

尋常性疣贅診療ガイドライン 2019 (第1版)

日本皮膚科学会尋常性疣贅診療ガイドライン策定委員会

渡辺大輔¹ 五十嵐敦之² 江川清文³ 門野岳史⁴ 川瀬正昭⁵ 小林里実⁶
清水 晶⁷ 須賀 康⁸ 鶴田大輔⁹ 中西 元¹⁰ 三石 剛¹¹

1. 尋常性疣贅診療ガイドライン2019(第1版)作成の目的

ウイルス性疣贅はヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) によって皮膚および粘膜に生じる良性腫瘍である。そのうち皮膚科領域で扱うもの多くは尋常性疣贅 (以下疣贅と略) を中心とした皮膚の疣贅である。疣贅の典型例では臨床的診断は必ずしも難しくはない。しかし、時に脂漏性角化症や鶏眼、胼胝などの鑑別が問題となる。また、治療の基本は液体窒素凍結療法であるが、足底の疣贅などは治療に難渋することもあり、そのため、様々な治療法が試みられているが、現在までわが国では尋常性疣贅の治療について、質的な評価をまとめたガイドラインは存在しない。疣贅の正しい診断、治療のための指標を皮膚科医に提示し、診療に生かしてもらう目的でガイドラインを作成した。

2. ガイドライン作成の背景

疣贅は皮膚科の日常診療ではよくみられる疾患である。しかし、難治性疣贅では液体窒素凍結療法が漫然と長期間繰り返され、またその他の治療についても個々の医師の裁量下を選択されることが多い。最近、英国の診療ガイドライン¹⁾や疣贅治療のシステマティックレビュー²⁾など、疣贅治療に関するエビデンスは蓄積されつつある。今回、我が国でのガイドライン

作成のため、策定委員を中心に討議を重ね第1版として2019年度版を作成した。その後パブリックコメントを募り、日本皮膚科学会ガイドライン委員会、理事会の承認を得て発表した。

文献

- 1) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 2) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD001781.

3. ガイドラインの位置付け

本ガイドラインは我が国における疣贅の現時点での標準的診療指針を示すものである。しかし、ウイルス性疣贅には多数の病型があり、症状の軽重も様々である。さらに、保険適用になっている治療は少ない、故に個々の症例の診療内容は、診療に当たる医師が症例毎の事情を踏まえて組み立てるべきものであって、ガイドラインを遵守したというだけは過失責任を免れるものではない。また、その内容が本ガイドライン (第1版) に記載されていない診療を含むことを阻むものではなく、それを過失とみなすことはできない。

4. 利益相反

本ガイドライン策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担しており、特定の団体、企業、製薬会社などから支援を受けてはいない。なお、ガイドライン策定委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は本ガイドライン策定に当たって明らかにすべき利益相反はない。

- 1) 愛知医科大学
- 2) NTT 東日本関東病院
- 3) 天草皮膚科・内科
- 4) 聖マリアンナ医科大学
- 5) 自治医科大学附属さいたま医療センター
- 6) 聖母病院
- 7) 群馬大学
- 8) 順天堂大学浦安病院
- 9) 大阪市立大学
- 10) なかにし皮膚科クリニック
- 11) 東京女子医科大学附属八千代医療センター

			臨床病型	臨床的特徴	原因ウイルス (主な HPV 型)
「いぼ」	ウイルス性疣贅	尋常性疣贅 (疣贅と略、典型例と非典型例)	典型例	表面粗造な類円形の結節を呈する。	HPV2a/27/57
			指/糸状疣贅	顔面、頸部で外方向性に増殖する。すぼめた指や糸状にみえる。	HPV2a/27/57
			足底疣贅	足底で外方向性増殖が乏しく、表面粗造な角化性局面を生じる。	HPV2a/27/57
			モザイク疣贅	足底疣贅の中で個疹が融合し敷石状になった状態。	HPV2a/27/57
			爪囲疣贅	爪周囲に生じる難治性疣贅。	HPV2a/27/57
			爪甲下疣贅	爪甲下から塊状に隆起する。	HPV2a/27/57
			ドーナツ疣贅 (リング疣贅)	環状を呈する疣贅。再発例としてみられる。	HPV2a/27/57
		特殊型	ミルメシア	蟻塚状の結節。小児足底に単発例として多い。	HPV1a
			扁平疣贅	青壮年の顔面、手背に多発する扁平な小結節。	HPV3/10/28/29
			butcher's wart	食肉処理業者の手指に生じやすい。	HPV7
			色素性疣贅	灰色から黒色調の結節。	HPV4/60/65
			点状疣贅	足底に生じる 1~2mm の角化性病変。陥凹することが多い。	HPV63
			Ridged wart	皮膚紋理の開大を呈する。ウイルス性足底表皮嚢腫上に生じることが多い。	HPV60
	伝染性軟属腫	白色小型疣贅/小型疣贅状丘疹	尋常性疣贅状小丘疹。	HPV88/95	
		ウイルス性足底表皮嚢腫	HPV 関連の表皮様嚢腫。足底にみられることが多い。	HPV27/57/60	
		疣贅状表皮発育異常症	扁平疣贅様皮疹や癩風様皮疹が多発する。日光露光部位は発癌する。	HPV5/8/12/14/15/17/20/47	
		尖圭コンジローマ	外陰部の乳頭腫状、カリフラワー状の小結節。時に巨大な腫瘤を形成する。	HPV6/11	
脂漏性角化症			高齢者に生じる褐色調の結節。	関連なし	
軟性線維腫			有茎性の柔らかい結節。頸部、腋窩などに生じる。摩擦、紫外線、加齢が原因。	関連なし	

5. 疣贅の定義

いわゆる「いぼ」はウイルスに感染したウイルス性疣贅と軟性線維腫、脂漏性角化症（老人性疣贅）に大別される。ウイルス性疣贅はさらに疣贅（典型、非典型、特殊型）、伝染性軟属腫に分類される。疣贅は主として HPV2a/27/57 型の感染で生じるウイルス性疣贅の代表であり、通常手足に多くみられ、豌豆大までの結節を生じ、徐々に増大し融合してくる。疣贅の発症部位によって指状/糸状疣贅、足底疣贅、モザイク疣贅、爪囲疣贅、爪甲下疣贅、ドーナツ疣贅（リング疣贅）といった名称が用いられる（表 1）。

本ガイドラインでは疣贅（典型、非典型、特殊型）を対象としており、尖圭コンジローマなどの特殊型の一部は基本的には対象外であり参考に留める。また、軟性線維腫、脂漏性角化症（老人性疣贅）、伝染性軟属腫は HPV 感染症でないため除外する。

6. HPV の特徴と生活環

6.1 HPV の粒子とゲノム構造

ウイルス粒子は直径約 50~55 nm で、エンベロープをもたず正 20 面体の球状構造を呈する。内部に存在する HPV DNA は約 8,000 塩基対の環状 2 本鎖 DNA か

表2 用語集

関連項目	用語	解説
ウイルス関連	HPV	ヒト乳頭腫ウイルス (Human papillomavirus, HPV) 2本鎖 DNA ウイルスである。
	HPV 遺伝子	E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2 からなる。役割は本文参照。
	HPV と発癌	E6, E7 が癌抑制遺伝子 p53, pRb の分解を促進する。
	エンベロープ	Capsid を被う脂質と糖タンパクからなる被膜 (エンベロープ envelope), HPV ではコードされない。
	Capsid 蛋白, L1 遺伝子	ウイルス DNA 周囲を被う蛋白の殻 (カプシド, capsid), L1, L2 遺伝子でコードされる。
	ORF	Open reading frame : 開始コドンから停止コドンまでの蛋白質合成の読枠 (途中で停止コドンが含まれない)
	Long control repeat (LCR)	遺伝子発現調節領域
	エピソーム	染色体外で2本環状 DNA 状態で存在する。
	HPV 型	HPV L1 遺伝子配列により決定される。HPV L1 遺伝子 (約 1,500bp) の相同性が 71% から 90% 未満では新規 HPV 型となる。現在 220 以上の型が報告されている。
	HPV 属	α , β , γ , μ , ν 属などがある。HPV L1 遺伝子の相同性が 60% 未満は新しい「属」となる。主な疣贅の HPV は α 属に属する。 β 属は疣贅状表皮発育異常症などで検出される。
	HPV 種	HPV L1 遺伝子の相同性が 60% から 70% は新しい「種」となる。
	粘膜型と皮膚型	HPV により部位親和性が異なるため、皮膚型、粘膜型に分類されることがある。
	検査関連	ハイリスクとローリスク
LAMP 法		Loop-Mediated Isothermal Amplification の略。数時間以内と簡便に HPV を検出できる。
PCR		組織から DNA を抽出し HPV 特異的なプライマーを用いて増幅し検出する。増幅した産物で型判定が可能である。
HPV 検出プライマー		HPV は多くのジェノタイプがあり 1 つのプライマーでは増幅されない。近縁の HPV を検出しようとする数種のコンセンサスプライマーが知られている。
BSwart-/HSL-PCR/MPG, FAP59/64, SKF1, 2/R1, 2 プライマー		多種類の皮膚型を増幅できるプライマー。
免疫染色		HPV の抗体を用いた免疫染色。組織内 HPV の局在を示す。
<i>In situ</i> hybridization		HPV DNA の組織内局在を検出する。プローブにより検出される HPV DNA が異なり、厳密な判定は困難である。
病理組織	細胞変性効果 (CPE : cytopathic effects)	ウイルス感染に伴い細胞の形態が変わり、細胞の円形、膨化、巨細胞形成や封入体を呈する。
	HPV 型特異的細胞変性効果	HPV 遺伝子型により異なった細胞変性効果がみられ、特徴的な病理組織像形成につながる。
	コイロサイトーシス	空胞を意味する。尖圭コンジローマに特徴ある所見である。
	細胞質内封入体	HPV 感染でみられる病理学的変化。ミルメシア、色素性疣贅、点状疣贅などで特異的な像を呈する。

らなり、ウイルス遺伝子が2本鎖 DNA の1本鎖上にコードされている。open reading frame (ORF) にはウイルス感染初期に発現する E3 を除く E1, E2, E4, E5, E6, E7 と後期に発現する遺伝子 L1, L2 が存在する^{3)~5)}。さらに L1 の3'末端側から E6 の5'末端側にかけて遺伝子発現調節領域 long control region (LCR) が存在する。L1, L2 はウイルス粒子を構成する capsid 蛋白をコードし、E1 は ATP 依存性 DNA ヘリカーゼでゲノム複製に関与し、E2 はゲノム上で特異的塩基配

列に結合する転写因子として機能し、E2 binding site を有する。E4 は HPV1 型の感染による疣贅組織内より確認されている。ケラチンの安定性を破壊し、ウイルス粒子の成熟に関与するものと考えられている。発癌に関与する E6, E7 は感染細胞を形質転換させる遺伝子であり、それぞれ癌抑制遺伝子 p53, pRB の分解を促進させ、HPV ゲノム増幅に適用ある環境をもたらす^{3)~5)}。

6.2 HPV の分類と疾患

近年、新しい HPV 遺伝子が発見され、現在のところ 220 種類以上の HPV 遺伝子型が確認されている⁶⁾。HPV の分類は、capsid をコードする HPV L1 遺伝子配列による。病変部の組織から HPV DNA を抽出し、既知の HPV 遺伝子と比較して L1 を構成する塩基配列の相同性が 90% を超える場合には既知あるいは亜型の HPV 遺伝子であり、71% から 90% 未満の相同性の場合、新しい遺伝子型と判定される。さらに HPV は系統樹分類から α , β , γ , μ , ν の「属」からなる。それぞれの「属」の間で L1 の塩基配列の相同性が 60% 未満の場合は新しい「属」になる。60~70% の相同性では新しい「種」としてみなされる⁷⁾⁸⁾。HPV は遺伝子型によって臓器または部位親和性が異なるため婦人科、耳鼻科、泌尿器科領域の粘膜型と皮膚科領域の皮膚型に大別される。なお疣贅の原因である HPV 遺伝子型は多くが α 属に位置する。一方、粘膜型 HPV においては発癌に関与する遺伝子型の存在が多いことから、HPV はハイリスク、ローリスク型にも分類される^{3)~5)}。

6.3 HPV の生活環

HPV は扁平上皮細胞との親和性が高く、微小な傷から侵入して基底細胞に感染し、核内で一過性の複製を経て、HPV の増殖が抑制されたエピソーム（環状 DNA）の状態ですべて持続感染を来す。これらの潜伏感染細胞は長期間にわたり、存在していると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。やがて HPV 感染細胞は表皮の分化と同様に潜伏感染状態から、HPV 産生を来す溶解感染状態に入り、HPV ゲノムは数百倍から数千倍に増幅複製される。表皮下層で HPV の初期遺伝子 E1, E2, E4, (E5), E6, E7 の発現がみられ、後期遺伝子 L1, L2 は表皮上層で発現がみられる。疣贅の有棘層上層内では HPV 粒子が豊富であり、ミルメシアのような特徴ある HPV 型特異的細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) による細胞質内封入体を形成する。HPV 粒子は表皮上層で豊富であり、角質の脱落とともに放出され、また他の表皮の傷に侵入して増殖する⁹⁾¹⁰⁾。

文献

- 3) zur Hausen H: Papillomavirus infections--a major cause of human cancers (Review), *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1288: 55-78.

- 4) zur Hausen H: Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes (Review), *Semin Cancer Biol*, 1999; 9: 405-411.
- 5) zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis (Review), *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 690-698.
- 6) International Human Papillomavirus (HPV) Reference Center
ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center
- 7) de Villiers EM: Cross-roads in the classification of papillomaviruses, *Virology*, 2013; 445: 2-10.
- 8) Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM: Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments, *Virology*, 2010; 401: 70-79.
- 9) Doorbar J, Quint W, Banks L, et al: The biology and life-cycle of human papillomaviruses, *Vaccine*, 2012; 30: 55-70.
- 10) Maglennon GA, Doorbar J: The biology of papillomavirus latency, *Open Virol J*, 2012; 6: 190-197.

7. 病型分類

ウイルス性疣贅は感染する HPV 遺伝子型により臨床像が決定されるが、宿主の免疫状態により非典型的な臨床像を呈することがある。主な病型として尋常性疣贅の典型例と指/糸状疣贅、足底疣贅、モザイク疣贅、爪囲疣贅、爪甲下疣贅、ドーナツ疣贅（リング疣贅）等の非典型例に分類され、報告されている^{11)~13)}。尋常性疣贅の原因 HPV 遺伝子型は HPV2a/27/57 型である。一方、疣贅の特殊型としてミルメシア (HPV1a 型)、扁平疣贅（主に HPV3/10/28/29/型）、色素性疣贅 (HPV4/60/65 型)、butcher's wart (HPV7 型)、点状疣贅 (HPV63 型)、ridged wart (HPV60 型)、白色小型疣贅/小型疣贅状丘疹 (HPV88/95 型)、ウイルス性足底表皮嚢腫 (HPV27/57/60 型)、疣贅状表皮発育異常症（主に HPV5/8 型）、尖圭コンジローマ (HPV6/11 型) などが挙げられる（表 1）¹³⁾¹⁴⁾。

文献

- 11) Ghadgepatil SS, Gupta S, Sharma YK: Clinicoepidemiological Study of Different Types of Warts, *Dermatol Res Pract*, 2016; 2016: e7989817.
- 12) James WD, Berger TG, Elston DM, et al: In "Andrews' Diseases of the Skin" 12th Ed. ELSEVIER, 2016, p405.
- 13) 江川清文: 診断と鑑別診断, 疣贅治療考, 2005; 12-30.
- 14) 三石 剛: ウイルス性疣贅, 皮膚臨床, 2009; 51: 1607-1612.

8. 疫学

疣贅は小児を中心に全世界で幅広くみられる。有病率に関しては国によるが、若年者の有病率が高い点においては一致している。例えば、アメリカでは疣贅の有病率は0.85%と報告されており、年齢別では12~17歳で最も高率で1.55%であった¹⁵⁾。イギリスの報告では15歳から75歳を対象とした疣贅の有病率は3.43%であり、そのうち15~24歳では6.15%に及んだ¹⁶⁾。また、イギリスの学生を対象とした別の調査では疣贅の有病率は11歳で3.9%、16歳で4.9%であった¹⁷⁾。オランダの学生を対象とした調査では疣贅の有病率は33%に及び、性差はみられなかった¹⁸⁾。また、ロシアでは疣贅の有病率が12.94%という高い数字が報告されている¹⁹⁾。ギリシャにおける皮膚科外来患者の横断的調査では、5.3%が疣贅で、0.54%が扁平疣贅であった。疣贅は男性の方が6.0%と女性の4.8%よりやや多く、また、年齢別では6~10歳では10.1%、11~15歳で9.5%と頻度が高かった²⁰⁾。最後に、オーストラリアの学生を対象とした調査では疣贅の有病率は22.4%で性差はみられなかった²¹⁾。我が国における疣贅の有病率は明らかではないが、日本皮膚科学会による横断的調査では外来患者のうち4.49%がウイルス性疣贅を主訴として受診していた。また、若年者ではさらにその割合が高く、6~10歳では23.01%、11~15歳では17.18%に及んだ²²⁾。

文献

- 15) Johnson ML, Roberts J: Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. *US Department of Health Education and Welfare Publication*, 1978; 1660: 1-26.
- 16) Rea JN, Newhouse ML, Halil T: Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med*, 1976; 30: 107-114.
- 17) Williams HC, Pottier A, Strachan D: The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. *Br J Dermatol*, 1993; 128: 504-511.
- 18) van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J, Assendelft WJ, Eekhof JA: Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 148-152.
- 19) Beliaeva TL: The population incidence of warts. *Vestn Dermatol Venerol*, 1990; 2: 55-58.
- 20) Kyriakis KP, Palamaras I, Pagana G, Terzoudi S, Evangelou G: Lifetime prevalence fluctuations of chronic plaque psoriasis and other non-pustular clinical variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 1513-1514.

- 21) Kilkenny M, Merlin K, Young R, Marks R: The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. *Br J Dermatol*, 1998; 138: 840-845.
- 22) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al: Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*, 2011; 38: 310-320.

9. 感染経路

主としてヒトからヒトへの直接的接触感染であるが、間接的接触によっても感染する機会がある。疣贅に罹患した患者からの詳細な問診から、銭湯、温泉施設、プール、ジムらなど公共施設でのHPVに感染したケースを見受ける²³⁾。また、鮮魚や精肉の処理に従事する人では手指の浸軟がHPVの侵入を助長させ、手の疣贅の発症率が高いことが知られており²⁴⁾、職業に関連したHPV感染も起こりうる。例えばHPVは健常の上皮には感染しないが、外傷など損傷を受けた微小な部位から侵入し、表皮最下層の基底細胞の中の幹細胞に特異的に感染し、細胞内から核へと取り込まれ潜伏感染状態となる²⁵⁾。

文献

- 23) Johnson LW: Communal showers and the risk of plantar warts. *J Fam Pract*, 1995; 40: 136-138.
- 24) Keefe M, al-Ghamdi A, Coggon D, et al: Cutaneous warts in butchers. *Br J Dermatol*, 1994; 130: 9-14.
- 25) Gravitt PE: The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*, 2011; 121: 4593-4599.

10. 診断および検査

10.1 視診

疣贅は視診にて典型例はほぼ診断が可能である。直径数mmから1cm位までの表面乳嘴状の角化性丘疹や結節であり、手足を主に四肢に単発あるいは多発する。足底では内方性増殖が主体となり隆起しない表面粗雑な角化性病変となることが多い。足底疣贅で結節が融合してくると敷石状外観をきたし、モザイク疣贅と称される²⁶⁾²⁷⁾。その他疣贅の非典型例として液体窒素凍結療法が不十分であり、再発によりリング状に増殖するドーナツ疣贅(リング疣贅)がある^{26)~28)}。また他に爪にHPVが侵入し疣贅が生じる爪囲/爪甲下疣贅がある。頭頸部では外方性増殖性がみられる指/糸状疣贅も疣贅の非典型例である。何れもHPV2a/27/57型の

感染であり、臨床像は異なるが病理組織学的には同様のCPEを呈するため、本ガイドラインでは疣贅を既報告に従い²⁶⁾²⁷⁾典型例と非典型例に分類している(病型分類参照, 表1)。

文献

- 26) 江川清文：診断と鑑別診断，疣贅治療考，2005；12-30。
27) 三石 剛：ウイルス性疣贅，皮膚臨床，2009；51：1607-1612。
28) James WD, Berger TG, Elston DM, et al: In "Andrews' Diseases of the Skin" 12th Ed. ELSEVIER, 2016, p405.

10.2 ダーモスコピー検査

ダーモスコピーは、色素性病変だけでなく、疣贅の臨床症状を観察するときにも診断として有力な手がかりとなる²⁹⁾³⁰⁾。疣贅は表面を削る前だと臨床的に点状出血がみえず鶏眼や胼胝にみえることがある。疣贅は皮丘に存在し、皮紋を開大させる。皮丘の開大や敷石状外観を呈すると疣贅の診断は容易である。疣贅のダーモスコピー像で血管構造は dotted vessels, 配列は均一または不均一で出血，黒色小点，紅色小点がある^{31)~33)}。また疣贅では白色角化性の環状構造，淡紅色小円形構造が敷石状配列，角層内点状あるいはヘアピン様血管がある。血管，出血，凝血塊 (reddishblack dots/clods) で赤，茶，黒色小点，線条にみえる²⁹⁾³⁰⁾³²⁾³³⁾。ダーモスコピーは治療経過中で病変の残存を確認するためにも活用できる。

文献

- 29) Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, et al: Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations, *Dermatology*, 2008; 216: 14-23.
30) Penso-Assathiany D, Gheit T, Prétet JL, et al: Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2, 3, 4, 27, and 57 on dermoscope before and after examination of plantar warts and after cleaning, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 185-186.
31) Lee DY, Park JH, Lee JH, Yang JM, Lee ES: The use of dermoscopy for the diagnosis of plantar wart, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 726-767.
32) 川瀬正昭：体系化ダーモスコピー 感染性疾患，MB Derma, 2014; 223: 129-138。
33) Bae JM, Kang H, Kim HO, Park YM: Differential diagnosis of plantar wart from corn, callus and healed wart with the aid of dermoscopy, *Br J Dermatol*, 2009; 160: 220-222.

10.3 病理組織学的検査

他疾患と鑑別を要する場合は、病理組織検査を行う。

鑑別する疾患としては、部位によって異なるが、上皮系腫瘍では脂漏性角化症，軟性線維腫，日光角化症，ボーエン病，ケラトアカントーマ，毛包脂腺系では外毛根鞘腫，反転性毛包角化症，汗腺系では汗管腫，エクリン汗孔腫，ほか扁平苔癬，鶏眼，胼胝などが挙げられる。

疣贅の各病型と原因 HPV 型はある程度相関し、HPV 型特異的 CPE と呼ばれる。尋常性疣贅の病理所見としては、角質肥厚，乳頭腫症を伴う表皮肥厚，中心収束性の表皮突起の延長，顆粒層を中心とした空胞細胞や粗大ケラトヒアリン顆粒などがみられる^{34)~36)}。特殊型のミルメシア，色素性疣贅，点状疣贅，ridged wart などでは感染する HPV による特徴的な細胞質内封入体が見られ，封入体疣贅とも称される。このように HPV 型と病理組織像は関連しており，特徴的な病理組織像から原因ウイルスをある程度推定できる。

文献

- 34) Jablonska S, Orth G, Obalek S, Croissant O: Cutaneous warts: Clinical, histologic, and virologic correlations, *Clin Dermatol*, 1985; 3: 71-82.
35) Croissant O, Breitbart F, Orth G: Specificity of cytopathic effect of cutaneous human papillomaviruses, *Clin Dermatol*, 1985; 3: 43-55.
36) Rogel-Gaillard C, Pehau-Arnaudet G, Breitbart F, Orth G: Cytopathic effect in human papillomavirus type 1-induced inclusion warts: in vitro analysis of the contribution of two forms of the viral E4 protein, *J Invest Dermatol*, 1993; 101: 843-851.

10.4 免疫組織学的検査

PAP 法や ABC 法といった酵素抗体法により HPV 粒子表面の capsid 蛋白を検出する方法である。PAP 法がより HPV 抗原の検出に優れているという報告がある³⁷⁾。免疫組織学的検査は疣贅の鑑別診断の際に有用である。しかし、HPV 感染を示唆する空胞細胞は明らかであるが、陽性所見が得られない場合がある。理由としては組織内の HPV 粒子が少なく検出感度以下である可能性がある³⁸⁾。

文献

- 37) 富田善身：酵素抗体法によるウイルス抗原の検出，パピローマウイルスによる腫瘍，2000：87-89。
38) 三石 剛：伝染性軟属腫，尋常性疣贅，小児内科，2016；48：552-558。

10.5 HPV 遺伝子型同定検査

ダーモスコピーや病理組織学的に診断がつかない時など、最終的な疣贅の診断として行う。遺伝子検査として HPV DNA を増幅して解析する PCR 法や LAMP 法があり、微量の検体から HPV DNA を検出できる特徴を持つ。疣贅の原因となる HPV2a/27/57 などの皮膚型 HPV を増幅可能なプライマーを用いて PCR を行い、増幅した PCR 産物のシーケンスを解析し型同定を行う。PCR 法では L1 遺伝子の一部を増幅するプライマーが多い。これらは主に子宮頸がんや尖圭コンジローマの原因となる粘膜型の α 属を検出するために作製されており、世界中で用いられている。一方、皮膚型 HPV を増幅するには SK F1, 2/R1, 2 プライマー、BS wart (BSwart-PCR/MPG) プライマー、HSL-PCR/MPG プライマー、FAP59/64 プライマーなどが用いられる。これらは、 α , β , γ , μ , ν 属など多種類の HPV 遺伝子型を検出できる^{39)~41)}。LAMP 法は標的遺伝子のいくつかの領域に対して数種類のプライマーを設定し、鎖置換反応を利用して一定温度で反応させ、1 ステップで行う簡便な方法である⁴²⁾。PCR 法、LAMP 法の最大の利点はともに高感度であることと増殖感染状態の HPV 遺伝子型を検出できることであり、最終的な疣贅の診断に有用である。また、組織内 HPV DNA を検出する方法として *in situ* hybridization が用いられるが、疣贅検出用 (HPV2a/27/57 など) のプローブが必要となり行われることは少ない。

文献

- 39) Forslund O, Antonsson A, Nordin P, Stenquist B, Hansson BG: A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin, *J Gen Virol*, 1999; 80: 2437-2443.
- 40) Schmitt M, de Koning MN, Eekhof JA, Quint WG, Pawlita M: Evaluation of a novel multiplex human papillomavirus (HPV) genotyping assay for HPV types in skin warts, *J Clin Microbiol*, 2011; 4: 3262-3267.
- 41) Sasagawa T, Mitsuishi T: Novel polymerase chain reaction method for detecting cutaneous human papillomavirus DNA, *J Med Virol*, 2012 Jan; 84: 138-144.
- 42) 三石 剛: ウイルス性疣贅, 皮膚臨床, 2017; 59: 1005-1012.

11. 尋常性疣贅の治療

11.1 治療の概説

疣贅の治療には HPV 特異的な抗ウイルス薬が現在のところ存在しないこと、優先して推奨される治療法がないこと、治療法の多くに保険適用がないことなどの問題がある。治療法には作用機序を異にする多くのものがあるばかりでなく、多岐にわたる⁴³⁾⁴⁴⁾。多様な治療法の中から、臨床の現場では患者ごとに適した治療法を選択することになるが、保険適用内治療だけでは対処できず、人体に有害事象をもたらす可能性のある薬剤を含む保険適用外治療を余儀なくされる場合もある。いずれの治療も、患者に対する十分な説明、および患者の理解と同意の上で、行われなければならない。疣贅では病型の違い、数や大きさや発症部位の違い、各治療法のエビデンス状況や患者のコンプライアンス等を勘案して個々の患者ごとに適したものを選択するが、幾つかを併用することも多い。従来、治療手技面から全身療法と局所療法に分けて解説されることが多かったが、疣贅治療の殆どは局所療法である。また、各治療法の作用機序を理解しておくことが、治療法選択の根拠となるばかりでなく、起こりうる有害事象を予防する意味でも重要である。各治療法の推奨度とエビデンスの詳細については、CQ で解説する。

文献

- 43) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 44) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.

11.2 治療薬のエビデンスの収集

使用したデータベース: PubMed, 医学中央雑誌 Web (医中誌), Cochrane database systematic reviews (2012) を使用した。

検索期間: PubMed については上記 Cochrane database が存在していたため、2009年1月から2018年5月までに検索可能であった文献を検索した。また、重要な最新の文献は適宜追加した。医中誌については2018年5月までに検索可能であった文献を検索した。また重要な最新の文献は適宜追加した。

表3 エビデンスレベルと推奨度の分類基準	
表2 エビデンスレベルと推奨度の分類基準（日本皮膚科学会編 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインを参照した）	
A. 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
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 ⁺
B. 推奨度の分類 [#]	
A	行うよう強く勧められる (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	行うよう勧められる (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レベルIVのエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣るレベルIII-IV, 良質な複数のレベルV, あるいは委員会が認めるレベルVI)
C2	根拠*がないので勧められない(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	行わないよう勧められる (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)
⁺ 基礎実験によるデータとそれから導かれる理論はこのレベルとする。 [*] 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。 [#] 本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも本症に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンスレベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。	

11.3 エビデンスレベルと推奨度の分類基準

日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインに採用されている基準⁴⁵⁾を参考にした(表3)。

文献

- 45) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン作成委員会：皮膚悪性腫瘍ガイドライン <http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/index.html>

11.4 治療薬についてのClinical question (CQ) のまとめ

(1) 物理的治療法

CQ1：外科的切除は有効か？

推奨文：本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度：C1

解説：疣贅の数が1~2個の場合には局所麻酔下にて単純に紡錘形に切除縫合することがある。特に難治性の小さな疣贅には適用であり、繰り返しの治療法を回避することができる。但し機能的に問題があるならば、外科的切除以外の治療を考慮する。即効的治療が要求される際には治療の選択肢の1つに挙がる⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

文献

- 46) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
 47) Mahrlé G, Alexander W: Surgical treatment of recalcitrant warts, *J Dermatol Surg Oncol*, 1983; 9: 445-450.

CQ2：いぼ剥ぎ法は有効か？

推奨文：本治療法は有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度：C1

解説：海外でのシステマティックレビューでは取り上げられていない。局所麻酔下にて眼科用剪刀を用いて疣贅組織を完全に剝離除去する方法である。いまだ認知度は低く良質のエビデンスはない。外科的切除の1つであり、疣贅組織の取り残しは当然再発をきたす。難易度の高い治療法である⁴⁸⁾。保険適用あり。

文献

- 48) 江川清文：疣贅治療考、いぼ剥ぎ法, 2012; 84-86.

CQ3：液体窒素凍結療法は有効か？

推奨文：疣贅に十分な強さによる液体窒素凍結療法を行うことを推奨する。凍結の強度は部位や病型により調節する。

推奨度：A

表4 疣贅治療一覧

治療法	推奨度	関連するCQ	解説	
物理的治療法	液体窒素凍結療法	A	CQ2	疣贅周囲を含めて凍結を3回繰り返す。1~2週毎に行う。疣贅の部位によって回数を増減する。
	電気凝固	B	CQ3	局所麻酔下にて疣贅を焼灼する。保険適用あり。
	レーザー	B	CQ4	炭酸ガスレーザー、パルスダイレーザー、Nd:YAGレーザーなどRCTで有効性の報告あり。
	外科的切除	C1	CQ1	局所麻酔下にて疣贅を単純に切除し、縫合する。
	光線力学的療法	C1	CQ5	5%ALA外用後、可視光線を照射する。
	いぼ剥ぎ法	C1	CQ6	局所麻酔下にて眼科用剪刀を用いて疣贅を完全に剥離する。
	超音波メス	C1	CQ7	真皮を残して疣贅の表皮病変のみを削り取る方法である。
化学的治療法	サリチル酸外用	A	CQ8	高濃度サリチル酸を外用や貼付する。またはスピール膏を3~5日貼付し、取り換える。プラセボ群と比較し、1.6倍の治癒率のメタ解析あり。
	モノ・トリクロル酢酸外用	C1	CQ9	強酸であり、組織を腐食させる作用がある。重篤な副作用もみられることから使用には注意を要する。
	グルタルアルデヒド外用	C1~2	CQ10	有効性の症例報告が存在する。医療器具の消毒や固定液として広く使われているため、人体への使用は注意を要する。説明と同意書が必要となる。
	フエノール外用	C1	CQ11	週に1回程度外用する。強い腐食作用を有することに注意を要する。
薬理的治療法	活性型ビタミンD ₃ 外用	C1	CQ12	有効性についての症例報告がある。密封療法（フィルムまたはスピール膏をなど）はさらに有効である。
	プレオマイシン局所注入療法	C1	CQ13	RCTでは液体窒素凍結療法と比較し、有効性が高いという報告あり。一方、オープン試験では20~90%と治癒率にばらつきがみられる。注射後の疼痛管理に注意を要する。
	5-FU外用	C1	CQ14	プラセボ群と比較し、有効性ありとなしの報告がある。密法療法での有効性の報告あり。
	ポドフィリン外用	C2	CQ15	ランダム化比較試験はなし。有効性の評価は乏しく治療として推奨されない。
	レチノイド外用	C1	CQ16	RCTが一報存在し、有意な差あり（角化症も含まれているため、信頼度は高くはなし）。
免疫学的治療法	レチノイド内服	C1	CQ17	角質肥厚が著明な疣贅や多発性または足底の難治性疣贅に有効な場合あり。RCTが存在し、プラセボ群と比較し、有意な差を認めている。催奇形性など妊婦には使用できず、副作用に注意。
	ヨクイニンエキス内服	B	CQ18	成人は18錠、3~6g/日内服、小児は成人の半量を内服。保険適用あり。
	接触免疫療法	B	CQ20	DPCP、SADBEなどによる感作後、定期的に外用する。痒みや蕁麻疹の発現に対処する。
	イミキモド外用	C1	CQ19	RCTは存在しないが、有効性の報告は多数あり。密封療法での有効例もあり。
	シメチジン内服	C1	CQ21	特に成人より小児に有効例あり。液体窒素凍結療法を拒否する小児に使用する。
	インターフェロン局所注入療法	C2	CQ22	システマティックレビューではプラセボ群との有意な差を認めなかった。
その他	プラセボ効果	C2	CQ23	実薬との効果を比較する目安の数字といえる。
	暗示療法	C2	CQ24	暗示療法に関する良質なエビデンスは存在しない。

解説：保険適用があり、現在、疣贅治療の第1選択として最も頻用されている治療法である⁴⁹⁾⁵⁰⁾。しかし、システマティックレビューに記載されているランダム化試験において、疣贅に対する液体窒素凍結療法の有効性は0~69%と大きな差異があり、2006年のレビュー⁵¹⁾では、サリチル酸外用に有効性でやや劣るとの評価であった。これには、凍結強度や治療間隔など、諸家により手技が一定しないという問題があり、様々なプロトコルによる試験が評価に含まれ、極端に低い有効率の存在も影響したようである。凍結強度につ

いては4つの比較試験があり^{52)~55)}、十分な凍結施術群でより高い消失率が得られている。例をあげると、Sonnexら⁵⁵⁾の‘aggressive’ vs ‘gentle’の比較による疣贅消失率は、手指で69% vs 0%、足底で20% vs 0%である。これは、液体窒素を用いて疣贅を凍結壊死に至らせる⁴⁹⁾⁵⁶⁾という、凍結療法の目的の妥当性を裏付ける。治療間隔については3試験^{57)~59)}あり、2週毎、3週毎では消失率に有意差はなく、4週毎でも変わらないとする報告⁵⁸⁾と、やや劣るため3週を超えないよう推奨する報告¹¹⁾がある。治療回数の検討は1試験⁶⁰⁾のみ

で、3カ月継続群と3週間のみ治療した群で3カ月後の消失率を比較したところ、43% vs 38%と有意差はなかったと結論している。英国のガイドライン⁴⁹⁾には、通常の手技について、周囲に凍結された halo ができる状態を5~30秒(部位による)維持する、2~3週毎に施術し、疣贅の消失またはおよそ6回までを目安とする、としている。本邦の総説⁵⁶⁾でも、白く硬くなるのを目安に疣贅を凍結させ、凍結と融解を4~5回繰り返すとある。治療の回数制限には言及していない。2010年のBrugginkら⁶¹⁾による凍結療法 vs サリチル酸 vs 無治療のランダム化試験(n=250)では、周囲に2mmの凍結 halo ができるのを目安に3回凍結を繰り返す施術を2週毎に、疣贅が消失するまで行う high intensity regimen で施術としたところ、13週の評価で、消失率は30% vs 24% vs 16%で、凍結療法群がサリチル酸群、対照とした無治療群を上回った。このような良質デザインの新たな試験を加え解析した2012年のレビュー⁶²⁾では、サリチル酸外用と同程度の有効性と評価されている。注意すべき点として、部位や病型の考慮がある。指/糸状疣贅が良い適用であるほか、四肢の疣贅、足底の孤立性疣贅に有効で、足底のモザイク疣贅では効果が少なく、むしろ周囲にリング状に拡大することがあるとしている⁵⁶⁾。ミルメシアは好適用で再発もないとされている⁵⁶⁾。顔面の扁平疣贅では色素沈着を残しやすいため、通常行わないとの意見が複数あり⁵⁰⁾⁵⁶⁾、症例により接触免疫療法を考慮するなどの工夫が必要である。副作用としては、施術中および施術後数時間の疼痛、水疱化、色素沈着や色素脱失があげられる⁴⁹⁾⁵⁶⁾。禁忌としてクリオグロブリン血症の記載がある⁶³⁾。

文献

- 49) Sterling JC, Gibbs S, Hussain SSH, Mustapa M, Handfield-Lones SE: British association of dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 50) 川島 眞: ウイルス性疣贅における治療実態調査. 臨床医薬, 2012; 28: 1101-1110.
- 51) Gibbs S, Harvey I: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (3); CD001781.
- 52) Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, et al: Value of a second freeze-thaw cycle in cryotherapy of common warts. *Br J Dermatol*, 1994; 131: 883-886.
- 53) Connolly M, Basmi K, O'Connell M, Lyons JF, Bourke JF: Efficacy of cryotherapy is related to severity of freeze (abstract), *Br J Dermatol*, 1999; 141 (Suppl 55):

31.

- 54) Hansen JG, Schemidt H: Plantar warts. Occurrence and cryosurgical treatment [verruca plantaris. Hyppighed og kryokirurgisk behandling], *Ugeskrift for Laeger*, 1986; 148: 173-174.
- 55) Sonnex TS, Camp RDR: The treatment of recalcitrant viral warts with high dose cryosurgery under local anesthesia. *Br J Dermatol*, 1988; 119 (Suppl 33): 38-39.
- 56) 江川清文: ウイルス性疣贅, 皮膚科の臨床, 2003; 45: 1467-1473.
- 57) Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE: Cryotherapy of common warts. *Br J Dermatol*, 1995; 132: 443-446.
- 58) Larsen PO, Laurberg G: Cryotherapy of viral warts. *J Dermatol Treatment*, 1996; 7: 29-31.
- 59) Bunney MH, Nolan MW, Williams DA: An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol*, 1976; 94: 667-679.
- 60) Berth-Jones J, Hutchinson PE: Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol*, 1992; 127: 262-265.
- 61) Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, et al: Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 2010; 182: 1624-1630.
- 62) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 63) Miller AM, Brodell RT: Human papillomavirus infection: treatment options for warts. *Am Fam Physician*.

CQ4: 電気凝固は有効か?

推奨文: 標準治療で効果がない場合の治療選択肢の1つとして電気凝固 (electrosurgery) を推奨する。ただし、施術前の局所麻酔には十分注意し、施術後に瘢痕を残しやすいためにも十分注意して行う。また、施術時に発生する煙の吸引を防ぐために十分な換気下で行うか、吸煙器を使用する。

推奨度: B

解説: Lelliottら⁶⁴⁾が単発した足底疣贅患者の50例に2~4 MHz electrowave で electrosection を行ったコホート研究では67%の有効率であった。

一方、40%サリチル酸外用(SA)と電気凝固を合計60症例と比較した randomized controlled trial (RCT) の結果は、完全消失率が40%SA (16.6%) vs 電気凝固 (90%) であり、電気凝固の方が40%SAより有意に優れていると結論づけた⁶⁵⁾。また、50%Trichloroacetic acid 外用(TCA)と電気凝固を合計60症例で12カ月間比較したRCTの結果では、完全消失率は50%TCA (23.3%) vs 電気凝固 (93%) であり、P<0.001で電気

凝固の方が優れていることが確認された⁶⁶⁾。

なお、近年に電気凝固で使用されている高周波を使用した電気メスは手術器としてほとんどの外科手術で使用されている。したがって、報告症例は少なく、器械の設定の仕方でも結果も異なってくる問題点はあるものの、その汎用性、有効性、安全性、経済性などから現実的には全世界的に広く普及している方法であると考えられる。また、本邦ではイボ焼灼法として保険適用が可能であるため、治療選択肢の1つとして電気凝固を推奨する。

文献

- 64) Lelliott PE, Robinson C: A retrospective study to evaluate verrucae regrowth following electrosurgery, *Br J Pod*, 1999; 2: 84-88.
- 65) Sudhakar RKM, Ankad BS, Varna N, Sampaghavi VV, Unni MM, Aruna MS: Electrosurgery vs 40% salicylic acid in the treatment of warts, *J Clin Diagn Res*, 2012; 6: 81-84.
- 66) Harika C, Sankeerth V: Comparative efficacy of electrosurgery with topical 50% trichloroacetic acid in treatment of warts, *Int J Sci Res (Online)*, 2015; 4: 1736-1738.

CQ5: レーザー照射は有効か?

推奨文: レーザー照射による疣贅治療は、各種レーザー治療器の特性を理解した上で有効な治療選択肢の1つとして推奨する。施術時に発生する煙の吸引を防ぐために十分な換気下で行うか、吸煙器を使用する。

推奨度: B

解説: Sterling らが英国皮膚科学会雑誌で報告した疣贅治療ガイドライン 2014⁶⁷⁾においては、レーザー照射による疣贅治療は推奨度 C レベルとなっている。しかしながら、その後の 2016 年には、Nguyen ら⁶⁸⁾により、レーザー治療の疣贅への有効性に関するシステマティックレビューが行われた。すなわち、1989 年～2015 年の期間に 35 の論文が報告されており、5 報の RCT と 25 報の cohort study が確認された。各レーザーの疣贅に対しての有効率は、carbon dioxide laser (CO₂) で 50～100%、erbium: yttrium-aluminium-garnet laser (Er: YAG) で 72～100%、pulsed dye laser (PDL) で 47～100%、neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser (Nd: YAG) では 46～100% であった。このため、レーザー治療の有効性を示すには十分なエビデンスレベルに達していると考えられたため、各種レーザー治療器の特性を理解した上で治療選択肢の1つとして推奨する。しかしながら、各報告では有効率にかなりの差があるという問題点が残っているため、今後

は各レーザーにおいて、標準的な治療プロトコルやガイドラインを定めた上での再検討が実施されることが望まれる。

文献

- 67) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 68) Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM: Laser treatment of nongenital verrucae a systematic review, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1025-1034.

1) CO₂ レーザー

推奨文: 標準治療が無効であった場合に、CO₂ レーザー照射による疣贅治療を選択肢の1つとして推奨する。但し、施術前の局所麻酔には十分注意し、保険適用外であることにも配慮する必要がある。

推奨度: B

解説: CO₂ レーザー照射では今のところ他療法との比較をする十分な RCT は報告されていない。各々の試験では、spot size や power, super pulse の器械設定、施術中に focused beam と defocused beam をどのように使用するのか、何回 pass を繰り返すのかなどの方法が異なっているが、これまでのコホート研究においては有効率 50～100% の結果を得ている⁶⁹⁾。

その中でも、爪囲疣贅、爪下疣贅の患者に対する研究が 2 報あり、それぞれ 71%⁷⁰⁾ と 80%⁷¹⁾ の消失率であった。これらの報告では、通常のレーザー照射の副作用に加えて、爪の癬痕、肥厚、変形、剥離などの副作用が報告されているが、標準治療である液体窒素凍結療法では無効・難治とされる爪囲疣贅、爪下疣贅においては選択肢の1つとして推奨できる。本邦でも Mitsushiri ら⁷²⁾が、標準治療では難治であった足底疣贅の 31 例において、術後に artificial dermis application を併用して上皮化を促す方法で治療を行ったところ、1 回照射で 89% の消失率、11% の再発率であったことを報告している。

CO₂ レーザーは他のレーザーと比較して安価なため、レーザー治療器として最も普及している。各種メーカーのものによって器械の設定の仕方でも結果も異なってくる可能性があるが、その汎用性、有効性、安全性、経済性から現実的には全世界的に広く普及している方法であると考えられる。

文献

- 69) Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM: Laser treatment of nongenital verrucae a systematic review, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1025-1034.
- 70) Street ML, Roenigk RK: Recalcitrant periungual verrucae: the role of carbon dioxide laser vaporization, *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 115-120.
- 71) Lim JT, Goh CL: Carbon dioxide laser treatment of periungual and subungual viral warts, *Australas J Dermatol*, 1992; 33: 87-91.
- 72) Mitsuishi T, Sasagawa T, Kato T, et al: Combination of carbon dioxide laser therapy and artificial dermis application in plantar warts: human papillomavirus DNA analysis after treatment, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1401-1405.

2) Er : YAG レーザー

推奨文：標準治療が無効であった場合に、Er : YAG レーザー照射による疣贅治療を考慮しても良いが、単独では再発率も高く、保険適用外でもあることから積極的には勧めない。

推奨度：C2

解説：Drnovšek-Olup ら⁷³⁾が、6症例の患者で検討したところ、1回で100%の消失率であり、8カ月の経過観察で再発はみられなかった。また、Wollina ら⁷⁴⁾が、69症例の難治性の爪囲疣贅、足底疣贅の患者で検討したところ、1回で72%の完全消失率であったが、3カ月の経過観察中で24%と高率の再発がみられた。再発率を下げるため、Red LED や 0.5% podofilox (本邦未発売) による併用治療なども試みられている⁷⁵⁾。

文献

- 73) Drnovšek-Olup B, Vedlin B: Use of Er: YAG laser for benign skin disorders, *Lasers Surg Med*, 1997; 21: 13-19.
- 74) Wollina U, Konrad H, Karamfilov T: Treatment of common warts and actinic keratoses by Er: YAG laser, *J Cutan Laser Ther*, 2001; 3: 63-66.
- 75) Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM: Laser treatment of nongenital verrucae a systematic review, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1025-1034.

3) Nd : YAG レーザー

推奨文：標準治療が無効であった場合に、Nd : YAG レーザー照射による疣贅治療を選択肢の1つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

推奨度：B

解説：いずれの報告とも、ミリ秒単位でレーザー発振される long pulsed の Nd : YAG レーザーが使用さ

れており、これまでの報告では有効率 46~100% の結果を得ている⁷⁶⁾。

この中で、一番症例数が多い Han ら⁷⁷⁾の 369 例の難治性の疣贅、手足疣贅、爪囲疣贅のコホート研究では、96% の消失率が得られている。難治性の手疣贅 51 症例の検討では⁷⁸⁾、1 回目の治療で 88.4% に消失率であり、2 回目では 100% の消失率であった。また、本邦では、Kimura ら⁷⁹⁾が難治性の手足疣贅、爪囲疣贅のみの 20 症例 34 病変を集めて、加療を行ったところ、56% で完全消失した。以上のように、本レーザーの成績は使用するレーザー器械とその設定に左右されているようだが、とくに標準治療が無効な難治性疣贅の患者に対する治療として有用であると判断できる。

さらに、El-Mohamady ら⁸⁰⁾が、46 例の難治性足底疣贅において RCT を行ったところ、Nd : YAG (78%) vs PDL (74%) であり、消失率はともに高率であり、グループ間で差はみられなかった。また、3~6 カ月間の経過観察でも、再発率は Nd : YAG (9%) vs PDL (13%) であり有意差はなかった。ただし、副作用に関しては、Nd : YAG の方が疼痛、血腫の形成や感染などの問題が多かったと報告している。

文献

- 76) Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM: Laser treatment of nongenital verrucae a systematic review, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1025-1034.
- 77) Han TY, Lee JH, Lee CK, Ahn JY, Seo SJ, Hong CK: Long-pulsed Nd: YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases, *J Korean Med Sci*, 2009; 24: 889-893.
- 78) Bingol UA, Cömert A, Cinar C: The overlapped triple circle pulse technique with Nd: YAG laser for refractory hand warts, *Photomed Laser Surg*, 2015; 33: 338-342.
- 79) Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Suga Y: Long-pulsed 1064-nm neodymium: yttriumaluminum-garnet laser treatment for refractory warts on hands and feet, *J Dermatol*, 2014; 41: 252-257.
- 80) El-Mohamady Ael-S, Mearag I, El-Khalawany M, Elshahed A, Shokeir H, Mahmoud A: Pulsed dye laser versus Nd: YAG laser in the treatment of plantar warts: a comparative study, *Lasers Med Sci*, 2014; 29: 1111-1116.

4) PDL レーザー

推奨文：標準治療が無効であった場合に、PDL レーザー照射による疣贅治療を選択肢の1つとして推奨する。但し、保険適用外であることに配慮する必要がある。

推奨度：B

解説：症例数が多いコホート研究としては、Kauvar

ら⁸¹⁾は142症例における、標準治療で難治であった病変部(703部位)と未治療の病変部(25部位)について治療を行ったところ、体幹、四肢、肛門性器疣贅で99%、手足疣贅で95%、足底疣贅で84%、爪囲疣贅で83%の有効率であり、重篤な副作用はみられなかった。また、Parkら⁸²⁾は120症例372病変の手足や爪囲の疣贅に対して本治療を施行して、消失率49.5%であった。また、後方視的ケースコントロール研究としては、Sparreboomら⁸³⁾が208症例718病変の難治性疣贅、手足疣贅で本治療を実施しているが、86%の有効率であった。これらの報告の結果からは、より高いfluence、そして治療回数を増やすことにより、有効率や消失率が高まることが示唆された。

また、RCTとしては、近年では3つの報告があり、PDLの有効性は、液体窒素凍結療法、cantharidinなどの標準治療とほぼ同等であった⁸⁴⁾。すなわち、Robsonら⁸⁵⁾の疣贅、足底疣贅の35症例194病変を使ったRCTにおいては、PDL(66%)vs標準治療(70%)の結果であった。また、Passeronら⁸⁶⁾の手足疣贅の35症例105病変を使ったRCTでは、PDLと液体窒素凍結療法の併用(31.5%)vs液体窒素凍結療法の単独(18.7%)の結果となった。一方、Akhyaniら⁸⁷⁾の疣贅の39症例82病変の検討では、液体窒素凍結療法(51%)vsPDL(38%)という結果であった。

また、Nd:YAGレーザーの項で述べた如く、46例の難治性足底疣贅においてRCTを行ったところ、Nd:YAG(78%)vsPDL(74%)と消失率はともに高率であり、再発率もNd:YAG(9%)vsPDL(13%)とともに少なくグループ間差はみられなかった。注目すべき点としては、PDLはNd:YAGと比較して、有意に副作用が少なかった⁸⁸⁾。

文献

- 81) Kauvar AN, McDaniel DH, Geronemus RG: Pulsed dye laser treatment of warts, *Arch Fam Med*, 1995; 4: 1035-1040.
- 82) Park HS, Choi WS: Pulsed dye laser treatment for viral warts: A study of 120 patients, *J Dermatol*, 2008; 35: 491-498.
- 83) Sparreboom EE, Luijckx HG, Luiting-Welkenhuyzen HA, Willems PW, Groeneveld CP, Bovenschen HJ: Pulsed-dye laser treatment for recalcitrant viral warts: a retrospective case series of 227 patients, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 1270-1273.
- 84) Robson KJ, Cunningham NM, Krusan KL, et al: Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 275-280.
- 85) Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM: Laser treatment of nongenital verrucae a systematic review, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1025-1034.
- 86) Passeron T, Sebban K, Mantoux F, Fontas E, Lacour JP, Ortonne JP: Traitement des verrues palmo-plantaires par le laser à colorant pulsé à 595 nm: étude randomisée en simple insu contre placebo, *Ann Dermatol Venerol*, 2007; 134: 135-139.
- 87) Akhyani M, Ehsani AH, Noormohammadpour P, Shamsodini R, Azizahari S, Sayanjali S: Comparing pulsed-dye laser with cryotherapy in the treatment of common warts, *J Lasers Med Sci*, 2010; 1: 14-19.
- 88) El-Mohamady Ael-S, Mearag I, El-Khalawany M, Elshahed A, Shokeir H, Mahmoud A: Pulsed dye laser versus Nd:YAG laser in the treatment of plantar warts: a comparative study, *Lasers Med Sci*, 2014; 29: 1111-1116.

CQ6：光線力学的療法は有用か？

推奨文：本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度：C1

解説：システマティックレビューでは、疣贅に対するPDTの有効性について触れた4つのRCTがある⁸⁹⁾。Stenderらは手足の難治性疣贅に対してwhite lightを用いた5-aminolevulinic acid (ALA)-PDTを行い、治療率は73%と液体窒素凍結療法の20%と比較し有効性を報告している⁹⁰⁾。さらにStenderらは患者45人232病変に対してred lightを用いて、ALA-PDTとプラセボPDTとに分け比較検討し、前者56%、後者42%であった⁹¹⁾。Fuchsらはサリチル酸ワセリンと削りで前処置した選定された(大人、難治性、手か足の疣贅)80人に対し、4群2) ALA+visible light (VIS)+water-filtered infrared-A (wIRA) 【VIS+wIRA: スペクトラム590~1400 nm】⁹⁰⁾、プラセボクリーム+VIS+wIRA⁹¹⁾、ALA+VIS 【VIS: スペクトラム590~780 nm】⁹²⁾、プラセボクリーム+VISに対して行った⁹²⁾。治療率はALA(0/14(0%))でよりプラセボクリーム(2/16(12.5%))の方が高く、PDTにより治療率がよくなることはなかった。また治療率でVIS群(2/30(7%))に対しVIS+wIRA群(16/38(42%))ははるかに高かった。今までPDTの報告は多数あるが、光感受性物質と光線が多種にわたり、濃度や強さなどの条件に違いがあり治療率だけでは比較できない。疣贅の治療に対して保険適用はない。有害事象として重症なあるいは我慢できない痛みは、ALA-PDTでは17%でプラセボPDTでは4.2%であった⁹²⁾。疣贅の英国治療ガイドラインにおいてPDTは2001年⁹³⁾ではエ

ビデンスはB, I, 2014年の改正⁹⁴⁾では論文エビデンス2+, 推奨度Dとなった。2013年に出された局所のPDTのヨーロッパガイドライン⁹⁵⁾では難治性手や足の疣贅に対するエビデンスI, 推奨度Bであった。

文献

- 89) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD001781.
- 90) Stender IM, Lock-Anderson J, Wulf HC: Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1999; 24: 154-159.
- 91) Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC: Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet*, 2000; 355: 963-966.
- 92) Fuchs SM, Fluhr JW, Bankova L, Tittelbach J, Hoffmann G, Elsner P: Photodynamic therapy (PDT) and waterfiltered infrared A (wIRA) in participants with recalcitrant common hand and foot warts. *German Medical Science*, 2004; 2: Doc08.
- 93) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 94) Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM: British Association of Dermatologists: Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol*, 2001; 144: 4-11.
- 95) Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR: European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 672-679.

CQ7：超音波メスは有効か？

推奨文：本療法が有効なことがあり，治療選択肢の1つとして挙げることができる。ただし，評価するには臨床試験が足りない。

推奨度：C1

解説：真皮を残してウイルス感染した表皮病変部のみを削り取る方法である⁹⁶⁾。しかしながら，中心の出血部位は電気メスで止血する必要がある，創傷治癒には約1カ月を必要とする。コホート研究と症例研究のみが報告されており，70症例に対する1回の治療では，治癒率が約70%であった⁹⁷⁾。また，難治性疣贅の4症例25病変に対する結果では，初回治療での消失率は25%，再発例での2回目の治療における消失率は89%であった⁹⁸⁾。

超音波メス自体は外科領域でよく使われる手術器であり，血管や神経を温存して組織を破壊するため，周囲皮膚に対する障害が少なく，施術後の瘢痕も残りにくい。電気メス単独で使用するよりも優れているが，保険診療の適用はなく，費用も高額となる。また，評価するには臨床試験が足りないため推奨度をC1とした。

文献

- 96) Mii S, Niiyama S, Nakahara C, Ito Y, Sumiya N, Katsukawa K: Treatment of verruca vulgaris using the ultrasonic surgical aspirator. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 130-131.
- 97) 塚本克彦, 神崎美玲, 出口順啓, 宮原藍子, 岡本 崇, 長田 厚ほか：超音波メスによる難治性疣贅の治療，*臨床皮膚*, 2005; 59: 107-110.
- 98) 中坪徑子, 山本篤志, 神吉晴久：超音波メスを用いて治療した難治性尋常性疣贅，*皮膚病診療*, 2012; 485-488.

(2) 化学的治療法

CQ8：サリチル酸外用は疣贅に有効か？

推奨文：疣贅にサリチル酸外用を強く推奨する。

推奨度：A

解説：サリチル酸外用の作用機序としては角層の剝離に加え，疣贅に対する免疫賦活化作用もあるとされる⁹⁹⁾。2011年に333人の患者による5つの臨床試験のメタアナリシスが報告され，サリチル酸治療群はプラセボに比較し，1.6倍の治癒率であった。また，813人の患者による16の臨床試験のデータを集めたプール解析では，サリチル酸治療群は，49%の治癒率でプラセボは23%であった¹⁰⁰⁾。システマティックレビュー¹⁰¹⁾，英国ガイドライン⁹⁹⁾でも高い推奨度である。その後の報告では，250人に対し液体窒素凍結療法群，サリチル酸群，無治療群で13週間比較を行った結果，疣贅では液体窒素凍結療法では49%，サリチル酸群では19%，無治療群では8%の治癒率であり，疣贅におけるサリチル酸のプラセボに対する効果が報告された¹⁰²⁾。しかし足底疣贅では，30%，33%，23%と有意差はなかった。足底疣贅に対しては同様の結果も報告されている¹⁰³⁾。他剤との併用も報告されており，システマティックレビューで特に液体窒素凍結療法との併用がサリチル酸単独より効果的であると報告されている¹⁰¹⁾。製剤について，海外では10~26%サリチル酸ペイント，40%サリチル酸含有絆創膏，50%サリチル酸含有軟膏などが用いられているが，本邦では5，10%サリチル酸軟膏，50%サリチル酸絆創膏が使用可能であり，実際には50%サリチル酸絆創膏が使用されてい

るケースが多いと思われる。疣贅表面角質除去に対して50%サリチル酸絆創膏が保険適用である。副作用については化学熱傷¹⁰⁴⁾などの報告がある。周囲の皮膚に対する刺激も生じることから注意を要する。以上より、疣贅にサリチル酸外用を強く推奨する。

文献

- 99) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 100) Kwok CS, Holland R, Gibbs S: Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 233-246.
- 101) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12.
- 102) Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, Zaaijer K, Assendelft WJ, de Waal MW, et al: Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial, *CMAJ*, 2010 Oct 19; 182: 1624-1630.
- 103) Cockayne S, Hewitt C, Hicks K, et al: EVerT Team: Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial, *BMJ*, 2011; 342: d3271.
- 104) Tiong WH, Kelly EJ: Salicylic acid burn induced by wart remover: a report of two cases, *Burns*, 2009; 35: 139-140.

CQ9: モノトリクロル酢酸外用は疣贅に有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度: C1

解説: モノクロル酢酸は強酸であり組織を腐食させる働きがある。システマティックレビューでは取り上げられず¹⁰⁵⁾、英国ガイドラインでも低い推奨度である¹⁰⁶⁾。最近のオランダにおけるランダム化比較試験では、188例の手の疣贅に対し、2週間ごとにモノクロル酢酸塗布または液体窒素凍結療法を行った。13週後においてモノクロル酢酸群では43%、液体窒素群では54%の完全寛解率であった。また、227例の足底疣贅においてモノクロル酢酸群では46%、液体窒素凍結療法+サリチル酸併用群では39%の完全寛解率であった。両試験とも有意差は認められず、手の疣贅、足底疣贅においてモノクロル酢酸は対照とした治療群に対し同程度の効果を示した¹⁰⁷⁾。本邦でもモノクロル酢酸塗布により、足底疣贅221例で80.5%、手背の疣贅152例で76.3%の有効例が報告されている¹⁰⁸⁾。疼痛がなく

有効な選択肢の1つあるが、保険適用外であり一部に重篤な副作用もみられることから使用には注意を要する¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾。使用に際しては説明を行い、同意書を得ることが必要である。トリクロル酢酸についても有効性が示されているが¹¹¹⁾、本邦皮膚科領域ではほとんど報告がない。モノクロル酢酸と同様な注意が必要と思われる。

文献

- 105) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12.
- 106) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 107) Bruggink SC, Gussekloo J, Egberts PF, et al: Monochloroacetic Acid Application Is an Effective Alternative to Cryotherapy for Common and Plantar Warts in Primary Care: A Randomized Controlled Trial, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 1261-1267.
- 108) 高木章好, 梶田 哲, 豊田典明, 山本明美: ウイルス性疣贅のモノクロル酢酸療法, *臨床皮膚科*, 2000; 54 (5増): 148-151.
- 109) Baser NT, Yalaz B, Yilmaz AC, Tuncali D, Aslan G: An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid, *Int J Dermatol*, 2008; 47: 1295-1297.
- 110) Chapman T, Mahadevan D, Mahajan A, Perez-Temprano A, McDiarmid J: Iatrogenic full-thickness chemical burns from monochloroacetic acid, *J Burn Care Res*, 2006; 27: 545-547.
- 111) Cengiz FP, Emiroglu N: An open, comparative clinical study on the efficacy and safety of 10% trichloroacetic acid, 25% trichloroacetic acid and cryotherapy for verruca plana, *Cutan Ocul Toxicol*, 2015; 34: 144-148.

CQ10: グルタルアルデヒド外用は有効か?

推奨文: 本療法は有効なことがあるが、人体には有害であり、積極的に推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ治療選択肢の1つとして挙げるすることができる。

推奨度: C1~C2

解説: システマティックレビューでは、疣贅におけるグルタルアルデヒド外用の有効性について触れられていない¹¹²⁾。しかし、いくつかのケースシリーズスタディ、症例報告では疣贅に対するグルタルアルデヒド外用の有効性が述べられている¹¹³⁾。Hiroseらは、20%グルタルアルデヒドを患者自らに一日一回連日外用させて、毎週あるいは2週間ごとに12週以上観察した。25例中18例(72%)で疣贅の完全消失を認め、

問題となる副作用はなかったと報告している¹¹⁴⁾。しかし、疣贅へのグルタルアルデヒドの外用によって深い潰瘍を足底に形成した例も報告されている¹¹⁵⁾。グルタルアルデヒドは本来、医療器具の消毒や固定液として広く使用されている化学物質であり、20%液剤の使用説明書には「人体には使用しない」と記載されており、疣贅治療に対して保険の適用もない。グルタルアルデヒドによるアレルギー性接触皮膚炎の報告もあり¹¹⁶⁾、疣贅治療中に用いられたグルタルアルデヒドに対しても全身型のアレルギーを生じた症例が報告されている¹¹⁷⁾。

文献

- 112) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 113) 江川清文: 疣贅治療考, *MB Derma*, 2012; 193: 1-8.
- 114) Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al: Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde, *J Dermatol*, 1994; 21: 248-253.
- 115) Fujisawa Y, Furuta J, Kawachi Y, Otsuka F: Deep plantar ulceration secondary to the topical treatment of wart with glutaraldehyde, *J Dermatol*, 2009; 36: 618-619.
- 116) 清水秀樹, 原田 晋, 足立厚子: グルタルアルデヒドによる職業性アレルギー性接触皮膚炎, *皮膚病診療*, 2004; 26: 833-836.
- 117) 市原麻子, 江川清文: 疣贅治療としてのグルタルアルデヒド塗布の是非について, *皮膚病診療*, 2004; 26: 1217-1218.

CQ11: フェノール外用は有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度: C1

解説: システマティックレビューでは、疣贅に対するフェノール外用の有効性について触れられていない¹¹⁸⁾。Banihashemiらは手に生じた疣贅を認める患者60名を、30名ずつ、液体窒素凍結療法群と80%フェノール外用治療群にランダムに振り当て週に一度の治療を最大6週間まで続けた。その結果、液体窒素凍結療法群では70%の患者で疣贅が完全消失し、80%フェノール外用群では80%の患者で疣贅の完全消失がみられた。合併症については、液体窒素凍結療法群で30%の患者で痛みや色素沈着がみられたのに対して、80%フェノール外用群でも34.7%の患者で灼熱感や紅斑、色素脱失がみられ、両群に統計的な有意差はなかった¹¹⁹⁾。フェノールは、タンパクを凝固し、強い腐食作用があり、高濃度の液体は陥入爪の治療等に用いられ

ることがあるが、疣贅の治療に対して保険適用はない。腐食作用が強いので使用にあたっては十分に注意が必要である。

文献

- 118) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 119) Banihashemi M, Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Family S: Efficacy of 80% phenol solution in comparison with cryotherapy in the treatment of common warts of hands, *Singapore Med J*, 2008; 49: 1035-1037.

(3) 薬理学的治療法

CQ12: 活性型ビタミンD₃軟膏外用は有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度: C1

解説: システマティックレビューでは、疣贅に対する活性型ビタミンD₃軟膏外用の有効性について触れられていない¹²⁰⁾。しかし、いくつかのケースシリーズスタディー、症例報告で疣贅における活性型ビタミンD₃軟膏外用の有効性について論じられたり、まとめられたりしている¹²¹⁾¹²²⁾。Egawaらによると、免疫抑制状態の難治性疣贅患者に対して活性型ビタミンD₃軟膏外用で半日閉鎖密封療法を施行したところ3例中2例で治癒、1例で消退傾向を示したと報告している¹²³⁾。Imagawaらは3名の成人例、14例の小児例の掌蹠あるいは指趾の疣贅にマキサカルシトール25μg/g軟膏で閉鎖密封療法を行ったところ2週~6カ月で全例有効であったとのことである¹²⁴⁾。また、Inabaらによると、22例の掌蹠疣贅に対し、マキサカルシトール25μg/g軟膏とサリチル酸絆創膏併用で経過を追えた18例中13例で治癒、5例で改善したとのことである。治療期間は0.5~17カ月であった¹²⁵⁾。塗布法としては1日1回適量を患部に塗布後、閉鎖密封療法を行うのが良い¹²⁶⁾。

文献

- 120) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD001781.
- 121) 江川清文: 疣贅治療考, *MB Derma*, 2012; 193: 1-8.
- 122) 大磯直毅: 活性型ビタミンD₃軟膏を用いた疣贅治療, *MB Derma*, 2012; 193: 47-51.
- 123) Egawa K, Ono T: Topical vitamin D₃ derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 374-376.

- 124) Imagawa I, Suzuki H: Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D₃ derivative (maxacalcitol 1 alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitol) in 17 patients, *J Dermatol*, 2007; 34: 264-266.
- 125) Inaba H, Suzuki T, Adachi A, Tomita Y: Successful treatment of warts with a combination of maxacalcitol ointment and salicylic acid sticking plaster, *J Dermatol*, 2006; 33: 383-385.
- 126) 牧野輝彦: 手強いイボを治すには—冷凍凝固からレーザー治療まで—, *日皮会誌*, 2014; 124: 3044-3046.

CQ13: プレオマイシン局所注入療法は有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり, 治療選択肢の1つとして挙げることができる.

推奨度: C1

解説: Cochrane libraryで抽出されたシステムティックレビューでは, 疣贅におけるプレオマイシンの有効性について触れられている¹²⁷⁾. Kwok らはこのレビューで, プレオマイシンは2つの試験で凍結療法より有効性が高かったとする一方で, プラセボと差がなかったとする報告もあり, その有用性については不明確であるが難治性の症例については試みてもよいと述べている.

Kollipara らは別のシステムティックレビューでプレオマイシンによる治癒率は14% to 99%と試験によって様々であり, ある1つの試験では凍結療法よりも優れていた結果が得られたと述べている. また, プレオマイシンの局注は3週間毎で最大4回までとしている¹²⁸⁾. Gibbs らはシステムティックレビューで5件の臨床試験を検証し, 治癒率は16%から94%であったが, プレオマイシンの局注が有効であるとの明確なエビデンスは得られなかったとしている¹²⁹⁾. Mulhem らも2件の文献をレビューしてGibbsと同様の結論を導いている¹³⁰⁾. 一方, 2014年に公開された英国のガイドラインではプレオマイシン局注は推奨度Cとされている. オープン試験では20~90%の治癒率であり, 小規模ではあるがいくつかの生理食塩水を対照とした比較試験では明かな有効率の差が認められた. 凍結療法との比較試験では治癒率プレオマイシン群92~97%, 凍結療法群76~82%と, 凍結療法に比して高い治癒率が得られたという¹³¹⁾. Saitta らも12件の臨床試験等を検証し, 足底モザイク疣贅に対するプレオマイシン治療による治癒率は65.7%で従来の治療法による治癒率45~50%に比べ有意に高いと述べている¹³²⁾. プレオマイシン局注の主な副作用としては注射部位疼痛(48時間程度)と色素沈着(数週間程度)などが挙げられる¹³³⁾¹³⁴⁾. また, 爪周囲への注入は骨融解をきたすこと

があるため, 避けるべきであろう.

文献

- 127) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 128) Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tyring SK: Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV, *J Clin Med*, 2015; 4: 832-846.
- 129) Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R: Local treatments for cutaneous warts: systematic review, *BMJ*, 2002; 325: 461-464.
- 130) Mulhem E, Pinelis S: Treatment of nongenital cutaneous warts, *Am Fam Physician*, 2011; 84: 288-293.
- 131) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 132) Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH: Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications, *Dermatol Surg*, 2008; 34: 1299-1313.
- 133) Abess A, Keel DM, Graham BS: Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 337-339.
- 134) Yamamoto T: Bleomycin and the skin, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 869-875.

CQ14: 5-FU 外用は有用か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり, 治療選択肢の1つとして挙げることができる.

推奨度: C1

解説: 5-FUの局所注入療法, 外用の有効性を検討したシステムティックレビューが複数みられる. Cochrane libraryで抽出されたKwokらのシステムティックレビュー¹³⁵⁾では, 5-FU局所外用療法について, 古くは1970年代の試験も渉猟しているが, プラセボとの比較では5-FUが優れていたとする一方で差がなかったとの報告も有り, 5-FUの明らかな優位性は認められなかったとしている. 5-FU局注については2000年代以降に行われた2件の試験を検討し5-FUがプラセボに比して有効性が高かったと述べている. 一方, Kollipara らは上記とは別の3つのプラセボとの比較試験で5-FU治療群の方が有意に改善率が高かったと述べている¹³⁶⁾. これらの試験の5-FUの投与方法については外用(5%濃度のゲルで1日1, 2回6週間外用)と局所注射(3 mg/mLで週1回6週間まで)がある. ここで引用された文献の1つであるGladsgjo らの試験は小児を対象に行われたオーラベル試験であるが, Gladsgjo らは治療6週間後には88%で改善がみられ,

5% 5-FU クリーム外用は小児疣贅に安全かつ有用で忍容性の高い治療法であると結論している¹³⁷⁾。一方、2014年に公開された英国のガイドラインでは5-FU 局所投与は推奨度Cである。5% 5-FU クリーム外用を4週間手足の疣贅に密閉療法にて行い、反対側の同様の病変をプラセボにて治療したところ、プラセボの治癒率は17%であったのに対し、5-FUの治癒率は60%であったとの報告や、同様のデザインで12週後5-FUの治癒率が95%、プラセボの治癒率が10%であったとの報告を紹介している。その一方で凍結療法単独と凍結療法+5-FU療法では差がなかった報告もあるという。局所注射の二重盲検比較試験ではプラセボ群が35%の治癒率であったのに対し4% 5-FU 実薬群では65%の治癒率であったとの報告があるとしている¹³⁸⁾。

文献

- 135) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 136) Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tyring SK: Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV, *J Clin Med*, 2015; 4: 832-846.
- 137) Gladsjo JA, Alió Sáenz AB, Bergman J, Kricorian G, Cunningham BB: 5% 5-Fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 279-285.
- 138) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.

CQ15：ポドフィリン外用は有効か？

推奨文：本療法は有効性の評価は乏しく、治療として推奨されない。

推奨度：C2

解説：システマティックレビューでは、疣贅におけるポドフィリン外用に関してはランダム化比較試験がないことにより、有効性の評価に関しては記されていない¹³⁹⁾。また、疣贅に対するポドフィリン外用についてのエビデンスは尖圭コンジローマと比較すると乏しい。Duthieらは、elastoplastという絆創膏の一種とポドフィリンの併用療法をelastoplast単独療法と比較している¹⁴⁰⁾。Elastoplastを2週間に1回交換し、2コースで改善がない場合はポドフィリン外用を追加し、20週まで経過を追った。Elastoplast単独の場合は、2週間に1回、18週まで経過観察した。Elastoplast群は90例中、治癒60例、非治癒17例、脱落13例であったの

に対して、併用群は40例中、治癒37例、非治癒3例であった。

また、Coskeyは、平均年齢12歳の小児121人を対象として、足底疣贅を5%ポドフィリン、30%サリチル酸、1%カンタリジンを混合したもので治療を行った¹⁴¹⁾。そのうち100例は6か月から1年間経過を追うことができた。77例が1回で改善し、さらに1例は2回で、3例は3回で改善した。無効例は19例であり、治癒率は81%であった。また、21例は途中で脱落したものの2回目来院時には改善がみられていた。副作用としては、4例に蜂窩織炎がみられた。更に、Kaçarらは、ポドフィリンの主成分であるポドフィロトキシンを用いた非盲検試験を行っている¹⁴²⁾。26例134個の疣贅が対象で、5%ポドフィロトキシン、30%サリチル酸、1%カンタリジンを混合したもので治療を行った群（14例）と凍結療法群（12例）を比較したところ、ポドフィロトキシン群では14例中14例が治癒したのに対して、凍結療法群で治癒したのは12例中5例にとどまった。また、凍結療法群で治らなかった7例はポドフィロトキシニンに変更したところ、4例が脱落、2例が治癒し、1例は病変が残存した。しかしながら、これら報告は、ポドフィリン単独の治療でないことに留意する必要がある。

文献

- 139) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 140) Duthie DA, McCallum DI: Treatment of plantar warts with elastoplast and podophyllin, *BMJ*, 1951; 2: 216-218.
- 141) Coskey RJ: Treatment of plantar warts in children with a salicylic acid-podophyllin-cantharidin product, *Pediatr Dermatol*, 1984; 2: 71-73.
- 142) Kaçar N, Taşlı L, Korkmaz S, Ergin S, Erdoğan BŞ: Cantharidin-podophylo toxin-salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 889-893.

CQ16：レチノイド外用は有効か？

推奨文：本療法が有効なことがあり、治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度：C1

解説：システマティックレビューでは、疣贅におけるレチノイド外用の有効性について触れられていない¹⁴³⁾。疣贅に対するレチノイド外用に関しては単一施設によるランダム化比較試験が一報ある。Euvrardらは3病変以上の疣贅もしくは角化症が両側の前腕もし

くは手にある臓器移植患者 25 例に対して、片側に 0.05% トレチノインクリーム外用、対側に基剤のみの外用を行い、3 カ月後治療終了時 (22 人) と、6 カ月後 (21 人) に評価を行った¹⁴⁴⁾。治療前の平均病変数はトレチノイン外用側で 25 個、基剤側で 23 個であった。トレチノイン外用側では、病変数の減少率は 3 カ月後の時点で 45%、6 カ月後の時点で 29% であった。一方基剤外用側では、3 カ月後の時点で 23%、6 カ月後の時点で 19% であり、トレチノイン外用が有意に勝った。しかしながら、本論文では疣贅 (warts) と角化症 (keratoses) を一緒にして評価しており、疣贅のみを評価しているとは考え難い。また、臓器移植患者という特殊な状況下であることも踏まえる必要がある。

また、Ep Kubeyinje はパイロットスタディではあるが、小児扁平疣贅に対して非ランダム化比較試験を行っている¹⁴⁵⁾。26 例に対しては、0.05% トレチノインクリーム外用を 1 日 1 回 6 週間行い、25 例は無治療とした。12 週後に評価したところ、トレチノインクリーム外用群では 84.6% が治癒したのに対して、無治療群 32% にとどまった。

Gupta は、足底疣贅に対するアダパレン外用の効果症例集積研究¹⁴⁶⁾で検討した後に、単一施設におけるランダム化比較試験を行っている¹⁴⁷⁾。対象は 50 人の足底疣贅患者で、疣贅の合計数は 424 個であった。25 人 299 個の疣贅に対しては 0.1% アダパレンゲルを 1 日 2 回外用シラップで密閉した。対照群の 25 人 125 個の疣贅に対しては 2 週以内の間隔で凍結療法を行った。各群 1 例ずつ脱落症例があった。アダパレン治療群では 25 人全員の疣贅が消失し、その平均日数は 36.71 ± 19.24 であった。凍結療法群でも 25 人全員の疣贅が消失したが、その平均日数は 52.17 ± 30.06 と有意に延長していた。

文献

- 143) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 144) Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, et al: Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients, *Lancet*, 1992; 340: 48-49.
- 145) Ep Kubeyinje: Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children, *Journal of Dermatological Treatment*, 1996; 7: 21-22.
- 146) Gupta R: Plantar warts treated with topical adapalene, *Indian J Dermatol*, 2011; 56: 513-514.

- 147) Gupta R, Gupta S: Topical adapalene in the treatment of plantar warts; randomized comparative open trial in comparison with cryo-therapy, *Indian J Dermatol*, 2015; 60: 102.

CQ17: レチノイド内服は有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり、治療選択肢の 1 つとして挙げるができる。

推奨度: C1

解説: Gelmetti らは小児疣贅に対するレチノイド内服の観察研究を行っている¹⁴⁸⁾。小児疣贅 20 例に対して、1 mg/kg のエトトレチネート内服を最大 3 カ月行ったところ、1 年間の経過観察では、16 例で完全に消退し、4 例では部分的に消退した。但し、これらの症例は足底疣贅以外に、扁平疣贅や尖圭コンジローマの症例も混ざっていることに注意する必要がある。

Olguin-García らは顔面の扁平疣贅に対するイソトレチノイン内服のランダム化比較試験を単一施設で行っている¹⁴⁹⁾。12 週後の評価で、30 mg/day のイソトレチノイン内服群では 16 例中 14 例で疣贅が消失したのに対して、15 例のプラセボ群では 1 例も疣贅は消失しなかった。また、副作用に関してはイソトレチノイン内服群では口唇炎や皮膚の乾燥に加えて、血清中総コレステロール、中性脂肪、AST、ALT の有意な上昇がみられた。また、Al-Hamamy らは 26 例の難治性顔面扁平疣贅を対象として、0.5 mg/kg/day のイソトレチノイン内服を 2 カ月行ったところ、内服終了時の 2 カ月後には 19 例では疣贅が完全消失し、7 例では無効であった¹⁵⁰⁾。また、4 カ月後の段階では、完全消失した 19 例中 15 例に再発がみられなかったとしている。しかしながら、これらの報告は対象が扁平疣贅であることに留意する必要がある。

一方、疣贅に関する症例報告としては、手掌疣贅多発例に 1 mg/kg のアシトレチン内服が著効した例¹⁵¹⁾、顔面手掌下肢に疣贅が多発した例に 0.5 mg/kg のアシトレチン内服が著効した例¹⁵²⁾、低悪性度 B 細胞リンパ腫を合併した手疣贅多発例に 1 mg/kg のイソトレチノイン内服が著効した例¹⁵³⁾がある。また、本邦でもエトトレチネート内服で多発性疣贅が改善したとする報告¹⁵⁴⁾がある。

文献

- 148) Gelmetti C, Cerri D, Schiuma AA, Menni S: Treatment of extensive warts with etretinate: a clinical trial in 20 children, *Pediatr Dermatol*, 1987; 4: 254-258.

- 149) Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts, *J Dermatolog Treat*, 2015; 26: 78-82.
- 150) Al-Hamamy HR, Salman HA, Abdulsattar NA: Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin, *ISRN Dermatol*, 2012; 2012: 163929.
- 151) Choi YL, Lee KJ, Kim WS, et al: Treatment of extensive and recalcitrant viral warts with acitretin, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 480-482.
- 152) Monastirli A, Matsouka P, Pasmatzis E, et al: Complete remission of recalcitrant viral warts under oral isotretinoin in a patient with low-grade B-cell lymphoma, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 358-360.
- 153) Krupa Shankar DS, Shilpakar R: Acitretin in the management of recalcitrant warts, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2008; 74: 393-395.
- 154) 金井雅子, 川島 真: 多発性疣贅症に対する Etreinate (チガソン) 内服療法, *皮膚臨床*, 1991; 31: 1169-1171.

(4) 免疫学的治療法

CQ18: ヨクイニンエキス内服は有効か?

推奨文: 疣贅にヨクイニン内服療法を行うことを推奨する。

推奨度: B

解説: ヨクイニンはハトムギの種皮を除いた成熟種子を乾燥した生薬であり, アジア諸国で主として使用され, 本邦では保険適用を有する¹⁵⁵⁾。いくつかのケースシリーズスタディー, 症例報告で疣贅に対するヨクイニン内服の有効性について論じられたり, まとめられたりしている¹⁵⁶⁾。別府らは, 全国市販後調査を日本全国 155 医療施設で行った。結果として, 疣贅において, 627 例中 236 例で疣贅消失, 511 例で改善以上の結果を得た¹⁵⁷⁾。副作用としては扁平疣贅も含めた 914 例中 13 例でみられたが胃部不快感, 下痢などの消化器症状やかゆみなどの軽微なもののみであった。ケースシリーズスタディーとして, 山田らによると, 疣贅 15 例中, 投与後 4 週での改善率は, 改善以上で 21.4%, 8 週で 50.0%, 12 週で 66.7% であった。安全性では下痢の 1 例を除き, 14 例で安全と判断された¹⁵⁸⁾。三露らは, ヨクイニン内服の有効率を年齢階層別に比較した。結果として, 乳幼児, 学童, 青年, 成人でそれぞれ有効率 71, 74, 57, 20% と, 若年での有効率が高い一方, 成人では低いことが示されている¹⁵⁹⁾。投与量は成人で 1 日 18 錠あるいは 3~6 g を分 2~3 で内服させる。24 錠までの増量も可能である。小児では用量調整する¹⁵⁶⁾。

文献

- 155) 三石 剛: いぼの内服療法, *MB Derma*, 2005; 97: 53-61.
- 156) 江川清文: 疣贅治療考, *MB Derma*, 2012; 193: 1-8.
- 157) 別府邦英, 水橋悦子, 山村博彦, 徳岡康雄: ヨクイニンエキス散・錠の使用成績調査—尋常性疣贅および青年性扁平疣贅に対する有効性, 安全性および有用性の評価—, *医学と薬学*, 1996; 36: 69-90.
- 158) 山田義貴, 今岡千治, 出来尾哲, 地土井襄璽: 青年性扁平疣贅および尋常性疣贅に対するヨクイニンの有用性の検討, *西日皮膚*, 1993; 55: 106-111.
- 159) 三露久生, 茶谷孝治, 林 進: 尋常性疣贅におけるヨクイニンの年齢別による有効率の検討, *病院薬学*, 1990; 16: 255-259.

CQ19: イミキモド外用は有効か?

推奨文: 本療法が有効なことがあり, 治療選択肢の 1 つとして挙げることができる。

推奨度: C1

解説: システマティックレビューでは, 疣贅におけるイミキモド外用の有効性について触れられていない¹⁶⁰⁾。しかし, いくつかのケースシリーズスタディー, 症例報告では疣贅に対するイミキモド外用の有効性が述べられている。Hengge らは, イミキモド 5% クリームの外用を患者自らに 5 日間連日 1 日 1 度行わせ, 4 週毎に 16 週まで観察した。50 例中 15 例で疣贅の完全消失, 13 例で 50% 以上の疣贅の縮小を平均 9.2 週で認めたとのことである。しかしながら, 紅斑・びらんなどの副作用は高率にみとめられている¹⁶¹⁾。Grussendorf-Conen らは, 平均 6.3 年の罹病期間の治療抵抗性疣贅に対して 1 日 2 回イミキモド 5% クリームの外用を患者自らに塗布させた。4 週ごとに最長 24 週まで観察した。37 例中 31 例が治療完了した。その中で 10 例が疣贅の完全消失を平均 19.2 週で認めたとのことである。18 例が 50% 以上の疣贅の縮小を, 5 例が 50% 以下の疣贅の縮小を認めたとのことである¹⁶²⁾。さらに, 同じ著者らは同様の方法を小児の治療抵抗性疣贅に対して患児あるいは患児の親に塗布させる方法で行った。4 週毎に治癒まで経過をみた。18 例中 16 例で平均 5.8 カ月で疣贅の完全消失, 2 例で部分寛解をみた。ただし, この 2 例は経過観察ができなくなったため, その後は不明である。長期経過観察し得た 14 例中 2 例で新しい疣贅がみられた¹⁶³⁾。Muzio らも 1 日 1 回 4 週間閉鎖密封療法下でイミキモド 5% クリームを患者自らに投与させたところ, 10 例中 9 例で有効であったと報告している¹⁶⁴⁾。Micali らは, 15 例の治療抵抗性あるいは再発性の爪囲, 爪下疣贅に対して 50% サリチル酸と

ともに閉鎖密封療法で患者自らに3~5連日最大16週まで投与した。15例中12例で平均3週で完全寛解したが、3例は治療無反応であったと報告している¹⁶⁵⁾。

文献

- 160) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 161) Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, et al: Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 1026-1031.
- 162) Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübber A, Dethlefsen U: Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities, *Dermatology*, 2002; 205: 139-145.
- 163) Grussendorf-Conen EI, Jacobs S: Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children, *Pediatr Dermatol*, 2002; 19: 263-266.
- 164) Muzio G, Massone C, Rebora A: Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream, *Eur J Dermatol*, 2002; 12: 347-349.
- 165) Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR: An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts, *J Dermatol Treat*, 2003; 14: 233-236.

CQ20: 接触免疫療法(局所免疫療法)は有効か?

推奨文: dinitrochlorobenzene (DNCB), diphenylcyclopropenone (DPCP), squaric acid dibutylester (SADBE) による接触免疫療法は疣贅に有用な治療選択肢の1つとして挙げられる。

推奨度: B

解説: Kwok CSらの記載したシステマティックレビューでは2つのRCTがある。DNCB外用による接触免疫療法では80%(32/40例)に、プラセボでは37.5%(15/40例)に寛解がみられており、オッズ比は2.12と有意な差を認めている¹⁶⁶⁾。そのほかDPCP外用による48例の疣贅患者における後向き試験の解析では平均5カ月で88%に完全寛解を認め、2年間再発を認めていない¹⁶⁷⁾。同様に7年間の観察期間で87.7%に完全寛解を認めたとの報告もある¹⁶⁸⁾。一方、免疫抑制患者においてDPCPによる接触免疫療法で寛解率は健康人より劣るが有効ではあるとの報告がある¹⁶⁹⁾。SADBE外用による症例集積では小児から成人の疣贅29例に0.5~5% SADBEを2~4週間隔で外用したところ、69%に治癒が認められ、10%は改善し、21%は反応がなかったと報告している¹⁷⁰⁾。同様にSADBE外用療法では2~16歳までの小児148例に生じた疣贅に

0.03~3%のSADBEを週に2回、10週間まで外用したところ、84%(124例)に寛解を認め、16%には全く効果がみられなかったと1施設から小児のみの症例集積研究がある¹⁷¹⁾。本邦では疣贅88例(足底疣贅30例)、扁平疣贅19例に対してDNCB、DPCP外用を行ったところ、疣贅72.4%(足底疣贅43.3%)、扁平疣贅57.9%の治癒率であった¹⁷²⁾。以上、接触免疫療法は疣贅に対し、高い治療効果を示している。副作用は紅斑、掻痒をきたし、またわずかながら自家感作性皮膚炎、広範囲の蕁麻疹を一時的にみられているが、副作用の対処は十分に可能であり、医療安全面でも問題がない。

文献

- 166) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 167) Buckley DA, Keane FM, Munn SE, et al: Recalcitrant viral warts treated by diphenylcyclopropenone immunotherapy, *Br J Dermatol*, 1999; 141: 292-296.
- 168) Uptis JA, Krol A: The use of diphenylcyclopropenone in the treatment of recalcitrant warts, *J Cutan Med Surg*, 2002; 6: 214-217.
- 169) Audrain H, Siddiqui H, Buckley DA: Diphenylcyclopropenone immunotherapy for viral warts in immunosuppressed patients, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 1138-1139.
- 170) Lee AN, Mallory SB: Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant warts, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 595-599.
- 171) Micali G, Nasca MR, Tedeschi A, et al: Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children, *Pediatr Dermatol*, 2000; 17: 315-318.
- 172) 石黒直子: 難治性ウイルス性疣贅に対するcontact immunotherapy (CI)の有効性と治療経過中の細胞性免疫動態, 日皮会誌, 1994; 104: 1009-1018.

CQ21: シメチジンは有効か?

推奨文: 有効性および副作用を考慮するとファーストラインにはなり得ないが、小児に対する治療選択肢の1つとして挙げることができる。

推奨度: C1 (小児例)

解説: H2受容体拮抗薬であるシメチジンは、胃酸分泌抑制作用のほかに免疫賦活作用、抗腫瘍効果を有すると考えられており、単独で真に有効な治療が無い難治性の疣贅や扁平疣贅、時に尖圭コンジローマにも、痛みを伴わない治療として用いられる¹⁷³⁾¹⁷⁴⁾。作用機序には、ヒスタミンはヒト末梢血の単球に対しIL-12産生抑制、IL-10産生促進に働き、Th2へのシフトを促すが、H2受容体拮抗薬であるシメチジンは用量依存性にこれを阻害することから、免疫細胞をTh1へ誘導す

る可能性が推測される¹⁷⁵⁾。非盲検試験、プラセボ対照二重盲検ランダム化試験の有効性評価は一定しないが^{176)~181)}、有効性に差異を生じる要因として患者の年齢が挙げられ、治癒例では16歳以下の小児の割合が多かったと考察されているものが複数ある^{176)179)~181)}。服用期間はいずれも3~4カ月である。しかし、冷凍凝固療法との比較では、年齢に関係なくシメチジン内服の有効性は冷凍凝固療法に劣っている¹⁸²⁾¹⁸³⁾ことから、冷凍凝固療法を拒否する小児難治例などで考慮し得る。ただし、副作用として、小児で1例に下痢、1例に発疹と頭痛がみられたほか¹⁸²⁾、肝機能障害、薬剤相互作用に注意すべきとされている¹⁷³⁾¹⁸⁴⁾。

文献

- 173) 江川清文：ウイルス性疣贅，*MB Derma*, 2007; 127: 103-110.
- 174) Sterling JC, Gibbs S, Hussain SSH, Mustapa M, Handfield-Lones SE: British association of dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.
- 175) Elenkov IJ, Webster E, papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL: Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol*, 1998; 161: 2586-2593.
- 176) Mitsuishi T, Iida K, Kawada S: Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-g expression but not IL-18 expression in lesional skin. *Eur J Dermatol*, 2003; 13: 445-448.
- 177) Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E: Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad dermatol*, 1996; 34: 1005-1007.
- 178) Karabulut AA, Sahin S, Eksioğlu M: Is cimetidine effective for nongenital warts: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*, 1997; 133: 533-534.
- 179) Orlow SJ, Paller A: Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 794-796.
- 180) Fischer G, Rogers M: Cimetidine therapy for warts in children. *J Am Avd Dermatol*, 1997; 37: 289-290.
- 181) Gooptu C, Higgins CR, James MP: Treatment of viral warts with cimetidine: an open-label study. *Clin Dermatol*, 2000; 25: 183-185.
- 182) Bauman C, Francis JS, Vanderhooft S, Sybert VP: Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 271-272.
- 183) Saenz-Santamaria MC, Gilaberte Y: Cimetidine and warts. *Arch Dermatol*, 1997; 133: 530.
- 184) 三石 剛：ウイルス性疣贅の治療—現状と将来の展望—，*日皮会誌*，2006; 116: 2110-2114.

CQ22：インターフェロン局所注入療法は有効か？

推奨文：有効性に関する近年の試験がなく、全身のおよび局所的な副作用を考慮すると積極的に推奨でき

ない。

推奨度：C2

解説：Interferon (IFN) は、ウイルス遺伝子複製抑制、感染細胞のアポトーシス誘導、cytotoxic T細胞やナチュラルキラー細胞の誘導による内因性免疫の賦活のほか、抗腫瘍治療としても利用される。疣贅を対象としたIFNプラセボ対照ランダム化試験について、2012年のシステマティックレビュー¹⁸⁵⁾では、IFN- α で5件、IFN- β で1件、IFN- γ で1件の7試験に加え、カンジダなどの抗原による免疫療法にIFN- α 2b局注を付加し免疫増幅作用の有無を検討したランダム化試験(n=233)¹⁸⁶⁾があるが、有意な効果は認められなかったと結論づけている。有効であったとする試験もあり、IFN- β 局注についてはNiimura¹⁸⁷⁾が、IFN- γ 高用量局注についてはLeeら¹⁸⁸⁾が報告しているが、副作用として、インフルエンザ様症状、一過性の白血球減少、ヘマトクリットの上昇、肝トランスアミナーゼ上昇、投与部位の発赤と痒痒があることを考慮すると、積極的に勧められない。

文献

- 185) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 186) Horn TD, Jofnson AM, Helm RM, Roberson PK: Intraleisional immunotherapy of warts with mumps, *candida*, and *trichopyton* skin test antigen. *Arch dermatol*, 2005; 141: 589-594.
- 187) Niimura M: Application of beta-interferon in virus-induced papillomas. *JID*, 1990; 95 (6 Suppl): 149-515.
- 188) Lee SW, Houh D, Kim HO, Kim CW, Kim TY: Clinical trials of interferon-gamma in treating warts. *Annals Dermatol*, 1990; 2: 77-82.

CQ23：プラセボは有効か？

推奨文：何らかの理由で実薬が使用できない場合などに、プラセボが選択肢に上がる可能性が残る。システマティックレビューによると、コントロールとしたプラセボ群の約23% (5~73%) が治癒している。実薬との効果を比較する目安の数字と言える。

推奨度：C2

解説：Cochrane LibraryのPlacebo interventions for all clinical conditions (review)¹⁸⁹⁾は、疣贅治療におけるプラセボの有効性については言及していない。

Kwokら¹⁹⁰⁾の行った疣贅治療のエビデンスに関するシステマティックレビューでは、77のランダム化比較試験のうち23がプラセボを対象としている。これらの

プール解析によると、プラセボ使用群の治癒率は平均約23% (5~73%) となっている。プラセボ使用群にみられた効果 (一般に「プラセボ効果」と言われるもの) の解釈については、「プラセボ効果」の構造的理解が必要である¹⁹¹⁾。「プラセボ効果」は、生体の本来有する自然治癒傾向と自然変動、暗示効果や期待効果などの患者側要因、医師が患者に対して行う治療説明や治療態度などの医療者側要因や「医師-患者間の信頼関係」といった諸要因の総和として現れる¹⁹²⁾。したがって、治療法の如何によらず“実薬を使用した患者に認められた効果”も、必然的に実薬の真の効果に「プラセボ効果」が加味されたものになる。実薬 (実治療) の真の効果を評価するにあたり、プラセボを対象にする必要のある理由である。

内服、外用や局所注入療法など投与方法の違いも「プラセボ効果」に影響することが分かっている。Cochrane LibraryのTopical treatments for cutaneous warts (Review)の最新版¹⁹³⁾から、疣贅治療におけるプラセボの効果を投与方法別に抽出してみると、外用療法ではサリチル酸群とプラセボ群を比較した時の治癒率に68%対28%や84%対66%等のデータが、局所注入療法ではブレオマイシン群対プラセボ群の18%対42%や94%対73%およびIFN群対プラセボ群の50%対25%や52%対63%と言ったデータがある。内服療法は扱っていないため他にデータを求めると、シメチジン群対プラセボ群の32%対30.7%がある¹⁹⁴⁾。本邦では、上田¹⁹⁵⁾が扁平疣贅に対する各種治療薬の有効率を比較検討した中で、プラセボ (注射) が40%とプラセボ (内服) が33%のデータを示している。自然治癒の多い疣贅においては、プラセボによる効果と純然たる自然治癒との区別は困難であるが、投与方法の如何によらず、プラセボがある程度の効果 (平均治癒率約23%) を示すことが分かる。報告によっては、プラセボは実薬と同等か実薬を凌ぐ治癒率 (ただし統計的有意差は無い) を示している。

文献

- 189) Hrobjartsson A, Gotzssche PC: Placebo interventions for all clinical conditions (review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD003974.
- 190) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 191) 中野重行: プラセボ反応 (効果) の構造的理解, 薬理と治療, 2013; 41: 313-317.
- 192) 中野重行: プラセボ効果 (反応) に関する要因, 薬理

と治療, 2013; 41: 723-728.

- 193) Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; CD001781.
- 194) Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E: Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 1005-1007.
- 195) 上田由紀子: 青年性扁平疣贅の治癒率, 日皮会誌, 1985; 95: 985-993.

CQ24: 暗示療法は有効か?

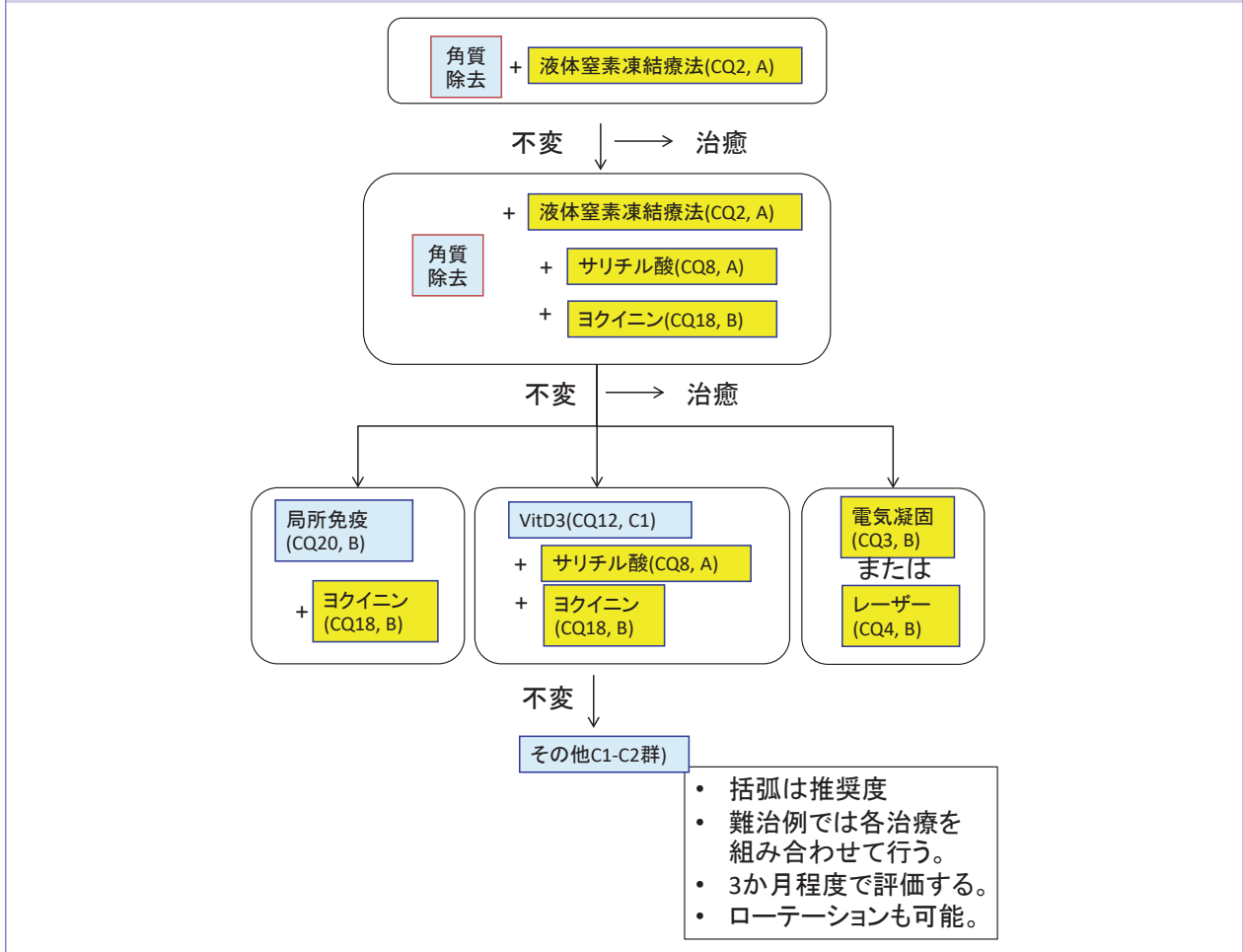
推奨文: 尋常性疣贅治療における暗示療法の効果についての良質なエビデンスは殆ど無いが、古くから「暗示効果」が発揮されたことを窺わせる報告は少なくない。しかし、積極的には推奨できない。

推奨度: C2

解説: トム・ソーヤーの冒険やいば地蔵¹⁹⁶⁾の話を持ち出すまでもなく、疣贅には洋の東西を問わずいろいろな民間伝承的治療がある。長く伝承されて来た理由は、それらの治療に民衆が一定の効果を見出したからに違いなく、その機序の多くは今日「暗示効果」と呼ばれるものに他ならない。

疣贅治療における暗示効果の意義を科学的に検証したものとしては、Spanos NPら¹⁹⁷⁾の行った暗示療法群、サリチル酸外用群、プラセボ群と無治療群間のランダム化比較試験があるが、これによると有意差をもって暗示療法群が他の3群に勝っている。Ewin DMら¹⁹⁸⁾は、若年群 (6~12歳の11例) と年長群 (13~56歳の30例) について暗示療法の有効性を検討し、若年群では1名を残し全員が直接暗示 (direct suggestion in hypnosis: DSIH) のみで治療、年長群では直接暗示が無効な例が6例あり、更に精神分析的治療 (hypnoanalysis) を行って最終的に23例が治癒、と言う結果を報告している。若年の方が暗示療法への反応がよく、全体での治癒率は80%である。Meinekeら¹⁹⁹⁾のデルモパン (X線照射装置) を用いた治療は、皮膚科医等の暗示療法専門医でなくとも可能な方法で、5~12歳の9名の小児に、「これは有効な治療法である」という偽りの説明をした上でデルモパン照射を装った治療 (実際は照射せず) を行い、5名は8週間以内に平均3回の治療で完全寛解、3名は部分寛解、1名は変化なしの結果を得ている。簡単で安価かつ非侵襲性で、本格的な暗示療法と異なり精神科的テクニックも要しない点で、特に小児に試して価値のある治療と結論し、デルモパンの代わりにスイッチを切ったレーザー機器などでも行えることを示唆している。一方、否定的な知見として、Harknessら²⁰⁰⁾が行った、疣贅に対する“遠隔

図1 尋常性疣贅治療アルゴリズム



ヒーリング”の効果を検証したランダム化比較試験の結果がある。41人の6週間治療群と43人のコントロール群について検討したもので、患者当たりの疣贅の平均数や平均サイズに何の効果も及ぼさなかったとしている。いずれにせよ暗示療法に関する良質なエビデンスは殆どなく、英国皮膚科学会の示す疣贅治療ガイドライン²⁰¹⁾の評価も“エビデンス不十分”である。

文献

196) 平松 洋：いぼとり神様・仏様。2006：羽衣出版、静岡。
 197) Spanos NP, Williams V, Gwynn MI: Effects of hypnotic, placebo, and salicylic acid treatments on wart regression, *Psychosom Med*, 1990; 52: 109-114.
 198) Evin DM: Hypnototherapy for warts (verruca vulgaris): 41 consecutive cases with 33 cures, *Am J Clin Hypn*, 1992; 1-10.
 199) Meineke V, Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W: Verrucae vulgares in children: successful simulated x-ray treatment (a suggestion-based therapy), *Dermatology*,

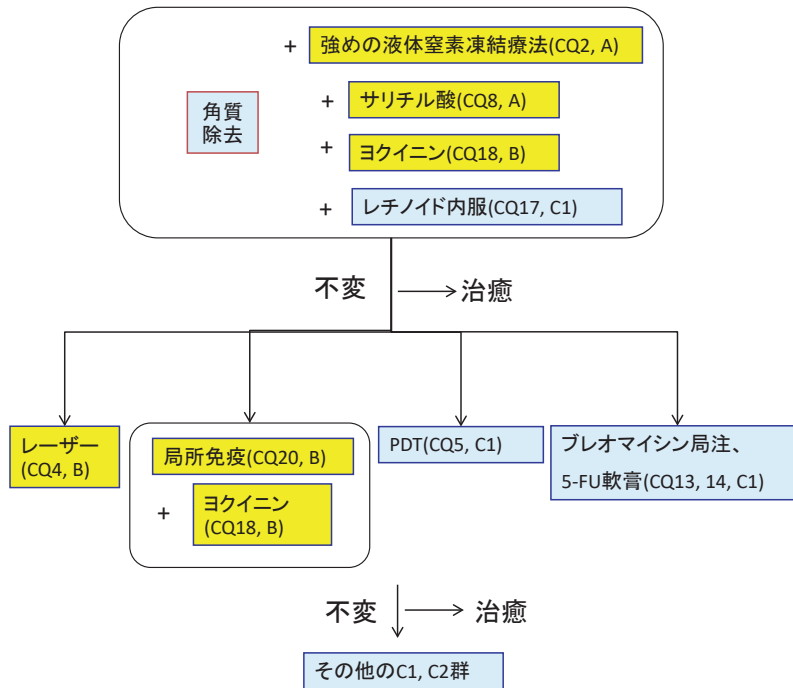
2002; 204: 287-289.

200) Harkness EF, Abbot NC, Ernst E: A randomized trial of distant healing for skin warts, *Am J Med*, 2000; 108: 448-452.
 201) Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 696-712.

12. 疣贅治療アルゴリズム

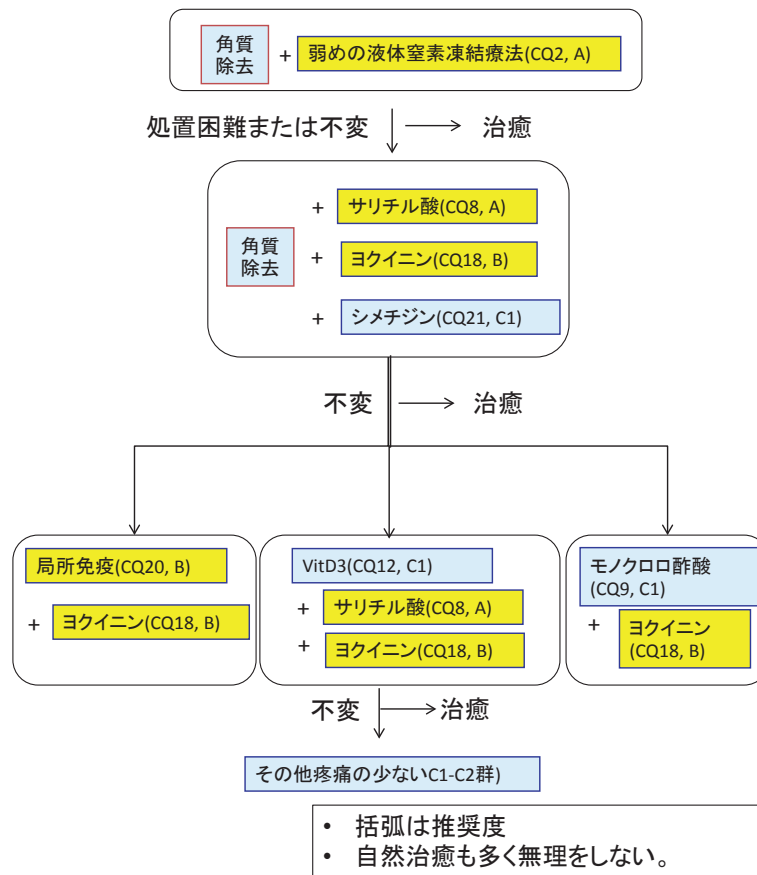
表2に尋常性疣贅治療一覧を、図1に尋常性疣贅治療のアルゴリズムを示した。基本的には疣贅の切削(削り)+冷凍凝固治療から治療を開始し、難治な場合は作用機序を考慮しながら推奨度の高い治療法から実施していく。1つの治療法に長く固執せず、3カ月をめどに治療法を変更していく。時には元の治療に戻る(ローテーション)ことで治療効果が高まる場合もある。参考として各病型のアルゴリズムについても示した。

(参考) 多発性疣贅治療アルゴリズム



- 括弧は推奨度
- 難治例では免疫不全の精査を行う。

(参考) 小児の疣贅治療アルゴリズム



Guideline for the Diagnosis and Treatment of Common Warts 2019

Executive committee of guidelines for the diagnosis and treatment of common warts

Here, we present our first guideline for the diagnosis and treatment of common warts which we, the executive committee convened by the Japanese Dermatological Association, developed to ensure proper diagnosis and treatment of common warts in Japan. For many of typical warts, clinical diagnosis is not so difficult, but sometimes differential diagnosis from seborrheic keratosis, tylosis and clavus is necessary. Though cryotherapy is the most fundamental treatment of common warts, it sometimes refractory to the treatment especially in the planter warts. Many treatments are applied for treating common warts, but there have been no guidelines evaluating these treatments of warts. Herein, this guideline is made to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the diagnosis and management of common warts.