HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	低亜鉛血症を伴うBurning Mouth Syndrome 患者の臨床的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡田, 真依
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第15966号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92611
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Mai_Okada_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（歯学）　氏　名　岡田　真依

審 査 担 当 者　主査　教授　北川　善政
副査　教授　山崎　裕
副査　教授　大廣　洋一

学 位 論 文 題 名
低亜鉛血症を伴う Burning Mouth Syndrome 患者の臨床的検討

審査は、審査担当者全員の出席のもと、対面形式の公聴会として行われた。はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた。

以下に論文内容と審査の要旨を述べる。

口腔内灼熱症候群：Burning Mouth Syndrome（以下 BMS）は口腔内に灼熱感を伴う状態で、その病態から 1 次性と 2 次性に分類される。1 次性 BMS はいかなる歯学的、医学的原因も見いだせない BMS とされ、薬物療法による一定の治療効果が報告されている。一方、2 次性 BMS は明確な局所的要因、全身的要因で発症したものとされ、２次性 BMS を対象とした臨床研究は少ない。舌痛を主訴に受診した低亜鉛血症を伴い 2 次性 BMS が疑われた症例の亜鉛補充療法単独の効果を明らかにする目的で後方視的に検討した。それに加えて、亜鉛補充療法の効果を血清亜鉛値以外に簡便にかつ正確に評価する指標として、唾液中の亜鉛要求性酵素測定を用いる可能性についても検討した。2014 年から 2020 年の期間に北海道大学病院口腔内科を受診した外来患者の診療録から、低亜鉛血症による 2 次性 BMS が疑われ、亜鉛補充療法を施行した 49 例を対象とした。調査内容は患者の年齢、性別、病悩期間、治療期間、使用された薬剤と亜鉛補充療法による改善率や効果発現時期、血清亜鉛値の推移についても診療録を参考に後方視的に検討した。治療効果の判定については clinical global impressions improvement（以下 CGI-I）を用いて評価した。対象患者の平均年齢は 69 歳で女性が 85 %以上を占めていた。平均病悩期間は 15 か月であり、亜鉛補充療法として酢酸亜鉛水和物を用いた症例が 23 例、ポラプレジンクを用いた症例が 26 例であった。亜鉛補充療法による改善は 34/49 例（69 %）で、低亜鉛血症による２次性 BMS と診断した。改善症例の効果発現までの平均期間は 45 日であった。また、著明な亜鉛欠乏状態である血清亜鉛値：60 μg/dL 未満では 90 %と高い改善率を認めた。舌痛を主訴に受診し、低亜鉛血症を伴う症例では亜鉛補充療法が治療選択肢となり得ると考えられた。

なお本研究では、診断治療評価項目の一つとして血清亜鉛値を用いているが、血清亜鉛は体内の亜鉛量の 0.1%未満とされ、絶対的な指標にならないとも言われている。著者らは実際に亜鉛補充療法後の血清亜鉛値と臨床症状の改善に乖離を生じる症例を多く経験してきた。臨床症状と血清亜鉛値間の乖離原因として①血清亜鉛値が体内の亜鉛量を正確に反映していない、②血清亜鉛値自体の日内変動が大きく、食事やストレス・ホルモンの状態に影響を受けやすいため、亜鉛欠乏症の指標として問題がある、③血清亜鉛値の検査施設による相違（外注検査と院内検査を比べると、溶血により外注検査の方が高値を示す）といった事項が考えられ、血清亜鉛値は生体内亜鉛の真のバイオアベイラビリティを反映しない場合がある。そのため、血清亜鉛値に変わる新たな指標となり得る亜鉛要求性酵素に注目した。亜鉛要求性酵素の樹立を目指し、京都大学(IRB No.R3275)/京都女子大学(IRB No.2020-22)との共同で研究を進めた。検体は非侵襲的に繰り返し採取可能な唾液を用い、亜鉛要求性酵素はアルカリホスファターゼ（ALP）が代表的で測定することとした。低亜鉛血症を認め

た味覚障害 1 例、2 次性 BMS1 例にて亜鉛補充療法前後における唾液中の ALP 活性を評価し、血清亜鉛値と比較検討したところ、ALP と血清亜鉛値および自覚症状との間に関連を認めた。臨床現場において、唾液中の ALP 値は血清亜鉛値に代わる新たな診断マーカーおよび亜鉛補充療法の治療効果判定の指標になり得る可能性が示唆された。

上記の論文内容および関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

1. 2次性BMSによる亜鉛欠乏の定義について
2. 亜鉛欠乏による舌痛とのメカニズムについて
3. 1次性と2次性の舌痛による症状の特徴・違いについて
4. 臨床時の酢酸亜鉛水和物とポラプレジンクにおける投与選択方法について
5. 本研究の舌痛症例に併せて味覚症例が含まれていた症例数について
6. 舌痛症が改善した後の亜鉛投与継続期間・再発時の投与方法について

これらの質問に対して、申請者から明解な説明と回答がなされ、さらに今後の研究に対する展望が示された。本研究によって得られた知見は、今後の亜鉛欠乏における2次性BMS患者の歯科医療に重要な示唆を与えると考えられ、学位論文に値する意義のある研究と評価された。以上のことから、審査担当者全員は、申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと判定した。