

マルホ皮膚科セミナー

2022年8月8日放送

「第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ③

教育講演8-1 難治性疣贅へのアプローチ」

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 皮膚科
准教授 川瀬 正昭

はじめに

いぼ（ウイルス性疣贅）はヒト乳頭腫ウイルス(human papillomavirus ; HPV)がヒトの皮膚・粘膜上皮に感染して生じる腫瘍の総称です。HPVは健常皮膚に感染しえず、微小外傷を通して初めて皮膚に侵入し、表皮深部に存在する幹細胞に感染すると考えられています。HPVの感染標的が幹細胞の局在部位とされる表皮深部以外に毛隆起部やエックリン汗管の真皮導管部にもあるとの知見が得られています。疣贅は日常診療でよくみられる疾患であり、典型例では臨床所見から診断が容易です。

今日お話しする内容

1. 角質の除去と液体窒素療法
2. 既存の薬剤を用いた治療
3. 特殊療法の活用
4. 外科的治療法

いぼ治療のエビデンス

最近、英国の診療ガイドラインや疣贅治療のシステムティックレビューなど、疣贅治療に関するエビデンスは蓄積されつつあります。我が国でのガイドライン作成のため、作定委員を中心に討議を重ね尋常性疣贅診療ガイドライン第1版として2019年度版が出されました。しかしながら絶対的な治療法がなく、また治療法の多くは保険適応がありません。治療方針として、一つの治療法に固執せず3ヶ月毎に治療効果を評

- 絶対的な治療法がない。
- また治療法の多くは保険適用がない。

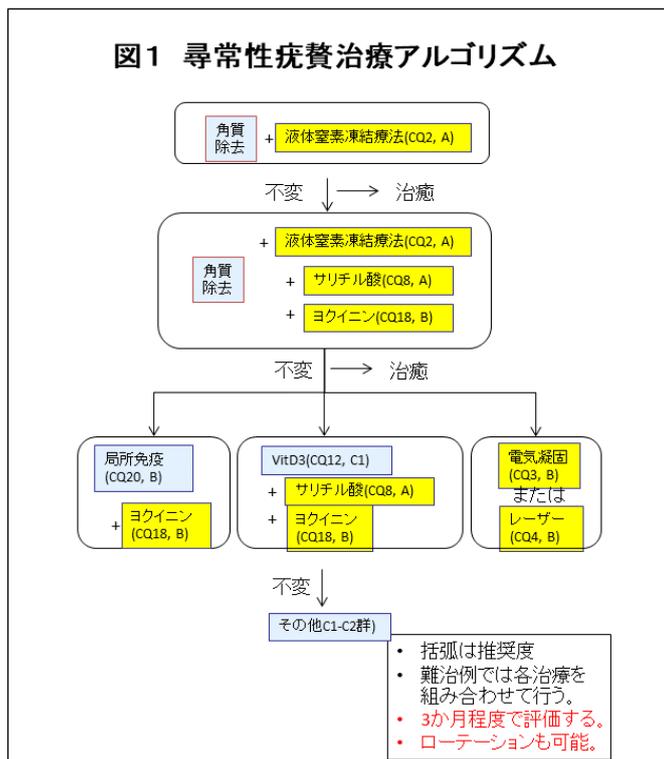
尋常性疣贅診療ガイドライン2019(第1版)
渡辺大輔, 五十嵐敦之, 江川清文, 門野岳史,
川瀬正昭, 小林里実, 清水晶, 須賀康,
鶴田大輔, 中西元, 三石剛
日皮会誌: 129(6)1265-1292, 2019

併し、随時次の治療法の選択肢を示し変更するローテーション治療をお勧めします。

ガイドラインのエビデンスでは液体窒素、サリチル酸外用は推奨度 A、電気凝固、レーザーは推奨度 B 以外ほとんど C1 レベルです。ただ漫然と液体窒素を続けるだけでは治らないので、外来にて行える筆者が種々試みて有用と考えた治療法を主に示していきます。

角質の除去と液体窒素療法

尋常性疣贅診療ガイドラインにおいて尋常性疣贅治療のアルゴリズムが示されています。『基本的には疣贅の切削（削り）と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。』となっています。尋常性疣贅は角質の増生があり硬く隆起している場合が多いので、忙しい外来で多発しているいぼを外来でいちいち削っていくのは面倒ですが、いぼは表皮に病変があるため厚い角質があると冷凍凝固治療を行ってももしかすると液体窒素自体がいぼに届かず実際治療になっていない可能性があり、通常痛みを感じるくらいまで冷凍凝固治療は行います。いぼが多発しているときや大きいときは胼胝の削り処置で使われているゾーリンゲン ペディーを使い、細かいところはメス No.15 で行います。角質を削ったことにより角質が薄くなると液体窒素を同じように綿棒であっても噴霧しても効果があがるようになります。いぼを削ると出血をしやすいためあらかじめ言うておく必要があります。刃は毎回交換しますが、器具もいくつか用意できれば血がついて毎回消毒する手間を省くことができます。



外用剤を用いた密封治療 (ODT)

次に既存の外用剤を用いた密封治療（以下 ODT と略します）をします。これは適応外使用です。

次に外来において行える手立てとしては①活性型ビタミン D3 軟膏（適応は尋常性乾癬）ODT・20%サリチル酸ワセリン絆創膏連結療法、②ビダラビン軟膏（適応はヘルペス）、③イミキモド5%の外用（適応は尖圭コンジローマ）の既存の薬剤を用いた ODT 治療があげられます。これらは難治の時だけでなく、こどものために痛くない治療としても行っています。

① 活性型ビタミンD3軟膏 ODT-50%サリチル酸ワセリン絆創膏(スピール膏 M®)連結療法

ビタミンD3外用剤の生理作用としては、表皮細胞の分化誘導作用や過増殖抑制作用、炎症性細胞抑制作用、アポトーシス誘導作用や腫瘍細胞の増殖抑制作用があります。江川らがさまざまな治療法に抵抗性であった難治性疣贅患者の数例に活性型ビタミンD3軟膏外用を試みたところ極めて有用でありました。方法としては1日2回絆創膏のパッドの部分に軟膏をつけて毎日ODTを行います。足底だと絆創膏がずれることがあり、テープでさらに絆創膏の固定が必要な場合が多いです。周囲の正常皮膚まで皮膚の落屑が著明になることが多いです。1-2週間毎に観察して、鱗屑と疣贅の削りを行います。1か月くらいから効果が出始め、3か月くらいまで続きます。また単剤だけでなく活性型ビタミンD3外用と50%サリチル酸絆創膏の連結療法を行っています。重層のやり方もありますがずれやすいので、週1回来院の場合は活性型ビタミンD軟膏を4日間ODTした後、50%サリチル酸絆創膏を3日間連続貼付しています。

② ビダラビン軟膏

ビダラビンは宿主細胞由来のチミンキナーゼにより活性型 Ara-ArP となります。それがウイルスのDNA依存DNAポリメラーゼを選択的に阻害し、DNAウイルスの増殖を抑制すると考えられています。方法としては1日2回絆創膏のパッドの部分に軟膏をつけて連日ODTを行います。疣贅が湿潤した感じになります。

③ イミキモド5%の外用

サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用やNK細胞活性の増強などによるウイルス感染細胞障害作用があります。絆創膏の綿部分につけ、疣贅にあて作用させます。

特殊療法

3番目に特殊療法(試薬から作っているものの活用)、これも保険適応外です。

特殊療法には①モノクロロ酢酸塗布、②グルタルアルデヒド塗布、③squaric acid dibtylester(SADBE)療法、④フェノール塗布などがあります。

特殊療法を行う場合は病院においては倫理委員会に申請します。方法、効果、起こりうることの説明とご本人の同意をとって使用することが必要です。これらのうち②グルタルアルデヒドに関しては、グルタルアルデヒドが成分の消毒剤のステリハイドを使うことが多いため、その箱の裏には『人体に使用しないこと』と書かれておりガイドライン策定の委員の先生の一部より指摘がありました。しかしながら特殊療法は、すべて試薬から作られており、やはり添付にも『研究以外の目的で購入・使用されることを防止するため、ご使用者様・ご使用目的を確認の上販売させていただいております』があり、人体に使用できないことになっています。グルタルアルデヒドは試薬でも存在しているので同列であると考えます。特殊療法は日本でも以前から使われており、海外においては①モノクロロ酢

酸塗布、②グルタルアルデヒドに関してはいぼの治療薬として販売されています。今回はこの2種類につき解説します。

① モノクロロ酢酸塗布

試薬は和光純薬工業のモノクロロ酢酸 15g を精製水 5ml で溶解しほぼ飽和状態になったものを使用します。外来にて綿の少ない綿棒で局所に2回塗布し乾いたら帰宅します。痛みが出かたは個人差がありますが、3回塗ると次の日から痛みが出やすいので、あらかじめ痛み止めを処方しておく場合もあります。塗布後、血疱やびらんになることもあります。1~2週間ごとに治療を施行します。

② 20%グルタルアルデヒド塗布

20%グルタルアルデヒド(ステリハイド®)あるいは試薬を用います。家にて綿棒に含ませた20%グルタルアルデヒド液を1日10回以上塗布して乾かす、を繰り返していただくようにしています。色は褐色調を呈するので濃さや硬さでうまく塗れているかも確認できます。外来にて1~2週ごとに観察し、褐色の部分进行を削ります。2~3か月が治療効果判定の目安です。入れる容器は自立型スクリュウキャップチューブにしています。グルタルアルデヒド液は第1に表皮細胞の凝固作用と抗微生物作用を期待して治療に用いますが、塗布3週目を超えたあたりから感作物質としての性質も併せ持つてくるので、SADBE療法の接触免疫療法的効果を期待できます。気を付ける点は、塗布する際は換気をきちんとすること、塗布して亀裂ができてしみるようになると潰瘍化しやすくなるのでしみる場所は塗布を中止することです。

外科的治療法

4番目の外科的治療法は保険適応です。通常いぼは自然消退もあるので傷をつける方法は避けますが、難治の場合に治癒に持っていくのを早めるために十数年前から活用しています。切除したものを病理に提出し皮膚、皮下腫瘍切除術(露出部)で請求します。

① いぼ剥ぎ法

いぼ剥ぎ法は江川清文先生が考案した外科的疣贅治療法で、局所麻酔下に眼科用曲剪刀を用いて疣贅組織を剥ぎ採っていく方法です。外科的疣贅治療法のひとつといっても単なる外科切除と違うのは、過不足なくいぼの組織のある表皮部分を除去し、真皮を傷つけない限りは痕を残さない方法です。普通の切除であれば傷も大きくなり痕になります。いぼ剥ぎ法も他の治療法と同様再発することがあることは事前にきちんと説明します。適応病型は①足底疣贅、②ミルメシアには特に適応があります。①足底疣贅はいぼ剥ぎ法でとってみればわかりますが、いぼはかなりしっかりとした大きさがあります。②ミルメシアは足底で痛みがあるときに適応になります。

いぼ剥ぎ後、潰瘍底の出血を電気凝固にて止血すると同時に、残存があれば焼灼します。止血されていることをしっかり確認します。潰瘍底にアルギン酸塩綿を詰め、白糖・ポビドンヨード配合軟膏を創部に塗布し、圧迫気味にガーゼを当て終了します。切除したいぼ組織は病理組織として提出し疣贅であることを確認します。術後フォローとして、滲出がなくなったら補助療法として前述の既存の外用剤を用いた ODT 治療をバンドエイドでしています。外来時に潰瘍辺縁を削り、液体窒素を行っています。いぼの残存を確認するためダーモスコープで点状出血があるかをみます。大きさが 2 cm より大きい場合は全部をやらずに一部のみにいぼ剥ぎを行っています。多発しているときはまず 1 個をだけをいぼ剥ぎするようにしています。理由は生検を行うと自然消退する現象を起こすことがあるためです。また大きさが 2 cm を超えると上皮化までの時間がかかります。

② 外科的切除

大きい疣贅が治療により段々小さくなくても治りきらない長期化している症例で、大きさは 5 mm 以内のものに外科的切除を活用します。表皮幹細胞について従来考えられた基底層よりさらに深部の毛隆起部やエックリン汗管の真皮導管部に局在する可能性が強くなっているため、そこを除去する外科的切除は治る可能性があります。

おわりに

今回はレーザー（炭酸ガスレーザー、色素レーザー、YAG レーザーなど）も有効ではあるが器械がないとできないので言及しませんでした。免疫不全が基礎にあったり、ステロイドや免疫抑制剤の内服があると、非常に疣贅は難治になりやすく、さらに治療法が制限されます。