

# 歯科衛生だより

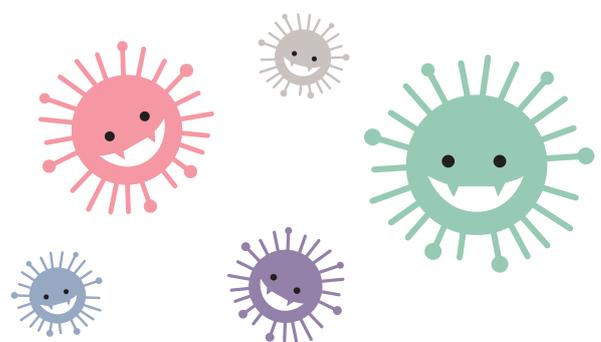
発行人/武井 典子  
発行/公益社団法人 日本歯科衛生士会  
〒169-0072 東京都新宿区大久保2-11-19  
TEL.03(3209)8020 FAX.03(3209)8023  
http://www.jdha.or.jp/

2020 April vol. **56**

## インフルエンザウイルス感染における 口腔細菌の影響

日本大学 特任教授(歯学部) **落合 邦康**

毎年のように流行を繰り返すインフルエンザは、高齢者や基礎疾患保有者において重症化し、死に至ることも少なくありません。超高齢社会を迎えたわが国においては、大きな脅威となっています。新型インフルエンザによる世界的大流行が発生すると、甚大な健康被害のみならず、社会的混乱や経済的損失が生じるため、新型インフルエンザに対する備えは極めて重要です。本稿では口腔細菌がインフルエンザウイルス感染に及ぼす影響について筆者らの研究成果を中心に紹介します。



に至ることもあります。一方、C型は鼻かぜ程度で比較的症状が軽く通年感染がみられます。

A、B型ウイルス粒子の表面には、赤血球を凝集するヘムアグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という2種類の糖タンパク質が並んでいます。HAは赤血球を凝集し宿主の感染防御機構を回避し感染を促進する働きがあり、NAは増殖したウイルス粒子が感染細胞外に放出される際に細胞とウイルスの結合部位を切断し、感染拡大に働きます(図1)。A型では、タンパク質の抗原性の違いからHAは18種類、NAは11種類に分類されます。B、C型にはこのような分類は存在しません。このため、本稿ではA型を中心に述べます。

### 1 インフルエンザウイルスの分類

インフルエンザウイルスはA、B、C型に分類されます。A型インフルエンザウイルスはヒト、鳥、豚および馬など幅広い動物種に感染しますが、BおよびC型ウイルスはヒトのみに感染します。AおよびB型は冬季に流行を繰り返し、また高齢者においてしばしば重症化し、死

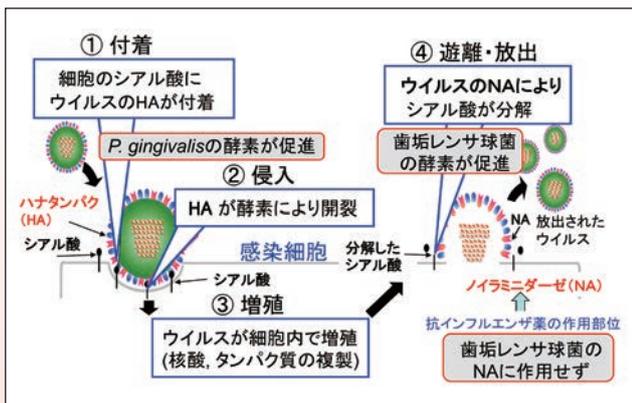


図1 インフルエンザウイルスの生活環と口腔細菌の影響

### 2 インフルエンザウイルスの生活環と感染機序

インフルエンザウイルスの感染は、ウイルス表面のHAが宿主の上気道粘膜細胞の表面にあるシアル酸に結合します。細胞は表面に結合したものを細胞内に取り込む性質(エンドサイトーシス)があるため、ウイルスの遺伝子は細胞内に取り込まれ核内に移行し、遺伝子

RNAの転写と複製が開始されます。新たに複製されたRNAおよびウイルス構成タンパク質は子孫ウイルス構築のため細胞表面に移動し出芽しますが、このウイルス粒子は宿主細胞の表面のシアル酸と結合しているため細胞から離れることはできません。そこでウイルスは自分のNAを用いてシアル酸を分解し感染細胞から遊離し、近傍の細胞へと感染が拡大します。感染細胞から遊離したばかりの子孫ウイルスは膜融合能がなく感染性はありませんが、トリプシンなどで膜融合能を獲得します。通常、このタンパク分解酵素は宿主の細胞由来ですが、黄色ブドウ球菌や緑膿菌などの酵素によってもNAが開裂しウイルスの感染が拡大することも報告されています。

### インフルエンザと細菌感染

高齢者や糖尿病など様々な基礎疾患保有者において、インフルエンザは細菌の二次感染や混合感染により肺炎を発症し重症化しやすくなります。代表的な原因菌は、肺炎球菌やインフルエンザ菌であり、黄色ブドウ球菌の感染もインフルエンザに続発する肺炎の特徴の一つです。

インフルエンザと口腔細菌との関連性も報告されており、スペインかぜの流行の折、口腔疾患罹患者のインフルエンザ罹患率および死亡率が、口腔疾患のない人に比べ2~4倍高かったとの報告があります。パンデミック(2009年)の折、感染者の肺から口腔レンサ球菌や歯周病原菌の*Porphyromonas gingivalis*が検出されました。これらの報告とウイルス感染部位が口腔近傍の上気道であることを考えますと、口腔細菌が何らかの形でインフルエンザの病態進行に関係していると推測されますが、口腔細菌とインフルエンザ感染に関する研究は行われてきませんでした。

## 3 インフルエンザと口腔細菌

### 1) トリプシン様酵素産生口腔細菌の影響

インフルエンザウイルスの細胞付着において、HAの開裂によりウイルスの細胞親和性が促進しより多くのウイルス粒子が細胞表面に結合します。歯周病原菌の*P. gingivalis*はジンジバインというトリプシン様酵素を産生しますが、筆者らは様々な手段を用いて*P. gingivalis*がHAを切断し感染成立に関与する可能性を検討しました。その結果、*P. gingivalis*の培養液により感染細胞数が増加することを見出しました。

*P. gingivalis*以外にも歯周病原菌には類似酵素を産生する菌が報告されており、*P. gingivalis*同様インフルエンザウイルス感染を助長している可能性があります。

### 2) ノイラミニダーゼ産生口腔細菌の影響

口腔からは700種を超える細菌種が検出されていますが、一部の細菌がNAを産生します。デンタルプラーク(歯垢)の主要構成菌で咽頭からも高頻度で分離されるレンサ球菌の一部(*Streptococcus mitis* および *Streptococcus oralis*)に高いNA活性が認められます(図2)。筆者らはこの口腔細菌由来のNAがウイルスの放出を促進する可能性があるとの仮説を立て検討を行いました。教室保存の口腔細菌の培養液のNA活性を調べたのち、高い活性を持つ*S. mitis*および*S. oralis*株の培養液をウイルス感染細胞に添加し、ウイルスの放出量を調べました。その結果、NA活性のない菌に比べ*S. mitis*で対照群の約28倍、*S. oralis*で約21倍と放出量が著しく増加しました。これらの結果から、口腔ケアが不十分でプラーク量が増加し口腔環境が悪化している場合、子孫ウイルスの放出が促進され、インフルエンザ感染が重篤化する可能性が強く示唆されました。

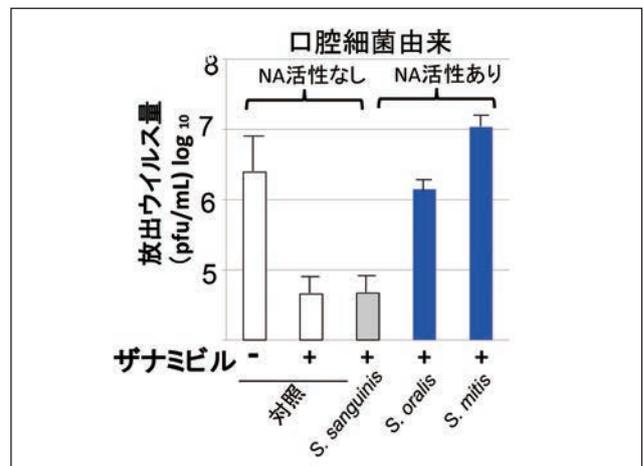


図2 ザナミビル添加時におけるウイルス放出量

## 4 口腔細菌が抗インフルエンザ薬に及ぼす影響

現在、抗インフルエンザ薬としてNA阻害薬が汎用されています。ウイルス表面のNAの働きを抑制することで子孫ウイルスが感染細胞からの遊離を阻害し、感染拡大を防ぐことを目的としています。わが国で認可されているNA阻害薬には、経口薬のオセルタミビル(タミフル®)、吸入薬のザナミビル(リレンザ®)、ラニナミビル(イナビル®)および点滴注射薬のパラミビル(ラピアクタ®)などがあります。

NA阻害薬が口腔細菌由来のNAに及ぼす影響を検討しました。その結果、ザナミビルはウイルス由来のNA活性を抑制しますが、口腔細菌由来のNA活性には影響が認められませんでした。そこで、細胞培養実験系を用いてザナミビル存在下における*S. mitis*、*S. oralis*のNAによるウイルスの放出量を検討しました。薬物存在下においてこれらの培養液を加えた群ではウイルスの放出がおこり、ザナミビルの効果は減弱しました。肺炎球菌、コレラ菌などのほかの菌でもNAがザナミビルによる子孫ウイルス放出抑制効果を著しく低下させることが報告されています。

## 5

### 口腔ケアがインフルエンザウイルス感染に及ぼす影響

高齢者の主な死亡原因である誤嚥性肺炎<sup>ごえん</sup>予防に口腔ケアが極めて有効であることや周術期の口腔ケアが術後の感染を減らし、患者の早期退院につながることで、医科臨床においても認識されつつあります。

我々の研究結果からプラーク主要構成菌で、さらに咽頭や上気道からも高頻度で検出される一部のレンサ球菌*S. mitis*、*S. oralis*がインフルエンザの感染拡大に深くかかわっている可能性が示唆されました。さらに、*P. gingivalis*由来の酵素TLPによりHAが開裂し、より多くのウイルスが細胞内に侵入することも見出しました。これらの実験結果から、口腔ケアはインフルエンザ予防において有効な手段となりうることを示唆されました(図1)。

口腔ケアの介入がインフルエンザ発症に及ぼす影響について臨床研究が行われています。要介護施設および通所型デイケア施設の高齢者を対象に歯科衛生士による週1回の専門的な口腔ケアの介入群と非介入群を設け、唾液中の口腔細菌数、NA活性およびTLP酵素活性の変化並びにインフルエンザ発症率の検討を行いました。その結果、介入群では口腔細菌数が減少し、NA活性およびTLP活性のいずれも非介入群に比べ低下しました。また、インフルエンザ発症者数は、介入群において98名中1名(約1.0%)であったのに対し、非介入群92名中9名(約9.8%)でした。すなわち、専門的な口腔ケアにより唾液中のNA活性およびTLP活性が低下し、ウイルス感染が起こりにくい口腔環境となり発症を予防したものと考えられます。

### おわりに

口腔細菌がインフルエンザウイルスの感染促進に深くかかわるばかりでなく、抗インフルエンザ薬の効果を著しく低下させることが明らかとなりました。これらの結果は専門的な口腔ケアにより清潔な口腔環境を維持することは、誤嚥性肺炎のみならず、インフルエンザ予防にも有効であることを強く示唆しています。口腔ケアはワクチン開発など高額な研究費や副作用の危険性もなく、容易に抗原非特異的にインフルエンザを予防できることから、新型インフルエンザ対策としても応用できるものと考えます。