口腔カンジダ症治療薬「フロリードゲル経口用2%」の特徴

鹿児島大学病院 口腔顎顔面センター 口腔外科
上川善昭

1. 口腔カンジダ症とは

口腔カンジダ症は口腔常在のカンジダ菌が原因で生じる疾患である。免疫能の低下した症例では日和見感染として、抗菌薬や消毒薬の長期連用症例では口腔微生物叢が変化した菌交代現象として生じる[1、2)]。

口腔カンジダ症は口腔粘膜上皮表面にカンジダ菌が付着・増殖し、さらに粘膜下へ侵入して生じる。カンジダ酵母が粘膜上皮と物理的に引き合い生じる一次付着状態では、うがいや唾液の自浄作用で容易に離れる。一次付着が持続すると酵母と粘膜上皮の間を唾液や血液のタンパクが架橋して二次付着が生じる。二次付着は一次付着より強いがブラッシングで容易に離れる。二次付着が持続すると、カンジダ酵母は仮性菌糸を伸ばして粘膜上皮と強固に付着し、さらに上皮細胞の間隙から上皮下に侵入するので抗真菌薬を使用しなければカンジダ菌は除去できなくなる[1、3、4)]（図1）。

超高齢社会となった現在、欠損歯の増加により、義歯を装着した要介護者が増えている。川崎（2009年）らによれば、口腔カンジダ症を発症していなくても義歯には多くのカンジダ菌が付着し、リザーバーとなっているので義歯からカンジダ菌を除菌する必要がある[4、5)]。

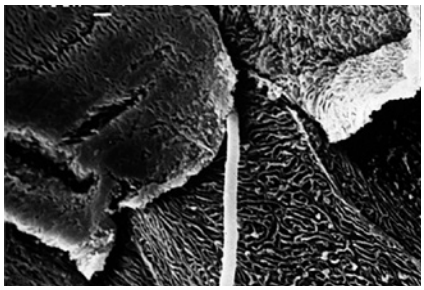

図1 口腔カンジダ症のSEM（透過型電子顕微鏡）写真（×5,000）。敷石状に並んだ扁平上皮にカンジダ菌の仮性菌糸が付着し、上皮の間隙から上皮下に侵入している。

2. 口腔カンジダ症の治療薬

口腔カンジダ症の治療は薬物療法である。本邦で主に使用されている治療薬には、ミコナゾール製剤のフロリードゲル経口用2%とオラビ錠口腔用50mg、イトラコナゾール製剤のイトリゾールカプセル50とイトリゾール内用液1%、アムホテリシンB製剤のファンギゾンシロップ100mg/mLとハリゾンシロップ100mg/mLがある（表1）。今回はフロリードゲル経口用2%の特徴について紹介する。

一般名	製品名	用法・用量
ミコナゾール	フロリードゲル経口用2%	1回2.5～5gを口腔内にまんべんなく塗り広げてできるだけ長く含んだ後ゆっくりと飲み込む。毎食後と就寝前の1日4回行う。
	オラビ錠口腔用50mg	1日1回1錠を上顎歯肉（犬歯窩）に付着する。
イトラコナゾール	イトリゾールカプセル50	1日1回1～2錠を食直後に内服する。
	イトリゾール内用液1%	1日1回20mLを空腹時に内服する。
アムホテリシンB	ファンギゾンシロップ100mg/mL ハリゾンシロップ100mg/mL	1回1mLを口に含んでまんべんなく広げてできるだけ長く含んだ後ゆっくりと飲み込む。毎食後と就寝前の1日4回行う。

表1 口腔カンジダ症に保険適応のある薬剤。

3. フロリードゲル経口用2%の特徴

1) 作用機序

真菌細胞膜エルゴステロール合成酵素のチトクロームP450（以下、CYP）と結合しエルゴステロール合成を障害する[6,7]。

2) 用法・用量

毎食後および就寝前の1日4回、1回2.5～5gを口腔内にまんべんなく塗り広げてできるだけ長く含んだ後ゆっくりと飲み込む。また、7日間投与しても症状の改善が見られない場合には投与を中止し、他の適切な療法に切り替える。

3) 製剤学的特徴

ゲル剤であるため粘性があり口腔内に均一に広がり局所に滞留しやすい。そのため、口唇や口角にも塗りやすく、嚥下障害のある症例でも使いやすい[4]。製品として5g製剤と20g製剤があるが、20g製剤は処方本数が少なく使用しやすい（図2、3）。

図2 フロリードゲル経口用2%の5g製剤（製造販売元：持田製薬）。

図3 フロリードゲル経口用2%の20g製剤（販売：昭和薬品化工、製造販売元：持田製薬）。

4) 推奨症例

推奨される症例は全症例であるが、特にカンジダ関連疾患であるカンジダ性口唇炎やカンジダ性口角炎、潰瘍性カンジダ症や義歯性カンジダ症である[4,7~9]（図4～9）。義歯性カンジダ症では疾患に対応する義歯床粘膜面に塗布すると効果的である[10]。

図4 60歳代、女性。 診断：偽膜性カンジダ症。
口内のヒリヒリ感と苦味を主訴として来院した。慢性閉塞性肺疾患（COPD）にてマクロライド系抗菌薬と吸入ステロイド薬を長期連用中であった。
ⓐ舌背には擦過にて除去できる白い偽膜が多数認められた。同部ぬぐい液よりカンジダ菌が検出された。
ⓑ患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回2.5g、1日4回、7日間患部に塗布していただいたところ、舌背の白い偽膜、口内のヒリヒリ感や苦味は消退した。

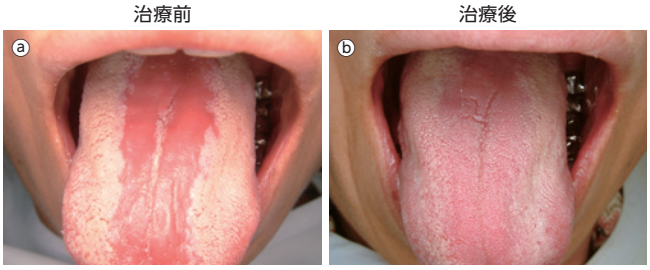

図5 50歳代、男性。 診断：紅斑性カンジダ症。
舌のヒリヒリ感を主訴に来院した。
ⓐ舌背に紅斑が認められ同部ぬぐい液よりカンジダ菌が検出された。
ⓑ患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回5g、1日4回、7日間患部に塗布していただいたところ、ヒリヒリ感と紅斑は消退した。

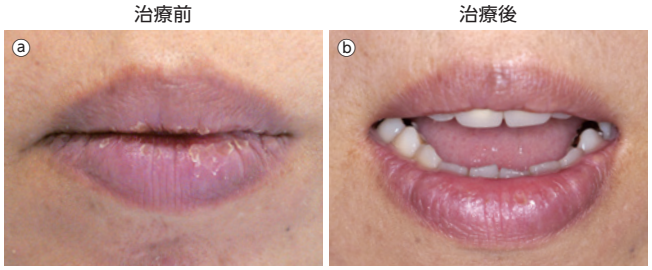

図6 50歳代、女性。 診断：カンジダ性口唇炎。
ⓐ繰り返す剥離性口唇炎にて受診した。落屑よりカンジダ菌が検出された。
ⓑ患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回2.5g、1日4回、14日間患部に塗布していただいたところ、剥離性の炎症は消退した。
※7日間の投与で改善は見られたが完治には至らなかったため、追加で7日分を投与。

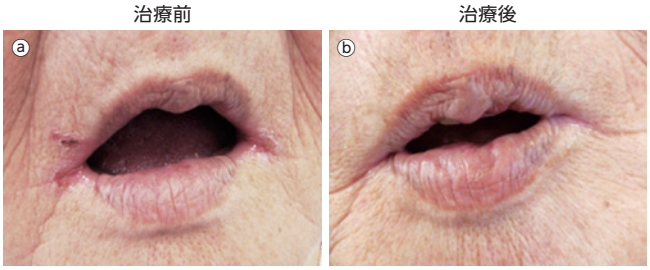

図7 60歳代、女性。 診断：カンジダ性口角炎。
ⓐ糖尿病治療中に副腎皮質ホルモン軟膏に抵抗性の口角炎が生じて受診した。落屑からカンジダ菌が検出された。
ⓑ患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回2.5g、1日4回、14日間患部に塗布していただいたところ、両側ともに口角炎は消退した。
※7日間の投与で改善は見られたが完治には至らなかったため、追加で7日分を投与。

図8　70歳代、男性。　診断：潰瘍性カンジダ症。
ⓐ右舌の口内炎と診断され副腎皮質ホルモン軟膏を塗布し一時軽快したが5日後に潰瘍を形成した。同部ぬぐい液よりカンジダ菌が検出された。
ⓑ患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回2.5g、1日4回、7日間患部に塗布していただいたところ、潰瘍は消退した。

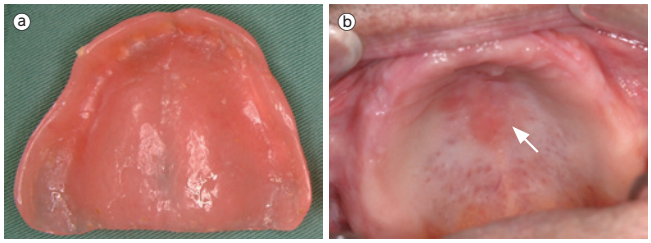

図9　60歳代、男性。　診断：義歯性カンジダ症。
義歯不適合による疼痛を主訴に来院し義歯調整するも改善しなかった。
ⓐデンチャープラークが認められ、これよりカンジダ菌が検出された。
ⓑ口蓋粘膜には紅斑が認められた（矢印）。患者さんにフロリードゲル経口用2%を1回2.5g、1日4回、7日間義歯床粘膜面に塗布していただいたところ、疼痛は消退した。

5）注意点

作用機序でも述べたCYPはヒト肝臓の薬物代謝酵素にも存在するため、本剤の投与によりCYPで代謝される併用薬の薬物代謝が阻害され併用薬の血中濃度が上昇する。CYPの中でもCYP3A4に対して強い阻害作用があり、併用禁忌薬や併用注意薬が多いため、お薬手帳をみて併用薬を確認することが必須である（表2）。特に不眠症治療薬のトリアゾラム（商品名：ハルシオン）との併用では血中濃度が高くなり有害事象を惹起した症例が報告されている[4、7〜9]ので、処方する際はトリアゾラムの変更の依頼を考慮する。トリアゾラムの代替薬としてはゾピクロン（商品名：アモバン）、ゾルピデム（商品名：マイスリー）が推奨される。これらの薬剤は薬物代謝酵素がCYP3A4のみでなくCYP2C8、CYP2C9、CYP1A2と複数あるため、血中薬物濃度の著しい上昇がないため併用禁忌薬ではない。

薬効分類	一般名	代表的な製品
抗凝固薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン
	リバーロキサバン	イグザレルト
不整脈治療薬	キニジン	キニジン硫酸塩
不眠症治療薬	トリアゾラム	ハルシオン
高脂血症治療薬	シンバスタチン	リポバス
	ロミタピドメシル酸塩	ジャクスタピッド
血圧降下薬	アゼルニジピン	カルブロック
	オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン	レザルタス配合錠
	ニソルジピン	ニソルジピン錠
頭痛治療薬	エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン	クリアミン配合錠
	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	—
統合失調症治療薬	ピモジド	オーラップ
	ブロナンセリン	ロナセン
統合失調症・双極性障害のうつ症状治療薬	ルラシドン塩酸塩	ラツーダ
C型肝炎治療薬	アスナプレビル	スンベプラ

表2　フロリードゲル経口用2%の併用禁忌薬（2020年11月30日時点）。

4. 抗真菌薬アレルギーに対する治療法

いずれの抗真菌薬にもアレルギーを持つ症例では治療に難渋する。そのような症例では、ポビドンヨードによる含嗽が有効であることが多い。しかし、使用は短期間にとどめ、症状が消退したら速やかに休薬する必要がある[11)]。

5. 口腔カンジダ症の予防

いずれの疾患においても予防に優る治療法はない。歯垢や舌苔を機械的に除去する方法は口腔カンジダ症の予防に有効である[3、6、12、13)]。しかし、熱心なあまり、歯ブラシや舌ブラシを粘膜や舌背に過度な刺激を加えて使用したりすると口腔粘膜を損傷しやすい。また、ポビドンヨードやアルコールを含有した洗口剤を連用すると菌交代により口腔カンジダ症を惹起する[4、14、15)]。スポンジブラシに水を含ませて口腔粘膜や舌背を擦過する方法が推奨される。

●参考文献

1. Scully C., et al: Candida and Candidosis: A Review. Crit. Rev. in Oral Biol. and Med.:5 (2),125-157,1994
2. 杉原一正:ヒト免疫不全ウィルス患者の口腔所見について,口科誌: 38 (3),663-7,1989
3. 二川弘樹,牧平清超,江草　宏,他：口腔カンジダの付着およびバイオフィルム形成.医真菌雑誌46 (4):233-242,2005
4. 上川善昭：口腔ケアに必要な口腔カンジダ症の基礎知識-診断・治療と口腔ケアによる口腔カンジダ症の予防-. 口腔ケア学会雑誌2010; 4 (1): 17-23.
5. 川﨑清嗣,上川善昭,杉原一正,藤城直也,越宗紳二郎,阿部公香,山下紗代,清水紗香：有床義歯使用者の口腔カンジダ菌種に関する研究.日本口腔ケア学会雑誌 3 (1):44-47,2009
6. 西山彌生、抗真菌薬の作用メカニズムと病原真菌の微細構造の変化、Med. Mycol. J. Vol. 53, 233− 239, 2012
7. （一社）日本歯科薬物療法学会（編),上川善昭（分担),他: 歯科用薬剤ガイドー症例別処方プログラム,デンタルダイヤモンド社,2014,東京
8. 朝波惣一郎（編),上川善昭（分担),薬'15/'16,歯科,疾患名から治療薬と処方例がすぐ分かる本,クインテッセンス出版.2014,東京
9. 坂本春男（編)、上川善昭（分担)、他：Q&A歯科のくすりがわかる本2014歯界展望別冊、医歯薬出版、東京、2013
10. 岩渕博史、角田和之、内山公男、他、ミコナゾールゲルの義歯基底面小量塗布法 ;歯科薬物療法,19 (1),22-27, 2000
11. 上川善昭（編)（共著),生田図南,津島克正,福重真佐子：チェアーサイドの口腔カンジダ症ガイドブック,デンタルダイヤモンド社,東京,2011
12. Kinsky SC: Polyene antibiotics. In: Antibiotics (Gottlieb D, Shaw PD ed), vol. 1, pp. 122-141, Springer-Verlag, New York, 1969
13. Brajturg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G: Amphotericin B : Current understanding of mechanisms of action. Antimicrobial Agents Chemother 34:183-188, 1999.
14. 上川善昭,口腔カンジダ症の治療,感染と抗菌薬,Vol21 (4),2018
15. 岩渕博史（編),上川善昭,他（著),臨床で遭遇する口腔粘膜疾患に強くなる本,クインテッセンス,東京,2019

上川善昭（かみかわ よしあき）
鹿児島大学病院 口腔顎顔面センター 口腔外科

略歴◎1991年 鹿児島大学歯学部歯学科卒業、第84回歯科医師国家試験合格、鹿児島大学大学院歯学研究科入学。1995年 鹿児島大学歯学部附属病院・医員（第一口腔外科）。1996年 健康保険人吉総合病院歯科・医長。1998年 博士（歯学）鹿児島大学歯研79号。1999年 健康保険人吉総合病院歯科口腔外科・部長。1999年 全国社会保険基金連合会連選抜留学生、フンボルト大学シャリテ病院口腔外科（独連邦、ベルリン）。2000年 鹿児島大学歯学部付属病院第一口腔外科・助手。2011年 衛生検査技師免許。2014年 鹿児島大学医学部・歯学部付属病院口腔外科・講師。2015年 鹿児島大学学術研究院・医歯学研究系・歯学研究域・准教授、以後現在に至る

資格◎がん治療認定医（歯科口腔外科）／ICD／日本有病者歯科医療学会指導医・専門医／日本口腔外科学会専門医／日本口腔科学会認定医／日本化学療法学会抗菌療法認定歯科医師／歯科薬物療法学会認定歯科医師／歯科薬物療法学会治験担当者／日本口腔ケア学会口腔ケア認定師

学会◎歯科薬物療法学会教育担当理事・評議員／日本口腔感染症学会評議員／日本口腔ケア学会評議員、日本口腔外科学会評議員

受賞歴◎第52回日本口腔外科学会学術大会優秀口演賞（2007 Medaltis Award)、第29回日本口腔腫瘍学会優秀ポスター賞、第21回日本有病者歯科医療学会 最優秀発表ポスター賞、第1回鹿児島大学桜ヶ丘地区基礎系研究発表会奨励賞、第67回日本口腔科学会優秀ポスター賞、平成26年度鹿児島大学歯学部ベストリサーチャー賞、第60回日本口腔外科学会優秀ポスター賞（Gold ribbon Award)

※本ケースプレゼンテーションに掲載の症例は、ジーシー・サークル170号でもご紹介しています。

〈 昭和薬品化工株式会社の製品に関するお問い合わせ先 〉
昭和薬品化工株式会社
フリーダイヤル◆0120-648-914　受付時間◆9:00〜17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）
ホームページ◆http://www.showayakuhinkako.co.jp