総説

2008 年度 口腔四学会合同研修会
(社) 日本口腔外科学会 第 31・32 回教育研修会
「感染症の基礎と臨床 — 最新の知見を中心に —」

バイオフィームと全身疾患 — 薬剤耐性口腔内バイオフィーム感染症への対応 —

奥田 克爾

Health Break Down by Dental Biofilm

—Significance of Surgical Strategy against Drug-resistance Oral Biofilm Infectious Diseases—

OKUDA Katsuji

Abstract: Oral biofilm-forming bacteria consist of a dense bacterial mass tightly adhering to the surface of the oral cavity. The characteristics of dental biofilm are resistant against not only host defense mechanisms but also various antimicrobial agents. The predominant bacteria forming biofilm result in persistent infection. The proteolytic enzymes, exotoxins, endotoxins, and HSPs of these bacteria play a significant role in the development of oral infectious disease and affect systemic condition.

We detected DNA and antigen of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions, and also found that the 16S rRNAs of *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter* (formally *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *T. denticola*, and *Campylobacter rectus* in samples of stenotic coronary arterial plaque. We showed the invasive activity of these bacteria into human vein endothelial cells. Increasing evidence has linked the dental biofilm with respiratory infectious diseases such as aspiration pneumonia in elderly persons. We investigated the effects of oral health care for elderly persons requiring nursing care on prevention of influenza infection. In the oral care group, colony-forming cell number, neuraminidase and trypsin-like protease activities in saliva decreased. It was found that one of 98 patients was diagnosed with influenza; whereas, in the non-oral care group, nine of 92 patients were diagnosed with influenza. The finding indicates that oral hygiene is one of the effective strategies to prevent influenza infection. Periodontal surrounding cells such as macrophage possessing TLRs and CD14 that are endotoxin binding protein. Carrying endotoxin with macrophage to various tissues releases inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 that produce resistance to insulin sensitivity and cause obesity and diabetes. An attempt to discover new things by studying the past through scrutiny of old, there are many evidences on the close relationship between the primary dental biofilm infectious diseases and secondly systemic diseases such as nephritis, dermatitis and arthritis.

The author firmly believes that control of oral biofilm-forming infectious diseases by the surgical treatment is an essential strategy and management of such systemic conditions.

Key words: biofilm-forming (バイオフィーム形成), chronic infection (慢性感染), systemic diseases (全身疾患), inflammatory response (炎症性応答), surgical treatment (外科処置)

バイオフィームとなって病原性を発揮する

自然界に存在する細菌は、浮遊したプランクトンのような状態で、存在することは少ない。すなわち、浮遊菌 (planktonic cells) として存在するのではなく、集団となつて何かに付着したバイオフィーム (biofilm) として生存し

ている^{1~3)}。

細菌は、住み着いて増殖できる環境でシグナルを出して一定の数に達する。そして、自分達の住む環境が悪くなると、シグナルを出して増殖をストップさせている。細菌同士がそのような、情報伝達に使うシグナルは、QS (quorum sensing) signal である。その分子量は小さいため細胞質膜や細胞壁を簡単に通過する。したがって、そのシグナルを使って他菌種ともコミュニケーションをとることができる。細菌性フェロモンあるいは細菌性ホルモンともいわ

東京歯科大学名誉教授、帝京平成大学薬学部教授
Professor Emeritus of Tokyo Dental College and Professor of
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

図1 細菌のコミュニケーション手段となるQSシグナル

バイオフィーム集団となるための細菌の会話手段である。QSシグナルは自分たちの菌数調節や病原性すら調節することから自己誘導 (auto-inducer, AI) としても作用する。

れる。Quorum は、定数を意味する。また、sensing はそのシグナルをキャッチする受容体 (receptor) である。菌数が増え過ぎた場合、増殖をストップさせる。

図1で示したように、QSシグナルは自分自身の形質を誘導することから、自己誘導体 (autoinducer, AI) といわれる。すなわち、QSシグナルは自分で産生して自分の遺伝子を活性化することから、AIとよばれる。菌数調節や他菌種とのコミュニケーションだけでなく、菌が栄養源を求めて運動する走化性、毒素産生性、白血球の食菌や殺菌から逃れるための莢膜形成、ストレス応答性の調節、免疫応答調節、抗菌薬に対する抵抗性などが自己誘導される。バイオフィーム細菌のぬるぬるとなる糊状物質の本態は、菌体外多糖物質 (extracellular polysaccharide substance, EPS) で、糖衣とかグリコカリックス (glycocalyx)、ムコイドなどと呼ばれる。バイオフィーム形成初期段階は、浮遊菌の表面へ付着である。次の段階で、QSシグナルを産生して大きな集団になり、頑固に住み着く生態系を築いている。バイオフィーム細菌は、栄養源を取り入れたり、自分達の環境を破壊するような老廃物を排出するためのウォーターチャネルを作って持続的に感染する。

デンタルバイオフィーム細菌は 循環障害に密接に関わる

デンタルバイオフィーム細菌は、血流中に入り込んで循環障害に関わる⁴⁾。デンタルバイオフィームの菌体や毒素

図2

デンタルバイオフィーム慢性感染症は、全身性のさまざまな疾患に関わる。

関与が明白なものや確固たるエビデンスがないものなどがある。また、直接的に関与するものや宿主応答を介して関わる疾患などがある。

や酵素などは、直接入り込んだ臓器で細胞傷害をもたらす。また、作られる熱ショックタンパク質 (HSP) なども、歯周局所の細胞に受け取られて取り込まれる。その結果、免疫応答を介してさまざまな臓器に悪影響を与え続けることとなる。歯周病が全身性の疾患に密接に関わることは、疫学的にも示されてきた。さらに、*in vitro* の研究だけでなく、実験動物を使った研究でも明らかにされた。図2には、歯周病などの口腔慢性疾患が健康破綻をもたらす、種々の全身疾患に関与することを示した。

デンタルバイオフィーム細菌は付着能が強く、バイオフィーム形成因子をもっているため、血流中に入り込み菌血症 (bacteremia) となり、傷のある心内膜などに付着してバイオフィームを形成して心内膜炎を起こす。デンタルプラーク中に最も多い *Streptococcus sanguinis* は、傷や障害のある心臓弁膜などにバイオフィームを形成する。細菌性心内膜炎の主たる原因菌である。本菌は、血流中から頻りに分離されたことから、種名が血液に由来する。血流中に入り込んで細菌性心内膜炎を引き起こすのは、*S. sanguinis* を含む *Streptococcus mitis* グループの他に、*Streptococcus mutans* グループなどの口腔内レンサ球菌である。また、歯周ポケットでバイオフィームを形成する *Aggregatibacter* (近年 *Actinobacillus* から凝集して集団となること、すなわち aggregation することに由来して命名された) *actinomycetemcomitans* も細菌性心内膜炎を起こす (図3)²⁾。

感染に対する抵抗力を失った易感染性宿主では、殺菌作

用がうまく働かないため、口腔細菌などが血流中で増殖して敗血症 (sepsis) となってしまう。易感染性宿主などでは、口腔内バイオフィルム形成細菌による敗血症が起きることがある。口腔内レンサ球菌による敗血症は、癌、糖尿病、免疫不全症のある患者、さらには高齢者などの易感染性宿主では致命的な感染症となってしまう。*A. actinomycetemcomitans* は外毒素である白血球毒素 (leukotoxin) をもっており、血流に入り込んでも白血球に容易に殺菌されない。抜歯などの観血処置、SRP、根管治療は、1 分間に万単位の生菌を結果的に血流中に送り込んでいることが判明している^{2, 4)}。したがって、これらの歯科処置前の歯周局所の消毒薬による除菌は極めて大切である。歯周局所などへの高い濃度のポビドンヨードの注入は、生菌数を減少させる効果が高い。

A. actinomycetemcomitans や *Porphyromonas gingivalis* および *Treponema denticola* は、歯肉繊維芽細胞だけでなく血管内皮細胞に侵入することができる。慢性歯周炎から分離される *P. gingivalis* では、プロテアーゼであるジンジパインや特定の線毛が、細胞侵入の鍵を握っている。一方、*A. actinomycetemcomitans* は、入り込む上皮細胞のアクチンに依存し、フィラメントにして侵入する。*T. denticola* は、錐揉み運動をしながら細胞間隙に入り込むことができる⁴⁾。私たちは、細胞侵入には複数の菌種が共同することも明らかにした⁵⁾。

歯肉縁上プラーク細菌の大部分を占めるグラム陽性菌の細胞壁には、さまざまな毒性成分が含まれる。また、歯肉縁下プラークのグラム陰性菌は、内毒素を外膜成分として保有している。さらに、口腔内バイオフィルム細菌の多くは、熱ショックタンパク質 (heat shock protein, HSP) を産生する。これらが、どのように動脈硬化などに関わるかを表 1 および図 3 にまとめてみた。歯周組織に浸潤する細胞は、内毒素のレセプターとなる Toll-like receptor (TLR) や CD 14 をもっている。これらの TLR や CD14 は、内毒素結合タンパク質である。また、歯肉溝内や歯肉組織に遊走してくるマクロファージや樹状細胞に取り込まれた内毒素や HSP は、それらの細胞に運搬され、血流中に入り込むことが引き金となっている。

動脈硬化部位に歯周病原性細菌の DNA がみつかることも示されている。私たちは、動脈硬化部位に *T. denticola* が検出できることを発表している⁶⁾。頸動脈に作られる内壁プラークは、高い割合で脳梗塞の原因となる。頸動脈のプラーク中には、*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* が高い割合で見つかる⁷⁾。私たちは、心臓病センターとの共同研究で、冠状動脈の狭窄部病変や狭窄部の血管内壁プラーク材料に歯周病原菌がみつかることを明らかにした⁸⁾。*A. actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*

および *T. denticola* などの検出率は、歯周ポケットが深さとも相関した。これらの知見は、歯周病原菌は、歯周ポケットから血流に頻繁に入り込んで心冠状動脈血管内壁プラーク形成に関与していることを示している。

動脈硬化症の発症や進展には、①内皮細胞傷害、②白血球の血管内皮細胞などへの接着、③平滑筋細胞の遊走、④マクロファージが空胞化したいわゆる泡沫細胞 (foam cell) への変化、⑤血液凝固の促進、⑥炎症性応答による細胞傷害などさまざまな因子が関わる。

肥満・糖尿病に関わる歯周病原菌の内毒素

肥満はⅡ型糖尿病と密接な関係がある。脂肪組織は、単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、エネルギーの消費や食欲を調節するレプチン (leptin) というホルモンや炎症性サイトカインである TNF- α などの生理活性物質を産生する。TNF- α は、元来マクロファージなどが産生する炎症性サイトカインである。歯周病バイオフィルム細菌産生内毒素は、マクロファージに結びつき TNF- α 活性をもたらす。TNF- α などによる炎症は、インスリンに対する抵抗性をもたらす肥満を起こす。デンタルバイオフィルムのグラム陰性菌の菌体表層のリポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) からなる内毒素は、歯周組織から血流に入り込むし、CD14 や TLR をもつ細胞によって持ち込まれ、マクロファージや脂肪細胞は TNF- α などの炎症性サイトカイン産生をもたらす。そのため、炎症が惹起された細胞のインスリン抵抗性が増加し、肥満ならびに糖尿病に関わる^{9~12)}。それらの密接な関係を図 4、図 5 に示した。

妊娠トラブルの原因となる歯周病

早産の主な原因は、感染症である。腎盂腎炎などから子宮内への感染が波及した場合は、内毒素が羊膜内でプロスタグランジンを産生させて子宮収縮を起こしてしまう。敗血症や髄膜炎は、低体重児出産を 3~10 倍増加させるといふ疫学調査がある¹³⁾。さらに、子宮から離れた部位で歯周病のような慢性感染症がある場合、その原因菌が血流中に運ばれてさまざまなサイトカインが産生され、最終的にプロスタグランジン合成を引き起こし、早産や低体重児出産などの妊娠トラブルが多くなる¹⁴⁾。

血液平板状で黒色集落となる嫌気性菌群は、ビタミン K3 であるメナジオンを要求して発育する。そのうちの *Prevotella intermedia* は、メナジオンの代わりに卵胞ホルモンであるエストラジオールや、胎盤などでつくられるプロゲステロンを利用することができる。

妊娠時、胎盤ホルモンが産生され、血液から歯肉溝滲出

図3 デンタルバイオフィルム細菌による循環系疾患

歯周病原性バイオフィルム細菌を含むデンタルプラーク細菌は、頻りに血流中に入り込んでいる。その侵入細菌数は、歯周病の進行があると増える。内毒素などさまざまな抗原物質も直接・間接的に入り込む。侵入した細菌が血流中で増えれば敗血症となり、心内膜でバイオフィルムを形成すれば細菌性心内膜炎になる。また、菌体や抗原、物質が血管内壁に付着し、炎症をもたらしたりしながら動脈内壁プラークを形成したり、動脈硬化に関わる。

図4

肥満・糖尿病と歯周病はともに遺伝的要因があるものの、生活習慣が関わる疾患であるが密接に関係する。

デンタルバイオフィルム細菌産生内毒素などに誘発される $\text{TNF-}\alpha$ や IL-6 などの炎症性サイトカインによる炎症性反応が肥満や糖尿病に関わる。

図5

歯周病原性バイオフィルム細菌産生内毒素がⅡ型糖尿病に関わる。

歯周ポケット内グラム陰性菌の菌体表層に LPS からなる内毒素を有する。内毒素は、歯周組織から血流に入り込むし、CD14 や TLR をもつ細胞によって持ち込まれる。マクロファージや脂肪細胞は $\text{TNF-}\alpha$ などの炎症性サイトカイン産生をもたらす。 $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 によって炎症が惹起され、インスリン抵抗性が増加する結果糖尿病の誘発、増悪に繋がる。

液へと移行すると、*P. intermedia* は歯肉溝内で爆発的に増え、浮腫のある出血しやすい妊娠性歯肉炎を起こす。出血が起こると、*Porphyromonas gingivalis* など内毒素を産生する菌種が増加する¹⁵⁾。

歯周局所で増えるグラム陰性菌群の菌体や内毒素は、局所のTLRやCD14に結合して、歯周組織だけでなく血流中でTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの産生を誘導する。その結果、プロスタグランジンの産生がもたらされるため子宮収縮が起き、早産や低体重児出産となる¹⁴⁾。

骨粗鬆症の外因となるデンタルバイオフィーム

骨粗鬆症は、カルシウム代謝と骨代謝からみて、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症および発生頻度の低い若年性骨粗鬆症に分類される。骨の病的変化であり自覚症状の少ない骨粗鬆症による大腿骨骨折は、QOLやADLを低下させてしまう。女性ホルモンであるエストロゲンは、卵巣、胎盤などで生成される二次性徴を促進させるほかに、骨の発育や成熟を促進する。骨形成サイトカインとして働くトランスフォーミング増殖因子(TGF- β)やインスリン様増殖因子1(IGF-1)を産生している。閉経後のエストロゲン欠乏によって、歯槽骨の骨密度が減少し、歯周ポケット内歯肉溝滲出液中のIL-1、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインが増加し、プロスタグランジンが増え、骨の吸収がおきる。骨粗鬆症は、歯槽骨にも起こり歯周病がさらに進むため、内毒素を産生する歯周病原性細菌が増殖するという悪循環が起きてしまう¹⁶⁾。

胃潰瘍と歯周病原菌の奇妙な関係

胃炎や胃潰瘍のある患者の生検材料から *Helicobacter pylori* が分離され、それが胃炎や胃潰瘍、さらには胃癌リスク因子であることが証明されている。*H. pylori* 除菌療法の失敗は、口腔内に潜伏するためであるとの指摘があった。また、本菌の感染経路として口腔が注目された。しかし、口腔固有の細菌生態系では、*H. pylori* は生存できない¹⁷⁾。慢性歯周炎の局所で増えている運動性の *Campylobacter rectus* は、*H. pylori* と共通するHSPを含むさまざまな抗原を有する。*C. rectus* のHSPを含むタンパク質抗原は、*H. pylori* のHSPを含む抗原とⅢ型アレルギー反応をもたらすと考えられる^{18, 19)}。

デンタルバイオフィームの呼吸器感染症への関与

口腔バイオフィーム形成細菌は、高齢者などにとって誤嚥性肺炎の原因となる静かなる暗殺者である。人工呼吸器

関連肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)など起こすことなどから、ICUやCCUなどの医療現場における口腔ケアが不可欠となっている。デンタルバイオフィーム細菌は、就眠中2回から3回程度分裂し、菌数は4倍から8倍に達する。唾液中の菌数も、咽頭部や歯周局所から遊離する菌群によって就眠中に増加する。その唾液が不顕正に誤嚥されることが就眠中に多いことなどから、口腔内細菌は夜の暗殺者といえる²⁰⁾。

咽頭を含めて口腔内には、グラム陰性菌を中心にさまざまな酵素を産生する菌群が存在する。細菌の産生するタンパク質分解酵素やノイラミニダーゼが上気道粘膜を保護しているタンパク質やシアル酸を分解し、ウイルスレセプターを露出させて、それらの感染を導いてしまう(図6)。したがって、口腔清掃を徹底して酵素の産生を抑えておけば、上気道粘膜へのインフルエンザウイルスだけでなく、ライノウイルス、コロナウイルス、アデノウイルスなど風邪ウイルス感染予防に繋がる^{2, 20)}。

健康な成人が季節型インフルエンザウイルスに感染しても、ウイルスは下気道や肺に到達することは少ない。気管支粘膜上皮に存在する繊毛細胞にはウイルスが吸着しにくく、気道粘膜の繊毛運動はウイルスを排出するように機能している。さらに、肺にはインフルエンザウイルスの感染性と増殖性を起こさせるプロテアーゼを阻害する物質が存在する。そのため、季節型インフルエンザウイルスなどは、健康な成人の肺までに感染拡大することが少ない。

咽頭を含めた口腔内グラム陰性菌がインフルエンザウイルスのサポーターとして作用は、下記のようなメカニズムである。

- (1) 咽頭・口腔内細菌が産生するプロテアーゼとノイラミニダーゼは、口腔内の粘膜を被覆しているノイラミン酸を含む糖タンパク質を破壊するため、ウイルスの吸着と侵入を助けることになる。
- (2) インフルエンザウイルスは、元来上気道に感染しても肺の細胞などに侵入する能力は弱い。咽頭部や扁桃さらに上気道に感染するブドウ球菌や緑膿菌などのプロテアーゼは、インフルエンザの感染を助ける。HA突起のHA0タンパク質は、咽頭・口腔細菌が産生するプロテアーゼの作用を受けた場合、HA1とHA2の2つのサブユニットをHA1-SS-HA2に成熟させる。このH1とH2とのHA1-SS-HA2ユニットは、インフルエンザウイルスのエンベロープと標的細胞の細胞質膜と融合させるため、ウイルス遺伝子RNAが宿主細胞に侵入する²¹⁾。
- (3) デンタルバイオフィーム細菌が産生する内毒素は、上気道粘膜細胞が炎症をおこす。炎症反応のみられる細胞内では、インフルエンザウイルス感染を容易にさせ

図 6

口腔・咽頭細菌はインフルエンザウイルスのサポーターとなる。

図 7

デンタルバイオフィームには免疫応答の抗菌薬も作用しにくい。

唾液の浮遊菌が付着し、マイクロコロニーを形成する。マイクロコロニー細菌がQSシグナルを産生し、増殖が進み成熟バイオフィームとなる。形成されたバイオフィームには栄養源を取り込むチャンネルがつくられ持続感染する。集団となっているデンタルバイオフィーム細菌集団に対して生体の防御機能ならびに抗菌薬は効果的に作用しないため、外科的処置で排除しなければならない。

表1 デンタルバイオフィルム細菌の動脈硬化への関与

1. 血管内皮への細菌侵入	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Treponema denticola</i> は血管上皮細胞内に直接侵入する
2. 内毒素などによる炎症の誘発	菌周局所の内毒素がレセプターであるTLRやCD14が内毒素に結合することが引き金となり炎症が起こる
3. 白血球の接着による炎症	菌体成分や熱ショックタンパク質 (HSP) に対する抗体産生, および宿主応答によるE-セレクトリン, ICAM-1, VCAM-1などの接着分子産生による白血球集積に伴う炎症が起きる
4. マクロファージ活性化と泡沫細胞の生成	内毒素などによってTNF- α , IL-1, IL-6などの炎症性サイトカイン産生が高まりマクロファージが活性化され, 変性したリポタンパク質を取り込む結果, 脂肪滴で満たされた泡沫細胞 (foam cell) が形成される
5. 硬化と狭窄	菌周病原菌が引き起こすフィブリン増加などによる血液凝固, 炎症の進行による細胞傷害, 血管内壁沈着物 (plaque) の形成と泡沫細胞破壊によって血管腔の狭窄が起こる

るトリプシンやメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) などが産生される。その結果、インフルエンザウイルスの細胞内感染が起きる^{21~23)}。

したがって、口腔内に慢性感染症がなく、口腔清掃をしておけば、インフルエンザに罹患することも少なく、重篤化を防ぐことができると考えている。私たちは、要介護高齢者に対する継続した口腔ケアが、インフルエンザ発症を少なくさせることができたことなどを報告して来た^{24~26)}。

歯性病巣感染

病巣感染は、慢性で限局性の原病巣が原因となって遠隔の臓器に二次疾患を起こす病態である。原病巣は口腔・咽頭の慢性感染症が多く、二次疾患にはIgA腎症を含む糸球体腎炎、関節炎、掌蹠膿疱症を含む皮膚炎などがある^{2, 3, 27)}。さらに、抗原抗体複合物の生成などによって、亜急性心内膜炎、心筋炎、神経炎などの疾患に関わっていることが示唆されている。口腔内バイオフィルムが原因である慢性感染病巣の細菌、菌体成分、菌の代謝産物さらには細菌感染によって変性した成分は、血行を介して遠隔の臓器や組織に蓄積されると同時に抗体産生をもたらす。抗原の蓄積した臓器や組織で、抗原抗体複合物を排除する体液性および細胞性免疫応答が起こるのが原因になると考えられることから、原病巣の除去が優先すべき治療となる。

バイオフィルム口腔感染症に不可欠な外科処置

私達の体には、生まれつきにもっている非特異的な、いわゆる自然免疫と生後成立する特異的な獲得免疫が働いており、外部から侵入する非自己を排除する防御機能が備わっている。ところが、バイオフィルム成形物質といえる多糖体抗原に対しては、これらの免疫学的応答は作用しない。バイオフィルム形成物質は多糖体であり、非自己として認識されにくく、バイオフィルム排除に作用するような特異性のある抗体は産生されない。また、食細胞が関連する免疫学的応答は、バイオフィルムの表面の菌体を駆逐することはできても、集団となっているバイオフィルム菌体を食菌して殺菌することはできない (図7)。

また、バイオフィルムに抗菌薬が卓効することはない。外科的に排除する以外、バイオフィルム感染症の抗菌薬療法は極めて難しい。多くは持続感染 (persisting infection) になってしまう。抗菌薬は、浮遊菌に対しては有効であるものの、バイオフィルムに浸透することができない。また、中心部の菌は静止状態にあり代謝活性も低いいため、代謝を阻害するような抗菌薬は作用することができない (図7)。緑膿菌などのQSシグナルと、マクロライド系抗菌薬の化学構造は類似している。マクロライド系抗菌薬は、細菌のタンパク質合成阻害剤として知られるものであるが、QSシグナルを邪魔してバイオフィルム形成をさせない。このQSシグナル阻害作用は、細菌の発育を抑えることができる最小濃度の100分の1の低濃度でも発揮される²⁾。

マクロライド系抗菌薬の長期間にわたる与薬は、バイオ

フィルム形成を阻害し、そこから強い病原菌が遊離して急性期の重篤な病態をつくらないようにする目的、いわゆる寛解期 (remission) 持続的治療に有効である。しかし、バイオフィルムの増大や浮遊菌の激増、すなわち急性症状のみられる感染性再燃時 (exacerbation) には、MIC 以上の有効な抗菌薬の使用が不可欠となる²⁾。

侵襲性歯周炎などの主な原因菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* や歯周病原性 *Prevotella intermedia* は、いったんバイオフィルムとなれば抗菌薬に耐性となるだけでなく、抗菌薬によって代謝活性を高めてしまう^{28, 29)}。デンタルバイオフィルム表層の菌体も、消毒薬に感受性を示す。ポビドンヨード剤やチモールなどの非イオン性抗菌薬は、バイオフィルム浸透性がみられるが、中心部の細菌に対しては、浮遊菌ほどの殺菌効果をもたらさない。非イオン性の消毒薬は、バイオフィルムを構成する多糖体に浸透できないため、中心部の細菌を攻撃することはほとんどできない。したがって、外科的処置が不可欠となるのが口腔内感染症である。

引用文献

- Costerton, J.W., Stewart, P.S., Greenberg, E.P.: Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 284: 1318-1322 1999.
- 奥田克爾著：デンタルバイオフィルム，医歯薬出版，2010.
- 奥田克爾編集：最新口腔微生物学，一世出版，2009.
- Okuda, K., Ishihara, K. and Kato, T.: Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases. *Oral Diseases* 10: 5-12 2004.
- Saito, A., Inagaki, S., Kimizuka, R., Okuda, K., Hosaka, Y., Nakagawa, T. and Ishihara, K.: *Fusobacterium nucleatum* enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med. Microbiol* 54: 349-355 2008.
- Okuda, K., Ishihara, K., Nakagawa, T., Hirayama, A., Inayama, Y. and Okuda, K.: Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 39: 1114-1117 2001.
- Fiehn, N.E., Larsen, T., Christiansen, N., Holmstrup, P. and Schroeder, T.V.: Identification of periodontal pathogens in atheromatous vessels. *J Periodontol* 76: 731-736 2005.
- Ishihara, K., Nabuchi, A., Ito, R., Miyachi, K., Kuramitsu, H. and Okuda, K.: Correlation between the detection of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque with dental plaque. *J Clin Microbiol* 42: 1313-1315 2004.
- Grossis, G. and Genco, R.J.: Periodontal disease and diabetes mellitus: a two way relationship. *Ann Periodontol* 3: 51-61 1998.
- Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J., Shimizu, A., Soga, Y. and Murayama, Y.: Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* 74: 87-102 2003.
- Saito, T., Murakami, M., Shimazaki, Y., Oobayashi, K., Matsumoto, S. and Koga, T.: Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 74: 1741-1746 2003.
- Saito, T., Yamaguchi, N., Shimazaki, Y., Hayashida, H., Yonemoto, K., Doi, Y., Kiyohara, Y., Iida, M. and Yamashita, Y.: Serum level of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 87: 319-322 2008.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. and Beck, J.: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 67: 1103-1113 1996.
- Hasegawa, K., Furuichi, Y., Nakamura, M., Yoshinaga, M., Kamimoto, M., Hatae, M., Murayama, I. and Izumi, Y.: Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol* 4: 1764-1770.
- Nakagawa, S., Fujii, H., Machida, Y. and Okuda, K.: A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis: Correlation of occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol* 21: 658-665 1994.
- Inagaki, K., Kurosu, Y., Yoshinari, N., Noguchi, T., Krall, E.A. and Garcia, R.I.: Efficacy of periodontal disease and tooth loss screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 77: 9-12 2005.
- Ishihara, K., Miura, T., Kimizuka, R., Ebihara, Y., Mizuno, Y. and Okuda, K.: Oral bacteria inhibit the *Helicobacter pylori* growth. *FEMS Microbiol Lett* 159: 355-361 1997.
- Ishihara, K., Miura, T., Ebihara, Y., Hirayama, T., Kamiya, S. and Okuda, K.: Shared antigenicity between *Helicobacter pylori* and periodontopathic *Campylobacter rectus* strains. *FEMS Microbiol Lett* 197: 23-27 2001.
- Okuda, K., Nakagawa, T., Kimizuka, R., Katakura, A. and Ishihara, K.: Ecological and immunopathological implication of oral bacteria in *Helicobacter pylori* infected disease. *J Periodontol* 74: 123-128 2003.
- Okuda, K., Kimizuka, R., Abe, S., Ishihara, K. and Kato, T.: Involvement of periodontopathic biofilm in respiratory infections. *J Periodontol* 76: 2154-2160 2005.
- Kido, H., Okumura, Y., Yamada, H., Le, T.Q. and Yano, M.: Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. *Curr Pharm Des* 13: 405-414

- 2007.
- 22) Morens, D.M., Taubenberger, J.K. and Fauci, A.S.: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 198: 962-970 2008.
- 23) Hussell, T., Weissinger, E. and Goulding, J.: Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol* 4: 269-272 2009.
- 24) Adachi, M., Ishihara, K., Abe, S., Okuda, K. and Ishikawa, T.: Effect of professional oral health care on elderly living in nursing homes. *Oral Sur Oral Med Oral Path Oral Rad Endodontics* 94:191-195 2002.
- 25) Abe, S., Ishihara, K., Adachi, M. and Okuda, K.: Oral hygiene evaluation for effective oral care in preventing pneumonia in dentate elderly. *Arch Gerontol. Geriatr* 43: 53-64 2006.
- 26) Abe, S., Ishihara, S., Adachi, M., Sasaki, H., Tanaka, K. and Okuda, K.: Professional oral care reduces influenza infection in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 43: 157-164 2006.
- 27) Ishihara, K., Ando, T., Kato, T., Morimoto, M., Yamane, G., Takahashi, S., Ogiuchi, H. and Okuda, K.: Relationship between the onset of pustulesis parmaris et plantaris, chronic oral infections, and heat shock proteins. *Oral Microbiol Immun* 15: 232-237 2000.
- 28) Takahashi, N., Ishihara, K. and Okuda, K.: Susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to six antibiotics decreases as biofilm matures. *J Antimicrob Chemother* 59: 59-65 2007.
- 29) Takahashi, N., Ishihara, K., Kimizuka, R., Okuda, K. and Kato, T.: The effect of tetracycline, minocycline, doxycycline and ofloxacin on *Prevotella intermedia*. *Oral microbial. Immun* 21: 366-371 2006.