綜	説
---	---

う 蝕 の 病 原 菌

Streptococcus mutans とその感染機構

大 西 正 男

東京医科歯科大学歯学部予防歯科学教室

(昭和46年6月15日受付)

Streptococcus mutans, Caries Producing Bacteria,
and Mechanism of its Infection.

By Masao Onisi

Department of Preventive Dentistry, Tokyo Medical
and Dental University, School of Dentistry.

1. *Streptococcus mutans*.a. 人う蝕から *S. mutans* の発見

う蝕病原菌探究の歴史で Bunting 及びその他の人々⁶⁾, McIntosh 及び協力者達⁶²⁾, 奥村, 中井⁶⁶⁾ 等が Miller の化学細菌説に基づいて, 醗酵細菌学的研究方法を病原菌探究に応用した時代に, Clark (1924年)¹⁴⁾ は Koch の病原細菌研究法を最初に適用した。小さなう蝕のある抜去歯の根を切り捨て, う蝕病変部が分割面に表われるように歯冠部に歯髓の側から鋸で切り込みをつけ, のみで2分し, 断面のう蝕病変組織材料を小さなドリルで削りとり, pH 7.0 のブドー糖寒天平板に接種培養した。この平板に数多く発育した集落は, 隆起した, 不透明, 灰白色の集落で, *Actinomyces bovis* を連想さす一種独得なものであった。この菌は中性乃至アルカリ性ブイヨン中ではカプセルをもたない球菌で中等度の長さをもつ連鎖として発育するのに, 酸性のブイヨン中では桿状となり, 固形培地に発育すると, より長い桿菌となった。更に種々

の生物学的及び血清学的記載が行なわれたが, 50 歯から分離した36株は一つの均質な性状を示し, 種を形成するものと見做された。その形態的特徴はもとより, その生物学的性状も既往のどのレンサ球菌とも同定できなかったのもので, 彼はこの菌を新種として *Streptococcus mutans* と命名した。

この菌の病原的意味づけのために実験う蝕実験を行なわねばならないが, それは当時では不可能であったので, 彼は人工う蝕実験で代用した。ブドー糖ブイヨン中でこの菌は酸を産生し, エナメル質を脱灰し, 7乃至13週間の連日培地を新しくとりかえたところ象牙質内にこの菌の侵入しているのが脱灰切片で認められたという。

この菌はまた歯牙表面に緊密に接着して発育する性質があるので, ここでは作られた酸は局部的に濃厚となり, 脱灰を急速に行なうと思われるので, う蝕の発病機構にこの菌以外を考慮する必要がないと考えた。また分離実験に於て *B. acidophilus* を同時に分離し得たが, この菌はう窩が浅く, 培養材料を採るとき表面からの汚染がおこったときだけ検出されたといっている。

Clark は Koch の方法で、う窩から得られる細菌は *S. mutans* だけで、その病原機構は Miller の学説に従って意味づけしようとしたと要約することができる。

その後1927年 Maclean⁵⁸⁾ は歯牙及びう窩表面からの汚染を防ぐために熱湯を用いたのち Clark の方法を使って材料を得た。そして Clark の所見と同じものを得たという。彼は本菌と *B. acidophilus* との相違点を挙げているが、その中で興味のあるのは *B. acidophilus* は pH 5.0 で生存できるのに、この pH で本菌は死亡することである。本菌の極めて弱い耐酸性は既に Clark も述べている。即ちブドー糖ブイヨン中で本菌は急速に酸を産生し、24時間以内に pH を 4.2 まで下げるが、そのままの状態では次の24時間乃至48時間の間に死亡するといっている。Maclean はこの他に *B. acidophilus* は寧ろ唾液材料から高い頻度で検出されることを指摘している。

S. mutans についてはその後絶えて久しく報告がなかったが、1954年 Onisi and Nuckolls⁶³⁾ は Clark-Maclean を改良した方法で臨床的及び前臨床的なう蝕から数種の多形性菌を分離し、この記載的研究で、I 型と呼んだものが Clark の *S. mutans* であると考察した (1958)⁶⁹⁾。勿論 *S. mutans* の記載は古く、その当時では完全な同定は不可能であることを前提としていた。

S. mutans の検出率は Clark の場合、50歯中の40裂溝う蝕より27株 (67.5%) 10隣接面う蝕より9株 (90%) であったという。Onisi and Nuckolls⁶⁹⁾によれば、I 型は前臨床的なう蝕よりの65株中6株 (9%)、臨床的なう蝕由来32株中19株 (59%) であったという。したがって本菌は裂溝う蝕より平滑面う蝕に、前臨床う蝕より臨床う蝕 (う蝕であることが表面から明瞭なもの) から多く得られそうである。いずれにしても *S. mutans* はう蝕細菌叢の中では恒常的で発病に重要な意味をもつように思われた。

b. 実験う蝕のう蝕病原性レンサ球菌

Koch の病原菌説に従ってう蝕の感染論を更に進めるには、分離菌を感受性のある動物に接種

し、病変の再現を見なければならない。このことは歯の硬さのために長い間不可能であった。この意味で次に述べる Orland, Blayney, Harrison, Reynier, Trexler, Wagner, Gordon 及び Luckey 等 Chicago 大学 Zollar 研究所の人々と Notordam 大学 Lobund 研究所の人々の業績^{81) 82)}は、う蝕病原菌研究者にとっては歴史的な偉業であると思う。ときに1955年であった。

すでに1920年の頃から多くの研究者によって齧歯類を使った実験う蝕の成功が報告されていた⁷⁷⁾。また一方では細菌学者の長い間の夢であった宿主の身体表面に住む常在菌をもたない動物 (無菌動物) を創造することも Reynier や Gustafson の努力で可能となっていた⁷¹⁾。研究は先ず22匹の無菌ラットと39匹の市販ラットにう蝕誘発食餌が与えられた。このとき口腔内に細菌をもつ市販単群にはう蝕が誘発されたのに、同じ食餌が無菌単にう蝕を作ることができなかった⁸¹⁾。この事実からう蝕は感染性疾患であることの証拠が得られた。次に既にう蝕由来であることに確証のある各種細菌を13匹の無菌単にう蝕誘発食餌とともに与えた。このときう蝕発生に成功した細菌は腸球菌、腸球菌と蛋白溶解性桿菌及び腸球菌と嫌気性多形性細菌の組合せであったという⁸²⁾。

この研究は当然多くの細菌学者を刺激した。Keyes⁴⁷⁾ は齧歯類のう蝕は移すことができる病気で、消化管中の微生物叢が感染源であるという原則をつくった。これはう蝕感受性のラット (病原菌を常在する) か、この細菌叢を移された幼動物に高含水炭素低脂肪食餌を与えて誘発すると、35日以内に多発性う蝕ができること、ペニシリンを与えて予めこの細菌叢を抑制した状態ではハムスターとラットのう蝕活動性は著しく減少されることからまとめ上げられたものである。

Fitzgerald, Jordan. 及び Stanley²⁴⁾ は Orland らに続いて Lobund 無菌ラット16匹と Lobund 普通ラット8匹で単一菌によるう蝕感染実験を行なった。第1群 (無菌ラット10匹) に或る種の *Streptococcus* sp. を与え、第2群 (無菌ラット6匹) は無菌対照、第3群 (普通ラット8匹) とし、全

群を 585 食餌でう蝕誘発を行なった。その結果として第 2 群にう蝕を見なかったのに、第 1 群と第 2 群に全く類似したう蝕を誘発し得た。この実験に使用した *Streptococcus* sp. は単一でう蝕病原性をもつと考えられるが、この菌の性状は既知の *Streptococcus* と同定できないうえに、どのレンサ球菌群血清とも反応しなかったという。この実験以後、このレンサ球菌をう蝕病原レンサ球菌と呼ぶこととなった。そしてこの論文に記載されている菌の性状は *S. mutans* に似ていたし、またこの実験に使われた菌株の集落形態は Onisi and Nuckolls の I 型に似ていた。

う蝕病原菌の決定実験は Fitzgerald. と Keyes²³⁾ によって、無菌動物を使わない、より自然な常在菌叢の存在する状態で進められた。この実験では Koch の法則では第 4 段階に相当する試験即ち実験的に作られたう蝕病変部から接種菌を再び分離することが行なわれた。従来知られていたう蝕免疫性ハムスターに単一株或は生化学的に類似した性状をもつハムスター由来の 5 株のレンサ球菌が混合されて接種された。これらの菌株はあらかじめストレプトマイシン耐性株とされ目印がつけられていた。ラベルされた変異株の病原性は原株よりは弱かったが十分保持されていたので、この菌株の接種をうけたう蝕免疫性ハムスターにう蝕が生じた。またこのハムスターから目印をしておいた接種株を得ることができた。勿論対照として接種されなかったハムスターにう蝕はできなかったし、これから接種菌を分離できなかった。更に興味のあることは、接種をうけ感染したハムスターと同居したう蝕免疫性ハムスターはこの菌をもつようになり感受性に変ったことである。

以上の実験によってハムスターのう蝕は或る種のレンサ球菌による感染性疾患であることが完全に証明された。このとき使用されたレンサ球菌は酸産生性で蛋白溶解性（ゲラチンと牛乳を溶解しない）でなかったという。またこの種の実験をう蝕に罹患したハムスター由来の diphtheroid 菌と *Lactobacillus* の 6 株でこころみだが、う蝕の誘発は不可能であったという。

この実験で無菌ラットにう蝕を作り得たレンサ球菌をハムスターに使用してもう蝕は誘発できなかった。また人歯垢がハムスターにう蝕を作り得なかったので、病原性レンサ球菌の宿主域はかなり狭いものであると考えられた。しかしその後この菌の生物学的諸性状と 5% 蔗糖培地で粘稠な物質を作ることのできるレンサ球菌が人間の歯垢からも分離された。Zinner⁶⁾、及び Carlsson⁹⁾ はこの種の菌を人歯垢から得て、その性状から、この菌は *Streptococcus sanguis* と似ていることに着目した。Krasse⁵¹⁾ は翌年ハムスター由来のう蝕病原性レンサ球菌に似た集落をもつ菌を 2 人の多発性う蝕患者 (H. Ingbritt, 19 才, 28 DMFT, 64 DMFS. 及び O. Marianne, 19 才, 25 DMFT, 77 DMFS) の歯垢から分離し、この菌は形態学的にも生化学的にもう蝕病原菌に似ていたもので、これをストマイ耐性とし、この菌をハムスターに接種し、多発性う蝕を誘発し得た。この結果から彼は人と動物に共通のう蝕病原性をもつレンサ球菌があり、それは *Streptococcus bovis* に類似していると思った。また Gibbons とその共同研究者達⁸¹⁾ は人由来のカプセル形成性レンサ球菌を用いて無菌ラットにう蝕を誘発し、歯槽骨にもその消失を作り得たことを報告している。これとは反対に Guggenheim, König, Herzog, Mühlemann⁸⁶⁾ は動物由来の菌体外多糖質形成レンサ球菌をノトバイオシス単に用いてう蝕を作ることができた。従って人及び齧歯類にう蝕を作るレンサ球菌は同じ菌種と思われる。同様の方法で白土ら⁸⁵⁾ もラットのう蝕病原性レンサ球菌を得たが、この菌は *S. bovis* であろうと判断した。

人及び動物にう蝕病原性をもつレンサ球菌は従って、*S. mutans*, *S. sanguis* 或は *S. bovis* に類似の細菌と思われるが、これに関する命名上の意見が幾らか述べられている。De Stoppelaar, van Houte, De Moor⁶⁶⁾ らは人歯垢から 5% 蔗糖血液寒天平板上にデキストラン形成菌を得たが、それらは集落の形態上 3 種類の連鎖球菌になるという。そして集落形態と一定の関係にある生化学的性状からは *S. bovis* とアルギニンから脱アミノ作用の

ある *S. sanguis* の二菌種になるという。ここで *S. bovis* に類似した菌は D 抗原をもっていないが、寧ろ Clark の *S. mutans* と同じ性状をもっていたと結んでいる。Niven⁶⁵⁾ によると *S. bovis* は血清学的に不均質であるが、菌株によると D 群血清と交差反応するものがある。また菌株によると蔗糖から大きく粘稠な集落を作り、それはこの株のデキストラン合成能によるものである。*S. bovis* はときにマニトールとソルビトールから酸を形成し、澱粉と馬尿酸ソーダを水解し、アルギニンからアンモニアを形成しないという。これらの性状に対して Fitzgerald, Jordan, 及び Stanley²⁴⁾ のう蝕病原株はマニトール及びソルビトールから常に酸を形成し、澱粉と馬尿酸ソーダを水解しないので厳密には Niven の要約したレンサ球菌のいずれの菌種とも同定できないという。従って Niven によって *S. bovis* とされている菌株の中には D 抗原を含まない、蔗糖からデキストランを合成し、マニトールとソルビトールから酸を形成し、澱粉を水解せず且つアルギニンからアンモニアを形成しないう蝕病原性レンサ球菌が含まれている可能性があると思う。

Edwardson²⁰⁾ はう蝕病原性レンサ球菌に類似した集落をもつ 49 株を人歯苔から分離し、その形態学的・生理学的性状を記載した。そしてこれらは大凡均質の性状を示し、それは同時に参照試験した Krasse⁵¹⁾ の Ingbritt 株, Fitzgerald and Keyes²⁸⁾ の HS-6 と殆ど等しく、また文献に記載された内容からは Clark (1924), Maclean (1927), Onisi and Nuckolls (1958), Fitzgerald (1960), Carlsson (1965), Gnggenheim et al (1965) 及び Gibbons et al (1966), Guggenheim (1968) 等の所見と一致したという。また Clark の最初の分離菌は存在しないが、NCTC, London では Dr. W. Sims が 1965 年に分離した *S. mutans* を代表する菌株が保存されており、これは Ingbritt 株に完全に一致したという。以上の多くの証拠から彼はう蝕病原性レンサ球菌を *S. mutans* と呼んだのだと言っている。

c. *S. mutans* の性状

Clark の記載を中心に、要約される *S. mutans* の性状は次のようである。

形態：グラム陽性。中性乃至アルカリ性液体培地中で発育したとき 0.75 μ の球状菌体で、中等度乃至長い連鎖を作る。酸性で発育すると、桿状となり 1.5 μ 乃至 3.0 μ となる。寒天平板に発育すると、菌体はさらに長くなる。細胞学的染色法で見られる核様体は球状であった⁶⁹⁾。

発育の初期の細胞分裂と発育の方向は 3 軸性で、1 軸性の分裂を行なうというレンサ球菌の定義³⁾ と異なっている。このような分裂形式は必然的に隆起した集落形成となるが、次にこのものの周辺部から一軸性発育をする長い連鎖状菌体として伸長する⁶⁹⁾。以上のような 2 つの発育期をもっているのがこの菌種の大きな特徴と思われる。

発育：好気性乃至通性嫌気性に発育する。至適 pH は 7.0。pH 5.6 以下では発育しない。寒天平板上の集落形態は灰白色乃至常黄色⁸⁶⁾ で、特徴のある隆起した、周辺の不規則な、培地中に陥入した *Actinomyces bovis* を想わすものである。ブドー糖ブイオンでは始め全体が濁濁し、次に底に沈み、顆粒状の沈渣となって発育する。酸の産生は速やかで 24 時間ですでに終末 pH 4.2 となり、培養 48 時間乃至 72 時間で菌は死ぬ。

寒天平板上で発育はよくないが、Dorset の卵培地、血清培地、新鮮血清では発育は良好であるのに酸を形成しない。血液寒天平板に発育した集落の周囲に溶血も変色もおこらないが、時に 48 時間後に軽度の緑色量を生ずることがある。ゲラチン培地はう蝕材料からの選択分離培養に使用できる。

本菌が分解して酸を形成する炭水化物はブドー糖、乳糖、ラフィノース、マニトール、イヌリン、サリシン、蔗糖⁶⁹⁾、麦芽糖⁶⁹⁾、レブロース、ガラクトース、マンノース、メルビオース、セロビオース、ソルビトール、トレハロース、エスクリン、ダルシトールである。アドニトール、アラビノース、グリセロール、イノシトール、メレジ

トース, ラムノース, ソルボース, キシロースからは酸を産生しない。レブロース以下の糖は Fitzgerald et al²⁴⁾ の報告による。

本菌は蔗糖からデキストランを産生する。

カタラーゼ, 硫化水素, インドールを産生しない⁶⁹⁾。硝酸塩を亜硝酸塩に還元しない⁶⁹⁾。牛乳を酸凝固する⁶⁹⁾。ゼラチンを液化しない⁶⁹⁾。また4%食塩培地に微弱な発育, 6.5%では発育できない²⁴⁾。コンドロイチナーゼ及びコラゲナーゼを作らない²⁴⁾。α-メチルマンノシド, α-メチルグルコシド, 馬尿酸ソーダ, 澱粉を水解しない²⁴⁾。アルギニンからアンモニアを形成しない⁸⁶⁾。40%胆汁酸中で発育ができる⁸³⁾。

血清学的試験は最初 Clark によって行なわれた。本菌の免疫血清の凝集価は1:10,000までであったが, 分離菌は1:5,000乃至それ以上の価で凝集した。しかし *S. salivarius*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *B. acidophilus*とは凝集しなかった。この凝集素は *S. mutans* 株で吸収されたという。他のレンサ球菌抗原との比較では, D抗原をもたない⁸⁵⁾。他のレンサ球菌型血清とも反応がなかった²⁴⁾。更に人由来 *S. mutans* の8株を血清学的に4群(AHT, BAT, HHT, CHT)に分類することができるという(Jablon and Zinner⁴⁸⁾)。

d. *S. mutans* の常在場所

S. mutans は人及び齧歯類の口腔に常在する菌である。Fish and Maclean²²⁾ によると人及び猿の口腔に本菌を見たが, 犬には発見できなかったという。

Clark は本菌集落の歯牙表面着生性を重要視していた。Carlsson¹⁰⁾ は歯, 唾液, 舌, 口腔前庭粘膜表面から材料をとって, 本菌の口腔内分布をしらべた。被検者の歯磨きをやめ, 蔗糖とブドウ糖を交互に与えた。この結果, 蔗糖を採ったとき歯苔形成が盛んとなった。更に *S. mutans* と *S. sanguis* は歯苔即ち歯の表面を最好適棲息場所としている。*S. salivarius*は舌表面, 前庭粘膜, 一部は歯の表面に棲み, *S. mitis* は特定の集落形成場所をもたなかった。屢々問題となる腸球菌は上記材

料からは分離されなかったという。Carlsson, Söderholm及び Almfeldt¹⁸⁾ は20人の無歯顎者の装着している床義歯表面に附着している歯苔中のレンサ球菌叢を研究して, *S. sanguis*を20人中17名に, *S. mutans*を20人中14名に見た。またこの検出率は唾液内のそれよりは高く, 床をはずすと唾液中の両菌はだんだん減少したことから, 両菌は口腔内に固い面があればそこに着生するという見解をのべている。また *S. salivarius* は全例に検出できたか, 唾液中に多かったという。

Carlsson¹²⁾ は mitis-salivarius 平板で4人の口腔材料から得た89株と Type culture Collection から得た30の参照株について, 形態学的生理学的性状をできるだけ多くの項目にわたって記載し, その命名と分類に Sneath and Skerman (1966) の Numerical taxonomic analysis の方法を適用した。その結果歯苔中のレンサ球菌は *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis* の4菌種で, pyogenic, lactic, enterococcal group に属する菌株は見られないと結論した。

次に Jordan, Krasse, Möller⁴⁵⁾は歯苔中の本菌の数を定める方法として, 大きさ一定のステンレススプーンに歯苔を取り, Möllerの輸送用培地⁶⁸⁾に入れ, 均等浮遊液とし, その一部を mitis-salivarius 平板培地に拡げ, 37°Cで, 95% N₂ 及び5% CO₂ 混合気下で18時間培養する標準法を作った。Krasse⁵²⁾等によると, スウェーデン人の約80%が *S. mutans* をもっていたという。被検者によると, 歯苔から培養できる全集落数の80乃至90%が本菌であったのに, 本菌を全く検出できない人もあったという。興味のあることは全体としての本菌の検出頻度とう蝕頻度に関係がなかったのに, 特定群では本菌数とう蝕活動性の間に明確な相関を見たことである。*S. mutans* は前述の如く Clark によると, 隣接面う蝕に高率の傾向を示したのであるが, Krasse⁵¹⁾ は *S. mutans* は砂糖消費量の多い人に見る平滑面う蝕の発育と関係があるとのべ, 小窩裂溝及びセメント質う蝕は別の細菌によるのかも知れないという。この点平滑面う蝕の多い乳歯う蝕と *S. mutans* の間に一定の関係が考えられ

るが、伊豆、伊豆、深津、武井³⁹⁾らは *S. mutans* は小児のう歯率に比例し、永久歯の萌出によって減少する傾向があったという。

Stoppelaar 等⁸⁷⁾はオランダの Culemborg (飲料水のフッ素濃度 0.1mgF/l) と Tiel (1.1mgF/l) で13才児63人と66人の下顎右側第2大臼歯の頬側平滑面から歯苔をとり、この中から *S. mutans* と *S. sanguis* を得た。この結果を歯苔がう蝕面上か健康歯面上かで統計したが、両市の小児に共通していたことは、健康歯面上歯苔よりも最近う蝕になった歯面上歯苔に *S. mutans* を多く発見したことである。また *S. mutans* の多い歯苔をもつ小児口腔はより多くの頬面の平滑面う蝕をもっていた。このような *S. mutans* とう蝕の関係に反して *S. sanguis* にはこれを見とめなかった。

以上の諸報告を要約すると、蔗糖からレバンを作る *S. salivarius* は唾液内に生き、同じく蔗糖からデキストランを作る *S. sanguis* は *S. mutans* とともに歯苔表面に着生しているが、*S. mutans* だけがう蝕性感染に関係があることになる。*S. sanguis* はすでに Farmer and Desmond²¹⁾ によって亜急性心内膜炎患者血液から分離されるレンサ球菌中最も注目すべき菌であると指摘されている。しかし、*S. mutans* も亜急性心内膜炎患者から多数分離されており⁹⁰⁾、Gibbons and Banghart³⁸⁾ はこの血液由来菌株 SBEL は食餌 585で無菌ラットに裂溝並びに平滑面う蝕を誘発しかつ歯槽骨を消失させたと報告している。

2. *S. mutans* のう蝕病原機構

始めに述べたように Miller のう蝕病因説はう蝕と呼ばれる組織変化の発生機構を述べたものである。今や *S. mutans* が宿主(直接の接触面は歯質)との間に寄生関係と呼ばれる生態学的関係をもつことが、感染性疾患を決める Koch の方法で確立されたので、う蝕の病因論は *S. mutans* による病原作用による結果として、改めてその全機構が考えられねばならない。感染は病原体による宿主の侵襲であるから、う蝕の場合も最初にこの菌が歯の表面に到達し、次に歯質内部に侵入し、更

に最終段階として本菌による亜急性心内膜炎までを包括した全過程を一つの概念としなければならない。

細菌感染とは細菌の宿主組織内での増殖と定義されている。細菌感染の機構を経路(接触)、病原体の組織内侵入と増殖(宿主組織による栄養)、病原作用(代謝産物による組織障害)、宿主の防禦(自然免疫、炎症反応、抗体産生)に形式化することができる。

始めにう蝕のような内生感染では伝染病に見られるような経路は存在しても殆んど問題にならないであろう。しかし常在菌が歯の表面に接触する機構としての歯苔形成は重要な意味をもつ。次に病原体の無機質の多いエナメル質内に侵入する過程がう蝕では特異的である。この点を強調したのは Gottlieb³⁵⁾であったと思う。そして破壊がこれに続くのであるが、ここに至って始めて Miller やその他多くの研究者の提出した破壊因子⁷²⁾の妥当性が論議されるべきであると考えられる。そして宿主の最終的な適応反応としての病巣感染機構が考えられねばならない。但し既に疑問が出されているように、*S. mutans* によるう蝕は平滑面に限られるもので、裂溝う蝕には別の要因が存在するかも知れない。しかし *S. mutans* によるう蝕は実験動物によるモデルを容易に作れるので、現在では最も確かな情報を揃えることのできるう蝕であると考えることができる。

a. *S. mutans* の内生感染経路(歯苔形成作用)

歯苔のどの部位からでもう蝕が発生することはない。好発部位からいえば、小窩裂溝、隣接面及び歯肉縁に近い口腔前庭側の歯面にある歯苔の下から始まる。*S. mutans* による感染は平滑面う蝕が多いようである⁵¹⁾。*S. mutans* の主な居住部位は歯苔である¹⁰⁾。この菌が歯牙表面に着生する機構は歯質感染(Host-Parasite Relation)の第一段階とも考えられる。着生と歯苔形成は従来から知られていた伝染病原菌の感染経路の中には考慮されなかった機構である。しかし着生或は接触は単に歯

質感染に限られた特異なものでなく、広く感染論全体に共通する感染の第一段階であるかもしれない。

歯苔の研究には三つの方法がある。歯苔そのものを直接観察するもの、抜去歯、人工歯或はニクロム線上に目的とする細菌の菌苔を作り、これを人工歯苔モデルとして研究するもの、歯苔より分離した単一細菌株の培養成績を通じて考察するもので、細菌の作るデキストラン様多糖質を研究するのは最後のカテゴリーに属す。人工歯苔は Jordan and Keyes⁴⁴⁾によって始められ、McCabe, Keyes 及び Howell⁶¹⁾により改良されたものである。直径約 0.8mm のニクロム線の表面を歯牙表面と見做し、これをゴム栓に固定し、試験管内の培地中に挿入する。培地には 5% 蔗糖或はその他の糖を加える。毎日ニクロム線を新しい培地に移しかえるのであるが、始めの間は毎回被検菌を培地に接種する。約 10 日位で大抵はニクロム線の表面に確実に菌苔ができる。その後はニクロム線の移しかえを行なっているだけで菌苔は厚く成長する。培地中には糖のほか、しばしば豚胃から精製したムチン (0.4%) が添加されたが、使用したどの研究者も菌苔形成には特別の意味がなかったという。大西ら⁶⁰⁾はニクロム線の表面をビニール管で包み、この表面に菌苔を作ると、後からの組織標本の作成に便利だという。

Manley et al⁵⁹⁾ は歯苔中のレバンを定量した。その量は蔗糖を加えることによって増加したが、ブドー糖や果糖、及び両糖の混合ではレバンは作れなかったという。更に Manley⁶⁰⁾ はレバンは歯苔を加えられると、その 3 分の 2 が 2 乃至 3 時間以内に破壊されたという。Wood⁹⁵⁾ はすでに 1964 年に、歯苔の浮遊液は細菌性レバン (*S. salivarius* による) を破壊することを観察した。歯苔中でレバンが容易に利用されるのに、一方では合成されることの矛盾を歯苔中の細菌はブドー糖のような利用しやすい糖が存在する間はレバンを合成し、これが欠乏するとレバンを利用するようになるのだらうと説明した。

DaCosta 及び Gibbons¹⁵⁾ は人歯苔から培養でき

る細菌の大部分は高分子レバンを水解することを知ったという。しかもこの作用をもつ菌は全部レンサ球菌で、既知の蔗糖から菌体外多糖質を作るう蝕病原性レンサ球菌もレバンを溶解することを発見した。以上の観察からすると歯苔中のレバンはかなり少くその含有量は恒常的でないようである。これに反してデキストラン様の多糖質は Wood and Critchley⁶⁶⁾ に発見され、Reach⁵⁵⁾ は歯苔中の糖量は乾燥重量で 10% の order で、マトリックスは全容積の 30% (Winkler and Backer Dirks, 1958) であるから、この量は相当の量になると考察している。また彼は歯苔の糖は 1, 6 結合のものであるから、澱粉由来のものは殆んど存在しないし、ムチン由来のものも存在しないといっている。Gibbons and Bangard⁸²⁾ は免疫学的にデキストランと同定できる組成物を歯苔中に認めている。

McCabe, Keyes and Howell⁶¹⁾ 及び Jordan and Keyes⁴⁴⁾ は人工歯苔モデルを使って、各種口腔細菌の菌苔形成に及ぼす糖類の影響をしらべた。そしてう蝕病原性レンサ球菌だけが 5% 蔗糖添加培地で菌苔を形成し得たが、非病原性レンサ球菌は蔗糖、ブドー糖、澱粉、基礎培地のいずれにも菌苔を形成し得なかった。但し例外として人由来の病原株 BF-1 と非病原株 CHT が蔗糖及びブドー糖添加時に弱い歯苔形成があったと追加している。

Gibbons and Bangard⁸²⁾ は人及び齧歯類にう蝕を誘発する菌は蔗糖濃度 10% で最も多量のデキストラン様多糖質を合成するという。このような多糖質はブドー糖や果糖からは合成されないし、これらの糖の存在は蔗糖からの合成を抑制しない。そして合成されたデキストラン様物質は口腔材料の混合培養には溶解されないが、同時に合成されたレバンは容易に水解されたという。このデキストラン様多糖質は血清、唾液、種々の蛋白質溶液によって不溶性の沈降物とされ、またハイドロキシアパタイトに吸着される性質があると述べている。

Gibbons and Nygaard⁸⁴⁾ は続いて実験動物に歯

苔を形成し得るレンサ球菌株を蔗糖ブイオン中で培養し、不溶性、可溶性のデキストランとレバンを合成することができたが、特に粘稠な沈降物となるのは不溶性のデキストランであると考えた。この沈降物から抽出した多糖質分画は高い分子量をもち、培地中に溶解しているものよりも粘稠であったことから、分子量の大きさが溶解度を決めるといっている。また Glycocyl acceptor が低分子量のデキストランの合成を促進するが、これは不溶性沈降物の形成を阻止すると考えた。多糖質合成酵素には3種類あり、培養液と細胞の両方から得られたという。培養液から得られる dextran sucrose の最高合成 pH は 8.0 で、pH 5 から 6 の間に恒常な活性を示した。この弱酸性側で合成されたデキストランの約半分は可溶性であったが、アルカリ側で作られたものの90%は不溶性であった。同じ培養液から得られたlevan sucrose の最高活性は pH 7.0 であったという。第3の細胞から得られたdextran sucrose の最高活性はpH 7.0 で得られ、この酵素は pH 5 乃至 8 の広い範囲で不溶性デキストランを作ったという。

更にまた DaCosta and Gibbons¹⁵⁾ は歯苔由来のレンサ球菌の一株が作るフラクタン水解酵素をくわしく研究した。この酵素の生成はレバン、イヌリン、蔗糖を含む培地で見られたが、ブドー糖と果糖培地では作られなかったので誘導性であると思われた。酵素活性は培養上清と細胞の両方にあり、精製物はレバンとイヌリンを pH 6.0 で最高に水解した。その活性は比較的安定で NaF に影響されなかったが、ブドー糖と各種の重金属塩によって阻害された。作用様式はレバン分子の末端果糖単位を切るのであろうと言っている。以上の結果を総合すると、歯苔の含む多糖質は主としてデキストラン様のものであると考えられるが、Fitzgerald, Spinell and Stoudt²⁵⁾ は *S. mutans* と歯苔形成の関係を図のようにモデル化している。

Tanzer, Wood 及び Krichesky⁹²⁾ はデキストラン形成性の病原 (*S. mutans*) 株(SL-1及びE-49)

の蔗糖培地中での発育曲線を乾燥量とDNA量で測ると線状であったのに、他の糖を加えると指数関数的となったという。同じ方法でデキストラン非形成性レンサ球菌株(4M4, JR8LG)を実験したが、このときは糖の種類にかかわらず、指数関数的な発育曲線を得たという。このことから *S. mutans* の特異な発育曲線はデキストラン合成に基づくものであろうと考察している。

S. sanguis の培養濾液から dextran sucrose の精製が Carlsson, Newbrun and Krasse¹¹⁾ によって行なわれた。収量は約15%であったが、その活性は 400倍まで高められた。この精製酵素の至適 pH は 5.2 乃至 7.0, Michaelis 恒数は 4.8mM 蔗糖, 至適温度は 45°C, 等電点は pH 7.9 でこのような性状の一部は考えられていた歯苔形成条件に一致するという。更に Newbrun and Carlsson⁶⁴⁾ はこの精製酵素のデキストラン形成能に及ぼす種々の炭水化物の影響を量的にしらべたが、二種のデキストラン及びマルトースの存在は反応を著るしく高めたが、レバン, ラフィノース, 2種のsucrose phosphate は影響力をもたなかったという。

デキストランは少なくともう蝕病原性レンサ球菌 (*S. mutans*) によって蔗糖から合成されるが、作られるデキストランは均質でなく、その原因の一部には菌株による相違のあることが伺える。Fitzgerald, Spinell and Stoudt²⁵⁾ は Jordan and Keyes の方法で, FA-1 (鼠系), E-49 (ハムスター系), KI-R 及び SL-1 (人系) の病原性レンサ球菌と *S. sanguis* (ATCC 10558) からなる歯苔モデルを作り、これらを三種のデキストラナーゼで溶解しようとした。このデキストラナーゼは *P. funiculusum* の酵素合成を高中低の分子量をもつデキストランで誘導して作ったものである。高分子量デキストラン誘導デキストラナーゼによって溶解された歯苔モデルは SL-1, E-49, FA-1, 及び *S. sanguis* によって作られたものであった。中及び低分子量デキストラン誘導のもので溶解されたのは E-49, FA-1, *S. sanguis* 歯苔であった。そして KI-R 歯苔はどの酵素にも溶解されなかったと

いう。Bowen⁵⁾ は *P. funiculosus* でデキストラン (20万乃至27.5万分子量) で誘導されたデキストラナーゼを作った。この酵素はデキストラン形成菌の作用を抑制することができたし、う蝕活動性の猿から得た歯苔のデキストラン形成を減少させた。またう蝕病原株と非病原レンサ球菌の作ったデキストランを水解できたが、う蝕病原菌由来多糖質の方が抵抗性であったという。

歯苔中の多糖質は Dextran で、しかも *S. mutans* がこれを合成し、歯牙表面に着生することが歯質感染成立の第一段階であるとする、デキストラナーゼを使用すると、*S. sanguis* を含めその他のデキストラン形成菌もろともこの菌を歯苔から離脱し、う蝕予防となる可能性が考えられる。またデキストラン形成能を失った変異株はう蝕病原性を失うかも知れない。De Stoppelaar, König, Plasschaert and van der Hoeven⁸⁶⁾ は平滑面う蝕から分離した *S. mutans* C67-1 を硫酸エチルメタンで処理して、真性変異株 C67-25 を得た。この菌は粘稠物質を作らない点だけが母株と異なっていた。SPF Syrian ハムスターと Osborne-Mendel 無菌鼠が使われたが、両実験とも C67-1 に較べて変異 C67-25 は顕著にその病原性を失っていた。

デキストラナーゼの使用に関して、Fitzgerald, Keyes, Stoudt, Spinell²⁷⁾ は第3臼歯だけが未萌出のハムスターに人系6715株を接種し、食餌 2,000 でう蝕を誘発した群及び感染させない群を対照として、上記う蝕誘発条件に *P. funiculosus* から得たデキストラナーゼ製品80単位/ml を与えたときの効果を観察した。このとき実験前から既に萌出していた第1及び第2臼歯でもデキストラナーゼの効果は見られたが、最も著明な効果を示したのは、実験中に萌出した第3臼歯であったという。このようなデキストラナーゼの実験う蝕予防効果に関する研究は無菌動物を使用した König and Guggenheim⁵⁰⁾ の実験では食餌 2,000 a でう蝕を誘発し、これに対して *P. lilacinus* を低分子デキストラン (80,000mol wt) で誘導して作ったデキストラナーゼを使用した。飲料水だけにデキストラナーゼを添加したときはう蝕予防効果がな

かったが、食餌及び食餌と飲料水に加えたときに裂溝と平滑面に発生するう蝕と歯苔形成を相当抑制したという。また大西、尾崎、奥村⁷⁸⁾ は Wister 系鼠を使用し、6 PMV でう蝕を誘発し、デキストラナーゼを食餌中に加え、混合量を増量したときの効果の上昇を観察した。その効果は 4,000 単位/kg まではう蝕予防効果の増加を見たがそれ以上の増量に対して効果の上昇はなかった。次にデキストラナーゼ 4,000 単位を食餌添加、飲料水添加、2,000 単位を食餌と飲料水の両方に加えた3群について実験したが、効果の最も大きかったのは第3群で、飲料水だけに添加した第2群の効果が最も小さかった。この結果はデキストラナーゼと歯牙の接触頻度に基くものと考察されている。この実験に使用したデキストラナーゼは *Chaetomium gracile* がデキストラン (500万乃至 4,000万mol wt) で誘導されて作ったものである。

デキストラナーゼが in vitro で歯苔中の細胞外多糖質を溶解し、その結果として、う蝕を抑制することが実験う蝕で示されたので、人歯苔も溶解して歯を清掃する効果が予想される。この点に関する論文が第48回 IADR 年次総会で読まれたが、3題とも良い結果でなかった⁸⁾⁵⁰⁾⁵⁵⁾。大西もこれに関する臨地試験を行ない、効果を不潔度で判断したが清掃効果は得られなかった。

実験食餌中の糖を無くするか、或は蔗糖を他の糖でおきかえると、*S. mutans* の着生を防ぎ、歯苔形成を少なくすることができるかも知れない。このことは in vitro 試験では当然考えられることである。McCabe, Keyes, Howell⁶¹⁾ 及び Jordan and Keyes⁴⁴⁾ は人工歯苔実験で、*Odontomyces viscosus* がやはり菌苔を作ったというし、この菌以外にも filamentous 菌、*Actinomyces* が基礎培地、ブドー糖ブイヨン、澱粉加ブイヨン中で蔗糖培地同様の菌苔を作ったという。この結果からすると、歯苔は *S. mutans* がデキストランを作った結果出来たものだけではないと考えられる。同様の予想は Leach, Green, Hayes and Dada⁵⁸⁾ の成績からも可能である。蔗糖、コンスターチ、ブドー

糖、果糖、麦芽糖をそれぞれ加えた食餌で単臼歯に作った裂溝内歯苔から稀アルカリで抽出される多糖質の構成糖はブドー糖であったという。Bowen et al⁴⁾ は食餌中の蔗糖を少くすると、歯苔中の菌体外多糖質が減少することを猿でみている。また De Stoppelaar, van Houte and Backer Dirks⁸⁹⁾ は6名の男女(9~34才)について、始め炭水化物を制限した食物を17日間とり、次にブドー糖或は蔗糖を与えた。そして制限食と糖加食の菌数に対する影響を観察した。細菌材料は右側下顎第1, 第2大臼歯間隣接面, 下顎第2大臼歯と上顎犬歯の頬側面から採った歯苔で、この中の *S. mutans*, *S. sanguis* 及び沃度親和性多糖質合成菌 (IPS 菌) の菌数を計算し、これを総嫌気性菌数に対する比率で表わした。結果は糖制限によって、*S. mutans* は殆んど見られなくなり、*S. sanguis* は反対に増加し、IPS 菌率は低下した。次にブドー糖が与えられると、*S. sanguis* 率を下げることはなかったが、*S. mutans* をかなり高位に高め、IPS 菌をやや低位とした。蔗糖を加えると、*S. sanguis* は始めの位置に下がり、*S. mutans* は著明に高位となり、IPS 菌はやや高位になったという。

b. *S. mutans* の歯質侵入

エナメル質感染の場合、*S. mutans* がエナメル質の表面(歯苔)にあって、外来性の基質から酸を産生し、表面から内部に向かって連続的に溶解をすすめるものであれば、それは感染機構の最も中心的な過程でないかもしれない。う蝕が真の感染性疾患であれば醗酵酸の基質は宿主組織に求められねばならないからである。もし外来性にできた酸が感染を容易にするものであれば、それは誘因としての意味をもつものであろう。*S. mutans* は酸性環境では増殖はとまるし、死にやすいという性質から考察すると、酸が増殖を助ける因子にならないかも知れない。

初期う蝕にあってエナメル質に見られる変化は表面下層の脱灰 (Applebaum¹⁾ 及び Darling¹⁷⁾) である。Darling によると、このようなエナメル質う蝕を microradiography で見ると脱灰は稜柱と

Retzius 線にそっておこるという。また偏光顕微鏡所見からするとエナメルに感受性と抵抗性構造があり、その差異は大部分有機質マトリックスの性質による。う蝕の第一次変化は可溶性有機質マトリックスの溶解で、次に脱灰がおこるという¹⁸⁾。須賀及び片桐⁹¹⁾ はエナメル質う蝕における歯質の脱灰像を研磨切片について microradiography, 偏光顕微鏡法, 組織化学的染色によって比較観察したが、その結果エナメル質う蝕は一方的な脱灰ばかりでなく、再石灰化を伴いながら進行していること、そしてこれらの変化に先立って或はそれに伴って有機質性基質にも著明な変化がおこっているという。

このような変化のある隣接面う蝕表面にある歯苔と表面エナメル質の電顕的観察が Frank and Brendel¹²⁸⁾ によってなされた。Prismlessの外層、稜柱部及び interface にあるアパタイト結晶がC軸方向に溶解され、その後に健全エナメル質には見られない濃縮有機質マトリックスが見られるという。この場所にはときに結晶方向が違っているために明らかに再結晶したと思われるものや、接触している歯苔細菌の石灰化が見られるという。変化は単に Retzius 線だけでなく、エナメル葉板はもとより、更に狭い稜柱軸、稜柱間部、結晶間隙にもおこり得るという。またこの種の変化は浅く起っているものと、深いチャネルをつくるものの二種類があり、後者はしばしば表面下層の脱灰部につながっているという。濃縮有機質マトリックスの由来に関して、かかる有機質が厚い歯苔を通して唾液から拡散してくることは困難なので、これはその場の細菌に由来すると考察している。しかもこの種の細菌性代謝産物の形成はアパタイト結晶の溶解した場所でおこっているのだろうと考えている。そしてこのものがあるために歯苔で形成される有様物質が表面下層で進行している脱灰部分に侵透することも困難であろうという。

以上の所見はいずれも人う蝕でなされたものであるが、*S. mutans* 性う蝕であると考えることの許される単う蝕でも初期の変化として microradiography で表面下層に脱灰層を発見する。しかし殆

んど総ての変化にエナメル質象牙質境界部から象牙質に向って半月状の脱灰像を伴っている(大西, 須賀, 尾崎, 岡野)⁷⁴⁾。また表面下層の脱灰部分には球菌が充満(増殖)している。これらは *S. mutans* の病原作用の結果であろうと見做される。

Onisi, Ozaki and Okano⁷⁵⁾は鉛で象牙質にマーキングした Wistar 系鼠(Pb-marked rat)を6PMVと称するう蝕誘発性食餌で実験した。誘発期間を種々にして、日を追って変化を観察した。この実験で得られた結果は鼠のう蝕感染には好発部位が3カ所あった。裂溝, 平滑面, 咬頭頂である。裂溝では最初エナメル質表面下層に脱灰, それと殆んど同時に DE 境界下の半月状の脱灰が見られる。細菌はエナメル質内の脱灰部と DE 境界部に増殖している。DE 境界下の半月状脱灰部には細菌感染がない。以上の変化は初期に見られるので Early lesion と名付けられている。次にエナメル質層が破壊され, 象牙質病変部が裂溝底部に露出(う窩)する。このときは象牙細管内に細菌感染を見る。これを Late lesion と呼んでいる。ところで鉛線は酸に対して鋭敏で, pH 6.0, 8日間の作用で溶解消失する。一度溶解した鉛線は再現しないと思われる。それで組織標本上鉛線が認められる部分はそこに pH の降下と脱灰がおこらなかったと推察できるのであるが, Early lesion では象牙質内の鉛線が消え, Late lesion では感染象牙質周囲の鉛線が保存されていた。この一見矛盾している二種類の変化を説明するために, *S. mutans* の代謝活性が酸素環境の変化によって変わるであろうと考察した。即ち Late lesion の方がより好気的な環境であると考えたのである。この見解は Zinner et al¹⁰⁰⁾ が *S. mutans* の蛋白溶解能は好気的環境で試験管的に認められたとされていることによって支持される。

裂溝部とちがって平滑面う蝕は殆んど Early lesion で止まっている。これが Late lesion になるのには(象牙細管への感染拡大)咬合圧によるエナメル層の破壊のような要因を必要とするのかもしれない。咬頭頂う蝕は始めから Late lesion で

始まっている。酸素の影響を考えている⁷³⁾。

c. *S. mutans* による歯質破壊機構

う蝕の病因論として提案されてきたものは凡て歯質は細菌(不特定或は仮想の)によってどのようにして破壊されるかの説明であった。従って破壊因子は凡て各歯質成分を可溶化する能力のあるものである。例えば無機相に対して醗酵酸やキレート, 有機相に対しては蛋白溶解酵素やスルファターゼ⁷²⁾等が提出された。このような破壊因子を数え上げるならば, 歯質の中に新しい不溶性成分が発見される毎に新しい破壊因子と学説が生れる可能性がある。そして一つの因子で破壊過程の凡てを説明しようとする学説相互の矛盾が, 諸因子の関与する順序, 関与する比率等では解決できなかった位大きな対立を生ずる。う蝕の病因が少くとも或る種の型に対しては *S. mutans* の感染であることが明瞭となつてからは研究者の眼は, より包括的な生態学的な概念に立ってう蝕の発病過程を考えるようになったことは確かである⁴⁸⁾⁴⁹⁾²⁶⁾, ともあれ常に醗酵酸が考えられたことも確かであるが, それはう蝕の発現に関する最も科学的な説明が Miller によって提出されて以来, 常に酸の作用が最も重要な決定因子であると考えられてきたからであると思う。*S. mutans* は酸産生能が強く, ブドウ糖ブイヨン中では24時間以内に終末 pH 4.2に達し, 次の24乃至48時間以内に死ぬという Clark の記載を除けば, このような醗酵能はレンサ球菌にかなり共通の性状である。Onisi and Nuckolls⁶⁹⁾は *S. mutans* は嫌気的条件下で乳酸を利用することはないといっている。

歯苔の下で条件によっては酸が形成されるであろうということは Jordan and Keyes⁴⁴⁾ がガラス電極面に作った人工歯苔で実験した。この歯苔電極を始め増殖用の培地に3時間浸したが, この間 pH は 7.0附近で殆んど降下しない。次に5%蔗糖溶液に挿入すると急激な pH の降下がおこり, 2時間後には 4.5乃至 5.0に達した。次にムチンを含む合成唾液に移しても殆んどそのままの pH 値が実験中(3時間)続いたという。また彼等

は蔗糖溶液中に抜去歯を浸し、20日間かかって完全な人工歯苔を着生させたが、この歯苔下のエナメル質表面に白濁を見、表面下組織に脱灰を発見したという。

Fitzgerald and Keyes²⁸⁾ はう蝕病原性レンサ球菌と非病原性レンサ球菌の両方とも酸産生性であることを指摘している。続いて、Jordan, Fitzgerald and Bowler⁴³⁾ によって病原性 FA1 株と非病原性 JR8LG 株の終末醗酵産物が同じであることが詳しく報告された。100mM ブドー糖から産生された終末産物の mM 量は、それぞれ乳酸 181.09 : 184.54, 醋酸 9.18 : 9.52, CO₂ 8.31 : 10.96, エタノール 2.77 : 5.75, 蟻酸 3.42 : 4.52, アセトイン 0.60 : 0.20, ジアセチル 0.01 : 0.01, グリセロール 0 : 0 で両者の醗酵形式に差を認めていない。更にこの結果は Tanzer, Krichevsky and Keyes⁴⁸⁾ の分析値とも一致している。彼等は歯苔中にあるレンサ球菌は定常発育期にあると仮定して醗酵産物の分析を行なったのであったが、う蝕病原株は Homo 型乳酸醗酵を行なうということ以上の発見とはならなかった。しかもこの乳酸醗酵は殆んど凡てのレンサ球菌に共通の代謝形式である。Jordan⁴⁴⁾ はう蝕病原性レンサ球菌のブドー糖利用と酸形成は非病原株と同じであるから、感染というこの顕著な生態学的な相違をよく説明できるものを他に探さねばならないといい、これは醗酵酸の重要性を否定するものでなく、局処における酸形成がう蝕形成性を代表する決定因子であり得ないことを示すものであると追加している。

Jordan and Berger⁴²⁾ は病原種は非病原株に較べて発育は Na-oleate によって強く阻害されること、この阻害は CO₂ の共存によって回復する現象を発見した。しかし Na-oleate と Na-stearate は Sprague-Dawley 鼠の食餌 585 によるう蝕誘発を阻止できなかった。とにかく彼は CO₂ や多糖質形成の行なわれる歯苔及び口腔環境と発病機構の關係に大きな期待をかけている。

Luoma⁵⁷⁾ はう蝕病原性レンサ球菌は（非病原株と較べて）栄養力のない緩衝液内で嫌氣的に保たれると、磷酸塩の細胞内含有量を著るしく多く

したという。この緩衝液の pH を 5.3 から 9.0 に上げると磷酸塩量は減少し、蔗糖が存在すると増加した。また細胞内磷酸塩の増加は常に細胞外の無機塩の減量を伴っていた。醗酵時では最高細胞磷酸塩は中性附近で得られ、緩衝液が高カリウム低ナトリウム状態にされるとき変化は最大となった。緩衝力の弱い溶液では、病原株は菌体外磷酸塩濃度を下げるとともに pH が 6.8 より 4.4 に低下したという。

Zinner et al は *S. mutans* は好気性で蛋白溶解性であるのに、非病原株はこのような性状をもたないといっている。この成績は後でのべる大西、尾崎⁷⁵⁾ がゼラチン培地で兎う蝕から篩い分けたレンサ球菌が *S. mutans* であったという成績と一致していて興味がある。

醗酵酸の口腔由来の基質に関しては簡単に食渣であると考えすることはできない。第 1 にレバンを考えねばならない。

Da Costa and Gibbons¹⁵⁾, Gibbons and Banghart³⁹⁾ は口腔細菌及びレンサ球菌の殆んどが歯苔中に作られたレバンを水解するといっている。また Wood⁴⁵⁾ は利用すべき糖のないときレバンは分解されを考えている。

第 2 の基質としての可能性は菌体内に貯蔵されている Glycogen-Amylopectin 型の多糖質である。かつて Miller は口腔細菌に共通した特性として沃度可染性を指摘した。Onisi et al⁶⁷⁾ は彼の記載命名した *Jedococcus vaginatus* に似た菌が歯苔の主体をつくったような組織所見を報告した。

Gibbons and Socransky²⁹⁾ は沃度可染性物質が Glycogen-Amylopectin 型多糖質であること、このものが酸産生の基質となること、う蝕活動性と沃度可染性多糖質合成 (IPS) 菌との關係をのべた。Berman and Gibbons²⁾ は口腔細菌中培養可能であった IPS 菌はレンサ球菌, diphtheroids, Fusobacteria, Bacteroides であったが, Veillonella, 嫌気性レンサ球菌, Vibrio sputorum, Lactobacillus には僅かか殆んどこの物質をもたなかったという。興味のあることは齧歯類から得たう蝕病原菌の 7 株中 5 株に強い IPS 作用を見たことであ

る。更に人う蝕の病変部から得た材料から培養された菌株中60%は IPS 菌で、う蝕のない歯表面から採った歯苔培養菌では13%しかこの作用をもたなかった。Gibbons and Kapsimalis³⁰⁾ は IPS 作用のある *Streptococcus mitis* を使って、この種多糖質と酸形成の関係を観察した。そして IPS はブドー糖過剰の場合におこり、外来性のエネルギーの欠乏するときこの物質は乳酸に転換されるという。van Houte, Winkler and Jansen³⁷⁾ は歯苔から α 溶血性のレンサ球菌を分離し、IPS 株は酸性能が強くこのときのエネルギーは IPS に使われるであろうと考察した。またこの菌の増殖は菌体内多糖質が最大量或はそれに近づくまではおこらないことを発見し、反対に IPS のない菌にはこのような増殖遅延現象を見なかったという。従ってこの種細菌の多い歯苔では潜在的酸素産生能の上昇があるという見解を追加している。

IPS 菌とう蝕の疫学的観察は Loesche and Henry⁵⁶⁾ によってなされた。砂糖消費の少ない Guatemala Maya 部落の小児ではう蝕低率者と高率者の間に IPS 菌歯苔含有率が著明に差があったが、砂糖を使用する Guatemala 市や Boston 児童にはこの関係が見られなかったという。砂糖消費は多いが、飲料水にフッ素を普通に含む (0.1 mgF/l) オランダの Culemborg と適度に含む (1.1 mgF/l) Tiel の学童の IPS 菌検出率が van Houte, Backer Dirks, De Stoppelaar, Jansen³³⁾ によって調査された。その結果両市に共通であったことはう蝕活動性児童の IPS 菌が上顎小臼歯間で多く、フッ素との関係ではう蝕の多い Culemborg に IPS 菌が下顎第2大臼歯々苔に多かったという。

第3の基質の唾液の主成分であるムチン由来の糖質である。Pinter, Hayashi and Bahn⁶⁴⁾ は糖蛋白体から糖を遊離する酵素作用を動物及び人由来のう蝕病原性レンサ球菌及び非病原性レンサ球菌について試験した。使用された基質は *o*-及び *p*-nitrophenyl-glycosides と *n*-acetyl-neuraminyl lactose であった。全菌株とも α -galactosidase, α -fucosidase 作用を低く或は不均等に示したが、人病原株は高い neuraminidase, β -glucosaminidase, β -

galactosidase 活性をもっていたという。従ってう蝕病原菌は唾液ムチンからも酸を産生する能力があることになる。

d. *S. mutans* 感染に対する宿主の抵抗

侵襲をうけた場合の宿主の抵抗は自然免疫が第1次で、これはう蝕の場合は唾液、細菌叢間の生態学的関係、歯質の性状にあると考えられる。第2次の抵抗は間葉系組織の炎症反応で、これは歯髓炎に相当すると考えられる。第3次の抵抗は根尖歯根膜内の侵襲物に対して産生された抗体によるものであるといわれている (Thoma)。このような一連の変化が終始同じ物質でおこされていることに対する確証はない。ただ第1次抵抗は *S. mutans* に対して行なわれている。

尾崎、大西⁶³⁾ は Early lesion に見られる半月状の脱灰像の形成機構に疑問を抱いた。ここに生ずる限定された酸の産生は周囲歯牙無機質によって中和されるであろうと考えた。エナメル質と象牙質の粉末の水懸濁液を作り、これに少量の乳酸或は数種の有機酸を滴下し、その時の pH の降下と上昇を時間的に記録した。その結果、象牙質はエナメル質に比して、非常に速やかにしかもエナメル質よりも高い終末 pH 値に達することを見た。このことからエナメル象牙境界に作られる酸は殆んど象牙質の溶解によって中和されていることが、半月形脱灰像の説明となった。象牙質の脱灰によってエナメル質の溶解は事実上防製されると推定される。

象牙質内の蛋白質反応は Late lesion となって強くなる。この時の細菌の侵入路は象牙細管であるから、象牙細管の間にある象牙質の変化 (例えば Pb のとり込まれた象牙質) はう蝕の発生を抑制することも、促進することもなかった (大西, 尾崎, 三村, 小椋, 玉置⁷⁰⁾)。象牙細管内への侵入過程には蛋白質の溶解が考えられるので、ゲラチン培地でう蝕歯、う蝕歯をもつ口腔材料、健康口腔材料の培養を行なった。このとき得られた集落の殆んどはグラム陽性レンサ球菌であった。この菌は生物学的性状、蔗糖からの粘稠沈降物の形成、

デキストラナーゼによる溶解等から *S. mutans* であることを同定し得た⁷⁵⁾。しかもこの菌は動物実験でう蝕病原性であった⁷⁹⁾。殆んど総ての平滑面 Early lesion は Late lesion に拡大即ち象牙細管への感染をしない説明には、この部分の酸素環境が考えられている。

兎う蝕変化において、炎症反応に相当する変化として、代永⁹⁷⁾は常に第2次象牙質の形成のあることを観察している。醋酸鉛を象牙質形成期の兎に一定間隔で注射すると、描記される Pb-mark の間隔は発育の完成に向って、だんだん狭くなり、最後は一線となる。この様な兎にう蝕を誘発すると、鉛線より歯髄側に見られる象牙質は歯髄がう蝕変化に応じて形成した第2次象牙質ということになる。

Blechman and Mori⁷⁾ は健康象牙質とう蝕象牙質から抗原物質を抽出して、これで家兎を免疫した。この血清と既知細菌の抗原でゲル内沈降反応を行なったところ、う蝕から分離したレンサ球菌株 (NY.16) と黄色ブドウ球菌抗原と反応し、またう蝕象牙質の脱灰切片標本上で fluorescein isothiocyanate でラベルした上記血清を用いて、その中に含まれている各種細菌を染めだすことを得たという。したがって象牙質感染菌は抗原たり得ることになるが、病原性レンサ球菌に対する抗体の人血清中の分布はどうであろうか。

Kennedy, Shklair, Hayashi and Bahn⁴⁶⁾ は FA-1, HS-6, 及び SL の細胞壁浮遊液で家兎を免疫し、その血清とこれら抗原間の交叉凝集反応を行なったところ、HS-6 と SL の間に共通抗原があり、FA-1 は上記二株と異なっていることを発見した。次に17才から19才までの50人を DMFT が零で、唾液内 *Lactobacillus* count が零か低位の Caries free group (26人) と、DMFT 15以上、全員未処置う蝕をもち、高い *Lactobacillus* count をもつ Caries rampant group (24人) に分けた。全員の血中抗体価を細胞壁凝集反応でしらべた。凝集価は0から80までの頻度分布曲線とされた。Caries free group の抗 SL-1 と抗 HS-6 価の分布曲線は Caries rampant group のそれに較べていくらか右傾きで、凝集価は高く、その差は“t”検

定で有意であった。抗 FA-1 価の分布はう蝕の有無で差を示さなかった。以上の結果は期待と違って、Caries free group が高単位であったのであるが、この抗体は一度はう蝕病原性レンサ球菌による感作を受けたことであると考察された。そしてう蝕の発現には数カ月を要するのに、抗体産生には数週間しかかからないので、う蝕の発現よりも先に抗体が作られ病原性レンサ球菌が消失するのかもしれないと考えた。この成績は *S. mutans* による抗体産生がう蝕予防を可能にするかも知れないと思われる。

Wagner⁸⁴⁾ は *Streptococcus faecalis*, ND 547株で9匹の無菌ラットを免疫した後、免疫をしなかった7匹及び、抗原液に添加したアジュバンドだけで免疫した4匹を、同じ菌の生菌とう蝕誘発性食餌で免疫の予防効果をしらべた。その結果免疫群の血中抗体価は平均500倍であったのに、非免疫群は平均50倍、また唾液中抗体は免疫群平均58倍、非免疫群平均8倍であった。これに反して、唾液中の菌数は免疫群ではいづれも減少していた。そしてう蝕誘発は免疫群の一匹に一個のう窩を発見したのみで平均0.14個であった。これに対して非免疫群では全動物に3乃至30個のう窩が発生し、平均10.86個となったという。

終りに

齧歯類のう蝕は *S. mutans* による感染性疾患であるという証拠が提出された。人う蝕にも *S. mutans* が病因的役割を演じていると思われる実験結果があった。それで広義の Streptococcal infection の生体侵襲の一型という生態学的な概念で、う蝕に関する多くの病因論を統一しようとしたのがこの総説である。

前半では *S. mutans* の生物学、生態学について紹介した。後半では病原菌としての感染機構について述べ、宿主側の抵抗に及んだ。う蝕の病原性レンサ球菌、菌体外多糖質形成性レンサ球菌その他の種名がありそれぞれ研究者の立場で使用されているが、感染性疾患という概念を明確にするた

めに、もとの論文にこだわらずできるだけ *S. mutans* 名を使用した。

S. mutans のう蝕病因説は、単では証明の手順が完全にふまれたのであるが、人う蝕ではこの菌以外の病因子を考えなくてもよいということになっていない。このことは承知しておく必要があると考える。

自然抵抗に関連のあると思われる幾つかの現象が報告されていることも承知していなければならないことと思う。

大西の考えを Fitzgerald et al.²⁵⁾ に倣つて図示すると以下ようになる。

引用文献

- 1) Applebaum, E.: Incipient dental Caries. J. Dent. Res., 12: 619-627, 1932.
- 2) Berman, K.S. and Gibbons, R.J.: Iodophilic polysaccharide synthesis by human and rodent oral bacteria. Archs. oral Biol. 11: 533-542, 1966.
- 3) Bisset, K.A.: The cytology and life-history of bacteria. E. & S. Livingstone, 20-24, 1950 Edinburgh.
- 4) Bowen, W.H. and Cornick, D.E.: Effects of carbohydrate restriction in monkeys (*M. irus*) with active caries. Helv odont Acta 11: 27-31, 1967.
- 5) Bowen, W.H.: Effects of dextranase on cariogenic and noncariogenic dextrans. B.D.J. 124: 347-349, 1968.
- 6) Bunting, R.W. and Palmerlee, F.: The role of bacillus acidophilus in dental caries. J.A.D. A. 12: 381-413, 1925.
- 7) Bleckman, H. and Mori, M.: antigenic substances in sound and carious dentin. Ann. N.Y. Acad. Sci., 131: 898-904, 1965.
- 8) Caldwell, R.C. Sandham, H.J. Mann., W.V. Finn, S.B. and Formicola, A.J.: The effect of a dextranase mouthwash on dental plaque in young adults and children. Proc. 48th gen Meet. IADR, 204, 1970.
- 9) Carlsson, J.: Zooglea-forming streptococci, resembling *Streptococcus Sauguis*, isolated from dental plaque in man. Odont. Rev. 16: 348-358, 1965.
- 10) Carlsson, J.: Presence of various types of non-haemolytic streptococci in dental plaque and in other sites of the oral cavity in man. Odont. Revy. 18: 55-74, 1967.
- 11) Carlsson, J. Newbrun, E. and Krasse, B.: Purification and properties of dextran-sucrase from *Streptococcus sanguis* Archs oral Biol. 14: 469-478, 1969.
- 12) Carlsson, J.: A numerical taxonomic study of human oral streptococci. Odont. Revy. 19: 137-160, 1968.
- 13) Carlsson, J. Söderholm, G. and Almfeldt, I.: Prevalence of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus mutans* in the mouth of persons wearing full-dentures. Archs oral Biol. 14: 243-249, 1969.
- 14) Clark, J.K.: On the bacterial factor in the actiology of dental caries. B.J. Exp. Path. 5: 141-147, 1924.
- 15) DaCosta, T. and Gibbons, R.J.: Hydrolysis of levan by human plaque streptococci. Archs oral Biol. 13: 609-617, 1968.
- 16) Dahlquest, A. Krasse, B. Olsson, I. and Gardell, S.: Extracellular polysaccharides formed by caries-inducing streptococci. Helv. odont. Acta, 11: 15-21, 1967.
- 17) Dahling, A.L.: Studies of the early lesion of enamel caries with transmitted light, polarised light and radiography. B. dent. J. 101: 289-297, 329-341, 1956.
- 18) Dahling, A.I.: Resistance of the enamel dental caries. J. Dent. Res. 42: 488-496, 1963.
- 19) Donahue, J.J. Kestenbaum, R.C. and King, W.J.: The utilization of sugar by selected strains of oral streptococci. 44th Gen Meeting IADR, 52, 1966.
- 20) Edwardson, S.: Characteristics of caries-inducing human streptococci resembling *Streptococcus mutans*. Archs oral Biol. 13: 637-646, 1968.
- 21) Farmer, E.D.: Streptococci of the mouth and their relationship to subacute bacterial endocarditis. Proc. R. Soc. Med. 46: 201-208, 1952.
- 22) Fish, E.W. and Maclean, L.H.: Immunity to the organisms of dental caries. Dent. Cos. 76: 831-841, 1934.
- 23) Fitzgerald, R.J. and Keyes, P.H.: Demonstration of the etiological role of streptococci in experimental caries in the hamster. JADA, 61:

- 9—19, 1960.
- 24) Fitzgerald, R.J. Jordan, H.V. and Stanley, H.R.: Experimental caries and gingival pathologic changes in the gnotobiotic rat. *J.D. Res.* 39: 923—935, 1960.
- 25) Fitzgerald, R.J. Spinell, D.H. and Stoudt, T.H.: Enzymatic removal of artificial plaques. *Archs oral Biol.* 13: 125—128, 1968.
- 26) Fitzgerald, R.J.: Plaque microbiology and caries. *Alabama J. Med. Sc.*, 5: 239—246, 1968.
- 27) Fitzgerald, R.J. Keyes, P.H. Stoudt, T.H. and Spinell, D.M.: The effect of a dextranase preparation on plaque and caries in hamsters, a preliminary report. *JADA*, 76: 301—304, 1968.
- 28) Frank, R.M. and Brendel: Ultrastructure of the approximal dental plaque and the underlying normal and carious enamel. *Archs oral Biol.* 11: 883—912, 1966.
- 29) Gibbons, R.J. and Socransky, S.S.: Intracellular polysaccharide storage by organisms in dental plaques. *Archs oral Biol.* 7: 73—80, 1962.
- 30) Gibbons, R.J. and Kapsimalis, B.: Synthesis of intracellular iodophilic polysaccharide by streptococcus mitis. *Archs oral Biol.* 8: 319—329, 1963.
- 31) Gibbons, R.J. Berman, K.S. Kneetner, P. and Kapsimalis, B.: Dental caries and alveolar bone loss in gnotobiotic rats, infected with capsule forming streptococci of human origin. *Archs oral Biol.* 11: 549—560, 1966.
- 32) Gibbons, R.J. and Banghart, S.B.: Synthesis of extracellular dextran by cariogenic bacteria and its pressure in human dental plaque. *Archs oral Biol.* 12: 11—24, 1967.
- 33) Gibbons, R.J. and Banghart, S.B.: Induction of dental caries in gnotobiotic rats with a levan-forming streptococcus and a streptococcus isolated from subacute bacterial endocarditis. *Archs oral Biol.* 13: 297—308, 1968.
- 34) Gibbons, R.J. and Nygaard, M.: Synthesis of insoluble dextran and its significance in the formation of gleatinous deposits by plaque forming streptococci. *Archs oral Biol.* 13: 1249—1262, 1968.
- 35) Gottlieb, B.: Aetiology und prophylaxe der Zahnkaries. *Zeitschr. Stom.* 19: 129—152, 1921.
- 36) Guggenheim, B., König, K.G. Herzog, E. and Mühlemann, H.R.: The cariogenicity of different dietary carbohydrates tested on rats in relative gnotobiosis with a streptococcus producing extracellular polysaccharide. *Hlv. odont. acta.* 10: 101—113, 1966.
- 37) van Houte, J. Winkler, K.C. and Jansen, H.M.: Iodophilic polysaccharide synthesis, acid-production and growth in oral streptococci. *Archs orol Biol.* 14: 45—61, 1969.
- 38) van Houte, J. Backer Dirks, O. De Stoppelaar, J.D. and Jansen, H.M.: Iodophilic polysaccharide-producing bacteria and dental caries in children consuming fluoridated and non-fluoridated drinking water. *Caries Res.* 3: 178—189, 1969.
- 39) 伊豆 康, 伊豆 惇, 深津利雄, 武井 盈: 小児の齲蝕症と歯垢レンサ球菌群について, 19回口衛総会 (1970) 抄録, 口衛誌20: 47, 1971.
- 40) Jablon, J.M. and Zinner, D.D.: Differentiation of cariogenic streptococci by fluorescent antibody. *J. Bact.* 92: 1590—1596, 1966.
- 41) Jordan, H.V. Fitzgerald, R.J. and Bowler, A.E.: Inhibition of experimental caries by sodium metabisulfite and its effect on the growth and metabolism of selected bacteria. *J. Dent. Res.* 39: 116—123, 1960.
- 42) Jordan, H.V. and Berger, N.D.: Oleate sensitivity of cariogenic streptococci from the rat and hamster. *Proc. 40th Meet IADR*, 19, 1962.
- 43) Jordan, H.V.: Bacteriological aspects of experimental dental caries. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131: 905—912, 1965.
- 44) Jordan, H.V. and Keyes, P.H.: In vitro methods for the study of plaque formation and caries lesions. *Archs oral Biol.* 11: 793—801, 1966.
- 45) Jordon, H.V., Krasse, B. and Möller, A.J.R.: A method of sampling human dental plaque for certain “caries-inducing” streptococci. *Archs oral Biol.* 13: 919—927, 1968.
- 46) Kennedy, A.E. Shklair, I.L. Hayashi, J.A. and Bahn, A.N.: Antibodies to cariogenic streptococci in humans. *Archs oral Biol.* 13: 1275—1278, 1968.
- 47) Keyes, P.H.: The infectious and transmissible nature of experimental dental caries. Findings and implications. *Archs oral Biol.* 1: 304—320, 1960.
- 48) Keyes, P.H.: Bacteriological findings and biological implications. *Internat. Dent. J.* 12: 443—464, 1962.
- 49) Keyes, P.H. Hicks, M.A. Fitzgerald, R.J. and Goldman, B.M.: Dispersion of dextranous bacterial plaques with dextranase mouth wash. *Proc. 48th Gen. Meet, IADR.* 204, 1970.
- 50) König, K.G. and Guggenheim, B.: In-vitro effects of desxtranase on plaque and caries.

- Helv. odont. Acta. 12: 48—55, 1968.
- 51) Krasse, B.: Human streptococci and experimental caries in hamsters. Archs oral Biol. 11: 429—436, 1966.
 - 52) Krasse, B. Jordon, H.V. Edwardson, S. Svensson, J. and Trell, L.: The occurrence of certain "Caries-inducing" streptococci in human dental plaque material with special reference to frequency and activity of caries. Archs oral Biol. 13: 911—918, 1968.
 - 53) Leach, S.A. Green, R.M. Hayes, M.C. and Dada, O.A.: Biochemical studies on the formation and composition of dental plaque in relation to dental caries. Extracellular polysaccharides. J. Dent. Res., 48: 811—817, 1969.
 - 54) Leach, S.A.: Dextranase and dental caries. B.D.J. 127: 325—332, 1969.
 - 55) Lobene, R.R. and Soparkar, P.M.: The effect of dextranase on human dental plaque. Proc. 48th Gen Meet, IADR, 204, 1970.
 - 56) Loesche, W.J. and Henry, C.A.: Intracellular microbial polysaccharide production and dental caries in a guatemalan indian village. Archs oral Biol. 12: 189—194, 1967.
 - 57) Luoma, H.: Uptake of phosphate by caries-active and caries-inactive streptococci. Archs oral Biol. 13: 1331—1342, 1968.
 - 58) Maclean, L.H.: The bacteriology of dental caries. Proc. R. Soc. Med. 20: 873—878, 1927.
 - 59) Manley, R.S. Liberfarb, R. Freese, M. and O'Brien, A.: Determination of levan content and formation rate in dental plaque. Proc. 44th Meet, IADR, 88, 1966.
 - 60) Manley, R.S.: Levan formation and breakdown by oral samples. Proc. 45th Meet. IADR, 122, 1967.
 - 61) McCabe, R.M. Keyes, P.H. and Howell, Jr. A.: An in vitro method for assessing the plaque forming ability of oral bacteria. Archs oral Biol. 12: 1653—1656, 1967.
 - 62) McInosh, J. Janies, W.W. and Lazarus-Barlow, P.: An investigation into the aetiology of dental caries. 1. The nature of the destructive agent and the production of artificial caries. B.J. Exp. Path. 3: 138—145, 1952.
 - 63) Möller, A.J.R.: Microbiological examination of root canal and periapical tissues of human teeth, 1966. Akademi förlaget, Göteborg.
 - 64) Newbrun, E. and Carlsson, J.: Reaction rate of dextran sucrose from streptococcus sauguis in the presence of various compounds. Arch oral Biol. 14: 461—468, 1969.
 - 65) Niven, Jr. C.F.: Genus II. Streptococcus, Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 7th Ed. 520—521, 1957, Williams and Wilkins, Baltimore.
 - 66) 奥村鶴吉, 中井武一: 齲蝕の細菌学的研究, 歯科学報, 31: 877—903, 1008—1030, 1102—1130, 1926.
 - 67) Onisi, M. Kondo, W. Kato, T. Nemoto, H. and Imagawa, Y.: A contributions to our knowledge of bacterial plaque of the teeth. Y-Hama Med. Bul. 4: 341—345, 1953.
 - 68) Onisi M. and Nuckolls, J.: Actinomycetes and other pleomorphic organisms recovered from pigmented caries lesions of human teeth. OSOMOP, 7: 629—640, 1954.
 - 69) Onisi, M. and Nuckolls, J.: Discriptions of actinomycetes and other pleomorphic organisms recovered from pigmented carious lesions of the dentine of human teeth. OSOMOP, 11: 910—930, 1958.
 - 70) 大西正男, 尾崎文子, 三村 二, 小椋秀亮, 玉置幸子: Wister 鼠の実験う蝕研究における ED TA- 鉛注射による硬組織内時刻描記法の応用, 口衛誌, 15: 145—148, 1965.
 - 71) 大西正男: 無菌動物と無疾病動物 (S P F), 口細菌談話会編, 歯学微生物学, 第1回改訂版, 231—233, 1968, 医歯薬, 東京.
 - 72) 大西正男: 齲蝕, 口細菌学談話会編, 歯学微生物学, 430—436, 1968, 医歯薬, 東京.
 - 73) Onisi, M. Ozaki, F. and Okano, M.: Two different lesions in dentin appeared on the fissure caries of rats. 口衛誌, 18: 39—53, 1968.
 - 74) 大西正男, 須賀昭一, 尾崎文子, 岡野みよ子: Pb鼠に発生したう蝕病変の Microradiogram と多糖質と蛋白質の組織化学所見, 17回口衛総会記, 口衛生誌, 18: 96, 1968.
 - 75) 大西正男, 尾崎文子: セラチン培地により鼠う蝕歯から分離した Streptococci, 18回口衛総会記, 口衛誌, 19: 256—257, 1969.
 - 76) Onisi, M. Ozaki, F. Okano, M. and Suga, S.: In vitro study of intradental decalcification and acid production of some oral streptococcus species. Proc. 1st Pan-Pacific Cong. Dent. Res., Tokyo, 109—115, 1969.
 - 77) 大西正男: 実験う蝕のつくり方, 展望 36. 143—148, 1970.
 - 78) 大西正男, 尾崎文子, 奥村富佐子: デキストラナーゼによる実験う蝕予防効果, 19回口衛総会記, 口衛誌, 20: 286—287, 1971.
 - 79) 大西正男, 尾崎文子, 牧野節子: セラチン培地で分離した Streptococcus のう蝕病原性, 19回口衛総会記, 口衛誌, 20: 287—288, 1971.
 - 80) 大西正男, 岡野みよ子: Granular organism の病原性, 19回口衛総会記, 口衛誌, 20: 292—293, 1971.
 - 81) Orland, F.J. Blayney, J.R. Harrison, R.W.

- Reyniers, J.A. Trexler, P.C. Wagner, M. Gordon, H.A. and Luckey, T.D.: Use of the germ free animal technic in the study of experimental dental caries. I. Basic observations on rats reared free of all microorganisms. *J. Dent. Res.*, 33: 147—174, 1954.
- 82) Orland, E.J. Blayney, J.R. Harrison, R.W. Reyniers, J.A. Trexler, P.C. Ervin, R.F. Gordon, H.A. and Wagner, M.: Experimental caries in germfree rats inoculated with enterococci, *J.A.D.A.* 50: 259—272, 1955.
- 83) 尾崎文子, 大西正男: 牛歯粉末の酸中和能, 18 回口衛総会記, 口衛誌, 19: 256, 1969.
- 84) Pinter, J.K. Hayashi, J.A. and Bahn, A.N.: Carbohydrate hydrases of oral streptococci. *Archs oral Biol.* 14: 735—744, 1969.
- 85) 白土寿—その他: 箱根ワークショップで池田により紹介された, 1966.
- 86) De Stoppelaar, J.D. van Houte, J. and De Moor, C.E.: The presence of dextran-forming bacteria resembling streptococcus bovis and streptococcus sanguis in human dental plaque. *Archs oral Biol.* 12: 1199—1201, 1967.
- 87) De Stoppelaar, J.D., van Houte, J. and Backer Dirks, O.: The relationship between extracellular polysaccharide-producing streptococci and smooth surface caries in 13-year-old children. *Caries Res.* 3: 190—199, 1969.
- 88) De Stoppelaar, J.D. van Houte, J. and Backer Dirks, O.: The effects of carbohydrate restriction on the presence of streptococcus mutans, Streptococcus sanguis and iodophilic polysaccharide-producing bacteria in human dental plaque. *Caries Res.* 4: 114—123, 1970.
- 89) De Stoppelaar, J.D. König, K.G. Plasschaert, A.J.M. and van der Hoeven, J.S.: Decreased cariogenicity of a mutant of Streptococcus mutans, *Archs oral Biol.* 16: 1971, 印刷中.
- 90) De Stoppelaar, 私信, 1971.
- 91) 須賀昭一, 片桐正隆: 齲蝕による歯牙硬組織の脱灰過程に関する病理組織学的研究. 齲蝕の進行とその制御に関する総合研究報告書, 1966年.
- 92) Tanzer, J.M. Wood, W.I. and Krichevsky, M.I.: Linear growth kinetics of plaque-forming streptococci in the presence of sucrose. *J. gen. Microbiol.* 58: 125—133, 1969.
- 93) Tanzer, J.M. Krichevsky, M.I. and Keyes, P.H.: The metabolic fate of glucose catabolized by a washed stationary phase caries-conducive streptococcus. *Caries Res.* 3: 167—177, 1969.
- 94) Wagner, M.: 口腔病学会 4 月例会, 1967.
- 95) Wood, J.M.: Polysaccharide synthesis and utilization of dental plaque, *J. Dent. Res.* 44: 955, 1964. Proc. 20th Meet, IADR. Brit. Div.
- 96) Wood, J.M. and Critchley, P.: The extracellular polysaccharide produced from sucrose by a cariogenic streptococcus. *Archs oral Biol.* 11: 1039—1042, 1966.
- 97) 代永 実: 口腔病学会 6 月例会記, 口病誌, 36: 61—62, 1969.
- 98) Zinner, D.D. Jablon, J.M. Aran, A.P. and Saslaw, M.S.: Experimental caries induced in animals by streptococci of human origin. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 118: 766—770, 1965.
- 99) Zinner, D.D. and Jablon, J.M.: Cariogenic streptococci in infants, *Archs oral Biol.* 14: 29—31, 1969.
- 100) Zinner, D.D. and Krischer, K.N.: Proteolytic activity of oral streptococci. Proc. 48th Gen. Meet. IADR. 53, 1970.