

マルホ皮膚科セミナー

2019年5月13日放送

「第62回日本医真菌学会 ①

シンポジウム4-2 爪白癬治療用爪外用液の特徴と適応」

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 皮膚科
准教授 河井 正晶

本日は、ここ数年で発売された爪白癬治療用爪外用液であるエフィナコナゾール爪外用液10%とルリコナゾール爪外用液5%の2剤に焦点を当てて、それぞれの特徴と適応についてお話をさせていただきます。最後に患者さんのアドヒアランスを高める工夫についても考えてみたいと思います。

爪白癬とは

爪白癬は日本人の約10人に1人が罹患しているとされ、皮膚科の日常診療の中でも遭遇する機会の多い皮膚真菌症の一つであります。従来、爪白癬の治療は内服薬が適用となり、外用薬は保険適用がありませんでした。そのような状況下、2014年にエフィナコナゾール爪外用液10%が、2016年にはルリコナゾール爪外用液5%が上梓され、すでに実臨床の場では爪白癬治療用爪外用液である両薬剤が広く使用されている状況です。実際爪白癬に対して処方された薬剤をみると、処方箋ベースで爪白癬治療用爪外用液が内服薬を上回っています。

両爪外用液の解説の前に爪白癬に関して簡単におさらいしておきます。爪白癬とは爪甲内へ白癬菌が感染増殖した状態で、爪

爪白癬の臨床型



SWO
(表在性白色爪真菌症)



TDO
(全異栄養性爪真菌症)



DLSO
(遠位側縁爪甲下爪真菌症)



PSO
(近位爪甲下爪真菌症)



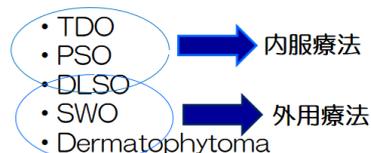
Dermatophytoma (楔型)

甲の混濁・肥厚を伴い、爪甲下角質増殖を呈します。臨床型としては真菌の侵入経路により次の5つのタイプに分かれます。すなわち、臨床的に最も多く見られる遠位側縁爪甲下爪真菌症(DLSO)、真菌が爪甲表面に留まる表在性白色爪真菌症(SWO)、免疫不全や膠原病の患者さんに多くみられる近位爪甲下爪真菌症(PSO)、爪甲全体が粗造崩壊する全異栄養性爪真菌症(TDO)、さらにいわゆる楔型と称される Dermatophytoma の5型です。

爪白癬の治療ですが、ガイドラインによるとSWO以外の爪白癬は内服治療が基本とされています。しかし肝機能障害があったり、併用薬との飲み合わせの関係で内服できなかつたり、あるいはすでに多剤内服中でこれ以上の内服を望まなかつたりと、すべての爪白癬の患者さんに内服が適用できるとは限りません。そのような患者さんに使用できる外用薬が、ここ数年で発売されたエフィナコナゾール爪外用液 10%とルリコナゾール爪外用液 5%の爪白癬治療用爪外用液です。両外用液の登場により爪白癬治療の選択の幅が大いに広がったといえます。

爪白癬を治療するためのアプローチ

1. 爪白癬病型別アプローチ



2. 患者背景よりのアプローチ



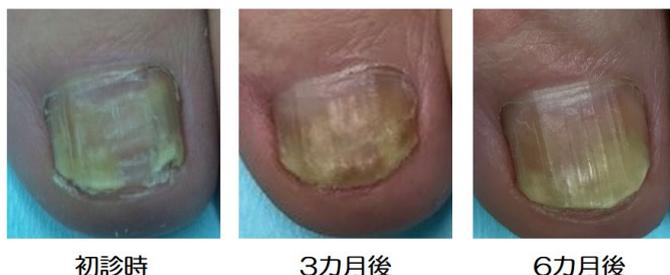
各々のアプローチから患者さんに適した治療法を選択し総合的に判断

エフィナコナゾール爪外用液 10%

最初にエフィナコナゾール爪外用液 10%についてお話しします。トリアゾール系化合物であるエフィナコナゾールが真菌細胞膜のエルゴステロール合成を阻害することで抗真菌作用を発揮します。ケラチンとの親和性が低く爪甲から爪床へ浸透しやすい特性を持っています。製剤先端は製剤ボトルと一体となった刷毛型になっています。エフィナコナゾール爪外用液 10%の臨床効果、安全性を調査検討した国際多施設共同第Ⅲ相試験(基剤対照ランダムコントロールスタディ、症例数 656 人)によりますと、爪の混濁面積 50%以下の軽症から中等症の爪白癬患者さんを対象に 48 週までエフィナコナゾール爪外用液 10%を外用後、52 週時点での効果判定で、混濁面積ゼロの臨床的治癒かつ菌学的治癒の両方を達成した完全治癒率は 17.8%、直接鏡検陰性かつ培養陰性の両方を満たした真菌学的治癒率は 55.2%でした。爪甲混濁面積 10%以下の有効率は 45%

エフィナコナゾール爪外用液 10%使用例

61歳 男性 DLSO



でした。試験期間中、局所の乾燥、刺激感、接触皮膚炎以外の重篤な副作用は認められませんでした。

ルリコナゾール爪外用液 5%

次にルリコナゾール爪外用液 5%です。イミダゾール系化合物であるルリコナゾールが真菌細胞膜のエルゴステロール合成を阻害することで抗真菌作用を発揮します。足白癬に対するルリコナゾールの濃度を高め、爪白癬に適用できるように製剤化したものです。ケラチン親和性が高く爪甲内から爪甲下まで高い抗真菌活性を保つ特性を有しています。製剤先端はノズル型で、ワンプッシュで爪甲表面全体に薬が広がります。ルリコナゾール

爪外用液 5%の臨床効果、安全性を調査検討した国内多施設共同第Ⅲ相試験（基剤対照 RCT、症例数 194 人）によりますと、外用開始 48 週後の時点での効果判定で、完全治癒率が 14.9%、真菌学的治癒率は 45.4%、爪甲混濁面積 50%以上減少の有効率は 32.8%でした。試験期間中、局所の乾燥、刺激感、接触皮膚炎以外の重篤な副作用は認められませんでした。

治療選択

実際の爪白癬の治療は爪白癬の病型と患者さんの背景によって決定します。複数の爪が侵されていたり、病変が近位爪郭まで及んでいたりする場合は内服薬が第一選択となります。

中等症以下の DLSO あるいは SWO の爪白癬患者さんで、肝機能障害等で内服できない、あるいは内服薬を希望しない場合にはエフィナコナゾール爪外用液 10%とルリコナゾール爪外用液 5%の良い適応となります。ただし経口抗真菌薬に比べると治癒率は低くなります。今後、再発率を含めた長期使用成績のデータの蓄積と混濁比が 50%以上の重症爪白癬に対する臨床効果判定が望まれるところです。

また内服薬が効きにくいとされるいわゆる楔型の爪白癬に両爪外用液ともに効果を認めることがあります。エフィナコナゾール爪外用液 10%については最近、1年以上の長期使用例の治癒率・有効率の向上が報告されています。

エフィナコナゾール爪外用液 10%とルリコナゾール爪外用液 5%両薬剤ともに初回処方時には直接鏡検による真菌要素の確認が必須となります。直接鏡検の検査なしで処方すると保険で査定されることがありますので注意が必要です。

ルリコナゾール爪外用液5%使用例

81歳 男性 SWO



初診時

1カ月後

3カ月後

エフィナコナゾール爪外用液 10%はケラチンとの親和性が低く、一方ルリコナゾール爪外用液 5%はケラチンとの親和性が高いと正反対の特性をもちますが、爪甲表面から爪床上部までの爪をスライスした切片では、どちらの薬剤も MIC を超える濃度が爪全層に保たれていることが確認されています。

エフィナコナゾール爪外用液 10%とルリコナゾール爪外用液 5%のどちらを選ぶ

のかですが、効果にはほとんど差がないため、患者さんに両薬剤を見せて、特に製剤先端が刷毛型かノズル型かを実際に良く見てもらい、患者さんに選んでもらうのもひとつのやりかたであると思います。

| | クレナフィン爪外用液10% | ルコナック爪外用液5% |
|--|--|---|
| 有効菌種 | <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> Non-dermatophyte, <i>Candida albicans</i> | <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> Non-dermatophyte (広い抗菌活性スペクトラ) |
| MIC <i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i> | MIC ₉₀ 0.008 MIC ₉₀ 0.015 | MIC ₉₀ 0.001 MIC ₉₀ 0.001 |
| ケラチン親和性 爪甲貯留性(爪中濃度) 爪透過性 | 低い ルコナックに比べ約27倍高い | 高い クレナフィンに比べ約2.8倍高い |
| 完全治癒率 真菌学的治癒率 有効率 | 17.8% (52週時判定) 55.2% (52週時判定) 45.0% (爪混濁面積10%以下) | 14.9% (48週時判定) 45.4%(48週時判定) 32.8% (爪混濁面積50%以上減少) |
| 副作用発現率 (皮膚刺激性) | 9.2% | 18.2% |
| ボトル先端の特徴 | ハケと一体型のボトル | ブッシュ式タイプのボトル |
| 薬価 | 1657.50/g | 997.80/g |

アドヒアランスを高める工夫

最後に患者さんのアドヒアランスを高める工夫について考えてみたいと思います。治療を開始する前に患者さんに、爪白癬を放置しておくと同居家族に感染させる可能性があるため適切な治療が必要なこと、さらに爪白癬が治るには爪が生え変わる必要があるため治療期間が長期になること、場合によっては1年以上かかることを十分に説明し、納得してもらってから治療を開始します。さらに来院ごとに治療過程の画像を提示し、改善を確認してもらい、最後まで治療を続けるように励ましたり、爪の肥厚が著名な場合は、ニッパーや爪ヤスリで実際にけずってみせたりすることもアドヒアランスを高める一助となります。

爪白癬を完全に治すには爪の治療はもとより、足白癬をしっかり治すことが周囲への感染を防ぎ爪白癬の再発予防につながることを常に意識しておくべきと考えます。

以上、爪白癬治療用爪外用液の特徴と適応についてお話しさせていただきました。

患者さんのアドヒアランスを高める工夫

- ・爪白癬を放置しておく、同居の家族に感染させる可能性があるため適切な治療が必要なことを説明する。
- ・治療前に爪白癬が治る過程を説明し、爪が生え変わるには時間がかかるため治療期間が長期になることを納得してもらおう。
- ・治療過程の画像を提示して、改善を確認してもらい、最後まで治療を続けるように励ます。
- ・罹患爪の肥厚が著名な場合、来院ごとにニッパーや爪ヤスリ等を使用して実際に削ってみせる。