

総 説

爪白癬に対するイトラコナゾール・パルス療法の至適用法・用量

渡 辺 晋 一

帝京大学医学部皮膚科

要 旨

趾爪白癬に対するイトラコナゾール（以下 ITCZ）パルス療法は、400 mg/日 3 サイクルを基本とした療法が海外では一般的である。今回、この 400 mg/日 3 サイクルと日本で広く行なわれている 200 mg/日の低用量のパルス療法（3 サイクル、6 サイクル）についてランダム化二重盲検並行群間比較試験を行なった。評価は 6 カ月目の著効率で判定、その後同意の取れた患者については 48 週間のフォローアップを行なった。

6 カ月目の著効率は III 群（400 mg/日 3 サイクル）32.7%、II 群（200 mg/日 6 サイクル）25.5%、I 群（200 mg/日 3 サイクル）14.9%であった。また、「著効」以上と「著効」未満の例数より求めたオッズ比は I 群に対して III 群（2.78）> II 群（1.95）であり、統計学的にも 400 mg/日 3 サイクル（III 群）のパルス療法の優位性が示された。また、副作用の発現率も 3 群間で差がみられなかった。さらに、1 年のフォローアップ後においても III 群が健常爪の伸び、爪の肥厚の改善、爪の混濁比の改善の点で他の 2 群より有意に優れていることが示された。また、48 週目までの ITCZ の爪中濃度は III 群が他の 2 群に比べ有意に高く（ $p < 0.01$ ）、II 群と III 群は総投与量が同じにもかかわらず、爪中濃度は III 群は II 群の倍以上高く、ITCZ が長期にわたって爪に残存することが示された。

key words: 抗真菌薬 (antifungal agents), イトラコナゾール (itraconazole), パルス療法 (pulse therapy), 爪白癬 (tinea unguium)

序 文

1990 年代に経口抗真菌剤イトラコナゾール（以下 ITCZ）、テルピナフィンが市場に登場し、広く使われるようになると、爪真菌症の治療が大きく変わった。従来はグリセオフルビンのみであり、爪が生え変わるまで、1 日 3～4 回の投与を指爪の場合、半年から 1 年、趾爪の場合 1 年～1.5 年の投与が必要であった。

ITCZ の特徴は、高い角質親和性を有するため、内服終了後も爪以外の組織に再分布することは少なく爪中に薬物が滞留し、臨床効果が持続することである¹⁾。この特性を利用し、海外では爪真菌症に対して ITCZ 200 mg/日・3 カ月限定連続投与が行なわれるようになった^{2, 3)}。さらに、ITCZ を 1 日量として 2 倍量投与した場合、爪中濃度は 4～10 倍高くなること⁴⁾ や血中濃度が消失しても爪のおおよそ renewal 期間薬物が爪に滞留すること⁵⁾ がわかり、欧米では「1 回 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）を 1 週間内服、3 週間休薬」を 1 サイクルとし、指爪で 2 サイクル、趾爪で 3 サイクル繰り返す治療法（パルス療法）が承認され、爪真菌症治療の主流となっている。

日本においてはグリセオフルビンとの比較試験⁶⁾ を経て、爪白癬に対して ITCZ 50～100 mg 1 日 1 回連続投

与が 1999 年に承認されたが、ITCZ の特徴である投与終了後も爪中濃度が維持されるのであれば、治療するまで連続投与する必要がなく、上述のパルス療法という新しい投与方法により、患者の治療上のコンプライアンスや医療経済面での患者負担を軽減することが期待できる。しかしながら、本邦では承認されている 1 日最大用量は 200 mg であるため、200 mg を上限に検討された独自のパルス療法が行なわれている^{7, 8)}。

そこで、国際的に標準的な 1 日 400 mg のパルス療法と 1 日 200 mg のパルス療法との優劣を検討するために、趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験を行なうとともに、その後 1 年まで経過を観察するためのフォローアップ試験を行なった。

材料および方法

I 群 200 mg/日のパルス療法 3 サイクル（総投与量 4,200 mg）、II 群 200 mg/日のパルス療法 6 サイクル（総投与量 8,400 mg）、III 群 400 mg/日のパルス療法 3 サイクル（総投与量 8,400 mg）の 3 群比較を行なった。従来の治験は、多くの場合指爪、趾爪を問わず、混濁比（後爪廓部前端から爪床遠位端〔爪襟〕に向かって計測した健爪部分の長さを爪床の長さから差し引いて求めた罹患部位の長さより算出）3 以上の罹患爪をエントリーの基準にしていたが、今回は第 1 趾爪の混濁比が 6 以上の患者で検討することとし、さらに肥厚および年齢で動的割付を行ない、各群のバランスについても考慮した。ま

別刷請求先：渡辺 晋一

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
帝京大学医学部皮膚科

た、評価においては、「有効」と判定されても患者にとって、「治癒」しなければ治ったことにはならないため、主解析においては「有効率」ではなく、「治癒」および「著効」の合計を著効率として評価した。また、従来の試験では投与終了時（主に24週後）を最終判定として評価していたが、今回はパルス療法試験終了24週後（投与開始48週後）まで、同意が得られた症例についてフォローアップを行なった。さらに爪中薬物濃度についても経時的に測定を行ない、1日投与量、総投与量、臨床効果との相関についても検討した。

結 果

今回の患者背景は3群間でほとんど偏りがなく、群間比較に問題のない集団であった。なお、各群の被験爪の治験開始前の肥厚は平均約3mmであったことより、比較的重症度の高い患者が多かった。

1) 24週時の治療効果

パルス療法試験終了時（投与開始24週後）の著効率はIII群32.7% > II群25.5% > I群14.9%であり、I群に対するオッズ比はIII群2.78 > II群1.95であり、III群のオッズ比の95%信頼区間は1.03~7.47と1を含まず有意にIII群が優れ、日本においても、海外で行われている400mg/日（1回200mg、1日2回）3サイクルが趾爪白癬に対して至適パルス療法であることが示された。

2) 安全性

薬物との因果関係がある副作用はI群9例（14.8%）、II群8例（12.9%）、III群8例（12.9%）であり、全体として27/185例（14.6%）であった。発現率に投与群間で差はみられなかった。主な副作用症状はALT（GPT）の上昇、AST（GOT）の上昇、 γ -GTPの上昇などの肝機能検査値異常、腹痛、下痢などの消化器症状であり、いずれも治験薬服用中止後消失・軽快した。

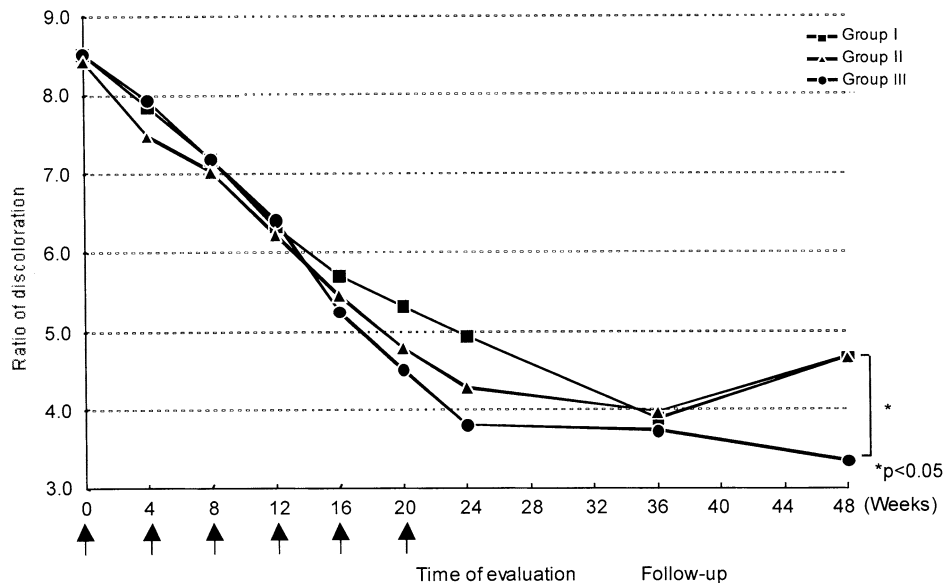


Fig. 1. Changes in mean ratio of the discoloration in the nail plate

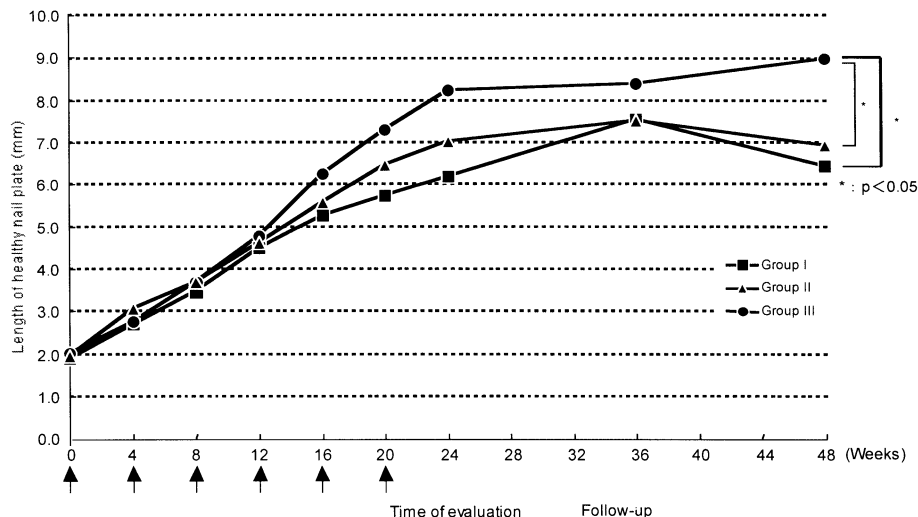


Fig. 2. Changes in mean length of the healthy nail plate

3) フォローアップ試験結果

同意の得られた症例のみフォローアップ試験に移行したため、フォローアップ試験の評価症例は、I群37例、II群41例、III群50例であった。非移行例は、パルス試験終了時に無効と判定された例が多く、各群それぞれ10例、10例、2例であった。III群においては、治癒例が3例から17例まで増加した。また、一度治癒が得られた症例についてはI群(1/9例)、II群(1/10例)に再発がみられたが、III群ではみられなかった(0/17例)。今回の試験では、混濁比の推移(Fig. 1)、真菌学的効果に加え、健爪部分の長さ(Fig. 2)および肥厚(Fig. 3)を経時的に測定した。48週目までフォローアップし得た症例での成績においても、III群の400mg/日パルス群で他群に比し有意な症状の改善がみられた。

4) 爪甲中薬物濃度

OH-ITCZはITCZの生体内での主代謝産物で、ITCZと同様の抗真菌活性を有することが示されている。今回、患者がITCZを服用した日数はI、III群が21日間、II群が42日間、総投与量はI群が4,200mg、II、III群が8,400mgであるが、爪中ITCZおよびOH-ITCZ平均濃度は、Fig. 4のように48週以上にわたって常にIII群がI群、II群を上回ることが示された。さらに、爪中の薬物濃度を詳細にみると、III群では3サイクル後より爪中薬物濃度は*Trichophyton rubrum*に対するITCZのMIC90である100ng/gを十分超えている。その後、薬物投与をやめても爪中薬物濃度は徐々に上昇し、治療開始24週目にはピークに達し、その後徐々に低下するが、治療開始48週後でも151.5ng/gとMIC90以下

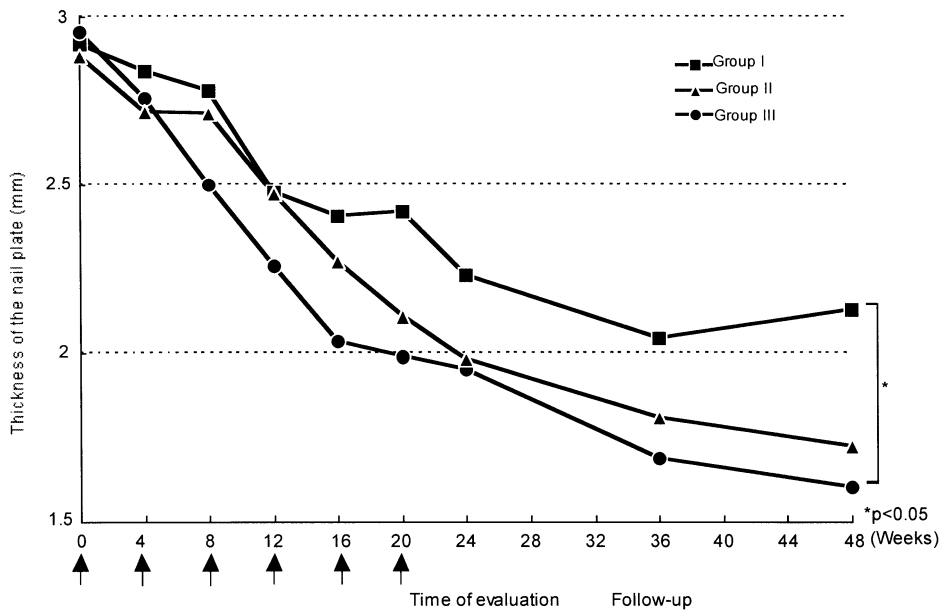


Fig. 3. Changes in mean thickness of the nail plate

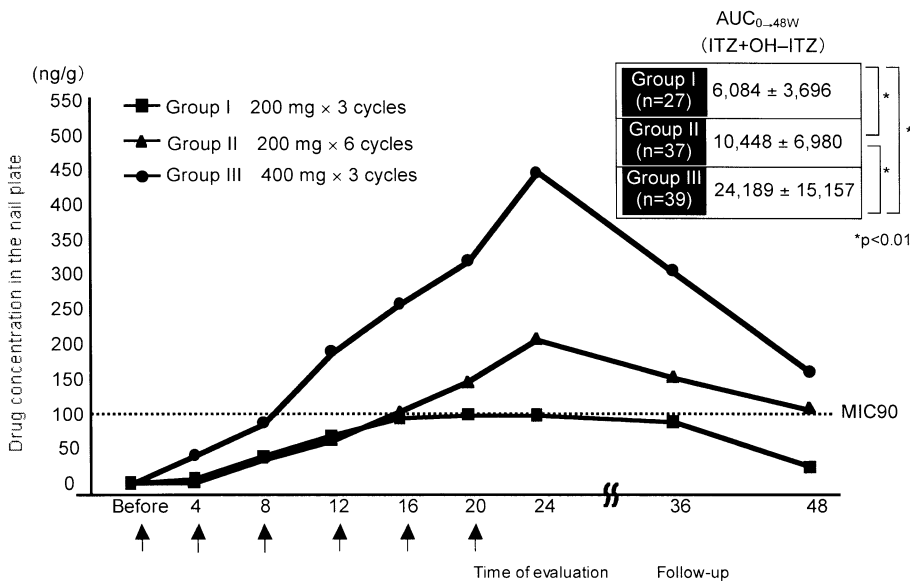


Fig. 4. Changes in the drug concentration in the nail plate

上の値を保っていた。さらに、趾爪中薬物のAUCについては400mg/日3サイクルで、総投与量が同じ200mg/日6サイクルに比べ約2.4倍の値を示した。つまり、たった3サイクルのパルス療法で1年以上の間、MIC90以上の爪中薬物濃度を保つという驚くべき結果が得られた。それに対しIII群と同じ投与量であるII群では、爪中薬物濃度がMIC90以上の値を示すのは200mg/日のパルス療法5サイクル後であり、III群と同様治療開始24週目にはピークに達するものの、III群のピーク値の43%で、III群の半分に満たない。その後、II群も爪中薬物濃度は徐々に減少し、治療開始48週後にはちょうどMIC90の値になるが、同時期におけるIII群の薬物濃度の56%であった。薬物動態パラメーターの一つであるITCZとOH-ITCZを合計した薬物の爪中濃度-時間曲線下面積(AUC)を計算すると、I群では6,083.955ng・h/g、II群は10,448.171ng・h/g、III群は24,189.122ng・h/gと、III群はI群の4.0倍、II群の2.3倍という高い値を示した。

考 察

薬物投与量が多いIII群の方がI群より有効であることは当然の結果であるが、同じ総投与量であるII群とIII群で、III群がII群よりも有意差をもって有効であることが示されたことは、従来の薬物療法の概念からすると、意外な事実であった。しかし、ITCZとOH-ITCZの爪中内の薬物濃度をみると、今回の治療結果は当然の帰結である。

また、今回のI群とII群の比較では、薬物投与量が倍であるII群の方が治療成績はよかったが、その差は統計学的に有意でなく、3サイクルと6サイクルの治療効果に統計学的有意差をみいだすことはできなかった。このことは有効な爪中薬物濃度が得られなければ、いざさらには薬物を投与し続けてもあまり意味がないことを示す。実際、400mg/日3サイクルのパルス療法と200mg/日・3カ月連続投与との比較試験が各国で行なわれており、どの試験もパルス療法が連続投与法と同等かそれ以上の有効性があることが示され⁹⁾、またDe Donckerらが行なったITCZのパルス療法の治験でも3サイクルと4サイクルで統計学的有意差が認められていない⁵⁾。このようにITCZの場合、投与期間よりも1日あたりの投与量の方が治療成績に大きな影響を与えることが示された。

1日あたりの投与量の方が治療成績に大きな影響を与える理由として、以下のようなことが考えられる。つまり、ITCZが投与されると、ITCZは血漿中の蛋白に結合するが、投与量が増加すると、結合蛋白はITCZによって飽和され、血漿蛋白に結合できない遊離ITCZが増加する。この遊離ITCZは速やかに爪中に移行するため、1日あたりの投与量を増やすことによって、爪中薬物濃度が高まるためと考えられる。つまり、1日あたりのITCZの投与量を増やせば、さらにより良い治療成績が得られる可能性がある。

趾爪白癬治療において、なかなか目に見えて効果が現れないことで、患者の治療意欲が低下することが治療上の問題点であった。しかし、今回の結果からわかるように、1カ月目には約1mm、3カ月目には約2.88mmと、新生する健爪部分や爪の肥厚の改善を確認し、さらにパルス投与終了後も健爪の長さが継続して改善することを患者に呈示できれば、患者の治療コンプライアンスの向上につながると思われる。

従来、わが国の爪白癬の治験では投与終了時を最終判定として評価していたが、今回はパルス療法試験終了24週後(投与開始48週後)までフォローアップを行なった。しかし上記のように、III群がI群やII群より有効であったため、I群やII群ではフォローアップ試験に移行した症例は少なく、24週目でのような厳密な比較検討はできなかったが、48週目の臨床症状の項目においても400mg/日パルス群が有意に優れており、このことはIII群ではパルス療法終了後も爪中薬物濃度が他の2群に比べ有意に高く、長期に持続することからも裏付けられた。事実、III群において混濁消失を見た症例はフォローアップ開始時には3例であったが、終了時には17例に増え、またI群やII群では再発が少数みられたものの、III群は1例も再発が認められなかった。

以上、今回の趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によって、ITCZ 400mg/日3サイクルのパルス療法が最適な治療であることが示された。つまり患者にとって、3カ月のうちに21日ITCZを服用すれば、1年後には治癒が期待できることは、治療における患者コンプライアンスおよびQOLの向上、さらに治療費の削減につながる。

参考文献

- 1) Heykants J, Michiels M, Meudermans W *et al.*: The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: An overview, *In*: Fromtling RA (eds): Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents, 223-249, 1987.
- 2) Odom R, Daniel CR, Aly R: A double-blind, randomized comparison of itraconazole and placebo in the treatment of onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 35: 110-111, 1996.
- 3) Jones HE, Zaias: Double-blind, randomized comparison of itraconazole capsules and placebo in onychomycosis of toenail. *Int J Dermatol* 35: 589-590, 1996.
- 4) Willemsen M, De Doncker P, Willems J *et al.*: Posttreatment itraconazole levels in the nail -new implications for treatment in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 26: 731-735, 1992.
- 5) De Doncker P, Decroix J, Pierard G, *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: 34-41, 1996.
- 6) 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. *西日皮膚* 58: 848-864, 1996.

- 7) 仲 弥, 畑 康樹, 石崎純子ほか: 趾爪白癬に対する ITCZ 間歇療法の至適サイクル数設定試験—爪甲中薬物濃度の検討も含めて—. 日皮会誌 **109**: 1193-1199, 1999.
- 8) 飯田利博, 森 弥生, 西山千秋: 経口抗真菌剤 ITCZ の爪白癬に対する臨床効果—間欠投与と連続投与の比較検討. 西日皮膚 **60**: 543-548, 1998.
- 9) Havu V, Brandt H, Heikkila H, *et al.*: A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toenail onychomycosis. *Brit J Dermatol* **136**: 230-234, 1997.

Optimal Dosages and Cycles of Itraconazole Pulse Therapy for Onychomycosis

Shinichi Watanabe

Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine,
2-11-1 Kaga, Itabashi, Tokyo 173-8605, Japan

Objective: To compare the international standard regimen of itraconazole pulse therapy with low daily-dose pulse therapies, which are widely conducted in Japan.

Design: Randomized, double-blind, parallel-group comparative study.

Patients: 186 patients with a big toenail showing onychomycosis symptoms such as opacity.

Intervention: Patients were assigned to Group I (200 mg/d, 3 cycles), Group II (200 mg/d, 6 cycles) or Group III (400 mg/d, 3 cycles). All received itraconazole orally.

Main Outcome Measure: Cure or complete response - assessment based on improvement in the opacity ratio and microscopic examination.

Results: The clinical response rates (cure plus complete response) at week 24 were Group I: 14.9%; Group II: 25.5%; Group III: 32.7%. At week 48, 17 patients were cured in Group III - up from 3 at week 24. At week 48 the area under the nail plate concentration-time curves (AUC) was: Group I: 6084 ± 3696 ng · h/g; Group II: 10448 ± 6980 ng · h/g; Group III: 24189 ± 15157 ng · h/g. There was no difference among the three groups in the incidence of adverse drug reactions.

Conclusions: The clinical response rates demonstrated that the pulse therapy of 400 mg/d itraconazole for 3 cycles was most effective. The significantly higher Group III AUC (week 48) ($p < 0.01$) suggests that, when the same total amount of itraconazole is administered, this drug remains in nail plates longer following pulse therapy with a higher daily dose. It was also suggested that clinical efficacy correlated with the duration of the presence of itraconazole.

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム 1: 皮膚科領域における抗真菌剤治療のトピックス—皮膚真菌症の病態と抗真菌薬の新展開—”において発表されたものです。