

〈総説〉

爪真菌症—疫学，病因，臨床病型およびリスク因子—

山口英世

帝京大学医真菌研究センター

(2021年6月14日受付)

爪真菌症は、爪（とくに爪甲と爪床）に頻発する真菌感染症である。指爪とくらべて足爪は伸長速度が遅いので、はるかに高い頻度で罹患する。

爪真菌症はすべての皮膚真菌症の3分の1を、また爪疾患全体の約半分を、おのおの占める。諸外国と同様に、我が国における爪真菌症の有病率は全人口の約10%と推定される。皮膚糸状菌（白癬菌）が爪真菌症の最多原因菌であり、なかでも *Trichophyton* 属の2菌種、*T. rubrum* と *T. mentagrophytes* による症例が90%以上にのぼる。それよりはるかに頻度は低いが、酵母（主として *Candida albicans*）およびさまざまな非白癬菌性糸状菌（*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* など）に起因する症例も見られる。現在、爪真菌症は次の5つの主要な臨床的病型に分けられる。(i) 遠位側縁部爪甲下爪真菌症（本症の最多病型）、(ii) 表在性白色爪真菌症、(iii) 近位爪甲下爪真菌症、(iv) 全層性爪真菌症、(v) 全異栄養性爪真菌症。高齢、遺伝的素因、糖尿病、末梢血管疾患、免疫不全など多くの因子が爪真菌症の発症リスクを高める。本症は、爪甲の変色、肥厚、歪曲、不規則な表面変化、角質増殖などによって爪の外観を醜くする。そうした美容上の問題に加えて、爪真菌症はしばしば痛みや不快感を伴い、身体活動や職業的活動を制約し、QOLを低下させる。さらに治療せずに放置すれば蜂巣織炎や二次的細菌感染といった重い続発性が起こりうる。このような有病者自身の健康問題にとどまらず、爪真菌症は社会的問題でもある。病爪が感染源となって他の多くの人に伝播し、公共施設などを汚染するからである。したがって、医学のみならず社会のおよび心理的視点からも爪真菌症の徹底したマネジメントが必要となり、そのためには爪真菌症の医真菌学のおよび臨床的特徴についての十分な知識と理解が不可欠である。

はじめに

小著のタイトルとして掲げた爪真菌症 (onychomycosis) とは、国際医真菌学会 (International Society for Human and Animal Mycology; ISHAM)

の定義によれば、「原因菌のいかんにかかわらず爪のあらゆる侵襲的真菌感染症」をいう¹⁾。これとは別に、爪真菌症の大半を占める皮膚糸状菌（白癬菌）に起因する爪の感染症を指す爪白癬 (tinea unguium) という用語が古くから使われてきた。このような歴史的背景もあって、爪真菌症

と爪白癬とは、しばしば同義語として扱われる。しかし、後で詳しく触れるように、原因菌になる頻度は確かに低いものの、*Candida albicans*などの酵母菌種や白癬菌以外の糸状菌による爪真菌症の症例も時に（またはまれに）みられる。したがって、爪真菌症のほうが学術用語としてはより正確だということになるが、実際には爪白癬とは区別されずに使われることが多い。

爪真菌症に罹った爪は、変色、肥厚、混濁、変形、崩壊といったさまざまな病変を呈する^{2,3)}。こうした病変は爪の美観を著しく損ねる結果、罹患者本人に大きな負の心理的、情緒的影響を与えてQOLを低下させ、日常生活や社会的活動を制約する⁴⁻⁹⁾。それに加えて、医学的にも次のような問題をひき起こす。(i) 感染した爪、とくに爪白癬に罹患した足趾の爪（趾爪）、が感染源となって患部に隣接する皮膚や他の体部（足、手、臀部など）への感染の拡大・続発や同居家族など他人への伝播を起こす⁶⁾、(ii) 爪真菌症によって脆弱化または崩壊した爪が細菌の二次感染を受けやすくなる。とくに糖尿病患者では足の蜂巣織炎、潰瘍、壊疽といった重篤な感染症の発症リスクが高まり、下肢の切断に至る例もみられる^{3,10,11)}。(iii) 罹患した爪に生じる不快感や痛みによって日常の身体活動（履物を履くことや歩行することなど）が困難になる。

爪真菌症は、100年ほど前まではまれな疾患であった。しかし、20世紀後半に入って世界的に急増し、今やわが国においても、多くの海外諸国と同様、全人口の約10%が本症に罹患しており¹²⁻¹⁴⁾、とくに高齢者の有病率は40%にもものぼると推定されている¹⁵⁾。加えて、爪真菌症は、爪の特殊な解剖学的・生理学的性質が災いして表在性皮膚真菌症のなかでもとりわけ難治性である。

このように爪真菌症は、解決または改善すべきさまざまなマネジメント上の問題をかかえ、今尚多くの人を悩まし続けている。それにもかかわらず医療者の間ですら必ずしも爪真菌症についての

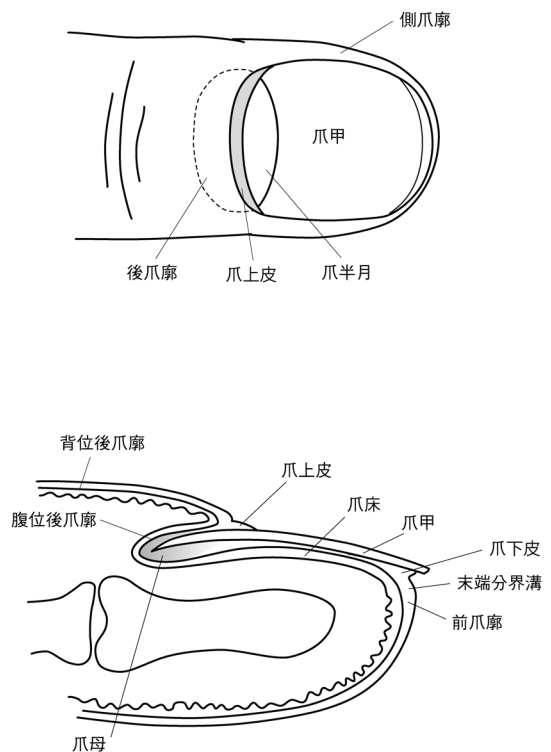
理解が十分に進んでいるとはいえない。本稿では、爪真菌症の疫学、病因、臨床病型、リスク因子などを中心に、本症の真菌学面ならびに臨床面の特徴について概説する。

1. 爪の構造と性質

本論に入る前に、爪の解剖学的ならびに生理生化学的な特徴について触れておきたい。

爪 (nail) は、皮膚が特殊分化した幾つもの構造物からなるユニット (爪ユニット; nail unit) として存在する。図1に模式図で示すように、爪ユニットを主に構成している構造物は、爪廓 (nail fold)、爪半月 (lunula)、爪上皮 (cuticle)、爪床 (nail bed)、爪母 (nail matrix)、爪下皮 (hyponychium)、そして爪真菌症のいわば「表舞台」ともいうべき爪甲 (nail plate) である。ふつう爪と

図1. 爪ユニットの模式図



よばれるのはこの爪甲のことであり、爪真菌症の主たる感染・病変の場となる。

1-1. 爪廓と爪上皮

爪廓は、爪甲を取り囲んでいる部分であり、爪甲の根元（近位）にあるほうは後爪廓または近位爪廓（proximal nail fold）、先端部にあるほうは前爪廓または遠位爪廓（distal nail fold）、両縁にある部分は側爪廓（lateral nail fold）、と各々よばれる。後爪廓は、皮膚が爪甲の近位端で折り重なることによってつくられる。爪上皮は、後爪廓の角質（ケラチン）層であり、後爪廓の背面と腹面の上皮組織表面の接合部位から生じ、爪甲表面に沿って伸長し、やがて脱落する。爪上皮は、爪母を異物や感染からまもる役割を担っている。

1-2. 爪母

爪母は、爪発育の中心部であり、分裂・分化・硬化・角化を順に行う基底細胞からなり、やがて爪甲に取り込まれる。爪母の遠位部にあつて露出している部分は、乳白色の「半月」状を呈することから爪半月とよばれる。爪母は後爪廓の下を5mmほど近くまで伸びる。

1-3. 爪床

爪甲の下面に接してタテ軸に沿って互いに平行に並んだ表皮隆起線からなる。これらの隆起線は真皮内の同様の隆起線と交錯している。爪ユニットの真皮には皮下組織がない点特徴的である。そのため、一旦この部位に感染が起こると、表皮から真皮を通り抜けて直接に骨へと進展する結果、骨髓炎を発症するリスクが高くなる。

1-4. 爪下皮

爪ユニットの最遠端にあり、爪床から末端分界溝（distal groove）に向かって伸びている。この末端分界溝によって爪下皮は手のひらや足の裏の皮

膚から隔離されている。

1-5. 爪甲

爪甲は、爪ユニットのなかでは最大の構造物であり、その近位部分よりも遠位部分のほうがより強固に爪床に付着している。爪甲自体は透明であるが、その下に位置している豊富な血管網と境界を接しているためにピンク色に見える。

爪甲は厚さ0.5~1.0mm、3層構造からなり、全層の厚さの約2/3を占める表層と中間層は主として硬ケラチンで構成され⁶⁻⁸⁾、加えて爪甲の脂質濃度は皮膚よりも低い⁹⁾。その結果、爪甲の表面は一般に脂溶性が高い外用抗真菌薬に対する強固なバリアとなってその透過を妨げるために、局所に塗布した治療薬の効果を著しく制約する¹⁶⁻²⁰⁾。爪真菌症の治療を困難にしているもう1つの大きな理由は、爪甲の伸長発育の遅さにある。手指の爪（指爪）の爪甲の平均的な発育速度は3mm/月であり、趾爪の場合は1mm/月とさらに遅い。爪真菌症の完全治癒を達成するには、罹患した爪甲が健康な爪甲と完全に（100%）入れかわる必要があるので、指爪では少なくとも6ヶ月、趾爪に至っては12~18ヶ月もかかる計算になる。しかも爪真菌症や全身疾患を罹患していれば、爪の発育速度はさらに低下する。

2. 爪真菌症の歴史

Haas & Sperlの解説²¹⁾によれば、爪真菌症はGeorg Meissner (1829-1905) によって発見された。当時彼はまだゲッティンゲン大学（ドイツ）の医学生でありながら、今もマイスネル小体（触覚を司る特殊神経受容装置）の発見者としてすでに有名であったが、さらに爪真菌症を発見することによって皮膚科学にも大きく貢献することとなった。変形した爪のなかに真菌が存在することを観察したMeissnerの研究論文は、

1853年に発表されている²²⁾。学生時代に医学史に残る大きな発見を2つも成し遂げた彼の天才的研究能力には驚くほかない。やがて爪真菌症の主たる原因菌が皮膚糸状菌(白癬菌)であることが判明し、爪白癬(*Tinea unguium*)とよばれるようになった。1910年、今も医真菌学の祖と称えられるRaymond Sabouraud (1864–1938)は、白癬に関する歴史的な大著「*Les Teignes*」を著した²³⁾。当時パリのサン・ルイ病院にあった彼は、この著書のなかで爪白癬はきわめてまれな疾患であり、白癬400症例中たった1症例しかみられなかったと記述している。

20世紀に入っても、欧米諸国においては爪真菌症(または爪白癬)の症例どころか足白癬(足部とくに足底部の皮膚の白癬)の症例すらほとんど報告されていない。その理由は爪白癬や足白癬の主要原因真菌である*Trichophyton rubrum*が欧米には生息していなかったことにある²⁴⁾。*T. rubrum*の生息分布域は、近年まで東南アジア、オーストラリア北部および西アフリカに限られていたからである²⁵⁾。しかし第1次・第2次両世界大戦をはじめとする度重なる戦争、大量移民などによる国際的な人口移動、国外旅行者の増加などが*T. rubrum*の分布範囲をもととの流行地域から欧米などの非流行地域へと拡大した^{24,25)}。さらに、気密性の高い履物の使用者やフィットネス愛好者の増加もこの趨勢に拍車をかける結果となったのである^{24,25)}。

一方、*T. rubrum*の本来の流行地域内にあるわが国の状況はどうだったのだろうか。筆者が入手できた爪真菌症とその原因菌に関する国内最初の文献は、1921年から1922年にかけて河崎²⁶⁾によってなされた48症例についての詳細な真菌学的検討を内容とする報文である。それによると、分離された原因菌21株中14株(67%)は*T. rubrum*であった。この成績からは、わが国においては、20世紀初期から主として*T. rubrum*に起因する爪真菌症が欧米とくらべてかなり高い頻度で発生していたことがうかがわれる。それと併せ

て、前述の爪真菌症発生頻度と*T. rubrum*分布との関連説を裏づける結果にもなっている。

3. 爪真菌症の有病率

爪真菌症は、最も多くみられる爪の病気である。爪のすべての病気の約半数を、またすべての皮膚真菌症の約1/3を、それぞれ占めている^{27,28)}。

爪真菌症の有病率は、この数十年、世界的に上昇傾向を辿っていると推測される^{2,23)}。これを示唆する成績は、幾つかの人口ベースの疫学研究から得られている(カッコ内のn値は調査対象者数)。米国の1979年の研究(n=20,000)では爪真菌症有病率が2.18%と報告されているが²⁹⁾、1997年の研究(n=1,038)は有病率がこれより遥かに高いことを明らかにし³⁰⁾、2000年の北米(米国とカナダ)多施設研究(n=1,832)からは爪真菌症有病率が13.8%と推定された¹⁰⁾。同様の推移パターンはインドネシアの疫学研究でも認められており、平均有病率は1997~8年の3.5%から2003年には4.7%に上昇した³¹⁾。

1990年代から2000年代にかけてヨーロッパの幾つもの国(UK³²⁾、スペイン³³⁾、デンマーク³⁴⁾、フィンランド³⁵⁾、アイスランド³⁶⁾など)において爪真菌症有病率に関する疫学研究が行われた。得られた推定有病率は2.6%(スペイン)³²⁾から13%(フィンランド)³⁵⁾までさまざまである。またカナダで実施された2つの大規模調査研究(n=12,000および15,000)では、6.5%から9.1%の有病率が示されている^{37,38)}。この種の研究として最大規模のものは、“Achilles”と名づけられたプロジェクトにおける1997年にヨーロッパ16ヶ国(ベルギー、オランダ、ルクセンブルグ、スイス、ハンガリー、UK、ポーランドその他;n=22,760)および1998年に東アジア数ヶ国(中国、韓国、台湾;n=43,914)でそれぞれ医療施設を受診した一般人を対象に行われた爪真菌症の調査研究である³⁹⁾。その結果、有病率はそれぞれ26%および

22%と推定され、被験集団の5人に1人が爪真菌症の徴候をもつと結論された^{39,40}。爪真菌症有病率に関しては最近も世界各地から報告されている。Lipner & Scher⁴¹は、代表的な6つの調査研究⁴²⁻⁴⁷の報告を解析し、有病率の加重平均値を5.5%と算出している。

このように、異なる地域間のみならず、同じ地域であっても別々の調査研究の間では、有病率に大きな違いがみられる。それをもたす要因として地理的環境、民族、生活習慣、社会・経済的格差、職業、遺伝的背景、合併疾患（とくに足白癬）、その他のリスク因子などが推測されてきた^{42,48-52}。また、年齢による有病率の差も大きく、小児では低い⁵³⁻⁵⁵、加齢とともに有病率は上昇し、高齢者では著しく高くなる^{30,56,57}。したがって、調査研究対象集団の年齢構成もまた有病率に強く影響すると考えられる。

わが国の爪真菌症有病率は2つの調査研究から推定されている。第1は、1999年～2000年と2006年の2回にわたって表在性皮膚真菌症以外の理由で皮膚科医を受診した日本人患者（それぞれn=21,820および7,782）を調査対象としたJAPAN Foot Week研究会の調査研究であり、それぞれ18.6%および24.1%の患者に足白癬および／または爪白癬が認められた^{12,13}。このデータの解析結果からは、日本人の爪白癬罹患率は1,250万人、つまり全人口の約10%にのぼると推定された¹³。第2は、2007年に行われたFoot Check 2007と称するさらに大規模な調査研究であり（n=34,730）、この研究からも推定爪白癬有病率10%という結果が得られた¹⁴。したがって、わが国では、多くの先進国と同様に、爪白癬が爪真菌症の大半を占めることを考えると、この調査結果からも爪真菌症有病率は10%程度と推測される。

4. 原因菌の疫学と病原的特徴

爪真菌症の原因菌は、白癬菌群のほか、少数なが

ら酵母群（とくに*Candida*属菌）および白癬菌以外の糸状菌（non-dermatophyte mold [NDM]）のいずれかに属する比較的限られた菌種群であることが知られている。各真菌群が原因菌として占める比率は、地域によって異なるほか、指爪と趾爪の間でも違いがみられる⁵⁸。いずれにしても白癬菌が原因菌になる爪真菌症すなわち爪白癬の割合がわが国を含めて先進諸国においては圧倒的に高く、爪真菌症と爪白癬がほぼ同じ意味で使われる理由になっていることは本稿の冒頭で述べた通りである。

4-1. 白癬菌による爪真菌症（爪白癬）

真菌症全体のなかで爪白癬が占める割合は、報告された年次や地域によってまちまちであるが、少なくとも70%から90%以上にも及んでいる^{10,34,37,42,59-66}。わが国では、1991年以来、日本医真菌学会が経年的に皮膚真菌症の疫学調査を行ってきた。Shimoyama *et al.*⁶⁷による集計解析の結果からは、2006年までの調査報告⁶⁸⁻⁷³にみられる爪真菌症全症例のなかの98.5%（10,644/10,811）が爪白癬であることが示された。同様の結果はその後の調査成績からも得られている^{74,75}。

またこの疫学調査は爪白癬の原因菌種についてもなされている。予想通り、最多原因菌は*T. rubrum*であり、全調査年次を通して80～85%と圧倒的多数を占め、これに*T. mentagrophytes*（14～17%）が続き、そのほかには*Epidermophyton floccosum*や*Trichophyton violaceum*が時折検出されただけであった⁶⁸⁻⁷⁴。これらの4菌種に加えて、国内の症例研究からは*Trichophyton tonsurans*よる指爪の爪白癬に罹患した日本人柔道選手の症例が報告されている⁷⁶。なお近年、白癬菌についての分子系統学の進歩により、*T. mentagrophytes*と*Trichophyton interdigitale*がきわめて近縁であることが明らかになった^{77,78}。その結果、従来*T. mentagrophytes*の菌名でよばれたヒト由来の菌株を*T. interdigitale*と表記する研究者が増え

ているが、本稿では従来の記載法に従って *T. mentagrophytes* の菌名を使用した。

海外の多くの国でも、爪白癬原因菌の第1位はいうまでもなく *T. rubrum* (70~90%)、第2位が *T. mentagrophytes* (10~30%) であり、これに低い頻度ながら *E. floccosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans* などが続くというわが国と似た原因菌の分布状況が認められる^{2,10,15,62,64-66,79,80}。加えて、まれな原因菌として *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton krajdennii*, *Trichophyton gourvilli*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton raubitschenckii*, *Arthroderma* spp., *Microsporum* spp. なども分離されている⁸¹。こうした白癬菌は、ふつう、汚染した湿潤な床や床敷・マット浴室などを介して伝播し、ヒトとの直接的な接触による伝播は少ないと考えられる⁸²。

4.2. *Candida* 属菌による爪真菌症 (カンジダ性爪真菌症)

前述の国内における疫学調査からは、*Candida* 属菌に起因する爪真菌症 (カンジダ性爪真菌症) の爪真菌症全体における割合は、この調査が開始された1991年以降、常に2%以下の低いレベルに留まっている⁶⁸⁻⁷³。また Shimoyama *et al.*⁶⁷ は、国内のカンジダ性爪真菌症8例からの分離株を分子生物学的手法によって同定した結果、全株が *C. albicans* であったと報告している。

一方、海外諸国の報告では、趾爪の爪真菌症においては概して10%程度がカンジダ性爪真菌症とされているものの、報告によって1%から32%まで大きな幅がある^{10,43,66,82-88}。指爪については本症の割合がさらに高く、とくに熱帯または亜熱帯の国々では *Candida* 属菌が爪真菌症の最多原因菌とみなされており^{31,84,89-95}、白癬菌や次項で述べる非白癬菌性糸状菌 (non-dermatophytic mold; NDM) との共感染例も含めると、51~70%にも達するという報告⁸³ もある。原因菌の菌種別では、*C. albicans* が第1位で全体の半数を上回り、次の

で *C. parapsilosis* が多く、*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などがそれに続いている^{89,92,93,95}。

4.3. NDMによる爪真菌症 (NDM性爪真菌症)

これまで欧米で報告されているNDMが爪真菌原因菌全体のなかで占める割合は2%から22%まで実にさまざまである^{10,32,34,52,60,96-101}。この大きな幅は、地域による糸状菌 (NDMを含む) 分布や診断法の違いによると考えられる。またNDMに起因する趾爪の爪真菌症の比率は、60歳以上の高齢者でとくに高いことが知られており¹⁰⁰、したがって疫学調査対象集団の年齢構成の差による影響も無視できない。

病巣のある爪から何らかのNDMが分離された場合に、その分離菌を爪真菌症原因菌と診断することは、爪白癬やカンジダ性爪真菌症の場合ほど簡単ではない。その理由は、NDMの多くが環境中、とくに土壌中や植物に腐生菌として広く生息し、しばしば検査室や診察室を汚染することから、患部の爪や周囲の皮膚に原因菌ではなく単なる汚染菌として付着している可能性が否定できないことにある。

Gupta *et al.* の近年のシステマティックレビュー¹⁰²によれば、欧米その他の海外諸国におけるNDM爪真菌症の最多原因菌は *Scopulariopsis brevicaulis* であり、これに *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Neoscytalidium dimidiatum*, および *Acremonium* spp. が順に続く。そのほかにも *Alternaria* spp., *Curvularia* spp., *Penicillium* spp., *Natrassia mangifera* など多数種の糸状菌がまれな原因菌として報告されている^{41,52,93,98,100,101,103,104}。

残念ながら、わが国ではNDM爪真菌症に関するまとまった調査研究の報告はない。しかし Ebihara *et al.*¹⁰⁵ は、顕微鏡検査によって爪真菌症と診断された50症例について分子生物学的同定検査を行った結果、真菌DNAが検出された47例中の18例 (38.3%) からNDMが単独かまたは白癬菌

とともに検出されたこと、そのうち5例は *Aspergillus* spp. の単独感染例だったこと、を報告している。そのほかにも NDM 爪真菌症症例についての国内報告は多数あり、これまでのところ *Aspergillus* spp. による症例 (n=20) が最も多く、これに *Fusarium* spp. による症例 (n=11) が続いており^{106,107)}、より少数ながら *S. brevicaulis*, *Acremonium* spp. などによる症例も報告されている。NDM 爪真菌症の原因菌については日本以外の幾つかのアジアの国々 (韓国¹⁰⁸⁾、インド¹⁰⁹⁾、イラン¹¹⁰⁾、トルコ¹¹¹⁾ など) からの報告もある。いずれの国においても、わが国と同様、*Aspergillus* spp. が原因菌の圧倒的首位を占めている点は興味深い。

NDM 爪真菌症は、かつてはきわめてまれな疾患と考えられたが、近年ヨーロッパでは急速に増加する傾向にあるという^{98,112)}。その主な理由として本症に罹りやすいことで知られる高齢者および免疫抑制患者の増加があげられている。後者に関しては、*Fusarium* spp. などの NDM による爪真菌症に罹患したまま治療せずに放置すると、患部の爪が侵入門戸となって侵襲性または播種性の重篤な深在性真菌症を発症させる危険性があることがとくに深刻な問題として指摘されている¹¹³⁻¹¹⁶⁾。

4.4. 複数原因菌の共感染による爪真菌症

近年、分子生物学的同定法の進歩・普及によって、2種以上の原因菌の共感染による爪真菌症がますます多く診断されるようになった¹¹⁷⁾。原因菌の組み合わせとしては、「白癬菌+NDM」が最も多いようであり、「白癬菌+Candida spp.」, 「白癬菌同士 (とくに *T. rubrum*+*T. mentagrophytes*)」, さらに「NDM同士」の症例もみられる^{75,102,105,117,118)}。こうした共感染例が爪真菌症全体のなかで占める割合は、10%¹¹⁸⁾ とも、40%¹¹⁷⁾ とも報告されており、予想以上に多いと推測される。そのほか、真菌 (*Fusarium* spp.) と細菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の共感染による爪真菌症の症例報告もみられる^{119,120)}。

4.5. 病原メカニズム、とくにバイオフィーム形成

ケラチン分解酵素を産生・分泌する白癬菌および大多数の *Candida* spp. は、この酵素活性を利用して爪甲のケラチン層を分解し、その分解産物を栄養源にして爪甲内で発育し、爪甲を損傷・破壊する。一方、NDM はケラチン分解能を持たないため、ケラチン化されていない角化細胞成分、または先行する爪白癬、外傷その他の爪疾患によって生じたケラチン分解物を栄養源として利用するほかない。いずれの原因菌群についてもその感染様式はこれまで明らかではなかった。ところが近年これらの真菌が爪甲の表層構造体にバイオフィームを形成することが確認された^{121,123)}。このメカニズムによって、真菌は抗真菌薬に対する抵抗性¹²²⁾、病原性の増強¹²⁴⁾、生体免疫系からの回避¹²⁵⁾ といった感染を持続化および難治化させる能力を獲得すると考えられる。白癬菌 (とくに *T. rubrum* や *T. mentagrophytes*)¹²⁶⁾、一部の *Candida* spp. (とくに *C. albicans*)^{121,127)}、および NDM (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. など)^{127,128)} は、いずれも *in vitro* でバイオフィームを形成することが示されている。とくに *T. rubrum* や *T. mentagrophytes* によるバイオフィーム形成は迅速であり、接種3時間後に始まり、72時間後には完成するという¹²⁶⁾。これらの結果から、大多数の爪真菌症においては、バイオフィームの形成が主要な病原メカニズムとして働くのみならず、抗真菌薬療法に対する抵抗性を高める重要な要因にもなっていることが強く示唆される。

5. 臨床病型と各病型の特徴

5.1. 爪白癬を中心とした病型分類に基づく特徴

1972年に、Zaias は爪白癬の最初の臨床病型分類を発表し¹²⁹⁾、白癬菌の爪侵襲の様式の違いによって次の3つの異なる病型に分けられることを示した。

(i) 遠位側縁部爪甲下爪真菌症 (distal and lateral subungual onychomycosis; DLSO) ; (ii) 表在性白色爪真菌症 (superficial white onychomycosis; SWO), (iii) 近位爪甲下爪真菌症 (proximal subungual onychomycosis; PSO)。

その後、原因菌の爪甲侵入の部位や仕方を含む感染パターンに基づいてより重篤な2つの慢性的病型、すなわち (iv) 全層性爪真菌症 (endonyx onychomycosis; EO) および (v) 全異栄養性爪真菌症 (total dystrophic onychomycosis; TDO), が追加された。現在はNDMに起因する場合も含めて、爪真菌症については (i)~(v) の5病型がほぼ確立され、この病型分類法がわが国を含めて広く受け入れられている^{15,52,101,130,131}。各病型の割合をくらべると、圧倒的に多くみられるのはDLSOであり、わが国では爪真菌症全体の90%以上を占める¹³¹。それとくらべてDLSO以外の病型はかなり少なく、とくにEOはまれにしかみられない。イタリアにおける爪真菌症患者4,096例についてのレトロスペクティブ研究によれば、DLSO, SWOおよびPSOの比率は、それぞれ90%, 7%および3%であり、EOやTDOの症例は確認されていない¹³²。また韓国において足趾または手指に爪真菌症をもつ高齢者 (65歳以上) 652例について行われた調査結果からは、病型別症例の割合は、DLSO (80.2%), TDO (10.7%), SWO (6.2%), PSO (2.9%) の順であり、EO症例は1例もみられなかった¹³³。TDOの頻度が予想以上に高いのは、高齢患者集団を解析対象にしたためと考えられる。以下に各病型の特徴を述べる。

(i) DLSO: 感染は、通常、趾爪周辺 (足底部) の皮膚の足白癬患部からの爪下皮への侵襲で始まり、爪甲の遠位端 (先端) や側縁を通して爪甲の下面表層を遠位部から近位部へ向かって進展し、爪母を冒す。感染の進行とともに爪床の角質増殖、爪の肥厚、爪床からの爪甲の剥離と隆起、爪甲の着色 (黄白色~褐色) などが起こる。趾爪と

くらべて、指爪では角質増殖の程度が軽い反面、強度の爪甲剥離を呈する例が多い。爪甲剥離によって生じる爪下空隙は、二次感染した細菌や真菌の発育温床となり、爪甲をより強く着色させる^{15,65,134,135}。代表的な原因菌は白癬菌、とくに *T. rubrum* であり、そのほか *C. albicans* や NDM (*Fusarium* spp., *Neoscytalidium* spp., *S. brevicaulis*) による症例も時にみられる^{83,112,130,136}。

(ii) SWO: この病型はDLSOに次いで頻度の高い病型であり、通常、爪真菌症全体の5~10%にみられる。損傷した爪に起こることが多く、前出のDLSOや次に述べるPSOとはことなり、感染菌は爪甲の表面 (背面) を冒す^{87,137}。ほとんどの場合、爪甲表面にチョークのような白色調の強い境界鮮明な斑点状の剥れやすい病変を生じる¹³⁸。頻度は低いが黒色の斑点状、線状または侵襲性パターンの病変をつくることもある¹³⁹。冒された爪は脆くなり砕けやすい。SWOは免疫不全患者とくにHIV感染者に多くみられる¹²⁴。原因菌の90%は *T. mentagrophytes* であり、そうした症例では真菌要素 (菌糸断片など) が爪ケラチンの上層部位に局在しているのが観察される^{83,86,140}。そのほかには、*T. rubrum*¹⁴¹ や NDM (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. など) による症例もみられる^{83,86,100,130,139,140}。

(iii) PSO: 原因菌が近位爪廓から侵入して近位爪甲に感染し、次いで爪甲の下面 (腹面) を先端に向かって感染が進行し、それに伴って爪甲の病変 (白色混濁) が広がってゆく病型である^{15,18,86,112,136,142}。同じ爪甲下感染型の爪真菌症でありながら、DLSOとくらべてPSOの症例ははるかに少ないが、AIDS患者その他の免疫不全患者ではより多くみられ^{135,143-147}、進行もより速やかである¹⁴⁸。

T. rubrum が主な原因菌であるが、*C. albicans* および幾つかのNDM菌種 (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *S. brevicaulis* など) が分離されることもある。NDM感染の場合には、しばしば爪甲の着色

を伴う¹⁴⁹⁻¹⁵¹)。罹患した爪甲内に層状の剥離、粗いくぼみ、乳白色の斑点などを生じるのが特徴的な所見である。

(iv) EO: この病型においては、DLSO, PSOのいずれとも異なり、爪床の角質増殖や爪甲剥離を起すことなく感染菌が爪甲表面を侵襲し、さらに爪甲の深部まで感染が波及する^{131,135,152})。つまり爪床感染なしに爪甲全体を広く冒す点にEOの特徴がある¹⁵³)。その結果、爪床全層にわたって真菌要素で充満されたトンネルが形成され、爪甲は乳白色を呈してくる。EOはまれな病型であるばかりか、その原因菌も特殊である。これまで報告された症例の原因菌は*T. violaceum*と*T. soudanense*に限られ、他の病型のように*T. rubrum*による症例はほとんどみられない^{154,155})。このEOパターンの爪侵襲が*T. violaceum*と*T. soudanense*に特異的なのは、両白癬菌種が硬ケラチンに高い親和性をもつことを反映しているからかも知れない¹⁵³)。特徴的な所見として、爪甲の層板状分離と爪甲の乳白色斑点が観察される¹⁴⁸)。

(v) TDO: 長年にわたって持続した爪真菌症各病型の最終段階にみられ、爪甲の完全な(またはほぼ完全な)崩壊を特徴とする^{148,156a})。したがって、とくに爪真菌症に対する適切な治療を受けて

来なかった高齢の患者では、TDOに進展することが多い。爪甲は厚みも正常な構築もほとんど失って、細かく碎かれている¹⁴⁸)。*T. rubrum*が最多原因菌であり、これに*T. mentagrophytes*が続くが、その他の白癬菌(*E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. canis*などの*Microsporum* spp.)による症例も時にみられる^{65,100,130,156a})。

以上述べた各臨床病型と原因菌の関係を表1にまとめて示す。また各々の単独病型に加えて、同一の爪に複数の病型が混在する症例もある。最も多くみられるのはDLSOまたはPSOとSWOとの組み合わせのパターンである¹⁴⁸)。爪真菌症の臨床病型がなぜ問題になるかといえば、病型によって治療の効果が異なるからである。例えば、SWOは治療に最も良く反応するのに対して、TDOでは治療に対する反応性が最も悪い^{156a})。

5-2. 発症プロセスからみたカンジダ性爪真菌症のタイプと特徴^{50,58,156b})

本症には発症プロセスのことなるタイプがあることが知られている。最も多くみられるのは、急性または慢性の爪廓炎(爪囲炎; paronychia)としてはじまり、二次的に爪甲を冒すタイプである。とくに水仕事(調理, 皿洗い, 家事・保育など)に多く

表1. 爪真菌症の臨床病型およびその原因菌との関係

病 型	主な原因菌	備 考
遠位側縁部爪甲下爪真菌症 (DLSO)	白癬菌の幾つかの菌種、とくに <i>T. rubrum</i>	・原因菌としては <i>T. rubrum</i> が圧倒的に多く、 <i>T. mentagrophytes</i> が次いで多い。その他の白癬菌(<i>E. floccosum</i> , <i>T. tonsurans</i> など)もまれにみられる。 ・指爪の感染例では <i>C. albicans</i> が原因菌になる場合がとくに海外では少なくない。 ・NDM (<i>Fusarium</i> spp., <i>S. brevicaulis</i> など)もまれに原因菌となる。
表在性白色爪真菌症 (SWO)	<i>T. mentagrophytes</i>	・ <i>T. mentagrophytes</i> に起因する症例が大半を占める。 ・その他の原因菌としては <i>T. rubrum</i> やNDM (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Acremonium</i> spp.など)がある。
近位爪甲下爪真菌症 (PSO)	<i>T. rubrum</i>	・近位白色爪甲下爪真菌症 (PWSO)ともよばれる。 ・ <i>C. albicans</i> やNDM (<i>Fusarium</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>S. brevicaulis</i> など)に起因する例もまれにみられる。
全層性爪真菌症 (EO)	<i>T. violaceum</i> , <i>T. soudanense</i>	・原因菌は左記の <i>Trichophyton</i> 属2菌種に限られる。
全異栄養性爪真菌症 (TDO)	<i>T. rubrum</i>	・ <i>T. mentagrophytes</i> をはじめとしてその他の白癬菌(<i>E. floccosum</i> , <i>T. violaceum</i> , <i>T. tonsurans</i> , など)による症例も時にみられる。

かかわる人などでは、浸軟した爪廓部に *Candida* spp. などの酵母が細菌とともに定着・増殖して混合微生物フローラを形成し、酵母を主たる起病菌とする感染（爪囲炎）が起こると考えられる。その特徴的な病変・症状は、局所爪廓の発赤と腫脹であり、軽度の自発痛や圧痛を伴う。病変の範囲は、爪廓の端から1 cmにも及ぶことがあり、ブドウ球菌の混合感染が起こった場合には間欠性の排膿もみられる。爪囲炎が慢性化すると、爪母が冒されるようになる。その結果、爪甲の変形（線状の隆起や陥没など）、変色（褐色化）、異栄養症、爪甲下過角化症などの病変を呈してくる。しかし、爪甲の硬さや光沢は良好であり、爪白癬におけるような爪組織の崩壊はみられない。これは、白癬菌とは違って、*Candida* spp. のケラチン分解酵素活性が低いためと考えられる。爪甲下過角化による角質増殖が進むと、爪甲の遠位部での爪床からの浮き上り（爪甲剥離）や乳白色の混濁や肥厚が目立ってくるが、いずれの場合も *Candida* は爪床の角質増殖部に留まり、爪甲内への侵入はふつうみられない。わが国では、主徴候が爪囲炎、爪甲剥離、および爪甲濁肥厚のいずれかによって、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性爪甲剥離症、および爪カンジダ症とそれぞれ区別して呼ばれることが多い。

爪カンジダ症のもう1つの主なタイプは、*Candida* spp. が爪甲内へ直接侵入するタイプであり、爪甲の全層を冒すこともある。しかし、このタイプの爪カンジダ症は慢性粘膜皮膚カンジダ症や免疫不全の患者を除けば、まれにしかみられず、臨床的には爪白癬と区別がつかない。病気が進むにつれて近位および遠位の爪廓は著しく腫脹し、遂には爪全層の崩壊に至る。

6. リスク因子

爪真菌症、とくに爪白癬、の発症頻度を高めるような素因、すなわちリスク因子、を持つか否か

は、爪真菌症を診断するうえできわめて重要である。爪真菌症は何らかのリスク因子が存在する場合に限って発症するといっても過言ではない。これまで特定されたリスク因子は、表2に示すように趾爪の爪白癬に関連するものを中心に多数知られている。そのなかの代表的なものについて以下に説明を加える。

6-1. 高齢

爪真菌症の有病率が高齢になればなるほど高くなることを示した報告はきわめて多数にのぼる^{10,30,37,38,66,133,157-167}。一部の報告によれば、有病率は年齢とともに上昇し、60歳以上では約20%、70歳以上では50%にも達するという¹⁶⁶。

高齢者の有病率が高い理由としては、末梢循環の低下、免疫力の低下、糖尿病、爪表面の歪み、爪の発育速度の低下、爪の手入れや足の衛生管理の不十分さ、ひんぱんな爪の外傷、原因菌との接触頻度の多さ、など様々なリスク因子が複合的に働くことが考えられる^{66,82,142}。

6-2. 遺伝的素因

すべての人が同じ確率で爪真菌症に罹るわけではなく、その罹りやすさに関与する遺伝的要因についての研究が長年進められてきた。その結果、爪真菌症は家族性である（同じ家族の構成員に起こりやすい）こと、*T. rubrum* に起因する DLSO 型の爪白癬の発症に関与する常染色体上の遺伝子（ヒト白血球抗原 [DR8]）が優性遺伝すること、したがって少なくともどちらか一方の親が爪白癬（DLSO 型）に罹っている場合には爪白癬発症リスクが高くなることなどが明らかになった^{83,168,169}。また爪白癬を含む白癬全般に関する遺伝性／家族性の素因に自然免疫および（または）適応免疫が介在することが確かめられている¹⁷⁰。

表2. 爪真菌症（とくに爪白癬）のさまざまなリスク因子

関連性	リスク因子	備考
個人の特性	高齢 ^{10,30,37,38,66,133,154-167)}	さまざまなリスク因子や爪発育速度の低下などが複合的に関与。
	遺伝的素因 ^{83,168-170)}	
	同居家族との接触歴 ^{171,172)}	家族内に有病者が1人いた場合の他の家族への伝播のリスクは40%以上。
	外反母趾 ⁵⁶⁾	
生活習慣	爪の外傷 ¹⁷³⁾	高齢者ではNDMの感染を受けやすい。
	スポーツ、フィットネス ^{56,174-176)}	水泳や使用する靴との関係がとくに強い。
	不適切な爪の手入れ ¹⁷⁷⁾	
	足の不衛生 ¹⁷⁸⁾	気密性の高い靴の使用、不潔など、おそらく末梢循環不全による。
	喫煙 ¹⁷⁹⁾	
	水仕事 ^{156b)}	手指の爪カンジダ症の主な局所的リスク因子。
皮膚疾患	足白癬 ^{164,180)}	爪白癬への感染拡大は角質増殖型の足白癬に罹患している高齢者でとくに多い。
	乾癬 ^{175,181-183)}	乾癬患者の爪真菌症を発症する確率は50%以上。
	発汗過多症 ¹⁸⁴⁾	
全身性疾患	糖尿病 ^{175,185-187)}	爪カンジダ症が比較的多い。
	末梢血管疾患 ^{183,175,179,188,189)}	末梢動脈疾患、慢性静脈不全などの末梢循環不全を来す疾患。
	免疫不全 ^{143,190-194)}	AIDS, HIV, 抗がん化学療法、臓器移植、人工透析など（PSOとして発症）。
	悪性腫瘍 ¹⁹⁵⁾	
	炎症性腸疾患 ¹⁹⁶⁾	
	肥満 ^{197,198)}	

6-3. 足白癬

足白癬の現症または罹患歴をもつ患者は爪真菌症の発症リスクが高い。リスクが最も高くなるのは、モカシン（Moccasin）型とよばれる角質増殖型の足白癬をもつ場合である¹⁷⁵⁾。足白癬は30%から59%の確率で爪白癬を併発する^{177,178)}。

6-4. 糖尿病

糖尿病患者の34%は爪真菌症を発症し^{185,186)}、この発症率は非糖尿病患者とくらべて3倍も高い¹⁹⁵⁾との報告がある。これは糖尿病特有の病態（下肢の循環障害、外傷治癒の障害、網膜症や白内障による視力障害、神経症など）による爪感染への抵抗力の低下に加えて、爪の衛生管理がゆき届かなくなること起因する。病爪の先端は厚く鋭いためにしばしば周辺の皮膚組織を傷つけ、爪床の圧迫びらんをひき起こす。これらの損傷は知覚

神経障害をもつ糖尿病患者が気がつかないまま進行し、細菌の2次感染が続発して下肢切断術に至ることもある。

6-5. 末梢血管疾患

末梢動脈疾患などにより末梢循環障害を来した患者における爪真菌症の有病率は36%に達するとの推定がある。最多原因菌は*T. rubrum*である^{86,179)}。高齢者や糖尿病患者における爪真菌症有病率が高いことの少なくとも一部の原因はこの末梢血管障害にあると考えられる¹⁷⁹⁾。これによってもたらされる下肢への酸素および栄養分の供給障害は、爪真菌症の発症や進行を促進するのみならず、爪の発育を妨げ、感染菌の排除を遅らせ、再感染を起しやすくする^{83,171,188)}。そのほか慢性静脈不全患者においても末梢動脈疾患の場合と同程度の爪真菌症有病率（最多原因菌：*T. rubrum*）がみられる¹⁸⁹⁾。

6-6. 免疫不全

爪真菌症、とくに爪白癬、の有病率は免疫不全患者で上昇する。欧米における幾つかの研究からは、罹患率が23~30% (健常者の2~3倍) に高まることが報告されている^{190,191)}。AIDS患者ではCD4細胞数が400/mm³以下になると爪真菌症の発症リスクが高まり、爪真菌症は体のほかの部分に拡大して手と足のすべての爪を冒すようになる^{199,200)}。AIDS患者は、爪真菌症の家族歴や当人の足白癬罹患歴がある場合には、プールの周囲を裸で歩いただけでも罹患しやすくなる¹⁹¹⁾。AIDS患者における爪真菌症の最多病型はPSOであり、その発症頻度はきわめて高い (免疫正常者0.3%に対してAIDS患者4.3%)¹⁹³⁾。主要原因菌は*T. rubrum*である。この病型はまれにAIDS以外の免疫不全患者 (HIV感染者、臓器・骨髄移植患者、免疫抑制剤治療を受けている患者、多核白血球機能異常患者など) でもみられる¹⁹⁹⁻²⁰²⁾。したがって、PSOの発症者は、AIDSなどの免疫不全をもつ患者に圧倒的に多いということになる。

おわりに

わが国の有病者数が1,300万人を超すと推定される爪真菌症は、きわめて難治性であり、自然治癒もほとんど期待できない。その結果、爪真菌症のマネジメントは、今や皮膚科領域の真菌感染症のなかでは最大の課題となっている。しかも爪真菌症の有病率がこのように高いことは、本症をもつ患者に遭遇する機会が、皮膚科以外の診療科においても決して少なくないことを示している。

近年、爪真菌症への適用を目的とするかまたは適用が可能な新しい分子生物学的真菌検出・同定法および抗真菌薬が次々と臨床導入を果し、爪真菌症の診断と治療は大きく前進したかにみえる。しかし、そうした近代的診断法ならびに治療法を効果的に利用するためには、爪真菌症の微生物学

的 (真菌学的) および臨床的特徴についての知識と理解が先ずもって必要である。

このことを念頭に置いて、本稿は爪真菌症に関する基本的な概念と多くの研究から得られた主要な知見を包括的に提供することを目的に執筆された。今尚マネジメントが難渋し、有病率が高いレベルに留まっている爪真菌症の実体をつかむのに多少とも裨益するならば幸いである。

謝辞

論文の作成にあたり、ご協力を頂いた大森圭子氏に深謝いたします。

利益相反

著者は株式会社EPメディエイトの学術顧問である。

引用文献

- 1) Odds FC, Arai T, Disalvo AF, *et al.*: Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Sub-Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol.* 1992; 30: 1-10.
- 2) Zaias N: Onychomycosis. *Dermatol Clin.* 1985; 3: 445-60.
- 3) Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E: Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 151-9.
- 4) Warshaw EM, Foster JK, Cham PM, Grill JP, Chen SC: Nail-QoL: a quality-of-life instrument for onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 1279-86.
- 5) Schlefman BS: Onychomycosis: a compendium of facts and a clinical experience. *J Foot Ankle Surg.* 1999; 38: 290-302.
- 6) Szepletowski JC, Reich A: Stigmatization in onychomycosis patients: a population-based study. *Mycoses.* 2009; 52: 343-9.
- 7) Drake LA: Impact of onychomycosis on quality of life. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1997;

- 87: 507–11.
- 8) 谷口章治, 幸野 健, 庄司昭伸: 足白癬患者のQOL評価。臨床皮膚科2005; 59: 804–7.
 - 9) 高橋奈津子, 出射敏宏, 鈴嶋よしみ, 宮治良樹, 福原俊一: 爪白癬患者のQuality of Life。臨床皮膚科2005; 59: 159–62.
 - 10) Ghannoum MA, Hájíh RA, Scher R, *et al.*: A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 641–8.
 - 11) Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C: Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology.* 2004; 209: 301–7.
 - 12) 渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅沼廣幸, 他: Japan Foot Week 研究会: 本邦における足・爪白癬の疫学調査成績。日本皮膚科学会雑誌2001; 111: 2101–12.
 - 13) Watanabe S, Harada T, Hiruma M, *et al.*: Japan Foot Week Group: Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists. *J Dermatol.* 2010; 37: 397–406.
 - 14) 仲 弥, 宮川俊一, 服部尚子, 畑 康樹: 足白癬・爪白癬の実態と潜在罹患率の大規模疫学調査 (Foot Check 2007)。JJOCD. 2009; 26: 27–36.
 - 15) Shemer A, Trau H, Davidovici B, Amichai B, Grunwald MH: Onychomycosis: rationalization of topical treatment. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 415–6.
 - 16) Elewski BE: Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11: 415–25.
 - 17) Gupchup GV, Zatz JL: Structural characteristics and permeability properties of the human nail: a review. *J Cosmetic Sci.* 1999; 50: 363–85.
 - 18) Mahoney JM, Bennet J, Olsen B: The diagnosis of onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003; 21: 463–7.
 - 19) Kobayashi Y, Miyamoto M, Sugibayashi K, Morimoto Y: Drug penetration through the three layers of the human nail plate. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51: 271–8.
 - 20) Baran R, Kaoukhov A: Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 21–9.
 - 21) Haas N, Sperl H: Ein Medizinstudent entdeckt die Onychomykose. *Hautarzt.* 2001; 52: 64–7.
 - 22) Meissner G: Pilzbildung in den Nägeln. *Arch Physiol Heilkunde.* 1853; 12: 193–6.
 - 23) Sabouraud R: *Les Teignes*, 1910, Manson, Paris.
 - 24) Charif MA, Elewski BE: A historical perspective on onychomycosis. *Dermatol Ther.* 1997; 3: 43–5.
 - 25) Weidman FD: The laboratory aspects of dermatophytosis. *Arch Dermatol.* 1927; 15: 415–50.
 - 26) 河崎可也: 我國ノ爪甲白癬ニ就テ。皮膚科及泌尿器科雑誌 (日皮会誌) 1923; 23: 940–64.
 - 27) Sikora M, Pocholek T, Soter K, Szeptietowski J: Analysis of fungal skin and skin appendages infections in the region of Wroclaw in the years 1995–1999. *Mikol Lek.* 2000; 7: 145–51.
 - 28) André A, Achten G: Onychomycosis. *Int J Dermatol.* 1987; 26: 481–90.
 - 29) Editorial: Prevalence, morbidity, and cost of dermatological diseases. *J Invest Dermatol.* 1979; 73: 395–401.
 - 30) Elewski BE, Charif MA: Prevalence of onychomycosis inpatients attending a dermatology clinic in northwestern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol.* 1997; 33: 1172–3.
 - 31) Bramono K, Budimulja U. Epidemiology of onychomycosis in Indonesia: data obtained from three individual studies. *Jpn J Med Mycol.* 2005; 46: 171–6.
 - 32) Roberts DT: Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom. *Br J Dermatol.* 1992; 126: 23–7.
 - 33) Sais G, Juggla A, Peyri J: Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 758–61.

- 34) Svejgaard EL, Nilsson J: Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses*. 2004; 47: 131–5.
- 35) Heikkilä H, Stubb B: The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 699–703.
- 36) Sigurgeirsson B, Steingrímsson O, Sveinsdóttir S: Prevalence of onychomycosis in Iceland: a population-based study. *Acta Dermatol Venereol*. 2002; 82: 467–9.
- 37) Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC: Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada—a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 783–7.
- 38) Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC: Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 244–8.
- 39) Roseeuw D: Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999; 12 (Suppl 1): S6–9.
- 40) Haneke E, Roseeuw D: The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol*. 1999; 38 (Suppl 2): 7–12.
- 41) Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis. Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 835–51.
- 42) Dubljanin E, Dzamic A, Vujčić I, *et al.*: Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses*. 2017; 60: 25–32.
- 43) Gupta AK, Gupta G, Jain HC, *et al.*: The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicenter Canadian sample of 30,000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 1567–72.
- 44) Maraki S, Mavromanolaki VE: Epidemiology of onychomycosis in Crete, Greece: a 12-year study. *Mycoses*. 2016; 59: 798–802.
- 45) Gupta C, Jongman M, Das S, *et al.*: Genotyping and in vitro antifungal susceptibility testing of *Fusarium* isolates from onychomycosis in India. *Mycopathologia*. 2016; 181: 497–504.
- 46) Otašević S, Barac A, Pekmezovic M, *et al.*: The prevalence of *Candida* onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015. *Mycoses*. 2016; 59: 167–72.
- 47) Totri CR, Feldstein S, Admani S, Friedlander SF, Eichenfield LF: Epidemiologic analysis of onychomycosis in the San Diego pediatric population. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34: 46–9.
- 48) Elewski BE: Onychomycosis: treatment, quality life, and economic issues. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1: 19–26.
- 49) Barranco V: New approaches to the diagnosis and management of onychomycosis. *Int J Dermatol*. 1994; 33: 292–9.
- 50) Sehgal VN, Jain S: Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 241–9.
- 51) Kenna ME, Elewski BE: A US epidemiological survey of superficial fungal diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 539–42.
- 52) Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C: Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35: 497–519.
- 53) Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, *et al.*: Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36 (3 Pt 1): 395–402.
- 54) Kim DM, Suh MK, Ha GY: Onychomycosis in children: an experience of 59 cases. *Ann Dermatol*. 2013; 25: 327–34.
- 55) Gunduz T, Metin DY, Sacar T, *et al.*: Onychomycosis in primary school children: association with socioeconomic conditions. *Mycoses*. 2006; 49: 431–3.
- 56) Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunore A: Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses*. 2015; 58: 659–64.
- 57) Vasconcellos C, Pereira CQ, Souza MC, Pelegrini A, Freitas RS, Takahashi JP: Identification of fungi species in the

- onychomycosis of institutionalized elderly. *An Bras Dermatol.* 2013; 88: 377–80.
- 58) Haneke E: Fungal infections of the nail. *Semin Dermatol.* 1991; 10: 41–53.
- 59) Fragner P: Mykoflora der Onychomykosen. *Mykosen.* 1966; 9: 29–34.
- 60) Midgley GM, Moore MK: Mycology of the nail disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: S68–74.
- 61) Cheng SC, Chong L: A prospective epidemiological study on tinea pedis and onychomycosis in Hong Kong. *Chin Med J (Engl).* 2002; 115: 860–5.
- 62) Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE: Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 748–52.
- 63) Szepietowski JC: Selected clinical aspects of onychomycosis. *Mikol Lek.* 2004; 11: 119–27.
- 64) Ioannidou DJ, Maraki S, Krasagakakis SK, Tosca A, Tselentis Y: The epidemiology of onychomycosis in Crete, Greece, between 1992 and 2001. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 170–4.
- 65) Seebacher C, Brasch J, Abeck D, *et al.*: Onychomycosis. *Mycoses.* 2007; 50: 321–7.
- 66) Loo DS: Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging.* 2007; 24: 293–302.
- 67) Shimoyama H, Satoh K, Makimura K, Sei Y: Epidemiological survey of onychomycosis pathogens in Japan by real-time PCR. *Med Mycol.* 2019; 57: 675–80
- 68) 高橋伸也, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1991年次皮膚真菌症疫学調査成績。日本医真菌学会雑誌1993; 34: 493–502.
- 69) 高橋伸也, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1992年次皮膚真菌症疫学調査成績。日本医真菌学会雑誌1995; 36: 87–95.
- 70) 笠井達也, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1996年次皮膚真菌症疫学調査成績。日本医真菌学会雑誌2000; 41: 187–96.
- 71) 笠井達也, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 1997年次皮膚真菌症疫学調査成績。日本医真菌学会雑誌2001; 42: 11–8.
- 72) 西本勝太郎, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 2002年次皮膚真菌症疫学調査報告。日本医真菌学会雑誌2006; 47: 103–11.
- 73) 清 佳浩, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 2006年次皮膚真菌症疫学調査報告。 *Med Mycol J.* 2012; 53: 185–92.
- 74) 清 佳浩, 日本医真菌学会疫学調査委員会: 2011年次皮膚真菌症疫学調査報告。 *Med Mycol J.* 2015; 56J: J129–35.
- 75) Shimoyama H, Sei Y, Epidemiological Investigation Committee for Human Mycoses in the Japanese Society for Medical Mycology: 2016 Epidemiological survey of dermatomycoses in Japan. *Med Mycol J.* 2019; 60: 75–82.
- 76) Sato T, Kitahara H, Honda H, Katsukawa F, Hiruma M, Yaguchi T: Onychomycosis of the middle finger of a Japanese judo athlete due to *Trichophyton tonsurans*. *Med Mycol J.* 2019; 60: 1–4.
- 77) 加納 壘, 長谷川篤彦: *Trichophyton mentagrophytes* complexの分類史。 *Med Mycol J.* 2014; 55J: J73–7.
- 78) Pchelin IM, Azarov DV, Churina MA, *et al.*: Species boundaries in the *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale* species complex. *Med Mycol.* 2019; 57: 781–9.
- 79) Evans EG: Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: S32–6.
- 80) Vender RB, Lynde CW, Poulin Y: Prevalence and epidemiology of onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2006; 10 (Suppl 2): S22–33.
- 81) Krajden S: Dermatophytes: Epidemiology and clinical features. In: Krajden S, Kane J, Summerbell R, Sigler L, Krajden S, Land G (eds.) *Laboratory handbook of dermatophytes*. Star Publishing Co., Belmont, USA; 1997. p. 5–32.
- 82) Effendy L, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R: Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 8–12.
- 83) Faergemann J, Baran R: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis.

- Br J Dermatol. 2003; 149 (Suppl 65): 14.
- 84) Segal R, Kritzman A, Civald L, Samra Z, David M, Tiqva P: Treatment of *Candida* nail infection with terbinafine. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: 958-61.
- 85) Niewerth M, Korting HC: Management of onychomycoses. Drugs. 1999; 58: 285-96.
- 86) Gupta AK, Ricci M-J: Diagnosing onychomycosis. Dermatol Clin. 2006; 24: 365-9.
- 87) Finch JJ, Warshaw EM: Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatol Ther. 2007; 20: 31-46.
- 88) Vander SMR, Hossain MA, Ghannoum MA: Cutaneous infections dermatophytosis, onychomycosis, and tinea versicolor. Infect Dis Clin N Am. 2003; 17: 87-112.
- 89) Aghamirion MR, Ghiasian SA: Onychomycosis in Iran: epidemiology, causative agents and clinical features. Jpn J Med Mycol. 2010; 51: 23-9.
- 90) El Sayed F, Ammouy A, Haybe RF, Dhaybi R: Onychomycosis in Lebanon: a mycological survey of 772 patients. Mycoses. 2006; 49: 216-9.
- 91) Al Sogar SM, Moawad MK, Al-Humaidan YM: Fungal infections as a cause of skin diseases in the eastern province of Saudi Arabia: prevailing fungi and pattern of infection. Mycoses. 1991; 34: 333-7.
- 92) Ellabib MS, Aggj M, Khalifa Z, Kavanagh K: Yeasts of the genus *Candida* are the dominant cause of onychomycosis in Libyan women but not men: results of a 2-year surveillance study. Br J Dermatol. 2002; 146: 1038-41.
- 93) Godoy-Martinez P, Nunes FG, Tomimori-Yamashita J, et al.: Onychomycosis in São Paulo, Brazil. Mycopathologia. 2009; 163: 111-6.
- 94) Jesdanam TM, Rao GR, Lakshmi DJ, Kumari GR: Onychomycosis: a significant medical problem. Indian J Dermatol. Venereol Leprol. 2002; 68: 326-9.
- 95) Bokhari MA, Hussian I, Jahangir M, et al.: Onychomycosis in Lahore, Pakistan. Int J Dermatol. 1999; 38: 591-5.
- 96) Ellis DH, Marley JE, Watson AB, Williams TG: Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. Dermatology. 1997; 194 (Suppl 1): 40-2.
- 97) Midgley G, Moore MK: Nail infections. Cutaneous Mycol. 1996; 14: 41-9.
- 98) Gianni C, Cerri A, Crosti C: Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. Mycoses. 2000; 43: 29-33.
- 99) Ramani R, Srinivas CR, Ramani A, Kumari TG, Shivananda PG: Molds in onychomycosis. Int J Dermatol. 1993; 32: 877-8.
- 100) Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S: Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. J Am Acad Dermatol. 2000; 42: 217-24.
- 101) Moreno G, Arenas R: Other *Trichophyton* causing onychomycosis. Clin Dermatol. 2010; 28: 160-3.
- 102) Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A: Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2012; 66: 494-502.
- 103) Koussidou T, Devliotou-Panagiotidou D, Karakatsanis D, Minas A, Mourellou O, Samara K: Onychomycosis in Northern Greece during 1994-1998. Mycoses. 2002; 45: 29-37.
- 104) Greer DL: Evolving role of nondermatophytes in onychomycosis. Int J Dermatol. 1995; 34: 521-4.
- 105) Ebihara M, Makimura K, Sato K, Abe S, Tsuboi R: Molecular detection of dermatophytes and nondermatophytes in onychomycosis by nested polymerase chain reaction based on 28S ribosomal RNA gene sequences. Br J Dermatol. 2009; 161: 1038-44.
- 106) Noguchi H, Hiruma M, Miyashita A, Makino K, Miyata K, Ihin H: A case of fingernail onychomycosis due to *Aspergillus flavus*. Med Mycol J. 2016; 57E: E21-5.
- 107) 野口博光, 松本忠彦, 比留間政太郎, 加納壘, 矢口貴志: 非白癬性爪真菌症。Med

- Mycol J. 2019; 60 (Suppl 1): 68.
- 108) Hwang SM, Suh MK, Ha GY: Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol.* 2012; 24: 175–80.
- 109) Bassiri-Jahromi S, Khaksar AA: Nondermatophytic molds as a causative agent of onychomycosis in Tehran. *Indian J Dermatol.* 2010; 55: 140–3.
- 110) Hilmioğlu-Polat S, Metin DY, Inci R, Dereli T, Riling I, Tümbay E: Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey—a prospective study. *Mycopathologia.* 2005; 160: 125–8.
- 111) Gupta M, Sharma NL, Kanga AK, Mahajan VK, Tegta GR: Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73: 389–92.
- 112) Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC: Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003; 21: 257–68.
- 113) Girmenia C, Arcese W, Micozzi A, Marino P, Bianco P, Morace G: Onychomycosis as a possible origin of disseminated *Fusarium solani* infection in a patient with severe aplastic anemia. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 1167.
- 114) Arrese JE, Piérard-Franchmont C, Piérard GE: Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol.* 1996; 18: 196–8.
- 115) Gianni C, Cerri A, Crosti C: Unusual clinical features of fingernails infection by *Fusarium oxysporum*. *Mycoses.* 1997; 40: 455–9.
- 116) Guarro J, Génè J: Opportunistic fusarial infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 15: 741–54.
- 117) Gupta AK, Nakrieko KA: Molecular determination of mixed infections of dermatophytes and nondermatophyte molds in individuals with onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2014; 104: 330–6.
- 118) Mondo M, Bontems O, Zaugg C, Léchenne B, Fratti M, Panizzon R: Fast and reliable PCR/sequencing/RFLP assay for identification of fungi in onychomycoses. *J Med Microbiol.* 2006; 55 (Pt 9): 1211–6.
- 119) Yang YS, Ahn JJ, Shin MK, Lee MH: *Fusarium solani* onychomycosis of the thumbnail coinfecting with *Pseudomonas aeruginosa*: report of two cases. *Mycoses* 2011; 54: 168–71.
- 120) Foster KW, Thomas L, Warner J, Desmond R, Elewski BE: A bipartite interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and fungi in onychomycosis. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1467–8.
- 121) Ramage G, Mowat E, Jones B, Williams C, Lopez-Ribot J: Our current understanding of fungal biofilms. *Crit Rev Microbiol.* 2009; 35: 340–55.
- 122) Fanning S, Mitchell AP: Fungal biofilms. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002585.
- 123) Gupta AK, Diagle D, Carvie JL: The role of biofilms in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 1241–6.
- 124) Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW: Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J.* 2012; 9: 14–32.
- 125) Kuhn DM, Ghannoum MA: *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr Opin Investig Drugs.* 2001; 5: 186–97.
- 126) Costa-Orlandi CB, Sardi JC, Santos CT, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJ: *In vitro* characterization of *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* biofilms. *Biofouling.* 2014; 30: 719–27.
- 127) Imamura Y, Chandra J, Mukherjee Pk, et al.: *Fusarium* and *Candida albicans* biofilms on soft contact lenses: model development, influence of lens type, and susceptibility to lens care solutions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 171–82.
- 128) Mowat E, Williams C, Jones B, McChlery S, Ramage G: The characteristics of *Aspergillus fumigatus* mycetoma development: is this a biofilm? *Med Mycol.* 2009; 47 (Suppl 1): S120–6.
- 129) Zaias N: Onychomycosis. *Arch Dermatol.* 1972; 105: 263–74.

- 130) Hay R: Literature review: onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(Suppl 1): 1–7.
- 131) 原田敬之: 爪白癬。 *Med Mycol J*. 2011; 52: 77–95.
- 132) Romano C, Gianni C, Difonzo EM: Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985–2000. *Mycoses*. 2005; 48: 42–4.
- 133) Yoo JY, Suh MK, Ha GY, Kim H: A clinical and mycological study of onychomycosis in the elderly over 10 years (2001–2010). *Korean J Med Mycol*. 2014; 19: 83–92.
- 134) Rogers P, Bassler M: Treating onychomycosis. *Am Fam Physician*. 2001; 63: 663–72, 677–8.
- 135) Murray SC, Dawber RPR: Onychomycosis of toenails: orthopedic and podiatric considerations. *Austral J Dermatol*. 2002; 43: 105–12.
- 136) Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E: A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 567–71.
- 137) Baran R, Faergemann J, Hay RJ: Superficial white onychomycosis—a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 879–82.
- 138) Baran R, Hay R, Perrin C: Superficial white onychomycosis revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 569–71.
- 139) Piraccini BM, Tosti A: White superficial onychomycosis epidemiological clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 696–701.
- 140) Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, Iorizzo M: Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003; 21: 491–7.
- 141) Ploysangam T, Lucky G: Childhood white superficial onychomycosis caused by *T. rubrum*: Reports of 7 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 29–32.
- 142) Baran R, Kaoukhov A: Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 21–9.
- 143) Noppakun N, Head ES: Proximal white subungual onychomycosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Int J Dermatol*. 1986; 25: 586–7.
- 144) Silva-Lizama E, Logemann H: Proximal white subungual onychomycosis in AIDS. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 290–1.
- 145) Elewski BE. Clinical pearl: Proximal white subungual onychomycosis: A sign of immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 631–2.
- 146) Chang P, Arenas R: Proximal subungual onychomycosis in a kidney transplant patients. *Int J Dermatol*. 1995; 34: 591.
- 147) Rongioletti F, Persi A, Tripodi S, Rebori A: A proximal white subungual onychomycosis: a sign of immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 129–30.
- 148) Hay RJ, Baran R: Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 1219–27.
- 149) Baran R, Tosti A, Piraccini BM: Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 424–7.
- 150) Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Lorenzi S: Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 799–802.
- 151) Tosti A, Piraccini BM: Proximal subungual onychomycosis due to *Aspergillus niger*. Report of two cases. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 156–7.
- 152) Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC: Onychomycosis: classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3: 51–6.
- 153) Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA: “Endonyx” onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytes. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1999; 79: 52–3.
- 154) Shagher F: Histologic examination of fungus infections of the nails. *J Invest Dermatol*. 1948; 11: 337–57.
- 155) Kalter DC, Hay RJ: Onychomycosis due to *Trichophyton tonsurans*. *Clin Exp Dermatol*.

- 1988; 13: 221–7.
- 156a) Kaur R, Kashyap B, Bhalla P: Onychomycosis—epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26: 108–16.
- 156b) Andre J, Achten G: Onychomycosis. *Int J Dermatol.* 1987; 26: 481–90.
- 157) Baran R: The nail in the elderly. *Clin Dermatol.* 2011; 29: 54–60.
- 158) Dias N, Santos C, Portela M, Lima N: Toenail onychomycosis in a Portuguese geriatric population. *Mycopathologia.* 2011; 172: 55–61.
- 159) Anane S, Chtourou O, Chedi A, *et al*: Onychomycosis in the elderly. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134: 743–7.
- 160) Singh G, Haneef NS, Uddy A: Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71: 386–92.
- 161) Scher RK, Baran R: Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol.* 2003; 149 (Suppl 65): 5–9.
- 162) Weinberg JM, Vataie J, Scheinfeld NS: Skin infections in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 51–61.
- 163) Weinberg JM, Scheinfeld NS: Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 195–205.
- 164) Pierard G: Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: A pan-European survey. *Dermatology.* 2001; 202: 220–4.
- 165) Scherer WP, McCreary JP, Hayes WW: The diagnosis of onychomycosis in a geriatric population: a study of 450 cases in south Florida. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001; 91: 456–65.
- 166) Polat M, Ilhan MN: Dermatological complaints of the elderly attending a dermatology outpatient clinic in Turkey: a prospective study over a one-year period. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2015; 23: 277–81.
- 167) Gupta AK: Onychomycosis in the elderly. *Drugs Aging.* 2006; 16: 397–407.
- 168) Zaias N, Tosti A, Rebell G, *et al*: Autosomal dominant pattern of subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 302–4.
- 169) Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro B-I: Genetic predisposition: understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 17–9.
- 170) Garcia-Romero MT, Arenas R: New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 655–7.
- 171) English MP: *Trichophyton rubrum* infection in families. *Br Med J.* 1957; 1: 744–6.
- 172) Ghannoum MA, Mukherjee PK, Warshaw EM, Evans S, Korman NJ, Tavakkol A: Molecular analysis of dermatophytes suggests spread of infection among household members. *Cutis.* 2013; 91: 237–45.
- 173) Avner S, Nir N, Henri T: Fifth toenail clinical response to systemic antifungal therapy is not a marker of successful therapy for other toenails with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 1194–6.
- 174) Gudnadottir G, Hilmarsdottir I, Sigurgeirsson B: Onychomycosis in Icelandic swimmers. *Acta Dermatol Venereol.* 1999; 79: 376–7.
- 175) Sigurgeirsson B, Steingrimsdottir Ó: Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 48–51.
- 176) Caputo R, De Boulle K, Del Rosso J: Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 312–6.
- 177) Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis: current and investigational therapies. *Cutis.* 2014; 94: E21–4.
- 178) Pichardo-Geisinger R, Mara DC, Newman JC, Arcury TA, Feldman SR, Cuandt SA: Comorbidity of tinea pedis and onychomycosis and evaluation of risk factors in Latin immigrant poultry processing and other manual laborers. *South Med J.* 2014; 107: 374–9.
- 179) Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, *et al*: The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease.

- J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000; 14: 466–9.
- 180) 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*. 2003; 46: 114–9.
- 181) Klaassen KM, Dulak MG, Van de Kerkhof PC, Pasch MC: The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 533–41.
- 182) Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, *et al.*: A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 786–9.
- 183) Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL: The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83: 206–9.
- 184) Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I: Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology*. 2013; 277: 10–3.
- 185) Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, *et al.*: Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 665–71.
- 186) Brem H, Sheehan P, Boulton AJM: Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 2004; 187: 1–10.
- 187) Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A: Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 647–51.
- 188) Gupta AK, Ryder JE: How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003; 21: 499–505.
- 189) Saez de Ocariz MM, Arenas R, Ranero-Juarez GA, Farrera-Esponda F, Monroy-Ramos E: Frequency of toenail onychomycosis in patients with cutaneous manifestations of chronic venous insufficiency. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 18–25.
- 190) Cribier B, Mena ML, Rey D: Nail changes in patients infected with human Immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1216–20.
- 191) Gupta AK, Taborda P, Taborda V: Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 746–53.
- 192) Gregory N: Special patient populations: onychomycosis in the HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol*. 1996; S13–6.
- 193) Levy LA: Epidemiology of onychomycosis in special risk populations. *J Am Pediatr Med Assoc*. 1997; 87: 546–50.
- 194) Odom RB: Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: S56–9.
- 195) Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R: Patients at risk of onychomycosis—risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19 (Suppl 1): 13–6.
- 196) Gaburri D, Cheblei JM, Zanine A, Gamonal AC, Gaburri PD: Onychomycosis in inflammatory bowel diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 807–12.
- 197) Elewski BE, Tosti A: Risk factors and comorbidities for onychomycosis: implications for treatment with topical therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8: 38–42.
- 198) Ha SJ, Han KD, Song Y, Lee JH: Weight change and risk of onychomycosis: a nationwide cohort study from Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 613–4.
- 199) Gianni C, Corri A, Capsomi F: Recurrent proximal white subungual onychomycosis associated with a defect of the polymorphonuclear chemotaxis. *Eur J Dermatol*. 1999; 9: 390–2.
- 200) Baran R: Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatol Treat*. 2008; 19: 168–75.
- 201) Garcia-Romero MT, Lopez-Aguilar E, Arenas R: Onychomycosis in immunosuppressed children receiving chemotherapy. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31: 618–20.

- 202) Gupta AK, Daigle D, Foley KA: The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29: 1039–44.

Onychomycosis — Epidemiology, etiology, clinical presentation and risk factors —

Hideyo Yamaguchi

Teikyo University Institute of Medical Mycology

Onychomycosis is a frequent fungal infection of nail apparatus (particularly nail plate and nail bed). It is much more common in toenails due to their slow growth rate compared with fingernails. Onychomycosis represents one-third of all mycotic infections of skin and approximately a half of all nail disorders. It is estimated that the prevalence of onychomycosis in Japan, like many other countries, may be higher than 10% of general population and is still increasing presumably due to lifestyle changes and the ageing of the population. Dermatophytes are the most prevalent causative pathogens of onychomycosis, and two *Trichophyton* species, *T. rubrum* and *T. mentagrophytes*, are responsible for more than 90% of all cases. Much less frequently, onychomycosis is also caused by yeasts (mainly *Candida albicans*) and a wide range of nondermatophytic molds, such as *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., and *Scopulariopsis brevicaulis*. Currently, onychomycosis can be divided into five major clinical forms: (i) distal and lateral subungual onychomycosis (the most common form of the disease), (ii) superficial white onychomycosis, (iii) proximal subungual onychomycosis, (iv) endonyx onychomycosis, and (v) total dystrophic onychomycosis. A number of risk factors are associated with predisposition to onychomycosis, including advanced age, heredity, tinea pedis, diabetes, peripheral vascular disease, and immunodeficiency. Onychomycosis can cause nail disfigurement due to discoloration, thickening, distortion, irregular surface modifications and hyperkeratosis of the nail plate. In addition to such aesthetic problems, onychomycosis is often associated with pain or discomfort, leading to physical and occupational limitations and decreased QOL. Moreover, serious complications such as cellulites and secondary bacterial infections can occur in many patients with onychomycosis. The disease is also a public health concern because of its high worldwide incidence and prevalence and its potential for spreading infective fungal elements to other healthy people and for contaminating communal facilities. Therefore, rigorous clinical management should be indicated from both medical and psychosocial perspectives, and for its successful achievement, it is essential to have sufficient knowledge and understanding of mycological and clinical characteristics of onychomycosis.