

# 慢性中耳炎における真菌感染症 — 点耳薬との関連性について —

新川 敦 木村 栄成 高橋 秀明  
三宅 浩郷 坂井 真

東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室

## OTOMYCOSIS IN CHRONIC OTITIS MEDIA

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Hideaki Takahashi,  
Hirosato Miyake, Makoto Sakai

Tokai University, School of Medicine, Otorhinolaryngology

Otomycosis caused by fungi makes up a minority of total cases of chronic otitis media but is generally considered to become more frequent problem for the otologist and often a difficult one to treat.

Standard otic drops contain no specific antifungal agent. They often make otomycosis worse. This is possibly due to suppression of bacteria by the antibiotics or possibly due to suppression of local immunity from corticosteroids present in many otic preparations.

Specific antifungal agents, such as fluconazole and miconazole, are available as otic drops.

In the author's experience, fluconazole is effective against fungi but has the

disadvantage of local irritation.

Five-hundred and eighty-five otomicrobiological samples were collected from the ears of patients with chronic otitis media for a period one and half year from January 1991 to June 1992. Altogether, 57 evaluable fungi (9.7%) were received. Twenty seven samples revealed *Aspergillus* sp. and 25 *Candida* sp..

Thirty-nine consecutive patients were treated with the fluconazole ear drops. Otomycosis resolved with repeated cleaning and the use of Fluconazole as ear drops one or two times a day for 4 to 6 weeks. Thirty-six patients were cured with treatment of single application and one adverse reaction of inner damage was reported.

### はじめに

慢性中耳炎における真菌の検出率は、他の細菌感染症に比較的多いものではない。また致命的転機をたどる重篤な腹部臓器の真菌症

のような症状もなく、伝染性も少ないために比較的耳鼻咽喉科においては医学的関心の低い疾患である。しかし、近年の広範囲スペクトラムを有する抗菌点耳薬、ステロイドの長

期連用等により真菌症は確実に増加していることが予想される。一度、耳漏からの真菌が検出されると、その存在に留意し真菌として指定した培養を行わない限り、耳漏からの真菌の培養されることが少なく、さらにまんぜんとした治療を行うために、耳漏を停止させることが難しいことが多い疾患である。

そこで今回は耳漏より検出される真菌症の現況およびその頻度を検討し、またそれに対する真菌薬の有効性および副作用について検討したので報告する。

対 象

1991年1月から1992年6月までの1年6ヶ月の間に慢性中耳炎において耳漏からの菌の培養がなされたものは585件であり、一方1985年1年間の耳漏からの培養検体は593件であった。

同一症例からの検体は3ヶ月以上のものはそれぞれ1検体とし、3ヶ月以内のものは同一検体とした。

結 果

1) 真菌の検出頻度について

Table 1 に示したように1985年1年間の培養検体は1991-1992年の1年6ヶ月の検体数

とほぼ同数であり、培養検査を要する耳漏の件数は減少している。またその菌種を検討すると *S.aureus*, *P.aeruginosa* の検出頻度はほぼ同数であるのに対し、真菌は26株から57株と有意に増加していることがわかる。

またその57件の真菌の種類は Table 2 に示すようにアスペルギルス属27株、カンジダ25株とほぼ同数であり、アスペルギルス属のなかで同定できたものは *A.niger* 15株, *A.fumigatus* 7株, *A.flavus* 4株の順であり、カンジダ属 *C.albicans* のみが10株同定されていた。他の5株は4株が真菌としてのみの培養、1例は *Tricosporon* sp. であった。

2) 点耳薬と真菌症

この57検体の症例について、前治療として当院、他院を含めて点耳薬が使用されていたかどうかを検討したものが Table 3 である。半数以上が何らかの点耳薬が投与されていたことがわかる。逆に耳漏が検出された585件におけるものうち点耳薬の処方例から、真菌の検出頻度を検討したものが Table 4 である。ステロイド (FRM, コリマイシン含有) 処方例では88例中15例 (17%), FOM, CM X 点耳薬で50例中6例 (12%) であったのに

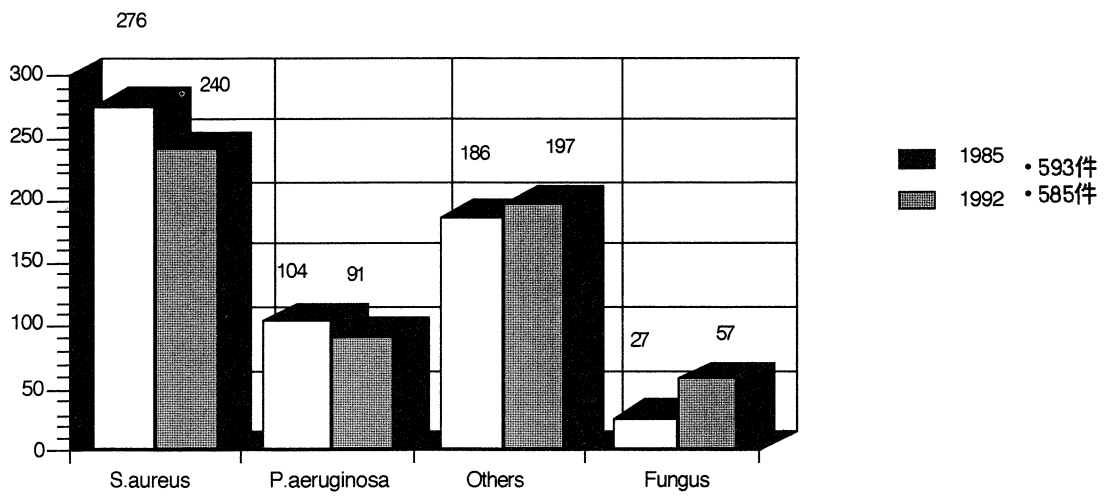


Table 1 真菌の検出頻度 - 1985と1992の比較 -

対し、OFLX, LFLX (治験薬), NFLX (点眼薬の流用) では32例中10例 (31%) に真菌が検出されていた。

しかしこの結果は、Table 5 に示すように投与後の細菌消失率ではステロイド点耳薬使用群で除菌率62%, FOM, CMX 点耳薬使用

群で除菌率が76%であったのに対して、キノロン点耳薬使用群では除菌率は92%であり、これを含めるとキノロン点耳薬ではほとんどの細菌を消菌させるために相対的に真菌の検出率が高くなることがわかった。

・アスペルギルス属と  
・カンジダ属が大多数

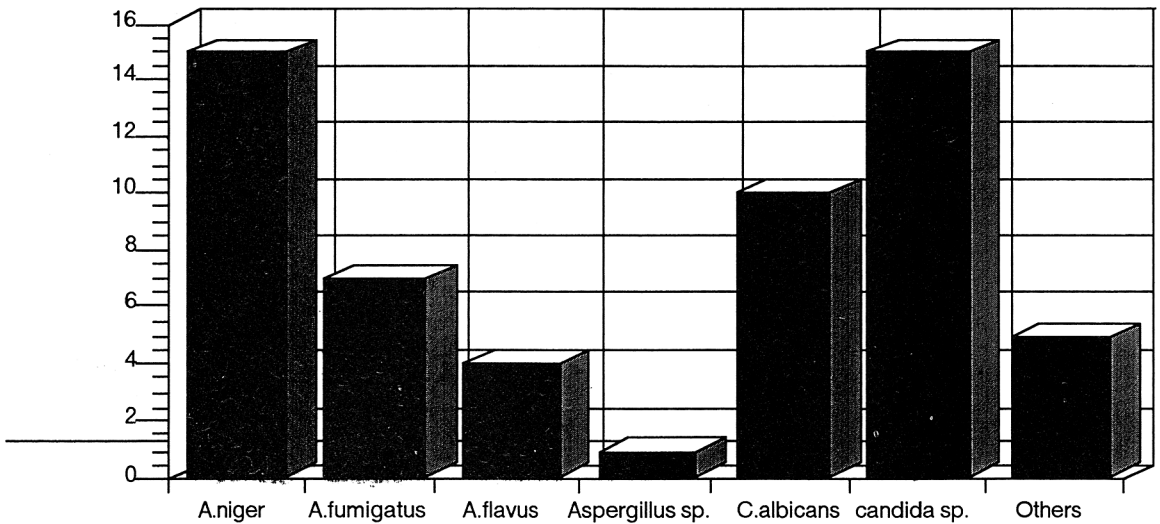


Table 2 真菌症の原因菌 -1991~1992-

New Quinolone点耳

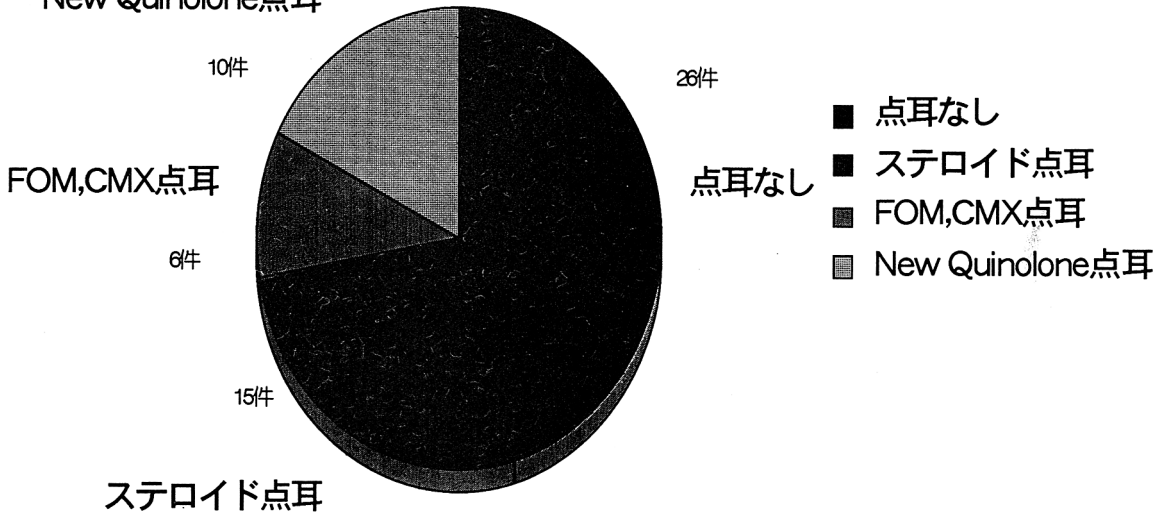


Table 3 点耳薬の使用と真菌感染症

3) 抗真菌薬の臨床効果

これら57株の真菌が検出されていた症例において、39例に抗真菌薬であるクロトリマゾールニ（エンベンド<sup>®</sup>）の点耳療法を施行した。本剤の臨床効果を見ると、アスペルギルス属では19株中17株が消菌し、カンジダ属では20株中18株が消菌した。消菌するまでの期間はアスペルギルス属で平均6.2週間、カンジダ属で平均4.2週であった。副作用としてほとんどの症例が使用時の疼痛を訴えるほか、1

例で聴力が聾となった症例があった。この1例は瘻孔症状のある中耳炎術後症例であり、感染による内耳障害とも考えられ、本剤によるものかどうかは不明である。

- Aspergillus sp. 17/ 19例
- Candida sp. 18/ 20例
- \*side effect? : scale out 1例

Table 6 抗真菌薬（クロトリマゾール：エンベンド）の効果

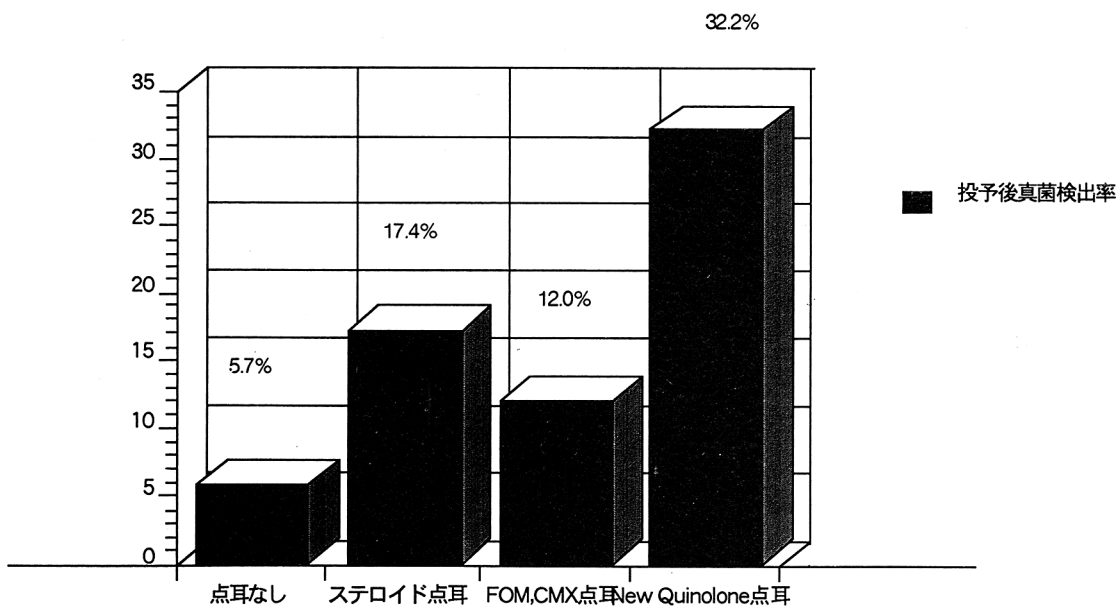


Table 4 各種点耳薬における真菌検出率

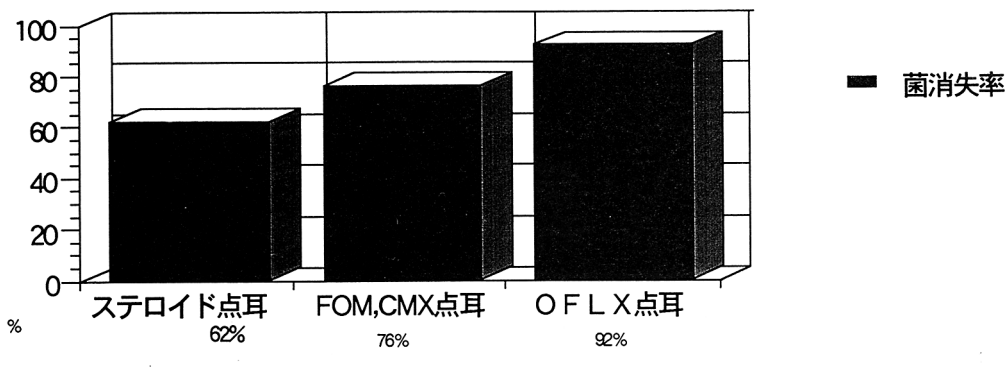


Table 5 各種点耳薬の細菌消失率

## 考 案

耳漏からの真菌の検出率は新島ら<sup>1)</sup>によれば266株中22株(8.3%)、高坂ら<sup>2)</sup>によれば331株中に7.2%であったとの報告があり、我々の検討では1985年代には593検体中26検体(4.4%)であったものに対し、1991-1992年の1年6ヶ月で585検体中57検体(9.7%)に増加している。この最近の7.2~9.7%という高頻度の真菌の検出率は、ここ数年の抗菌力の強い点耳薬の発売、またステロイド点耳薬の汎用により、高濃度の薬剤が外耳道、中耳粘膜の局所に働き、細菌を消失させる率が高くなっているために、抗菌スペクトラムのない真菌のみが残るために検出率が相対的に高くなっているものと考えられる。

外耳道から検出される真菌には我が国では村井<sup>3)</sup>によれば種別にはアスペルギルス属が主で全体の80%を占めるとされている。他に、カンジダ属、*Trichophyton*、*Scopulariopsis*、*Apsidia*なども病原菌となる。江上ら<sup>4)</sup>によれば外耳道の真菌症での同定結果は*A. terreus*が過半数でついで*A. niger*、*A. flavus*の順に検出されると報告している。これら外耳道の真菌症の分布と我々の中耳炎の耳漏からの培養結果にはかなりの相違がある。これは外耳道よりの耳垢を含めた真菌の検出と、耳漏からの培養といった根本からの違いがあり、我が国で多く認められる乾燥した耳垢として観察される*A. terreus*、湿潤した耳垢とみまちがう*A. flavus*は耳漏としての培養は行わないことが予想される。それに対して、湿潤した黒い耳漏様に見える*A. niger*、また通常の耳漏と区別のつかないカンジダ属の検出頻度が高いことは当然の結果と考えられる。我々の結果は欧米における湿潤した耳垢での外耳道真菌症との結果と類似し、Lopezら<sup>5)</sup>はアスペルギルス属が54%、カンジダ属が30%とする報告や*A. niger*が最もアスペルギルス属では検出頻度が高いとするYehiaら<sup>6)</sup>の

報告と似ている。

真菌が検出される場合の症状として耳閉塞感、搔痒感、耳内異物感、耳異常感、難聴、耳なり、耳痛、耳漏、自声強調、耳垢過多などがあり、どれをとっても真菌症に特徴的なものはない。従って、種々の抗菌剤の点耳液によっても難治な耳漏、また繰り返しても消失しない耳垢等で頑固な耳搔痒感を伴うものは、常に真菌症を念頭におき、疑った場合には予め抗真菌薬の投与も必要となる。

中耳炎による真菌症の治療の基本は外耳道真菌症と同じと考えられる。何といっても耳内の徹底的な清掃と湿潤に対しては乾燥を計ることである<sup>7)</sup>。耳内清掃後には抗真菌剤液を点耳することが大切である。また真菌寄生の基礎的疾患、即ち中耳真珠腫や術後慢性中耳炎があれば、鼓室形成術などにより手術的に耳漏の停止を計ることも必要である。耳漏が停止すれば真菌は自然に消失することが多い。全身的には糖尿病、免疫機能低下を起こす各種疾患、抗生剤の長期連用や悪性腫瘍に対する化学療法が素因となり、全身的な管理を必要とする場合もある。

局所に使用する薬剤選択には歴史的変遷がある。従来は局所刺激の少ない有効な薬剤としてフェニール酢酸水銀を用いていた<sup>8)</sup>が、その毒性と環境汚染による公害問題から水銀含有剤は現在では使用される頻度は極めて少ないものとする。

現在、水銀製剤に代わるものとして各種の抗真菌剤がある。外耳道深部から中耳にかけての局所剤としては軟膏、クリームといった剤型よりも、深部にまで到達する真菌との接触率の良い液剤を使用することが望ましい。液状の局所用剤としてはイミダゾール系でクロトリマゾール(CTZ、エンベシド、エルシド、コトゾール、パウゾール等)、ミコナゾール(MCZフロリド)<sup>9)</sup>、エコナゾール(E CZパラベール、エコナール、パラコラゾン)、

ビフォナール（マイコスポール液）、ポエリンマクロライド系ではピマリシン（PIM 5%ピマリシン液）<sup>3)</sup>の5種がよく用いられる。

イミダゾール系のクロトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、ビフォナゾール、4種は全アスペルギルス属、カンジダ属に対して有効性を示すが、粘膜に対して刺激性があることが難点である。ピマリシンは本来カンジダ剤であるが、アスペルギルス属や他の真菌にも抗菌活性があり、しかも皮膚、粘膜よりの吸収が殆どなく、刺激性も少ないために局所に使用する薬剤として適しているとされている。しかしこの液剤は5%の眼科用薬なので保険上やや使い難い点がある。

フェニルヨードウンデシノエート（PIU デルマシド液）PIUは白癬菌要の抗真菌剤であり、アスペルギルス属に対しては無効であり、外耳道真菌症には用いることは少ない。

またアンフォテリシンB（AMPH）が注射用抗真菌剤としてあり、10~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のAMPHを局所に使って良い成績を得たとの報告<sup>1)</sup>もあるが、注射薬ということで保険上の制約がありこれも使い難い。リバノール、ピオクタニン、硝酸銀、ホピドンヨードなどの局法剤も抗真菌作用があり、特に硝酸銀は5%~10%にして、真菌症に伴う鼓膜上の肉芽を焼灼するのに用いられている。イミダゾール系薬剤で治癒状態になったものをこれら殺菌剤で再発予防のための塗布、耳浴を行うことが推奨される。いずれの薬剤でも、2~4週間使用して効果を認めない場合には、適時使用薬剤を変更して耐性を作らないようにすることが必要である。

抗真菌剤の使用期間として、我々が主に使用しているクロトリマゾール液を例にとると、真菌症が治療するまでにはアスペルギルス属で平均6.2週間、カンジダ属で平均4.2週間で要する結果が得られている。従って真菌症の治療には長期間の観察が必要である。すなわ

ち真菌症と診断した場合には、外来で耳処置により可能な限り耳内を清掃した後に、外耳道、中耳腔に肉芽などがあればこれを硝酸銀で焼灼し、さらにクロトリマゾール液を1~2滴点耳し、またこれを処方し一日1~2回点耳するように指示し、週1回程度通院させその度ごとに耳内の清掃を行い、最低でも4~6週間の経過を観察するようにしている。

また誘発要因で除外可能なことは『耳垢、耳漏が気持ち悪いためにこれを取りすぎ』や『触りすぎ』など頻回に外耳道、中耳を触り、さらに漫然とした抗菌剤の全身および局所投与、ステロイド等により真菌症を悪化させる悪循環を断ち切る必要がある。この触りすぎについては、女性の右耳罹患が多い<sup>4)</sup>のはこれに当てはまると指摘するものもいる。

最後に抗真菌剤は非常に真菌に対し有用性の高い薬剤であるが、内耳毒性に関する検討がなされていない。我々の1例も本剤によるものとは断定することはできないが、内耳毒性に関する検討がなされていない以上、抗真菌薬の使用中には頻回に聴力検査を行い、内耳障害のないことを確認しつつ中耳粘膜の刺激性を見ながら、慎重に抗真菌剤の局所投与を行うべきことを強調したい。

## 文 献

- 1) 新島 元, 野々村直文, 佐藤弥生, 中野雄一: 術後耳漏の細菌学的検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 9: 223-226, 1991.
- 2) 高坂知節, 八木沼裕司, 小林俊光: 耳漏検査と技術 18: 859-863, 1990.
- 3) 村井信之: 耳鼻咽喉科の抗真菌剤の使い方. 耳鼻頭頸 61: 533-539, 1989.
- 4) 江上徹也, 上田成一: 外耳道真菌症の臨床的・菌学的研究. 耳鼻 37: 1174-1179, 1991.
- 5) Lopez L, Evens RP: Drug therapy of aspergillus otitis extetna. Otolaryngol

- Head Neck Surg 88 : 649-651, 1980.
- 6) Yehia M M Al-Habib H M Shehab N M : Otomycosis : A common problem in North Iraq. J Laryngol Otol. 104 : 387-389, 1990.
- 7) 滝本 勲 : 外耳道疾患の局所療法—炎症, 真菌症. JOHNS 1 : 235-239, 1985.
- 8) 山下憲治 : 外耳道皮膚の真菌症. 皮膚臨床 5 : 639-645, 1963.
- 9) 栗田口省吾 : 慢性外耳道感染症の治療. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 9 : 211-213,
- 10) 渡辺貴和子, 祖父尼哲 : 外耳道真菌症の3例. IRYO 40 : 353-355, 1985.

---

### 質 疑 応 答

**質問** 鈴木賢二 (名市大)

点耳液使用により真菌への菌交代が起こりやすいとの御報告ですが, 点耳後使用期間による菌交代発現頻度の検討がなされていたらおしえて下さい.

**質問** 大越俊夫 (東邦大第2耳鼻科)

点耳薬使用時の留意点について

- ① 期間
- ② 使用量など

**応答** 新川 敦 (東海大)

慢然と抗菌剤・ステロイドの点耳薬の使用は好ましいものではないと考える. 点耳薬使用後の菌交代発現頻度については紹介例をも含んでいるため, 検討していない.

- ① 抗菌剤点耳薬では2Wが限度であり慢性中耳炎の耳漏ではOFLX耳用液が抗菌スペクトラムからみて第1選択となる.
- ② 量は5ml~10ml/2W程度としている.