

症例報告

抗真菌薬の変更により改善した 喉頭真菌症の1例

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

河村陽二郎 下 鑑 裕子 中村 泰介
池谷 洋一 森 智 昭 高橋 郷
藤居 直和 五味 潤 寛 小林 齊
嶋根 俊和

抄録：喉頭真菌症は比較的まれな疾患であるが、本症例では抗菌薬の長期投与、高齢者、口腔乾燥、義歯装着の危険因子をもった81歳女性に発症を認めた。局所療法としての外用治療を行ったが効果がなく、声帯の肥厚を認め深在性真菌症と診断し、イトラコナゾールの内服治療を行ったが改善がなくフルコナゾールの内服にて改善を認めた。喉頭真菌症では時に気道狭窄をきたす症例も認められるため、十分な治療効果が得られない場合は、表在性か深在性かを評価し、組織移行性、薬剤感受性を考慮した抗真菌薬の変更が必要であると考えられた。

キーワード：喉頭真菌症、抗真菌薬、フルコナゾール

口腔・咽頭に真菌は常在菌として存在しているが、健常人では病原性を示すことはあまりない。健常人での口腔からの真菌の検出率は様々であるが2～76%と報告¹⁾されており、原因菌はカンジダ属であることが最も多く、アスペルギルス属もまれに存在する。

今回喉頭に発生した真菌症に対し、抗真菌薬を投与したが改善なく抗真菌薬の薬剤変更により改善をした症例を経験し、抗真菌薬選択の重要性を再認識したため報告する。

症 例

症例：81歳、女性。

主訴：嗄声。

現病歴：平成24年1月頃から左下肢の痛み（詳細不明）があり、近医整形外科にて関節炎を疑い抗真菌薬（セフカペンピボキシル）を約1か月間内服した。その後下肢の痛みは改善したが、平成24年3月頃から嗄声が出現した。近医耳鼻咽喉科を受診し経過を見ていたが改善なく、喉頭白斑症の疑いのため当院を紹介受診した。

既往歴：高血圧症、心疾患。

初診時所見：義歯を使用しているが舌、口腔、咽

頭には軽度の乾燥を認める以外に有意な所見を認めなかった。

喉頭ファイバー所見では両側の声帯に白苔の付着が認められた。声帯の運動制限は認めなかった（図1）。

血液生化学検査：血液生化学検査では異常を認めなかった。

頸部・胸部CT所見：胸部に炎症、腫瘤陰影を認めなかった。

喀痰検査：*Candida albicans* が検出された。

病理組織学的所見：喉頭ファイバー下にて生検を行ったところ、好中球を混じた炎症細胞浸潤を伴う扁平上皮および、真菌塊を伴う壊死組織が認められた（図2）。

経過：声帯の深部に悪性腫瘍の存在も完全には否定できなかったが、高齢であり、心疾患のため抗凝固薬の内服もしていたため、全身麻酔下での生検は行わず喉頭真菌症の疑いと診断し、外来にて治療を進めていくこととした。まず表在性真菌症を考え、ミコナゾールゲル（1日300mgを毎食後）の投与を8週間行ったが、喉頭所見は次第に悪化し声門の狭窄も軽度認められた。呼吸苦や発熱、炎症反応の亢進など明らかな自覚症状の出現は認められなかつ

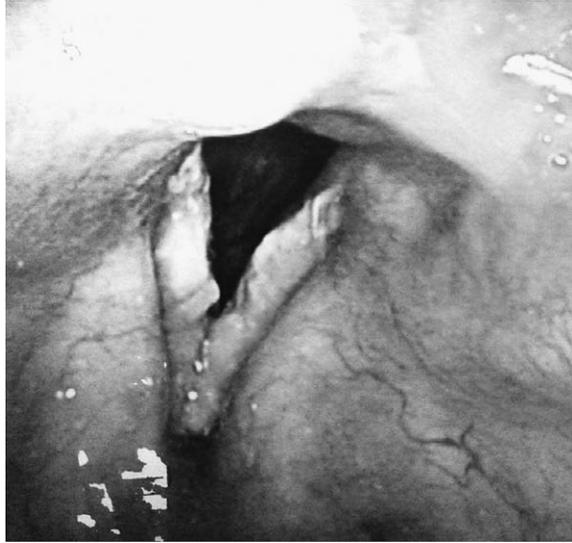


図1 The initial view in the larynx: The fur adhered to both sides of the vocal cord. The adductory motion impairment of the vocal cord was not found.

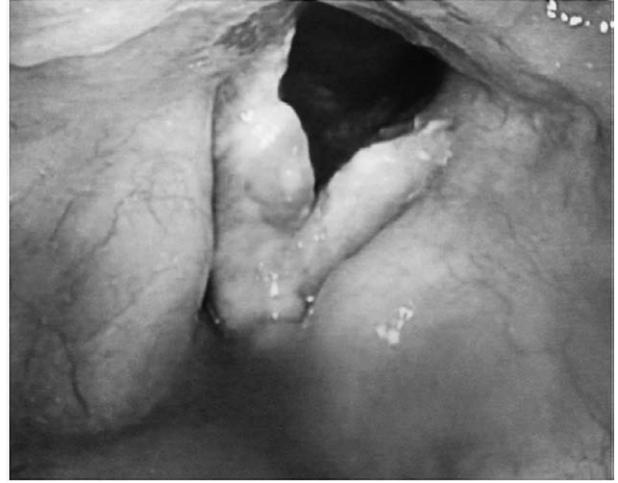


図3 The view in the larynx eight weeks later with miconazole gel: The fur of both sides of the vocal cord increased. The inflammation and thickening involved the inside of the vocal cord mucosa.

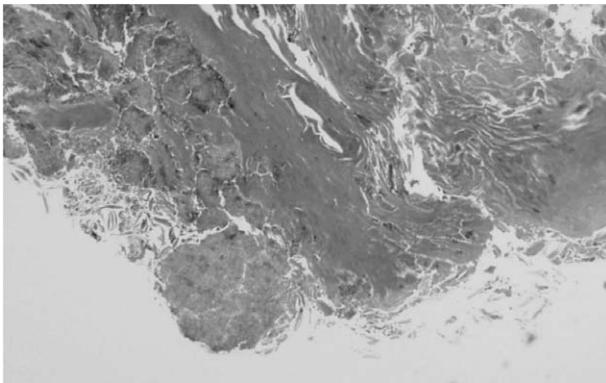


図2 Histopathological findings ($\times 40$, H & E staining): The fungus balls were found.

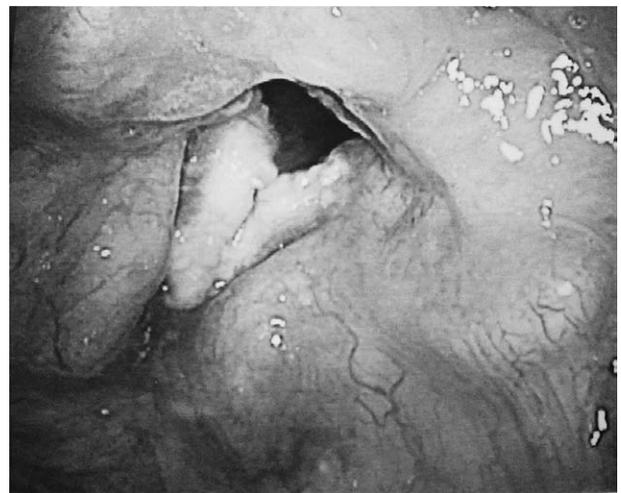


図4 The view in the larynx fourteen weeks later with itraconazole capsules: The fur and thickening of both sides of the vocal cord increased. Glottic stenosis was found slightly.

た。β-D-グルカンの測定は行っていないが、声帯の所見をよく観察すると声帯粘膜の内側にも炎症波及があり、同時に声帯の肥厚が認められ深在性真菌症を疑った(図3)。全身療法としてイトラコナゾールカプセル(1日100mgを朝食後)の内服も腎機能障害がないことを確認しながら14週間行ったが改善は認めなかった。喉頭所見は白苔、声帯の肥厚とも悪化傾向をみせたため(図4)、組織移行性の良いフルコナゾールカプセル(1日100mgを朝食後)に変更し投与したところ2週間後には改善傾向になった。その後、腎機能の悪化のないことを血液検査で確認

を行いながら投与を続けたところ白苔や声帯の肥厚、嘔声の改善が認められた(図5a, b, cd)。

考 察

口腔・咽頭に真菌は常在菌として存在しているが、健常人では病原性を示すことはあまりない。真菌が病原性を示すには危険因子が存在することが多く、

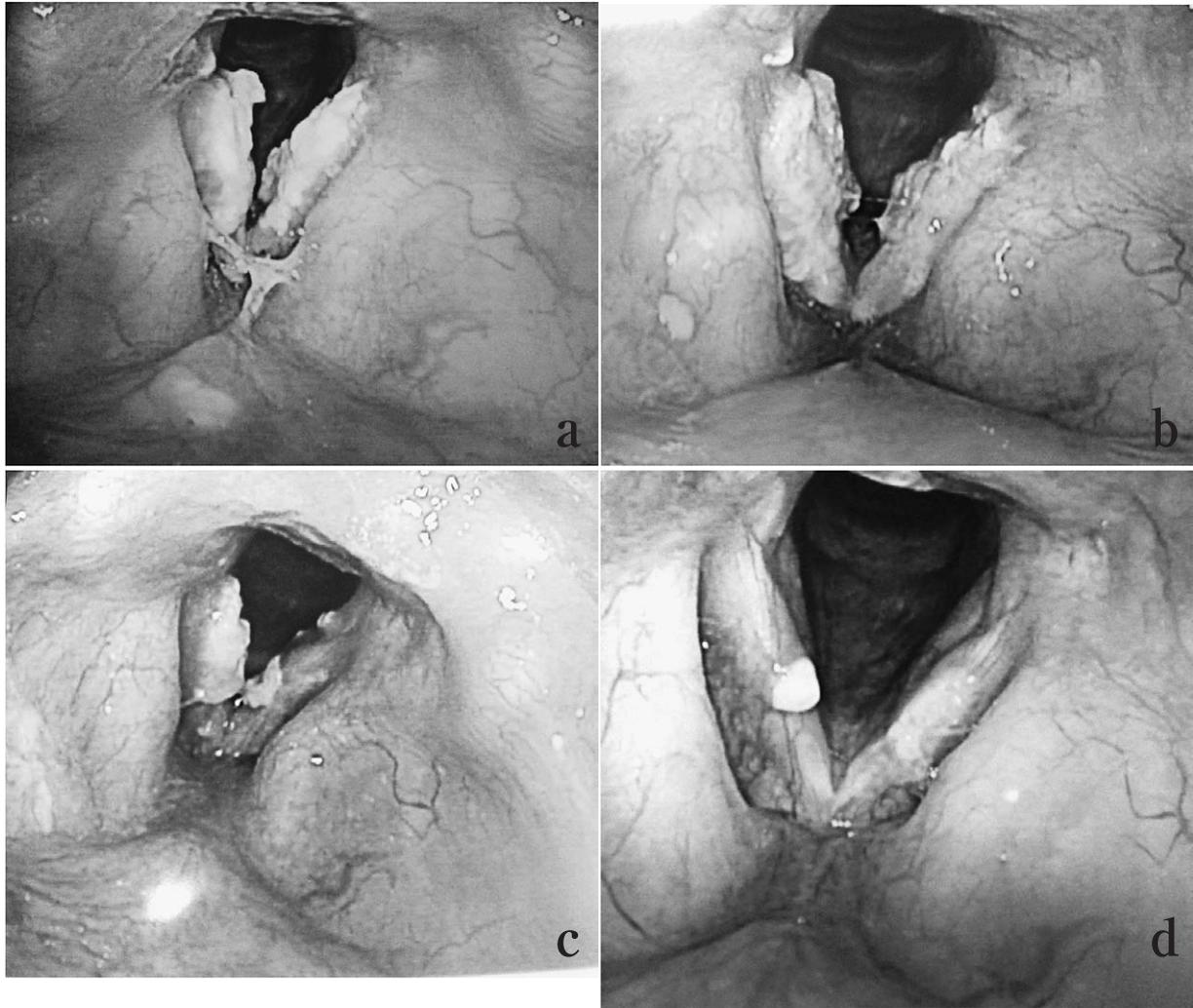


図 5

- a : The view in the larynx two weeks later with fluconazole: The fur of both sides of the vocal cord decreased.
- b : The view in the larynx sixteen weeks later with fluconazole: The fur of both sides of vocal cord decreased further. Thickening of vocal cord mucosa remained.
- c : The view in the larynx twenty four weeks later with fluconazole: The fur and thickening of both sides of vocal cord decreased further.
- d : The view in the larynx thirty two weeks later with fluconazole: Thickening of the vocal cord and the trachyphonia improved. The fur of the vocal cord remained slightly.

悪性腫瘍，糖尿病，慢性腎不全，膠原病，AIDS，肝硬変などの基礎疾患の合併，免疫抑制剤，ステロイド剤，抗癌剤，長期間の抗菌薬投与などの薬剤によるもの，口腔・咽頭・頸部への放射線治療，シェーグレン症候群，高齢者などの唾液分泌低下による口腔乾燥，義歯装着などによる口腔不衛生があげられる²⁾。特に本症例では抗菌薬の長期投与，高齢者，口腔乾燥，義歯装着などが発症因子となったと考えられる。

口腔，咽頭領域の真菌症の多くは表在性であり，原因菌は *Candida albicans* であることが多い^{2,3)}。深在性真菌症は，AIDS や化学療法中などの免疫不全状態時に日和見感染として発症することが多く，一般に 40～60% の HIV 感染者に認められる⁴⁾。ときに重症化し，真菌性敗血症などに移行し死亡することも稀ではない。表在性真菌症の場合は症状が比較的軽く，咽頭違和感，咽頭痛，口臭，下咽頭や喉頭まで病変が及ぶと嗄声や嚥下障害，呼吸困難を訴

える場合も存在する。しかし、口腔・咽頭には真菌症の発症頻度が比較的高いが、喉頭で発症することはまれである⁵⁾。これは喉頭、下咽頭は呼吸と嚥下機能があり常に呼吸による気流が存在すること、また唾液や食物などを嚥下しており真菌がとどまりにくいことがあげられる^{5,6)}。

実際の確定診断には病変部からの菌を検出することであるが、真菌が検出されても真菌症と断定することはできない。真菌は健常人の口腔内にも存在することが多いため、症状、局所所見から判断する必要がある。一部の菌種を除き通常分離用培地で発育するがクロムアガーカンジダ培地や血液寒天培地、チョコレート寒天培地を使用すると検出しやすくなる⁷⁾。しかし培養検査には時間がかかるため、特に外来では局所所見に頼りがちであり、治療薬投与後1～2週間程度で局所所見の改善が認められたかどうか確認するべきである。また舌などの口内炎に対しステロイド軟膏を長期間使用していた場合には培養検査で検出が困難な場合も存在し、病変部を採取し細胞診や病理組織学的に真菌を確認することもある。喉頭真菌症の場合にも直接検体を採取することが難しいこともあり、喀痰培養検査や少量の水で含嗽し、その排泄物を培養検査に提出する。本症例では喀痰検査で *Candida albicans* が検出され、声帯の病理組織検体から真菌塊が認められ診断を行った。

治療は危険因子の除去、改善であるが、殺菌剤による含嗽、口腔ケア、抗真菌薬も必要となる場合も多い。表在性真菌症の治療では局所療法として抗真菌薬の外用を行う。治療薬にはミコナゾールゲル、アムホテリシンBシロップ、イトラコナゾール液が使用される。また喉頭病変ではアムホテリシンBの吸入療法が行われる場合もある。深在性真菌症ではこの白苔がはがれにくくなり、粘膜上皮が肥厚し白板状となる。本症例も初期には声帯粘膜の肥厚は認められなかったが、悪化時には声帯粘膜自体の肥厚が確認された。この状態では局所療法としての外用では効果が少なく全身療法が必要となる。内服治療薬にはアムホテリシンB、イトラコナゾール、フルコナゾールなどが用いられている。本症例では当初、局所療法としての外用治療としてミコナゾールゲルを使用しており、声帯のみに限局した病変に対してゲル剤型の外用の効果は明らかでないが、声帯

のみに限局した真菌症では無治療で改善した報告も認められたことから、病変の拡大を予防する目的で用いていた⁸⁾。しかし所見の悪化、声帯粘膜の肥厚が確認され、深在性真菌症を疑ってからは全身療法としてイトラコナゾールカプセルの内服を行った。だが、更に悪化傾向を認めたため、同じアゾール系ではあるがフルコナゾールカプセルを投与したところ投与後2週目から喉頭所見の改善を認めた。これらの薬剤はすべてカンジダ属に適応があるが、特にフルコナゾールは腸管からの吸収がよく血中半減期が長く、組織移行性も良いことが知られている。また、カプセル剤はpHが低くないと胃内で吸収されないため、空腹時に投与すると食直後投与と比較して40%しか血中濃度が得られないことも知っておくべきである⁹⁾。十分な効果が得られない場合は、表在性か深在性かを評価し、組織移行性や薬剤感受性を考慮した抗真菌薬の変更が必要であると考えられた。本症例では薬剤感受性試験は行っておらず、難治性症例に対しては感受性の評価も必要であると考えられた。また、これまでの喉頭真菌症の報告でも、十分な治療効果が得られずに気道狭窄をきたし気管切開した症例が認められ、鍋倉らは *Candida albicans* もしくは *Candida glabrata* による喉頭真菌症に対してポリコナゾール内服を行ったが増悪による気道狭窄のため緊急気管切開術を施行している¹⁰⁾。

しかし治療を行う上で抗真菌薬は、人間と同じ真核細胞をもつ真菌細胞に対して増殖抑制や殺菌作用を示す薬剤であるため、副作用も比較的多く認められる。そのため治療効果のみではなく、安全性にも注意をはらい治療を行っていかなければならない。副作用には発熱、悪心、嘔吐、腎障害、肝障害、不整脈、心機能障害など様々なものがあり投与中は十分な管理、血液検査を必要とし、特に高齢者では腎機能の低下している例もあり更なる注意が必要である。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 鈴木幹男, 喜友名朝則. 特徴的な病変 真菌症. *JOHNS*. 2007;23:1795-1798.
- 2) 余田敬子. 口腔・咽頭カンジダ症. *ENTONL*. 2008;92:102-110.

- 3) 坪田 大. 口腔・咽頭の真菌症. ENTONI. 2003;21:37-42.
- 4) 宮本真理子, 吉原俊雄. 急性咽頭炎. ENTONI. 2009;100:101-107.
- 5) 山本昌彦, 吉田友英. 喉頭・気管真菌症. ENTONI. 2003;21:43-48.
- 6) 林 泰弘. 耳鼻咽喉科領域の真菌症 咽頭・喉頭の真菌症. 耳鼻・頭頸外科. 1994;66:799-801.
- 7) 小原知美, 鈴木賢二. 耳鼻咽喉科感染症における病原体検査. ENTONI. 2009;107:127-134.
- 8) 大河内喜久, 佐伯忠彦, 榊 優, ほか. 声帯に限局して発生したアスペルギルス症の1例. 耳鼻・頭頸外科. 2010;82:479-482.
- 9) 山本善裕, 河野 茂. 抗菌薬の特性から考えること 抗真菌薬. 化療の領域. 2008;24 増刊:224-234.
- 10) 鍋倉 隆, 長井慎成, 東野哲也. 緊急気管切開術を要した喉頭真菌症の1例. 喉頭. 2011;23:36-39.

IMPROVEMENT IN MYCOSIS OF THE LARYNX AFTER CHANGING ANTIFUNGAL DRUGS

Yojiro KAWAMURA, Yuko SHIMOTATARA, Taisuke NAKAMURA,
Yoichi IKENOYA, Tomoaki MORI, Go TAKAHASHI,
Naokazu FUJII, Hiroshi GOMIBUCHI, Sei KOBAYASHI
and Toshikazu SHIMANE

Department of Otorhinolaryngology, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract — Despite its relatively rare occurrence, mycosis of the larynx developed in an 81-year-old woman with a number of risk factors, including long-term administration of antibiotics, advanced age, xerostomia, and dentures. Topical treatment provided as an initial local treatment was ineffective, and deep-seated mycosis was subsequently diagnosed based on thickening of the vocal cords. After unsuccessful treatment with itraconazole, oral administration of fluconazole improved the patient's symptoms. Mycosis of the larynx can cause airway obstruction if treatment efficacy is not satisfactory. Therefore, it is necessary to determine whether mycosis is superficial or deep-seated and to select antifungal drugs on the basis of drug tissue distribution and drug susceptibility.

Key words: mycosis of the larynx, antifungal drugs, fluconazole

[受付：11月6日，2013，受理：1月22日，2014]