原 著

舌痛症における *Candida albicans* の関与と抗真菌剤療法の有用性

河 野 敬 子 河 野 憲 司 柳 澤 繁 孝

抄録：舌痛症における *Candida albicans* の関与を調べるため、疼痛部位からの swab culture 及び germ tube test により *C. albicans* の検出を行い、真菌陽性症例に対して抗真菌剤療法を施行した。対象は男性 11 人、女性 22 人、計 33 人である。対照群として、健常人 26 人（男性 9 人、女性 17 人）の舌背粘膜から同様に培養を行った。*C. albicans* の検出率は疾患群は 48.5%，対照群は 34.6%であり、統計学的有意差はなかったが疾患群が高い傾向であった。抗真菌剤含嗽により *C. albicans* 陽性の舌痛症患者の 61.5%で疼痛の軽減を、30.8%で疼痛の消失を認めた。これらの結果より、舌痛症の中には *C. albicans* 感染により疼痛を生じているものがあることが示唆された。舌痛症患者では真菌検査を行い、*C. albicans* が検出された場合は、抗真菌剤療法が有用であると思われる。

キーワード：舌痛症、カンジダアルビカンス、スワブカルチャー、抗真菌剤療法

緒 言

舌の疼痛は局所的機械刺激、舌癖による筋緊張、カンジダ感染、鉄欠乏性貧血や糖尿病などの全身疾患や加齢による舌粘膜萎縮、心因性のものなどの様々な原因により生じる¹⁾。このうち他覚的に舌に異常所見が認められず、また臨床検査でも異常値が見られないにも関わらず、慢性持続的な表在性限局性疼痛を示すものは舌痛症 (burning mouth syndrome) とよばれる。一方、カンジダ菌感染によるものは、通常、粘膜面に偽膜の付着や粘膜の萎縮性変化を伴うが、なかには明らかな臨床的变化のないものがみられる²⁻⁴⁾。今回我々は、舌痛症患者の舌疼痛部位からの *Candida albicans* の検出頻度および抗真菌剤療法の効果を検索し、舌痛症と *C. albicans* の関連、舌痛症治療における抗真菌剤療法の有用性を考察した。

対象と方法

1. 検討対象

舌の疼痛を主訴として当科を受診した患者のうち、舌粘膜に異常所見のない男性 11 人（57～77 歳、平均 69.2 歳）、女性 22 人（49～83 歳、平均 66.7 歳）、計 33 人を疾患群とした。なお機械的刺激源を有するもの、臨床的に口腔カンジダ症と診断可能なものは除外した。

疼痛部位は、舌全体が 11 例（男性 4 例、女性 7 例）、舌背部が 11 例（男性 3 例、女性 8 例）、舌尖部が 7 例（男性 2 例、女性 5 例）、舌縁部が 4 例（男性 2 例、女性 2 例）で

あり、局所に限局した疼痛を認めるものが多かった。疼痛の性質は、間歇的疼痛が 6 例（男性 2 例、女性 4 例）、持続的疼痛が 27 例（男性 9 例、女性 18 例）であった。

対照群として、全身の疾患を有さず、口腔粘膜に自覚・他覚症状がなく、また義歯を使用していない健常人男性 9 人（54～75 歳、平均 62.8 歳）、女性 17 人（50～81 歳、平均 63.5 歳）を検討した。

2. カンジダ菌の検出方法

蒸留水で十分に含嗽し、ガーゼで舌粘膜面を軽く拭いた後、滅菌綿棒で疼痛部位を擦過した。なお舌全体に疼痛を有する症例では、舌背から検体を採取した。綿棒をニッスイプレートカンジダ培地（92mm φ、日本製薬株式会社）に塗抹し、25℃で 5 日間培養した後、コロニー数を色別に算定した（培養法、swab culture）。それぞれの色のコロニーを一部とり、滅菌生理食塩水に懸濁し、顕微鏡にて酵母様真菌であることを確認した後、germ tube test⁵⁾により *Candida albicans* を同定した。コロニー数は 0 個；(-)，1～10 個；(1+)，11～40 個；(2+)，41 個～；(3+) の 4 段階で判定した⁶⁾。

さらに一部の症例で、擦過細胞診の要領で疼痛部位から検体を採取してスライドガラスに塗抹し、PAS 染色を施した後、菌糸または仮性菌糸の有無を検鏡した（直接検鏡法、direct microscopic examination）。

対照群においても、疾患群と同様に蒸留水で含嗽し、舌背粘膜をガーゼで拭いた後、舌背部から検体を採取し、真菌培養と直接検鏡を行った。

3. 抗真菌剤療法の効果

疾患群では、まず 1～2 週間のハチアズレ[®] による含嗽

大分医科大学医学部歯科口腔外科学教室（主任：柳澤繁孝教授）
〔受付：2000年9月18日，受理：2000年10月31日〕

を行った。これにより症状の改善がなく、培養にて真菌が検出された症例に対して、アムホテリシン B シロップ（ファンギゾンシロップ[®]）の 1% 懸濁液による含嗽（3 分間/回、毎食後と寝前の 4 回/日）を行い、治療効果を判定した。治療効果は症状消失、軽減、効果なしの 3 段階に分けた。抗真菌剤の使用期間は最低 4 週間とした。

4. 統計学的検討

培養法による酵母様真菌または *C. albicans* の検出率、直接検鏡法による菌糸または仮性菌糸の検出率の性別間、群間の統計学的検討を χ^2 検定により行った。

結 果

1. 培養法による酵母様真菌および *C. albicans* の検出率

疾患群；男性の 63.7%（7/11 例）、女性の 59.1%（13/22 例）、全体の 60.6%（20/33 例）に酵母様真菌を検出した。また、*C. albicans* の検出頻度は男性では 45.5%（5/11 例）、女性では 50.0%（11/22 例）、全体では 48.5%（16/33 例）であった（Table 1, Fig. 1）。

対照群；男性の 22.2%（2/9 例）、女性の 47.1%（8/17 例）、全体の 38.5%（10/26 例）で酵母様真菌を検出し、*C. albicans* は男性では 9 例中 1 例のみ（11.1%）、女性では 8 例すべて（47.1%）、全体では 34.6%（9/26 例）で検出した（Table 2, Fig. 1）。

男女とも疾患群の酵母様真菌または *C. albicans* の検出率が対照群に比べて高かったが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

C. albicans のコロニー数は、疾患群では（1+）が 7 例、（2+）が 7 例、（3+）が 2 例（Table 1）、対照群では（1+）が 6 例、（2+）が 3 例、（3+）が 0 例であり（Table 2）、疾患群は（2+）以上の占める割合が大きかった。

なお、疼痛部位または疼痛の性状と菌検出の間には関連を認めなかった。

2. 直接検鏡法による菌糸または仮性菌糸の検出率

真菌の菌糸または仮性菌糸は PAS 染色により濃染され、容易に判別できた（Fig. 2）。検出率は、疾患群では男性 66.7%（4/6 例）、女性 33.3%（4/12 例）、全体 44.4%（8/18 例）、対照群では男性 25.0%（2/8 例）、女性 25.0%（3/12 例）、全体 25.0%（5/20 例）であった（Table 1, Table 2, Fig. 3）。男女ともに疾患群が対照群よりも高率であったが、両群間に有意差は認めなかった。直接検鏡法にて菌糸または仮性菌糸を認めた頻度は培養法での陽性頻度よりも低く、また直接検鏡法陽性例のほとんどは培養法にて *C. albicans* が陽性であった。

なお、培養法でのコロニー数と菌糸または仮性菌糸の有

無との間には明らかな関連は認めなかった。

3. 抗真菌剤療法の効果

培養法にて *C. albicans* をはじめとする酵母様真菌陽性の 20 例のうち 3 例はハチアズレ[®] 含嗽にて症状の消失が見られたため、抗真菌剤を使用しなかった。残り 17 例に対して抗真菌剤療法を行い、このうち 16 例（*C. albicans* 陽性の 13 例、*C. albicans* 以外の酵母様真菌陽性の 3 例）で効果判定ができた（Table 1）。治療効果は抗真菌剤使用開始の 1～2 週間後に約 70% の症例に現れ、判定時までには再発を生じたものはなかった。この結果、*C. albicans* 陽性 13 例のうち症状が消失したものは 4 例（30.8%）、軽快したものは 8 例（61.5%）であった（Table 3）。さらに *C. albicans* 以外の酵母様真菌陽性 3 例では症状が消失したものはなかったが、軽快したものを 2 例認めた（Table 3）。

考 察

カンジダ属は約 150 種の菌種からなり、そのうち *C. albicans* を代表とする 9 菌種がカンジダ症の起因菌となることが知られている^{7,8)}。口腔領域では口腔カンジダ症以外に、正中菱形舌炎との関連⁹⁾や、口腔白板症や口腔扁平苔癬におけるカンジダ菌の 2 次的感染による症状増悪^{6,10)}などの報告がみられ、口腔粘膜疾患との関わりはきわめて深い。さらに、舌痛症とカンジダ菌の関連に関する報告もみられる^{2-4,11-13)}。これらの報告によると、swab culture による舌痛症患者の舌粘膜面からのカンジダ菌の検出率は 42.9～56.4%^{2,11,13)}、*C. albicans* の検出率は 46.2%¹³⁾であった。同様の培養法による健常人舌背粘膜からのカンジダ菌または *C. albicans* の検出率は 18.5%～38%¹³⁻¹⁵⁾であり、舌痛症患者は健常人よりも高いカンジダ菌検出率である。今回の結果でも、舌痛症患者からの酵母様真菌の検出率は 60.6%、*C. albicans* の検出率は 48.5%であり、統計学的有意差はなかったが、舌痛症患者では健常人よりも *C. albicans* などの酵母様真菌の検出率が高い傾向であった。

真菌が舌疼痛の原因であるか否かを検討するため、真菌陽性患者に対して局所的抗真菌剤療法を施行した。舌痛症に対する局所的抗真菌剤療法は以前にも試みられている^{2,12)}。Gorsky ら²⁾は真菌陽性の舌痛症患者の 86% で症状が改善し、13% では症状が消失したと報告した。また Zegarelli¹²⁾は、*C. albicans* 陽性の舌痛症患者の 90.9% で症状が改善したと報告した。われわれの検討では *C. albicans* 陽性患者の 92.3%、*C. albicans* 以外の真菌陽性患者の 66.7% で症状の改善を認め、Gorsky ら²⁾や Zegarelli¹²⁾の報告と同様に高い改善率であった。今回の検討では抗真菌剤療法にあたって、ハチアズレ[®] 含嗽によ

Table 1 Results of swab culture and direct microscopic examination, and effect of antifungal therapy : the disease group

	swab culture		microscopic exam	effect of
	C. albicans	other yeasts	hyphae/pseudohyphae	therapy
Male				
1	—	1+	no	—
2	2+	—	yes	++
3	1+	—	yes	++
4	—	1+	no	NT*
5	—	—	NE	NT
6	2+	—	NE	+
7	—	—	NE	NT
8	—	—	NE	NT
9	2+	—	yes	+
10	1+	—	yes	+
11	—	—	NE	NT
Female				
1	—	1+	yes	+
2	—	—	no	NT
3	1+	2+	yes	NT*
4	—	3+	no	+
5	1+	—	no	+
6	1+	—	yes	?
7	2+	1+	NE	+
8	—	—	NE	NT
9	—	—	NE	NT
10	2+	—	NE	++
11	—	—	NE	NT
12	2+	—	NE	NT*
13	1+	2+	no	+
14	3+	—	NE	++
15	—	—	no	NT
16	—	—	no	NT
17	—	—	no	NT
18	—	—	NE	NT
19	3+	—	yes	+
20	1+	1+	no	—
21	—	—	NE	NT
22	2+	—	NE	+

swab culture — : no colony, 1+ : 1~10 colonies, 2+ : 11~40 colonies, 3+ : 41 colonies or more

microscop exam NE : not examined

effect — : no response, + : partial response, ++ : complete response

NT : no treatment with Fungizone®

* : cured with Hachi Azule®

? : Fungizone® was used, but not evaluated

り症状の改善がないことを確認した後にファンギゾン® 含嗽を施行したことより、除痛効果はファンギゾン® によるものと思われる。ただし今回の検討では抗真菌剤療法に対照をとっておらず、治療効果を正確に評価することが困難

であった。今後、この点を明らかにするためにカンジダ菌陽性例を2群に分けて対照を設定した検討を行いたい。なお Gorsky ら²⁾や Zegarelli¹²⁾は、舌痛症患者でしばしば抗真菌剤療法が有効であったことから、本疾患群の中には不

Fig. 1 The prevalence of yeast-like fungi by swab culture.

BMS: burning mouth syndrome

Table 2 Results of swab culture and direct microscopic examination: the control group

	swab culture		microscopic exam
	<i>C. albicans</i>	other yeasts	hyphae/pseudohyphae
Male			
1	—	—	NE
2	—	2+	yes
3	—	—	no
4	1+	2+	yes
5	—	—	no
6	—	—	no
7	—	—	no
8	—	—	no
9	—	—	no
Female			
1	—	—	NE
2	2+	1+	NE
3	—	—	no
4	1+	—	yes
5	2+	—	yes
6	1+	—	yes
7	—	—	no
8	1+	—	no
9	—	—	no
10	2+	—	no
11	1+	1+	no
12	—	—	no
13	—	—	no
14	—	—	no
15	1+	—	NE
16	—	—	NE
17	—	—	NE

swab culture —: no colony,
1+: 1~10 colonies,
2+: 11~40 colonies,
3+: 41 colonies or more
microscop exam NE: not examined

Fig. 2 Hyphae and pseudohyphae by the direct microscopic examination.

Hyphae and pseudohyphae were identified on the PAS-stained smear section of a burning mouth syndrome patient. $\times 138$

Fig. 3 The prevalence of hyphae or pseudohyphae by direct microscopic examination.

BMS: burning mouth syndrome

顕性口腔カンジダ症が含まれていると考えたが、われわれもこの意見に賛成である。

通常、口腔カンジダ症に対する抗真菌剤の局所投与は2週間程度の治療では再発することが多く¹⁶⁾、症状消失後もさらに2倍の期間の抗真菌剤投与が必要とされる¹⁷⁾。Lameyはカンジダ菌陽性の舌痛症患者に対して4週間の抗真菌剤投与を勧めている³⁾。これらのことより、カンジダ菌陽性の舌痛症患者に対しては、まず治療診断の目的で最低4週間の抗真菌剤療法を施行するのが好ましいと考える。

口腔カンジダ症は、粘膜の発赤や偽膜形成などの臨床所見により容易に診断可能であるが、とくに初期のものでは明らかな臨床所見を欠き、診断困難なものが見られる¹⁸⁾。培養法によりしばしば健康人からもカンジダ菌が検出されることより、培養陽性はカンジダ症を意味しない。以前は直接鏡法により病変粘膜面からカンジダ菌の菌糸または仮性菌糸が証明された場合はカンジダ症と診断できると考

Table 3 The effect of antifungal therapy against yeast-positive burning mouth syndrome patients

	C. albicans-positive patients			other yeast-positive patients		
	++	+	-	++	+	-
Male	2	3	0	0	0	1
Female	2	5	1	0	2	0
Total (%)	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)

++ : complete response, + : partial response, - : no response

えられていた^{10,19)}。しかし、その後の研究により健常人の16.7%~36%で舌背粘膜から菌糸または仮性菌糸が検出されることが報告され^{14,15,20)}、菌型による診断は不可能と考えられるようになった¹⁵⁾。今回の検索でも、疾患群と対照群の両群から菌糸または仮性菌糸が検出され、これらの存在はカンジダ菌感染の指標とはなりえないことがわかった。現在、C. albicansが感染状態か、キャリアー状態かを判定する検査法はなく、舌痛症患者においてC. albicansが検出された場合は治療診断として抗真菌剤療法の施行が必要と思われる。

結 論

舌痛症患者33名のうち12名(36.4%)ではC. albicansの感染が、2名(6.1%)ではC. albicans以外の酵母様真菌の感染が疼痛の原因である可能性が示唆された。舌痛症患者の治療にあたっては真菌感染の可能性を考慮に入れることが重要である。

参考文献

- 1) Sonis ST, Fazio RC and Fang L: Cranio Facial Neurologic Disorders. in Principles and Practice of Oral Medicine. 2nd ed, Eds. Sonis ST, Fazio RC and Fang L, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1995, pp. 331-338.
- 2) Gorsky M, Silverman Jr S and Chinn H: Burning mouth syndrome: A review of 98 cases. Oral Med 42: 7-9, 1987.
- 3) Lamey P-J: Burning mouth syndrome. in Dermatologic Clinics. 1st ed, Eds. Miles DA and Rogers III RS, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1996, pp. 339-354.
- 4) Samaranayake LP, Lamb AB, Lamey P-J, et al.: Oral carriage of Candida species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med 18: 233-235, 1989.
- 5) 山口英世 (監修), 末柄信夫 (監訳): 医真菌一同定の手引き. シュプリンガー・フェアラーク東京, 1996. (Larone DH: Medically Important Fungi-A guide to identification. 3rd ed, ASM Press Inc, Washington DC, 1994)
- 6) Lundström IMC, Anneroth GB and Holmberg K: Candida in patients with oral lichen planus. Int. J. Oral Surg 13: 226-238, 1984.
- 7) Cannon RD, Holmes AR, Mason AB, et al.: Oral Candida: Clearance, Colonization, or Candidiasis? J Dent Res 74: 1152-1161, 1995.
- 8) 山口英世: カンジダ Candida 感染症. 病原真菌と真菌症. 第1版, 南山堂, pp. 92-99, 1999.
- 9) van der Waal I, Beemster G and van der Kwast WAM: Median rhomboid glossitis caused by Candida? Oral Surg 47: 31-35, 1979.
- 10) Jepsen A and Winther JE: Mycotic infection in oral leukoplakia. Acta Odontol Scand 23: 239-256, 1965.
- 11) Holbrook WP and Rodgers GD: Candidal infections: Experience in a British dental hospital. Oral Surg 49: 122-125, 1980.
- 12) Zegarelli DJ: Burning mouth: An analysis of 57 patients. Oral Surg 58: 34-38, 1984.
- 13) 安藤智博, 小林 豊, 伊井信助, 他: 舌痛症と口腔カンジダ (抄). 口科誌 47: 638-639, 1998.
- 14) Arendorf TM and Walker DM: The prevalence and intra-oral distribution of Candida albicans in man. Archs Oral Biol 25: 1-10, 1980.
- 15) Rindum JL, Stenderup A and Holmstrup P: Identification of Candida albicans types related to healthy and pathological oral mucosa. J Oral Pathol Med 23: 406-412, 1994.
- 16) Epstein JB, Pearsall NN and Truelove EL: Oral candidiasis: Effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of Candida albicans. Oral Surg 51: 32-36, 1981.
- 17) Samaranayake LP and MacFarlane TW: Oral candidosis. 1st ed, Butterworth, Cambridge, 1990.
- 18) Bartholomew GA, Rodu B and Bell DS: Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: A thorough analysis. Diabetes Care 10: 607-612, 1987.
- 19) Kozinn PJ and Taschdjian CL: Candida albicans: Saprophyte or Pathogen? A Diagnostic Guideline. JAMA 198: 170-172, 1966.
- 20) Wright BA and Fenwick F: Candidiasis and atrophic tongue lesions. Oral Surg 51: 55-61, 1981.

別冊請求先: 河野敬子 〒879-5593 大分県挾間町医大ヶ丘1
大分医科大学歯科口腔外科学教室

The Involvement of *Candida Albicans* and the Usefulness of Antifungal Therapy in the Burning Mouth Syndrome

Keiko KAWANO, Kenji KAWANO and Shigetaka YANAGISAWA

*Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery,
Faculty of Medicine, Oita Medical University
(Chief : Prof. Shigetaka YANAGISAWA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 6 : 56~61, 2000

Abstract : To examine the involvement of *Candida albicans* in burning mouth syndrome, we detected *C. albicans* by swab culture, along with the germ tube test, from swab samples of the lingual mucosa, and estimated the effect of antifungal therapy on yeast-positive patients. The subjects included 33 patients: 11 males and 22 females. Twenty-six healthy individuals with no oral mucosal disease were examined as a control group. The prevalence of *C. albicans* was higher in the disease group than in the control, at 48.5% and 34.6%, respectively, although there was no statistically significant difference. Oral rinsing with an antifungal agent reduced the burning sensation in 61.5% of the *C. albicans*-positive patients, and gave complete relief in 30.8%. These findings suggested that subclinical oral candidiasis might be involved in burning mouth syndrome. In conclusion, it is necessary to do a fungal culture in burning mouth syndrome patients, and if *C. albicans* is detected, antifungal therapy is recommended as the first therapeutic choice.

Key words : burning mouth syndrome, *Candida albicans*, swab culture, antifungal therapy.

Reprint requests to Keiko KAWANO, Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Faculty of Medicine, Oita Medical University, 1 Idaigaoka, Hazama-machi, Oita 879-5593, Japan.

[Received September 18, 2000 : Accepted October 31, 2000]