

論文審査の要旨

報告番号	総研第 274 号	学位申請者	永山 知宏
審査委員	主査	於保 孝彦	学位
	副査	宮脇 正一	副査
	副査	松口 徹也	副査
			博士 (歯学)
			小松澤 均
			西 恭宏

Clinical study on anti-fungal drug activity against clinically isolated strains of oral *Candida* species. (口腔カンジダ種の臨床分離株に対する抗真菌薬活性に関する臨床的研究)

口腔カンジダ症の治療では、各種抗真菌薬の口腔カンジダ症臨床分離株 (以下 OC 臨床分離株) に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC) や耐性出現についての検討が重要視される。本邦では、深部真菌症の臨床分離株についての報告は多いが、OC 臨床分離株についての報告は少ない。そこで、本研究では、口腔粘膜疾患患者からの OC 臨床分離株について 6 種類の抗真菌薬に対する MIC を解析するとともに、amphotericin-B (AMPH-B) シロップ、miconazole (MCZ) ゲル、itraconazole (ITCZ) 溶液による治療効果を評価した。

対象は、2006 年 1 月～2007 年 12 月に鹿児島大学病院・口腔外科を受診した口腔粘膜疾患患者 106 名から得られた OC 臨床分離株 116 株である。対象患者について年齢、性別、全身疾患、副腎皮質ステロイド薬投与の有無、義歯装着の有無、主訴、口腔粘膜疾患の種類について検討した。口腔カンジダ症と診断し抗真菌薬を投与した症例では、抗真菌薬の種類と治療、効果について検索するとともに、口腔内患部ぬぐい液を CHROMagar *Candida* 培地上に播種し 36°C で 48 時間培養した。形成された集落の色調でカンジダ属種を同定するとともに、PCR 同定法を用いてカンジダ属種を再確認した。NCCLS M27-A に準拠した酵母様真菌感受性キット ASTY[®] を用いて 6 種類の抗真菌薬：amphotericin B (AMPH-B)、flucytosine (5-FC)、miconazole (MCZ)、fluconazole (FLCZ)、itraconazole (ITCZ)、micafungin sodium (MCFG) に対する MIC を検討した。MIC が高い値を示した株では CLSI M27-A3 法に準拠した酵母様真菌 DP 栄研を用いて MIC を再検討した。

その結果、以下の知見が得られた。

- 1) カンジダが検出された患者は男性 30 名、女性 76 名で女性が多かった。年齢は平均 72.5 歳 (26～90 歳) で 60 歳以上の高齢者が 80 名 (75.4%) と多数を占めた。主訴の内訳は口腔灼熱感：64 例、味覚異常：19 例、口腔の疼痛：17 例、口腔乾燥感：17 例、口腔粘膜の白斑形成：10 例、口腔粘膜の発赤・びらんが 10 例であった。口腔疾患の内訳は口腔カンジダ症：57 例、口腔扁平苔癬：34 例、舌痛症：22 例、シェーグレン症候群：17 例、口腔悪性腫瘍：14 例、口腔白板症：13 例、口腔粘膜炎症：3 例であった。口腔カンジダ症の内訳は、偽膜性：42 例、紅斑性：11 例、肥厚性：2 例、偽膜紅斑混在性：2 例であった。
- 2) 検出された OC 臨床分離株 (116 株) は、*Candida albicans* が 93 株と最も多く、次いで *Candida glabrata* が 19 株、*Candida tropicalis* が 4 株であった。AMPH-B や 5-FC に対する MIC や耐性菌の出現率は低かった。アゾール系抗真菌薬 (FLCZ、MCZ、ITCZ) に対する高い MIC を持つ株は *C. glabrata* や *C. tropicalis* で認められたが株数は少なく他の報告と同じ程度であった。
- 3) 治療では、アゾール系抗真菌薬に対して高い MIC を示したカンジダが検出された症例に MCZ や ITCZ が用いられていたが治療効果は有効であった。

以上より、OC 臨床分離株に対する 6 種類の抗真菌薬 (AMPH-B、5-FC、MCZ、FLCZ、ITCZ、MCFG) の活性と菌の耐性出現は、非 OC 臨床分離株についての報告と同様であった。3 種類の抗真菌薬 (AMPH-B、MCZ、ITCZ) が耐性あるいは高い MIC を示した臨床分離株に対して使用されたが臨床効果は高かった。この理由は、MCZ はゲル剤で投与され口腔内患部に MIC を超える高濃度で長時間滞留し、作用時間が長いことによること、また、ITCZ は内用液であるので口腔内での直接作用と腸管で吸収された後の血中からの作用の二重作用によることが示唆された。本研究は口腔カンジダ症臨床分離株に対する抗真菌薬の活性を明らかにし、同疾患に対する治療指針を示したことから学位論文として十分な価値を有するものと判定した。