

---

## 総 説

---

### 歯科治療と感染性心内膜炎の予防

伊藤 博夫

キーワード：感染性心内膜炎，歯科治療，口腔常在菌，ビリダンスレンサ球菌，  
コンビナトリアルライブラリー，分子模倣

### Prevention of Dental Practice-Induced Infective Endocarditis

Hiro-O ITO

**Abstract :** Infective endocarditis is a serious infection of the endothelial surfaces of the heart, especially at the valves. Oral commensal bacteria are the most common etiologic agents of this disease. Infective endocarditis can be established when all the 3 conditions are present simultaneously, i.e., (1) the introduction of bacteria into the bloodstream, (2) predisposing impairments in the heart, and (3) the virulence of bacteria. Common dental procedures, even non-surgical dental procedures, can often cause bacteremia of oral commensals. Periodontally diseased patients are at risk from bacteremia even after brushing the teeth or eating meals. Bacteremia itself rarely affect healthy people but they can result in mortal infective endocarditis in those who have a predisposed risk for this disease, such as those with heart valve diseases, pacemaker implantation, etc. Despite advances in diagnosis, antimicrobial therapies, surgical techniques and management of complications, patients with infective endocarditis still have substantial mortality. To prevent this infection, antibiotics is currently used, however, their frequent uses generates drug-resistant mutant bacteria, which is a serious social problem. Therefore, development of novel alternative drugs to be used instead of the current antibiotics is highly desired. We are now using several types of combinatorial peptide libraries to search for small size molecular mimetics that can interfere with the adhesion of bacteria to the target tissue. The use of such peptides is expected to lead to the development of compounds for a novel preventive drug which does not kill bacteria, thus making it safer and less likely to generate drug-resistant mutants.

#### 1. はじめに

感染性心内膜炎は重篤な全身性感染症であり、いったん発症すると、医療処置が施されない場合は、ほぼ100%の確率で死に至り、十分な治療がなされた場合でも、近年の診断・治療技術の進歩によってその予後は改善しているものの、いまだに致死率の高い疾患として恐れられている<sup>1)</sup>。したがって、感染性心内膜炎の対策で最も重要なことは、発症の予防である。

口腔細菌が心内膜炎の病原菌として最初に指摘されたのは今から約100年前のことになる<sup>2,3)</sup>。以来、歯科治療と感染性心内膜炎の関係が研究されてきたが、歯科治療行為に伴う口腔細菌の体循環への侵入、すなわち菌血症の誘発が、重要な研究対象となっている。高リスク者の歯科治療時において、菌血症とこれに続発しうる心内膜炎を予防するために、抗菌化学療法が広く推奨され、用いられている<sup>4)</sup>。しかしながら、近年では抗生剤の頻用

による薬剤耐性菌の出現が大きな社会問題となっており、慎重な使用が望まれるようになっている<sup>5)</sup>。

本稿では、歯科治療と感染性心内膜炎発症の関係について、病因論の面と臨床上のエビデンスの面から昨今の知見を整理した後に、抗菌薬に代わる感染症予防薬の探索を目指した筆者らの研究の一部を紹介したい。

## 2. 感染性心内膜炎の定義と分類

感染性心内膜炎は、その名の通り心臓の内膜の感染症であり、通常は心弁部に生じる。感染微生物は細菌であることがほとんどであり、細菌性心内膜炎の用語も用いられるが、真菌など細菌以外の微生物が原因になる場合もあるため、感染性心内膜炎と一括して称されることが多い<sup>4)</sup>。臨床像から、急性感染性心内膜炎と亜急性感染性心内膜炎に分類される。近年は人工心臓弁置換手術後における症例数の増加から、これを特に置換弁性心内膜炎 (prosthetic valve endocarditis) と呼び、自己弁性心内膜炎 (native valve endocarditis) と区別することがある。また最近では、静脈内投与性麻薬中毒者の心内膜炎 (intravenous drug abuse endocarditis) や、入院患者に確保した静脈ラインからの感染で起きる院内感染性心内膜炎 (nosocomial endocarditis) などの分類も用いられている<sup>1)</sup>。こうした分類法は、感染性心内膜炎のリスク因子の理解や予防対策、あるいは症例の治療法を考える上でも有用である。

## 3. 感染性心内膜炎の病因と治療

心内膜の損傷部に細菌が付着し、そこに定着し、増殖することによって、感染性心内膜炎の病巣が形成される。心弁部の内膜に損傷が存在することが、細菌の定着、すなわち感染性心内膜炎の成立の条件として必須であるが、そのような状態を起こす心臓の状態としては、リウマチ熱の既往による弁異常、その他の後天性心弁疾患、人工弁の使用、心中隔欠損等の先天性心奇形に伴うジェット血流の存在などが例として挙げられる。これらの状況において心内膜が損傷を受けると、血小板とフィブリンの凝集、すなわち血餅の形成から、無菌性の疣贅 (ゆうぜい) の形成が最初に見られる。この時に血流内に付着能力を持つ細菌あるいは他の微生物が存在すると、心内膜の損傷局所への微生物の付着が誘導される。そして無菌であった疣贅の中で微生物が培養され、感染性の疣贅となり、感染性心内膜炎が成立する。局所で細菌が増殖し、病巣が拡大すると、心筋膿瘍が形成され、これにより心臓弁が機能障害に陥り、最終的に心不全に至る。また、心臓局所における障害のほかにも、増殖した感染性疣贅の一部が剥がれ落ち、血中に小さな塊として流れ出し、これが体循環を巡って他臓器に移行する。腎臓や脾臓に移行して新たな感染病巣を形成する場合や、脳への移行により塞栓症、すなわち脳梗塞を生じる場合がある。

本疾患の治療には、原因微生物の速やかな同定と、一刻も早い抗菌薬治療の開始が重要となる。有効な抗菌薬を選択するために、血液培養による原因菌の分離、菌種の同定、それから抗菌薬感受性試験が実施される。しかしながら、臨床像からは感染性心内膜炎と診断される場合にも、血液培養の結果が陰性と出ることがしばしばあり、このような時には経験的な治療、経験的な抗菌薬の選択が余儀なくされる。抗菌薬治療で症状が改善しない場合や、心不全の兆候を示す場合には、外科的治療による病巣の除去が必要となる。感染性心内膜炎に対する外科的治療の成績は向上してきているが、本疾患の死亡率は、現在の我が国でも20~25%という高い値が報告されている<sup>6)</sup>。

疫学的な特徴として、男性患者の方が女性患者よりも多く全年齢層において1.2~3倍、60歳以上においては2~8倍の違いがみられると報告されている<sup>7)</sup>。また、本疾患の患者の平均年齢は、近年次第に上昇しており、現在では55歳を越え、患者の50%以上が60歳以上になっている<sup>7)</sup>。本疾患の治療成績は向上しており、死亡率は低下してきているが、その一方で発生数は増加しており、この傾向は特に先進国で顕著にみられる<sup>8)</sup>。これは心臓外科等の治療技術の向上により、以前であれば早期に死亡していた種々の心疾患の患者が、感染性心内膜炎のハイリスク者として生存する機会が多くなっていることの結果と考えられている。

## 4. 感染性心内膜炎の原因菌

感染性心内膜炎の原因として最も重要な微生物は、細菌である。多種多様な細菌の中でも、ビリダンスレンサ球菌が原因になることが最も多い<sup>9, 10)</sup>。ビリダンスレンサ球菌は、特に亜急性心内膜炎の原因菌として重要である。このタイプのレンサ球菌は、レンサ球菌群の中でも最大のグループを形成し、口腔内においての最優勢菌群であることでも知られる。感染性心内膜炎患者から最も高頻度で分離される菌種は、*Streptococcus sanguinis* (31.9%) で、*Streptococcus oralis* (29.8%) がこれに続く。齶蝕原性細菌として有名なミュータンスレンサ球菌群もビリダンスレンサ球菌であり、これらも感染性心内膜炎の原因菌としての報告がある<sup>9)</sup>。

一方、口腔細菌のうちで菌周病原性細菌群は、ビリダンスレンサ球菌ほどには感染性心内膜炎にとって重要ではないようである。*Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* は心内膜炎起炎菌としての報告が存在するが、その頻度は高くない<sup>11)</sup>。菌周病原性菌として最も注目される *Porphyromonas gingivalis* については、感染性心内膜炎の原因菌としての報告は存在しないようである。

感染性心内膜炎の原因菌を診断するために、血液培養を実施することが必須である。血液培養法は近年著しく改良されてきているが、その結果を正しく理解するため

には技術的な限界についても承知しておく必要がある。第1に臨床上の問題として、細菌性心内膜炎が患者所見から強く示唆される場合には、菌の同定に先行して、経験的な抗菌薬治療が開始されてしまうことが多い。このような場合には、培養に供する血液試料中に抗菌薬が高濃度で存在し、これが菌の培養を妨害する。次に、培地組成や培養条件が、必ずしも全ての心内膜炎原因菌にとって適するとは言えないことが挙げられる。例えば、*Abiotrophia* 属と *Granulicatella* 属に分類される以前は *nutritionally variant streptococci* と称された一群のレンサ球菌は、普通の培地では増殖することができず同定が困難であった。いわゆる「培養陰性の細菌性心内膜炎」の一定の部分は、これらが原因菌であったと示唆されているが<sup>12)</sup>、現在でも他の菌種で同様の例が残っている可能性は否定できない。また、このような培養テクニック上の問題が、感染性心内膜炎における歯周病原性細菌の役割を過小評価させる原因になっている可能性も否定はできない。

## 5. 歯科治療による菌血症の誘発

無菌が通常の状態である血流の中へ、何らかの誘因で微生物が侵入することが、感染性心内膜炎の発症のための必須条件である。歯科治療と菌血症との関連は、感染性心内膜炎の原因として口腔細菌が注目されるようになった20世紀初頭以来、重要な研究対象となってきた<sup>2)</sup>。拔牙等の外科的歯科治療は、このような菌血症を普通に誘発することが明らかになっているし、非外科的な歯科治療によっても、かなりの割合で菌血症が誘発される<sup>13-19)</sup>。歯科局所麻酔注射<sup>13)</sup>、矯正用バンドの装着<sup>14)</sup>、歯周ポケット検査<sup>15)</sup>、スケーリングとルートプレーニング<sup>16,17)</sup>、そして毎日の歯ブラシ<sup>18)</sup>やフロスの使用<sup>19)</sup>によってさえも、菌血症は誘発されると報告されている。アメリカ心臓協会（American Heart Association: AHA）の感染性心内膜炎予防のためのガイドライン<sup>4)</sup>は、通常の感染根管治療の際の抗生剤の予防投与を推奨していないが、最新の細菌検出法を用いた研究では、普通の非外科的な歯内治療によっても菌血症が高頻度で誘発されていることが示されている<sup>20)</sup>。

ここでも、前項の心内膜炎原因菌の同定法に関する解説と一部重複するが、菌血症の研究に関しても、採用された細菌検出方法や血液のサンプリングのタイミングなどの違いによって、結果や結論が違ってくる危険性があるということに言及しておきたい。細菌の検出方法については、考慮せねばならない条件が多くあるが、培養法で検出を行う場合には、嫌気培養を行うか好気培養を行うか、平板培養を行うか液体培養を行うか、そして培地の組成はどうするかなどで結果は変わってくる。最近では培養によらずに、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法によって細菌 DNA を検出する非常に高感度な方法も菌同定に用いられるようになってきている。次に、血液の

サンプリングのタイミングが、歯科治療による菌血症の誘発についての研究においては決定的に重要な要素である。通常この種の研究の被験者は、感染性心内膜炎の高リスク者ではなく全身的には健康な人であるが、健康人に誘発される菌血症は一過性である。これらの留意点に対する配慮が、最近の Savarrio ら<sup>20)</sup> の感染根管治療時の菌血症に関する研究では、他の先行研究に比較して十分に示されており、その結果は参考になるところが多い。まずサンプリングタイミングについては、その影響を最小限に抑制するために1回の歯科治療について、治療開始の30分前に実施したものを陰性対照とし、次いで歯科治療の最中、および歯科治療終了後30分の3時点で血液を採取している。そして菌の検出法についても種々の条件を比較しており、検討した方法の中で最も高感度であったのは、15 ml の全血試料を採取直後に液体培養法により、嫌気と好気の両条件で培養を開始するものであった。この方法に比較すると、0.2 ml の血液試料を用いた PCR による検出、あるいは5 ml の血液試料を平板培地で培養するといった方法は、かなり感度が劣っていた。このような配慮が払われたうえで報告された、30例中9例という非外科的な感染根管治療における菌血症の誘発頻度<sup>20)</sup>は、一定の信頼性を有すると考えられる。この研究で、非常に高感度であると言われる PCR 法を使用した検出であっても、通常のやり方では菌血症の診断にとっては血液培養法に比べて必ずしも高感度ではないことが示された。しかしながら、培養法と同量の、大量の血液を PCR 法に供して検出を試みる場合には、感度がさらに改善される可能性がある。今後この種の研究が行われる時には検討すべき課題であると言えよう。

## 6. 実験性感染性心内膜炎

感染性心内膜炎の動物実験モデルは、ウサギとラットで確立されており、これらの実験モデルは各種細菌の病原性や病因論の研究や、各種抗菌薬の効果を検討するなどの目的のために有用なものとして使用されている<sup>22,23)</sup>。筆者らも、*nutritionally variant streptococci* の病原性をラット感染性心内膜炎モデルで検討し、菌が宿主の細胞外基質（extracellular matrix: ECM）タンパク質、なかでもフィブロネクチンへ結合する能力が、心内膜炎誘発能と関連していることを報告している（図1、図2）<sup>24)</sup>。マウスを用いた心内膜炎の実験モデルの報告は、これまでのところ見つけることはできない。個体が小さ過ぎて、以下に述べる術式を施行することが困難であることが第1の理由と考えられる。

動物実験モデルにおいても、感染性心内膜炎の成立のためには、ヒトの疾患で指摘されているのと全く同じで、心臓の側の器質的な障害（心弁の内膜損傷）、血流への細菌の侵入、および細菌の病原性の3条件が揃うことが必須である（図3）。そこで実験心内膜炎モデルにおいては、まず心弁に人為的に損傷を与える。通常は、頸動



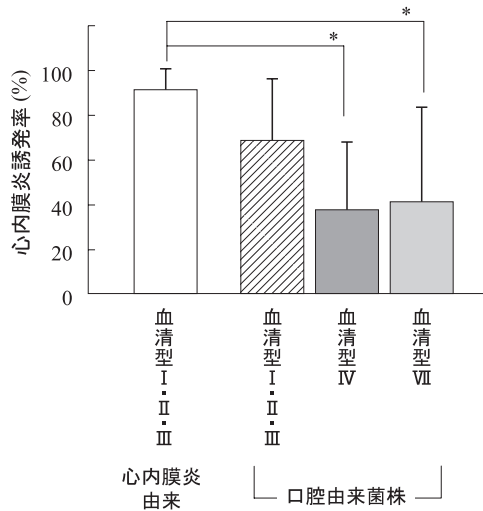


図1 由来やタイプの異なる nutritionally variant streptococci の心内膜炎の誘発能：ラット実験の感染性心内膜炎

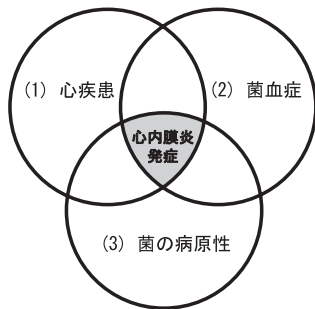


図3 感染性心内膜炎発症のための3条件

脈から心臓の方向に細いカテーテルを挿入して大動脈弁に傷を付ける。この処置だけでは、無菌的に施行された場合には感染性心内膜炎は誘導されない。通常は本処置の24時間後に、静脈内に生きた細菌が投与される。どんな細菌によっても感染が成立するのではなく、心内膜炎誘発能が高いものと低いものとがあることが図1からも判る。Nutritionally variant streptococci の場合では、心内膜炎誘発能の高い血清型 I, II, III のタイプのうち、II型とIII型ではフィブロネクチンへの結合性が著明であり、I型ではラミニンやフィブリノーゲンなど複数のECM物質に中等度に結合できるという性質を示した(図2)。

7. 歯科治療における感染性心内膜炎の予防

前述したようにAHAは感染性心内膜炎予防のための診療ガイドラインを発表しており、現在最新のものは1997年版である<sup>4)</sup>。既往歴等から高リスク者と判定され

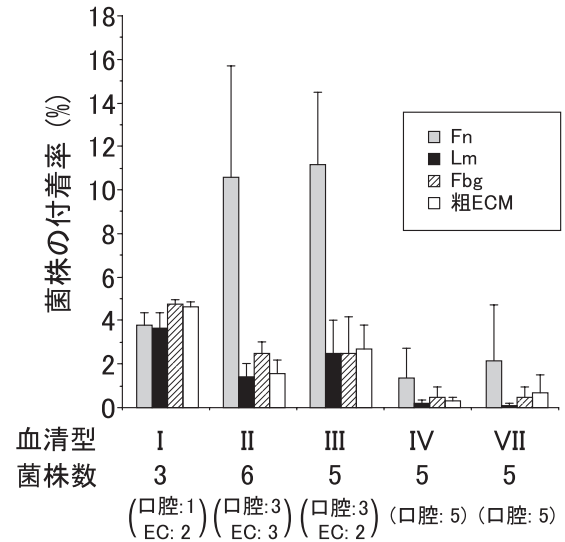


図2 由来やタイプの異なる nutritionally variant streptococci のECMタンパク質への付着能

プレート底面をフィブロネクチン (Fn)、ラミニン (Lm)、フィブリノーゲン (Fbg)、あるいは粗精製ECMタンパク質でコートし、各菌株を添加して細菌細胞の付着の程度を、添加した菌数に対する割合で表した。

る患者の歯科治療に際しては、治療内容に応じて抗生剤の予防投与が行われるべきである。抗生剤予防投与の対象者の判定基準は、表のように示されている(表1, 表2)。日本においては、日本循環器学会 (Japanese Circulation Society: JCS) が2003年に感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラインを発表している。これは、病院に対する全国規模の質問票調査の結果<sup>25)</sup> に基づいて作成されたものである。この日本のガイドラインの内容も、基本的にはAHAの1997年のガイドラインに沿っているが、心臓ペースメーカーや体内式除細動装置の使用者に対する考え方に若干の違いが見られる。すなわち、AHAはこれらの症例に対しての抗生剤予防投与を推奨していなかったが、日本循環器学会はそれを見直している。

薬物の選択については、起炎菌として最も重視すべきものが口腔レンサ球菌群であるので、これらの感受性が高いペニシリン系薬物が第1選択となる。一般的には術前30分に Amoxicillin 2g (小児には 50 mg/kg 体重で成人量を超えない) の経口投与を行う。経口摂取が無理な場合には Ampicillin の静脈内投与を行う。ペニシリンアレルギーの患者の場合は、両ガイドラインともに Cephalexin か Cefadroxil の使用を第1に推奨しているが、ペニシリンアレルギー患者へのβラクタム薬の使用については抵抗感もあり、Clindamycin, Azithromycin, Clarithromycin などの選択を勧める意見も強いようである。なおAHAの一つ前のガイドライン(1990年版)に

表1 感染性心内膜炎のリスク要因となる心疾患

予防的抗生剤投与が推奨される 高リスク 人工心弁の使用者（同種生体心弁を含む） 感染性心内膜炎の既往 先天性チアノーゼ性心疾患（単心室，大動脈転位， ファローの四徴候など） 体肺循環シャントの外科的成形術後 中リスク 上記以外の先天性心疾患 後天性弁膜疾患（リウマチ性弁膜症など） 拡張型心筋症 逆流あるいは弁肥厚を伴う僧帽弁逸脱症 予防的抗生剤投与が推奨されない （低リスク：一般人とリスクは変わらない） 孤立性の心房中隔欠損 心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存症で 閉鎖手術後6ヶ月以上良好に経過したもの 冠動脈バイパス手術後 逆流のない僧帽弁逸脱症 機能性心雑音 心弁障害を伴わない川崎病の既往 心弁障害を伴わないリウマチ熱の既往 体内型除細動装置，心臓ペースメーカーの使用者
---

Dajani AS, et al., JAMA (1997)<sup>4)</sup> を翻訳して引用

においては Erythromycin の推奨があったが，1997年版からははずされている。

表2にあるように，非外科的な歯科治療を受ける患者に対しては，いずれの場合にも抗生剤の予防的投与は推奨されていないが，既に述べてきたように非外科的歯科治療とはいっても相当の割合で菌血症を誘発してしまう事実を認識して，歯科医師には慎重な対応が必要であると思われる。

### 8. 歯周病と感染性心内膜炎

歯肉の炎症は歯肉上皮を脆弱にし，歯周ポケット内面の上皮組織はしばしば潰瘍状態になり，ここに口腔細菌が血流中に侵入するチャンネルが形成される。したがって歯周疾患の患者では，歯周組織の健康な人に比べて感染性心内膜炎のリスクが高まっている。これについてのクリニカルエビデンスは現状では十分とは言えないが，歯周疾患が重度になるほど歯ブラシ使用や歯周ポケット検査による菌血症の発症が増加するという報告はいくつか存在する<sup>15, 26)</sup>。

*A. actinomycetemcomitans* や *P. gingivalis* は上皮組織内や結合組織内に侵入する能力を持ち，これが歯周病原性と深く関与していると考えられているが，上述した

表2 歯科処置と感染性心内膜炎

予防的抗生剤投与が推奨される 歯の抜去 歯周治療（歯周外科，スケーリング・ルートプレーニング，プロービング，リコール・メンテナンス） インプラントの植立，歯の再植 根尖口を超えて処置する歯内療法 歯肉縁下への物の挿入 矯正用バンドの装着（ブラケット単独は除く） 歯根膜内局所麻酔注射 歯肉出血を伴う予防的歯科処置 予防的抗生剤投与が推奨されない 歯科保存・補綴処置（歯冠修復） 圧排コードの使用は特に関係しない 歯根膜腔以外への局所麻酔 根管内に限局した歯内治療，ポストコアの植立 ラバーダム装着 縫合術後の抜糸 可撤式の補綴装置あるいは矯正装置の装着 印象採得，フッ化物塗布，口腔エックス線撮影， 矯正装置の調整 乳歯の自然脱落
---

Dajani AS, et al., JAMA (1997)<sup>4)</sup> を翻訳して引用

ように心内膜に定着して感染性疣贅を形成する能力は低いものと思われる。感染性心内膜炎の病原因子としてあまり重要視されていないこれらの歯周病原性細菌ではあるが，歯周組織破壊を進行させて口腔ペリダンスレンサ球菌等が血流中へ侵入するルートを形成することによって，感染性心内膜炎の発症と密接に関わる可能性は否定できない。今後コホート研究や介入研究等によって，歯周疾患が感染性心内膜炎のリスクファクターであるか否かの，より直接的なエビデンスが得られることを期待したい。

### 9. 抗菌薬に代わる心内膜炎予防薬の探索

心臓に問題を持った高リスク者を，感染性心内膜炎から予防するための方法としては，現在のところ抗生剤の予防的投与が唯一の対策である。しかしながら抗生剤には常に，抗菌スペクトルの限界が問題としてつきまとう。さらに，抗生剤を頻繁に用いることで生み出された薬剤耐性菌の出現が，大きな社会問題にもなっている。そこで，抗生剤より安全で使いやすい，新規の感染性心内膜炎予防用の薬物の開発が望まれるようになってきている。一般に抗菌性の強い，すなわち細菌にとって毒性が強く菌の生存を脅かすような薬物に対しては，菌は生き残りのために突然変異により薬剤耐性を獲得しようと試みるが，もしも原因菌の口腔内での生存や増殖を阻

表3 歯周病の程度と菌血症の誘発

報告者	報告年	実施国	被験者数	研究デザイン	方法	関連性の評価の結果	結論
Silver ら <sup>26)</sup>	1977	カナダ	96人	要因対照研究	ブラッシング	Löe と Silness の GI が 0 ~0.75の群の16%, 2.26 ~3.00の群の68%に菌血症が誘発された	有意な関連
Daly ら <sup>15)</sup>	2001	オーストラリア	40人	要因対照研究	プロービング	歯肉炎患者群の10%歯周炎患者群の40%に菌血症が誘発された (Odds 比 6.0)	有意な関連

害することなく、損傷心内膜への付着だけを妨害する薬であれば、薬剤耐性菌を誘導することなく感染性心内膜炎だけを予防できるという可能性が期待される。

細菌の病原性とフィブロネクチンに対する付着能との関連は、溶連菌を対象の中心として研究が進められてきたが、ビリダンスレンサ球菌の心内膜炎誘発能との関連性も示唆されている<sup>24, 27)</sup>。筆者らは、心内膜炎誘発性のビリダンスレンサ球菌のフィブロネクチン結合は、溶連菌とは別の、未知の分子認識によって行われている可能性を報告した<sup>27)</sup>。この研究において筆者らは、ビリダンスレンサ球菌とフィブロネクチン間の分子認識を特異的に阻害するモノクローナル抗体を作成した。このモノクローナル抗体は、そのままでも感染性心内膜炎予防薬としての候補物質となり得るものであるが、歯科治療時等に予防的に用いる感染性心内膜炎対策の薬剤として、この種の抗体医薬品は現実的なものとは言えない。何と云っても抗体医薬品は非常に高価なものにならざるを得ないし、繰り返し投与される場合には患者の免疫系によって中和抗体が産生されてしまうことになると考えられる。そこで、より免疫原性の少ない低分子化合物で、フィブロネクチンと細菌の相互分子認識に関与する構造だけを模倣する物質の探索に取り組むことにした。いくつかのタイプのコンビナトリアル・ケミカルライブラリーの使用を検討しているが、図4にはポジショナル・スキニング・ペプチドライブラリーによる阻害性物質探索の例<sup>28)</sup>を示す。ここで用いたペプチドライブラリーは6アミノ酸の長さで、システインを除く19種の天然アミノ酸を均等に含む。1番目から6番目の各ポジション(O<sub>1</sub>~O<sub>6</sub>)には何のアミノ酸が含まれているかが分かっており(各図のx軸下にアミノ酸1文字表記で示す)、他のポジションにはランダムかつ均等に19種のアミノ酸が含まれている。各6merペプチドをビオチン標識したものをを用いて、上述のビリダンスレンサ球菌とフィブロネクチン間の分子認識を特異的に阻害するモノクローナル抗体(Fynit)に対する結合力を評価した。コントロールとして、同一アイソタイプ(IgG1, κ)の抗原特異性が無関係なマウスモノクローナル抗体(AB1-2)に対する

結合と、フィブロネクチン(Fn)に対する結合を同時に測定し、結合量の差を見ることでどのポジションにどのアミノ酸が配置されることが分子認識にとって有効であるかを調べたものである。その結果から数種の候補配列を選定し、その配列のペプチドを化学合成してその活性を評価した。単独のペプチドで十分な阻害活性を持つ配列の同定には未だ至っていないが、方法論的に至適化に関する重要な知見を得た。詳細は原著<sup>28)</sup>に譲るが、さらにコンビナトリアル・ライブラリーの応用による感染症予防薬として有用な低分子物質の発見を目指して、ライブラリーの設計とスクリーニングアッセイの至適化を進めている。

## 10. 終わりに(まとめ)

感染性心内膜炎は心臓の内膜、特に心弁付近に好発する重篤な感染症であり、口腔常在菌がしばしばその原因となることで知られる。感染性心内膜炎の発症には、(1)通常は無菌状態である血流中へ微生物が侵入すること(菌血症)、(2)心臓・心内膜の側に微生物の付着を許す病的状態が存在すること、(3)侵入・定着した微生物が病原性を持つこと、の3条件が揃うことが必要となる。菌血症は、観血的歯科治療はもとより、通常の保存的な歯科治療によっても誘発されることが証明されている。歯周病患者では、日常の歯ブラシや食事(咀嚼)によってさえも菌血症が誘発されるリスクが亢進している。菌血症そのものは健康な人にとっては滅多に問題を起ささないが、心臓内に先天的あるいは後天的な器質的異常を有する感染性心内膜炎ハイリスク者にとっては重大な問題であり、発症してしまった感染性心内膜炎は、現代医学をもってしてもしばしば致死性である。ハイリスク者の歯科治療の際には、抗生剤の適切な予防的投与によって心内膜炎の予防が計られねばならない。しかしながら抗生剤の頻用は薬剤耐性菌の出現を誘導し、大きな社会問題ともなっており、抗生剤に代わる心内膜炎の予防薬の登場が待望されている。細菌の生体付着を阻害するが殺菌性は持たない化合物が、薬剤耐性菌を誘導しない、より安全で使いやすい心内膜炎予防薬のリード化

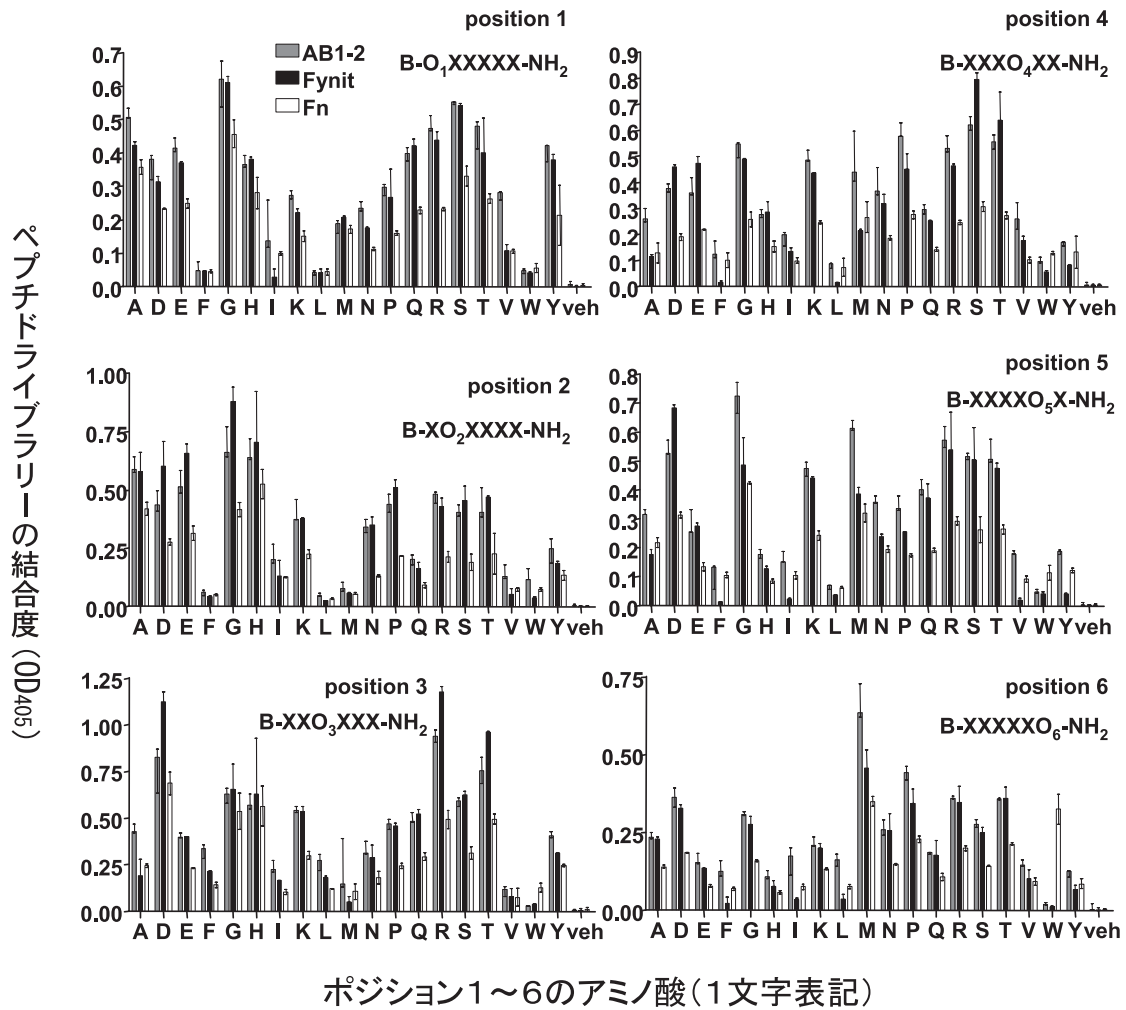


図4 ポジショナル・スキャンング・ペプチドライブラリーを用いたフィブロネクチン結合阻害性配列のスクリーニング<sup>28)</sup>

口腔レンサ球菌とフィブロネクチンとの結合に対する阻害性モノクローナル抗体 (Fynit), 対照のモノクローナル抗体 (AB1-2), 第2の陰性対照としてのフィブロネクチン (Fn) に対する各ライブラリーの結合をy軸に示す。対照との結合度の差が標的に対する特異的結合度と考えられる。

化合物として期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、執筆の機会を与えて下さいました四国歯学会雑誌編集委員会の皆様に感謝申し上げます。また、本稿の中で紹介した筆者の研究の遂行に多大なご協力を下さいました徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部予防歯学分野と鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔保健推進学分野の教室員の皆様、ならびに鹿児島大学名誉教授 井上昌一先生、(株)ハイペック研究所 軒原清史博士に深く感謝いたします。

文 献

1) Moreillon P: "Endocarditis and endarteritis." In: Infectious diseases. Armstrong D, Cohen J, eds. London:

Harcourt Publishers (1999) pp.2.50. 1-2. 50. 9.  
 2) Horder T: Infective endocarditis. Q J Med 11, 319-323 (1908)  
 3) Rushton MA: Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth. Guy's Hosp Rep 10, 39-44 (1930)  
 4) Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G and Zuccaro G: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 277, 1794-1801 (1997)  
 5) Mogi A, Nishi JI, Yoshinaga M, Harada H, Narahara S, Kawakami K and Maruyama I: Increased prevalence of penicillin-resistant viridans group streptococci in Japanese children with upper respiratory infection treated



- by beta-lactam agents and in those with oncohematologic diseases. *Pediatr Infect Dis J* 16, 1140-1144 (1997)
- 6) 松下雅英, 鶴谷善夫, 齋藤宗靖: 心筋炎・心膜炎・感染性心内膜炎の予後. *循環器科* 51, 67-72 (2002)
  - 7) Dhawan VK: Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 34, 806-812 (2002)
  - 8) Fonager K, Lindberg J, Thulstrup AM, Pedersen L, Schönheyder HC and Sørensen HT: Incidence and short-term prognosis of infective endocarditis in Denmark, 1980-1997. *Scand J Infect Dis* 35, 27-30 (2003)
  - 9) Douglas CW, Heath J, Hampton KK and Preston FE: Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol* 39, 179-182 (1993)
  - 10) Herzberg MC, Meyer MW, Kiliç A and Tao L: Host-pathogen interactions in bacterial endocarditis: streptococcal virulence in the host. *Adv Dent Res* 11, 69-74 (1997)
  - 11) Chen YC, Chang SC, Luh KT and Hsieh WC: Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis: a report of four cases and review of the literature. *Q J Med* 81, 871-878 (1991)
  - 12) Ruoff KL: Nutritionally variant streptococci. *Clin Microbiol Rev* 4, 184-190 (1991)
  - 13) Roberts GJ, Simmons NB, Longhurst P and Hewitt PB: Bacteraemia following local anaesthetic injections in children. *Br Dent J* 185, 295-298 (1998)
  - 14) McLaughlin JO, Coulter WA, Coffey A and Burden DJ: The incidence of bacteremia after orthodontic banding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 109, 639-644 (1996)
  - 15) Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE and Stewart D: Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 72, 210-214 (2001)
  - 16) Fine DH, Korik I, Furgang D, Myers R, Olshan A, Barnett ML and Vincent J: Assessing pre-procedural subgingival irrigation and rinsing with an antiseptic mouthrinse to reduce bacteremia. *J Am Dent Assoc* 127, 641-646 (1996)
  - 17) Bender IB, Naidorf IJ and Garvey GJ: Bacterial endocarditis: a consideration for physician and dentist. *J Am Dent Assoc* 109, 415-420 (1984)
  - 18) Sconyers JR, Crawford JJ and Moriarty JD: Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 87, 616-622 (1973)
  - 19) Faden HS: Dental procedures and bacteremia. *Ann Intern Med* 81, 274 (1974)
  - 20) Savarrio L, Mackenzie D, Riggio M, Saunders WP and Bagg J: Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. *J Dent* 33, 293-303 (2005)
  - 21) Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K and Nord CE.: Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 28, 2205-2209 (1990)
  - 22) Baddour LM and Christensen GD, Lowrance JH, Simpson WA: Pathogenesis of experimental endocarditis. *Rev Infect Dis* 11, 452-463 (1989)
  - 23) Kitada K, Inoue M and Kitano M: Experimental endocarditis induction and platelet aggregation by *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 11, 25-32 (1996)
  - 24) Okada Y, Kitada K, Takagaki M, Ito H-O and Inoue M: Endocardiac infectivity and binding to extracellular matrix proteins of oral *Abiotrophia* species. *FEMS Immunol Med Microbiol* 27, 257-261 (2000)
  - 25) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, Ishizuka N, Nakamura K, Taniguchi Y, Yoshioka K, Kawazoe K, Akaishi M, Niwa K, Nakazawa M, Kitamura S and Miyatake K: Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 67, 901-905 (2003)
  - 26) Silver JG, Martin AW and McBride BC: Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 4, 92-99 (1977)
  - 27) Ito H-O, Soutome S, Nokihara K and Inoue M: Identification and characterization of bacterial-binding property in the type III repeat domain of fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 320, 347-353 (2004)
  - 28) Ito H-O, Nokihara K, Soutome S and Ohyama T: Screening of peptides that inhibit bacterial binding to fibronectin using combinatorial peptide libraries. *Int J Pept Res Ther* 12, 275-281 (2006)