

マルホ皮膚科セミナー

2021年9月27日放送

「第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ②

教育講演3-1 ガイドラインに基づく尋常性疣贅診療」

愛知医科大学 皮膚科
教授 渡辺 大輔

はじめに

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す。そのうち、皮膚科領域で扱うものの多くは尋常性疣贅を中心とした皮膚の疣贅です。疣贅の典型例では臨床的診断は必ずしも難しくはありません。しかし、時に脂漏性角化症や鶏眼、胼胝などとの鑑別が問題となります。また、治療の基本は液体窒素凍結療法ですが、足底の難治性疣贅など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で選択されることが多いです。今回は2019年に日本皮膚科学会から公開された「尋常性疣贅診療ガイドライン2019(第1版)」の解説を交え、尋常性疣贅の診断、治療について紹介いたします。

疣贅の定義・分類

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)に大別されます。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ます。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ます。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ます。本ガイドラインではこのような疣贅を対象としており、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

外としていま
す。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
外しています
(表 1)。

HPV とは

HPV はパ
ピローマウイ
ルス科に属す
るウイルスで

直径約 50~55 nm、正 20 面体の球状構造を呈し、内部に約 8,000 塩基対の環状 2 本鎖 DNA を持ちます。皮膚や粘膜の上皮細胞のみを感染標的とし、現在 220 種類以上の遺伝子型が知られています。

診断及び検査

疣贅は視診にて典型例はほぼ診断が可能ですが、診断のための検査としてダーモスコピー検査、病理組織学的検査、免疫組織学的検査、HPV 遺伝子型同定検査などがあります。

このうちダーモスコピーは、疣贅の臨床症状を観察するとき診断として有力な手がかりとなります。疣贅のダーモスコピー像では血管構造は dotted vessels を呈し、配列は均一または不均一で出血、黒色小点、紅色小点がみられます (図 1)。また、白色角化性の環状構造も特徴的な所見です。ダーモスコピーは診断だけでなく、治療経過中で病変の残存を確認するためにも活用できます。

表 1 疣贅の分類

		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	典型例	表面粗造な頸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。ず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	青年期の顔面、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に生じることが多い。	HPV60		
	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	扁平疣贅様皮疹や癬風様皮疹が多発する。日光露光部位は発疹する。	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		
	伝染性軟属腫	小児にみられる中心顕窩を伴う小結節。	molluscum contagiosum virus		
	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	有性の柔らかな結節。頸部、腋窩などに生じる。摩擦、紫外線、加齢が原因。	関連なし		

日皮会誌：129 (6), 1265-1292, 2019 (令和 1) ● 1265



図 1 疣贅のダーモスコピー像

- 乳頭頂部での点状出血塊



疣贅の治療について

疣贅の治療には、HPV に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ります。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、多岐にわたります。多数の治療法の中から、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りますが、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ります。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りません。疣贅では病型の違い、数や大きさ、また発症部位の違い、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しますが、幾つかを併用することも多いです。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す。以下に代表的、また当施設でよく行う治療法について紹介します（表2）。

表2 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、パルス染料レーザー、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・トリクロロ酢酸外用	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。
	グルタールアルデヒド外用	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。
	フェノール外用	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%と治癒率には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、信頼度は高くない）。
	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。
免疫学的治療法	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。痒みや尋麻疹の発現に注意する。
	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。密封療法での有効性もあり。
	シメチジン内服	C1	CQ21 特に成人より小児に有効あり。液体窒素凍結療法を拒否する小児に使用する。
その他	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。
	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。



液体窒素凍結療法

推奨度はAで、疣贅に十分な強さによる液体窒素凍結療法を行うことが推奨されます。凍結の強度は部位や病型により調節します。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すが、疣贅に対する有効性は 0~69%と大きな差異があり、凍結時間については十分な凍結施術群でより高い消失率が認められます。治療間隔は 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と、やや劣るため 3 週を超えないよう推奨する報告があります。英国のガイドラインには、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 秒維持、それを 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ます。

サリチル酸外用

推奨度は A です。サリチル酸外用の作用機序としては角層の剥離に加え、疣贅に対する免疫賦活化作用もあるとされています。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ます。製剤については、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ますが、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です。副作用については化学熱傷などの報告や、周囲の皮膚に対する刺激も生じることから注意を要します。

イミキモド外用

推奨度は C です。イミダゾキノリン誘導体で、TRL7、8 を介して IFN などのサイトカイン産生を促進し、CTL 活性を誘導します。尖圭コンジローマに対してのみ保険適応があります。

活性型ビタミン D3 外用

推奨度は C1 です。表皮角化細胞に対する増殖抑制作用や、細胞周期調節作用、分化誘導作用、アポトーシス誘導作用を持ちます。保険適応はありません。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とされています。

接触免疫療法(局所免疫療法)

推奨度は B です。dinitrochlorobenzene(DNCB)、diphenyl- cyclopropanone(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 つとして挙げられています。副作用は紅斑、搔痒、またわずかながら自家感作性皮膚炎、広範囲の蕁麻疹がみられますが、副作用の対処は十分に可能であり、医療安全面でも問題はありませぬ。

ヨクイニンエキス内服

推奨度はBです。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します。薬理作用としてNK細胞やCTLによる細胞障害性作用の増強作用や、単球・マクロファージ系細胞からのインターロイキンI産生増強を介して抗体産生を促すことにより抗ウイルス作用を発現することが知られています。

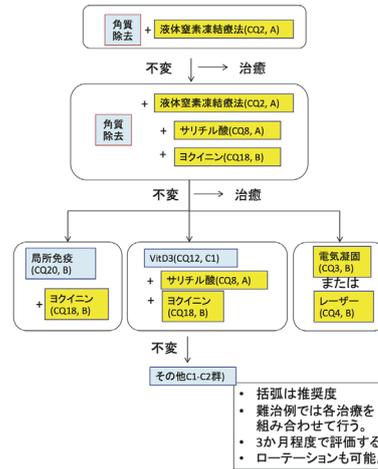
レチノイド内服

推奨度はC1です。角化抑制、表皮細胞増殖抑制作用に加え、免疫系の活性化作用も有します。口唇炎、落屑や皮膚の菲薄化の副作用があり、また催奇性に注意が必要です。保険適用はありません。

疣贅治療アルゴリズム

疣贅の治療は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きます。1つの治療法に長く固執せず、3カ月をめぐり治療法を変更していきます。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ります(図2~4)。

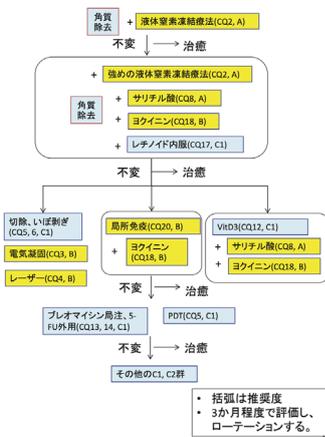
図2 尋常性疣贅治療アルゴリズム



日皮会誌：129 (6), 1265-1292, 2019 (令和1) ● 1265



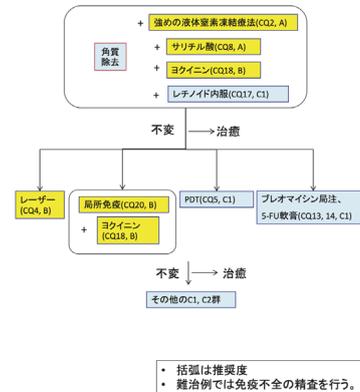
図3 足底疣贅治療アルゴリズム



日皮会誌：129 (6), 1265-1292, 2019 (令和1) ● 1265



図4 多発性疣贅治療アルゴリズム



日皮会誌：129 (6), 1265-1292, 2019 (令和1) ● 1265



治癒判定

疣贅の消失は肉眼的所見に加え、ダーモスコピーで皮紋の正常化や血管構造の消失、点状出血点の消失を確認します。HPVは基底細胞に感染しているため、消失したようにみえても再発してくることも多いです。そのため、数カ月の経過観察期間をおくか、患者に再発の徴候があればすぐに再診する旨を説明しておくことが望ましいです。

おわりに

本ガイドラインに示したように、疣贅の治療法には様々なものが存在しますが、エビデンスの高い治療は少なく、また確実に治癒させることのできる治療法はありません。そのため大切なのは1つの治療法を漫然と行わずに、ガイドラインに示した治療を試しながら、個々の患者にとってのベストの治療をしていくことです。新規治療法の治験も計画されており、今後もガイドラインの改訂を適宜進めていく予定です。