

口腔カンジダ症 薬物療法の指針

—治療とケアに役立つ基礎と臨床—

日本歯科薬物療法学会
口腔カンジダ症薬物療法ガイドライン制定委員会
編

序



舌が痛い，ピリピリする．口角が切れて痛い．歯科治療中の際にそのようなことを訴える患者さんはいませんか．口腔乾燥，舌の疼痛から食事量が減っている，含嗽剤を使っているが良くならない，苦味も出てきたそのような入居者の対応に困っていませんか．

本書は，一般社団法人 日本歯科薬物療法学会会員から「舌炎，口腔粘膜炎，口腔カンジダ症について，診断から治療までわかりやすい本が欲しい」という声に応えるため，学会として口腔カンジダ症薬物療法治療指針作成委員会を組織し検討し，診断から治療まで一冊で理解できることを目的として編集しました．歯科外来診療において可能な検査法，診断法を網羅し，チェアサイドで診断治療の手がかりとなる本を目指しました．抗真菌薬は多くの薬剤との相互作用があります．主なものは薬物代謝酵素 CYP にありますが，近年では腸管，尿細管などの P- 糖たんぱく質を介した相互作用機序も明らかになっています．それらについても主な併用注意薬を含めて理解しやすいようにいたしました．

類書のない本を目指そうとした委員会一同の編集はいかがでしょうか．末永く御愛読いただければと思っております．

ご協力いただいた執筆者およびご教示いただいた先生方に感謝申し上げます．

2016 年 2 月

一般社団法人 日本歯科薬物療法学会

理事長 金子明寛

口腔カンジダの基礎

1. カンジダとは

1) 真菌とヒトとのかわり

カンジダは真菌に属する微生物である。真菌は現在、特定されているものだけでも約7万種以上あり、未知のものを含めると、150万種以上にも及ぶと推定される非常に大きな微生物群である¹⁾。真菌の大部分は自然環境に広く分布し、自然界における有機物分解生物として、生態系を正常に保つ微生物としてなくてはならない。また、ヒトにかかわる真菌はごく限られた種類であるが、古くからヒトは真菌の持つ発酵力を利用して、さまざまな飲食物を作ってきた。現在では真菌の遺伝子組換え体を使用し、多くの医薬品が製造されている。このようにヒトに有益な存在である一方、病原性を持ち、動植物に感染症を起こすものも少なからず存在する。カンジダはヒトに常在し、かつ日和見感染症の原因となることが知られ、古くはヒポクラテスの時代から、口腔カンジダ感染症は**鵝口瘡 (Thrush)**として認識されていた。

2) カンジダの発育形態

真菌はその栄養型（栄養を摂取し発育中の状態）から、**菌糸形**と**酵母形**の2つに大別されるが、生息環境の状態により、菌糸形・酵母形のどちらか、あるいは両者が混在した状態で発育する〔*Candida glabrata* (*C. glabrata*) だけが例外で、どのような条件でも菌糸形にはならない〕。2つの発育形態をとるものを二形性真菌とよび、真菌全体ではきわめて少数であるが、病原性のある真菌はしばしば二形性発育を示す。カンジダのなかでは *Candida albicans* (*C. albicans*) が二形性発育をすることが良く知られており、状況により発育形式を変換する性質が重要な病原因子でもある²⁾ (**図 1-1**, **表 1-1**)。

3) 細胞壁の構造

真菌は細菌と同様に細胞壁を持つが、細菌の細胞壁とは異なり、キチンとグルカンが細胞壁の骨格となる。さらに *C. albicans* の細胞壁表層の糖タンパク質は、生体の成分に強力に接着する接着因子 (**表 1-1**: *C. albicans* の病原因子①) としての機能があり、これも本真菌の病原因子として重要な役割を果たしている。

近年、カンジダのマナンタンパクがバイオフィーム形成と関連することが明らかに

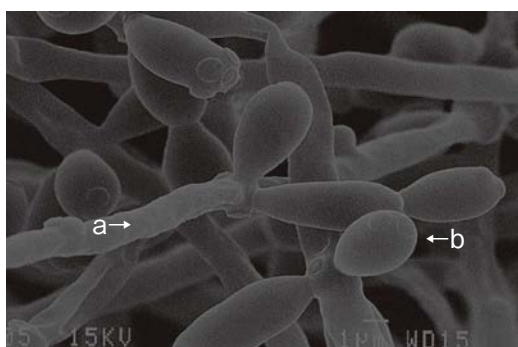


図 1-1 *C. albicans* の二形性発育
a: 菌糸形 b: 酵母形

表 1-1 *C. albicans* の病原因子

- | |
|----------------------------|
| ① 細胞表層の糖タンパク (接着因子) |
| ・マンナンタンパク接着因子 |
| ・フィブリノーゲン結合タンパク |
| ・補体結合タンパク |
| ・フィブロネクチン・ラミニンレセプター |
| ② 二形性: 状況により菌糸形・酵母形にスイッチする |
| ③ 分泌型プロテアーゼ |
| ・分泌型アスパラギン酸プロテアーゼ |
| ④ ホスホリパーゼ |
| ・ホスホリパーゼ A, B |

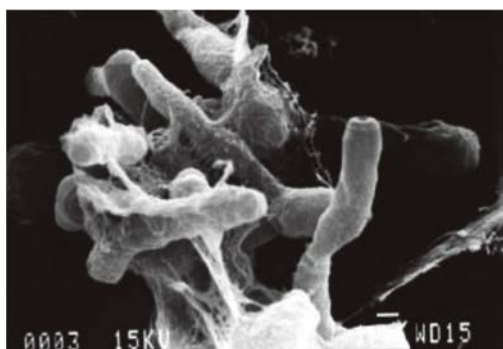


図 1-2 *C. albicans* によるバイオフィルム形成
菌体 (菌糸, 酵母) の間に観察される無構造の物質が *C. albicans* が産生した菌体外マトリックス

され、バイオフィルム (デンタルプラーク) の成熟過程ではカンジダの役割が重要であるとの報告もある³⁾。図 1-2 は *C. albicans* の *in Vitro* でのバイオフィルム形成能を確認した電子顕微鏡写真である。

4) カンジダの病原因子と常在性

(1) カンジダの病原因子

一般的に微生物の病原因子として、ヒト (宿主) への付着・侵入に関係する因子、酵素や毒素による傷害因子、宿主の防御反応からの回避に関係する因子などがあげられる。後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者でカンジダ症が多発することから、日和見感染病原体として注目を集めるようになった *C. albicans* でも同様に、宿主への付着因子、傷害作用をもつ複数の酵素などが重要な病原因子である (表 1-1: *C. albicans* の病原因子 ③, ④)。また、前述した *C. albicans* のバイオフィルム形成能を病原因子として最重要なものとする報告もある⁴⁾。バイオフィルム状態になった微生物は抗菌薬や宿主の防御機構から逃れ、治療に強い抵抗性を示す。真菌のバイオフィルムも抗真菌薬に抵抗する性質があることが示されている⁵⁾。

(2) カンジダの常在性

カンジダは常在性真菌の代表として、正常なヒトの皮膚、口腔、消化器、膣などから分離される⁶⁾。年齢が上昇するにつれカンジダ保有率が上昇すること、また、易感染宿

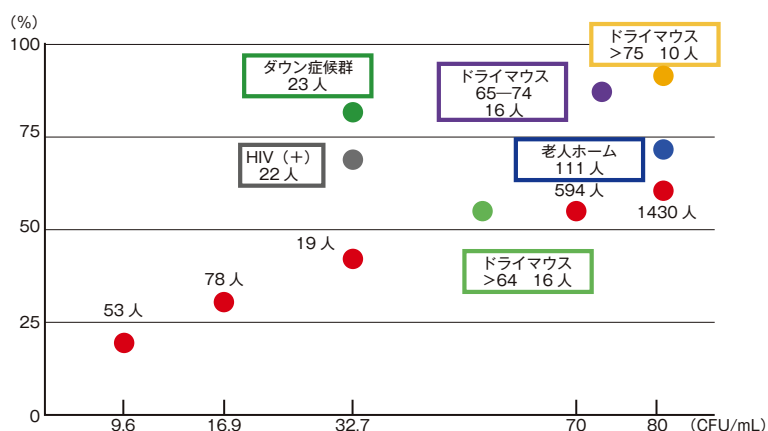


図 1-3 口腔カンジダ保菌率の疫学調査⁷⁾
(平成 10 年 6 月～平成 15 年 5 月)

主で保有率が上昇すること⁷⁾ (図 1-3) から、日和見感染病原体としての重要性が高まってきた。また、図 1-3 から明らかなように、カンジダを増加させる因子として唾液の分泌量の減少があり^{8, 9)}、全身的に健康な宿主でも唾液の分泌量が減少すると保有率は著しく上昇する⁶⁾。

また、近年、易感染宿主のカテーテルなどの医療器具を挿入する機会が増加するとともに、広域抗菌薬の使用も増加しているため、カンジダ症の増加に拍車がかかり、大きな問題となっている¹⁰⁾。

2. 口腔カンジダ症とは

1) 口腔カンジダ症の歴史

C. albicans に代表される病原性のカンジダ属は、しばしば口腔咽頭粘膜に表在性のカンジダ症を引き起こす。鵝口瘡として初めて認識された口腔カンジダ症は古くヒポクラテスの時代に遡るが、カンジダ症が注目され始めたのは 1940 年代以降で、この時期は抗菌薬が積極的に感染症治療に使用され始めた年代と一致している。これは、カンジダ症は宿主と常在微生物叢の均衡関係が崩れたときに発症する代表的な日和見感染症であることを示している。この宿主と常在微生物叢の均衡関係の崩壊は、抗菌薬の使用が正常な常在微生物叢を攪乱する菌交代現象や、さまざまな状況で宿主が易感染状態に陥ったときに起こる (表 1-2)。1990 年代に入ってから、典型的な易感染宿主である AIDS 患者にカンジダ症が高頻度にみられることから、再度注目を集めた。AIDS 患者では口腔だけではなく、咽頭粘膜や食道粘膜まで及び、広範囲に発赤、腫脹、びらん、潰瘍を認め、著しい疼痛を伴う。

2. 診断法

口腔カンジダの診断法には視診、培養検査法、顕微鏡検査法（染色）、血清学的検査法、蛍光染色法などがある。ここでは口腔カンジダの標準的な検査法について概説する。

1) 視診

白苔形式を特徴とする偽膜性口腔カンジダ症では視診が容易である。しかし、紅斑性（萎縮性）カンジダ症（図 2-6）では周囲粘膜との色調の変化に注意し、十分な観察をする必要がある。紅斑性（萎縮性）カンジダ症を確実に診断するためには、苦みや灼熱感を訴えることが多いので症状の聴取や、抗菌薬や副腎皮質ホルモン剤の長期服用についての病歴聴取が重要である¹⁻⁷⁾。

2) 培養検査法

患部のぬぐい液や落屑を選択培地（CHROMager Candida：日本 B & D）上に接種培養して集落の形成と色調で菌種を同定する（図 2-7）。培養には 24 時間以上を要するので即時診断はできないが属種の同定が可能である。また、カンジダは口腔常在真菌とされているので検出されたからといって病変と関連する根拠にはならない^{8, 9)}。確定診断には病変部からカンジダの仮性菌糸を検出する必要がある⁸⁻¹⁰⁾。しかし、一般的には、症状が存在し病変部からの検出菌数が多ければ起因菌として差し支えないとされている²⁻¹⁰⁾。1つの集落の形成には 1,000 個以上の菌数が必要とされているので、集落形成が認められたときは患部には相当数のカンジダが存在することになる²⁻⁸⁾。

3) 顕微鏡検査法（染色）

迅速に確定診断するためには病変のぬぐい液や落屑を、グラム染色、PAS 染色、グロコット染色あるいはギムザ染色（Cyto Quick：武藤化学）する。菌糸あるいは仮性菌糸が認められれば口腔カンジダ症と診断できる¹⁻¹⁰⁾。



図 2-6 紅斑性（萎縮性）カンジダ症
72 歳女性。口腔の灼熱感を主訴に来院した。舌背は平滑で中央やや右に紅斑が認められた。*C. albicans* が検出された。



図 2-7 患部ぬぐい液の CHROMager Candida 培地上での培養結果
緑色：*C. albicans*、ピンク色：*C. glabrata*、青色：*C. tropicalis* のコロニーを形成している。

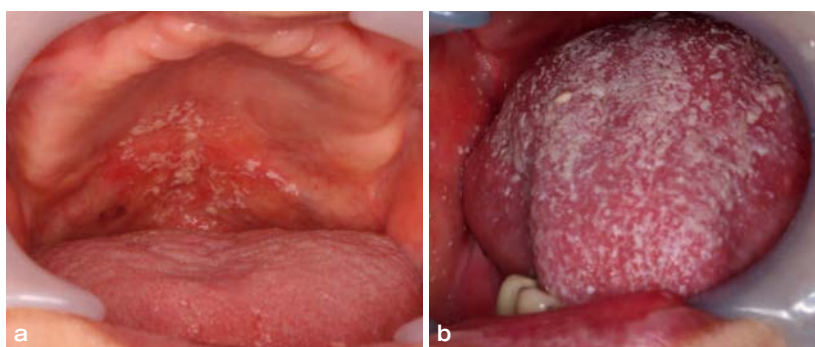


図 3-1 副腎皮質ホルモンによる偽膜性カンジダ症

79 歳女性。喘息の既往があり副腎皮質ホルモン吸入を毎日施行していた。

a：副腎皮質ホルモンを増量すると、偽膜性カンジダ症（軟口蓋に局限した小白苔と周囲粘膜に散在性の発赤）の再燃を繰り返した。

b：喘息の悪化で副腎皮質ホルモンの内服療法に代わった際、偽膜性カンジダ症が増悪。口腔内全体に著しい白苔の沈着を認めた。



図 3-2 紅斑性（萎縮性）カンジダ症における平滑舌（a）とミコナゾール使用後の舌所見（b）

a：67 歳女性。舌の摂食時痛を訴えていた。舌乳頭の萎縮・発赤と舌表面の乾燥、右の口角炎を認めた。

b：ミコナゾール・ゲル剤を塗布したところ、舌乳頭の再生と舌表面の湿潤が認められ、自覚症状も消退した。

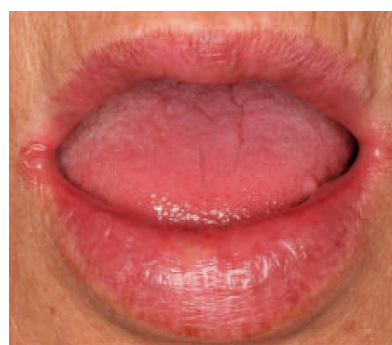


図 3-3 カンジダ性の口角炎

65 歳女性。口角の痛みを自覚し副腎皮質ホルモンを長期に塗布していた。両側口角部にびらんを認めた。

びらん性病変として認められることが多いが、片側性の場合もある（**図 3-3**）。難治性や再発を繰り返す口角炎はカンジダ症を疑う。

4) 義歯性口腔カンジダ症

①カンジダは義歯の材料であるアクリルレジンに付着しやすく、一般細菌とともにバイオフィルムを形成し義歯床の粘膜面に強固に付着する。また、義歯床粘膜面に傷ができると亀裂や小窩に沿って深部に入り込む特徴がある。このため「義歯はカンジダのリザーバー」とされる¹⁾。

②義歯装着時には刺激が粘膜面に伝わらないため、自覚症状に乏しく、軽度の痛み（灼熱感やヒリヒリ）や違和感程度の場合が多い。また、咬合痛や接触痛は義歯不適合が原因の場合よりも軽度の場合が多い。義歯床下粘膜に一致した粘膜の発赤が特徴で、自覚症状がなくても同部や義歯床粘膜面からは多くのカンジダが検出される（**図 3-4**）。

③ Newton 分類²⁾（義歯性口内炎の分類）：I 型は口蓋粘膜の一部の発赤、II 型は広範