

症 例

喉頭の変形と嗄声症状を残した 幼児喉頭カンジダ症の1例

西川 仁¹⁾, 日高浩史¹⁾, 小林俊光¹⁾

¹⁾東北大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

要旨 喉頭真菌症はまれであり、乳幼児での症例はさらに少ない。今回われわれは、治癒したものの喉頭の変形と嗄声症状を残した幼児喉頭カンジダ症の1例を経験したので報告する。

患者は4歳7カ月の女児で、既往歴に白血球接着不全症がある。主訴は嗄声、吸気時の喘鳴で、喉頭粘膜の浮腫性腫脹と散在性の白苔を認めた。培養検査等で診断がつかず、経過観察中、症状が悪化し、粘膜腫脹の増悪、肉芽腫形成、声帯腫脹による声門の狭小化を認め入院となった。入院時培養検査にて *Candida albicans* が同定され、抗真菌薬の全身投与と局所投与を行ったが、短期間では症状・所見は改善せず、陥没呼吸や努力性呼吸は遷延し、気管切開術も検討した。最終的に保存的治療にて治癒せしめ、気道狭窄症状は軽快し、第18病日に退院となった。しかし、退院2年6カ月後も粘膜の瘢痕性肥厚による喉頭の変形や、嗄声症状を残している。

喉頭カンジダ症は全身状態の良い患者には治癒できる疾患であるが、遷延化すると粘膜の腫脹や肉芽腫形成にて気道狭窄を起こす。その後治癒せしめても、瘢痕性肥厚による喉頭の変形や嗄声症状を残しうるため、早期診断の上治療を行うことが望ましい。

キーワード：喉頭カンジダ症、幼児、瘢痕性肥厚、喉頭の変形、嗄声

I. はじめに

喉頭真菌症は、口腔・咽頭真菌症に比べ日常遭遇することはまれである¹⁾。乳幼児での症例はさらに少ない^{2, 3)}。偽膜性カンジダ症にみられる表在性真菌症は、一般的に軽症で治癒しやすいが、感染が長引くと病巣が上皮下に達する深部表在性真菌症となり、偽膜および粘膜の肥厚、さらには肉芽腫を形成しうる⁴⁾。深部表在性の喉頭真菌症は増悪する病変部位によっては呼吸困難をきたし、気管切開を要することもある^{5, 6)}。しかし多くの症例は基礎疾患が

別刷請求：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室

西川 仁

受付日：2011年11月8日

採択日：2012年3月14日

ない、もしくは十分管理されている場合は、治療にて予後は良好で治療後も合併症を残す症例は少ない。今回われわれは、確定診断までに期間を要し、上気道狭窄症状にまで至った症例で、気管切開術は回避し得たものの治療後に喉頭の変形と嗄声症状の合併を残した幼児症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：4歳7カ月、女児

主 訴：嗄声、吸気時の喘鳴、夜間の陥没呼吸

既往歴：反復性急性中耳炎および上気道炎、難治性皮膚結節から、1歳3カ月時に白血球接着不全(CD18欠損症)の診断に至った。

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2008年4月中旬より嗄声およびいびき、

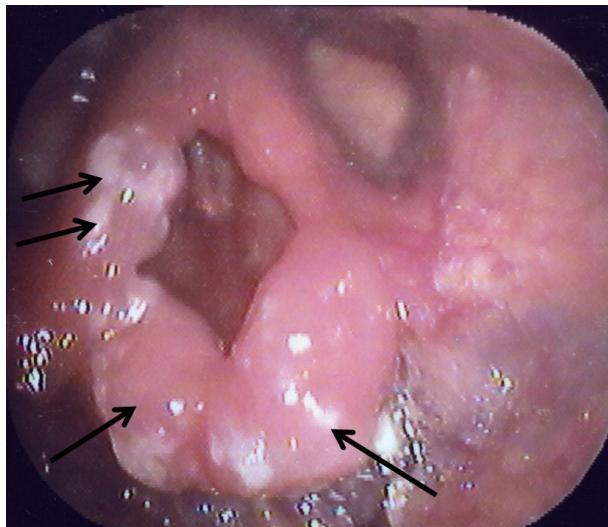


Fig. 1 Endoscopic findings on the initial visit show edematous swelling of the mucosa and diffuse white plaque around the arytenoids and epiglottis (arrows).

吸気時の喘鳴があり、近医耳鼻咽喉科を受診された。喉頭ファイバーにて軽度の喉頭の浮腫性腫脹と散在性の白苔を指摘された。その後いびきと喘鳴症状は一旦軽快したが、嗄声が持続し喉頭の所見が不変なため、2008年6月末に当科紹介受診された。

初診時所見：披裂部から喉頭蓋にかけて粘膜は浮腫性に腫脹し、散在する白苔を認めた (Fig. 1)。この時は口腔・咽頭には白苔所見は認めなかった。

経過：局所所見から喉頭カンジダ症が疑われたが、喉頭白苔部の培養検査にて真菌は検出されず、また β -D-グルカンの血清学的検査は陰性であったため経過観察とした。2009年1月初旬に感冒罹患後より、嗄声および吸気時の喘鳴が悪化し、睡眠時の陥没呼吸が出現した。ベタメタゾン(リンデロン[®])シロップ内服にて症状は一旦軽快したものの、睡眠時は努力性呼吸であり、披裂部の粘膜腫脹の悪化、肉芽腫病変を合併したため、加療目的に2009年1月末に当院紹介入院となった。

入院時所見：喉頭以外に新たに口腔にも白苔を認め、喉頭は初診時に比べ披裂部の浮腫性腫脅が悪化し、披裂間粘膜に新たな肉芽腫形成を認めた。また、声帯の腫脹にて声門は狭小化していた (Fig. 2a, 2b)。喉頭蓋は溶解するように縮小していた。声帯の運動は良好で、声帯の開大制限はなかった。

入院時検査所見：経皮酸素飽和度は100% (Room air), 白血球数 $28000/\text{mm}^3$ (seg 84%, lym 11%, mono 4%), CRP 3.7 mg/dl , 血清アミロイドA蛋白

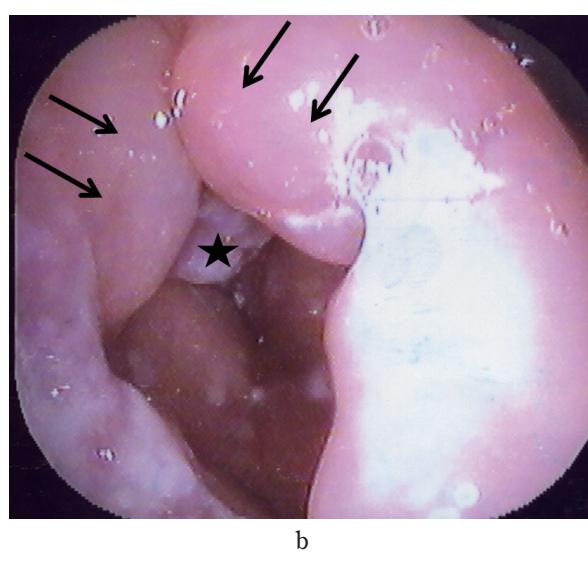
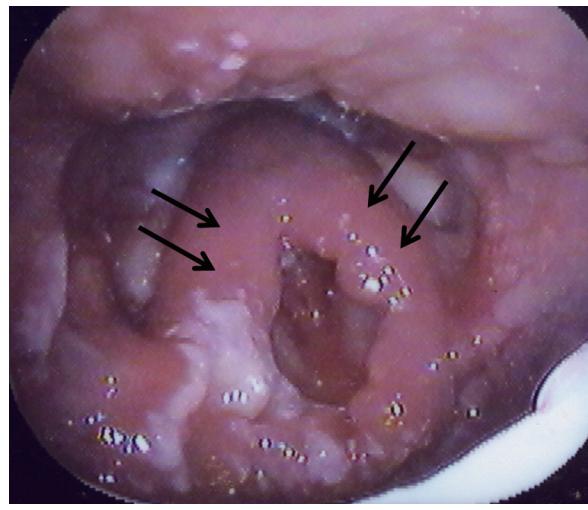


Fig. 2a, 2b Endoscopic findings on admission, compared with the initial findings, show more swelling of the arytenoid mucosa (arrows), proliferation of granulation tissue, and glottic stenosis with vocal cord swelling (star).

白 $339\text{ }\mu\text{g/ml}$, IgG 2974 mg/dl , IgA 394 mg/dl , IgM 141 mg/dl , β -D-グルカン 4以下, その他生化学検査および凝固系検査では大きな異常はなかった。

入院時細菌学的検査 (喉頭白苔部からの培養検査)：入院後第3病日, *Candida albicans* と大腸菌が発育同定された。

入院時画像所見：単純X線および頸胸部CTにて、咽喉頭および気管の明らかな狭窄所見は認めなかった。肺野には異常な浸潤影を認めなかった。

入院後経過：白血球接着不全症という免疫不全の

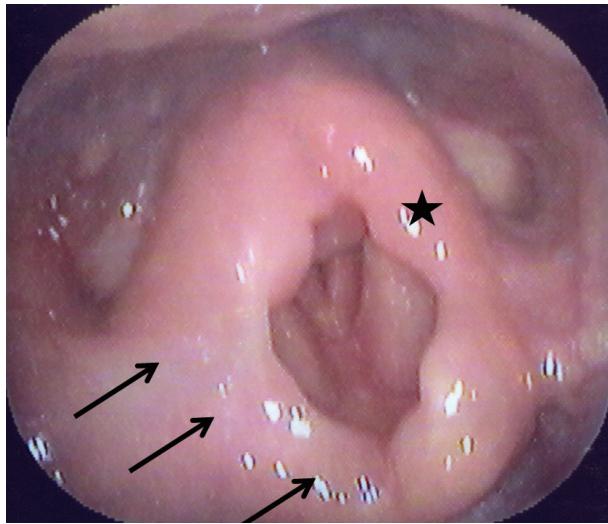


Fig. 3 Endoscopic findings on discharge show that the diffuse white plaque around the arytenoids and epiglottis has disappeared (arrows), and the mucosal swelling has decreased (star).

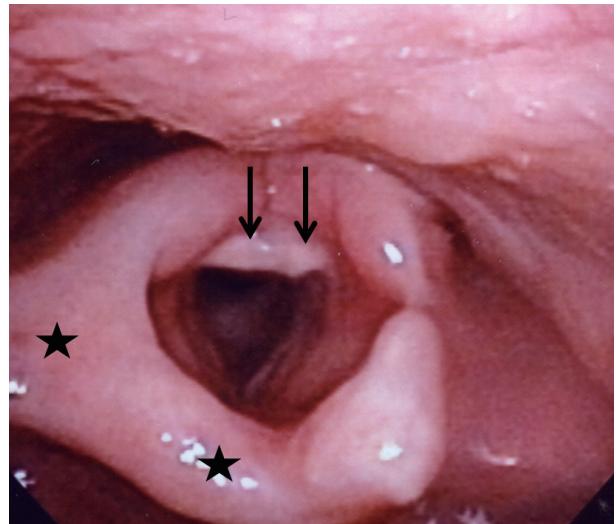


Fig. 4 Endoscopic findings 2 years, 6 months after discharge show that the proliferation of granulation tissue between the arytenoids has remained (arrows), and that the larynx has been transformed by cicatricial hyperplasia and adhesion of the mucosa (stars).

病態と、喉頭粘膜腫脹および白苔、肉芽腫病変から、細菌感染および真菌感染の可能性を考えた。新たに発症した咽頭の白苔病変部培養後、イトラコナゾール（イトリゾール[®]）およびフロモキセフナトリウム（フルマリン[®]）の点滴を行い、アムホテリシンB（ファンギゾン[®]）シロップの内服を併用した。また、喉頭結核の鑑別のため、胃液をPCR法にて検査を行ったが陰性であった。培養検査にて *Candida albicans* が同定され、治療開始後から口腔および喉頭の白苔所見が著明に改善していることから、喉頭カンジダ症と診断した。白苔所見が消失する一方、喉頭粘膜の腫脹や披裂間粘膜の肉芽腫病変および声門の狭窄所見は、短期間では改善を認めず、陥没呼吸や努力性呼吸の症状は持続した。そのため気管切開術や肉芽の外科的切除も考慮せざるを得なかった。入院治療開始後8日目にして、粘膜腫脹の改善を認め、喘鳴および陥没呼吸症状も徐々に軽快し始めた。肉芽腫病変と声門の狭窄所見も、10日頃から徐々に改善を認めた。嗄声症状は残るもの、喘鳴と陥没呼吸が著明に軽快し、検査所見も白血球10800、CRP 0.6にまで改善したため、入院18日目にして退院となった（Fig. 3）。退院後、定期的な外来通院にて経過観察中であるが、退院2年6カ月後も粗造性の嗄声症状は残存している。また、披裂間粘膜の肉芽腫も残存し、披裂喉頭蓋ヒダ

から喉頭蓋粘膜は瘢痕性肥厚および咽頭側壁への癒着、喉頭蓋の部分欠損等により変形したままである（Fig. 4）。

III. 考 察

口腔および咽喉頭での代表的な真菌であるカンジダは、常在菌として存在し、病原性を発揮することは少ない。真菌症として発症する症例の多くが、1) 悪性腫瘍や血液疾患、糖尿病などの全身性疾患や、副腎皮質ステロイド剤および免疫抑制剤の長期連用による全身の抵抗力減弱（compromised host）、2) 放射線治療等の局所抵抗力減弱、3) 広域抗菌薬長期使用による菌交代現象による生体内環境変化に伴って発症する^{1,7)}。当症例は白血球接着不全症という免疫不全の全身性疾患有し、全身の抵抗力が減弱した compromised host であり、真菌感染症を発症し得る状態であった。

白血球接着不全症（CD18欠損症）は常染色体性劣性遺伝形式をとる先天性の免疫不全症候群である。まれな病気であるが、患者は化膿性の感染症を繰り返し、その結果しばしば死に至る疾患で、CD18の遺伝子レベルの異常により、細胞膜上での代表的な接着分子であるCD11/CD18の発現が障害され、好中球および単球の遊走不全および食作用不全を生じることから起こる免疫不全症と言われてい

る⁸⁾。

喉頭に真菌症が発症することは、口腔・咽頭と比べ過去の報告からもまれであり、口腔・咽頭病変に併発した症例を含めても少なく、その理由として喉頭は呼吸による空気の流量速度が大きく、真菌胞子がとどまりにくいためと言われている⁵⁾。喉頭に限局した真菌症症例の過去の報告^{2, 3, 5, 6, 9~19)}をTable 1に示す。発症年齢は中高年が多く、乳幼児の報告は極めて少なかった^{2, 3)}。

喉頭真菌症の症状として、嘔声や嚥下時痛、咽頭痛、呼吸困難が主に認められる²⁾。増悪する病変部位によっては、突然呼吸困難をきたし、呼吸停止、心肺蘇生処置に至った症例¹⁹⁾や、緊急気管切開を要した症例⁵⁾も報告されており、過去には喉頭真菌症は難治性で予後不良例も多かった²⁾。当症例では、嘔声およびいびき、気道狭窄音が初診時からの症状であったが、悪化がないため経過観察とした。しかし、その後病態の進行により吸気時の喘鳴や睡眠時の陥没呼吸が悪化し、声帯腫脹による声門の狭窄に至り、気管切開術を検討するまでの状態になった。

本症の診断は、局所所見に、病理組織学的検査、真菌培養、免疫血清学的検査などを総合して行うと言われている¹⁾。局所所見は白色の偽膜を伴う潰瘍や偽膜形成の形態をとることが多いが、中には腫瘍を形成することもあり、その時は類似する悪性腫瘍や喉頭結核との鑑別が必要となってくる^{2, 20)}。病理組織学的検査は、病巣中に増生する菌を証明すれば診断となりうるが、組織中の真菌は少数のため、その証明は困難なことが多いとも言われている²¹⁾。しかし腫瘍性病変との鑑別および併存をみるためにも、中高年者や喉頭癌のリスクである喫煙歴のある症例は特に病理学的検査を施行することが望ましく^{9, 22)}、過去の喉頭真菌症症例の報告でもほとんどのものが、病理学的検査によって確定診断がなされていた(Table 1)。しかし当症例では4歳の幼児症例であり、局所麻酔下に安易に生検が行える年齢でないことから、結果的に病理学的検査は施行されなかった。真菌培養は一般的に、カンジダが常在菌であるため複数回の培養陽性結果が診断に必要でもあり、一般細菌培養検査に比し陽性率は高くなく²³⁾、また、 β -D-グルカン等の免疫血清学的検査は、真菌の抗体産生が弱いこと等から診断的有用性は病理組織学的検査や培養検査に比して低いと言われている^{1, 2)}。よって、病理学的検査が確定診断には最適

と考えられ、粘膜の肥厚や肉芽形成を伴うほどの病態の時は、当症例のような合併症を残す可能性も考え、早期治療のため病理検査による確定診断を行うべきであったと考える。

治療は、腫瘍性病巣で限局している症例ではレーザー治療を併用した外科的切除の報告もある^{2, 10)}。浅在性の喉頭病変の場合は抗真菌注射薬を用いたネブライザー吸入療法が有用であり、効果がない場合や深在性に移行した場合は、点滴等で全身的にアンホテリシンBやフルコナゾール等の抗真菌薬を投与する必要がある^{16, 24, 25)}。当症例では、粘膜肥厚等上皮下へ進展した病態であったため、抗真菌薬の全身投与にて治癒せしめた。他の報告でカンジダの菌種によっては薬剤感受性の違いから抗真菌薬投与にもかかわらず喉頭真菌症が悪化し緊急気管切開にまで至った症例も報告されていることから⁵⁾、抗真菌薬投与中であっても厳重な呼吸・気道管理は大切である。

喉頭真菌症の予後は、免疫力が著しく低下している場合や全身状態の悪い場合は再発が多いだけでなく、深在性に移行し死の転帰に至るものもあり²⁾、全身的抵抗力の著しく低下している患者では早急に抗真菌薬の全身投与を行わなければならない^{1, 26)}。一方、基礎疾患のない全身状態の良好な症例では、治療に反応し合併症も生じず予後良好であり、症例によっては喉頭の真菌が自然消褪した報告もある^{2, 12, 18)}(Table 1)。しかし、免疫力の低下がなくても、真菌感染症は長引くと表在性(偽膜性)から、粘膜上皮層の肥厚が起り(肥厚性)、肉芽腫を形成するようになる(肉芽腫性)⁴⁾。喉頭の部位では、局所の肉芽増生および周囲への癒着から、声門の著しい狭窄に至ることもある¹⁹⁾。当症例は、罹病期間が長かったため深部表在性となり、粘膜腫脹や肉芽腫を合併し上気道狭窄にまで至った。抗真菌薬の全身投与にて真菌症は治癒できたものの、喉頭粘膜は治癒の際瘢痕性に肥厚し、周囲粘膜への癒着も合併して喉頭の変形を最終的に合併した。喉頭カンジダ症は、全身状態の比較的良好な患者には治癒し得る疾患であるが、慢性化すると治療後も喉頭変形等の合併症を残し、後の音声機能および嚥下機能にも影響が懸念されるため、早期診断、早期治療が望ましいと考える。

Table 1 Summary of 16 Cases of Laryngeal Mycosis Reported in the Japanese Literature

Author	Age (Y)	Sex	Chief complaint(s)	Potential factor(s)	Examination	Causative organism	Treatment	Outcome	Complication(s)
Hutaki (1972)	45	M	Hoarseness, Pain on swallowing	Common cold	Histopathology	<i>Candida</i>	Antifungal drug (injection)	Died (original illness)	Laryngeal transformation, Neck swelling
Hanada (1987)	33	F	Hoarseness	Long-term steroid treatment	Histopathology	<i>Fungus</i>	Antifungal drug (gargle)	Unchanged	Unknown
Hanada (1987)	51	F	Hoarseness	Long-term steroid treatment	Histopathology	<i>Fungus</i>	Resection (LMS)	Improved	None
Oki (1991)	64	M	Hoarseness	History of radiation therapy	Bacteriology	<i>Candida</i>	Total laryngectomy (*)	Improved	No larynx
Sakai (1991)	75	M	Hoarseness, Aphonia	None (Smoking?)	Histopathology	<i>Candida</i>	Spontaneous remission	Improved	None
Nishihira (1995)	65	M	Hoarseness	None	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Antifungal drug (oral medicine)	Improved	None
Enoki (1999)	60	F	Hoarseness	Garbage cleaning occupation	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Spontaneous remission	Improved	None
Yoshida (1999)	60	M	Hoarseness	Smoking	Histopathology	<i>Candida</i>	Resection, Vaporization	Improved	None
Ogawa (2002)	73	M	Hoarseness	History of radiation therapy, Diabetes	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Cauterization by CO ₂ laser	Improved	None
Aizawa (2003)	75	M	Hoarseness	None (Overused voice?)	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Vaporization by KTP laser	Improved	None
Hamada (2005)	67	M	Hoarseness	Aerosol steroid treatment	Histopathology	<i>Candida</i>	Cauterization by CO ₂ laser	Improved	None
Ito (2007)	39	F	Cough	Aerosol steroid treatment	Bacteriology	<i>Candida</i>	Inhalant withdrawal	Improved	None
Yamaguchi (2009)	69	M	Hoarseness, Abnormal laryngeal sensation	Aerosol steroid treatment	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Cauterization by KTP laser	Improved	None
Okochi (2010)	57	M	Hoarseness	None	Histopathology	<i>Aspergillus</i>	Spontaneous remission	Improved	None
Kawano (2010)	56	M	Dyspnea	Leukemia, Diabetes	Histopathology	<i>Candida</i>	Antifungal drug (injection)	Died (leukemia)	Adhesion, Granulation
Nabekura (2011)	69	M	Dyspnea	History of radiation therapy	Histopathology, Bacteriology	<i>Candida</i>	Antifungal drug (injection)	Improved	None
Present case	4	F	Hoarseness, Stridor	Congenital immune deficiency	Bacteriology	<i>Candida</i>	Antifungal drug (injection)	Improved	Laryngeal transformation, Hoarseness

LMS : laryngo-microsurgery, * : because of intractability to antifungal drug.

IV. まとめ

1) 4歳7ヶ月の幼児喉頭カンジダ症例で抗真菌薬にて治癒せしめたが、喉頭の変形と嗄声症状を残した1例を経験した。

2) 喉頭カンジダ症は、積極的な治療がなされず遷延化すると、粘膜浮腫や肉芽形成等にて気道狭窄を起こし、治療後も瘢痕性肥厚や変形を合併し得るため、早期診断の上治療を行うことが望ましい。

本論文の要旨は、第60回日本感染症学会東日本地方部会学術集会（2011年10月、山形市）にて、口演発表した。

文献

- 1) 林 泰弘：咽頭・喉頭の真菌症. 耳喉頭頸 66 : 799–801, 1994.
- 2) 酒井 昇, 森 睿昌, 柏村正明・他：喉頭真菌症の1例. 日気食会報 42 : 503–507, 1991.
- 3) 吉田友英, 山本昌彦, 三宅孝功：声帯に限局した喉頭真菌症の1例. 耳鼻・頭頸外科 71 : 597–600, 1999.
- 4) 本田耕平, 石川和夫：口腔真菌症. 耳喉頭頸 79 : 317–320, 2007.
- 5) 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 23 : 36–39, 2011.
- 6) 大木和明, 福田宏之, 川井田政弘・他：喉頭全摘術を余儀なくされた喉頭真菌症の1例. 日気食会報 42 : 207, 1991.
- 7) Vrabec DP : Fungal infections of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 26 : 1091–1114, 1993.
- 8) 佐川公矯：免疫疾患 state of arts 免疫疾患をめぐる基礎的研究の進歩 CD分類概論と接着分子とその欠損症—とくにCD18欠損症について—. 週刊医学のあゆみ 3 : 64–67, 1995.
- 9) 仁木 宏, 日根其二, 岡田修治：咽喉頭深在性カンジダ症—4症例についての治療経験—. 耳鼻臨床 65 : 939–951, 1972.
- 10) 花田武浩, 内園明裕, 坂本邦彦：特異的な局所所見を呈した喉頭真菌症2症例. 耳鼻と臨 33 : 246–248, 1987.
- 11) 西平茂樹, 山内博幸, 阿部 隆：原発性喉頭アスペルギルス症の1例. 耳喉頭頸 67 : 6–7, 1995.
- 12) 榎木仁司：原発性喉頭アスペルギルス症の1例. 耳展 42 : 609–613, 1999.
- 13) Ogawa Y, Nishiyama N, Hagiwara A, et al : A case of laryngeal aspergillosis following radiation therapy. Auris Nasus Larynx 29 : 73–76, 2002.
- 14) 相澤直孝, 佐藤克郎, 川名正博・他：喉頭腫瘍との鑑別を要した喉頭真菌症例. 耳鼻臨床 96 : 995–998, 2003.
- 15) 濱田奈緒子, 堀口哲男, 辻 賢三・他：喉頭真菌症の2例. 日耳鼻 108 : 965, 2005.
- 16) 伊藤周史, 内藤健晴, 斎藤正治・他：ステロイド吸入中に生じた咽喉頭真菌症の1例. 耳鼻免疫アレルギー 25 : 182–183, 2007.
- 17) 山口浩志, 土師知行, 佐藤進一・他：喉頭アスペルギルス症例. 耳鼻臨床 102 : 225–228, 2009.
- 18) 大河内喜久, 佐伯忠彦, 桦 優・他：声帯に限局して発生したアスペルギルス症の1例. 耳喉頭頸 82 : 479–482, 2010.
- 19) 川野健二, 楠 威志, 中澤麻美・他：喉頭カンジダ症を合併した難治性声門狭窄症例. 耳鼻臨床 補 126 : 54–57, 2010.
- 20) Mave V, Mushatt D : A case of laryngeal histoplasmosis mimicking carcinoma with a review of the literature. J La State Med Soc 160 : 160–163, 2008.
- 21) 矢野三郎：上気道深型分芽菌症特にカンジダ症についての研究. 耳鼻臨床 51 : 1066–1149, 1968.
- 22) 松原尚子, 梅崎俊郎, 小宗静男：喉頭結核の2症例 院内感染対策からみた取り扱い. 喉頭 18 : 27–31, 2006.
- 23) 前崎繁文：深在性真菌症—いかに診て, いかに治して, いかに防ぐか—. Japanese Journal of Antibiotics 58 : 368–372, 2005.
- 24) Yonkers AJ : Candidiasis of the larynx. Ann Otol 82 : 812–815, 1973.
- 25) Nunes FP, Bishop T, Prasad ML, et al : Laryngeal candidiasis mimicking malignancy. Laryngoscope 118 : 1957–1959, 2008.
- 26) 堤内邦彦, 谷川 讓, 宮下久夫・他：喉頭・下咽頭のカンジダ症2例. 耳喉 55 : 559–562, 1983.

J. Jpn. Bronchoesophagol. Soc., 63 : 269–275, 2012

A Case Report of Pediatric Laryngeal Candidiasis Complicated by Laryngeal Transformation and Hoarseness

Hitoshi Nishikawa, M.D.¹⁾, Hiroshi Hidaka, M.D.¹⁾, and Toshimitsu Kobayashi, M.D.¹⁾

¹⁾Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi

Fungal infection of the larynx is rare, and pediatric cases are very rare. We report a case of pediatric laryngeal candidiasis that was cured but was complicated by laryngeal transformation and hoarseness.

A 4-year, 7-month-old girl with leukocyte adhesion deficiency suffered from hoarseness and inspiratory stridor. She was referred to our hospital because her symptoms were not improving. Initially, laryngoscopy showed edematous swelling of the laryngeal mucosa and diffuse white plaque. A bacteriological and serological diagnosis of a fungal infection was not made at that time. During follow-up, her symptoms worsened ; there was further swelling of the laryngeal mucosa, proliferation of granulation tissue, and glottic stenosis with vocal cord swelling. Thus, she was admitted to our hospital for treatment. The bacteriological diagnosis was candidiasis, so she was treated with systemic itraconazole and local amphotericin B. However, her symptoms and laryngeal findings did not improve, and labored breathing remained unchanged during the short term. Therefore, tracheotomy was considered, but she was finally cured conservatively and was discharged 18 days after treatment. However, her larynx was transformed by cicatricial hyperplasia and adhesion of the mucosa, and hoarseness remained at 2 years, 6 months after treatment.

Laryngeal candidiasis is a curable disease in patients whose general condition is good, but airway obstruction by mucosal swelling or proliferation of granulation tissue may develop if it is not cured. Therefore, it is important that laryngeal candidiasis be diagnosed early and treated immediately, because laryngeal transformation by cicatricial hyperplasia and hoarseness may occur even with a cure. To date, 16 cases of laryngeal mycosis have been reported in the Japanese literature ; the literature is reviewed and discussed.

Key words : laryngeal candidiasis, pediatric, cicatricial hyperplasia, laryngeal transformation, hoarseness
