氏　　名	渡邊　佳衣
学　　位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第４５１５号
学位授与の日付	平成２４年３月２３日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 （学位規則（文部省令）第４条第１項該当）
学位論文題目	口腔カンジダ症患者における口腔環境と自覚症状に関する研究
学位論文審査委員	教　授　森田　学　　教　授　佐々木　朗 教　授　大原　直也

学位論文内容の要旨

【緒言】

口腔カンジダ症は *Candida* 属菌種による日和見感染で，その発症には免疫機能低下を惹起させる基礎疾患，免疫抑制剤の服用などによる全身的因子に加え，口腔の局所因子が大きく関与する。唾液には浄化作用，抗菌作用，緩衝作用，粘膜保護作用があり生体防御機能や常在菌叢の安定に重要な役割をはたしている。口腔カンジダ症の症状は口腔内の疼痛，異常感，乾燥感，味覚異常など多様な自覚症状を呈し，口腔内所見が偽膜，肥厚性，粘膜の萎縮や紅斑性の様に多様であると同時に症状が多彩なため診断および治療に難渋する。また，口腔環境は口腔カンジダ症の大きな発症原因になるにもかかわらず、臨床症状が多彩なため口腔環境と自覚症状との関連性については不明な点が多い。そこで，本研究は口腔カンジダ症の診断・治療の体系作りのための基礎データを得ることを目的に，口腔カンジダ症と口腔内環境，特に唾液分泌量，並びにその自覚症状との関連性を検討した。

【対象ならびに研究方法】

対象は 2007 年 4 月～2010 年 3 月までの 3 年間に岡山大学病院口腔外科(病態系)を受診し，口腔カンジダ症を疑い真菌学的検査法にて *Candida* 属菌種が検出された 111 例とした。刺激時唾液量の測定は吐唾法(ガムテスト)で行った。真菌培養検査はスワブ法により行い，CHROMagar 専用培地にて分離・同定を行った。また，菌量はコロニー数により決定し 1＋はコロニー数が 1～9 個，2＋以上は 10 個以上とした。細胞診検査は，パパニコロウ染色法にて行い判定した。患者の自覚症状を「疼痛」，「口腔異常感」，「口腔乾燥感」，「味覚異常」の 4 つの項目に分類し，強く訴えた自覚症状を主自覚症状として検討した。治療内容は，抗真菌薬としてイミダゾール系の硝酸ミコナゾールまたは，トリアゾール系のイトラコナゾールを投与し，2 週間また 4 週間後に効果判定を行った。判定は，自覚症状により「改善あり」，「改善なし」とした。副作用については患者の訴えに基づき判定した。統計学的解析はカイ二乗検定，または Mann－Whitney　U 検定を行い，5%以下を有意差ありとした。

【結果】

1. 対象症例 111 例の内訳は男性 32 例，女性 79 例で，年齢分布では，21 歳から 89 歳，平均年齢は 69.9 歳，60 歳以上が 76.6%と大部分を占めた。

2. 主自覚症状の割合は，疼痛 60 症例(54%)と最も多く，次いで口腔異常感 23 症例(21%)，口腔乾燥感 14 症例(13%)，味覚異常 14 症例(13%)であった。

3. 主自覚症状と唾液分泌量との関係では，刺激時唾液分泌量は，疼痛 8.7±3.9ml，口腔異常感 10.8±3.8ml，口腔乾燥感 7.3±2.3ml，味覚異常 9.3±8.0ml であり，口腔乾燥感を主自覚症状とする患者では，有意に唾液分泌量の低下を認めた。

4. 基礎疾患を有する症例は，95 症例（83.9%）認めた。基礎疾患を有する症例の中で最も多く認められた高血圧症では，32 症例中 3 症例は，高血圧症のみ既往があり，それ以外の 29 症例は他の疾患との併発を認めた。

5. 分離・同定した *Candida* 属菌種は *Candida albicans* 1 種類のみが最多で 45 例検出され，次いで *Candida glabrata* は 5 例であった。2 種類同定の場合は *C. albicans* + *C. glabrata* が 15 例であった。3 種類同定の場合 *C. albicans* + *C. glabrata* + *Candida tropicalis* は 5 例認めた。*Candida* 属菌種と唾液分泌量の関係では，*Candida* 属菌種単独の刺激時唾液分泌量が 6.7±4.6ml，*Candida* 属菌種複数の刺激時唾液分泌量が 4.3±4.1ml で，菌種が複数存在するほうが単独より有意に唾液分泌量の低下を認めた。*Candida* 属菌種菌量と唾液分泌量との関係は，菌量が 1＋の刺激時唾液分泌量は 9.2±5.3ml，菌量 2+の刺激時唾液分泌量が 6.6±2.6ml であり，菌量 2+の方が菌量 1+より有意に唾液分泌量の低下を認めた。また，*Candida* 属菌種と主自覚症状の割合との関係をみてみると疼痛，口腔異常感の割合は菌量 1＋と比較すると菌量 2＋以上で減少していたのに対し，口腔乾燥感，味覚異常の割合は菌量 1＋と比較すると増加していた。

6. 義歯との関係では，義歯装着者が 111 症例中 46 例 41%，義歯非装着者が 111 症例中 65 例 59%であった。義歯装着者の刺激時唾液分泌量が 5.6±4.4ml で，義歯非装着者の刺激時唾液分泌量が 8.3±4.8ml であり，義歯装着者のほうが義歯非装着者より有意に唾液分泌量の低下を認めた。義歯装着者の主自覚症状の割合は，疼痛 36.7%，口腔異常感 34.8%，口腔乾燥感 35.7%，味覚異常 78.8%であった。義歯非装着者の主自覚症状は疼痛 63.3%，口腔異常感 65.2%，口腔乾燥感 64.3%，味覚異常 21.4%で義歯装着者に味覚異常を主自覚症状とする割合が高かった。

7. 抗真菌薬による治療で 82%の患者で自覚症状の改善が認められた。その内口腔異常感を主自覚症状とする症例は，他の主自覚症状を有する症例よりも改善しやすい傾向が認められた。抗真菌薬の副作用により服薬中止となった症例が 11 症例(25%)認められた。

【考察】

本研究では，唾液分泌量の低下と *Candida* 属菌種の間に有意な関連がみられたことから，唾液分泌量の低下が口腔環境の悪化をまねき，それにより口腔カンジダ症が発症したことが示唆された。分離・同定された原因菌種は *C. albicans* が主に関わっていたが，唾液分泌量の減少が菌種数の増加または菌量の増大をおこさせる可能性を認め，主自覚症状と *Candida* 属菌種菌量に関して，主自覚症状が多様化するのは *Candida* 属菌種の違いではなく，菌量によるものではないかと思われた。主自覚症状と義歯に関して，義歯装着者に味覚異常を訴える割合が高かったことは，臨床において義歯装着者が味覚異常を訴える場合には，口腔カンジダ症の可能性を十分念頭において診療にあたらなければならないと考える。また，口腔カンジダ症の自覚症状である口腔異常感は，口腔乾燥感とは異なるザラザラ感・ヒリヒリ感という口腔異常感が抗真菌薬でより改善率が高くなっていたことから，口腔異常感は，口腔カンジダ症の訴える特徴的な自覚症状ではないかと推察された。

学位論文審査結果の要旨

口腔カンジダ症は *Candida* 属菌種による日和見感染で，その発症には免疫機能低下を惹起させる基礎疾患，免疫抑制剤の服用などによる全身的因子に加え，口腔の環境因子が大きく関与する。口腔カンジダ症は口腔内の疼痛，異常感，乾燥感，味覚異常など多様な自覚症状を呈することから，口腔環境と自覚症状との関連性については不明な点が多い。本研究では口腔カンジダ症の診断・治療の体系化のための基礎データを得ることを目的に，自覚症状と口腔内環境因子である唾液分泌量との関連を検討した。

岡山大学病院口腔外科（病態系）を受診し，口腔カンジダ症を疑い，真菌培養検査または細胞診検査で *Candida* 属菌種が検出された患者 111 例を対象に検討し，以下の結果を得た。

① 対象の 111 症例中，性別では女性が 71%と多く，年齢では 60 歳以上が 76.6%を占めた。
② 主自覚症状の割合は，疼痛が 60 症例（54%）と最も多く，次いで口腔異常感 23 症例（21%），口腔乾燥感 14 症例（13%），味覚異常 14 症例（13%）であった。
③ 基礎疾患の有病率は，95 症例（83.9%）で，特に高血圧症，糖尿病の順で多かった。
④ 分離・同定した *Candida* 属の菌種数別にみた症例数の分布では，*C. albicans* 1 種のみが分離された症例が最も多く 45 症例であった。2 種の場合は *C. albicans* + *C. glabrata* が 15 症例で，3 種の場合は *C. albicans* + *C. glabrata* + *C.tropicalis* を 5 症例認めた。
⑤ 単独の *Candida* 属菌種が分離・同定される症例よりも，複数の *Candida* 属菌種が分離・同定される症例のほうが，唾液分泌量が有意に低下していた。また *Candida* 属菌種の菌量が多い程唾液分泌量が有意に低下するとともに，口腔乾燥感や味覚異常の割合が増加した。
⑥ 抗真菌薬による治療では 82%の患者に主自覚症状の改善が認められ，特に口腔異常感を主自覚症状とした症例の改善率は 91%と他の主自覚症状に比し高くなっていた。

以上の結果より，口腔カンジダ症の発症には唾液分泌量の低下による口腔環境の悪化ならびに基礎疾患の有病率など全身的要因の関与が示唆された。*Candida* 属菌種と唾液の関係では唾液分泌量の低下が *Candida* 属菌種数の増加ならびに菌量の増加を引き起こしている可能性が考えられたが，自覚症状が多様化するのは，菌種数ではなく菌量による影響を受けることが示唆された。抗真菌薬治療では口腔カンジダ症の自覚症状の改善では，口腔乾燥感とは異なるザラザラ感・ヒリヒリ感といった口腔異常感の改善率が高かったことから，今後，症例の積み重ねは必要であるが口腔異常感は口腔カンジダ症に固有な自覚症状である可能性が推察された。

本研究は，口腔カンジダ症の自覚症状と口腔環境因子との関係を，唾液分泌量や義歯装着などの局所因子，患者背景など全身的因子，真菌培養検査結果，抗真菌薬の治療効果など多方面から検証を行い臨床上有用な知見を示していることから，審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。