

皮膚真菌症診断・治療ガイドライン

渡辺 晋一¹⁾ 望月 隆²⁾ 五十棲 健³⁾ 加藤 卓朗⁴⁾
清 佳浩⁵⁾ 武藤 正彦⁶⁾ 仲 弥⁷⁾ 西本勝太郎⁸⁾
比留間政太郎⁹⁾ 松田 哲男¹⁰⁾

I. 目的

日本医真菌学会の疫学調査¹⁾によると、皮膚真菌症は皮膚科の新患者の12.3%を占め、皮膚科医にとって最も頻度の高い皮膚感染症である。従って、皮膚真菌症の診断・治療は皮膚科医の重要な責務の一つである。しかし最近では爪白癬でない患者に対し、延々と経口抗真菌薬を処方している事例を目にすることが多い。このような現状を改善し、正確に診断した上で患者に最も適切な治療法を提示することは、医療の信頼の上にも、医療経済上も重要である。

今回、日本皮膚科学会の委託を受け、日本医真菌学会と共同で皮膚真菌症診断・治療のガイドラインを作成することになった。既に多くの皮膚科の教科書において皮膚真菌症の診断・治療に関する記載があるので、重複を避けるために、本ガイドラインではこれらの教科書にあまり記載されていない診断・治療を中心に述べることにする。

II. 皮膚真菌症の概略

1. 皮膚糸状菌症 dermatophytosis (白癬 tinea)

皮膚糸状菌 dermatophyte はケラチンを栄養源とする真菌 (keratinophilic fungi) の1群で、皮膚糸状菌による感染症を皮膚糸状菌症という。わが国では、皮膚糸状菌症を白癬、黄癬、渦状癬に分類し、黄癬、渦状癬を白癬と独立した疾患としているが、欧米では黄癬、

渦状癬は白癬に含まれている。

白癬は、皮膚糸状菌の寄生が角層、毛、爪に留まる浅在性白癬と、皮膚の深部(真皮・皮下脂肪織)、内臓に寄生する深在性白癬に分類されている。深在性白癬には白癬性肉芽腫があり、これは皮膚表面の白癬病巣から、搔爬などにより真皮内に接種された皮膚糸状菌が、ステロイドの外用や宿主の免疫不全などによって、真皮内あるいは皮下組織内で増殖し、肉芽腫性病変を形成したものが大部分で、内臓に皮膚糸状菌が寄生した白癬性肉芽腫は、極めて稀である。しかし、わが国では皮膚糸状菌は毛・毛包内に留まるが、毛包周囲に強い化膿性炎症をきたした浅在性白癬、つまりケルスス禿瘡、白癬性毛瘡まで深在性白癬として扱われてきた。現在、これらは「いわゆる'深在性白癬'あるいは「炎症性白癬」として浅在性白癬の範疇で理解されつつある。

浅在性白癬は、皮膚糸状菌が感染する部位によって頭部白癬、股部白癬、体部白癬、足白癬、手白癬、爪白癬などと呼ばれているが、欧米と病名の定義が多少異なる点がある。

1) 頭部白癬

わが国では皮膚糸状菌が頭髮に寄生した白癬を、毛包周囲に強い化膿性炎症を伴ったケルスス禿瘡と、そうでない頭部浅在性白癬の2種類に分類しており、頭部白癬といえば、通常は頭部浅在性白癬をさすことが多い。しかし欧米では両者をまとめて頭部白癬と称し、黄癬も含まれる。

2) 生毛部白癬

生毛部白癬は生毛が生えている部位に生じた白癬という意味で使用され、わが国ではこれを臨床的に頑癬と斑状小水疱性白癬に区別していた。しかし時に両者は鑑別が困難なこともあるため、近年ではこの病名はあまり使用されず、発症部位に基づいた病名、つまり股部白癬、体部白癬という病名が一般的である。また欧米では顔面白癬を独立して扱うが、わが国ではこれ

¹⁾ 帝京大学医学部皮膚科

²⁾ 金沢医科大学医学部環境皮膚科学

³⁾ 東京警察病院皮膚科

⁴⁾ 済生会川口病院皮膚科

⁵⁾ 帝京大学溝口病院皮膚科

⁶⁾ 山口大学医学部皮膚科

⁷⁾ 仲皮フ科クリニック

⁸⁾ 日本掖済会長崎病院皮膚科

⁹⁾ 順天堂大学練馬病院皮膚科・アレルギー科

¹⁰⁾ 松田ひふ科医院

を体部白癬に含めることが多い。

3) 足白癬 *tinea pedis*

わが国では、足白癬を小水疱型(汗疱型)、趾間型、角質増殖型に分類し、足背に生じたものは体部白癬とされている。しかし欧米では、足背に生じた白癬も足白癬である。また近年わが国で言う角質増殖型足白癬は拡大解釈され、機械的刺激などによって生じた角質増殖部位に発症した小水疱型足白癬も、角質増殖型と称されることがある。しかし本来角質増殖型足白癬は、足趾から足趾全面にわたる瀰漫性の角質増殖と落屑性紅斑が左右対称性にみられるもので、小水疱が見られることはない²⁾。また角質増殖型足白癬は慢性的に経過し、季節的消長がみられず、起炎菌は *Trichophyton rubrum* に限られる。一方欧米では、わが国の古典的角質増殖型足白癬に近いものとして、モカシン足 *moccasin foot* または *dry-type infection*³⁾ という病名があり、Fitzpatrick の教科書では *chronic hyperkeratotic type*⁴⁾ の病型を上げている。

4) 手白癬 *tinea manus*

手背に生じた場合は、体部白癬に含め、手掌、手指、指間に生じた白癬のみを手白癬と呼んでいる。

5) 爪白癬 *tinea unguium*

わが国には標準的な爪白癬の病型分類はないが、英国皮膚科学会では爪真菌症を遠位側縁爪甲下爪真菌症 (*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)、カンジダ性爪真菌症 (*Candidial onychomycosis*)、全異栄養性爪真菌症 (*Total dystrophic onychomycosis* : TDO) の5種類に分類しており⁵⁾、現在この分類が国際的に受け入れられている。これらのうち、TDOは爪真菌症が進行し、爪甲全体に病変が及んだものである。爪白癬は進行すればTDOになるが、爪白癬の病型の大部分はDLSOであり、次いでSWO、PSOの順である。しかし老人ホームなどの施設では、SWOが数多くみられることがある。

SWOは爪表面の傷口から皮膚糸状菌が侵入して生じたものと考えられ、爪甲下角質増殖は目立たず、爪甲の点状ないし斑状の白濁がみられる。しかしDLSOの大部分は、足白癬病巣の皮膚糸状菌が爪床の上を伝って、爪の基部に向かって増殖したものである。初期のころは爪甲表面の光沢は保たれるが、爪に寄生した皮膚糸状菌は、爪の伸長とともに爪甲の下層から上

層あるいは爪の先端部に押し上げられるように移動するため、進行すれば爪の光沢は失われる。またDLSOやPSOにSWOが合併することもある。

2. カンジダ症 *candidiasis, candidosis*

カンジダは消化管、陰、口腔、咽頭などの粘膜や健全皮膚(腋窩、陰股部などの間擦部位)の表面にしばしば常在菌として定着している。従ってカンジダが培養されたからといって、カンジダ症と断定はできない。直接鏡検にてカンジダと思われる菌要素(ぶどうの房状の出芽型分生子集団や仮性菌糸)を証明することが、カンジダ症の診断に必要である。ただし爪カンジダ症や角質増殖型の皮膚カンジダ症、食道カンジダ症では出芽型分生子が見られず、白癬菌類似の直接鏡検像を示すことが多い。

3. マラセチア感染症 *malassezia infection*

皮膚には種々のマラセチア属真菌が常在しており、これらの病原性に関してはまだ十分解明されていない。今のところマラセチア属真菌による確実な感染症は、癬風とマラセチア毛包炎(同義語:ピチロスポルム毛包炎、マラセチア瘡瘡)である。また脂漏性皮膚炎もマラセチアとの関連が指摘されている。

4. スポロトリコーシス *sporotrichosis*

土壌や植物に腐生する *Sporothrix schenckii* による感染症である。ステロイドを長期にわたって外用している症例では、直接鏡検で多数の真菌要素が見つかることもあるが、通常は皮膚生検を行い、真菌培養を行わないと確定診断を下すことができない。

また真菌培養は結果が出るまでに数週間を要するため、スポロトリキン皮内反応も有用である。スポロトリキン皮内反応は本症に特異的で、しかも陽性率が高いため診断的価値が高いが、日本医真菌学会で提供しているスポロトリキン液は、稀に偽陰性もあることに注意する。

5. 黒色真菌感染症 *dematiaceous fungal infection*

自然界には細胞壁にメラニン色素を有しているために培地上で暗色にみえる真菌が多く存在し、これらは黒色真菌 *dematiaceous fungi* と総称されている。これらの黒色真菌による感染症を黒色真菌感染症と呼ぶが、黒色真菌感染症の分類、病名、定義に関しては多少の混乱がある。一応、組織内菌要素が *sclerotic cell*

(硬壁細胞：暗褐色，厚壁，円形ないし多角形の大型細胞で，隔壁により分割される)や muriform (城壁様) cellが見られるものをクロモプラストミコーシス chromoblastomycosis (黒色分芽菌症)またはクロモミコーシス，sclerotic cellや muriform cellがなく，暗～淡褐色の細胞壁を有する有壁性菌糸，胞子連鎖がみられるものをフェオヒフォミコーシス phaeohyphomycosis (黒色菌糸症)または phaeomycotic subcutaneous cystと呼んでいる。またわが国で言う「皮下の嚢腫または膿瘍」はフェオヒフォミコーシスの膿瘍性病変に相当する。他にも，菌腫 mycetomaの一部や(手掌)黒(色)癬，黒色砂毛，アルテリナリア症も黒色真菌によって生ずるため，広義の黒色真菌感染症である。なお，muriform cellと sclerotic cellの違いは，前者は縦横に2面以上の隔壁を有するもの(4分割以上のもの)と定義されているのに対し，sclerotic cellは分割が4個未満でも良い点にあるが，基本的に同じと考えてよい。

通常のクロモミコーシスでは，痂皮の直接鏡検によって褐色の真菌要素が見つかることが多い。膿瘍を形成している場合は，膿瘍のスメアーを見ると褐色の真菌要素が見つかり，培養結果を待たずして，黒色真菌感染症と診断できることがある。

III. 皮膚真菌症の診断

皮膚真菌症はそれぞれ特徴的な臨床像を示すため，臨床所見からある程度の診断が可能であるが，病変部に真菌が存在することを証明しない限り確定診断を下すことはできない。真菌の存在を証明する方法としては，真菌培養や病理検査(直接鏡検も含む)が一般的であるが，最近では分子生物学的手法により，病変部に存在する真菌を直接検出することが可能になった。

皮膚真菌症の99%以上を占める浅在性皮膚真菌症では，真菌は角層もしくは毛や爪に存在するため，直接鏡検により，培養結果を待たずして診断を確定することができる。そこでどの部位から採取すると菌が見つかりやすいのか，また菌要素とそうでないものを的確に判断できることが，皮膚科医としての必須条件となる。いずれにせよ真菌の存在を確認しないまま，抗真菌薬を投与すべきではない。英国でも直接鏡検や培養などで真菌感染症であることを確認しないまま，治療が行われていることが問題となっている⁵⁾。

1. 検査材料の採取

1) 頭部白癬

頭髪をむしり取ると正常な毛髪を抜いてしまうおそれがあるため，刃先の鈍ったメスで患部をこすり，菌が寄生した毛髪，切れ残った毛髪および鱗屑を採取する。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が，偽陰性も起こりうるので，必ず真菌培養を行う。

真菌培養には病毛を検査材料とするのが確実であるが，他に湿らせたガーゼで患部をこする⁶⁾⁷⁾，プラスチック製で無菌の使い捨て歯ブラシ⁸⁾，ヘアブラシ⁹⁾などで軽く10回こするとといった検体の採取方法がある。これらのうち，ヘアブラシ法の検出率が高い。真菌培養は直接鏡検に比べて感度が高く¹⁰⁾，直接鏡検が陰性でも真菌培養で陽性になることがある。そのため頭部白癬では真菌培養の方が信頼性が高く，また真菌培養をすると原因真菌の同定ができる利点もある。

ケルスス禿瘡では直接鏡検が陰性のことがあるため，生検材料を必要とする。また細菌検査用の綿棒を湿らせて膿疱から試料を採取し，培養プレート上に接種すると陽性結果が得られる場合もある¹⁰⁾。

2) 生毛部白癬

辺縁の環状に並ぶ丘疹の頂点の角層や小水疱蓋を検査材料とする。この部位を検査材料とすれば，真菌培養の陽性率も高い。

3) 足白癬

小水疱が存在する場合，水疱蓋を鉗で切り取り直接鏡検を行えば，ほぼ100%菌要素を確認できる。逆に水疱蓋を採取しても皮膚糸状菌が見えない場合は，足白癬を否定してよい。アルコール綿で皮膚表面を拭くと，小水疱の発見が容易となるが，それでも小水疱が発見できない場合は，水疱が破れて辺縁に付着している鱗屑を検査材料とする。しかし皮膚から完全に遊離している鱗屑では菌要素が見つからないことが多いので，皮膚に付着している鱗屑を刃先の鈍なメスでこそぎ取って検査材料とする。趾間型足白癬も同様で，浸軟部には真菌がいないことが多いので，皮膚病変の辺縁の落屑(皮膚から完全に遊離していない鱗屑)を検査材料とする。2～3回直接鏡検を行って菌が見つからない場合には他の疾患を考慮する。

直接鏡検で真菌がみつからない場合は，汗疱，趾間型紅色陰癬，疥癬，掻破または外用薬による皮膚炎などとの鑑別を考慮し，さらに足白癬に皮膚炎や二次感染を合併している状態を念頭におく。たとえ足白癬が

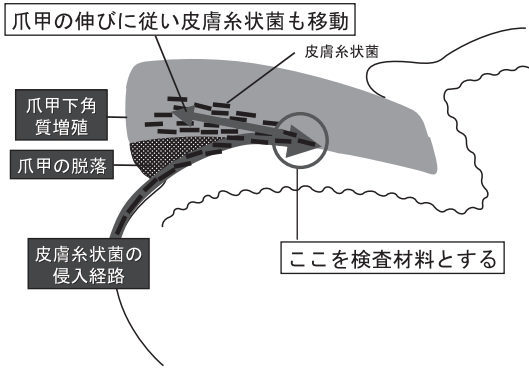


図1 爪甲下角質増殖が見られる通常の爪白癬(DLSO)の発症機序と検体採取部位

疑われても、安易に外用抗真菌薬を処方すべきではない。「みずむし」を主訴として受診した患者の13~33%が足白癬患者ではなく、その疾患の7割以上が湿疹・皮膚炎患者だったという報告もある¹¹⁾。従って臨床的に足白癬以外の疾患を想定できないが、直接鏡検で真菌が見つからない場合は、ステロイド軟膏を処方し、1週間から2週間後に再受診させ、もう一度直接鏡検を行う。湿疹・皮膚炎であれば著明改善または治癒しており、真菌も陰性であるが、足白癬であれば皮膚糸状菌が増えているので、真菌の発見が容易になる。

4) 爪白癬

DLSOでは皮膚糸状菌は足白癬病巣の角層から爪床の上を伝わって侵入して、爪の基部に向かって増殖する。その結果、爪甲は混濁・肥厚し、爪甲下は脆くなり、爪甲下角質増殖部が崩壊すると爪甲剥離の状態となる。爪に寄生した皮膚糸状菌は、爪の伸長とともに爪甲の下層から上層あるいは爪の先端部に押し上げられるように移動するが、それらの真菌は栄養状態が悪いため、変性していることが多く、培養しても陰性のことが多い。また、爪の先端部や爪の表面には真菌は時間が経たないと出現しないことが多いので、爪切りで爪甲剥離部位や爪の先端部を除去し、できるだけ爪の基部に近いところで、深部(爪床に近い部位)を検査材料とする(図1)。爪の奥深くを採取できない場合は、爪甲剥離の下に存在する皮膚の表面(実際は爪床)を採取した方が真菌の検出率は高く、また培養も成功することが多い。また爪白癬が進行し、爪の表面が粗造となった場合は、爪の表面にも真菌の存在を確認できる。一方SWOの場合は、白濁した爪の表面をメスで

削り取って、それを検査材料とすればよい。この場合、直接鏡検で大型の胞子が多数認められることがある。

2. 直接鏡検

皮膚糸状菌の場合、隔壁のある比較的太い菌糸と分節胞子が見られるが、角質細胞がまだ溶けていないと、角層の隙間や角質細胞間の脂肪滴が菌要素のように見えることがある。これは菌様モザイクと呼ばれ、真菌ではない。そのため十分時間をおいて角質細胞が溶けるのを待ち、検体を押し潰してから鏡検を行えば、菌様モザイクは消失する。ただし毛に皮膚糸状菌が寄生している場合は、検体を押しつぶしてしまうと真菌の寄生形態(毛内寄生、毛外寄生)がわからなくなる。また、菌様モザイクは角質細胞を取り囲むように亀の甲状に見え、またその幅も均一でないことから皮膚糸状菌とは鑑別できる。また皮膚採取時に真皮まで採取してしまうと、真皮の線維成分の混在で菌が見にくく、またこれらの線維成分を真菌と間違えることがある。その他、ごみや糸くずや結晶などが真菌要素と判定されていることも多い。真菌の場合、やや緑がかった光沢ある糸状の構造物で、くびれはあるものの太さは均一で、境界は鮮明である。境界が不鮮明であったり、太さがいびつであったりすることはない。また真菌要素かどうか自信がない場合は、真菌要素でないと考えた方がよい。実際真菌要素でないものが真菌と判定され、治療を受けている患者は少なくない。ひとたび抗真菌薬による治療が始まると真菌は消失することが多く、本当に真菌が存在したかの判断は困難になるため、治療前の正確な診断は極めて重要である。

カンジダ症の場合は、皮膚糸状菌と比べ菌糸が細いため、カンジダ症を念頭において顕微鏡の倍率を上げて観察しないと菌要素を見落とすことがある。また出芽型分生子が少ない場合や、出芽型分生子を見落とすと、白癬と間違えることもある。また白癬でも分節胞子が豊富であると、分節胞子がバラバラとなり、カンジダと紛らわしいこともある。しかし白癬では、分節胞子が数珠状に連鎖しているところがみられるため、カンジダとの鑑別は可能である。

癬風は直接鏡検により診断は容易であるが、マラセチア毛包炎や脂漏性皮膚炎の場合、真菌要素は胞子が主体であるため、直接鏡検で胞子が水滴と紛らわしいことがある。この場合はズームブルーヤクローゾールブラックEまたはParkerの暗藍色インクのような真菌染色剤を加えると胞子が染まり、発見が容易となる。

また通常はコンデンサーを落として観察するが、マラセチア毛包炎や脂漏性皮膚炎の場合は菌糸が見られないことが多いため、コンデンサーを上げ、絞りを開けて観察する。

3. 真菌培養

最近では真菌培養に慣れていない施設が多いので、行われる件数が減少している。しかし、表在性真菌症において、頭部白癬、体部白癬あるいは手白癬では、通常の皮膚糸状菌以外の菌種に起因する例がまれでなく、その際には別途予防や環境の感染源への対策が必要になるため、真菌培養を行う。また深在性皮膚真菌症では、菌種名が病名に直接反映され、正確な診断が求められるため、真菌培養は重要である。

培地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の斜面または平板を用いる（市販品あり）。抗菌薬が添加されていないサブロー培地は雑真菌や雑細菌の汚染が生じるので初心者向きではない。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）は白癬菌群と大部分の *Candida* 属の培養に便利だが、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、*Cryptococcus* 属は発育が抑制される。*Candida* 属では CHROMagar™ *Candida*（クロモアガーカンジダ、関東化学）に接種すると、分離と同時に菌種同定も可能である。

斜面培地では、エーゼや滅菌綿棒の棒の部分を用いて検体を斜面培地の底に溜まった凝固水で貼り付けるように乗せていく。スクリュウ栓は余りきつく閉めず、すこし隙間をあける。検体はメスやはさみなどで細かくし、なるべく多くの検体を多くの培地に植える。

セロファンテープを病巣に数回押し付けて鱗屑を採取し、これを平板培地で培養する方法が報告されている。顔や、乳児・小児の表在性皮膚真菌症では特に有用である。

深在性真菌症が疑われた際は、病巣表面の鱗屑、痂皮、生検組織、膿あるいは浸出液の培養を行う。生検組織は病理組織用に半割して、残りを真菌用培地に接種する。この時に検査材料を清潔にメス等でミンチ状に細切し、多くの培地に接種することが重要である。検体を大きいまま培地に接種すると、真菌が生えないことが多いからである。

4. Wood 灯検査

Wood 灯は 365nm の長波長紫外線の線源である。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. gypsum* 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。

5. 真菌の同定

真菌の同定には、培養により菌種を特定する方法と、分子生物学的性状で菌種を特定する方法がある。真菌培養は、採取した検査材料を培養し、真菌の培地上の肉眼的形態、顕微鏡的形態、生化学的性状、生物学的性状（子嚢形成試験、ジャームチューブ形成試験など）、免疫凝集反応を利用した免疫学的検査などから同定する方法である。一方、分子生物学的同定法は、培養した真菌あるいは採取した検査材料を直接用いて、分子生物学的性状すなわち遺伝子の特異性から原因菌を同定する方法であり、信頼性が高いが、この検査を行える施設は今のところ限られている。

IV. 皮膚真菌症に用いられる治療薬・治療法

1. 局所療法 topical therapy

1) 外用療法

抗真菌外用薬は、薬効の点から主に白癬に有効なものと、カンジダ症に有効なものの2つに分類されていたが、イミダゾール系抗真菌薬の登場により、広い抗菌スペクトルを有する抗真菌薬が利用可能になった。さらに1986年より、1日1回投与の外用薬が登場した。

イミダゾール系あるいはモルフォリン系以外の抗真菌薬は、カンジダ症や癬風に保険適用が取れていないものが多い。また、わが国の外用抗真菌薬の多くは、ピフオナゾールとの二重盲検比較試験を経て認可されたものであり、ピフオナゾールと統計学的に有意差がみられたものはないため、基本的にどの外用薬も同等と考えられる。ただし、最近行われた足白癬に対する臨床試験において、2週間後の真菌の消失率で有意差が認められたものがある¹²⁾。

2) 局所温熱療法

使い捨て懐炉などで、耐えうる限りの温度（通常40℃以上）で一日最低2時間前後病変部を熱する。スポロトリコーシスに対しては、局所温熱療法単独でも治療する症例があるが、病巣が多発する場合や、顔面

に生じている場合は、本療法は実施が困難で、また低温熱傷の可能性もある。そのため、単独で行うよりも補助療法として使用したほうが無難である。またクロモミコーシスに対しても有効だったという症例報告があるため、クロモミコーシスに対しても他の治療法との併用で、試みてよい治療法である。

2. 全身療法 systemic therapy

皮膚真菌症における全身療法は経口抗真菌薬による内服療法が中心である。この項では全身療法に使用される経口薬についてその概要を記載する。

1) グリセオフルビン Griseofulvin

1939年に発見された抗生物質で、皮膚糸状菌にのみ抗菌活性を有する。成人では1日250~500mgを2~4回に分けて内服するが、静菌的に働くため長期間の投与が必要で、足の爪白癬では1年以上の内服を必要とする。そのため、今やグリセオフルビンが爪白癬に使用されることはほとんどない。しかし今でも他の白癬に対しては有用な薬剤で、小児への安全性が確立されている唯一の経口抗真菌薬でもある。

グリセオフルビンはポルフィリン症、肝細胞性障害のある患者、妊婦および妊娠の可能性がある患者には禁忌で、SLE患者には慎重に投与する必要がある。副作用は想定されるほど多くはないが、胃腸障害などの自覚的副作用の頻度は高い。本剤は、細胞分裂を抑制する作用があるため、投与中止後、婦人では1カ月間、男性では6カ月間の避妊を要する。またグリセオフルビンはアルコールの作用を増強し、ワーファリン系抗凝固剤や経口黄体・卵胞ホルモンの作用を減弱する。またバルビツール酸誘導体との併用で、グリセオフルビンの作用が減弱する。

2) 5-フルシトシン 5-flucytosine

広い抗菌スペクトルを有する古い経口抗真菌薬で、骨髄抑制作用があるものの、比較的副作用は少ない。1日100~200mg/kgを4回に分けて内服させるが、耐性菌を生じやすいため、あくまでも補助手段として用いるべきである。種々の病型のカンジダ症や、クリプトコックス症、アスペルギルス症およびクロモミコーシスなどに使用されていたが、最近では以下に述べる新規経口抗真菌薬の登場により、あまり使用されなくなった。

3) アゾール系抗真菌薬

トリアゾール系の抗真菌薬（イトラコナゾール、フルコナゾール）はイミダゾール環にN原子をもう1つ

導入したもので、イミダゾール系、トリアゾール系の抗真菌薬をまとめてアゾール系抗真菌薬という。本剤は広い抗菌スペクトルを有しており、真菌の細胞膜のエルゴステロール合成を阻害する。しかし本剤は薬物の代謝酵素である肝臓のチトクロームP-450のヘム蛋白に結合するため、いくつかの薬剤との相互作用に注意する必要がある。

a. ケトコナゾール Ketoconazole

最初に開発されたイミダゾール系の内服可能な抗真菌薬で、それまで有効な治療法がなかった爪カンジダ症や他の真菌症に対しても優れた治療効果を示す。広い抗菌スペクトルを有しているが、副作用、特に肝障害が高率にみられたため、わが国ではその販売が見送られ、2%の外用薬のみが発売されている。

b. イトラコナゾール Itraconazole

本剤は深在性皮膚真菌症（スポロトリコーシス、クロモミコーシス）や表在性皮膚真菌症（白癬、カンジダ症、癬風、マラセチア毛包炎）ばかりでなく内臓真菌症への使用が認可されている。カンジダ性爪囲爪炎に対しても保険適用があるが、カンジダ性爪囲爪炎は水仕事などに影響されるため、本剤が必ずしも有用というわけではない。

本剤は浅在性皮膚真菌症には50~100mg、深在性皮膚真菌症には100~200mgを1日1回内服することになっているが、成人に対しては50mg/日の投与量では効果が安定しないことがあるので、少なくとも100mg/日にした方がよい。またアゾール系の薬剤はAUC（Area under the curve：濃度曲線下面積）/MIC（最小発育阻止濃度）の高さが有効率に影響することが知られ、複数回に分けて投与するよりも、投与回数を減らし1回の投与量を増やした方が、総投与量が同じであっても有効率が高いことが示されている¹³⁾。この結果パルス療法が開発され、皮膚真菌症に対しては400mg/日のパルス療法（400mg/日1週間投与後3週間休薬）が主流になっている。わが国でも爪白癬に対しては、2004年2月より400mg/日のパルス療法を3回繰り返すことが認可され、その代わり従来の50~100mg/日の連続投与は認められなくなった。しかし他の皮膚真菌症に対してはパルス療法の保険適応はない。小児に使用して重篤な副作用が生じたという報告はないが、小児への安全性は確認されていない。

本剤は脂肪親和性が高く、空腹時に内服するよりも食直後に内服するほうが吸収が高いため、通常食直後に内服させる。なおこの薬剤は種々の薬剤との相互作用

表1 ラミシールとイトリゾールの使用上の注意点

	ラミシール®	イトリゾール®
警告	重篤な肝障害, 血球減少 投与前・定期的な血液検査	
禁忌	重篤な肝障害, 血液障害 本剤に過敏症	ピモジドなど13剤の併用禁忌薬 本剤に過敏症, 重篤な肝疾患, 妊婦
慎重投与	肝・腎障害, 高齢者	薬物過敏症・アレルギーの既往, 肝・腎障害, うっ血性心不全, 高齢者
基本的注意	重篤な肝障害, 血液障害 (定期的な血液検査は必須) SJS, TEN	問診, (肝機能検査が望ましい), うっ血性心不全の可能性のある疾患 カンジダ症に対する長期投与
重大な副作用	重篤な肝障害, 血液障害 SJS, TEN, 横紋筋融解症	うっ血性心不全, 肺水腫 (頻度不明) 肝障害, SJS
高齢者	慎重投与	用量調節の必要は少ない
妊婦	安全性未確立	ラットで催奇性
産婦, 授乳婦	ラットで乳汁中へ移行	ヒトで乳汁中へ移行
小児	安全性未確立	有益性がある場合のみ
過量投与	悪心, 腹痛, めまい	
その他	眼科的検査 (6カ月以上投与時)	血糖降下剤との併用で血糖低下

(2008年4月現在)

用がある(2008年3月の時点で, ピモジド, キニジン, ペプリジル, トリアゾラム, シンバスタチン, アゼルニジピン, ニソルジピン, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, バルデナフィル, エプレレノン, プロナンセリン, シルデナフィルは併用禁忌). そのため常に, 薬剤相互作用に関する添付文書のチェックを怠ってはならない. また最近, 本剤の1%内用液が発売された. この薬剤は食事の影響を受けず, 空腹時に内服しても良好に吸収され, 従来のカプセル剤と同等あるいはそれ以上の有効性が期待できる. しかし口腔咽頭カンジダ症および食道カンジダ症にしか保険適用はない.

c. フルコナゾール Fluconazole

内臓真菌症に使用され, 皮膚真菌症にも有効であるが, イトラコナゾールより効きが悪く, 皮膚真菌症には保険適応がとれていない. しかし本剤は腎排泄型の薬剤のせい, イトラコナゾールより副作用の頻度が少ないようである. ただし, フルコナゾール耐性のカンジダが増えていることが問題点となっている. 経口薬だけでなく注射薬もある.

d. ホスフルコナゾール Fosfluconazole

フルコナゾールをリン酸エステル化したプロドラッグである. 経口薬だけでなく注射薬もある.

e. ポリコナゾール Voriconazol

重度・難治性のアスペルギルス症, カンジダ症, クリプトコッカス症, フサリウム症, スケドスポリウム症の治療に用いられるが, 皮膚真菌症には保険適応がとれていない. 経口薬だけでなく注射薬もある.

4) テルビナフィン Terbinafine

皮膚糸状菌, アスペルギルス, カンジダなどに抗菌活性を有する経口抗真菌薬である. 特に皮膚糸状菌に対しては強い抗菌活性が認められ, 殺菌的に働く. この薬剤は承認時海外において死亡例の報告があったため, 警告が設定され, 投与前に肝機能検査, 血液検査を行い, 投与中は随伴症状に注意して定期的に肝機能検査, 血液検査を行うことが, 2003年12月より義務づけられた. わが国の投与量は1日1回125mgで, 欧米の用量の半分であるため, 爪白癬には6カ月の連続投与を要すると思われる. シメチジンとの併用で, 本剤の作用が増強し, リファンピシンの併用で, 作用が減弱する. また経口黄体・卵胞ホルモンとの併用で月経異常をきたすことがある. また最近, 三環系抗うつ剤やデキストロメトルフアンとの併用で, これらの薬剤の濃度が上昇し, シクロスポリンとの併用でシクロスポリン濃度が低下することが報告されている. 小児に使用して重篤な副作用が生じたという報告はない

が、小児への安全性は確認されていない。イトラコナゾールとの比較を表1に示す。

テルビナフィンのパルス療法に関しては、テルビナフィン 500mg/日のパルス療法 (500mg/日 1週間投与後3週間休薬) とテルビナフィン 250mg/日連日投与療法との二重盲検比較試験が行われ、テルビナフィンの連日投与の方が有意に優れていることが確認された¹⁴⁾。またテルビナフィン 350mg/日の間歇療法 (350mg/日 2週間投与後2週間休薬) とテルビナフィン 250mg/日連日投与療法においても、テルビナフィンの連日投与の方が有意に優れていることも確認された¹⁵⁾。これらのことからテルビナフィンの有効性は薬剤の総投与量に依存すると考えられる。いずれにせよテルビナフィンのパルス療法は、高投与量での安全性の担保が取れていない上に、連続投与と比べ有効率も落ちるため、推奨できない。

5) ポリエンマクロライド系抗生物質

a. アムホテリシン B Amphotericin B

注射薬として使用され、エルゴステロールに直接結合して真菌細胞膜を破壊する。今でも多くの真菌に対し、強い抗真菌活性を有する。しかし、強い副作用があり、また種々の薬剤相互作用もあるため、経口抗真菌薬が効かない深在性皮膚真菌症に対して使用されることがある程度である。また、最近アムホテリシン B のリポゾーム製剤が発売され、アムホテリシン B の副作用が軽減された。その結果、従来のアムホテリシン B の注射薬が使用される頻度は少なくなった。本剤は消化管から吸収されないため、アムホテリシン B のシロップ剤が口腔内カンジダ症の局所療法に用いられることがある。

b. ナイスタチン Nystatin

毒性が強いが、内服しても腸管からほとんど吸収されないため、皮膚真菌症には効果がなく、通常は消化管カンジダ症などの治療を目的として経口投与される。外用薬もあり、皮膚カンジダ症に有効である。

V. 疾患別治療法

1. 白癬

1) 足白癬

通常の趾間型や小水疱型の足白癬は、外用抗真菌薬を約1カ月投与することで治癒しうる。ただし足白癬は自覚症状が乏しい上に、皮膚糸状菌が存在しても臨床症状がはっきりしないことも多い。そのため、小水疱型足白癬や趾間型足白癬では、自覚症状の有無にか

かわらず趾間から足底全体に外用抗真菌薬を塗り残しなく、最低1カ月は塗り続けなければならない。また足白癬を治癒させても、家庭内の皮膚糸状菌を除去しない限り、再感染を繰り返す可能性がある。

また趾間型で、浸軟がひどく、糜爛しているような場合は、外用抗真菌薬で接触皮膚炎を起こしやすいので、糜爛部には亜鉛華軟膏などを塗布し、経口抗真菌薬の内服を行ない、糜爛面が消失してから外用抗真菌薬を使用する。外用抗真菌薬による接触皮膚炎の頻度は高いが、大部分は糜爛、亀裂部に使用したことによる一次刺激性の接触皮膚炎で、アレルギー性の接触皮膚炎はそれほど多くない。また足白癬の経過中に、痛み、発赤・腫脹、膿性分泌などの細菌感染症状を生じた場合は、抗真菌薬の内服を行う。また細菌感染を合併した足白癬に対しては、外用抗真菌薬は痛くて使用できないことが多いため、外用薬よりは内服薬の使用を考慮する。

一方、角質増殖型足白癬には経口抗真菌薬の内服が必要である。通常1~2カ月ほどの内服治療で改善するが、合併する爪白癬のため、さらなる治療を要することが多い。また角質増殖の程度が強い足底に生じた小水疱型足白癬は、外用抗真菌薬を長期に渡って使用することで、真菌は検出されなくなる。しかし、元々あった角質増殖病変が改善することはない。またモカシン足 moccasin foot は経口抗真菌薬に反応するが、治療中止により再発することが多い。

2) 生毛部白癬

外用抗真菌薬が第一選択となる。しかし、外用薬を塗ることが困難な場合 (広範囲な病変、一人暮らしの人に生じた背部の皮疹など) には、内服療法を選択する。また *T. tonsurans* のような毛内寄生菌は、例えば生毛部白癬であっても、毛に感染していることがあり、毛に感染している場合は経口抗真菌薬を内服しないと治癒しない。

一般に生毛部白癬は、2週間ほど外用薬を投与し、痒みなどの自覚症状がなくなれば、治療を中止してよい。しかし *T. tonsurans* は感染力が強い割には臨床症状に乏しいため、臨床症状がなくなるまで治療を続ける必要があり、また患者との接触者も同時に治療しないと再発、再感染を繰り返すことがある。同様に、動物寄生菌による白癬の場合は、感染源となったペットも同時に治療する必要がある。

3) 頭部白癬

外用抗真菌薬は、頭部白癬を悪化させることがある

ので、例え頭部浅在性白癬であっても治療の原則は経口抗真菌薬の内服である。

頭部白癬の場合、外用抗真菌薬を内服薬と併用することによって治療効果が上がるというエビデンスはない。むしろ併用により治癒が遅延する場合もある。従って感染予防の目的で外用抗真菌薬を使用してもよいが、頭部白癬患者には外因抗真菌薬を使用しない方が無難である。またキャリア（臨床的感染はないが、真菌が培養される者）に対しても、外用療法だけでは奏効せず、内服療法が望ましいとされている¹⁰⁾。

4) 爪白癬

SWOは白斑部を削り取り、外用抗真菌薬を使用するだけで治癒することが多く、経口抗真菌薬は無効か、治療に時間がかかるかもしれない。またDLSOのごく初期であれば、病変部を爪切りなどで除去後、外用抗真菌薬を使用すれば、治癒することがある。しかしその他の爪白癬に対しては、治療の原則は経口抗真菌薬の内服である⁹⁾。

わが国では、テルビナフィン125mg/日の爪白癬に対する有効性をみるために、グリセオフルビン500mg/日を対照薬とした二重盲検比較試験が行なわれた。24週目の判定のせいか、統計学的な有意差はみられなかったが、テルビナフィンの方が、グリセオフルビンより高い有効率、有用性を示し、統計学的な同等性が認められた¹⁶⁾。一方、イトラコナゾール100mg/日の連日投与についてもグリセオフルビン500mg/日を対照薬とした二重盲検比較試験が行なわれたが、イトラコナゾールは統計学的な有意差はなかったものの、統計学的な同等性は認められなかった¹⁷⁾。

現在までに欧米も含めて、イトラコナゾールとグリセオフルビンとの無作為化比較試験がいくつか行われているが、イトラコナゾールの100mg/日の連続投与では、グリセオフルビンより優れているというエビデンスは得られていない¹⁸⁾。しかしイトラコナゾールのパルス療法では、薬物動態あるいはコンプライアンスの点で、グリセオフルビンよりはるかに優れていると考えられる。一方、テルビナフィン250mg/日連続投与がグリセオフルビンより優れているという無作為化比較試験結果はいくつか報告されている¹⁸⁾。

次に、イトラコナゾールとテルビナフィンの比較については、欧米でいくつかの比較試験がある。論文によって多少異なるが、テルビナフィン250mg/日の方がイトラコナゾールより優れているという報告が多い¹⁹⁾²⁰⁾。この結果をふまえ、英国の爪真菌症治療のガ

イドラインでは、爪真菌症に対してはテルビナフィンが第一選択薬で、イトラコナゾールは代替治療薬とされている³⁾。ただし、爪カンジダ症に対してはイトラコナゾールが第一選択薬となっている。

一方、わが国で行われたテルビナフィンの至適用法・用量試験では²¹⁾、治療24週目の判定で125mg/日投与と250mg/日投与の有効率に有意差が認められなかった。また海外の250mg/日投与と日本人の125mg/日の投与の薬物動態²²⁾に基本的に大きな違いはなかったことから、わが国ではテルビナフィン125mg/日投与が承認されている。しかし海外ではテルビナフィンの投与量は250mg/日であるため、英国のガイドラインをそのままわが国に当てはめることはできない。

近年、薬物動態の研究が進み、抗真菌薬では薬物動態と抗菌活性から、抗真菌薬の治療効果を推定できるようになった。爪白癬においても同様で、抗真菌薬のMIC、もしくはMFC（最小殺真菌濃度）とAUCなどの爪中の薬物動態を見れば、その薬剤の有効性をある程度予測できる。そこで爪中の薬物濃度の測定精度が上がった時に行われたテルビナフィンの至適投与期間の治療²³⁾をみると、長期投与の方がテルビナフィンの爪中濃度が高いことから、テルビナフィンは長期投与の方が高い治癒率を示すことが推定される。実際テルビナフィン125mg/日の6カ月連続投与とテルビナフィン250mg/日の3カ月連続投与では、125mg/日の6カ月の方がやや治癒率が低いが、有意差がなかったとの報告²⁴⁾もある。一方イトラコナゾールパルス療法群の治療完了率は91.5%（119/130例）で、イトラコナゾール連続療法群の72.5%（50/69例）やテルビナフィン連続療法群の75.2%（85/113例）に比べて有意（それぞれ $P=0.003$ 、 $P=0.005$ ）に高かった²⁵⁾。また同じイトラコナゾールパルス療法でも治療完遂率は、200mg×6サイクル群の64.6%に対し、400mg×3サイクル群では97.3%と高い完遂率を示した²⁶⁾。以上のことから、短時間で治療を完了したい場合はイトラコナゾールのパルス療法を、時間がかかっても高い治癒率を期待する場合はテルビナフィンの連続投与を、ということになる。

しかし、これらの経口抗真菌薬を投与しても難治性の爪白癬は存在する。それは爪甲剥離や楔状の混濁がある患者である。経口抗真菌薬によって、爪甲基部から健全な爪が伸びてくるが、中には混濁した病爪が縦に線状に残存することがある。このような場合は、楔状、あるいは線状の混濁部を機械的に除去しない限り、

治癒することはない。逆に言えば、楔状の混濁部を機械的に除去して、経口抗真菌薬を内服すれば治癒する症例が増える。また爪甲剥離がある場合は、爪甲剥離部位をできるだけ爪切りで除去した方が、治癒率が上がり、厚硬爪甲のように爪が大きく厚くなったものでも、爪切りなどで病変部の爪をできるだけ除去すれば、治療期間を短縮し、また治癒率を上げることが可能と思われる。

2. カンジダ症 candidiasis, candidosis

通常の皮膚カンジダ症は病変部の乾燥に心掛け、外用抗カンジダ薬を使用すれば2週間内外で治癒する。しかし爪や毛に生じたカンジダ症や角質増殖病変ではアゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール、フルコナゾール)またはテルビナフィンの内服を要する。ただしフルコナゾールは皮膚真菌症の保険適用がとれておらず、テルビナフィンはイトラコナゾールより治療効果が劣る。また水仕事が誘因である指間びらん症やカンジダ性爪囲炎は、できるだけ水仕事を減らし、手指の乾燥に心掛けない限り再発を繰り返す。

口腔内カンジダ症はミコナゾールゲルの塗布あるいはナイスタチンシロップ液、アムホテリシンBシロップのうがい、あるいは内服を繰り返すと簡単に治癒することが多い。イトラコナゾール内服液も口腔内カンジダ症に保険適用があるが、消化管から吸収されるため、副作用に注意する必要がある。いずれにしても基礎疾患を有しているものでは治療を中止すると再発を繰り返しやすい。このような症例ではイトラコナゾール内服液が推奨される。外陰・陰カンジダ症はイミダゾール系腔錠の挿入が効果的である。

3. マラセチア感染症 *Malassezia* infection

イミダゾール系あるいはモルフォリン系抗真菌薬の外用を約2週間投与することで略治するが、癬風では翌年に再発することが多い。また皮疹が広範囲に及ぶ場合は、外用薬であると塗り残しがあるため、アゾール系抗真菌薬の内服が推奨される。

4. スポロトリコーシス *sporotrichosis*

内服療法を行うが、四肢など温熱療法を行いやすい部位に生じた病変に対しては、局所温熱療法を行って

もよい。内服療法の中ではヨウ化カリウムが第一選択薬である。ヨウ化カリウムは、成人に対して通常1日量0.3gより開始し、徐々に増量して、1.0gを維持量として、総投与量100g前後で終了とする。しかし最初から1.0g/日を2カ月内服するだけでもよい。副作用がある場合は、イトラコナゾールの内服を行うが、有効率はヨウ化カリウムより低いため、200mg/日の投与がよい。

フルコナゾール、テルビナフィンもスポロトリコーシスに有効であるが、ヨウ化カリウムと比べて薬の切れ味が悪い症例が多いため、通常より多めの投与量が良い。これらの薬剤のスポロトリコーシスに対する有効率は概ねイトラコナゾール>フルコナゾール \geq テルビナフィンの順である。

5. クロモミコーシス

外科的に切除することが一番確実であるが、外科的に切除しきれない場合は、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾールなど)の内服を行う。経口抗真菌薬で効果がない場合は、アムホテリシンBなどの注射用抗真菌薬の点滴を行う。アムホテリシンBの局注の治療効果は確実でなく、5-フルオロシトシンの内服も耐性菌の出現のため、これのみで完治させることは困難である。また一部の症例では局所温熱療法や液体窒素による凍結療法²⁷⁾が有効との症例報告がある。また内服療法によって一見治癒したようにみえても、再発することがあるので、病変が縮小後、外科的に切除したほうが無難である。

免責条項

本ガイドラインは本報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

文 献

- 1) 日本医真菌学会疫学調査委員会 (論文執筆者・委員長 (当時) 西本勝太郎): 真菌誌, **47**: 103-111, 2006.
- 2) 高橋吉定, 高橋伸也: 白癬, 黄癬, 渦状癬, 日本皮膚科全書, 第10巻第3冊, 金原出版, 東京, 1968, 108.
- 3) Hay RJ, Moore MK: Tinea pedis, Rook's textbook of dermatology, 7th ed, Blackwell, 2004, 31.32-31.34.
- 4) Verma S, Heffernan MP: Tinea pedis and tinea manus, Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 7th ed, McGraw-Hill, 2008, 1815-1817.
- 5) Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists: Guidelines for treatment of onychomycosis, *Br J Dermatol*, **148**: 402-410, 2003.
- 6) Borchers SW: Moistened gauze technique to aid diagnosis of tinea capitis, *J Am Acad Dermatol*, **13**: 672-673, 1985.
- 7) Head ES, Henry JC, Macdonald EM: The cotton swab technique for the culture of dermatophyte infections—its efficacy and merit. *J Am Acad Dermatol*, **11**: 797-801, 1984.
- 8) Fuller LC, Child FJ, Midgely G, Hay RJ, Higgins EM: A practical method for mycological diagnosis of tinea capitis: validation of the toothbrush technique, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **9** [Suppl. J]: S209, 1997.
- 9) 加藤卓朗, 佐野隆夫, 香川三郎: 病巣のない頭髪からの *Microsporum canis* の検出, 日本医真菌学会雑誌, **31**: 369-375, 1990.
- 10) Higgins EM, Fuller LC, Smith CH: Guidelines for the management of tinea capitis, *Br J Dermatol* **143**: 53-58, 2000.
- 11) 楠 俊雄, 楠万左子: 開業医における水虫患者の実態, 日皮会誌, **105**: 483, 1995.
- 12) 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* **49**: 236-241, 2006, Erratum in: *Mycoses*, 2006 Sep; **49** (5): 441.
- 13) 渡辺晋一ほか: 趾爪白癬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, **114**: 55-72, 2004.
- 14) Warsaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, et al: Pulse vs continuous terbinafine for onychomycosis: Results of a double-blind controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, **53**: 578-584, 2005.
- 15) Sigurgeirsson B, Elewski BE, Rich PA, et al: Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: A randomized, double-blind comparison, *J Dermatol Treat*, **17**: 38-44, 2006.
- 16) 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, **56**: 809-825, 1994.
- 17) Itraconazole 皮膚科領域研究班: 爪白癬に対する itraconazole と griseofulvin との二重盲検比較試験, 西日皮膚, **58**: 848-864, 1996.
- 18) Crawford F, Ferrari J: Fungal toenail infection, *Clin Evid*, **15**: 2212-2220, 2006
- 19) Evans EGV, Sigurgeirsson B (LION study group): Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis, *BMJ*, **318**: 1031-1035, 1999.
- 20) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, et al: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study, *Arch Dermatol*, **138**: 353-357, 2002.
- 21) Terbinafine 研究班: 爪白癬に対する新経口抗真菌剤 Terbinafine 錠の臨床評価—至適用法・用量設定試験—, 西日皮膚, **56**: 794-808, 1994.
- 22) 村川富彦, 高杉益充: アリルアミン系経口抗真菌剤塩酸テルビナフィンの体内動態, 化学療法の領域, **14**: 480-485, 1998.
- 23) テルビナフィン真菌研究会: 爪真菌症に対する多施設共同・無作為化試験によるテルビナフィン 125mg の至適投与期間の検討—爪中生菌の陰性化率と爪中薬剤濃度の相関も含めて—, 西日皮膚, **67**: 258-266, 2005.
- 24) 奥田長三郎, 伊藤雅章: 趾爪白癬に対する経口抗真菌薬テルビナフィンの部位別・病型別治癒率の検討 (第2報)—2種類の連続投与法の比較を含めて—, 日皮会誌, **118**: 3089-3097, 2008.
- 25) 竹村 司, 原 弘之: 趾爪白癬に対する経口抗真菌薬の有効性および安全性についての臨床的検討—イトラコナゾールパルス療法・連続療法とテルビナフィン連続療法の3群間比較—, 西日皮膚, **69**: 428-433, 2007.
- 26) 静岡皮膚真菌症・真菌アレルギー研究会: 爪白癬に対するイトラコナゾールパルス療法の臨床効果および治療コンプライアンスの評価—200mg×6サイクル群と400mg×3サイクル群の比較, 新薬と臨床, **56**: 1598-1606, 2007.

- 27) 南光弘子, 岡村理栄子, 福田 覚: 液体窒素療法により治癒した黒色真菌症の1例, 真菌と真菌症, **24**:59-60, 1983.
-