



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



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 中村 圭佑

主査 教授 長谷部 晃
審査担当者 副査 教授 北川 善政
副査 教授 山崎 裕

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～

審査は，対面にて審査担当者全員の出席の下，はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ，審査担当者が提出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．

口腔カンジダ症は主に口腔常在菌である *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，口腔乾燥や不適切な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の使用で症状の改善が期待できる一方，抗真菌薬療法で症状の改善しない症例（難治性）や数か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 *Candida* 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，口腔からの *C. albicans* 臨床分離株を使用し，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，治療効果を良好群，不良群に分類し，それぞれの抗真菌薬感受性の違いについても比較，検討を行い，治療効果が薬剤耐性と関連があるか検討した．

臨床分離株は、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か月以内に抗真菌薬の投与がある患者は除外した。臨床分離株を口腔カンジダ症由来のものと非口腔カンジダ症由来のものに分類した。また、抗真菌薬治療に対する効果は14日間の治療後に確認した。抗真菌薬感受性はNational Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 推奨の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(用量存的感受性)、R(耐性)の3群に分類した。

臨床分離株の多くは抗真菌薬8剤いずれに対しても感受性を示したものの、耐性出現率に薬剤間で違いがあることが明らかになった。また、口腔カンジダ症由来株と非口腔カンジダ症由来株の間での耐性株の出現率には、有意な差を認めなかったことから、薬剤耐性は口腔カンジダ症発症の有意な因子とは見出だせなかった。さらに、治療効果別の結果より、良好群と不良群で耐性株の出現に有意な関連がみられたことから、*C. albicans* 臨床分離株の薬剤耐性が治療困難例の原因の一つとなっている可能性が示唆された。

上記の論文内容及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. 口腔カンジダ症の診断基準について
2. 口腔カンジダ症の治療効果判定基準について
3. 臨床分離株の口腔内からの採取方法、*C. albicans* 同定方法、実験を行うまでの検体の保存方法について
4. 薬剤感受性試験におけるトレーリング株の取り扱いについて
5. 口腔カンジダ症における日本での地域差や海外での報告、本研究との比較について
6. 薬剤感受性試験の結果と臨床における治療効果の違いにおける解釈について
7. *C. albicans* と *C. glabrata* 混合感染中の *C. albicans* を調べる必要性について

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることを確認した。本研究業績は、口腔カンジダ症が宿主要因のみによるものではないことを示唆し、また北海道における口腔からの臨床分離株を使用し、抗真菌薬感受性を報告した最初のものであり、今後の口腔カンジダ症研究に非常に貢献することが期待された。以上のことから、申請者の学識は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。