

# Onychomycosis 的藥物治療 — 醫學中心之回溯性評估

奇美醫院藥劑部藥師 黃宗賢、陳麗芳

## 摘要

目前，甲黴菌病的治療以口服抗黴菌藥 (terbinafine 或 itraconazole) 為主。口服抗黴菌藥的治療方式，可分為 continuous therapy 及 pulse therapy 2種。研究顯示，terbinafine 的治療效果較 itraconazole 來得佳；而 continuous therapy 與 pulse therapy 2種治療方式，效果則無明顯的差異。至於外用抗黴菌藥物 amorolfine 主要用於輕微的甲黴菌病感染、不適合口服抗黴菌藥物的病人，或是與口服抗黴菌藥物合併治療。

針對某醫學中心之甲黴菌病病人進行回溯性評估：收集94-96年間完成12週口服抗黴菌藥 (terbinafine 或 itraconazole) 治療的病人，並追蹤病人於完成治療後21個月內之復發率。結果同樣顯示 terbinafine 組的復發率明顯低於 itraconazole 組 (0% vs 7.55%)。

關鍵字：onychomycosis、甲黴菌病、terbinafine、itraconazole、amorolfine

## 壹、前言

甲黴菌病 (onychomycosis) 俗稱灰指(趾)甲，是一種指甲慢性黴菌感染，約佔指甲疾病的50%以上<sup>1-3</sup>。甲黴菌病的感染約90%是由皮癬菌 (dermatophytes) 所造成，其中以 *T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 及 *Epidermophyton floccosum* 最常見；約5-17%由酵母菌 (yeasts) 所造成，以 *C. albicans* 最常見；而非皮癬菌 (non-dermatophytes) 的黴菌 (molds) 約佔3-5%，以 *Scopulariopsis*、*Scytalidium*、*Acremonium* 及 *Fusarium* 最常見<sup>4</sup>。

甲黴菌病除了會破壞指甲美觀，造成

疼痛外，也會影響病人的社交及人際關係，產生異常的身心狀況 (如：焦慮、憂鬱、缺乏自信及畏懼親密行為等)<sup>1</sup>，另對於免疫功能不全及糖尿病病人，更容易發生續發性感染。

## 貳、Onychomycosis 的分類<sup>4-5</sup>

Onychomycosis 依發病的部位，可分為五類。

### 一、遠端側面甲下型 (distal and lateral subungual onychomycosis, DLSO)

為最常見的類型，主要的感染原為紅色毛癬菌 (*Trichophyton rubrum*)。

## 二、白色淺表型 (superficial white onychomycosis, SWO)

病原菌由甲板侵入造成感染，主要的感染原為鬚毛癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)。

## 三、近端甲下型 (proximal subungual onychomycosis, PSO)

本類型不常見，主要好發於免疫功能不全病人的手指甲上。一般人主要由念珠菌 (*candida*) 感染引起，而免疫功能不全病人主要由毛癬菌屬 (*trichophyton*) 感染引起。

## 四、全萎縮型 (total dystrophic onychomycosis)

為一種嚴重的黴菌感染，侵犯的範圍涵括整個指甲。

## 五、Endonyx 型灰指甲

是新的分類，患部常會出現白色或乳白色的變色，但與遠端外側型 (DLSO) 相比，卻沒有明顯的過度角化 (*hyperkeratosis*) 或剝離 (*onycholysis*) 的現象。

## 參、Onychomycosis 的危險因子

B. Sigurgeirsson 針對3992位16歲以上之民眾，藉由問卷調查的方式，來探討各種因素可能引起甲黴菌病的機率。2486位回收問卷的民眾中，有11.1%感染甲黴菌病，回收之資料經分析後發現 (詳表一)，顯示可能的危險因子包括：老年人、足癬、乾癬、癌症、免疫功能缺乏、游泳、糖尿病及與甲黴菌病人共同生活等<sup>1,3</sup>。

表一 可能引起甲黴菌病的危險因子<sup>3</sup>

	機率比	95% 信賴區間
過敏性疾病		
過敏性濕疹	0.69	0.44-1.10
血管性水腫	1.65	1.12-2.42*
蕁麻疹	1.36	1.06-1.73*
氣喘	1.52	1.07-2.17*
慢性疾病		
癌症	3.44	1.15-10.35*
心血管疾病	1.63	0.91-2.92
肺部疾病	1.34	0.69-2.59
腸胃道疾病	1.86	1.03-3.36*
內分泌疾病	1.48	0.73-2.97
風濕性疾病	1.88	1.25-2.83*
神經方面疾病	0.62	0.08-4.86
皮膚		
乾癬	2.44	1.61-3.72*
濕疹	0.91	0.58-1.44
其他	1.28	0.88-1.87
黴菌感染		
足癬 (interdigitalis型)	3.93	3.11-4.95*
足癬 (moccasin型)	4.26	3.34-5.45*
乾燥性皮膚	1.60	1.11-2.32*
遺傳/家族		
父母罹患甲黴菌病	2.59	1.89-3.53*
小孩罹患甲黴菌病	3.48	2.05-5.88*
配偶罹患甲黴菌病	2.53	1.72-3.72*
其他共同生活者 罹患甲黴菌病	0.98	0.51-1.87
生活型態		
游泳	2.57	2.00-3.30*
大學生活	0.99	0.73-1.34
療養院	1.62	0.73-3.60
年齡>50歲	2.74	2.19-3.42*
抽菸	1.13	0.90-1.42

\* 與甲黴菌病發生有明顯關係。

European Academy of Dermatology and Venereology 2004; 18: 48-51

## 肆、Onychomycosis 的藥物治療

### 一、外用抗黴菌藥物 Amorolfine (Loceryl Nail Lacquer 5%)

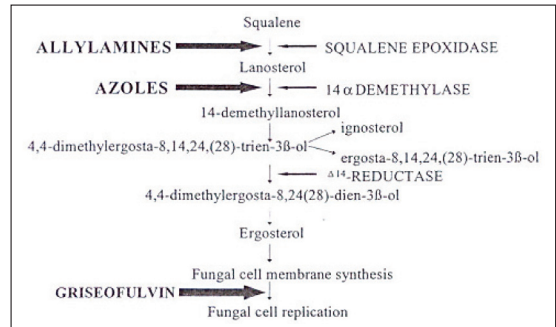
Amorolfine 是一種高脂溶性的抗黴菌藥物，被製成類似指甲油的劑型。使用時，先將患部指甲磨平、磨薄，用酒精棉片擦拭後，以藥匙沾取定量的藥液塗抹於指甲上，藥液會在指甲上形成高濃度活性成分的防水薄膜，並持續滲透擴散至甲床。依疾病的嚴重性，可每週使用1-2次，持續約6個月（手指甲）或12個月（腳趾甲）。常見的副作用為患部紅、熱、癢及輕微疼痛<sup>1,5</sup>。

研究顯示，amorolfine 對皮癬菌、酵母菌及霉菌皆有抗菌活性，其完全治癒率 (complete cure rate) 約為38-54%。療效：5% amorolfine > 2% amorolfine，2次/週 > 1次/週<sup>1</sup>。一般用於輕微之甲黴菌病、不適合口服抗黴菌藥的病人，或與口服抗黴菌藥合併治療。2003年 D. Rigopoulos 等人的研究顯示：amorolfine 與2個療程的 itraconazole 或 terbinafine pulse therapy 合併治療時，效果是肯定且安全的，但治療的花費比3個療程的 pulse therapy 便宜<sup>6</sup>。

### 二、口服抗黴菌藥物 Itraconazole (表二)<sup>7</sup>

Itraconazole 是一種 triazole 類衍生物，和其它 azoles 類抗黴菌藥物一樣，itraconazole 會抑制黴菌 ergosterol 的生合成 (圖一)，中斷 chitin 的合成，最後導致細胞膜的通透性增加，而產生抑菌的作用。Itraconazole 具有高脂溶性，與食物併服可以增加生體可用率。投與後藥物會累積於（指）趾甲中長達6個月。

Itraconazole 的治療方式有 continuous 及



*Dermatologic Clinics*. 2003; 21(3):469-79.

圖一 抗黴菌藥物之作用機轉<sup>7</sup>

pulse therapy 2種。Continuous therapy：200 mg/天，連續6週（手指甲）及12週（腳趾甲）。Pulse therapy：每天2次，每次200 mg，服用1週後停藥3週，連續完成2個（手指甲）及3個（腳趾甲）療程。

研究顯示，continuous 及 pulse therapy 9個月的臨床反應率 (clinical response rate) 分別為69%及81%；真菌治癒率 (mycologic cure rate) 分別為66%及69%。顯示 continuous 及 pulse therapy 在治療的效果上，無明顯的差異。

### 三、口服抗黴菌藥物 Terbinafine (表二)

Terbinafine 是種 allylamine 類衍生物，有別於 azoles 類抗黴菌藥物，terbinafine 會抑制 squalene epoxidase 的活性 (圖一)，干擾黴菌 ergosterol 的生合成。Squalene epoxidase 的活性被抑制，會使 squalene 累積於細胞內，而產生細胞毒性，造成細胞的死亡。另外，干擾黴菌 ergosterol 的生合成，會導致 ergosterol 缺乏，影響細胞膜的功能，而產生抑菌的作用<sup>7</sup>。

Terbinafine 的治療方式同樣有 continuous 及 pulse therapy 2種。Continuous therapy：250 mg/天，連續6週（手指甲）及12週（腳趾甲）。Pulse therapy：每天2次，每次

表二 治療甲黴菌病之口服藥物<sup>7</sup>

	Griseofulvin	Itraconazole	Fluconazole	Terbinafine
FDA建議之治療方式	Continuous regimen	Continuous regimen：手指甲及腳趾甲。 Pulse regimen：手指甲(註)		Continuous regimen
劑量及療程(手指甲)	500-1000 mg/天，直到痊癒。	Continuous therapy：200 mg/天X 6週。 Pulse therapy：2次/天，每次200 mg，服用1週後停藥3週，連續完成2個療程。	150-300 mg/週，直到正常指甲完全長出，約6-9個月。	250 mg/天X 6週。
劑量及療程(腳趾甲)	500-1000 mg/天，直到痊癒。	Continuous therapy：200 mg/天X 12週。	150-300 mg/週，直到正常指甲完全長出，約12-18個月。	250 mg/天X 12週。
抗菌活性範圍	Dermatophytes	Dermatophytes, some non-dermatophyte molds, candida species	Dermatophytes, some non-dermatophyte molds, candida species	Dermatophytes, some non-dermatophyte molds, candida species
副作用	一般：噁心、紅疹、嘔吐、蕁麻疹、腹瀉、光敏感。 嚴重：肢端感覺異常。	一般：噁心、紅疹、嘔吐、腹瀉、低血鉀。 嚴重：Stevens-Johnson syndrome、中性白血球低下、肝毒性、過敏反應。	一般：頭昏眼花、頭痛、噁心、胃痛、味覺改變、肝功能異常。 嚴重：Stevens-Johnson syndrome、過敏反應。	一般：腹瀉、頭痛、過敏反應、消化不良、味覺改變 嚴重：Stevens-Johnson syndrome、中性白血球低下、肝毒性、紅斑性狼瘡。
優劣比較	優點：便宜。 缺點：療期長、低治癒率、高復發率。	優點：對 <i>C. albicans</i> 感染具明顯效果。 缺點：需監測肝功能、治療 dermatophyte 感染的效果較 terbinafine 差。	優點：便宜、高順從性。 缺點：療期長、低治癒率、高復發率、FDA沒有核准用於甲黴菌病。	優點：療期短、高治癒率、高順從性。 缺點：FDA沒有核准用於小孩、肝毒性、味覺異常。

註：FDA沒有建議 itraconazole pulse regimen 用於治療腳趾甲之甲黴菌病。  
*Dermatologic Clinics*. 2003; 21(3):469-79.

250 mg，服用1週後停藥3週，連續完成2個療程(手指甲)及3個療程(腳趾甲)<sup>7</sup>。

研究顯示，continuous 及 pulse therapy 18個月的臨床治癒率分別為44.6%及29.3%；真菌治癒率分別為70.9%及58.7%；完全治癒率分別為40.5%及28%。顯示，continuous therapy 及 pulse therapy 在治療的效果上，無明顯的差異<sup>1</sup>。

目前，很多的研究在於比較 itraconazole 與 terbinafine 的治療效果，大部分的結果顯示，terbinafine 的治療效果較 itraconazole 來得好<sup>6,8</sup>。1999年 Evan EGV 等人，針對112位罹患灰趾甲病人的研究顯示：連續服用3或4個月250 mg terbinafine 的治療效果，較使用3或4個療程的 itraconazole pulse therapy 來得好<sup>5,8</sup>。

2002年 Sigurgeirsson B. 等人，針對151位罹患灰趾甲病人的研究顯示：5年的回溯性評估中，terbinafine 組與 itraconazole 組的真菌治癒率分別為46%及13%；在真菌復發率 (mycologic relapse rate) 及臨床復發率 (clinical relapse rate) 上，terbinafine 組分別為23%及21%，而 itraconazole 組分別為53%及48%<sup>5</sup>。

## 伍、某醫學中心之回溯性評估

### 一、方法

篩選94年1月1日至96年12月31日期間，經診斷為『指(趾)甲之皮癬菌病 (ICD9：110.1)』，且完成12週 terbinafine 或 itraconazole 療程之病人。追蹤這些病人在完成療程後的21個月內，是否回診再度被診斷為『指(趾)甲之皮癬菌病 (ICD9：110.1)』並接受抗黴菌藥治療，以評估 terbinafine 及 itraconazole 用於治療灰趾甲24個月之復發率。

### 二、結果

在94年1月1日至96年12月31日期間，經診斷為『指(趾)甲之皮癬菌病 (ICD9：110.1)』，且完成12週 terbinafine 療程的病人共有42名，其中無任何病人於21個月內回診再度被診斷為『指(趾)甲之皮癬菌病 (ICD9：110.1)』，並接受抗黴菌藥物之治療，其復發率為0% (0/42)；反之，完成12週 itraconazole 療程的病人共有106名，其中有8名病人回診再度被診斷為『指(趾)甲之皮癬菌病 (ICD9：110.1)』，並接受抗黴菌藥之治療，其復發率為7.55% (8/106)。

### 三、討論

本研究只能追蹤到因復發而主動回診的

病人，對於復發但放棄治療或選擇至其他醫療院所治療的病人，則無法列入復發率之統計。所以，這2種藥品用於治療甲黴菌病之實際復發率，應比研究所得之結果來得高。從上述的評估中發現，由於 terbinafine 具有「殺菌」及「抑菌」的作用，所以可能其甲黴菌病之復發率，明顯地較只具有「抑菌」作用的 itraconazole 來得低。

## 陸、結論

台灣氣候溫熱潮濕，黴菌感染為常見的疾病。罹患甲黴菌病時，初期並不會有明顯不舒服的症狀，所以往往會因忽略治療而造成病情加重。目前，甲黴菌病的治療仍以口服 terbinafine 或 itraconazole 為主，而外用抗黴菌藥物 amorolfine 則用於輕微之甲黴菌病感染、不適合口服抗黴菌藥的病人，或是與口服抗黴菌藥一起合併治療。

研究顯示，terbinafine 的治療效果明顯比 itraconazole 來得佳<sup>6,8</sup>。而我們醫學中心所做的回溯性評估，也符合上述之論點。另外，continuous 及 pulse therapy 在治療的效果上，雖無明顯的差異，但 pulse therapy 則具有低副作用及低治療成本的優點<sup>1</sup>。

## 參考資料：

1. Justin J. Finch, Erin M. Warshaw: Toenail onychomycosis: Current and future treatment options. *Dermatologic Therapy* 2007; 20(1):31-46.
2. E. G. V. Evans: The rationale for combination therapy. *British Journal of Dermatology* 2001; 145(suppl. 60): 9-13.
3. B. Sigurgeirsson, O. Steingrimsson: Risk factors associated with onychomycosis. *European Academy of Dermatology and Venerology* 2004; 18: 48-51.
4. Georgeanne Botek: Fungal nail infection: Assessing the new treatment options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70(2): 110-118.
5. D. T. Roberts, W. D. Taylor, J. Boyle: Guidelines for treatment of onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 2003; 148(3): 402-410.
6. D. Rigopoulos, A. C. Katoulis, D. Ioannides, et al: A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with

- itraconazole alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149:151-156.
7. Aditya K. Gupta, Jennifer E. Ryder: The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatologic Clinics*. 2003; 21(3):469-79.
8. Fay Crawford, Philip Young, Christine Godfrey, et al: Oral treatments for toenail onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002; 138:811-816.

---

# Pharmacotherapy of Onychomycosis — A Retrospective Assessment in A Medical Center

Tsung-Hsien Huang, Li-Fang Chen

Department of Pharmacy, Chi-Mei Medical Center

---

## Abstract

At present, the treatment of the onychomycosis is by taking oral medicine ( terbinafine or itraconazole ). Through taking orally, the modality can be divided into continuous therapy and pulse therapy. Clinical research showed the effect of terbinafine is better than itraconazole, and both continuous and pulse therapy are no obvious difference on the effect. Amorolfine is used for the mild onychomycosis, patient who is unsuitable to take antifungal drugs, or to combine with oral antifungals.

We carried on the tracking back assessment to the onychomycosis patient in a medical center. During the year 2005-2007, collecting the patient that finished taking antifungals (either terbinafine or itraconazole) for 12 weeks, and assessed the relapse rate in 21 months after completing of treatment. The result showed that the relapse rate in terbinafine group is obviously lower than the itraconazole group (0% vs 7.55%).

