

研究講座

細菌検査と抗菌療法 ①

— 歯周病細菌に対するアジスロマイシンの有効性と適応症を検証する —

奈良県生駒郡斑鳩町開業 河野寛二・河野浩子

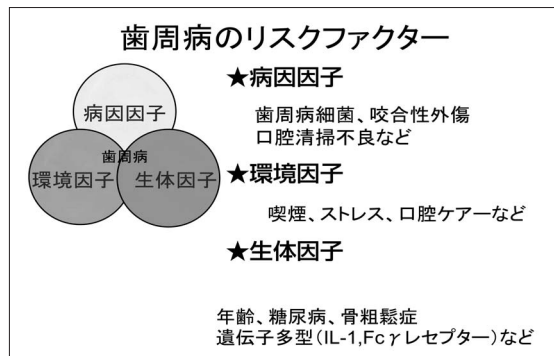
はじめに

第1回目は「細菌検査と抗菌療法」に必要な、基礎的なお話しをします。

- 1 歯周病細菌 (Aa Pg Tf Td Pi Fn)
- 2 細菌検査 (リアルタイムPCR法)
- 3 抗菌薬 (アジスロマイシンの特性)
- 4 アジスロマイシンの副作用

歯周病は歯周病細菌による感染症であり、生活習慣病でもあると言われています。歯周病のリスクファクターを上げますと、図1のようになります。つまり歯周病は、多因子疾患であるのでいろいろなリスクファクターを考慮しなければなりません。

図1



今回は主に病因因子の歯周病細菌について考えたいと思います。

1 歯周病細菌

人の口腔内には500種類以上の細菌が常在していますがどのような歯周病細菌が重要なのでしょうか? 重要な歯周病細菌としてActinobacillus, Actinomycetemcomitans (好二酸化炭素性グラム陰性桿菌) やPorphyromonas.gingivalis (偏性嫌気性グラム陰性桿菌) は急速な歯周組織の破壊を示す侵襲性歯周炎において主要病原菌と考えられます。またPorphyromonas.gingivalis、Tannerella.forsythens (偏性嫌気性グラム陰性桿菌)、Treponema.denticola (偏性嫌気性グラム陰性らせん菌) の3菌はRed Complex と呼ばれ慢性歯周炎の歯周組織破壊が進んだ部位に見られPrevotella.intermedia (偏性嫌気性グラム陰性桿菌) は妊娠性歯肉炎などに多く見られ、Fusobacterium.nucleatum (偏性嫌気性グラム陰性桿菌) は紡錘形の細菌で共凝集の中核となる菌です (図2~図7)。

図2

★Actinobacillus, Actinomycetemcomitans (好二酸化炭素性通性嫌気性菌)

内毒素(LPS)
線毛などにより血液平板に固着して発育
細胞膨化毒素(CDT) 免疫応答の抑制

組織侵襲性
莢膜様構造
莢膜抗原多様体からなる6種類の血清型に分類される。血清b型は侵襲性歯周炎に多く、c型はロイコキシンを産生せず、Pg菌と共凝集して慢性歯周炎に多い。

白血球毒素(leukotoxin)
好中球や単球に毒性を示す。

図3

★Porphyromonas.gingivalis (偏性嫌気性菌)

●内毒素(LPS)
●粘膜や赤血球への強い付着能をもち、ヘモグロビンの鉄を獲得して増殖する(黒色集落)。また強い悪臭も放つ(メチルメルカプタン、硫化水素)。
●線毛構造
線毛遺伝子であるfmAには8つの遺伝子型があり、II型は細胞侵入性が強く、進行した慢性歯周組織に多い

●組織侵襲性
莢膜をもち、食細胞の食作用を防ぐ。
食細胞の活性酸素を分解するスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)を産生して、食細胞からの攻撃をかかわす。

トリプシン様プロテアーゼ(システインプロテアーゼ)を産生することで様々な生体防御機構を攪乱させ、PGE2やIL-1が歯槽骨を吸収する。またコラゲナーゼや核酸分解酵素DNaseを産生して病巣を拡大させる。

図4

★Tannerella.forsythensis (偏性嫌気性菌)

内毒素(LPS)
歯周病の進行期、活動部位に多い
喫煙量と量的依存関係がある?
Pg菌やTd菌と共に、トリプシン様酵素を産生

図5

★Treponema.denticola スピロヘーター属 (偏性嫌気性らせん菌)

免疫応答抑制作用 (マクロファージの抗原認識能力を障害する)
壊死性潰瘍性歯肉炎の原因菌
Pgと共凝集して炎症の慢性化に関与する

図6

★Prevotella.intermedia (偏性嫌気性菌)

内毒素(LPS)
妊娠性歯肉炎、思春期性歯肉炎で多く見られる。
ヘモグロビンの鉄を獲得して増殖する(黒色集落)
壊死性潰瘍性歯肉炎の原因菌

Prevotella.intermediaの組織侵襲性
菌対外多糖(exopolysaccharide;EPS)によって形成される網目様構造物(バイオフィルム)を生産する株がある
抗体を開裂するIgプロテアーゼを産生する。

図7

★Fusobacterium.nucleatum

他の細菌と共凝集する、プラークの中心的な紡錘状の嫌気性菌桿菌。
線毛、鞭毛、そして莢膜も持たない。
糖分解能がなく悪臭の原因となる酪酸を生産する。

また歯周病のタイプと歯周病細菌をまとめると図8のようになります。

図8

歯周病のタイプと歯周病菌

慢性歯周炎
★Porphyromonas.gingivalis
★Tannerella.forsythensis
★Treponema.denticola
★Fusobacterium.nucleatum
★Prevotella.intermedia
★Actinobacillus, Actinomycetemcomitans

妊娠性/思春期性歯肉炎
★Prevotella.intermedia

急性壊死性歯肉炎
★Prevotella.intermedia
★Treponema.denticola

侵襲性歯周炎
★Actinobacillus, Actinomycetemcomitans
★Porphyromonas.gingivalis

2 細菌検査 (リアルタイムPCR法)

それぞれの歯周病菌の特異的DNAを polymerase

chainreaction (PCR) によって増幅して検出します。そして局所での細菌の存在を知る方法で、細菌の生死を問題とせず定量(数値化)的にどのような歯周病細菌がいるかを知ることができます。採取方法としては、ペーパーポイントと唾液がありますが、ペーパーポイントでは、抜歯をしない歯で一番ポケットの深い部位から採取します。ハイリスク基準値はリアルタイムPCR法による対総菌数比率がAa菌は0.01%以上 Pi菌は5%以上Pg菌は0.5%以上 (University of Californiaより) です。(図9) リアルタイムPCR法により慢性歯周炎か侵襲性歯周炎か歯肉炎かを決定します。

図9

リアルタイムPCR法による対総菌数比率

検体 No.	003-0849 (07593)	施設コード	35355
施設名	この歯科医院(生駒郡)	担当医	F 62歳
受診者		性別/年齢	
カルテNo.		採検日	年月日
採検日	2004年10月07日	採検日	2004年10月15日
検査材料	ペーパーポイント	採取部位	

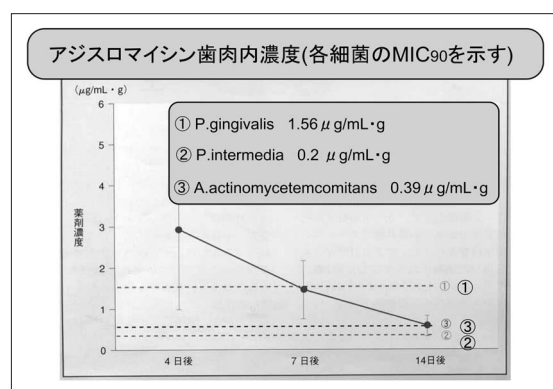
歯周病関連菌		ハイリスク基準値	
菌名	数値	対総菌数比率	基準値
主な口腔内総細菌	19,000,000		
★ A.actinomycetemcomitans	0	0.00%	Aa菌比率 0.01%以上
★ P.intermedia	0	0.00%	Pg菌比率 0.5%以上
★ P.gingivalis	370,000	1.95%	Pi菌比率 5%以上
★ B.forsythensis	43,000	0.23%	
★ T.denticola	12,000	0.06%	

リアルタイムPCR法で歯周病細菌(5菌)を検査した結果、Pg菌が0.5%以上で異常(歯周病)の1例。B.forsythensis=T.forsythensis

3 抗菌薬 (アジスロマイシンの特性)

- 幅広い抗菌スペクトル
- 良好な感染病巣への移行性(ファゴサイトデリバリー)
- 感染病巣での長時間残存性(半減期が長い)(図10)
- バイオフィルムの形成を阻害する
- 排出型とメチル化型(抗生物質が結合する場所の構造が変化)の耐性菌
- 肝臓代謝の胆嚢排泄

図10



アジスロマイシンの歯肉内での半減期は長く、Pg菌には7日間、Pi菌やAa菌では14日間も有効であります。

4 アジスロマイシンの副作用

- ショック、アナフィラキシー様症状
- Stevens-Johnson症候群(皮膚粘膜眼症候群)
- Lyell症候群(中毒性表皮壊死症)
- 肝機能障害、黄疸
- 急性腎不全
- 軟便下痢症状、偽膜性大腸炎(血便)

A Z Mの副作用として比較的多いのが軟便下痢症状です。その場合はビオフェルミンRなどの整腸剤の併用を考慮します。そして特にStevens-Johnson症候群(皮膚粘膜眼症候群)は、非常にまれであるが発症の報告があります。初期症状として発疹に加え、口唇、眼、外陰部といった粘膜にびらんあるいは水ぶくれがみられ、予後不良なことがあります。一般に投与1~3週間に発症するといわれているが国内では1週間以内に発症しています。そして、早期発見、早期治療が重要であるため、異常が認められた場合には投与を中止し、内科と連携して副腎皮質ホルモン剤の投与等を行います。

連絡先 〒636-0131 奈良県生駒郡斑鳩町服部1-5-11
この歯科医院 河野寛二 kounodc@rio.odn.ne.jp
Tel/Fax 0745-75-6556

(つづく)