

論文審査の要旨

報告番号	㊦・乙 第 2876 号	氏名	刑部 月
論文審査担当者	主査	教授	嶋根俊和
	副査	教授	美島健二
	副査	教授	桑田啓貴
(論文審査の要旨)			
<p>学位申請論文「Microbial substitution in the oral cavity associated with oral mucositis in hematopoietic stem cell transplant patients.」について上記の主査 1 名、副査 2 名が個別に審査を行った。</p> <p>【目的】</p> <p>造血幹細胞移植 (HSCT) に関連して起こる口腔粘膜障害 (OM) のうち、骨髄抑制および免疫抑制により引き起こされる二次的な OM は、口腔ケアによって軽度に制御することができるとされる。そこで、HSCT 前後の OM の発症と重症度と口腔内細菌叢にどのような変化が見られるかを縦断的に検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>対象は、昭和大学病院血液内科で HSCT を受けた患者 19 名とした。OM の評価は NCI-CTCAEv4.0、WHO scale を用い、口腔衛生状態の評価は ROAG を用いた。口腔内評価と細菌の採取は、前処置開始前、HSCT 前後の計 5 回行った。採取した検体は 37℃ 3 - 5 日間嫌気培養し VITEK MS™ で同定を行った。</p> <p>【結果】</p> <p>OM を発症した患者は 13 名であった。HSCT 前の口腔内細菌叢は <i>Streptococcus sp</i> が主に同定されたが HSCT 後に減少し、CNS が同定される割合が増加した。<i>Enterococcus sp</i> の同定と HSCT 後の <i>Candida sp</i> の増加は、それぞれ OM と有意に関連していた。OM を発症した患者の Alb 値は、HSCT 後の回復が悪く、予後との相関も有意に悪かった。</p> <p>【考察】</p> <p>一部の患者の口腔内細菌叢は、HSCT 後に菌交代現象を生じたことが VITEK によって明らかとなったが、特に、<i>Enterococcus sp</i> および <i>Candida sp</i> は、OM 発症に関与する因子であることが示唆された。また、OM は栄養状態の改善を妨げ、患者の生命予後に影響を与えられた。OM 発症、重症化を抑制するために、これらの細菌感染を防ぎ、より積極的な口腔衛生管理および指導を行う必要があると考えられた。</p> <p>美島委員の質問とそれらに対する回答</p> <p>①今回生じる粘膜炎 (OM) と GVHD による粘膜炎の区別はどのように行われているのか。</p> <p>今回生じた OM は、前処置による副作用である「治療関連毒性」と免疫抑制による「細菌感染症」であり、これらは前処置後～移植後 1 週間以内に起こるものと考えられた。それは、急性 GVHD は基本的に好中球の生着が得られた後に起こる免疫反応の合併症である</p>			
(主査が記載)			

からである。これらの発症時期が重なった場合（移植後 2～3 週間）は、臨床的にも病理学的にも鑑別は困難であるとされる。従って、本研究においては、OM を発症した時期を基準として GVHD と区別した。

②臍帯血移植で粘膜炎が多く見られた理由について

理由として、臍帯血移植の特徴であるドナーが新生児である臍帯血の幹細胞には特異的免疫がないため、移植初期は易感染性であることが考えられた。

③骨髄移植ないし臍帯血移植後の死亡の原因は

移植方法に限らず、最も多いのは再発による死亡とされる。同種移植では GVHD、感染症による死亡率が高い。

桑田委員の質問とそれらに対する回答

①Primary と Secondary の口腔粘膜障害(OM)の症状に違いはあるのか

理論的には違いがあると考えられた。それは、Primary の OM では、疼痛、糜爛や潰瘍といった Secondary の OM でも認められる症状の他に、フリーラジカルによる細胞障害の影響から、唾液の分泌量の低下による口腔内乾燥、灼熱感や味覚障害が認められるからである。しかし、Primary の OM は前処置を開始してから 1 週間～2 週間の間＝HSCT 後数日～1 週間に出現するとされ、実際には Primary と Secondary の OM の判別は困難であると考えられた。

②30 日後の時点で OM の評価は良くなっているのに ROAG スコアが悪化している理由

OM の治癒は好中球の生着と関連しているため、約 2 週間ではほぼ治癒に向かう。そのため OM の評価は改善されるが、ROAG スコアは経口摂取の再開（食渣やプラークの付着）や、GVHD による全身状態の悪化により口腔内管理が不十分となる（口腔内乾燥、痂皮や舌苔の付着）等の理由で悪化する傾向となったと考えられた。

嶋根委員の質問とそれらに対する回答

口腔粘膜障害が悪化した原因は、Enterococcus 属が増加したためなのか、それともほかに原因として考えられるものがあるのか。

悪化した原因として、Enterococcus 属の関与も否定はできない。しかし、それよりも口腔粘膜障害を発症した患者において、口腔内に少数しか存在しない菌が優位に同定されるような口腔内環境と口腔内細菌叢であったことが、発症、悪化の原因となることが考えられた。その他、GVHD を起こした患者においては全身状態の悪化、口腔内衛生状態の悪化による粘膜障害の悪化が考えられた。悪化の一因となる細菌の特定は、今後の検討課題としたい。

主査の嶋根委員は、両副査の質問に対する回答の妥当性を確認するとともに、本論文の主張をさらに確認するために上記の質問をしたところ明確かつ適切な回答が得られた。

以上の審査結果から、本論文を博士（歯学）の学位授与に値するものと判断した。