

バイオフィーム*の臨床生物学

花田 信弘 Nobuhiro HANADA DDS, PhD

国立保健医療科学院口腔保健部長
東京都新宿区戸山 1-23-1
National Institutes of Public Health,
Director Department of Oral Health
1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo,
Japan

Clinical biology of the biofilm formed by mutans streptococci

This article aims to clarify the definition of dental caries as an infectious, communicable, multifactorial disease and to discuss the ways of secondary prevention for a high-risk practice.

Concerning the clinic biological features of mutans streptococci, a preliminary preventive method against dental caries for a large group does not seem effective in preventing dental caries for a high-risk practice. Thus, it requires certain techniques to remove the biofilm formed by mutans streptococci.

This article features the background of neglected public health in Japan, the historical survey of dental caries, infections of dental caries, understanding of indigenous oral bacteria (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*) and oral bacterial ecology, and the mutans streptococci removal theory established by the author and colleagues with the results of its practice.

J Health Care Dent. 2003; 5: 4-30.

キーワード: secondary prevention
indigenous bacteria
high risk
mutans streptococci
biofilm
bacterial ecology

1 公衆衛生学的背景

1) 一次予防と二次予防

本稿のテーマは、「疾病の自然史」(表1)でいえば、二次予防に関するものである。一般的に「予防」といえば、行政を主な担い手とする一次予防である。筆者の所属する研究所は公的機関であるので、基本的には一次予防を中心に研究を行っている。すなわち集団を対象に、「健康な人をより健康にするにはどうすべきか」というアプローチが第一の選択となる。

しかし、このような選択には様々な問題がある。例えば、う蝕に関する一次予防にはフッ化物の応用があるが、歯周病には一次予防の決め手となるものが存在しない。このこと

から、歯周病の予防については「二次予防の担い手である臨床歯科医師、歯科衛生士を中心とする『かかりつけ歯科医師制度』との合体がなければ不可能である」ことが明確になっている。したがって、筆者らの研究は、一次予防のみならず二次予防をも守備範囲にしてきた。

二次予防にもこれまで様々な問題点があった。二次予防の目標は「早期発見・早期治療」であるが、これは医科の分野から出てきた発想である。医科の分野では対象とする臓器が1~2に限られる。例えば心臓、腎臓などの病気を早期発見・早期治療し、回復を目指す。これは非常に大きな意義をもっているが、歯科の分野には対象臓器が非常に多いという特殊性がある。歯は成人で28本~32

* 本稿ではミュータンスレンサ球菌とバイオフィームについて取り上げる。この場合、う蝕と歯周病ではそれぞれ感染の定義が異なるし、またバイオフィームの性状も異なる。この両者を混同したり同一視したりすると、臨床的には問題が生じる。したがって、ここで扱うバイオフィームの定義は、細菌学全般もしくは歯周病を含めたバイオフィームの定義ではなく、あくまでもう蝕に関わるバイオフィームの定義、しかも慢性型・急性型の二つのう蝕のうち、筆者の専門とする急性型う蝕のバイオフィームの定義である。「それぞれの疾患ごとにバイオフィームの定義が必要である」という点に注意しながら、本稿を読み進めていただきたい。

表1 疾病の自然史

一次予防(健常人：診療室外，集団アプローチ) 健常者を対象に行う生活習慣病の発症予防 生活習慣病の危険因子の除去と健康増進 健康な人をより健康にする(いままでのプラークコントロールの概念)
二次予防(高リスク者：診療室，高リスクアプローチ) 疾病発見(case finding)とリスク発見(risk finding) 早期発見，早期治療(バイオフィルムを除去して初期う蝕の回復，再石灰化)
三次予防(患者：診療室) 病気の治癒(う窩の修復)，合併症の予防，社会復帰の促進，再発防止

本，乳歯を入れると50本を超える。そのうちの1本～数本のう窩を早期発見・早期治療するのが，学校保健法（昭和33年施行）に基づく学校歯科保健活動であった。これはう窩を生じた歯を削って埋めていく治療であり，その繰り返しは歯科医師・患者双方にとって満足できるものではなかった。

2) 「う窩」と「う窩のリスク」

このことから，歯科においては二次予防に関する発想を根本的に変革する必要があると思われる。昭和33年の学校歯科保健の開始時に，発見すべきものは「う窩」ではなく「う窩のリスク」であり，このリスクを低減することが大切だったのである。二次予防の用語でいえば，必要だったのは“case finding”ではなく“risk finding”であった。つまり「う窩のリスク」を発見し，ハイリスクの対象に診療室でアプローチし，う窩の形成を未然に防ぐべきであったといえよう。もちろん当時，う蝕の原因は明らかでなかったので，「う窩のリスク」の発見が不可能であったことは確かである。しかし，二次予防に対する考え方は，未だに十分改善しているとはいえない。

歯科における二次予防を考えるにあたっては，一次予防との混同を避けることが大切である。一次予防の概念は「いつでも・だれでも・どこでも」できるもので，しかもシンプルで，低コストでなければならない。この一次予防の技術と二次予防にお

けるハイリスクアプローチの技術とは異なっているし，患者が求めるものも当然異なっている。

二次予防の技術は実際には非常に難しい。歯科医師は，これまで「予防は非常に簡単であるべきだ」と教育されてきたし，「プラークコントロールは患者自身のセルフケアを前提としているので，複雑なことを要求してはならない」ともいわれてきた。筆者自身も大学院の予防歯科で，学生をそのように教育してきた。しかし，この一次予防を診療室に導入しても患者の満足は得られないし，後述するようにミュータンスレンサ球菌(*mutans streptococci*)の臨床生物学的立場から見ても十分な結果が得られるとは考えにくい。つまり，ミュータンスレンサ球菌の形成するバイオフィルムは「いつでも・だれでも・どこでも」除去できるようなものではないし，その除去には二次予防としてきちんとした技術を提供しなければならない。

もちろん一次予防と二次予防のいずれも大切であることには変わりはない。しかし，基本的に一次予防は主に行政がリードして歯科医師の協力を求めるものである。これに対して二次予防は歯科医師が主体で，行政がそれを援助する。したがって，二次予防の独自の臨床的な理論と技術がなければ，行政のサポートには限界があることになる。また，再発予防に関する三次予防の分野も，これまで全く手つかずの状態であった。今後，二次予防の技術を用いながら

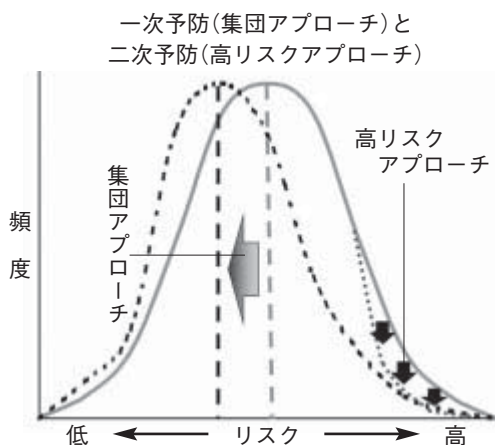


図1 疾病を予防する公衆衛生学的方法には、「集団アプローチ」と「高リスクアプローチ」がある。う蝕の有病者が正規分布している場合には、集団アプローチが有効であった。

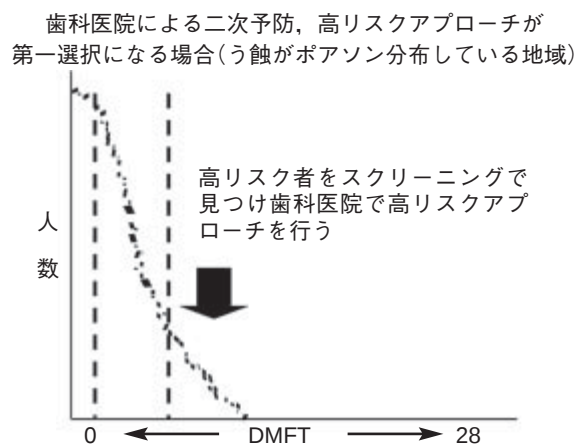


図2 う蝕の有病者がポアソン分布する例(大部分の人は健全で、一部の人に数多くのう蝕がある場合)。このような地域に必要なのは一次予防ではない。むしろ歯科診療所で高リスク者を発見し、高リスクアプローチを行うことが効率的である。

三次予防に踏み込んでいくことが重要になるであろう。

3) 「リスク診断」と「リスク予測」

ここで注意が必要な概念は「診断」である。「診断」は医師・歯科医師だけが行い得る医療行為である。したがって、リスク予測の際に「リスク診断」という言葉を安易に用いるべきではない。歯科における「診断」は基本的には「歯科医師の視診、触診を主体とする診療行為」であり、歯科医師法上、歯科医師以外の者がこれを行うことはできない。このためリスク予測を「診断」と呼ぶことによって、歯科衛生士の活動を制約してしまう可能性がある。リスク予測は診断ではない。予測ははずれても問題がないが、診断を間違えると誤診となるからである。

「診断」という言葉を用いる場合には、「精度の低い唾液検査を診査に導入してもよいのか」という問題も生じる。唾液検査は、診断の補助のために使う場合とリスク予測の補助のために使う場合とに分けて考えるべきで、この両者では責任の重さが違うこととなる。歯科衛生士が可能なかぎり自由にリスク予測を行い、リスク低減のために活動できる領域を広げていくためにも、「診断」という

用語は注意して使う必要があるであろう。

さらにいえば、歯科の分野に「診察」という言葉を導入すべきであろう。歯科医院を訪れた患者すべてが、歯科の患者であるとは限らない。とくに今後の高齢社会では「診察」をはさむことが重要である。例えば本来、脳外科や精神科を受診すべき患者が歯科を受診する場合があります。これを最初から歯科の患者と見なしてはならない。まず診察室で本当に歯科の患者かどうかを診察するべきであり、その後に診断を下すというステップが必要になってくる。その意味では今後、患者の要求がより高度になり、一方で高齢化が進むと、これまでの救急医療的な歯科診療室のシステムが機能しなくなり、日本ヘルスケア歯科研究会が目標とするような管理型の歯科医院が増えてくると思われる。

4) 「集団アプローチ」と「高リスクアプローチ」

公衆衛生学的方法には、まず「集団アプローチ」と「高リスクアプローチ」がある(図1)。両者を簡単に区切れば、行政が主体となっていくのが一次予防の集団アプローチであり、臨床開業医が行うもの

一次予防，集団アプローチが未だに重要な地域

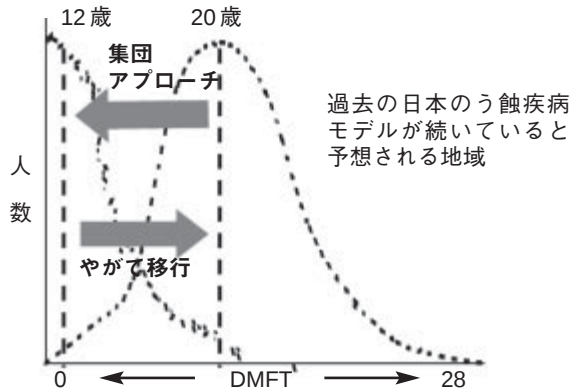


図3 過去のう蝕疾病モデルが続いており，12歳ではポアソン分布している集団も，20歳時には正規分布に変わるのではないかと考える考え方もある。

歯科医院における二次予防，高リスクアプローチが重視される地域

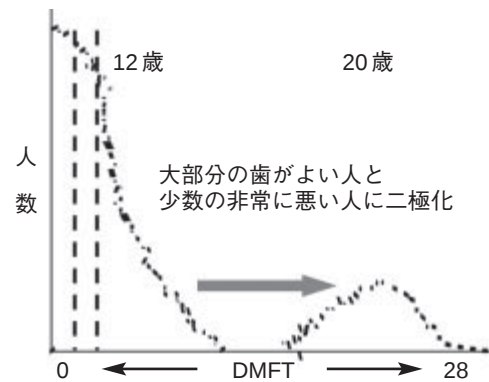


図4 「大部分の歯のよい人」と「少数の非常に歯の悪い人」に二極化すると予測できる。

が二次予防，すなわち高リスクアプローチである。

これまでのようにう蝕の有病者が正規分布している場合(図1)には，集団アプローチが非常に有効であったし，「歯科医院で少数の患者を診るのは効率が悪い」という指摘には合理性があった。しかしその一方で，う蝕が正規分布しなくなった大都市で，これまでどおりに一次予防，すなわち集団アプローチに全力を投入するのは無駄が多い。

図2はう蝕の有病者がポアソン分布する例で，大部分の人は健全で，一部の人に数多くのう蝕がある状態である。このような地域では，一次予防は効率的ではない。むしろ歯科診療所で高リスク者を発見し，かつ高リスクアプローチを行うことが効率的である。ただし，これには反論もある。例えば「12歳ではポアソン分布している集団も，集団アプローチによって20歳時には正規分布に変わるのではないかと考える考え方である(図3)。この考え方では，集団アプローチをやめると，う蝕が一気に増える可能性があることになる。たしかに疾病には波があり，その疾病が現在は減っているように見えても，やがて増加する時期がある。したがって，集団アプローチは現在もなお，決して無駄であるわけではない。

しかし，あくまで予測ながら，「ポアソン分布のグループはそのままポアソン分布で移行し，ごく一部の人が20歳になって多発性のう蝕を起こしていく」という予測が可能である。すなわち常識的には，図4のように「大部分の歯のよい人」と「少数の非常に歯の悪い人」に二極化すると予測できるのである。

このような状態でわれわれが今なすべきことは，20歳でう蝕になる人を12歳の段階で予測する能力，すなわち「リスク予測」の能力を歯科衛生士にもたせることである。そしてまた，高リスクグループが多発性のう蝕を起こすのを未然に防ぐことが，地域の歯科医療に求められていると思われる。結論としては，集団アプローチと高リスクアプローチを両輪として動かすことが大切である(図5)。集団アプローチは行政の研究者や保健所の勤務歯科医師・歯科衛生士が担当し，高リスクアプローチの検査や技術について歯科診療所の歯科医師や歯科衛生士が技術の向上を図ることが大切になる。

5) 45年間の誤った二次予防の歴史

う蝕の二次予防は，実は昭和33年の学校保健法(表2)で導入されたが，われわれは発見するものを間違えていたといえる。探針によってう窩を見つけるのではなく，口腔内全体の

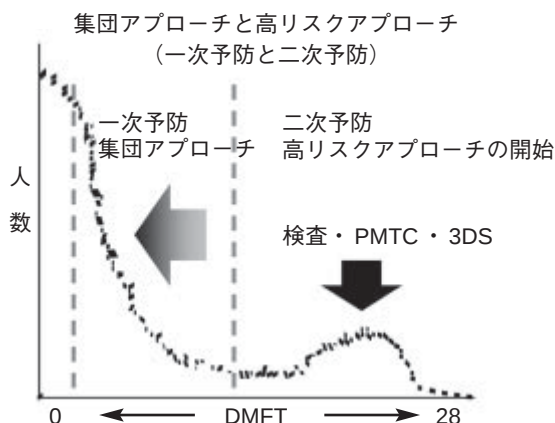


図5 集団アプローチと高リスクアプローチの特徴を生かし、車の両輪として動かすことが大切である。

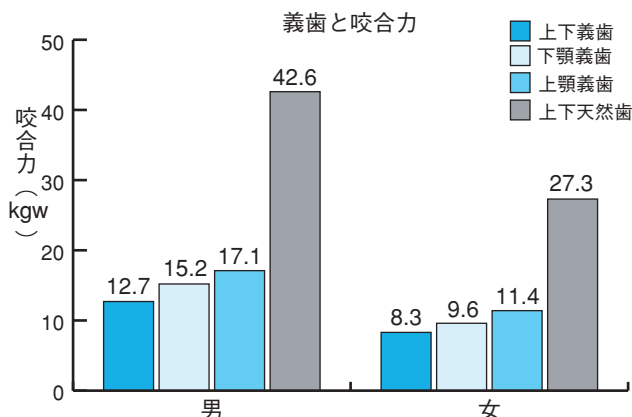


図6 70歳の人の咬合力。義歯では咬合力は十分には回復できていない。(河野正司教授の報告¹⁾による)

表2 保健医療関係法令の45年

学校保健法	(昭和33年)
老人保健法	(昭和57年)
介護保険法	(平成9年)
言語聴覚士法	(平成9年)
感染症新法	(平成10年)
健康増進法	(平成15年)

リスクを見つけるべきであった。そしてう蝕の二次予防においては、そのリスクを下げる努力をしなければならなかった。一部の地域(例えば山形県)では学校歯科医の努力によってリスクを見だしコントロールする二次予防の努力が行われたものの、大部分の地域では相変わらず疾病発見、すなわち“case finding”と修復を行ってきたのが現状である。

しかし、平成15年の健康増進法によって、この状況を変える法的裏付けができた。各地域、すなわち市町村レベルあるいは学校などの単位で「歯の健康」のための行事に取り組まなければならなくなったのである。これに取り組まない市町村長、あるいは事業主は法律違反になる。私たちは45年間の不十分な二次予防の反省をも踏まえながら、地域における二次予防の変革に取り組む必要があるといえるであろう。

6) 地域住民のために歯を残す専門的ケアが必要である

筆者はときどき、「本当に歯を残す必要があるのか」と尋ねられることがある。「せいぜい12歳のう蝕を減らせればよいのであって、80歳まで歯の面倒を見る必要はない」という乱暴な意見もある。

これまでにたびたび取り上げた「12歳」という年齢であるが、この

年齢は各国とも通学年齢であり、世界的にデータがとりやすいという意味をもっている。日本もWHOの勧告に従って12歳でのう蝕の比較を行っているが、「12歳」という年齢区分は「この年齢までう蝕を予防すれば、後は放置してもよい」ことを意味しているわけではない。過去の検診データから見ても、う蝕の放置は明らかによくない。例えば、著者らは岩手・福岡・新潟・愛知の4県で大正6年生まれの人たちの健康調査を行った。岩手県に典型的に見られたように、歯科医の少なかった県でも、当時の新聞記事によれば「岩手師範学校の附属小学校にしか虫歯はなく、郡部には虫歯はゼロ」という状態だった。しかし調査の結果、その大正6年生まれの人たちは、80歳の現在、ほとんど歯を失っていた。この年齢の人たちは、30歳当時に終戦を迎えている。子供時代に虫歯ゼロであっても、歯科医師が介入しなければ50代、あるいは60代で無歯顎になっているのである。したがって「何もしなければ歯は残らない」ことが推測される。

また筆者らは70歳のグループでの調査を行った。上下とも天然歯であれば男女とも咬合力は30kg程度であるが、上下どちらか片方が義歯となると咬合力が半分以下に低下していた(図6)。義歯では咬合力は十分に

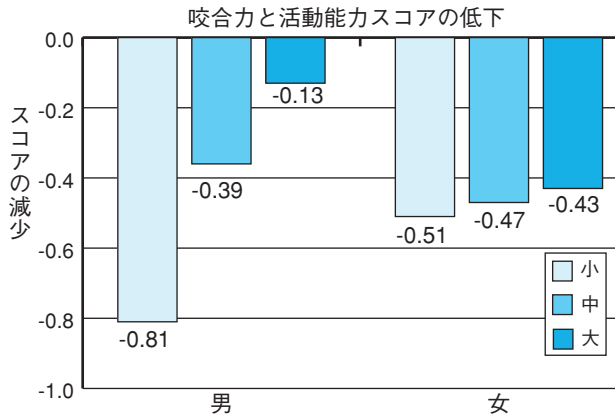


図7 70歳の咬合力別に見た3年後のADLの低下の違い。70歳でADL指数が満点の人々を抽出し、咬合力別に大・中・小の3群に分けた。3年後の比較では、咬合力が大の群は活動能力の低下が非常に少なかったが、咬合力が小の群はとくに男性でADL指数が大きく低下していた。(河野正司教授の報告¹⁾による)



図8 縄文時代の歯。縄文時代の人の歯には、通常う蝕は認められない。

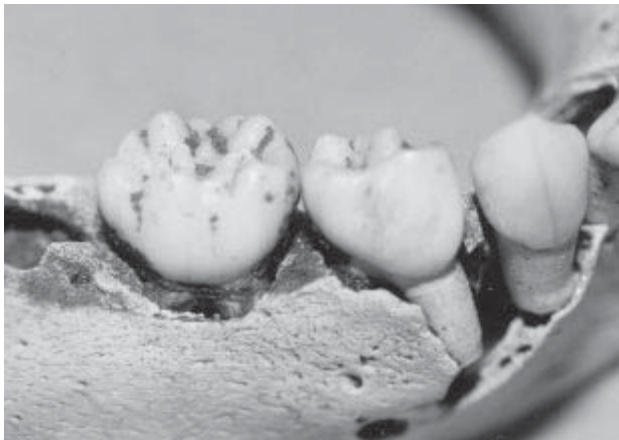


図9 縄文時代の乳歯。縄文時代の人の乳歯にもう蝕はない。



図10 縄文時代のう蝕(根面う蝕)。縄文時代では、う蝕は成人の病気であった。歯周病によって露出した根面にう蝕を認める。

は回復できないのである。

さらにいえば、義歯でも、男性の場合には顎の力が強いのでまだかなりの咬合力があるが、女性の場合には「らっきょう」すら噛めなくなることが多い。生野菜が食べられなくなるのである。その結果、女性は慢性的なビタミン不足になってしまう。食べ物を軟らかくするために煮込みすぎて、ビタミンCやビタミンEが熱で破壊される結果であると推測できる。この2種のビタミンの不足はアルツハイマー型痴呆のリスク因子である。歯が悪い人にアルツハイマー型痴呆が多いという疫学データはあったが、この調査でその理由の一端が栄養学的に明らかになった

と考えている。

図7は咬合力と日常生活動作(ADL)スコアの比較を行ったもので、70歳でADL指数が満点の人々を抽出し、咬合力別に大・中・小の3群に分けた。3年後の比較では、咬合力が大の群は活動能力の低下が非常に少なかったが、咬合力が小の群はとくに男性でADL指数が大きく低下していた。「歯が悪くなれば入れ歯にすればよい」という考え方は、決して地域住民のためにならないのである。

2. う蝕の歴史

1) う蝕はもともと稀な疾患であった
う蝕の歴史を考えると、う蝕はも

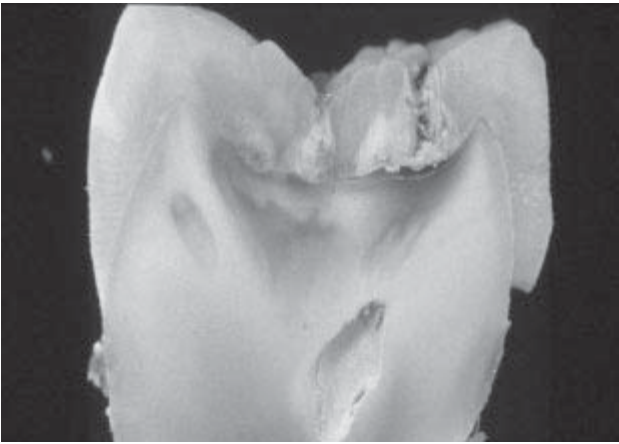


図11 永久歯の裂溝部から生じたエナメル質の破壊を伴うう蝕(豊島義博先生の好意による)。



図12 乳歯のエナメル質の破壊を伴うう蝕(豊島義博先生の好意による)。

とともに稀な疾患であったことがわかる。縄文時代の人の歯はきれいな形をしており(図8)とくに乳歯にはう蝕がなかった(図9)。う蝕は、縄文時代には小児の病気ではなく、成人の病気であった。う蝕は歯周病によって露出した根面に生じた(図10)。砂糖とミュータンスレンサ球菌によってエナメル質を破壊し、急速に進行するう蝕は見つけられない。エナメル質を破壊するほどの細菌は、当時は少なかったのではないかと考えられる。縄文時代の人骨には、小窩裂溝う蝕は見つけることはできない。仮に小窩裂溝からう蝕が進んだとしても咬耗のスピードが上回ったので、咬耗歯は見られるが裂溝う蝕は見いだすことができないのであろう。しかし、歯周病で根面が露出すると、様々な菌の混合感染でう蝕が生じることになる。このように、エナメル質の破壊を伴うう蝕(図11, 12)はもとも稀な疾患で、かなり特殊な条件がそろわなければ起こらない。この点が、われわれがう蝕を「感染症」として理解しなければならないと考える理由でもある。

一方、う蝕を「生活習慣病」としてとらえるのは、根面が露出した場合である(図13)。これを感染症と見なすことには無理があり、年齢的にもデータの的にも生活習慣病ととらえる必要があろう。すなわち、基本的にエナメル質の破壊は疾患であり、

「原因菌がいて原因物質があり、特殊な条件でエナメル質が破壊される」と理解すべきである。同じ「う蝕」という言葉で表現すると、高齢者を対象とする歯科医と小児を対象とする歯科医で、意見がかみ合わないことが生じるだろう。

約7万年前のネアンデルタール人の歯は、259本現存しているが、その歯数はゼロである。ネアンデルタール人は狩猟人類であるが、農耕を始めてでんぷんを摂取しなければ、歯にはならないということが出来る(表3)。

中石器時代を経て新石器時代に入ると、う蝕率が3.1%程度になる。これは現代の砂糖とミュータンスレンサ球菌によるう蝕率よりかなり低い。歯周病で根面が露出した場合には、昔からう蝕は珍しくなかったのである。疾病予防におけるわれわれの到達目標も、う蝕率をこの3.1%程度に低下させることになろうかと思う。

日本ではどうかといえ、縄文～鎌倉時代までは成人の場合、う蝕率は10%以下であった。明治維新頃まで10～20%の状態が続き、その後、う蝕率が急上昇して50%に迫ろうという勢いである(図14)。高齢者が増えているので、う蝕率の上昇はある程度当然といえるが、このデータからも「う蝕が減った」とはとてもい

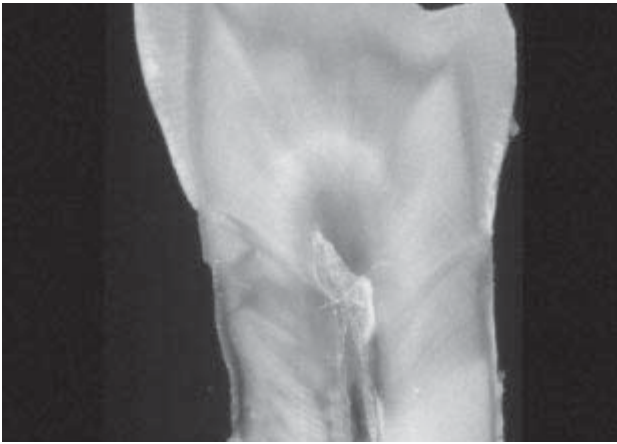


図13 露出根面に生じたう蝕は、「生活習慣病」と、とらえるべきであろう。

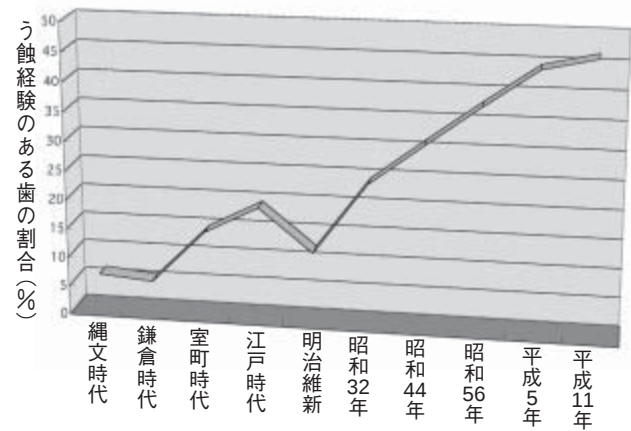


図14 調査歯数に対するう蝕経験歯の割合(須賀³⁾および歯科疾患実態調査報告)。縄文～鎌倉時代までは、う蝕率(成人)は10%以下であった。明治維新頃まで10～20%の状態が続く、その後急上昇して50%に迫ろうという勢いである。う蝕は沈静化したとはいえない。

表3 古代人のう蝕 (Brothwell²⁾, 1963)

年 代	人類の呼称	調査歯数(本)	う歯数(本)	う歯率(%)
約7万年前	ネアンデルタール人	259	0	0
約3万年前	旧石器時代人	523	5	1
約1万年前	中石器時代人	1,148	88	7.7
約3000年前	新石器時代人			
	フランス	11,717	397	3.2
	ドイツ	1,589	27	1.8
	スウェーデン	6,402	91	1.4
	デンマーク	3,612	56	1.6
	イギリス	1,151	36	3.1
	エジプト	1,742	40	2.3
	ギリシャ	1,401	116	8.3
1750年前	クレタ島	1,498	135	9
1750年前	中国	884	38	4.3
合 計				3.1

えない。減少しているのはあくまで12歳の小児のう蝕であり、世代全体をとらえればう蝕経験歯数は増えている。平成11年の数字は厚生省の歯科疾患実態調査の最新データであるが、そのデータでも「う蝕率はまだ上昇中」というのが実情である。本来、う蝕が成人の病気であることを考えれば、これは当然である。二次予防のシステムをいかに樹立するかを考えなければ、う蝕の増加を止めることはできない。

2) 食物中のフッ素不足がう蝕を加速させた

農耕を始めると土壌中のフッ素濃

度は次第に下がる。一般的に地中のフッ素濃度は280ppmといわれているが、水田土壌は130.8ppmで半分以下である(表4)。理由は簡単で、河川水を灌漑水として導入しているためである。このことのデータは少ないが、植物にフッ素は必要でないので、フッ素濃度が低下するほど植物の生育はよくなる。その結果、白米のフッ素濃度は、灌漑水を使わない大麦よりもかなり低くなってしまふ。

農学者は、収量を上げるために土壌のフッ素濃度を下げることを考える。しかし、これを食べる人間の側ではフッ素が不足し、う蝕のリスクが高まる。歯科医はそのことを提言

表4 食物中のフッ素濃度の低下⁴⁾

地中：280ppm
海水・河川水のフッ素含量は1.3, 0.1ppm以下
水田土壌：130.8ppm (27.3～349.1ppm 三重大学山内の報告)
植物中のフッ素
精白大麦：0.78ppm
精白米：0.19～0.37ppm
海藻：5～6ppm

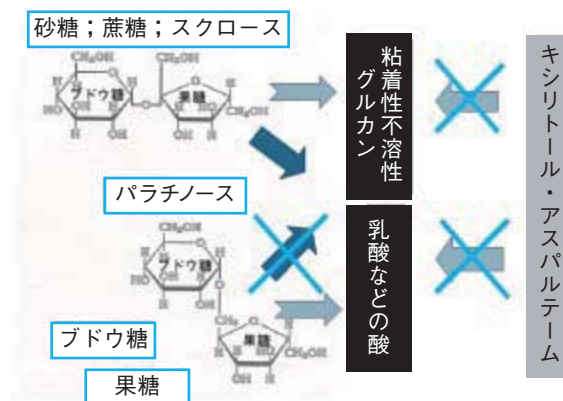
表5 イギリスの砂糖消費量の増加

1700年	4ポンド	(1.8kg)
1720年	8ポンド	(3.6kg)
1780年	12ポンド	(5.4kg)
1800年	18ポンド	(8.2kg)

国民1人あたりの消費量＝
(砂糖生産量＋砂糖輸入量－砂糖輸出量)／人口

Mintz, SW⁵⁾

図15 砂糖はブドウ糖と果糖が結合した二糖類であり、この両者が高エネルギー結合しているために細菌は加水分解によって粘着性・不溶性のグルカンをつくることができる。



しなければならない。

3) 砂糖精製の技術がう蝕を重症化させた

次にいえるのは「砂糖精製の技術がう蝕を重症化させた」ことである。イギリスには1700年以降の砂糖消費量の増加の記録があり(表5)，またう蝕との相関についても、わが国よりもはるかに以前からデータがある。

「砂糖がなぜ虫歯に悪いのか」を患者に説明するのは、かなり難しい。砂糖の構造式を理解しなければ、真の理解は得られない。砂糖はブドウ糖と果糖が結合した二糖類であるが(図15)，この両者が高エネルギー結合していることがポイントである。細菌は加水分解によってこの高エネルギー結合からエネルギーを得て、そのエネルギーによって粘着性・不溶性のグルカンをつくり、いわゆる「バイオフィルム」を形成する。細菌がエネルギーを得ることができなければ、酵素反応は起こらず、グルカンは生じない。例えば、初めからブドウ糖と果糖に分かれた液糖では粘

着性・不溶性グルカンはできない。蜂蜜は花の蜜を蜂が集めたものであるが、蜂の唾液中の酵素によってブドウ糖と果糖に分解されている。そのため、蜂蜜からは粘着性・不溶性グルカンは生じない。患者さんに食事内容を指導する際には食品の成分表示をきちんと読んでもらうことが大切である。そこに含まれるのが砂糖か液糖か、あるいはキシリトールかアスパルテムかを知るように指導していただきたい。

ちなみにパラチノースは砂糖と同じ二糖類であるが、構造が異なるため加水分解されないという特徴もっている。キシリトールやアスパルテムではグルカンも産生しないし、酸もつukらない。ただし、虫歯菌が分解できない物質は腸内細菌も分解できないので、例えばキシリトールが腸内に高濃度に蓄積すると下痢を起こすことがある。高齢者と小児の下痢、とくに小児の下痢は非常に危険なので、キシリトールの過剰摂取には注意が必要である。

ペリクルの形成

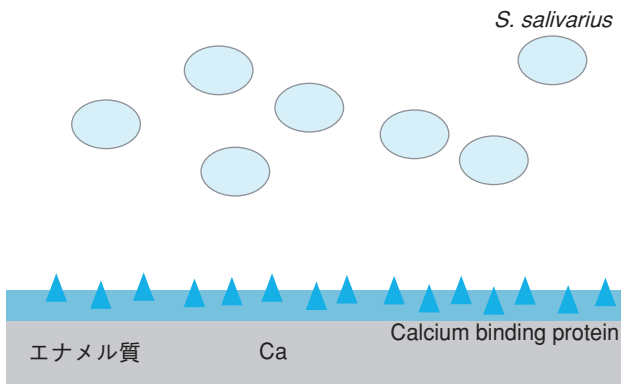


図 16a エナメル質の表面には、まずペリクルが形成される。ペリクルのもとになるのは唾液中の calcium binding protein で、エナメル質のカルシウムに親和性をもっている。

歯磨き後のプラーク

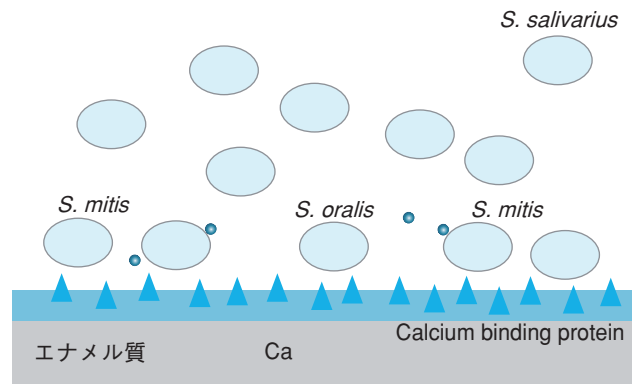


図 16b calcium binding protein がエナメル質上に並ぶと、それに親和性をもつ細菌、*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* などが選択的に付着する。これらの菌は、early colonizer (早期定着菌群) と呼ばれる。これがわれわれが守り育てなければならない常在菌である。*S. mitis* は口腔内細菌全量の 9 割を占める。

歯磨き不良者のプラーク

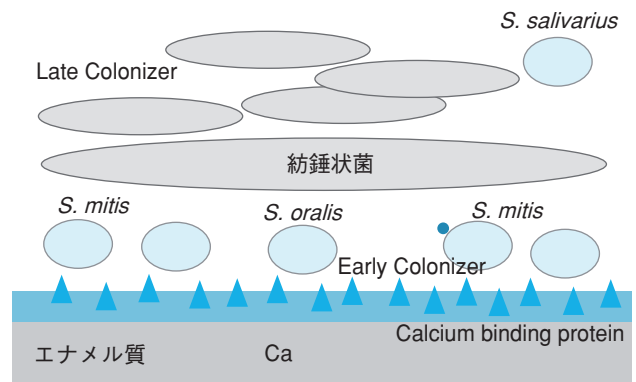


図 16c 紡錘状菌を介して様々な late colonizer が集まる。プラークコントロールの基本は early colonizer を守り育て、歯周病菌を中心とする late colonizer を除去することである。

4) バイオフィルムの形成

ここで、バイオフィルムはどのように形成されるのかを見ておきたい。

図 16a のように、エナメル質の表面には、まずペリクルが形成される。ペリクルのもとになるのは唾液中の calcium binding protein であり、この物質はエナメル質のカルシウムに親和性をもっている。これがエナメル質上に並ぶと、それに親和性をもつ細菌、すなわち *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* などの菌が選択的に付着してくる(図 16b)。これらの菌は、early colonizer (早期定着菌群) と呼ばれる。これが常在菌、すなわちわれわれが守り育てなければならない細菌群で、大腸におけるビフィ

ズス菌に相当する。とくに *S. mitis* は口腔内細菌を培養すると、口腔内細菌全量の 9 割を占める。健康な口腔細菌叢を育成するためには、乳児のときに母親から子供に *S. mitis* をきちんと伝えることが大切である。

「除菌」の話をするとき、しばしば「無菌」が健康な状態であるように患者さんが間違えて理解することがある。「無菌状態は実は非常に危険な状態である」との理解が必要であり、あくまで常在菌が口腔内に存在することが大切である。ちなみに、唾液中にいる *S. salivarius* も口腔を守る細菌の一つであると思われる。以上の三つを口腔内の善玉菌として覚えておくべきであろう。

起床直後のプラーク

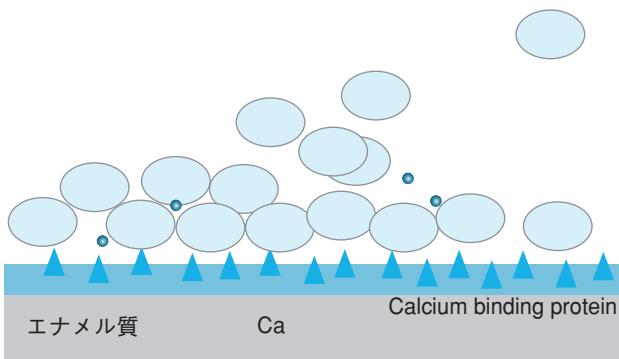


図17a early colonizerは、起床して歯磨きをした直後から増殖する。細菌の増殖を放置すると次第にlate colonizerが出現し、口腔内の環境が悪化する。

プラークコントロール

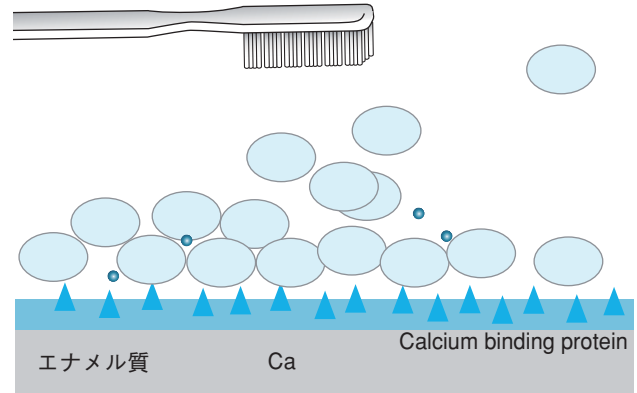


図17b ブラッシングを繰り返せば、歯面と唾液が常に接触する状態を維持できる。唾液は「液体のエナメル質」で、この状態を維持すれば、決してう蝕が進行することはない。

これら善玉菌を殺さずに歯周病菌やミュータンスレンサ球菌を殺すには、どうすればよいのであろうか。乳幼児が風邪を引いたときなどに抗生物質を投与すると、バイオフィルムを形成していない善玉菌が真っ先に死滅する。菌が死滅すると最後にはカビが生えるので、口腔内の状態は悪化してしまう。常在菌叢の維持という観点からは、強力な抗菌剤を口腔内全体に使うのはよくないし、体全体に使うのもよくない。プラークの物理的な除去が第一選択になるのは、以上のような理由によるものである。

プラークコントロールの基本はearly colonizerを守り育て、歯周病菌を中心とするlate colonizerを除去することである。このとき、紡錘状菌がかなり大きな役割を果たしていると考えられる(図16c)。すなわち紡錘状菌を介して様々なlate colonizerが集まる構造である。

early colonizerは、起床して歯磨きをした直後から増殖していく(図17a)。細菌の増殖を放置すると次第にlate colonizerが出現し、口腔内の環境が悪化する。したがって、歯周治療学においてプラークコントロールの重要性が指摘されてきた。歯磨きを繰り返せば歯面はきれいになり、歯面と唾液が常に接触する状態にな

る。唾液はカルシウムとリン酸の過飽和溶液で「液体のエナメル質」といわれている。このため唾液と歯面が常に接触している状態を維持すれば、決してう蝕が進行することはない。

バイオフィルムは、唾液とエナメル質のこのような接触を阻むことによって、う蝕を引き起こす(図17c)。ミュータンスレンサ球菌によってバイオフィルムが形成され、その中に有機酸(図17c中の黒丸)が生じる。バイオフィルムの存在によって有機酸は唾液中に拡散せずに蓄積され、また歯ブラシもミュータンスレンサ球菌が産生する多糖体に阻まれて、バイオフィルム内の菌を十分に除去することができない。

図18はバイオフィルムの構造をさらに詳しく示したものである。バイオフィルムは多糖体が存在する密な部分と細菌の凝集塊である粗な部分、すなわちプラークの部分に分かれる。このうち粗な部分は歯ブラシで除去できる。バイオフィルムが形成された場合の歯ブラシなどによるプラークコントロールでは、バイオフィルム周囲の軟らかな細菌の凝集塊を除去している。染出し液で一時的に染まった部分を除去することは、プラークの粗な部分を除去する作業にあたる。歯科衛生士は、プラークを染

バイオフィルムと歯磨き

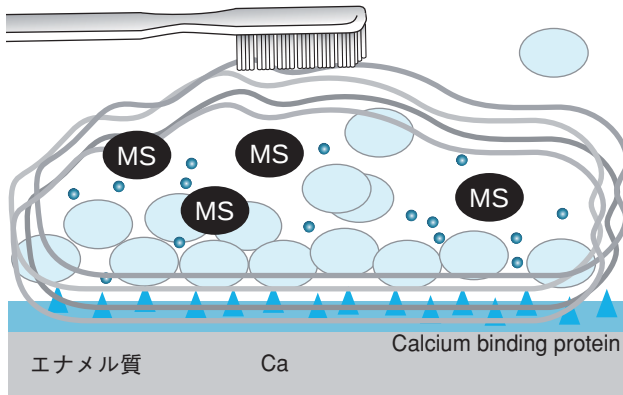


図17c バイオフィルムは、唾液とエナメル質の接触を阻むことによって、う蝕を引き起こす。ミュータンスレンサ球菌によってバイオフィルムが形成され、その中に有機酸(図17c中の黒丸)が生じる。バイオフィルムの存在によって有機酸は唾液中に拡散せずに蓄積される。

プラーク(バイオフィルム)の構造

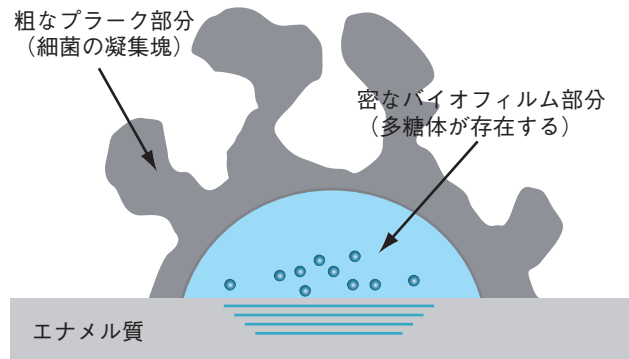


図18 バイオフィルムは多糖体が存在する密な部分と細菌の凝集塊である粗な部分に分かれる。

出して歯ブラシで除去することにより、密なバイオフィルムが残っているにもかかわらず、プラークが除去されたと判断してしまうことが多い。

密なバイオフィルム内の多糖体はブドウ糖のポリマーであるので、睡眠中も細菌はブドウ糖を代謝しながら酸を産生し続ける。結果的にエナメル質が破壊され、う窩が形成される。

歯科衛生士の仕事の一つは、患者自身には除去できない密なバイオフィルム部分を除去することである。たんに染出液で染まる部分、すなわち細菌の凝集塊を除去して満足してはならない。それでは、肝心な部分を残しているのである。歯周病専門医も、プラーク周囲の細菌の凝集塊が歯肉に刺激を与えるので、プラークを除去することに関心を注いできた。

しかし、う蝕に焦点をあてて考えると、周囲のプラークを除去することには何の意味もない。エナメル質と接触するバイオフィルムを除去しないかぎり、う蝕は予防できない。この結果、予防歯科に熱心な歯科医師の多くは、経験的に「歯磨きは無効だ」という結論に達するのである。また、密な部分のバイオフィルムは歯磨きでは除去できないので、「フッ

素を染み込ませるほうがよい」と考えるようになる。

二つの考え方はそれぞれ間違っているとはいえないが、根本原因を見ているとはいえない。根本原因はバイオフィルムにある。したがって、現在では「PMTcでバイオフィルムを除去する」という考えが主流になっている。

極端に言えば、エナメルう蝕を起こすバイオフィルムは多糖体部分が分厚くなったもので、ミュータンスレンサ球菌がその主役をなし、直下のエナメル質を攻撃している。これに対して、歯周病を起こすバイオフィルムはプラーク部分、すなわち細菌の凝集塊である(図19)。その中にlate colonizerのLPS(リポポリサッカライド)すなわち内毒素があり、これが歯肉を刺激すると、様々なサイトカインが産生されて破骨細胞が活性化することが明らかになっている。そこで、歯周病治療では「LPSを多量に含むプラーク部分をバス法で除去する」ことが推奨される。

このような理解がなければ、歯科医院ごとに歯磨きの理解が異なり患者さんに与える情報が混乱することになる。つまり、患者さんは「歯磨きが大事だ」といわれたり、「フッ素を使いなさい」といわれたりして、とまどってしまう。これを解消するには、図20に示す集団アプローチの

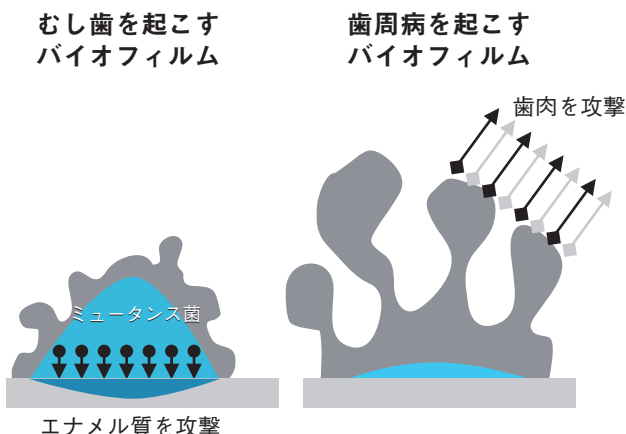


図19 エナメルう蝕を起こすバイオフィルムは多糖体部分が分厚くなったもので、ミュータンスレンサ球菌がその主役をなし、直下のエナメル質を攻撃する。歯周病を起こすバイオフィルムはブラック部分、すなわち細菌の凝集塊である。

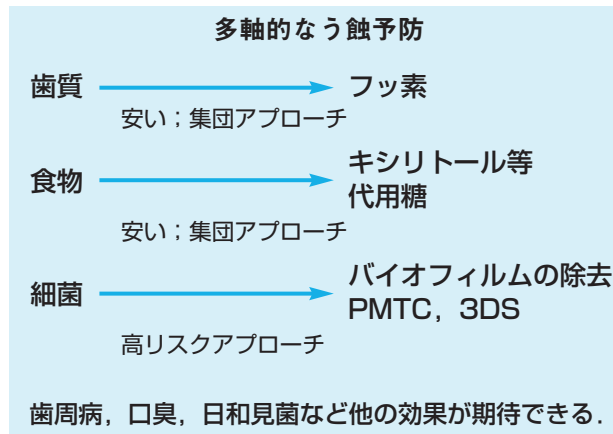


図20 集団アプローチの手法と高リスクアプローチの手法を整理して説明する必要がある。

ミュータンスレンサ球菌の伝播・定着・感染

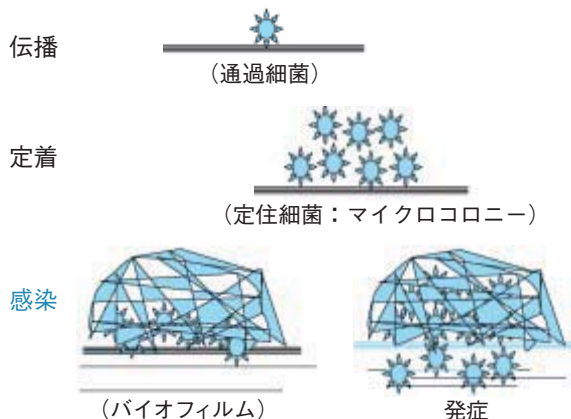


図21 う蝕の場合には、ミュータンスレンサ球菌がまず母親から子供に伝播する。伝播した大部分の細菌は通過細菌として胃で殺菌される。ごく一部の細菌は口腔内に残り、歯の表面にマイクロコロニーを形成する。ただし、この段階では生体には何ら影響を及ぼさない。ミュータンスレンサ球菌がバイオフィルムを形成すると、確実にエナメル質の脱灰が起こる。よってバイオフィルム形成をもって「感染」と定義すべきである。

手法と高リスクアプローチの手法を整理して説明する必要がある。

3. ミュータンスレンサ球菌の伝播・感染

1) バイオフィルム形成と「感染」

「う蝕は感染症である」ことには未だに異論がある。これは感染の一般的な定義にこだわる歯科医師や研究者がいるためである。

感染症には様々なものがあり、それぞれの疾患について感染を定義づけしなければならない。一般の内科医や外科医の考えでは、感染症とは「創傷感染」であり、傷口が化膿するのが感染症である。そして、「炎症の4徴(発赤・腫脹・疼痛・発熱)」の存在が創傷感染の定義の基本となる。

これは常識であるが、ただ創傷感染だけが感染症ではない。「炎症の4徴」を重視すれば、HIV感染も感染症ではないことになる。う蝕でも炎症が起こるのは歯髄炎に波及してから後のことであるが、このことから「C3からが感染症」とする歯科医もいる。しかし、これは創傷感染をう蝕に単純に当てはめただけであり、歯科には歯科独自の感染症の定義が必要である。すなわち、う蝕にはう蝕の、歯周病には歯周病の感染症の定義がなければならない。

う蝕の場合には図21のように、ミュータンスレンサ球菌がまず母親から子供に伝播する。伝播した細菌には通過細菌と定住細菌があり、大部分の細菌は通過細菌として食道から胃に送られ、殺菌される。しかし、

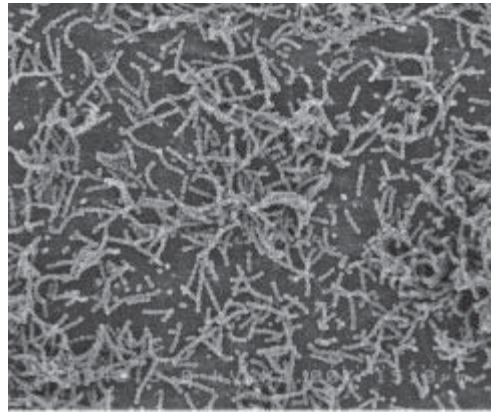
ごく一部の細菌は定住細菌として口腔内に残り、歯の表面にマイクロコロニーを形成する。ただし、定着という段階ではコロニーをつくるだけで、生体には何ら影響を及ぼさない。

「ミュータンスレンサ球菌のバイオフィルム形成は定着であって感染ではない」という意見があるが、ミュータンスレンサ球菌がバイオフィルムを形成すると、ほぼ確実にエナメル質の脱灰が起こり、硬度が低下していく。つまり、う蝕は生じていないが、エナメル質に明らかな生体変化が現れている。最近、レーザー技術の進歩によって、このような変化を明らかにすることができるようになった。

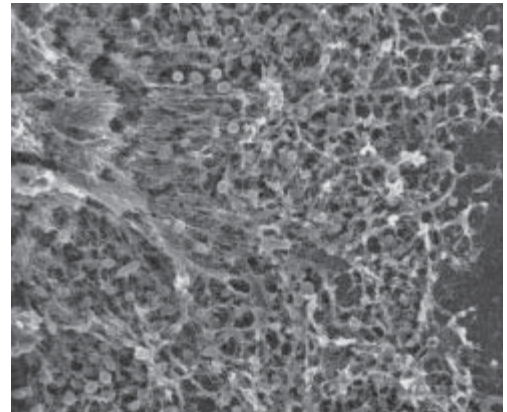
以上のようなことから、バイオフィルム形成の時点を「感染」と定義

Microcolony and Biofilm formations on enamel surfaces

図22 左は善玉菌 *S. mitis* がエナメル質表面でマイクロコロニーを形成している。これは定着 (colonization) であって感染ではない。右写真のように *S. mutans* がバイオフィルムを形成した場合には感染と見なさなければならない (国立保健医療科学院マティン博士提供)。



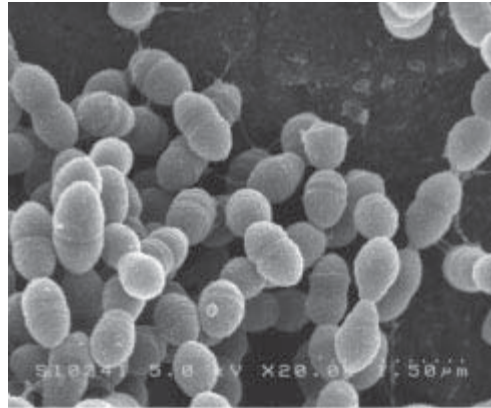
Surface of Enamel (microcolony)
S. mitis



Surface of Enamel (biofilm)
S. mutans

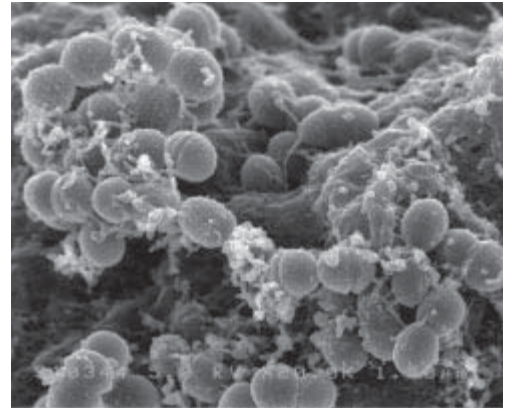
定着 Colonization

図23 「定着」(左写真)では菌と菌の間にすき間があり唾液が通過できる。菌が産生した乳酸は唾液中に拡散される。ミュータンスレンサ球菌が砂糖を介してバイオフィルムをつくると右写真のようになり「感染」と呼ぶべきである。直下のエナメル質は明らかに正常ではなくなってくる (国立保健医療科学院マティン博士提供)。(SEM, ×20,000)



Enamel 硬度 変化なし

感染 Infection



Enamel 硬度 低下

すべきである。つまり、「細菌の定着によって何らかの生体反応を起こしたときを『感染』と定義する」というのが、細菌学における「感染」の定義であり、そういう意味ではバイオフィルム形成は感染であり、患者本人には除去できない「持続感染」が生じたことになる。さらに感染がエナメル質に及んだとき(う窩の形成)に「発症」したことになる。

2) 人工口腔装置におけるバイオフィルムの形成とエナメル質の変化

これがミュータンスレンサ球菌の「伝播・定着・感染」の定義であり、われわれの専門分野ではこの概念で議論をしている。この過程を電子顕微鏡写真 (SEM) で見てみよう。図22の左は善玉菌 *S. mitis* がエナメル質表

面でマイクロコロニーを形成したものである。これは定着 (colonization) であって、感染ではない。しかし、同図の右のように *S. mutans* がバイオフィルムを形成した場合には感染と見なさなければならない。このバイオフィルム直下のエナメル質は唾液との接触を絶たれ、生体変化を受ける。一方、定着の状態であれば、常時唾液が接触しているので、エナメル質は破壊されない。

図23は2万倍の拡大写真である。「定着」(図23左)では菌と菌の間にすき間があり、唾液が通過できる。また、菌がつくった乳酸は唾液中に拡散される。これは非常に健全な状態であり、歯ブラシで簡単にコロニーを除去できる。しかし、ミュータンスレンサ球菌が砂糖を介してバイオ

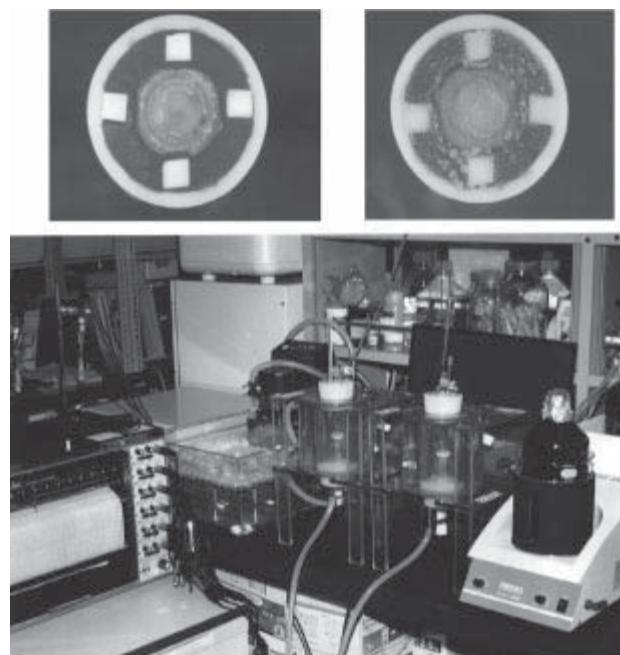


図24 人工口腔装置によるバイオフィルム・アッセイによって、バイオフィルムの形成と生体変化を確かめた。赤い部分(円の中央)の周囲はエナメル質の試験片。右上写真では表面にバイオフィルムができている。周囲のエナメル質の硬度は確実に低下していく(国立保健医療科学院今井奨室長提供)。

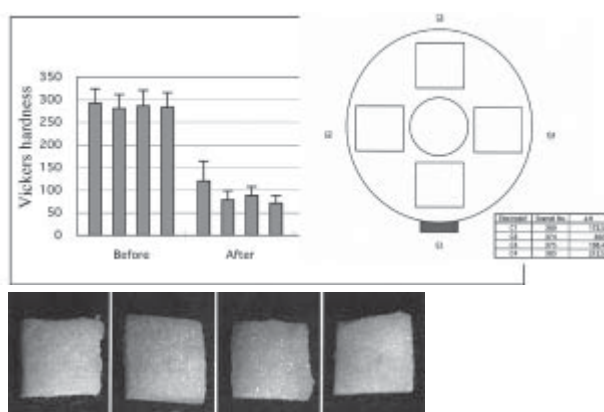


図25 バイオフィルムが形成されたエナメル質試験片は、う窩は形成していないが、ヴィッカース硬さが3分の1に低下している(国立保健医療科学院今井奨室長提供)。

フィルムをつくと右図のようになり「感染」と呼ぶべきである。その下のエナメル質は明らかに正常ではなくなってくる。

われわれが開発した人工口腔装置(図24)によるバイオフィルム・アッセイによって、バイオフィルムの形成と生体変化を確かめた。赤い部分(円の中央)はユーティリティ・ワックスで、その周囲はエナメル質の試験片である。図24右上では、エナメル質の試験片表面にミュータンスレンサ球菌がバイオフィルムをつくっている。すると周囲のエナメル質の

硬度は当然、低下していく(図25)。

S. sobrinus は合成酵素と分解酵素の両者をもっており、人間が食物を摂取しない時間帯にもブドウ糖を分解して内部に乳酸を蓄積する。すなわち、睡眠中にも酸をつくり続ける。このように、バイオフィルムを放置すると、たとえ間食しなくとも持続的に酸が産生されることになるので、バイオフィルムの除去が必要なのである。

除去が遅れるとどうなるであろうか。図25はヴィッカース硬さ(Vickers hardness)を示したもので、

砂糖とミュータンスレンサ球菌



図26 左側のマイクロコロニーまではブラッシングで除去可能である。そのためのTBIやPTCは一次予防に含まれ治療行為ではない。しかし、右のように、バイオフィルムが形成されてエナメル質の何らかの変化が生じている段階では、ブラッシングでは容易に除去できないので、バイオフィルムを専門的に除去する必要がある。これは治療行為である。

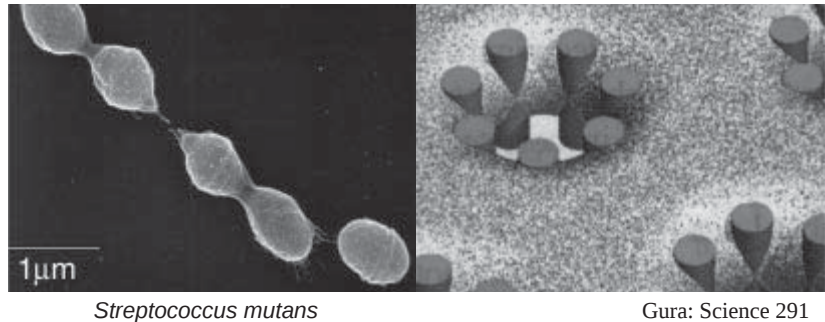
エナメル試片の硬度では硬さ300が基本である。しかし、バイオフィルムが形成されたエナメル質は、う窩は形成していないが、ヴィッカース硬さが3分の1に低下している。

3)「再石灰化治療」

バイオフィルムの除去はこれまで「予防」と考えられることが多かった。しかし、以上の点を考慮すれば、すでに予防ではなく「再石灰化治療」という位置づけが必要になる。バイオフィルムの直下には明らかに病変が起こっているものであり、歯科衛生

ディフェンシン (HBD-2) のポア形成：
抗菌ペプチド(赤)は、細胞膜に挿入され穴(ポア)をあけて
外来細菌を殺す(共生細菌は死なない)。

図27 唾液中には自然免疫物質ディフェンシンが存在する。ディフェンシンは細菌の表面に穴(ポア)を形成し殺菌するが、*S. mitis* はディフェンシンに感受性がなくディフェンシンと共存できる。



Streptococcus mutans

Gura: Science 291

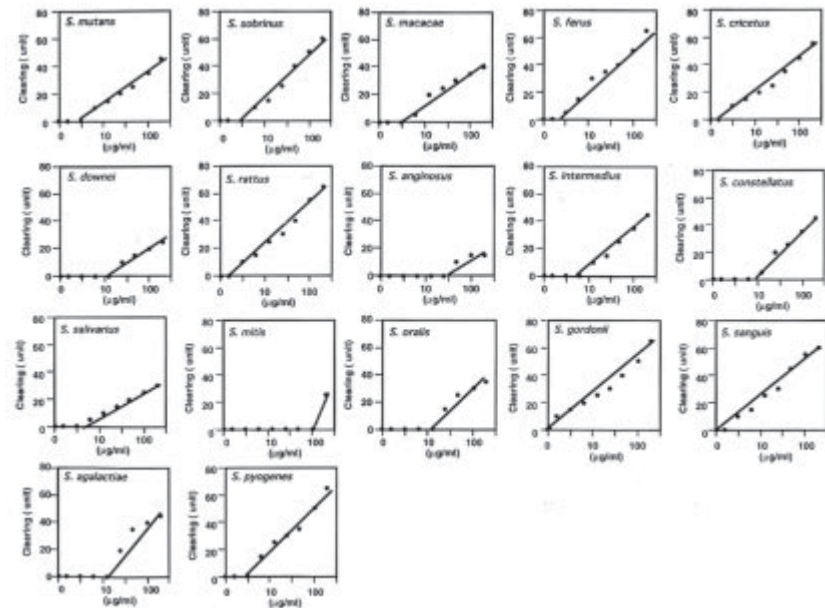


図28 様々なレンサ球菌に対するディフェンシンの作用(横軸がディフェンシンの濃度、縦軸が阻害率)。100 $\mu\text{g/ml}$ は常識的にはありえない高濃度だが、*S. mitis* は全く成育阻害を受けない(Nishimura et al. Curr. Microbiol. in press)。

士がバイオフィルムを PMTC で除去して再び唾液中に接触させ、ヴィッカーズ硬さを 300 に戻すことは、明らかな治療行為である。これが二次予防の概念であり、ここでは「回復」という用語を使うべきであろう。ヴィッカーズ硬さが 100 を下回ってう窩が形成されると、次には「修復」が必要になる。レジンによる「修復」と、唾液との接触によってヴィッカーズ硬さを元に戻す「回復」とは、異なる概念と考えるべきである。

一次予防とは、ヴィッカーズ硬さ 300 の歯面に形成されたマイクロコロニーもしくは初期のバイオフィルムを、ヴィッカーズ硬さが低下する

前に除去することである。これに対して、二次予防はすでに悪くなった部分を元に戻す行為である。両者は違うものであることを認識するとともに、その定義分けが必要である。

一次予防の部分に関しては歯科衛生士がすべてを行うこととなる。しかしすでに述べたように、二次予防と判断される場合は治療行為であるので、歯科医師との連携が必要になる。

図26の図に即して説明すると、左側のマイクロコロニーまではブラッシングで除去可能である。また、その部分の TBI や PTC も一次予防であり、治療行為ではない。しかし、図

26右図のように、バイオフィルムが形成されてブラッシングで容易に除去できなくなった場合には、エナメル質の何らかの変化が生じていると予想される。したがって、歯科医師が診断し、バイオフィルムを専門的に除去する必要があるが、これは診療室でなければできない治療行為である。行政が行えるのは前者の一次予防までであり、歯科医師(およびその監督下で歯科衛生士)が行うのは後者の治療行為であるといえよう。

本章をまとめると、まず母親から子供への菌の伝播(transmission, bacterial adherence)があり、次いで菌が増殖する microcolony formation, す

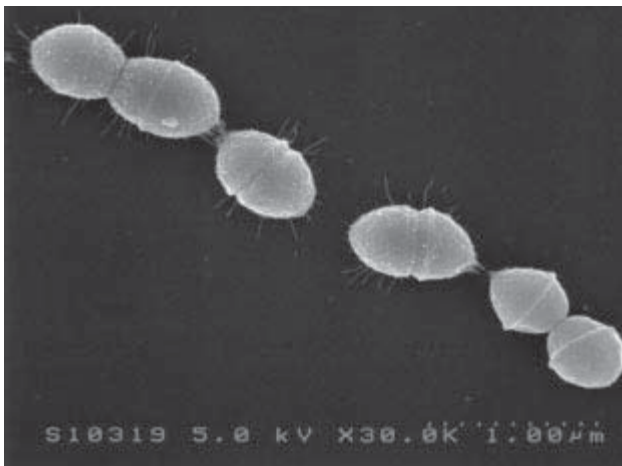


図29 平板状に初期付着した *S. mutans* (走査電顕) (国立保健医療科学院今井奨室長・マティン博士提供)。

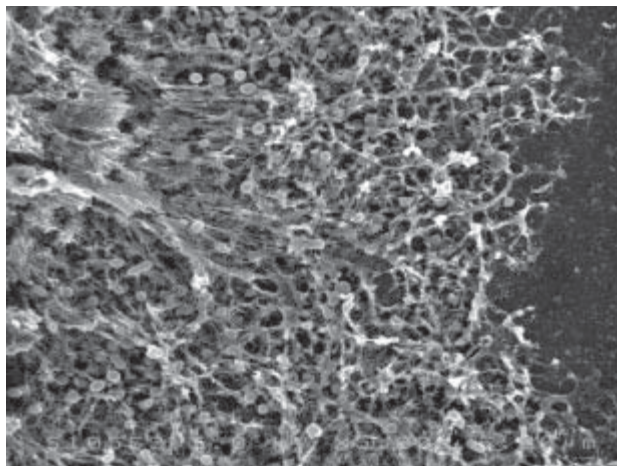


図30 *S. mutans* をエナメル質表面で砂糖と一緒に培養するとバイオフィルムを形成する。*S. sobrinus* の場合には、バイオフィルム形成の度合いがさらにひどい (国立保健医療科学院マティン博士提供)。

なわち colonization で定着をする。そしてバイオフィルムが形成されると、すでに患者だけでは除去できなくなり、持続感染を起こす。これが infection, あるいは biofilm formation である。そのバイオフィルムの除去を怠ると、う窩が形成されてしまう。

対策としては菌の伝播に関しては母子感染の予防が大切であるし、colonization に関しては毎日のブラッシングや TBI が大切である。そして infection に対しては再石灰化治療を行って「回復」を図ることが重要であるし、不幸にしてう窩が形成された場合には最小の侵襲 (minimum intervention) によって最大限の利益を得るように、最小限の「修復」をすることとなるであろう。

4. 細菌学的背景

1) 口腔内常在菌

口腔内常在菌として *S. mitis* が存在する理由は、自然免疫物質ディフェンシンによって説明できる。この物質は唾液や上皮細胞から分泌される抗菌物質であるが、かなりの動物に共通している。ディフェンシンの作用は細菌の表面にくさびを打ち込み、穴(ポア)を形成することである(図27)。このような物質が唾液中に存在

するので、バイオフィルムを形成した場合は別として、伝播してきた一般の浮遊細菌は殺菌されてしまう。つまり、普通の細菌は口腔内に常在することはできない。ただし、*S. mitis* はディフェンシンに感受性がなく、ディフェンシンと共存できることがわかっている。

図28は様々なレンサ球菌に対するディフェンシンの作用を調べたものである。横軸がディフェンシンの濃度、縦軸が阻害率になっている。非常に高濃度である $100\mu\text{g/ml}$ まで見ても、*S. mitis* だけは全くディフェンシンが効かないことがわかる。

常在菌は何万年～何百万年もの歳月をかけて人間との共生関係をつくりあげてきた。その過程で、人間の免疫物質をスポイルすることができない細菌が定着し、それによって人間は健康を維持することができる——そのような関係を有する人と細菌の関係ができあがったものと考えられる。そのような意味で、*S. mitis* は人間の防衛機構と共存できるのである。病原性のある細菌はディフェンシンで殺菌されるので、口腔内に定着できない。

一方、*S. mutans* もディフェンシンで殺菌されるが、バイオフィルム形成によってディフェンシンから逃れ

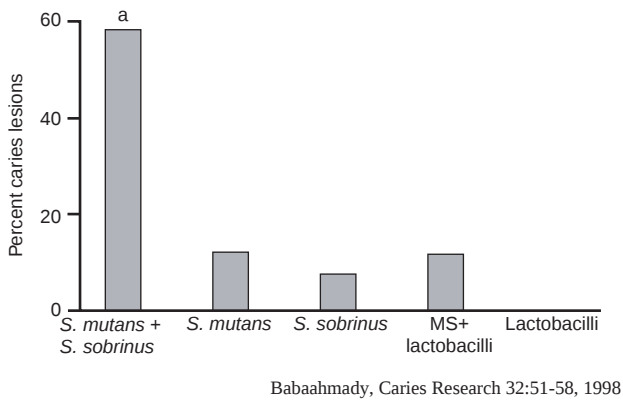


図31 ヒト・ミュータンスレンサ球菌が混合感染すると非常にう蝕を起こしやすい(Babaahmady⁶⁾, 1998)。

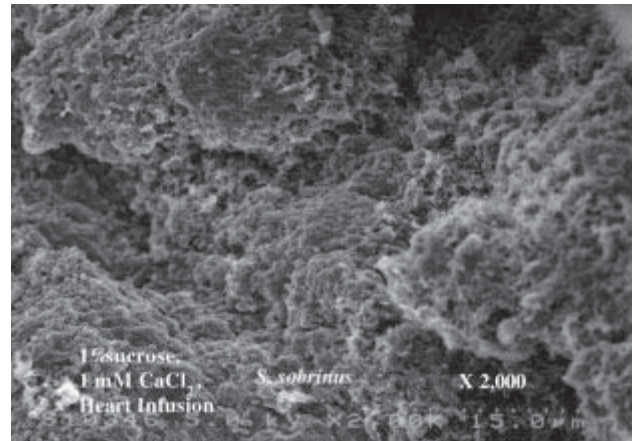


図32a

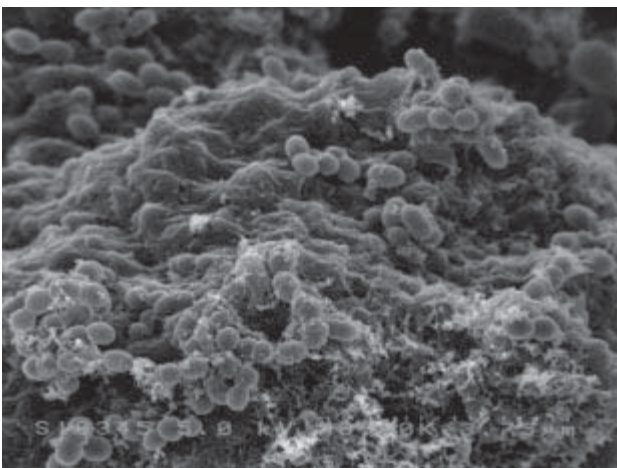


図32b

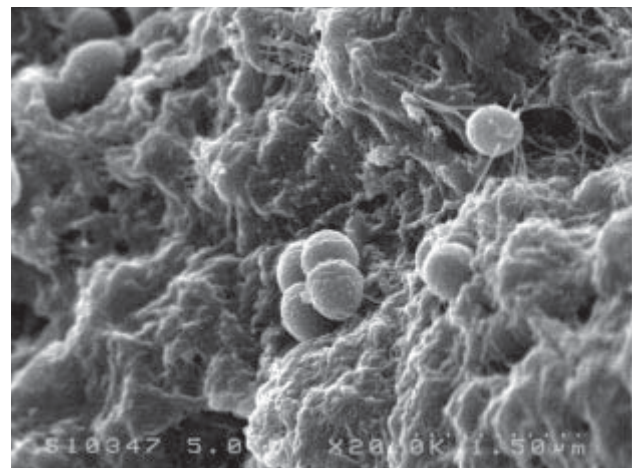


図32c

図32a～c 1% sucrose 溶液中で培養した *S. sobrinus*. a : ×2,000, b : ×8,000, c : ×20,000. *S. sobrinus* は強いグルカン合成能を有する (国立保健医療科学院マティン博士提供)。

る能力を獲得した。しかし、歯科衛生士がバイオフィルムをPMTCなどでバラバラにし、その住処を破壊してしまえば、*S. mutans*は口腔の常在菌とはいえない存在となってしまう。

日本人の口腔内に定着するヒト型のミュータンスレンサ球菌には、*S. mutans*と*S. sobrinus*の2菌種がある。内訳は、*S. sobrinus*の保菌者が約2割、*S. mutans*の保菌者が8割を超えている。保菌者の割合は年代によって異なる。*S. sobrinus*の保菌者はほぼ成人に限られるが、*S. mutans*は子供時代から検出される。ただし、これは培養法によるデータであり、最近の遺伝子増幅法では*S. sobrinus*の保菌者が意外に多いという結果も出ている。さらなる検討の必要があろう。

2) *S. mitis*と*S. mutans*, *S. sobrinus*

平板状に初期付着した*S. mutans*を走査電顕で観察すると、ヒゲ状の突起で平板表面にぴたりと付着している(図29)。*S. mutans*をエナメル質表面で砂糖と一緒に培養すると、バイオフィルムを形成する(図30)。*S. mutans*は時間をかけてバイオフィルムを形成するわけではなく、最初から多糖体の合成を始める。*S. sobrinus*の場合には、バイオフィルム形成の度合いがさらに強い(図32)。

Babaahmady(1998)によれば、この両者が混合感染すると非常にう蝕を起こしやすい(図31)。これは、混合感染者の口腔内で*S. mutans*の強い酸産生能と*S. sobrinus*の強いグルカン合成能が合体するためと考えられる。

Tappuni and Challacombe(1993)は成

図33 *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* は乳歯萌出以前のグループからも検出される口腔常在菌である。
(Tappuni and Challacombe⁷⁾, 1993)

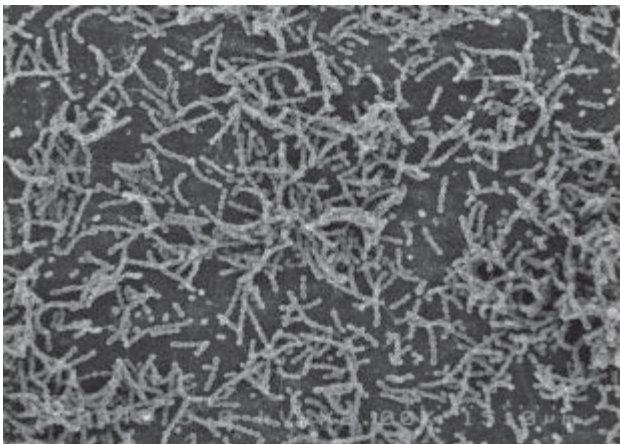
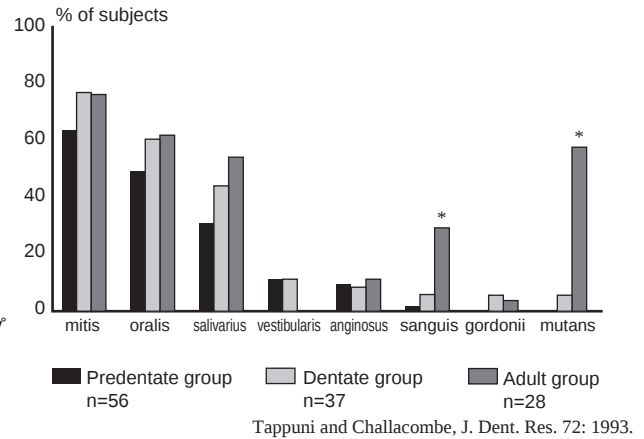


図 34a

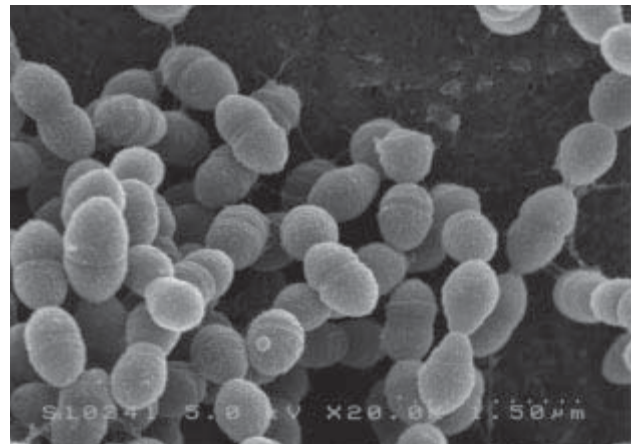


図 34b

図 34a, b エナメル質表面の *S. mitis* のコロニーである。a:×2,000, b:×20,000 (国立保健医療科学院マティン博士提供)。

長と口腔内細菌叢について報告しているが、*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* は乳歯萌出以前のグループからも検出される口腔常在菌である。したがって、*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* を健全に育成することが口腔の健康に大きな役割を果たす。すなわちプレバイオティクスの考え方である。最近、腸内細菌を中心に、有害な菌を殺菌するのではなく、必要な菌を育成する方向で人と共生する細菌を育て、環境を改善する研究が進んでいる。われわれも *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* をどのように育成するかを考えるべきであるし、同時に健康指導においては、母親にまずスキンシップによる母子間の善玉菌の受け渡しの重要性ををきちんと説明し、その後、除菌について考え

るように指導すべきである。そうでないと、母親は「無菌状態がよい」との考えに傾きがちで、誤解のもとにもなりかねない。

ミュータンスレンサ球菌と比較すると、善玉菌 *S. mitis* はかなり異なる電顕像を呈する。エナメル質表面の *S. mitis* のコロニーを観察すると、多糖体をつくらないので、連鎖の状態がよくわかる。このような状態であれば、たとえプラークがあっても歯の健康は維持される。

同じことを SPF ラット (実験室で一般的に用いられるラット) で実験してみた。ラットの歯のプラーク (図 35a) は、綿球に 0.2% クロルヘキシジン液 (ヒビテン液) を含ませて清拭すれば完全に除去できる (図 35b)。

ところで、ラットは *S. mutans* をも

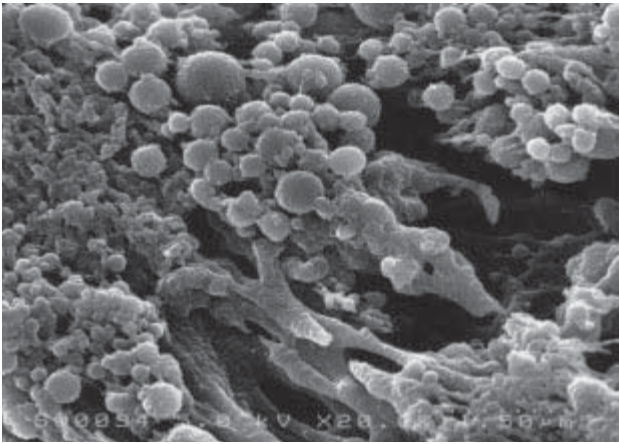


図 35a ラットの歯にできた常在菌のプラーク(×20,000)。

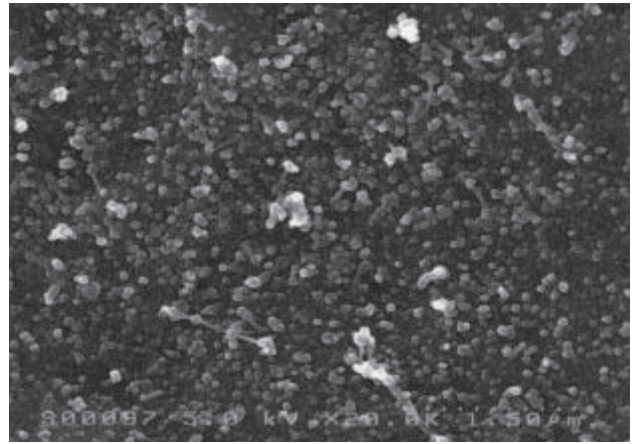


図 35b ヒビテン綿球で清拭するとエナメル質表層が現れる。プラークは完全になくなっている(×20,000)。

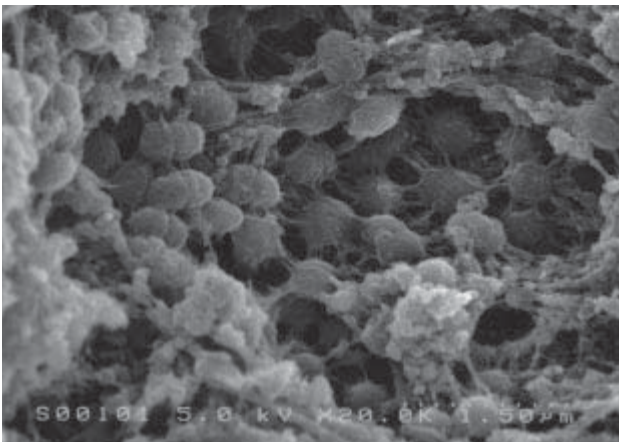


図 36a ラットに砂糖を飲ませながら *S. mutans* を感染させると、人間のプラークに近いものができる(×20,000)。

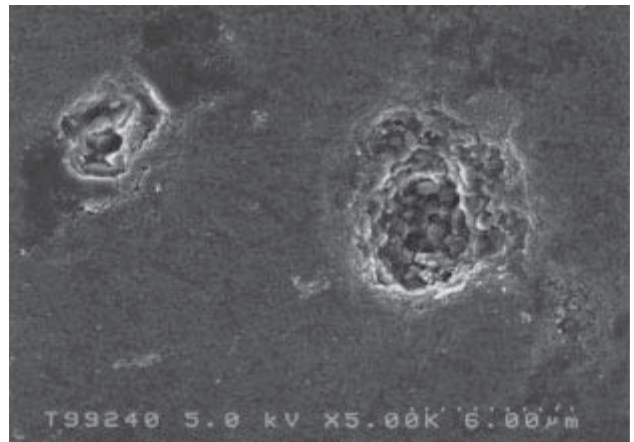


図 36b これを放置すると、エナメル質にう窩が生じてしまう(×5,000)。

(図 35a,b～図 36a,b：国立保健医療科学院マティン博士提供)

っていない。そこで、ラットに砂糖を飲ませながら強制的に *S. mutans* を感染させると、人間のプラークに近いものができる。図 36 はそのようにして得た SPF ラットの電顕像で、かなりの量の多糖体ができ様相が変わっていることがわかる。これは綿球で清拭しても除去できないし、歯面を露出することもできない。プラークコントロールで「口腔清拭」という用語を使うことがあるが、SPF ラットの場合、ガーゼなどの口腔清拭で除去できるのは、人間の食物を摂取せず、また人間のミュータンスレンサ球菌をもっていない状態のプラークだけである。人間の口腔は、歯科衛生士が PMTC をしないかぎりバイオフィルムを除去することはできない。これを放置すると、エナメ

ル質にう窩が生じてしまう(図 36b)。

3) 「虫歯菌」の遺伝子

S. mutans のバイオフィルム形成に関与する複数のグルカン合成酵素の遺伝子やタンパクは、すでに明らかになっている(図 37a)。言葉を換えれば、このような遺伝子をもつレンサ球菌を「虫歯菌」と定義しているわけであり、通常の善玉のレンサ球菌はこれらの遺伝子をもっていないのである。

S. mutans の染色体中のグルカン合成酵素遺伝子の一つ一つノックアウトし、これらのノックアウト株が虫歯を起こすかどうか実験した(図 37b)。予想どおりコロニーが変化した(図 37c)。図 37c の右上は親株のコロニーであるが、遺伝子 1 個の欠

バイオフィーム形成に關する 複数のグルカン合成酵素

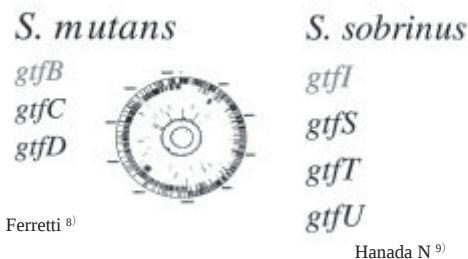


図 37a

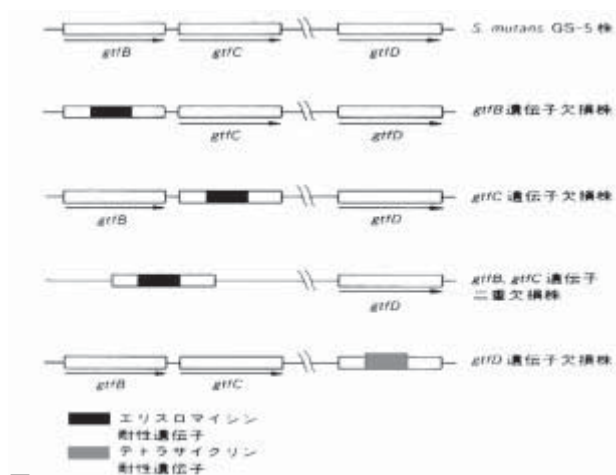


図 37b

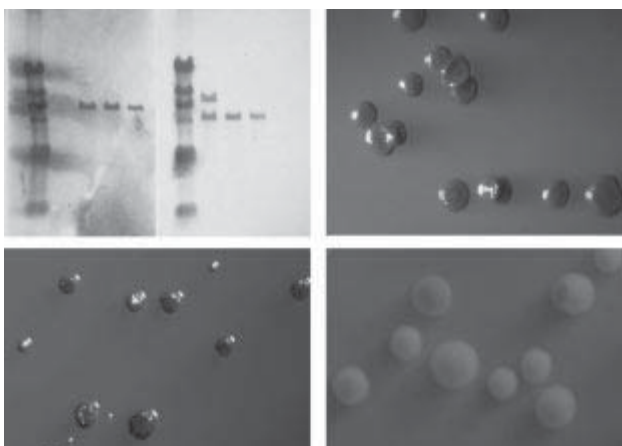


図 37c

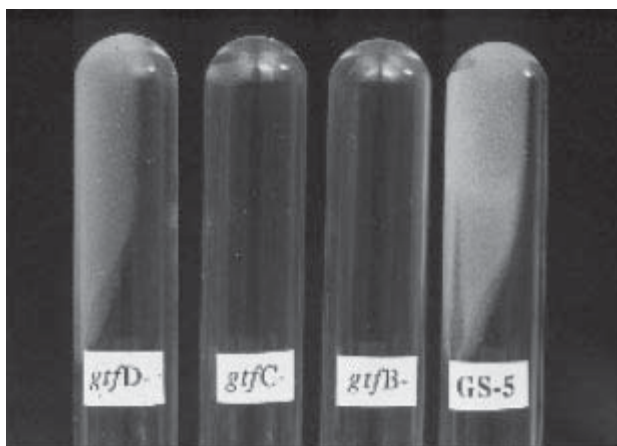


図 37d

図 37a～d ヒト・ミュータンスレンサ球菌のバイオフィーム形成に關する複数のグルカン合成酵素とその遺伝子。

損株(左下)と2重欠損株(右下)はバイオフィーム形成能をもっていない。

それを試験管壁付着試験(図 37d)で確認してみよう。試験管壁に菌と砂糖と培地を入れ、培養してひっくり返した状態にすると、左の3本では菌は増殖するがひっくり返すと落下してしまう。これはいわゆるデンタルプラークで、綿球でも除去できる。一方、右端は綿球では除去できないもので、バイオフィームと定義することができる。

4) ミュータンスレンサ球菌の感染経路

ミュータンスレンサ球菌の感染経路について、簡単に触れておこう(表 6)。わが国での最も新しいデータは、広島大学の香西教授らのグループ¹⁰⁾が20家族76人を調べたものである。*S. mutans* 114 菌株と *S.*

sobrinus 30 菌株が発見されたが、子供のもつ菌株70 遺伝子型のうち36 (51.4%)が母親と一致し、22(31.4%)が父親と一致した。18.6%は両親と一致せず、夫婦間の菌株の一致は2組であった。すなわち、海外のデータも含めて、感染源の大部分は母親であることが明らかになっている。

香西らのグループだけのデータであるが、日本人の場合、遺伝子型の31.4%は父親と一致している。わが国では父親の関与もあり得るということである。これには日本の箸文化の影響があるのではないかと考えられる。離乳期の生活行動で、西欧のナイフ・フォーク文化とわが国の箸文化には若干の違いがあるのではなかろうか。

また、特徴的なのは夫婦間の一致が2組しかなかったことである。基

表6 ミュータンスレンサ球菌の感染経路

広島大学の香西ら¹⁰⁾：

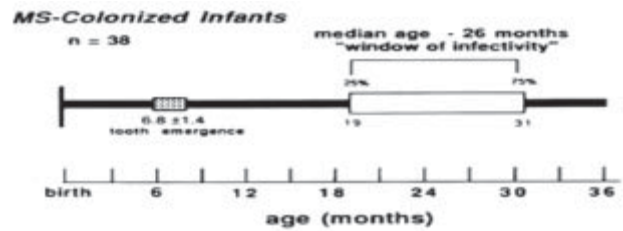
20家族76人を調べた。 *S. mutans* 114菌株、 *S. sobrinus* 30菌株。子供の70遺伝子型から36(51.4%)が母親と一致。22(31.4%)が父親と一致。18.6%は両親と一致せず。夫婦間の菌株の一致は2組。

Caufieldら¹¹⁾：

46組の母子を調べ、子供が5歳になるまでにミュータンス菌の保菌者増加を調べた。平均感染時期は26ヵ月で易感染性の時期があった。ミュータンス菌は8名(17%)からは検出せず。

ミュータンスレンサ球菌の感染の窓 Window of infectivity

19～31ヵ月



Caufield et al., J. Dent. Res., 1993.

図38 Caufieldらは、平均感染時期を26ヵ月とし、これを「感染の窓」と呼んでいる。(Caufieldら¹¹⁾, 1993)

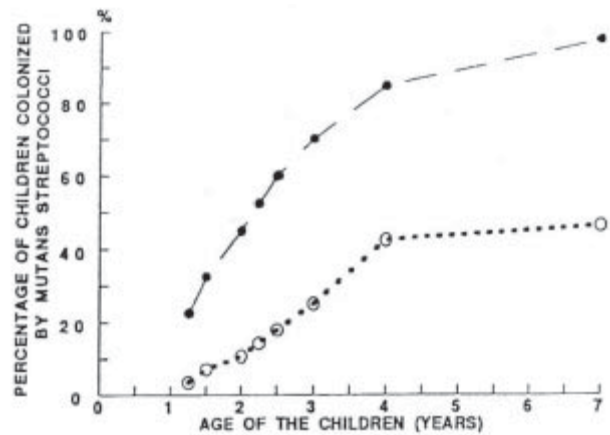


図39 母親をきちんとコントロールするとミュータンスレンサ球菌の子供への感染が半減することがわかっている。(Köhlerら¹²⁾)

本的に子供のときに母親から菌を受け継ぐのであって、夫婦間で菌の交換は行われていない。

5) 「感染の窓」

Caufieldら¹¹⁾はこれまでのデータから、平均感染時期を26ヵ月としている。つまり「感染の窓」の時期があるということになる(図38)。

「感染の窓」が生じる理由は二つ考えられる。

一つは、離乳によって母乳の抗体と切り離され、この時期に免疫系が最も低下することである。母乳にはミュータンスレンサ球菌全体に対する抗体があるので、母乳を飲んでいいる間は、菌が入り込んでも抗体によって排除されてしまう。自分の抗体は12歳で完成する。したがって、離乳後のこの時期は獲得免疫が未だ非常に低い時期であり、ミュータンスレンサ球菌が簡単に定着できると考

えられる。

もう一つの理由は、この時期の母親の食生活に様々な問題があることである。妊娠期には以前よりも多くのカロリーを摂取するようになり、しかも妊娠によって胃を圧迫されるので食事の頻度が増えてくる。データはないが、そのために母親の口腔内のミュータンスレンサ球菌が増殖している可能性がある。また、出産後は授乳のために食量が増え、ミュータンスレンサ球菌がさらに増殖しやすくなると考えられる。離乳期を迎える頃には、ミュータンスレンサ球菌が子供に簡単に感染する状態ができ上がっていることとなる。

そこで、このような感染ルートをどう絶つかが問題である。Köhlerら¹²⁾の実験(図39)によれば、母親をきちんとコントロールすると子供への感染が半減することがわかっている。逆にいえば、この種の実験が成立す

表7 7歳児のう蝕経験と
ミュータンスレンサ球菌感染時期の関係

感染時期(歳)	有病率(%)	defs
1～2	100	9.4
2～3	86	7.5
3～7	83	4.6
非検出	44	2.3

Köhler¹²⁾ 1994

ること自体が、「主な感染源は母親である」ことを証明しているといえよう。Köhlerらの研究¹²⁾(表7)では、早期感染者ほど有病率もう蝕経験指数(defs)も高い。したがって、子供への感染が最終的に起こるとしても、少なくとも早期感染を避けることが重要である。

5. ミュータンスレンサ球菌の除菌の歴史

1) 薬剤による除菌と機械的な除菌

ここまでの議論を考えれば、当然「ミュータンスレンサ球菌を除菌すればよい」という結論が導かれる。これを最初に手がけたのは今から約20年前、カナダ・トロント大学予防歯科のSandhamら^{13, 14)}のグループであった。ただし、彼らには同大学の予防歯科を受診した患者しか除菌できないという問題点があった。他の施設での除菌が難しかった理由は、20年前にはPMTCが導入されていなかったことである。もちろんブラッシング指導などが実際には行われていたと思われるが、除菌のために薬品を有効に使用するような処置は、トロント大学予防歯科を受診するレベルの患者でなければ受けることができなかった。

PMTCを導入せずに、クロルヘキシジンだけで「eradication of *Streptococcus mutans* infection」¹³⁾を行おうとすると、うまくいかないのである。Sandhamらのグループ¹⁴⁾はこの点を明確なかたちで打ち出してい

ない。彼らが「PMTCが常に先行する」ことを打ち出していれば、クロルヘキシジン・パーニッシュ法はそれなりに有効だった可能性がある。

Sandham教授の引退とともに、このグループは解消する。その後、様々なグループが追試を行ったが、クロルヘキシジンのう蝕抑制効果を認める報告もあれば、逆にう蝕の増加を認める報告もある(表8)。こうした結果を見るかぎり、物理的な除去なしに薬剤だけに頼る方法は、やはり一般的にはなり得ないといえるであろう。

スウェーデンのAxelssonのグループ¹⁵⁾は、薬剤を用いずにPMTCだけで除菌を試み、*S. mutans*の定着のレベルは下がったと報告している。ただし、効果は「一時的(transient)」であるとした。われわれはSandhamとAxelssonの方法を合体させればよいのではないかと考え、その結果として3DSを考案することとなった。

その他にも、「抗体」を研究しているグループがある。“Science”に論文を発表したロンドンのGuy's Hospitalのグループである¹⁶⁾。彼らは遺伝子組換えで植物に抗体をつくらせ、この抗体で除菌に成功したと報告している。これはかなり衝撃的な論文であったので、われわれも追試を行った。しかし、この抗体はバイオフィルムを通過できないので、必ずしも重要ではないとの結論に達した。歯科衛生士がPMTCをした後であれば、この抗体を使うことも有効であろうが、むしろ抗菌剤を使う方が実際の

表8 クロルヘキシジンによる
う蝕抑制試験結果

文 献	実験群/対照群	う蝕抑制率
Lundström (1987)	2.6 / 3.5	26 %
Gisselsson (1988)	2.5 / 4.5	44 %
Lindquist (1989)	3.1 / 6.3	52 %
Spets-Happonen (1991)	3.4 / 3.5	3 %
Bratthall (1995)	33 % / 44 %	25 %
Fennis-le (1998)	1.8 / 2.7	33 %
Fennis-le (1998)	2.4 / 2.2	-9 %

であるといえよう。

6. 3DSの手法と結果

1) ミュータンスレンサ球菌の生態学的局在性の利用

3DS(Dental Drug Delivery System)¹⁷⁾の原理は、ミュータンスレンサ球菌が粘膜上皮や唾液中ではなく、主に歯面で増殖することに基づく。舌面で増殖する可能性があるとする論文もあるが、歯の萌出前の段階でミュータンスレンサ球菌を簡単に検出することはできない。やはり「主に歯面で増殖する」ことは間違いのないであろう。

このように、ミュータンスレンサ球菌には生態学的な局在性がある。したがって、歯面だけに抗菌剤を塗布すれば、先述した*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*などの常在性口腔細菌を損なうことなく、ミュータンスレンサ球菌を選択的に除菌できるものと考えられる。このような考え方に基づいて、ドラッグ・リテーナー(トレイ)を使用し、歯面に限局して抗菌剤を作用させる方法を考案した(表9)。抗菌剤は、多かれ少なかれ副作用を有するが、限局的な応用にとどめることで副作用を低減することができる。実際にはトレイに薬剤を含有した歯磨き剤を塗布し、歯列にはめ込む(図40)。

3DSの最初の実験では、被験者(保存学の教授)の口腔内からミュータンスレンサ球菌が検出できなくなった(表10)。細菌の菌数はlogで表

表9 3DSの原理¹⁷⁾

1. ミュータンスレンサ球菌は粘膜上皮や唾液中ではなく(主に)歯面で増殖する。
2. 歯面にだけ抗菌剤を塗布すれば、常在性の口腔細菌を損なうことなくミュータンスレンサ球菌を選択的に除菌できる。
3. ドラッグ・リテーナーを用い歯面にだけ抗菌剤を最小限塗布する(投与量の低減に基づく副作用の低減)。



図40a 抗菌剤をドラッグ・リテーナーに注入する。

図40b ドラッグ・リテーナーを5分間装着する¹⁸⁾

図40a～c PMTCと抗菌剤を組み合わせるにあたって、ミュータンスレンサ球菌の生態学的な局在性を利用して、歯面だけに抗菌剤を塗布する方法を考えた。これにより *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* などの常在性口腔細菌を損なうことなく、ミュータンスレンサ球菌を選択的に除菌できると考えられる。トレイに抗菌剤を含有した歯磨き剤を塗布し、歯列にはめて作用させる。



図40c

示している。除菌前の10の4乗～5乗という菌数は、よくコントロールされた50歳代男性で普通の数字であるが、それが3DSを繰り返した結果、連続してゼロになっている。完全に除菌された状態になったといっていだろう。

2) 3DSの除菌効果

3DSは、常に表10のように完全な除菌効果を示すとは限らない。簡単に除菌できる例がある一方で、最初は菌数が減少し、その後次第に増加してくる例もある。また、うまく除菌できたように見えても、120日後の検査で菌が再検出されることもあったし、かえって悪くなった例すら

ある(図41)。もちろん、最初から歯もなければミュータンスレンサ球菌もない例もある(図41被験者E)。このように、3DSの結果は様々であるが、「除菌は可能」と結論できる。臨床歯科医師によるPMTCやドラッグ・リテーナーのさらなる技術改良、あるいは薬剤の改良によって成功率が高まるだろうと考えている。

検査の基準値を設定するのはなかなか難しいが、現在の日本の感染レベルから考えた場合、集団で見て総菌数に占めるミュータンスレンサ球菌比率が0.2%以下であれば「低リスク者」、同2%を超えれば「高リスク者」とするのが妥当であろう(図42)。ただし、これは新潟大学との共同疫

表10 3DSの最初の実験では、ほぼ完全にミュータンスレンサ球菌の除菌に成功

	総レンサ球菌 MS(B)			ミュータンスレンサ球菌 MSB改(D)		
	CFU/ml	log	B/A (%)	CFU/ml	log	D/B (%)
除菌前	2.96E+08	8.47	38.4	7.50E+04	4.88	0.028
	1.39E+08	8.14	24.7	1.50E+04	4.18	0.006
	2.25E+08	8.35	32.8	4.50E+04	4.65	0.035
	1.51E+08	8.18	17.7	6.00E+04	4.78	0.020
	1.47E+08	8.17	45.0	1.16E+05	5.06	0.054
除菌後	1.29E+08	8.11	47.2	0.00E+00	0.00	0.00 20日
	1.79E+08	8.25	58.5	0.00E+00	0.00	0.00 30日
	1.28E+08	8.11	12.5	0.00E+00	0.00	0.00 50日
	8.21E+07	7.91	17.7	0.00E+00	0.00	0.00 70日

(福島, 池見, 花田ら, 未発表)

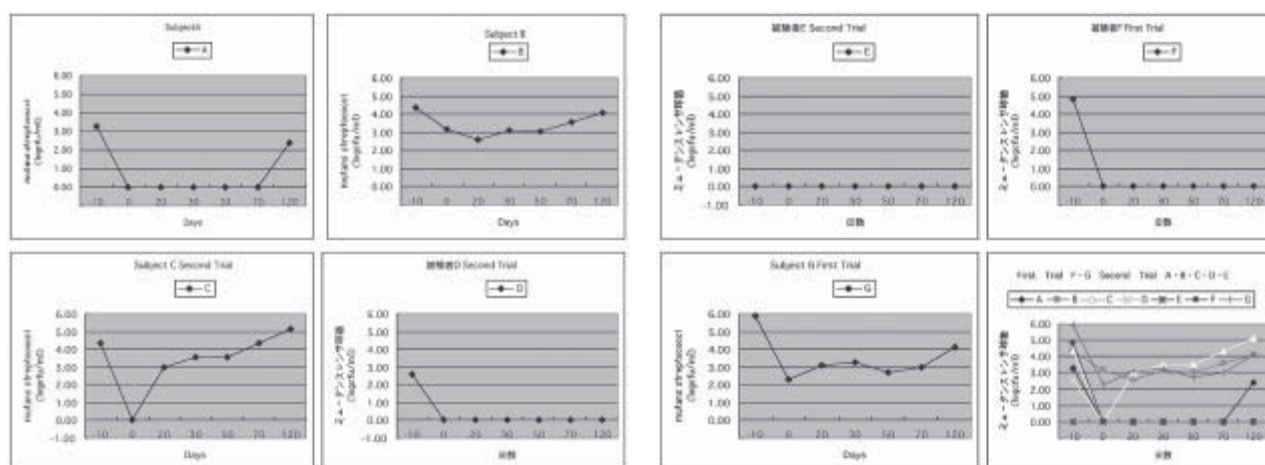


図41 3DSによる除菌は可能である。しかし、その除菌効果はまだ安定していない。簡単に除菌できる例がある一方で、最初には菌数が減少し、その後次第に増加してくる例もある。また、うまく除菌できたように見えても、120日後の検査で菌が再検出されることもある。(武内ら, 未発表)

学調査に基づく最初の基準であり、全国を統一した見解ではない。実際には、患者の年齢と地域によって歯科医が独自に判定基準を設定すべきものとする。

筆者らは、3DSの集団応用の可能性を検討するために、岐阜県の郡部で歯科医師会の協力を得て、モデル小学校を13校選び、657人の就学前児童について、口腔内診査、唾液中の細菌を検査し、う蝕高リスク児210人を選択し、フッ素群、ポビドンヨード群、経過観察群に無作為に割り付けて3DSを集団応用した。この結果、総レンサ菌数に占めるミュータンスレンサ球菌割合を有意に減少させることに成功した(図43)。これにより特別な技術がなくても3DSが可能

であり、ミュータンスレンサ球菌のコントロールができることがわかった。

この調査によって、唾液中の総レンサ球菌の6割がミュータンスレンサ球菌という児童がいるにもかかわらず、これまで放置されてきたことも明らかになった。これをコントロールすることが、児童の健全育成に非常に大きな意味をもつと思われる。これら児童の症例は現在追跡調査中であり、やがて結果が得られるであろう。

つぎに3DSを最初に診療所(酒田市)において試してもらったが、その除菌成績を示す。この診療所ではミュータンスレンサ球菌を非常によくコントロールすることができた、菌

数がいったん減少すれば、その状態を3ヵ月程度維持できることも明らかになった(図44)。また、一般的な歯科医院で3DSが可能かどうかを検証するため、他の診療所にも協力を求めたが、良好な結果を得た。

おわりに—世界のトレンド

ミュータンスレンサ球菌の保菌レベルの高い人について、ミュータンスレンサ球菌を選択的に除菌するという方法は、世界的に認知されるものだろうか。例えば、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の研究者は、「dental cariesに対するこれまでのsurgicalなアプローチから、内科的なmedical strategyに変えるべきである」

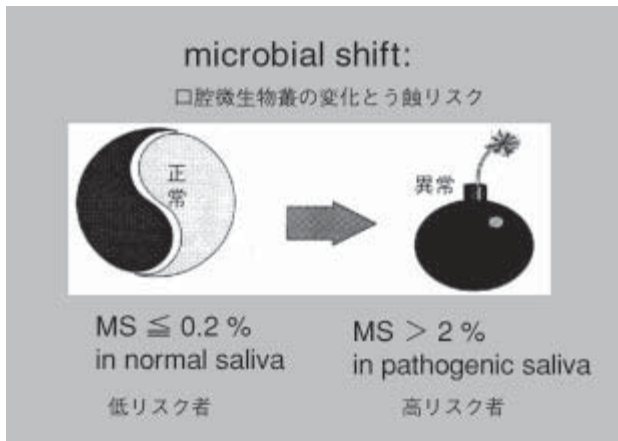


図42 現在の日本の感染レベルから考えた場合、総菌数に占めるミュータンスレンサ球菌比率が0.2%以下であれば「低リスク者」、同2%を超えれば「高リスク者」とするのが妥当であろう。(新潟大学との共同疫学調査に基づく判定基準)

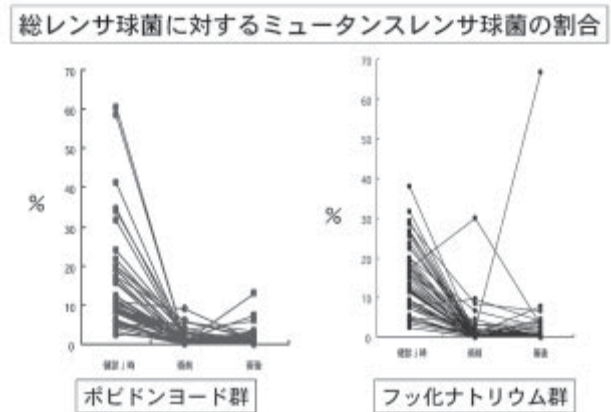


図43 13校657人の就学児童について検査し、う蝕ハイリスク児210人を選んでフッ素群、ボビドンヨード群、対象群に無作為に割り付けて3DSを集団応用した(未発表)。

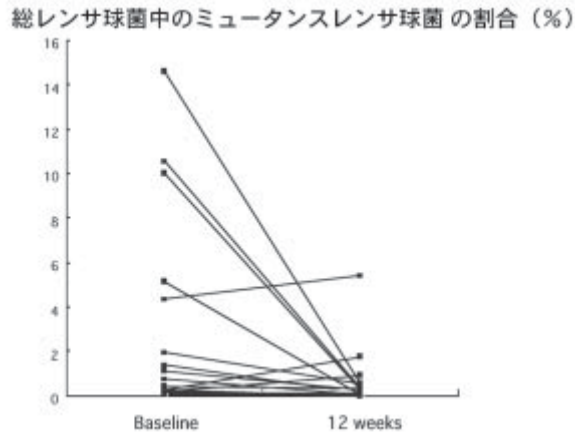
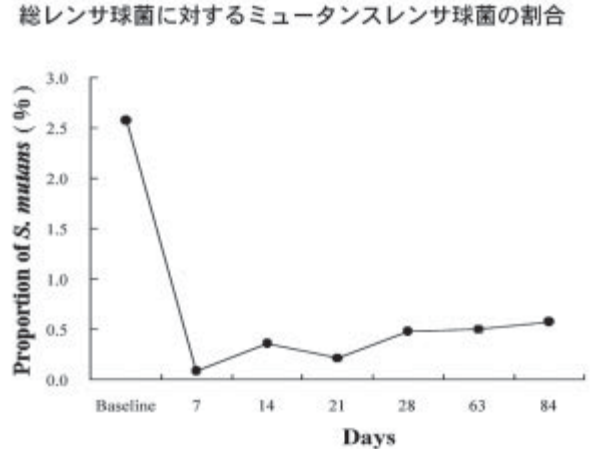


図44 診療所(酒田市)定期通院患者における3DSの成績。



(Stewart RE¹⁹⁾)と述べている。この論文は「a reduction in the levels of caries-producing bacteria」としてミュータンスレンサ球菌のコントロールの重要性を指摘している。一方、イリノイ大学の歯学部でも「う蝕の処置を外科的なものから内科的なものに変えよう」と提唱し、四つのステップを提示しているが²⁰⁾、その最初のステップは bacterial control である。

また、ミュータンスレンサ球菌のコントロールがもたらす蝕抑制効果が問題になるが、Smith REら²¹⁾によると、母親のミュータンスレンサ球菌のレベルが高い(50 cfu以上)ことは、子供がう蝕を発症するリスクとなる(オッズ比11.6)。幼児の口腔

内のミュータンスレンサ球菌のコントロールが極めて重要であることは、疫学的に証明されているが、このコントロールの対象となる年齢は、実はフッ素を応用するのが難しい。幼児は自分でフッ素を使うことができないし、歯科医院でフッ素を塗布しようとしても協力が得られにくいことが多い。このため、母親のミュータンスレンサ球菌をコントロールしておくことが、非常に大切になってくる。

この分野では、まだシステマティックレビューに耐えるほどの優れた論文はない²²⁾。これは慢性疾患ではある程度仕方のないことである。ミュータンスレンサ球菌だけですべて

を説明しようとすることは間違いであり、う蝕が多因子性疾患である以上、当然、総合的な予防が必要である。ただし、オッズ比が10を超えるような場合には、その因子は本物と考えるべきであろう。ミュータンスレンサ球菌のコントロールは応用する対象者のライフステージを考慮すれば間違いなく有用な高リスクコントロールの手段であるといえよう。

一次予防が大切であることはいうまでもないが、その主たる担い手は

開業医ではない。開業医は二次予防・三次予防についての技術とサービス体制を提供することが主たる役割である。われわれは一次予防の社会的普及を今後とも目指していくが、臨床開業医のレベルでの二次予防とそのための技術開発がなければ効率的なう蝕高リスク者のコントロールや歯周病の予防、根面う蝕の予防は達成できない。診療室での予防システムについての研究の発展を期待したい。

参考文献

- 河野正司, 清田義和, 葭原明弘ほか: 高齢者の咬合に関する追跡調査—高齢者の顎機能および身体機能との関連. 厚生科学研究費医療技術評価研究事業「口腔保健と全身的な健康状態の関係について」平成13年度研究報告書, 77-87, 2002.
- Brothwell DR: Dental Anthropology. Pergamon Press, Oxford, UK, 1963.
- 須賀昭一編: 図説齲蝕学. 医歯薬出版, 東京, 1990.
- 花田信弘: 齲蝕予防のためのフッ化物応用とは, 花田信弘編, 新しい時代のフッ化物応用と健康. 医歯薬出版, 東京, 2002.
- Sidney W. Mintz: Sweetness and Power, The Place of Sugar in Modern History. Viking, New York, 1985.
- Babaahmady KG: Caries Reseach, 32: 51-58, 1998.
- Tappuni AR, Challacombe SJ: J Dent Res, 72, 1993.
- Ferretti JJ: Genome sequence of *S. mutans* UA159, a cariogenic dental pathogen. Proc Natl Acad Sci USA, 99(22): 14434-9, 2002.
- Hanada N, Fukushima K, Nomura Y, Senpuku H, Hayakawa M, Mukasa H, Shiroza T, Abiko Y: Biochim Biophys Acta, 15: 1570(1): 75-9, 2002.
- Kozai K et al.: Intrafamilial distribution of mutans streptococci in Japanese families and possibility of father-to-child transmission. Microbiol Immunol, 43(2): 99-106, 1999.
- Caufield PW, et al.: Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. J Dent Res, 72: 37-45, 1993.
- Koehler B, et al.: Influence of caries-preventive measures in mothers on cariogenic bacteria and caries experience in their children. Archs Oral Biol, 39: 907-911, 1994.
- Balanyk TE, Sandham HJ: A Development of sustained-release antimicrobial dental varnishes effective against *Streptococcus mutans* in vitro. J Dent Res, 64: 1356-60, 1985.
- Sandham HJ, et al.: Clinical trial in adults of an antimicrobial varnish for reducing mutans streptococci. J Dent Res, 70: 1401-8, 1991.
- Kristoffersson K, Axelsson P, Bratthall D: Effect of a professional tooth cleaning program on interdentially localized *Streptococcus mutans*. Caries Res, 18: 385-90, 1984.
- Ma et al.: Generation and assembly of secretory antibodies in plants. Science, 268(5211): 716-9, 1995.
- 花田信弘監修: チェアサイドの3DSってなに? ガイドブック. デンタルダイヤモンド社, 東京, 2002.
- 花田信弘監修: ミュータンスレンサ球菌の臨床生物学. クインテッセンス出版, 東京, 2003.
- Stewart RE, Hale KJ.: J Calif Dent Assoc, 31: 247-51, 2003.
- Steinberg S.: A paradigm shift in the treatment of caries. Gen Dent, 50: 333-8, 2002.
- Sampaio FC, Hossain AN, von der Fehr FR, Arneberg P: Dental caries and sugar intake of children from rural areas with different water fluoride levels in Paraiba, Brazil. Community Dent Oral Epidemiol, 28: 307-13, 2000.
- Smith RE, Badner VM, Morse DE, Freeman K: Maternal risk indicators for childhood caries in an inner city population. Community Dent Oral Epidemiol, 30: 176-181, 2002.
- Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ: A systematic review of selected caries prevention and management methods. Community Dent Oral Epidemiol, 29: 399-411, 2001.