薬 物

耳真菌症に対するイトリゾール®の効果

雨皿 亮・鈴木 恵理・西城隆一郎*・中本 節夫*

Effect of Oral Itraconazole Tablets on Otomycosis

Ryo Amesara and Eri Suzumura

(Mie Prefectural General Medical Center)

Ryuichiro Saijo and Setsuo Nakamoto

(Suzuka Central Hospital)

Twenty one patients with otomycosis were treated with oral Itraconazole tablets. The patients were given 50 mg or 100 mg of Itraconazole per day until clinical symptoms improved. The overall effectiveness rates were 42.9% (9/21) with excellent efficacy, 38.1% (8/21) with good efficacy, 4.8% (1/21) with no efficacy respectively. The fungus culture tests were negative in 8 patients among the 15 who underwent fungus culture tests after treatment. A sufficient amount of Itraconazole to be therapeutic was detected in the cerumen of one patient (118.81 ng/gr. after 2 weeks administration, and 453.56 ng/gr. after 4 weeks administration, respectively), and concentrations exceeded most of MIC (0.063~1 μ g/ml). An adverse reaction was experienced by only one patient, a 59 y.o. male, who suffered from diarrhea. Abnormal laboratory data were found in a 73 y.o. male, among the 11 patients who underwent blood tests both before and after the treatment, showing minor elevation of GOT and GPT. These observations suggest that Itraconazole is a safe and useful oral medicine for treatment of otomycosis.

Key words : Itraconazole, otomycosis, internal remedy

はじめに

耳真菌症とは、広義には外耳道や中耳の炎症として起炎菌が真菌と認められた疾患群全般を指すと考えられている。耳真菌症に対する治療は局所の清拭、洗浄を中心として、消毒薬や抗真菌剤の局所投与が広く行われている。しかしながらこれらの薬剤の局所投与は治療効果が高い反面、内耳毒性が完全に否定されたわけではなく、鼓膜穿孔のある症例では使用には注意を要する。これに対し、抗真菌剤の全身投与は内耳毒性はないものの、全身的な副作用の可能性などから耳真菌症に対してはあま

り一般的に使用されているとは言えず、治療効果はこれまでに十分検討されていない。糖尿病などの基礎疾患があるもの、鼓膜穿孔があり常に耳内が湿潤なもの、掻痒感が強いために頻繁に外耳道を掻爬するものなどでは難治性であることも多く、治療に抵抗する。このような症例では局所治療に加えて抗真菌剤の全身投与も検討されるべきである。今回我々は、抗真菌剤イトリゾール®を経口投与し、耳真菌症に対する効果を検討した。イトリゾール®は耳真菌症の起炎菌として頻度の高い *Candida* 属や *Aspergillus* 属に強い抗菌作用を示す薬剤である。

対象と方法

1. 対 象

対象は1996年4月から1998年4月までに三重県立総合医療センターまたは鈴鹿中央総合病院の耳鼻咽喉科外来に受診した耳真菌症患者のうち、イトリゾール®を投与した21人、21耳である。耳真菌症の診断は、耳漏あるいは外耳道の膜様物が多く認められ、それらからの真菌培養検査によって真菌の確認されたものとした。初診時に、菌糸を認めるなど視診上明らかな真菌症と診断された例であっても、数日後に真菌培養検査結果が得られた時点で陰性であったものは対象症例から除外した。イトリゾール®投与に先立ち、予想される治療効果と、肝機能障害などの副作用の出現する可能性を説明し、服用に同意を得られた患者にのみ投与を行った。耳真菌症の部位は外耳道真菌症12耳、中耳真菌症(鼓膜穿孔のある慢性中耳炎患者の耳漏中の感染)9耳であった。年齢は33歳～74歳(平均56.9歳)、男性12例、女性9例であり、重篤な合併症や併用禁忌薬剤の使用が避けられない症例は対象外とした。今回の検討症例の中で、特記すべき合併症は症例14の肺血栓、および症例18の糖尿病であった。

2. 方 法

イトリゾール®は18例において100 mg/日、3例において50 mg/日を経口投与した。投与期間は原則として自他覚所見が改善するか、真菌の陰性化が確認されるまでとし、その期間は6～90日間であった。全例で投与前に真菌培養検査を行い、また可能な限り投与終了時の真菌培養検査、および投与前後の血液検査を行った(RBC, Hb, Ht, WBC, Plt, GOT, GPT, LDH, Al-P, γ -GTP, T-Bil, Crea, BUN, T-Chol, TG, TP, A/G, Na, K, Cl)。局所処置として清拭および生理食塩水による洗浄は場合

により行ったが、消毒剤、抗真菌剤や他の抗生物質製剤などの局所投与は行わなかった。

効果判定は自覚症状および他覚的所見(表1)、真菌培養検査により行った。自覚症状は掻痒感、耳痛、耳閉塞感、耳漏の4項目を、(≡)：日常の仕事が手につかないほど症状が重い、(++)：(≡)と(+)の中間、(+)：日常の生活にあまり差し支えない、(－)：症状なし、の4段階にそれぞれ分類した。他覚所見は担当医によって、分泌物、膜様物、腫脹、発赤、菌糸の5項目を、(≡)：きわめて強い、(++)：(≡)と(+)の中間、(+)：少し認める、(－)：所見なし、にそれぞれ評価した。臨床効果の判定は次のように行った。まず、自覚症状、他覚所見のそれぞれの項目について、評価が陰性化したものを著効、2段階改善したものを有効、1段階変化したものをやや有効、変化のないものを無効、増悪したものを悪化とした。これらの判定結果のうち、最も低い評価結果を自覚症状および他覚所見の改善度として採用した。臨床効果はこれらの自覚症状および他覚所見の改善度のうち、低い評価を臨床効果とした。臨床効果に真菌培養結果と副作用の発現を加味して総合的に判断したものを有用度とした。

結 果

表2に全症例の一覧を示す。

全例において投与前の真菌培養検査を行った。

菌培養同定結果は表3のように *Aspergillus* 属が大半を占め、他には *Candida* 属が認められ、両者の混合感染も認められた。細菌感染の合併は2例に認められ、それぞれ *Staphylococcus carnosus* (症例10)および *Staphylococcus aureus* (症例17)が同定された。投与後に局

表1 自覚症状と他覚的所見

自覚症状	判定基準
1. 掻痒感	≡ 日常の仕事が手につかないほど症状が重い
2. 耳 痛	++ (≡)と(+)の中間
3. 耳閉塞感	＋ 日常の仕事にあまり差し支えない
4. 耳 漏	－ 症状なし
他覚的所見	
1. 分泌物	≡ きわめて強い
2. 膜様物	++ (≡)と(+)の中間
3. 腫 脹	＋ 少し認められる
4. 発 赤	－ 所見なし
5. 菌 糸	

表 2 症例の一覧

番号	年齢	性別	部位	起炎菌	MIC	重症度	基礎疾患	細菌感染	投与量	投与日数	真菌培養	副作用	検査異常	自覚症状	他覚所見	臨床効果	安全度	有用度
1	58	男	外耳道	A. terreus C. parapsilosis 1	0.063	重	無	無	100	56	+→- +→+	無	正常	有効	有効	やや有効	異常なし	やや有用
2	52	男	外耳道	A. terreus C. parapsilosis 1	0.063	中	無	無	100	90	+→? +→?	無	正常	著効	著効	著効	異常なし	有用
3	52	男	外耳道	A. terreus	0.125	中	無	無	100	32	+→+	無	正常	やや有効	無効	無効	異常なし	なし
4	73	男	外耳道	A. flavus	0.25	中	無	無	100	56	+→+	無	異常変動	著効	有効	有効	異常有り	有用
5	54	女	外耳道	Asp 属		重	無	無	100	42	+→-	無	正常	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
6	33	女	外耳道	C. parapsilosis	0.063	中	無	無	100	14	+→-	無	正常	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
7	74	男	外耳道	A. terreus	0.125	中	無	無	100	42	+→+	無	正常	著効	著効	著効	異常なし	有用
8	65	女	中耳	A. terreus	0.25	中	慢性中耳炎	無	100	26	+→?	無	実施せず	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
9	34	男	中耳	A. terreus	0.063	重	慢性中耳炎	無	100	20	+→?	無	実施せず	有効	著効	有効	異常なし	有用
10	51	女	中耳	A. niger	0.25	中	慢性中耳炎	有	100	52	+→-	無	実施せず	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
11	54	女	中耳	C. parapsilosis	0.031	中	慢性中耳炎	無	100	35	+→?	無	実施せず	有効	著効	有効	異常なし	有用
12	65	女	中耳	C. parapsilosis	0.063	中	慢性中耳炎	無	100	6	+→?	無	実施せず	有効	著効	有効	異常なし	有用
13	74	男	外耳道	A. cervinus	0.063	中	無	無	50	68	+→-	無	正常	著効	有効	有効	異常なし	有用
14	58	女	外耳道	Asp 属		中	肺血栓	無	50	14	+→-	無	正常	有効	有効	有効	異常なし	有用
15	68	女	中耳	A. terreus	0.063	中	慢性中耳炎	無	100	8	+→+	無	実施せず	有効	有効	有効	異常なし	有用
16	70	男	中耳	A. niger	0.5	中	慢性中耳炎	無	100	35	+→-	無	実施せず	有効	有効	有効	異常なし	有用
17	69	男	中耳	A. niger		中	慢性中耳炎	有	100	14	+→?	無	実施せず	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
18	48	男	外耳道	A. niger	0.25	中	糖尿病	無	100	46	+→-	無	実施せず	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用
19	59	男	中耳	A. niger	0.25	中	慢性中耳炎	無	50	42	+→+	下痢	正常	有効	やや有効	やや有効	異常なし	やや有用
20	43	男	外耳道	A. niger C. parapsilosis	0.125	重	無	無	100	17	+→- +→+	無	正常	有効	やや有効	やや有効	異常なし	やや有用
21	40	女	外耳道	C. parapsilosis	0.125	重	無	無	100	33	+→-	無	実施せず	著効	著効	著効	異常なし	きわめて有用

MIC の空欄は実施できなかったもの

表 3 耳真菌症の起炎菌

	例数
<i>Aspergillus terreus</i>	5
<i>Aspergillus niger</i>	5
<i>Aspergillus flavus</i>	1
<i>Aspergillus cervinus</i>	1
<i>Aspergillus</i> 属	2
<i>Candida parapsilosis</i>	4
<i>Aspergillus terreus</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	2
<i>Aspergillus niger</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1

所の落屑が完全に消失した症例では、十分な検体が得られず検査が実施できなかったため、菌培養検査結果は得られなかった。

自他覚所見による改善度は、著効 9 例(42.9%)、有効 8 例(38.1%)、やや有効 3 例(14.3%)、無効 1 例(4.8%)であった(図 1)。投与前後の真菌培養検査が実施された 15 例の中で、8 例(53.3%)で真菌の陰性化が確認された。2 種の真菌の混合感染例のうちの 2 例では *C parapsilosis* は陰性化しなかったが、*A terreus* および *A niger* は陰性化した。

副作用は、自覚的な副作用は 1 例で下痢が認められた。この症状は投与終了後、すみやかに改善した。また、血液検査は患者の同意が得られた 11 例で投与前後に行われた。1 例(症例 4)において GOT (31→97), GPT (19→

図 1 自他覚所見による改善度

図 2 全般的な有用度

83)の軽度上昇が認められたが正常上限をやや上回った程度であり、臨床症状は出現しなかった。他に検査値の異常変動のあった症例は認めなかった。

自他覚所見の改善度、副作用出現を総合的に判断した有用度は、きわめて有用 7 例(33.3%)、有用 10 例(47.6%)、やや有用 3 例(14.3%)、有用性なし 1 例(4.8%)であった(図 2)。

考 察

耳真菌症は耳疾患の新患総数の 2 %を占めると言われ¹⁾、日常診療においてよく遭遇する疾患である。この疾患名は非常に広義に用いられており、耳漏や耳垢中に真菌が認められたものすべてが含まれることもある。すなわち耳垢や痂皮の上に真菌が増殖しただけのものから、皮膚の上皮層や肉芽の中にまで真菌が侵入しているものまで幅広く用いられており、真菌が皮膚内に増殖している例は非常に少ないとさえ言われている²⁾。今回の検討では耳真菌症の定義を次のように定めた。すなわち、耳漏、耳垢過多、耳痛、搔痒感、耳閉感などの耳症状を有し、視診上、発赤、腫脹、耳漏、膜様物、菌糸などを認め、さらに真菌培養検査で真菌の存在が確認されたものを対象とした。

本疾患の真菌感染は皮膚や粘膜内に深く進行するよりもむしろ耳垢、膜様物や耳漏中に真菌が繁殖する場合が多い²⁾とされているため、治療としては、外耳道の膜様

物を除去することを含めた局所の清拭がきわめて重要である。しかしながら、通常、局所の清拭のみでは治療に抵抗することが多く、何らかの形で消毒薬や抗真菌剤が使用されることとなる。現在のところ、点耳用の薬剤として市販されている抗真菌剤はなく、皮膚用抗真菌剤や、注射剤を適度な濃度に調整したものを局所に使用する例が多い。鼓膜穿孔がない外耳道真菌症ではこのような薬剤の局所使用は比較的安全と考えられ、効果が認められているようであるが^{3,4)}、鼓膜穿孔のある慢性中耳炎の中耳腔内感染では、抗真菌剤による内耳毒性に常に留意しなければならない。フルコナゾールについては動物実験によって内耳毒性が否定されている⁵⁾ため、局所使用の安全性は高いと考えられるが、他のものについては十分に検討されておらず、使用には注意を要する。またこのような症例では中耳粘膜からの分泌物によって常に耳内が湿潤な環境にあり、真菌の発育を助長し、感染の遷延化を招いている。局所投与による内耳毒性を避ける意味からも、耳真菌症に対して抗真菌剤の局所投与以外の経口、注射などの全身投与による効果が検討されるべきであるが、これまでに報告された例はない。

今回用いたイトリゾール® (一般名イトラコナゾール) は、トリアゾール系抗真菌剤に属し、経口投与で *Candida* 属、*Aspergillus* 属や *Cryptococcus* 属に強い抗菌作用を示す⁶⁾。また、フルコナゾール、アンホテリシンBなどに比較して肝毒性、腎毒性などの副作用が少ない特徴を持つ⁶⁾。イトリゾール®の臨床効果としては、食道、尿路、呼吸器などの内臓真菌症⁷⁾、角膜真菌症⁸⁾、外耳道真菌症⁹⁾、副鼻腔真菌症¹⁰⁾、皮膚真菌症¹¹⁾ などについて報告されている。本薬剤の局所への移行については、主要臓器内の薬剤濃度が血漿中濃度の2~5倍、皮膚角質層内の濃度が血漿中濃度の1~10倍であるとされている⁶⁾。また、皮膚角質内には投与終了後2~4週間にわたって薬剤が高濃度で維持される⁶⁾。このことから、深在性皮膚真菌症への強い効果が示唆される。また、耳垢内への移行も、今回1例のみであるが確認された(症例19)。耳垢内の薬剤濃度測定は日製産業株式会社に依頼し、HPLC+LC/MS/MS法により行われた。耳垢内におけるイトリゾール®の濃度は、投与2週目において118.81 ng/gr.、4週目において453.56 ng/gr.と投与期間が長くなるにつれて高濃度であった。特に4週目の濃度は基礎試験におけるイトリゾール® 100 mg 経口単独投与時の血中ピーク濃度(267.4 ng/ml)¹²⁾を上回ってい

る。今回検出された各真菌に対するイトラコナゾールのMICは、表2に示すように0.063~1 µg/mlと幅広い。耳垢内濃度は453.56 ng/gr.であり、これは多少単位が異なるが、今回検出された各真菌の大半のMICを上回っているものと考えて良い。このことからイトリゾール®は、局所の皮膚内のみならず耳垢内においても十分な抗真菌作用が望めることが示唆される。

今回の検討結果では、年齢、基礎疾患の有無、重症度、一日投与量、投与期間、菌種、感染部位などにより、臨床効果の差には一定の傾向はうかがえなかった。これは耳真菌症という診断が多くの異なる病態の疾患群を含むことによると考えられる。また、臨床効果著効であるのに菌が陰性化していないものや、症例19のように耳垢内の薬剤濃度がMICを上回っているにもかかわらず滅菌できていないものなども認められ、再発も十分に予想される。臨床の場では治療方法の選択や経過観察の期間は、一定のプロトコールによるのではなく、個々の症例の病態に応じてそれぞれ検討すべきであろう。

副作用は高度なものは認められなかったが、下痢と、軽度の肝機能異常が出現した。高齢者への投与は減量や投与期間の短縮などの配慮が必要と思われる。また、できる限り肝機能検査を行うなど、副作用出現に注意するべきである。

以上の結果より、抗真菌剤イトリゾール®の経口投与は耳真菌症に有用であることが示唆された。しかしこれは局所治療を否定するものではなく、耳真菌症の治療の選択肢の一つとして加えられるべきものである。鼓膜穿孔のある症例では局所薬剤による内耳毒性を避ける意味から、また、局所治療に抵抗する場合などに使用が検討されるべきであろう。

まとめ

内服抗真菌剤イトリゾール®の、耳真菌症に対する有用性が検討された。起炎菌は *Aspergillus* 属が大半を占め、*Candida* 属及び両者の混合感染も認められた。自他覚所見による改善度は、著効9例(42.9%)、有効8例(38.1%)、やや有効3例(14.3%)、無効1例(4.8%)であった。自他覚所見の改善度、副作用出現を総合的に判断した有用度は、きわめて有用7例(33.3%)、有用10例(47.6%)、やや有用3例(14.3%)、有用性なし1例(4.8%)であった。投与前後の真菌培養検査が実施された15例の中で、8例(53.3%)で真菌の陰性化が確認された。

副作用は, 1 例で下痢が認められた. 投与前後に血液検査の行われた11例中1例で GOT (31→97), GPT (19→83) の軽度上昇が認められた. 耳垢内におけるイトリゾール® の濃度は, 投与 4 週目において 453.56 ng/gr. であり, 今回検出された各真菌に対するイトリゾール® の MIC を満たしているものと考えられた. 以上より, イトリゾール® は, 耳真菌症の治療に有用であると考えられた.

参考文献

- 1) 富沢尊儀: 外耳道真菌症. 臨床医 4 : 226~229, 1978.
- 2) 星野知之: 外耳・中耳の真菌症. 耳喉頭頸 66 : 781~785, 1994.
- 3) 池田勝久, 小林俊光, 高坂知節: 耳真菌症に対するフルコナゾールの点耳療法. 耳鼻臨床 87 : 283~287, 1994.
- 4) 芦田健太郎, 小川雅規, 桃田栄蔵, 他: 外耳道真菌症に対するエンペシド液の使用経験 一慢性中耳炎に合併した症例を中心に一. 基礎と臨床 20 : 711~715, 1986.
- 5) 池田勝久, 小林俊光, 本橋はづみ, 他: 耳真菌症に対する抗真菌剤の点耳療法. Otol Jpn 2 : 584, 1992.
- 6) 藤原豊博: イトラコナゾール. 新薬と臨床 45 : 953~973, 1996.
- 7) 池本秀雄: 新経口抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. 基礎と臨床 25 : 209~240, 1991.
- 8) 石橋康久, 加畑隆通, 本村幸子, 他: トリアゾール系抗真菌剤による角膜真菌症の治療. 臨眼 46 : 1437~1443, 1992.
- 9) Phillips P, Bryce G, Shepherd J, et al : Invasive external otitis caused by Aspergillus. Rev Infect Dis 12 : 277~281, 1990.
- 10) Rowe-Jones JM and Freedman AR : Adjuvant itraconazole in the treatment of destructive sphenoid aspergillosis. Rhinology 32 : 203~207, 1994.
- 11) 松本忠彦, 田沼弘之, 西山茂夫: 爪真菌症に対するイトラコナゾール内服療法の臨床的, 薬物動態学的検討. 西日本皮膚科 58 : 887~895, 1996.
- 12) 小口勝司, 内田英二, 小林真一, 他: 経口抗真菌剤 Itraconazole の臨床第 I 相試験(第 2 報) 一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一. 基礎と臨床 25 : 397~407, 1991.

(原稿受付: 平成10年 7 月 21 日
原稿採択: 平成10年10月 7 日 急載
別刷請求先: 雨皿 亮
〒510-8561 三重県四日市市大字日永5450-132
三重県立総合医療センター)