

紅斑性カンジダ症への口腔乾燥と義歯のかかわり

中川洋一

Influence of dry mouth and denture use as predisposing factors for erythematous candidiasis

Yoichi Nakagawa, DDS, PhD

抄 録

紅斑性カンジダ症は、萎縮性の口腔カンジダ症である。舌乳頭萎縮がひとつの特徴的所見で、疼痛や味覚異常など不快な症状をともなうことが多い。しばしば慢性化し、再発を繰り返す例もあるため、早期の診断と適切な対処が必要である。紅斑性カンジダ症は、さまざまな菌種が検出されるが、*Candida albicans* が主な病原体である。診断は塗抹標本の鏡検によってなされる。紅斑性カンジダ症に最も関与する素因は唾液分泌減退である。紅斑性カンジダ症は自然治癒しないため、口腔乾燥への対応とともに、抗真菌薬療法が必要である。口腔乾燥への対処は、洗口液による含嗽によって *Candida* コロニー数増加を抑制し、代用唾液、人工唾液、保湿ジェルによって口腔粘膜を保湿し解剖学的バリアーを強固にする。義歯が原因となっている場合は、義歯の除菌が必要である。抗真菌薬の義歯への適用が効果的な場合もある。

キーワード

紅斑性カンジダ症, 唾液分泌減退, 口腔乾燥症, 義歯

ABSTRACT

Erythematous candidiasis (EC) is an atrophic variant of oral candidiasis, which results in oral pain and burning, and dysgeusia. The course of the disease is often chronic and recurrent. Thus, an early diagnosis and appropriate treatment are necessary. The species most frequently implicated in EC is *Candida albicans*; however, other species have been encountered. The diagnosis of EC in clinical practice is established with an exfoliative cytological examination. Hyposalivation is the most important predisposing etiological factor for EC. Since chronic EC does not resolve spontaneously, antifungal therapy and the management of dry mouth is required for its resolution. Gargling with a mouth rinse, and the application of a saliva substitute, artificial saliva and moisturizing gel can prevent an increase in the degree of *Candida* colonization, moisten the oral mucosa, and strengthen the anatomical barrier, and is considered to be an appropriate measure for the treatment of EC in patients with dry mouth. In cases of EC in which denture use is an etiological factor, the disinfection of dentures is essential. A topical application of an antifungal agent to the dentures has been shown to be effective in some cases.

Key words:

Erythematous candidiasis, Hyposalivation, Xerostomia, Denture

表 1 Classification of oral candidiasis
口腔カンジダ症の分類

急性型 <i>Acute forms</i>
偽膜性 <i>Pseudomembranous</i>
紅斑性 <i>Erythematous</i>
慢性型 <i>Chronic forms</i>
肥厚性 <i>Hyperplastic</i>
紅斑性 <i>Erythematous</i>
偽膜性 <i>Pseudomembranous</i>
カンジダ関連病変 <i>Candida-associated lesions</i>
義歯性口内炎 <i>Denture stomatitis</i>
口角炎 <i>Angular cheilitis</i>
正中菱形舌炎 <i>Median rhomboid glossitiis</i>
口腔粘膜病変への <i>Candida</i> 感染
<i>Keratinized primary lesions superinfected with Candida</i>
白板症 <i>Leukoplakia</i>
口腔扁平苔癬 <i>Oral lichen planus</i>
エリテマトーデス <i>Lupus erythematosus</i>

文献⁴⁾を改変して作成



図 1 Erythematous candidiasis
紅斑性カンジダ症

I. 紅斑性カンジダ症の真菌症における位置づけ

真菌感染症は、主病巣が形成される局所解剖学的部位に基づいて、深在性真菌症、表在性真菌症、深部皮膚真菌症に大別される¹⁾。深在性真菌症は深部臓器・組織が侵されるもので一般に重篤である。表在性真菌症は、感染が皮膚の表層、爪、毛髪、口腔粘膜上皮の表層にとどまり、皮下組織や粘膜下組織に波及することのない真菌症をいう。

口腔カンジダ症は表在性真菌症の範疇であり¹⁾、菌糸が基底層を超えて粘膜上皮下に進展する深部粘膜真菌症は必ずしも多くない。重症例であっても深在性カンジダ症に進展することはない。病変は粘膜にとどまり、生命予後は良好である²⁾。しかしながら、疼痛などの症状から食物摂取が困難となり栄養状態が悪化することなどから口腔カンジダ症への対処は臨床的に重要である。

紅斑性カンジダ症は口腔カンジダ症の病型の一つである。疼痛、味覚異常、摂食障害などの症状を伴うことが多いにもかかわらず、定型的な他覚的臨床像を呈さないためか看過されることが少なくない。紅斑性カンジダ症の慢性例では上皮再生に異常をきたすことも少なくないため、早期の診断と対処が必要である。

II. 口腔カンジダ症の病型

口腔カンジダ症は、偽膜性、紅斑性、肥厚性の主な3病型があり、その他にカンジダ関連病変 (*Candida-associated lesions*) として義歯性口内炎、口角炎、正中菱形舌炎がある (表1)^{3,4)}。カンジダ関連病変は、*Candida* 以外に、細菌やあるいは微生物以外の要因の関与も想定されるため、この用語が用いられている³⁾。この他、口唇の腫脹や⁵⁾、口腔周囲の顔面に皮膚カンジダ症を合併する例⁶⁾、口腔扁平苔癬や潰瘍性口内炎などの口腔粘膜病変に *Candida* が感染して病変を難治化させる例^{7,8)}、他覚所見に乏しく舌痛症を疑わせるカンジダ関連舌痛など^{9,10)}、*Candida* が関与する病変は多彩である。多彩な病態を呈するのは真菌の病原因子と宿主の防御因子の相互作用の結果と考えられる¹¹⁾。

紅斑性カンジダ症は萎縮性カンジダ症ともいわれ、粘膜が萎縮し血管が拡張し、病変が赤く見える^{12,13)}。舌、口蓋、頬粘膜に生じるが、お互い接する舌背と口蓋粘膜に同時に出現するのが最も一般的である (図1)¹¹⁾。舌背は、発赤のみならず舌乳頭萎縮が特徴的所見である^{14,15)}。自覚症状として、接触痛や刺激痛などの疼痛や灼熱感など自覚症状が強く、味覚異常を訴えることもある¹⁵⁾。味覚異常は、自発性異常味覚的な訴えで、苦味が多い^{10,16)}。紅斑性カンジダ症は、非特異的なカタル性口内炎の状態を呈することが多く、非定

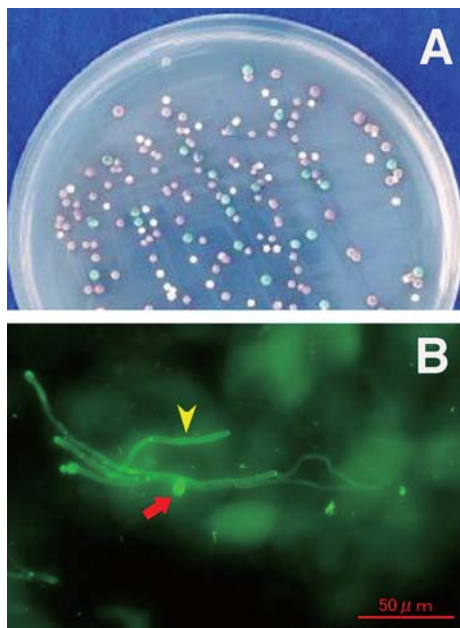


図 2 Tests for fungal infection
真菌検査

A, Culture of fungi (CHROMagar™ Candida); B, Exfoliative cytology (Fungiflora Y staining) Arrow, yeast; arrow-head, hyphae

A, 真菌培養 (CHROMagar™ Candida); B, 剥離細胞診 (ファンギフローラ Y 染色) 矢印, 酵母; 矢頭, 菌糸

型例における診断は、真菌検査が必要となる。また萎縮性舌炎は、鉄欠乏やビタミン B₁₂ など栄養障害に起因するものもあるため¹⁷⁾、鑑別診断には血液検査と真菌検査が必要になる。

III. 口腔カンジダ症の診断と真菌検査

臨床診断は、リスクファクターを有する患者で口腔カンジダ症に特徴的な臨床所見を有する場合に下される²⁾。

確定診断には真菌検査を行うが、*Candida* は本来、口腔常在真菌であるため、口腔粘膜から分離培養されただけでは原因微生物とは断定できず、臨床症状を十分に観察してから判断することが重要である^{1,2)}。すなわち、臨床所見が非典型的な場合は、培養検査では口腔カンジダ症かどうか確定診断ができない。

Candida albicans は二形性をとるが、病態形成には酵母ではなく菌糸が関わっている¹⁾。そのため塗抹鏡検において、酵母ではなく(仮性)菌糸を確認する必要性が強調されている^{2,18)}。菌糸を認めた場合は、それ自体で確定診断になるため、臨床所見が乏しい

ときには鏡検は有用な診断方法となる。*C. glabrata* は菌糸形成をしないが¹⁾、病原菌としての主体は *C. albicans* なので、鏡検で菌糸を確認する診断方法が問題になることは少ないと考えられる。

1. カンジダ培養検査

カンジダ培養検査は、病変部を綿棒などで擦過して検体を採取し、非選択培地のクロラムフェニコールなどの抗菌薬を添加したポテト・デキストロース(またはサブロー・デキストロース)寒天培地で培養する^{1,2)}。CHROMagar™ Candida などの病原酵母鑑別用発色培地を用いると、分離培養とともに主要菌種の鑑別が可能である(図 2A)^{19,20)}。CHROMagar™ Candida は、*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* を同定できる²¹⁾。*C. dubliniensis* と *C. albicans* の鑑別は、CHROMagar™ Candida では行なえず、遺伝子解析など別の方法が必要であるが²²⁾、*C. dubliniensis* は HIV 感染以外では検出率が低いいため通常はあまり問題にならない。

平板上のコロニー数の多寡を、カットオフ値を設けて評価することは、口腔管理の必要性の判断基準としては有用であるが²³⁾、口腔カンジダ症の診断基準として用いることはできない。この理由は宿主因子によってコロニー数が大きく変動するからである。例えば口腔乾燥の状態など、宿主の条件を統一したうえでカットオフ値を設定することが必要であるが、このような試みは少ない²³⁾。

2. 塗抹標本の顕微鏡検査

病変から採取した検体の塗抹標本は、ギムザ染色、グラム染色、パパニコロー染色、蛍光染色などを施し、菌糸を顕微鏡で確認する^{24,25)}。

ファンギフローラ Y (スチルベンジルスルホン酸系蛍光染料; 図 2B) は蛍光染色法のひとつで、蛍光顕微鏡を用いて観察する⁷⁾。ファンギフローラ Y は β 構造を持つ多糖類への結合能を有するため、カンジダ細胞壁の β-グルカンやキチンに特異的に結合する。細胞壁が特に強い発光を呈するため、酵母や菌糸の形態的観察が容易に行える^{9,26)}。綿棒は蛍光色素に染色されるので、検体の採取はデンタルミラーなどを用いて行なう。

IV. 病変形成にかかわる *Candida* 菌種とその病原性

C. albicans が口腔カンジダ症の主な病原菌である。*Candida* の感染は、上皮への接着、宿主防御能

の回避、組織への侵入と破壊から成る³⁾。病原因子として agglutinin-like sequence (Als) などの接着因子、酵母形から菌糸型への形態変換システム、secreted aspartyl proteinases (SAPs) や phospholipases (PLs) などの分解酵素が関与する。*C. albicans* は二形性で、共生菌として定着している場合は酵母形、感染病巣内では菌糸形発育を示す¹⁾。菌糸の先端は SAPs や PLs が豊富で、菌糸は上皮表層を貫通し有棘細胞層へ侵入する¹¹⁾。上皮層に侵入した菌糸は、最終段階として上皮表層の破壊を起こす²⁷⁾。

近年、*C. albicans* 以外の、*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* など non-*albicans* *Candida* (NAC) のヒトへの病原性が注目されている^{4,28-31)}。特に義歯と NAC の関連が指摘されており、義歯装着者は NAC 単独や NAC と *C. albicans* との混合で検出されることが多い²⁸⁾。NAC の重要性は認識されているものの、*C. albicans* は、義歯装着の有無に拘わらず、依然として口腔カンジダ症における主な検出菌種である^{28,29)}。病原性の面からみると、*C. glabrata* は菌糸を形成せず、また他のカンジダ菌種と異なり SAPs と PLs の産生量がきわめて少なく^{30,32)}、単独では上皮に侵入できない³³⁾。単独では上皮内に侵入できないが、*C. albicans* との混合感染において、*C. albicans* が *C. glabrata* の侵入を促進する³³⁾。上皮障害性も *C. glabrata* より *C. albicans* の方が強い³³⁾。これらのことは、*C. albicans* が病変の主体であり、*C. glabrata* は *C. albicans* の病原性を修飾するように働いていることを推察させる。

臨床的には、口腔カンジダ症の殆どすべての症例から *C. albicans* が検出され、*C. glabrata* が分離された症例はすべて *C. albicans* との混合感染だったという報告がある³⁴⁾。また舌乳頭萎縮は、*C. albicans* の病態形成への関与が主体で、*C. glabrata* の関連性は少ないことから、紅斑性カンジダ症に限っても *C. albicans* が主な病原菌と推察される³⁵⁾。

V. 紅斑性カンジダ症のリスクアクターとその対処

口腔カンジダ症は日和見感染である。素因として、細菌叢に影響を及ぼす広域スペクトラム抗菌薬投与、副腎皮質ステロイド薬の吸入ならびに局所および全身投与、経口摂取不可能や口腔清掃不良となる身体障害者、義歯装着があり、再発はコントロール不良の糖尿病、HIV 陽性患者、口腔乾燥で起こりやすい¹⁸⁾。

1. 唾液分泌減退

口腔の *C. albicans* コロニー数と唾液分泌量に負の相関があることはよく知られている³⁶⁻³⁸⁾。これは唾液の浄化・潤滑・抗菌作用の低下によって微生物が口腔粘膜に付着しやすくなった結果と考えられる。*Candida* の粘膜への接着能は、共生し定着する際にも、感染する際にも働くが、宿主側は唾液が防御的に作用し、付着が緩い *Candida* は洗い流される³⁾。口腔乾燥症 (xerostomia) とは自覚的な口腔乾燥感をさし、唾液分泌減退 (hyposalivation) は唾液分泌検査によって明らかに唾液分泌低下が認められる状態をいう^{39,40)}。唾液分泌減退では粘膜の乾燥 (口腔乾燥) や粘膜の損傷が生じることが多い。唾液分泌減退では口腔の *Candida* が増加するが、増加は刺激唾液量低下よりも安静時唾液量低下の影響が大きい⁴¹⁾。

紅斑性カンジダ症に特徴的な徴候は舌乳頭萎縮である。この舌乳頭萎縮に寄与する因子は *Candida* の増加と唾液分泌減退であり⁴²⁾、特に *C. albicans* の増加と刺激唾液量低下の関与が大きい³⁵⁾。摂食時には、食物の口腔粘膜への刺激に加えて、歯、舌、頬粘膜、口蓋がお互い機械的に刺激される。刺激唾液の減少は、保護作用を低下させ、上皮損傷の可能性を高め、*Candida* の上皮への侵入を容易にすると推察される。萎縮して薄くなった上皮では、通常では起こらない *C. albicans* の上皮基底層への侵入の可能性が高まり、基底膜に及んだ破壊が慢性化すると上皮再生能力が障害され、不可逆の状態に陥ることも考えられる。舌乳頭萎縮を長期化、重症化させないために鏡検による早期の適切な診断が必要である。

紅斑性カンジダ症は、一般的に自然消退は望めず、抗真菌薬療法と宿主因子への対応が必要である¹¹⁾。「口腔カンジダ症」「口腔咽頭カンジダ症」「消化管カンジダ症」の効能・効果を有する抗真菌薬は、アゾール系のミコナゾールゲル (フロリードTM ゲル経口用 2%) やイトラコナゾール内用液 (イトリゾール[®] 内用液 1%)、ポリエン系のアムホテリシン B シロップ (ファンギゾン[®] シロップ 100 mg/mL) がある。アゾール系薬剤は、薬理作用としてシトクローム P450 を阻害するため、併用禁忌が多い。高齢者における有病率は高く、また口腔乾燥患者における常用薬剤数は多い⁴³⁾。新薬の開発に応じて添付文書が改訂されるため、常に最新版の添付文書情報で併用禁忌を確認する必要がある^{44,45)}。

抗真菌薬のミコナゾールゲルの本来の使用法は、口腔内への塗布、または口腔内に長く含んだ後に嚥下する含衞法である。しかし、ときに服薬コンプライアンス

スが悪いことがある。その場合、少量のミコナゾールゲルを義歯基底面に塗布する試みがあり、その有用性が確認されている⁴⁶⁾。

唾液分泌減退は、Sjögren 症候群、糖尿病、薬剤の副作用のほか、唾液腺細胞障害がない Burning mouth syndrome、不安、ストレスでも起こり得る⁴⁷⁻⁵⁰⁾。唾液分泌量を増加させることは必ずしも容易ではない。そのため口腔乾燥への対処は、対症療法を中心とした口腔管理が重要になる。唾液分泌減退患者における紅斑性カンジダ症は、洗口液での含嗽によって *Candida* コロニー数増加を抑制し、代用唾液、人工唾液、保湿ジェルを用いて口腔粘膜を保湿することによって解剖学的バリアーを強固にして、感染の機会を減少させ予防する。

2. 義歯

義歯性口内炎は、義歯に接触する粘膜部分に生じる口内炎で、そのうち *Candida* が原因となるものがあり、これはカンジダ性義歯性口内炎といえることができる。義歯装着者で、義歯に接触する部分以外の粘膜に病変を生じている場合は、義歯性口内炎とは呼ばず、口腔カンジダ症と診断される。病型によって、偽膜性カンジダ症、紅斑性カンジダ症と区別される。カンジダ性義歯性口内炎と紅斑性カンジダ症はそれぞれ菌種や宿主因子の関わり方が異なる。

義歯性口内炎は、唾液分泌減退や口腔乾燥症の関与は少なく、義歯基底面の *Candida* の存在が問題となる⁵¹⁾。*C. glabrata* は、他の *Candida* 菌種に比較して細胞表面の疎水性がきわめて高く、義歯のレジンに付着しやすい⁵²⁾。また NAC は、*C. albicans* に比較して、義歯表面にバイオフィームを形成しやすい⁵³⁾。さらに *C. albicans* と *C. glabrata* は、形態も成長様式も異なりお互いに排除しあうことがないため共存が可能である³³⁾。そればかりか、*C. albicans* と *C. glabrata* の組み合わせは最もバイオフィーム形成能が高い⁵³⁾。このような微生物の性質から、臨床的にも、義歯性口内炎では、他の口腔カンジダ症の病型に比較して、2 菌種以上の検出率が高く、その組み合わせは *C. albicans* と *C. glabrata* が最も多い^{29,54)}。義歯は、表面が粗造だと *Candida* がより付着しやすくなる⁵⁵⁾。このような義歯基底面の *Candida* の存在自体が義歯性口内炎の原因となる⁵¹⁾。義歯への *Candida* 付着予防は、効果的な化学的・物理的洗浄法の開発とその評価⁵⁶⁻⁶⁰⁾、抗真菌性素材の義歯への適用の試みがある⁶¹⁻⁶⁴⁾。

紅斑性カンジダ症への義歯の直接的な関与は低

い³⁵⁾。偽膜性カンジダ症を含めた口腔カンジダ症全体でみると、唾液分泌減退/口腔乾燥に加えて、義歯装着が局所的リスクファクターとなっている⁶⁵⁾。しかしながら、紅斑性カンジダ症に特徴的な舌乳頭萎縮に限ると義歯の直接的な関与は認められない³⁵⁾。義歯接触部分以外の粘膜へ感染が誘発されるのは、義歯と他の宿主因子との戮力によることや、義歯表面に長期的に *Candida* が存在し口腔全体のコロニー数が増加する状況が考えられる。すなわち義歯の状態によっては、紅斑性カンジダ症の病態形成に寄与し得る。

義歯が口腔カンジダ症の病態形成に関与するかどうかの予測には、義歯基底面の真菌検査が有用と考えられる⁵¹⁾。しかしながら病変がない症例でも、義歯基底面から採取した試料の培養検査では *Candida* が高率に検出されてしまうため、培養検査は義歯のリスク評価に適していない⁶⁶⁾。一方、義歯基底面からの塗抹標本の鏡検は、粘膜病変のない義歯からは菌体が確認できないのに対して、紅斑性カンジダ症の義歯からの菌糸の検出率は高い。このようなことから鏡検は、培養検査に比較して、リスクの予見性が高いと推察される⁶⁶⁾。義歯から鏡検で菌糸が確認された場合、紅斑性カンジダ症への義歯の関与が疑われる。その場合は、紅斑性カンジダ症に対する抗真菌薬療法に加えて、義歯の除菌を考慮すべきと考える。

抗真菌薬のミコナゾールゲルを適用する際、十分な効果が得られにくい場合は、義歯の洗浄とともに、義歯基底面に塗布することが推奨されているので⁴⁴⁾、難治性の紅斑性カンジダ症で義歯の関与が明らかな場合はこの方法も有用と思われる。

VI. 紅斑性カンジダ症への対応のまとめ

紅斑性カンジダ症は、表在性真菌症ではあるものの、慢性化すると QOL が低下するため、病変の塗抹標本での確定診断と、早期の対処が望まれる。宿主因子として口腔乾燥の関与が大きいと、含嗽による *Candida* コロニー数増加の抑制ならびに乾燥粘膜への口腔管理とセルフケアによって解剖学的バリアーを強固にすることが重要である。

謝 辞

ご校閲いただいた鹿児島大学学術研究院・医歯学域・歯学研究系・准教授 上川善昭先生ならびに神奈川歯科大学大学院歯学研究科・顎顔面病態診断治療学講座顎顔面外科学分野・准教授 岩淵博史先生に深謝いたします。

COI

申告すべき COI はない。

文 献

- 1) 山口英世. 病原真菌と真菌症. 第4版. 東京: 南山堂; 2007.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 共和企画; <<http://www.mycoses.jp/guideline/>>; 2014 [accessed 17. 10. 15].
- 3) Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol* 2011; 3: 5771. DOI: 5710.3402/jom.v5773i5770.5771.
- 4) Ellepola AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 172-198.
- 5) 鴨井美帆, 岡本真理子, 池田裕子, 山本 健, 山近重生, 斎藤一郎ほか. 紅斑性カンジダ症に併発した腫脹を伴うカンジダ性口唇炎. *歯薬療法* 2014; 33: 27-31.
- 6) 新倉明日美, 福永裕子, 中村幸香, 小田英津子, 今村武浩, 山本 健ほか. 口腔カンジダ症に合併した顔面皮膚カンジダ症の1例. *歯薬療法* 2014; 33: 94.
- 7) 中村幸香, 岡本真理子, 前田伸子, 中川洋一. 明視野顕微鏡用の蛍光観察システムLuminの使用経験. *歯薬療法* 2017; 36: 21-24.
- 8) Terai H, Shimahara M. Chronic oral ulcer associated with *Candida*. *Mycoses* 2010; 53: 168-172.
- 9) 岡本真理子, 鴨井美帆, 鶴本明久, 山近重生, 今村武浩, 山本 健ほか. 鏡検によるカンジダの定量的評価についての検討. *口科誌* 2012; 61: 33-38.
- 10) 中川洋一, 上川善昭, 岩淵博史. 臨床・介護ですぐ対応 知っておきたい! 口腔カンジダ症. 京都: 永末書店; 2013.
- 11) Reichart PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral Dis* 2000; 6: 85-91.
- 12) Romagnoli P, Pimpinelli N, Mori M, Reichart PA, Eversole LR, Ficarra G. Immunocompetent cells in oral candidiasis of HIV-infected patients: an immunohistochemical and electron microscopical study. *Oral Dis* 1997; 3: 99-105.
- 13) Eversole LR, Reichart PA, Ficarra G, Schmidt-Westhausen A, Romagnoli P, Pimpinelli N. Oral keratinocyte immune responses in HIV-associated candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 372-380.
- 14) Terai H, Shimahara M. Atrophic tongue associated with *Candida*. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 397-400.
- 15) 中川洋一, 小根山隆浩, 寺井陽彦, 金川昭啓, 岩淵博史, 三宅 哲ほか. 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* 2011; 30: 29-40.
- 16) 山崎 裕, 佐藤 淳, 大内 学, 秦 浩信, 北森正吾, 小野寺麻記子ほか. カンジダ性味覚異常の臨床的検討. *日口外誌* 2011; 57: 493-500.
- 17) Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician* 2010; 81: 627-634.
- 18) Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 231-240.
- 19) Williams DW, Lewis MA. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 2000; 6: 3-11.
- 20) Neppelenbroek KH, Seo RS, Urban VM, Silva S, Dovigo LN, Jorge JH et al. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. *Oral Dis* 2014; 20: 329-344.
- 21) Powell HL, Sand CA, Rennie RP. Evaluation of CHROMagar *Candida* for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 201-204.
- 22) Campanha NH, Neppelenbroek KH, Spolidorio DM, Spolidorio LC, Pavarina AC. Phenotypic methods and commercial systems for the discrimination between *C. albicans* and *C. dubliniensis*. *Oral Dis* 2005; 11: 392-398.
- 23) Kimori H, Nakagawa Y, Yamamoto K, Oshima T. Establishing the cut-off point for the *Candida* swab test for daily oral care in dry mouth patients. *Oral Therap Pharmacol* 2009; 28: 17-25.
- 24) 鴨井美帆, 岡本真理子, 山近重生, 今村武浩, 山本 健, 門松伸一ほか. 口腔カンジダ症の診断へのファンギフローラY染色の応用. *日口粘膜炎誌* 2011; 17: 1-6.
- 25) Terai H, Shimahara M. Chronic tongue ulceration resolved by sulphuride: a report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e40-42.
- 26) Okamoto MR, Kamoi M, Yamachika S, Tsurumoto A, Imamura T, Yamamoto K et al. Efficacy of Fungiflora Y staining for the diagnosis of oral erythematous candidiasis. *Gerodontology* 2013; 30: 220-225.
- 27) Tang SX, Moyes DL, Richardson JP, Blagojevic M, Naglik JR. Epithelial discrimination of commensal and pathogenic *Candida albicans*. *Oral Dis* 2016; 22 Suppl 1: 114-119.
- 28) Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP. Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 1477-1486.
- 29) Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 2015; 60: 894-901.
- 30) Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 673-688.
- 31) Shinozaki S, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S et al. Close association between

- oral *Candida* species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia. *Oral Dis* 2012; 18: 667-672.
- 32) Sanita PV, Zago CE, Mima EG, Pavarina AC, Jorge JH, Machado AL et al. In vitro evaluation of the enzymatic activity profile of non-albicans *Candida* species isolated from patients with oral candidiasis with or without diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118: 84-91.
- 33) Silva S, Henriques M, Hayes A, Oliveira R, Azeredo J, Williams DW. *Candida glabrata* and *Candida albicans* co-infection of an in vitro oral epithelium. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 421-427.
- 34) Kamikawa Y, Mori Y, Nagayama T, Fujisaki J, Hirabayashi D, Sakamoto R et al. 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; 14: 14. DOI: 10.1186/1492-6831-14-14.
- 35) Nakamura S, Okamoto MR, Yamamoto K, Tsurumoto T, Yoshino Y, Iwabuchi H et al. The *Candida* species that are important for the development of atrophic glossitis in xerostomia patients. *BMC Oral Health* 2017; 17: 153. DOI: 10.1186/s12903-017-0449-3.
- 36) Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M et al. Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 149-154.
- 37) Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 475-476.
- 38) Navazesh M, Wood GJ, Brightman VJ. Relationship between salivary flow rates and *Candida albicans* counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 284-288.
- 39) 中川洋一. 口腔乾燥に関する用語の定義. *歯薬療法* 2016 ; 35 : 28-34.
- 40) Napenas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology* 2009; 97: 76-83.
- 41) 山近重生, 山本 健, 山田浩之, 前田伸子, 中川洋一. 口腔カンジダへ及ぼす唾液分泌機能低下の影響. *歯薬療法* 2010 ; 29 : 15-20.
- 42) Kimori H, Yamamoto K, Yamachika S, Tsurumoto A, Kamikawa Y, Sasao M et al. Factors associated with the presence of atrophic tongue in patients with dry mouth. *Gerodontology* 2015; 32: 13-17.
- 43) 山本 健, 山近重生, 今村武浩, 木森久人, 塩原康弘, 千代情路ほか. ドライマウスにおける加齢の関与. *老年歯学* 2007 ; 22 : 106-112.
- 44) 医療用医薬品の添付文書情報. フロリドゲル経口用2%. <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/790005_6290003X1039_1_12.pdf>; 2017 [accessed 17. 10. 23].
- 45) 医療用医薬品の添付文書情報. イトリゾール® 内
用液1%. <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800155_6290004S1028_1_24.pdf>; 2017 [accessed 17. 10. 23].
- 46) 岩淵博史, 角田和之, 内山公男, 角田博之, 高森康次, 永井哲夫. ミコナゾールゲルの義歯基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* 2000 ; 19 : 22-27.
- 47) Hugo FN, Hilgert JB, Corso S, Padilha DM, Bozzetti MC, Bandeira DR et al. Association of chronic stress, depression symptoms and cortisol with low saliva flow in a sample of south-Brazilians aged 50 years and older. *Gerodontology* 2008; 25: 18-25.
- 48) Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J* 2014; 217: E14.
- 49) Spadari F, Venesia P, Azzi L, Veronesi G, Costantino D, Croveri F et al. Low basal salivary flow and burning mouth syndrome: new evidence in this enigmatic pathology. *J Oral Pathol Med* 2015; 44: 229-233.
- 50) Felix DH, Luker J, Scully C. Oral medicine: 4. Dry mouth and disorders of salivation. *Dent Update* 2012; 39: 738-743.
- 51) Altarawneh S, Bencharit S, Mendoza L, Curran A, Barrow D, Barros S et al. Clinical and histological findings of denture stomatitis as related to intraoral colonization patterns of *Candida albicans*, salivary flow, and dry mouth. *J Prosthodont* 2013; 22: 13-22.
- 52) Luo G, Samaranyake LP. *Candida glabrata*, an emerging fungal pathogen, exhibits superior relative cell surface hydrophobicity and adhesion to denture acrylic surfaces compared with *Candida albicans*. *APMIS* 2002; 110: 601-610.
- 53) Pathak AK, Sharma S, Shrivastva P. Multi-species biofilm of *Candida albicans* and non-*Candida albicans* *Candida* species on acrylic substrate. *J Appl Oral Sci* 2012; 20: 70-75.
- 54) Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 377-383.
- 55) Mayahara M, Kataoka R, Arimoto T, Tamaki Y, Yamaguchi N, Watanabe Y et al. Effects of surface roughness and dimorphism on the adhesion of *Candida albicans* to the surface of resins: scanning electron microscope analyses of mode and number of adhesions. *J Investig Clin Dent* 2014; 5: 307-312.
- 56) 中本匡美, 玉本光弘, 浜田泰三. 義歯洗浄剤の真菌に対する評価. *日補綴会誌* 1990 ; 34 : 892-895.
- 57) Murata H, Chimori H, Hong G, Hamada T, Nikawa H. Compatibility of tissue conditioners and denture cleansers: Influence on surface conditions. *Dental Materials Journal* 2010; 29: 446-453.
- 58) Imamura T, Tatehara S, Takebe Y, Tokuyama R, Ohshima T, Maeda N et al. Antibacterial and antifungal effect of 405nm monochromatic laser on endodontopathogenic microorganisms. *Int J Photoenergy* 2014.

- 59) 佐藤 薪, 大島朋子, 前田伸子, 大久保力廣. 義歯床用レジンの洗浄法によるバイオフィーム除去効果と表面粗さの変化. 日補綴会誌 2013 ; 5 : 174-183.
- 60) Takeuchi S, Motohashi J, Kimori H, Nakagawa Y, Tsurumoto A. Effects of oral moisturising gel containing egg yolk antibodies against *Candida albicans* in older people. *Gerodontology* 2016; 33: 128-134.
- 61) Jo JK, El-Fiqi A, Lee JH, Kim DA, Kim HW, Lee HH. Rechargeable microbial anti-adhesive polymethyl methacrylate incorporating silver sulfadiazine-loaded mesoporous silica nanocarriers. *Dent Mater* 2017; 33: e361-e372.
- 62) Chen H, Han Q, Zhou X, Zhang K, Wang S, Xu HHK et al. Heat-polymerized resin containing dimethylaminododecyl methacrylate inhibits *Candida albicans* Biofilm. *Materials (Basel)* 2017; 10.
- 63) Tsutsumi C, Takakuda K, Wakabayashi N. Reduction of *Candida* biofilm adhesion by incorporation of pre-reacted glass ionomer filler in denture base resin. *J Dent* 2016; 44: 37-43.
- 64) Kamikawa Y, Hirabayashi D, Nagayama T, Fujisaki J, Hamada T, Sakamoto R et al. In vitro antifungal activity against oral *Candida* species using a denture base coated with silver nanoparticles. *Journal of Nanomaterials* 2014; doi.org/10.1155/2014/780410.
- 65) Campisi G, Panzarella V, Matranga D, Calvino F, Pizzo G, Lo Muzio L et al. Risk factors of oral candidosis: a twofold approach of study by fuzzy logic and traditional statistic. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 388-397.
- 66) 岡本真理子, 福永裕子, 鴨井美帆, 中川幸香, 西岡千賀子, 今村武浩ほか. 鏡検による義歯基底面からの *Candida* 検出の試み. 歯薬療法 2013 ; 32 : 122-128.

著者連絡先：中川 洋一

〒 230-8501 横浜市鶴見区鶴見 2-1-3
鶴見大学歯学部附属病院口腔機能診療科
Tel: 045-580-8559
Fax: 045-581-0024
E-mail: nakagawa-y@tsurumi-u.ac.jp