

デンタル プラークの すべて

DENTAL
PLAQUE
PATHOGENICITY

奥田克爾
著

歯科疾患の予防と治療は
バイオフィルムとの戦い

バイオフィルム感染症と新興感染症

世界保健機関(WHO)は、「微生物の感染が発病と結びつく感染症は、人類の生命を奪う最も大きい原因で、その戦いは世界的に危機的状態にある」と警鐘を鳴らし続けている。本書では、感染して棲み着いても直ちに発病に至らないバイオフィルムに加えて、新興ウイルス感染症との戦いを余儀なくされていることを取り上げたものである。

感染症の病原体を特定する指針に、1882年に病原細菌の狩人として知られるロベルト・コッホ(Robert Koch, 1843~1910)が唱えたコッホの条件(コッホの原則)がある。その内容は以下のとおりである。(1)ある特定の病気には特定の微生物が見つかること。(2)その微生物がその患者から分離できること。(3)分離した微生物を感受性のある動物に感染させると同じ病気が起きること。(4)その微生物がその動物から再び分離できること。

ところが、そのような細菌感染症は少なくなって、人体に棲み着いているバイオフィルムが原因の感染症が増加している。私たちに棲み着く細菌は、自分たちが付着しやすい部位に定着し、細菌同士がコミュニケーションをとりながらネバネバ物質で結びついた集団、すなわちバイオフィルムを形成している。齲蝕も歯周病も複数菌種がつくるデンタルプラークのバイオフィルム感染症である。

歯科領域のみならず、内科、泌尿器科、耳鼻科などの領域では、ブドウ球菌、レンサ球菌、緑膿菌などのバイオフィルム形成細菌による感染症が、感染症全体の約80%を占めている(表1-1)。

表1-1 各領域のバイオフィルム感染症とその主な病原菌

- ・ 歯科領域 (口腔細菌, デンタルプラーク細菌)
齲蝕, 歯周病, 口内炎, 舌炎
- ・ 内科領域 (口腔細菌, 緑膿菌, ブドウ球菌, レジオネラ菌など)
肺炎, びまん性汎細気管支炎, 嚢胞性線維症
- ・ 泌尿器科領域 (緑膿菌, 大腸菌, ブドウ球菌など)
尿道炎, 膀胱炎
- ・ 耳鼻科領域 (緑膿菌, ブドウ球菌など)
中耳炎, 副鼻腔炎
- ・ 医療デバイスの感染 (口腔レンサ球菌, 緑膿菌, ブドウ球菌, セラチア菌など)

1 バイオフィルムが原因の日和見感染症

現代においては、高齢者や未熟児など微生物に対する防御機能が低い易感染性宿主(compromised host)が増えており、そうした微生物と戦う能力の低下した者における日和見感染症(opportunistic infection)も増加している。

大抵の細菌は、宿主に棲み着いていながら通常は何ら害となることがない微生物であるが、バイオフィルムを形成することによって初めて病原性を発揮する。増え続けている歯周病は、

会話するバイオフィーム集団

自然界に存在する多くの細菌は、浮遊したプランクトンのような状態、すなわち浮遊菌(planktonic cell)ではなく、何かに付着したバイオフィーム(biofilm)を形成した集団となって生存している。バイオフィームは、いわゆる「ぬめり」のあるぬるぬるした物体(slime)となった微生物集団である。一般には、ぬるぬるしたお化け(slime monster)などともよばれる。

バイオフィームとなる細菌は、自らが生存できる環境を察知し、その場所において増殖し、バイオフィームを形成するとともに、遺伝子発現を調整して時に病原性を発揮する。すなわち細菌は、安定した増殖が見込める状況下ではバイオフィーム集団となり、その数を増やしていくのである^{1,2)}。

1 バイオフィーム形成ステップ(図5-1)

バイオフィーム形成の第一ステップは、浮遊菌体がへばりつけるニッチ(niche；くぼみ)をみつけて付着することである。最初の付着段階は可逆的付着状態で、浮遊状態と付着状態の中間の状態といえる。その後、細菌の一部はバイオフィーム形成の前段階である不可逆的付着状態となって定着する。

次いで、付着したニッチにおいて増殖すると同時に、細菌同士が互いに結びつくための粘着性のぬるぬるした菌体外マトリックス(extracellular polymeric substances：EPS)を産生して三次元構造をつくりマイクロコロニーとなる。レンサ球菌などのEPSは莢膜の菌体外多糖のグ

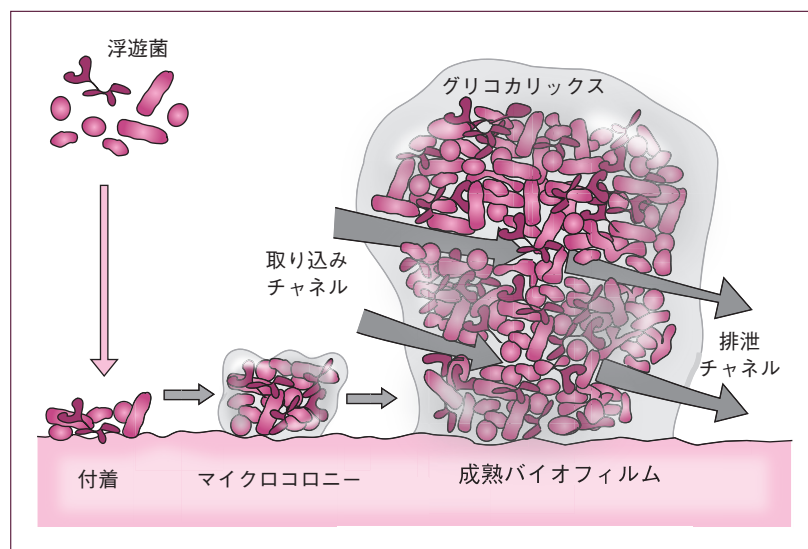


図5-1 バイオフィーム形成ステップ

浮遊菌が付着してマイクロコロニーを形成した環境で増殖可能な状況を察知すると、互いにコミュニケーションをとってグリコカリックスで覆われた成熟バイオフィームとなる。成熟バイオフィームには、栄養源を取り込むチャンネルや代謝産物を老廃物として排泄するチャンネルがつけられている。

歯肉縁上デンタルプラーク細菌

数千種類からなるヒトの口腔マイクロバイームは数千種類の細菌で構成されているが、そのうちの150種程度がコア細菌であることが明らかにされている。歯面には歯肉縁上のデンタルプラークとして複数の菌種がバイオフィームとなって棲み着いている。本章では、これらの細菌のうち、歯肉縁上プラークや唾液中に最も多く検出されるレンサ球菌群グラム陽性桿菌について述べる。

1 口腔内レンサ球菌群

レンサ球菌(*Streptococcus*)は、液体培地で培養すると数珠状に配列することから、しなやかに連なる(streptos)粒(coccus)という意味である(図6-1)。

レンサ球菌は、血液を含む培地上の集落周囲の変化によっても分類される。集落の周囲に過酸化水素(H_2O_2)によって起こる緑色の溶血環(α 溶血)がみられるのが緑色レンサ球菌、溶血毒によって起こる完全溶血(β 溶血)を示すのが溶血レンサ球菌、さらに溶血を示さないのが(γ 溶血)非溶血レンサ球菌である。

β 溶血性化膿レンサ球菌のストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)は、溶血毒や発赤毒となる外毒素や酵素を出し、化膿性疾患、リウマチ熱、猩紅熱、敗血症などを起こす。強い病原性がある致死的な激しい症状を起こす*S. pyogenes*は、俗に「人喰いバクテリア」ともよばれている。

腸管内に常在する腸球菌(*Enterococcus*)は、まれに β 溶血性のものがあるが、基本的には溶血を示さない。感染根管や根尖病巣から分離されることがあり、また血流に入り込んで医療デバイスにバイオフィームを形成する場合もある。グラム陽性菌にはバンコマイシンが有効だが、耐性を示すバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci : VRE)感染症が起きた場合、治療が難しくなる。

ヒトの口腔内には α 溶血性緑色レンサ球菌が多いが、溶血性を示さないものもある。口腔内

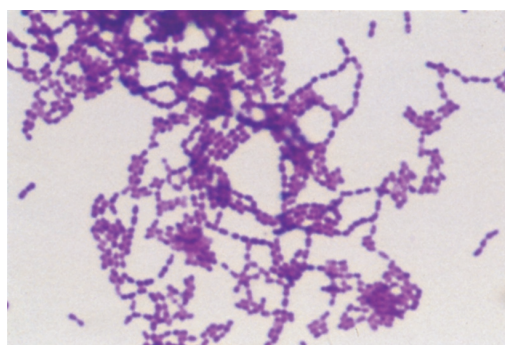


図6-1 数珠状につながっているレンサ球菌

Chapter

15

|||||||

デンタルプラークがもたらす心疾患

細菌の存在すら知られていなかった紀元前400年頃、医聖ヒポクラテスは自らスケーラーを開発して、歯周病を治せば全身の健康が回復することを経験し、細菌の巣窟となっている歯周ポケットの治療に取り組んでいた。近年の分子生物学的および免疫学的解析は、歯肉縁上デンタルプラークと歯周ポケット内の細菌は、血流に乗ってさまざまな臓器に入り込んで傷害をもたらすことを明らかにしてきた^{1,2)}。

本章では、図15-1に示したような内容の最新情報のうち、口腔細菌と心疾患について焦点を当てて述べる。

1 ウェストン・プライスの『歯科感染症』

ウェストン・プライス (Weston Price, 1870~1948) は、アメリカ歯科医師会研究所の初代所長として、20年間積み重ねた膨大な診療の記録と、4,000羽のウサギなどを用いた動物実験データを60名の共同研究者とともに解析し、その考察を『歯科感染症 (Dental Infections)』の2冊の本にまとめて1923年に発表した³⁾。

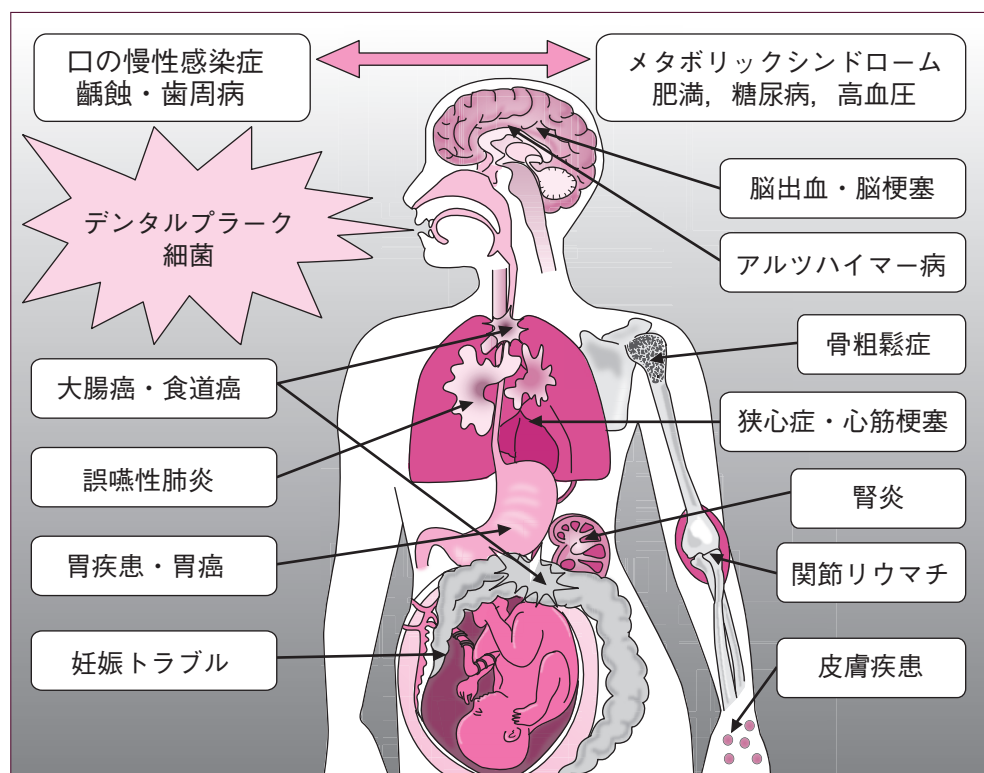


図15-1 体内に入り込んだデンタルプラーク細菌は、疾患臓器においてPCR法により検出される。これらの細菌は直接臓器を攻撃するとともに、免疫病理学反応も疾患に関与する。

Chapter

20

|||||||

デンタルプラーク感染症に対する抗菌薬療法

抗微生物薬にはペニシリンに代表される生物からつくられる抗生物質、化学的に合成される抗菌薬、細菌の葉酸の生成を阻害するサルファ剤などがある。化学療法は、梅毒の治療に使われたサルバルサンを開発した化学療法の父といわれるパウル・エールリッヒ (Paul Ehrlich, 1854～1915) が細菌感染症の治療を意味して使った用語である。しかし、抗がん薬治療は癌化学療法といわれるようになり、抗微生物薬を使った治療は抗菌薬療法となった。

抗菌薬は細菌感染症の治療に絶大な効果を発揮して、多くの人々の命を救ってきた。

ところが、抗菌薬耐性菌の出現で毎年 70 万人が死亡しており、2050 年には耐性菌での死者は 1,000 万人を超えるとして、2017 年に WHO は抗菌薬の濫用に警鐘を鳴らした¹⁾。わが国も、国際的な脅威となっていることを踏まえ「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置して薬剤耐性対策アクションプランを発表し、医療分野における抗微生物製剤の適正な使用に向けてさまざまな政策を打ち出している²⁾。

細菌の抗菌薬耐性には、バイオフィーム集団になってグリコカリックスで覆われることなどによる自然耐性と、耐性遺伝子を受け取ることによる獲得耐性がある。すでに述べてきたが、わが国の細菌感染症の多くはバイオフィーム形成細菌であり、その多くは抗菌薬に対する自然耐性があるだけでなく獲得耐性をもってしまったものが少なくない。

獲得耐性は、抗菌薬を分解する酵素の産生、菌体内に侵入できないようにする細胞壁の変化、排泄する機能の強化、染色体やプラスミドの耐性遺伝子を取り込むことによってもたらされる。

本章では、歯周治療に抗菌薬の内服投与の有効性が評価されていることに焦点を当てながら、獲得耐性の出現と腸内マイクロバイオームの破綻からのディスバイオーシスは避けなければならないことについて述べる。

1 抗菌薬療法の基礎

抗菌薬療法の基本は、その抗菌薬がどのような細菌に効果的であるかを把握して使用することである³⁾。

抗菌薬には、ヒトの生体組織に対して毒性が少なく、病原微生物に対し選択的に毒性を発揮する選択毒性がある。感染症を治癒させるのに必要な抗菌薬は、患者が重篤な障害を起こさず耐えられる量の 10 分の 1 以下の投与量で病原体を駆逐するものでなくてはならない。

耐性菌の出現に対する知識は、信頼のおける医療を実践するために欠かせない。無秩序な抗菌薬療法によりクロストリジウム・ディフィシレ (*Clostridium difficile*) が薬剤耐性を獲得すると、菌交代現象によって腸内で異常増殖する。近年では小児から高齢者まで幅広い年齢層において、本菌によって大量に産生された壊死性外毒素による偽膜性腸炎が増えている。このような抗菌薬療法による腸内ディスバイオーシスは、明らかな医原病である。そのため多くの学会は抗菌薬療法のガイドラインを出し、それが遵守されるようになった。