2023 年 7 月 10 日放送

「第 66 回　日本医真菌学会 ②

シンポジウム６－２　爪真菌症の病型と治療」

帝京大学医学部附属溝口病院 皮膚科・医真菌研究センター　非常勤講師
みぞのくち南口皮ふのクリニック　院長
下山　陽也

はじめに

爪真菌症は、爪甲、爪床、またはその両方に生じる真菌感染症です。爪真菌症の原因菌は主に、皮膚糸状菌、カンジダ属、非白癬菌性糸状菌に大別され、そのほとんどが皮膚糸状菌によるものです[1)]。すなわち、爪白癬です。爪白癬は本邦では 10 人に 1 人が罹患しているとされる疾患であり、外来診療で治療に携わることが多い疾患といえるでしょう[2)]。

爪白癬は生命を脅かす疾患ではないですが、外観について悩みを抱える患者は少なくないです。また、病態が進行すると歩行、起立、運動に支障をきたす他、糖尿病患者や透析患者では蜂窩織炎、皮膚潰瘍の原因となり、壊疽をきたす場合もあります。さらに悪化すると下肢切断に至ることもあります。このように、爪白癬は肉体的・精神的な患者の負担が大きく、QOL を損ねる疾患であると認識し診療を行うことが重要です[3, 4)]。そのため、適切な診断と治療を行い、真菌学的治癒だけではなく臨床的治癒、すなわち完全治癒を目指すことが重要であると考えられます。

病型分類

本症は、遠位側縁爪甲下爪真菌症（Distal and lateral subungual onychomycosis：DLSO)、表在性白色爪真菌症 （Superficial white onychomycosis：SWO)、近位爪甲下爪真菌症（Proximal subungual onychomycosis： PSO)，Endonyx onychomycosis（EO)、全異栄養性爪真菌症（Total dystrophic onychomycosis：TDO)、に分類されます。さらに亜型として、線状、楔状に白濁部が爪甲内に入り込むスパイク型や爪甲内で真菌が菌塊を形成する Dermatophytoma などが知られており、これらの病型については日本皮膚科学会皮膚真菌症ガイドライン 2019 で述べられています[5)]。今回のテーマは「病型と治療」です。爪白癬の病型を分類することの意義はどこにあるのか、というと、やはり治癒を目指すうえで、病型を考えて治療法を選ぶということが、患者さんを治癒に導くことに直結するところではないでしょうか。

DLSO

これから、病型別に話をしようと思います。

さて、現在、私達が使用できる爪白癬治療薬は 5 種類あります。内服薬はイトラコナゾール、テルビナフィン、ホスラブコナゾールの 3 剤、外用薬はエフィナコナゾールとルリコナゾールの 2 剤です。これらの薬剤の臨床試験や治療成績を解析した論文においては、DLSO に対する報告がほとんどです。DLSO は臨床で最も遭遇することの多い病型です。皮膚病変から連続性ないし菌を含んだ鱗屑に晒されて爪の遠位端や側縁から皮膚糸状菌が侵入する病型です。爪甲の先端ないし側縁より初発し、爪母側に向かい進展します。軽症例では外用剤でも充分に治癒を目指せる病型ですが、病変面積が大きくなってきたり、爪

甲の肥厚が高度になったりすると外用剤での治癒は難しくなってきます。また、外用剤は治癒までの時間も長く、途中で脱落してしまう患者も多いことを認識して処方しなければいけません。

SWO

次に SWO についてです。SWO は爪甲の表面から皮膚糸状菌が直接侵入して発症します。白色のチョーク様の外観を呈し、病変はメス等で容易に剥脱しますので、検体採取しやすく、KOH 法での診断も容易です。この病型は爪甲の比較的浅い部位に皮膚糸状菌が寄生しますので、外用剤で充分に治癒を達成できます。内服させる必要はありません。

PSO

次に PSO についてです。PSO は爪甲の表面は比較的保たれていますが、爪下が白色に混濁し、爪母側より爪甲の先端に向かって混濁が進行します。皮膚糸状菌が後爪郭から侵入するためと考えられています。免疫不全患者に発症しやすい病型とされてきましたが、健常者でも発症する病型です。治療は基本的には内服療法ですが、当科の症例では外用剤でも治癒しています。

TDO

次に TDO についてです。爪甲の浅層～深層に皮膚糸状菌の寄生が及び、爪甲全体が侵される病型です。DLSO などの病型が長期間残存した結果、爪甲破壊をきたした終局像といえます。治療に難渋する病型であり、最重症型といえるでしょう。TDO になる前にしっかりと治癒を目指すべきではないでしょうか。

特殊な病型

ここからは、特殊な病型について解説します。

Spike（Yellow spike）についてです。爪甲に線状ないし楔状に混濁が見られます。混濁部分は空洞となりトンネルを形成しています。治癒には、このトンネルの天井部分を除去することが重要です。病変爪甲の機械的除去と抗真菌薬による治療を併用することがポイントです。外来でも比較的遭遇しやすい病型ではないでしょうか。

Dermatophytoma についてです。空洞病変を形成し、菌糸と胞子が菌塊を形成します。この寄生形態を KOH 法で確認することが重要です。Dermatophytoma を伴った症例では、他の病変が改善してもこれらの病変が残存したり、再燃・再発することがあります。Spike と同様に、病変爪甲の機械的除去が必要です。先程述べた、Spike と Dermatophytoma は他の病型と混在することもありますので、しっかりと病型を見極めることが大切です。

次に EO についてです。

今回のガイドラインから記載された病型です。臨床的に、びまん性の白色病変がみられ、爪床の過角化や爪の肥厚が見られない病型と定義されています。本邦での報告例は少なく、病変範囲が広くなることから、内服療法が効果的ではないかと考えられます。

経口抗真菌薬で治療効果を得られない場合のポイント

ここまで、各病型の特徴をお話ししました。ここで、なぜ病型分類が重要なのかを解説します。経口抗真菌薬で治療効果を得られない場合のポイントを原田先生が分かり易くまとめた論文があります。病型と関連した項目として、広範囲な爪甲剥離、著名な爪甲肥厚ないし変形、dermatophytoma の存在、yellow spike の存在、lateral nail disease、を挙げています[1)]。このような病型の場合、病変爪甲の機械的な除去が重要となってきます。空洞病変を形成する場合、空洞の天井部分を除去するような処置が必要です。爪甲肥厚が著名な場合は、グラインダーなどで爪の厚みを整えるなど、治療薬を選択するだけではなく、ひと手間加えることが大切です。また、治療中に改善が乏しい場合、このような特殊な病型を合併している可能性を考えて、治療法を再考することも大切です。

各薬剤における病型別治療成績

最後に、当科でこれまで報告した爪白癬治療成績について、各薬剤における病型別治療成績をまとめましたので紹介します。

当科で 2019 年に報告した、エフィナコナゾールとルリコナゾールの治療成績について紹介します[6)]。本研究では、治療開始前の爪白癬の重症度について SCIO スコアを用いて評価しました。このスコアは、年齢、病型、爪下角質増殖（爪の厚み)、病変の占める面積、罹患部位の 5 項目について評価し、スコアリングする方法です。１～30 点まで点数がつき、高得点になるほど爪の厚みが高度で混濁部面積が広いということになり、重症であると評価できます。治療開始後の有効性については混濁比を用いて評価しました。

エフィナコナゾールによる治療群 62 名、ルリコナゾールによる治療群 72 名の治療成績をまとめました。SWO についてはエフィナコナゾール治療群に 2 例、ルリコナゾール治療群に 3 例含まれていますが、いずれも完全治癒を達成することができました。

Dermatophytoma については、エフィナコナゾール治療群では 5 例中 3 例が完全治癒、ルリコナゾール治療群では 6 例中 3 例が完全治癒に至りました。それぞれの群の主要な病型は DLSO であり、SCIO スコアの重症度が高くなるにつれて完全治癒率は低くなっていきました。すべての病型を含む完全治癒は、エフィナコナゾール治療群で 40.3%、ルリコナゾール治療群で 33.3%でした。完全治癒までの期間はそれぞれ 15.4 ヶ月と 11.9 ヶ月であり、長期間の外用療法を要しました。本邦のガイドラインにおいては、外用剤は中等症以下の症例で内服が困難、または内服を望まない患者に使用することを勧められています。我々の結果からも、SCIO スコアが重症化するにつれて完全治癒率が低くなることから、外用剤を使用する際は病型と重症度をしっかり検討することが大切ではないかと考えられます。

次に 2021 年に報告した、ホスラブコナゾールによる治療成績から、病型別に評価した結果を紹介します[7]。本研究では、爪甲全体の面積に占める病変爪甲の面積を計算し、病変面積の割合の推移を評価しました。109 例の爪白癬患者の治療効果を解析しました。病

エフィナコナゾールによる爪白癬治療成績

＊:平均

軽症 → 重症

SCIO スコア	症例数, n	初診時爪甲混濁比＊	最終受診時爪甲混濁比＊	5段階評価＊	完全治癒率(%)	年齢(歳) ＊	治療期間(月) ＊
1-3	2	3.3	0	5.0	100	65.5	3.0
3-6	3	3.1	0.8	4.3	66.7	70.7	5.0
6-9	5	2.9	0.4	3.8	60	73.0	17.8
9-12	4	6.1	3.2	2.5	25	69.8	11.5
12-16	16	7.1	2.8	3.4	43.8	66.1	14.2
16-20	8	7.5	2.4	3.5	50.0	69.9	14.5
20-30	24	8.7	3.5	3.3	25.0	75.7	18.9
Total	62	7.0	2.7	3.5	40.3	71.3	15.4

Shimoyama H, Kuwano Y, Sei Y.Med Mycol J. 2019;60(4):95-100

ルリコナゾールによる爪白癬治療成績

＊:平均

軽症 → 重症

SCIO スコア	症例数, n	初診時爪甲混濁比＊	最終受診時爪甲混濁比＊	5段階評価＊	完全治癒率(%)	年齢(歳) ＊	治療期間(月) ＊
1-3	3	4.2	0	5.0	100	79.7	1.7
4-6	3	7.2	3.3	3.7	66.7	79.0	3.0
7-9	7	3.2	0.6	3.7	57.1	68.4	13.9
10-12	7	4.3	1.6	3.1	42.9	68.4	7.6
13-16	19	6.8	2.3	3.4	36.8	68.1	11.9
17-20	14	9.0	2.9	3.2	14.3	73.9	16.5
21-30	19	9.0	4.5	3.1	15.8	75.5	12.4
Total	72	7.1	2.7	3.4	33.3	72.2	11.9

Shimoyama H, Kuwano Y, Sei Y.Med Mycol J. 2019;60(4):95-100

ホスラブコナゾールによる爪白癬治療成績

病型	症例数, n (%)	初診時の平均罹患面積, %±SD	最終受診時の罹患面積平均改善率, %±SD	完全治癒率, n/n (%)	完全治癒までの平均観察期間, weeks±SD
DLSO	77(70.6)	46.8±17.7	92.5±15.3	59/77 (76.6)	33.8±12.9
PSO	1(0.9)	72	43.1	0	not achieved
TDO	10(9.2)	90.0±15.0	62.3±30.6	3/10(30)	53.3±11.5
Dermatophytoma	21(19.3)	35.7±19.4	79.8±28.9	12/21(57.1)	34.3±11.1

Shimoyama H, Yo A, Sei Y, Kuwano Y. Mycopathologia. 2021 May;186(2):259-267.

型の内訳は、DLSO 77 例、Dermatophytoma 21 例、TDO 10 例、PSO 1 例でした。病型別に見ると、DLSO については全体的に完全治癒率も高く、DLSO と判断した 77 例中 59 例（76.6%）が完全治癒に至り、治癒までの期間は平均 33 週でした。Dermatophytoma に関しても 21 例中 12 例（57.1%）が完全治癒に至り、完全治癒までに要した期間は平均 34.3 週でした。DLSO と同等の治癒期間でした。しかし、TDO においては完全治癒率が低く、10 例中 3 例が完全治癒に至りました。30%の完全治癒率でした。治癒したとしても、治癒までの期間は他の病型と比較して有意に長く、平均 53.5 週となりました。PSO の 1 例は観察期間中に完全治癒には至らなかった症例ですが、病変面積の改善率から有効性は確認できています。

本邦だけでなく、諸外国のガイドラインにおいて内服薬は爪白癬治療の基本とされています。外用剤に比べ有効性の高い治療ですが、重症化する前に、特に TDO になる前に治療することが大切なのではないでしょうか。内服薬においても、病型や重症度を把握することが重要でしょう。

おわりに

以上、爪白癬の病型と治療について解説しました。病型について考えるということは、重症度を評価することに繋がります。また、病型により爪甲の機械的除去を積極的に行うなど、ただ薬を処方するだけではなく、治癒に向けたプラスアルファを実行するきっかけにもなります。しかし、最重症病型の TDO は完全治癒率が低く、治癒したとしても治療期間が長期にわたります。そのため、重症病型になる前に、しっかりと完全治癒に導くことが、患者の QOL のことを考えると、私達皮膚科医に求められることではないでしょうか。今回の放送が、先生方の明日からの診療の一助になれば幸いです。

参考文献

1）原田敬之 Med. Mycol. J. 52: 77-95, 2001

2）仲 弥, 他. 日本臨床皮膚科医会雑誌. 2009;26:27-36.

3）Elewski BE. Int J Dermatol. 1997;36(10):754-756.

4）Wang J, Wiznia LE, Rieder EA. Skin Appendage Disord. 2017;3(3):144-155.

5）望月隆, 坪井良治,他. 日皮会誌 2019;129(13):2639-2673

6）Shimoyama H, Kuwano Y, Sei Y.Med Mycol J. 2019;60(4):95-100

7）Shimoyama H, Yo A, Sei Y, Kuwano Y. Mycopathologia. 2021 May;186(2):259-267.

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/