耳真菌症に対する耳科用プレデクス液の使用経験

日 根 其 二・加 藤 純 彦・吉 川 功*

Effects of "Predex" on otomycosis

S. Hine, S. Kato & I. Yoshikawa

Department of Otorhinolaryngology, University of Tokushima, School of Medicine.
(Director : Prof. G. Schirakawa.)

The therapeutic effects of "Predex" solution were tested in 5 patients with varying otomycosis.

1. In all 5 cases, subjective symptoms which had been present for several months to several years, disappeared, and the patients recovered completely.
2. "Predex" solution was particularly effective to the otomycosis complicated with otitis externa or media.
3. "Predex" solution killed *Aspergillus niger* completely within 48 hours.
4. 5% "Predex" solution acted as mycostatic.
5. "Predex" solution was fairly well diffusible in agar plate. This suggests that it may penetrate well into the tissue.
6. No irritable side effects against tissues were demonstrated.

(Author)

緒 言

真菌が動物に病原性を持つことは古くより知られ、その報告は多く枚挙にいとまがない。わが耳鼻咽喉領域においても山下の報告をはじめ多くの優れた研究がある。抗生物質の医学界への普及は今後ますます真菌症の重要性を認識せざるを得ない状態になりつつある。しかし今日、なお耳真菌症の存在に疑問を持つものも居るようである。すなわち外耳炎があるときに真菌が検出されたばあい、その真菌が一次的なものでなく、外耳道に偶然に迷入したものであり、二次的に存在するものであるとなすものである。このような懷疑説に対して Wreden, Weber などによつて報告された Otomycosis は、現在では広く容認されるようになった。この真菌症に対して最近、トリコマイシン、マイコスタチンなど優れた薬剤の出現もみられるが耳真菌症に対しては、その特殊性から現在なお従来の刺激性の強いサルチル酸アルコール、沃度水、石炭水、昇汞アルコール等々が一般に使用されているようである。山下は諸種検査の結果フェニール酢酸水銀を推奨している。今回、私は耳真菌症治療面に武田薬品工業の耳科用プレデクス液（成分は1cc中、酢酸プレドニソロン5mg、硫酸フラジオマイシン3.5mg（力価）、プロピオン酸ナトリウム50mg）を使用する機会を得、その優れた効果を確認したので報告する。

臨 床 症 例

昭和37年4月より6月迄、我々の外来を訪れ、耳真菌症と診断し得た5例について各症例の病歴、現症、局所々見、聴覚あるいは耳漏検査の結果、治療ならびに経過等について検討を加えた。

第1例 21才、男
無職（家業は八百屋）都市居住
初 診：昭和37年4月11日
主 訴：左耳痛、左難聴

* 徳島大学医学部耳鼻咽喉科教室

家族歴：特記すべきことなし。

前病歴：約3年前肺浸潤の診断のもとにストレプトマイシン注射を約10本使用したことがある。

現病歴：数ヵ月前より左耳の癢痒感、耳垢および左耳閉鎖感があつたが、昨日より左耳疼痛を訴える。また最近難聴も自覚するようになった。なお、患者の家族は上述の如く八百屋で味噌、醤油などを取扱う機会が多いという。

局所々見：左側外耳道深部に黒褐色町疳あり、それを除去するに外耳道深部下壁は発赤腫脹する。また左鼓膜は発赤著明にして、その前下部に小穿孔を認む。

初診時診断：1. 左耳垢栓塞

2. 左急性限局性外耳炎

3. 左急性化膿性中耳炎

処置および経過：初診日より外耳を清拭し、リバノールタンポンをほどこし、同時に化学療法を行なう。約1ヵ月加療せるも中耳よりの耳漏と共に外耳には白色汚物に黒点を撒布せるが如き白苔が次第に多くなる。5月15日此の白苔を検鏡の結果、明らかに菌糸の発育を認めたので、耳漏の一般細菌検査と共にサフロー培地にカビの培養を施行したところ、グラム陰性桿菌と *Aspergillus oryzae* を検出した。翌日より昇汞アルコールを使用したが発赤を訴えるので使用を中止、5月28日迄マーキュロにて外耳処置せるも症状の軽快をみなかつた。5月29日、耳漏を再検せるも結果は前と同様であつたので、0.02%フェニール酢酸水銀を点耳したところ疼痛を訴えるので使用中止した。6月3日より外耳を清拭、ブレデックスを点耳し、小ガーゼを外耳にぎつしりとつめ、毎日ガーゼの交換を行なつた。6月7日、白色汚物の発生をみなくなり中耳腔よりの耳漏も殆んど認めず、外耳は乾燥して来た。6月9日、外耳に軽度の癢痒感を訴えるのみで他覚的には何等病変を認めない。6月26日、自覚症状も全くなく全快治癒した。

第2例 31才、男

職業 農村居住

初 診：昭和37年6月9日

主 訴：両側耳漏

家族歴：特記すべきことなし

前病歴：3ヵ月前に両耳癰（マッチ棒で耳をかいた為）

現病歴：約2年前より両側外耳道に癢痒感を訴えると同時に耳垢の増加に気附いていたが、放置していたところ数ヵ月前より両側耳漏少量なるもあり、某医に

て中耳炎の診断のもとにP.C., S.M.の注射および耳処置を受けたが、耳漏、癢痒感は軽快せず当科を来訪した。

局所々見：右外耳道は発赤腫脹し、湿潤する。右鼓膜は中等度に濁濁し、軽度に腫脹する。左外耳道は発赤、腫脹し、湿潤する。外耳道下壁は限局性に膨隆し癰を形成する。左鼓膜は軽度に濁濁、腫脹する。

初診時診断：1. 両側外耳炎

2. 両側急性滲出性中耳炎

処置および経過：初診時両側鼓膜切開するに両側共（右側は多量、左側は少量）透明黄色粘潤な分泌物を認めた。分泌物を検するに細菌はなく、多数の酸好性顆粒細胞を認めた。約10日間リバノールタンポンをほどこし、抗ヒスタミン剤を投与するも分泌物は減少せず、両側共鼓膜切開個所より持続性に分泌物を排出する。6月21日、分泌物の細菌を再検したところ陰性であつた。6月29日よりPredonisolon内服と同時にPaspalによる脱感作療法を開始した。7月5日、両側耳漏は停止せるも両側外耳道は発赤腫脹し湿潤である為、約1ヵ月間外耳処置を続けた。7月20日、深部外耳道に少量の白苔を認め、検鏡の結果菌糸を認めたのでサフロー培地に培養、其後細菌学的検索により *Aspergillus niger* なることを確認した。当日よりトリコマイシン60万内服を10日間行なつた。綿棒にて入念に外耳を清拭し、昇汞アルコールを点耳したが、3日後中耳腔粘膜および鼓膜は高度に発赤し疼痛を訴える為、点耳を中止、0.02%フェニール酢酸水銀点耳にきりかえたが疼痛軽減せざる為点耳中止した。8月2日よりブレデックスを点耳、小ガーゼにてタンポンを毎日交換した。8月6日、外耳、鼓膜および中耳粘膜の発赤なく、癢痒感、耳鳴、耳痛等の自覚症状も軽快した。8月11日、自覚症状共に全くなく右側鼓膜前下部に小穿孔を残し治癒した。

第3例 33才 女

地方公務員 農村居住

初 診：昭和37年6月29日

主 訴：左難聴、右耳鳴、右耳垢

家族歴：特記すべきことなし

前病歴：昭和34年初めより右難聴あり以後漸次難聴強くなる。昭和34年12月某医にて右中耳腔に滲出物あるを指適され鼓膜穿刺をうけたが、以来数日間出血が持続した。数日後、阪大にて右耳に腫瘍あるを指適され手術をうけた。術後右難聴、耳鳴を訴えるようになった。

現病歴: 約1年前より右耳の黒褐色耳垢が多くなり、癢痒感も続いていたが、約3ヵ月前より右側頭部の灼熱感が強くなり、耳漏も次第に多くなった。

局所々見: 右耳前部に手術創を認める右外耳道は黒色耵聍にて栓塞する。耵聍を除去するに後方の表皮化は良好なるも前下方の一部に肉芽の増殖を認めた。

初診時診断: 1. 右耳垢栓塞

2. 右慢性中耳炎(術後)

3. 右神経性難聴

処置および経過: 右外耳を清拭し、肉芽を除去、リパノールタンポンをほどこす。同時に耳垢をKOHでほぐし検鏡の結果、菌糸を認めた。7月10日、耳漏検査の結果は細菌陰性、*Aspergillus niger*陽性であつた。7月12日よりブレデックスガーゼタンポンをほどこす。7月20日、耳分泌物陰性となり、癢痒感、灼熱感など自覚症は消褪治癒した。

第4例 19才 早

会社事務員 都市居住

初 診: 昭和37年6月9日

主 訴: 右耳痛

家族歴: 特記すべきことなし

前病歴: 特記すべきことなし

現病歴: 約4年前より両側耳垢と両耳癢痒感を自覚していたが放置していた。約1週間前マッチ棒にて耳を掻いてから右耳痛を来した。某医にて加療せるも治癒せず当科を訪れた。

局所々見: 右外耳道下壁は発赤腫脹している。右外耳道深部は黒色で所々に白色点状を認める耵聍により栓塞する。左外耳道下壁も同様に小耳癰あり、圧迫により排膿あり、深部は黒褐色耵聍にて覆われる。

処置および経過: 両側外耳に耳垢水を点耳し、6月10日、耳垢を除去した。両側外耳は全体に発赤、腫脹しており、初診時より化学療法を施行、11日疼痛なくなるも両側外耳道は湿潤し、所々に黒点を含む白色耵聍を認める。検鏡により多数の菌糸および芽胞を認めたのでサブロー培地にて培養、*Aspergillus niger* を確

認した。6月19日迄昇汞アルコールにて加療せるも白色耵聍多く、耵聍減少の傾向を認めない。6月19日よりブレデックスの点耳を開始した。6月22日耵聍は殆んど認めない。7月9日、白、他覚症状全くなく全快治癒した。

第5例 1才2ヵ月 合

両親共に公務員 農村居住

初 診: 昭和37年6月11日

主 訴: 耳に手をやる。両側耳漏

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 約1年前(生後2ヵ月)より右耳漏あり、某医にて中耳炎の診断のもとに加療せるも多少耳漏の量が減少せるのみで、病状に変化を認めないので当科を訪れた。

局所々見: 右外耳道は黄色耵聍多く、それを除くに中等度発赤、軽度腫脹が認められた。右鼓膜は発赤する。左鼓膜は濁濁し、鼓膜前下方に小穿孔あり、分泌物は粘液膿性のものを少量認める。また分泌物に混じて白色汚穢物を認める。

初診時診断: 1 右急性化膿性中耳炎

2 右外耳炎

3 左慢性化膿性中耳炎

処置および経過: 初診時左耳漏の細菌検査を施行したが、細菌陰性の為、6月18日再検したが再び細菌陰性であつた。6月19日、両側外耳に耳癰形成せる為、化学療法施行、数日後外耳の発赤、腫脹なくなる。この頃より耳漏少なくなり、あまり耳に手に持つてゆかなくなった。7月28日、再び耳漏多くなり細菌検査施行、グラム陰性桿菌を検出、クロラムフェニコール点耳を続行したが、耳漏の減少はみなかった。10月5日、サブロー培地に耳漏を培養した結果、*Candida albicans* を検出した。10月10日、ブレデックス点耳を開始、10月終り頃より耳漏減少し、12月13日、全治した。38年4月28日現在未だ経過を観察しているが経過は良好である。

ブレデックスの*Aspergillus niger*に対する効果の実験成績

1. 作用時間

サブロー平面寒天培地上に *Aspergillus niger* を37℃にて培養せる Colony より滅菌綿棒にて菌体を採取する。採取せる菌体を滅菌スピッツグラスに入れたブレデックス中に浸し、十分に振盪し、一定時間(5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、6時間、24時

間、48時間)薬液中にて保温する。保温後は遠沈し、上澄をすて数回蒸留水にて洗浄する。洗浄後直ちに薬液を作用させた菌体をサブロー培地上に保温培養し、ブレデックスの殺真菌作用乃至制真菌発育作用を検した。

これによると作用時間1時間まではあまり真菌の発

育に変化を認めないが、2時間では制真菌作用を示している。24時間作用させるとその制真菌作用は相当強いが、未だ完全に真菌を滅殺するには到らない。48時間薬液を作用させたものは約1ヵ月保温培養を行なつても、培地上に真菌の発育を認めず、完全な殺真菌作用を持つことを示している(図1参)。

図1

一定時間ブレデックスを作用させた *Aspergillus niger* をサブロー寒天培地上に一週間培養したもの、上列左よりブレデックスを作用させていないもの、30分、1時間、下列左より2時間、24時間、48時間夫々作用させたもの。48時間作用させたものは真菌が全く死滅している。

以上より耳真菌症に対するブレデックスの作用を有効にする為には、少なくとも2日間点耳をすることが必要であることがわかる。

2. ブレデックスの濃度

ブレデックス点耳液がどの程度の濃度で制真菌作用を持つかを検する為にはサブロー寒天中に一定の割合(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10%)にブレデックスを入れたものを作り、その培地上に真菌を培養した。

1~4%では制真菌作用を認め、5%以上を含む培地上では全く真菌の発育を認めなかつた。同時に0.02%フェニール酢酸水銀について同様方法にて検したが、0.5%の割合に0.02%フェニール酢酸水銀を含む培地上では *Aspergillus niger* は発育し得ない。従つて制真菌作用はブレデックスよりフェニール酢酸水銀の方が強力である。

以上により耳真菌にブレデックスを点耳するばあい、分泌物が少ないばあいは問題はないが多いばあいには一日数回点耳するので理想的であることがわか。

3. ブレデックスの浸透性

Mc Burney & Seacryあるいは山下の行なえる cup

図2

一定濃度にブレデックス液を混入したサブロー寒天培地上に *Aspergillus niger* を1週間培養したもの。上列左よりブレデックスを全く含まないもの、1%, 2%, 下列左より3%, 4%, 5%の割合にブレデックスを含むもの。5%のものは *Aspergillus* は全く発育しない。

図3

サブロー寒天培地中央に池を作り、その中に薬液を注入、2日間培養後の *Aspergillus niger* 発育阻止帯を示したもの。左上、硫酸フラジオマイシン、右上、プロピオン酸ナトリウム、左下、ブレデックス、右下、フェニール酢酸水銀をそれぞれ注入したものである。

dish method である。

サブロー寒天をシャーレ中に注入し、直ちに白金耳をもつて *Aspergillus niger* を平等に混合する。寒天が固まつたならば、さらに作用面積の範囲を明確にする為には培地上に菌体を塗布したのち、中央に直径1cmの池を作り、その中にブレデックス、0.02%フェニール酢酸水銀、プロピオン酸ナトリウムおよび硫酸フラジオマイシン(後の二者はブレデックスに含まれているそれぞれの濃度と同一濃度にしたもの)をそれぞれ0.2cc注入し、シャーレの蓋をして保温する。2日後

菌が発育して来たらば、菌の発育していない範囲を計測し、その面積の広いもの程薬品の寒天に対する浸透性強く、制真菌作用が大であると云える。換言すれば、この範囲において、池に注入された薬品が制真菌作用を示していると考えられ、寒天への遠達性が大なるばあいは、点耳したばあい、組織内への浸透性が大であることを暗示するものと考えられる。

ここで注目すべきはプロピオン酸ナトリウムと硫酸フラジオマイシンが単独では制真菌作用が殆んど認められないがブレッダックスでは強い制真菌作用を示していることである。これは明らかに両者の混合によつて何等かの相加作用を持つに到つたものであると考えられる。

4. ブレッダックスの刺激性

健康白色家兎を使用してブレッダックスの刺激性を検

した。対称として最も刺激性が少ないといわれている0.02%フェニール酢酸水銀を撰んだ。家兎右眼にブレッダックス、左眼にフェニール酢酸水銀を点眼し、経過を観察した。

No. 1, 右眼は全く変化を認めない。左眼は点眼一時間後結膜軽度充血、3時間後中等度充血、6時間後軽度充血、24時間後変化を認めない。

No. 2, 右眼は全く変化を認めない。左眼は3時間後軽度充血、6時間後変化を認めない。

No. 3, 右眼は全く変化を認めない。左眼は3時間後中等度充血、6時間後軽度充血、24時間後変化を認めない。

以上の成績により0.02%フェニール酢酸水銀は家兎結膜に極く軽度の刺激性を持つようであるが、ブレッダックスは全く刺激性を持たないことがわかつた。

ブレッダックスを使用するの治療方法

先ず菌膜乃至疳癰を除き、ブレッダックスをつけた綿棒にて外耳道をていねいに清掃する次いでタンボンガーゼにブレッダックスをたつぷりと浸して挿入し、外耳道一杯にブレッダックス浸ガーゼにて充填する。タンボンガーゼは毎日来院させ交換する。分泌物の多い患者に

は点耳の方法を指示し、一日数回タンボンの交換をさせる。中耳炎が合併する症例においても同様の方法でよい。ブレッダックス点耳を中止する時期は症例によつて異なるが、菌膜がなくなり、耳漏が消失すれば直ちに中止する。

総 括 お よ び 考 按

耳真菌症には臨床的に皮膚炎あるいは湿疹などを発来し漿液性分泌物を出したり中耳に疾患があつて中耳よりの分泌物で外耳が湿潤となつた moist type のものと、外耳道に分泌物を認めない dry type のものとがある。日本では moist type が多く、今回我々が観察した耳真菌症も全例共 moist type であつた。

dry type のものは患者自身もあまり強い自覚症状を訴えず放置しておくばあいが多く、また外耳より真菌を検出しても耳真菌症と診断することは困難な症例がこの type のものに多いといえる。我々が検した正常耳200耳から *Aspergillus niger* 3例、*Aspergillus vesicolor* 1例を検出したが、このいずれも自覚症を持たず、外耳道中で真菌の増殖を認めない為に耳真菌症と診断することは困難であつた。Harley も外耳道で真菌の増殖を認め得ないときは耳真菌症の診断をなし得ないといつており、また真菌が外耳道に迷入する前に炎症がなければ耳真菌症にならないと論ずるものさえある。いずれにせよ外耳道に真菌があることは一次的なものか二次的な感染によるものかを決定することは非常に困難であるといえる。moist type のばあいは外耳道が真菌

の発育に好条件であることは肯けるが、この湿潤なところに真菌があるからといつてこの真菌が etiologic に意義があるとはいえないことは dry type のものと同様である。山下も述べている如く臨床所見のほかには外耳道内に真菌の繁殖を確認しない限り耳真菌症と診断することはできない。

繁殖が旺盛な真菌に対して、その発育を阻止し、さらにその真菌を滅殺してしまう薬品には局所に刺激性なく殺真菌作用の強力なものを必要とするのであるが、山下は0.02%フェニール酢酸水銀を推奨している。我々が追試したところでは確かに制真菌作用は強大で、局所に対する刺激性も強くはないのであるが、ただ、中耳炎を合併せるばあいや、耳癰のつぶれたあとなどにフェニール酢酸水銀を点耳すると疼痛を訴えるばあいがあり、また中耳炎に対して悪影響をおよぼすところもある。良い結果をもたらすことはないと考えられるので、フェニール酢酸水銀は耳癰や中耳炎の合併症なき耳真菌症のばあいには非常に優れた効果を示すが、中耳炎を合併した場合、(実際にはそのような症例が多いのであるが)、耳真菌症にはその双方に有効

であり、しかも刺激性皆無のブレデックスの点耳が適当であると考えられる。山下は一週間のフェニール醋酸水銀点耳後に残る中耳炎、軟骨部外耳道の湿疹様変化について、「慢性中耳炎に外耳道真菌症の併発して来ることは甚だ多く、一週間のフェニール醋酸水銀療法により外耳真菌症は治癒しても、もともとあつた中耳炎は残るのを常とする。ただ、軽度の前下型慢性中耳炎はフェニール醋酸水銀点耳の作用で治癒し乾燥することがあるが、残つた中耳炎にはそれに対する適当な処置を行わねばならぬ。特に外耳真菌症の立場からいっても中耳炎が残っていると本症罹患の一前提要件が存続するのだから本症の再感染を来し易い」と述べているが、この意味からも耳真菌症を中耳炎あるいは湿疹と共に治癒することが重要であることがわかる。

抗生物質と真菌との関係については、抗生物質が分芽菌、特に *Candida* そのものに発育促進的に働くとい

う実験があるが、その反対の実験も少なくないようである。特に *Aureomycine* などについては他科領域における効果よりみて、その抗真菌作用は注目すべきものがある。山下、矢野も諸種抗生物質が *Candida* の発育を促進せず、その毒力を増さず、またその呼吸を促進することもないと述べ、近年増加の傾向にある真菌症の発現は抗生物質使用によつて起るより、むしろ医家が真菌症に注意するようになり、今迄見逃されていたものが摘発されるようになったためであろうと論じている。

培地については *Aspergillus* に関する限りサブロー寒天培地上によく発育し、特にその colony の特徴が分り易く、雑菌との鑑別が容易なので使用したが、Littmann 培地、矢野培地など使用してみたところではあまり大差がないようである。

結 論

耳真菌症 5 例に点耳用ブレデックス液を使用し、諸種の検査を施行した結果、次の成績を得た。

1. ブレデックス液の使用により全例共数ヵ月から数年来に亘る自觉症が全くなり全快治癒した。
2. ブレデックス液は中耳炎あるいは外耳炎を合併せる耳真菌症に特に有効である。
3. ブレデックス液は *Aspergillus niger* を約 48 時間で完全に滅殺する。
4. ブレデックス液は 5 % の濃度で制真菌作用を持つ。
5. ブレデックス液は寒天に対して相当大きい浸透性を有する。これは組織内への遠達性を暗示する。
6. ブレデックス液は全く組織に対する刺激性を持たない。

擱筆に当り御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師白川教授に対し、深謝致します。なお研究にあたって御教示、御援助を賜つた本耳鼻咽喉科の諸兄に厚く御礼申し上げます。

主 要 文 献

1) 佐々木：福岡医大誌 32, 10, 昭14.	5) 矢野：耳鼻臨 52, 1, 昭34.
2) 藤代：福岡医誌 34, 7, 昭16.	6) 南：耳鼻臨 52, 2, (123) 昭34.
3) 山下：耳鼻臨 43, 1, 昭25.	7) 南：耳鼻臨 52, 2, (214) 昭34.
4) 山下：耳鼻咽喉科第57回総会宿題報告 昭31.	8) 水野：日本産婦人科学会総会宿題報告, 昭35.