

爪真菌症 (Clinical Practice: Fungal Nail Disease)

NEJM, May14. 2009

西伊豆早朝カンファランス 仲田 2009 . 7

著者 : David de Berker

ブリストル皮膚科センター、ブリストル王立病院、英国

【症例提示】

68 歳男性、2 年前から左母趾の爪の変色、肥厚あり爪切りが困難で、靴の種類によっては痛みを伴う。爪は肥厚しその下は黄色でボロボロしている。近位より遠位の方が変色が強い。周辺皮膚は正常だが小趾の趾間はふやけている (macerated)。この患者の治療は？

1. The Clinical Problem

爪白癬 (toenail onychomycosis) の西欧での罹患率は 2 から 14% と報告されている。

とくに爪外傷があったり、糖尿病、HIV、免疫抑制薬内服、末梢血管不全、ダウン症児で多い。爪白癬は 3 分の 1 は足白癬に合併する。

最も多い起炎菌は *Trichophyton rubrum*、*Trichophyton mentagrophytes* (白癬菌属) である。

10% から 20% は皮膚糸状菌 (dermatophytes) でなく湿度が多い地域では多い。

非皮膚糸状菌としては *candida*、*saprophytes* などがあり土壌や植物にいる。

真菌は爪の遠位あるいは側面から侵入する (distolateral subungual onychomycosis)。

爪の表面から直接侵入することもあり、この場合、白色の粉を吹いたような patchy な変色になり (superficial white onychomycosis) 特に子供で多い。

爪の近位からの侵入は免疫不全のある場合が多い (proximal subungual onychomycosis)。

2 . Strategies and Evidence

診断は切った爪の鏡見による。

KOH (水酸化カリウム) 処理し Chlorazol blackE 染色で爪真菌の陽性適中度 (positive predictive value) は 94% である。培養の感度は良くなく 30 から 50% は偽陽性である。

爪真菌の確率が高くなるのは、周囲皮膚に白癬の皮膚所見 (中心治癒傾向があり周囲に scaling のある病変)、足趾間がふやけている (macerate) あるいはこの両者がある場合である。

爪白癬の鑑別診断としては、慢性外傷、乾癬などがある。乾癬の爪の 4 分の 1 は爪真菌症

を合併している。

3 . 局所治療

爪真菌症は家族内発生することもあり爪切りや履物を共有しないことも必要かもしれない。爪真菌症が軽度で無症状なら治療しないのも選択肢であるが、足白癬を合併している時は、蜂窩織炎などへの進展を防ぐためにも、足白癬は治療すべきだろう。

履物はいつも乾燥させておき、足を洗ったあともよく乾燥させる。

皮膚がひび割れている時は白癬の侵入を防ぐため emollient(ワセリンのような皮膚軟化薬)を塗る。

爪を薄くすること (debridement) の意義はよくわかっていないが爪の疾患を減らせるかもしれない。これは爪切りや、入浴で爪を軟らかくしたあとにヤスリ (file) で行う。

足治療師 (podiatrist) は nail burr を使う。

爪真菌の局所療法で最も研究されているのは、amorolfine(ペキロン)、tioconazole、ciclopirox olamine(バトラフェン)をラッカー様にしたものである。

特に、遠位3分の1の distal dermatophyte (爪遠位からの白癬)が、白く粉を吹いたような superficial white onychomycosis に適する。

Amorolfine 5% lacquer(ペキロン)を週1回か2回で6か月から12か月続ける。

Ciclopirox olamine 8% lacquer (バトラフェン) は毎日48週。

治癒率は、amorolfine(ペキロン)を週2回6か月で38から54%、tioconazoleを1日2回6か月から12か月で20から70%、ciclopirox olamine (バトラフェン) で毎日48週で28から36%である。しかしこれらのスタディはコントロールがない。

臨床経験からは局所療法を行う場合は、極力爪表面をヤスリ (file) で薄くした方が、治療する量が減るので治療しやすい。

爪真菌を抗真菌剤クリームで治療するのは合理的と言えない。

例外は、爪表面の白く粉を吹いた superficial white onychomycosis である。

この辺についてのスタディはない。

4 . 全身治療

FDA で承認された爪真菌症に対する内服薬は、terbinafine(ラミシール)と itraconazole(イトリゾール)である。広範な爪真菌症、または近位の爪下真菌症で成功率は50%である。

Terbinafine(ラミシール: 125 mg/cap) 250mg 毎日を6週間(手指の爪)または12週間(足趾の爪)使用する。

(日本国内では1日1回125mg食後、期間指定なし)

Itraconazole(イトリゾール：50 mg/cap)は手指の爪に対しては200mg分2を1か月の間に1週間内服を、2か月ないし3か月続ける。足趾の爪に対しては1日200mgを12週間続ける。

(日本国内では爪真菌症に対してはイトリゾール(50 mg/cap)1日1回50から100mg食直後、最大200mg、期間指定なし。パルス療法は1回200mg、1日2回食直後を1週間のあと3週間休薬し3サイクル繰り返す)

1対1のトライアル(head-to-head trial)ではイトリゾールよりラミシールが優れていたが効果は報告により異なっていた。

多施設ランダムトライアル(508例)で、ラミシール12週内服して72週時点での治癒率54%、16週内服で60%であった。

イトリゾールは7日間パルス3か月から4か月で治癒率は32%であった。

完全治癒率は、12週治療でラミシール46%対イトリゾール23%、16週治療でラミシール55%対26%であった。他のスタディではラミシールによる完全治癒率は約50%とされている。65歳以上では治癒率は低下する。

ほとんどのスタディは母趾で行われている。母趾の爪は成長に18か月かかるので治療結果の解釈には、superficial white onychomycosisを除けば48週から72週のフォローアップは必要である。フォローアップが長いと再発率は高くなる。

ラミシールとイトリゾールのトライアルが終了して42か月フォローした場合、完全治癒率はラミシール35%、イトリゾール14%であった。

ラミシール内服は母趾では12週から16週、手指では6週投与する。

イトリゾール内服は米国では母趾には1日200mg12週、手指では第1週と第5週に200mgを1日2回(pulsed itraconazole)投与する。

副作用による中止はラミシールで3.4%、pulsed itraconazoleで2.6%、連続itraconazoleで4.2%であった。

副作用は、ラミシールでは胃腸障害、頭痛、軽度の発疹、重症の副作用として肝障害(時に致命的)があった。従って肝障害がある場合には推奨できない。

4週から6週で肝機能検査を勧める専門家もいる。

イトリゾールの副作用はラミシールと同様であるがうっ血性心不全があるので、心不全がある場合は禁忌である。パルスの方が連続内服より副作用は少ない。

Fluconazole(ジフルカン)は、めったに使われない。他の薬の方が優れているからである。

内服と局所療法の併用が、内服単独より優れているのかどうかははっきりしない。

治療が何であれ爪を短く切っておくほうが好ましいと思われる。

真菌感染した爪の debridement や抜爪も有用と思われる。

5 . 冒頭症例に対して

さて冒頭の症例、

「68 歳男性、2 年前から左母趾の爪の変色、肥厚あり爪切りが困難で、靴の種類によっては痛みを伴う。爪は肥厚しその下は黄色でボロボロしている。近位より遠位の方が変色が強い。周辺皮膚は正常だが小趾の趾間はふやけている (macerated)。この患者の治療は？」

爪の一部を培養し、一部は KOH (水酸化カリウム) で処理し鏡見して診断を確定する。

鏡見陽性で培養陰性なら再検査すべきかもしれない。爪はいつも短く切っておく。

著者はペキロンを 12 か月、真菌陰性になるまで局所塗布する。またはバトラフェンを 12 か月局所塗布する。また患者と相談して内服を併用する。ランダムトリアルではイトリゾールよりラミシールの方が有用であることを説明する。

重大な副作用として、イトリゾールにはうっ血性心不全、ラミシールには肝障害があることも説明する。効果が現れるに 6 か月から 12 か月かかり、また治癒しても 25 から 30% は再発の可能性があることを説明する。

最重要点

1. 爪真菌症は白癬属、皮膚糸状菌、カンジダなどによる。
2. 爪の遠位あるいは側面から侵入する場合がある。
3. 爪表面から侵入すると白色の粉を吹いたような外見。
4. 爪近位からの侵入は免疫不全で多い。
5. 診断は爪を KOH 処理して鏡見。培養の感度は良くない。
6. 鑑別は慢性外傷と乾癬。
7. 爪をヤスリで薄くすると良いかも。
8. 爪表面の真菌症にペキロン塗布週 1, 2 回で 6 から 12 か月。
9. バトラフェン塗布は毎日 12 か月。
10. ラミシール内服は手指爪に 6 週、足趾爪に 12 週。
11. ラミシール内服はイトリゾール内服より優れる。
12. 母趾爪は成長に 18 か月かかる。
13. ラミシールで重症肝障害起こすことあり。
14. イトリゾールで心不全起こすことあり。
15. ジフルカン是他剤に比べ劣るので使わない。