

## 角質増殖型足白癬の治療と治療上の問題点

菊地伊豆実 田沼 弘之 川名 誠司

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

## The Treatment of Hyperkeratotic Type Tinea Pedis and Current Problems

Izumi Kikuchi, Hiroyuki Tanuma and Seiji Kawana

Department of Cutaneous and Mucosal Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

## Abstract

In hyperkeratotic type tinea pedis, a sufficient curative effect is generally not obtained with topical antimycotic agents alone, because the main symptom is plantar keratosis. Oral antifungal drugs, such as itraconazole and terbinafine, are useful for treating hyperkeratotic tinea pedis in patients who can orally ingest drugs. In patients who do not respond to oral antifungal agents, we recommend the combination of an oral antifungal agent (such as itraconazole or terbinafine) and a topical antifungal agent, although problems may be encountered in obtaining reimbursement under the Japanese health insurance system. If oral administration is impossible, various topical application methods, such as concurrent use of urea ointments and the use of occlusive dressing technique, can be tried. In any case, it is important to continue treatment without losing hope. Combination therapy with oral and topical antimycotics is considered the most effective treatment. I generalized including domestic and foreign reports, and I pointed out problems, mainly regarding the cure for disease in consideration of the pharmacokinetics in the stratum corneum. In the future, we hope to see the development of more oral and topical antifungal agents that have fewer systemic adverse effects (in particular, hepatic disorders), have interactions with other drugs, and are transferred to the skin at higher concentrations. Treatment regimens (including dosage and treatment period) for existing drugs will also have to be reviewed in multicentre clinical trials.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 6-13)

**Key words:** tinea pedis, hyperkeratotic type, antimycotic

## 緒 言

足白癬は通常、趾間型、小水疱型、角質増殖型の3つの病型に分類されるが<sup>1)</sup>、その大部分<sup>1,2)</sup>は趾間型と小

水疱型が占め、抗真菌薬の外用療法に比較的反応しやすく、1~3カ月の加療で治癒することが多い。しかし、角質増殖型足白癬では著明な角質増殖が生じるため、外用抗真菌薬は、角層表層すなわち3層目位までしか浸透せず、角層深部までは十分に浸透しない。し

Correspondence to Izumi Kikuchi, MD, PhD, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ogy@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

たがって、外用抗真菌薬だけでは治療は不十分なことが多い<sup>3-5</sup>。従来から、本症の治療の第一選択として、グリセオフルビン (GRF) をはじめとする経口抗真菌薬が使用されてきた<sup>5</sup>。近年、テルビナフィン (TBF)、イトラコナゾール (ITCZ) が発売されてから治療法の選択の幅が広がり、より高い治療効果が認められるようになった。

われわれは、TBF と ITCZ の 2 剤について様々な用法・用量の内服療法を行いその効果について報告した<sup>6-11</sup>。また、種々の外用抗真菌薬の有用性についても報告した<sup>4,6,12-18</sup>。今回はこれらを中心に角質増殖型足白癬の治療法とその問題点について言及した。

## 概念

角質増殖型足白癬は、日本では足蹠の角質増殖を主体とする足白癬に対し、漠然と使用されており、また、海外においては moccasin type あるいは hyperkeratotic type<sup>13,19</sup> として取り扱われるなど定義があいまいであるが、本稿では、本症 (真性型) の特徴を次のようにまとめた<sup>12,20,21</sup>。

1. 足底全面の著明な角質増殖。
2. 足蹠の皮溝に一致した著しい鱗屑。
3. 症状に季節的変動がほとんどない。
4. 痒痒が少なく、小水疱を認めない。
5. 爪白癬を合併することが多い。
6. 原因菌の大部分は *Trichophyton rubrum* である。

すなわち、足蹠全面に著明な角質増殖と皮溝に一致して鱗屑を認め、季節的消長がないことを必須条件と考えた。

また、小水疱型、趾間型足白癬と比較して

1. 高齢者が罹患することが多い。
2. 原因菌の大部分が *T. rubrum* である。
3. 炎症症状が乏しく、角質増殖が主症状である。
4. 罹患期間が長く、爪白癬の合併率が高い。
5. ほとんどの症例の前治療には、イミダゾール系の抗真菌薬の外用が行われており約 2/3 は無効<sup>20</sup>。

のような特徴が挙げられる。

## 病型分類

日常診療においては真の角質増殖型足白癬を経験することは少なく、足白癬の 2~8%<sup>12</sup> にすぎない。しかし、本症が治療上問題になるのは、“ヒビ” や “アカギレ” として見過ごされやすいためである。そこで本稿では、本症を便宜上、真性型、部分型、準角質増殖

型の 3 病型に分類した<sup>5,6,13,14,20,21</sup>。

1. 真性型：季節を問わず、著明な角質の増殖を足底全面に認める。足の皸に鱗屑があり、痒痒は少なく、小水疱を認めない。原因菌の大部分は *T. rubrum* である。

2. 部分型：踵または足底の側面に、真性型に類似した症状を認める。

3. 準角質増殖型：小水疱を認めにくく、真性型ほどではないが足底全面に角質増殖が顕著である。

## 病因

本症の病因についてはいまだ不明の点が多いが、トリコフィチン抗原に対する IL-2, IFN- $\gamma$ , GM-CSF などのサイトカインの発現の低下などから、免疫学的な機序の破綻が推定される<sup>5,15</sup>。

## 治療

### 1. 外用療法

以前は本症に対する外用療法はほとんど無効と考えられていたが、抗真菌活性が高く、浸透性や貯留性に優れた薬剤の開発や、角質溶解薬の併用、密封療法 (ODT) などの工夫により、最近ではかなり有用な成績も挙げられてきている。われわれは、表 1 のように抗真菌薬外用単独、抗真菌薬と尿素軟膏の併用、前 2 者の密封療法、抗真菌薬と尿素軟膏の混合剤外用を行いそれぞれの治療効果を比較した。

#### (1) 外用単独療法 (表 1)

外用抗真菌剤単擦でもある程度の治療効果は認められるが、本症は著明な角質増殖があるため角層深部まで十分に浸透せず、十分満足な治療効果が得られるとは言い難い。従来のイミダゾール系抗真菌薬 (チオコナゾール、ピフオナゾール、ネチコナゾールなど) と比較して、より抗真菌活性が高く、角層への移行性および貯留性に優れたブテナフィン、テルビナフィン、ラノコナゾール、ルリコナゾールなどを使用した方がよい。また、1 日 1 回の塗布よりも 2~3 回外用することを推奨したい。

#### (2) 抗真菌薬と尿素軟膏との併用療法 (表 1)

尿素軟膏には、角質層の水分保持作用および角質溶解剝離作用があり、各種の炎症を伴った角化症にステロイド薬とともに用いると、その経皮吸収を助けることも知られており<sup>35</sup>、抗真菌薬と尿素軟膏を併用することによって、尿素軟膏は角化を減少させるとともに抗真菌薬の角質への浸透性をより高めているのではな

表1 抗真菌剤外用療法の有効率の比較

| 抗真菌剤                   | 単独外用          |        |               | 10% 尿素軟膏併用 |    |      | 20% 尿素軟膏併用 |    |    | 尿素軟膏 + ODT |                       |    | 尿素軟膏との混合剤 |      |         |    |  |
|------------------------|---------------|--------|---------------|------------|----|------|------------|----|----|------------|-----------------------|----|-----------|------|---------|----|--|
|                        | 病型            | 外用期間   | 有効率 (%)       | 文献         | 病型 | 外用期間 | 有効率 (%)    | 文献 | 病型 | 外用期間       | 有効率 (%)               | 文献 | 病型        | 外用期間 | 有効率 (%) | 文献 |  |
| アゾール系<br>イミダゾール系       | クロトリマゾール      |        |               |            |    |      |            |    |    |            | ◆ 4例/13例<br>excellent | 33 |           |      |         |    |  |
|                        | 硝酸エコナゾール      |        |               |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | チオコナゾール       | 真性型を除く | 4W            | ◎ 90       | 22 |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | ピフオナゾール       | 真性型    | 12W           | △ 47       | 23 |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 硝酸オキコナゾール     |        |               |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | ケトコナゾール       | 真性型を除く | 4W            | ◎ 80以上     | 24 |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 塩酸ネチコナゾール     | 真性型    | 4W            | △ 52       | 25 |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | ラノコナゾール       | 角質増殖型  | 4W            | × 10       |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        |               | 角質増殖型  | 8W            | △ 52       |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        |               | 角質増殖型  | 12W           | ○ 72       | 20 |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| 角質増殖型<br>部分型<br>準角質増殖型 |               | 12W    | ◎ 80<br>△ 55  |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| ラノコナゾール                | 真性型           | 12W    | ◆ 0           |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 部分型           | 12W    | ◆ 0           | 4          |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 準角質増殖型        | 12W    | ◆ 0<br>(著効率)  |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| ルリコナゾール                | 角質増殖型         | 2W     | △ 40          |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 角質増殖型         | 4W     | ○ 60          | 17         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        |               | 8W     | ◎ 85          |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        |               | 12W    | ◎ 90          |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| ベンジルアミン系               | 角質増殖型         | 4W     | △ 41          | 26         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 角質増殖型         | 8W     | ◎ 60          | 27         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 角質増殖型         | 12W    | ◎ 82          | 27         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 角質増殖型         | 4W     | ○ 70          | 28         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| アリルアミン系                | 角質増殖型         |        | ◎ 89          |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 真性型           | 12W    | ○ 75          | 14         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 部分型           |        | ◎ 100         |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 準角質増殖型        |        | ◎ 89          |            |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
| モルフォリン系                | 角質増殖型         | 2W     | ◆ 79<br>(改善率) | 14         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |
|                        | 小水疱型<br>角質増殖型 |        | ◎ 85<br>○ 70  | 29         |    |      |            |    |    |            |                       |    |           |      |         |    |  |

凡例：  
 有効率  
 ◎ 80% 以上  
 ○ 60 ~ 80%  
 △ 40 ~ 60%  
 × 40% 未満  
 ◆ 比較できないもの

いかと考えられ<sup>23</sup>, 田沼は併用療法を好んで用いている. 健常人と角質増殖型足白癬の患者とで, 塩酸ブテナフィンの単擦群と尿素軟膏併用群とを比較すると, 健常人の単擦群では併用群の1/2から1/3の濃度を示すが, 角質増殖型足白癬患者の病巣部角層では抗真菌薬濃度は1/5から1/10ときわめて低値にとどまったと報告している<sup>36</sup>. このことより, 尿素軟膏併用療法ではある程度の限界があることが推測された. また, Tanumaら<sup>4</sup>はラノコナゾールと尿素軟膏との併用について, いずれの型でも単擦群と比べて, 尿素軟膏併用群の方が著効率が高い傾向があったと報告している. 坪井らは, 塩酸アモロルフィンと尿素軟膏<sup>29</sup>, また, テルビナフィンと尿素軟膏との併用療法<sup>28</sup>についても検討し, アモロルフィンと尿素併用群で有効率は, 単擦群より低かったとしており, 併用方法によっては逆に有効率が低下する可能性も考えられる. 一方, テルビナフィンと尿素軟膏併用療法では単擦群より, 併用療法が高い有効率を示したと報告している. ルリコナゾールと10%尿素軟膏の重層外用については田沼<sup>17</sup>が, 2週から12週で50%から90%の有効率があったと報告している.

さらに最近では, 抗真菌薬と尿素軟膏との混合剤を作製し, 有効性について検討が進められている. 現在, 著者らはビフォナゾール, 塩酸ブテナフィン, 塩酸テルビナフィン, ラノコナゾールと尿素軟膏との1:1あるいは2:1の混合剤を作製し, 12週での有効率が90%前後と良好な成績を得ている. 田沼<sup>17</sup>は, ルリコナゾールと10%尿素軟膏との1:1混合薬で2週から12週で50%から90%の有効率があったと報告している. さらにトルナフテート2%, サリチル酸10%を含有する外用抗真菌剤ZM-589<sup>37</sup>の治療効果をみると<sup>38</sup>, トルナフテートのみの外用薬や, ほかの抗真菌薬と比較して有意に優れており, 今後, 混合剤の開発がますます進展することが切に望まれる.

### (3) 密封療法 (ODT) (表1)

クリーム基剤によるODT療法は, 角層の浸軟および二次的な角質剝離作用を有するため, 抗真菌薬の単擦と比較してきわめて有用な治療法と考えられる. しかし, 欠点として不快感が挙げられ, 夏季や多汗症の人は, 小水疱の新生あるいは掻痒感を訴えることがあるので十分に注意が必要である. 西本<sup>33</sup>は, 1%クロトリマゾール (エンペシド<sup>®</sup>クリーム) によるODT療法を, 小川ら<sup>25</sup>は塩酸ネチコナゾール (アトラント<sup>®</sup>) のODT療法を行い単純塗布群と比し高い有効性を報告している. さらにTsuboiら<sup>39</sup>は, ODT療法は, 単純塗布群と比し高い菌陰性率を示したと報告してい

る. また, 田沼もビフォナゾールと10%尿素軟膏とによるODTを施行し良好な成績<sup>12,18</sup>を得ている. すなわち, 著明改善度が有意に高く, より早期に臨床症状の改善が認められるのが特徴である. さらに菌陰性化率でも高率を示しており, きわめて有用な外用療法であると思われる.

## 2. 内服単独療法

### (1) イトラコナゾール (ITCZ) (イトリゾール<sup>®</sup>)

トリアゾール系の経口抗真菌薬で, 真菌のチトクロームP450に対して作用し, 膜のステロール合成を阻害して真菌の発育を抑制する. 血中における半減期が比較的長く, 1日1回の投与で治療に十分な血漿中および角層中濃度を維持できるが<sup>40,41</sup>, 食事による影響を受けやすく, 血漿中濃度をより高くするためには必ず食直後に内服する必要がある. S. Jaruratanasirikulら<sup>42</sup>, David Langeら<sup>43</sup>は, コーラ (コココーラ<sup>®</sup>) を併用などする効果について述べており, 齋藤ら<sup>44</sup>, 田沼ら<sup>7-9</sup>は, コーラの併用で胃酸のpHを下げ, 薬剤の吸収を増加させると報告している. 副作用の主なものには胃部不快感などの消化器症状であるが, まれに肝機能障害の報告もあり, 投与前および投与中は定期的に血液検査を行う必要がある. また, 2010年12月31日現在, トリアゾラム (ハルシオン<sup>®</sup>), シンバスタチン (リポバス<sup>®</sup>) をはじめとする14種類の薬剤との併用は, 重篤な副作用を生じる可能性がきわめて高いので絶対禁忌であり, その他にも塩酸エバスタチンなどの<sup>45-48</sup>チトクロームP450 3A4に関する薬剤など, 併用に注意を要する薬剤が多数あり, 原則として本剤の単独投与が望ましい.

Morimotoら<sup>6</sup>は, ITCZを200mg/日×1週間内服投与した場合の足趾病巣部の角層中濃度は, 内服3~4週後に最高濃度に達し, 原因菌の最小発育阻止濃度は, 投与終了後2週で2.1倍, 3週で2.7倍, 4週で2.4倍, 6週で0.4倍であったとしており, ITCZの真菌に対する発育抑制効果は, 投与終了後2週より現れはじめ, 投与終了後3~4週に最大となり, 投与終了後8週にほぼ消失すると報告している<sup>40</sup>. さらに森本ら<sup>10</sup>は, ITCZを200mg/日×1週間内服投与した20例について次のように報告している. 投与終了後8週の有効率は, 75%, 菌陰性化率は85%であり, 角質内ITCZ濃度は, 内服中は未検出であったが, 内服終了後3~4週後に最高値を呈し, 内服終了後8週以降にも残存例を認めたとしている. しかし, 一部の症例では内服終了後に再発が見られ, 必ずしも満足いく結果とは言えない. したがって, ITCZ 200mg/日×1週間投与

表2 イトラコナゾール 内服投与方法別の有効率・菌陰性化率・改善率の比較

| ITCZ     | 投与期間  | ①有効率           | ②菌陰性化率         | ③改善率           | 文献   |
|----------|-------|----------------|----------------|----------------|------|
| 50 mg/日  | ×4 週間 | 60% (6/10 例)   | 60% (6/10 例)   | 40% (4/10 例)   | 7, 8 |
| 100 mg/日 | ×4 週間 | 100% (10/10 例) | 90% (9/10 例)   | 100% (10/10 例) |      |
| 100 mg/日 | ×8 週間 | 100% (10/10 例) | 100% (10/10 例) | 100% (10/10 例) |      |
| 200 mg/日 | ×1 週間 | 75% (15/20 例)  | 80% (16/20 例)  | 85% (17/20 例)  |      |

法は、2~3クールを施行することも考慮すべきと考えている。田沼らは、ITCZ 100 mg/日×2 週間内服させた20例<sup>7,49</sup>について検討しており、病巣部角層内の ITCZ は投与中よりも投与終了後2~3週に最高濃度に達し、その後臨床症状が改善していると報告している。その他にもわれわれは、表2のように、様々な投与方法（投与終了後8週目）の①有効率、②菌陰性化率、③改善率などについて報告した。

また、土井ら<sup>9</sup>は100 mg/日×8 週間投与を6症例で検討し、投与開始8週間後には5症例で改善、1例がやや改善し、投与開始後10~13週には全例で治癒したとしている。さらに角層部 ITCZ 濃度は、内服開始1~4週で ITCZ は100~300 ng/g、代謝産物である OH-ITCZ は100~350 ng/g を呈し、投与終了後6~8週頃まで、皮膚糸状菌の最小発育阻止濃度を上回ったとしている。以上の結果から100 mg/日×8 週間という投与方法は、過剰投与の可能性が考えられた。小林ら<sup>50</sup>は、足白癬33例に、ITCZ 200 mg/日の1週内服3週休薬を1サイクルとして1~4サイクル内服させ、有効率は、それぞれ90%、78.6%、100%、66.7%であったと報告している。また、Decroix<sup>51</sup>は20人の moccasin type の足白癬患者に ITCZ400 mg/日を1週間内服させ、内服終了2週後、4週後の臨床の有効率はそれぞれ90%、95%・菌陰性化率はそれぞれ45%、85%であったと報告している。

一方で、後発（ジェネリック）医薬品は、血中濃度が50%未滿しか検出されない<sup>52,53</sup>ものもあり、爪白癬においては有用性について疑問視されている<sup>54</sup>。

#### (2) テルビナフィン（ラミシール<sup>®</sup>、TBF）

本剤はアリルアミン系の抗真菌薬で、アゾール系抗真菌薬とは異なり、スクアレンエポキシダーゼを阻害することで、エルゴステロールの合成を阻害する。さらに、スクアレンが蓄積することにより、白癬菌に対して殺真菌に作用するため<sup>55</sup>、グリセオフルビン（GRF）より角質増殖型足白癬に対して有用と考えられている<sup>56</sup>。TBF の最小発育阻止濃度（MIC）<sup>57</sup>は、他剤と比較してきわめて低く、ほぼ最小殺菌濃度に匹敵している。GRF による治療では、最低8~12週の投

与期間を要したが<sup>55,58</sup>本剤による治療では、より短い投与期間で治癒を期待できる。

現在、経口 TBF 錠は抗真菌薬として足白癬、爪白癬に広く使用されており、諸外国においては250 mg/日により、ITCZ と比較して、角質増殖型足白癬に有効であるといわれている<sup>59,60</sup>。また、Savinらは moccasin type tinea pedis 患者に TBF 250 mg/日、6 週間内服させ、GRF と比較検討し、moccasin type tinea pedis に対する TBF の有効性を示している。

しかし、現在日本では TBF の内服量は125 mg/日しか、健康保険上認可されていない。Matsumoto<sup>61</sup>は、125 mg/日内服と、Finlay<sup>62</sup>らの報告した250 mg/日内服の症例と比較し、血漿中や、爪甲中の TBF 濃度は、同等以上に保たれると報告している。

皮膚角層中の濃度について、Faergemannらは、健康人背部で角層内の TBF 濃度を検討し、TBF の250 mg/日の、7日投与群と14日投与群では、いずれの群でも投与終了時に最高濃度であったと報告している<sup>62,63</sup>。さらに、250 mg/日×4 週間投与群でも角層内の TBF 濃度は、内服終了後の翌日に最高濃度を示し、内服終了後44日に、1/7まで低下している<sup>65</sup>。

われわれ<sup>11</sup>は、爪白癬を合併しない角質増殖型足白癬患者に TBF 125 mg/日を、4 週間内服させ、病巣部の TBF の濃度を測定したが、投与終了後1週遅れて MIC の約50倍の最高濃度を示し、投与終了した後6週でも MIC を超える濃度であったことを報告した。

したがって、病巣の角層内における TBF 濃度は、健康人と比較すると、最高濃度に達するまでの期間は長くなり、また、最高濃度も健康人の場合より低い。

健康人の角層内の TBF 濃度は、250 mg/日×7 日投与群の投与終了後48日でも0.10 µg/g 残存しており、14日投与群の投与終了後54日に1.03 µg/g<sup>64</sup>、4 週間投与群の投与終了後55日に0.69 µg/g<sup>65</sup>と高濃度に残存していた。

病巣の角層中での濃度は、投与終了後6週で健康人の1/10~1/20の50.73 ng/g<sup>11</sup>しか残存していなかった。この値でも MIC を超えていたが、健康人よりも

表3 テルビナフィン内服と塩酸ブテナフィンの外用併用療法の2群

|        | 塩酸テルビナフィン内服  | 塩酸ブテナフィン外用                                   | 内服終了後,<br>24週間有効率(%) |
|--------|--------------|--|----------------------|
| ①経過観察群 | 125 mg/日×4週間 | 内服終了後, 無治療                                   | 70% (14/20例)         |
| ②追加外用群 | 125 mg/日×4週間 | 内服終了後, 8週間,<br>塩酸ブテナフィン(メンタックス®)<br>クリーム追加外用 | 90% (18/20例)         |

病巣部に到達しにくい傾向があり、投与方法については今後十分検討を要するものと思われた。

また、TBF 125 mg/日×2週間投与した場合の角層内最高濃度は4週間投与とほぼ同等であったことから、ITCZとは明らかに異なる薬物動態が考えられた。

さらに、TBF 250 mg/日×1週間、TBF 250 mg/日×2週間投与した場合、有効率には有意差は認められていない。

TBFの後発(ジェネリック)医薬品であるネドリール®は、爪白癬では、ラミシール®とほぼ同等の爪中薬物濃度、有効性が認められており<sup>66</sup>、本症においても同等の有効性があると思われるが、他剤についての有効性は不明である。

### (3) その他

フルコナゾール(ジフルカン®, FCZ)は、トリアゾール系の静注および経口抗真菌剤で、真菌の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害し、チトクロームP450を阻害することにより、真菌の発育を抑制する<sup>67</sup>。日本では深在性の真菌症において適応がある。本剤は、経口投与でも十分な血中濃度が得られ、半減期も長いことから1日1回の投与による治療が可能である。田沼ら<sup>68</sup>によれば、FCZ 100 mg/日、8週間投与した際の有効率は、6症例の報告ではあるが100%であった。また、足蹠病巣部の角層中濃度は、投与開始4週には定常状態にあり、平均濃度は12.8 µg/gでMICの13倍以上である。投与終了後1週で7.2 µg/g、投与終了後5週で3.0 µg/gに低下していた<sup>13</sup>と報告している。しかし、ITCZに劣る可能性があり日本では適応症を取得していない<sup>68</sup>。

GRFは、日本では約50年前から使用されているが、2010年4月1日より薬価削除され、事実上販売はされていない。本剤は、白癬菌に対して静菌的に働くため、長期間の投与が必要である。通常375~500 mg、3~6カ月間内服するが、治療することは難しく、再発率も高く、本剤の単独療法よりは外用併用療法が推奨された。さらに、胃腸障害、肝障害、光線過敏などの副作用で内服を中止せざるを得ないこともあつ

た。また、海外ではケトコナゾールの内服が行われているが、GRFとほぼ同程度の有効率で再発率が高く、ほとんど使用されていない<sup>69</sup>。

### 3. 内服外用併用療法

TBF単独内服療法の項で述べた通り、TBF 125 mg/日、4週間の内服単独療法で臨床的に治癒した症例はあったが、病巣部角層のTBF濃度は内服終了後8週以降には検出されないことから、8週以降に再発する可能性が考えられた<sup>11</sup>。そこで、われわれは、TBF 125 mg/日を4週間内服させた40症例を、内服終了後、①無治療で経過をみた経過観察群と、②外用治療を行った群の2つの群に分け、TBF投与終了24週間後の効果を比較し外用群の方が高い有効性を認めた<sup>70</sup>(表3)。

以上より、外用抗真菌薬の追加もしくは併用療法は、角化傾向の強い足白癬に対する治療効果を上げ、より好ましい治療法と考える。抗真菌薬の経口剤と外用剤の併用は、本邦では健康保険上認められていない地域があるが、積極的に試みるべき治療法と思われる。

さらに、われわれは、ITCZ 100 mg/日×4週間内服+塩酸ブテナフィン外用、TBF125 mg/日×4週間内服+ルリコナゾール外用、TBF125 mg/日×2週間内服+ルリコナゾール外用などを施行し、さらに有効な成績を得ている。

### おわりに

角質増殖型足白癬の治療は、内服可能な場合にはイトラコナゾールもしくはテルビナフィン内服と、抗真菌薬の外用を併用することが最良であり、内服中止後も約2~3カ月の外用を継続することで再発率が低下すると考える。また、何らかの理由で内服が不可能な場合には、尿素軟膏の併用やODTなどひと工夫をした外用療法が奏効することがあるので、諦めずに、根気強く治療を継続することが必要である。

## 文 献

1. 高橋吉定, 高橋伸也: 日本皮膚科全書. X-3. 1968; pp 84-120. 金原出版 東京.
2. 岩津都希雄, 柳田真理子, 刈谷英郎, 岡本昭三: 千葉大学皮膚科最近 10 年間の皮膚真菌症の統計. 西日皮 1976; 38: 96-102.
3. Tanuma H, Nishiyama S: Clinical evaluation of bifonazole for moccasin-type tinea pedis. *Mycoses* 1997; 40: 223-228.
4. Tanuma H, Tanuma M, Abe M, Kume H: Usefulness of Lanocanazole (Astat<sup>®</sup>) cream in the treatment of Hyperkeratotic-type tinea pedis. Comparative study monotherapy and combination therapy with 10% urea ointment (Pastaron<sup>®</sup>). *Mycoses* 2001; 44: 181-199.
5. Tanuma H: Pathogenesis and treatment of hyperkeratotic tinea pedis in Japan. *Mycoses* 1999; 42: 21-28.
6. Morimoto K, Tanuma H, Kikuchi I, Kusunoki T, Kawana S: Pharmacokinetic Investigation of Oral Itraconazole in Stratum Corneum Level of Tinea Pedis. *Mycoses* 2004; 47: 104-114.
7. 田沼弘之, 田沼美和, 中村和哉, 土井希文, 勝岡憲生: 薬物動態的観点による経口抗真菌剤の至適投与法の検討. 第 54 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2002.
8. 田沼弘之, 田沼美和, 中村和哉, 土井希文, 勝岡憲生: 難治性足白癬に対するイトラコナゾール短期療法の有用性及び角層への移行性の検討. 第 18 回日本臨床皮膚科医会総会. 学術大会, 2002.
9. 土井希文, 田沼弘之, 勝岡憲生, 阿部美知子: 角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾールの有用性及び角層への移行性の検討. 日皮会誌 2000; 110: 666.
10. 森本健介, 田沼弘之, 川名誠司: 角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾール短期療法の有用性および角層への移行性の検討. 第 59 回神奈川医真菌研究会プログラム, 2010.
11. Kikuchi I, Tanuma H, Morimoto K, Kawana S: Usefulness and pharmacokinetic study of oral terbinafine for hyperkeratotic type tinea pedis. *Mycoses* 2008; 51: 7-13.
12. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の治療. 日皮会誌 1995; 105: 532.
13. Tanuma H, Doi M, Yaguchi A, et al.: Efficacy of oral fluconazole in tinea pedis of the hyperkeratotic type. *Stratum corneum levels*. *Mycoses* 1998; 41: 153-162.
14. Tanuma H, Doi M, Ohta Y, et al.: Usefulness of 1% terbinafine HCL (Lamisil<sup>®</sup>) cream for hyperkeratotic-type tinea pedis and its transfer into the horny layer. *Mycoses* 2000; 43: 417-432.
15. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の治療. 皮膚臨床 1995; 37: 1939-1946.
16. Tanuma H, Doi M, Ohta Y, et al.: Butenafine hydrochloride (Mentax<sup>®</sup>) cream for the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis and its transfer into the horny layer, with or without concomitant application of 20% urea ointment (Keratinamin<sup>®</sup>). *Mycoses* 2001; 44: 287-299.
17. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬に対するルリコンクリームの有用性の検討. 第 30 回埼玉県皮膚科治療学会, 2009.
18. Tanuma H, Doi M, Sato N, et al.: Bifonazole (Mycospor cream) in the treatment of moccasin-type tinea pedis. Comparison between combination therapy of bifonazole cream + 10% urea ointment (Urepearl) and occlusive dressing therapy with the same agents. *Mycoses* 2000; 43: 129-137.
19. 田沼弘之: 難治性皮膚真菌症の外用療法. 角質増殖型足白癬. 日皮会誌 1995; 10: 484.
20. 高橋 久, 齊藤 明, 西山茂夫ほか: 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 1993; 55: 961-971.
21. テルビナフィン研究班: 角質増殖型手・足白癬, 生毛部白癬に対する Terbinafine と Griseofulvin との二重盲検比較試験. 西日皮 1994; 56: 844-861.
22. 梅澤 明, 田沼弘之, 近江正人: 角化型白癬における Tioconazole クリームの使用経験. 診療と新薬 1985; 22: 1603-1605.
23. 田沼弘之, 中村健一, 岩崎 雅ほか: 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 1989; 51: 1207-1210.
24. Greer DL: Topical treatment for moccasin-type tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 554-558.
25. 小川秀興, 坪井良治, 西山千秋ほか: 角質増殖型足白癬に対するアトラント<sup>®</sup>クリーム密封療法の臨床効果—電話法による無作為化比較試験—. 西日皮 1995; 57: 1078-1088.
26. 松本忠彦, 石崎 宏, 笠井達也ほか: 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 1995; 57: 613-621.
27. 太田幸則, 土井希文, 田沼弘之ほか: 角質増殖型足白癬に対する塩酸ブテナフィン (メンタックス<sup>®</sup>) クリーム単独及び尿素軟膏併用による治療の検討. 西日皮 1996; 58: 1033-1037.
28. 坪井良治, 河井正晶, 海野公成ほか: 角質増殖型足白癬に対する塩酸テルビナフィンクリーム単独療法と尿素軟膏との併用療法の比較検討. 西日皮 1997; 59: 895-900.
29. 坪井良治, 小川秀興, 古賀道之ほか: 小水疱と角質増殖型の足白癬に対するベキロンクリームの単独療法と尿素軟膏との併用療法の比較検討. 西日皮 1997; 59: 115-122.
30. 山口全一, 東谷峰子: 汗疱様白癬 (角質増殖型) に対する Econazole クリームと Urepearl の併用治療ならびに 2 次感染を伴った皮膚真菌症に対する Econazole クリームの治療経験. 医学と薬学 1981; 6: 1783-1789.
31. 土井 聖, 梅澤 明: 10% 尿素軟膏 (Urepearl) と硝酸 Econazole (Palavele cream) 併用による角質増殖型白癬の治療経験. 新薬と臨床 1984; 33: 127-130.
32. 西川武二, 原田敬之, 増田光喜ほか: 角化型足白癬に対する KP-363 クリーム剤と尿素軟膏 (ウレパール) の併用の治療経験. 新薬と臨床 1990; 39: 689-698.
33. 西本勝太郎, 中浦 優: 抗真菌剤閉鎖包帯法 (ODT) による角化型白癬の治療. 西日皮 1983; 45: 454-455.
34. 中村健一, 沈 国雄, 川名誠司: Oxiconazole Nitrate (オキナゾール<sup>®</sup>クリーム) と 20% 尿素軟膏の併用による角質増殖型足白癬の治療効果. 基礎と臨床 1993; 33: 4509-4516.
35. Feldman RJ, Maibach H: Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol* 1974; 109: 58-59.
36. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の外用・内服療法. 日本臨床皮膚科医学会誌 2001; 68: 44-49.
37. 中島辰巳, 佐藤 宏, 飯島昌夫ほか: トルナフナート製剤 ZM-589 の抗白癬効果におけるサリチル酸の配合効果. 真菌誌 1993; 34: 27-34.
38. 中島辰巳, 中沢修一, 赤津 栄ほか: トルナフナートの皮膚内挙動および皮膚の組織学的変化に及ぼすサリ

- チル酸の影響. 薬剤学: 生命とくすり 1992; 52: 160-165.
39. Tsuboi R, Matsumoto T, Ogawa H: Hyperkeratotic chronic tinea pedis treated with neticonazole cream. Neticonazole Study Group. *Int J Dermatol* 1996; 35: 371-373.
  40. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, Haeverans K: Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 263-268.
  41. 小口勝司, 小林真一, 安原 一ほか: 経口抗真菌剤 Itraconazole の臨床第 1 相試験 (第 2 報) 健康人における経口単回および連続投与後の薬物動態の検討. 基礎と臨床 1991; 25: 21-30.
  42. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A: Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 235-237.
  43. Lange D, Pavao JH, Jacqmin P, et al.: The effect of coadministration of a cola beverage the bioavailability of itraconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Current Therapeutic Research* 1997; 58: 202-212.
  44. 齋藤卓也: 胃全摘患者の手指爪白癬に対する, コカコーラを用いたイトラコナゾール内服療法が有効であった 1 例. *臨床皮膚* 2001; 55 (特): S69-S70.
  45. Roberts DJ: Assessing the cardiac safety of ebastine. *Prologue. Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1: 1-3.
  46. Roberts DJ: Assessing the cardiac safety of ebastine. *Epilogue. Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1: 89-92.
  47. Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW: Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 159-163.
  48. 田沼弘之: イトラコナゾール, テルビナフィンの適正使用—薬物動態からみた有用性と副作用の軽減を目指して. *皮膚科診療のコツと落とし穴* (西岡 清編), 2006; pp 116-117, 中山書店 東京.
  49. 田沼弘之, 土井希文, 中村和哉: いわゆる角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾールの有用性の検討. *臨床皮膚科* 2001; 55: S75-76.
  50. 小林裕美, 水野信之, 中西健史, 深井和吉, 石井正光, 森本健介: 足白癬に対するイトラコナゾール間歇内服療法. *真菌誌* 2002; 43: 73-77.
  51. Decroix J: Tinea pedis (moccasin type) treat with itraconazole. *Int J Dermatol* 1995; 34: 122-124.
  52. 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝ほか: イトラコナゾール製剤の比較検討 (1) 製剤学的比較試験. *新薬と臨床* 2005; 54: 1401-1407.
  53. 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝ほか: イトラコナゾール製剤の比較検討 (2) イヌ体内薬物動態比較試験. *新薬と臨床* 2005; 54: 1408-1412.
  54. 仲 弥: 特集 ジェネリックガイド 抗真菌内服薬. *MB Derma* 2006; 113: 27-32.
  55. Ryder NS: Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl 39: 2-7.
  56. Savin R: Successful treatment of chronic tinea pedis (moccasin type) with terbinafine (lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 116-119.
  57. Petranyi G, Meingassner JG, Miethe H: Activity of Terbinafine in Experimental Fungal Infections of Laboratory Animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 1365-1368.
  58. テルビナフィン研究班: 角質増殖型手足白癬, 生毛部白癬に対する Terbinafine と Griseofulvin との二重盲検比較試験. *西日皮* 1994; 56: 844-861.
  59. Tausch I, Decroix J, Gwiedzinski Z, et al.: Short-term Itraconazole versus terbinafine in the treatment of tinea pedis or manus. *Int J Dermatol* 1998; 37: 140-142.
  60. White JE, Perkins PJ, Evans EGV: Successful 2-week treatment with terbinafine (Lamisil®) for moccasin tinea pedis and tinea manus. *Br J Dermatol* 1991; 125: 260-262.
  61. Matsumoto T, Tanuma H, Kaneko S, Takasu H, Nishiyama S: Clinical and pharmacokinetic investigation of oral terbinafine in patients with tinea unguium. *Mycoses* 1995; 38: 135-144.
  62. Finlay AY, Lever L, Thomas R, Dykes PJ: Nail matrix kinetics of oral terbinafine in onychomycosis and normal nails. *J Dermatol Treat* 1990; 1 suppl. 2: 51-53.
  63. Faergemann J, Zehender H, Jones T, Maibach I: Terbinafine levels in Serum, Stratum Corneum, Dermis-Epidermis (without Stratum Corneum), Hair, Sebum and Eccrine Sweat. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 322-326.
  64. Faergemann J, Zehender H, Denouël J, Millerioux L: Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), Sebum, Hair, and nails during and after 250mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 121-126.
  65. Faergemann J, Zehender H, Denouël J, Millerioux L: Levels of Terbinafine in Plasma, Stratum Corneum, Dermis-Epidermis (without Stratum corneum), Sebum, Hair and Nails during and after 250mg Terbinafine Orally Once per Day for Four Weeks. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 305-309.
  66. 渡辺晋一: テルビナフィン製剤の爪白癬治療における爪中薬物濃度および臨床効果に関する検討. *臨床皮膚* 2008; 62: 339-343.
  67. 森田達也, 野沢義則: ビストリアゾール系抗真菌剤・フルコナゾールのステロール代謝における 14C 脱メチル化阻害作用. *Jpn J Med Mycol* 1986; 27: 190-197.
  68. 田沼弘之, 土井希文, 矢口 厚ほか: フルコナゾール経口投与による角質増殖型足白癬に対する有用性および角質への移行性の検討. *西日皮* 1996; 58: 668-675.
  69. Lambert DR, Siegle RJ, Camisa C: Griseofulvin and ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. *Int J Dermatol* 1989; 28: 300-304.
  70. 菊地伊豆実, 田沼弘之, 森本健介, 川名誠司: 角質増殖型足白癬に対する経口抗真菌剤テルビナフィン内服後の塩酸ブテナフィンクリーム追加外用群と無治療群との比較検討. *皮膚臨床* 2011; 53: 1123-1129.

(受付: 2012 年 3 月 26 日)

(受理: 2012 年 6 月 26 日)