―― 総　　説 ――

高齢者の静かなる暗殺者：口腔内バイオフィルムとの戦い

Silent Assassin in Elderly：Significance of Oral Biofilm Control

奥田　克爾

Katsuji Okuda

はじめに

口腔内に住み着く細菌は，シグナルを使って他菌種ともコミュニケーションをとりながらバイオフィルムという生態系を築いている[1~3]。そのうえ，私たちのストレスをキャッチして病原性を強めてくる一筋縄では駆逐できない難敵である。誤嚥性肺炎の原因は，歯周局所にバイオフィルムを作っている嫌気性グラム陰性細菌である。唾液に混入して下気道に流れ込む口腔内細菌は，わが国で毎日 300 人から 500 人もの命を奪う史上最大の暗殺者といえる。誤嚥性肺炎は，入院が 50 日を超えることが多く，費用がかさむ疾患で，退院できたとしても，ADL や QOL の低下がみられる。歯周病のある残存歯の多い高齢者に誤嚥性肺炎が多いことをよく認識しておかなければならない[4]。口腔・咽頭細菌の産生するプロテアーゼやノイラミニダーゼはインフルエンザウイルス感染を助けるし，産生する内毒素はインフルエンザウイルスの病原性を支えることによって，重篤化させる[5]。上気道に肺炎球菌，インフルエンザ菌，ブドウ球菌などが感染していると，そのインフルエンザ感染は重篤となり，死亡率が高くなることは繰り返し報告されている[6,7]。口腔ケアがインフルエンザの感染や重篤化の予防の一手段になるとの考えについても論及する。

口腔内バイオフィルムの生態

バイオフィルム（biofilm）は，自然界に広く存在する微生物の集団である。ぬるぬるしたムコイド状になる細菌の集まりは，菌体外にマトリックスとなる多糖体を糖衣（glycocalyx）としてまとっている。バイオフィルムを形成するブドウ球菌，緑膿菌，セラチア菌，大腸菌などの細菌は，菌体外多糖体（EPS）を合成して集団となる。緑膿菌が合成するのはアルジネートである。デンタルプラークは，複数菌種から構成されるバイオフィルムである。唾液の浮遊菌体は，まず付着メカニズムで表面に付着する。次いで，きわめて薄い菌膜からなるマイクロコロニーを形成し，さらに菌が重なって増殖して成長してきのこ状に成熟したバイオフィルムとなる（図１）。

バイオフィルム形成には，細菌が産生する自己誘導体（AI）が密接に関わる。このシグナルは，細菌種を超えて受け渡される。自己誘導因子によって遺伝子伝達，走化性，発育スピード，毒素産生能，ストレスに対する応答，免疫能に対する抵抗性などが規定されている。細菌が，自らの菌の密度を調節するために使うのが QS シグナル（quorum sensing signal）である。いったん形成されたバイオフィルムは，水が通過しやすいチャネルをもっており，栄養源を取り入れ，不要の代謝産物を排出している。このチャネルも，容易に水を通す太いものや非常に細い網目状になったものが存在する。バイオフィルム中の細菌は代謝活性が低く，冬眠の状態にある。

私たちの体に形成されるバイオフィルムは，細菌が集団となっているため白血球の食作用や免疫学的攻撃から逃げることができ，排除されない。さらに，バイオフィルムとなった細菌を抗菌剤で駆除しようとしても，薬剤が表面から中心部に到達できないため持続感染となる（図２）[1~3]。

東京歯科大学名誉教授
Professor Emeritus, Tokyo Dental College

図 1　複数菌種から構成されるデンタルプラークであるバイオフィルム形成プロセス。唾液中の浮遊菌は歯面のペリクルに付着してマイクロコロニーとなる。ついで，同一菌種だけでなく他菌種とも QS シグナルを使ってバイオフィルム集団となる。栄養源を取り入れ，バイオフィルム集団でつくられた老廃物を排除するためにチャネルを作り，成熟バイオフィルムとなって持続感染してしまう。

図 2　デンタルフィルムは複数菌種がコミュニケーションをとりながら形成するバイオフィルムであり，消毒薬にしても抗生物質にしても抗菌性を発揮することは難しい。また，免疫学的防御機構も働かない。成熟バイオフィルムに対してマンパワーでのメカニカルな除去が不可欠となる。

口腔内バイオフィルムは全身疾患に関わる

口腔慢性感染症の原因となる口腔内バイオフィルムは，全身疾患に関わることについて図 3 に一括して示した。

1．直接的原因

1）誤嚥性肺炎

唾液の不顕性誤嚥（silent aspiration）は，嚥下反射と咳反射の低下によって生じる[8]。Alzheimer など脳疾患のある高齢者では睡眠中に肺や気管支への不顕性誤嚥が起き，誤嚥性肺炎リスクが高いことが明らかにされている[9,10]。寝たきり老人では，鼻腔や口腔に細菌が多いし，唾液を不顕性に誤嚥して，気管支や肺にまでもち込んでしまう。老人では，肺胞マクロファージの食菌作用や殺菌作用が低下しているためその駆逐は容易ではなく，誤嚥性肺炎となる。

口腔内のバイオフィルム細菌の主たる栄養源は，唾液と歯肉溝滲出液である。図 4 に示したように口腔内では，就眠時に細菌数が増える。就眠中の不顕性誤嚥細菌数を減らすためにも，就眠前の口腔清掃は不可欠になる。胃瘻などの作られた患者では，口腔内バイオフィルム菌数が激増することから，患者の口腔清掃は優先してなされるべきである。

2）循環障害

バイオフィルム中のプラーク細菌は，歯肉溝あるいは歯周ポケット内の内縁上皮を貫通して，しばしば血流中に侵入する。*Streptococcus sanguinis* を含む *Streptococcus mitis* グループ，ミュータンス菌群 *Aggregatibacter actiomycetemcomitans* は，弁膜障害のある部位に付着して増殖し，バイオフィルム形成して細菌性心内膜炎を起こす。

わたし達[11~13]は，腹部動脈瘤部位に *Treponema denticola* がみつかることや心冠状動脈の狭窄をもたらしている血管内壁プラークサンプル中に *Porphylomonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Treponem denticola* の DNA を検出した。心冠状動脈内壁プラークなどからの検出率は，歯周ポケットの深さ，およびその歯肉縁下デンタルプラークからの検出率と関連することがわかった。この結果は，歯周ポケットが深くなると，歯肉縁上皮を貫通して血液中に入り込んでいることを証明するものである。

2．間接的に関わる疾患

1）肥満・糖尿病

歯周病原性グラム陰性菌群の内毒素などは，マクロファージなどからの TNF-α，IL-1，IL-6 などの炎症性サイトカインを高め，肥満・糖尿病に関わっていることのエビデンスが蓄積している[14]。

図3　口腔内慢性感染症原因バイオフィルムは全身性疾患の引き金になる。口腔内バイオフィルム細菌は，呼吸器に入り込んで呼吸器感染症を起こし，呼吸器感染ウイルスの吸着を誘導する。血流に入り込めば細菌性心内膜炎を起こし，血管内壁プラーク形成などで動脈硬化などに関わる。さらに，口腔バイオフィルム細菌は，内毒素やHSP産生などによって抗原性を発揮し，結果として各部位に抗原抗体複合体を形成することなどによって，さまざまな免疫病理学的病態，すなわち病巣感染の一次病変となる。さらに，メタボリックシンドロームの肥満や糖尿病にも密接に関わるエビデンスが蓄えられている。

2）骨粗鬆症

歯周局所のマクロファージなどの細胞表面Toll-like receptor（TLR）やCD14などは，内毒素のレセプターとなり，IL-1，IL-6，TNF-αなどを産生し，PGE_2産生の亢進をもたらす。次いで破骨細胞分化因子（RANKL）の発現が起きるため，IL-1β，IL-6などの骨吸収性サイトカイン産生が亢進される。これらの骨吸収サイトカインが骨芽細胞のRANKLを発現亢進させるという悪循環が生じてしまう[14]。

3）妊娠トラブル

早産の原因として多いのが細菌感染症で，歯肉炎を起こす細菌が菌血症の引き金になる。グラム陰性菌の内毒素などが妊婦の免疫応答を介してプロスタグランジンE_2合成をもたらす。産生されたプロスタグランジンE_2は結果的に子宮の収縮を起こすため，早産などの妊娠トラブルをもたらす[14]。

4）歯周病と胃潰瘍との関係

*Helicobacter pylori*の胃粘膜への感染は，胃潰瘍や胃癌のリスク因子である。歯周ポケット内グラム陰性菌の*Compylobacter rectus*は，*H. pylori*と共通抗原を有する。*H. pylori*と*C. rectus*は，ともに熱ショックタンパク質（HSP）を有する。*H. pylori*と*C. rectus*の全菌体に対する抗体は，相関して上昇している[15,16]。したがって，両菌種の抗原に対する免疫応答は，*H. pylori*が感染している胃粘膜および*C. rectus*が感染している歯周組織で免疫複合物を形成することが考えられる。

図4　口腔内バイオフィルム細菌の主たる栄養源は，唾液と歯肉滲出液である。食事中，その後の口腔清掃で菌数は減少するが，就眠中に4倍から8倍に菌数がふえる。就眠前の口腔清掃の大切さ，経管栄養の患者への口腔清掃徹底をあらゆる職種の人に知ってもらいたい。（Nolte, W.A.：Oral Microbiology and Immunology, 4th edition. 1982から改変して引用）

5）歯性病巣感染

口腔慢性感染症が原病巣となって，IgA腎症，糸球体腎炎，掌蹠膿疱症[17]などを起こす。原病巣の細菌感染がどのような機序で二次疾患を誘発するのか，その全貌が解明されているわけではない。

歯周病原性バイオフィルムの内毒素による発熱

内毒素には，強い発熱作用がある。歯周局所の歯肉線維芽細胞や浸潤マクロファージなどは，内毒素と結びつくとIL-1の産生が誘導され，副腎皮質刺激ホルモン分泌が高まり，内因性発熱因子による発熱が起きる。また，歯周ポケットや歯根尖病巣の内毒素の侵入があれば，その局所に疼痛がなくても発熱が起こる。さらに，口腔内のグラム陰性菌が肺に運ばれて発熱を起こすことも考えられる。介護を必要とする高齢者の口腔清掃を徹底すると発熱回数が減少する（図5）。すなわち，高齢者に対する口腔

図 5　要介護高齢者に対する歯科衛生士による口腔ケアは，発熱回数を減らした。
（Mann-Whitney U-test，文献 18）および文献 20）から引用）

表 1　デイケアに通う要介護高齢者に対する歯科衛生士による 6 カ月間にわたる専門的口腔ケアは，インフルエンザ発症を減少させた。

専門的口腔ケア	非実施群（92 名）	実施群（98 名）
ワクチン接種者(%)	39（42.4）	36（36.7）
インフルエンザ発症者(%)	9（ 9.8）*	1（ 1.0）
風邪（感冒）発症者(%)	12（13.0）	8（ 8.2）

＊：p ＝ 0.008
ワクチン接種率に差はなく，専門的口腔ケア実施群のインフルエンザ発症率は有意に少なかった[21]。

図 6　咽頭部を含む口腔内細菌は，インフルエンザウイルスのサポーターとなる。インフルエンザウイルスは，主に上気道粘膜細胞などに侵入して複製する。肺細胞に侵入して複製する場合は，感染細菌の産生する酵素や内毒素の病原性を利用している。

清掃を中心とした口腔ケアが発熱を抑えることが証明されており，私たちも歯科衛生士による口腔ケアがもたらす成果を報告した[17～20]。

インフルエンザウイルスのサポーターとなる口腔・咽頭細菌

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。口腔内細菌が産生する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破壊する。また，細菌が産生するプロテアーゼは，同じように粘膜のタンパク質からなっている成分を破壊する（図 6）。そのため，上気道粘膜の上皮細胞にかくれているウイルスレセプターが露出してしまう。

インフルエンザウィルスは，ウィルス表層にノイラミニダーゼ（NA）と赤血球凝集素（HA）を有する。NA は咽頭粘膜のウィルスレセプターを露出させ，細胞から次の細胞への感染の主役を演じる。一方，HA はウィルスの細胞への吸着と侵入に関わる。インフルエンザウィルスは，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。

従来の季節型インフルエンザウィルスは，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とされている。咽頭部，扁桃に感染している肺炎球菌，ブドウ球菌，緑膿菌などは，産生するプロテアーゼによってインフルエンザウィルスのHA0をHA1とHA2に分裂させ成熟させる。その結果，インフルエンザウィルスのエンベロープと肺細胞の細胞質膜に融合がもたらされる。そのため，インフルエンザウィルスは肺細胞に侵入して複製し，重篤なインフルエンザ肺炎を起こしてしまう。私たちは，歯周病原性細菌産生の産生プロテアーゼにもHA0をHA1とHA2に切断する酵素活性があるか否か調べている。

歯周病原性細菌産生内毒素は，咽頭部に感染する細菌の内毒素とともに，気道粘膜細胞に炎症を起こしてインフルエンザウィルス感染を誘導する。

したがって，インフルエンザに続発する肺炎を防ぐためにも，上気道細菌感染はもちろんのこと，歯周病などのないオーラルヘルスを保ち，口腔内細菌を少なくすることが不可欠である。私たちは，デイケアに通う要介護高齢者に対する歯科衛生士による口腔清掃を中心とした口腔ケアが，インフルエンザの発症を減少させる効果のあることを示した。継続した6カ月にわたる口腔ケアの実施は，唾液中の嫌気性培養集落形成細菌数，ノイラミニダーゼ活性，ならびにトリプシン様プロテアーゼ活性を，非実施群に比べ有意に減少させた。その臨床研究のなかで，口腔ケアがインフルエンザ発症を抑える効果のあることを示すことができた（表1）[21]。私は，これらの知見をもとに，歯科医療担当者が中心になって，大規模な臨床研究にしていくべきであると考えている。

おわりに

高齢者の口腔ケアの必要性について，Yoneyamaらの地道な臨床を基礎にした卓越した研究が世界に発信されてきた[22,23]。また，誤嚥性肺炎予防に取り組むべく臨床研究が展開されている[24～26]。人類が経験したことのない強い毒性をもつトリ由来A型の新型インフルエンザH5N1のパンデミックに警鐘が鳴らされ，咽頭・口腔内細菌がインフルエンザ感染を支援するというエビデンスが揃っている。したがって，日頃からのオーラルヘルスと口腔清掃の徹底が，その感染予防や重篤化を抑えることは明らかである。歯科界は，その臨床研究を積み重ねる必要がある。歯科医師過剰などがいわれるが，高齢者等に対する歯科医療や口腔ケアへのマンパワーが足りないと筆者は考えている。1994年東京でWHOが世界保健デーで取り上げたOral health for a healthy lifeというテーマは，インフルエンザ予防にも通じるものである。健康長寿の根幹となるオーラルヘルスの確固たるエビデンスに繋がる研究に取り組むべきである。

文　献

1）Costerton, J.W., Stewart, P.S. and Greenberg, E.P.：Bacterial biofilms：A common cause of persistent infections, Science **284**：1318～1322, 1999.

2）奥田克爾：口腔内バイオフィルム，医歯薬出版，2004.

3）奥田克爾編集：最新口腔微生物学，一世出版，2009.

4）Awano, S., Ansai, T., Takata, Y., Akifusa, S., Hamasaki, T., Yoshida, A., Sonoki, K., Fujisawa, K. and Takehara, T.：Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly, J. Dent. Res., **87**：334～339, 2008.

5）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.

6）Hussell, T., Weissinger, E. and Goulding, J.：Bacterial complications during pandemic influenza infection, Future Microbiol., **4**：269～272, 2009.

7）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.

8）Okuda, K., Kimizuka, R., Abe, S., Ishihara, K. and Kato, T.：Involvement of periodontopathic biofilm in respiratory infections, J.Periodontol., **76**：2154～2160, 2005.

9）Nakagawa, T., Sekizawa, K., Nakajoh, K., Tanji, H., Arai, H. and Sasaki, H.：Silent crerebral infarction：a potential risk for pneumonia in the elderly, J. Inter. Med., **247**：255～259, 2000.

10）Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohrui, T., Arai, H. and Sasaki, H.：Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients, Gerontology, **47**：271～276, 2001.

11）Okuda, K., Ishihara, K., Nakagawa, T., Hirayama, A., Inayama, Y. and Okuda, K.：Detection of *Treponeme denticola* in atherosclerotic lesions, J. Clin. Microbiol., **39**：1114～1117, 2001.
12）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.
13）Okuda, K., Ishihara, K. and Kato, T.：Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases, Oral Dis., **10**：5～12, 2004.
14）奥田克爾編：オーラルヘルスと全身の健康，プロクター・アンド・ギャンブル・ジャパン株式会社，2007.
15）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.
16）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.
17）Ishihara, K., Ando, T., Kato, T., Morimoto, M., Yamane, G., Takahashi, S., Ogiuchi, H. and Okuda, K.：Relationship between the onset of pustulosis parmaris et plantaris, chronic oral infections, and heat shock proteins, Oral Microbiol. Immun., **15**：232～237, 2000.
18）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.
19）Adachi, M., Ishihara, K., Abe, S. and Okuda, K.：Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly persons requiring nursing care, Inter. J. Dent. Hygiene, **5**：69～74, 2007.
20）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.
21）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.
22）Yoneyama, T., Hashimoto, K., Fukuda, H., Ishida, M., Arai, H., Sekizawa, K., Yamaya, M. and Sasaki, H.：Oral hygiene reduces respiratory infections in elderly bed-bound nursing home patients, Arch. Gerontol. Geriatr., **22**：11～19, 1996.
23）Yoneyama, T., Yoshida, M., Matsui, T. and Sasaki, H.：Oral care and pneumonia. Oral care working group, Lancet, **354**（9177）：515, 1999.
24）Ishikawa, A., Yoneyama, T., Hirota, K., Miyake, K. and Miyatake, K.：Professional oral health care reduces the number of oropharyngeal bacteria, J. Dent. Res., **87**：594～598, 2008.
25）Abe, S., Ishihara, K., Adachi, M. and Okuda, K.：Tongue coating as risk indicator for aspiration pneumonia in endated elderly, Arch. Gerontol. Geriatr., **47**：267～275, 2008.
26）Kikawada, M., Iwamoto, T. and Takasaki, M.：Aspiration and infection in elderly：epidemiology, diagnosis and management, Drugs Aging, **22**：115～130, 2005.