の解析では *T. interdigitale/T. mentagrophytes* 複合種の genotype VIII と呼ばれていた一つの clade に相当すること^{123~125)}、特徴的な臨床症状と生理学的性状を示すことから新種としての記載が行われた。また TBF 耐性は TBF の標的分子である squalene epoxidase のアミノ酸配列が皮膚糸状菌の感受性株と異なり、Leu 393 Ser/Phe もしくは Phe 397 Leu の変異で生じることが知られてきた。しかし、この変異は *T. indotineae* のみが持つものではなく *T. rubrum* や *T. interdigitale* の TBF 耐性株にもこの変異を持つ株がある。一方で *T. indotineae* でもこの変異を持たず、実際に TBF への感受性が保たれた臨床分離株も得られている^{126, 127)}。臨床像は本ガイドラインの別項に記載がある。

T. benhamiae は、*T. mentagrophytes* の有性世代の検討の結果、*Arthroderma benhamiae* と記載されていたものであるが、命名規約の変更や分子生物学的検討より *T. mentagrophytes*-series と別の、*T. benhamiae*-series に含まれる1菌種として新たに提案されたものである¹¹⁷⁾。すでに *A. benhamiae* には交配での妊孕性 (fertility) から Americano-European race や African race など種内変異の存在が知られていた¹²⁸⁾が、2020年にはこの *T. benhamiae* を複合種と見て、そこに含まれる菌の再分類が試みられ、Americano-European race に対応する *T. benhamiae* var. *benhamiae*, *T. bznhamae* var. *luteum* の2変種と、*T. europaeum*, *T. japonicum* の2新種、African race に対応する *T. africana* が新たに提案された¹²⁸⁾。このうち本邦のヒト感染例からは *T. europaeum* (モルモット由来), *T. japonicum* (ウサギ, モルモット由来), *T. benhamiae*

var. *luteum* (デグー由来) が原因菌として分離されている。同定は前2者はITS領域で1塩基の差しかなく, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 遺伝子 (*gapdh*) の塩基配列の差が有用とされている¹²⁹⁾。 *T. benhamiae* var. *luteum* は集落の黄色調が濃く, また病巣が365 nm (Wood 灯) で緑色の蛍光を発するなど一見 *M. canis* に似る。なお, *T. benhamiae*-series には他に *T. concentricum* (ヒト), *T. erinacei* (ハリネズミ), *T. verrucosum* (ウシ) など宿主に分化したいくつかの菌種が含まれる¹¹⁶⁾。

Neoscytalidium dimidiatum は従来 *Hendersonula toruloidea* あるいは *Scytalidium dimidiatum* と呼ばれた菌で, 熱帯, 亜熱帯地方の土壤に広く分布し, 植物病原菌としてよく知られている。アフリカ, 中南米, 東南アジアでは足白癬・爪白癬と臨床的に鑑別が困難な病巣を作ることが知られており, 特にタイでは爪真菌症の原因菌では皮膚糸状菌を抑えて本菌が最多(34.8%)であったと報告されている¹³⁰⁾。本邦では, 最近第1例目が報告されたが¹³¹⁾, 今後人的交流, 温暖化により報告例が増えると予想される。KOH直接鏡検法では短く分岐した菌糸と褐色の卵型, 楕円形の胞子を認め, 特徴的である¹³¹⁾。培養はシクロヘキシミドを含有するマイコセル培地では抑制される。ポテト平板培地では発育の早い, 当初白色絨毛状で速やかに黒色調に色づくコロニーを示す。同定はITSの塩基配列で行われる¹³²⁾。色素産生がない類似菌が *Scytalidium hyalinum* として知られているがITSの塩基配列から *N. dimidiatum* と同一の菌と見做される¹³²⁾。薬剤感受性試験では概ねテルビナフィン, ルリコナゾールの感受性は高いが, イトラコナゾール¹³⁶⁾やホスラブコナゾール¹²⁷⁾への感受性が低い株がある。また免疫が低下した例では皮膚の他, 眼や肺, 脳への転移性病巣を生じうる¹³³⁾。

クリプトコックス症は *Cryptococcus* 属真菌による感染症であり, *Cryptococcus neoformans* が主要な病原菌である。分類や同定法に多くの方法が導入され, 分類や菌名の変更が繰り返された歴史がある。従来 *C. neoformans* とされていた菌は荚膜抗原の構造から血清型 A, B, C, D, AD の5種に分けられ, 最近ではこれに対応する分子生物学的性状 (AFLPおよびPCR-fingerprinting/URA5-RFLP-molecular typing) により新たな菌名が提案されている。このうち皮膚科領域で重要な血清型 A は直近では *C. neoformans* (AFLP型は1, 1A, 1B, VNB, PCR-fingerprinting/RFLP型は

VN I, VN II, 一時期 *C. neoformans* var. *grubii* あるいは *C. grubii* とされていた), 血清型 D は *C. deneoformans* (AFLP型は2, PCR-fingerprinting/RFLP型はVN IV, 一時期 *C. neoformans* var. *neoformans* とされていた) と記載されている^{134, 135)}。一方血清型 B, C は一時期 *C. neoformans* var. *gattii* あるいは *C. gattii* とされていたが, 最近では狭義の *C. gattii* を含め5菌種に細分されている¹³⁵⁾。この7菌種への分類は検査部で導入が進むMALDI-TOF MSによる同定にも反映できるとされる^{134, 135)}。菌種を細分化することでこれら種間の生物学的, 臨床的な差が見出せる契機になると強調されている^{135, 136)}が, 血清型 A と D が交配する(生物学的種概念では同種) など議論もある。実臨床ではどの分類法による菌名を採用したか, どの方法で同定したかを明示しつつ *C. neoformans*, *C. gattii* という菌名を使うことが可能¹³⁴⁾である。本邦の皮膚科領域の報告では血清型 D の菌株による症例¹³⁷⁾も少なからず報告されているが, *C. deneoformans* によるとした報告例はまだみられない。

この他, 紙幅の都合で詳細は文献に譲るが, *Candida* 属では *C. glabrata* が *Nakaseomyces glabratus* へ, *C. guilliermondii* が *Meyerozyma guilliermondii* へと属の移動が提案されている¹³⁸⁾。なお, 近年 pandemic の原因菌として注目されている *Candida auris* は本ガイドラインの別項, またムコール症, フサリウム症や皮膚スケドスポリウム症の原因菌種の菌学的記載は日本医真菌学会が作成した希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン (2024)^{71, 139~142)}が参考になる。

2. 留意すべき皮膚真菌症

2.1 動物から感染する皮膚真菌症

本邦における動物と関連する皮膚真菌症の原因菌として, *M. canis*, *T. benhamiae*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* がよく知られている。しかし, ペットの流行やヒトと動物の関係により, 原因菌に変化がみられる。また, 近年の動向では, *T. benhamiae* は, 以前はウサギ, モルモットからの感染が中心であったが, 近年ペットのデグーに由来する *T. benhamiae* var. *luteum* 感染症が散見されている¹⁴³⁾。今後もペットブームにより, その時代に好まれる輸入動物が保有する菌種が国内に蔓延する可能性も考えられる。そのため, 最新の流行ペットや感染動物の皮膚糸状菌症の原因菌の情報を知っておく必要がある。深在性皮膚真菌症では, 東南アジアや南米ではネコにスポロトリコーシス

が流行し、ヒトへの感染源として注目されているが¹⁴⁴⁾、本邦でネコからヒトに *Sporothrix globosa* が感染したことを証明できた事例はまだ知られていない。

2.2 *Trichophyton tonsurans* 感染症

定義・症状：*Trichophyton tonsurans* 感染症とは、皮膚糸状菌（白癬菌）の一種である *T. tonsurans* による感染症で、原因菌の名前が病名となっている。真菌培養で菌の分離同定を行わなければ、体部白癬や頭部白癬などの診断となり、*T. tonsurans* 感染症の診断には至らなくなる。本邦では2000年頃より柔道、レスリングなどの格闘技選手間での集団発生が多発したのを機に日本全国へ広がった¹⁴⁵⁾。

近年報告症例は減少しているものの、格闘技者間ではまだまだ流行は見られており、その原因としては後述する無症候性キャリアの存在が関与していると思われる¹⁴⁶⁾。本感染症の特徴は、炎症が弱く臨床症状や自覚症状が乏しいことである。主な病型は体部白癬と頭部白癬で、手・足白癬、爪白癬、股部白癬などの病型は少ない。体部白癬は、初感染時は体部白癬の特徴を持つが、体部白癬に特徴的な中心治癒傾向のある落屑性紅斑の所見があっても、感染後しばらく放置された皮疹は自然に軽快し目立たなくなる。再燃・再発時には直径1～2 cmの小さな皮疹を形成することが多い。白癬に特徴的な皮疹を示さないことも多く、湿疹との鑑別が難しい。好発部位は、顔面、頸部、軀幹、四肢で、競技者では相手やユニフォームで擦れる部位に好発しやすい。*T. tonsurans* は角層への侵入速度も早く、しばしば毛包に侵入する。毛包への感染では、毛包炎と類似する。体部白癬の環状紅斑内や周囲に毛包一致性丘疹や黒点をみた場合、生毛内感染が予測される¹⁴⁷⁾。頭部白癬は、炎症症状の軽度な浅在性白癬（脂漏性皮膚炎様の症状を呈する病型、黒点を多発し Black dot ringworm と呼ばれる病型）を呈することが多い。ときにケルスス禿瘡になることもあるが、この場合は初期に湿疹の診断を受けステロイド治療を受けていることが多い。その他、特徴的な病型として、無症候性キャリアがある。これは、頭皮の自覚症状がなく、臨床所見が非常にわずかで確認困難で、頭皮の検査で菌が陽性になる保菌者を指す。無症候性キャリアは、症状は認めなくとも他人への感染源となる¹⁴⁷⁾。

診断：体部白癬・股部白癬、頭部白癬に準ずる。直接顕微鏡検査で白癬であることを証明し、真菌培養で形態学および分子生物学的に *T. tonsurans* と同定された症例のみ、本感染症と診断がつけられる。患者の

所属する集団に本感染症と診断されている人がいる場合、本感染症であることを疑い真菌培養を行うことを推奨する。無症候性キャリアは、直接顕微鏡検査ではなく、ヘアブラシなどで頭皮を複数回擦過して培地に押し付ける真菌培養法で診断に至ることが多い¹⁴⁷⁾。

治療：本感染症と診断した際は、どの病型も原則的に経口抗真菌薬による内服療法を行う（CQ11, 推奨度 A）。限局した体部白癬の場合、抗真菌薬の外用療法は有用である（CQ12, 推奨度 B）。しかしながら、本菌は毛への親和性が高く、体部白癬でも生毛への感染がみられる。また、外用療法で軽快しても毛包内に菌が残存するため抗真菌薬内服療法を優先することを勧める。

体部白癬のみと診断しても、再発を繰り返している例では頭皮に保菌している可能性を疑い、ヘアブラシ法などでの真菌培養を行う^{148, 149)}。

海外報告では、1%硝酸ミコナゾールシャンプー、2.5% selenium sulfide（硫化セレン）シャンプー、4% ポピドンヨードシャンプー、ベビーシャンプーの4種について15分間の洗髪を週2回で比較したところ、ポピドンヨードシャンプーの効果が最も高く50%が菌量減少¹⁵⁰⁾、ケトコナゾールは週2回3カ月使用すると菌陰性化すると記載がある¹⁵¹⁾。本邦では、使用できるのは持田製薬のミコナゾール硝酸塩含有シャンプーのみであるが、現時点で有効といえるエビデンスはない。

2.3 耐性菌の中心となる可能性のある *Trichophyton indotineae*

T. indotineae は加納らが2019年に日本国内に在留していたインド人およびネパール人の体部白癬から分離し、病原性、リボゾームのITS領域のシーケンス、ウレアーゼ試験、毛髪穿孔試験の結果から従来知られていた *T. interdigitale*/*T. mentagrophytes* complex と異なる性質から新興感染症としての警鐘の意味を込めて新種として報告した菌である²³⁾。

本菌はテルビナフィン耐性株が多く、それが世界的流行（パンデミック）となった原因の1つと考えられている¹⁵²⁾。テルビナフィンだけではなくアゾール系抗真菌薬耐性株も散見される。アゾール系抗真菌薬の耐性機構は、標的酵素であるエルゴステロール合成酵素遺伝子（Cyp51B）のゲノム上での同じ遺伝子配列が繰り返している（縦列反復配列；タンデムリピートによる過剰発現）と推測されている¹⁵³⁾。これは他の白癬菌に認められない、本菌のアゾール系抗真菌薬への特徴

的な耐性機構である。このタンデムリピート数を Long and accurate PCR (LA-PCR) で検出する方法が開発されている。本邦でも本菌による難治な体部白癬を繰り返す報告が増えてきており^{126, 127, 154)}、本ガイドラインでも国内での感染拡大に警鐘を鳴らす必要があると考え、留意すべき皮膚真菌症のひとつとして採り上げた。移民との関連が指摘されており、海外で安価で入手されるステロイド外用剤と抗真菌薬、抗生剤配合の OTC 外用剤の乱用が感染拡大に関与している可能性がある。臨床的には爪白癬は稀であり、体部白癬、股部白癬、足白癬に注意が必要である¹⁵⁵⁾。

治療はイトラコナゾール 200 mg/日の 4 から 8 週間または延長内服が推奨されており、症例によっては 12 週間を要する。相乗効果が期待できるため、内服療法と外用抗真菌薬の組み合わせが推奨されている。クロトリマゾール、ミコナゾール、ルリコナゾール、ビホナゾール、シクロピロックス、アモロルフィンなどがインドを含む国々で使用可能であり、新しい外用のアゾール抗真菌薬であるルリコナゾール（本邦やインドで使用可能であるが、ドイツなど欧州では使用できない。）は好獣性白癬菌や好ヒト性白癬菌に *in vitro* での活性が高いと報告されており、特に *T. indotineae* に対する活性は高い¹⁵⁶⁾。しかしながら、テルビナフィンとイトラコナゾールの組み合わせはイトラコナゾール単独と比較してのランダム化比較試験で治療効果が勝る

ことが示せなかったため、2 剤の全身投与は臨床的利点がなく、コストのみでなく、副作用の点からも避けるべきである¹²³⁾。*T. indotineae* は旅行者や移民を介して国際的に広がっており、拡大防止のためにもグローバルな情報収集と国際協力が必要である。

2.4 死亡率の高い侵襲性医療関連感染症を引き起こす *Candida auris*

C. auris は日本で外耳道から培養された新種のカンジダで、Makimura らにより 2009 年に報告された⁷¹⁾。皮膚科で経験する可能性は極めて低いが、大きな問題点を秘めている菌種のため、留意すべき皮膚真菌症のひとつとして採り上げた。押さえておくべきポイントは以下の 5 つである¹⁵⁷⁾。

①世界で急速に拡大している¹⁵⁸⁾。② *C. auris* に特有な症状はないが、死亡率の高い侵襲性医療関連感染症を引き起こす。③多剤耐性菌である。特にアゾール系抗真菌薬に対する耐性を備えているが、フルコナゾールに対する感受性は 87~100% と高い。④同定には質量分析や遺伝子解析といった特殊な方法を要し、一般的な検査キットでは誤同定されることがある。⑤医療施設でアウトブレイクを引き起こす可能性が高く、環境表面やヒトの皮膚で数週間生存できる。

本邦での感染も報告され始めており¹⁵⁹⁾、現在は本邦での患者数は少ないが、世界的な感染拡大があるため、輸入感染症の形での感染拡大に注意が必要である。

CQ1. 足白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	足白癬に外用抗真菌薬を用いた外用療法を行うことを強く勧める。

解説：足白癬に対する外用抗真菌薬の有用性は、多数のシステマティック・レビューおよび RCT により支持されている。本邦で使用可能な外用抗真菌薬は、アゾール系、アリルアミン系、ベンジルアミン系、チオカルバミン酸系、モルホリン系に分類される。本邦で白癬に使用されている主な外用抗真菌薬を表 3 に示す。

それぞれの有効性と課題について以下に述べる。アゾール系抗真菌薬を検討した Crawford らによるシステマティック・レビュー¹⁶⁰⁾では、アゾール系 4~6 週外用群は対照群と比較し、6 週後の治療不成功が有意に低かった [relative risk (RR) 0.30, 95% confidence interval (CI) 0.20~0.45]。ルリコナゾールの臨床試験では、1 日 1 回 2 週間の塗布群は基剤群と比較し、6 週

後の完全治癒率が 26.4% (基剤群 1.9%) と有意に優れていた¹⁶¹⁾。別の試験では、ビホナゾールと比較して臨床的治癒率が同等であることが確認されている¹⁶²⁾。Draeos らの RCT でも、1% ルリコナゾールクリームを使用した群で 42 日目の完全治癒率が 14.0% (対照群 2.8%)、真菌学的治癒率は 56.1% (対照群 27.1%) と高い有効性が示されている¹⁶³⁾。昨今問題となりつつある薬剤耐性白癬菌への対応として、Gnat らは、*T. mentagrophytes* がテルビナフィンに耐性を示す場合、ルリコナゾールが代替治療として有効であり、MIC (最小発育阻止濃度) はルリコナゾール 0.002 µg/mL、テルビナフィン 0.004 µg/mL で、ルリコナゾールの方が高い抗真菌活性であることを示した¹⁶⁴⁾。

アリルアミン系外用抗真菌薬に関する 11 件の RCT

表3 表在性皮膚真菌症に使用される抗真菌外用薬の系統と一般名および代表的な商品名ならびに保険適用

系統	一般名	商品名	剤型	保険適用
イミダゾール	オキシコナゾール硝酸塩	オキナゾール [®]	クリーム, 外用液	白癬, カンジダ症, 癬風
	クロトリマゾール	エンベシド [®]	クリーム	白癬, カンジダ症, 癬風
	ケトコナゾール	ニゾラル [®]	クリーム, ローション	白癬, 皮膚カンジダ症, 癬風
	ネチコナゾール塩酸塩	アトラント	クリーム, 外用液, 軟膏	白癬, 皮膚カンジダ症, 癬風
	ビホナゾール	マイコスボール [®]	クリーム	白癬, カンジダ症, 癬風
	ミコナゾール硝酸塩	フロリードD [®]	クリーム	白癬, カンジダ症, 癬風
	ラノコナゾール	アスタット [®]	クリーム, 外用液, 軟膏	白癬, カンジダ症, 癬風
	ルリコナゾール	ルリコン [®]	クリーム, 液, 軟膏	白癬, カンジダ症, 癬風
モルホリン	アモロルフィン塩酸塩	ペキロン [®]	クリーム	白癬, 皮膚カンジダ症, 癬風
チオカルバミン酸	リラナフタート	ゼフナート [®]	クリーム, 外用液	白癬
ベンジルアミン	ブテナフィン塩酸塩	メンタックス [®] , ボレー [®]	クリーム, 外用液, スプレー	白癬, 癬風
アリルアミン	テルビナフィン塩酸塩	ラミシール [®]	クリーム, 外用液	白癬, 皮膚カンジダ症, 癬風

のメタ解析では, 1,116名の患者を対象とし, アリルアミン系外用抗真菌薬1%の1~4週外用群は対照群と比較し, 6週後の治療不成功が有意に低かった (RR 0.33, 95% CI 0.24~0.44)¹⁶⁰⁾. テルビナフィンを7日間使用した臨床試験では, 菌学的治癒率91.4% (基剤群37.1%)¹⁶⁵⁾, 1日2回1週間使用した臨床試験では, 菌陰性化率88% (対照群23%) が示された¹⁶⁶⁾.

ベンジルアミン系外用抗真菌薬のブテナフィンでは, 1件0のRCTの解析で, 271名の患者を対象とし, ブテナフィン1週間外用群は対照群と比較し6週後の治療不成功 (25.8% vs 77.7%) が有意に低く (RR 0.33, 95% CI 0.24~0.45), 菌陰性化率は4週間後で91%と高く, 治療終了後も83%で再発は見られなかった¹⁶⁷⁾.

チオカルバミン酸系では1件のRCTの解析がある¹⁶⁰⁾. トルナフタート1%の4週間外用群は対照群と比較し, 6週後の治療不成功が有意に低かった (RR 0.19, 95% CI 0.08~0.44). 新規チオカルバミン系外用薬リラナフタートについて1件のRCTがあり, ビホナゾールとの比較試験で, 治癒効果において同等の結果が示された¹⁶⁸⁾.

薬剤間の比較については, 14種類の抗真菌薬を対象としたメタ分析において, 薬剤間に有意な効果差は認められず¹⁶⁹⁾, 7件のRCTのシステマティック・レビューでは, テルビナフィンとブテナフィンの治療成功の可能性は, それぞれプラセボ群に対しRR 3.9 (95% CI 2.0~7.8), RR 5.3 (95% CI 1.4~19.6) であり, 両者は同等の有効性を示した¹⁷⁰⁾.

薬剤耐性白癬菌の問題としては, スクアレノエポキシダーゼ (SQLE) 遺伝子の変異が主な原因とされるテルビナフィン耐性株が増加しており, これによる白癬治療の課題が増加している. Gnatらは, テルビナフィン耐性株に対する治療では, ルリコナゾールが有望な選択肢となり得ること, 28日間の局所治療で完全除菌を達成したことを報告している¹⁶⁴⁾.

総括として, 外用抗真菌薬は足白癬治療において効果的であり, 短期間で高い治癒率を示す. 特にルリコナゾールは, テルビナフィン耐性菌にも有効であり, 代替薬としての有用性が注目される. 一方で, 薬剤耐性菌の増加に留意し, 患者ごとに最適な薬剤を選択することが重要である.

CQ2. 足白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	外用抗真菌薬で難治もしくは外用抗真菌薬が適さない足白癬の治療に経口抗真菌薬による内服療法を強く勧める. テルビナフィンとイトラコナゾールのいずれを用いてもよい.

解説: 足白癬に対する経口抗真菌薬治療にはメタア

ナリシスが1件, テルビナフィンあるいはイトラコナ

ゾールとプラセボを比較した RCT が各 1 件、テルビナフィンとイトラコナゾールを比較した RCT が 4 件ある。角化型足白癬に対してテルビナフィンのプラセボを対照とした RCT が行われている¹⁷¹⁾。直接鏡検により診断された足白癬患者をテルビナフィン群 23 名とプラセボ群 18 名に分け、テルビナフィン 250 mg/day を 6 週間投与し、その後 2 週間フォローアップしている。テルビナフィン群では 6 週間の治療期間終了時に 59% で菌学的治癒（直接鏡検陰性かつ培養陰性）かつ臨床症状が軽微もしくはない状態を達成し、2 週間のフォローアップ期間終了時には 65% で達成したが、プラセボ群ではいずれの時点でも 0% であった ($P<0.001$)。有害事象はテルビナフィン群で 3 例、プラセボ群で 3 例であり、軽微なもののみであった。これらのことより、足白癬に対するテルビナフィンの治療はきわめて有効で、忍容性も高いと結論されている。

同様に、角化型足白癬に対してイトラコナゾールの多施設共同 RCT がプラセボを対照として行われている¹⁷²⁾。臨床所見があり、直接鏡検と培養で確定診断した足白癬患者を、イトラコナゾール群 36 名とプラセボ群 36 名に分け、イトラコナゾール 400 mg/day (200 mg を 1 日 2 回) を 1 週間投与し、8 週間フォローアップしている。フォローアップ終了時点における菌学的治癒（培養と直接鏡検陰性）かつ臨床的有効（医師による臨床所見概括評価で症状消失、著明または中等度改

善）はイトラコナゾール群 53% に対してプラセボ群 3% で、有意にイトラコナゾール群で高かった ($p<0.001$)。菌学的治癒率はフォローアップ終了時点でそれぞれの群で 56%, 8% ($p<0.001$)、臨床的有効率は 75%, 11% ($p<0.001$) で、いずれもイトラコナゾール群で有意に高かった。いずれの群でも重篤な有害事象はなかった。これらのことより、足白癬の治療においてイトラコナゾール短期内服療法は有用であり、有害事象の頻度や忍容性はプラセボと大きな差はなく、安全であると結論されている。

このように足白癬治療において、テルビナフィン¹⁷¹⁾やイトラコナゾールの内服¹⁷²⁾は有効であり、システマティック・レビューでもそのように結論づけられている¹⁷³⁾。また、テルビナフィンとイトラコナゾールを比較した 4 本の論文^{174~177)}のシステマティック・レビューで、テルビナフィンとイトラコナゾールの間に有意な差はみられていない¹⁷³⁾。

以上より、足白癬治療にテルビナフィンやイトラコナゾールの内服療法は有用である。ただし、通常の足白癬は外用抗真菌薬でも治癒が期待できる。よって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。

CQ3. 爪白癬にエフィナコナゾール爪外用液は有用か

推奨度	推奨文
B	肝機能障害等で内服が困難、あるいは内服薬を希望しない中等症以下の爪白癬患者にエフィナコナゾール爪外用液 10% を用いた外用療法を行うよう勧める。

解説：エフィナコナゾール爪外用液 10% は 2014 年に発売された爪白癬治療外用液である。エフィナコナゾールはトリアゾール系化合物で、ケラチン親和性が低く爪床まで薬剤が浸透して抗真菌効果を発揮する。エフィナコナゾール爪外用液 10% の臨床効果、安全性を検討した国際多施設共同試験（基剤対照 RCT）によると、第 1 趾爪の爪甲混濁面積が 20~50% の爪白癬患者を対象とした独立した 2 つの集団（Study 1: 656 例, Study 2: 583 例）において、エフィナコナゾール爪外用液 10% を 48 週まで外用した後の 52 週での完全治癒率（臨床的治癒かつ菌学的治癒）が 17.8% と 15.2%, 真菌学的治癒率（直接鏡検陰性かつ培養陰性）は 55.2% と 53.4%, 爪甲混濁面積 10% 以下の有効率は

45% と 40% であった。局所の乾燥、刺激感、接触皮膚炎以外に重篤な副作用は認められなかった¹⁷⁸⁾。その前に行われたエフィナコナゾールの至適濃度を検討する基剤対照 RCT (135 例) では、40 週での完全治癒率が 22.2%, 真菌学的治癒率が 83.3% であった¹⁷⁹⁾。国内では、病変が後爪郭に達しない爪甲混濁面積 50% 以上の症例を含む爪白癬患者に対して、72 週間外用して観察する非ランダム化試験 (219 例) が実施された¹⁸⁰⁾。その結果、混濁面積 20~50% の爪白癬患者 (139 例) の完全治癒率は 34.5%, 真菌学的治癒率は 66.9% で、混濁面積 >50% の爪白癬患者 (80 例) の完全治癒率は 25.0%, 真菌学的治癒率は 52.5% であった。局所の刺激感、接触皮膚炎以外の重篤な副作用は認められな

かった¹⁸⁰⁾。

再発に関する検討としては、エフィナコナゾール爪外用液 10%の使用成績調査の対象爪の治癒症例（対象爪における爪の感染面積の割合が 0%となった症例）について、投与終了 1 年後の再発の有無を確認した結果、再発の有無を確認できた症例は 53 例であり、再発率は 7.5%（4/53 例）であった。また、投与終了 1 年後の再発の有無が「不明」で投与終了し 1 年後の観察で再発の有無を確認した症例を加えて再発の有無を確認した症例数は 128 例で、再発率は 8.6%（11/128 例）であった¹⁸¹⁾。

重症例に対する検討としては、後向き研究ではあるが、1 カ月から 36 カ月間の使用効果検討では、混濁比 51%以上の重症爪白癬 94 例中、混濁比 51~75%で治癒率は 44.8%（58 例中 26 例が治癒）、混濁比 76~100%で治癒率 38.9%（36 例中 14 例が治癒）であった¹⁸²⁾。また、平均 15.4 カ月間使用した 62 例について 25 例が

完全治癒、SCIO スコア 21 以上の重症例 24 例のうち 6 例が完全治癒していた¹⁸³⁾。これらの結果は、重症例においても奏効する可能性を示唆している。

経口抗真菌薬に比べると完全治癒率は低いものの、肝機能障害等で内服できないあるいは内服薬を希望しない中等症以下の爪白癬患者にエフィナコナゾール爪外用液 10%は有用であると考えられる。Cochrane のシステマティック・レビューで完全治癒率、臨床治癒率、副作用に関するエビデンスはすべて「High quality」であり、信頼性が高いと評価されている¹⁸⁴⁾。また、長期使用によって重症爪白癬に対しても効果が期待できる結果が示されている。しかしながら、経口抗真菌薬に比べると治癒率が低く、再発に関するデータも少ないので、爪白癬に対するエフィナコナゾール爪外用液 10%の推奨度を B とした。今後、再発率を含む長期使用成績と混濁比が 50%以上の重症爪白癬に対する使用成績のさらなる蓄積が望まれる。

CQ4. 爪白癬にルリコナゾール爪外用液は有用か

推奨度	推奨文
B	肝機能障害等で内服が困難、あるいは内服薬を希望しない中等症以下の爪白癬患者にルリコナゾール爪外用液 5%を用いた外用療法を行うよう勧める。

解説：ルリコナゾール爪外用液 5%は 2016 年に発売された爪白癬治療外用液である。ルリコナゾールはイミダゾール系化合物で、ケラチン親和性が高く爪床まで高い薬剤濃度を保って抗真菌効果を発揮する。ルリコナゾール爪外用液 5%の臨床効果、安全性を検討した国内での基剤対照 RCT（194 例）によると、第 I 趾爪の爪甲混濁面積が 20~50%の爪白癬患者に対して、外用開始 48 週後の完全治癒率（臨床的治癒かつ菌学的治癒）が 14.9%、真菌学的治癒率（直接鏡検陰性かつ培養陰性）は 45.4%、爪甲混濁面積 50%以上減少の有効率は 32.8%であった。試験期間中に局所の乾燥、刺激感、接触皮膚炎以外に重篤な副作用は認められなかった¹⁸⁵⁾。

経口抗真菌薬に比べると完全治癒率は低いものの、

肝機能障害等で内服できない、あるいは内服薬を希望しない中等症以下の爪白癬患者にルリコナゾール爪外用液 5%は有用であると考えられる。しかしながら、経口抗真菌薬に比べると治癒率が低く、再発に関するデータがないので、爪白癬に対するルリコナゾール爪外用液 5%の推奨度を B とした。後向き研究ではあるが、ルリコナゾール爪外用液 5%を平均 11.9 カ月使用した 72 例について 24 例が完全治癒、SCIO スコア 21 以上の重症例 19 例では 3 例が完全治癒していた¹⁸⁶⁾。重症例においても奏効する可能性はある。臨床試験における症例数が少ないため、臨床効果や安全性に関するさらなるデータの蓄積が必要である。また、再発率を含めた長期使用成績と混濁比が 50%以上の重症爪白癬に対する臨床効果判定が望まれる。

CQ5. 爪白癬にテルビナフィンの内服は有用か

推奨度	推奨文
A	テルビナフィン内服を行うよう強く勧める。

解説：プラセボを対照としたテルビナフィン 250 mg/日の RCT が海外で 6 件^{187~192)}、それらを解析

したシステマティック・レビュー¹⁹³⁾が 1 件報告されている。1,006 名の爪白癬患者に対するテルビナフィン

250 mg/日、12 週間投与による臨床的治癒率はテルビナフィン内服群で 48%、プラセボ群で 6%であった (RR 6.00, 95% CI 3.96~9.08)。菌学的治癒率はテルビナフィン内服群で 58.5%、プラセボ群で 16.7%であった (RR 4.53, 95% CI 2.47~8.33)。以上より、テルビナフィン 250 mg/日内服はプラセボ群に比較して、臨床的治癒率・菌学的治癒率が有意に優れることが示された¹⁹³⁾。テルビナフィン 250 mg/日の内服期間については、12 週と 24 週投与を比較した RCT が 2 件ある^{191, 192)}。完全治癒率・臨床的改善率・菌学的治癒率のいずれにおいても、24 週投与の方が 12 週投与よりも優れており、24 週投与が望ましいと考えられる。

本邦の投与量であるテルビナフィン 125 mg/日の治療効果については、分析疫学的研究が 2 件^{194, 195)}、グリセオフルビンを対照とした RCT が 1 件¹⁹⁶⁾、イトラコナゾールパルス療法を対照とした RCT¹⁹⁷⁾が 1 件実施されている。テルビナフィン 125 mg/日と 250 mg/日の治療効果を比較した RCT が国内で 1 件実施されている¹⁹⁴⁾。爪混濁比が 3 以上の爪白癬患者に対して、テルビナフィン 125 mg の 1 日 1 回投与 (45 例)、または 1 日 2 回投与 (43 例) を 24 週間行った。その結果、臨床所見の改善率は、それぞれ 88.1%、88.6%、菌学的治癒率は 83.3%、88.6%、副作用発現率は 11.4%、11.9% であり、全ての項目で有意差を認めなかった。ただし、高度な副作用 (胃部不快感・皮疹) は 1 日 1 回群で 1 例に対して、1 日 2 回群で 4 例であった。これらの結果より、本邦ではテルビナフィン 1 日 1 回 (125 mg/日) 投与が至適用法・用量とされた。

テルビナフィン 125 mg/日の治療効果を検討した分析疫学的研究¹⁹⁵⁾では、爪混濁比が 5 以上の爪白癬患者 79 例にテルビナフィン 125 mg を 1 日 1 回 24 週間投与した。その結果、投与前の混濁比 8.1 ± 2.0 が 24 週後時点で 3.2 ± 2.3 と有意に低下した ($p < 0.001$)。グリセオフルビンを対照とした RCT¹⁹⁶⁾では、爪白癬患者 129 例

に 24 週内服療法を行い、テルビナフィン投与群の臨床的有效率は 74.2%、菌学的治癒率 62.1%、グリセオフルビン投与群は 65.1%、61.9% であり、両群間に有意差を認めなかった。

イトラコナゾールを対照とした国内の RCT¹⁹⁷⁾では、爪混濁比が 5 以上の爪白癬患者を対象として、テルビナフィン 125 mg/日、6 カ月内服群 (73 例) とイトラコナゾールパルス療法群 (400 mg/日、1 週間投与後 3 週間休薬、3 サイクル) (68 例) を 24 週後、48 週後の時点で比較した。テルビナフィン内服群では、投与前の爪甲罹患面積が 57.3% であったのに対して、24 週後に 18.9%、48 週後に 10.9% と有意な減少が認められた ($p < 0.001$)。一方、イトラコナゾール内服群でも、それぞれ 60.0%、21.9%、15.4% と有意な減少が認められ ($p < 0.001$)、テルビナフィン内服群とイトラコナゾール内服群との間に有意差はなかった。臨床効果判定による著効率でも、テルビナフィン内服群 61.7%、イトラコナゾール内服群 63.0% であり、同等の効果を示した。

テルビナフィンの副作用については、重篤な肝障害、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少が報告されているので、定期的な血液検査の実施が必要である。また、重症薬疹や横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分行う。テルビナフィンの相互作用については少数の併用注意薬があるが、併用禁忌薬はない。

以上のように、爪白癬に対するテルビナフィン内服の有効性に関しては高い水準のエビデンスが存在する。本邦の投与量である 125 mg/日と海外での投与量である 250 mg/日を比較した試験では、両者の間に治療効果の差は認められていない。また、テルビナフィン 125 mg/日内服を行った 2 件の RCT^{196, 197)}では十分な有効性が示されている。以上より、爪白癬にテルビナフィンの 125 mg/日内服を行うよう強く勧める。

CQ6. 爪白癬にイトラコナゾールの内服は有用か

推奨度	推奨文
B	イトラコナゾールパルス療法を行うように勧める。

解説：イトラコナゾールの有用性に対して、1 件のシステマティック・レビューと 13 件の RCT を検討した。イトラコナゾールのパルス療法 (1 週間投与後 3 週間休薬) の有用性について、足爪白癬を対象とした基剤との RCT において、臨床的改善率、菌学的治癒

率、全般改善度を検討したところ、イトラコナゾールパルス療法 (37 例) では、77%、73%、68% であったのに対しプラセボ群 (36 例) では、それぞれ 0%、13%、0% であった¹⁹⁸⁾。また、パルス療法 (59 例) と継続投与 (62 例) との RCT における臨床的改善率と

菌学的治癒率の検討では、パルス療法群でそれぞれ81%, 69%であったのに対し、継続投与群では、69%, 66%であった¹⁹⁹⁾。このように、投与回数を減らし1回の投与量を増やした方が、総投与量が変わらずとも、有効率が高いことが示され、パルス療法が行われるようになった。また、その効果もテルビナフィン塩酸塩(250 mg) 連続投与とのRCTにおいて、菌学的治癒率がテルビナフィン(17例) 94.1%, イトラコナゾール(20例) 75%で、同等とされた²⁰⁰⁾。本邦でも、400 mg/日、3サイクルのパルス療法の有効性が報告され²⁰¹⁾、保険適用となっている。

2000年以降に、爪白癬に対するイトラコナゾールのパルス療法とテルビナフィン塩酸塩(250 mg)とのRCTは7件^{202~208)}報告されており、両薬剤に菌学的治癒率、臨床的有效率に有意な差はみられておらず、いずれの薬剤も、十分な効果が得られていた。また、イトラコナゾールパルス療法3クールとテルビナフィン塩酸塩(125 mg) 6カ月投与とのRCTにおいても、12カ月の著効率がそれぞれ63.0% (46/73), 61.7% (42/68)と有意差は認められていなかった²⁰⁹⁾。

一方、72週後の菌学的、臨床的及び完全治癒率において、テルビナフィン塩酸塩(250 mg)が12週投与で75.7% (81/107), 53.6% (59/110), 45.8% (49/107), 16週投与で80.8% (80/99), 60.2% (59/98), 55.1% (54/98)であったのに対し、イトラコナゾールパルス療法では、3クールで38.3% (41/107), 31.8% (34/107), 23.4% (25/107), 4クールで49.1% (53/108), 32.1% (35/109), 25.9% (28/108)と統計学的に有意に($p < 0.0001$)テルビナフィン塩酸塩が勝っているとの報告もある²¹⁰⁾。また、両薬剤に有意な差がなかったとする

報告でも、治癒後の長期間(5~7年)の菌学的および臨床的再発率をみると^{203, 208)}、テルビナフィン塩酸塩内服群(菌学的再発率: 22.8%~32%, 臨床的再発率: 20.5%~40%)が、イトラコナゾールパルス療法群(菌学的再発率: 53.1%~59.1%, 臨床的再発率: 48.2%~50%)の約半数と低率であった。さらに、費用対効果を検討した報告^{204, 205, 211)}では、いずれも、テルビナフィン塩酸塩が勝っていた。

2018年に上市された同じトリアゾール系であるホスラブコナゾールとの効果を比較した報告はない。しかし、ホスラブコナゾールは、12週間の投与で、48週後の完全治癒率59.4% (60/101), 真菌学的治癒率82.0% (73/89)と報告されている²¹²⁾。試験の背景が異なるため同等には比較できないが、イトラコナゾールより、真菌学的治癒率、完全治癒率とも良好であった。

イトラコナゾールには、併用禁忌薬や併用注意薬が多いのは周知の事実であり、その使用には注意を要する。また、重要な副作用として、肝機能検査値異常を主とする肝臓・胆管系障害、腹痛や下痢などの消化器症状があるが、投与の中止により軽快消失する。

後発品について、体内薬剤動態の検討により、必ずしも先発品と同等とはいえない後発品があるとの報告²¹³⁾がある。また、先発品から後発品に変更したところ症状が悪化し、先発品を再度使用したところ症状が改善した症例の報告もあり²¹⁴⁾、後発品使用時には、注意が必要である。

以上より、爪白癬の治療において、イトラコナゾールのパルス療法を行うように勧める。しかし、有効性、併用禁忌薬や併用注意薬の多さ、パルス療法の煩雑さなどから、第一選択として推奨しがたいと考えた。

CQ7. 爪白癬にホスラブコナゾールの内服は有用か

推奨度	推奨文
A	爪白癬にホスラブコナゾールの内服を行うよう強く勧める。

解説: ホスラブコナゾールは2018年に発売されたトリアゾール系経口抗真菌薬で、保険適用は爪白癬のみである。

本邦で創成され、国内発売に限定されているため、臨床データも限られる。爪白癬患者を対象とし、ホスラブコナゾール(ラブコナゾールとして100 mg)を用いた有効性と安全性に関する1件のRCTが報告されている²¹⁵⁾。対象は第I趾爪に混濁面積比25%以上の病変を有し、直接鏡検陽性の153例の爪白癬患者で、重

症例は除き中等症までを対象とした。1日1回、12週間の内服、その後36週間無治療で経過観察した結果、ホスラブコナゾール群の完全治癒率は59.4% (60/101), 対照群は5.8% (3/52)であった。副作用^{215, 216)}として薬剤による酵素誘導とされる γ -GTPの上昇は10%以上の患者で認められ、一部の患者ではAST, ALTの上昇等、肝機能障害が生じるため、適宜肝機能検査を行うことが推奨されている。頻度は低いが、薬剤投与早期の薬疹にも注意を払う必要がある。

爪白癬患者を対象とし、ホスラブコナゾールの有効性と安全性を検討した多機関共同、後ろ向き研究が報告されている²¹⁷⁾。350 例の患者が登録され、治療継続率は内服が終了する 12 週後で 83.4%，48 週後でも 32.6% の患者の受診があった。ホスラブコナゾール投与開始 48 週後の臨床的治癒率は 78.9% (86/109)、完全治癒率は 57.8% (63/109)、臨床的治癒までの期間の中央値は 41.9 週であった。副作用は 350 例中 64 例 (18.3%)、76 件に認められ、15 例でホスラブコナゾールの投与を中止した。重篤な副作用はなく、実臨床におけるホスラブコナゾールの高い有効性と忍容性、および治療継続率の高さなどが示された。

75 歳以上の後期高齢者に対するホスラブコナゾールの有効性と安全性の検討を行った単施設後ろ向き調査の報告が 2 件ある^{218, 219)}。1 件は 75 歳以上の爪白癬患者 49 例にホスラブコナゾール 100 mg/日を 1 日 1 回、12 週間の内服療法を行った調査で、服薬完遂率は 85.7% (42/49) であった。12 カ月以上観察した際の完全治癒 (率) は 69.6% (16/23)、副作用は内服完遂例で 8.1% (4/49)、中止症例で 12.2% (6/49)、計 20.3% (10/49) に認められた²¹⁸⁾。もう 1 件は、前期高齢者および後期高齢者の世代別 2 群間で有効性および安全性を比較した報告で、爪白癬患者 185 例 (前期高齢者 64 例、後期高齢者 121 例) にホスラブコナゾール 100 mg/日を 1 日 1 回、12 週間の内服で、48 週後まで評価した。投与期間、および、観察期間における有害事象の頻度に両群間で有意差はみられず、また、投与開始 48 週後の完全治癒率は、前期高齢者群で 66.7% (42/63)、後期高齢者群で 63.3% (76/120) で、両群間での完全治癒率にも有意差はみられなかった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.390$)²¹⁹⁾。以上の結果より、75 歳以上の高齢者においても 75 歳未満を対象とした治験と同等の治療効果ならびに安全性が確認されたと報告している。

ホスラブコナゾールで初回爪白癬治療を完遂した後、効果不十分例にホスラブコナゾールを追加治療する際の実施判断基準、判断時期および追加治療の効果についてまとめた RCT が 1 件報告されている。ホスラブコナゾール 100 mg/日、12 週間内服を完了した爪

白癬患者の、24 週時点での混濁比減少率を測定し、混濁比減少率が 55% 以上であった群は経過観察を続け、混濁比減少率が 55% 未満であった群は無治療群と追加治療群に無作為に割付けし、治療開始 72 週後の完全治癒率を比較検討した。結果、無治療群、追加治療群の 72 週後の完全治癒率はそれぞれ 29.6%、46.7%、真菌学的治癒率、混濁比の推移、混濁部面積比のいずれの項目においても有意差を認めたと報告している²²⁰⁾。以上の結果より、治療開始 24 週時点で混濁比減少率が 55% 未満であればホスラブコナゾールの追加治療を検討するのが妥当であると結論づけている。

また、高齢者の爪白癬に対するホスラブコナゾールの有効性に関する長期追跡調査およびホスラブコナゾールの再投与の有効性を検討した報告がある。ホスラブコナゾールを 100 mg/日、12 週間内服し、48 週後までに治癒した 65 歳以上の爪白癬患者 125 例を 144 週後まで追跡調査。治癒から 2 年後の再発率は 22.6% で、48 週～72 週以内に再発した群を短期再発群 17 例 (14.3%)、72 週～96 週以内に再発した群を長期再発群 10 例 (8.4%) と定義し、両群の全ての再発患者にホスラブコナゾール 100 mg/日、12 週間の再投与を行ったところ、短期再発群、長期再発群の全症例が治癒した²²¹⁾。重篤な副作用はなく、高齢者の爪白癬再発患者に対するホスラブコナゾールの再投与の安全性と有効性が示されたと報告している。

ホスラブコナゾールの副作用を総括すると、内服早期では、嘔気・下痢などの消化器症状や薬疹が報告されている。重篤な肝機能障害も報告されているため、投与前および投与中の肝機能検査を行うことが望ましい。ホスラブコナゾールの相互作用については CYP3A により主に代謝される薬剤 (シンバスタチン、ミダゾラム、アゼルニジピン等)、ワルファリンは併用注意薬であるが、併用禁忌薬はない。

以上のように、ホスラブコナゾールの爪白癬に対する治療効果に関しては、有効性を示す十分な根拠があるので、内服療法を行うよう強く勧める。ただし、臨床試験の症例数がまだ少ないため、今後もさらなるデータの集積が必要である。

CQ8. 体部/股部白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	体部/股部白癬の治療に抗真菌薬を用いた外用療法を行うよう強く勧める。

解説：外用抗真菌薬の体部/股部白癬に対する有用性に関して cochrane のシステマティック・レビューの包含基準を満たした RCT は 129 件認められた²²²⁾。27 件は基剤対照 RCT，98 件は薬剤対照 RCT，4 件はその両方を含んでいた。本邦で白癬に用いられている主な外用抗真菌薬（表 3）を系統別に解説する。

イミダゾール系ではビホナゾールとルリコナゾールで基剤対照 RCT が実施されている。ビホナゾール 1% クリーム (n=20)，基剤 (n=17) を 1 日 1 回 3 週間塗布する RCT が実施されている。臨床治癒率はビホナゾール群 90% (対照群 59%)，菌学的治癒率はビホナゾール群 85% (対照群 59%)，完全治癒率はビホナゾール群 80% (対照群 53%) と有意に改善を認めた (P<0.05)²²³⁾。

ルリコナゾールについて，皮膚真菌症（足白癬も含む）に対する有用性に関してメタアナリシスが 1 件²²⁴⁾，症例集積研究が 1 件²²⁵⁾，体部/股部白癬に対する基剤対照 RCT は 1 件²²⁶⁾ 認められた。股部白癬患者 (n=256) を対象とした RCT では，基剤 (n=91) を対照にルリコナゾール 1% クリーム (n=165) を 7 日間塗布し，28 日後の菌学的治癒率は 78.2% (対照 45.1%)，臨床的治癒率は 24.2% (対照群 6.6%)，有効率は 43.0% (対照群 18.7%) と有意に改善を認めた (P<0.001)²²⁶⁾。

ケトコナゾールクリーム，ネチコナゾールクリーム，ラノコナゾールについては基剤対照 RCT を認めなかった。

モルホリン系では基剤対照 RCT はなく，生毛部白癬を含む皮膚真菌症におけるアモロルフィン 0.5% クリームとビホナゾール 1% クリームとの比較試験が 1 件²²⁷⁾ 認められた。両薬剤間に有意差はないが，両剤の有効性を認めている。

テルビナフィン（ゲル，ソリューション含む）の有用性に関して基剤対照 RCT は 8 件（体部/股部白癬が 6 件，股部白癬のみが 2 件）認められた²²⁸⁻²³⁵⁾。体部/股部白癬患者を対象にした RCT では，基剤 (n=53) を対照にテルビナフィン 1% クリーム (n=52)，を 1 日

1 回 7 日間塗布し，7 週観察した²³⁴⁾。最終観察日の菌学的治癒率は 84.2% (対照群 23.3%)，臨床的治癒率は 84.2% (対照群 21.7%)，完全治癒率は 70.2% (対照群 10%) で (P<0.001)，同剤の有効性が証明されている。

ベンジルアミン系について基剤対照 RCT は 2 件^{236, 237)} 認められた。体部白癬患者 (n=78) を対象にした RCT では，基剤 (n=36) を対照にブテナフィン 1% クリーム (n=42) を 1 日 1 回 14 日塗布した²³⁶⁾。14 日後の菌学的治癒率は 88% (対照群 28%)，完全治癒率は 60% (対照群 17%) と有意に効果が認められた。また股部白癬患者 (n=76) に対する基剤対照 RCT では，14 日後の菌学的治癒率はブテナフィン 1% クリーム群 (n=37) が 78%，対照群 (n=39) は 11%，臨床的治癒率はそれぞれ 32%，8%，完全治癒率はそれぞれ 57%，8% とブテナフィンに有意に効果が認められた²³⁷⁾。

チオカルバミン系では基剤対照 RCT はなく，25 施設の白癬患者 1,100 名（足白癬：669 例，体部/股部白癬：431 例）に対してビホナゾール 1% クリーム (n=550) を対照にリラナフタート 2% 軟膏 (n=550) を 1 日 1 回 2 週間塗布する RCT が実施されている。両薬剤の有効率に有意差はなかったが有用性は示された²³⁸⁾。

いずれの薬剤も副作用は痒み，刺激，疼痛，発赤等で軽症であった。

以上よりエビデンスの差はあるものの，いずれの外用抗真菌薬も体部/股部白癬に対し有用であることが示されたため外用療法を行うよう強く勧める。

2020 年以降，本邦で在日南アジア人などにテルビナフィン耐性株による体部/股部白癬の報告がされている²³⁹⁻²⁴¹⁾。いずれも広範囲に皮疹が認められ，経過も長い例が多い。テルビナフィンの外用で症状が改善しない症例では，耐性株の可能性も考え真菌培養検査を行うと同時に，系統の異なる抗真菌外用薬の使用を検討するとよい（第 2 章 3 節 3.8 薬剤耐性白癬と薬剤感受性検査の項を参照）。

CQ9. 体部/股部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	外用薬の塗布が十分に行えない症例や難治例の体部/股部白癬に対し抗真菌薬を用いた内服療法を行うよう強く勧める。

解説：現在、体部/股部白癬に対し保険適用のある経口抗真菌薬はイトラコナゾールとテルビナフィンの2剤である。

イトラコナゾールについてプラセボ対照 RCT は1件²⁴²⁾、現在本邦では使用されていないがグリセオフルビン²⁴³⁾を対照とした RCT^{243~245)}が3件認められた。多発性(2カ所以上の病変)、中等度以上の炎症所見を有する体部/股部白癬患者に対しイトラコナゾール 100 mg/日 (n=23)、プラセボ (n=13) を2週間服用した RCT が実施されている²⁴²⁾。菌学的治癒率はイトラコナゾール群が57%、プラセボ群が17% (P=0.02)、臨床的治癒率はそれぞれ96%、39%でありイトラコナゾールの有用性が示された (P<0.01)。副作用はイトラコナゾール群の20%に認められ、主な症状は頭痛、消化器症状、肝機能異常であった。

テルビナフィンに関する RCT 3 件は、いずれもグリセオフルビンとの比較試験のみである^{246~248)}。64 名の患者に対しテルビナフィン (250 mg/日)、グリセオフルビン (500 mg/日) を2週間投与し6週間経過観察した²⁴⁶⁾。菌学的治癒率はテルビナフィン群 (n=32) が87.1%、グリセオフルビン群 (n=32) が54.8% (p<0.05)、完全治癒率はそれぞれ83.9%、41.9%とテルビナフィンの有用性を示している。他2件の RCT^{247, 248)}は

両薬剤間に有意差がなかったが、疾患への有用性は示された。主な副作用は RCT 全体を通して頭痛、消化器症状、肝機能障害が認められた。

以上のように、体部/股部白癬に対するイトラコナゾール、テルビナフィン内服療法にエビデンスがあるので内服療法を強く勧める。ただし通常は抗真菌薬の外用療法が第一選択であるため、以下の様な場合に経口抗真菌薬の投与を考慮する。1) 外用薬を塗布しにくい部位に発症 (眼周囲、被髪部との境界部など)、2) 患者自身が塗布できない部位に発症 (高齢、手が届かないなど)、3) 白癬病巣が多発あるいは汎発化している症例 (*M. canis* 感染症など)、4) 再発を繰り返している症例、5) 毛に対する親和性が高い *T. tonsurans* 感染症 (CQ11 を参照)。

CQ8 にも示したように近年、テルビナフィン耐性株による広範囲な体部/股部白癬の報告がある。外用薬による治療およびテルビナフィン内服による治療効果が乏しい例は薬剤の変更を検討するとよい^{249~251)}。テルビナフィン耐性株による体部白癬にホスラブコナゾールが有用であった症例も報告されている²⁵²⁾。現在ホスラブコナゾールは体部白癬に対して保険適用がないため、投与の際は患者に十分な説明を行った上で検討する。

CQ10. 頭部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	頭部白癬に抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

解説：本邦で頭部白癬に保険適用がある経口抗真菌薬はテルビナフィンとイトラコナゾールである。小児の頭部白癬に対する抗真菌薬の内服療法の有用性について、テルビナフィンとイトラコナゾールに関する1件のシステマティック・レビュー²⁵³⁾、3件のメタアナリシス^{254~256)}、13件の RCT^{257~269)}が報告されている。

テルビナフィンについて、*Trichophyton* 属および *Microsporum* 属による477名の頭部白癬患者を対象とした5件の RCT^{257~261)}において、テルビナフィン (62.5~250 mg/日) 2~4 週内服群はグリセオフルビン (125~

500 mg/日^{257~259)}、10 mg/kg/日²⁶⁰⁾、20 mg/kg/日²⁶¹⁾) 6~8 週内服群と比較し12~24 週後の完全治癒率で同等の効果 (RR 1.08, 95% CI 0.94~1.24) を示した²⁵³⁾。テルビナフィン 2~4 週内服群の12~24 週後の完全治癒率は73.6% (181/246) であった²⁵³⁾。また、他のメタアナリシス^{254~256)}においても、テルビナフィンはグリセオフルビンと同等の完全治癒率を達成した。*Trichophyton* 属による頭部白癬でみると、1,006名の患者を対象とした1件の RCT²⁶²⁾で、テルビナフィン (5~8 mg/kg/日) 6 週内服群はグリセオフルビン (10~

20 mg/kg/日) 6週内服群と比較し10週後の完全治癒率で同等の効果 (RR 1.18, 95% CI 0.74~1.88) を示した²⁵³⁾。テルビナフィン6週内服群の10週後の完全治癒率は49.5% (330/667) であった²⁶²⁾。Microsporum属による頭部白癬でみると、テルビナフィンとグリセオフルビンを比較した2件のRCT^{262, 263)}の解析では、334名の患者を対象として、テルビナフィン (5~8 mg/kg/日²⁶²⁾, 62.5~250 mg/日²⁶³⁾) 6~8週内服群よりグリセオフルビン (10~20 mg/kg/日) 6~12週内服群で10~16週後の完全治癒率が優れていた (RR 0.68, 95% CI 0.53~0.86)²⁵³⁾。テルビナフィン6~8週内服群の10~16週後の完全治癒率は34.7% (77/222) であった^{262, 263)}。他のメタアナリシス^{255, 256)}でも同様で、Microsporum属による頭部白癬では、テルビナフィンよりもグリセオフルビンが完全治癒率で優れた効果を示している。テルビナフィンの内服期間については、Trichophyton属およびMicrosporum属による頭部白癬の4件のRCT^{264~267)}の解析で、552名の患者を対象として、テルビナフィン (62.5~250 mg/日) 4週内服群はテルビナフィン1~2週内服群より、12~20週後の完全治癒率において優れていた (RR 0.73, 95% CI 0.62~0.86)²⁵³⁾。また、他のRCT²⁶³⁾で、135名の患者を対象として、テルビナフィン (62.5~250 mg/日) 6~8週内服群とテルビナフィン10~12週内服群においては差が認められなかった (RR 1.45, 95% CI 0.97~2.17)²⁵³⁾。1件の大規模なRCT²⁶²⁾において、テルビナフィンの有害事象に関して頭痛、発熱、咳、鼻咽頭炎、嘔吐などが出現し、頻度として9.2% (96/1,042) であり、グリセオフルビン群 (8.3%) と差はなかった。

イトラコナゾールについて、Trichophyton属およびMicrosporum属による134名の頭部白癬の患者を対象とした2件のRCT^{261, 268)}において、イトラコナゾール (5 mg/kg/日²⁶¹⁾, 100 mg/日²⁶⁸⁾) 2~6週内服群はグリセオフルビン (20 mg/kg/日²⁶²⁾, 500 mg/日²⁶⁹⁾) 6週内服群と比較し12~14週後の完全治癒率で同等の効果を示した (RR 0.92, 95% CI 0.81~1.05)²⁵³⁾。イトラコナゾール2~6週内服群の12~14週後の完全治癒率は83.6% (56/67) であった^{261, 268)}。イトラコナゾールの有害事象に関して、なかったとするRCT^{268, 270)}と、2例 (7.1%) に蕁麻疹を認めたRCT²⁶⁹⁾がある。

イトラコナゾールとテルビナフィンを比較した2件のRCT^{261, 269)}で、イトラコナゾール (5 mg/kg/日²⁶¹⁾, 50~200 mg/日²⁶⁹⁾) とテルビナフィン (62.5~250 mg/日) (いずれも2~3週内服) は、160名を対象としたTrichophyton属による頭部白癬の12週後の完全治癒率において同等の効果を示した [73.8% (59/80) vs 78.8% (63/80), RR 0.93, 95% CI 0.72~1.19]²⁵³⁾。

以上より、頭部白癬に対してテルビナフィンとイトラコナゾールの内服療法はグリセオフルビンと同等の効果を示しており、行うよう強く勧める。テルビナフィンに関しては、4~8週の内服が勧められる。Microsporum属による場合には、テルビナフィンよりもグリセオフルビンの有用性が示されているが^{253, 255, 256)}、本邦ではグリセオフルビンを使用できない。また、Microsporum属による頭部白癬でテルビナフィンとイトラコナゾールを直接比較したRCTはないが、海外のガイドライン²⁷¹⁾ではイトラコナゾールを選択することが推奨されている。

本邦では、テルビナフィン、イトラコナゾールはともに小児への適用がない。また、上記RCTでは海外の用量設定で実施されており、テルビナフィンは体重10~20 kgで62.5 mg/日、20~40 kgで125 mg/日、40 kg~で250 mg/日、あるいは5~8 mg/kg/日、イトラコナゾールは体重10~20 kgで50 mg/日、20~40 kgで100 mg/日、40 kg~で200 mg/日、あるいは5 mg/kg/日か100 mg/日となっている。本邦では欧米より少量で用量設定されているため投与期間が長くなる傾向にあるが、小児の頭部白癬に対しイトラコナゾールが2.5~4.0 mg (平均3.5 mg)/kg/日で7.7週、テルビナフィンが3.5~4.5 mg (平均3.9 mg)/kg/日で6.9週で、おおむね良好な結果が得られている²⁷¹⁾。ただし、治療薬の選択、投与量、投与期間は、剤形、併用薬、合併症、年齢、体重、原因菌、重症度、臨床効果などを総合的に判断して決定し、十分な説明のもとに投与することが推奨される。外用抗真菌薬による頭部白癬の治療は、悪化する可能性があるとのことで、現時点においてわが国では推奨されていない。しかし、抗真菌薬含有シャンプー等の使用は治療後の再発予防も含め有効と考える。

CQ11. *Trichophyton tonsurans* 感染症に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	<i>Trichophyton tonsurans</i> 感染症に抗真菌薬の内服療法を行うよう強く勧める。

解説：頭部白癬に対するテルビナフィンによる内服療法を原因菌別に結果を記載している、もしくは、菌の大多数を *T. tonsurans* が占める RCT は 4 件ある。すべての試験において、診断は鏡検および培養により行われた。テルビナフィン投与量は、体重 < 20 kg : 62.5 mg/day, 20 kg ~ 40 kg : 125 mg/day, > 40 kg : 250 mg が通常投与量で、文献 273 のみ < 25 kg : 125 mg/day, 25 kg ~ 35 kg : 187.5 mg/day, > 35 kg : 250 mg であった。

Elewski らによるテルビナフィンとグリセオフルビンと比較した 1,549 名の RCT では、*T. tonsurans* 感染症は 764 名 (49.3%) であった。そのうち 507 例 (66%) がテルビナフィンで治療を受け、10 週間後の完全治癒率は 52.1 % (264/507)、菌学的治癒率は 66.5 % (337/507)、臨床的治癒率は 70 % (355/507) であった。有害事象として消化器症状 6 例 (0.6%)、皮膚症状 6 例 (0.6%) がみられた²⁷²⁾。

Friedlander らによるテルビナフィンを 1 週間、2 週間、4 週間投与と比較した RCT では、対象 159 名のうち *T. tonsurans* によるものが 157 名 (98.7%) であった。12 週後の評価では、1 週間、2 週間、4 週間投与群の順に、完全治癒率 42% (21/50)、49% (27/55)、56% (30/54)、臨床的有效率 56% (26/50)、69% (38/55)、65% (35/54) で、内服期間は 2 週間以上必要という結果であった。副作用は全体で胃部不快感 3% (5/159)、他は頭痛、知覚過敏、白血球減少が 0.6% (1/159) であった²⁷³⁾。

Cáceres-Ríos らは、テルビナフィンとグリセオフルビンと比較した RCT を行い、25 名にテルビナフィンを 4 週間投与し、8 週間目と 12 週間目に評価した。原因菌は *T. tonsurans* が 37 例 (74%) で、原因菌別かつ薬剤別に菌学的治癒率を記載している。*T. tonsurans* による頭部白癬は、テルビナフィン投与群は 8 週間目の菌学的治癒率 87.5 % (14/16)、12 週間目で 93.8 % (15/16) であり、副作用は軽度胃部不快感が 4% (1/25) みられた²⁷⁴⁾。

Haroon らによる RCT の解析では、頭部白癬 161 名に対してテルビナフィンを 1 週間、2 週間、4 週間投与に分けて 12 週間目に治療効果を評価した。そのうち原

因菌として *T. tonsurans* が分離されたのは 24 名 (14.9%) で、菌学的治癒率は 1 週間投与群 88.9% (8/9)、2 週間投与群 62.5% (5/8)、4 週間投与群 100% (7/7) であり、1 週間以上の内服で治療効果が示された。テルビナフィン内服による副作用として、頭痛 0.6% (1/161)、肝機能異常 3.1% (5/161)、中性脂肪増加 1.9% (3/161)、好酸球数増加 0.6% (1/161)、白血球数増加 0.6% (1/161) がみられた²⁷⁵⁾。

一方、頭部白癬に対するイトラコナゾールによる内服療法を、原因菌別に結果を記載している、もしくは、原因菌の大多数を *T. tonsurans* が占めるシステマティック・レビュー、RCT はなく、2 本の症例集積研究が報告されている。Abdel-Rahman らは、*T. tonsurans* による頭部白癬 25 名をイトラコナゾール 100 mg/日 4 週間投与し 2 カ月後に評価した。完全治癒率 40% (10/25)、菌学的治癒率 44% (11/25) であった²⁷⁶⁾。Greer DL らは *T. tonsurans* による頭部白癬患者に対してイトラコナゾール 100 mg/日を 8 週間投与し 8 週間目に治療効果を判定し、10 人全員が治癒したと報告している²⁷⁷⁾。これらの報告では、有害事象は認められなかった。

T. tonsurans による体部白癬に関して、抗真菌薬の内服療法の有効性を評価する臨床試験は実施されておらず、症例報告 5 件 7 例があるのみである。*T. tonsurans* による体部白癬の特徴は、*T. tonsurans* が毛に対する親和性が高く生毛の毛包内に入り込み、残存した菌が再発、感染源となる可能性が指摘されている²⁷⁸⁾。これまでに報告された体部白癬の生毛内感染は、抗真菌薬の外用療法だけでは治癒せず、それぞれの治療はテルビナフィン 125 mg/日を 1.5 カ月²⁷⁸⁾、テルビナフィン 125 mg/日を 2 カ月 (2 例)²⁷⁸⁾、テルビナフィン 125 mg/日を 3 カ月 (2 例)^{279, 280)}、グリセオフルビン 500 mg/日を 5 週間²⁸¹⁾、イトラコナゾール 400 mg/日を 7 日間²⁸²⁾で治癒している。

以上の報告から、*T. tonsurans* 感染症に対するテルビナフィン、イトラコナゾールの内服療法は根拠があり、頭部白癬および体部白癬に対して内服療法を行うよう強く勧める。投与量は本邦ではテルビナフィン 125 mg/日、イトラコナゾール 100 mg/日が推奨され

ている。内服薬の選択は、基礎疾患や内服薬等、患者の背景を考慮して行う。また、本邦では小児の適応はとれていないため、治療上有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用する。投与期間は症状やヘアブラシ検査などで経過を追いながら4～8週間は必要と考える。

なお、内服療法で治療効果が乏しい場合、テルビナフィンで治療を開始した場合はイトラコナゾール、イトラコナゾールで治療を開始した場合はテルビナフィンへの変更を行う。両薬剤に対しても効果が乏しい場合、耐性株の可能性も考え、ホスラブコナゾールをはじめとした他の抗真菌薬の使用も検討する。

CQ12. *Trichophyton tonsurans* 感染症に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
B	<i>Trichophyton tonsurans</i> 感染症の体部白癬に抗真菌薬の外用療法を行うよう勧める。

解説：*T. tonsurans* 感染症による病型は、頭部白癬と体部白癬が主である。そのうち、抗真菌薬の外用療法が適用になるのは体部白癬のみの症例である。現在、*T. tonsurans* 感染症に対する抗真菌薬の外用療法のシステマティック・レビュー、RCT、集積研究は行われていない。10件15例の症例報告によると、3例は抗真菌薬の外用療法を2週間で4週間後に治癒と判定（テルビナフィンクリーム1例²⁸³）、ルリコナゾールクリーム2例^{284, 285}）、2例は3週間（ケトコナゾールクリーム1例²⁸⁶）、テルビナフィンクリーム1例²⁸⁷）、6例は1カ月（オキシコナゾールクリーム1例²⁸⁸）、テルビナフィンクリーム1例²⁸⁹）、ブテナフィンクリーム3例^{285, 290}）、ルリコナゾールクリーム1例²⁹¹）、1例は6週間（ブテ

ナフィンクリーム²⁹⁰）、2例は8週間（ラノコナゾールクリーム²⁹²）、1例は13週間（ラノコナゾールクリーム²⁹²）による外用療法で治癒と判定されている。

以上より、*T. tonsurans* 感染症の体部白癬に各種抗真菌薬の外用療法は、根拠が弱いながらも認められている。また、体部白癬に抗真菌薬の外用療法は局所の排菌を減少させるため、ガイドライン委員会の意見も考慮し *T. tonsurans* 感染症に対して抗真菌薬の外用療法は有用とする。しかし、*T. tonsurans* による体部白癬患者は、頭部白癬または頭部に保菌している症例が多く、生毛内感染や再発など難治であるため²⁹³、基本的には抗真菌薬の外用療法を単独ではなく、体部白癬のみでも抗真菌薬の内服療法を併用することを勧める。

CQ13. 皮膚カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	皮膚カンジダ症に抗真菌薬による外用療法を行うよう強く勧める。

解説：アゾール系外用抗真菌薬が皮膚カンジダ症に有効であることを示したメタアナリシスが1件存在する²⁹⁴。このメタアナリシスではアゾール系薬剤としてミコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ビホナゾールの各薬剤とプラセボを対照とした4件のRCTを統合し、治療終了時の菌学的治癒を評価項目に設定し解析している。その結果、アゾール系抗真菌薬を14～28日間、1日2回（ビホナゾールによる試験のみ一部1日1回外用）外用することにより絶対リスク減少率（AAR）48%、治療必要数（NNT）2と算出され、プラセボに対するアゾール系外用薬の優位性は明らかであった。

現在本邦で皮膚カンジダ症に使用されている代表的な外用抗真菌薬を表3に示す。アゾール系外用薬はすべてイミダゾール系に属するもので、アゾール系以外

の外用薬としてモルホリン系とアリルアミン系の外用薬も保険適用を有している。

1%オキシコナゾール硝酸塩クリームでは、1%クロトリマゾールクリームを対照としたRCTが行われている。間擦疹型皮膚カンジダ症（乳児寄生菌性紅斑を含む）115例を各群へランダムに割り付け、1日2回（ただし乳児寄生菌性紅斑では3回以上も可）、2週間外用後の菌陰性化率はオキシコナゾール硝酸塩群94.5%、クロトリマゾール群94.5%、臨床的改善率はオキシコナゾール硝酸塩群94.5%、クロトリマゾール群94.5%となり、両群間に有意な差は認められなかった²⁹⁵。

1%クロトリマゾールクリームでは、2%ピマリシン軟膏および基剤を対照としたRCTが行われている。皮膚カンジダ症127例（乳児寄生菌性紅斑63例、カン

ジダ性間擦疹 38 例、カンジダ性指間びらん症 26 例)を各群ヘランダムに割り付け、1 日 2~3 回、2 週間外用後の菌陰性化率はクロトリマゾール群 93.0%、ピマリシン群 55.3%、基剤群 56.5%、臨床的改善率はクロトリマゾール群 93.0%、ピマリシン群 52.6%、基剤群 54.3%となり、クロトリマゾールは対照の 2 群に対し有意に優れた結果を示した²⁹⁶⁾。

2%ケトコナゾールクリームでは、1%ビホナゾールクリームを対照とした非盲検比較試験が行われている。皮膚カンジダ症 90 例(乳児寄生菌性紅斑 16 例、カンジダ性間擦疹 48 例、カンジダ性指間びらん症 26 例)を両群ヘランダムに割り付けて 1 日 1 回、2 週間外用後の菌陰性化率はケトコナゾール群 94.1%、ビホナゾール群 85.4%、臨床的改善率はケトコナゾール群 100%、ビホナゾール群 90.2%となり、臨床的改善率はケトコナゾールがビホナゾールに対し有意に優れた結果を示した²⁹⁷⁾。

1%ネチコナゾールクリームでは、1%ビホナゾールクリームを対照とした RCT が行われている。カンジダ性間擦疹 99 例、カンジダ性指間びらん症 68 例を両群にランダムに割り付け、1 日 1 回、2 週間外用後、カンジダ性間擦疹の菌陰性化率はネチコナゾール群 95.2%、ビホナゾール群 88.1%、臨床的改善率はネチコナゾール群 95.2%、ビホナゾール群 85.7%、カンジダ性指間びらん症の菌陰性化率はネチコナゾール群 78.8%、ビホナゾール群 64.5%、臨床的改善率はネチコナゾール群 87.9%、ビホナゾール群 67.7%となり、カンジダ性間擦疹の臨床的改善率においてネチコナゾールがビホナゾールに対して有意に優れた結果を示した²⁹⁸⁾。

1%ビホナゾールクリームでは、1%クロトリマゾールクリームを対照とした RCT が行われている。カンジダ性間擦疹 101 例、カンジダ性指間びらん症 41 例を 1%ビホナゾールクリーム 1 日 1 回塗布群と 1%クロトリマゾールクリーム 1 日 2 回塗布群とにランダムに割り付けて 2 週間外用後、カンジダ性間擦疹の菌陰性化率はビホナゾール群 86.8%、クロトリマゾール群 91.7%、臨床的改善率はビホナゾール群 83.0%、クロトリマゾール群 75.0%、カンジダ性指間びらん症の菌陰性化率はビホナゾール群 78.9%、クロトリマゾール群 86.4%、臨床的改善率はビホナゾール群 63.2%、クロトリマゾール群 59.1%となり、いずれにおいても両群間に有意な差は見られなかった²⁹⁹⁾。

1%ミコナゾールクリームでは、2%ミコナゾールク

リームおよび 1%クロトリマゾールクリームを対照とした RCT が行われている。カンジダ性指間びらん症 57 例を三群にランダムに割り付け、1 日 2~3 回、3 週間外用後の菌陰性化率は 1%ミコナゾール群 95%、2%ミコナゾール群 100%、クロトリマゾール群 88%、臨床的改善率は 1%ミコナゾール群 100%、2%ミコナゾール群 100%、クロトリマゾール群 100%となり、いずれにおいても各群間に有意な差は見られなかった³⁰⁰⁾。

1%ラノコナゾールクリームでは、1%ビホナゾールクリームを対照とした RCT が行われている。カンジダ性間擦疹 110 例、カンジダ性指間びらん症 68 例を両群にランダムに割り付け、1 日 1 回、2 週間外用後、カンジダ性間擦疹の菌陰性化率はラノコナゾール群 90.7%、ビホナゾール群 92.7%、臨床的改善率はラノコナゾール群 93.0%、ビホナゾール群 87.8%、カンジダ性指間びらん症の菌陰性化率はラノコナゾール群 92.6%、ビホナゾール群 71.9%、臨床的改善率はラノコナゾール群 88.9%、ビホナゾール群 75.0%となり、いずれにおいても両群間に有意な差は見られなかった³⁰¹⁾。

1%ルリコナゾールクリームについては、RCT は実施されてないが、1 日 1 回 1 週間という短期外用試験を実施しており、カンジダ性間擦疹 20 例で菌陰性化率 95.0%、臨床的改善率 100%、カンジダ性指間びらん症で菌陰性化率 81.8%、臨床的改善率 54.5%と報告されている³⁰²⁾。

0.5%アモロルフィンクリームでは、1%ビホナゾールクリームを対照とした RCT が行われている。カンジダ性間擦疹 103 例を両群にランダムに割り付け、1 日 1 回、2 週間外用後の菌陰性化率はアモロルフィン群 86.7%、ビホナゾール群 85.7%、臨床的改善率はアモロルフィン群 86.7%、ビホナゾール群 87.8%となり、いずれにおいても両群間に有意な差は見られなかった³⁰³⁾。

1%テルビナフィンクリームでは、1%ビホナゾールクリームを対照とした RCT が行われている。皮膚カンジダ症 113 例(カンジダ性間擦疹 74 例、カンジダ性指間びらん症 39 例)を両群にランダムに割り付け、1 日 1 回、2 週間外用後の菌陰性化率はテルビナフィン群 94.3%、ビホナゾール群 83.9%、臨床的改善率はテルビナフィン群 90.6%、ビホナゾール群 83.9%となり、いずれにおいても両群間に有意な差は見られなかった³⁰⁴⁾。

皮膚カンジダ症に保険適用を有する外用抗真菌薬は

いずれもエビデンスレベルの高い臨床研究によってその有用性が担保されており、特にアゾール系外用薬はメタアナリシスによってその効果が証明されている。

以上より、皮膚カンジダ症に抗真菌薬の外用療法を行うよう強く勧める。

CQ14. 皮膚カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
B	皮膚カンジダ症の重症例には抗真菌薬の内服療法を行うよう勧める。

解説：皮膚カンジダ症の治療としてエビデンスに基づく効果がもっとも数多く確認されている内服薬はフルコナゾールであるが³⁰⁵⁾、本邦ではフルコナゾールに皮膚カンジダ症への保険適用がないため、イトラコナゾールカプセルを使用する。なお、イトラコナゾール内用液の皮膚カンジダ症に対する保険適用は認められていない。

本邦で実施されたイトラコナゾールの至適用量設定試験では、患者総数 177 例のうちカンジダ性間擦疹が 32 例含まれており、イトラコナゾール 50 mg/日群もしくは 100 mg/日群にランダムに割り付けられ、各群とも連日 4 週間内服して治療効果を判定した³⁰⁶⁾。その結果、低用量群の菌陰性化率と臨床的改善率はそれぞれ 100%、100%であり、同様に高用量群ではそれぞれ 90.9%、90.9%であった。副作用は低用量群、高用量群をあわせて 6.0%に出現し、消化器症状が最多で次いで

皮膚症状であった。臨床検査では肝機能異常が 1.2%、BUN 上昇が 0.6%に出現したがいずれも軽度であった。なおイトラコナゾールは CYP3A4 の強力な阻害作用を有するため、薬物相互作用を来しやすく併用禁忌または併用注意の薬剤が数多く存在する。また重篤な肝障害を有する患者、妊婦への使用は禁忌である。重大な副作用として、うっ血性心不全を生ずることがあり、とりわけカルシウム拮抗薬との併用はなるべく避けることが望ましい。

皮膚カンジダ症の治療は外用薬で十分な効果を発揮することが多いが、罹患部位が広範囲に及ぶもの、強い炎症症状を伴って患者の苦痛が大きいもの等の重症例には、抗真菌薬の内服を考慮してもよいと考えられ、本ガイドライン委員会ではそのような重症例に限り内服療法を行うよう勧めることとした。

CQ15. 口腔カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	口腔カンジダ症には抗真菌薬の外用療法を行うよう強く勧める。

解説：口腔カンジダ症は症状が強い際には培養により、原因菌種の感受性にあった治療方針が必要となる³⁰⁷⁾。AIDS 患者やがん患者を対象とした RCT がこれまでに 4 件以上実施されており、抗真菌薬局所投与の有効性が示されている³⁰⁸⁻³¹¹⁾。米国感染症学会のガイドラインでは、軽症の口腔咽頭カンジダ症にクロトリマゾールトローチまたはミコナゾール 50 mg 口腔粘着錠の 7~14 日間使用、またはナイスタチン懸濁液の 7~14 日間使用が強く推奨されている³⁰⁷⁾。HIV 感染を合併しない口腔カンジダ症に対して保険適用を有する局所抗真菌薬には、ミコナゾールゲルとアムホテリシン B シロップがある。ミコナゾールゲルの承認時臨床試験では、二重盲検用量比較試験で 2%群において真菌陰性化率 (35/37 例) 94.6%・臨床的改善率 (42/45 例) 93.3%³¹²⁾、オープントライアルで真菌陰性化率

67.7%・臨床的有效率 87.5%と報告されている³¹³⁾。粘膜は吸収が良いので、外用薬であっても併用禁忌に注意する必要がある。ミコナゾールにはチトクローム P450 阻害作用があるため、ワルファリン、トリアゾラム、シンバスタチン、リバーロキサバンなど併用禁忌薬が多く注意を要する。アムホテリシン B シロップについては承認時の非ランダム化試験で有効率 85%であった³¹⁴⁾。岡本らによる非ランダム化試験では、蒸留水で 50~200 倍に希釈したアムホテリシン B シロップを用いて有効率 (15/15 例) 100% (著効率 (13/15 例) 87%) と報告している³¹⁵⁾。アムホテリシン B シロップは内服してもほとんど血中に移行しないため副作用が少なく局所治療に適する。他剤との相互作用がほとんどなく、ワルファリン服用患者にも使用できる。もともと小児用に開発された薬剤であり小児にも投与可能

である。このうちクロトリマゾールトローチについては本邦でも米国と同等品が発売されているが、適用は HIV 感染症患者に生じた口腔カンジダ症に限られている。口腔カンジダの治療において、バイオフィーム感染症対策としての歯磨き、歯間ブラシなどの口腔ケ

アが重要であり、薬剤耐性菌の出現のリスクから可能であれば免疫不全患者へのアゾール系抗真菌薬の予防外用は避けるべきである³¹⁶⁾。

以上より、口腔カンジダ症に抗真菌薬の外用療法を行うよう強く勧める。

CQ16. 口腔カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	中等症から重症例では抗真菌薬の内服療法を行うよう強く勧める。

解説：全身投与される抗真菌薬についても AIDS 患者の口腔カンジダ症を対象とした RCT が 10 件以上実施されており、フルコナゾールおよびイトラコナゾール内用液については口腔カンジダ症に有効とする十分な根拠がある³¹⁷⁻³¹⁹⁾。イトラコナゾール内用液はカプセル剤と比較して生物学的利用率が高く、内服時に局所への直接塗布効果も発揮することから、内用液とカプセル剤の投与 15 日目の真菌学的菌陰性化率はそれぞれ 69.0% (20/29 例) と 43.2% (19/44 例) であり³²⁰⁾カプセル剤よりも優れた効果を発揮する^{317, 320)}。また、経口摂取困難な患者にも使用しやすく、空腹時投与が可能であるなど、服用上の利点もあるため、内用液の使用がより強く推奨される。実際の使用にあたってはイトラコナゾール内用液 20 mL を 1 日 1 回空腹時に経口投与するが、服薬の際に薬液を数秒間口に含み、口腔内に薬剤を十分ゆきわたらせた後で嚥下するよう指導す

る。米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインでは、フルコナゾール耐性の病態ではボリコナゾール 200 mg を 2 回/日またはアムホテリシン B シロップ 100 mg 4 回/日などとし、培養結果に基づいて *C. albicans* 以外のカンジダ属によるものであることが判明し、治療抵抗性である際には、点滴投与も考慮する。慢性皮膚粘膜カンジダ症では抗真菌薬投与は AIDS 患者の治療方針に従う³²¹⁾。海外ではフルコナゾール 100~200 mg/日の 7~14 日間投与が広く行われているが、本邦では口腔咽頭カンジダ症に対する保険適用がない。国内ではイトラコナゾール内用液およびイトラコナゾールカプセルが口腔カンジダ症に対して保険適用を有する。

口腔バイオフィームが感染源となることから再発の抑制には日々の口腔衛生が重要である。

以上より、中等症から重症例では抗真菌薬の内服療法を行うよう強く勧める。

CQ17. 外陰腔カンジダ症に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	外陰腔カンジダ症に抗真菌薬の腔内投与を行うよう強く勧める。

解説：1993 年のシステマティック・レビューでは、非妊婦の急性外陰腔カンジダ症に対する 26 件の RCT を検討して、クロトリマゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、ブトコナゾール、テルコナゾールの腔内投与の有効性を検討している³²²⁾。その結果、クロトリマゾールとミコナゾールでは 10~14 日間の治療で 80~95% の臨床的かつ菌学的治癒が認められた。また、妊婦の腔カンジダ症に対する局所治療を検討した Cochrane のシステマティック・レビューでは、10 件の RCT を検討し、イミダゾール系抗真菌薬 (ミコナゾール、クロトリマゾール、テルコナゾール) の治療効果がナイスタチンよりも有意に優れていること、イミダゾール系抗真菌薬の 4 日間投与では治癒率は約

50%にとどまるが、7 日間投与では 90%以上の治癒率が得られることを報告している³²³⁾。さらに単純性外陰腔カンジダ症に対するアゾール系抗真菌薬の経口投与と腔内投与の効果を比較検討した Cochrane のシステマティック・レビュー³²⁴⁾では、26 件の RCT を解析した結果、腔内投与の臨床的治癒率は短期追跡調査 (5~15 日) で 77%、長期追跡調査 (2~12 週) で 84%と推定され、いずれにおいても経口投与とはほぼ同等であった。腔内投与の菌学的治癒率は短期追跡調査で 80%、長期追跡調査で 66%と推定され、経口投与よりもわずかに劣る可能性が示唆された。副作用発現頻度は 12%と推定され、経口投与による副作用発現頻度と同等であったが、経口投与では胃腸障害、頭痛などの全身的

副作用が多くみられたのに対して、腔内投与では局所の反応が大半であった。また妊婦・免疫不全患者を除く再発性外陰腔カンジダ症（年間4回以上の再発を認めたもの）に対する23件のRCTを解析したCochraneのシステマティック・レビュー³²⁵⁾では、抗真菌薬（経口または腔内投与）治療群は、介入から6カ月後（RR 0.36, 95% CI 0.21~0.63）、12カ月後（RR 0.80, 95% CI 0.72~0.89）のいずれの時点においてもプラセボまたは無治療群と比較して臨床的再発を減少させることが示唆された（6カ月後のRR 0.36, 95% CI 0.21~0.63, 12カ月後のRR 0.80, 95% CI 0.72~0.89）。このとき経口投与群と腔内投与群において治療効果に明らかな差異は認められなかった。再発性外陰腔カンジダ症（年間3回以上の再発を認めたもの）の抗真菌薬治療（経口または経腔投与）に関するもうひとつのシステマティック・レビュー³²⁶⁾では13件のRCTを解析しており、介入12カ月後の時点における無治療群に対する抗真菌薬治療群の真菌学的再発オッズ比は0.36; 95% CI 0.24~0.55, 臨床的再発オッズ比は0.36; 95% CI 0.24~0.54であり、クロトリマゾール腔内投与群と経口投与群（フルコナゾールまたはケトコナゾール）との間で有効性についての有意差は認められなかった。

本邦では連日腔内投与する薬剤としてクロトリマゾール腔錠（100 mg）、ミコナゾール腔坐剤（100 mg）、イソコナゾール腔錠（100 mg）、オキシコナゾール腔錠（100 mg）があり、6日間を1クールとし効果を見ながら適宜追加投与する³²⁷⁾。また週1回腔内投与できる薬剤としてイソコナゾール腔錠（300 mg）、オキシコナゾール腔錠（600 mg）がある³²⁷⁾。各薬剤の臨床試験成績は以下の通りである。

ピマリシン腔錠（25 mg）を対照薬としたクロトリマゾール腔錠（100 mg）のRCTでは、12日間連日投与後の臨床的有効率（軽度改善以上）が93.8%（75/80）、菌陰性化率が97.2%（70/72）、副作用発現率は8.8%で挿入時の刺激感や灼熱感であった³²⁸⁾。

ピマリシン腔錠（25 mg）を対照薬としたミコナゾール腔坐剤（100 mg）のRCTでは、14日間連日投与後の菌陰性化率は96%（79/82）、臨床症状の消失が84%（69/82）、改善が13%（11/82）であった³²⁹⁾。クロトリマゾール腔錠（100 mg）を対照薬としたミコナゾール腔坐剤（100 mg）のRCTでは、6日間投与後の菌陰

性化率は99%（80/81）、臨床症状の消失63%（52/82）、改善35%（29/82）であった³³⁰⁾。

クロトリマゾール腔錠（100 mg）を対照薬としたRCTで、イソコナゾール腔錠（100 mg）を6日間連日投与し、投与開始後8日目の菌陰性化率92.5%（98/106）、臨床的改善率（改善以上）99.1%（105/106）、投与開始後22日目の菌陰性化率87.6%（85/97）、臨床的改善率（改善以上）96.9%（94/97）であった³³¹⁾。

クロトリマゾール腔錠（100 mg）を対照としたオキシコナゾール腔錠（100 mg）のRCTでは、6日間投与後の菌陰性化率は94.7%（89/94）、臨床症状の消失または改善が96.8%（91/94）であった³³²⁾。

イソコナゾール腔錠（300 mg）については、クロトリマゾール腔錠（100 mg）を対照薬としたRCTにてイソコナゾール腔錠（300 mg）の1回投与により、投与開始後8日目の菌陰性化率81.7%（85/104）、臨床的改善率（改善以上）96.2%（100/104）、投与開始後22日目の菌陰性化率77.2%（71/92）、臨床的改善率（改善以上）96.7%（89/92）であった³³¹⁾。

イソコナゾール腔錠（300 mg）を対照としたオキシコナゾール腔錠（600 mg）1回投与のRCTでは、投与1週間後の菌陰性化率は79.4%（85/107）、臨床症状の消失または改善が95.4%（104/109）であった³³³⁾。

外陰腔カンジダ症には経口抗真菌薬も有用であり、患者は経口薬を経腔薬よりも好む傾向が高いとする調査結果もあるが³²⁴⁾、経腔薬は薬価が安い、全身的な副作用を生ずる可能性が極めて低い、過敏症以外の禁忌がない、妊娠中でも使用できるなど、経口薬よりすぐれた点も数多くあり、外陰腔カンジダ症の第一選択の治療法として推奨できる。なお外陰腔カンジダ症では、腔を越えて大陰唇から鼠径部にかけて感染が拡大する例が少なくない。クロトリマゾール腔坐剤（200 mg）に加えて2%クロトリマゾールクリームを外陰部に外用することで外陰部の発赤、痒み、菌陰性化率が有意に改善することを示したRCTがあり³³⁴⁾、外陰部に紅斑、痒みなどカンジダ症を疑わせる所見が認められる場合には、皮膚カンジダ症に準じて外用抗真菌薬を併用することが推奨されている³³⁵⁾。

以上より、外陰腔カンジダ症には抗真菌薬の腔内投与を行うよう強く勧める。

CQ18. 外陰腔カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	急性で合併症のない外陰腔カンジダ症に抗真菌薬の内服療法を行うよう強く勧める。

解説：外陰腔カンジダ症の局所治療では、膣錠の自己挿入時に痛みや刺激感を生じやすく、時に自己挿入ができない症例もあることから、抗真菌剤の経口投与はアドヒアランスもよく、患者にとって有益性の高い治療となり得る³³⁶⁾。本邦で保険適用のある経口薬にはフルコナゾールがある。急性単純性外陰腔カンジダ症に対するフルコナゾール 150 mg の 1 回投与については 2 件の RCT でその有用性が十分に証明されている^{337, 338)}。米国 CDC による 2015 年の STD のガイドライン³³⁹⁾、日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン 2017³⁴⁰⁾でも推奨されている。国内で行われた非ランダム化比較試験では、第 28 日の臨床的治癒率が 81.6% (80/98 例)、菌陰性化率が 85.9% (85/99 例) であった³⁴¹⁾。有害事象については下痢と悪心がそれぞれ 1.9% で重度のものは認められなかった。フルコナゾールはチトクローム P450 阻害作用を有するためトリア

ゾラム、エルゴタミンなど数多くの併用禁忌薬があるほか、妊婦・授乳婦にも禁忌である。2015 年からの適用追加で、国内での臨床例がまだ多くないためアゾール系の抗真菌薬の副作用に注意しながら使用することが望まれる。年間 4 回以上再発を繰り返す再発性外陰腔カンジダ症についてはフルコナゾール内服もしくは局所治療を 10～14 日間行い、引き続き週 1 回のフルコナゾール 150 mg 内服を 6 カ月間継続する治療が海外では推奨されている³³⁹⁾が、本邦では保険適用外の治療となる。イトラコナゾール 200 mg/日 内服 3 日間についてもクロトリマゾール膣錠 200 mg/日 投与 3 日間との比較で、1 週間後の培養陰性率がそれぞれ 35/48 例中、19/20 例中でほぼ差が無かった³⁴²⁾。

以上より、外陰腔カンジダ症に抗真菌薬の内服療法を行うよう強く勧める。

CQ19. 癬風に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度	推奨文
A	癬風に抗真菌薬の外用療法を行うよう強く勧める。

解説：癬風の抗真菌薬外用療法には、システマティック・レビューが 3 件、ガイドラインが 1 件あり、外用液、クリーム、シャンプーなどの有効性が報告され、癬風治療の第一選択と位置づけられている^{343～346)}。本邦においては、シャンプー剤は承認されていないため、軟膏、クリーム、外用液が適用となる。なかでも、アゾール系、アリルアミン系の外用抗真菌薬においての RCT が多く、プラセボ群と比較し有効性が示されている。

アゾール系の外用抗真菌薬は、7 件の基剤対照 RCT を解析した合計 522 名の被験者を対象としたシステマティック・レビューにおいて、プラセボ群と比較して有効性が示されている (RR 12.6, 95% CI 5.2～30.4)³⁴⁵⁾。アゾール系の外用抗真菌薬のなかで、ケトコナゾールはいくつかのシステマティック・レビューやガイドラインなどで外用療法の第一選択薬とされており、RCT では 1 日 1 回、14 日間の使用法が多く採用されている^{344, 346)}。ケトコナゾールクリーム 2% 外用療法におけ

る基剤対照 RCT では、2 週間の外用でケトコナゾール 2% クリーム外用群の臨床的治癒率、菌学的治癒率はともに 84% (43/51) であった。一方、プラセボ群の臨床的治癒率は 10% (5/50)、真菌学的治癒率は 22% (11/50) であり、ケトコナゾール 2% クリーム外用療法の有効性が示されている。しかし、治療終了後 2 年間追跡できた 31 例のうち 21 例 (68%) に再発がみられたと報告している³⁴⁷⁾。この他にも、ビホナゾール、ミコナゾールなどの外用抗真菌薬についても有効性が報告されている^{348, 349)}。

アリルアミン系の抗真菌薬は、4 件の RCT を解析した合計 372 名の被験者を対象としたシステマティック・レビューにおいて、プラセボ群と比較して有効性が示されている (RR 6.1, 95% CI 2.2～16.9)³⁴⁵⁾。テルビナフィン 1% 外用液における基剤対照 RCT では、2 週間の外用でテルビナフィン外用群の臨床的治癒率、菌学的治癒率はともに 75% (21/28) であり、プラセボ群の臨床的治癒率、菌学的治癒率はともに 14%

(4/29)であり、テルビナフィン外用療法の有効性を示している³⁵⁰⁾。

いずれの論文においても外用期間中の副作用は軽微なものが散見されるのみで、重篤な副作用の報告はない^{347～350)}。

注意点として、癬風は再発率の高い疾患であることに留意する必要がある。

以上のように癬風治療に対する外用療法の効果を示すエビデンスがあり、特にアゾール系の抗真菌薬による外用療法を第一選択として強く勧める。

CQ20. 癬風に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度	推奨文
A	重症例や再発を繰り返す症例に抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

解説：癬風の内服療法には、システマティック・レビューが3件、ガイドラインが1件あり、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、プラミコナゾールの内服療法において、いずれもプラセボ群に比較して有効性が示されている^{351～354)}。

イトラコナゾールの内服療法は、3件の基剤対照RCTを解析した合計82名のシステマティック・レビューにおいて、プラセボ群と比較して有効性が示されている [attributable risk (AR) 0.75, 95% CI 0.54～0.95]³⁵¹⁾。

イトラコナゾール 100 mg/日、14日間連日内服療法における基剤対照RCTにおいて、イトラコナゾール投与群とプラセボ群の完全治癒率はそれぞれ66.7% (10/15) と7.2% (1/14) であり、イトラコナゾール 100 mg/日内服療法の有効性が示されている³⁵⁵⁾。また、イトラコナゾール 100 mg/日、15日間連日内服療法における基剤対照RCTにおいて、イトラコナゾール投与群とプラセボ群の完全治癒率はそれぞれ88% (7/8) と0% (0/5) であり、プラセボ群と比較して有効性が示されている³⁵⁶⁾。

イトラコナゾール 200 mg/日と 100 mg/日の内服療法を比較した3件の非ランダム化比較試験を解析した合計119名のシステマティック・レビューでは、両群に明らかな差はなかった (AR 0.056, 95% CI 0.10～0.22)³⁵¹⁾。イトラコナゾール 200 mg/日、5日間連日内

服療法と 100 mg/日、10日間連日内服療法を比較した非ランダム化比較試験において、臨床的治癒率はそれぞれ77% (17/22), 95% (19/20) であり、菌学的治癒率は95% (21/22), 75% (15/20) であった。両群間に有意差は見られなかったと報告されている³⁵⁷⁾。

癬風は再発率の高い疾患であるが、イトラコナゾール 100 mg/日、15日間連続内服療法後に40週の追跡調査を行った分析疫学的研究では、15日間の内服後の完全治癒率は100% (20/20) であり、40週の追跡調査後の完全治癒率は95% (19/20) であったと報告しており、内服療法の癬風再発防止における有効性を示している³⁵⁸⁾。いずれの論文においても内服期間中の副作用は軽微なものが散見されるのみで、重篤な副作用の報告はない^{355～358)}。しかし、併用禁忌には十分注意する必要がある。

以上のように治療効果と再発予防を示すエビデンスがあり、癬風治療に対する抗真菌薬内服療法を推奨する。しかし、本邦においては癬風に対して保険適用となる内服薬はイトラコナゾールのみである。また、前述したシステマティック・レビューやガイドラインでは、抗真菌薬内服療法は病変が広範囲な症例などの重症例や再発を繰り返す症例に適用とされており、セカンドラインの治療と位置づけられている。以上より、重症例や再発を繰り返す症例にイトラコナゾール 100 mg/日内服療法を行うよう強く勧める。

CQ21. マラセチア毛包炎に対し抗真菌薬による治療は有用か

推奨度	推奨文
A	マラセチア毛包炎に抗真菌薬の内服を行うよう強く勧める。軽症例には抗真菌薬の外用を考慮する。

解説：マラセチア毛包炎に対するイトラコナゾールの治療効果に関して、RCTが1件と症例集積研究7件が報告されている。インドにおける、グラム染色および直接鏡検で診断を確定したマラセチア毛包炎26例

に、イトラコナゾール 200 mg/日を1週間投与後、5カ月後の皮疹を評価したランダム化比較試験では、イトラコナゾール投与群は13例中9例で皮疹が消失していた。一方、プラセボ投与群では皮疹消失症例はなく、

著明改善が12例中1例であった。さらに、イトラコナゾール投与群では13例中11例が真菌検査陰性となったが、プラセボ投与群における陰性例は1例のみであった。イトラコナゾール投与群および対照群で副作用はなかった³⁵⁹⁾。

本邦における、直接鏡検で診断を確定した8例のマラセチア毛包炎に対し、イトラコナゾール100 mg/日を28～63日間投与し皮疹の改善度を検討した症例集積研究では、著効7例、有効1例で、全例マラセチアは消失していた³⁶⁰⁾。さらに、別の本邦における、44例のマラセチア毛包炎患者をレトロスペクティブに治療法を解析した症例集積研究では、7例にイトラコナゾール100 mg/日を平均14日の投与で、皮疹が消失もしくは平坦化したと報告されている³⁶¹⁾。韓国における症例集積研究では、29例のマラセチア毛包炎患者にイトラコナゾール200 mg/日を投与し、27例で皮疹が改善したと報告されている。中国（台湾）からは、イトラコナゾール200 mg/日を平均28日間内服した患者の92.5%が改善したと報告がなされている（一部の患者はケトコナゾール内服）³⁶²⁾。本邦では保険適用がないが、イギリス、アメリカ、サウジアラビアから、ケトコナゾール、フルコナゾールの全身投与がマラセチア毛包炎に対し効果があるとする症例集積研究が報告されている^{363～365)}。

マラセチア毛包炎に対する外用抗真菌薬の効果をRCTで検討した報告はない。本邦からの後方視的な外用薬の効果の解析では、2% ケトコナゾールクリーム外用を行った37例で、平均27日で皮疹が消失もしくは平坦化したと報告している³⁶¹⁾。また、米国からの、110名のマラセチア毛包炎の治療反応性をレトロスペクティブに解析した報告では、2% ケトコナゾールクリームもしくは2% ケトコナゾールシャンプーで加療したマラセチア毛包炎症例全例の皮疹が治癒もしくは寛解している³⁶³⁾。

マラセチア毛包炎に対し、抗真菌薬の内服療法が外用療法より治療効果が高いかどうかを検討したシステマティック・レビューが報告されている³⁶⁶⁾。この報告では、統計学的な有意差は見出せないものの、内服薬の方が外用薬より治療効果が高いという結果を示した。しかし、解析に用いたデータを検証すると、ミコナゾールとエコナゾールは他の抗真菌薬に比べ皮疹の改善率が悪いことが分かり、ミコナゾールとエコナゾール外用のデータを削除してシステマティック・レビューを行うと内服薬と外用薬で治療効果に差はな

かった。

以上の報告から、マラセチア毛包炎の抗真菌薬内服療法は皮疹改善に対するエビデンスがあると言える。イトラコナゾールの投与量は海外では200 mg/日、本邦では100 mg/日であるが、治癒率に大きな差はないため、本邦における表在性皮膚真菌症に対する投与量である100 mg/日が推奨される。一方、マラセチア毛包炎に対する抗真菌薬外用療法は必ずしも十分なエビデンスがあるとは言えず、また保険適用もないが、症例集積研究やシステマティック・レビューの結果より治療効果は証明されている。

2023年に欧州皮膚科性病科学会から発表されたposition statementでは、免疫低下がない患者に発症したマラセチア毛包炎の治療はアゾール系の外用抗真菌薬が強い推奨度、イトリゾールなどの内服抗真菌薬は中程度の推奨度と記載されている³⁶⁷⁾。

上記の結果や本邦におけるマラセチア毛包炎に対する抗真菌薬の保険適用の状況を考慮すると、マラセチア毛包炎の治療に際しては、内服抗真菌薬を選択することが強く推奨される。ただし、軽症例では外用抗真菌薬による治療を考慮するとよい。

文 献

- 1) 畑 康樹, 上田純嗣, 服部尚子, 仲 弥, 江藤隆史: 足白癬・爪白癬の実態と潜在罹患率の大規模疫学調査 (Foot Check 2023) 第1報, 日臨皮誌, 2024; 41: 66-76.
- 2) 渡辺晋一, 望月 隆, 五十棲健ほか: 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン, 日皮会誌, 2009; 119: 851-862.
- 3) 望月 隆, 坪井良治, 五十棲健ほか: 日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019, 日皮会誌, 2019; 129: 2639-2673.
- 4) 日本皮膚科学会ガイドライン作成委員会: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版, 日皮会誌, 2015; 125: 5-75.
- 5) 仲 弥, 宮川俊一, 服部尚子, 畑 康樹: 足白癬・爪白癬の実態と潜在罹患率の大規模疫学調査 (Foot Check 2007), 日臨皮誌, 2009; 27: 27-36.
- 6) 渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅沼廣幸ほか: 本邦における足・爪白癬の疫学調査成績, 日皮会誌, 2001; 111: 2101-2112.
- 7) Watanabe S, Harada T, Hiruma M, et al: Epidemiological survey of foot diseases in Japan: Results of 30000 foot checks by dermatologists, J Dermatol, 2010; 37: 397-406.
- 8) Nakamura K, Fukuda T: 2021 Epidemiological survey of dermatomycoses in Japan, Med Mycol J, 2023; 64: 85-94.
- 9) Shimoyama H, Sei Y: 2016 Epidemiological survey of dermatomycosis in Japan, Med Mycol J, 2019; 60: 75-82.
- 10) Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M: British association of dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis, Br J Dermatol, 2014; 171: 937-958.
- 11) 原田敬之: 爪白癬, Med Mycol J, 2011; 52: 77-95.

- 12) Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S: Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 217-224.
- 13) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二, 東 禹彦, 西本勝太郎, 香川三郎: 趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール (ITCZ) パルス療法至適用量・サイクル試験—1年間のフォローアップを含めて—, *日皮会誌*, 2004; 114: 55-72.
- 14) 伸 弥: ジェネリックの問題点 内服抗真菌薬, *皮膚臨床*, 2007; 47: 1299-1305.
- 15) Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A: Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: a multicenter, double-blind, randomized phase III study, *J Dermatol*, 2018; 45: 1151-1159.
- 16) Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al: Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 600-608.
- 17) Watanabe S, Kishida H, Okubo A: Efficacy and safety of luliconazole 5% nail solution for the treatment of onychomycosis: a multicenter, double-blind, randomized phase III study, *J Dermatol*, 2017; 44: 753-759.
- 18) Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, et al: Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with Onyster[®] (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study, *Dermatology*, 2013; 226: 5-12.
- 19) Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BSN, Kumar V: Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 364-368.
- 20) Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K: Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review, *Lasers Med Sci*, 2014; 29: 823-829.
- 21) 木村有太子, 須賀 康: わが国における爪白癬のレーザー治療, *Med Mycol J*, 2018; 59J: J45-J49.
- 22) de Sá DC, Lamas AP, Tosti A: Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15: 17-36.
- 23) Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al: *Trichophyton indotineae* sp.nov.: a new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species, *Mycopathologia*, 2020; 185: 947-958.
- 24) 加納 壘: テルビナフィン耐性皮膚糸状菌の疫学(総論), *真菌誌*, 2022; 63: 33-36.
- 25) Hay RJ: Tinea capitis: current status, *Mycopathologia*, 2017; 182: 87-93.
- 26) 福田俊平, 十亀良介, 松田光弘ほか: *Microsporum canis* による小児頭部白癬の1例—小児頭部白癬内服治療の文献的考察, *臨皮*, 2010; 64: 1060-1064.
- 27) Shimoyama H, Taira H, Satoh K, et al: Kerion celsi due to *Microsporum canis* in an adult woman, treated successfully with fosravuconazole, *Med Mycol J*, 2023; 64: 37-43.
- 28) Bilal H, Khan MN, Khan S, et al: Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: implications and management, *Mycology*, 2023; 15: 30-44.
- 29) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, 2016; 62: e1-50.
- 30) Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ: *Malassezia*-associated skin disease, the use of diagnostics and treatment, *Front Cell Infect Microbiol*, 2020; 10: 112.
- 31) 杉田 隆, 張 音美: 新・皮膚科セミナー 皮膚疾患とマイクrobiオーム (細菌・真菌・ウイルスを含める) 皮膚マイクrobiオームとしてのマラセチアと皮膚炎 マラセチアは宿主にとって「善」か「悪」か, *日皮会誌*, 2024; 134: 2261-2266.
- 32) Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 608-615.
- 33) 畑 康樹: 【重要な真菌症の臨床—治療を中心として】主な真菌症の治療 マラセチア症, *臨床と微生物*, 2016; 43: 41-44.
- 34) 清 佳浩, 滝内石夫, 渡辺晋一ほか: フケ症に対する0.75%硝酸ミコナゾール配合シャンプーの有用性の検討 シャンプー基剤を対照とした二重盲検比較試験, *真菌誌*, 1977; 38: 87-97.
- 35) アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会: アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015, 日本医真菌学会 (委員長: 二本芳人), 東京, 協和企画, 2015.
- 36) 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン作成委員会: 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン 2021, 日本医真菌学会 (委員長: 竹末芳生), 東京, 協和企画, 2021.
- 37) クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会: クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019, 日本医真菌学会 (委員長: 泉川公一), 東京, 協和企画, 2019.
- 38) 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会: 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 日本医真菌学会 (委員長: 澁谷和俊), 東京, 春恒社, 2024.
- 39) Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi, *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20 Suppl 3: 47-75.
- 40) Kano R, Anzawa K, Mochizuki T, et al: *Sporothrix schenckii* (sensu strict *S. globosa*) mating type 1-2, *J Dermatol*, 2013; 40: 726-730.
- 41) Suzuki R, Yikelamu A, Tanaka R, Igawa K, Yokozeki H, Yaguchi T: Studies in phylogeny, development of rapid identification methods, antifungal susceptibility, and growth rates of clinical strains of *Sporothrix schenckii* complex in Japan, *Med Mycol J*, 2016; 57E: E47-E57.

- 42) Kusuvara M, Hachisuka H, Sasai Y: Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis, *Mycopathologia*, 1988; 102: 129–133.
- 43) Mahajan VK: Sporotrichosis: An overview and therapeutic options, *Dermatol Res Pract*, 2014; 2014: 272376.
- 44) Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, Ishibashi A, Conti Diaz IA: Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays, *Mycoses*, 1992; 35: 293–299.
- 45) Matsumoto T, Cooper Jr CR, Szaniszlo PJ: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, third edition, Edinburgh, U.K., Elsevier, 569–572.
- 46) Odds FC, Arai T, Disalvo AF, et al: Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a sub-committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), *J Med Vet Mycol*, 1992; 30: 1–10.
- 47) 松田哲男, 松本忠彦: 深在性真菌症, 最新皮膚科学大系 14, 東京, 中山書店, 2003, 267–288.
- 48) Queiroz-Telles F, de Hoog SG, Santos DW, et al: Chromoblastomycosis, *Clin Microbiol Rev*, 2017; 30: 233–276.
- 49) Kurien G, Sugumar K, Sathe NC, Chandran V: Chromoblastomycosis, StatPearls (Internet) National Center for Biotechnology Information, *National Library of Medicine*, Last Update March 1, 2024.
- 50) Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang CJ: A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*, *Mycologia*, 1974; 66: 490–498.
- 51) Revankar SG, Baddley JB, Chen SC-A, et al: A mycoses study group international prospective study of phaeohyphomycosis: an analysis of 99 proven/probable cases, *Open Forum Infect Dis*, 2017; 4: ofx200.
- 52) Ajello L: Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance, *Eur J Epidemiol*, 1986; 2: 243–251.
- 53) 東 禹彦: パーカーインク KOH 法に替わる方法—クロラゾール真菌染色液, *Visual Dermatology*, 2003; 2: 506–507.
- 54) 清 佳浩: 癬風の診断と治療, 皮膚科臨床アセット 4 皮膚真菌症を究める, 東京, 中山書店, 2011, 169–171.
- 55) Roberts DT, Evans EG: Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 189–190.
- 56) 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会: 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 日本医真菌学会 (委員長: 澁谷和俊), 東京, 春恒社, 2024, 78–84.
- 57) 丸山隆児: 皮膚真菌症の診断法, *真菌誌*, 2008; 49: 329–334.
- 58) 吉田 稔: 真菌症の血清診断, *真菌誌*, 2013; 54: 111–115.
- 59) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014: 血清診断, 東京, 協和企画, 2014, 88–90.
- 60) Waskiel-Burnat A, Rakowska A, Sikora M, Ciechanowicz P, Olszewska M, Rudnicka L: Trichoscopy of tinea capitis: a systematic review, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020; 10: 43–52.
- 61) Aqil N, BayBay H, Moustaid K, Douhi Z, Elloudi S, Mernissi FZ: A prospective study of tinea capitis in children: making the diagnosis easier with a dermoscope, *J Med Case Rep*, 2018; 12: 383.
- 62) Lim SS, Hui L, Ohn J, Cho Y, Oh CC, Mun JH: Diagnostic accuracy of dermoscopy for onychomycosis: a systematic review, *Front Med (Lausanne)*, 2022; 9: 1048913.
- 63) Litaïem N, Mnif E, Zegloui F: Dermoscopy of onychomycosis: a systematic review, *Dermatol Pract Concept*, 2023; 13: e2023072.
- 64) Xie TA, Liu YL, Liang C, et al: Accuracy of matrix-assisted LASER desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of *Candida*, *Biosci Rep*, 2019; 39: BSR20190859.
- 65) Maldonado I, Relloso S, Guelfand L, et al: Evaluation of the MALDI-TOF mass spectrometry technique for the identification of dermatophytes: use of an extended database, *Rev Iberoam Micol*, 2023; 40: 19–25.
- 66) Bouchara JP, Chaturvedi V: The curious case of “case report” of infections caused by human and animal fungal pathogens: an educational tool, an online archive, or a format in need of retooling, *Mycopathologia*, 2018; 183: 879–891.
- 67) Makimura K, Tamura Y, Mochizuki T, et al: Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions, *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 920–924.
- 68) Mochizuki T, Kawasaki M, Ishizaki H, Makimura K: Identification of several clinical isolates of dermatophytes based on the nucleotide sequence of internal transcribed spacer 1 (ITS 1) in nuclear ribosomal DNA, *J Dermatol*, 1999; 26: 276–281.
- 69) Linton CJ, Borman AM, Cheung G, et al: Molecular identification of unusual pathogenic yeast isolates by large ribosomal subunit gene sequencing: 2 years of experience at the United Kingdom mycology reference laboratory, *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 1152–1158.
- 70) Abliz P, Fukushima K, Takizawa K, Nishimura K: Identification of pathogenic dematiaceous fungi and related taxa based on large subunit ribosomal DNA D1/D2 domain sequence analysis, *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004; 40: 41–49.
- 71) Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital, *Microbiol Immunol*, 2009; 53: 41–44.
- 72) Rudramurthy SM, Shaw D, Shankarnarayan SA, Abhishek, Dogra S: Comprehensive taxonomical analysis of *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale* complex of human and animal origin from India, *J Fungi (Basel)*, 2023; 9: 577–587.
- 73) Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Makimura K, et al:

- Nucleotide sequence analysis of beta tubulin gene in a wide range of dermatophytes, *Med Mycol*, 2014; 52: 674-688.
- 74) Peterson SW, Kurtzman CP: Ribosomal RNA sequence divergence among sibling species of yeasts, *Systematic and Applied Microbiol*, 1991; 14: 124-129.
 - 75) Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T: Identification of medically relevant *Trichosporon* species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification, *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 1985-1993.
 - 76) Thompson CC, Chimetto L, Edwards RA, Jean Swings J, Stackebrandt E, Thompson FL: Microbial genomic taxonomy, *BMC Genomics*, 2013; 23: 913-921.
 - 77) Shimoyama H, Satoh K, Makimura K, Sei Y: Epidemiological survey of onychomycosis pathogens in Japan by real-time PCR, *Med Mycol*, 2019; 57: 675-680.
 - 78) Yo A, Yamamoto M, Nakayama T, Ishikawa J, Makimura K: Detection and identification of *Trichophyton tonsurans* from clinical isolates and hairbrush samples by loop-mediated isothermal amplification system, *J Dermatol*, 2016; 43: 1037-1043.
 - 79) Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA: Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine, *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47: 82-86.
 - 80) Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, et al: Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene, *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61: e00115-17.
 - 81) Suzuki S, Mano Y, Furuya N, Fujitani K: Discovery of terbinafine low susceptibility *Trichophyton rubrum* strain in Japan, *Biocontrol Sci*, 2018; 23: 151-154.
 - 82) Hiruma J, Noguchi H, Hase M, et al: Epidemiological study of terbinafine-resistant dermatophytes isolated from Japanese patients, *J Dermatol*, 2021; 48: 564-567.
 - 83) Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C, et al: Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 1582-1586.
 - 84) Hiruma J, Noguchi H, Shimizu T, Hiruma M, Harada K, Kano R: Epidemiological study of antifungal-resistant dermatophytes isolated from Japanese patients, *J Dermatol*, 2023; 50: 1068-1071.
 - 85) Rudramuthy SM, Shankamarayan SA, Dogra S, et al: Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with allylamine resistance, *Antimicrob Agents Chemother*, 2018; 62: e02522-17.
 - 86) Yamada T, Yaguchi T, Tamura T, et al: Itraconazole resistance of *Trichophyton rubrum* mediated by the ABC transporter TruMDR2, *Mycoses*, 2021; 64: 936-946.
 - 87) Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, et al: Cluster infection caused by a terbinafine-resistant dermatophyte at a group home: the first case series in Japan, *Acta Derm Venereol*, 2021; 101: adv00563.
 - 88) Noguchi H, Matsumoto T, Kubo M, et al: Effective response of dermatophytoma caused by terbinafine-resistant *Trichophyton interdigitale* solely to topical efinaconazole, *Mycopathologia*, 2022; 187: 421-422.
 - 89) Higuchi S, Noguchi H, Matsumoto T, Nojo H, Kano R: Terbinafine-resistant tinea pedis and tinea unguium in Japanese military personnel, *J Dermatol*, 2024; 51: 1256-1258.
 - 90) Nojo H, Hiruma J, Noguchi H, et al: In vitro azole susceptibility testing of Japanese isolates of itraconazole-resistant dermatophytes, *Med Mycol J*, 2023; 64: 103-105.
 - 91) Kano R, Noguchi H, Harada K, Hiruma M: Rapid molecular detection of terbinafine-resistant dermatophytes, *Med Mycol J*, 2021; 62: 41-44.
 - 92) 山口英世：臨床検査ひとくちメモ (No.201) 真菌の抗真菌薬感受性試験法について判定法を含めて教えて下さい (Q & A), *Modern Media*, 2009; 55: 309-320.
 - 93) 山口英世：抗真菌薬感受性試験の現状と課題 (総説), *日本臨床微生物学雑誌*, 2004; 14: 129-145.
 - 94) Clinical and Laboratory Standards Institute: *Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts 3rd edition (M27S4S)*, Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
 - 95) Clinical and Laboratory Standards Institute: *Performance standards for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi 3rd edition (M38M51S)*, Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
 - 96) Rex JH, Pfaller MA, Rinaldi MG, Polak A, Galgiani JN: Antifungal susceptibility testing, *Clin Microbiol Rev*, 1993; 6: 367-381.
 - 97) 田村 俊：抗真菌薬感受性試験法の解説 (総説), *日本医真菌学会雑誌*, 2024; 65: 37-43.
 - 98) Gupta AK, Elewski B, Joseph WS, et al: Treatment of onychomycosis in an era of antifungal resistance: role for antifungal stewardship and topical antifungal agents, *Mycoses*, 2024; 67: e13683.
 - 99) Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, et al: Tinea unguium caused by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum* successfully treated with fosravuconazole, *J Dermatol*, 2019; 46: e446-e447.
 - 100) Noguchi H, Matsumoto T, Kubo M, et al: Dermatophytoma caused by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum* treated with fosravuconazole, *J Dermatol*, 2022; 49: e407-e408.
 - 101) Kimura U, Noguchi H, Matsumoto T, et al: Widespread Majocchi's granuloma caused by multidrug-resistant *Trichophyton rubrum* successfully treated with amphotericin B and posaconazole, *J Dermatol*, 2025 May 5. doi: 10.1111/1346-8138.17771.
 - 102) Noriki S, Ishida H: Production of an anti-dermatophyte monoclonal antibody and its application: immunochromatographic detection of dermatophytes, *Med Mycol*, 2016; 54: 808-815.
 - 103) Noriki S, inventor; national university corporation uni-

- versity of Fukui, JNC corporation, assignee: non-heating detection method for dermatophyte Japanese patent 5167488 Jan. 13, 2013, US patent 8,962,264 Feb. 24, 2015, EP patent 2009111 May 29, 2013.
- 104) Wakamoto H, Miyamoto M: Development of a new dermatophyte-detection device using immunochromatography, *J Med Diagn Meth*, 2016; 5: 216. doi: 10.4172/2168-9784.1000216.
 - 105) Higashi Y, Miyoshi H, Takeda K, et al: Evaluation of a newly-developed immunochromatography strip test for diagnosing dermatophytosis, *Int J Dermatol*, 2012; 51: 406-409.
 - 106) 望月 隆, 安澤数史, 坂田祐一ほか: 糸状菌検出試験紙に適した白癬病巣からの検体採取法, *臨床検査*, 2012; 56: 1503-1507.
 - 107) 田邊 洋: 糸状菌検出試験紙について, *臨床皮*, 2012; 66: 71-75.
 - 108) Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M: Screening for tinea unguium by Dermatophyte Test Strip, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 328-331.
 - 109) Tsunemi Y, Hiruma M: Clinical study of Dermatophyte Test Strip, an immunochromatographic method, to detect tinea unguium dermatophytes, *J Dermatol*, 2016; 43: 1417-1423.
 - 110) 林部一人: 爪白癬診断における白癬菌抗原キットの有用性の検討, *日臨床誌*, 2018; 35: 68-73.
 - 111) Tsuboi R, Mochizuki T, Ito H, et al: Validation of a lateral flow immunochromatographic assay for tinea unguium diagnosis, *J Dermatol*, 2021; 48: 633-637.
 - 112) Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M: Specimens processed with an extraction solution of the Dermatophyte Test Strip can be used for direct microscopy, *Br J Dermatol*, 2017; 177: e50-e51.
 - 113) 日本皮膚科学会: 白癬菌抗原キット (販売名: デルマクイック®爪白癬) の臨床活用に関して, 2021 年 11 月 12 日, https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/Gaku_20220224_jda_hakusenkit_rinsyokatuyou.pdf
 - 114) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 検査料の点数の取扱いについて, 保医発 0131 第 3 号, 令和 4 年 1 月 31 日, https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tohoku/shido_kansa/000211441.pdf
 - 115) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官: 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について, 保医発 0305 第 4 号, 令和 6 年 3 月 5 日, <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001251499.pdf>
 - 116) Harada K, Saito M, Sugita T, Tsuboi R: Malassezia species and their associated skin diseases, *J Dermatol*, 2015; 42: 250-257.
 - 117) de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al: Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes, *Mycopathologia*, 2017; 182: 5-31.
 - 118) Marimon R, Gene J, Cano J, Lazera MDS, Guarro J: Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*, *J Clin Microbiol*, 2006; 44: 3251-3256.
 - 119) de Hoog GS, Attili-Angelis D, Vicente VA, Van Den Ende AH, Queiroz-Telles F: Molecular ecology and pathogenesis potential of *Fonsecaea* species, *Med Mycol*, 2004; 42: 405-416.
 - 120) Yaguchi T, Tanaka R, Nishimura K, Udagawa S: Molecular phylogenetics of strains morphologically identified *Fonsecaea pedrosoi* from clinical specimens, *Mycoses*, 2007; 50: 255-260.
 - 121) de Hoog GS, Zeng JS, Harrak MJ, Sutton DA: *Exophiala xenobiotica* sp. nov., an opportunistic black yeast inhabiting environments rich in hydrocarbons, *Antonie van Leeuwenhoek*, 2006; 90: 257-268.
 - 122) Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, de Hoog GS: Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the United States, *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 3713-3720.
 - 123) Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, et al: *Trichophyton indotineae* -an emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytosis in India and worldwide - a multidimensional perspective, *J Fungi (Basel)*, 2022; 8: 757. <https://doi.org/10.3390/jof8070757>
 - 124) Tang C, Kong X, Ahmed SA, et al: Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/T. *interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype T. *indotineae*, *Mycopathologia*, 2021; 186: 315-326.
 - 125) Nenoff P, Uhrlaß S, Verma SB, Panda S: *Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VIII and *Trichophyton indotineae*: a terminological maze, or is it? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2022; 88: 586-589.
 - 126) Mochizuki T, Anzawa K, Bernales-Mendoza AM, Shimizu A: Case of tinea corporis caused by a terbinafine sensitive *Trichophyton indotineae* strain in a Vietnamese worker in Japan, *J Dermatol*, 2025; 52: 163-166.
 - 127) Fukada N, Kobayashi H, Nakazono M, et al: A case of tinea faciei due to *Trichophyton indotineae* with steroid rosacea related to topical over-the-counter drug purchased outside of Japan, *Med Mycol J*, 2024; 65: 23-26.
 - 128) 高塩満男: 皮膚糸状菌の性世代とそれを基とした *Trichophyton mentagrophytes* の分類, *西日皮膚*, 1976; 38: 703-728.
 - 129) Čmoková A, Kolařík M, Dobiáš R, et al: Resolving the taxonomy of emerging zoonotic pathogens in the *Trichophyton benhamiae* complex, *Fungal Diversity*, 2020; 104: 333-387. <https://doi.org/10.1007/s13225-020-00465-3>
 - 130) Ungpakorn R: Mycosis in Thailand: current concerns, *Jpn J Med Mycol*, 2005; 46: 81-86.
 - 131) Futatsuya T, Ogawa A, Anzawa K, Mochizuki T, Shimizu A: First isolation of *Neoscytalidium dimidiatum* from human dermatomycosis in Japan, *Med Mycol J*, 2022; 63: 71-75.
 - 132) Madrid H, Ruíz-Cendoya M, Cano J, Stchigel A, Orofino R, Guarro J: Genotyping and in vitro antifungal susceptibility of *Neoscytalidium dimidiatum* isolates from differ-

- ent origins, *Int J Antimicrob Agents*, 2009; 34: 351–354.
- 133) Flórez-Muñoz SV, Gómez-Velásquez JC, Loaiza-Díaz N, et al: ITS rDNA gene analysis versus MALDI-TOF MS for identification of *Neoscytalidium dimidiatum* isolated from onychomycosis and dermatomycosis cases in Medellín (Colombia), *Microorganisms*, 2019; 7: 306. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090306>
 - 134) クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会：1 *Cryptococcus neoformans*/C. *gattii* の分類, 日本医真菌学会 (委員長 泉川公一)：クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019, 東京, 協和企画, 2019, 2–4.
 - 135) Hagen F, Khyhan K, Theelen B, et al: Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex, *Fungal Genet Biol*, 2015; 78: 16–48.
 - 136) Hagen F, Lumbsch HT, Arsenijevic VA, et al: Importance of resolving fungal nomenclature: the case of multiple pathogenic species in the *Cryptococcus* genus, *mSphere*, 2017; 2: e00238-17.
 - 137) クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会：7 皮膚クリプトコックス症, 日本医真菌学会 (委員長 泉川公一)：クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019, 東京, 協和企画, 2019, 96–103.
 - 138) Takashima M, Sugita T: Taxonomy of pathogenic yeasts *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, and *Trichosporon*, *Med Mycol J*, 2022; 63: 119–132.
 - 139) 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会：I カンジダ・アウリス感染症, 日本医真菌学会 (委員長 渋谷和俊)：希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 東京, 春恒社, 36–45.
 - 140) 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会：II ムーコル症の診断, 日本医真菌学会 (委員長 渋谷和俊)：希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 東京, 春恒社, 46–60.
 - 141) 希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会：X フサリウム症, 日本医真菌学会 (委員長 渋谷和俊)：希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 東京, 春恒社, 132–141.
 - 142) 希少新深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会：XII 皮膚スケドスポリウム症, 日本医真菌学会 (委員長 渋谷和俊)：希少新深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2024, 東京, 春恒社, 149–158.
 - 143) Tanabe H, Abe N, Anzawa K: A case of *tinea corporis* caused by *Trichophyton benhamiae* var. *luteum* from a degu and evolution of the pathogen's taxonomy, *J Fungi (Basel)*, 2023; 9: 1122.
 - 144) 加納 壘：本邦での動物による皮膚真菌症の現状と今後の課題, *Med Mycol J*, 2012; 53: 19–23.
 - 145) Shiraki Y, Hiruma M, Hirose N, Sugita T, Ikeda S: A nationwide survey of *Trichophyton tonsurans* infection among combat sport club members in Japan using a questionnaire form and the hairbrush method, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 622–626.
 - 146) Ikutama R, Ogawa Y, Ogawa T, Kano R, Hiruma M, Ikeda S: A case of kerion celsi due to *Trichophyton tonsurans*, *Med Mycol J*, 2023; 64: 73–77.
 - 147) 小川祐美：トンスランス感染症, *MB Derma*, 2021; 310: 58–62.
 - 148) Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, et al: Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 41–54.
 - 149) Abdel-Rahman SM, Powell DA, Nahata MC: Efficacy of itraconazole in children with *Trichophyton tonsurans* tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 443–456.
 - 150) Ilkit M, Demirhindi H: Asymptomatic dermatophyte scalp carriage: laboratory diagnosis, epidemiology and management, *Mycopathologia*, 2008; 165: 61–71.
 - 151) Cuétara MS, Del Palacio A, Pereiro M, Noriega AR: Prevalence of undetected tinea capitis in a prospective school survey in Madrid: emergence of new causative fungi, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 658–660.
 - 152) 加納 壘：Trichophyton indotineae の抗真菌薬耐性機構について, *Medical Mycol Research*, 2023; 14: 19–21.
 - 153) 山田 剛：白癬菌 Trichophyton indotineae で見つかったアゾール系抗真菌薬耐性化の仕組みについて, *Medical Mycol Research*, 2023; 14: 23–30.
 - 154) Takeuchi S, Ishikura Y, Takahara M, Kano R, Nakahara T: The first Japanese case of intractable tinea corporis caused by *Trichophyton indotineae*, *J Dermatol*, 2025; 52: e240–e241.
 - 155) Liang G, Li X, Li R, et al: Chinese expert consensus on management of antifungal-resistant dermatophytoses (2024 edition), *Mycoses*, 2024; 67: e13785. doi: 10.1111/myc.13785.
 - 156) Chowdhary A, Singh A, Kaur A, Khurana A: The emergence and worldwide spread of the species *Trichophyton indotineae* causing difficult-to-treat dermatophytosis: a new challenge in the management of dermatophytosis, *PLoS Pathogens*, 2022; 18: e1010795.
 - 157) 矢野邦夫：カンジダ・アウリス (*Candida auris*), *Infection Control*, 2024; 33: 228–231.
 - 158) Eyre DW, Sheppard AE, Maddar H, et al: A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting, *N Engl J Med*, 2018; 379: 1322–1331.
 - 159) Ohashi Y, Matono T, Suzuki S, et al: The first case of clade I *Candida auris* candidemia in a patient with COVID-19 in Japan, *J Infect Chemother*, 2023; 29: 713–717.
 - 160) Crawford F, Hollis S: Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 3: CD001434. (レベル I)
 - 161) 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)
 - 162) Watanabe S, Takahashi H, Nishikawa T, et al: A comparative clinical study between 2 weeks of luliconazole 1% cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1%

- cream treatment for tinea pedis, *Mycoses*, 2006; 49: 236–241. (レベル II)
- 163) Draeos ZD, Vlahovic TC, Gold MH, Parish LC, Korotzer A: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of luliconazole cream 1% in the treatment of interdigital tinea pedis, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014; 7: 20–27. (レベル II)
- 164) Gnat S, Dyląg M, Łagowski D, Zielinski J: Therapeutic efficacy of luliconazole vs. terbinafine 1% cream, *Mycoses*, 2021; 64: 967–975. (レベル III)
- 165) Korting HC, Tietz HJ, Bräutigam M, Mayser P, Rapatz G, Paul C: One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study, *LAS-INT-06 Study*, *Med Mycol*, 2001; 39: 335–340. (レベル II)
- 166) Berman B, Ellis C, Leyden J, et al: Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital tinea pedis. Results of placebo controlled, double-blind, multicenter trials, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 956–960. (レベル II)
- 167) Reyes BA, Beutner KR, Cullen SI, Rosen T, Shupack JL, Weinstein MB: Butenafine, a fungicidal benzylamine derivative, used once daily for the treatment of interdigital tinea pedis, *Int J Dermatol*, 1998; 37: 450–453. (レベル II)
- 168) Sulaiman A, Wan X, Fan J, et al: Analysis on curative effects and safety of 2% liranafate ointment in treating tinea pedis and tinea corporis & cruris, *Pak J Pharm Sci*, 2017; 30: 1103–1106. (レベル II)
- 169) Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ: Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 149: 341–349. (レベル I)
- 170) Ward H, Parkes N, Smith C, Kluzek S, Pearson R: Consensus for the treatment of tinea pedis: a systematic review of randomised controlled trials, *J Fungi*, 2022; 8: 351. (レベル I)
- 171) Savin RC, Zaias N: Treatment of chronic moccasin-type tinea pedis with terbinafine: a double-blind, placebo-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 804–807. (レベル II)
- 172) Svejgaard E, Avnstorp C, Wanscher B, Nilsson J, Heremans A: Efficacy and safety of short-term itraconazole in tinea pedis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Dermatology*, 1998; 197: 368–372. (レベル II)
- 173) Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ: Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 10: CD003584. (レベル I)
- 174) De Keyser P, De Backer M, Massart DL, Westerlinck KJ: Two week oral treatment of tinea pedis, comparing terbinafine (250 mg/day) with itraconazole (100 mg/day): a double blind multicentre study, *Br J Dermatol*, 1994; 130 Suppl 43: 22–25. (レベル II)
- 175) Hay RJ, McGregor JM, Wuite J, Ryatt KS, Ziegler C, Clayton YM: A comparison of 2 weeks terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar-type tinea pedis, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 604–608. (レベル II)
- 176) Kim JH, Yoon KB: Single blind randomized study of terbinafine vs itraconazole in tinea pedis (two weeks vs four weeks), *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections*, *Proceedings of the Asia-Pacific Symposium on Lamisil*, Series: International Congress and Symposium 205, London: Royal Society of Medicine Services, 1993; 205: 17–20. (レベル II)
- 177) Voravutinon V: Double blind comparative study of the efficacy and tolerability of terbinafine with itraconazole in patients with tinea pedis, *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections*, *Proceedings of the Asia-Pacific Symposium on Lamisil*, Series: International Congress and Symposium 205, London: Royal Society of Medicine Services, 1993; 205: 11–16. (レベル II)
- 178) Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al: Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 600–608. (レベル II)
- 179) Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R: Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study, *J Drugs Dermatol*, 2013; 12: 186–192. (レベル II)
- 180) Iozumi K, Abe M, Ito Y, et al: Efficacy of long-term treatment with efinaconazole 10% solution in patients with onychomycosis; including severe cases, a multicenter, single-arm study, *J Dermatol*, 2019; 46: 641–651. (レベル III)
- 181) クレナフィン® 爪外用液 10%, 医薬品インタビューフォーム, 第9版, 2023. p16 (レベル IV)
- 182) 久保田由美子, 立川量子, 井上義彦ほか: 重症爪白癬に対するエフィナコナゾール爪外用液の長期使用効果 病型別の検討も含めて, *日皮会誌*, 2021; 131: 63–73. (レベル V)
- 183) Shimoyama H, Kuwano Y, Sei Y: Retrospective survey of treatment outcomes of efinaconazole 10% solution and luliconazole 5% solution for onychomycosis in our facility, *Med Mycol J*, 2019; 60: 95–100. (レベル V)
- 184) Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D: Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails, *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 1: CD012093. (レベル I)
- 185) Watanabe S, Kishida H, Okubo A: Efficacy and safety of luliconazole 5% nail solution for the treatment of onychomycosis: a multicenter, double-blind, randomized phase III study, *J Dermatol*, 2017; 44: 753–759. (レベル II)
- 186) Shimoyama H, Kuwano Y, Sei Y: Retrospective survey of treatment outcomes of efinaconazole 10% solution and luliconazole 5% solution for onychomycosis in our facility, *Med Mycol J*, 2019; 60: 95–100. (レベル V)
- 187) Watson A, Marley J, Ellis D, Williams T: Terbinafine in onychomycosis of the toenail: a novel treatment proto-

- col, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 775-779. (レベル II)
- 188) Goodfield MJ, Andrew L, Evans EG: Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine, *Br Med J*, 1992; 304: 1151-1154. (レベル II)
- 189) Svejgaard EL, Brandrup F, Kragballe K, et al: Oral terbinafine in toenail dermatophytosis. A double-blind, placebo-controlled multicenter study with 12 months' follow-up, *Acta Derm Venereol*, 1997; 77: 66-69. (レベル II)
- 190) Elewski BE, El Charif M, Cooper KD, et al: Reactivity to trichophytin antigen in patients with onychomycosis: effect of terbinafine, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 371-375. (レベル II)
- 191) Drake LA, Shear NH, Arlette JP, et al: Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 740-745. (レベル II)
- 192) Billstein S, Kianifard F, Justice A: Terbinafine vs. placebo for onychomycosis in black patients, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 377-379. (レベル II)
- 193) Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al: Oral antifungal medication for toenail onychomycosis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 7: CD010031. (レベル I)
- 194) Terbinafine 研究班：爪白癬に対する新経口抗真菌薬 terbinafin 錠の臨床評価—至適用法・用量認定試験—, *西日皮膚*, 1994; 56: 794-808. (レベル IV)
- 195) ななくま爪白癬研究会：爪白癬に対する多施設共同・一般臨床試験によるネドロール錠 125mg (テルビナフィン塩酸塩錠) の治療効果の検討, *西日皮膚*, 2008; 70: 219-226. (レベル IV)
- 196) Terbinafine 研究班：爪白癬に対する Terbinafine 錠の臨床評価—Griseofulvin 錠を対照薬とした二重盲検比較試験—, *西日皮膚*, 1994; 56: 809-825. (レベル II)
- 197) 渡辺晋一, 川島 眞, 原田昭太郎：爪白癬に対する経口抗真菌薬の治療効果および患者満足度 イトラコナゾールパルス療法とテルビナフィン連続療法の多施設共同群間比較試験, *臨皮*, 2007; 61: 858-867. (レベル II)
- 198) Odom BB, Aly R, Scher RK, et al: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 231-235. (レベル II)
- 199) Havu V, Brandt H, Heikkilä H, et al: A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toenail onychomycosis, *Br J Dermatol*, 1997; 136: 230-234. (レベル II)
- 200) Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Venturo N, Bardazzi F, Colombo D: Treatment of dermatophyte nail infections: An open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 595-600. (レベル II)
- 201) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二, 東 禹彦, 西本勝太郎, 香川三郎：趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール (ITCZ) パルス療法至適用量・サイクル試験—1 年間のフォローアップを含めて—, *日皮会誌*, 2004; 114: 55-72. (レベル II)
- 202) Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW: Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 479-484. (レベル II)
- 203) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Billstein S, Evans EGV: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 353-357. (レベル II)
- 204) Arca E, Tastan HB, Akar A, Kurumlu Z, Gur AR: An open, randomized, comparative study of oral fluconazole, itraconazole and terbinafine therapy in onychomycosis, *J Dermatol Treat*, 2002; 13: 3-9. (レベル II)
- 205) Mishra M, Panda P, Tripathy S, Sengupta S, Mishra K: An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2005; 71: 262-266. (レベル II)
- 206) Gupta AK, Gover MD, Lynde CW: Pulse itraconazole vs. continuous terbinafine for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in patients with diabetes mellitus, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 1188-1193. (レベル II)
- 207) Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, Cooper EA: The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 256-262. (レベル II)
- 208) Gupta AK, Cooper EA, Paquet M: Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole, *J Cutan Med Surg*, 2013; 17: 201-206. (レベル II)
- 209) 渡辺晋一, 川島 眞, 原田昭太郎：爪白癬に対する経口抗真菌薬の治療効果および患者満足度 イトラコナゾールパルス療法とテルビナフィン連続療法の多施設共同群間比較試験, *臨皮*, 2007; 61: 858-867. (レベル II)
- 210) Sigurgeirsson B, Billstein S, Rantanen T, et al: L.I.ON. study: efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil®) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis, *Br J Dermatol*, 1999; 141: 5-14. (レベル II)
- 211) Jansen R, Redekop WK, Rutten FH: Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. an analysis based of results from the L.I.ON study, *PharmacoEconomics*, 2001; 19: 401-410. (レベル II)
- 212) Watanebe S, Tsubouchi I, Okubo A: Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study, *J Dermatol*, 2018; 45: 1151-1159. (レベル II)
- 213) 仲 弥：ジェネリックの問題点 内服抗真菌薬, *皮膚臨*, 2007; 49: 1299-1305. (レベル V)

- 214) 齋藤若菜, 穴倉 裕, 西巻雄司ほか: イトラコナゾール後発品で血中濃度が上昇せず, 肺アスペルギルス症が悪化した2例, 感染症学雑誌, 2014; 88: 469-473.(レベル V)
- 215) Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A: Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: a multicenter, double-blind, randomized phase III study, J Dermatol, 2018; 45: 1151-1159.(レベル II)
- 216) 佐藤製薬株式会社: ネイリンカプセル 100 mg 市販直後調査 最終報告, 2019.(レベル IV 相当)
- 217) 野口博光, 仲 弥, 西尾和倫, 松田哲男, 中野 眞, 比留間政太郎: 爪白癬患者を対象としたホスラブコナゾールの有効性と安全性に関する多機関共同, レトロスペクティブ研究, 日臨皮会誌, 2022; 39: 583-592.(レベル IV)
- 218) 山下直子: 75歳以上高齢者の趾爪白癬に対するホスラブコナゾールの有効性と安全性の検討, 日臨皮会誌, 2020; 37: 674-679.(レベル IV)
- 219) 大久保絢香, 花田美春, 宮崎義則: 高齢爪白癬患者におけるホスラブコナゾールの臨床効果と安全性の検討〜前期高齢者と後期高齢者における比較〜, 西日皮膚, 2022; 84: 233-237.(レベル IV)
- 220) Naka W, Tsunemi Y: Effects of additional oral fosravuconazole l-lysine ethanolate therapy following inadequate response to initial treatment for onychomycosis: a multicenter, randomized controlled trial, J Dermatol, 2024; 51: 964-972.(レベル II)
- 221) Okubo A, Hanada M, Kodama S, Taniguchi N, Miyazaki Y: Long-term follow-up study of the efficacy of fosravuconazole in the treatment of onychomycosis in elderly patients, J Dermatol, 2024; 51: 1091-1097.(レベル IV)
- 222) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M: Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review, Br J Dermatol, 2015; 172: 616-641.(レベル I)
- 223) Bagatell FK: A prospective study of Bifonazole 1% cream in the once-daily management of tinea corporis/cruris, Adv Therapy, 1986; 3: 294-300.(レベル II)
- 224) Feng X, Xie J, Zhuang K, Ran Y: Efficacy and tolerability of luliconazole cream 1% for dermatophytosis: a meta-analysis, J Dermatol, 2014; 41: 779-782.(レベル II)
- 225) Khanna D, Bharti S: Luliconazole for the treatment of fungal infections: an evidence-based review, Core Evid, 2014; 9: 113-124.(レベル V)
- 226) Jones TM, Jaratt MT, Mendez-Moguel I, et al: A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of luliconazole cream 1% once daily for 7 days in patients aged ≥ 12 years with tinea cruris, J Drugs Dermatol, 2014; 13: 32-38.(レベル II)
- 227) del Palacio-Hernandez A, López-Gómez S, Moreno-Palancar P, González-Lastra F: A clinical double-blind trial comparing amorolfine cream 0.5% (RO-14-4767) with bifonazole cream 1% in the treatment of dermatomycoses, Clin Exp Dermatol, 1989; 14: 141-144.(レベル II)
- 228) Millikan LE: Efficacy and tolerability of topical terbinafine in the treatment of tinea cruris, J Am Acad Dermatol, 1990; 23: 795-799.(レベル II)
- 229) Greer DL, Jolly HW: Treatment of tinea cruris with topical terbinafine, J Am Acad Dermatol, 1990; 23: 800-804.(レベル II)
- 230) Evans EGV, Shah JM, Joshipura RC: One-week treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine (Lamisil) 1% cream: a placebo-controlled study, J Dermatol Treat, 1992; 3: 181-184.(レベル II)
- 231) Cordero C, La Rosa I, Espinosa Z, Rojas RF, Zaias N: Short-term therapy of tinea cruris/corporis with topical terbinafine, J Dermatol Treat, 1992; 3 Suppl 1: 23-24.(レベル II)
- 232) Zaias N, Berman B, Cordero CN, et al: Efficacy of a 1-week, once-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of tinea cruris and tinea corporis, J Am Acad Dermatol, 1993; 29: 646-648.(レベル II)
- 233) Van Heerden JS, Vismer HF: Tinea corporis/cruris: new treatment Options, Dermatol, 1997; 194 Suppl 1: 14-18.(レベル II)
- 234) Budimulja U, Bramono K, Urip KS, et al: Once daily treatment with terbinafine 1% cream (Lamisil®) for one week is effective in the treatment of tinea corporis and cruris, A placebo-controlled study, Mycoses, 2001; 44: 300-306.(レベル II)
- 235) Lebwohl M, Elewski B, Eisen D, Savin RC: Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital tinea pedis and tinea corporis or tinea cruris, Cutis, 2001; 67: 261-266.(レベル II)
- 236) Greer DL, Weiss J, Rodriguez DA, Hebert AA, Swinehart JM: A randomized trial to assess once-daily topical treatment of tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent, J Am Acad Dermatol, 1997; 37: 231-235.(レベル II)
- 237) Leshner JL, Babel DE, Stewart DM, et al: Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: a multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial, J Am Acad Dermatol, 1997; 36: S20-S24.(レベル II)
- 238) Sulaiman A, Wan X, Fan J, et al: Analysis on curative effects and safety of 2% liranafate ointment in treating tinea pedis and tinea corporis & cruris, Pak J Pharm Sci, 2017; 30: 1103-1106.(レベル II)
- 239) Kimura U, Hiruma M, Kano R, et al: Caution and warning: arrival of terbinafine-resistant *Trichophyton interdigitale* of the Indian genotype, isolated from extensive dermatophytosis, in Japan, J Dermatol, 2020; 47: e192-e193.(レベル V)
- 240) Harada K, Maeda T, Kano R: Extensive tinea corporis caused by a virulent strain of *Trichophyton interdigitale*, J Dermatol, 2021; 48: e190-e191.(レベル V)
- 241) 加倉井真樹, 加納 壘, 原田和俊, 出光俊郎: テルビナフィン耐性白癬菌一広範囲体部白癬の在日インド人親子例一, 真菌誌, 2022; 63: 59-65.(レベル V)
- 242) Pariser DM, Pariser RJ, Ruoff G, Ray TL: Double-blind comparison of itraconazole and placebo in the treatment of tinea corporis and tinea cruris, J Am Acad Dermatol, 1994; 31: 232-234.(レベル II)

- 243) Bourlond A, Lachapelle JM, Aussems J, et al: Double-blind comparison of itraconazole with griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris, *Int J Dermatol*, 1989; 28: 410-412.(レベル II)
- 244) Itraconazole 皮膚科領域研究班：白癬に対する Itraconazole と Griseofulvin との二重盲検比較試験. 基礎と臨床, 1991; 25: 479-495.(レベル II)
- 245) Panagiotidou D, Kousidou T, Chaidemenos G, et al: A comparison of itraconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris: a double-blind study, *J Int Med Res*, 1992; 20: 392-400.(レベル II)
- 246) Voravutinon V: Oral treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine and griseofulvin: a randomized double blind comparative study, *J Med Assoc Thai*, 1993; 76: 388-393.(レベル II)
- 247) del Palacio Hernandez A, López Gómez S, González Lastra F, Moreno Palancar P, Iglesias Diez L: A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris, *Clin Exp Dermatol*, 1990; 15: 210-216.(レベル II)
- 248) Cole GW, Stricklin G: A comparison of a new oral antifungal, terbinafine, with griseofulvin as therapy for tinea corporis, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 1537-1539.(レベル II)
- 249) Kimura U, Hiruma M, Kano R, et al: Caution and warning: arrival of terbinafine-resistant *Trichophyton interdigitale* of the Indian genotype, isolated from extensive dermatophytosis, in Japan, *J Dermatol*, 2020; 47: e192-e193.(レベル V)
- 250) Kakurai M, Harada K, Maeda T, Hiruma J, Kano R, Demitsu T: Case of tinea corporis due to terbinafine-resistant *Trichophyton interdigitale*, *J Dermatol*, 2020; 47: e104-e105.(レベル V)
- 251) Harada K, Maeda T, Kano R: Extensive tinea corporis caused by a virulent strain of *Trichophyton interdigitale*, *J Dermatol*, 2021; 48: e190-e191.(レベル V)
- 252) Kitauchi Y, Kumagai Y, Inoue-Masuda Y, et al: Tinea corporis caused by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum* successfully treated with fosravuconazole, *J Dermatol*, 2021; 48: e329-e330.(レベル V)
- 253) Chen X, Jiang X, Yang M, et al: Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 5: CD004685.(レベル I)
- 254) Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC: Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials, *Pediatrics*, 2004; 114: 1312-1315.(レベル I)
- 255) Tey HL, Tan AS, Chan YC: Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 663-670.(レベル I)
- 256) Gupta AK, Drummond-Main C: Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing particular doses of griseofulvin and terbinafine for the treatment of tinea capitis, *Pediatr Dermatol*, 2013; 30: 1-6.(レベル I)
- 257) Haroon TS, Hussain I, Aman S, et al: A randomized, double-blind, comparative study of terbinafine vs griseofulvin in tinea capitis, *J Dermatol Treat*, 1992; 3 Suppl 1: 25-27.(レベル II)
- 258) Memişoğlu HR, Erboz S, Akkaya S, et al: Comparative study of the efficacy and tolerability of 4 weeks of terbinafine therapy with 8 weeks of griseofulvin therapy in children with tinea capitis, *J Dermatol Treat*, 1999; 10: 189-193.(レベル II)
- 259) Cáceres-Ríos H, Rueda M, Ballona R, Bustamante B: Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 80-84.(レベル II)
- 260) Fuller LC, Smith CH, Cerio R, et al: A randomized comparison of 4 weeks of terbinafine vs. 8 weeks of griseofulvin for the treatment of tinea capitis, *Br J Dermatol*, 2001; 144: 321-327.(レベル II)
- 261) Gupta AK, Adam P, Dlova N, et al: Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton* species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole, *Pediatr Dermatol*, 2001; 18: 433-438.(レベル II)
- 262) Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, et al: Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 41-54.(レベル II)
- 263) Lipozencic J, Skerlev M, Orofino-Costa R, et al: A randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study of oral terbinafine and open-label, high-dose griseofulvin in children with tinea capitis due to *Microsporum* species, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 816-823.(レベル II)
- 264) Haroon TS, Hussain I, Aman S, et al: A randomized double-blind comparative study of terbinafine for 1, 2, and 4 weeks in tinea capitis, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 86-88.(レベル II)
- 265) Kullavanijaya P, Reangchainam S, Ungpakorn R: Randomized single-blind study of efficacy and tolerability of terbinafine in the treatment of tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 272-273.(レベル II)
- 266) Filho ST, Cuce LC, Foss NT, Marques SA, Santamaria JR: Efficacy, safety and tolerability of terbinafine for tinea capitis in children: Brazilian multicentric study with daily oral tablets for 1, 2 and 4 weeks, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998; 11: 141-146.(レベル II)
- 267) Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, et al: Terbinafine in the treatment of *Trichophyton* tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study, *Pediatrics*, 2002; 109: 602-607.(レベル II)
- 268) López-Gómez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, Soledad Cuétara M, Iglesias L, Rodríguez-Noriega A: Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children, *Int J Dermatol*, 1994; 33: 743-747.(レベル II)
- 269) Jahangir M, Hussain I, Ul Hassan M, Haroon TS: A dou-

- ble-blind, randomized, comparative trial of itraconazole versus terbinafine for 2 weeks in tinea capitis, Br J Dermatol, 1998; 139: 672-674.(レベル II)
- 270) 福田俊平, 十亀良介, 松田光弘ほか: *Microsporum canis* による小児頭部白癬の1例—小児頭部白癬内服治療の文献的考察, 臨皮, 2010; 64: 1060-1064.(レベル V)
- 271) Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, Proudfoot LE, Punjabi SP, Higgins EM: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014, Br J Dermatol, 2014; 171: 454-463.(レベル II 相当)
- 272) Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, et al: Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials, J Am Acad Dermatol, 2008; 59: 41-54.(レベル II)
- 273) Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, et al: Tinea Capitis Study Group: Terbinafine in the treatment of *Trichophyton* tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study, Pediatrics, 2002; 109: 602-607.(レベル II)
- 274) Cáceres-Ríos H, Rueda M, Ballona R, Bustamante B: Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis, J Am Acad Dermatol, 2000; 42: 80-84.(レベル II)
- 275) Haroon TS, Hussain I, Aman S, et al: A randomized double-blind comparative study of terbinafine for 1, 2 and 4 weeks in tinea capitis, Br J Dermatol, 1996; 135: 86-88.(レベル II)
- 276) Abdel-Rahman SM, Powell DA, Nahata MC: Efficacy of itraconazole in children with *Trichophyton tonsurans* tinea capitis, J Am Acad Dermatol, 1998; 38: 443-446.(レベル V)
- 277) Greer DL: Treatment of tinea capitis with itraconazole, J Am Acad Dermatol, 1996; 35: 637-638.(レベル V)
- 278) 東 禹彦: 2002年から2007年までの5年間に経験した *Trichophyton tonsurans* 感染による白癬29例の報告, 皮膚の科学, 2009; 8: 62-66.(レベル V)
- 279) 藤田 繁, 望月 隆: *Trichophyton tonsurans* による右前腕の black dot ringworm, 真菌誌, 2007; 48: 91-95.(レベル V)
- 280) Mochizuki T, Kawasaki M, Anzawa K, et al: Extra-scalp black dot ringworm caused by *Trichophyton tonsurans* among contact sports players, Mycopathologia, 2012; 173: 241-244.(レベル V)
- 281) 篠田英和, 西本勝太郎: 頸部にみられた *Trichophyton tonsurans* による Black Dot Ringworm の1例, 西日皮膚, 2012; 74: 281-283.(レベル V)
- 282) 白木祐美, 金子千尋, 阿部澄乃, 比留間政太郎: *Trichophyton tonsurans* 感染症の5例 日常診療における問題点とその対策, 皮膚の科学, 2005; 4: 60-66.(レベル V)
- 283) 竹之下秀雄, 安澤数史, 望月 隆: 強い炎症所見を呈した *Trichophyton tonsurans* による体部白癬の1例 テープ真菌検査法(テープ KOH 法, テープ培養法, テープ同定法)を利用して, 皮膚臨床, 2012; 54: 657-660.(レベル V)
- 284) 小池佑美, 塚原孝子, 彭 志中ほか: *Trichophyton tonsurans* による体部白癬の1例, 皮膚臨床, 2010; 52: 916-917.(レベル V)
- 285) 加倉井真樹, 梅本尚可, 安澤数史, 望月 隆, 出光俊郎: 中学校の柔道部員とその友人に集団発生した *Trichophyton tonsurans* による白癬の5例, 皮膚臨床, 2017; 59: 1101-1105.(レベル V)
- 286) 岡 毅, 西本勝太郎: 強い炎症所見を呈した *Trichophyton tonsurans* による体部白癬の1例 病理組織学的所見を主体に, 皮膚臨床, 2010; 52: 919-922.(レベル V)
- 287) 荒川智佳子, 渋谷佳直, 水谷陽子, 清島真理子, 浅野裕子: 相撲部員およびその家族に生じた *Trichophyton tonsurans* による体部白癬, 皮膚臨床, 2008; 50: 953-956.(レベル V)
- 288) 角谷廣幸, 角谷孝子, 望月 隆: 高校柔道部員にみられた *Trichophyton tonsurans* によるケルスス禿瘡の1例および体部白癬の1例, 臨皮, 2004; 58: 1015-1018.(レベル V)
- 289) 白木祐美, 阿部澄乃, 比留間政太郎: *Trichophyton tonsurans* 感染症—格闘技選手間で流行例の特徴とその対策—, 皮膚病診療, 2005; 27: 525-528.(レベル V)
- 290) 國武裕子, 野口博光, 比留間政太郎: 熊本県の一診療所で経験された *Trichophyton T. tonsurans* 感染症13例の集計, 西日皮膚, 2010; 72: 136-140.(レベル V)
- 291) 馬場俊右, 赤坂俊英: 小学生柔道クラブ員の顔面に生じた *Trichophyton tonsurans* による白癬の1例, 皮膚臨床, 2009; 51: 1093-1094.(レベル V)
- 292) 菅原祐樹, 時田智子, 浅井大志ほか: 高校レスリング部員に集団発生した *Trichophyton tonsurans* による白癬本菌の蔓延防止の対策について, 皮膚臨床, 2007; 49: 1541-1544.(レベル V)
- 293) 東 禹彦: 2002年から2007年までの5年間に経験した *Trichophyton tonsurans* 感染による白癬29例の報告, 皮膚の科学, 2009; 8: 62-66.(レベル V)
- 294) Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ: Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis, Rev Assoc Med Bras, 2012; 58: 308-318.(レベル I)
- 295) Oxiconazole 研究班: Oxiconazole クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価—Well-Controlled Comparative Study による Clotrimazole クリームとの比較—, 西日皮膚, 1985; 47: 89-100.(レベル II)
- 296) 松本忠彦, 占部治邦: 二重盲検法による外用抗真菌剤の効果判定—皮膚カンジダ症にたいする Clotrimazole の臨床効果—, 西日皮膚, 1975; 37: 243-252.(レベル II)
- 297) KCZ クリーム研究班: 2% Ketoconazole クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価—1% Bifonazole クリームとの非盲検比較試験—, 基礎と臨床, 1991; 25: 339-355.(レベル III)
- 298) SS717 研究班: 皮膚真菌症に対する SS717 クリームの臨床評価—ビフォナゾールクリームを対照とした無作為化比較試験—, 基礎と臨床, 1991; 25: 415-446.(レベル II)
- 299) Bifonazole 研究班: 皮膚真菌症に対する Bifonazole クリームの臨床的検討—二重盲検法による Clotrimazole クリームとの比較—, 西日皮膚, 1983; 45: 827-838.(レベル II)

- 300) Miconazole 研究班：Miconazole クリーム of 皮膚真菌症に対する臨床効果—二重盲検法による成績—, 皮膚, 1979; 21: 325-339.(レベル II)
- 301) TJN-318 クリーム研究班：皮膚真菌症に対する TJN-318 クリームとビフォナゾールクリームとの二重盲検比較試験, 西日皮膚, 1992; 54: 977-992.(レベル II)
- 302) 株式会社ポーラファルマ：抗真菌剤ルリコン[®]クリーム 1%, ルリコン[®]液 1%, ルリコン[®]軟膏 1% インタビューフォーム, 2013.(レベル III 相当)
- 303) MT-861 研究班：皮膚真菌症に対する MT-861 クリームの臨床評価—Bifonazole クリームを対照薬とする Well-controlled comparative study—, 西日皮膚, 1992; 54: 101-113.(レベル II)
- 304) Terbinafine 研究会：Terbinafine クリームによる皮膚真菌症の治療成績—Well-controlled comparative study による Bifonazole クリームとの比較試験—, 西日皮膚, 1991; 53: 1268-1287.(レベル II)
- 305) Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML: Cutaneous candidiasis - an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019; 33: 1863-1873.(レベル II)
- 306) Itraconazole 皮膚科領域研究班：浅在性皮膚真菌症に対する経口抗真菌剤 Itraconazole の至適容量設定試験 足白癬, 生毛部白癬, カンジダ性間擦疹を対象とした 1 回 50mg 1 日 1 回投与と 1 回 100mg 1 日 1 回投与の比較, 基礎と臨床, 1991; 25: 463-477.(レベル II)
- 307) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 2016; 62: e1-e50.(レベル II 相当)
- 308) Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al: Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance, Am J Med, 1994; 97: 339-346.(レベル II)
- 309) Pons V, Greenspan D, Debruin M: Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group, J Acquir Immune Defic Syndr, 1993; 6: 1311-1316.(レベル II)
- 310) Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG: A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours, Br J Oral Maxillofac Surg, 1996; 34: 23-25.(レベル II)
- 311) Vasquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al: Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad[®] efficacy and safety (SMiLES), HIV Clin Trials, 2010; 11: 186-196.(レベル II)
- 312) 螺良英郎, 池本秀雄, 加藤 仁：口腔カンジダ症に対するミコナゾールゲル (MJR-1762) の臨床的有用性の検討 多施設共同二重盲検用量比較試験, 医学のあゆみ, 1991; 157: 385-395.(レベル II)
- 313) 螺良英郎, 野間啓造, 池本秀雄ほか：消化管真菌症に対するミコナゾールゲルの臨床効果, Jpn J Antibio, 1991; 44: 324-336.(レベル III)
- 314) プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社：ファンギゾン[®]シロップ 100mg/ml インタビューフォーム, 2016.(レベル III 相当)
- 315) 岡本和己, 領家利男, 足本 敦ほか：口腔カンジダ症に対する fungizone syrup 含嗽法の臨床効果, 口腔科誌, 1989; 38: 760-767.(レベル III)
- 316) Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al: Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM, Lancet Infect Dis, 2025; PMID: 39956121 Review.
- 317) Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG: Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis, J Clin Pathol, 1997; 50: 477-480.(レベル II)
- 318) Queiroz-Telles F, Silva N, Carvalho MM, et al: Evaluation of efficacy and safety of itraconazole oral solution for the treatment of oropharyngeal candidiasis in AIDS patients, Braz J Infect Dis, 2001; 5: 60-66.(レベル II)
- 319) Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al: A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS, Clin Infect Dis, 1998; 26: 1368-1373.(レベル II)
- 320) 山口英世, 榎本昭二, 賀来満夫, 坂巻 壽, 田中廣一, 吉田 稔：口腔カンジダ症に対する itraconazole 内用液とカプセル薬による治療効果の比較, 日本化学療法学会雑誌, 2006; 54 Suppl 1: 18-31.(レベル III)
- 321) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 2016; 62: e1-e50.(レベル II 相当)
- 322) Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al: Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993, Clin Infect Dis, 1995; 20 Suppl 1: S80-S90.(レベル I)
- 323) Young G, Jewell D: Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy: Cochrane Database Syst Rev, 2001; 4: CD000225.(レベル I)
- 324) Denison H, Worswick J, Bond CM, et al: Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): Cochrane Database Syst Rev, 2020; 8: CD002845.(レベル I)
- 325) Cooke G, Watson C, Deckx L, et al: Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush): Cochrane Database Syst Rev, 2022; 1: CD009151.(レベル I)
- 326) Lirio J, Giraldo PC, Sarmiento AC, et al: Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis, Rev Assoc Med Bras, 2022; 68: 261-267.(レベル I)
- 327) 日本性感染症学会：性器カンジダ症, 性感染症診断・治療ガイドライン 2020, 2020; 87-91.(レベル II 相当)
- 328) 水野重光, 斎藤 清, 張 南薫, 松田静治, 弓立 博,

- 八田賢明：otrimazole 錠による腔真菌症の治療 —多施設二重盲検法による Pimaricin 錠との比較試験成績—, 産婦の世界, 1975; 27: 885-890.(レベル II)
- 329) 水野重光, 萩原璋恭, 斎藤 清ほか：二重盲検法による miconazole の外陰腔真菌症に対する薬効検定, 産婦の世界, 1977; 29: 249-255.(レベル II)
- 330) 水野重光, 萩原璋恭, 松田清治：外陰腔真菌症に対する Miconazole 腔坐剤の二重盲検法による薬効検定, 臨床評価, 1983; 11: 511-522.(レベル II)
- 331) 水野重光, 尾崎周一, 岩崎寛治：二重盲検法による Isoconazole の外陰腔真菌症に対する臨床効果の検討, 産婦の世界, 1982; 34: 541-549.(レベル II)
- 332) 水野重光, 橋本正淑, 下谷保治ほか：外陰腔カンジダ症に対するオキシコナゾール錠の二重盲検臨床試験—6日療法—, 産婦の世界, 1989; 41: 713-725.(レベル II)
- 333) 水野重光, 橋本正淑, 下谷保治ほか：外陰腔カンジダ症に対するオキシコナゾール錠の二重盲検臨床試験—1日療法—, 産婦の世界, 1989; 41: 633-645.(レベル II)
- 334) Mendling W, Schlegelmilch R: Three-day combination treatment for vulvovaginal candidosis with 200mg clotrimazol vaginal suppositories and clotrimazol cream for the vulva is significantly better than treatment with vaginal suppositories alone—an earlier, multi-centre, placebo-controlled double blind study, Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014; 74: 355-360.(レベル II)
- 335) Farr A, Effendy I, Tirri BF, et al: Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k), Mycoses, 2021; 64: 583-602.(レベル II 相当)
- 336) Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A: Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis, Mycoses, 2019 62: 692-697.(レベル III)
- 337) Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A: Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review, BJOG, 2002; 109: 85-95.(レベル II)
- 338) Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al: Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group, Am J Obstet Gynecol, 1995; 172: 1263-1268.(レベル II)
- 339) Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, MMWR Recomm Rep, 2015; 64: 1-137.(Guideline).(レベル II 相当)
- 340) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会：CQ108 カンジダ外陰腔炎の診断と治療は？, 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017, 2017; 22-25.(レベル II 相当)
- 341) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Okayama A, Nagashima M: Efficacy and safety of a single oral 150mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan, J Infect Chemother, 2015; 21: 520-526.(レベル II)
- 342) Stein GE, Mummaw N: Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis, Antimicrob Agents Chemother, 1993; 37: 89-92.(レベル II)
- 343) Hu SW, Bigby M: Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions, Arch Dermatol, 2010; 146: 1132-1140.(レベル I)
- 344) Gupta AK, Foley KA: Antifungal Treatment for pityriasis versicolor, J Fungi, 2015; 1: 13-29.(レベル I)
- 345) Rotta I, Otuki MF, Sanches ACC, Correr CJ: Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis, Rev Assoc Med Bras, 2012; 58: 308-318.(レベル I)
- 346) Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, et al: Evidence-based Danish guidelines for the treatment of *Malassezia*-related skin diseases, Acta Derm Venereol, 2015; 95: 12-19.(レベル I)
- 347) Savin RC, Horwitz SN: Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor, J Am Acad Dermatol, 1986; 15: 500-503.(レベル II)
- 348) Mora RG, Greer DL: Comparative efficacy and tolerance of 1% bifonazole cream and bifonazole cream vehicle in patients with tinea versicolor, Dermatologica, 1984; 169 Suppl 1: 87-92.(レベル II)
- 349) Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg MJ, Akers W: 1% sulconazole cream v 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor, A double-blind, multi-center study, Arch Dermatol, 1984; 120: 216-219.(レベル II)
- 350) Faergemann J, Hersle K, Nordin P: Pityriasis versicolor: clinical experience with Lamisil cream and Lamisil DermGel, Dermatology, 1997; 194 Suppl 1: 19-21.(レベル II)
- 351) Hu SW, Bigby M: Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions, Arch Dermatol, 2010; 146: 1132-1140.(レベル I)
- 352) Gupta AK, Lane D, Paquet M: Systematic review of systemic treatments for tinea versicolor and evidence based dosing regimen recommendations, J Cutan Med Surg, 2014; 18: 79-90.(レベル I)
- 353) Gupta AK, Foley KA: Antifungal treatment for pityriasis versicolor, J Fungi, 2015; 1: 13-29.(レベル I)
- 354) Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DM: Evidence-based Danish guidelines for the treatment of *Malassezia*-related skin diseases, Acta Derm Venereol, 2015; 95: 12-19.(レベル I 相当)
- 355) Faergemann J: Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole: a double-blind placebo controlled study, Mycoses, 1988; 31: 377-379.(レベル II)
- 356) Roseeuw D, Willemsen M, Kint RT, Peremans W, Mertens RL, Van Cutsem J: Itraconazole in the treatment of superficial mycoses—a double-blind study vs. placebo, Clin Exp Dermatol, 1990; 15: 101-104.(レベル II)
- 357) Estrada RA: Itraconazole in pityriasis versicolor, Rev Infect Dis, 1987; 9 Suppl 1: S128-S130.(レベル III)

- 358) Robertson LI: Itraconazole in the treatment of wide spread tinea versicolor, Clin Exp Dermatol, 1987; 12: 178-180.(レベル IV)
- 359) Parsad D, Saini R, Negi KS: Short-term treatment of *Pityrosporum* folliculitis: a double blind placebo-controlled study, J Eur Acad Dermatol Venereol, 1998; 11: 188-190.(レベル II)
- 360) 松本忠彦：マラセチア毛包炎に対する Itraconazole の臨床効果, 基礎と臨床, 1991; 25: 557-562.(レベル V)
- 361) Suzuki C, Hase M, Shimoyama H, Sei Y: Treatment outcomes for *Malassezia* folliculitis in the dermatology department of a university hospital in Japan, Med Mycol J, 2016; 57: E63-E66.(レベル V)
- 362) Tsai YC, Wang JY, Wu YH, Wang YJ: Clinical differences in pediatric and adult *Malassezia* folliculitis: retrospective analysis of 321 cases over 9 years, J Am Acad Dermatol, 2019; 81: 278-280.(レベル V)
- 363) Prindaville B, Belazarian L, Levin NA, Wiss K: *Pityrosporum* folliculitis: a retrospective review of 110 cases, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: 511-514.(レベル V)
- 364) Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheim M, al-Morsy F: *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis in Saudi Arabia – diagnosis and therapeutic trials, Clin Exp Dermatol, 1995; 20: 406-409.(レベル V)
- 365) Vlachos C, Henning MAS, Gaitanis G, Faergemann J, Saunte DM: Critical synthesis of available data in *Malassezia* folliculitis and a systematic review of treatments, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020; 34: 1672-1683.(レベル I)
- 366) Chaitidis N, Festas C, Aritzi I, Kyriazopoulou M: Oral treatment with/without topical treatment vs topical treatment alone in *Malassezia* folliculitis patients: a systematic review and meta-analysis, Dermatol Ther, 2020; 33: e13460.(レベル I)
- 367) Henning MAS, Hay R, Rodriguez-Cerdeira C, et al: Position statement: recommendations on the diagnosis and treatment of *Malassezia* folliculitis, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023; 37: 1268-1275.(レベル VI)