



Title	北海道におけるCandida albicans臨床分離株の抗真菌薬感受性についての検討：難治性、再発性口腔カンジダ症との関連性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 圭佑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15962号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92595
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keisuke_Nakamura_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 中村 圭佑

学 位 論 文 題 名

北海道における *Candida albicans* 臨床分離株の
抗真菌薬感受性についての検討
～難治性、再発性口腔カンジダ症との関連性～

キーワード（5つ）

口腔カンジダ症, *Candida albicans*, 薬剤耐性, 抗真菌薬感受性, 臨床分離株

口腔カンジダ症は口腔常在菌である *Candida* 属菌種（主に *Candida albicans*）による日和見感染症である。*Candida* は宿主の加齢や薬剤による免疫機能の低下、口腔乾燥や義歯の使用によって増殖し、口腔内の疼痛や味覚異常などの様々な症状を引き起こすことが知られている。また、病原微生物の薬剤耐性は世界的に非常に問題となっており、2050年には薬剤耐性関連感染症の死亡者数（約 1,000 万人）が悪性腫瘍の死亡者数（約 820 万人）を上回ると予想されており、先送りできない問題となっている。カンジダ症においても同様に、抗真菌薬が効かない薬剤耐性が問題になってきている。口腔カンジダ症の治療は、多くの症例では抗真菌薬投与で症状の改善が期待できるが、その一方、抗真菌薬投与で症状の改善しない症例（難治性）や数カ月後に症状の再燃がみられる症例（再発性）も少なくない。原因は、宿主側に原因があるとされているが、詳細は分かっていない。組織破壊酵素活性などのカンジダ菌自体の病原性の違いも原因の一つとの報告があるが、他の病原性、例えば、薬剤耐性についての報告は少ない。そこで、われわれは今回、*C. albicans* 臨床分離株の使用し、抗真菌薬感受性の比較、検討を行った。また、臨床分離株の中で、口腔カンジダ症と診断された患者について、治療効果別に分類し、それぞれの薬剤感受性の違いについても比較、検討を行い、さらなる治療効果向上のための因子を探索することにした。

対象患者は、2020～2021 年に口腔内の疼痛や違和感、味覚異常、口腔粘膜異常を主訴に北海道大学病院歯科診療センターを受診し、真菌培養検査を実施、同意を得た患者から採取した。受診時点で、過去 3 ヶ月以内に抗真菌薬療法を受けた患者は除外した。臨床分離株を

口腔カンジダ症（OC）と非口腔カンジダ症（nOC）に分類した。また、抗真菌薬治療に対する反応を 14 日間の治療後と症状改善後の経過に基づいて評価し、治療効果判定を治癒群と予後不良群 2 群に分類した。標準株と臨床分離株の抗真菌薬感受性は National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）により推奨されている M27-A3 ブロス微量希釈法で測定した。試験対象薬剤は、ミカファンギン（MCFG）、カスポファンギン（CPFG）、アムホテリシン B（AMPH-B）、フルシトシン（5-FC）、フルコナゾール（FLCZ）、イトラコナゾール（ITCZ）、ボリコナゾール（VRCZ）、ミコナゾール（MCZ）の 8 剤である。感受性の判定は NCCLS の M27-S3 に準じ、S（感受性）、I（中等度耐性）または SDD（用量的感受性）、R（耐性）の 3 群に分類した。

臨床分離株の多くは、いずれの抗真菌薬に対しても比較的、感受性を示した。ただ、北海道における臨床分離株の抗真菌薬感受性で、薬剤間に耐性出現率に違いが認められた。また、OC 由来株と nOC 由来株の間での耐性株の出現率には、有意な差は認めず、薬剤耐性は北海道における口腔カンジダ症発症の有意な因子とは見出すことは出来なかった。また、治療効果別の結果より、治癒群と予後不良群の耐性株の出現率に有意な関連を認めたことから、*C. albicans* 臨床分離株の薬剤耐性が治療効果に関係し、薬剤耐性が口腔カンジダ症治療の予後の有意な関連因子であることを示唆していると考えられた。