

原 著

爪白癬に対する Terbinafine の治療効果 — 2年間の経過観察 —

芝 木 秀 臣

芝木皮ふ科医院

[受付: 6月22日, 2007年, 受理: 8月13日, 2007年]

要 旨

1. 1997年10月から2005年9月までに terbinafine 125 mg/日を内服した爪白癬患者 356 例について治療効果を検討した。
2. 356 例中 6 ヶ月間内服した症例は 253 例で, 内服開始後 1 年間の経過を見た症例 120 例, 2 年間経過を観察した症例は 56 例であった。
3. 治療開始 6 ヶ月目の治癒と著効を含めた著効率 30.4%, 1 年目 65.0%, 2 年目 67.9% であった。無効例は 6 ヶ月目 11.1%, 1 年目 9.2%, 2 年目 14.3% であった。2 年間経過を観察した症例で 1 年目に治癒していた 25 例中 2 年目には 8 例が再発していた。
4. 治療前と較べて 6 ヶ月目に混濁比が減少した症例は 92.1%, 増加した症例は 0.4% で, 1 年目はそれぞれ 91.7%, 0.8%, 2 年目 87.5%, 5.4% であった。また 6 ヶ月目判定と 1 年目判定の比較では 58.3% で混濁比の改善が認められ, 10.0% で悪化していたが, 1 年目判定と 2 年目判定では 21.4% が改善し 35.7% で悪化していた。
5. Terbinafine は内服開始後 1 年目まではかなり有効であるが, 1 年目から 2 年目までの間に悪化する症例がでてきている。

Key words: 爪白癬 (onychomycosis), テルビナフィン (terbinafine), 長期観察 (long term observation), 副作用 (adverse effects)

序 文

爪白癬の治療には, griseofulvin, itraconazole, terbinafine (TRB), fluconazole, ketoconazole の内服がある。それらの薬剤の中で griseofulvin は弱い静菌作用があるだけで趾爪の白癬には 30~40% の治療効果しかないことから^{1, 2)}, 安価ではあるが爪白癬の治療薬として使用されなくなってきている。また fluconazole, ketoconazole は爪白癬の治療には勧められていない³⁾。

TRB は白癬菌にたいして強い殺菌作用があり⁴⁾, 爪甲中への移行も良好で, 治療中止後も爪甲内に数ヶ月間 MFC 以上の濃度が保たれているため⁵⁾, 臨床的にも再発率が少なく英国皮膚科学会の治療ガイドラインでは最も有効な爪白癬治療薬として推奨されている¹⁾。本薬は 1997 年から我が国でも爪白癬の治療に使用されてきているが, その効果についての報告は諸外国に較べて少なく, 特に長期観察の報告は殆どない。

今回 1997 年 10 月から 2005 年 9 月までに TRB 内服で治療した爪白癬患者の経過について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象患者

1997 年 10 月から 2005 年 9 月までに来院した新患で, 第 1 趾爪に混濁があり, 直接鏡検または培養検査で菌要素を認め, 爪甲の遠位端から近位端までを 10 としたときの混濁比 (0 から 10 の 11 段階) の 6 以上である患者を対象とした。なお治療開始前 6 ヶ月以内に抗真菌剤を内服していた患者, 治療開始前の検査で GOT, GPT あるいは γ GTP が 100U/l 以上であった患者, 貧血の患者, 白血球が減少している患者, cimetidine 内服中の患者は除外した。

2. 使用薬剤ならびに投与方法

TRB を 1 錠中 125 mg 含有する錠剤 (ラミシール錠) を 1 日 1 回 1 錠食後に内服させ, 安全性に問題がない限り 6 ヶ月間継続投与した。

3. 検査・観察項目と時期

真菌学的検査および臨床所見の観察は治療開始日, 6 ヶ月目 (治療終了日), 1 年目 (治療完了 6 ヶ月目) および 2 年目 (治療完了 1 年 6 ヶ月目) に真菌検査 (直接鏡検, 培養検査) を行うとともに, 病爪を写真撮影し爪

別刷請求先: 芝木 秀臣

〒006-0022 札幌市手稲区手稲本町二条四丁目 3-1
芝木皮ふ科医院

甲の長さから爪甲近位端から混濁部の近位端までの長さを測定して混濁比を計算した(11段階評価)。臨床検査としては治療開始日、2ヶ月目および治療を終了した6ヶ月目に肝機能検査、末梢血検査を行った。

4. 効果の評価基準

混濁比改善度は以下の6段階に判定した。

消 失：判定時の混濁比が0

著明改善：判定時の混濁比が治療開始前の混濁比よりも6以上減少

改 善：判定時と治療前の混濁比の差が3以上6未満

やや改善：判定時と治療開始前の混濁比の差が1以上3未満

不 変：判定時と治療開始前の混濁比が不変

悪 化：判定時の混濁比が治療前よりも増加

さらに、判定時の混濁比改善度および直接鏡検の結果から総合臨床効果を以下の5段階に判定した。

治 癒：混濁比[消失]でかつ直接鏡検で菌陰性

著 効：混濁比[著明改善](直接鏡検は不問)

有 効：混濁比[改善](直接鏡検は不問)

やや有効：混濁比[やや改善](直接鏡検は不問)

無 効：混濁比[不変または増悪](直接鏡検は不問)

ただし、6ヶ月間内服を1クールとし、2クール以上投与した症例は効果の判定から除外した。

5. 検定方法

年齢などの数値は平均値±標準偏差で表し、有意差検定はt検定、順位和検定および χ^2 検定を用いp値5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

1997年10月から2005年9月までの爪白癬の新患は1297例(男683例,女614例)で、その中TRBを内服した症例は356例(27.4%)であった。TRB治療対象356例の性別は男170例(47.8%)女186例(52.2%)で、年齢は21~90歳(55.7±13.7歳)で50歳代および60歳代が半数を占めた(Table 1)。

2. 菌 種

治療開始前の培養で356例中 *Trichophyton rubrum* 137

株(38.5%), *T. mentagrophytes* 21株(5.9%)を分離した。培養陽性率44.4%であった。

3. 治療を途中で中止した症例

治療を開始した356例中103例(28.9%)が治療開始6ヶ月以内で内服を中止した。そのうち副作用のため中止した症例は23例(6.5%)で、残り80例の中止の理由は患者都合の不来院であった。

4. 副作用

副作用は27例(7.6%)にみられた。肝酵素値異常9例(男8,女1),胃痛8例,発疹6例,白血球減少2例,下痢および味覚異常各1例である。肝酵素値異常を示した9例中4例は軽度の異常のため治療を継続した。

5. 6ヶ月目の臨床効果

356例中253例(71.1%)が6ヶ月間内服した。内服終了時治癒1例(0.4%),著効76例(30.0%),有効104例(41.1%),やや有効44例(17.4%),無効28例(11.1%)で、著効率(著効以上)30.4%,有効率(有効以上)は71.5%であった(Table 2)。

6. 1年目の臨床効果

120例中治癒40例(33.3%),著効38例(31.7%),有効28例(23.3%),やや有効3例(2.5%),無効11例(9.2%)で、著効率65.0%,有効率88.3%であった(Table 2)。

Table 1. Patient background

		No.	(%)
Sex	Males	170	47.8
	Females	186	52.2
Age (yo)	21-29	15	4.2
	30-39	32	9.0
	40-49	60	16.9
	50-59	101	28.4
	60-69	95	26.7
	70-79	44	12.4
	80-	9	2.5
Mean		55.7±13.7	

yo: years old, mean±SD.

Table 2. Global clinical evaluation

	Cured	Remarkably effective	Effective	Slightly effective	Unchanged	Total	Remarkably effective to cured	Effective to cured
6-months	1 0.4%	76 30.0%	104 41.1%	44 17.4%	28 11.1%	253	77 30.4%	181 71.5%
1-year	40 33.3%	38 31.7%	28 23.3%	3 2.5%	11 9.2%	120	78 65.0%	106 88.3%
2-years	26 46.4%	12 21.4%	8 14.3%	2 3.6%	8 14.3%	56	38 67.9%	46 82.1%

Table 3. Improvement of muddy rate

A: comparison between 6-months and 1-year

		Improvement rate in 1-year						Total	
		Disappeared	Remarkably improvement	Improved	Slightly improvement	Unchanged	Worse		
Improvement rate in 6-months	Disappeared	1	1					2	1.7%
	Remarkably improvement	24	11	3	1			39	32.5%
	Improved	18	16	20	1	2		57	47.5%
	Slightly improvement	2	4	3	2	3	1	15	12.5%
	Unchanged		1	2		4		7	5.8%
	Worse							0	0.0%
Total %		45 37.5%	33 27.5%	28 23.3%	4 3.3%	9 7.5%	1 0.8%	120	

B: comparison between 1-year and 2-years

		Improvement rate in 2nd year						Total	
		Disappeared	Remarkably improvement	Improved	Slightly improvement	Unchanged	Worse		
Improvement rate in 1-year	Disappeared	17	5	2			1	25	44.6%
	Remarkably improvement	8	4	3	1	1		17	30.4%
	Improved	1	3	3	2	2	2	13	23.2%
	Slightly improvement					1		1	1.8%
	Unchanged							0	0.0%
	Worse							0	0.0%
Total %		26 46.4%	12 21.4%	8 14.3%	3 5.4%	4 7.1%	3 5.4%	56	

7. 2年目の臨床効果

56例中治癒26例(46.4%), 著効12例(21.4%), 有効8例(14.3%), やや有効2例(3.6%), 無効8例(14.3%)で, 著効率67.9%, 有効率82.1%であった (Table 2).

8. 臨床効果の経時的推移

6ヶ月間の治療完了時から6ヶ月目(治療開始後1年目)では著効率が有意(p<0.001)に増加していたが, 1年目と2年目では有意な差はなく(p=0.320), やや改善および無効の増加を認めた (Table 2). 1年目に治癒していた45例中25例を2年目も観察したが, 17例(68.0%)は治癒しており8例(32.0%)は悪化していた (Table 3).

9. 混濁比の推移

混濁比の平均値では, 初診時8.6±1.3, 6ヶ月目4.0±2.4, 1年目2.5±3.0, 2年目2.7±3.5でいずれの判定時期とも治療前に比較し有意な減少(p<0.001)を示した。また, 6ヶ月目と1年目では有意な差を認めたが, 1年目と2年目では有意な差はなかった (Fig.).

症例別の混濁比の変化は, 初診から6ヶ月目では253例中233例(92.1%)が改善し, 悪化した症例は1例(0.4%)であった。6ヶ月目判定と1年目判定の比較では, 120例中70例(58.3%)で混濁比の改善が認められ, 38例(31.7%)では変わらず, 12例(10.0%)で増悪した。1年目判定と2年目判定では, 56例中12例(21.4%)で混濁比が改善したが, 24例(42.9%)では変わらず, 20例(35.7%)で悪化していた。

考案

背景

全人口の10~20%が爪白癬に罹患していると推測されているが⁶⁻⁸⁾, 皮膚科を受診して確実に爪白癬と診断されている患者は皮膚科全外来患者の2~3%である^{9, 10)}. 1997年以降, 爪白癬患者数は年次により変動が大きく, また, そのうちTRB内服で治療した患者の割合も1997年から2005年まで平均は27.4%であったが, 年次によりかなり違いがあり, 爪白癬患者の多寡と関連していない。おそらくメーカーによる爪白癬治療薬の宣伝が影響していたのであろう。

6ヶ月間の内服を終わらないうちに途中で中止した患

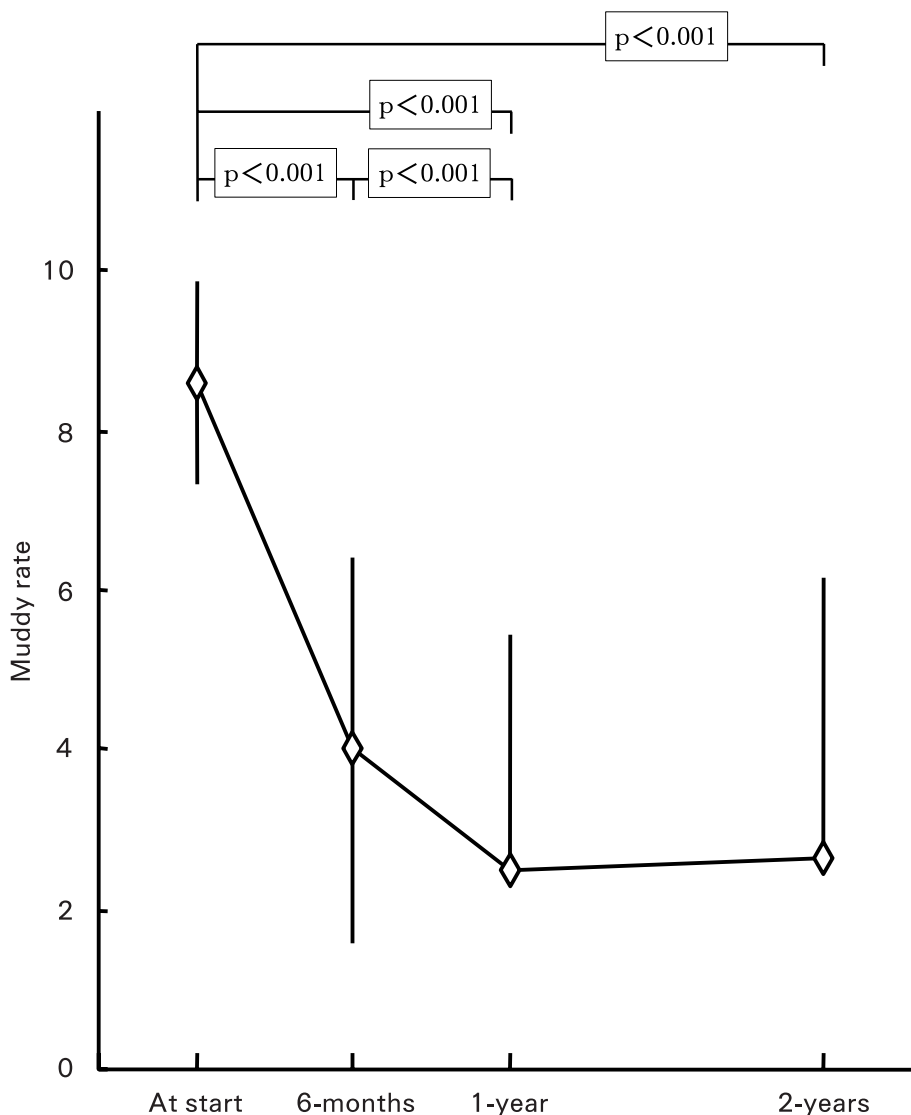


Fig. Changes in muddy rate

Muddy rate significantly decreased at 6-months, 1-year and 2-years compared to that before treatment with terbinafine. There was no difference of muddy rate between 1-year and 2-years, however, at 1-year the rate was significantly lower than that at 6-months. Data shown as mean \pm SD.

者は約30%であったが、その中副作用のため中止した症例は6.5% (356例中23例)で、20歳代および80歳代に脱落者が多く、特に20歳代では女性に多かった。

6ヶ月目の治療効果

治療を開始してから6ヶ月目の総合臨床効果では、治癒を含めた著効率は30.4% (253例中77例)であった。混濁比でも253例中233例 (92.1%)が減少しており、1例だけが増加していた。本邦の他施設の報告では治療開始6ヶ月目の著効率は40~50%で^{11, 12, 13)}、我々よりも高い値である。国外の報告は多数あるが¹⁴⁻¹⁸⁾、いずれも250mg/日の内服で投与量が2倍であり、また投与期間、効果の判定基準が一定していない。相澤¹⁹⁾は反復投与時のクリアランスが日本人は外人の半分であり、半量投与でも爪甲中濃度は同じとしているが、松本¹³⁾と

Kovarik²⁰⁾等のデータの比較であり、それぞれの文献には対象とした人種の記載がない。

1年目の治療効果

治療開始1年後に経過を見ることができた120例では40例 (33.3%)が治癒し、著効率65.0% (120例中78例)で、6ヶ月目から1年目までの間に58.3% (120例中70例)の症例で混濁比が減少していた。大部分の患者で治療中止後も6ヶ月間はTRB内服の効果が続いていることを示唆している。テルビナフィン真菌研究会²¹⁾では、投与開始15月後の治癒率は71.4% (121例中21例)で、東²²⁾は治癒率94.7% (19例中18例)としている。国外でも日本とは内服量、内服期間は異なるが、1年後は70~80%の治癒率が報告されておりいずれも我々よりも高い治癒率である^{15, 16, 18, 23)}。

2年目の治療効果

2年間の経過をみた患者56例では、治癒率46.4% (56例中26例)、著効を含めた著効率67.9% (56例中38例)、有効を含めた有効率82.1%であった。2年目の効果は、Török²⁴⁾は14例中71%が完全治癒、Sigurgeirsson²⁵⁾等は治療開始18月後完全治癒55.1% (98例中54例)、別の報告²⁶⁾では74例中完全治癒50%としている。

1年目と2年目の効果

全症例の混濁比の平均では、初診時8.6、6ヶ月目4.0、1年目2.5と順調に低下したが、2年目には2.7で1年目と殆ど差が無い。しかし、6ヶ月目から1年目まででは10% (120例中12例)で混濁比が増加したが、1年目から2年目では35.7% (56例中20例)が増加しており、臨床効果でも無効率は1年目9.2% (120例中11例)に対し2年目14.3% (56例中8例)で、1年目から2年目の間に悪化例が増えている。東²²⁾は著効率が1年目94.7% (19例中18例)であったが、1年半後73.7% (19例中14例)に低下し、1年目以降から悪化するとしている。

無効例

内服しても全く効果のない症例がある。治療開始6ヶ月目には11.1% (253例中28例)が無効で混濁比は不変か増悪していた。Roberts¹⁾等はすべての報告で無効例が20~30%あるとしているが、無効の原因として poor compliance, poor absorption, immunosuppression, dermatophyte resistance, zero nail growth をあげている。患者により TRB が爪に移行しないためか、内服しても爪甲から TRB が検出されない症例がある。東²²⁾は20例を測定し検出不能8例、Schatz⁵⁾等も12週間内服し12週目の爪甲中濃度が6例で0~2.27 ng/mg、平均0.47 ng/mgと報告しているが、爪甲中濃度が零の症例もあることになる。

再発か再感染か

1年目に治癒と判定した25例中2年後に8例32.0%が再発していた。Sigurgeirsson²⁶⁾等は平均54月後の再発率21%、東²²⁾は治療終了60週以内に19例中26.3%の再発を報告している。Tosti²⁷⁾等は治療終了後1年以内の再発の大部分は不完全な治療のために残っていた菌による再燃であり、再感染ではないとしているが、再発か再感染か区別するのは大変に難しい問題である。初診時と再発時の菌の種類が異なれば確実に再感染と言えるが、同じ菌種が分離されても必ずしも再発とは言いがたい。また、治癒の判定方法にも問題がある。臨床的に混濁が完全に消失し、爪甲先端から菌要素が見られないと治癒としているが、爪甲よりも早く TRB が消失する爪甲側縁など²²⁾の菌を見逃すこともあり、TRB 投与で休眠状態にある菌が残存していることも考えられる²²⁾。Tosti²⁷⁾等は臨床的治癒と判定するためには治療終了後1年以上経過しなければならぬとしているが、発育が

遅い爪では確実でない。我々の再発例では、分離した菌は全て *T. rubrum* であり、再感染であるか、残存した菌による再燃であるか決めることは出来なかった。

文 献

- 1) Roberts DT, Taylor WD, Boyle J: Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* **148**: 402-410, 2003.
- 2) Iozumi K, Hattori N, Adachi M, Kaneko T, Shimozuma M, Tamaki K: Long-term follow-up study of onychomycosis: cure rate and dropout rate with oral antifungal treatments. *J Dermatol* **28**: 128-136, 2001.
- 3) Roberts DT: Onychomycosis: current treatment and future challenges. *Br J Dermatol* **141**(Suppl 56): 1-4, 1999.
- 4) Mieth H: *In vitro* and *in vivo* activities of terbinafine. In Rippon and Fromtling's *Cutaneous antifungal agents: selected compounds in clinical practice and development*. (Rippon JW, Fromtling RA ed) pp.137-149, Marcel Decker Inc. New York. 1993.
- 5) Schatz F, Bräutigam M, Dobrowolski E, Effendy I, Haberl H, Mensing H, Weidinger G, Stutz A: Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin Exp Dermatol* **20**: 377-383, 1995.
- 6) 渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅沼廣幸, 楠 俊雄, 東 禹彦, 古賀哲也, 原田昭太郎: Japan Foot Week 研究会. 本邦における足・爪白癬の疫学調査成績. *日皮会誌* **111**: 2101-2112, 2001.
- 7) 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* **43**: 244-248, 2000.
- 8) Haneke E, Roseeuw D: The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* **38**(Suppl 2): 7-12, 1999.
- 9) 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. *真菌誌* **47**: 103-111, 2006.
- 10) 芝木秀臣, 芝木晃彦: 札幌市の一診療所における10年間(1992~2001年)の白癬菌相. *真菌誌* **44**: 209-216, 2003.
- 11) Terbinafine 研究班: 爪白癬に対する Terbinafine 錠の臨床評価—Griseofulvin 錠を対照とした二重盲検比較試験—. *西日皮膚* **56**: 809-825, 1994.
- 12) 飯田利博, 西山千秋, 山口全一, 鈴木啓之: 爪白癬に対する経口抗真菌薬テルビナフィン治療後の長期観察. *西日皮膚* **63**: 652-658, 2001.
- 13) 松本忠彦, 田沼弘之, 金子 聡, 高須 博, 西山茂夫: 爪白癬に対する経口投与テルビナフィンの臨床的, 薬物動態学的検討. *西日皮膚* **56**: 374-381, 1994.
- 14) Evans EG, Sigurgeirsson B: Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* **318**: 1031-1035, 1999.
- 15) Van der Schroeff JG, Cirkel PK, Crijns MB, Van Dijk TJ, Govaert FJ, Groeneweg DA, Tazelaar DJ, De Wit RF, Wuite J: A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* **126**(Suppl 39): 36-39, 1992.
- 16) De Backer M, De Keyser P, De Vroey C, Lesaffre E: A

- 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day - a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* **134** (Suppl 46): 16-17, 1996.
- 17) Honeyman JF, Talarico FS, Arruda LHF, Pereira Jr AC, Santamaria JR, Souza EM, Woscoff A, Amorim FR, De la Parra CR, Enokihara MY, Gavazoni MF, Gubelin HW, Rosa SP, Turini MAG, Vitale MA: Itraconazole versus terbinafine (Lamisil): which is better for the treatment of onychomycosis? *JEADV* **9**: 215-221, 1997.
- 18) Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G: Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. Seventh Lamisil German Onychomycosis Study Group. *BMJ* **311**: 919-922, 1995.
- 19) 相澤徹志, 川合良成, 大多和昌克: 経口抗真菌剤テルビナフィンの体内動態-日本人と外国人の比較-. *基礎と臨床* **29**: 1447-1455, 1995.
- 20) Kovarik JM, Kirkesseli S, Humbert H, Grass P, Kutz K: Dose-proportional pharmacokinetics of terbinafine and its N-demethylated metabolite in healthy volunteers. *Br J Dermatol* **126** (Suppl 39): 8-13, 1992.
- 21) テルビナフィン真菌研究会: 爪真菌症に対する多施設共同・無作為化試験によるテルビナフィン 125 mg の至適投与期間の検討-爪中生菌の陰性化率と爪中薬剤濃度の相関も含めて-. *西日皮膚* **67**: 258-266, 2005.
- 22) 東 禹彦: 爪白癬に対する terbinafine (TBF) 125 mg の 12 週間投与群および 24 週間投与群の爪組織内貯留性の検討および臨床効果の検討. *真菌誌* **42**: 259-265, 2001.
- 23) Goodfield MJ, Andrew L, Evans EG: Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *BMJ* **304**: 1151-1154, 1992.
- 24) Török I, Simon G, Dobozy A, Farkas B, Meszaros C, Nebenfuhrer L, Szepes E, Toth E: Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. *Mycoses* **41**: 63-65, 1998.
- 25) Sigurgeirsson B, Billstein S, Rantanen T, Ruzicka T, di Fonzo E, Vermeer BJ, Goodfield MJ, Evans EG: L.I.ON. Study efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. Lamisil vs. Itraconazole in Onychomycosis. *Br J Dermatol* **141** (Suppl 56): 5-14, 1999.
- 26) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* **138**: 353-357, 2002.
- 27) Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD: Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology* **197**: 162-166, 1998.

Clinical Evaluation of Terbinafine on Onychomycosis with a 2 Year Follow-up

Hideomi Shibaki

Shibaki Dermatology Clinic

Teine-honcho 2-4, Teine-ku, Sapporo 006-0022, Japan

Over the 2 year period from October, 1997 to September, 2005, the clinical efficacy of 125 mg/day of terbinafine was evaluated in 356 patients with onychomycosis. Of these, 253 patients were followed up for 6 months after oral treatment of terbinafine, 120 for 1 year, and 56 for 2 years. The improvement ratio increased depending on follow-up period: 30.4% in 6 months, 65.0% in 1 year, and 67.9% in 2 years. However, in 25 patients who showed regression from onychomycosis at the 1 year period, 8 patients (32.0%) relapsed.

The muddy rate of the first toenail was decreased from pre-treatment with terbinafine in 92.1% at 6 months, 91.7% at 1 year and 87.5% at 2 years. It is considered that efficacy of this medication is maintained within 1 year after the treatment, but the number of patients who experience a relapse is likely to increase from 1 year to 2 years.