

灰指甲的評估與處理

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 呂伯謙 林信惠

前言

灰指甲(Onychomycosis)，又稱甲癬(Tinea unguium)，俗稱臭甲，定義為指甲甲板(Nail plate)受到真菌感染，致病菌包含皮癬菌群(Dermatophytes)、非皮癬菌(Nondermatophytes)與酵母菌群(Yeast)。家庭醫師舉凡於門診、病房、家訪、安養中心等處均可輕易見到。患者不會特別以此病變當成主訴求診，且醫師也不主動詢問且提供治療。但灰指甲可能會造成局部疼痛、指部感覺異常、因指甲變形造成日常生活不便與不雅的外觀造成社交困窘¹。灰指甲雖不太會產生嚴重的系統性併發症與致死，但常會影響病人生活品質，值得我們多加注意。

流行病學

灰指甲是世界上最常見的指甲病變，其世界盛行率約為5.5%，根據de Berker D的研究指出，灰指甲在美國的盛行率約為2%~14%²，Totri CR在聖地牙哥回顧了36,634名12~18歲小孩，發現其盛行率為1.1%³，與先前估計之小孩的世界盛行率(0.44%~2.6%)差不多。整體來說，灰指甲在老年人中較常見，且盛行率隨著年齡越大而提高¹。在一篇回溯性研究中發現，60歲以上老人盛行率更高達20.7%⁴。

致病原與致病機轉

灰指甲主要有三大類致病原：

1. 皮癬菌(Dermatophytes)：灰指甲中約有60~70%是因此群菌類引起，其中Trichophyton rubrum最多，約佔50%；T.

mentagrophytes次之，約佔20%；其餘包含Epidermophyton floccosum, Microsporum spp., T. violaceum, T. verrucosum, T. kraidenii, Arthroderma spp.等¹。

2. 非皮癬菌黴菌(Nondermatophyte molds (NDMs))：灰指甲中約有20%是因此群菌類引起。包含Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus spp., Acremonium, Fusarium spp., Alternaria alternate, Neoscytalidium等¹。

3. 酵母菌群(Yeast)：約佔灰指甲感染之10~20%，包含Candida spp.¹。

真菌會產生蛋白酶(Protease)來分解指甲的角蛋白(keratin)來促進感染⁵。灰指甲病灶中可同時感染兩種以上的菌類，並且可能同時合併真菌、細菌之感染¹。目前有研究發現真菌類的感染會形成生物膜(Biofilm)，會附著在甲板(Nail plate)上，這也是它們逃過宿主免疫攻擊與對治療產生抗藥性的可能原因¹。

危險因子

灰指甲傳染的方式是直接接觸到已被感染的人、動物、土壤或非生物媒介(fomites)，如鞋、襪、地板等，或是由皮膚黴菌感染傳播而來⁶。而被我們熟知且重要的危險因子包括指甲創傷、指甲疾病、年齡與足癬(tinea pedis)感染(表一)。而家庭成員間的相互傳染也非常常見，若家庭成員中有一人受到感染，其餘成員被傳染的機率高達44%~47%¹。灰指甲在乾癬(Psoriasis)患者中也較常見，較正常人多出50%的危險性¹。

表一 灰指甲相關的危險因子¹

皮膚狀況	共病	外因性因子	其他
足癬 (Tinea pedis)	糖尿病	創傷	年齡較長
乾癬 (Psoriasis)	免疫抑制狀態，包含HIV，化療，器官移植，血液透析	不良的指甲清潔 (Poor nail grooming)	基因
多汗症 (Hyperhidrosis)	靜脈回流不全 (Venous insufficiency)	運動與瘦身活動	拇趾外翻 (Hallux valgus)
	惡性腫瘤	職業，例如農夫、泳池工作	Asymmetric gait nail unit syndrome (AGNUS)
	周邊動脈疾病	吸菸	與其他受感染的家庭成員接觸
	肥胖	過緊的鞋子	
	發炎性腸病 (Inflammatory bowel disease)		

臨床表現

灰指甲依外觀可分為以下幾型：

1. 遠端側緣甲下型(Distal lateral subungual onychomycosis, DLSO)(圖一)：此型表現是最常見的，最常由*T. rubrum*造成，最常出現在大拇趾，可見遠端指甲甲板甲床分離(Nail plate onycholysis)、甲板變厚(Subungual hyperkeratosis)與甲板變黃、褐色(Nail discoloration)、甲下碎屑(Subungual debris)等等表現。
2. 表淺型(Superficial onychomycosis, SO)(圖二)：病原體侵犯甲板的上表面，常見表淺且容易刮除的白色斑塊，此種表徵常常暗示著患者有免疫功能不佳的情形。此型常由*Trichophyton mentagrophytes*造成。¹
3. 甲板侵入型(Endonyx onychomycosis, EO)(圖三)：此型病原體侵犯的部分僅在甲板

的下部，而甲床部分未受侵犯。一般沒有甲下角質化的情形。最常見的病原體為*Trichophyton soudanense*，但其他種病原體例：*Trichophyton violaceum*等感染亦會造成此種表現¹。

4. 近端甲下型(Proximal subungual onychomycosis, PSO)(圖四)：顧名思義，此型為病原體起始侵犯近端甲摺甲下且會往遠端進展，臨床可見廣泛的病灶斑塊或是橫向型態的條紋。若此型快速進展惡化，常常暗示病患有免疫缺乏的狀況¹。
5. 全損壞型(Totally dystrophic onychomycosis)(圖五)：在長期罹患且疾病進展的灰指甲以及嚴重的病人，甲板會廣泛性的增厚、甲床剝離、形成如山脊狀的隆起(ridging)，或是最後造成指甲脫落(Complete nail loss)。此型只是在描述灰指甲的一個末期過程。



圖一 遠端側緣甲下型灰指甲

圖片來源：<http://www.visualdx.com/>。



圖二 表淺型灰指甲¹⁵

圖片來源：Piraccini BM, Tosti A: White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. Arch Dermatol 2004; 140(6): 696-701.



圖三 甲板侵入型灰指甲¹

圖片來源：Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.



圖四 近端甲下型灰指甲¹

圖片來源：Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.



圖五 全損壞型灰指甲

(資料來源：自攝)



圖六 皮癬菌菌腫(Dermatophytoma)¹

圖片來源：Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.

灰指甲患者在臨床上常會同時在指/趾縫間、足掌表面處表現足癬的感染。另外在灰指甲中也有稱為皮癬菌菌腫(Dermatophytoma)(圖六)或稱為真菌膿瘍(Fungal abscesses)的表現，這是真菌病原體與角質一起混雜包覆成為

的病灶，它會讓藥物較難到達，類似身體其他地方產生膿瘍的概念。其外觀表現可能為白色/黃色，或橙色/褐色的甲板內縱向條紋，組織學上看來是很大數量群聚、厚壁的菌絲體集合。



圖七 真菌縱向黑甲症 (Fungal melanonychia)¹

圖片來源；Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.

表二 灰指甲之鑑別診斷¹

良性情況	惡性情況
指甲乾癬 (Nail psoriasis)	甲下鱗狀上皮癌 (Subungual squamous cell carcinoma)
指甲扁平苔癬 (Nail lichen planus)	甲下黑色素瘤 (Subungual melanoma)
甲下或甲周病毒疣 (Subungual and periungual Verruca)	
甲溝炎 (Paronychia)	
甲下外生骨疣 (Subungual exostosis)	
指甲灰質瘤 (Onychomatricoma)	
黃甲症候群 (Yellow nail syndrome)	
原發性或創傷性指甲剝離 (Idiopathic or traumatic onycholysis)	

有些特定菌體會產生特別顏色的灰指甲，例如 *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus niger*, *A. alternate* 會產生廣泛性的甲板褐色變化。而 *T. rubrum* var. *nigricans* 會造成縱向黑甲症 (longitudinal melanonychia) (圖七)，其特色是黑甲條紋遠端較寬而近端較細。灰指甲下可能潛藏有癌症，這些惡性病灶也可能會讓指甲有灰指甲般的變化，所以要是吾人沒有確定的實驗室證據證明病灶是真菌感染，且抗黴菌藥治療無效，立即獲得指甲切片是必要的¹。

病史詢問與身體檢查評估

若發現有灰指甲的患者，臨床醫師可詳細詢問包含過去是否有任何疾病，包含乾癬等自體免疫疾病、皮癬、足癬、多汗症、指甲病變等疾病，是否有免疫低下之狀態，包含糖尿病、末期腎病(洗腎)、化療放療藥物使用、

惡性腫瘤病史、長期類固醇使用，及灰指甲持續時間，是否惡化，是否曾經治療過，反覆發作幾次，是否有社交困窘與生活品質下降之情形。

身體檢查可包括是否有皮膚病灶，要注意視診時所有指甲都要看到，要將指甲油卸除，注意指甲是否有顏色變化 (Nail discoloration)、甲板與甲床是否分離 (Nail separation)、指甲是否易碎 (Brittleness)，甲板是否變厚 (Thickening)、局部是否疼痛、是否有感染跡象 (紅、腫、熱) 等。

鑑別診斷：有許多疾病可能有像灰指甲的表現，如表二。

診斷

根據病史詢問及理學檢查即可以強烈指向灰指甲的診斷。



圖八 灰指甲於皮鏡下之表現¹

圖片來源：Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.



圖九 真菌黑甲症之表現¹

圖片來源：Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.

1. 皮鏡(Dermatoscopy)

皮鏡是鑑別灰指甲與創傷性甲板甲床分離(traumatic onycholysis)與黑甲症(melanonychia)的一個方便且非侵入性的方法¹。灰指甲在皮鏡下最常見在甲板甲床分離病灶的近端緣有流蘇狀外觀(圖八A)，且縱向的病灶條紋會呈現模糊的黃色-橙色-咖啡色變化，很像北極極光的樣態(Aurora Borealis)(圖八B)。

而真菌造成的黑甲症(Fungal melanonychia)在皮鏡下會看到線狀-帶狀病

灶，常表現近端較圓較寬遠端較細如倒三角形的樣態(圖九A)；顏色多半為黃色或是多色混合，甲下常出現角質化且甲板常有碎屑(Nail plate scale)(圖九B)。

2. 指甲取樣(Nail sampling)：用指甲剪來剪增厚的甲板，遠端指甲移除後可用棉花棒來刮取甲下碎屑(subungual debris)。

3. KOH(potassium hydroxide)試驗：用來檢查診斷足癬、體癬、頭癬、汗斑、念珠菌感染等。可直接在顯微鏡下見到真菌的菌絲體。缺點是敏感性不高，且判讀專業依賴度高(expertise-dependent)¹。

4. 真菌培養(Fungal culture)：是能確定灰指甲感染菌種的診斷

方式。但因為真菌生長緩慢且不易培養(需要在25~30°C中培養將近一個月)，且偽陰性的機率大¹，所以不會常規對每位病患使用，通常對經驗性治療無效的病患用來確定感染的菌種用。

5. 組織病理學診斷(Histopathology)：此方法簡單、敏感性高、相較於真菌培養較為快速。若和KOH及真菌培養比較，此為三者中敏感性最高的診斷方法。蘇木精-伊紅染色(Hematoxyline-eosin staining)可以看到真菌的菌絲體但易被干擾，而Periodic acid-

表三 灰指甲各種檢驗方式之比較¹

方法	Nail plate penetrance	Fungal viability	Identification of pathogen	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KOH	X	X	X	67~93	38~78
Fungal culture	X	V	V	31~59	83~100
Histopathology with PAS	V	X	X	92	72
PCR	X	X	X	95	100

Schiff(PAS)或Grocott methanamine silver 染色更容易染出菌絲體，所以較為偏好使用之。組織病理學染色可以分辨菌絲、假性菌絲、孢子與酵母菌等等。其壞處在於雖然可知有真菌病原體存在，但是卻不能精確知道且分離出特定菌種。而且操作人員可能暴露在致癌物中；皮膚可能受到染劑的刺激，所以需要適當的防護措施¹。

6. 聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction)：目前最新的方法，可以直接藉由DNA檢測來知道確切是感染什麼病原體。多種病原體的感染也都可以檢測出來。此方法已更多地被廣泛使用，因為敏感性與特異性均很高。

主要檢驗各方法比較如表三。其實目前臨床實務上大多根據病史詢問及理學檢查來下診斷，然後直接給予經驗性療法，若治療無效或是復發，才會進一步檢查，或是轉介皮膚科來進行其餘鑑別診斷的檢查。但有文獻建議確認診斷再治療可以避免治療失敗、不必要的藥物副作用以及潛在的藥物之間交互作用¹。

治療

治療目標在於達到臨床治癒(Clinical cure)，亦即指甲外觀回復正常，而完全治癒(Complete cure)的定義為KOH染色陰性加上真菌培養陰性加上指甲外觀正常⁷。對治療不良的預後因子包括年齡大、指甲創傷、灰指甲復發、有共病(包括免疫缺乏狀態、周邊血管疾病、控制不良的糖尿病)、以及指甲本身感染的狀況(包括遠端側緣甲下型之甲下角質化>2mm、>50%的指甲表面受感染、感染到甲基質、近端甲下型、全損壞型、產生皮癬菌菌腫、嚴重的甲板甲床分離等等)、合併多種病原體感染的灰指甲⁷。

1. 口服藥

治療的首選為口服藥，只有在病人無法耐受(或有禁忌症)口服藥使用、或是嚴重患者需要與口服藥同時使用時才會使用外用劑型。口服藥整理如表四。

口服藥首選Terbinafine，一般療程是每天口服一次250mg錠劑，手部病患約六週，腳部病患約12週。FDA建議治療前驗一次

基礎肝功能(AST、ALT)⁸，此藥可能造成肝功能異常的機轉目前不明，推測可能因造成細小膽管損傷或形成其他阻礙膽汁分泌的病灶，和體質有關⁹，研究指出發生率從0.2%到3.3%，也有嚴重到需要肝移植的病例¹⁰，肝功能異常多在4~6周內表現出來，所以可以考慮一個月回診追蹤，若有異常即停藥。此藥物禁用在肝腎衰竭的病人，不建議哺乳婦女使用，懷孕用藥分級為B。孩童劑量需減少： $<20\text{kg}$ ：62.5mg/day； $20\sim40\text{kg}$ ：125mg/day； $>40\text{kg}$ ：同成人劑量。

Itraconazole是另一種口服藥，使用方式是每日口服一次200mg錠劑，手部病患約六週，腳部病患約12週，會與此藥交互作用的藥物如表四所列，應多加留意。

2. 外用藥

目前治療灰指甲的外用藥水包括Sulconazole(Exelderm)及Amorolfine(Amocoat)，以及通過FDA認證核准，許多醫院卻無的Ciclopirox、Efinaconazole、Tavaborole。其實外用藥物的治療治癒率均較口服藥顯著為低，且療程較長(點到好為止需長達一年，明顯療效大約要6個月後)，外用藥的好處在於有較少的全身性副作用，也不用抽血追蹤，但壞處就是穿透力不佳，不建議拿來單一治療、第一線治療，多拿來當輔助用藥，或無法使用口服藥的情況當第二線用藥。

3. 雷射治療

FDA認證核准，非治癒性療法，可暫時

增加clear nail的機率，但是治療效果均較口服藥、外用藥差，不用來當作第一線治療。

發展中的治療

1. 光動力治療(Photodynamic therapy, PDT)：

可治療Actinic keratoses，但被拿來off-label use，為非侵入性的療法，借由產生活性氧化物質(Reactive oxygen species, ROS)與自由基(Free radical)來殺黴菌。Sotiriou E等人研究顯示臨床治癒率為36.6%¹²，而在另一篇研究Souza LW等人指出其菌體清除率為100%¹³，且完全治癒率為63.6%。此方式的缺點在於需在治療前先拔除指甲或使用尿素(Urea)軟化指甲，且需要多個療程，治療過程疼痛等⁷。療效需要更多隨機分派試驗來證實。

2. 電漿治療(Plasma therapy)：

透過脈衝式的強電場將空氣分子離子化來產生電漿，包含臭氧(ozone)、羥基自由基(hydroxyl radicals)與一氧化氮(nitric oxide)，這些物質有殺菌效果。非熱電漿(Nonthermal plasma)能在體外(模擬指甲環境)抑制T. rubrum的生長¹⁴。此治療法也需要進一步的大型研究證實其確切療效。

衛教與結語

應教導病患平時應避免不透氣或過緊的鞋子，出入泳池或是泥土地時建議穿著拖鞋或鞋子，若有慢性疾病宜適當控制，盡量避免指甲受到外傷，且若發現有足癬或皮膚黴菌病應治療之。基層醫師需主動出擊，詢問並發現此疾

表四 灰指甲口服治療藥物之比較⁷

藥物名稱	Terbinafine	Itraconazole	Fluconazole (歐洲off-label use)
機轉	Inhibits squalene epoxidase	Inhibits lanosterol 14a-demethylase	Inhibits lanosterol 14a-demethylase
劑量	PO 250mg QD	PO 200mg QD *PO 200mg BID	PO 150mg QW until the entire nail grows out
療程	手:6周 腳:12周	腳:12周 *手:一個月吃1周,治療兩個月	手:6-9個月 腳:12-18個月
特色	1. Broad-spectrum against dermatophytes 2. 對NDMs and Candida spp.較弱 3. Inhibit the CYP450 2D6 Isozyme	1. 對dermatophytes稍弱 2. 對NDMs, Candida spp.較強 3. Potent inhibitor of CYP3A4	1. Broad-spectrum antifungal coverage 2. Potent inhibitor of CYP2C9 3. Moderate inhibitor of CYP3A4
Mycologic 治癒率	手:79% 腳:70%	手:61% 腳:54%	未有資料
副作用	頭痛,腸胃不適,紅疹 少見:肝功能異常,味覺改變	頭痛,上呼吸道感染 腹瀉,腹痛 少見:肝功能異常,周邊神經病變	頭痛,腸胃不適,腹痛,紅疹,肝功能異常
懷孕用藥等級	B,胎兒毒性data未建立,懷孕不可用	C,孕婦不可用,停藥兩個月後才可懷孕	D,會造成fetal anomalies,不可用
哺乳	不可用	不可用	不可用
禁忌症	對此藥過敏者	心室功能不良,包括鬱血性心衰竭	對此藥過敏者
藥物交互作用 (countraindicate)	無藥物交互作用之絕對禁忌	Midazolam, Felodipine, Lovastatin, Simvastatin, Ergotamine, Methadone	Terfenadine (≥400 mg/d), Cisapride, and Pimozide
吸收	空腹與飯後吸收差不多	隨餐服用	吸收不受食物或胃酸影響

*Itraconazole有脈衝式治療(Pulse therapy)的使用方式,病患配合度可較高,治療手部灰指甲方式為每個月口服一天兩次200mg錠劑一週,持續兩個月,其治癒率和每天口服一次200mg,連續吃六週的方式差不多。

病,告知病患這是一個可以治好的病,但需有耐心長期接受治療,若不治療可能導致生活受到影響,也會傳染給周遭的親友。

參考資料

1. Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Clinical overview and diagnosis. J Am Acad

- Dermatol 2019; 80(4): 835-51.
- de Berker D: Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med* 2009; 360(20): 2108-16.
 - Totri CR, Feldstein S, Admani S, et al: Epidemiologic analysis of onychomycosis in the San Diego pediatric population. *Pediatr Dermatol* 2017; 34(1): 46-9.
 - Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, et al: Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* 2015; 58(11): 659-64.
 - Ito T, Ito N, Saathoff M, et al: Immunology of the human nail apparatus: the nail matrix is a site of relative immune privilege. *J Invest Dermatol* 2005; 125(6): 1139-48.
 - 湯夢彬，陳守堅，李之微等：灰指甲。基層醫療 2011; 26(9) : 377-81
 - Lipner SR, Scher RK: Onychomycosis, Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 853-67.
 - LAMISIL (terbinafine hydrochloride) tablets [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation. Available at: https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Lamisil_tablets.pdf. Accessed April 30, 2018.
 - Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V: Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(3): 272-85.
 - 徐承毓：Terbinafine導致的藥物性肝損傷：一病例報告及文獻回顧。內科學誌 2012 ; 23 : 130-6.
 - Piraccini BA, Alessandrini A: Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)* 2015; 1(1): 30-43.
 - Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, et al: Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2): 216-7.
 - Souza LW, Souza SV, Botelho AC: Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol* 2014; 89(1): 184-6.
 - Heinlin J, Maisch T, Zimmermann JL, et al: Contact-free inactivation of *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis* by cold atmospheric plasma treatment. *Future Microbiol* 2013; 8(9): 1097-106.
 - Piraccini BM, Tosti A: White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* 2004; 140(6): 696-701. ☞