

日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019

日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン改訂委員会

望月 隆 ¹	坪井良治 ²	五十棲健 ³	石崎純子 ⁴	牛上 敢 ⁵	小川祐美 ⁶
金子健彦 ⁷	河井正晶 ⁸	北見由季 ⁹	楠原正洋 ¹⁰	幸野 健 ¹¹	佐藤俊樹 ¹²
佐藤友隆 ¹³	下山陽也 ¹⁴	竹中 基 ¹⁵	田邊 洋 ¹⁶	辻 学 ¹⁷	常深祐一郎 ¹⁸
畑 康樹 ¹⁹	原田和俊 ²⁰	福田知雄 ²¹	松田哲男 ²²	丸山隆児 ²³	

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 21.6%、爪白癬は 10.0% 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、最近では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。

こ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、エビデンスレベルは検討されていない。そこで今回の改訂

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)。また、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た。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はないものが多いので、治療総論は残し、エビデンスレベルが高いものだけを選び CQ を設定し、推奨度を決定した。

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 2019 年版」の作成は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 2017 年 6 月から改訂作業に着手した。この改訂作業は基本的に日本皮膚科学会の事業であり、旅費、会合費などの経済的支援を受けた。会合では、まずガイドラインの形式を議論してから CQ を設定し、役割分担を決定した。各委員は担当分野のエビデンスを初版以降も含めて収集し、推奨度・推奨文を執筆した。複数回の会合を通じて意見の集約を図り、作成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。常深祐一郎はエーザイ (株)、佐藤製薬 (株)、マルホ (株) から、原田和俊は佐藤製薬 (株)

- 1) 金沢医科大学皮膚科 (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) 東京女子医科大学東医療センター皮膚科
- 5) 金沢医科大学皮膚科 (事務局)
- 6) 順天堂大学医学部皮膚科学教室
- 7) 和洋女子大学大学院総合生活研究科
- 8) 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院皮膚科
- 9) 昭和大学医学部皮膚科学講座
- 10) 楠原皮膚科医院
- 11) 日本医科大学千葉北総病院皮膚科
- 12) さとう皮膚科クリニック
- 13) 帝京大学ちば総合医療センター皮膚科
- 14) 帝京大学医学部附属溝口病院皮膚科
- 15) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学
- 16) 天理よろづ相談所病院皮膚科
- 17) 九州大学大学院医学研究院臨床医学部門外科学講座皮膚科学分野
- 18) 埼玉医科大学皮膚科
- 19) 神奈川はた皮膚科クリニック
- 20) 東京医科大学皮膚科学分野 (事務局)
- 21) 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科
- 22) 松田ひふ科医院
- 23) 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	爪白癬にテルピ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	A
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	癬癩に抗真菌薬による外用療法は有用か	A
CQ20	癬癩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抗真菌薬による内服療法は有用か	A
	マラセチア毛包炎に抗真菌薬による外用療法は有用か	B

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

からそれぞれ講演料を受領した。丸山隆児は佐藤製薬（株）から研究費の提供を受けた。坪井良治，原田和俊は鳥居薬品（株），マルホ（株），科研製薬（株），エーザイ（株）から奨学寄付金の提供を受けた。常深祐一郎はマルホ（株）から奨学寄付金を受領した。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。

4. エビデンスの収集

使用したデータベースはMedline, PubMed, SCIRUSSCOPUS, 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2018年12月までに検索可能であった文献を収集した。最新の重要な文献は適宜追加した。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」³⁾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。今回の改訂では，修正が必要と考えられる。

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2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¹⁾(Foot Check 2007) が参考になる。これにより, 足白癬の有病率は21.6% (日本全体での患者数は2,500万人程度), 爪白癬は10.0% (1,200万人程度) と推計された。同時期の疾患構造を日本医真菌学会の疫学調査から見ると, 皮膚科新患者のうち13.8%が真菌症で, その99.9%が表在性皮膚真菌症であり, 深在性皮膚真菌症は登録された皮膚真菌症8,749例中6例のみであった⁴⁾。皮膚真菌症全体からみた疾患の内訳は白癬が87.1%, 皮膚・粘膜カンジダ症が9.7%, マラセチア症が3.2%であった。さらに白癬全症例数に対する各病型の内訳は足白癬63.0%, 爪白癬34.0%, 体部白癬7.4%, 股部白癬4.1%であった (重複例含む)⁴⁾。疾患構造の経時的な推移を見ると, 皮膚科専門医を受診した患者を無作為に抽出して行った調査 (Japan Foot Week 2000/2006) では, 1999/2000年と2006年の間に足・爪白癬の患者の割合が40.0%から49.4%に増加していた⁵⁾。直近の日本医真菌学会の疫学調査から表在性皮膚真菌症を見ると, 内訳では白癬が85.2%, 皮膚・粘膜カンジダ症が11.2%, マラセチア症が3.5%, 白癬全症例数に対する病型別の内訳は足白癬57.4%, 爪白癬28.3%, 体部白癬7.3%, 股部白癬5.4%であった⁶⁾。

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をいう。手・足白癬は, 指 (趾) 間型, 小水疱型 (汗疱型), 角化型の3つの臨床型に分けられる。皮膚糸状菌は湿度

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、鱗屑が同部位に局限する。菌が指趾間から指趾腹や掌蹠に寄生領域を拡げると、痒みを伴う水疱や汗疱状の鱗屑がみられる小水疱型（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りやすい。角化型では炎症が軽微で掌蹠全体に及ぶ過角化が主症状であり、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, 代表的な外用薬をのちに掲げる）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、同様の適応を持つモルホリン系、アリルアミン系、そしてカンジダ症には保険適用がないが白癬に有効なベンジルアミン系、チオカルバミン酸の系統がある。ある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ことよい。塗布期間は病巣の角層の厚さによって異なり、指（趾）間型では 2 カ月以上、小水疱型（汗疱型）では 3 カ月以上、角化型では 6 カ月以上が目安である。外用は、肉眼で確認できる病巣より十分広い範囲、たとえば足や手の全体に行うように伝え、直接鏡検で菌が陰性化してもしばらくは治療を継続するよう指導する。角化型や接触皮膚炎を合併して難治な症例では、抗真菌薬内服を行うのもよい（CQ2, 推奨度 A）。爪白癬合併例では、内服抗真菌薬を第 1 選択とすべきである（CQ5, 6, 7 を参照）。生活指導としては、病巣や好発部位が蒸れないようにすること、過角化をもたらす機械的刺激（健康サンダルの使用や軽石による擦過）を避けるよう指導する。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（Candidial onychomycosis）の 6 種類に分類しており⁷⁾、現在この分類が国際的に受け入ら

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⁷⁾。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。全層性爪真菌症と誤されることがある⁸⁾。また、複数の型が混在（Mixed pattern）することがある⁷⁾。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剝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。爪切りで爪甲剝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⁹⁾。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 A) 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)¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾。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¹³⁾ (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¹⁴⁾ (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¹⁵⁾、外科的抜爪術¹⁶⁾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¹⁷⁾¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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 *Trichophyton rubrum* の感染例の多くは上の典型的臨床像を示す。*Trichophyton 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があるが、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* によるものは小水疱を伴う小型の皮疹が多発する。*Trichophyton 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。

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)。*Trichophyton 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、両者の併用が奨められる。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。

1.4 頭部の皮膚糸状菌症（頭部白癬）

定義・症状：現在本邦では、化膿性炎症の強いケルスス禿瘡（あるいは頭部の炎症性白癬）と、それ以外の頭部（浅在性）白癬に分類する。しかし、国際的には頭部に生じた皮膚糸状菌症はすべて *tinea capitis* としてまとめられ、さらに原因菌で区別する考え方が主流である。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

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

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）白癬は落屑をともなう脱毛斑、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、軽度の痒みをともなうことがある。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、偽陰性となりやすい。一方真菌培養は、直接鏡検に比べて感度が高く、原因菌も多彩であるため、培養を実施することが強く推奨される。直接鏡検は詳細な診察により、ブラックドット、断裂毛、落屑の強い部位、ウッド検査で蛍光を発する部位を見出し、そこ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、簡易法として、除菌してある歯ブラシやヘアブラシなどで複数回擦過する、あるいは、セロハンテープを圧抵して培養に供するなどの検体採取方法がある。テープ法は簡便であるが、環境真菌による汚染を受けやすい。また、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観察し、同時に培養で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、とくにネコから感染）が主要な原因菌である。比較的稀ではあるが *T. mentagrophytes complex*（多くは動物由来）、*T. violaceum* (*T. glabrum*)（散発的に発症）、*T. verrucosum*（主にウシから感染）、*M. gypseum*（主に土壌から感染）、*T. schoenleinii*（黄癬、現在国際的に稀）、*M. ferrugineum*（1910～20年代本邦頭部白癬の8～9割を占めた。1950年代を最後に一部の輸入感染症を除いて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。

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）。例外的に *T. tonsurans* の体部白癬合併例・無症候キャリアなどで、格闘技集団や家族内での発

症・感染拡大予防のために外用薬または抗真菌薬入りシャンプー剤を用いることがある。ただし、この場合も可能であれば内服療法併用が望ましい。経口抗真菌薬に関しては、本邦では諸外国の半分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）。また、*Microsporum* 感染症では毛外に大量の胞子が形成されるため、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²⁰⁾。幼小児でも欧米²⁰⁾より投与量が少ないが、おおむね良好な結果が得られている²¹⁾。ただし、添付文書ではテルビナフィンの場合、小児への安全性は未確認と記載され、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（CQ10を参照）。投与にあたっては保護者への十分な説明が前提となる。

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（とくに陰部・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 *Candida 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。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。乳児のオムツ装着部に生じたものは乳児分芽菌性紅斑と呼ばれる。口腔の粘膜カンジダ症は乳児、高齢者、局所・全身の免疫不全患者に好発する。鵝口瘡に代表される急性偽膜性病変や義歯装着者などに生ずる慢性萎縮性舌炎などいくつかの病型がある。外陰部の粘膜カンジダ症は妊娠可能な年齢の女性に多く外陰陰カンジダ症と呼ばれ、男性に発症した場合はカンジダ性龟头炎・龟头包皮皮炎と診断される。痒みや刺激感を伴う外陰部の発赤・びらんで、表面に酒粕状の浸軟した白苔が付着する。

診断：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ることで診断を確定できる。皮膚カ

ンジダ症の特殊型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。爪カンジダ症の直接鏡検は真性菌糸のみで仮性菌糸を確認できないことも多く、爪白癬と鑑別を行うには真菌培養が必要である。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糸形菌要素が認められないことがある。

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、あるいは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、アムホテリシン B シロップによる局所治療をおこなう (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奨められる (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²²⁾。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、陰錠の使用が困難な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)。カンジダ性亀頭炎・亀頭包皮炎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常在性真菌であるが、過剰に増殖すると皮膚に病変をつくる。ヒトに寄生する *Malassezia* 属真菌は現在 10 種類知られているが、主要な菌種は *M. globosa*, *M. restricta* である²³⁾。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* 由来のアレルギー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²⁴⁾。

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²⁵⁾。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²⁶⁾。

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 B)。

2. 深在性皮膚真菌症

深在性皮膚真菌症は、真皮以下で真菌の発育が認められる状態である。外傷を契機に菌が真皮以下に迷入し発症する原発性のものと、他臓器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に分けられる。本邦ではスポロトリコーシスが最多であったが、これが減少傾向にある。黒色真菌症はコロニーや組織内菌要素が褐色から黒色を呈する真菌による感染症である。黒色分芽菌症の同義語として提唱されたクロモミコーシスはその定義に沿って使用されず、muriform cell を欠き、組織内に褐色の菌糸様菌要素を認める黒色真菌症にもクロモミコーシスの病名が用いられて混乱を招いた²⁷⁾。本稿では 1992 年の国際医真菌学会 (ISHAM) の提唱に従って黒色分芽菌症と黒色菌糸症を使用することとした²⁸⁾。本邦では黒色分芽菌症および黒色菌糸症合計で毎年 10 から 20 例程

度の症例が報告されている。日和見感染の増加や、概念がより理解されたことを反映して黒色菌糸症の報告は増加している。なお近年増加傾向にある皮膚クリプトコックス症については、日本医真菌学会よりガイドラインが出されており、その中で詳細に述べられている²⁹⁾。

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³⁰⁾³¹⁾。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が、小児例は減少の傾向にある。

診断：生検組織の真菌培養が必要であるが、皮疹部の痂皮や浸出液からも培養で菌を検出できる場合があり、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。PAS染色では厚膜胞子の形状の組織内菌要素が観察できるが、その数は少なく連続切片で詳しく観察する必要がある。

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、300~400 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副作用の発現に注意しながら増量する。イトラコナゾールは100~200 mg/日、テルビナフィンは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いる³²⁾。

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³³⁾。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 黒色分芽菌症 (Chromoblastomycosis)

定義・症状：土壌や植物に存在する黒色真菌が主に外傷から接種されて生じる慢性肉芽腫性炎症である。単発性で下肢の症例が多い。丘疹、結節として生じ暗紅色、紫紅色の局面となる。進行すると疣状、カリフラワー状の腫瘤を形成する。経過は緩徐で数年以上の病歴を持つ。ときにリンパ節、内臓に転移する。組織反応は非特異的な慢性肉芽腫性炎症で、厚く密な炎症細胞浸潤を伴う。表皮は偽癌性過形成を呈する。組織内菌要素は muriform cell (石垣様細胞：褐色、厚壁で複数の隔壁をもつ大型細胞で、かつて sclerotic cell と呼ばれた) として HE 染色で間質や巨細胞内に認められる³⁴⁾³⁵⁾。

診断：病理組織学的に muriform cell を証明することによる。鱗屑、痂皮などの直接鏡検で、褐色で壁の厚い円形細胞や菌糸形菌要素を検出することも参考になる。原因菌は痂皮や浸出液、生検組織片などをサブローブドウ糖寒天培地 (SDA)、ポテトデキストロース寒天培地 (PDA) に接種して分離する。本邦の分離菌は *Fonsecaea monophora* が多い。

治療：切除可能な病変では外科的治療が第一選択となる。周辺の健常組織を含めて切除する。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が奨められる³⁶⁾。使い捨てカイロなどによる局所温熱療法も時に有効である。内服療法はイトラコナゾール、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。イトラコナゾール200~400 mg/日、テルビナフィンでは250~500 mg/日で8~12週の連続投与が基準となる。ポリコナゾール、エキノキャンディンなどの新しい抗真菌薬はその薬剤感受性から効果が期待されている。治癒判定後の再発も稀ではなく、長期間の経過観察が必要である。

2.3 黒色菌糸症 (Phaeohyphomycosis)

定義・症状：黒色菌糸症は「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^{37)~39)}。黒色真菌による多彩な感染症の中から muriform cell を特徴とする黒色分芽菌症、顆粒 (granules/

grains) を特徴とする黒色顆粒菌腫, および手掌と足底に限られる黒癬といった概念の確立している疾患を除外したものである。皮膚, 皮下の黒色菌糸症は露出部, 特に顔面, 上肢, 手指に生じる。小結節として生じ次第に膿瘍さらに波動を触れる囊腫状となることが多いが, とき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, *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* によるものは中枢神経系へ親和性がある。主として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, ステロイド薬の内服, 外用など全身性もしくは局所の免疫不全を背景に生じる日和見感染である。その原因菌は数多く 100 種を超える。吸入性に肺や消化管から, 静脈注射や IVH を介して血行性に皮膚皮下に生じる黒色菌糸症もある。真皮から皮下にかけての急性, 慢性の炎症細胞の密な浸潤で, 囊腫様病変では白血球と壊死物質からなる膿瘍を形成し, 疣状の局面では過角化がみられる。

診断: 組織内菌要素の形態は多彩であり, HE 染色で有隔壁性黒褐色菌糸, 分生子連鎖像, 遊離した円形細胞などを証明することにより確定される。膿瘍内容の穿刺液や病変から採取した鱗屑, 痂皮の KOH 直接鏡検や PAS 染色も診断の補助となる。原因菌は痂皮や浸出液, 生検組織片などをサブローブドウ糖寒天培地 (SDA), ポテトデキストロース寒天培地 (PDA) に接種して分離する。*Exophiala xenobiotica* および *E. dermatitidis* によるものの報告が多い。

治療: 黒色分芽菌症に準じるが, 原因菌が多種にわたり宿主の状態によって治療結果が左右される。中枢神経系を侵す黒色菌糸症は重篤で致死率が高い。

第 2 章 真菌検査法

1. 直接顕微鏡検査 (直接鏡検法)

意義:

感染症の診断は病巣からの病原菌の検出による。菌種の同定には培養検査が必要であるが, 白癬で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ので, 診療現場では直接鏡検による迅速診断により治療が開始される。直接鏡検が重要なのは, 寄生形態が観察されれば原因菌と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。黒色分芽菌症では muriform cell が直接鏡検で見られると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, 汗疱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例も少なくない。

手順:

(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。

(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) 溶液を浸透させ, 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⁴⁰⁾。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 溶液に混和しては使用しないが, 酸性メチレンブルー染色⁴¹⁾もこれらの疾患で菌がきれいに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, 小孢子菌型など) をみるため押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。ただし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する。

判定:

白癬では菌糸, 分節胞子が観察される。爪白癬の楔状に混濁した部分からは球状の胞子および短い菌糸による dermatophytoma⁴²⁾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胞子集団が観察される。癬風では染色液によく染まる太くて短い菌糸と球状胞子の集団が観察される。マラセチア毛包炎では円形または楕円形の胞子が染色液に染まって観察される。俗にモザイク菌

表2 真菌培養の培地と培養条件

目的	培地	温度
継代培養（斜面）、保存（斜面）、巨大培養（平板）を行うとき	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・粘膜の表面、爪から皮膚糸状菌（白癬菌）や <i>Candida</i> 属真菌の分離を行うとき、細菌や環境真菌の発育を抑制したいとき	クロロマイセチン添加サブローブドウ糖寒天培地（これにシクロヘキシミドを添加したものがマイコセル [®] 培地*）	22～27℃
皮膚・粘膜の表面、爪のカンジダ症が疑われる病変から <i>Candida</i> 属真菌を分離し、同定を行うとき	クロモアガーカンジダ [®]	30℃
癬風、マラセチア毛包炎、脂漏性皮膚炎から <i>Malassezia</i> 属真菌の分離・同定を試みる時	クロモアゲーマラセチア [®]	32℃
生検組織から原因菌の分離を試みる時、生検組織は無菌的にミンチ状に細切し、複数の培地に接種する。（真菌感染症に類似する細菌、抗酸菌への対応も含む。）	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、ノカルジアなど）	22～27℃および32～37℃
	血液寒天培地（細菌、ノカルジアを含む）、嫌気培養（放線菌）	32℃～37℃
	小川培地、液体培地（MGIT）（抗酸菌）	32℃～37℃

発育の遅い菌もあるため、培養は1カ月以上継続する。想定される原因菌、地域性、流行状況を考慮して培地、培養条件を調整する。
*マイコセル[®]培地は *Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属、*Fusarium* 属真菌や黒色真菌の培養に適さない。

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）や綿クズなどの繊維、真皮の膠原線維、弾力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るため、培養法的重要性について再認識することが推奨される。通常の表在性皮膚真菌症の原因菌は、*T. rubrum*、*T. interdigitale* (*T. mentagrophytes*)、*C. albicans* が大半であり、典型的な症例では必須の検査ではない。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原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) 深在性皮膚真菌症の可能性がある場合などでは実施を検討する。とくに深在性皮膚真菌症の確定診断には真菌培養は必須である。このように培養法は診断の確定、治療法の選択のほか、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提供し、また希少な原因菌による真菌症の診断と記載に必須である。なお表在性皮膚真菌症でも頭部白癬、カンジダ性爪囲爪炎では直接鏡検よりも感度が高い。逆に培養陽性率が低い爪真菌症では相対的に感度の高い直接鏡検で診断されるが、原因菌の確定には、検体採取の工夫、複数回の培養、あるいは分子

生物学的方法の併用などが推奨される。

手順：

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、かつ競合する常在細菌、環境真菌などを発育させないために無菌的な操作を心がける。輸入真菌症が疑われた場合、*Coccidioides* や *Histoplasma* のコロニーは皮膚糸状菌に酷似していることに留意すべきである。これらは安全キャビネット内での取り扱いが必須で、本邦では *Coccidioides* の感染事故の例もあることから、臨床的に疑われた段階で検査室にその旨を連絡せねばならない。

培養法の留意点を以下に示す。

(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) 材料は細かく砕きつつ採取、または組織片ならば細切し、培養時に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培地（SDA）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、生検組織では、真菌以外に細菌、とくに抗酸菌、*Nocardia* などの放線菌も想定して、同時にこれらの培養を実施する。

(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)。
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。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、とく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。

(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、とく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、とくに深在性皮膚真菌症からの分離菌の同定に有用である。リボソーム RNA 遺伝子の ITS 領域などの塩基配列を決定し、データベース (DNA Databank of Japan の blastn 検索 <http://blast.ddbj.nig.ac.jp/blastn?lang=ja> など) に照合して菌種名を推定する。ただし、個々の例について目的に応じた分子生物学的方法を、限界を認識しつつ使用する。

その他、最近では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 (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: MALDI-TOF/MS) によってタンパク質のマスペクトルパターンで菌種を同定する手法⁴³⁾が真菌でも試用され、*Candida* 属や *Malassezia* 属真菌の迅速同定に用いられることがある。

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、いくつもの補助的検査法が臨床の現場では実施されている。その代表的なものに、病理組織学的検査、皮内反応、血清診断、Wood 灯検査がある。

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は、以前は日本医真菌学会が日本学会事務センターに委託して標準化委員会認定標品の分譲を行ってきたが、現在日本医真菌学会は分譲を停止している。(株) 毎日学術フォーラムを窓口にして金沢医科大学皮膚科学教室作製のスポロトリキン反応用抗原の入手は可能であるが、供給は安定的ではない。トリコフィチン反応用抗原液も標準化抗原は市販されていない。

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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。

3.3 Wood 灯検査

Wood 灯は 365 nm の長波長紫外線を線源としてい

る。暗所で病巣に照射し、病巣の蛍光を観察する。頭部白癬のうち *M. canis*, *M. ferrugineum* によるものや、*M. gypseum* 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。

4. 皮膚真菌症原因菌の菌名と変遷⁴⁷⁾

真菌には共通の言語で一分類学的群につき 1 学名が与えられている。分類学的群は、当初形態学的特徴を鑑別の鍵として、ついで有性生殖過程の検討で区別されてきたが、近年分子生物学の進歩により分類学的群の認識が刷新され、それをもとに菌名が相次いで変更されている。

皮膚疾患に深く関わる菌の名称の変遷を見ると、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* のほか新種の *M. globosa* や *M. restricta* をはじめ、いくつか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は *M. globosa* であることが示された⁴⁷⁾。また *M. restricta* の増加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⁴⁸⁾。

白癬の原因菌ではヒトから分離される *T. mentagrophytes* のほとんどの株、すなわち有性世代を示さない微細粉末状のコロニーの *T. mentagrophytes* は *T. interdigitale* となり、動物から分離されていた有性世

代 *Arthroderma benhamiae*, *A. simii* は属名が *Arthroderma* から *Trichophyton* に変更され、*A. vanbreuseghemii* は再定義された *T. mentagrophytes* に含まれることになった⁴⁹⁾。また *Microsporum gypseum* は *Nannizzia gypsea* への変更が提案されている⁴⁹⁾。

深在性皮膚真菌症の第一位を占めるスポロトリコーシスの原因菌は *S. schenckii* とされていたが、この *S. schenckii* は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* による複合種であることが報告された⁵⁰⁾。本邦分離株をみると *S. schenckii* とされていた菌株の 97% が *S. globosa* であったことが明らかにされた³¹⁾。なおこれらの研究を通じて *S. globosa* の最高発育温度は他の *Sporothrix* 属の菌より低い 35°C であることが明らかにされ³¹⁾⁵⁰⁾、本邦のスポロトリコーシスには温熱療法がとくに有効であることが裏付けられた。

黒色真菌症のうち黒色分芽菌症 (chromoblastomycosis) の主要原因菌は *Fonsecaea 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⁵¹⁾、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⁵²⁾。なお形態学的に分生子が密生し、別種として記載されていた *F. compacta* は分子生物学的に *F. pedrosoi* と差が認められないという理由で *F. pedrosoi* に合わせられた⁵¹⁾。組織内菌要素が菌糸状を示す黒色菌糸症の主要原因菌 *Exophiala 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⁵³⁾。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* とともに頻度はさらに低かった⁵⁴⁾。ただし狭義の *E. jeanselmei* が内臓病変から分離された例は知られておらず⁵⁴⁾、これらの研究を通じて菌種によって病原性に差があることが明確になってきた。

分子生物学的マーカーとして真菌では主にリボゾーム RNA 遺伝子の internal transcribed spacer (ITS) 領域や D1/D2 領域が用いられるが、菌種によってはこれ以外の遺伝子が種の定義に用いられてもおり、今後新しい遺伝子が分子生物学的な指標に加えられると菌名が変更される可能性がある。

文献

- 1) 仲 弥, 宮川俊一, 服部尚子ほか: 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.
- 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) 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.
- 4) 清 佳浩: 2006年次皮膚真菌症疫学調査報告, *Med Mycol J*, 2012; 53: 185-192.
- 5) 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.
- 6) Shimoyama H, Sei Y: 2016 Epidemiological survey of dermatophytosis in Japan, *Med Mycol J*, (in press).
- 7) 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.
- 8) 原田敬之: 爪白癬, *Med Mycol J*, 2011; 52: 77-95.
- 9) 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.
- 10) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二ほか: 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.
- 11) 仲 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V: Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 364-368.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) de Sá DC, Lamas AP, Tosti A: Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15: 17-36.
- 20) Hay RJ: Tinea capitis: current status, *Mycopathologia*, 2017; 182: 87-93.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL Jr. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol*. 2018; 56 (suppl 1): S10-S25.
- 24) 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.
- 25) 畑 康樹: 主な真菌症の治療 マラセチア症, 臨床と微生物, 2016; 43: 41-44.
- 26) 清 佳浩, 滝内石夫, 渡辺晋一: 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, 1997; 38: 87-97.
- 27) McGinnis MR: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis, and mycology, *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 1-16.
- 28) 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.
- 29) 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: 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.
- 30) Kano R, Anzawa K, Mochizuki T, et al: *Sporothrix schenckii* (sensu strict *S. globosa*) mating type 1-2, *J Dermatol*, 2013; 40: 726-730.
- 31) Suzuki R, Yikelamu A, Tanaka R, et al: 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.
- 32) Mahajan VK: Sporotrichosis: An overview and therapeutic options, *Dermatol Res Pract*, 2014; 2014: 272376.
- 33) Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, Ishibashi A, Diaz IAC: Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays, *Mycoses*, 1992; 35: 293-299.

- 34) 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.
- 35) Queiroz-Telles F, de Hoog SG, Santos DW, et al: Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev*, 2017; 30: 233-276.
- 36) Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A: Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*, 2009; 47: 3-15.
- 37) Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang CJ: A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia*, 1974; 66: 490-498.
- 38) Matsumoto T, Ajello L, Matsuda T, Szaniszló PJ, Walsh TJ: Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis. *J Med Vet Mycol*, 1994; 32 (Suppl 1): 329-349.
- 39) Ajello L: Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance. *Eur J Epidemiol*, 1986; 2: 243-251.
- 40) 東 禹彦: パーカーインク KOH 法に替わる方法—クロゾール真菌染色液. *Visual Dermatology*, 2003; 2: 506-507.
- 41) 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.
- 42) Roberts DT, Evans EG: Subungual dermatophyte complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol*, 1998; 138: 189-190.
- 43) 日本医真菌学会用語委員会: シリーズ 用語解説 (No. 10), 真菌誌, 2016; 57: J95-J96.
- 44) 丸山隆児: 皮膚真菌症の診断法. 真菌誌, 2008; 49: 329-334.
- 45) 吉田 稔: 真菌症の血清診断. 真菌誌, 2013; 54: 111-115.
- 46) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編: 血清診断, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 東京, 協和企画: 2014; 88-90.
- 47) 望月 隆: 病原真菌の命名にかかわる諸問題. 皮膚病診療, 2013; 35: 1004-1009.
- 48) 杉田 隆: *Malassezia* の菌学. 真菌誌, 2007; 48: 179-182.
- 49) de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al: Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia*, 2017; 182: 5-31.
- 50) Marimon R, Gene J, Cano J, et al: Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol*, 2006; 44: 3251-3256.
- 51) 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.
- 52) Yaguchi T, Tanaka R, Nishimura K, et al: Molecular phylogenetics of strains morphologically identified *Fonsecaea pedrosoi* from clinical specimens. *Mycoses*, 2007; 50: 255-260.
- 53) 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.
- 54) Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, de Hoog GS: Spectrum of clinically relevant *Exophi-*

ala species in the United States. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 3713-3720.

CQ1: 足白癬に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度: A

推奨文: 足白癬に外用抗真菌薬を用いた外用療法を行うよう強く勧める。

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

アゾール系外用抗真菌薬を検討したシステマティック・レビュー⁵⁵⁾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]。ルリコナゾールに関する RCT は 2 件あった。321 名の趾間型足白癬の患者を対象とした RCT では, ルリコナゾール 1% クリーム の 1 日 1 回 2 週間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⁵⁶⁾。別の RCT では, 489 名の足白癬患者を対象として, ルリコナゾール 1% クリーム 2 週間外用群とビホナゾール 1% クリーム 4 週間外用群を比較し, 4 週後の臨床的治癒率がルリコナゾール 91.5%, ビホナゾール 91.7%, 菌陰性化率がルリコナゾール 76.1%, ビホナゾール 75.9% と同等の効果を示した⁵⁷⁾。

アリルアミン系外用抗真菌薬に関する 11 件の RCT のメタ解析⁵⁵⁾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)。テルビナフィンについて, 50 名の趾間型足白癬患者を対象として, テルビナフィン 1% クリーム (n=50) と基剤 (n=50) とを 1 日 1 回 7 日間投与比較した RCT では, 7 週後の菌学的治癒率がテルビナフィン群 91.4% (基剤群 37.1%) であり, テルビナフィンに有意な効果があった⁵⁸⁾。159 名の足白癬患者を対象に, テルビナフィンと対照を 1 日 2 回 1 週間塗布し比較した RCT では, 5 週後の菌陰性化率はテルビナフィン群が 88% (対照群 23%) で有意に優れていた⁵⁹⁾。

ベンジルアミン系外用抗真菌薬では 1 件の RCT の解析⁵⁵⁾で, 271 名の患者を対象として, プテナフィンの 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%) が有意に低かった (RR 0.33, 95%

表3 本邦で白癬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

系統	一般名	商品名
イミダゾール	ケトコナゾール	ニゾラル®
	ネチコナゾール塩酸塩	アトラント®
	ビホナゾール	マイコスポール®
	ラノコナゾール	アスタット®
	ルリコナゾール	ルリコン®
モルホリン	アモロルフィン塩酸塩	ペキロン®
アリルアミン	テルビナフィン塩酸塩	ラミシール®
ベンジルアミン	ブテナフィン塩酸塩	メンタックス®, ポレー®
チオカルバミン酸	リラナフタート	ゼフナート®

CI 0.24~0.45). 105名の趾間型足白癬患者を対象に、ブテナフィンと対照を1日1回4週間比較したRCTでは、4週後の菌陰性化率はブテナフィン群が91%（対照群63%）で有意に効果があり、治療終了4週後に83%で再発は見られなかった⁶⁰⁾。

チオカルバミン酸系では1件のRCTの解析⁵⁵⁾がある。トルナフテート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、1,100名の足白癬(n=669)と体部白癬(n=431)に対してリラナフテート2%軟膏とビホナゾール1%クリームを対照群として治療効果に有意差はなかった⁶¹⁾。

以上より、外用抗真菌薬は足白癬の治療に有用であり、使用を強く勧める。最小発育阻止濃度(MIC)と最小殺菌濃度(MCC)の*in vitro*のデータはあるものの、薬剤間の臨床効果を比較した臨床試験はわずかであるため、薬剤間の優劣を示すことは現時点では難しい。また外用薬の基剤別比較のエビデンスはなかった。

文献

- 55) Crawford F, Hollis S: Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jul 18; (3): CD001434. (レベル I)
- 56) Jarratt M, Jones T, Adelglass J, et al: Efficacy and safety of once-daily luliconazole 1% cream in patients \geq 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)
- 57) 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)

- 58) Korting HC, Tietz HJ, Bräutigam M, Maysner 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)

CQ2 : 足白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度 : A

推奨文 : 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⁶²⁾。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⁶³⁾。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）かつ臨床の有効（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% ($p < 0.001$)、臨床の有効率は 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⁶²⁾やイトラコナゾールの内服⁶³⁾は有効であり、システムティック・レビューでもそのように結論づけられている⁶⁴⁾。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^{65)~68)}のシステムティック・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⁶⁴⁾。

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

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。

文献

- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Oct 17; 10: CD003584. doi: 10.1002/14651858.CD003584.pub2. (レベル I)
- 65) 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)
- 66) Hay RJ, McGregor JM, Wuite J, Ryattk 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)
- 67) 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; Vol. 205: 17-20. (レベル II)
- 68) 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; Vol. 205: 11-16. (レベル II)

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 : B

推奨文 : 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⁶⁹⁾。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⁷⁰⁾。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⁷¹⁾。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⁷¹⁾。

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。ただし、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。

文献

- 69) Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al: Efficacy and safety of 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)
- 70) Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R: Efficacy and safety of 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)
- 71) 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 multi-

center, single-arm study, *J Dermatol*. 2019; 46: 641–651. (レベル III)

CQ4：爪白癬にルリコナゾール爪外用液は有用か

推奨度：B

推奨文：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用外用液である。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 1 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⁷²⁾。

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。ただし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。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。

文献

- 72) 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)

CQ5：爪白癬にテルビナフィンの内服は有用か

推奨度：A

推奨文：爪白癬にテルビナフィンの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^{73)~78)}、それらを解析したシステマティック・レビュー⁷⁹⁾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⁷⁹⁾。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⁷⁷⁾⁷⁸⁾。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⁸⁰⁾⁸¹⁾、グリセオフルビンを対照としたRCTが1件⁸²⁾、イトラコナゾールパルス療法を対照としたRCT⁸³⁾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⁸⁰⁾。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⁸¹⁾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RCT⁸²⁾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RCT⁸³⁾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た ($p < 0.001$)。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RCT⁸²⁾⁸³⁾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。

文献

- 73) Watson A, Marley J, Ellis D, et al: Terbinafine in onychomycosis of the toenail: a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 775-779. (レベル II)
- 74) 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)
- 75) 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)
- 76) 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)
- 77) 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)

- 78) 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)
- 79) Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al: Oral anti-fungal medication for toenail onychomycosis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 7: CD010031. (レベル I)
- 80) 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)
- 81) 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リール錠 125 mg (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)
- 82) 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)
- 83) 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との多施設共同群間比較試験, *臨床皮膚*, 2007; 61: 858-867. (レベル II)

CQ6: 爪白癬にイトラコナゾールの内服は有用か

推奨度: A

推奨文: 爪白癬にイトラコナゾールのパルス療法を行うよう強く勧める。

解説: イトラコナゾールの有用性に関して、1件のシステマティック・レビュー⁸⁴⁾と13件のRCTが報告されている。3,440名の爪白癬患者に対するイトラコナゾール連日投与(200 mg/日)もしくはパルス療法(400 mg/日)を含むアゾール系抗真菌薬内服による臨床的治癒率は、アゾール系抗真菌薬内服群で30.5%、プラセボ群で13.9%であった(RR 22.18, 95% CI 12.63~38.95)。菌学的治癒率はアゾール系抗真菌薬内服群で34.8%、プラセボ群で7.4%であった(RR 5.86, 95% CI 3.23~10.62)。以上より、イトラコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬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⁸⁴⁾。イトラコナゾールのパルス療法(400 mg/日、1週間投与後3週間休薬)の有用性について、爪白癬を対象としたプラセボ群とのRCTにおいて、臨床的改善率と菌学的治癒率は、イトラコナゾールパルス療法群(37例)では77%、73%であったのに対し、プラセボ群(36例)では0%、13%であった⁸⁵⁾。また、パルス療法(59例)と200 mg/日の継続投与群(62例)との比較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⁸⁶⁾。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、総投与量は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連続投与群とのRCTにおいて、菌学的治癒率がテルビナフィン250 mg/日連日投与群(17例)94.1%、イトラコナゾール400 mg/日パルス療法群(20例)75%で、同等とされた⁸⁷⁾。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⁸⁸⁾、保険適用となっている。

海外用量であるテルビナフィン(250 mg/日)との有効性の比較については、72週後の菌学的、臨床的及び完全治癒率において、テルビナフィンが12週投与で、それぞれ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(400 mg/日)では3クールで38.3%(41/107)、31.8%(84/107)、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($p < 0.0001$)テルビナフィンが勝っていると報告されている⁸⁹⁾。

しかし、2000年以降に爪白癬に対するイトラコナゾール(400 mg/日)のパルス療法とテルビナフィン(250 mg/日)との比較RCTは7件^{90)~96)}報告されているが、両薬剤に臨床的有效率、菌学的治癒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る。また、イトラコナゾールパルス療法(400 mg/日)3クールとテルビナフィン(125 mg/日)6カ月投与との本邦におけるRCTにおいても、12カ月後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なかった⁹⁷⁾。

治癒後の長期間(5~7年)の菌学のおよび臨床的再発率をみた報告⁹¹⁾⁹⁶⁾では、テルビナフィン(250 mg/日)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(400 mg/日)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⁹²⁾⁹³⁾⁹⁸⁾では、いずれもテルビナフィンが勝っていた。

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で使用にあたっては注意を要する。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・胆管系障害と、腹痛や下痢などの消化器症状がある。また、イトラコナゾール後発品の体内薬剤動態の検討により、生物学的利用率が先発品と必ずしも同等といえない製品があるとの報告⁹⁹⁾がある。先発品から後発品に

変更したところ症状が悪化し、先発品に戻したところ症状が改善した症例の報告もあり¹⁰⁰⁾、後発品投与時には注意が必要である。

以上より、爪白癬にイトラコナゾール 400 mg/日のパルス療法を行うよう強く勧める。

文献

- 84) Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al: Oral anti-fungal medication for toenail onychomycosis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 7: CD010031. (レベル I)
- 85) 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)
- 86) 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; 36: 230-234. (レベル II)
- 87) Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, et al: 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)
- 88) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二ほか: 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)
- 89) Sgurgeirsson 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)
- 90) 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)
- 91) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, et al: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 353-357. (レベル II)
- 92) Arca E, Tastan HB, Akar A, et al: 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)
- 93) Mishara M, Panda P, Tripathy S, et al: 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)
- 94) 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)
- 95) Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, et al: 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)
- 96) Gupta AK, Cooper EA, Paquet M, et al: 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)
- 97) 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)
- 98) 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)
- 99) 仲 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. (レベル V)
- 100) 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)

CQ7: 爪白癬にホスラブコナゾールの内服は有用か

推奨度: A

推奨文: 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, 適用菌種は皮膚糸状菌である。

国内において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1件のRCTが実施されている¹⁰¹⁾。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例の爪白癬患者である。重症例は除き中等症までを対象とした。1日1回食後, 12週間, 経口投与し, その後36週間無治療後の完全治癒率を検討した。その結果, ホスラブコナゾール群は59.4% (60/101), 対照群は5.8% (3/52)であった。副作用¹⁰¹⁾¹⁰²⁾としてAST, ALTの上昇等を伴う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。また, 薬剤投与早期の薬疹にも注意が必要である。

以上のように、ホスラブコナゾールの治療効果に関しては、爪白癬に対する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少なく中等症までを対象としていることから、重症例での効果と副作用についてエビデンスの集積が必要である。

文献

- 101) 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)
- 102) 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)

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: A

推奨文: 体部/股部白癬に抗真菌薬による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コクランシステマチ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¹⁰³⁾。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)¹⁰⁴⁾。

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¹⁰⁵⁾、症例集積研究が 1 件¹⁰⁶⁾、体部/股部白癬に対する基剤対照 RCT が 1 件¹⁰⁷⁾ 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)¹⁰⁷⁾。

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¹⁰⁸⁾ 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^{109)~116)}。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¹¹⁵⁾。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¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾ 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¹¹⁷⁾、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¹¹⁸⁾。

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¹¹⁹⁾。

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に差はあるものの、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。

文献

- 103) 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)
- 104) Bagatell FK: A prospective study of bifonazole 1%

- cream in the once-daily management of tinea corporis/cruris, *Adv In Therapy*, 1986; 3: 294-300. (レベル II)
- 105) 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)
- 106) 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)
- 107) 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)
- 108) del Palacio Hernandez A, López Gómez S, Moreno Palancar P, González Lastra F: A clinical double-blind trial comparing amorolfine cream 0.5% (RO-144767) with bifonazole cream 1% in the treatment of dermatomycoses, *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 141-144. (レベル II)
- 109) 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)
- 110) Greer DL, Jolly HW: Treatment of tinea cruris with topical terbinafine, *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 800-804. (レベル II)
- 111) 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)
- 112) 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)
- 113) 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)
- 114) Van Heerden JS, Vismer HF: Tinea corporis/cruris: new treatment options, *Dermatol*, 1997; 194, Suppl 1: 14-18. (レベル II)
- 115) 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)
- 116) Lebwahl 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)
- 117) 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)
- 118) 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: S20-24. (レベル II)

- 119) 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)

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 : A

推奨文 : 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ピナフィンの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¹²⁰⁾, グリセオフルビンを対照とした RCT^{121)~123)} 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¹²⁰⁾。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。グリセオフルビンを対照とした RCT では, イトラコナゾール 100 mg/日 (n=43), グリセオフルビン 500 mg/日 (n=35) を 2 週間投与した後 4 週間経過観察し¹²¹⁾, 菌学的治癒率はイトラコナゾール群 87%, グリセオフルビン群は 57% (p<0.03), 完全治癒率はそれぞれ 91%, 64% (P<0.02) とイトラコナゾールの有用性が示された。他 2 件の RCT では両薬剤間に有意差はなかったが, 疾患への有用性は認められた。

テルピナフィンに関する RCT 3 件はいずれもグリセオフルビンとの比較試験である^{124)~126)}。64 人の患者に対しテルピナフィン (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¹²⁴⁾。菌学的治癒率はテルピナフィン群 (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% とテルピナフィンの有用性を示している。他 2 件の RCT¹²⁵⁾¹²⁶⁾ 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）。

文献

- 120) 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)
- 121) 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)
- 122) 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)
- 123) 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)
- 124) 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)
- 125) 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)
- 126) Cole GW, Stricklin G: A comparison of a new oral anti-fungal, terbinafine, with griseofulvin as therapy for tinea corporis, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 1537-1539. (レベル II)

CQ10: 頭部白癬に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度: A

推奨文: 頭部白癬に抗真菌薬による内服療法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¹²⁷⁾、3件のメタアナリシス^{128)~130)}、13件のRCT^{131)~143)}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^{131)~135)}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^{131)~133)}、10 mg/kg/日¹³⁴⁾、20 mg/kg/日¹³⁵⁾)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¹²⁷⁾。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¹²⁷⁾。また、他のメタアナリシス^{128)~130)}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RCT¹³⁶⁾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¹²⁷⁾。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¹³⁶⁾。*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RCT¹³⁶⁾¹³⁷⁾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¹³⁶⁾、62.5~250 mg/日¹³⁷⁾)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% 信頼区間 0.53~0.86)¹²⁷⁾。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¹³⁶⁾¹³⁷⁾。他のメタアナリシス¹²⁹⁾¹³⁰⁾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^{138)~141)}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)¹²⁷⁾。また、他のRCT¹³⁷⁾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)¹²⁷⁾. 1件の大規模なRCT¹³⁶⁾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RCT¹³⁵⁾¹⁴²⁾において、イトラコナゾール (5 mg/kg/日¹³⁵⁾, 100 mg/日¹⁴²⁾) 2~6週内服群はグリセオフルビン (20 mg/kg/日¹³⁵⁾, 500 mg/日¹⁴²⁾) 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)¹²⁷⁾. 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¹³⁵⁾¹⁴²⁾. イトラコナゾールの有害事象に関して、なかったとするRCT¹³⁵⁾¹⁴²⁾と、2例 (7.1%) に蕁麻疹を認めたRCT¹⁴³⁾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RCT¹³⁵⁾¹⁴³⁾で、イトラコナゾール (5 mg/kg/日¹³⁵⁾, 50~200 mg/日¹⁴³⁾) 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]¹²⁷⁾.

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¹²⁷⁾¹²⁹⁾¹³⁰⁾、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¹⁴⁴⁾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容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¹⁴⁵⁾。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、起因菌、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。

文献

- 127) 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)
- 128) 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)
- 129) 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)
- 130) 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)
- 131) Haroon TS, Hussain I, Aman S, et al: A randomized double-blind comparative study of terbinafine and griseofulvin in tinea capitis, *J Dermatol Treat*, 1995; 6: 167-169. (レベル II)
- 132) 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)
- 133) 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)
- 134) 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)
- 135) 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)
- 136) 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)
- 137) 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 the treatment of tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 100-105. (レベル II)

- efulvin in children with tinea capitis due to *Microsporum* species, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 816-823. (レベル II)
- 138) 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)
- 139) 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)
- 140) 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)
- 141) 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)
- 142) López-Gómez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, Soledad Cuétara M, Iglesias L, Ródriguez-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)
- 143) Jahangir M, Hussain I, Ul Hassan M, Haroon TS: A double-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)
- 144) 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)
- 145) 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, *臨床皮膚科*, 2010; 64: 1060-1064. (レベル V)

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 : A

推奨文 : *Trichophyton tonsurans* 感染症に抗真菌薬による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内服療法の RCT のうち, 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* が占めるのは4件である。

テルビナフィン (5~8 mg/kg/日) 6週間とグリセオフルビン (10~20 mg/kg/日) 6週間の効果を比較した RCT 1,549名の解析では, *T. tonsurans* 感染症は764名 (49.3%) であった。10週後の評価で *T. tonsurans* による頭部白癬の完全治癒率は, テルビナフィン

52.1% (264/507), グリセオフルビン 35.4% (91/257) でテルビナフィンの方が優れていた¹⁴⁶⁾。テルビナフィン (3~6 mg/kg/日) の1週間, 2週間, 4週間投与を比較した 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週後の完全治癒率はそれぞれ 42% (21/50), 49% (27/55), 56% (30/54) で, 2週間以上の内服期間が必要という結果であった¹⁴⁷⁾。テルビナフィン (62.5~250 mg/日) 4週間投与 25名とグリセオフルビン (125~500 mg/日) の8週間投与 25名を8週目と12週目に評価した RCT の解析では, *T. tonsurans* 感染症は37例 (74%) であった。テルビナフィン投与群の菌学的治癒率は8週目で87.5% (14/16), 12週目で93.8% (15/16), グリセオフルビン投与群ではそれぞれ 76% (16/21), 42.8% (9/21) で両者間に有意差は認められなかった¹⁴⁸⁾。テルビナフィン (62.5~250 mg/日) の1週間, 2週間, 4週間投与を比較した RCT では, 対象者 161名のうち *T. tonsurans* 感染症は24名 (14.9%) であった。12週後の評価では, 菌学的治癒率はそれぞれ 88.9% (8/9), 62.5% (5/8), 100% (7/7) であり, 1週間以上の内服で治療効果が示された¹⁴⁹⁾。これらの RCT では, テルビナフィンの主な副作用として胃部不快感, 肝機能異常が少数みられた^{146)~149)}。

一方, *T. tonsurans* 感染症 (頭部白癬) に対するイトラコナゾール内服療法の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のみである。*T. tonsurans* による頭部白癬25名に対してイトラコナゾール 100 mg/日を4週間投与し, 2カ月後の評価で完全治癒率 40% (10/25), 菌学的治癒率 44% (11/25) であった¹⁵⁰⁾。*T. tonsurans* による10人の頭部白癬患者に対してイトラコナゾール 100 mg/日を8週間投与した試験では, 全員が治癒したと報告されている¹⁵¹⁾。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した臨床試験は実施されておらず, 症例報告5件7例のみである。*T. tonsurans* は毛に対する親和性が高く, 体部白癬病変部の生毛に感染し, 毛包内に残存した菌が再発, 感染源となることが指摘されている¹⁵²⁾。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, 内服療法を必要とした。テルビナフィン 125 mg/日を1.5カ月¹⁵²⁾, 2カ月 (2例)¹⁵²⁾, 3カ月 (2例)¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾, あるいはグリセオフルビン 500 mg/日を5週間¹⁵⁵⁾, イトラコナゾール 400 mg を7日間¹⁵⁶⁾内服して治癒した。

以上より、*T. tonsurans* 感染症に対する抗真菌薬による内服療法は有用であり、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、基礎疾患や内服薬など、患者の背景を考慮して行う。また、本邦では小児の適用はないので、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みながら 4～8 週間は必要である。

文献

- 146) 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)
- 147) 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)
- 148) 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)
- 149) 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)
- 150) 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. (レベル V)
- 151) Greer DL: Treatment of tinea capitis with itraconazole, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 637-638. (レベル V)
- 152) 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)
- 153) 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)
- 154) 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)
- 155) 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)
- 156) 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)

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: B

推奨文: *Trichophyton tonsurans* による体部白癬に抗真菌薬による外用療法を行うよう勧める。

解説: *T. tonsurans* 感染症に対する抗真菌薬外用療法のシステマティックレビュー, RCT, 集積研究の報告はなく, 症例報告が体部白癬 10 件 15 例あるのみである。3 例は抗真菌薬の外用療法を 2 週間行い 4 週間後に完全治癒と判定された (テルビナフィン 1% クリーム 1 例¹⁵⁷⁾, ルリコナゾール 1% クリーム 2 例¹⁵⁸⁾)。2 例は 3 週間 (ケトコナゾール 2% クリーム¹⁶⁰⁾, テルビナフィン 1% クリーム¹⁶¹⁾, 6 例は 1 カ月 (オキシコナゾール 1% クリーム 1 例¹⁶²⁾, テルビナフィン 1% クリーム 1 例¹⁶³⁾, プテナフィン 1% クリーム 3 例¹⁵⁹⁾164), ルリコナゾール 1% クリーム 1 例¹⁶⁵⁾, 1 例は 6 週間 (プテナフィン 1% クリーム¹⁶⁴⁾, 2 例は 8 週間 (ラノコナゾール 1% クリーム¹⁶⁶⁾, 1 例は 13 週間 (ラノコナゾール 1% クリーム¹⁶⁶⁾) の外用療法を行い, 外用終了時に治癒と判定された。

以上の報告と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を, 拡散防止目的も含め行うよう勧める。ただし, *T. tonsurans* による体部白癬は, これまでの臨床経験から外用療法により皮疹が軽快しても毛包内に菌が残存する症例を経験するため¹⁶⁷⁾, 抗真菌薬の内服療法を優先することを勧める。

文献

- 157) 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)
- 158) 小池佑美, 塚原掌子, 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)
- 159) 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)
- 160) 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)
- 161) 荒川智佳子, 渋谷佳直, 水谷陽子, 清眞理子, 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)
- 162) 角谷廣幸, 角谷孝子, 望月 隆: 高校柔道部にみられた *Trichophyton tonsurans* によるケルスス禿瘡の 1 例および体部白癬の 1 例, 臨床, 2004; 58: 1015-1018. (レベル V)
- 163) 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)
- 164) 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 tonsurans* 感染症 13 例の集計, 西日皮膚, 2010; 72: 136-140. (レベル V)
- 165) 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)
- 166) 菅原祐樹, 時田智子, 浅井大志ほか: 高校レスリング部に集団発生した *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)
- 167) 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)

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: A

推奨文: 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¹⁶⁸⁾。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。現在本邦で用いられている代表的な外用抗真菌薬を表 4 に示す。

イソコナゾール 1% クリームでは, クロトリマゾール 1% クリームおよび基剤を対照とした RCT が行われている。カンジダ性間擦疹 (乳児寄生菌性紅斑を含む) に 1 日 2~3 回, 2 週間外用後の菌陰性化率はイソコナゾール群例 88.2% (45/51), クロトリマゾール群 90.2% (46/51), 基剤群 67.3% (33/49), 臨床的改善率はイソコナゾール群 82.7% (43/52), クロトリマゾール群 88.2% (45/51), 基剤群 61.2% (30/49) となり, イソコナゾールは基剤に対し有意に優れた結果を示した¹⁶⁹⁾。

表 4 本邦で皮膚カンジダ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

系統	一般名	商品名
イミダゾール	イソコナゾール	アデスタン®
	クロトリマゾール	エンベシド®
	ケトコナゾール	ニゾラール®
	ネチコナゾール	アトラント®
	ビホナゾール	マイコスボール®
	ミコナゾール	フロリード D®
モルホリン	アモロルフィン	ペキロン®
	テルピナフィン	ラミシール®

クロトリマゾール 1% クリームでは, ピマリシン 2% 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¹⁷⁰⁾。

ケトコナゾール 2% クリームでは, ビホナゾール 1% 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¹⁷¹⁾。

ネチコナゾール 1% クリームでは, ビホナゾール 1% 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¹⁷²⁾。

ビホナゾール 1% クリームでは、クロトリマゾール 1% 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 例をビホナゾール 1% クリーム 1 日 1 回塗布群とクロトリマゾール 1% 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¹⁷³⁾。

ミコナゾール 1% クリームでは、ミコナゾール 2% クリームおよびクロトリマゾール 1% 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 3 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ミコナゾール 1% 群 95%，ミコナゾール 2% 群 100%，クロトリマゾール群 88%，臨床的改善率はミコナゾール 1% 群 100%，ミコナゾール 2% 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¹⁷⁴⁾。

ラノコナゾール 1% クリームでは、ビホナゾール 1% 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¹⁷⁵⁾。

ルリコナゾール 1% クリームについては RCT は実施されていないが、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¹⁷⁶⁾。

アモロルフィン 0.5% クリームでは、ビホナゾール 1% 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¹⁷⁷⁾。

テルビナフィン 1% クリームでは、ビホナゾール 1% 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¹⁷⁸⁾。

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。

文献

- 168) 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)
- 169) Isoconazole 研究班: 二重盲検法による Isoconazole クリームの皮膚真菌症にたいする臨床効果の検討, 西日皮膚, 1981; 43: 103-115. (レベル II)
- 170) 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 の臨床効果一, 西日皮膚, 1975; 37: 243-252. (レベル II)
- 171) 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一, 基礎と臨床, 1991; 14: 339-355. (レベル III)
- 172) SS717 研究班: 皮膚真菌症に対する SS717 クリームの臨床評価—ビホナゾールクリームを対照とした無作為化比較試験一, 基礎と臨床, 1991; 25: 415-446. (レベル II)
- 173) 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 クリームとの比較一, 西日皮膚, 1983; 45: 827-838. (レベル II)
- 174) Miconazole 研究班: Miconazole クリームの皮膚真菌症に対する臨床効果—二重盲検法による成績一, 皮膚, 1979; 21: 325-339. (レベル II)
- 175) TJN-718 クリーム研究班: 皮膚真菌症に対する TJN-718

クリームとピフオ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)

- 176) 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)
- 177) 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)
- 178) 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)

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: B

推奨文: 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海外ではフルコナゾールの内服がしばしば用いられている¹⁷⁹⁾, 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服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¹⁸⁰⁾。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。

文献

- 179) Crevits B, Picoto A, Staberg B, et al: Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis, *Curr Ther Res*, 1998; 59: 503-510. (レベル II)
- 180) 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 50 mg 日 1 回投与と 1 回 100 mg 日 1 回投与の比較, 基礎と臨床, 1991; 25: 463-477. (レベル II)

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: A

推奨文: 口腔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: 症状が強い口腔カンジダ症の治療にあたっては培養後の感受性試験が必要である¹⁸¹⁾。AIDS 患者や担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^{182)~185)}。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¹⁸¹⁾。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二重盲検用量比較試験で 2% 群において菌陰性化率 94.6% (35/37), 臨床的改善率 93.3% (42/45)¹⁸⁶⁾、オープン試験で菌陰性化率 67.7%・臨床的有效率 87.5% と報告されている¹⁸⁷⁾。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¹⁸⁸⁾。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 100% (15/15), 著効率 87% (13/15) と報告している¹⁸⁹⁾。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。

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。

文献

- 181) 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)
- 182) 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)
- 183) 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)
- 184) 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)
- 185) 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, *HIV Clin Trials*, 2010; 11: 186-196. (レベルII)
- 186) 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)
- 187) 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)
- 188) 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 100 mg/ml インタビューフォーム, 2016. (レベルIII相当)
- 189) 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)

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: A

推奨文: 中等症から重症例では抗真菌薬による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は 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^{190)~192)}。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 日目の菌陰性化率はそれぞれ 69.0% (20/29) と 43.2% (19/44) であり¹⁹³⁾カプセル剤よりも優れた効果を発揮する¹⁹⁰⁾¹⁹³⁾。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に嚥下するよう指導する。米国感染症学会のガイドライン¹⁹⁴⁾では、フルコナゾール耐性の症例にポリコナゾール 200 mg を 2 回/日またはアムホテリシン B シロップ 100 mg/mL 4 回/日を投与する。また、培養により *C. albicans* 以外のカンジダ属が病因であることが判明し治療抵抗性である場合には点滴投与も考慮するとしている。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¹⁹⁴⁾。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。

以上より中等症から重症例では抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

文献

- 190) 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)
- 191) 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)
- 192) 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)

- 193) 山口英世, 榎本昭二, 賀来満夫ほか: 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)
- 194) 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)

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: A

推奨文: 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¹⁹⁵⁾。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¹⁹⁶⁾。さらに単純性外陰腔カンジダ症に対するアゾール系薬剤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¹⁹⁷⁾では、19件のRCTを解析して両者の臨床的効果と菌学的効果に有意差はなく、局所治療1~2週後の臨床的治癒率は73%、菌学的治癒率は80%と報告している。局所治療による副作用は局所の刺激感や痒みが大部分であった。

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100mg腔錠、ミコナゾール100mg腔坐剤、オキシコナゾール100mg腔錠があり、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¹⁹⁸⁾。また週1回腔内投与できる薬剤としてイソコナゾール300mg腔錠、オキシコナゾール600mg腔錠がある¹⁹⁸⁾。各薬剤の臨床試験成績は以下の通りである。

ピマリシン25mg腔錠を対照薬としたクロトリマゾール100mg腔錠のRCTでは、12日間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¹⁹⁹⁾。

ピマリシン25mg腔錠を対照薬としたミコナゾール100mg腔坐剤のRCTでは、14日間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²⁰⁰⁾。クロトリマゾール100mg腔錠を対照薬としたミコナゾール100mg腔坐剤の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36%(29/82)であった²⁰¹⁾。

クロトリマゾール100mg腔錠を対照としたオキシコナゾール100mg腔錠の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²⁰²⁾。またイソコナゾール300mg腔錠を対照としたオキシコナゾール600mg腔錠、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²⁰³⁾。

イソコナゾール300mg腔錠については、クロトリマゾール100mg腔錠を対照薬としたRCTにてイソコナゾール300mg腔錠の1回投与により、投与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²⁰⁴⁾。

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とする調査結果もあるが¹⁹⁷⁾、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1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200mg腔坐剤に加えてクロトリマゾール2%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²⁰⁵⁾、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²⁰⁶⁾。

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。

文献

- 195) Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al: Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993, *Clin Infect Dis*, 1995; 20 (Suppl 1): S80-90. (レベル I)
- 196) Young G, Jewell D: Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; CD000225. (レベル I)
- 197) Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, et al: Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush), *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD002845. (レベル I)
- 198) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ108 カンジダ外陰膣炎の診断と治療は?, 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)
- 199) 水野重光, 斉藤 清, 張 南薫ほか: Clotrimazole 膣錠による膣真菌症の治療—多施設二重盲検法による Pimaricin 膣錠との比較試験成績—, 産婦の世界, 1975; 27: 885-890. (レベル II)
- 200) 水野重光, 萩原璋恭, 斉藤 清ほか: 二重盲検法による miconazole の外陰膣真菌症に対する薬効検定, 産婦の世界, 1977; 29: 249-255. (レベル II)
- 201) 水野重光, 萩原璋恭, 松田清治ほか: 外陰膣真菌症に対する Miconazole 膣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)
- 202) 水野重光, 橋本正淑, 下谷保治ほか: 外陰膣カンジダ症に対するオキシコナゾール膣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)
- 203) 水野重光, 橋本正淑, 下谷保治ほか: 外陰膣カンジダ症に対するオキシコナゾール膣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)
- 204) 水野重光, 尾崎周一, 岩崎寛治ほか: 二重盲検法による Isoconazole の外陰膣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)
- 205) Mendling W, Schlegelmilch R: Three-day combination treatment for vulvovaginal candidosis with 200 mg 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)
- 206) Mendling W, Brasch J, Cornely OA, et al: Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis), *Mycoses*, 2015; 58 (Suppl 1): 1-15. (レベル II 相当)

CQ18: 外陰膣カンジダ症に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度: A

推奨文: 急性で合併症のない外陰膣カンジダ症に抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

解説: 外陰膣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, 抗真菌薬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。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。急性単純性外陰膣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²⁰⁷⁾²⁰⁸⁾。米国 CDC による 2015 年の STD のガイドライン²⁰⁹⁾、日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン 2017²¹⁰⁾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), 菌陰性化率が 85.9% (85/99) であった²¹¹⁾。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膣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²⁰⁹⁾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, 19/20 例でほぼ差が無かった²¹²⁾。

以上より外陰膣カンジダ症に抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

文献

- 207) Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, et al: 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)
- 208) Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al: Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis, *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 1263-1268. (レベル II)
- 209) 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)
- 210) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: CQ108 カンジダ外陰膣炎の診断と治療は?, 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)

- 211) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, et al: Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan, *J Inf Chemother*, 2015; 21: 520-526. (レベル II)
- 212) 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)

CQ19：癬風に抗真菌薬による外用療法は有用か

推奨度：A

推奨文：癬風に抗真菌薬による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1選択と位置づけられている^{213)~216)}。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 (RR 12.6, 95% CI 5.2~30.4)²¹⁵⁾。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1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²¹⁴⁾²¹⁶⁾。ケトコナゾール2%クリーム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。また、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。一方、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²¹⁷⁾。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²¹⁸⁾²¹⁹⁾。

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)²¹⁵⁾。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²²⁰⁾。

いずれの報告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^{217)~220)}。

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1選択として強く勧める。

文献

- 213) Hu SW, Bigby M: Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 1132-1140. (レベル I)
- 214) Gupta AK, Foley KA: Antifungal treatment for pityriasis versicolor, *J Fungi*, 2015; 1: 13-19. (レベル I)
- 215) 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* (1992), 2012; 58: 308-318. (レベル I)
- 216) 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)
- 217) 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)
- 218) Mora RG, Greer DL: Comparative efficacy and tolerance of 1% bifonazole cream and bifonazole cream vehicle in patients with tinea versicolor, *Dermatologica*, 1984; 169: 87-92. (レベル II)
- 219) Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg MJ, Akers W: 1% sulconazole cream v 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor. A double-blind, multicenter study, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 216-219. (レベル II)
- 220) Faergeman J, Hersle K, Nordin P: Pityriasis versicolor: clinical experience with Lamisil cream and Lamisil Derm Gel, *Dermatology*, 1997; 194: 19-21. (レベル II)

CQ20：癬風に抗真菌薬による内服療法は有用か

推奨度：A

推奨文：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^{221)~224)}。

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]²²¹⁾。

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²²⁵⁾。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²²⁶⁾。

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)²²¹⁾。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²²⁷⁾。

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²²⁸⁾。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^{225)~228)}。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。

文献

- 221) Hu SW, Bigby M: Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 1132-1140. (レベル I)
- 222) 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)
- 223) Gupta AK, Foley KA: Antifungal treatment for pityriasis versicolor, *J Fungi*, 2015; 1: 13-19. (レベル I)
- 224) 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)
- 225) Faergemann J: Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole: a double-blind placebo controlled study, *Mycoses*, 1988; 31: 377-379. (レベル II)
- 226) 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)
- 227) Estrada RA: Itraconazole in pityriasis versicolor, *Rev Infect Dis*, 1987; 9: 128-130. (レベル III)
- 228) Robertson LI: Itraconazole in the treatment of widespread tinea versicolor, *Clin Exp Dermatol*, 1987; 12: 178-190. (レベル IV)

CQ21 : マラセチア毛包炎に抗真菌薬による内服・外用療法は有用か

推奨度：内服 A

外用 B

推奨文：マラセチア毛包炎に抗真菌薬による内服療法を行うよう強く勧める。

マラセチア毛包炎に抗真菌薬による外用療法を行うよう勧める。

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 つと症例集積研究が 4 つ報告されている。グラム染色及び KOH 直接鏡検で診断を確定したマラセチア毛包炎 26 例に対し、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インドにおける RCT において、イトラコナゾール投与群は 13 例中 9 例で皮疹が消失した。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 例のみであった。さらに、イトラコナゾール投与群では 13 例中 11 例で真菌学的に陰性と

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及び対照群で副作用はなかった²²⁹⁾。

本邦において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によれば、著効が7例、有効が1例であり、全例でマラセチアは消失した²³⁰⁾。同様に4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4週間投与し皮疹の改善度を検討した症例集積研究によれば、全例で皮疹が改善し真菌が陰性化した²³¹⁾。さらに、本邦における44例のマラセチア毛包炎患者に対し後方視的に治療法の解析を行った症例集積研究によれば、7例にイトラコナゾール100 mg/日が投与され、平均14日で皮疹が消失もしくは平坦化したと報告されている²³²⁾。また、韓国において施行された症例集積研究によれば、29例のマラセチア毛包炎患者にイトラコナゾール200 mg/日を投与したところ27例で皮疹が改善したと報告されている²³³⁾。

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く、症例集積研究が数例報告されているのみである。本邦における後方視的に外用薬の効果を解析した症例集積研究によれば、ケトコナゾール2%クリーム外用を行った37例では平均27日で皮疹が消失もしくは平坦化した²³²⁾。さらにクロトリマゾール1%クリーム、エコナゾール1%クリームを1~2カ月間外用したマラセチア毛包炎患者9名を後方視的に解析した症例集積研究では7例で皮疹が改善したと報告されている²³⁴⁾。また、110名のマラセチア毛包炎の治療効果を後方視的に解析した米国の症例集積研究では、ケトコナゾール2%クリームもしくはケトコナゾール2%シャンプーで加療したマラセチア毛包炎症例の全例で皮疹が治癒もしくは寛解した²³⁵⁾。一方、サウジアラビアにおける症例集積研究ではミコナゾール2%外用10例中改善例はなく、エコナゾール1%外

用で12例中2例のみ皮疹が改善したと報告されている²³⁶⁾。

以上の報告からマラセチア毛包炎に対する抗真菌薬内服療法は皮疹改善に対するエビデンスがあり強く勧める。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、治癒率に顕著な違いはないため、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/日が勧められる。一方、マラセチア毛包炎に対する抗真菌薬の外用は十分なエビデンスがあるとはいえ、保険適用もないが、一定の治療効果は証明されており、安全性が高いことからガイドライン委員会の意見も考慮し外用療法を勧める。

文献

- 229) 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)
- 230) 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)
- 231) 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 の臨床的検討, 基礎と臨床, 1991; 25: 409-421. (レベルV)
- 232) Suzuki C, Hase M, Shimoyama H, et al: Treatment outcomes for *Malassezia* folliculitis in the dermatology department of a university hospital in Japan, *Med Mycol J*, 2016; 57: E63-66. (レベルV)
- 233) Yu HJ, Lee SK, Son SJ, et al: Steroid acne vs. *Pityrosporum* folliculitis: the incidence of *Pityrosporum ovale* and the effect of antifungal drugs in steroid acne, *Int J Dermatol*, 1998; 37: 772-777. (レベルV)
- 234) 北村啓次郎, 千田恭子: *Pityrosporum* folliculitis 自験10症例のまとめを含めて, 皮膚臨床, 1989; 31: 809-814. (レベルV)
- 235) Prindaville B, Belazarian L, Levin NA, et al: *Pityrosporum* folliculitis: A retrospective review of 110 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 511-514. (レベルV)
- 236) Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheem M, et al: *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis in Saudi Arabia-diagnosis and therapeutic trials, *Clin Exp Dermatol*, 1995; 20: 406-409. (レベルV)