耳真菌症に対するイトラコナゾール内服の効果

西　城　隆一郎　　中　本　節　夫
鈴鹿中央総合病院耳鼻咽喉科

鈴　村　恵　理　　雨　皿　　亮
三重県立総合医療センター耳鼻咽喉科

Clinical Effect of Itraconazole for Otomycosis

Ryuichiro SAIJO, Setsuo NAKAMOTO
Dept.of Otolaryngol.,Suzuka Central Hospital

Eri SUZUMURA, Ryo AMESARA
Dept.of Otolaryngol.,Mie Prefecture General Medical Center.

Seventeen patients with otomycosis were treated with Itraconazole oral tablets. The overall effectiveness rates were 35.3% in ezcellent efficacy, 47.0% in good efficacy, 5.9% in no efficacy respectively. The fungus culture tests turned negative in 7 patients at the end of the treatment. Adverse reaction was appeared in two patients. Elevation of GOT and GPT was appeared in 73 y.o. male and diarrhea was shown in 59 y.o. male. It was suggested that Itraconazole is safe and usefulo oral medicine for otomycosis.

は　じ　め　に

外耳道や中耳腔の真菌感染症は日常よく遭遇する疾患であるが，難治性であることも多い．このため，治療効果を高めるべく局所の清拭に加えて抗真菌剤の点耳療法が広く行われているようである．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，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のないものの，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いえず，治療効果はこれまでに充分検討されていない．今回我々は，抗真菌剤イトラコナゾールを経口投与し，耳真菌症に対する効果を検討した．イトラコナ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1997年7月までに鈴鹿中央病院耳鼻咽喉科または，三重県立総合医療センター耳鼻咽喉科外来に受診した耳真菌症患者のうち，イトラコナゾールを投与した17

Table 1　Results of fungus culture tests and clinical efficacy of Itoraconazole for otomycosis

番号	年齢・性別	部位	起炎菌	重症度	1日投与量	投与日数	真菌検査	副作用	臨床検査	臨床効果	有用度
1	58　m	外耳道	*A. terreus* *C. parapsllosis*	重	100	56	＋→－	無し	正常	やや有効	やや有用
2	52　m	外耳道	*A. terreus* *C. parapsllosis*	中	100	90	＋→？	無し	正常	著効	有用
3	52　m	外耳道	*A. terreus*	重	100	32	＋→＋	無し	正常	無効	有用性なし
4	73　m	外耳道	*A. terreus*	中	100	56	＋→＋	無し	肝機能異常	有効	有用
5	54　f	外耳道	Asp.属	重	100	42	＋→－	無し	正常	著効	極めて有用
6	33　f	外耳道	*C. parapsllosis*	中	100	14	＋→－	無し	正常	著効	極めて有用
7	74　m	外耳道	*A. terreus*	中	100	42	＋→＋	無し	正常	著効	有用
8	65　f	中耳	*A. terreus*	中	100	26	＋→？	無し	実施せず	著効	極めて有用
9	34　m	外耳道・中耳	*A. terreus*	重	100	20	＋→？	無し	実施せず	有効	有用
10	51　f	中耳	*A. niger*	中	100	52	＋→－	無し	実施せず	著効	極めて有用
11	54　f	外耳道・中耳	*C. parapsllosis*	中	100	35	＋→？	無し	実施せず	有効	有用
12	65　f	中耳	*C. parapsllosis*	中	100	6	＋→？	無し	実施せず	有効	有用
13	74　m	外耳道	*A. cervious*	中	50	68	＋→－	無し	正常	有効	有用
14	58　f	外耳道	Asp.属	中	50	14	＋→－	無し	正常	有効	有用
15	68　f	中耳	*A. terreus*	中	100	8	＋→＋	無し	実施せず	有効	有用
16	70　m	外耳道・中耳	*A. niger*	中	100	35	＋→－	無し	実施せず	有効	有用
17	59　m	外耳道・中耳	*A. niger*	中	50	26	＋→＋	下痢	正常	やや有効	やや有用

耳である．イトラコナゾール投与に先立ち，予想される治療効果と，副作用の出現する可能性を説明し，同意を得られた患者に対し，投与を行った．全例において投与前の真菌培養検査を行った．投与開始時に視診上明らかな真菌症と診断された例であっても，数日後の真菌培養検査結果で陰性であったものは対象症例から除外した．耳真菌症の部位は外耳道のみの真菌症9耳，中耳真菌症（鼓膜穿孔のある慢性中耳炎患者の中耳腔）8耳であった（外耳道真菌症の合併4耳を含む）．年齢は33歳から74歳，男性9例，女性8例であり，重篤な合併症や併用禁忌薬剤の使用がさけられない症例は対象外とした．

2．方法

イトラコナゾールは14例において100mg／日，3例において50mg／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，他覚的所見，真菌培養検査により行った．自覚症状はそう痒，耳痛，耳閉塞感，耳漏の4項目を，（+++）：日常の仕事に手が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，（−）：支障なし，の4段

階にそれぞれ分類した．他覚所見は分泌物，膜様物，腫脹，発赤，菌糸の5項目を，(+++)：非常に強いまたは多い，(++)：(+++)と(+)の中間，(+)：軽度に認める，(−) 認めない，にそれぞれ評価した．臨床効果はこれらを総合的に判断し，著効：症状・所見が消失したもの，有効：症状・所見が著しく改善したもの，やや有効：症状・所見が軽度に改善したもの，無効，の4段階に判定した．

結　　果

Table 1に検査結果および臨床効果を示す．

菌培養同定結果では，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．

耳垢内のイトラコナゾールの濃度は1例のみ（症例番号17）であるが測定された．測定は日制産業株式会社に依頼し，方法はHPLC法により行った．投与2週目において未変化体118.8ng／gr.，主活性代謝物51.9ng／gr.，4週目において未変化体453.6ng／gr.，主活性代謝物448.5ng／gr.であった．

自他覚所見による改善度は，著効6例（35.3%），有効8例（47.0%），やや有効2例（11.8%），無効1例（5.9%）であった．

投与前後に真菌培養検査が実施されたのは12例であり，このうち7例で真菌の陰性化が確認された．

副作用は，自覚的な副作用は下痢が1例に認められた．この症状は投与終了後，速やかに改善した．また，血液検査結果は10例で投与前後に行われた．1例（73歳男性）においてGOT（31→97），GPT（19→83）の軽度上昇が認められ，正常上限を軽度にうわまわったが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．

臨床効果，真菌消失度，副作用出現を総合的に判断した有用度は，極めて有用4例（23.5%），有用10例（58.8%），やや有用2例（11.8%），有用性なし1例（5.9%）であった．

考　　察

耳真菌症は耳疾患の新患総数の2%をしめるといわれ[1]，日常診療においてよくみられる疾患である．この疾患の定義はあいまいで，耳垢や痂皮の上に真菌が増生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いわれている[2]．したがって本疾患の治療としては，外耳道の膜様物を除去することを含めた局所の清拭が重要である．しかしながら局所の清拭のみでは治療に抵抗することも多く，何らかの形で抗真菌剤が使用されることとなる．鼓膜穿孔がない症例では抗真菌剤を点耳薬として使用さ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が問題になる．動物実験ではfluconazoleについては内耳毒性が否定されている[5]が，他のものについては充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さける意味からも，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，fluconazole，amphtericin 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]．イトラコナゾールの臨床効果としては，内蔵[7]，角膜[8]，外耳道[9]，副鼻腔[10]，皮膚[11]などの真菌症について報告されている．前述したように耳真菌症の感染の部位が耳垢や痂皮なのか，皮膚，粘膜内なのかは断定しかねるが，局所の徹底的な清拭の後でも真菌の再増殖する例があることから，皮

膚，粘膜内の感染が全く否定されるものではないと考える．皮膚，粘膜への移行が充分あることは既に確認されている[6]．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．今回耳垢内におけるイトラコナゾールの濃度は，投与期間が長くなるにつれて高濃度となり，特に4週目の濃度は基礎試験[12]におけるイトラコナゾール100mg 8日反復投与時の血中ピーク濃度（未変化体333.1ng／gr.，主活性代謝物563.5ng／gr.）に匹敵し起炎菌（MICμg／ml：*Candida parapsilosis 0.01-0.1 Aspergillus niger 0.2 Aspergillus flavus 0.05-0.2 Aspergillus terreus 0.06-0.1*）に対して，局所の皮膚内のみならず耳垢内においても充分な抗真菌作用があることが示唆される．

副作用は高度なものは認められなかったが，軽度の下痢と，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．

以上の結果より，抗真菌剤イトラコナゾールの経口投与が耳真菌症に有用であることが示唆された．

ま　と　め

1．耳真菌症に対する経口抗真菌剤イトラコナゾールの臨床効果が17耳において検討された．

2．自他覚所見による改善度は，著効6例（35.3%），有効8例（47.0%），やや有効2例（11.8%），無効1例（5.9%）であり，このうち7例（41.2%）で真菌の陰性化が確認された．

3．副作用は，2例に認められ，下痢が1例，GOT，GPT値の軽度上昇が1例に認められた．

4．以上の結果より，抗真菌剤イトラコナゾールの経口投与が耳真菌症に有用であることが示唆された．

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　87：238-287，1994

4）芦田健太郎，小川雅規，桃田栄蔵，宮本浩明，雑賀宏：外耳道真菌症に対するエンペシド液の使用経験—慢性中耳炎に合併した症例を中心に—．基礎と臨床　20：711-715，1986

5）池田勝久，小林俊光，本橋ほづみ，大島猛史，高坂知節：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，渡辺亮子：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）Philips P, Bryce G, Shepherd J, Mintz D：Invasive external otitis caused by Aspergills. Rev Infect Dis 12：277-281，1990

10）Rowe-Jones JM, Freedman AR：Adjuvant itraconazole in the treatment of destructive sphenoid aspergillosis. Rhinoligy 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，安原一，坂本浩二，永井敏晃：経口抗真菌剤 Itoraconazole の臨床第Ⅰ相試験（第二報）健常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　25：397-407，1991

質疑応答

質問　小山悟（帝京大）

無効症例の程度とその後の治療経過はどうか.

応答　西城隆一郎（鈴鹿中央総合病院）

52歳男性の外耳道真菌症で，起炎菌は，*A. terreus*，重症度は重症でした．100mg／日×32日間投与で効果なし.

質問　新川敦（東海大）

外耳道真菌症においては局所用剤でよいかと考えている．穿孔を伴う場合には局所剤の基剤がアルコールであり，刺激があり，全投与がよいと考えるがいかがか.

応答　西城隆一郎（鈴鹿中央総合病院）

外耳道真菌症に対しては局所投与，全身疾患合併のない中耳真菌症（鼓膜穿孔のあるもの）に対しては内服投与が効果的である.

質問　榎本冬樹（順天堂大）

外用抗真菌剤と内服の効果につき比較したデータはいかがでしょう.

応答　西城隆一郎（鈴鹿中央総合病院）

文献的には，同等度の効果があると思われるが，今回は比較していない.

質問　友田幸一（金沢医科大）

全身的疾患のある場合の投与についてはどうか.

応答　西城隆一郎（鈴鹿中央総合病院）

基礎疾患がない場合は，問題ないと考えるが，基礎疾患がある場合は，投与量の減量，投与期間の考慮をする必要がある.

連絡先：西城隆一郎
〒513-0818　三重県鈴鹿市安塚町山之花1275-53
鈴鹿中央総合病院耳鼻咽喉科
TEL 0593-82-1311　FAX 0593-84-1033