

## 最終試験の結果の要旨

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 博士 (歯学)
	副査	宮脇 正一	副査 小松澤 均
	副査	松口 徹也	副査 西 恭宏
<p>主査および副査の5名は、平成26年2月3日、学位申請者、永山知宏君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 本研究の新規性は何か。  (回答) 本邦初の口腔カンジダ臨床分離株に対する抗真菌薬の最小発育阻止濃度(以下、MIC)の報告である。</p> <p>質問2) 本研究で <i>Candida glabrata</i> の検出が増加したのはなぜか。  (回答) 深部真菌症で、アゾール系薬剤が標準治療薬として多用された結果、<i>C. glabrata</i> に対する MIC が高くなり <i>C. glabrata</i> の検出が増えている。口腔カンジダ症でも同様の事象が生じていることが示唆された。</p> <p>質問3) ノンアルビカンスカンジダにアゾール系薬の効果が低いのはなぜか。  (回答) 質問2の回答に加えてノンアルビカンスカンジダでは標的である P-45014DM のアミノ酸変異による親和性の低下が生じて、アゾール系薬との結合能が低下しているからと思われる。</p> <p>質問4) 本研究の臨床的意義は何か。  (回答) 本研究は本邦における口腔カンジダ症治療の初のエビデンスとなり得る。</p> <p>質問5) 口腔カンジダ症にはどのような治療法があるのか。薬剤選択はどうするのか。  (回答) 薬物療法が主体で、治療薬の選択では、第1選択はアゾール系薬(ミコナゾールゲル、イトリゾール内用液)を選択するが、全身疾患に対する併用薬に併用禁忌や注意薬があるときはポリエンマクロライド系薬(ファンギゾンシロップ)を選択している。デリバリーを考慮して剤形(液、ゲル)で選択する時もある。</p> <p>質問6) 仮性菌糸の有無で口腔カンジダ症と診断している理由は何か。  (回答) カンジダは口腔常在菌であるので検出されても症状との関連はないが、仮性菌糸型となっているときは口腔上皮に付着し上皮下へ侵入していることを示す。腸管や皮膚などでも同様の判断であるので仮性菌糸の有無を診断の根拠とした。</p> <p>質問7) 薬剤の break point はどのようにして決めたのか。  (回答) アメリカ合衆国の Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)の基準 M27 法を基準とした。日本化学療法学会でも同様の基準を利用している。</p> <p>質問8) 多剤耐性菌は検出されたのか。  (回答) 本研究では多剤耐性については検索していない。</p> <p>質問9) MIC 測定法について、レサズリンを使用した目的は何か。使用した菌数が少ないがこれで十分か。  (回答) 本研究に使用した測定キット ASTY®(極東製薬工業社製)は CLSI の M27 法に準拠しており、酸化還元指示薬(レサズリン)によって、菌が発育したウエルでは色調が青からピンクに変化することを利用して、MIC 測定時の終末点判定基準に採用している。本キットはカンジダ感受性試験の標準試験法として採用されているので使用したが、MIC が高い症例で再検に使用したキット(栄研化学製)とも同じ結果であった。</p>			

## 最終試験の結果の要旨

質問 10) アゾール系薬剤耐性の機構は何か。

(回答) カンジダの薬剤作用部位の遺伝子変異や、薬剤排出ポンプの活性化による細胞内薬物濃度の低下などの機構があるが定説は無い。

質問 11) 治療効果が高かったが再発はどうだったのか。

(回答) 再発症例はあったが今回は検索していない。

質問 12) 薬剤の選択法はどのようにしているのか。

(回答) 併用薬と禁忌か否かを第 1 基準としている。その他は薬剤の剤形 (液、ゲル) を考慮してデリバリーの高い方法を選択している。

質問 13) 耐性菌は他剤に対しても耐性を示したのか。

(回答) 多剤耐性について今回は検索していない。

質問 14) スワブは患部だけを拭ったのか。

(回答) 患部を中心に拭った。

質問 15) BD クロモアガー™ カンジダの発色原理は何か。

(回答) 本培地には特別に選択されたペプトンが栄養源として用いられているとともに、菌が産生する酵素に分解されることによって発色する人工的に合成した混合物 (発色源) が含まれている。この発色源は企業秘密として明らかにされていない。

質問 16) 6 種類の抗真菌薬の作用部位はどこか。

(回答) ポリエン系薬である AMPH-B は、真菌細胞膜のエルゴステロールに結合し細胞膜に穴を空けて破壊する。フロロピリミジン系薬である 5FC は、真菌内のシトシンデアミナーゼにより 5-FU に変換され、核酸合成を阻害する。アゾール系薬である FLCZ、MCZ、ITCZ は細胞膜のエルゴステロールの合成過程を阻害する。キャンディン系薬である MCFG は真菌細胞壁の  $\beta$ -D グルカン合成を阻害する。

質問 17) 電顕写真に写っている背景の小孔は何か。

(回答) 検体を採取する膜に空いた小孔で大きさはおおむね 50nm である。

質問 18) 肥厚性カンジダ症でも粘膜表面からカンジダが検出されるのか。

(回答) 検出される。

質問 19) 年次によりカンジダ属種別の検出率が異なっているのはなぜか。

(回答) アゾール系薬剤が長期的に多用された結果、ノンアルピカンスカンジダに対するアゾール系薬の MIC が高くなった結果と思われる。その他の理由としては、社会の急速な高齢化により義歯装着者が増えているがカンジダは義歯との親和性が強く、特に *C. glabrata* との親和性が強いので口腔からの検出が増加していることが考えられる。

質問 20) 本研究の最終的な意義は何か。また、深部真菌症と口腔カンジダ症の違いは何か。

(回答) 本研究の結果は、本邦における深部真菌症臨床分離株の MIC と同じ傾向を示した。口腔カンジダ症の臨床分離株も深部真菌症臨床分離株と同じく *C. glabrata* が増えていた。口腔カンジダ症にも深部真菌症におけるエビデンスが流用できることが示唆された。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (歯学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。