

総 説

爪真菌症：疫学，診断，治療の最近の進歩

比留間 政太郎

順天堂大学医学部付属練馬病院 皮膚・アレルギー科

要 旨

爪真菌症の疫学，診断，治療の最近の進歩についてまとめた。疫学については，発症リスク因子の研究が行われ，患者の全身状態，爪の形，爪周囲の血行，爪の伸長度，原因菌などの解析結果が報告された。爪真菌症の診断については，採取された爪サンプル自体の質が大きく結果を左右することが再確認され，KOH法，培養法に加えて，分子生物学的手法が導入された。治療面においては，1. 再発の防止，2. 爪真菌症のハイリスク患者の同定，3. 新しい治療の試み（新薬の開発，投与方法・投与量の改良，併用療法の検討）などがあげられる。併用療法については，Nail lacquer法との組み合わせが期待される。正確な診断，早期発見と早期治療法について，日々新たな研究が行われている。

Key words: 爪真菌症 (onychomycosis)，診断 (diagnosis)，治療 (treatment)，疫学 (epidemiology)，Nail lacquer法 (Nail lacquer)

1 はじめに

1990年からの新規経口抗真菌薬，フルコナゾール，イトラコナゾール，テルピナフィンが登場し，爪真菌症の研究は著しい進歩を遂げた¹⁾。それまで治療が困難であった爪真菌症が治癒するようになったのである。特に爪真菌症がフルコナゾールの週1回投与で有効と報告されてからは，さらに世界的に注目を集め，イトラコナゾールのパルス療法，テルピナフィンの短期療法などの投与方法が考案された²⁾。さらに今日，新薬の登場も期待されている³⁾。このような状況の中で，爪の異常を訴える患者が病院を多数受診するようになっている。

一方，治療の進歩に比べ，爪真菌症の診断については，未だ不十分な点が残されており，今後の進歩が望まれる。この総説では，爪真菌症について，2000年以後に報告された論文を中心にわれわれが行ってきた仕事も加えて簡単にまとめる。

2. 爪真菌症の疫学

2.1. 足白癬，爪白癬の頻度：過去10年間に亘って，世界各国で足白癬，爪白癬の疫学調査が行われてきた⁴⁾。国によってその頻度は差がみられたが，足白癬の罹患率は約20%で，その半数が爪白癬であった。患者は，ともに男(1.5倍)に多く，40歳代より加齢と共にその罹患率が増加した。これらの結果は，主訴として病院を訪れた患者の調査でなく，任意に足を診察して明らかにされたものである。いわば潜在的な患者といえる。

2.2. 潜在的足白癬の実態：われわれは，病院を足白癬以外の主訴で来院した患者の足の診察を行った⁵⁾。足白癬と診断されたものは，25%であり，そのうち59%で爪白癬を合併していた。潜在的足白癬の特徴は，症状スコワーは低かったが，重症度分類では高かった。患者背景では，加齢，水虫罹患歴あり，足の形(趾間が閉じている)，成人病の合併あり，革靴の使用有りなどの場合，KOH検査が陽性になる傾向がみられた。爪白癬の原因は，殆どが足白癬であるため，足白癬の研究は大切である。足白癬の重症度基準は，定まったものは無いが，野口らは，足白癬を病期として早期(趾間の落屑，土踏まずの小水疱)，中期(趾間の浸軟，軽度の角化)，晚期(中等度以上の角化，爪白癬の合併)の3段階，病変の広がりとして，限局(片側の趾間または土踏まずの一部)，中間(片側の足のみ)，広範囲(両足)の3段階に分類し，組み合わせて6段階に分類している(Table 1)⁶⁾。1, 2までは外用で十分，3, 4は短期の経口剤の併用，5, 6では，十分な経口剤の併用が望ましいと指摘している。今後，足白癬の予防，受診率の向上，足白癬のcontrolの方法などを検討する必要がある。

2.3. 爪白癬罹患のリスク因子：足白癬，爪白癬罹患は，遺伝的素因および後天的要因が関与していると考えられ，これらの因子を明らかにする必要がある。これらの因子として，年齢，性別に加えて，心・血管疾患，糖尿病，スポーツ歴，骨関節疾患などが報告された⁷⁾。また，欧州において2,486名を対象に行われた調査では，爪白癬の有病率は11.1%であり，そのうち癌患者，足白癬患者，および子供が爪白癬を有する患者のオッズ比は3を超えており，これらは爪白癬の危険因子であることが示された⁸⁾。今後この様なリスク因子の研究により爪真菌

別刷請求先：比留間政太郎

〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-1-10

順天堂大学医学部付属練馬病院

皮膚・アレルギー科

Table 1. Severity score of tinea pedis

| Stage | Extent of lesion | | |
|--------------|------------------|----------|-------------|
| | Localized | Moderate | Wide spread |
| Early | 1 | 2 | 3 |
| Intermediate | 2 | 3 | 4 |
| Late | 4 | 5 | 6 |

症の発症因子, 治療抵抗性 (患者の全身状態の把握, 爪の形, 爪部分への血行, 爪の伸長度, 原因菌など) の解析が進められると考えられる。

3. 爪真菌症の診断

3.1. 爪真菌症の診断: 爪真菌症の治療成績が向上したため, 本症の正確な診断の重要性が再確認されている。検査法は, 真菌学的検討 (KOH法, 培養法), 蛍光法, PAS染色, 共焦点顕微鏡法, 分子生物学的手法など様々な方法が報告されている⁹⁾。真菌学的検査法には, 結果において施設間のばらつきがあることは事実であるが, 現在のゴールドスタンダードは, なお KOH 法, 培養検査法である。

3.2. 病爪からの検体の採取法: 爪真菌症の診断においては, いくつかの検査法があるものの, 採取された爪サンプル自体の質が大きく結果を左右する¹⁰⁾。検体は菌の viability の高いと考えられる部位, 即ち, 出来るだけ健全部に近い部位から採取するのが理想である。爪サンプルの採取については, 1. 病爪をメスや curette で削り取ったもの (scrapping) や, ニッパーで切り込んだもの (clipping) から培養を試みても, 菌が生えずに失敗することが多い。われわれは, 病爪を出来る限り大量に削り取り, 鏡検, 培養を行ったが, 鏡検で, 100%菌陽性であったが, 培養成功率は, 20-30%であった。鏡検陽性のみで良ければ, 菌の証明は容易であるが, 培養陽性を得るためには, さらに検討が必要である。一方, 病爪と健全部の境界部より, ドリル法 (drilling) により検体を採取した場合の培養成功率は高いことが報告されている¹¹⁾。ただ日常診療に適した簡便なサンプル採取法とはやや言いがたい。

最近の報告では, 分子生物学的手法を用いれば切り込んだ爪 (clipping) からであっても80%以上の高い特異性をもって診断がおこなえることが示されており, 今後の臨床応用への行方が注目される¹²⁾。

分離された菌については, 治療に反応の悪い患者群からの原因菌について, イトラコナゾール, ケトコナゾールおよびテルビナフィンの抗真菌活性を測定したところ, 一部に最小発育阻止濃度 (MIC) の上昇があり耐性株が出現した可能性も否定できなかったが, 臨床効果と *in vitro* の治療抵抗性との間に関連は認められなかった。従って治療抵抗性には多要素が関与しているものと推測されている¹³⁾。

3.3. 爪真菌症の原因菌, 病型分類, 重症度分類: 爪真菌症の主要原因菌は白癬菌である。但し, 手の爪では, 時に酵母 (*Candida*) も病変を起こしうる。また, 若干の糸状菌 (他の菌 *Aspergillus* 属, *Acremonium* 属, *Fusarium* 属, *Scopulariopsis* 属, *Scytalidium* 属, その他) もまれに原因菌と成りうる。これまで非白癬菌性爪真菌症はまれなものと考えられてきたが, 最近の報告をみると, 多数例から精力的に培養が行われ, 約10%で存在することが明らかにされている¹⁴⁾。1. 病爪が1個である, 2. 指爪である, 3. 足白癬の病歴がない, 4. テルビナフィンやイトラコナゾールによる治療に反応しないなどの場合は, 非白癬菌性爪真菌症を疑う必要がある。今後, DNA 診断も含めて, さらに検討が必要である。

病型分類については, 白癬菌は普通 distal and lateral subungual onychomycosis (DLSO) の病型を呈し, 最終的には, total dystrophic onychomycosis (TDO) へと進展する。*Candida* 感染の場合は, 近位側より始まり (proximal subungual onychomycosis, PSO), 多くの場合爪囲炎を伴う。希な病型として足爪における *T. mentagrophytes* による superficial white onychomycosis (SWO) があるといわれる。この病型分類は, さらに細分化されつつある¹⁵⁾。また, 爪白癬の90%を占めるDLSOは, 爪甲の遠位部より菌が侵入し病変を形成すると考える病型であるが, 爪甲の伸長に逆らって, 菌が侵入すると考えるのはやや奇異な印象を受ける (私見)。

爪真菌症の重症度分類は, 治療が進歩した現在極めて重要である。Sergeev は, Scoring index for onychomycosis (SCIO) を提唱した。これは, 病型, 病爪の深さ, 厚さなどの臨床因子と爪の伸長速度をもとに重症度をスコア化したものである。1~30点まで分類することができ, 各スコアに該当する治療ガイドラインが提案されている¹⁶⁾。この評価基準は治療法の選択に役立ち, 治療期間の決定の目安となり, 治療の評価を正しく行うことに役立つ。今後より良い基準が作られることが望ましい。

4. 爪真菌症の治療

4.1. 爪真菌症の内服療法: 治療面においては, イトラコナゾールのパルス療法やテルビナフィンの短期療法の高い臨床効果が報告され, 満足すべき結果が得られてい

Table 2. Evaluation of onychomycosis treatment results according to patient background

| | |
|------------------------------|--------------|
| Sex | $p = 0.4127$ |
| Occupation | $p = 0.6687$ |
| Age | $p = 0.0721$ |
| Duration of disease | $p = 0.0491$ |
| Site of lesion (toe, finger) | $p = 0.6771$ |
| Types (DLSO, SWO, PSO) | $p = 0.6899$ |
| Severity of thickening | $p = 0.0005$ |
| Number of affected nails | $p = 0.0073$ |
| Turbidity | $p = 0.4174$ |
| Pathogen | $p = 0.4627$ |
| Underlying disease | $p = 0.0749$ |

Table 3. Results of nail lacquer in the treatment of onychomycosis

| Authors | Disease | Nail lacquer | Frequency | Cure rate |
|--|------------|---------------|--------------|-----------|
| Lauharanta ²³⁾ (1992) | T. unguium | 2% amorolfine | Once a week | 12% |
| | | 5% amorolfine | Once a week | 38% |
| Reinei and Clarke ²⁴⁾ (1992) | T. unguium | 5% amorolfine | Once a week | 46% |
| | | 5% amorolfine | Twice a week | 52% |
| Gupta and Joseph (2000) | T. unguium | 8% ciclopirox | Once a day | 9% |
| | | control | Once a day | 1% |

Table 4. Results of nail lacquer and oral antifungals in the treatment of onychomycosis

| Authors | Disease | Oral antifungals | Amorolfine lacquer | Cure rate |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|
| Baran ²⁵⁾ (2000) | Severe toenail onychomycosis | TBF 250mg/d for 12 Ws | No | 38% |
| | | TBF 250mg/d for 6 Ws | 1/W for 15 Ms | 44% |
| | | TBF 250mg/d for 12 Ws | 1/W for 15 Ms | 72% |
| Lecha ²⁶⁾ (2001) | Severe toenail onychomycosis | ITZ 200mg/d for 12 Ws | No | 69% |
| | | ITZ 200mg/d for 6 Ws | 1/W for 6 Ms | 84% |
| | | ITZ 200mg/d for 12 Ws | 1/W for 6 Ms | 94% |
| Rigopoulos ²⁷⁾ (2003) | Candida fingernail onychomycosis | ITZ400mg 2 pulses | 1/W for 6 Ms | 93% |
| | | ITZ400mg 3 pulses | No | 81% |

Table 5. Summary of treatment decision guide for onychomycosis

| Criteria | Topical | Oral | Combination | Nail removal |
|--|---------|------|-------------|--------------|
| 1. Involvement < 50% nail plate | ○ | | | |
| 2. Minimum number of nails involved | ○ | | | |
| 3. Unable to swallow pills | ○ | | | |
| 4. No melanonychia | ○ | | | |
| 5. Drug interaction/allergy | ○ | | | |
| 6. Causative fungi known | ○ | ○ | ○ | |
| 7. >50% nail involvement | | ○ | ○ | |
| 8. Matrix area involvement | | ○ | ○ | |
| 9. Topical drug penetration suboptimal | | ○ | ○# | ○ |

#: After nail removal

る。現在の治療改善のポイントは、1. 再発の防止、2. 爪真菌症のハイリスク患者の同定（治療に反応の悪い患者群や再発し易い患者群の特徴）、3. 新しい治療の試み（新薬の開発、投与方法・投与量の改良、併用療法の検討）などがあげられる¹⁷⁻¹⁹⁾。

投与方法・投与量の改良については、2002年、わが国でもイトラコナゾールの400mgパルス療法が日常診療で行えるようになり、われわれの施設でも、1年間の観察で、72%の治癒を確認し、改善以上が87%であった²⁰⁾。また、200mgパルス療法において、治療結果に及ぼす患者背景では、年齢、罹病期間、病爪の厚さ、病爪の数が増えるに連れて、無効になる傾向がみられた（Table 2）²¹⁾。一方、テルビナフィンにおいてもパルス療法は可能であるという報告が数編報告されており、われわれも試みた。投与方法は、テルビナフィン500mg/日、1週間内服、3週間休薬を、3～4回繰り返すというもので、77%の治癒、改善以上93%の結果が得られた²²⁾。

4. 2. 爪真菌症の外用療法（Nail lacquer法）: 新しい治療の試みとしては、併用療法の検討である。現在までに試みられている併用療法は、1. 経口剤+経口剤、2. Nail lacquer+経口剤、3. 外科・化学的除去+Nail lacquer、4. 外科・化学的除去+経口剤などである。中でも最も注目されるのが、5% amorolfineによるNail lacquer法である。本療法の単独療法では、治癒率が38～52%であり（Table 3）^{23, 24)}、イトラコナゾールまたはテルビナフィンとの併用で、72～94%という高い治癒率が得られている（Table 4）²⁵⁻²⁷⁾。

一方、爪白癬には自然治癒例がまれに観察される。われわれは、爪白癬をテルビナフィン・クリームの単純塗布のみで1年間以上経過をみた54症例で、16例（29.6%）で治癒を確認した²⁸⁾。爪のケアと単純塗布のみで、軽症例は治癒する可能性がある。爪のケア法については、極めて重要である。爪病変は患者にとって想像以上のQOL低下をもたらすので、ほとんどの患者は変形した爪を治そうと、爪切りなどで削っている。その

ため爪甲の破壊や爪甲下角質増殖を自分で削り爪甲剥離を呈する。従ってこの患者の爪削りを止めさせて、爪周囲、趾間、左右足底全体に抗真菌薬を1週間まじめに外用させるだけで、爪は少し改善するのである。爪の正常な伸長を観察することが、治療の基本である。

2005年欧州皮膚科学会では、爪真菌症の治療ガイドラインを発表しており、Nail lacquer法による外用療法が重視されている (Table 5)²⁹⁾。

5. 爪真菌症の今後の展望

今後は再感染、再発の防止、ハイリスク患者の同定、新しい治療の試みなどが課題である。治癒率の向上、再発防止などを目的として、経口・外用療法や外科的療法などの併用療法を行うことにより、爪真菌症の治療がより効率よく行える可能性がある。また、慢性白癬により免疫寛容が成立している症例であっても、抗真菌薬治療によりトリコフィチン反応が正常化し、免疫能が回復する可能性があることが報告³⁰⁾されており、爪真菌症においても免疫賦活療法の可能性もありうるかもしれない。

日常診療において医師が悩む問題として、1. 高齢者に対する治療法、2. 確実な診断法、3. 有効な外用治療の開発などが挙げられる。こうした問題を解決し、正確な診断、早期発見と早期治療、および病態の正しい把握を行ってゆくために、日々新たな研究が行われている。

文 献

- 1) Elewski BE: Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* **11**: 415-429, 1998.
- 2) Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM: Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* **150**: 537-544, 2004.
- 3) Gupta AK, Tomas E: New antifungal agents. *Dermatol Clin* **21**: 565-576, 2003.
- 4) Haneke E: Achilles foot-screening project: background, objectives and design. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **12**: S2-5, 1999.
- 5) Ogasawara Y, Hiruma M, Muto M, Ogawa H: Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatological patients from Tokyo. *Mycoses* **46**: 114-119, 2003.
- 6) Noguchi H, Hiruma M, Kawada A, Ishibashi A, Kono S: Tinea pedis in members of the Japanese Self-defence Forces: relationships of its prevalence and its severity with length of military service and width of interdigital spaces. *Mycoses* **38**: 494-499, 1995.
- 7) Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, Cooper EA, Konnikov N, Albreski D, MacDonald P, Harris KA: The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **14**: 466-469, 2000.
- 8) Sigurgeirsson B, Steingrimsdottir O: Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **18**: 48-51, 2004.
- 9) Feuilhade de Chauvin M: New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **19**: 20-24, 2005.
- 10) Daniel CR 3rd, Elewski BE: The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol* **136**: 1162-1164, 2000.
- 11) Mochizuki T, Kawasaki M, Tanabe H, Ishizaki M: A nail drilling method suitable for the diagnosis of onychomycosis. *J Dermatol* **32**: 108-113, 2005.
- 12) Menotti J, Machouart M, Benderdouche M, Cetre-Sossah C, Morel P, Dubertret L, Derouin F, Feuilhade De Chauvin M, Lacroix C: Polymerase chain reaction for diagnosis of dermatophyte and *Scytalidium* spp. onychomycosis. *Br J Dermatol* **151**: 518-519, 2004.
- 13) Gupta AK, Kohli Y: Evaluation of *in vitro* resistance in patients with onychomycosis who fail antifungal therapy. *Dermatology* **207**: 375-380, 2003.
- 14) Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S: Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* **42**: 217-224, 2000.
- 15) Piraccini BM, Tosti A: White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* **140**: 696-701, 2004.
- 16) Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV: The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). *Skin Therapy Lett* **7**: 6-7, 2002.
- 17) Arrese JE, Pierard GE: Treatment failures and relapses in onychomycosis: a stubborn clinical problem. *Dermatology* **207**: 255-260, 2003.
- 18) Gupta AK, Ryder JE: How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin* **21**: 499-505, 2003.
- 19) Gupta AK, Lynch LE: Management of onychomycosis: examining the role of monotherapy and dual, triple, or quadruple therapies. *Cutis* **74**: 5-9, 2004.
- 20) 二瓶 望, 比留間政太郎, 白木祐美: 爪真菌症に対するイトラコナゾール 400 mg パルス療法の検討. *真菌誌* **46** (Suppl 1): 95, 2005.
- 21) Hiruma M, Matsushita A, Kobayashi M, Ogawa H: One week pulse therapy with itraconazole (200 mg day⁻¹) for onychomycosis. Evaluation of treatment results according to patient background. *Mycoses* **44**: 87-93, 2001.
- 22) 早田名保美, 白木祐美, 角田美英, 河井正晶, 比留間政太郎: 爪真菌症に対する terbinafine 錠 (500 mg/日×1週間) のパルス療法と terbinafine クリーム外用療法の併用療法の検討. *真菌誌* **45** (Suppl 1): 74, 2004.
- 23) Lauharanta J: Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly. *Clin Exp Dermatol* **17**: 41-43, 1992.
- 24) Reinell D, Clarke C: Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* **17**: 44-49, 1992.
- 25) Baran R, Feuilhade M, Combernale P, Detry A, Goettmann S, Pietrini P, Viguie C, Badillet G, Larnier C, Czernielewski J: A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* **142**: 1177-

- 1183, 2000.
- 26) Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* **145**: 21-26, 2001.
- 27) Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D, Georgala S, Kalogeromitros D, Bolbasis I, Karistinou A, Christofidou E, Polydorou D, Balkou P, Fragouli E, Katsambas AD: A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of *Candida* fingernail onychomycosis. *Br J Dermatol* **149**: 151-156, 2003.
- 28) 近藤真帆, 白木祐美, 二瓶 望, 比留間政太郎, 池田志孝: 爪真菌症に対する terbinafine クリーム単純塗布療法の検討. *真菌誌* **46**(Suppl 1): 95, 2005.
- 29) Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R: Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **19**: 25-33, 2005.
- 30) Elewski BE, El Charif M, Cooper KD, Ghannoum M, Birnbaum JE: Reactivity to trichophytin antigen in patients with onychomycosis: effect of terbinafine. *J Am Acad Dermatol* **46**: 371-375, 2002.

Onychomycosis: Recent Progress in the Epidemiology, Diagnosis and Treatment

Masataro Hiruma

Department of Dermatology & Allergology, Juntendo University Nerima Hospital
3-1-10 Takanodai, Nerima, Tokyo 177-0033, Japan

Recent progress in the epidemiology, diagnosis and treatment of onychomycosis is summarized. The risk factors of this condition were investigated, and the results of analyses of the systemic state of patients, shape of nails, blood circulation around nails, nail growth rate and causative fungi were reported. In making a diagnosis of onychomycosis, the major effect of the quality of collected nail samples on the results was reconfirmed. In addition to the KOH method and culture method, a molecular biological method was introduced. From the therapeutic perspective, 1) prevention of recurrence, 2) identification of patients with high risk of onychomycosis, and 3) attempting new treatments (development of new drugs, improvement of administration and dosage, and evaluation of combined therapy) were discussed. The effectiveness of concomitant use with nail lacquer is anticipated in combined therapy. New studies on accurate diagnosis, early detection and early stage treatment are now being undertaken.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム3：話題の皮膚真菌症の最前線”において発表されたものです。