口 腔 カ ン ジ ダ 症 の 3 例

小川 邦明・藤岡 幸雄・大橋 靖

茂木 健司・本間 隆義

Three cases of oral candidiasis

Kuniaki OGAWA · Yukio FUJIOKA · Yasushi OHASHI

Kenji MOGI · Takayoshi HONMA.

緒 言

カンジダ属はしばしば健康人の口腔、腔、腸管から検出される。カンジダ症は、*Candida albicans* が主体をなす真菌性の疾患である。最近、抗生物質の発達に伴って、深部カンジダ症の報告が多く、菌交代現象の1つとして広く臨床各科の領域に及んでいる。

口腔カンジダ症は表在性の感染であり、比較的容易に発見される疾患であるが、報告例は少ない現状である。しかも本症は内因性の疾患といわれているが¹⁾、健康者からも検出されているため、診断も困難な場合が多い。

私達は、最近全身疾患を伴った口腔カンジダ症の3例に遭遇したので、その概要について報告するとともに、文献的考察を行なった。

症 例

症例 1. 男性 56 才

主 訴：食物摂取障害と嗄声

既往歴：約 20 年前に肺結核といわれたが、そのまま放置していたという。

現病歴：約 3 年前より右舌根部の辺縁附近の表面が白色の被膜で被われ、次第に舌背全体にわたって白色を呈して来て、さらに被膜は頬粘膜および下口唇の粘膜にまで白斑がみられ、そのため食物摂取障害を来とし、徐々に体重が減少して来たという。来院 1 カ月前より左右の口角部に軽度の発赤を認め、最近になり嗄声になって来たため、心配になり来院した。

現 症：顔貌所見として、左右口角部に発赤した丘疹が 2~3 個みられる。さらに右口角部には亀裂が認められ、痂皮を形成している。

写真 1

写真 2

口腔内所見：舌；舌背全体にわたって表面がミルク様白色の被膜で被われ、辺縁部まで及んでいる。舌下部は唾液腺開口部より舌下皺壁に沿って白色を呈している。舌背には中央に幅 5~7mm の亀裂がみられ、さらに大小の亀裂が枝状に走っている。白苔は容易に剝離出来ない。舌は大舌症を呈し、非常に硬い。

頬粘膜：左右頬粘膜部は咬合線に一致して隆起を示し、表面は白色顆粒状のものが帯状にみられる。

岩手医科大学歯学部口腔外科学教室（主任：藤岡幸雄教授、大橋靖教授）

Iwate Medical University, School of Dentistry, Dept. Oral Surgery. (Chief: Prof. Yukio Fujioka, Prof. Yasushi Ohashi.)

受付 昭和 46 年 11 月 17 日

写真 3

口蓋：硬口蓋より口蓋垂にかけて、さらに口蓋扁桃におよぶ白色顆粒状の被膜で被われている。硬口蓋と軟口蓋の境界部には亀裂がみられる。

写真 4

口唇部：口腔前庭部の口腔粘膜には、幅約 1cm の白色の被膜がみられる。

写真 5

臨床検査成績：表 1 に示すごとく、軽度の貧血と糖が検出された。また喀痰の培養では、結核菌 (Gaffky 5 号) が証明された。

細菌検査：口腔内の白苔を培養した結果、Candida

表 1 症例 1 臨床検査成績

血液学的検査		血液化学検査Ⅱ	
赤血球数	450×10 ⁴	総蛋白	7.6 g/dl
白血球数	10400	アルブミン	53.5%
血小板数	202×10 ³	グロブリン	53.4%
血液化学検査Ⅰ			
残余窒素	29.6 mg/dl	α ₁	5.5%
尿素窒素	11.3 mg/dl	α ₂	12.5%
血糖	202 mg/dl	β	10.5%
総コレステロール	132 mg/dl	γ	18.0%
アルカリフォス	8.0 K. A	A/G	1.15
ファーターゼ		尿 検 査	
酸性フォスファターゼ	6.3 K. A	外 観	清
GPT	14 単位	比 重	1.042
GOT	8 単位	pH	6
LDH	250 単位	蛋白質	(-)
ナトリウム	138.0 meq/l	糖 質	(卅)
カリウム	4.3 meq/l	定 量	2.51 g/dl
カルシウム	4.6 meq/l	Wassermann	
クロール	99.1 meq/l	反応	陰性

写真 6

albicans と Streptococcus α を検出した。塗沫 Gram 染色を行なった結果では、写真 7 のように Gram 陽性の不正階円形の集落がみられた。写真 8 はサブロードウ糖寒天上の発育状態で、平滑な円形の不透明の集落を形成していた。写真 9, 10 はコーンミル培地上の発育で、厚膜孢子および分芽孢子 (Blastosporen) を形成し、ボール状の集団をなしていた。

写真 7

写真 8

写真 9

×10

写真 10

×400

臨床診断：口腔カンジダ症（肺結核と糖尿病を合併）。
病理組織検査：舌背より採取した組織標本について、PAS 染色では、写真 11, 12 のように粘膜上皮は *Candida* の侵入増殖がみられ、乳頭層に軽度の細胞浸潤がみられる。拡大像では *Candida* の赤染する糸状あるいは分芽菌状のものが認められた（写真 12）。その結果口腔カンジダ症と診断した。

治療および経過：前述したように結核菌の培養では Gaffky 5 号であったため、ただちに本学第2内科と結核と糖尿病との協同治療を行なった。

口腔カンジダ症の治療としては、表2のように Nystatin 150 万単位を投与し、漸次 300 万単位に増量し、白斑が減少すると同時に 150 万単位に減量した。また口

腔内の含嗽剤としては 0.1% のマルチオレートを投与した。本含嗽剤により白斑の状態は減少した。口角部には Nystatin の軟膏の塗布を行なった。表2は白苔の状態を示したもので、舌においては来院時に非常に白濁が強くなり、表面の部は 0.1% マルチオレートの含嗽で落屑したが、完全に治癒するまでにはかなりの日数を要した。また口蓋や頬粘膜は比較的早期に白濁は消失した。このことは頬粘膜の平滑な部分と味蕾などの隆起した部分とでは条件が異なるためのものである。また口角部では Nystatin 軟膏を塗布したが、治癒は非常に遅かった。

写真 13, 14, 15 は退院時の状態を示し、その後再発を見ていない。

症例 2： 男性 73 才

表 2

症例 1

		23/2	28/2	6/3	10/3	17/3	1/4	6/5
検出菌		Candida	Candida			なし		
白苔の状態	舌	卅	卅	+	+	-	-	-
	口・蓋	卅	-	-	-	-	-	-
	頬粘膜	卅	卅	+	-	-	-	-
	口唇	卅	+	+	-	-	-	-
	口角	+	卅	卅	卅	卅	+	-
Mycostatin								
Bisulase		150×10 ⁴		300×10 ⁴		150×10 ⁴		
Alinamin								
Pydoxal								
Ascoltin								
0.1%								
Merzonin								
軟膏

写真 11

←

写真 12

↓

写真 13

写真 14

写真 15

現症歴：約1カ月前より左右の舌根部に軽度の疼痛があり、目まいや疲労感が強く内科医を受診したところ、テトラサイクリンとローチブレンドニンを投与され、約1か月間服用していたところ、舌、頬粘膜に白斑が生じ、さらに疼痛を伴って来たので来院した。

現 症：口角部は軽度に発赤し亀裂がみられ、部分的に白濁を呈している。口腔内は舌が発赤し、やや大舌症を示している。舌背は平滑であり、ところどころに白色の斑点状の被膜で被われている。左右頬粘膜は部分的に発赤し、Patch が多数みられ、容易に除去出来る。軟口蓋部にも白色の斑点状のものがみられる。

写真 16

写真 17

写真 18

表 3 症例 2 臨床検査成績

血液学的検査		血液化学検査 II	
赤血球数	387×10 ⁴	総蛋白	6.6g/bl
白血球数	5000	アルブミン	54.4%
血小板数	202×10 ³	グロブリン	45.7%
血液化学検査 I		α ₁	5.0%
酸性フォスファターゼ	1.8K. A	α ₂	8.2%
アルカリフォスファターゼ	5.4K. A	β	10.5%
		γ	21.9%
総コレステロール	169 mg/dl	A/G 比	11.9
GPT	22.5 単位	尿 検 査	
GOT	31.5 単位	外 観	濁
LDH	325 単位	比 重	1.025
血清鉄	55~100 μg/dl	pH	5
		蛋白質	(-)
		糖 質	(-)

臨床検査成績：表3に示すように軽度の貧血がみられ、特に血清鉄は低い値を示した。

細菌検査：Candida albicans を証明した。

臨床診断：口腔カンジダ症。

病理組織検査：採取部位が不適当なためか、Candida の証明はみられなかった。

治療および経過：細菌学および臨床的に、カンジダ症と診断し、トリコマイシン 15 万単位とビタミン剤の投与を行なった。約3週間にわたる投薬を行なったところ、白斑は消失したので休薬した。ところが休薬後まもなく Candida albicans が証明されたので、さらにトリコマイシン 20 万の投与を 20 日間行なった結果、Candida は消失した。

写真 19

写真 20

症例 3 ■■■ 女性 78 才

主訴：全身の倦怠感と舌痛

現病歴：本年 3 月半ばごろより、胸部の皮膚に内出血斑が存在するのに気がついた。その頃より体温は 37°C 台で、それより下がらなかったという。口腔内では、右

舌炎より舌側面にかけてほぼ円形に近い大豆大の赤味を帯びた腫れものが出来、次第に食事の際にしみるようになった。最近四肢にも多数の暗紫色の斑点が生じ、食思不振、倦怠感を訴えて来院した。

現 症：全身所見として口腔外では、四肢、特に足に多数の出血斑がみられ、顔色は貧血状で白黄色を呈している。

口腔内所見： $\begin{smallmatrix} 4 & 3 & 2 \\ 3 & & 3 \end{smallmatrix}$ が残存している、これらの歯牙の辺縁歯肉には血餅を認め、歯肉は貧血状で、軽度腔脹している。

写真 21

頬粘膜：歯牙相当部に数個の内出血斑がみられ、およそ 1~3mm の大きさである。右口角附近には、5mm 程度の被膜様帯黄色の腫瘤がみられる。

写真 22

口 蓋：軟口蓋、口蓋垂部に赤色で不定形の紅斑を認める。全体的に浮腫性で、貧血状を呈している。

舌：舌右側縁の前方 1/3 部にヒダ状の腫瘤がみられ、不定形を呈し、その周囲は帯紫色で、弾力性硬の硬結がふれる。舌根部にも約 10mm 程度に腫瘤がみられ、帯赤色を呈する。舌下面には毛細血管の拡大、暗紫色の出血斑が多数に散在する。

臨床検査成績：表 4 に示すように、赤血球数 198×10^4 、白血球数 48,800、Ht 値 6.6%、血色素量 19g/dl、

表 4 症例 3 臨床検査成績

血液学的検査		
赤血球数		198×10 ⁴
白血球数		48,800
血小板数		2,750
血液化学検査		
総蛋白		5.5 g/dl
アルブミン		51.7%
α ₁		4.8%
α ₂		13.1%
β		11.9%
γ		18.5%
A/G 比		1.07

写真 23

写真 24

血小板数 2,750 であった。

経過：ただちに本学第2内科に診査依頼して、白血病に対する処置を行なった。内科にて1週1回のオンコピン 2mg の投与とプレドニン 60mg の毎日の投与を行なったところ約1ヶ月位して、舌背部に白色の斑点が生じて来た。さらに口蓋部粘膜にも白斑が現われ、また舌背部は白色の被膜で被われて来た。これらの白斑は容易に剝離出来た。

細菌検査：Candida albicans を証明した。

臨床診断：口腔カンジダ症。

治療および経過：含嗽剤としてポビドンヨード剤を投与した。約1ヵ月間投与し、白斑は消失した。現在なお

写真 25

白血病の治療継続中である。

考 察

カンジダ属は健康者の口腔，腔，腸管からしばしば検出される。人体より分離されるカンジダ属は以前は Monilia 属といわれていたが、Monilia は真菌菌糸を造るもので、仮性菌糸を作る分芽菌とは異なり、この名を不適当としている者もある²⁾。Candida の菌種は研究者によって異なるが、C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. krusei, C. parakrusei, C. stellatoidea, C. guilliermondi の7種が存在するとし、病原体を有するものは C. albicans とされている¹⁾。

口腔内の真菌は健康者にも存在するが、その分布について山下は陽性率は 25.8% を示し、そのうち Candida 属の出現率は 15.26% で、口腔に多いとのべている³⁾。また福島は Candida の検出率として、口腔咽頭では 44% を証明し、検体別では糞便、口腔咽頭、胃十二指腸液の順であったとのべている⁴⁾。さらに堂野前によれば、健康人について唾液、糞便、尿で検査した結果、3回の検査において唾液については、1回 20.0%、2回目 8.3%、3回目 5.0% の陽性率であったとのべている。また口腔内の Candida 属の分布状態について検査した結果、舌苔に 84.5% を証明し、歯肉または頬粘膜より多かったとしており、う歯を有する症例についてう窩より培養した結果、73% に検出を得たとしている⁵⁾。これについて成田らも非う蝕患者からは 30.0% という検出率にとどまったのに対し、う蝕患者からは2倍の 59.3% という高い検出率を見、そのうち Candida albicans は 64.8% であったといい、う蝕患者からは高率に認められたとしている⁶⁾。このように口腔内では健康者においてもかなりの率で検出されることは、本症の診断を困難にさせている原因でもある。

Candida の菌による疾患を Candidiasis と称し、また Moniliasis、鰐口瘡ともいっている⁶⁾。そのほとんどが Candida albicans によるといわれている。本症の病名については堂野前²⁾や中村ら⁷⁾はカンジダ症という病

名を推奨しており、最近では *Candidiasis* の名を使う人が多くなっている。Cohen は口腔カンジダ症の形としてモニリア性口内炎や鰐口瘡あるいはモニリア性舌炎としてのべている⁷⁾。

本症の内因性の疾患で種々その原因があげられている。特に全身的疾患に随伴してみられ、結核、糖尿病、血液性疾患に好発する。その他に癌、結核、糖尿病、麻疹、紅疹熱、腸チフス熱、インフルエンザ、局所のカタル性炎症とかレントゲン療法をあげている人もいる⁸⁾。堂野前はこれら寄生個体の抵抗力減弱が本症発生の素因を高めると報告し、その原発疾患について汎発性の 5 例中 2 例はそれぞれ肺結核を伴う糖尿病および結核性脳膜炎を原疾患としていたという。Louis によれば *C. albicans* は病的組織（たとえば癌）に 2 次感染を来すことが多く、肺症状を有する 250 例において 4 例の原発性肺モニア症を見出したに過ぎないが、二次感染は比較的多かったと報告している⁹⁾。口腔内カンジダと口腔癌との関係について成田らによると、口腔癌患者からの *C. albicans* の検出率は 85.7% に認めたのに反し、正常人では 30.0% という成績で、約 2 倍の高率を示している¹⁰⁾。このように全身の抵抗力が減弱すると *C. albicans* の出現率が増加することは諸家の一致した見解である。

結核との関係について、甲斐崎は肺結核患者 633 例中 *Candida* 属を検出し得たものは、206 例で 32.5% にみられ、高年者程検出率の増す傾向がみられた¹¹⁾。実際に堂野前は肺結核患者の唾液よりの *C. albicans* の分離率は 80.9% に認めている²⁾。

私どもの症例で非常に興味のある例は第 1 例で、口腔の白斑を主訴に来院したが、同時に全身的な疾患を精査することによって発見出来たということである。すなわち、喀痰培養で Gaffky 5 号とかなりの結核菌の検出がみられ、さらに糖尿病という消耗性の疾患を発見出来、恐らくこれらの疾患によって口腔カンジダ症が増悪したものと考えられる。また第 2 例では血液疾患に合併した例であり、荻原らも血液疾患にあらわれた症を報告している¹²⁾。第 3 例は血液疾患とその治療のための薬物投与によって惹起された例であった。

一般にカンジダ症は以上のような全身的な疾患によっておこるが、最近では抗生物質の普及につれて、非常にカンジダ症の発生率が多くなったといわれ、いわゆる菌交代現象があらわれて来た。堂野前によると昭和 30 年に抗生物質の使用中にあらわれたカンジダ症は PC 39 例、SM 35 例、TC 45 例、CM 14 例でそのうち 28 例は 3 種以上の抗生物質を使用していたという¹⁾。

われわれの第 2 例でもテトラサイクリンローチおよびプレドニンを長期に内服していたため、血液疾患と合併してあらわれたのではないかと推察される。また第 3 例では白血病の治療のためプレドニンを連続投与したことが原因と思われた。抗生物質長期投与の発病機転につ

いては抗生物質による正常細菌叢の抑制、ビタミン欠乏によって *C. albicans* の発育促進が考えられている⁹⁾。

本症の診断については非常に困難といわれ、螺良らは真菌症の診断に当たって最も注意すべきことは、検査材料の選択によって診断的意義が大いに異なるといい、特に喀痰、胃十二指腸液、糞便には常在しているため培養が陽性であっても診断的意義はきわめて低いといっており、免疫血清学的診断も補助的に行なうことを奨めている。また病理診断にあたっては、真菌の検出には PAS 染色によって病巣中の真菌を見出すことで診断がつくとのべている¹³⁾。

口腔咽頭領域の *Candidiasis* について、後藤は炎症を組織発生学的に観察し、これを結節形成期、びまん性肉芽期、潰瘍壊死期、瘢痕期の型に分けている。後藤はこれの中で鑑別を要するものはアフタ性症、Behçet などの virus 性炎症と思われるものとの鑑別であるとしている¹⁴⁾。Burnett と Scherp はヘルペス性口内炎、梅毒、多形性滲出性紅斑、扁平紅色苔癬、白板症を鑑別としてあげている。白板症との関係については Cawson も重要視しており、Leukoplakie の上皮内に菌を証明している¹⁵⁾。

カンジダ症の治療方法としては、口腔領域では粘膜カンジダ症が代表的であるため、直接病巣に薬物を作用させることが出来、これには各種の消毒剤や抗生物質が使われる。すなわち、フェニール醋酸水銀、マチオレート、昇汞、ゲンチアナ紫、マラキット緑、ピオクタニン、トリコマイシン、ナイスタチン、アムホテリシン B などである。軟膏としてはナイスタチンがあり Cawson, Cohen は好成績をあげている⁷⁾。しかし私どもは第 1 例に口角へ同剤を塗布したが効果があらわれるのは非常に遅く、全身投与よりも劣った。これは局所への吸収が悪いためであろうと考える。また口腔含嗽剤として 0.1% のマルチオレート液は非常に効果があり、投与後 2 日目で表面の白斑はきれいになっている。第 2 例目ではトリコマイシンの 15 万単位を 3 週間投与し、効果が一次的にみられたが、休薬するとカンジダの検出がみられた。トリコマイシンは主に産婦人科領域で腔カンジダ症に用いられているが、下里らも 8 週間連続投与で効果がなかったとしている¹⁶⁾。アムホテリシン B は特に深部カンジダ症に用いられているが副作用が非常に強い欠点があるといわれている。Austin らは口腔領域に使用して好結果を得ているが¹⁷⁾、症例を選らば効果のある薬剤と思われる。

結 論

最近私どもは口腔カンジダ症の 3 例に遭遇し、次のような結論を得た。

1) 症例 1 は 56 才の男性で口腔領域の全領域にわたって厚い白苔を見、全身的には結核、糖尿病を併発して

いた。症例2は73才の男性で、舌、頬粘膜の白斑をもったカンジダ症で血液疾患を併発し、さらに長期間にわたる抗生物質の服用が原因と思われた。症例3は78才の女性で白血病の治療中発生した例で、プレドニンを投与したため惹起したものと考えられた。

2) 口腔内の培養で *C. albicans* を証明した。病理組織検査では第1例において上皮内に PAS 染色で証明した。

3) 治療には全身的にナイスチンを投与し、口腔内含嗽剤としては0.1%のマルチオレートが有効であった。

本論文の要旨については第15回日本口腔外科学会総会にて講演発表を行なった。

文 献

- 1) 秋貞泰輔：歯学微生物学，第5版 医歯薬出版 東京，昭和43年 397.
- 2) 堂野前維摩郷：モニリア症(カンジダ症)．日内会誌 44：477～519 1955.
- 3) 山下憲治：耳，鼻，咽頭ならびに口腔の真菌フローラ．真菌誌 1：47～56 1959.
- 4) 福島孝吉：本邦集計例よりみた内科的カンジダ症．真菌誌 10：114～121 1969.
- 5) 成田令博，国本法雄：齶蝕における真菌の存在意義について．口腔科誌 19：463～466 1970.
- 6) 中村敬三，秋葉朝一郎：細菌学，各論Ⅱ，第1版 南山堂 203～213 昭和30年.
- 7) Cohen, L: Oral candidiasis. OS OM & OP 20:316～320 1965.
- 8) Burnett, G.W. and Scherp, H.W.: Oral Microbiology and Infection Disease (Second edition). The wiliam & Wilkin company Baltimore 520～530 1962.
- 9) 奥甘義夫，上塚 昭結核とモニリア症(抄録)より引用．結核 26：521～522 1951.
- 10) 成田令博ほか：放射線治療が口腔微生物に及ぼす影響について．口腔科誌 19：457～462 1970.
- 11) 甲斐崎勇：肺結核患者における *Candida* 属の検出とその菌学的研究．1. 肺結核患者における *Candida* 属検出について．結核 29：243～247 1954.
- 12) 萩原忠文ほか：血液疾患に続発した肺真菌菌の11例．日胸疾会誌 4：381 1967.
- 13) 堀良英郎，黒田 稔：その他深在性真菌感染症について—Candidiasis, Histoplasmosis その他．最新医学 16：566～577 1961.
- 14) 後藤敏郎：口腔咽頭域の真菌症の病理(抄録)．真菌と真菌症 1：358 1959.
- 15) Cawson, R. A.: Chronic Oral Candidi asis and Leukoplakia. OS OM & OP 22:582～591 1966.
- 16) 下里常弘，伊藤 実，興石 隆：嗄声を伴った重症口腔カンジダ症の1例．口外誌 12：165～168 1966.
- 17) Austin K. M.: Amphotericin B in the treatment of Oral Monilial Infections. OS OM & OP 17:31～35 1964.