
原著論文

真菌培養検査におけるカンジダの検出に影響する臨床的要因の検討 — 口腔乾燥の関連について —

山村 佳子, 桃田 幸弘, 高野 栄之, 可見 耕一, 茂木 勝美,
松本 文博, 東 雅之

キーワード: カンジダ, 高齢, 口腔乾燥

Study on Clinical Factors Affecting the Fungal Culture Test — Relevance of Dry Mouth —

Yoshiko YAMAMURA, Yukihiro MOMOTA, Hideyuki TAKANO, Koichi KANI,
Katsumi MOTEGI, Fumihiko MATSUMOTO, Masayuki AZUMA

Abstract : In order to analyze the clinical factors affecting the fungal culture test, we examined the oral mucosae of 89 individuals with various complaints: pain, xerostomia etc. The subjects, age ranged from 36 to 87 years (mean age: 64.8 ± 11.8). Based on the fungal culture, 56 patients were found *Candida*-positive, and the remaining 33 patients were *Candida*-negative. The mean ages of the *Candida*-positive and -negative groups, respectively, were 67.4 ± 12.0 and 60.5 ± 10.3 years old, with the *Candida*-positive group being significantly older than *Candida*-negative group. The *Candida*-positive group showed a smaller amount of salivary secretion (10.9 ± 5.3 ml/10 min) than the *Candida*-negative group (13.8 ± 6.0 ml/10 min); this difference was also statistically significant. Patients with *Candida* infection suffered from different diseases and conditions, including hypertension, gastrointestinal disease, and xerostomia. The above findings suggest that one of the factors in the fungal culture test is dry mouth. Specifically, old age, dry mouth, chronic disease or medication leading to dry mouth were the clinical factors affecting the fungal culture test. However, neither the *Candida* species detected in the fungal culture nor the clinical appearance of the oral mucosa influenced these clinical features.

緒 言

カンジダ症はカンジダ菌の感染によって発症する真菌症であり、口腔粘膜は好発部位の一つとされる¹⁾。さらに、抗菌薬や副腎皮質ホルモンなどの長期連用や宿主の抵抗性を減弱させるような基礎疾患（悪性腫瘍、血液疾患、免疫不全症、結核および糖尿病など）を発症の要因

とすることから日和見感染症と認識されている。また、その他の発症要因として、年齢（乳幼児と高齢者）、妊娠、局所の不潔（義歯粘膜面の汚染やう蝕）なども報告されている^{2,3)}。

本症の診断には、臨床的には真菌培養検査が簡便さゆえ、頻用されていると考えるが、培養の成否やカンジダ

が常在菌であることに発する診断精度から問題点も認められる。今回われわれは真菌培養検査の結果に関わる臨床的要因を菌種、病型という観点から検討し、臨床像の詳細な把握に努めるとともに臨床診断の一助としたいと考える。

対象と方法

対象は2007年4月から2010年3月までの3年間に徳島大学病院歯科口腔外科を口内痛や口腔乾燥感など何らかの口腔粘膜に関わる症状を訴えて受診し、真菌培養検査を行った患者89例とした。性別は男性13例、女性76例で、年齢は36歳から87歳、平均は64歳10か月であった。本研究を始めるにあたり、被験者に対し本研究に対する説明と同意を取得した。はじめに真菌の有無を簡易同定により検索した。すなわち、滅菌綿棒（シードスワブ[®]、栄研化学、東京）を用いて舌背または口蓋粘膜を擦過し、カンジダGS培地（栄研化学）およびクロムアガーカンジダ寒天培地（BD、東京）に塗抹し、35°Cで24時間・室温で24時間培養した後、いずれかにコロニーが認められたものをカンジダ陽性とした。つぎに、10分間のガムテストを行い、流出唾液量を測定した。さらに、自覚症状、基礎疾患（消化器疾患、高血圧、糖尿病および心疾患など）と内服薬剤の有無についても聴取した。カンジダ陽性例に対しては、抗真菌薬（イトラゾール、ミコナゾールまたはアムホテリシンB）の局所または全身投与が行われた。統計学的解析にはChi-square testまたはMann-Whitney U testを用い、有意水準5%にて検定した。

結 果

1. カンジダの検出

カンジダ陽性は56例、陰性は33例で、検出率は62.9%であった。

2. カンジダの菌種同定について

カンジダ陽性群の菌種は*Candida albicans* 53例、*Candida glabrata* 11例、*Candida tropicalis* 3例であった。

3. カンジダの検出、菌種と口腔内所見（病型）

カンジダ陽性群は紅斑または萎縮性変化のあるもの15例、偽膜のあるもの14例、器質的変化のないもの27例であった。陰性群は紅斑、萎縮性変化または偽膜のあるものはなく、器質的変化のないもの29例、その他（アフタ、発赤など）4例であった。

C. albicans が検出されたものは紅斑または萎縮性変化のあるもの14例、偽膜のあるもの13例、器質的変化のないもの26例であった。*C. glabrata* は紅斑または萎縮性変化のあるもの4例、偽膜のあるもの2例、器質的変化のないもの5例であった。*C. tropicalis* は器質的変化のないもの3例のみであった。菌種と病型の相関性は認

められなかった。

4. カンジダの検出、菌種、病型と性差

カンジダ陽性群は男性7例、女性49例（男女比=1:7）、陰性群は男性6例、女性27例（男女比=2:9）で、性差に関して両群間に有意差はなかった（Chi-square Test: $p > 0.05$ ）。

C. albicans が検出された群は男性7例、女性46例（男女比=1:6.6）、*C. glabrata* は男性1例、女性10例（男女比=1:10）、*C. tropicalis* は女性3例のみで、性差に関して菌種間に有意差はなかった（Chi-square Test: $p > 0.05$ ）。

紅斑または萎縮性変化のある群は男性3例、女性12例（男女比=1:4）、偽膜のある群は男性3例、女性11例（男女比=1:3.7）、器質的変化のない群は男性1例、女性26例（男女比=1:26）で、性差に関して病型間に有意差はなかった（Chi-square Test: $p > 0.05$ ）。

5. カンジダの検出、菌種、病型と年齢

カンジダ陽性群の平均年齢は67.4±12.0歳、陰性群は60.5±10.3歳で、カンジダ陽性群は陰性群と比較して、有意に高齢であった（Mann-Whitney U test: $p < 0.01$ ）。

C. albicans が検出された群の平均年齢は67.7±11.6歳、*C. glabrata* は70.0±14.1歳、*C. tropicalis* は77.0±3.0歳で、年齢と菌種間に相関性はなかった（Mann-Whitney U test: $p > 0.05$ ）。

紅斑または萎縮性変化がある群の平均年齢は66.1±13.7歳、偽膜のある群は65.9±13.5歳、器質的変化のない群は69.0±10.4歳で、年齢と病型間に相関性はなかった（Mann-Whitney U test: $p > 0.05$ ）。

6. カンジダの検出、菌種、病型と自覚症状（とくに口腔乾燥感）について

カンジダ陽性群の自覚症状は口内痛が最も多く、次いで口腔乾燥感、発赤の順であった。陰性群は口内痛、口腔乾燥感、味覚障害の順であった。なかでも口腔乾燥感にはカンジダ陽性群で34例（38%）、陰性群で7例（17%）に認められ、カンジダ陽性群における口腔乾燥感の占める割合は陰性群に比べて有意に多かった（Chi-square Test: $p < 0.05$ ）。

C. albicans が検出された群の31例（36.5%）、*C. glabrata* の6例（37.5%）、また*C. tropicalis* の1例（33.3%）に口腔乾燥感が認められた。口腔乾燥感と菌種間に相関性はなかった（Chi-square Test: $p > 0.05$ ）。

紅斑または萎縮性変化がある群の9例（31.0%）、偽膜がある群の8例（44.4%）、器質的変化がない群の14例（35.0%）に口腔乾燥感が認められ、口腔乾燥感と病型間に相関性はなかった（Chi-square Test: $p > 0.05$ ）。

7. カンジダの検出、菌種、病型と唾液分泌量

カンジダ陽性群の平均唾液分泌量は10.9±5.3 ml、陰

表1 真菌培養検査

カンジダ	例 (%)
陽性	56 (62.9)
陰性	33 (32.1)

()内は検出率を表す。

表2 カンジダの菌種同定

菌種	例
<i>Candida albicans</i>	53
<i>Candida glabrata</i>	11
<i>Candida tropicalis</i>	3

表3 カンジダの検出と口腔内所見 (病型)

カンジダ	口腔内所見 (病型)	例
陽性	紅斑または萎縮性変化のあるもの	15
	偽膜のあるもの	14
	器質的変化のないもの	27
陰性	器質的変化のないもの	29
	その他 (アフタ、発赤など)	4

表4 カンジダの菌種と口腔内所見 (病型)

菌種	病型	例
<i>Candida albicans</i>	紅斑または萎縮性変化のあるもの	14
	偽膜のあるもの	13
	器質的変化のないもの	26
<i>Candida glabrata</i>	紅斑または萎縮性変化のあるもの	4
	偽膜のあるもの	2
	器質的変化のないもの	5
<i>Candida tropicalis</i>	紅斑または萎縮性変化のあるもの	0
	偽膜のあるもの	0
	器質的変化のないもの	3

表5 カンジダの検出と口腔乾燥感

カンジダ	口腔乾燥感あり (例)	口腔乾燥感なし (例)
陰性	7	26
陽性	34	22

(Chi-square Test : * p<0.05)

表6 カンジダの検出と基礎疾患

カンジダ	基礎疾患あり (例)	基礎疾患なし (例)
陽性	19	14
陰性	44	12

(Chi-square Test: * p<0.05)

性群は13.8 ± 6.0 mlで、カンジダ陽性群の平均唾液分泌量は陰性群と比較して有意に低下していた。(Mann-Whitney U test: p < 0.05)。

C. albicans が検出された群の平均唾液分泌量は10.6 ±

5.2 ml, *C. glabrata* は10.5 ± 5.7 ml, *C. tropicalis* は10.3 ± 5.0 mlで、平均唾液分泌量と菌種間に相関性はなかった(Mann-Whitney U test: p > 0.05)。

紅斑または萎縮性変化がある群の平均唾液分泌量は

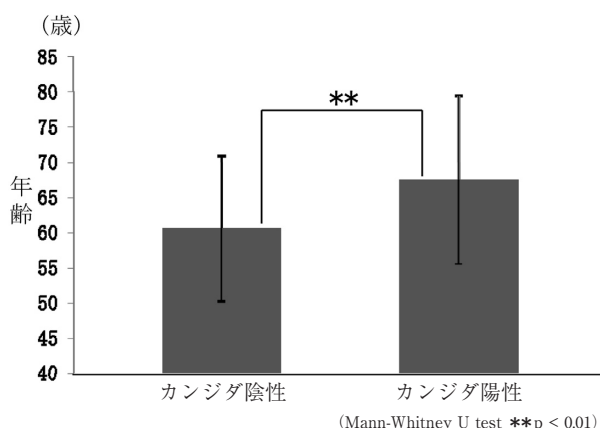


図1 カンジダの検出と年齢

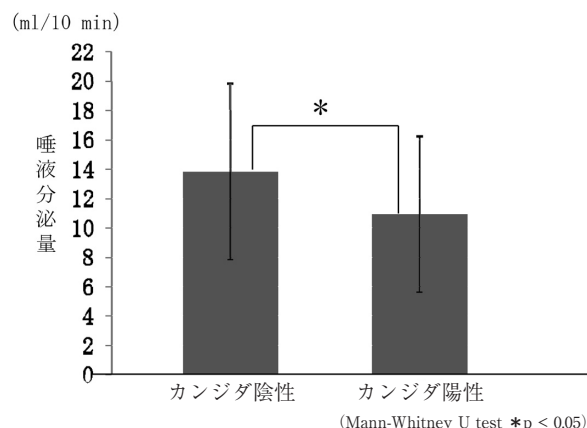


図2 カンジダの検出と唾液分泌量

11.0 ± 5.6 ml, 偽膜のある群は 11.6 ± 6.0 ml, 器質的変化のない群は 10.3 ± 4.9 ml で, 平均唾液分泌量と病型間に相関性はなかった (Mann-Whitney U test: $p > 0.05$)。

8. カンジダの検出と口腔疾患

カンジダ陽性群では口腔カンジダ症以外に口腔乾燥症 27例 (48.2%), シェーグレン症候群 1例 (1.8%), 口唇ヘルペス 1例 (1.8%), 口腔白板症 1例 (1.8%), 下顎骨髄炎 1例 (1.8%) に罹患していた。陰性群は口腔乾燥症 14例 (42.4%), 舌痛症 10例 (30.3%), 舌炎 9例 (27.3%) に罹患していた。

9. カンジダの検出, 菌種, 病型と基礎疾患

カンジダ陽性群では消化器疾患に罹患している者が最も多く, 次いで高血圧症, 心疾患, 糖尿病の順であった。陰性群は高血圧症, 消化器疾患, 心疾患の順であった。これら基礎疾患に罹患している者はカンジダ陽性群では 44例 (78.6%), 陰性群では 19例 (57.6%) で, カンジダ陽性群の基礎疾患に罹患している者の割合は陰性群に比べて有意に多かった (Chi-square Test: $p < 0.05$)。

C. albicans が検出された群では消化器疾患に罹患している者が最も多く, 次いで高血圧症, 心疾患の順であった。*C. glabrata* では消化器疾患, 心疾患, 関節疾患の順であった。*C. tropicalis* では心疾患, 神経疾患の順であった。これら基礎疾患に罹患している者は *C. albicans* では 41例 (77.4%), *C. glabrata* では 8例 (72.7%), *C. tropicalis* では 1例 (33.3%) で, 基礎疾患の罹患率に関して菌種間に有意差はなかった (Chi-square Test: $p > 0.05$)。

紅斑または萎縮性変化のある群では消化器疾患に罹患している者が最も多く, 次いで糖尿病, 高血圧症の順であった。偽膜のある群は消化器疾患, 高血圧症, 肝疾患, 神経疾患の順であった。器質的変化のない群は心疾患, 高血圧症, 糖尿病の順であった。これら基礎疾患に罹患している者は紅斑または萎縮性変化のあるものでは

13例 (86.7%), 偽膜のあるものでは 9例 (64.2%), 器質的変化のないものでは 22例 (81.5%) で, 基礎疾患の罹患率に関して病型間に有意差はなかった (Chi-square Test: $p > 0.05$)。

10. カンジダの検出, 菌種, 病型と内服薬剤

カンジダ陽性群では抗不安薬を内服している者が最も多く, 次いで降圧薬, 消化性潰瘍薬の順であった。陰性群は降圧薬, 消化性潰瘍薬, 抗不安薬の順であった。これら薬剤を内服している者はカンジダ陽性群では 30例 (53.6%), 陰性群では 16例 (48.5%) で, 薬剤の服用率に関して両群間に有意差はなかった (Chi-square Test: $p > 0.05$)。

C. albicans が検出された群では抗不安薬を内服している者が最も多く, 次いで降圧薬, 消化性潰瘍薬の順であった。*C. glabrata* も同様であった。*C. tropicalis* では抗不整脈薬を内服している者が認められた。これら薬剤を内服している者は *C. albicans* では 29例 (54.7%), *C. glabrata* では 5例 (45.5%), *C. tropicalis* では 1例 (33.3%) で, 薬剤の服用率に関して菌種間に有意差はなかった (Chi-square Test: $p > 0.05$)。

紅斑または萎縮性変化のある群では抗不安薬を内服している者が最も多かった。偽膜のあるものや器質的変化のないものも同様であった。これら薬剤を内服している者は紅斑または萎縮性変化のあるものでは 8例 (53.3%), 偽膜のあるものでは 5例 (35.7%), 器質的変化のないものでは 17例 (63.0%) で, 薬剤の服用率に関して病型間に有意差はなかった (Chi-square Test: $p > 0.05$)。

11. カンジダの菌種, 病型と抗真菌薬投与

薬剤投与後再評価された 41例のうち除菌が達成されたのは 32例 (78.0%) で, そのうち自覚症状 (口内痛) が改善したのは 22例 (68.8%) であった。

C. albicans が検出された群では 31例 (79.5%) で除

菌が達成され、21例(67.7%)で自覚症状(口内痛)が改善した。同じく *C. glabrata* では6例(除菌率: 85.7%), 5例(症状改善率: 83.3%), *C. tropicalis* では1例(除菌率: 50.0%), 1例(症状改善率: 100%)であった。除菌率と症状改善率に関して菌種間に有意差はなかった(Chi-square Test: $p > 0.05$)。

紅斑または萎縮性変化のある群では9例(75.0%)で除菌が達成され、5例(55.5%)で自覚症状(口内痛)が改善した。同じく偽膜のある群では7例(除菌率: 77.8%), 5例(症状改善率: 71.4%), 器質的変化のない群では16例(除菌率: 80.0%), 12例(症状改善率: 75.0%)であった。除菌率と症状改善率に関して病型間に有意差はなかった(Chi-square Test: $p > 0.05$)。

考 察

カンジダ症の診断には真菌培養検査¹⁾やPAS染色などにより仮性菌糸または酵母を証明する方法^{2,3)}、血清学的にカンジダマンナンや β -D-グルカンなどを証明する方法⁴⁾などがあるが、利便性、経済性または侵襲性などの理由から臨床的には真菌培養検査が施行されることが多い。しかしながら、培養の成否やカンジダが常在菌であるがゆえの結果解釈の難しさなど問題点も多々ある。本研究ではカンジダ陽性群の約半数に紅斑、萎縮性変化または偽膜などのカンジダ症を疑わせる所見が認められる一方で、約半数には器質的変化が認められなかった。器質的変化のないものについては、偽陽性である疑念が払拭できないが、下記の理由により、器質的変化のないものについてもカンジダ症様の所見のあるものと同例に取り扱っても支障ないと考える。まず、(1)本研究で検討した臨床的要因、すなわち、性差、年齢、自覚症状(口腔乾燥感)、唾液分泌量、基礎疾患や内服薬剤の有無および抗真菌薬投与の結果に関してカンジダ症様の所見のあるものとの間に統計学的有意差がなかったこと、つぎに、(2)カンジダ陰性群のほとんどは器質的変化がないものであったが、年齢、自覚症状(口腔乾燥感)、唾液分泌量または基礎疾患の有無に関して統計学的有意差が認められたが、各群内においても病型または菌種の違いがこれらの臨床的要因に影響する可能性がある。しかしながら、これらの臨床的要因に関して病型間または菌種間に統計学的有意差がなかったことから統計処理上は各群を均一の集団として取り扱うことに問題はない。

真菌培養検査の結果、すなわち、カンジダ陽性群と陰性群に分けて、それぞれの臨床像について検討する。年

齢に関して、カンジダ陽性群は陰性群と比較して有意に高齢であったが、これは高齢者(とくに70歳代)にカンジダが高率に検出されたとの報告⁵⁾とも合致する。さらに、加齢により唾液分泌能が低下する⁶⁾との報告があるので、カンジダの検出と口腔乾燥感または唾液分泌能の関連性について統計学的に解析した。その結果、口腔乾燥感と唾液分泌量のいずれにおいても両群間に有意差が認められた。口腔乾燥とは持続的に唾液分泌能が低下し、口腔粘膜が乾燥する状態を指し⁶⁾、その原因には唾液腺の機能障害(加齢、放射線、移植片対宿主病、後天性免疫不全症候群、悪性リンパ腫など)、自律神経異常、薬物(降圧薬、抗不安薬、睡眠鎮静薬など)、全身疾患(糖尿病、甲状腺機能亢進症、心不全、腎機能不全など)、局所疾患(口呼吸)などが挙げられる⁷⁾。そこで、基礎疾患との関連について検索すると、カンジダ陽性群は陰性群に比べて基礎疾患を有している割合が多いことが確かめられた。さらに、これら基礎疾患の内容は宿主の免疫能を低下させ、カンジダ症の発症に直接的に影響するというよりはむしろ、間接的にカンジダ症の発症に影響すると考えられた。すなわち、これら基礎疾患に罹患、またはその治療を内服することによって二次的に口腔乾燥を惹起し、カンジダの検出に影響したものと推察される。事実、カンジダ陽性群では軽度の糖尿病に罹患している者や抗不安薬や降圧薬を内服している者が確認され、これは過去の報告^{8,9)}とも一致する。一方で、カンジダ陽性群が口腔疾患により一次性に口腔乾燥を惹起した可能性についても言及する必要があるが、本研究ではシェーグレン症候群を1例認めるのみで、その可能性は棄却できる。

以上の統計学的解析により、真菌培養検査の結果、カンジダ陽性・陰性の各群は菌種や病型の点で不均一な集団であったが、本研究で取り扱った臨床的要因に関しては各群それぞれ均一な特徴を有していた。すなわち、陽性群は陰性群に比して、高齢で、口腔乾燥が強く、また同症状に関連する基礎疾患に罹患するか、関連薬剤を内服している臨床像が示された。今後はカンジダ定量検査、血清学的検査および染色法を含めて横断的に検証してみたい。

結 論

真菌培養検査の結果、カンジダ陽・陰性各群の特徴的な臨床像を示した。すなわち、陽性群は陰性群に比して、高齢で、口腔乾燥が強く、また同症状に関連する基礎疾患に罹患するか、関連薬剤を内服していた。なお、上記はカンジダの菌種や臨床病型の影響を受けなかった。

謝 辞

統計処理に関してご助言頂いた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防歯科学分野の福井誠博士に感謝致します。

文 献

- 1) 石川武憲：特殊性炎．口腔外科学．宮崎 正編集．第1版．東京．医歯薬出版，48-50（1997）
- 2) 石川梧朗，秋吉正豊：真菌症．口腔病理学Ⅱ．石川梧朗監修．第2刷．京都．永末書店，115-119（1984）
- 3) 伊藤秀夫：口腔カンジダ症．口腔病変診断アトラス．伊藤秀夫，塩田重利，高橋庄二郎，宮崎 正編集．東京．医歯薬出版，582-585（1980）
- 4) H Kurita, T Kamata, Chen Zhao et al: Usefulness of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for candida mannan antigen for detecting candida in oral rinse solutions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod 107, 531-534 (2009)
- 5) 笠井達也:1997年次皮膚真菌症疫学調査成績. Jpn. J. Med. Mycol 42, 11-18 (2001)
- 6) 藤林孝司：日本口腔粘膜学会提案に基づいて口腔乾燥症（ドライマウス）を診断するには（会議録）．日本口腔粘膜学会雑誌 15, 93（2009）
- 7) 谷岡博昭：唾液腺疾患．口腔外科学．宮崎 正編集．第1版．東京．医歯薬出版，554-555（1997）
- 8) 高橋 哲：薬剤の副作用．唾液と口腔乾燥症．柿木保明，西原達次編集．東京．医歯薬出版，114-118（2003）
- 9) 友寄泰樹，黒川英雄，高野裕史他：当院におけるドライマウス患者へのチームアプローチ．日口粘膜誌 11, 33-41（2005）