

爪真菌症の診断と治療の進歩

比留間政太郎*

(分子機能研究部門, 作用機構分野)

1. はじめに

爪真菌症の治療は、過去40年、グリセオフルビンが唯一の経口治療薬であった。しかし、長期内服が必要で、副作用が比較的多く、治癒率が低いなどの理由から、皮膚科医は治療に消極的となりがちであった。「爪真菌症は見掛けの悪いことが問題なだけで、治療は必ずしも必要でない」「内服薬は副作用が多いので飲まないほうが良い」など皮膚科医の間でも治療選択には大きな差があったことも事実である。

近年、新しい経口抗真菌薬、フルコナゾール（ジフルカン[®], 1989年に内臓真菌症の治療薬として認可）、イトラコナゾール（イトリゾール[®], 1993年）、およびテルビナフィン（ラミシール錠[®], 1997年）が導入された。これらの特徴は、①抗真菌スペクトルが広い、②抗真菌作用が強く臨床効果が極めて優れている、③副作用が少ないなどであり、日常診療の場において広く使用されるようになった。今まで難治であった疾患が治るようになると、その病態がより明瞭となり、その疾患の研究は発展する。病気は治って始めて患者の苦しみが理解できるようになるのである。最近、内服方法について改善策が考えられ、長期毎日連続内服でなく、間欠投与方法、パルス投与方法、短期投与方法などが考案された。ここでは爪真菌症の診断と治療の進歩について解説する¹⁻²⁾。

2. 爪真菌症の診断と疫学

従来爪真菌症の原因菌に関する論文は多いが、病的な爪には、様々な真菌が寄生しうるので、真の原因菌を決定することは難しく、不明な点が多い³⁻⁵⁾。

爪真菌症は、白癬菌が主要病原菌であるが、酵母（*Candida* 属）および非白癬菌性糸状菌（*Scopulariopsis*, *Scytalidium*, その他）などの多種の原因菌によって起こる爪の感染症で、爪疾患全体の約50%を占める⁶⁾。爪真菌症の大部分は、爪白癬で、40-60歳の足白癬患者の

約30%にみられ、60歳以上ではさらに増加する。近年、高齢化社会になったこと、スポーツ、マニキュア、靴・靴下の普及などの生活習慣の変化に伴って、爪白癬の患者数が増加しつつある⁷⁾。

爪はヒトが生活する上で様々な重要な役割をしており、その一つに指趾先端の微妙な触覚を助ける作用がある。爪真菌症で変形した爪は、細かい手作業を妨げ、また足の爪は歩行の補助作用をしており、爪が肥厚すると疼痛を起こしたり、二次的な細菌感染をも生じうる。さらに、病爪は真菌感染の保菌源となって、他部位への病変拡大や再発を惹起し、また他人への感染源となる危険性もある。爪真菌症に伴う様々な患者への負担は、仕事やレジャー面において患者を消極的にし、精神的にも強い疎外感を感じさせていることが明らかにされた⁸⁾。

爪白癬は、手の爪でも足の爪でも、単独で生ずることはまずなく、常に足白癬に合併ないし続発する。爪白癬単独のようにみえても、足白癬が先行した病歴があるはずである。それは、手の爪白癬の場合は、手の爪による足白癬病巣の搔破による感染と考えられる。また、足の爪白癬は、足白癬からの波及による感染と考えられるからである。わが国では、爪白癬の原因菌のほとんどは *T. rubrum* である。菌の侵入が搔破によるにしろ、近接部位からの波及によるにしろ、菌は先端部または側縁から、容易に爪床下部へ侵入し、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⁹⁾。

新しい経口抗真菌剤が登場した現在、爪の病変全て100%が、真菌によるものであれば、完治の可能性は、

* 千葉大学真菌医学研究センター 2001年度客員教授
連絡先: 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部皮膚科学教室

100%に近いと考えて良い。従って爪真菌症の診断は極めて大切である。臨床的に爪真菌症を考えた場合、KOH標本による観察とSabouraud培地(cycloheximide添加または無添加)による培養を行う。培養に際しては、爪からは菌が生えにくいことが多いので、十分な材料を集めることが大切である。

3. 新しい経口抗真菌剤の種類

新しい経口抗真菌剤は、以下に挙げるフルコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィンの3剤で、爪真菌症の第一選択の内服薬剤は、日本においてイトラコナゾール、テルビナフィンである。

①フルコナゾール(トリアゾール系薬物)

イミダゾール環に比べトリアゾール環は、生体内において代謝的に安定で、肝毒性が極めて低い⁹⁾。本剤は、真菌のチトクロームP-450を特異的に阻害し、エルゴステロールの合成を阻害する。そのMICは、他のイミダゾール系薬剤と比較すると著しく劣るが、本剤は水溶性で、経口で消化管からの吸収は極めて良好である。組織の蛋白や脂肪とは結合せず、組織内濃度は血中濃度と同程度で、血中半減期が30時間と長いので皮膚、爪などに高濃度に維持される。このため、MICは劣るが、高い*in vivo*活性(治療効果)が得られる。排泄は、汗腺、腎経路で行われる。抗真菌スペクトルは、*Candida*、*Cryptococcus*、*Aspergillus*など広域であり、内臓真菌症の治療に使用されている。白癬菌にも有効であるが、保険適応はないので皮膚真菌症の治療には使用できない。

フルコナゾールの副作用⁹⁾の主なものは消化器症状、薬疹、頭痛などが、5-10%でみられる程度である。肝機能検査の異常も少ない。自覚的な副作用の発現時期は、1-2週間目が多く、肝機能検査の異常の出現は1カ月前後といわれる。腎排泄なので腎機能障害ある場合は投与を控えるべきである。相互作用のある薬剤は、併用禁忌としてトリアゾラム、シサプリド、慎重投与としてテルフェナジン、アステミゾール、ワルファリン、シクロスポリン、アンピシリンなどがある。

②イトラコナゾール(トリアゾール系薬物)

本剤は、フルコナゾールと同様に、真菌のチトクロームP-450を特異的に阻害し、エルゴステロールの合成を阻害し、低濃度では静菌的、高濃度では殺菌的に作用する¹⁰⁾。*in vitro*抗真菌活性は明らかにフルコナゾールより高い。本剤は脂溶性で、消化管からの吸収が悪いので

食直後に内服する必要がある。脂肪組織、皮膚、爪、粘膜に高濃度に分布し、特に皮膚ではケラチンと結合し血中濃度の約10倍に達する。排泄は、皮脂、胆道経路で行われる。薬剤投与中止後も、皮脂中には3-4週間爪内には数カ月に渡り検出される。抗真菌スペクトルは広域であり、白癬菌、*Candida*、*Cryptococcus*、*Aspergillus*、黒色真菌など、ほとんど全ての病原真菌に有効である。

イトラコナゾールの副作用¹⁰⁾は、5-10%で消化器症状がみられる。肝機能検査は定期的に行う必要がある。自覚的な副作用の発現時期は、1-2週間目が多く、肝機能検査の異常の出現は1カ月前後といわれるが詳しいことは不明である。相互作用のある薬剤は、併用禁忌としてシサプリド、テルフェナジン、アステミゾール、トリアゾラム、慎重投与としてビンクリスチン、シンバスタチン、キニジン、リファンピン、フェニトイン、ミダゾラム、シクロスポリン、ジゴキシン、H₂遮断薬、ワルファリンなど多数がある。

③テルビナフィン(アリルアミン系薬物)

本剤はアリルアミン系骨格を有する経口抗真菌剤で、アゾール系の薬剤が真菌のチトクロームP-450を阻害するのとは異なり、スクワレンエポキシターゼを選択的に阻害し、スクワレンの蓄積並びにエルゴステロール含量の低下をもたらすとしている¹⁰⁾。蓄積したスクワレンは、細胞膜に障害作用を示すので、殺菌作用が強い。すなわち、MICが、MCCと同じ値を呈し、たとえば*T. rubrum*についてみると0.004 μg/mlという極めて優れた抗真菌活性を示す。トリアゾール系抗真菌剤が、静菌作用であったことを考えると極めて特徴的である。抗真菌スペクトルは、白癬菌、カンジダ属の一部(*Candida albicans*に対しては静菌的)、*Sporothrix schenckii*、黒色真菌、*Aspergillus*などに抗菌活性を有するが、特に白癬菌に対しては強い抗菌力がある。しかし、トリアゾール系抗真菌剤と比較すると、抗真菌スペクトルは狭い。本剤は、経口投与により良好に吸収され、投与4時間後には角層から薬剤が検出される。本剤は血行を介して拡散によって表皮に到達し、また、皮脂を介しても角層内へ薬剤が移行する。薬剤中止後も、薬剤は角層内に2-3週間、爪内には数カ月間残存する。排泄は、皮脂、胆道経路で行われる。副作用¹⁰⁾は、約10%で、胃腸障害、薬疹、味覚障害がある。自覚的な副作用の発現時期は、1-2週間目が多く、肝機能検査の異常の出現は1カ月前後といわれるが詳しいことは不明である。定期的な血

算、肝機能検査は必要であるリファンピシンやシメチジンなどの併用で、本剤の血中濃度が上昇・下降するが、トリアゾール系薬剤とは異なり、併用薬剤との相互作用は少ない。

4. 爪真菌症の治療にあたって

爪真菌症治療に際して最も大切なのは、治療の必要性の検討である。多くの患者は、爪の変化が白癬菌によるものと気付かず放置しているが、爪真菌症が患者におよぼす身体的・精神的負担は、予想外に大きいのである。治療開始に当たっては、患者の背景を検討する必要がある。それらは、年齢、性別、職業、家族歴、罹病期間、病型、病爪の部位、数、程度など、さらには合併症（糖尿病、膠原病、血液疾患など）の有無、老人においては、薬剤相互作用の危険性も考慮して、治療計画を検討する¹⁴⁾。

治療成功のコツ¹⁵⁾は、患者のコンプライアンスの向上にあり、本人の希望を尊重し、上述の背景を考慮して、治療を選択する必要がある。患者へは、1) 治療期間、2) 副作用の可能性、3) 定期的血液検査の必要性、4) 費用、5) 爪のケア（小外傷を避け、爪を常に綺麗にする）、6) 有効率が約75%であることなどを説明することが大切である。

最も問題となる治療期間については、当然のことながら、爪の成長の遅いことが関係する。爪が生え変わるのに、手の爪で4-6カ月、足の爪では12-18カ月を要する。なお、爪の成長には個人差が大きく、また加齢とともに遅くなる。このように長い治療期間を継続的に薬を内服し続けることは、患者にとって苦痛であり、投与方法の検討が重要となる。

爪真菌症の治療判定は、健常な爪甲の完全再生にあるので、少なくとも1年間は必要である。

もう一つ大切なことは、爪病変が100%真菌によるものであれば、理論的には真菌を完全に殺菌することにより100%完治させることが出来るはずである。また、患者が考えている治癒とは、菌が100%消える事ではなくて爪の形が元の綺麗な完全な形に戻る事である。しかし、Elewski¹⁶⁾は、長年の爪白癬病変のために爪母に変形を認める場合、古い外傷の傷、爪乾癬などがあると爪の形態を完全にもとに戻すことはできないと報告している。定期的に治療経過を観察しながら、患者と伴に爪の治り具合を観察することが大切である。

5. 爪真菌症の内服療法

爪真菌症の治療のために使用できる経口抗真菌薬には、グリセオフルビン、フルコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィンがある。薬物選択に当たっては、それぞれの、1) 作用機序、2) 作用様式、3) 抗真菌スペクトル、4) 薬物動態、5) 安全性などを考慮する¹¹⁾。既にご存じの様に、我が国における爪真菌症の薬用量は、外国におけるそれと比較すると、半分量であり、海外の論文は全く参考にならない。この意味において日本における爪真菌症の治療は、遅れているといえる。これは、新しい経口抗真菌剤の角質親和性に関する薬物動態が正しく評価されないうちに、臨床治験のプロトコルが作成され、グリセオフルビンを想定したdouble blind studyが組まれたためである。世界各国で行われている爪真菌症の疫学調査でも分かるように、爪真菌症は、ヒトの健康に深く関わっており、日本においてその治療法が遅れていることは、大きな問題である。

Goodfieldら¹⁷⁾は、新しい抗真菌薬について、薬物動態を詳しく研究し、まとめている。1) 薬が感染部位にどのようにして到達するか、2) どのくらいの早さで治療濃度に達するか、3) 投与中止後どのくらいの期間、有効濃度を持続するか、などが明らかにされている。これらの新しい3薬物では、爪甲の内部へ、爪母および爪床全体から拡散していくため、爪甲遠位端に薬物が約7日で到達することが証明されて、治療中止後も6-9カ月間は有効濃度が持続することも判明している。また、De Donckerら¹⁸⁾は、イトラコナゾールでは、一日投与量を100mgより200mgへ増量すると、爪甲遠位端における薬物濃度は10倍に上昇し、治癒率も向上する、と報告している。

新しく開発された経口抗真菌剤は、殺菌作用が強く、角質親和性が高いため、爪真菌症に対する経口抗真菌薬による治療法は、極めて進歩し、その内服方法も間欠療法、パルス療法、短期投与療法などが考案されている。

フルコナゾール¹⁸⁾については、週1回、150mg、300mg、450mgなどを、爪病変が治癒するまで投与する間欠投与方法を報告し、イトラコナゾール¹¹⁾については、月1回、400mg/日を1週間連続投与し、これを3-4回繰り返すパルス投与方法が推奨されている。また、テルビナフィン¹⁹⁾については、250mg/日を毎日3カ月間、連続内服する短期投与方法などが主流である。いずれの薬物においても、約65-85%の治癒が確認され、副作用も少ないと報

告されている。

わが国における、新しい内用抗真菌薬による爪白癬の治験成績¹⁹⁻²⁰⁾は、イトラコナゾール(100 mg/日)、テルビナフィン(125または250 mg/日)について、24週間投与による多施設による臨床治験結果が報告されている。また、フルコナゾールの間欠投与法(週1回100 mg)、およびイトラコナゾールの間欠(週1回200 mg)またはパルス投与法(月1回、1週間連続200 mg/日、治癒するまで繰り返す)²⁰⁾の成績は、われわれが行った治験結果である。いずれも優れた成績で、爪白癬の治療は進歩したといえる。しかし、既に指摘したように、わが国の保険適用範囲内の投与量では、外国で行われている高用量のパルス療法が行えないという問題点を含んでいる。

6. 爪真菌症の局所療法

爪真菌症の治療のために経口抗真菌剤を飲めない患者、飲みたくない患者は、多いものである。このような患者には、その理由を明らかにしておくことが大切である。飲みたくないという患者さんの中には、週1回くらいなら飲んでも良いというヒトも多いのである。マニキュアタイプの外用抗真菌剤と内服療法の併用療法²⁰⁾なども提案されている。

抗真菌剤を内服することが不可能な症例ではどうするか、外用療法をどうしたら少しでも効くようになるのかなど問題はこれからの課題といえる。現時点で考えられることは、患者へは、爪真菌症の原因は足白癬からの爪への感染であることを理解してもらうことである。外用抗真菌剤では、爪は治り難いが、とにかく足白癬をきちんと治して欲しいと説明することである。多くの患者は、水虫はどうでも良いから、爪を治して欲しいと訴えることが多いのである。

次に、多くの爪白癬の患者さんは、爪を過度に削って液剤の抗真菌剤を塗っている場合が多い。そこで爪の周囲にクリーム基剤の薬をしっかりと塗り、爪は過度に削らず、むしろほんの少しか伸ばすように、爪に負担の掛からない靴を選ぶようになどの一般的注意を与えながら、まず自然経過をみることが大切である。長い間爪白癬は、内服しないと治らないと言われてきたが、どんな難治性の病気でも悪化因子を取り除くと、少しは快方に向かうものである。爪真菌症も単純塗布でも完治は難しくても、上手に指導すれば多くは改善すると言える。

爪真菌症の外科的治療(爪甲削り・抜爪など)につい

て、CohenとScherら²⁰⁾は、外科的治療、外用療法について論じており、有効であることを報告している。内服療法中でも病爪の一部が治癒が遅延した場合など、機械的に病爪部を搔爬すると良い結果を得ることができる。これらの外科的治療や化学的病爪除去は、あくまで熟練した医師が病爪の治癒過程を十分に観察しながら行うのが原則である。決して患者にやらせるべきではない。

7. まとめ

新しい経口抗真菌剤の登場で、爪真菌症の治療は、比較的容易になってきた。それとともに本症の研究もある程度進歩し、1) 爪真菌症の原因菌の検索、2) 爪内における薬物動態の検索、3) QOLへの影響の調査、さらには4) 治療に用いる費用(経済効果)の検討なども行われるようになった。新しい経口抗真菌剤の選択に当たっては、①作用機序、②作用様式、③抗真菌スペクトル、④薬物動態、⑤安全性などを熟慮する必要がある。水溶性のフルコナゾールは、組織内濃度は血中濃度と同程度であり、投与法は、週1回の間欠投与法、脂溶性のイトラコナゾールは、ケラチン親和性が高いため、1週間連続投与、3週間休薬のパルス投与法、殺菌作用の強いテルビナフィンは、一気に3カ月間内服の短期投与法が外国では推奨されている。いずれの投与法も目的は、①薬物への暴露時間を減少させる、②病巣中の薬物濃度を上昇させる、③副作用を減少させることにあり、臨床面にあつては、①患者が薬を継続的に内服しているという精神的負担を軽減し、②医師側にあつては、患者に薬を長期間内服させねばならないという精神的負担を軽減する、③治療費の軽減になるなどの利点がある。

この様に新しい投与法が考案されてきたことは、望ましいことである。しかし、新しい投与法における投与量・投与間隔・投与期間などと治癒率・年齢・基礎疾患の有無などとの関係の詳しい検討は今後も引き続き必要であると考えられる。

8. 謝辞

本総説に関する研究は著者らが順天堂大学で1998年より開始し、まだ途上にある。このたび平成13年度に本学真菌医学研究センターに客員教授としてお招き下さり、同様の諸先生よりご関心とご教唆をいただき、今後の研究の方向について討論する機会を与えられたことは筆者の望外のよろこびであります。これらはひとえに西

村和子センター長をはじめ、竹尾漢治教授の諸先生方および事務部門の方々のご尽力によるものであり心よりお礼申し上げます。また、竹尾漢治先生、山口正視先生には、基礎の医真菌学の最先端の研究について、ご教唆をいただくとともに共同研究を進めていただけたことに関して感謝いたします。

文 献

- 1) Elewski B : Onychomycosis : pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 11 : 415-429, 1998.
- 2) Scher RK : Onychomycosis : therapeutic update. *J Am Acad Dermatol* 40 : S21-26, 1999.
- 3) Midgley G et al : Mycology of nail disorders. *J Am Acad Dermatol* 31 : S68-74, 1994
- 4) Summerbell RC : Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology Suppl* 1 : 32-36, 1997.
- 5) Faergemann J : The role of yeasts in onychomycosis. *Mycoses* 39 : 223-224, 1996.
- 6) Lubeck DP et al : Quality of life of persons with onychomycosis. *Qual Life Res* 2 : 341-348, 1993
- 7) Zaias N : Clinical manifestations of onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 17 : S6-S7, 1992
- 8) Hay RJ : Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in skin and nails. *Int J Dermatol* 31 : 6-7, 1992
- 9) Gupta AK et al : Fluconazole for the treatment of onychomycosis : an update. *Int J Dermatol* 37 : 815-820, 1998.
- 10) Odds FC : Itraconazole--a new oral antifungal agent with a very broad spectrum of activity in superficial and systemic mycoses. *J Dermatol Sci* 5 : 65-72, 1993
- 11) De Doncker, P et al : Antifungal pulse therapy for onychomycosis : a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol* 132 : 34-35, 1996
- 12) Faergemann J et al : Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis, hair, sebum and eccrine sweat. *Acta Derm Venereol* 71 : 322-326, 1990
- 13) Hall M et al : Safety of oral terbinafine : results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 133 : 1213-1219, 1997.
- 14) Hiruma M et al : One week pulse therapy with itraconazole (200 mg/day) for onychomycosis. Evaluation of treatment results according to patient background. *Mycoses* 44 : 87-93, 2001.
- 15) Gupta AK et al : Onychomycosis : strategies to reduce failure and recurrence. *Cutis* 62 : 189-191, 1998
- 16) Elewski BE : A full "cure" for onychomycosis is not always possible. *Arch Dermatol* 135 : 852-853, 1999
- 17) Goodfield MJD et al : Treatment of dermatophyte infection of finger- and toe-nails with terbinafine (SF86-327, Lamisil), an orally active fungicidal agent. *Br J Dermatol* 121 : 753-757, 1989
- 18) Elewski BE : Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis : Introduction. *J Am Acad Dermatol* 38 : S73-S76, 1998.
- 19) Itraconazole 皮膚科領域研究班 : 爪白癬に対する Itraconazole と Griseofulvin との二重盲検比較試験. *西日本皮膚* 58 : 848-875, 1996
- 20) Terbinafine 研究班 : 爪白癬に対する新経口抗真菌剤 Terbinafine 錠の臨床評価 - 至適用法・用量設定試験 -. *西日本皮膚* 56 : 794-808, 1994
- 21) 比留間政太郎 : 白癬 : 最新の治療. *真菌誌* 38 : 39-45, 1997
- 22) Gupta AK : Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 43 : S81-S95, 2000.
- 23) Cohen PR, Scher RK : Topical and surgical treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 31 : S74-S77, 1994.