

抗真菌剤の長期使用は菌垢量を減少させる

木村 陽 介¹ 山本 共 夫² 草 塩 英 治^{3,4}
前 田 伸 子³

Long-term use of antifungal agent decreases dental plaques

YOSUKE KIMURA¹, TOMOO YAMAMOTO², EIJI KUSASHIO^{3,4}
and NOBUKO MAEDA³

Changes in the amount and physical properties of dental plaques were investigated in the oral cavity in which the oral fungal population was maintained at a low level by the long-term use of an antifungal agent as a mouthwash. For the antifungal agent used as a mouthwash, amphotericin B (AMPH-B), which specifically acts on fungi without influencing bacteria and is unlikely to be absorbed from the oral cavity or gastrointestinal mucosa, was selected. For the index of the fungal level in the oral cavity, *Candida* indigenous to the oral cavity was selected. We paid attention to time-course changes in the *Candida* count and the amount of dental plaques and its physical properties observed by palpation using a dental probe and macroscopically.

The long-term use of the AMPH-B-containing mouthwash for 4 months or longer reduced the oral *Candida* count with time, confirming that the count can be maintained at a low level by continued use of the mouthwash. In addition, dental plaques macroscopically decreased as the *Candida* count decreased, and the physical properties the dental plaques also changed. Although the quantitative and qualitative influences of fungi in the oral cavity on dental plaques have not been investigated, it was clarified that long-term gargling with AMPH-B reduced the oral fungal level, which may have quantitatively and qualitatively changed dental plaques, i.e., microorganisms constituting the indigenous microbial flora in the oral cavity.

Dental plaques show latent pathogenicity. In addition to the fact that causative microorganisms of the 2 major oral diseases, dental caries and periodontal disease, are present in dental plaques, the causative microorganisms of aspiration pneumonia, which is a major issue in the elderly, are also present. Thus, reduction of the amount of dental plaques may be beneficial for the health of the oral cavity as well as the whole body.

Key words : oral (口腔), *Candida* (カンジダ), fungus (真菌), amphotericin B (アムホテリシン B), dental plaques (菌垢)

緒 言

菌垢（口腔内における歯や補綴物などの硬組織表面の常在微生物叢）には培養可能なもので数百種以上の微生物を含んでおり、歯科の二大疾患である齲蝕や歯周病の原因菌や口腔粘膜の表在性感染症であるカンジダ症の原因真菌である *Candida* など潜在的に病原性のある微生物が多数存在する¹⁾。また、介護が必要な高齢者では、口腔ケアの不足により菌垢が増加し、この菌垢を多量に含む唾液を誤嚥することにより、誤嚥性肺炎のリスクが高まることが危惧さ

れている²⁾。

自然界や生体内では、液体と固体表面が接する界面で微生物が集団となってバイオフィームと呼ばれる膜状の構造物を形成することがよく知られている³⁾。

菌垢はまさしく、液体成分である唾液と固体である歯や補綴物表面に形成されるバイオフィームそのものであるところから、現在では齲蝕や歯周病などの口腔感染症を口腔バイオフィーム感染症と呼称するようになった⁴⁾。

一方、口腔常在真菌とされる *Candida* が検出される割合は研究者によって大きな差があるが、これは対象とする被

¹ 医療法人社団社業会 八重洲歯科クリニック

² 黒川歯科医院

³ 鶴見大学歯学部口腔微生物学講座

⁴ 富士製薬工業株式会社

¹ Medical corporation Soyokai Yaesu Dental Clinic

² Kurokawa Dental Office

³ Department of Oral Microbiology, School of Dental Medicine, Tsurumi University

⁴ Fuji Pharma Co., Ltd.

[2017年1月13日受付]

験者、検査方法などが異なることによると思われる⁵⁾。

今回の研究に参加した3名の歯科医師は、それぞれの歯科医院の通院者が日局アムホテリシンB（以下AMPH-B）シロップ100mg/mLを希釈し、含嗽薬として長期間使用することにより、*Candida*菌数が減少し、継続的に低レベルでの菌数維持が可能となり、それに伴い、菌垢量の減少と菌垢を歯科用探針で採取、観察した場合の肉眼的や物理的性状の変化を経験してきた。

今回、これらの経験をもとに、改めて、各歯科医院の通院者を対象に臨床研究を行った。

材料および方法

1. 抗真菌剤添加含嗽薬の調整および含嗽の方法

水または市販の洗口剤、約10mLに日局AMPH-Bシロップ100mg/mL [ファンギズン[®]シロップ100mg/mL（プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）又は、ハリゾンシロップ100mg/mL（富士製薬工業株式会社）]における付属のスポイドで1滴（約5mg）を添加したものを用時調整し、1回分の含嗽薬とした。

この含嗽薬で朝食後の歯磨き後・夜の歯磨き後の就寝前の1日2回、10秒以上含嗽し、さらに喉うがい後吐き出した後、水で含嗽し口腔内を洗浄するも可とした。

2. 被検者

今回の臨床研究に参加した3か所の歯科医院通院者の中で、自由意思により試験参加に同意した者を被検者として、試験歯科医師によるスクリーニング検査を試験薬投与前までに実施した。試験期間は2012年12月1日～2013年11月30日とし、その期間中は、被験者に新たな口腔清掃指導や食事指導は行わなかった。なお、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない者を適格な被験者とした。

本研究は鶴見大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号1115）。

〔選択基準〕

- 1) 健常者であり、定期的なチェックが可能な者
- 2) 検査部位の歯肉に急性症状がなく歯肉炎があっても慢性化している者
- 3) 最低5箇月間以上の試験継続が可能な者
- 4) *Candida*菌数の測定で陽性の者

〔除外基準〕

- 1) 8日以上長期休薬が生じた者
- 2) 口腔カンジダ症患者、重度の口腔乾燥症や、重症な疾患がある場合など、試験歯科医師により本試験の対象として、不適格と判断された者
- 3) 口腔清掃状態が著しく不適切な者

No.	名前	歳	男	女	診察日	年	月	日	
確認項目					備考				
患者情報	<input type="checkbox"/> 義歯(大:20歯以上,中:6~19歯,小:5歯以下)	上:	大	中	小	下:	大	中	小
	<input type="checkbox"/> IP				本				
	<input type="checkbox"/> HBCr, Tek				本				
	<input type="checkbox"/> 根面う蝕,メタルキャップ				本				
	<input type="checkbox"/> Br(ボンテック)				本				
	<input type="checkbox"/> 矯正治療		上		下				
	<input type="checkbox"/> 糖尿病の薬物治療		有		無				
	<input type="checkbox"/> 歯つるつる感の確認*		○		×				
	<input type="checkbox"/> 頬舌歯面の清掃		○		×				
	<input type="checkbox"/> 隣接面の清掃		○		×				
歯磨き	<input type="checkbox"/> 義歯洗浄状態の確認**		○	△	×				
	<input type="checkbox"/> SPET								
SPET	<input type="checkbox"/> 開始日				年	月	日		
	<input type="checkbox"/> 実施状況		朝・夜	夜	無	その他			
	<input type="checkbox"/> 継続希望		○	△	×				
Candidaスコア	検査日 月 日								
	第1次判定(1~3日後)	月 日	<input type="checkbox"/> 赤色	<input type="checkbox"/> 橙赤色	<input type="checkbox"/> 黄色				
	第2次判定(検査日から7日後)	月 日	<input type="checkbox"/> 赤色	<input type="checkbox"/> 橙赤~黄色	<input type="checkbox"/> 黄色				
	判定スコア		0:除菌	1:陰性	2:擬陽性	3:陽性	0・1・2・3		
SPETスコア	障害	事例	開始時の段階	___	ヵ月後の段階	備考(部位など)			
	A.口腔内炎症疾患の改善	<input type="checkbox"/> 義歯による顎堤の炎症	0・1・2・3	0	0・1・2・3	検査部位			
		<input type="checkbox"/> 清掃不良(困難部位)の慢性歯肉炎	0・1・2・3	0	0・1・2・3	検査部位			
		<input type="checkbox"/> プラークの性状***	0・1・2・3	0	0・1・2・3	検査部位			
	B.口腔内環境の改善	<input type="checkbox"/> 口腔内不快感(起床時などの口腔内不快感等)	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
		<input type="checkbox"/> 口臭(自覚・他覚)	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
	C.その他の改善	<input type="checkbox"/> 消化管症状(腹痛や便秘,下痢等の症状)	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
		<input type="checkbox"/> 皮膚症状(アトピーや吹き出物等の症状)	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
	D.その他の症状	<input type="checkbox"/>	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
		<input type="checkbox"/>	0・1・2・3	0	0・1・2・3				
合計						変動値			
<p><small>Candidaスコアの第2次判定について、赤色以外に変色がある場合は陰性と判定。 段階: 0:症状は無い, 1:軽度の症状がある, 2:中程度の症状がある, 3:進行した症状がある *:歯つるつる感の確認:患者さん自身が歯つるつる感を確認していることを歯科医師が確認していること。 **:義歯洗浄状態の確認:義歯の洗浄状況を歯科医師が確認し、適正な洗浄が行われていることも確認していること。 ***:プラークの性状 0:プラークが付着していない状態, 1:プラークが付着しているもやわらかく粘着性がなく、透明感がある状態 2:プラークがやや硬く、やや粘着性があり、やや透明感がない状態, 3:プラークが硬く、粘着性があり、透明感がない状態</small></p>									
								担当者	

Fig.1 Check Sheet

4) 試験期間中に、口腔常在微生物叢に変化を与える可能性が考えられる抗菌薬使用者と唾液の分泌抑制作用が服薬によって生じたと思われる者

3. 診察方法と検査項目

試験開始前、開始後～4箇月（第一期間：P1）および5箇月以降（第二期間：P2）の計3ポイント以上の観察を行った。なお、チェックリスト（Fig.1）による評価は診察毎に実施した。また、各期間内に複数の診察結果がある場合は、各期間内の中央値を用い、開始時、P1、P2の各スコアの統計学的評価はFriedman の検定を用いた。

検査項目

(1) *Candida* 菌数の測定

口腔内の*Candida*菌数は、医療用体外診断薬ガンジダイエロー培地「F」（富士製薬工業株式会社）を用いて測定した。本培地の添付文書に、採取は滅菌綿棒1本で行うとあるが、今回は口腔内の広範囲な部位からの検体を採取するため、また、採取を均一化する目的で綿棒を2本用いて採取した⁶⁾。さらに、菌垢検査部位の菌垢を歯科用探針で採取して肉眼的に観察した後、採取可能な場合は、歯科用探針にて検査部位の菌垢を一定量採取し綿棒に塗布し、試料に含めた。

(2) 菌垢量及び物理的性状の検査

摂食時の食物片や日常の口腔清掃行為が菌垢に与える影響が大きいことを考慮して、比較的それらの影響を受けにくいと考えられる右側下顎犬歯の菌頸部付近を菌垢量および菌垢の物理的性状を検査する部位として選択した。

下顎の右側犬歯の近心および遠心菌頸部粘膜は、犬歯唇側菌頸部に比べて上方に位置するため、摂食時の食物片や

口腔清掃時の歯ブラシの毛が当たることで菌垢が剥がれやすい。しかし、下顎犬歯菌頸部の菌垢はこれらの影響を受けにくく、菌垢量の経時的変化が少ないため、菌垢付着量の変化および菌垢の物理的性状を確認しやすい。右側犬歯が欠損している場合や、補綴物、保存修復処置、菌列などの要因で上記条件を満たさない場合は、上記条件を満たす歯を選択して測定した。

結果

本研究では、歯科医院徒歩通院者の健常人で、日常的な口腔清掃状態も適正な対象者152名から、上記選択基準と除外基準により58名を選択し、解析対象者とした。年齢は10～84歳で、平均57.0歳、性別は男性24名、女性34名であった（Table 1）。

1) *Candida*スコアについて

本診断薬は、培地の色調変化による菌数の判定が可能であり、検出菌数は赤色の培地は陰性、黄色が陽性、その中間色の橙色は擬陽性となる。この培地の特性として、赤色から黄色への変化速度は菌数に依存している⁶⁾。即ち、菌数が多ければ、より短時間で黄色への変化が生じ、菌数が少なければ黄色への変色に時間を要する。この特性を利用し、診察スケジュールなどを考慮し、24～72時間の培養後に第一次判定を行い、この時点で培地色の黄色への変化が確認できた場合を陽性スコア3（+）、変色が認められない場合は、さらに7日間目まで培養し、7日目で橙あるいは黄への変色が認められた場合は陰性スコア1（-）とし、変色がなく赤色のままの場合を除菌、スコア0とした（Fig.2）。

抗真菌薬の使用により、*Candida* 菌数（*Candida*スコア）

Table 1 Analysis subjects

Age (years)	57.0±18.2 *
Male	24名
Female	34名
Mean duration of the study period (months)	7.60±1.77 *
Mean frequency of examination	4.28±1.50 *

*, mean ± S.D.



Fig.2 *Candida* score

Definition of the score

- 0 : No color change was observed throughout 7-day culture (eradicated)
- 1 : No color change was observed within 72 hours, but the color changed within 7 days (negative)
- 2 : The color changed to orange-red within 72 hours (false-positive)
- 3 : The color changed to yellow within 72 hours (positive)

は、試験開始前が 2.26 ± 0.64 (平均値 \pm 標準偏差), P1では 1.43 ± 0.90 と著しく低下し、試験開始前とP1の χ^2 値は19.91 ($p=4.748 \times 10^{-5}$)であった。P2におけるスコアはさらに低下し 0.86 ± 0.88 となり、P1とP2の χ^2 値は11.11 ($p=3.868 \times 10^{-3}$)、試験開始前とP2の χ^2 値は60.77 ($p=6.381 \times 10^{-14}$)となり、各時点において危険率1%で統計学的に有意差が見られた。なお、試験開始前では+3のスコアの被験者が21名であったが、P1では8名、P2では3名まで低下し、1日2回 1回5mg AMPH-Bによる10秒以上の含嗽で*Candida*菌数を低下させることが確認できた (Fig.3)。

2) 菌垢スコアについて

歯や補綴物に付着する菌垢は通常、肉眼的に概ね白色であるが、菌垢の透明感および粘着性や硬さに差がある⁷⁾。すなわち、菌垢に粘着性や硬さが無い場合、透明感があるものとなり、逆に、粘着性や硬さがある場合、透明感が無い

傾向を認めた (Fig.4)。菌垢を位相差顕微鏡で観察すると、菌垢中に菌糸が認められない被験者を探すのは困難であり、大部分の菌垢において菌糸が菌垢の構成の一部を形成しているように見える (Fig.5)。これらのことから*Candida*を中心とした真菌が口腔内に常在しているのは明らかであるが、菌垢内での細菌と真菌の相互作用に関して詳細に検索した研究は、Lindsay E.O' Donnellら⁸⁾ 以外にはほとんど見当たらない。菌垢の物理的性状変化については、口腔衛生状態が良く、検査部位に菌垢が確認できない2名を除いた56名について調査を行った。

菌垢量および菌垢の物理的性状のスコアは、菌垢が極めて少なく、歯科用探針で菌垢採取が不能な状態をスコア0、菌垢が付着していてもやわらかく粘着性がなく、透明感がある状態をスコア1、菌垢がやや硬く、やや粘着性があり、やや透明感がない状態をスコア2、菌垢が硬く、粘

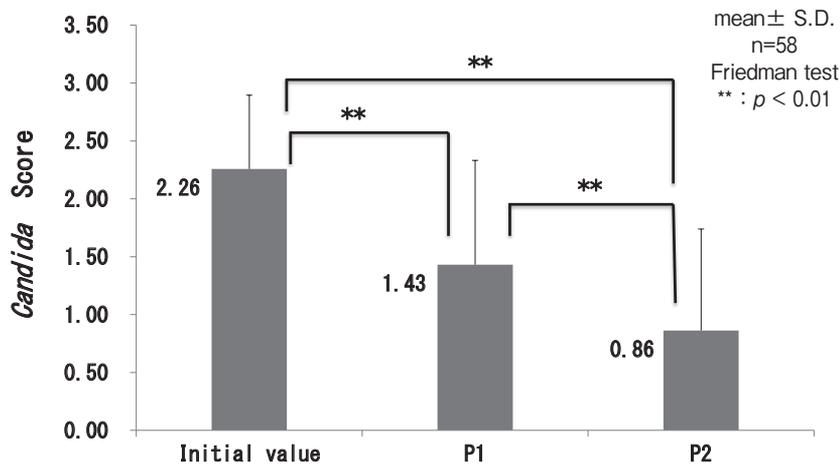


Fig.3 Time course of *Candida* Score

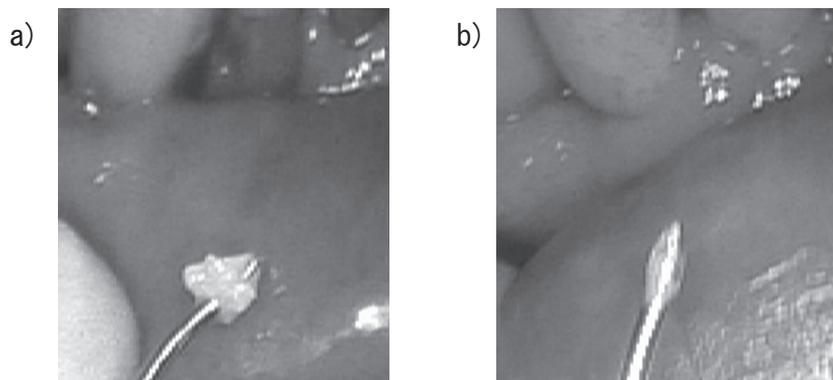


Fig.4 Macroscopic and physical properties of plaque

a) Plaque collected using a dental probe. It was hard, and the shape on the probe when it was collected was maintained. It was not transparent and the probe was not visible through the plaque. This type of plaque shows strong adhesiveness.

b) Plaque collected using a dental probe. It was not hard, and the shape when it was collected on the probe was not maintained due to the surface tension of saliva. It was transparent and the probe was visible through the plaque. This type of plaque shows weak adhesiveness.

a) Hard plaque (non-transparent)

b) Soft plaque (transparent)

着性があり、透明感がない状態をスコア3とした。この結果、菌垢量と物理的性状を見た菌垢スコアは試験開始前が 2.00 ± 0.69 、P1では 1.07 ± 0.72 に低下し、試験開始前とP1の χ^2 値は35.15 ($p = 2.329 \times 10^{-8}$)であった。P2におけるスコアはさらに低下し 0.70 ± 0.71 となり、P1とP2の χ^2 値は7.10 ($p = 0.0287$)、試験開始前とP2の χ^2 値は73.86 ($p = 9.161 \times 10^{-17}$)となり、試験開始前とP1、試験開始前とP2において危険率1%、P1とP2においては危険率5%で統計学的に有意差が見られ、*Candida*スコアと同様にP1時点から統計学的に有意な差を持って低下していた。なお、試験開始前ではスコア+3の硬い菌垢の被験者は13名であったが、P1では2名、P2では1名まで低下し、菌垢スコアに関しても*Candida*菌数の減少と同様に、経時的に著しく低下した (Fig.6)。

考 察

自然界に広く存在する微生物は、液層と固層が接するあらゆる界面にバイオフィームと呼ばれる膜状の構造物を形

成している³⁾。バイオフィームは単に微生物の集団だけでなく構成されるのではなく、微生物が菌体外に分泌する菌体外マトリックスも含んでおり、この菌体外マトリックスは微生物をさらに強固に固体表面に定着させ、微生物を物理的に保護する働きを担っている⁹⁾。従って、生体内で形成されるバイオフィーム内の微生物は宿主の貪食細胞の攻撃、消毒薬や抗菌剤の化学的作用から逃れることが可能となる。そのため、バイオフィームが原因で起こる感染症を治療するためには、物理的にバイオフィームを除去するのが一般的である¹⁰⁾。

一方、ヒトに常在する微生物は体の各部位の環境に応じた独自の微生物叢を形成している。その中でも口腔は軟組織(歯肉粘膜、頬粘膜や舌)と硬組織(歯)が共存するだけでなく、唾液や歯肉溝液などの体液が常に存在する、極めて特殊な環境であり、軟組織・硬組織との隙間である歯肉溝の存在も、歯周病原菌などのある種の微生物にとって好ましい環境となりうる¹¹⁾。従って、ヒトの口腔内には物理的な清掃が困難な状況になるとさまざまな微生物種が増

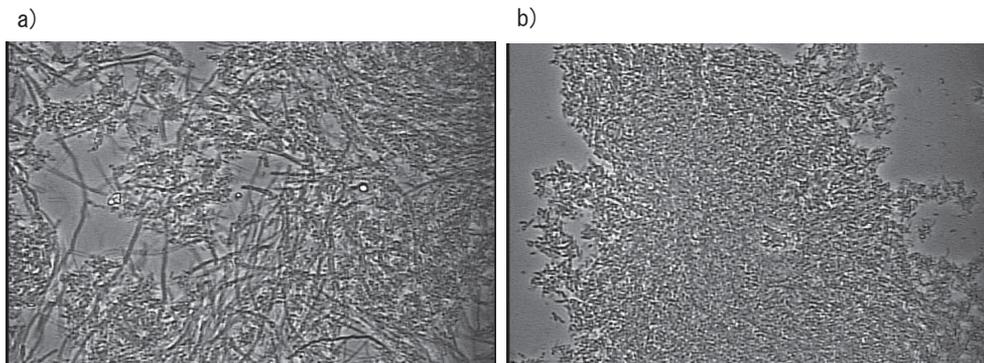


Fig.5 : Phase-contrast microscopic photographs of plaque observed at 2,000-times magnification. Regions with a large amount of hyphae a) and no hyphae b) were mixed even in one lump of plaque at the probe tip. When one lump collected using a dental probe was pressed between slide and cover glasses and observed under a phase-contrast microscope, the distribution of hyphae in plaque was not homogenous.

- a) A photograph of plaque in a region in which a large amount of hyphae was observed.
b) A photograph of plaque in a region in which no hyphae were observed.

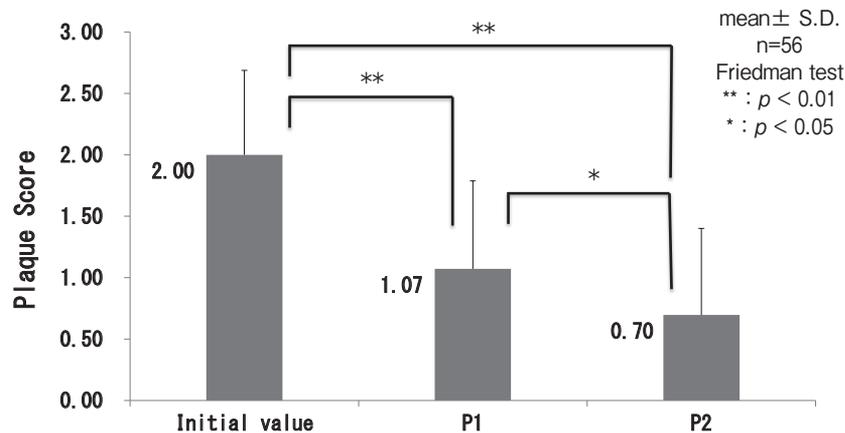


Fig.6 Time course of Plaque Score

殖し、口腔内のみならず、全身へ影響を及ぼすことが考えられ、口腔ケアにより、菌垢量を低レベルにコントロールすることが健康維持に重要とされている¹²⁾。

今回の検討で、抗真菌剤の長期間使用により、口腔内真菌が減少したことに呼応して、菌垢の物理的性状が除去しやすいものへと変化した。これは、真菌がAMPH-Bにより殺菌的に除去された結果、菌垢の物理的性状に影響を与え、柔らかく、粘着性の無い性状に変化したためと考えられた。菌垢中の真菌と細菌の具体的な相互作用については今回の試験でも解明されなかったが、口腔内の*Candida*などの真菌を低レベルで維持することが口腔内バイオフィームである菌垢形成を抑制することが示唆された。

Lindsay E. O' Donnellらは、*Candida*が単一の菌種として環境に存在することは稀で、異種の微生物で構成されるバイオフィーム内に他の真菌や細菌と凝集した形で存在することが多く、この性質が臨床的重要性を持つことを明らかにした。彼らは*Candida*のバイオフィーム形成能の重要性を指摘し、バイオフィーム内で*Candida*が他の細菌や真菌とさまざまな相互関係を持つことを報告している⁸⁾。

また、二川らは義歯表面やアパタイトビーズを用いた*in vitro*試験で、*Candida*が義歯表面やアパタイトビーズ上のバイオフィームの形成過程に積極的に関与していることを示唆し、この実験系が義歯表面や歯表面を模しているところから、実際の口腔でも歯面あるいは義歯表面のバイオフィーム形成に*Candida*が重要な役目を果たしている可能性を示している¹³⁾。

さらに、乳酸菌と真菌の複合バイオフィーム形成においても、異種細胞間接着が重要な役割を担い、その接着には乳酸菌表面タンパクと真菌表面マンナンが関与していることが報告される¹⁴⁾など真菌に関わる微生物細胞間接着機構の一端も明らかになりつつあり、菌垢の付着と成熟においても、真菌が関与していると思われる。このことから、口腔内の真菌を減少させることが口腔感染症の原因となる菌垢を減少させるためには重要であると考えられた。

本研究では抗真菌剤として、AMPH-Bを選択したが、本剤は抗真菌スペクトルが最も広く、真菌に特異的な殺菌作用のため、細菌には直接の影響を与えない点¹⁵⁾や、口腔や消化管粘膜からの吸収がほぼ認められない点から宿主への影響が少ない点¹⁶⁾、さらには耐性も極めて獲得されにくい点¹⁵⁾からも、口腔への投与としては最適な薬剤と考えた。しかし、一方でAMPH-Bは劇薬として指定されていることから、長期間使用することは慎重にすべきとの意見もある¹⁷⁾が、これまでの検討においても、口腔内症状の悪化、重篤な副作用や*Candida*の本剤への耐性化傾向などは見いだされておらず、その安全性は担保されていると判断している。

本研究から、AMPH-Bを添加した含嗽薬の使用により、口腔内のAMPH-Bに感受性のある*Candida*などの真菌量の減少およびその状態維持と、それに伴い、菌垢の物理的性状が変化し、減少することが確認できた。近年の腸内常在

微生物叢研究の目覚ましい進展から、ヒトにとって有益な細菌と逆に健康に不利益を与える細菌の存在が明らかになっている¹⁸⁾。本研究で得られた知見は*Candida*などのAMPH-B感受性のある真菌を口腔から駆逐することがヒトの口腔の清掃性と衛生維持に寄与する可能性を示唆している。今後、さらに知見を集積し、*Candida*は駆逐すべき微生物種であることを明らかにしていきたい。

COI

草塩英治は、富士製薬工業株式会社の社員である。

引用文献

- 1) AR Holmes, RD Cannon and HF Jenkinson. Interactions of *Candida albicans* with bacteria and salivary molecules in oral biofilms. J Ind Microbiol 1995 ; 15 : 208-13.
- 2) 米山武義, 吉田光由, 佐々木英忠, 橋本賢二, 三宅洋一郎, 向井美恵, 他. 要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究. 日本歯科医学会誌 2001 ; 20 : 58-68.
- 3) Costerton, J.W., Stewart, P.S., Greenberg, E.P.. Bacterial biofilms : a common cause of persistent infections. Science 1999 ; 284 : 1318-22.
- 4) 奥田克爾. 口腔内バイオフィーム感染症の特徴. 日本顎咬合学会誌 2003 ; 23 : 132-139.
- 5) 新見昌一, 新見京子. 口腔カンジダ症の基礎および臨床的問題について. the Quintessence 2001 ; 20 : 105-14.
- 6) 夕田 真之, 浜田 泰三, 駒井 正. 義歯性口内炎診断用簡易培地 (ストマスタット) の各種口腔細菌に対する感受性について. 日本補綴歯科学会雑誌 1983 ; 27 : 670-4.
- 7) 片山剛, 鈴木武, 岡田昭五郎. 菌垢成熟度を判定する新しい染め出し剤について. 日本歯科医師会雑誌 1975 ; 17 : 86-91.
- 8) Lindsay E. O' Donnell, Emma Millhouse, Leighann Sherry, Ryan Kean, Jennifer Malcolm, Christopher J. Nile et al. Polymicrobial *Candida* biofilms : friends and foe in the oral cavity. FEMS Yeast Research 2015 ; 15 : 1-14.
- 9) Terry J. Beveridge, Stephen A. Makin, Jagath L. Kaduru-gamuwa, Zusheng Li. FEMS Microbiology Reviews 1997 ; 20 : 291-303.
- 10) 泉福英信. 口腔環境の微生物制御と全身感染症との関連性について. Jpn J Clin. Ecol. 2014 ; 23 : 102-8.
- 11) 高橋信博. 菌垢生態系への生化学的アプローチ. 東北大歯誌 2002 ; 22 : 18-23.
- 12) Yoneyama T, Yoshida M, et al. Oral care and pneumonia. Oral care working group. Lancet 1999 ; 354 : 515.
- 13) 二川浩樹, 牧平清超, 江草宏, 福島整, 川端涼子, 浜田泰三, 他. 口腔カンジダの付着及びバイオフィーム形成. Jpn. J Med. Mycol. 2015 ; 46 : 233-42.
- 14) Gabriele Pretzer, Johannes Snel, Douwe Molenaar, Anne Wiersma, Peter A. Bron, Jolanda Lambert. Biodiversity-Based Identification and Functional Characterization of the Mannose-Specific Adhesin of *Lactobacillus plantarum*. J. Bacteriol. 2005 ; 187 : 6128-36.
- 15) 山口英世. 病原真菌と真菌症 改訂4版 : 東京 : 南山堂 : 2007. p.110-55.
- 16) 比留間潔, 王伯銘, 森尾聡子, 平沢晃, 青墳信之, 脇田久, 他. 血液疾患におけるAmphotericinB 大量経口投与における真菌感染予防効果 : Prog. Med. 1990 ; 10 : 494-500.
- 17) 加藤卓郎. アトピー性皮膚炎に対する抗真菌剤内服療法の功罪 : 日本医事新報 1995 ; 3715 : 123-5.
- 18) Martin J, Blaser. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases : EMBO reports 2006 ; 7 : 956-60.