



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔カンジダ症に対するミコナゾールゲルとアムホテリシンBシロップの菌種別治療効果の比較検討
Author(s)	尾崎, 公哉; 稲本, 香織; 大平, 匡徹 他
Citation	北海道歯学雑誌, 46, 29-35
Issue Date	2025-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96136
Type	journal article
File Information	46_06.pdf



原 著

口腔カンジダ症に対するミコナゾールゲルと アムホテリシンBシロップの菌種別治療効果の比較検討

尾崎 公哉¹⁾ 稲本 香織¹⁾ 大平 匡徹¹⁾ 坂田健一郎²⁾ 浅香 卓哉²⁾
三浦 和仁¹⁾ 渡邊 裕¹⁾ 山崎 裕¹⁾

抄 録：今回、過去10年間にわたる当科の口腔カンジダ症例のなかで、起炎菌を*C. albicans*単独感染群 (*C. alb*群) 182例と*C. albicans* + *C. glabrata*の混合感染群 (*C. alb* + *C. glab*群) 107例に分け、それぞれに対するミコナゾールゲルとアムホテリシンBシロップの治療効果を比較検討した。これまで口腔カンジダ症の多数例の臨床検体から菌種ごとに抗真菌薬の有効性を比較検討した研究は、著者が渉猟し得た範囲では認めていない。

結果は、ミコナゾールゲルを投与した症例の有効率は、*C. alb*群で77 %、*C. alb* + *C. glab*群で59 %と混合感染群は単独感染群に比べ有意に治療効果が低下していた。一方、アムホテリシンBシロップでは2群間に有意な差は認めなかった。また、両群における有効率をミコナゾールゲルを投与した症例と比較すると、*C. alb*群の場合のみに有意な低下が認められ、また経年的にも低下傾向が認められた。

キーワード：口腔カンジダ症、*Candida albicans*, *Candida glabrata*, ミコナゾール, アムホテリシンB

緒 言

現在、わが国で口腔カンジダ症に対し保険適応のある抗真菌薬は、アムホテリシンBシロップ（以下AMPH-B）、ミコナゾールゲル（以下MCZ）、イトラコナゾールの3種である¹⁾。2019年からミコナゾールに口腔粘膜付着錠が加わったが²⁾、使用が制限される症例もあり、いまだ従来と同様にAMPH-BとMCZが多く用いられている。

近年、*C. glabrata*を代表とする*non-albicans*の検出頻度が高まり³⁾、ミコナゾールのようなアゾール系抗真菌薬に対し抵抗性を示す傾向が報告されている⁴⁾。当科においても以前の研究⁵⁾で同様の傾向が確認されたが、症例数が十分でなかったため、抗真菌薬の種類別の有効性に関しては検討できなかった。

そこで今回、当科の口腔カンジダ症患者のなかで、*C. albicans*単独感染と*C. albicans*と*C. glabrata*の混合感染に対し、それぞれMCZとAMPH-Bの治療効果を比較検討した。

方 法

1. 対象

2013年8月から2023年7月までの10年間に、北海道大学

病院高齢者歯科外来を受診した患者のうち、口腔カンジダ症を疑い口腔粘膜からカンジダ培養検査を施行し陽性と判定したのは516例であった。全例、口腔カンジダ症を示唆する舌痛や味覚異常などの自覚症状や、口腔カンジダ症を示唆する偽膜、平滑舌、口角炎などの他覚所見が認められた症例であった。起炎菌が*C. albicans*単独で検出された症例 (*C. alb*群) と*C. albicans*と*C. glabrata*が同時に検出された症例 (*C. alb* + *C. glab*群) を抽出し、治療としてMCZやAMPH-Bを使用し、使用後に再度カンジダ培養検査を施行し得た289例を対象とした。

2. 検索項目

- 1) 症例別で検出された516例のカンジダ菌種を単独菌種と混合菌種に分けて検出率を検索した。
- 2) *C. alb*群と*C. alb* + *C. glab*群の2群間で性、年齢を比較検討した。
- 3) *C. alb*群と*C. alb* + *C. glab*群の2群間で、MCZとAMPH-Bの抗真菌薬に対する効果に関して統計学的解析した。また、*C. alb* + *C. glab*群で無効であった症例においてどのカンジダ菌種が無効であったかを検索した。
- 4) 観察した10年間を前半 (2013年8月～2017年12月) と後半 (2018年1月～2023年7月) に分けて2群間における

¹⁾ 〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究院 口腔健康科学分野 高齢者歯科学教室 (主任：山崎 裕 教授)

²⁾ 〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 口腔診断内科学教室 (主任：宮本 郁也 教授)

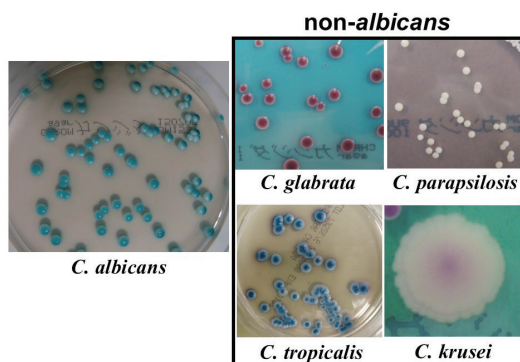


図1 クロモアガー上のカンジダの菌種別コロニー

C. albicans, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*は辺縁が平滑で色調がそれぞれ緑色, 紫色, 白色, 青色のコロニーで, *C. krusei*は辺縁が不整で大型のベージュ色のコロニーである。

MCZとAMPH-Bの有効率を比較した。

3. カンジダ培養検査

デンタルミラーで舌背を10回擦過し, 検体を舌前方部に寄せ集めてデンタルミラーにすくい取り, それを直接クロモアガー培地⁶⁾(クロモアガーカンジダ®, 関東化学, 東京)に塗抹し, 35℃, 48時間培養後の菌種毎のコロニー数(Colony Forming Units: CFU)を検索した。なお検体採取前には患者に含嗽させ, 舌背を湿潤状態にしてから施行した。

クロモアガー培地はカンジダの選択培地で, コロニーの色調と形態からカンジダの菌種が同定可能である。緑色, 紫色, 白色, 青色の辺縁平滑なコロニーはそれぞれ*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*で, 辺縁が不整で大型のベージュ色のコロニーが*C. krusei*である(図1)。各菌種のCFUが10個以上をカンジダ陽性とした⁵⁾。

カンジダの菌数はGradeを用いてGrade 0:0~9 (CFU), Grade 1:10~99 (CFU), Grade 2:100~999 (CFU), Grade 3:1000 (CFU)以上の4つに分類した⁵⁾。

4. 抗真菌薬の投与方法

当科では, 原則MCZを第一選択薬に用いている。理由は, 義歯使用者には必ず義歯粘膜面にもMCZを塗布することや⁷⁾, 症状として多く認められる口角炎や口唇炎に対して, 薬剤の滞留性を考慮するとMCZが一番有効なためである。しかし, 薬剤相互作用による併用禁忌薬(ワルファリン, イグザレルト, トリアゾラム, アゼルニジピンなど)¹⁾が使用されている, 薬剤使用歴が不明, 多剤服用患者, 味等の問題でMCZが使用不可能などの場合に対しては, AMPH-Bを投与している。イトラコナゾール内用液は, ミコナゾールと同じアゾール系のため効果・副作用において同様な傾向を有し, ミコナゾールが無効な際には使用しにくいこと, 薬価が他の2剤よりも高いこと, 味に難点があり服薬

アドヒアランスが不良である⁸⁾などが指摘されている。そのため, 当科での使用は肥厚性カンジダ症などの場合に限られ症例数が少なく, 今回の検討からは削除した。近年, 使用が可能になった口腔粘膜付着錠²⁾は, 適応が限られるため当科での使用経験は少ない。

MCZは, 1日5gを毎食後と就寝前の4回に分割して口腔粘膜全体に塗布し, そのまま嚥下させた。AMPH-Bは1回1mlを20倍希釈し, 1日4回, 口腔内にできるだけ長く保ってから吐き出させ, 30分は飲食しないように指導した。両抗真菌薬とも投与期間は2週間とした。

5. 抗真菌薬の効果判定

抗真菌薬の投与終了後に, 再度カンジダ培養検査を施行し, ①Grade 0の場合, または②菌種別菌量のGradeが1段階以上減少し, かつ実際の菌数も2割以下に減少した場合をそれぞれ有効とした。*C. alb* + *C. glab*群では, 両方の菌種に対して効果が得られた場合を有効と判定した。それをもとに, 両群間における抗真菌薬に対する効果を統計学的に解析した。

6. 統計学的分析

両群間の年齢の比較では, 正規分布を示していなかったためMann-Whitney U検定を用い, 性別, 菌数, 抗真菌薬の有効率, 年度別の有効率の比較に関しては, χ^2 検定で解析し $p < 0.05$ を有意差ありとした。

7. 倫理規定

本研究は北海道大学病院自主研究の承認後に施行された(自020-0477)。

結 果

1. カンジダの検出状況

1) 症例別(図2)

516例中, 単独菌種群が327例(63%), 混合菌種群が189例(37%)であった。単独菌種群327例の内訳は, *C. albicans*: 289例(56%), *C. glabrata*: 28例(5%), *C. parapsilosis*: 5例(1%), その他の単独菌種: 5例(1%)であった。単独菌種中の*C. albicans*の占める割合は88%(289/327)であった。混合菌種群189例の内訳は, *C. alb* + *C. glab*: 144例(28%), それ以外の組み合わせが45例(9%)であった。混合菌種中の*C. alb* + *C. glab*が占める割合は, 76%(144/189)であった(図2)。

2. *C. alb*群と*C. alb* + *C. glab*群における性・年齢の比較

性別(男性/女性), 中央値年齢(第一四分位数-第三四分位数)は, *C. alb*群(182例): 37/145, 74(65-79), *C. alb* + *C. glab*群(107例): 19/88, 78(70-81)であった。2群間に

口腔カンジダ症に対するミコナゾールゲルと
アムホテリシンBシロップの菌種別治療効果の比較検討

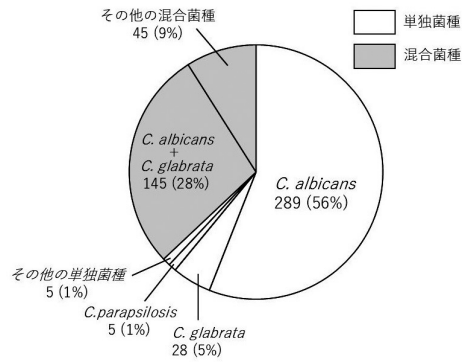


図2 カンジダの症例別検出率

単独菌種群は63%, 混合菌種群は37%であった。単独菌種群のなかの88%は, *C. albicans*であり, 混合菌種群のなかの76%は, *C. albicans* + *C. glabrata*であった。

おける性別に差はなかったが, *C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群よりも有意に高齢であった ($p < 0.01$)。

3. *C. alb*群と*C. alb* + *C. glab*群におけるカンジダの菌数の比較

*C. alb*群はGrade 1が55例 (30%), Grade 2が96例 (53%), Grade 3が31例 (17%) であったのに対し, *C. alb* + *C. glab*群はそれぞれ, 28例 (26%), 58例 (54%), 21例 (20%) で両群間に菌数の差は認められなかった ($p = 0.72$)。

4. *C. alb*群と*C. alb* + *C. glab*群における抗真菌薬別の治療効果の比較

治療としてMCZやAMPH-Bの抗真菌薬を投与した289例全体の有効率は62%で, *C. alb*群では68% (123/182), *C. alb* + *C. glab*群では51% (55/107) と, *C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群に比べ有意に治療効果が低下していた ($p < 0.01$) (表1)。次に抗真菌薬別では, MCZを投与した症例は164例 (57%), AMPH-Bを投与した症例は125例 (43%) であった。MCZを投与した症例全体の有効率は70% (115/164) であった。菌種別の有効率は, *C. alb*群で77% (79/103), *C. alb* +

表1 *C. alb* 群と*C. alb* + *C. glab* 群における抗真菌薬の治療効果の比較

	全体 (289例)	<i>C. alb</i> 群 (182例)	<i>C. alb</i> + <i>C. glab</i> 群 (107例)	p^*
有効例 (178例)		123	55	< 0.01
無効群 (111例)		59	52	
有効率	62%	68%	51%	

* χ^2 検定

*C. glab*群で59% (36/61) と, *C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群に比べ有意にMCZに対する効果が低下していた ($p < 0.05$)。一方, AMPH-Bを投与した症例全体の有効率は50% (63/125) とMCZ全体に比べ有意に低下していた ($p < 0.001$)。菌種別の有効率は, *C. alb*群で56% (44/79), *C. alb* + *C. glab*群で41% (19/46) と, 両群間に有意な差は認めなかった ($p = 0.12$)。また, 両群におけるこの有効率を, MCZを投与した症例と比較すると, *C. alb*群の場合のみに有意な低下が認められた (77% vs. 56%, $p < 0.01$) (表2)。

次に, *C. alb* + *C. glab*群でMCZに対し無効であった25例とAMPH-Bに対し無効であった27例のなかで, 無効であったカンジダ菌種を検索した。MCZでは, *C. alb*のみ無効が2例, *C. glab*のみ無効が6例, *C. alb*と*C. glab*がともに無効が17例であった。一方, AMPH-Bでは, *C. alb*のみ無効が5例, *C. glab*のみ無効が5例, *C. alb*と*C. glab*がともに無効が17例であった。

5. 経年別の2群間における抗真菌薬別の治療効果の比較

*C. alb*群では, MCZ投与の場合, 前半, 後半の有効率はそれぞれ81% (47/58), 71% (32/45) で2群間に有意な差は認めなかった ($p = 0.24$)。AMPH-Bでは前半68% (25/37), 後半45% (19/42) と2群間に有意な差を認めた ($p < 0.05$)。 *C. alb* + *C. glab*群では, MCZ投与の場合, 前半, 後半の有効率はそれぞれ67% (22/33), 50% (14/28) で2群間に有意な差は認めなかった ($p = 0.19$)。AMPH-Bでも前半38% (11/29), 後半47% (8/17) と

表2 *C. alb* 群と*C. alb* + *C. glab* 群における抗真菌薬別の治療効果の比較

	<ミコナゾールゲル>			p^*	<アムホテリシンBシロップ>			p^*
	全体 (164例)	<i>C. alb</i> 群 (103例)	<i>C. alb</i> + <i>C. glab</i> 群 (61例)		全体 (125例)	<i>C. alb</i> 群 (79例)	<i>C. alb</i> + <i>C. glab</i> 群 (46例)	
有効例 (115例)		79	36	< 0.05	有効例 (63例)	44	19	0.12
無効群 (49例)		24	25		無効群 (62例)	35	27	
有効率	70% ^a	77% ^b	59% ^c		50% ^a	56% ^b	41% ^c	

* χ^2 検定

^a χ^2 検定 $p < 0.001$

^b χ^2 検定 $p < 0.01$

^c χ^2 検定 $p = 0.07$

表3 経年別の2群間における抗真菌薬別の治療効果の比較

		<ミコナゾールゲル>				<アムホテリシンBシロップ>			
		有効例	無効例	有効率	p^*	有効例	無効例	有効率	p^*
<i>C. alb</i> 群	前半(2013～2017年)	47	11	81%	0.24	25	12	68%	<0.05
	後半(2018～2023年)	32	13	71%		19	23	45%	
<i>C. alb</i> + <i>C. glab</i> 群	前半(2013～2017年)	22	11	67%	0.19	11	18	38%	0.54
	後半(2018～2023年)	14	14	50%		8	9	47%	

* χ^2 検定

2群間に有意な差は認めなかった ($p = 0.54$) (表3)。

考 察

著者らは以前、当科での約2年半にわたるカンジダ培養検査結果を分析し、*C. albicans*と*C. glabrata*の混合感染は、*C. albicans*単独感染よりも抗真菌薬に対する治療効果が有意に低下していることを報告した⁵⁾。しかし、症例数が少なかったため抗真菌薬の種類別の検討は行えなかった。その後の日常診療において、抗真菌薬に抵抗性を示す症例が増えてきていた。そんな状況下の2019年に、MCZと同じ成分である口腔粘膜付着錠（オラビ®錠）が使用可能になった。臨床試験⁹⁾では、MCZ (5 g/本) 1日4本と口腔粘膜付着1錠 (50 mg) が有効性、安全性からも非劣勢であったことから、その効果が期待された。しかし、実際のところは、上顎総義歯症例は使用できない、口腔乾燥症では錠剤が溶解しない、錠剤が外れやすいなどの種々の制約があり思ったほどの効果を発揮しきれていない¹⁰⁾。そのため、いまだ当科における抗真菌薬の主役は、MCZとAMPH-Bになっている。近年、*C. glabrata*のようなnon-*albicans*は、アゾール系の抗真菌薬に対し耐性化が進行していることが報告されている⁴⁾。MCZはアゾール系だが、AMPH-Bはポリエンマクロライド系のため、耐性傾向はほとんど認められていないことが、国内外^{11, 12)}からも報告されている。しかし、日常臨床では、逆にMCZよりも治療効果は低く、特に混合感染の場合にはその傾向が強いことを経験してきた。そこで、これらの事象を検証するために、本研究では過去10年間にわたる当科の口腔カンジダ症例のなかで、起炎菌を*C. alb*単独感染群と*C. alb* + *C. glab*の混合感染群に分け、それぞれのMCZとAMPH-Bの治療効果を比較検討した。これまで口腔カンジダ症の多数例の臨床検体から菌種ごとに抗真菌薬の有効性を検討した研究は、著者が渉猟し得た範囲では認めていない。

結果は、MCZでは*C. alb*単独感染群は有効率77 %と良好であったのに対し、*C. alb* + *C. glab*群は59 %と有意な低下が認められた。さらに経年的変化でも、*C. alb* + *C. glab*群の有効率は、前半の67 %に対し後半では50 %と低下傾

向を示した。このことは、薬剤感受性試験は施行していないが、*C. glabrata*のアゾール系抗真菌薬であるMCZに対する耐性傾向⁴⁾を示唆するのかもしれない。しかし、*C. alb* + *C. glab*群のMCZ無効症例において無効であったカンジダ菌種を検索したところ、*C. glabrata*と*C. albicans*に明らかな差は認めなかった。また、*C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群よりもカンジダの菌数が多いことで有効率が低下した可能性も考えたが、両群で菌数に明らかな差は認められなかった。従って本研究からは、*C. alb* + *C. glab*群が*C. alb*単独感染群よりもMCZに対し有効率が低い原因に関しては不明であった。なお、*C. glabrata*は単独で検出されるよりも、*C. albicans*と混合感染で検出される場合が多く¹³⁾、本研究でも*C. glabrata*単独では5 %の検出率であったが、*C. albicans*との混合感染では28 %と約6倍に増加していた。

一方、AMPH-Bでは、両群間に有意な差は認めなかったが、*C. alb*群においてMCZよりも有効率が有意に低下していた。また*C. alb* + *C. glab*群ではMCZと有意な差は認めなかったが、有効率は41 %と非常に低い結果であり、日常臨床の印象に一致する結果であった。この理由の1つに義歯の関与が考えられた。*C. glabrata*の特徴として高齢者に多く検出され、*C. albicans*と比較して義歯装置患者に多く検出されることが報告されている⁵⁾。本研究では義歯の使用状況は調査できなかったが、年齢は*C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群よりも有意に高齢であったため、義歯の使用割合も高かったと思われる。MCZは義歯使用者に対しては必ず義歯内面にも塗布するよう指導したが、AMPH-Bは液体のため義歯を浸漬させると義歯表面が着色し汚染するため義歯には使用させなかった。そのため、義歯に残留したカンジダの影響でAMPH-Bの有効率が低下した可能性が考えられた。

AMPH-Bの有効率に関して文献を検索したところ、添付文書¹⁴⁾では、薬剤承認までの臨床試験において、菌数の減少度を指標とした有効率は87.2 %であった。1989年と30年以上前の研究¹⁵⁾では、100倍希釈による含嗽法を自覚症状で判定し、全症例に有効性が認められた。しかし、2021年の酒井らの研究¹⁶⁾では、投与方法の具体的な記載はないが、自覚症状と他覚症状の消失を認めた症例を有効とし、69 %

の有効率を報告した。2022年の萩原らの研究¹⁰⁾では、口腔粘膜付着錠のコントロールで用いられ、投与方法の具体的な記載はないが、自覚及び他覚所見から判定し61.5%の治療率であった。このようにならかなり以前の研究と最近の研究では有効率に大きな違いが認められ、最近では有効率が低下していた。1989年の研究は対象症例のほとんどが偽膜性カンジダ症であった。近年外来患者の口腔カンジダ症の病型は、偽膜性カンジダ症よりも紅斑性カンジダ症の割合が増えていることが報告されている^{17, 18)}。偽膜性カンジダ症は、どの抗真菌薬に対してもよく奏効する一方、紅斑性カンジダ症は難治例も少なくない¹⁹⁾。本研究では対象症例のカンジダ病型を検索していないが、近年の当科外来患者では紅斑性カンジダ症が多くを占めており¹⁹⁾、このことによる影響も有効率の低下の一因と考えられた。本研究では、薬剤感受性試験による最小発育阻止濃度を測定していないため、耐性傾向に関しては一概には論じられない。しかし、本研究での*C. alb*群の経年的変化では、前半の68%に対し後半は45%と有意に有効率が低下してきており、耐性化傾向の可能性はあり、今後には注意が必要である。また、本研究では真菌学的効果による判定法を用いたが、従来の研究ではその多くが自覚症状や臨床的所見のみが用いられている^{10, 15, 16)}。抗真菌薬を使用して自覚症状や臨床所見は改善しても、培養検査ではカンジダが多く残存し、その後再燃する症例を少なからず経験する。そのため、真菌学的効果の指標は、自覚症状や臨床的所見を指標にするよりも厳密な効果判定法になっていると思われる。今回の研究は、10年間にわたる後視野の研究のため、診療録等の記載から自覚症状や臨床所見の変化に関して十分な情報が得られなかった症例もあり、真菌学的効果の指標のみでの判定になった。しかし、自覚症状や他覚的所見の変化も日常臨床では大事な指標であるため、今後はこれらに真菌学的指標を加えた3つで評価するのが妥当と思われる。

他に、AMPH-Bの使用法の違いによる影響も考えられた。当科では、従来よりAMPH-Bを20倍希釈で1回20 mLを1日4回、口内にできるだけ長く含んだ後に吐き出させる含嗽法で行っている。他の施設の状況を検索すると、私立歯科大学附属病院18施設を対象とした2002年の調査では、含かん法（口内に長く含んだ後に嚥下させる方法）よりも含嗽法の施設の方が多く、希釈倍率は当科使用よりも高い50～100倍が主であった²⁰⁾。含嗽法では希釈倍率は低い方が有効性は高いため、原液を含んだ方がさらに有効性は高くなる²¹⁾。従って添付文書14)に従い、1回1 mLの原液を嚥下させる方が効果は高まると思われる²¹⁾。なお、米国ではAMPH-Bと同様のシロップ製剤は販売されていないため海外の論文との比較はできなかった。患者によってはどうしても嚥下できない場合はあるが、今後は可能な限り嚥下法を指導していきたい。

本研究では抗真菌薬のアドヒアランスに関する調査が

出来なかった。MCZとAMPH-Bはともに1日4回使用で使用頻度が高く、使用法が複雑で、両薬剤共に味に問題があるなどアドヒアランスに影響を与える要因は多い。従って2週間の処方をして、特に高齢者では指示通りに使用できなかった場合も考えられ、抗真菌薬の有効率に影響した可能性も考えられた。今後は、この点も考慮した対象症例の選択が必要と思われる。

本研究結果から、*C. alb*単独感染に対しては、MCZを第一選択薬で用いることに問題はないが、*C. alb* + *C. glab*の混合感染の場合にはMCZ、AMPH-Bともに有効率が低下するため少しでも効果を高める工夫が望まれる。前述のようにAMPH-Bにおいては今後、原液で嚥下させる予定だが、MCZと同様局所的効果を期待するものなので、嚥下前にできるだけ口内全体に薬剤を行きわたらせ、長く口内に含んでから嚥下させることが重要と思われる。MCZは薬剤相互作用が多いため¹⁾、症例によっては使用できない場合も少なくない。その際には、同じアゾール系ではないAMPH-Bを使用することが多いと思われる。しかし、AMPH-Bは有効率の経年変化から、*C. alb*単独感染において有効率が特に低下してきており、今後注意が必要である。

結 論

今回、過去10年間にわたる当科の口腔カンジダ症症例のなかで、*C. alb*単独感染群182例と*C. alb* + *C. glab*の混合感染群107例に対し、それぞれMCZとAMPH-Bの治療効果を比較検討し以下の結論を得た。

1. 289例全体の有効率は62%で、*C. alb*群では68%、*C. alb* + *C. glab*群では51%と、*C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群よりも有意に抗真菌薬に対する効果が低下していた。
2. 抗真菌薬別では、MCZは*C. alb* + *C. glab*群は*C. alb*群よりも有意に抗真菌薬に対する効果が低下していたが、AMPH-Bは2群間に差は認めなかった。
3. AMPH-Bは、MCZよりも症例全体と*C. alb*群において治療効果が有意に低下していた。
4. 前半5年と後半5年間で治療効果を比較すると、MCZでは両群ともに差は認めなかったが、AMPH-Bでは*C. alb*群において後半は前半よりも有意に低下していた。
5. *C. alb*単独感染に対しては、MCZを第一選択薬に用いることが妥当と思われるが、*C. alb* + *C. glab*の混合感染の場合にはMCZ、AMPH-Bどちらも治療効果は不良で、少しでも薬剤の効果を高める注意が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第32回日本口腔内科学会(2022年9月、札幌)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

参考文献

- 1) 上川善昭：口腔カンジダ症と治療。歯薬療法, 41:35-42, 2022.
- 2) オラビ錠口腔用5 mg 医薬品インタビューホーム。2024年4月改訂（第7版）。
- 3) Redding SW, Kirkpatrick WR, Dib O, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF: The epidemiology of non-*albicans* *Candida* in oropharyngeal candidiasis in HIV patients. Spec Care Dentist 20: 178-181, 2000.
- 4) Redding SW: The role of yeasts other than *Candida albicans* in oropharyngeal candidiasis. Curr Opin Infect Dis 14: 673-677, 2001.
- 5) 岡田和隆, 中澤誠多朗, 横山亜矢子, 柏崎晴彦, 小林國彦, 山崎 裕: 口腔カンジダ症における *Candida albicans* と *Candida glabrata* の混合感染の臨床的検討。老年歯学 31: 346-353, 2016.
- 6) Madhavan P, Jamal F, Chong PP, Ng KP: Identification of local clinical *Candida* isolates using CHROMagar *Candida*TM as a primary identification method for various *Candida* species. Trop Biomed 28: 269-274, 2011.
- 7) 岩渕博史, 角田和之, 内山公男, 角田博之, 高森康次, 永井哲夫: ミコナゾールの義歯底面少量塗布療法-多数歯欠損症例の義歯を装着した口腔カンジダ症患者に対する試み-。歯薬療法, 19: 22-27, 2000.
- 8) 山口博樹, 齋藤和憲, 小林 愛, 海沼美千子, 檀 和夫, 長谷川節雄: イトラコナゾール内用液の調整法が薬物血中濃度および飲みやすさに与える影響。Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 37: 307-314, 2009.
- 9) 高戸 毅, 北川善政, 上川善昭, 岸本裕充, 中村誠司, 古森孝英, 近津大地, 森 良之, 丹沢秀樹, 片倉 朗, 金川昭啓, 梅田正博, 五味暁憲, 米永一理: 口腔咽頭カンジダ症に対するミコナゾールゲル口腔粘膜付着錠とミコナゾールゲル剤との比較。真菌誌, 61: 53-61, 2020.
- 10) 萩原大樹, 東 恵理, 伊藤弥紀, 釜田充浩, 兼重 晋, 神村英利: 口腔カンジダ症におけるミコナゾール付着錠の使用実態調査。薬理と治療 50: 977-982, 2022.
- 11) Song YB, Suh MK, Ha GY, Kim H: Antifungal susceptibility testing with Etest for *Candida* species isolated from patients with oral candidiasis. Ann Dermatol 27: 715-720, 2015.
- 12) Kamikawa Y, Mori Y, Nagayama T, Fujisaki J, Hirabayashi D, Sakamoto R, Hamada T, Sugihara K: Frequency of clinically isolated strains of oral *candida* species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to antifungal drugs in 2006-2007 and 2012-2013. BMC Oral Health, 2014. Doi: 10.1186/1472-6831-14-14
- 13) Redding SW, Dahiya MC, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Fothergill AW, Rinaldi MG, Thomas CR: *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis inpatients receiving radiation for head and neck cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 97: 47-52, 2004.
- 14) ファンゴソンシロップ100 mg/mL添付文章。2024年7月改訂（第2版）
- 15) 岡本和己, 領家利男, 足元 敦, 駒井 正, 湯川正頼, 小川隆嗣, 浜田 駿: 口腔カンジダ症に対するFungizone syrup含嗽法の臨床効果。口科誌, 38: 760-767, 1989.
- 16) 酒井克彦, 森田奈那, 三邊正樹, 鶴見 淳, 秀島 能, 松本祐介, 小松万純, 本田健太郎, 野村武史, 松浦信幸: 口腔カンジダ症患者の臨床的検討。日口内誌, 27: 59-65, 2021.
- 17) 前田伸子: 口腔カンジダの基礎。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: 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-, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 2022, 1-7頁。
- 18) 中川洋一, 小根山隆浩, 寺井陽彦, 金川昭啓, 岩渕博史, 三宅 哲, 長谷川 功, 西村 敏, 林田淳之将, 斎藤健一, 鬼澤浩司郎, 福田雅幸, 新美奏恵, 柴原孝彦, 神部芳則, 川又 均, 鶴本明久, 佐藤田鶴子, 石橋克禮, 金子明寛, 宮坂孝弘, 上川善昭, 栗山智有, 前田信子, 山田庄司, 佐藤 勉, 池田文昭, 小林寅祐: 口腔カンジダ症に対する抗真菌薬の臨床効果の適切な判定方法に関する研究-抗真菌薬の効果判定基準作成委員会報告-。歯薬療法, 30: 29-40, 2011.
- 19) 山崎 裕: 口腔カンジダ症の診断と対応。片倉 朗 編著: 口腔外科のレベルアップ&ヒント, 第1版, デンタルダイヤモンド, 東京, 2019, 178-181頁。
- 20) 田中英弥, 飯島純子, 池田 幸, 斎藤義夫, 阪田久美子: 歯科薬物療法に関する文献的検討-その2口腔カンジダ症治療薬の使用実態とエビデンス-。歯薬療法, 21: 75-81, 2002.
- 21) 中川洋一, 金川昭啓, 金子明寛: 口腔カンジダ症の薬物療法。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: 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-, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 2022, 44-54頁。

ORIGINAL

A clinical study of the therapeutic effects of miconazole gel and amphotericin B syrup on different species of oral candidiasis

Kimiya Ozaki¹⁾, Kaori Inamoto¹⁾, Masayuki Ohira¹⁾, Ken-ichiro Sakata²⁾, Takuya Asaka²⁾
Kazuhito Miura¹⁾, Yutaka Watanabe¹⁾ and Yutaka Yamazaki¹⁾

ABSTRACT : This study analyzed 182 cases of *C. albicans* monoinfection and 107 cases of *C. albicans* and *C. glabrata* concomitant infection that were treated in our department over the past 10 years. We compared the therapeutic effects of miconazole gel and amphotericin B syrup between these groups. To our knowledge, this is the first study to compare the efficacy of antifungal drugs for different fungal species in a large number of oral candidiasis cases. The efficacy rate of miconazole gel was 77 % in the *C. albicans* group, but was significantly lower in the mixed infection group (59 %). In contrast, no significant difference was observed between the two groups for amphotericin B syrup. Furthermore, the efficacy rate of amphotericin B syrup was significantly lower than that of miconazole gel in the *C. albicans* group, and this trend continued over time.

Key Words : oral candidiasis, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, miconazole, amphotericin B

¹⁾ Gerodontology, Department of Oral Health Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, North 13, West 7, Kita-Ku, Sapporo 060-8586, Japan (Chief: Prof. Yutaka YAMAZAKI)

²⁾ Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, North 13, West 7, Kita-Ku, Sapporo 060-8586, Japan (Chief: Prof. Ikuya MIYAMOTO)