

プラクティス
耳鼻咽喉科の臨床

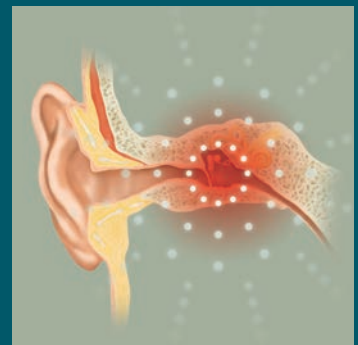
3

Clinical Practice of
the Ear, Nose and Throat

耳鼻咽喉科 薬物治療 ベッドサイドガイド

総編集●大森孝一 京都大学

専門編集●藤枝重治 福井大学



中山書店

プラクティス
耳鼻咽喉科の臨床

3

Clinical Practice of the Ear, Nose and Throat



耳鼻咽喉科 薬物治療 ベッドサイドガイド

総編集●大森孝一 京都大学

専門編集●藤枝重治 福井大学



中山書店

●総編集

大森孝一 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

●専門編集委員 (五十音順)

佐藤宏昭 岩手医科大学耳鼻咽喉科学

武田憲昭 徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学

中川尚志 九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学

丹生健一 神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学

春名真一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

藤枝重治 福井大学学術研究院医学系部門耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

【読者の方々へ】

本書に記載されている診断法・治療法については、出版時の最新の情報に基づいて正確を期するよう最善の努力が払われていますが、医学・医療の進歩からみて、その内容がすべて正確かつ完全であることを保証するものではありません。したがって読者ご自身の診療にそれらを応用される場合には、医薬品添付文書や機器の説明書など、常に最新の情報に当たり、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

シリーズ刊行にあたって

医療の進歩とともに、耳鼻咽喉科・頭頸部外科の診療範囲は拡大し、かつ専門分化してきています。実臨床に携わっている医師にとっては、標準的かつ最新の情報を得て診療にあたっていく必要があります。そこで、このたび、多忙をきわめ十分な時間がとれない最前線の医師に向けて、新シリーズ《プラクティス耳鼻咽喉科の臨床》を企画しました。本シリーズは、耳鼻咽喉科領域における近年の病態解明や新しい疾患概念、検査・診断技術、薬物治療、治療手技などの進歩を取り込み、最新ガイドラインのアップデートを踏まえるとともに、耳鼻咽喉科診療と関わる社会的状況を反映した“エビデンスとサイエンスに基づく臨床基準書”の刊行を意図しています。

このシリーズは耳鼻咽喉科の診療現場において特に必要度の高い7つのテーマで構成されています。検査、外来処置・外来手術、薬物治療、めまい、難聴・耳鳴、診療ガイドライン、新時代の耳鼻咽喉科診療です。スタンダードでありながらも新機軸を盛り込んだコンテンツとなっています。編集には耳鼻咽喉科学の発展を支え牽引されているエキスパートにご担当いただき、執筆には各領域の第一線で活躍されている臨床家をお願いしており、プラクティカルでありながら耳鼻咽喉科臨床の未来につながる書籍シリーズを目指しています。

内容は臨床に直ぐに役立つような実践的なものとし、最新の診療技術や最近の疾患研究などの話題もコラムやトピックスの形で盛り込みました。記載にあたっては視覚的に理解しやすいように、臨床写真、検査所見、イラストやフローチャートを多用するとともに、病診連携も視野に入れ、適宜、実地診療に役立つ資料を加えています。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより耳鼻咽喉科も様々な影響を受けていますが、耳鼻咽喉科医療の本質は変わりません。本シリーズが、耳鼻咽喉科の日常臨床を支える知識と技術を提供することで、最前線で活躍する耳鼻咽喉科専門医や、専門医を目指す若い医師の診療を具体的に支援できれば、この上ない喜びです。シリーズ編集者を代表して執筆者にお礼を申し上げるとともに、皆様に本書をご活用いただければ幸いです。

2022年4月

京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
総編集 大森孝一

序文

新シリーズ《プラクティス耳鼻咽喉科の臨床》は、一般的な治療法に最新の耳鼻咽喉科治療を加え、最前線で耳鼻咽喉科診療にあたられている先生方が、すぐに使えかつ役立つ優れた内容を掲載したいと企画されました。第3巻『耳鼻咽喉科 薬物治療ベッドサイドガイド』では、一般的にまず行う処方もしくは点滴を取り上げ、それでうまくいかない時は、次なるステップをと段階的に紹介されています。

薬物療法は、現在の耳鼻咽喉科治療において治療の根幹をなします。最初の処方が適切で治癒に向かえばよいですが、思ったような効果が得られないことも度々あります。そのためのために、効果がない場合の説明は必須であり、患者に安心していただける説明の仕方も医師の技量に含まれます。最近薬を含めた過剰な生体反応、すなわちアレルギーの概念も浸透し、薬物アレルギーは患者・医師にとって恐怖となっています。また複数の内服薬による相乗効果で様々な有害事象が起こりうることもわかっています。薬物アレルギーの既往について、さらに現在の内服している薬について情報を得ることは問診上当然のことですが、処方しようとする薬で起こりうる薬物アレルギーの頻度、併用薬禁忌の情報を獲得することは、簡単そうで意外に難しいものです。本ベッドサイドガイドでは、注意すべきそれらの知識をも習得できるように執筆者にお願いしました。

執筆者は、その疾患・領域の第一人者をお願いしていますが、できる限り最近売り出し中の新進気鋭の先生にお願いしました。また疾患よりも抗菌薬とか、ステロイド、抗がん薬といった処方薬別コンテンツにし、それらの薬の使用頻度が多い疾患への対応を順に記載していただきました。Topic, Advice, Pitfallにおいては、コツであるとか、現状であるとか、聞きたいこと、不思議に思っていたことをテーマにしたつもりです。実際例は、すぐに処方できるように記載していただきました。

最新の治療としては、生物製剤である抗体薬が注目を集めています。標的分子に焦点をあて治療する抗体薬、がん治療、鼻茸を有する慢性鼻副鼻腔炎治療、アレルギー性鼻炎に対して保険適応が認められています。今後さらに多様な抗体薬が出てくると思われます。特に頭頸部癌に対する分子標的薬および抗体薬は、がん遺伝子パネルでの情報を基に、希少癌に対する治療選択として、導入されていくと思われます。一方で、20年間以上も新薬がでないジャンルもあります。それでもどのような機序でその薬の効果が得られるのか、最も効果的な使用法も証明されようとしています。なかなか奥深い薬物療法を勉強するという意味でも、この本を利用していただきたいと思います。

2022年12月

福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
専門編集 藤枝重治

目次

1 薬物の適応と選び方	成田憲彦	2
Advice 効率的な医薬品集の使い方	渡邊 毅	9
2 薬物の有害事象とその対策	野島知人, 野中 学	11
3 抗菌薬		
適切な抗菌薬の使い方	酒巻一平	19
耳鼻咽喉科疾患の細菌感染の動向	河野正充, 保富宗城	21
耳鼻咽喉科疾患の実際例—成人—	杉田 玄	26
耳鼻咽喉科疾患の実際例—乳幼児—	伊藤真人	34
耳鼻咽喉科疾患の実際例—妊婦—	玉村千代	36
Topics 耳鼻咽喉科領域における 2010 年以降の薬剤耐性菌の動向	中川一路	39
Advice 薬剤耐性対策アクションプラン	大野茜子, 大曲貴夫	46
Pitfall クリンダマイシンの効果的な使い方	林 達哉	51
Pitfall マクロライド少量長期療法	中丸裕爾	53
Pitfall カルボシステインの有効性	神前英明	56
4 抗ウイルス薬		
抗ウイルス薬の使い方	羽藤直人	58
耳鼻咽喉科疾患の実際例		63
Topics コロナウイルスワクチンと治療薬	酒巻一平	64
Advice 顔面神経麻痺にステロイドと抗ウイルス薬の併用が最も有効なのか	山田武千代	68
Advice ヒトパピローマウイルスに対するワクチンと治療薬	室野重之	71
5 抗真菌薬		
現在使用されている抗真菌薬	鈴木祐輔	75
耳鼻咽喉科疾患の実際例		77
6 ステロイド		
ステロイドの使い方	杉本寿史	81

耳鼻咽喉科疾患の実際例①	吉田尚弘	87
耳鼻咽喉科疾患の実際例②	鈴木正宣	93
Pitfall 嗄声に対するステロイドの使い方	中村一博	100

7 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

現在頻用されている NSAIDs の種類と使い方	笹野恭之, 小森 学	101
耳鼻咽喉科疾患の実際例	杉山健二郎, 工 穰	107
Advice NSAIDs-exacerbated respiratory disease (N-ERS) 患者の対応	松脇由典	112
Advice プレガバリン (リリカ®) の有効な使用法	西村信一	114

8 抗がん薬

頭頸部癌で利用できる抗がん薬	四宮弘隆	117
頭頸部扁平上皮癌に対する抗がん薬使用の実際	安松隆治	124
有害事象の早期発見と対策	田村真吾, 中島寅彦	130
Advice 甲状腺癌に対する抗がん治療	武本憲彦	138
Advice 唾液腺癌に対する抗がん治療	多田雄一郎	145
Topics がん遺伝子パネル検査による抗がん治療	安藤瑞生	151
Topics がんに対するサポート治療	廣野靖夫	156

9 漢方薬

漢方薬の選び方と使い方, 有害事象	小川恵子	161
耳鼻咽喉科疾患の実際例①	五島史行	167
耳鼻咽喉科疾患の実際例②	高畑淳子	171
耳鼻咽喉科疾患の実際例③	志賀英明	177
Topics 漢方薬のどの成分がどのように効くのか	高林哲司	181
Advice 漢方薬を飲ませるコツは	今中政支	184
Advice 女性に処方する漢方薬	安村佐都紀	186

10 抗ヒスタミン薬とアレルギー薬

実際の使い方, 薬物相互作用	岡野光博, 金井健吾, 岡 愛子	189
Topics 効果がないときは増量か変更か	後藤 穰	197
Advice 小児に使うアレルギー薬	増田佐和子	201
Advice 妊婦への使い方	尾野里奈	204
Advice 抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用は有効か	意元義政	207

Topics	血管性浮腫に対する薬物療法	加藤幸宣	209
---------------	---------------	------	-----

11 舌下免疫療法

実際例と治療効果, 有害事象	阪本浩一	211
----------------	------	-----

12 抗めまい薬

耳鼻咽喉科疾患の実際例	北原 紘	217
-------------	------	-----

Topics	7%炭酸水素ナトリウム注射液 (メイロン®) の作用機序	武田憲昭	220
---------------	------------------------------	------	-----

Advice	イソソルビドとの併用療法	車 哲成	222
---------------	--------------	------	-----

Topics	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物は有効か	武田憲昭	225
---------------	------------------------	------	-----

13 抗不安薬

種類と特徴, 作用機序	久保和彦	226
-------------	------	-----

耳鼻咽喉科疾患での実際例		231
--------------	--	-----

14 抗うつ薬

種類と特徴, 作用機序	堀井 新	233
-------------	------	-----

耳鼻咽喉科での実際例		238
------------	--	-----

15 睡眠薬

種類と特徴	中山明峰	239
-------	------	-----

16 ビタミン薬

種類と特徴	細谷 誠	244
-------	------	-----

耳鼻咽喉科疾患での実際例		247
--------------	--	-----

17 止血薬

種類と特徴	熊井琢美	248
-------	------	-----

耳鼻咽喉科疾患での実際例		250
--------------	--	-----

18 抗血小板薬・抗凝固薬

作用機序と種類	玉 直人	252
---------	------	-----

19 副交感神経刺激薬

種類	高野賢一	258
----	------	-----

耳鼻咽喉科疾患での実際例	259
--------------	-----

20 甲状腺・副甲状腺薬, カルシウム薬

種類と使用法	鈴木基之 260
--------	----------

21 プロトンポンプ阻害薬

種類と耳鼻咽喉科疾患での使用例	上羽瑠美 263
-----------------	----------

22 胃薬

種類	丸尾貴志 267
耳鼻咽喉科疾患での実際例	269
Advice ポラプレジック (プロマック®) と味覚障害	任 智美 276

23 抗体薬

対アレルギー疾患	藤枝重治 278
対頭頸部癌	柊 陽平, 高橋秀聡, 佐野大佑, 折館伸彦 285

24 局所療法

点耳薬	白馬伸洋 291
点鼻薬	近藤健二 294
Advice アレルギー性鼻炎に最も有効なのは鼻噴霧用ステロイドか?	寺田哲也 298
Pitfall 市販の点鼻薬は安全か?	近藤健二 300
口腔用薬・外用薬	花澤豊行 301
Advice ボツリヌス毒素	兵頭政光, 松本宗一 305
Advice 鼓膜穿孔治療薬—トラフェルミン製剤 (リティンパ®)	金丸真一 308

25 軟膏・クリーム

耳・鼻用軟膏・クリームの種類	阿部俊彦, 平海晴一 313
実臨床における適応	316

索引	319
----	-----

sitis with nasal polyp : CRSwNP) において国際治験が行われ、デュピルマブ (dupilumab; デュピクセント[®]) が使用できる¹⁾。また、日本においてメポリズマブ (mepolizumab; ヌーカラ[®]) とベンラリズマブ (benralizumab; ファセンラ[®]) が鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎患者を対象に国際治験が行われている (2021 年現在)。

通常の薬剤を組み合わせで治療しても制御できない重症・最重症スギ花粉症に対しては、オマリズマブ (omalizumab; ゴレア[®]) が使用できる²⁾。

抗体薬の作用機序

1. デュピルマブ (抗 IL-4 受容体 α 鎖抗体)

鼻粘膜上皮が、細菌、ウイルス、アレルゲンなどで刺激を受けると TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-33 を放出する。TSLP は Th2 細胞を刺激して、Type 2 サイトカインである IL-4, IL-13, IL-5 を産生し放出する。同様に鼻粘膜上皮からの TSLP と IL-33 が ILC2 (innate lymphoid cells 2) を刺激して、IL-4, IL-13 そして IL-5 を産生する (図 2)。

IL-4 と IL-13 は、T 細胞からの Type 2 サイトカインの産生を誘導する、B 細胞には IgE へのクラススイッチを誘導し、IgE を産生させる、また、肥満細胞・好酸球を活性化させるとともに、

平滑筋を増殖させる、ペリオスチンを介して細胞外マトリックスを沈着させる杯細胞の過形成を誘導し粘液産生を亢進させる、バリア機能を低下させる、上皮細胞からの上皮系サイトカイン産生を増強するなどである。また鼻茸においては、凝固系を亢進させ、線溶系を抑制する (図 3)³⁾。デュピルマブは IL-4 受容体 α 鎖に結合して、IL-4 と IL-13 の作用を阻害する (図 4)¹⁾。

2. オマリズマブ (抗 IgE 抗体)

血清中の遊離 IgE の定常領域にある C ϵ 3 部位に結合し、肥満細胞、好塩基球等の表面に発現している高親和性 IgE 受容体と IgE との結合を阻害することにより、肥満細胞、好塩基球などの活



Column

デュピルマブは、好酸球性鼻副鼻腔炎に使用できるのか？

デュピルマブは、あくまでも左右のポリープスコア (NPS) 5 以上が適応である。好酸球性鼻副鼻腔炎の縛りはない。JESREC スコアが 11 点以上、CT 上篩骨洞有意の陰影、気管支喘息の合併があり、分類上重症であっても NPS が 5 点未満であれば、デュピルマブは使用できない。日本において NPS 5 以上の症例は、80% の症例が好酸球性鼻副鼻腔炎、20% は非好酸球性鼻副鼻腔炎であった⁸⁾。

表 1 耳鼻咽喉科と関連ある抗体薬

抗体薬	商品名	作用	耳鼻咽喉科疾患	呼吸器疾患の保険適用
デュピルマブ (dupilumab)	デュピクセント [®]	抗 IL-4 受容体 (IL-4R) α 鎖抗体	鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎 (保険適応)	難治性喘息, 好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症
メポリズマブ (mepolizumab)	ヌーカラ [®]	抗 IL-5 抗体	鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎 (治験中)	難治性喘息
ベンラリズマブ (benralizumab)	ファセンラ [®]	抗 IL-5 受容体抗体	鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎 (治験中)	難治性喘息
オマリズマブ (omalizumab)	ゴレア [®]	抗 IgE 抗体	重症・最重症スギ花粉症 (保険適応)	難治性喘息
テゼペルマブ (tezepelumab)		抗 TSLP 抗体	鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎 (治験開始計画中)	難治性喘息 (治験中)

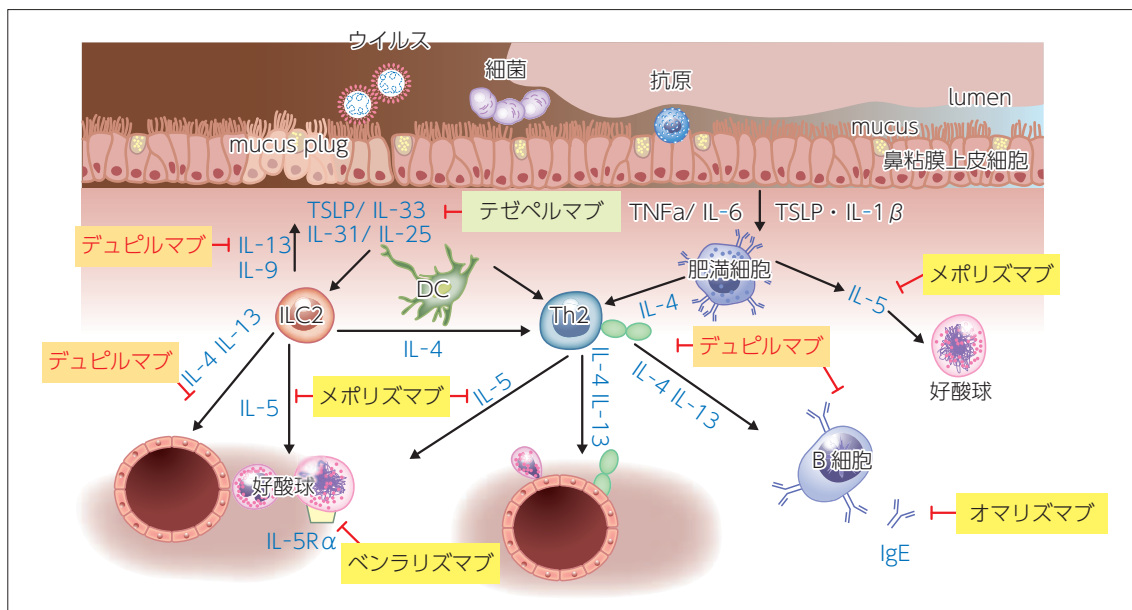


図2 鼻副鼻腔疾患に対する抗体薬の作用部位

(Matsunaga K, et al. Allergol Int 2020 ; 69 : 187-96³⁾ を参考に作成)

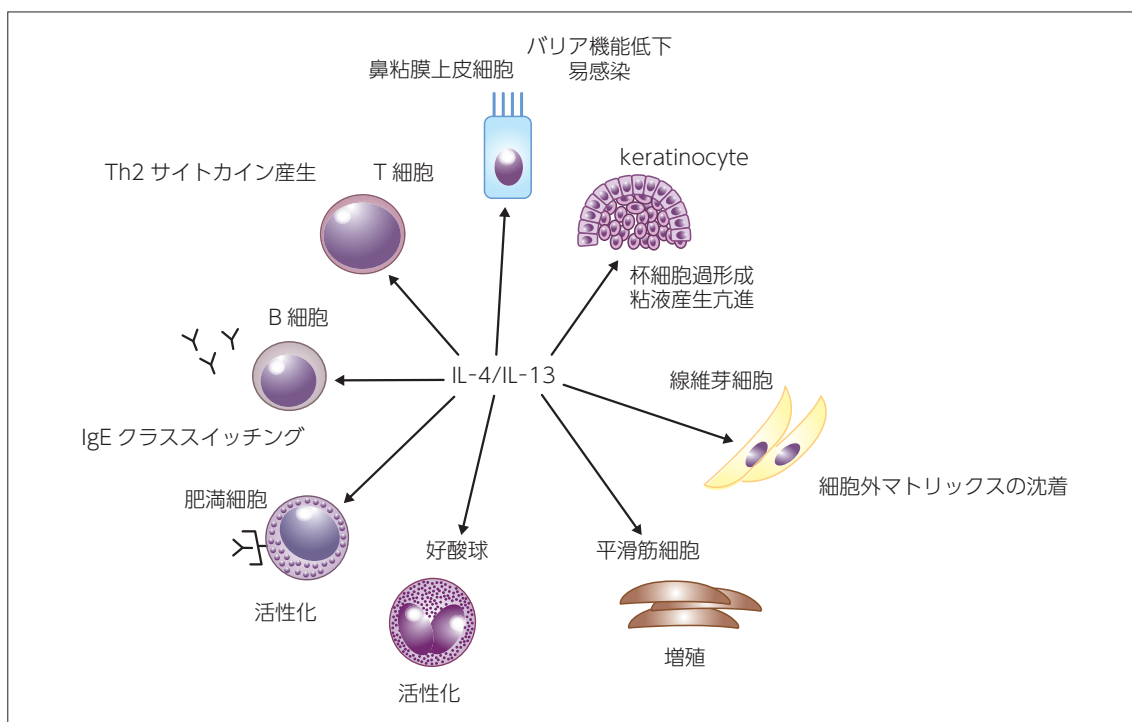


図3 鼻粘膜における IL-4 と IL-13 の作用

(Matsunaga K, et al. Allergol Int 2020 ; 69 : 187-96³⁾ より)

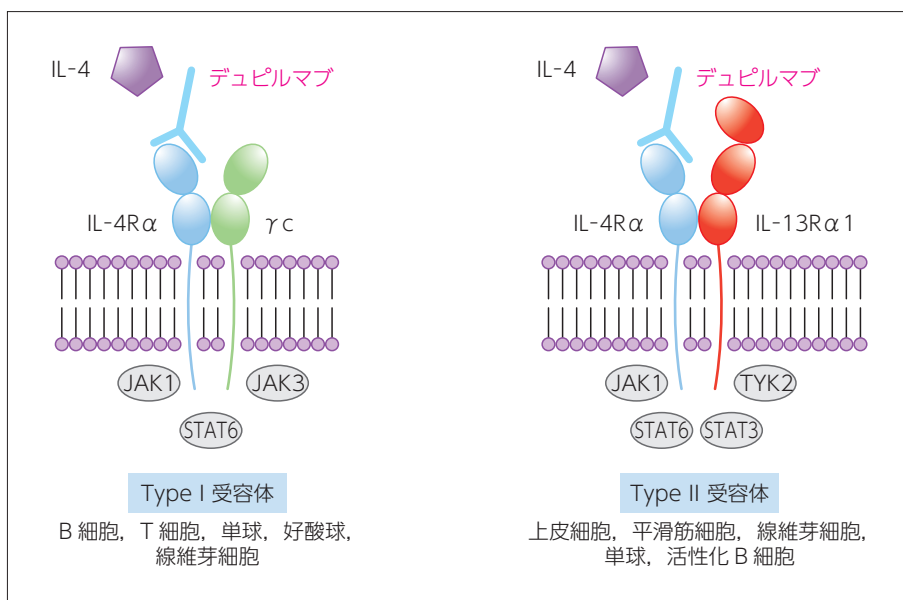


図 4 IL-4 受容体 α 鎖に結合するデュピルマブ
IL-4 と IL-13 の細胞内シグナルを抑制する。

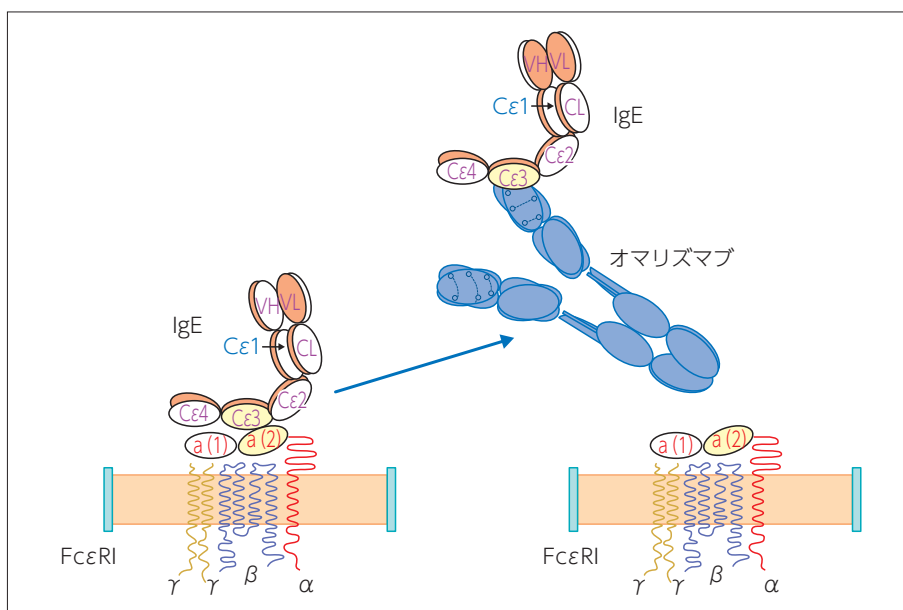


図 5 血清中の遊離 IgE に結合する抗 IgE 抗体（ゾレア[®]）
IgE が肥満細胞などの IgE 受容体への結合を阻害し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターの放出を抑制する。

性を調節し、アレルギー反応を抑制する（図 5）²⁾。

3. メポリズマブ（抗 IL-5 抗体）⁴⁾、ベンラリスマブ（抗 IL-5 受容体抗体）⁵⁾

Th2 細胞, ILC2, 肥満細胞から放出された IL-5 は好酸球を鼻粘膜固有層に遊走をさせると

ともに、好酸球を活性化させる⁶⁾。メボリズマブは IL-5 に直接結合して、IL-5 の作用を阻害する。また、ベンラリズマブは好酸球の IL-5 受容体に結合して、IL-5 の作用を競合的に阻害する。両者ともに難治性喘息では使用されている。



Column

オマリズマブ処方の注意点

①鼻アレルギー診療ガイドラインで、前年の花粉症症状が「重症もしくは最重症」であることを確認する。スギ特異的 IgE がスコア 3 以上を確認する。

②まず今年、抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイドで 1 週間以上治療する。

③依然として症状が「重症もしくは最重症」であることを確認する。

④血清中総 IgE を測定する。

⑤総 IgE 値と体重から投与量を算出し、必ず抗ヒスタミン薬を服用しながら、オマリズマブ皮下注射を開始する。

抗体薬の適応と施設基準

抗体薬には、厚生労働省から「最適使用推進ガイドライン」が出されており、それに基づいた適正な使用が求められる。

1. デュピルマブ⁷⁾

a. 対象者

既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎患者。ただし、両側のポリープスコア（nasal polyp score : NPS）の合計が、5 以上の場合に使用できる（Tips 参照）。

b. 用法および用量

通常、成人にはデュピルマブとして 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。症状安定後には、1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

c. 施設基準

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、デュピルマブについての十分な知識を有する、4 年以上の耳鼻咽喉科診



Tips

鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎とは

デュピルマブの適応は、鼻茸のある慢性鼻副鼻腔炎であるが、どのような鼻茸でもよいわけではない。左右のポリープスコア（NPS）の合計が、5 以上の場合に保険適用となる。NPS は、これまでおよび現在進行中の国際試験で図に示すように定義されている。

NPS=1：ポリープが中鼻甲介の下端を超えないもの。

NPS=2：ポリープが中鼻甲介の下端を超えているもの。

NPS=3：ポリープの下端が鼻腔底には到達していないが下鼻甲介の下端まで到達している、もしくは中鼻甲介の内側（嗅裂・上鼻道）からのポリープと中鼻道外側（中鼻道）からのポリープがともに中鼻甲介の下端を超えているもの。

NPS=4：ポリープの下端が鼻腔底部に到達している、もしくは下鼻甲介の下端を超えているもの。

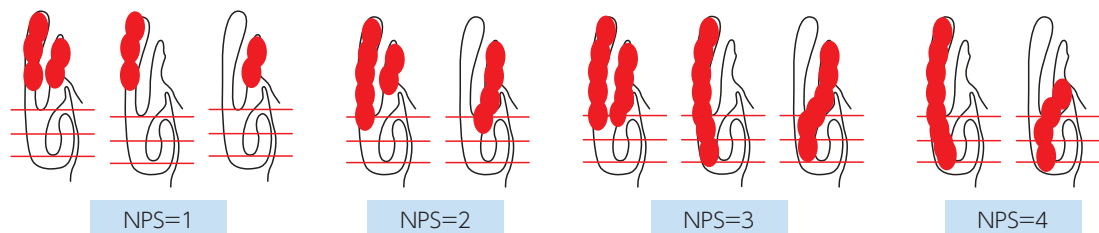


図 ポリープスコアの定義

療の臨床研修を経験した医師が当該診療科のデュピルマブに関する治療の責任者として配置されていること。

2. オマリズマブ⁸⁾

a. 対象者

既存治療で効果不十分な重症または最重症のスギ花粉症（スギ季節性アレルギー性鼻炎）患者に限る。スギ特異的 IgE 陽性（ImmunoCAP[®]：スコア 3 以上）を必ず確認する必要がある。

過去にスギ花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、医療機関において鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、鼻噴霧用ステロイドおよびケミカルメディエーター受容体拮抗薬による治療を受けたものの、コントロール不十分な鼻症状（くしゃみ・鼻汁・鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち 1 つ以上の症状について、鼻アレルギー診療ガイドラインに基づく程度が 3+ 以上であること）が 1 週間以上持続したことが診療録、問診などで確認できる必要がある。

b. 用法および用量

通常、成人および 12 歳以上の小児にはオマリズマブとして 1 回 75～600 mg を 2 または 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量ならびに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度および体重に基づき、投与量換算表により設定する。

c. 施設基準

スギ季節性アレルギー性鼻炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：鼻アレルギー診療ガイドライン）を熟知し、オマリズマブについての十分な知識を有し、スギ季節性アレルギー性鼻炎の診断および治療に精通するとともに、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を経験した医師が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていることが必要である。

3. デュピルマブ、オマリズマブともに

喘息などを合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に投与する場合に、当該アレルギー性疾

患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導および支援を受ける体制が整っていること、アナフィラキシーなどの添付文書に記載された有害事象に対して、当該施設または近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、有害事象の診断や対応に関して指導および支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていることが使用に際して求められる。

デュピクセント[®] 使用例

症例 1：50 歳男性。

主訴①：嗅覚障害（30 歳頃から）。

主訴②：粘稠な鼻汁、鼻閉。

経過：プレドニン[®] を内服すると嗅覚が戻り、鼻閉が改善される。中止すると元に戻る。

手術歴：両側内視鏡下鼻内副鼻腔手術（35 歳と 45 歳）。

合併症：気管支喘息（40 歳頃から）、鎮痛薬内服で喘息発作あり（43 歳）。

所見：両側鼻茸あり（NPS：右 3、左 3）（図 6）。副鼻腔 CT にて両側篩骨洞優位の陰影を認める（図 7）。末梢好酸球率 7.5%。JESREC スコア 15 点、JESREC 分類：重症。

治療：デュピクセント[®] 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与すると 8 週目には鼻茸は消失し、嗅覚が改善した。24 週目から 4 週間隔に変更し、継続している。

ゾレア[®] 使用例

症例 2：30 歳女性。

主訴：くしゃみ・鼻汁・鼻閉。

経過：高校生時からスギ花粉飛散期に症状あり。本年 2 月に入り症状出現。抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイドにて症状が軽快しない。くしゃみ 20 回以上/日、鼻かみ回数 20 回以上/日、鼻閉で一日中口呼吸している。

検査：スギ特異的 IgE Immuno CAP[®] スコア 6、血清中総 IgE 320 IU/mL、体重 52 kg。