

令和3年度8020公募研究報告書抄録（採択番号：21-6-16）

研究課題：口腔真菌叢の変化が口腔粘膜炎に及ぼす影響の解析

研究者名：川邊睦記、堀井宣秀、岸本裕充

所属：兵庫医科大学歯科口腔外科学講座

緒言：がん患者は増加傾向にあり，新たな抗がん剤の開発や適応患者の増加を背景に，化学療法を受ける患者も増加している．化学療法の有害事象の1つとして口腔粘膜炎があり，重症化すると疼痛・出血や摂食・嚥下障害により栄養状態の低下へとつながる．

Candida 属は口腔常在菌であり，免疫機能低下に伴う菌交代症などで，口腔カンジダ症などが引き起こされる．5-FU などの抗がん剤を使用する化学療法中における口腔粘膜炎の発症は，*Candida albicans* をはじめとする *Candida* 属が関与すると報告されている．しかし，口腔粘膜炎患者において *Candida albicans* が検出されていることを示す多数の報告はあるが，実際に臨床で行われる培養検査で検出されることはその一部である．PCR 検査では真菌を検出できる頻度が高くなると予想されるため，本研究では培養検査に加え，PCR 検査を用いることで化学療法前後の口腔内の *Candida* 属の菌叢変化を調査した．

対象および方法：兵庫医科大学病院にて化学療法を受ける同意を得られた患者を対象とし，化学療法前後で滅菌蒸留水 10cc を含嗽することで得られた試料をクロモアガー培地で培養し，MALDI-TOF 質量分析装置で真菌種を同定した．また遠心分離により沈殿させた試料から cDNA を抽出し，Realtime PCR で *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* を同定するとともに定量的評価を実施した．

結果：患者 4 名の化学療法前後の試料を採取した．

患者①は，化学療法を施行することで，舌縁に Grade1 の口腔粘膜炎が出現した．自覚症状は軽度の疼痛のみであった．化学療法前後において培養検査で真菌は検出できなかった．Realtime PCR では，化学療法前後で *C. tropicalis* が 9.14 倍と増加した．患者②では化学療法前の試料採取後，急変により死去した．培養検査で真菌は検出できなかった．Realtime PCR では，化学療法施行前の他患者と比較し，*C. tropicalis* が約 3×10^7 倍検出された．患者③は化学療法施行後，Grade3 の口腔粘膜炎が出現した．培養検査で真菌は検出可能であり，MALDI-TOF 質量分析装置で *C. albicans* が同定された．Realtime PCR では，化学療法前後で *C. albicans* が 9.49×10^2 倍，*C. parapsilosis* が 2.83 倍と増加した．その後，徹底した口腔衛生指導により，口腔粘膜炎は消失した．患者④では口腔粘膜炎の出現はなかった．化学療法前後において培養検査では真菌は検出できなかった．Realtime PCR では，化学療法前後で *C. tropicalis* が 1.94×10^2 倍と増加した．

考察：*C. albicans* をはじめとする *Candida* 属が口腔粘膜炎の発症に関与することは多く報告されている．*Candida* 属などの真菌がある一定量の増加がみられない患者では，培養検査で検出できなかった．一方，Realtime PCR では，すべての試料において *C. albicans* をはじめと

する *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* の検出が可能であった。化学療法の施行により、4人中2名が *C. tropicalis* の割合が上昇し、1名では *C. albicans* が大きく上昇した。今後、本研究における症例数を増やし、検討することで、各化学療法において原疾患によって異なる真菌叢の変化の特徴を見出せるかもしれない。

結論：口腔粘膜炎の発症において、*Candida* 属の菌叢変化について調査し、菌叢の変化が口腔粘膜炎の発症に関連することが示唆された。

謝辞：本研究の遂行にあたり、兵庫医科大学臨床検査学講座小柴賢洋主任教授および臨床検査技術部山田久美子技師に技術協力いただき感謝致します。