

耳鼻咽喉科疾患としての真菌症

江上 徹也¹ 野口 美和² 上田 成一²

¹江上耳鼻咽喉科 (長崎市)

²長崎県立長崎シーボルト大学看護栄養学部

要 旨

耳鼻咽喉科領域の真菌症について総説的に述べた。最も一般的なものは外耳道真菌症で自験例について臨床的、菌学的検討を加えた。同定菌種は *Aspergillus (A.) terreus* が最多で、*A. flavus*, *A. niger* の順であった。アスペルギルス属は手術顕微鏡や内視鏡で外耳道を観察すると分生子頭と菌糸が認められるので、外来での視診時に診断が可能である。*Candida* 属はイースト状の白色耳漏が治療に反応せず頑固に続く際に真菌検査を行って診断される事が多い。市販された抗菌剤の中ではアスペルギルス属に対してはラノコナゾールが抗菌力、殺菌力共に優れていた。*A. terreus* について環境由来株と比較すると、外耳道真菌症由来株は麦芽寒天培地での生育速度が遅く、ゲノム上にも相違を認めた。

副鼻腔真菌症ではアスペルギルス症が一般的で CT 所見で上顎洞に石灰化様の濃痰まだらの粘膜肥厚像を認める。内視鏡下に中鼻道を拡大して、fungus ball と呼ばれる乾酪状物質を除去し、副鼻腔の drainage と換気を改善すれば予後良好である。稀ではあるが眼症状、脳神経症状を合併する場合は致死性的疾患としてムコール症を忘れてはならない。

咽喉頭カンジダで成人の場合は免疫不全、特にエイズに注意が必要である。

Key words: 耳鼻咽喉科真菌症 (otolaryngologic mycosis), アスペルギルステレウス (*Aspergillus terreus*), 外耳道真菌症 (otomycosis), 薬剤感受性 (drug sensitivity), 副鼻腔真菌症 (paranasal sinus mycosis)

1. はじめに

最近では医真菌学会に耳鼻咽喉科領域からの発表は少ない。かつては山下¹⁾による宿題報告や、隆杉²⁾、松田³⁾、山田⁴⁾ら長崎大学耳鼻咽喉科グループによる *Candida albicans* による動物実験モデルの作成など真菌が耳鼻咽喉科領域の主要な研究対象であった時代もある。近年では、大学病院や基幹病院で取扱う致死性的疾患として、稀ではあるが免疫能が低下した際の鼻脳型のムコール症⁵⁾や、咽喉頭を侵潤する Histoplasmosis や Paracoccidiomycosis⁶⁾、エイズの初期症状として咽頭食道カンジダ症には注意が必要である。実地医家においては外耳道真菌症、小児の口腔カンジダ症、口角炎は一般的な疾患であるが、軽症の場合が多いので研究対象になりにくい。本稿では、筆者の実地医家としての経験を中心にして、耳鼻咽喉科領域の真菌症の臨床的な取扱いについて総説する。

また基礎真菌分類学の立場からみると、自然界から採取される雑多な真菌と違ってヒトに病原性を発揮する菌は、継代培養されて真菌分類学のスタンダード株になる可能性がある。耳真菌症の臨床の場で最も同定頻度の高

いのは、*Aspergillus (A.) terreus* であるので同菌については基礎的な菌学的研究を平行して行った。臨床へのフィードバックに資する事ができるいくつかの知見が得られたので併せて報告する。

2. 外耳道真菌症 (Otomycosis)

イ) 臨床像

症状には特異的なものではなく、耳垢の過剰形成や外耳道、鼓膜表面の炎症合併に伴う難聴、搔痒感、耳閉感、耳漏、耳痛などである。

臨床的な背景因子として、われわれは1991年に自験例122症例についての研究⁷⁾をまとめた。主な臨床像は以下のようなものである。

年齢は1才から81才まで広い年齢層に分布していた。男女比は2:3で女性に多い。左右差は右側に多く特に女性にその傾向が強く、外耳道の清掃を頻回に行う癖を持つ例が多かった。両側罹患例も18例(14.8%)に及んでいた。

局所的な誘発要因を多い順に述べると、中耳根本術々後、慢性中耳炎の活動期、外耳道狭窄傾向、滲出性中耳炎、鼓膜炎、鼓膜穿孔、穿孔耳に対する patch 処置中、等であった。注目すべき事は21例(17.2%)が前医で治療中で、治療効果に問題を自覚して転医して来ており、臨床最前線では今も診断と治療に関して検討する必要のあ

別刷請求先: 江上 徹也

〒852-8155 長崎市中園町 20-14
江上耳鼻咽喉科

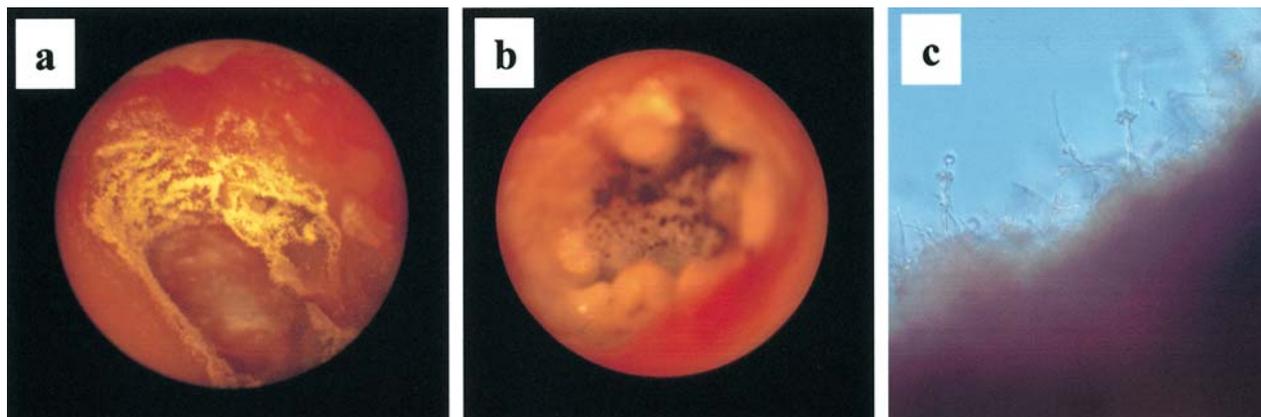


Fig. 1. Ear wax of otomycosis: endoscopic view of external ear canal (a, b) and direct microscopy of ear wax 400X (c), a: *Aspergillus terreus*, b: *Aspergillus niger*, c: *Aspergillus terreus*.

る疾患である事を示している。

ロ) 局所所見

耳垢の所見が特徴的で、鋳型状や靴下状の耳垢の過形成がある。手術顕微鏡や外耳道内視鏡による外耳道、鼓膜の観察によって分生子頭を耳垢の表面に観察できればアスペルギルス属が大部分である。最も出現頻度の高いのは *A. terreus* で、乾燥した靴下状の耳垢表面に白い粉を点状に散布したように見える (Fig. 1, a)。 *A. flavus* は白色の分生子頭が部分的に密に付着して湿潤していることが多い。黒褐色の分生子頭が菌糸の上に認められれば *A. niger* が考え易い (Fig. 1, b)。

Candida 属のように分生子頭を形成しない属は、手術顕微鏡下の視診のみでは診断困難である。疑わしい耳漏や耳垢の場合は、スライドガラスに乗せて10%苛性カリに浸して直接生体顕微鏡で観察したり、グラム染色やパーカーインキを混ぜ菌糸叢を発見する努力⁸⁾ や、確認できない場合培養まで行う必要がある。細菌感染を合併している事も多いので、耳漏の細菌検査を依頼することが多い。抗生剤や副腎皮質ホルモンの局所使用による治療に反応しない外耳道炎、鼓膜炎、中耳炎で耳漏が遷延している場合は、目的菌として真菌を含めて細菌検査を依頼する必要がある。耳漏がイースト状に白濁している場合には特に疑いが濃い。

ハ) 治療

手術顕微鏡下に膜様の耳垢を吸引したり剥離除去した上で、抗真菌剤を注入、或いは塗布する事が原則で予後は良好である。かつては酢酸フェニール水銀やマーキュロが好んで使われていたが、水銀使用の制限のため最近では *Aspergillus* 属、*Candida* 属両者に感受性のある抗真菌剤を使用する。注意すべきは鼓膜穿孔のある症例で、薬剤が中耳腔から内耳に滲透し、難聴や平衡障害を誘発する可能性を否定できない。液体抗真菌剤の長期処方慎重であるべきで、通院が可能な例には医師自らが処置を行う事が望ましいと考える。

Table 1. Number of isolates of otomycosis in the periods: 1986-1991 and 1994-2001

Fungus	Number of isolates (%)	
	1986-1991	1994-2001
<i>A. terreus</i>	69 (56.6)	50 (52.6)
<i>A. niger</i>	29 (23.8)	18 (18.9)
<i>A. flavus</i>	14 (11.5)	15 (15.8)
<i>A. versicolor</i>	3 (2.5)	
<i>A. oryzae</i>		2 (2.1)
<i>A. candidus</i>		1 (1.1)
<i>A. foetidus</i>		1 (1.1)
<i>A. fumigatus</i>	2 (1.6)	1 (1.1)
<i>A. ochraceus</i>	1 (0.8)	1 (1.1)
<i>A. sydowii</i>		1 (1.1)
<i>A. tamarii</i>	1 (0.8)	
<i>Aspergillus spp.</i>	2 (1.6)	
<i>Eurotium chevalieri</i>	1 (0.8)	
<i>Polyaecium insolitum</i>	2 (2.1)	
<i>Pseudallescheria boydii</i>		2 (2.1)
<i>Tricophyton rubrum</i>		1 (1.1)
Total number	122 (100)	95 (100)
* <i>Candida spp.</i>	?	18

* *Candida* species were not systemically isolated in 1986-1991.

二) 菌学的検討

初診時に耳垢表面に分生子頭を確認した症例は耳垢試料を採取し、真接鏡検 (Fig. 1, c) して菌の有無を確認したのち分離培養した。分離菌については、真菌学的な同定や薬剤感受性検査を行った。同定菌種として最多の *A. terreus* については環境由来株と臨床株の菌学的比較を行った。1991年の122例の発表⁷⁾ 以来、10年を経過したので1994年から2001年1月までに採取された検体と比較して以下に結果を示す。

i) 真菌の同定 (Table 1)

前回と今回は10年間の時間差があるが、*A. terreus*、*A. niger*、*A. flavus* の順位に変動はない。今回は分生子頭を認めない症例も臨床的に疑いを持った症例は積極的に細菌だけでなく真菌の検索を行った。その結果、*Candida* 属の同定数が増加した。前回はすべて *Aspergillus* 属であったが、今回は *Candida* 属以外にも他属の真菌も少数検出

Table 2. Sensitivity test of anti fungal agents. Measurement value of commonly used anti fungal agents in 1991 and 2001 for the most frequent isolates of *Aspergillus* (*A*) species in otomycosis

a: MIC Values ($\mu\text{g/ml}$)			
	<i>A. terreus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>
1991: Cases	14	13	7
Econazole	0.78-1.56	0.78-1.56	3.13
Clotrimazole	3.13-6.25	6.25	3.13-6.25
Amphotericin B	50-100	0.78-1.56	12.5-50
Povidone-Iodine	5000	5000	5000

2001: Cases	5	5	5
Laniconazole	0.1	0.1	0.1
Neticonazole	0.1	0.1-0.2	0.8-1.6
Btenafine	0.4-1.6	0.8-1.6	0.4-1.6
Terbinafine	0.1-0.2	0.1-0.4	0.1-0.2

b: MBC Values ($\mu\text{g/ml}$)			
	<i>A. terreus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>
1991: Cases	14	13	7
Econazole	>100	3.13-6.25	50-100
Clotrimazole	>100	6.25-12.5	25-100
Amphotericin B	>100	≥ 100	>100
Povidone-Iodine	5000-10000	5000	5000

2001: Cases	5	5	5
Laniconazole	0.1-25	0.1	0.1-6.3
Neticonazole	25->100	0.1-25	0.8-3.1
Btenafine	>100	0.8-1.6	>100
Terbinafine	>100	0.1-0.2	0.1-0.2

a: Minimum inhibitory concentration (MIC)
 b: Minimum bactericidal concentration (MBC)

された。

ii) 薬剤感受性試験 (Table 2, a, b)

最小発育阻止濃度 (a: MIC) と最小殺菌濃度 (b: MBC) について測定した。具体的な測定法は前著⁷⁾に述べたが、今回は1990年以降に市販された抗真菌剤を検討した。前回はクロトリマゾール、硝酸エコナゾールは全菌種に対して高い抗菌作用を有していたが、殺菌効果に関しては *A. niger* 以外の菌種には弱い効果しか示さなかった。今回の薬剤はすべての菌種に高い抗菌作用を有し、MICの値は前回用いた薬剤よりも低くなっていた。なかでもラノコナゾールは主要分離株である *A. terreus* に対して MIC, MBC 共に低かった。

iii) *A. terreus* の生育速度について

生育速度を環境株と外耳道真菌株 (Oto 株) で比較した結果 (Fig. 2), Oto 株は麦芽寒天培地 (縦軸: MEA) での生育速度が遅い傾向を認めた。環境由来の基準株 (IFO 株) は生育速度が早い。対照として1株ずつのみの検討ではあるが、臨床由来 (喀痰) の ATCC 株は Oto 株と類似し、瓜真菌症由来株 (Cli. 1) は環境由来株 (IFO 株) に類似していた。

iv) ゲノム上の違いについて

前項 (iii) で外耳道真菌症由来の *A. terreus* は土壌由来株に比べて生育速度が遅い特徴を有する事が明らかになったので、ゲノム上の相違を調べるため RAPD 法 (Random Amplified Polymorphic DNA) によるタイピングを行った。各菌株から抽出したゲノムと White¹⁴⁾らの使用したプライマーのうち NS3 を用いて RAPD-PCR を行ったところ、電気泳動パターンにおいて Oto 株と環境由来株との明瞭な相違が認められた (Fig. 3)。

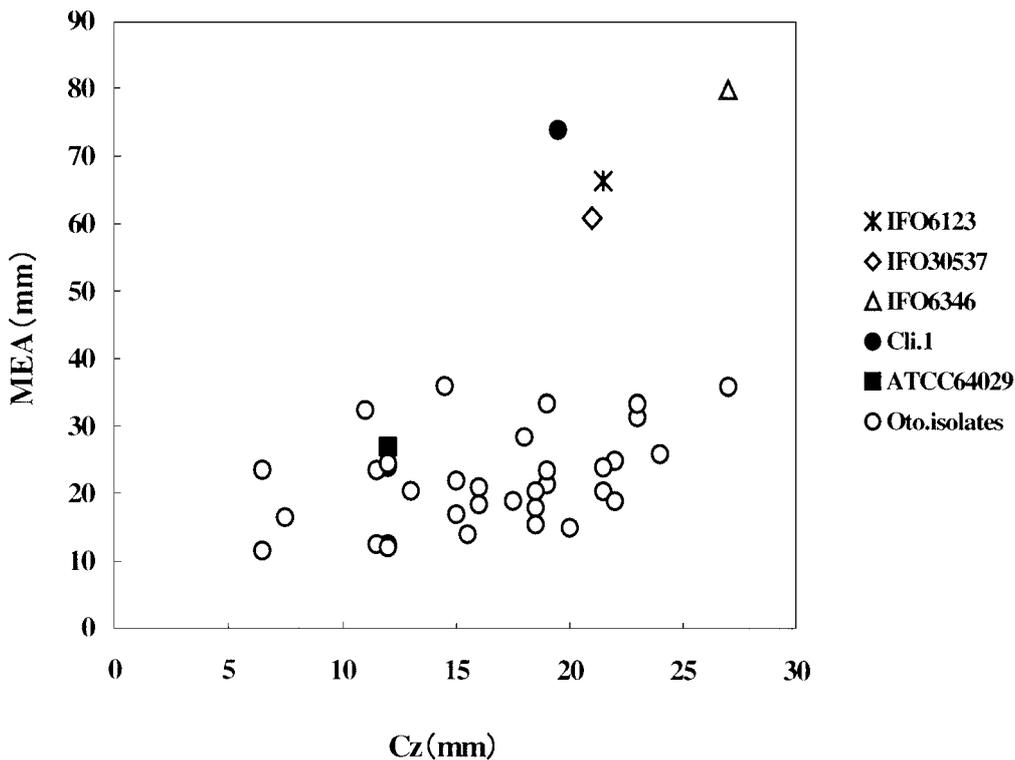


Fig. 2. Linear growth of *Aspergillus terreus* on malt extract and Czapek Dox agar plates for 10 days at 25°C.

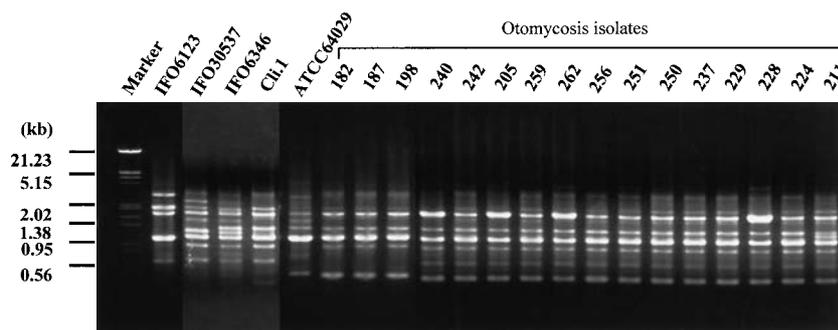


Fig. 3. RAPD pattern of *Aspergillus terreus* isolates obtained from NS3 primer.

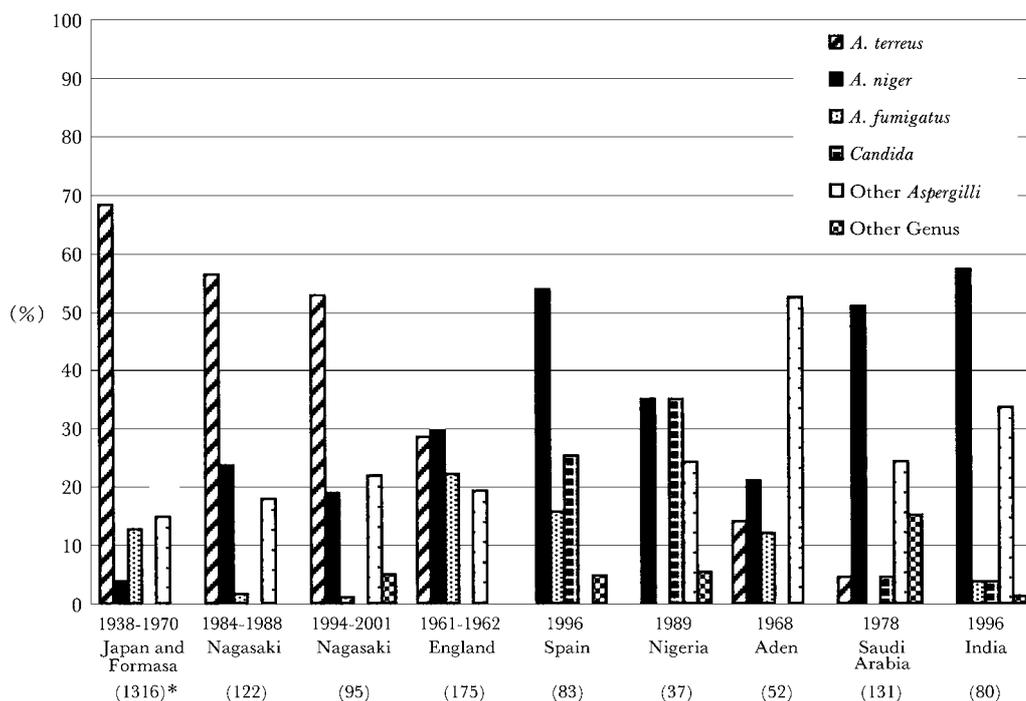


Fig. 4. Comparison of fungal flora in otomycosis between Japan and other regions.

*Figures in parentheses are the number of strains detected.

この違いがゲノム上の塩基配列の違いと考えられる。外耳道真菌症は再発例も多いので、同じ菌による再発と新たな感染との鑑別などの研究にも RAPD 法は有用と考えられる。

ホ) 諸外国との比較 (Fig. 4)

外耳道真菌症の分離菌を国別に比較したものが Fig. 4 である。日本や台湾では *A. terreus* の割合が高いのに対し、スペイン、ナイジェリア、サウジアラビア、インド各国は *A. niger* が高率で、イギリスは両者略同率で相対的に *A. fumigatus* が多い。アデンはその他のアスペルギルス属が多かった。

3. 副鼻腔真菌症

外耳道真菌症に比べると症例数は少なく、筆者の診療所でも年間 1～2 例に過ぎない。従って 1 施設から多数の症例を集めた発表は少なく、夜陣⁹⁾は 1952 年から

1992 年までの本邦における 199 例の報告をまとめてイ) に示すような臨床像を述べている。抗生物質、ステロイドの使用による日和見感染の影響が本症にも現れているためか、次第に報告例数は増加しているとしている。

イ) 臨床像

男女比 73 例：126 例、片側性 96%、上顎洞罹患 154 例 (77.4%) で、原因菌は *Aspergillus* 120 例、*Mucor* 症 31 例、*Candida* 属 24 例の順であった。筆者の印象ではアスペルギルス症は軽症例が多く、報告されない場合も多いので、実際の比率はもっと多いと考えている。

上顎洞真菌症は片側性副鼻腔炎の症状で、鼻閉、鼻漏が主訴としては多い。鼻出血、頬部痛など菌性上顎洞炎や腫瘍との鑑別が必要な症状も少なくない。

ロ) 診断

単純 X 線像は上顎洞の片側性陰影増強で、時に内側壁

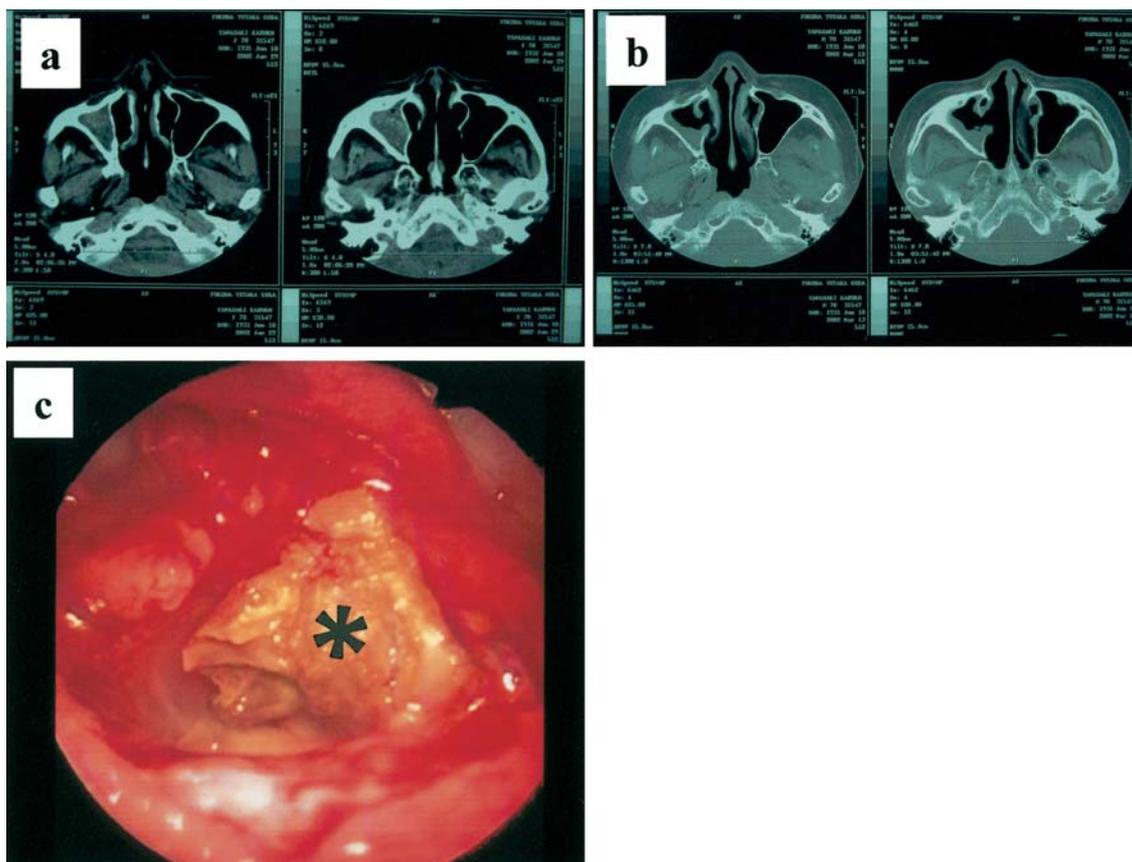


Fig. 5. Mycosis of the paranasal sinus: unilateral opacity of maxillary sinus with flecks of calcification (a) and post-surgical improvement (b), well preserved nasal passage and clear sinus cavity are seen. c: fungus ball (*) at endoscopic sinus surgery (courtesy of Department of Otolaryngology, Nagasaki University Hospital)

の不鮮明を示す。CT所見がより重要で、上顎洞骨壁の硬化肥厚像や肥厚粘膜が洞を充填している所見がある。上顎洞内腔の真菌塊を疑わせる濃淡陰影の混在がアスペルギルス症の場合に特徴的である (Fig. 5, a)。

真菌培養は手術時採取した fungus ball と呼ばれる洞内の乾酪様物質 (Fig. 5, c) を採取して行っても、不成功に終わることが多い。摘出した洞粘膜の病理学的検査によって、それぞれの真菌の特徴から起炎菌が確定されるが、PAS染色などの特殊染色が必要なこともある⁶⁾。

ハ) 治療

副鼻腔炎に対して最近では内視鏡下手術が主流となっているが、真菌症に対してもその手技が適用されるようになった¹⁰⁾。中鼻道を拡大して排泄路を拡大し、内視鏡下に真菌塊や壊死組織を除去、郭清する。粘膜は組織検査用に一部摘出するが、基本的には副鼻腔の換気排泄路が確保されて治療に向かう (Fig. 5, b)。局所的に抗真菌剤のネブライザーや注入を行うこともあるが、全身投与は副鼻腔に局限したアスペルギルス症に限れば不要である。

二) ムコール症 (Mucormycosis)

副鼻腔真菌症の中で致死性的疾患として念頭に置くべき疾患であり、一般的な副鼻腔真菌症とは異なった取扱い

が必要なので特に項を改めて述べる。起炎菌は *Rhizopus* 属, *Absidia* 属, *Mucor* 属などで, mucormycosis の中で rhino-cerebral 型の臨床型に分類される。Pulmonary 型と共に症例数が多いが、血管に対する侵襲が強いため、副鼻腔から侵襲して眼窩内合併症、海綿静脈洞血栓症、脳膿瘍、脳の出血性梗塞などの眼症状、脳神経症状を生じ易い。背景に糖尿病や悪性腫瘍など免疫能低下を合併していることが多い。Hay⁶⁾によれば、骨破壊像は10例中2例にしか認められておらず、その割に眼症状、脳神経症状の発現率が高い事が診断の手がかりである。悪性腫瘍を疑って試験開放し、組織検査で診断されることが多いが、悪性腫瘍が否定されてもそれで安心せず、本疾患を念頭に入れなければならない。早期診断と罹患洞粘膜や骨の郭清と抗真菌剤の全身投与が不可欠であるが、現実には死後病理解剖で確定される事も多い。

4. 口腔・咽頭カンジダ症

診療所で経験することが多いのは口角炎、乳児の鵝口創、口腔粘膜の表在性限局型の *Candida* 症であり、全身の免疫能低下がなければポピドンヨードや抗真菌剤の局所塗布やうがいなどで容易に改善できる。

近年注意すべきなのはエイズ患者が呈する耳鼻咽喉疾患としての口腔、咽頭カンジダ症¹²⁾である。成人で病変の範囲が広範で下咽頭、食道入口部に及んだり、白色線

状塊が粘膜表在型でなく粘膜内に侵入して剥離しにくく汚い印象の場合は、その疑いを持って免疫能の評価を専門医に依頼することになっている。筆者の診療所ではまだエイズに遭遇した経験はないが、アルコール中毒症や悪性腫瘍による免疫能低下が背景となった症例を経験することがある。

5. 今後の耳鼻咽喉真菌症の展望

比較的新しい疾患概念として、真菌性アレルギー性副鼻腔炎¹³⁾やその周辺疾患に今後注目する必要がある。喘息など全身的なアレルギー素因がある副鼻腔炎で、にかわ状の粘稠性分泌物に好酸球が多く、Charcot Leyden結晶が認められる。このようなアレルギー性ムチンの中に真菌が証明される事が特異点で、粘膜上皮下の強い好酸球浸潤の病因も含めて真菌の関与が疑われている。好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎、難治性外耳道炎などの難治性アレルギー性疾患の原因として真菌の関与は今後も研究課題となろう。

耳鼻咽喉は気道と消化管の入口という解剖的な特異点を持っている。真菌症の成立には外耳道真菌症で述べた菌自体の特異性のほかに局所の分泌、湿潤、副鼻腔における中鼻道の鼻腔通気度の障害等の局所要因があり、免疫能低下や薬剤による日和見感染としての全身要因がある。耳鼻咽喉科医としての特有の技術を生かして局所の換気、排泄能の改善をはかると共に、免疫能の低下している患者にはムコール症や深在性カンジダ症など致死的真菌症の合併を招かないためにも、室内環境の改善¹⁵⁾による真菌数の減少など予防医学的視点も必要になってくるであろう。

文 献

- 1) 山下憲治：耳鼻咽喉科における真菌の諸問題。第57回日耳鼻総会別刷，1956。
- 2) 隆杉 明：*Candida Albicans*による口腔咽頭潰瘍の実験的研究。日耳鼻 **62**: 1098-1107, 1959。
- 3) 松田孝一：*Candida Albicans*による家兎の平衡障害の実験的研究。日耳鼻 **69**: 1262-1279, 1966。
- 4) 山田 昇：特に内耳及び中枢の病理組織学的研究。日耳鼻 **70**: 1286-1302, 1967。
- 5) 森本賢治：上顎洞に発症したムコール症の5例。耳鼻臨床 **82**: 1087-1094, 1989。
- 6) Hay RJ: Fungal infections of the ear, nose and throat. *In Principles and Practice of Clinical Mycology* (Kibbler CC ed), p.131-142, John Wiley & Sons, Chichester, 1996
- 7) 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。
- 8) 比留間政太郎：真菌症2001-カンジダ症。MB Derma **51**: 21-26, 2001。
- 9) 夜陣絳治：副鼻腔真菌症。日耳鼻専門医通信38号：8-10, 1994。
- 10) 菊地俊彦, 高野 潤, 馬場明子, 穉山直太郎, 小林俊光：上顎洞真菌症における内視鏡下鼻内副鼻腔手術。耳鼻 **48**: 28-33, 2002。
- 11) Gamba JL, Woodruff WW, Djang WT, Yeates AE: Craniofacial Mucormycosis-Assessment with CT. *Radiology* **160**: 207-212, 1986。
- 12) 杉田麟也：AIDS-口腔・咽頭の症状。日耳鼻専門医通信27号：10-11, 1991。
- 13) Bent JP III, Kuhn FA: Diagnosis of Fungal allergic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **111**: 580-588, 1994。
- 14) White TG, Bruns T, Lee S, Taylor J: Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. *In PCR Protocols*: 315-322, 1990。
- 15) 山本憲嗣, 松下泰三, 松永義孝, 田中洋一, 阿南貞雄, 吉田彦太郎, 下田智博：オゾンによるダニ除去効果。第44回アレルギー学会（口演），1994。

Mycosis in the Ear, Nose and Throat

Tetsuya Egami¹, Miwa Noguchi², Seiichi Ueda²

¹Egami ENT Clinic,

20-14 Nakazono-machi, Nagasaki 852-8155, Japan

²Department of Nutrition, Faculty of Nursing and Nutrition, Siebold University of Nagasaki,

1-1-1 Manabino, Nagayo-cho, Nishisonogi-gun, Nagasaki 851-2195, Japan

Recent trends of fungal infections of the ear, nose and throat were introduced from the viewpoint of otolaryngologic practice.

Aspergillus (A.) terreus was the most common pathogen of otomycosis followed by *A. niger* and *A. flavus*. Itraconazole showed the most effective antifungal function for these *A. species* by drug sensitivity test. Biological differences between clinical and soil-borne strains of *A. terreus* were evaluated. The clinical strains showed slower growth-rate on malt extract agar and different patterns of fingerprinting by Random Amplified Polymorphic DNA.

Aspergillosis is the most common fungal disease in the paranasal sinuses. Unilateral opacity of the maxillary sinus which contains flecks of calcification was specifically found by CT-study. Surgical removal of the fungus ball and establishment of a drainage route to the nasal passage by endoscopic sinus surgery are effective to manage aspergillomas in paranasal sinuses.

Although candidosis is a common and mild infection in the oral mucosa, underlying problems related to immunodeficiency syndrome must be evaluated.

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“医真菌学教育セミナー：眼科疾患、耳鼻科疾患としての真菌症”において発表されたものです。