

新型コロナウイルスパンデミックのさなか細菌感染症を思う



随 筆

恵比須 繁 之*

Insights into Bacterial Infection during COVID-19 Pandemic

Key Words : COVID-19 Pandemic, Bacterial Infection, Dental Biofilm, Biofilm Control, Antibiotics

パンデミックの最中に

令和3年(2021年)のお正月やNew Year's Dayを日本や世界はどのような状況で迎えることになるのでしょうか。

2019年12月に中国・武漢で始まったとされる新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対して、世界のほとんどの国々の初期対応が後手に回り、パンデミックとなりました。筆者がこの原稿を書いている10月初旬時点での感染者数は、世界で約3,500万人、日本では約8万人であり、死者数は世界で約100万人、日本で約1,600人です。

1953年、25歳のJ.D.ワトソンと37歳のF.クリックによってなされたDNAの二重らせん構造の発見後、遺伝子工学を中心とした生命科学は予測できない速さで進みました。1970年代に入ると、組換えDNAの技術とDNAの塩基配列解析技術の開発により、あらゆる生物のDNAの解析と操作が可能になりました。

今回のCOVID-19では、約100年前に世界で猛威を振った新型インフルエンザ(所謂スペイン風邪)とは違って、過去半世紀の間に急速に進歩した分子生物学、ウイルス学、免疫学を中心とした生命科学を動員して、ワクチンや治療薬の開発研究が非常に早く開始されました。ただ、ワクチンや治療薬の開発には安全試験や有効性試験が必須で、有効な

ワクチンの開発には1~3年、真に有効な治療薬の出現には3~8年が必要だと考えている専門家が多い状況です。有効なワクチンが開発されれば、集団免疫の獲得が容易となり、重症化率も大きく減少する筈です。そして有効な治療薬・治療法が出現すれば、COVID-19は季節性インフルエンザと同列になるでしょう。そういった日が一刻も早く到来することを切に願っています。

一方、この半年間に見えてきた風景として、感染症の流行には社会的要因がこれまで考えられてきた以上に重要な役割を果たすということ、人々の「恐れ」や「覚悟」といった心理的要因が社会生活を変えろということ……。私は今、ヒトは今後も生じるであろう感染症パンデミックに完全に勝利することは出来ないのではないか、私たちが目指すのは感染症との最終的な闘いではなく、「共生」であろうと考えています。

こういったことを考えている中で、今回機会をいただきましたので、ウイルスならぬ細菌をキーワードとして、私が50年の研究人生でずっと興味を持ち続けて取り組んできたデンタルプラーク(歯垢)について概観してみたいと思いました。

虫歯や歯周病は感染症

人体では、皮膚、口腔、鼻腔、腸や膣などそれぞれの部位で細菌が固有の生態系(マイクロバイーム、常在細菌叢)を築いています。口腔内には700種を超える微生物が生息しており、歯面、口蓋、頬粘膜、歯肉や舌など様々な部位でバイオフィルム(微生物が固相表面に形成した集合体)を形成しています。特に歯面に形成されるデンタルバイオフィルム(デンタルプラーク、歯垢)は、ボランティアの方に3日間歯磨きを控えてもらおうと歯面1cm当たり約 10^{11} 個(1,000億)の細菌数に増殖し、一定期



* Shigeyuki EBISU

1948年3月生まれ
大阪大学大学院歯学研究科臨床系専攻
博士課程(1976年)
現在、大阪大学名誉教授、大阪大学招へい教授 歯学博士
専門/歯科保存学
TEL: 06-6879-2927
FAX: 06-6879-2927
E-mail: ebisu@dent.osaka-u.ac.jp

間放置されると罹患者が極端に多い虫歯や歯周病といった口腔感染症の原因因子となります。

感染症である虫歯や歯周病の主な病原細菌は異なっており、虫歯ではミュータンスレンサ球菌を中心とした数種類の細菌が、歯周病ではジンジバリス菌を始めとした多種類の細菌種による、内因性の慢性感染症です。加えて近年では、デンタルバイオフィーム細菌の不均衡（dysbiosis）が虫歯や歯周病の発症に関わるという考えが提唱されています。

厄介なデンタルバイオフィーム細菌

バイオフィームは菌体と菌体外マトリックス（粘性菌体外多糖体）から構成されていますが、菌体外マトリックスの存在によって抗菌物質が浸透し難いこと、バイオフィーム中の細菌は同じ遺伝子構造を持つ浮遊細菌（エアロゾル化した細菌）とは異なる遺伝子発現を示すこと、バイオフィーム下層の細菌は休眠状態に近い細胞が多いことなどから、バイオフィーム細菌は抗生物質を始めとする抗菌物質に対して低抗性を示し、結果として感染の慢性化、難治化を招きます。

歯周病では、歯面に定着・増殖したデンタルバイオフィーム細菌によって歯と歯肉の接合部分が破壊され（歯肉炎）、歯と歯肉内面との間に歯周ポケットができます。次いで、歯周ポケットで増殖する歯周病細菌の作用と、それに対する生体応答によって歯を支えている骨（歯槽骨）が破壊され（歯周炎）、進行すると歯が動揺するようになります。この歯周病は感染症ですので、生体防御機能や組織修復力が低下するような全身的要因が存在すると、歯周病の発症や進行を促進することは従来から知られていました。例えば糖尿病です。しかし最近になって、糖尿病が歯周炎を悪化させるとともに、歯周炎も糖尿病を悪化させるという、双方向性の作用が明らかになってきました。

さらに、デンタルバイオフィーム細菌や歯周炎は、関節リウマチ、脳血管疾患、心臓血管疾患、低体重児早産、慢性腎疾患、アルツハイマー型認知症などの多様な疾患の増悪因子であるという研究報告が相次いでなされています。また、高齢者の死亡原因の上位に位置する誤嚥性肺炎では、口腔バイオフィーム細菌が咳反射の衰えとともに主要な原因因子であり、口腔バイオフィーム細菌に対するコントロール

として口腔ケアプログラムを受けた高齢者は、口腔ケアを受けなかった人々と比べて、肺炎の死亡率が半分にすることが報告され、この口腔ケアプログラムは健康保険や介護保険に収載されるようになりました。

このように、口腔バイオフィーム細菌のコントロールは、歯周病や虫歯などの口腔疾患を予防するのみならず、口腔疾患以外の多様な疾患のコントロールにも有効であるという考えが広がりつつあります。

口腔バイオフィーム細菌の体内への侵入

口腔バイオフィーム細菌が体内に侵入する経路は、大きく3つあります。まずは咽頭を経由し、肺へ入る経路です。2つ目は、口腔粘膜の傷から毛細血管を経由して体循環系に入る経路です。この両者においては、異物である細菌の侵入に対して、マクロファージや好中球を主体とした自然免疫と樹上細胞やリンパ球の働きにより発動する獲得免疫が生体防御の担い手として働き、健康なヒトでは一過性の菌血症だけで、危険な続発症を引き起こさないのが一般的です。厄介なのは3つ目の経路である歯周炎の際に形成されるポケット上皮を介するものです。歯周炎では歯周ポケットが形成されますが、この歯周ポケットに面するポケット上皮の大部分は重層扁平上皮ですが、ポケット底部では非角化上皮である付着上皮が存在しています。非角化上皮である付着上皮は、外界からの異物の侵入に抵抗性を示せず、生物学的透過性関門としての役割は低いのです。そのため、歯周ポケット内で増殖する細菌は常に体内に侵入する可能性があり、他の2経過からの細菌侵入が一過性なのに対して、歯周ポケット内の細菌はポケットが存在する限り常時体内を窺うことになります。歯周病細菌が全身疾患と関係してくるのは、この特殊な経路が存在することが大きな理由です。

ただし、免疫機能が大きく減少している患者さんや、反射機能がかかなり衰えている高齢者では、1つ目と2つ目の経路からの感染であっても要注意ですので、念のため。

口腔バイオフィームのコントロール

口腔バイオフィームを意図的かつ積極的にコントロールすることと、口腔の機能訓練を合わせて「口腔ケア」と呼んでいます。この口腔ケアプログラム

を受けている高齢者は、受けていない高齢者と比べて、誤飲性肺炎での死亡率が半分になることが明らかにされています。また、インフルエンザは細菌ではなくウイルスによって発症する病気ですが、口腔ケアを受けるとインフルエンザの発症率が大きく低下することや、人工呼吸器関連肺炎（VAP）の発症も口腔ケアを受けた場合に大きく減少することが報告されています。

細菌バイオフィーム感染症に対する現時点での治療の原則は、病気の急性増悪期を除き、局所環境の改善と細菌バイオフィームの機械的除去で、浮遊細菌感染症に対して第一義的に選択されている抗菌薬による化学療法ではありません。バイオフィーム細菌は、浮遊細菌と違って抗生物質を始めとする抗菌薬に対して抵抗性を示すからで、口腔内のように難しくても機械的に除去可能な部位に存在するバイオフィームは、皆さんが日常的に行っているブラッシングや、歯科医院での歯周ポケット内細菌除去のためのスクレーピング・ルートプレーニングによってコントロールすることは合理的な方法と云えます。もっとも、病気の急性増悪期に体内に侵入・増殖する細菌の多くは浮遊化していますので、急性増悪期に適量の抗生物質を用いることは有効・有益です。

この領域で次世代の研究者に期待しているのは、近年蓄積され始めた口腔バイオフィーム細菌と全身疾患との関係をより科学的に探求することと、機械的除去法以外の有効・有益なバイオフィーム細菌のコントロール方法の開発です。

抗生物質の光と影

1900年の世界の平均寿命は約30歳でした。それが2016年に72歳を超えました。1900年の日本人の平均寿命は約40歳でした。今では日本人男性でも80歳を超えています。ヒトが誕生して以来、急激に平均寿命が延びたのは日本でも世界でも1940年代以降に起こった出来事です。抗生物質の開発（初めてのペニシリンは1941年に投与された）と普及はそれに大きく貢献しました。そして「抗生物質は魔法の弾丸」という神話が20世紀後半を席卷しました。

しかし21世紀に入ると、抗生物質を取り巻く風景が変わってきました。抗生物質の開発後程無く専門家の間で囁かれていた「抗生物質耐性菌の脅威」

は、21世紀になって急激に増大しています。抗生物質耐性菌の感染による1年間の死亡者数は、2016年時点で世界で約70万人、日本で約8,000人です。そして、現状がこのまま続けば2050年の抗生物質耐性細菌による死亡者数は1,000万人（アジアで470万人、アフリカで410万人、ヨーロッパで30万人、アメリカで30万人など）に及ぶだろうと云うオニールレポート（英国政府の要請による抗菌薬耐性検査チームによる報告書、2014年）は衝撃の予測内容です。

さらに、抗生物質の過剰使用に纏わる問題が最近明らかになってきました。肥満、喘息、食物アレルギー、花粉症、アトピー性皮膚炎、糖尿病、自閉症、クローン病、潰瘍性大腸炎……といった過去半世紀に急増した病気の背後に、抗生物質による腸内細菌叢を始めとするヒト共生細菌叢の攪乱が関連しているのではないかと考える研究者・臨床家が増えてきました。

今、私たちが抗生物質の使用を完全に中止することはできません。抗生物質により、多くの人々の命が救われるのですから。そうであればまず着手すべきは、使用量と使用方法の見直しです。これは簡単そうで、難しい取り組みになるでしょう。患者さんは念のためにと抗生物質を希望し、医師も念のためにと処方していたのですから。また抗生物質は現在、ヒト以外にも、多種類の家畜の病気の治療と予防、そして成長促進に大量に使用されています。

ヒトにとって有益なだけの薬はほぼ存在しないと考えています。ヒトも生態系におけるひとつの存在であり、他の生物との協調のなかでしか生きていけないのですから。これからの生命科学研究者の大きな課題として、複雑な自然の生態系に守られてきたヒトと共生微生物生態系との共生が図れる条件と方法を探索して欲しいと願っています。

おわりに

私は、大阪大学歯学部を卒業後、大学院で歯科保存学（虫歯や歯周病の治療学）を専攻したのですが、研究方法を学ぶために派遣された口腔細菌学教室（小谷研）や産業科学研究所（原田研）に入り浸り、それぞれ加藤慶二郎先生（後に岡山大学教授、歯学部長）および三崎旭先生（後に大阪市立大学教授、生活科学部長）に研究者としての手解きを受けまし

た。その楽しさから、学部卒業時に漠然と考えていた歯科開業の考えは縮小し、しばらく大学研究者として生きようと思いました。

大学院修了後、直ちに米国ミシガン大学医学部でポスドクとして勤めるチャンスを得たのですが、高校生の頃から英語が苦手であった私は、渡米する1か月程前から神経性下痢に悩まされ、結果5kgの体重減少という予想外のダイエットとなりました。

1976年4月、雪のちらつくデトロイトの空港に到着した28歳の私と妻そして10か月の長女は、ミシガン大学医学部生物化学講座のI. J. ゴールドスタイン教授の迎えをうけました。当時封建的な気風が残っていた日本の医・歯学部で育った私にとって、ゴールドスタイン教授の気取らぬホスピタリティーと研究スタイルは新鮮な驚きでした。ミシガン大学での貧しくも楽しい、充実した2年目の終りに、

阪大歯学部の助手にならないかと声を掛けて下さったのは九州大学から帰任されたばかりの岡田宏教授でした。こういった先生方の背中を見ながら大学生生活を過ごすうち、私は大学人として生きて行こうと決心しました。

デンタルプラーク（現在は専門家の間でデンタルバイオフィルム）は学位論文（1976年）以来の私の大きなテーマでしたが、その後、半世紀の来し方は、井上靖の「あすなろ物語」の一節“明日は檜になろう、檜になろうと夢見ながら、檜になれなかった習檜の物語”といえます。科学界と社会にどのような貢献ができたか……。兎もあれ、良き師、良き友、良き共同研究者に支えられて、診療以外にも研究・教育という誠に充実した贅沢な生活を楽しむことが出来ました。

