

原 著

Terbinafine 錠(250 mg/日)による生毛部白癬の短期療法の検討

白木 祐美^{1,2} 比留間 政太郎¹ 井上 明美¹
松下 明子¹ 小川 秀興¹

¹順天堂大学医学部皮膚科

²東京臨海病院

[受付6月6日, 2002年. 受理11月27日, 2002年]

要 旨

生毛部白癬に対する terbinafine 250 mg/日, 2日または3日間の短期投与法の有効性を検討した. 投与期間は, 連続2日間投与群17例と連続3日間投与群24例の2群へオープンに割り付けた. その際, 外用剤は併用しなかった. 効果判定は, 2週間にその臨床効果と真菌検査結果を総合して判定した. 結果は, 2日投与群では著効5例, 有効3例, やや有効9例で, 有効以上47.1%, 著効以上29.4%, 菌陰性化率47.1%であった. 3日投与群では著効12例, 有効4例, やや有効8例で, 有効以上66.7%, 著効以上50.0%, 菌陰性化率66.7%であった. 総合効果判定は, 両治療群間において Wilcoxon の順位和検定では有意差はなかった. いずれの群においても副作用は, 認められなかった. 今回の結果より, 生毛部白癬の治療では terbinafine 錠 250 mg/日の2~3日間投与程度の短期少量投与でもある程度の良好な結果が得られることが示唆された.

Key words: 体部白癬 (tinea corporis), 股部白癬 (tinea cruris), テルビナフィン (terbinafine), 短期療法 (short term therapy)

はじめに

生毛部白癬の治療は, 広範囲例, 頻回の再発例, 接触皮膚炎や細菌感染などでこじれた症例を除くと外用抗真菌剤療法で十分であるといえる. しかし, 実際の日常診療では, 生毛部白癬に対して, 外用抗真菌剤療法の補助療法として経口抗真菌剤を使用することが時々ある. そのため, 経口剤単独での治療効果を明らかにしておくことは, 補助療法として使用する場合に大切である.

Terbinafine 錠 (terbinafine hydrochloride) は, アリルアミン系の経口抗真菌剤で, 皮膚角質親和性が高く, ヒトのステロール合成に影響を与える濃度は真菌のその1,000~10,000倍で選択毒性が極めて高く, 抗真菌スペクトルは, 特に白癬菌に殺菌的に作用することなどの優れた特性を持っている¹⁾. 本剤はこれらの特性を考慮して, 爪真菌症に対しては短期内服療法が推奨され, 多数の論文がある²⁾. しかし, 生毛部白癬に関する論文は多くはない³⁻⁸⁾.

今回, われわれは生毛部白癬に対する terbinafine 錠内服療法について, 250 mg/日, 2日または3日間の短期療法の有効性を検討したのでここに報告する.

患者と治療方法

1. 患 者

治療実施施設は, 順天堂大学付属病院およびその関連施設で, 実施期間は1999年4月から2000年12月である. 対象疾患は, 生毛部白癬で, いずれも治療開始前に直接鏡検により菌が陽性であった症例とし, 同時に真菌培養も施行した. また, 年齢は原則として18歳以上とした. 次に該当する患者は対象から除外した. 内服ステロイド剤を使用しているもの, 重篤な全身性疾患に罹患しているもの, 治療開始1ヶ月間以内に他の抗真菌剤 (外用, 内服を含む) を使用していたもの, 病巣面積の広範囲例 (体表面積10%以上をおおよその目安とした), 接触性皮膚炎や細菌感染の合併例, その他, 担当医師が不適当と判断したものなどである. なお, インフォームドコンセントに基づいて同意を得られた者および18歳未満の患者では親の同意を得て施行した.

2. 治療方法

治療薬剤および投与方法は, terbinafine 125 mg 錠を朝1錠夕1錠の1日2錠を2日間連続投与と, 3日間連続投与の2群へオープンに割り付けた. 患者には週に1回通院してもらい, 治療開始時, 1週目および治療終了時の2週目に, 臨床症状の記載, 写真撮影を行った. 真菌検査としては直接鏡検を施行し, 菌の有無を陽性, 陰性で判定することとした. なお, 本剤の1日投与量は,

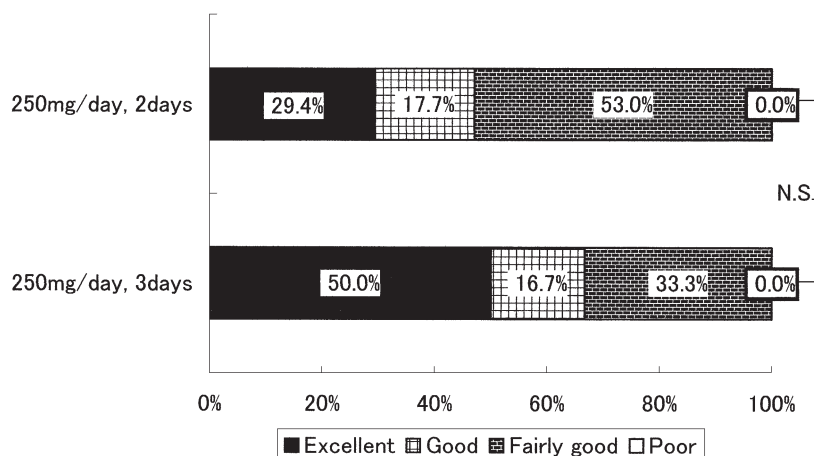


Fig. 1. Result of a short-term treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine (Mann-Whitney U test). In the two-day group, patients with good response or better (mycological cure) comprised 47.1% of the total, while those with excellent response stood at 29.4%. In the three-day group, those with a good response or better (mycological cure) comprised 66.7% of the group, while cases with an excellent response comprised 50.0%

Table 1. Evaluation of treatment Efficacy

Clinical response	Mycological examination	
	Negative	Positive
Marked improvement	Excellent	Fairly good
Improvement	Good	Fairly good
Fair improvement	Good	Fairly good
No change or worse	Poor	Poor

我が国においては 125 mg/日であるが、これはむしろ例外であり外国においては 250 mg/日である。今回は短期治療の可能性を調べるのが目的であるため、外国における 1 日投与量を採用した。投与期間については、試験に先立って、terbinafine 錠 250 mg/日の 1 日のみの治療を 8 例の患者について試みたが、同様の判定基準で臨床症状の改善はみられたが、全例で菌の陰性化はみられなかったため、最短の投与期間として 2 日ないし 3 日を設定した。

皮膚所見は、各観察日に、掻痒、発赤、丘疹、水疱、膿疱、湿潤、鱗屑、痂皮の皮膚症状について観察した。また、各症状の程度は下記の 4 段階で判定した。0: 症状が認められないもの、1: 症状が軽度のもの、2: 症状が中等度のもの、3: 症状が重いもの、とした。重症度は、皮膚所見と病巣の面積などを考慮して軽症、中等症、重症の 3 つに分類した。臨床検査は、患者の許可が得られる範囲内で出来る限り治療前後で施行した。

3. 効果判定方法

皮膚所見の効果判定は、治療 1 週目、2 週目に投与前と比較し、下記の 5 段階で判定した。また、最終の皮膚所見の総合判定は、治療終了時までの皮膚所見の推移を考慮して総括的に判定した。1: 著明改善: 皮膚症状が完全または大部分消失したもの、2: 改善: 皮膚症状が軽快したもの、3: やや改善: 皮膚症状が若干軽快のもの、4: 不変: 皮膚症状が不変のもの、5: 悪化: 皮膚症状が悪化したもの。総合効果判定は、皮膚所見の総合判定ならび

に最終菌検査結果から総合効果を Table 1 に従って判定した。

4. 統計解析

2 つの投与方法について、効果判定に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子について解析を行った。年齢、罹患期間については Wilcoxon の順位和検定で、性別、成人病などの合併症の有無、重症度、菌種については χ^2 検定で群間の因子の偏りを確認した。総合効果判定は、著効、有効、やや有効、無効のカテゴリーで判定したものについて Wilcoxon の順位和検定を行った。また、菌陰性化率は χ^2 検定を行った。さらに、効果判定に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子について有意差を認めた場合はその背景因子を調整因子として 2 群間の総合評価判定を検討した。

結 果

1. 症例の内訳

症例の内訳を Table 2 に示した。本治療の総症例数は 2 日間連続投与群 17 例 (男 14, 女 3) と 3 日連続投与群 24 例 (男 16, 女 8) で計 41 例であった。患者背景では、年齢、性別、合併症の有無、病型、重症度、菌種については、両群間に有意差はみられなかったが、罹患期間については、3 日投与群で有意に長かった (Table 2)。

2. 治療成績

Terbinafine 錠の 2 日投与群と 3 日投与群について総合効果判定の結果を Fig 1 に示した。2 日投与群では著効 5 例、有効 3 例、やや有効 9 例で著効以上 29.4% (10.3%~56.0%: 95%信頼区間)、有効以上 47.1% (23.0%~72.2%)、菌陰性化率 47.1% (23.0%~72.2%) であった。また、3 日投与群では著効 12 例、有効 4 例、やや有効 8 例で、著効以上 50.0% (29.1%~70.9%)、有効以上 66.7% (44.7%~84.4%)、菌陰性化率 66.7% であった。両群ともに無効例は認めなかった。各病型別に真菌学的効果を

Table 2. Patient demographics based on treatment regimens

Background	Variable	2 days	3 days	χ^2 test	U test
Sex	Male	14 (82.4)	16 (66.7)	NS	
	Female	3 (17.6)	8 (33.3)		
Age (years)	<20	3 (17.6)	1 (4.2)	NS	
	20~<30	2 (11.8)	3 (12.5)		
	30~<40	0 (0.0)	3 (12.5)		
	40~<60	2 (11.8)	7 (29.2)		
	60~<70	6 (35.3)	3 (12.5)		
	70~	4 (23.5)	7 (29.2)		
	Mean \pm SD	52.4 \pm 24.2	55.1 \pm 19.8		
Range	11-87	18-82			
Median age	62	58			
Complications	(+)	4 (23.5)	8 (33.3)	NS	
	(-)	10 (58.8)	14 (58.3)		
	Unknown	3 (17.6)	2 (8.3)		
Duration of disease (weeks)	<1	8 (47.1)	6 (25.0)	P=0.004	
	1~<2	4 (23.5)	1 (4.2)		
	2~<4	3 (17.6)	6 (25.0)		
	4~<8	2 (11.8)	4 (16.7)		
	8~	0 (0.0)	7 (29.2)		
	Mean \pm SD	1.4 \pm 1.7	5.9 \pm 6.4		
	Range	0.1-7	0.3-24		
Median age	1	3			
Severity	Mild	4 (23.5)	5 (20.8)	NS	
	Moderate	13 (76.5)	19 (79.2)		
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)		
Clinical types	T. corporis	12 (70.6)	17 (70.8)	NS	
	T. cruris	5 (29.4)	7 (29.2)		
Pathogens	<i>T. rubrum</i>	11 (64.7)	19 (79.2)	NS	
	<i>T. mentagrophytes</i>	4 (23.5)	2 (8.3)		
	<i>M. gypseum</i>	1 (5.9)	1 (4.2)		
	Not isolated	1 (5.9)	2 (8.3)		

Table 3. Treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine

	No. of patients	Regimen	Evaluation	Rate of mycological cure
del Palacio Hernandez A <i>et al.</i> ³⁾	48	125 mg/day up to 6 weeks	end of therapy at 8th week	77.8% 93.3%
Higashi <i>et al.</i> ⁴⁾	17	62.5 mg/day for 2 weeks	at 2nd week	47.1%
TBF Clin. Invest. Team ⁵⁾	37	125 mg/day for 2 weeks	at 2nd week	81.1%
	31	250 mg/day for 2 weeks	at 2nd week	90.3%
Frag <i>et al.</i> ⁶⁾	22	250 mg/day for 1 weeks	at 6th week	100.0%

みると菌の陰性化率は、2日投与群では体部58.3% (27.7%~84.8%)、股部20.0% (0.5%~71.6%)、3日投与群では体部70.6% (44.0%~89.7%)、股部57.1% (18.4%~90.1%)であった。2つの投与方法について、著効、有効、やや有効、無効のカテゴリーで評価した総合評価判定について、Wilcoxonの順位和検定および患者背景で有意差が認められた罹病期間を調整因子としたロジスティック回帰分析では、有意差が認められなかった。菌陰性化率は、 χ^2 検定で有意差が認められなかった。副作用および臨床検査値の異常は両群とも特に認められなかった。実際の治療症例を Fig 2, 3に示した。

考 察

通常の生毛部白癬の治療では、外用抗真菌剤療法で十

分である。しかし、その部位、症状の程度によっては外用剤のみでは不十分であることもあり、経口抗真菌剤が併用されることがある。それらは、1. 罹患部位が広範囲で塗布を行うのが困難である場合、2. 患者の外用継続が困難な場合、3. 細菌感染を併発し混合感染している場合 (真菌感染をより早く治療するため: 私見)、4. 外用剤は罹患部位に直接使用するため、抗真菌剤そのものおよび基剤の刺激により、時に皮膚症状に悪化が見られることがあるなどの場合がそれである。実際の日常診療においては、経口剤単独で生毛部白癬を治療することは少ない。しかし、経口剤単独での治療効果を明らかにしておくことは、補助療法として使用する場合に大切である。ただし、今回の自験例では1, 3, 4の症例は含まれていないため、更なる検討が必要である。

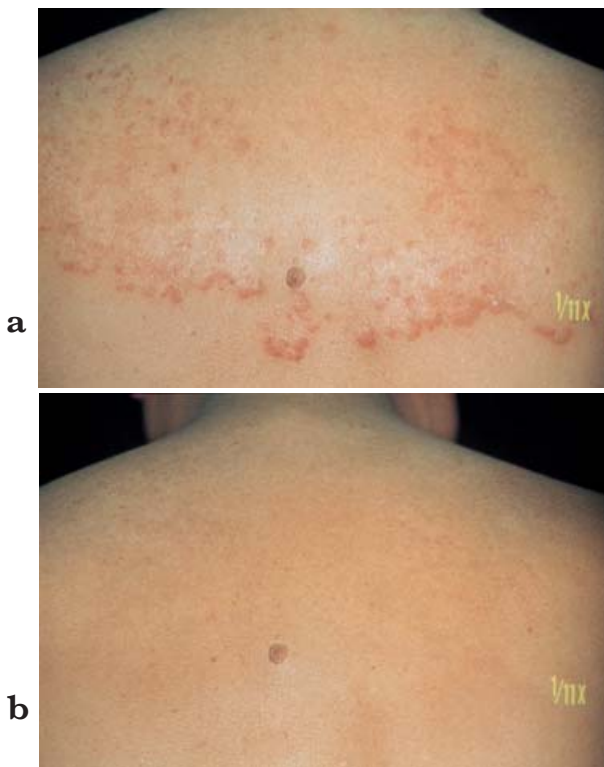


Fig. 2. (a) Tinea corporis due to *Trichophyton rubrum* seen on the back of a 62-year-old male patient; (b) The same area 14 days later, after the patient had received terbinafine for 2 days. Clinically complete remission of lesions and negative mycological result for fungal hyphae indicate that efficacy of the treatment was 'excellent.'

これまでの生毛部白癬の内服療法に関する論文は多くはない。del Palacio Hernandez A³⁾らは、48症例に125 mg/日を治癒するまで最大6週間投与し、投与終了時に77.8% (62.9%~88.8% : 95%信頼区間)、8週後に93.3% (81.7%~98.6%)の菌陰性化を得ている。東ら⁴⁾は、17症例に62.5 mg/日の低用量を2週間投与し、2週後に菌陰性化47.1% (23.0%~72.2%)であった。香川ら⁵⁾は、37症例に125 mg/日を、33症例に250 mg/日を2週間投与し、2週間後にそれぞれ81.8% (64.8%~92.0%)、90.3% (74.2%~98.0%)であったと報告している。また、Frag A⁶⁾らは22症例に250 mg/日を1週間投与、6週後に100% (84.6%~100%)の成績を報告している (Table 3)。これらの報告は、今回の成績より優れていたが、自験例では2日または3日間の短期投与であり、判定日が2週間後であることが、菌陰性率が低い結果となったと考えている。また、自験例は、2週間以降は抗真菌剤外用療法を追加しているため、その後の治癒率等の検討は、今回は行っていない。

経口抗真菌剤単独による生毛部白癬の治療の報告が多いが、実際の日常診療においては内服のみで治療することは少なく、外用療法を行うことが多い。従って、今回は外用療法を行うことを想定し、本症の治療としてterbinafine錠の短期治療の有効性を検討することにした。投与方法は、terbinafine錠125 mg 1日2回 (250 mg/日)の2日間連続投与、3日連続投与であり、2日投与群で

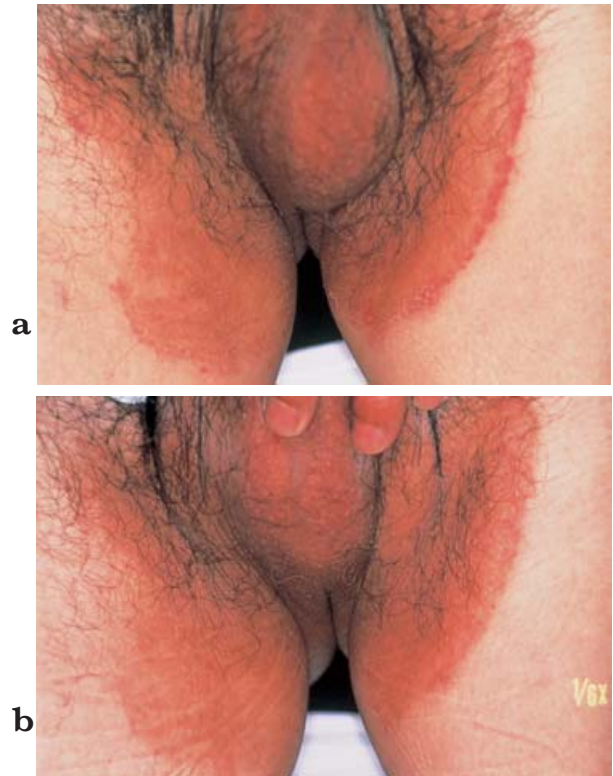


Fig 3 (a) Tinea cruris due to *T. mentagrophytes* in a 65-year-old male patient; (b) The same area 14 days later, after the patient had received terbinafine for 3 days. Pigmentation remained and the mycological examination was negative for fungal hyphae indicating that efficacy of the treatment was 'excellent.'

は有効以上が47.1% (23.0%~72.2%)、3日投与群では66.7% (44.7%~84.4%)という、短期内服のみという条件でも優れた結果が得られた。統計学的には、両群間で有意差は認められなかった。これまでのterbinafine錠による生毛部白癬の内服期間は、通常1週間以上の内服であったが、日常診療では外用療法に加えて内服治療を行うことが多いことを考えると、2~3日間という極めて短期間の内服でも、有効であることが明らかにできたことは、併用療法を行う場合に最短の投与期間として参考になる貴重な結果と考えた。なお、抗真菌剤の外用期間は、表皮のターンオーバー時間を考慮すると外用療法単独では4~6週間が平均の外用期間である。内服を補助として行ったと仮定してもやはり4週間程度の外用が必要になると思われる。今後は、外用療法と内服療法をどのように併用するのがより効果的かを検討する予定である。

本稿の要旨は第45回日本医真菌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ryder NS: Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 252-256, 1985.
- 2) Goodfield MJ, Andrew L, Evans EG: Short term treat-

- ment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *BMJ* **304**: 1151-1154, 1992.
- 3) del Palacio Hernandez A, Lopez Gomez S, Gonzalez Lastra F, Moreno Palancar P, Iglesias Diez L: A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris. *Clin Exp Dermatol* **15**: 210-216, 1990.
 - 4) 東 禹彦, 庄司昭伸, 岡 吉郎, 西山千秋, 繁益弘志, 野間 建: Terbinafine 錠低用量における臨床的検討—広範囲生毛部白癬—. *皮膚*, **36**: 69-82, 1994.
 - 5) Terbinafine 研究班: 表在性皮膚真菌症に対する Terbinafine 錠の至適用法・用量設定試験—1日1回(125mg/日) 投与と1日2回(125mg/日) 投与の比較—. *基礎と臨床* **28**: 141-164, 1994.
 - 6) Farag A, Taha M, Halim S: One week therapy with oral terbinafine in cases of tinea cruris/corporis. *Br J Dermatol* **131**: 684-686, 1994.
 - 7) Villars V, Jones TC: Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)- a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycosis. *Clin Exp Dermatol* **14**: 124-127, 1989.
 - 8) McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A: Terbinafine, an update of its use in superficial mycoses. *Drugs* **58**: 179-202, 1999.

A Short-term Treatment of Tinea Corporis and Tinea Cruris with Oral Terbinafine

Yumi Shiraki, Masataro Hiruma, Akemi Inoue, Akiko Matsushita, Hideoki Ogawa
 Department of Dermatology, Juntendo University School of Medicine,
 2-1-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8421, Japan.

We studied the effectiveness of short-term treatment of tinea corporis and tinea cruris with oral terbinafine at 250 mg/day for 2-3 days. The treatment on an open study basis consisted of two groups: the first group (n=17) was given 250 mg/day for two consecutive days, and the second group (n=24) was given the same dose for three consecutive days. No patient was treated topically. Effectiveness was evaluated at the end of the second week both clinically and mycologically (KOH examination and culture). In the two-day group, five cases showed an excellent response, three had a good response and nine had a fairly good response. Patients with good response or better comprised 47.1% of the total, while those with excellent response stood at 29.4%. The negative mycological examination ratio was 47.1%. In the three-day group, 12 cases showed an excellent response, four a good response while eight had a fairly good response. Patients with a good response or better comprised 66.7% of the group, while cases with an excellent response comprised 50.0%. The negative mycological examination ratio stood at 66.7%. The overall effectiveness evaluation showed no statistically significant difference between the two treatment groups in the Wilcoxon's rank sum test. No side effect was observed in either group. These findings showed that terbinafine therapy of tinea cruris is effective even with a short-term treatment of 2-3 days at a small dose.
