

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科紀要 (1996.05) 91巻2号:257～262.

Terbinafine 1%クリーム剤による足白癬の治療成績

水元俊裕, 市川雅子, 伊藤文彦, 浅賀浩孝

Terbinafine 1%クリーム剤による足白癬の治療成績

水元 俊裕, 市川 雅子, 伊藤 文彦, 浅賀 浩孝

〔旭川厚生病院皮膚科 (主任: 水元俊裕部長)〕

(1995年12月14日受付)

はじめに

塩酸テルビナフィン (ラミシール[®]) クリームは、サンド・ファーマ社で開発されたアリルアミン骨格を有する新しいタイプの抗真菌剤で、図1の構造式を有する¹⁾。

本剤は、イミダゾール系の薬剤とは作用機序が異なり、真菌細胞内のスクアレノエポキシダーゼを選択的に阻害し、スクアレノの蓄積ならびにエルゴステロール含量の低下をもたらす、抗真菌作用を示す。

また、広範囲な抗菌スペクトルを有し、白癬菌 (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*) に対して MIC 値が得られる低濃度 (0.001~0.1 μg/ml) で殺菌的に作用するといわれている^{2,3)}。

本剤は、皮膚浸透性および貯留性に優れ、角質内に長時間有効な濃度が維持されるという特長を有している^{4,5)}。

そこで今回、足白癬を対象に本剤の1日1回塗布による臨床試験を行った。また、本試験では従来、外用抗真菌剤による治療に抵抗を示す角質増殖型足白癬についても検討し、本薬剤の有効性ならびに安全性について以下の成績を得たので報告する。

試験方法

1. 対象

対象は、平成6年7月より8月の間に旭川厚生病院皮膚科を受診した患者のうち直接鏡検により菌要素を確認し得た足白癬患者47例を対象とした。なお、下記

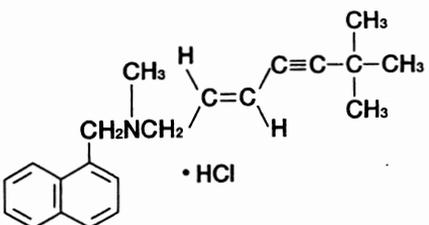


図1 構造式

の各項目のいずれかに該当するものは対象より除外した。

- 1) 被験部位に接触皮膚炎、もしくは化膿性感染症を合併している患者。
- 2) 内服・外用ステロイド剤を使用している患者。
- 3) 重篤な全身疾患に罹患している患者。
- 4) 試験開始1週間以内に他抗真菌剤 (外用・内服を含む) を使用していた患者。
- 5) 担当医師が本試験の組み入れに不相当と判断した患者。

なお、試験開始に先立ち試験内容を患者またはその家族に口頭にて説明し、試験参加の同意を得た。

また、被験部位は患者の病巣のうち対象として最も適当と思われる部位を選び、調査票の「罹患部位の略図」欄の該当部位に記載することとした。被験部位以外の病巣にも被験薬剤を使用した。

2. 投与方法と投与期間

1日1回、就寝前または入浴後に患部に適量を塗布させた。治療期間は、原則として趾間・小水疱型足白癬は4週間、角質増殖型足白癬は8週間とし、真菌が消失し臨床症状が著明に改善した場合には薬剤の投与を中止した。

3. 併用薬剤

本試験期間中は、原則として併用薬剤は使用しないこととした。合併症のため止むを得ず他種薬剤を投与する場合でも効果判定に影響をおよぼすと考えられる薬剤 (例えば抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、サリチル酸ワセリンなど) は使用しなかった。

4. 観察項目

原則として2週間ごとに来院させ、その都度臨床症状 (掻痒、発赤、丘疹、水疱、膿疱、浸軟、びらん、湿潤、鱗屑、痂皮、角化など) の観察と菌検査 (直接鏡検と培養) を実施し、記録した。

臨床症状の程度は3:高度, 2:中等度, 1:軽度, 0:症状なしの4段階で判定した。

5. 治療効果判定

1) 皮膚所見の総合判定

①皮膚所見は各週観察日ごとに投与前と比較し, 下記の5段階で判定した。

②最終総合判定は治療終了時に皮膚所見の推移を考慮して下記の5段階で判定した。

[皮膚所見判定基準]

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したもの
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

2) 総合効果判定

最終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表1に従って判定した。

3) 安全性判定

副作用および臨床検査所見, さらに合併症・偶発症も考慮して下記の4段階で判定した。

[安全性判定基準]

1. 安全である
2. ほぼ安全である
3. 安全にやや問題あり
4. 安全性に問題あり

4) 有用性判定

試験終了日にその全経過における効果ならびに安全性を考慮して, 下記の5段階で判定した。

但し, 試験期間中に治療または副作用, 悪化などにより中止した場合は, その時点を判定日とした。

[有用性判定基準]

1. きわめて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 無用
5. 有害

表1 総合効果判定基準

菌所見 皮膚症状	菌陰性	菌陽性
著明改善	著効	やや有効
改善	有効	やや有効
やや改善	有効	やや有効
不変	無効	無効
無効	悪化	悪化

成 績

1. 対 象

対象は, 足白癬47例で病型別には趾間型8例, 小水疱型29例, 角質増殖型10例である。患者の背景は表2に示すように男性は18名, 女性29名で, 症例の重症度は, 趾間型では中等症3例, 軽症5例, 小水疱型では重症2例, 中等症15例, 軽症12例, 角質増殖型では重症6例, 中等症4例である。原因菌は全症例で21例分離され, 趾間型では *T. rubrum* 3例, 小水疱型では *T. rubrum* 7例, *T. mentagrophytes* 7例, 角質増殖型では *T. rubrum* 1例, *T. mentagrophytes* 3例であった。投与期間は平均で趾間型3.3±1.3週, 小水疱型3.9±1.6週, 角質増殖型7.4±3.4週であった。

2. 治療効果

1) 皮膚所見の最終総合判定

病型別の最終評価における皮膚所見の総合判定を表3に示した。趾間型では著明改善3例(37.5%), 改善5例(62.5%), 改善以上を改善とする改善率は100%, 小水疱型では著明改善14例(48.3%), 改善12例(41.4%), やや改善3例(10.3%)で, その改善率は89.7%であった。

両者を合わせた足白癬としては, 著明改善17例(45.9%), 改善17例(45.9%), やや改善3例(8.1%)で, その改善率は91.9%であった。角質増殖型足白癬では, 著明改善7例(70.0%), 改善3例(30.0%)で, その改善率は100%であった。

2) 菌陰性化率

最終判定日の菌陰性化率は表4のごとく, それぞれ趾間型で87.5%, 小水疱型で69.0%, 両者を合わせた足白癬として73.0%, 角質増殖型足白癬で60.0%であった。培養同定された菌の陰性化率は *T. rubrum* 72.7% (11例中8例), *T. mentagrophytes* 60.0% (10例中6例)であった。

3) 最終総合効果

皮膚症状と菌検査結果を併せた最終総合効果を表5に示した。趾間型では著効3例(37.5%), 有効4例(50.0%), やや有効1例(12.5%)で, 有効以上を有効とする有効率は87.5%であった。小水疱型では著効11例(37.9%), 有効9例(31.0%), やや有効9例(31.0%)で有効率は69.0%であった。両者を合わせた足白癬としては著効14例(37.8%), 有効13例(35.1%), やや有効10例(27.0%)で, 有効率は73.0%であった。角質増殖型足白癬では著効6例

表2 患者背景

背景因子	水準	趾間型	小水疱型	小計	角質増殖型
受診状態	外来	8 (100.0)	29 (100.0)	37 (100.0)	10 (100.0)
性別	男	5 (62.5)	7 (24.1)	12 (32.4)	6 (60.0)
	女	3 (37.5)	22 (75.9)	25 (67.6)	4 (40.0)
年齢	20歳代	1 (12.5)	2 (6.9)	3 (8.1)	0 (0.0)
	30歳代	1 (12.5)	3 (10.3)	4 (10.8)	0 (0.0)
	40歳代	1 (12.5)	8 (27.6)	9 (24.3)	2 (20.0)
	50歳代	2 (25.0)	6 (20.7)	8 (21.6)	4 (40.0)
	60歳代	2 (25.0)	7 (24.1)	9 (24.3)	1 (10.0)
	70歳以上	1 (12.5)	3 (10.3)	4 (10.8)	3 (30.0)
	平均±標準偏差	51.8歳±15.2歳	52.7歳±13.0歳	52.5歳±13.3歳	61.7歳±13.4歳
	最低～最高	27歳～71歳	27歳～77歳	27歳～77歳	42歳～84歳
	中央値	52.5歳	51歳	51歳	58.5歳
病型	趾間型	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (21.6)	0 (0.0)
	小水疱型	0 (0.0)	29 (100.0)	29 (78.4)	0 (0.0)
	角質増殖型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
原因菌種	T. rubrum	3 (37.5)	7 (24.1)	10 (27.0)	1 (10.0)
	T. mentagrophytes	0 (0.0)	7 (24.1)	7 (18.9)	3 (30.0)
	培養不成功	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
	同定出来ず	4 (50.0)	15 (51.7)	19 (51.4)	6 (60.0)
罹病期間	1年未満	2 (25.0)	4 (13.8)	6 (16.2)	0 (0.0)
	3年未満	1 (12.5)	9 (31.0)	10 (27.0)	2 (20.0)
	5年未満	1 (12.5)	6 (20.7)	7 (18.9)	1 (10.0)
	10年未満	1 (12.5)	3 (10.3)	4 (10.8)	4 (40.0)
	10年以上	3 (37.5)	7 (24.1)	10 (27.0)	3 (30.0)
	平均±標準偏差	7.5年±9.9年	5.5年±6.8年	5.9年±7.5年	7.3年±5.7年
	最低～最高	1週～30年	2週～30年	1週～30年	1年～20年
	中央値	4年	3年	3年	5.5年
重症度	重症	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (5.4)	6 (60.0)
	中等症	3 (37.5)	15 (51.7)	18 (48.6)	4 (40.0)
	軽症	5 (62.5)	12 (41.4)	17 (45.9)	0 (0.0)
既往歴	なし	7 (87.5)	26 (89.7)	33 (89.2)	9 (90.0)
	あり	1 (12.5)	3 (10.3)	4 (10.8)	1 (10.0)
合併症	なし	7 (87.5)	23 (79.3)	30 (81.1)	7 (70.0)

治療開始前薬物療法		あり	1 (12.5)	6 (20.7)	7 (18.9)	3 (30.0)
		なし	8 (100.0)	25 (86.2)	33 (89.2)	9 (90.0)
	抗真菌薬	あり	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (10.8)	1 (10.0)
		なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬(外用)		なし	8 (100.0)	29 (100.0)	37 (100.0)	10 (100.0)
併用薬(内服)		なし	8 (100.0)	29 (100.0)	37 (100.0)	10 (100.0)
投 与 週		2週未満	1 (12.5)	1 (3.4)	2 (5.4)	0 (0.0)
		3週未満	2 (25.0)	10 (34.5)	12 (32.4)	0 (0.0)
		4週未満	2 (25.0)	1 (3.4)	3 (8.1)	0 (0.0)
		5週未満	1 (12.5)	9 (31.0)	10 (27.0)	2 (20.0)
		6週未満	2 (25.0)	4 (13.8)	6 (16.2)	2 (20.0)
		6週以上	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (10.8)	6 (60.0)
		平均±標準偏差	3.3週±1.3週	3.9週±1.6週	3.7週±1.5週	7.4週±3.4週
		最低～最高	1.8週～5.2週	1.5週～6.8週	1.5週～6.8週	4.0週～14.5週
		中央値	3.1週	4.2週	4週	6.6週

表3 最終皮膚所見総合判定

診断名	著明改善		改善		やや改善		計	改善以上%
	例数	%	例数	%	例数	%		
趾間型	3	37.5	5	62.5	0	0	8	100.0
小水疱型	14	48.3	12	41.4	3	10.3	29	89.7
小計	17	45.9	17	45.9	3	8.1	37	91.9
角質増殖型	7	70.0	3	30.0	0	0	10	100.0

表4 最終菌所見

診断名	陰性		陽性		計 例数
	例数	%	例数	%	
趾間型	7	87.5	1	12.5	8
小水疱型	20	69.0	9	31.0	29
小計	27	73.0	10	27.0	37
角質増殖型	6	60.0	4	40.0	10

(60.0%), やや有効4例(40.0%)で有効率は60.0%であった。

4) 副作用

47例中副作用を認めた症例はなかった。なお、臨床検査が行われた症例はなかった。

5) 有用性

全経過における総合効果ならびに安全性を考慮して、有用性の判定を行ったところ(表6), 趾間型では極めて有用3例(37.5%), 有用5例(62.5%)で、有用以上を有用とする有用率は100%であった。小水疱型では極めて有用11例(37.9%), 有用12例(41.4%), やや有用6例(20.7%)で有用率は79.3%であった。

両者を合わせた足白癬としては、極めて有用14例(37.8%), 有用17例(45.9%), やや有用6例(16.2%)で有用率は83.8%であった。角質増殖型足

表5 最終総合効果判定

診断名	著効		有効		やや有効		計	有効以上%
	例数	%	例数	%	例数	%		
趾間型	3	37.5	4	50.0	1	12.5	8	87.5
小水疱型	11	37.9	9	31.0	9	31.0	29	69.0
小計	14	37.8	13	35.1	10	27.0	37	73.0
角質増殖型	6	60.0	0	0	4	40.0	10	60.0

表6 有用性判定

診断名	極めて有用		有用		やや有用		計	有用以上%
	例数	%	例数	%	例数	%		
趾間型	3	37.5	5	62.5	0	0	8	100.0
小水疱型	11	37.9	12	41.4	6	20.7	29	79.3
小計	14	37.8	17	45.9	6	16.2	37	83.8
角質増殖型	6	60.0	2	20.0	2	20.0	10	80.0

白癬では極めて有用6例(60.0%)、有用2例(20.0%)、やや有用2例(20.0%)で有用率は80.0%であった。

かんがえ

近年、抗生物質または化学療法剤の使用量が高まるにつれ、真菌感染症が増加していることは日本に限らず世界的傾向のようである⁶⁾。同様のことは皮膚真菌症についてもいわれ、とくに臨床の場で従来の治療剤に抵抗性の症例の増加が問題になっていたが、幸いなことに最近われわれは新しい抗真菌外用薬であるアリルアミン系薬剤の入手が可能になった。

1%テルビナフィンクリームは、白癬菌はもとよりカンジダ、*pityrosporum ovale*にも有効といわれ、とくに通常の軽症型白癬には1日1回塗布⁷⁻¹⁰⁾、1週間の使用で十分といわれる^{6,11)}。テルビナフィンのこのような優れた臨床効果は、本剤は脂溶性の性格を有しているので、皮膚浸透性、角質層への貯留性にとくに優れ^{2,4,5)}、たとえば7日間塗布した後中止しても、その後の7日目においてすら角質層内に有効濃度が検出されるという¹²⁾。さらに本剤は真菌のスクアレノ・エポキシダーゼを選択的に抑制し、真菌内にスクアレノを蓄積させることにより殺菌的に働き、速やかな臨床効果が得られるという²⁾。これらの特性に気付

けば、当然のことながら従来から治療抵抗性とのことで外用療法が敬遠されがち¹³⁻¹⁵⁾であった角質増殖型足白癬に対して、テルビナフィンの治療効果も期待できるであろう¹⁶⁾。われわれが本治療研究にあえて10例の角質増殖型足白癬を加えた理由もこの点にあったのである。

ここでわれわれの治療成績に戻ってみると、1%テルビナフィンクリーム、1日1回塗布による足白癬に対する投与期間は、趾間型で平均 3.3 ± 1.3 週、小水疱型で 3.9 ± 1.6 週に比し、角質増殖型で平均 7.4 ± 3.4 週と少し長期に亘ったきらいはあるものの、他のピフオナゾール¹³⁾、ラノコナゾール¹⁴⁾、塩酸ブテナフィン¹⁵⁾におけるそれと比較しても劣るものではなかった。加えて、治療効果についても足白癬全体として改善率(改善以上)は91.9%であったにもかかわらず、これを角質増殖型足白癬に限ってみると、10例全例に改善以上の良い成績(改善率100%)を得ることができた。これは従来の成績に比較しても優るものである¹³⁻¹⁵⁾、さきにも述べたようにテルビナフィンのもつ特性と臨床効果の一致を示すものなのかもしれない。従来、多くの報告者により指摘されているように、角質増殖型足白癬は難治性であり、抗真菌剤の外用による治療では治癒を期待することが難しく、どうしてもグリセオフルビンの内服療法に頼らざるを得な

いというのが現状であった¹³⁻¹⁵⁾。

今回の治療研究において, 1%テルビナフィンクリームを1日1回塗布により足白癬を治療した結果, 副作用は1例にもみられず, 足白癬全体はもとよりとくに角質増殖型足白癬に対してこれまでの抗真菌外用剤以上の成績を得ることができたことは, 角質増殖型足白癬の外用療法に新しい展開をもたらすものではないかと期待される。

文 献

- 1) Petranyi G, Ryder NS and Stutz A: Allylamine derivatives: New class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* **224**: 1239-1241, 1984
- 2) Ryder NS: Selective action of allylamines and its therapeutic implication. *J Dermatol Treat* **3** (suppl. 1): 3-7, 1992
- 3) Ryder NS: Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF86-327, a new allylamine antimycotic agent. *Antimicrob. Agents Chemother* **27**: 252-256, 1985
- 4) 内田勝久, 山口英世: アリルアミン系抗真菌剤 Terbinafine のモルモットにおける実験的白癬の発症予防効果. *日本医真菌学会雑誌* **34**: 199-206, 1993
- 5) 内田勝久, 山口英世: Terbinafine のケラチン親和性に関する検討. *日本医真菌学会雑誌* **34**: 207-212, 1993
- 6) Degreef HJ and DeDoncker PRG: Current therapy of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol* **31**: S25-S30, 1994
- 7) Terbinafine 研究班: Terbinafine (SF86-327) 1% クリーム剤の1日1回塗布療法と1日2回塗布療法の比較試験. *西日皮膚* **53**: 785-806, 1991
- 8) Terbinafine 研究会: Terbinafine クリームによる皮膚真菌症の治療成績—Well-controlled comparative study による Bifonazole クリームとの比較試験—. *西日皮膚* **53**: 1268-1287, 1991
- 9) テルビナフィンクリーム パイロット試験研究班: 生毛部白癬に対する Terbinafine 1% クリームの1日1回塗布法による臨床評価. *西日皮膚* **53**: 1033-1037, 1991
- 10) 富澤尊儀: テルビナフィン (SF86-327)・1% クリームの1日1回塗布における臨床効果. *新薬と臨床* **40**: 740-752, 1991
- 11) Evans EGV, Seaman RAJ and James IGV: Short-duration therapy with terbinafine 1% cream in dermatophyte skin infections. *Br J Dermatol* **130**: 83-87, 1994
- 12) Hill S, Thomas R, Smith SG and Finlay AY: An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1% cream. *Br J Dermatol* **127**: 396-400, 1992
- 13) 田沼弘之, 中村健一, 岩崎 雅, 西山茂夫: ビフォナゾールマイコスポール液)による角質増殖型足白癬に対する臨床効果の検討—10%尿素軟膏(ウレパール)併用群との比較検討を加えて—. *西日皮膚* **51**: 1207-1210, 1989
- 14) 高橋 久, 斉藤 明, 西山茂夫, 田沼弘之, 滝内石夫, 工藤澄子, 西岡 清, 加藤卓朗, 富澤尊儀, 山田耕次, 渡部義弘, 福代良一, 香川三郎: 角質増殖型足白癬に対するラノコナゾールクリームの有効性ならびに安全性の検討. *西日皮膚* **55**: 961-971, 1993
- 15) 松本忠彦, 石崎 宏, 笠井達也, 西本勝太郎, 小川秀興: 角質増殖型足白癬に対する塩酸ブテナフィンと尿素軟膏の併用療法. *西日皮膚* **57**: 613-621, 1995
- 16) Leyden JL: Tinea pedis pathophysiology and treatment. *J Am Acad Dermatol* **31**: S31-S33, 1994