

令和2年10月21日

日本私立歯科大学協会
第11回歯科プレスセミナー

『ウイルスに対抗する歯科の重要性』

日本歯科大学口腔外科
小林隆太郎

参考資料の紹介

日本歯科医学会連合ホームページ

- 「新型コロナウイルス感染症について」等

日本歯科医師会ホームページ

歯科医師のみなさまへ（新型コロナウイルス感染症について）

日本歯科医師会の対応・対策

- 「新たな感染症を踏まえた歯科診療の指針」

医歯薬出版「歯界展望」

2020年7月8日公開 136巻1号

（7月号 無償公開）

- 「新型コロナウイルスのBiology」

ー ウイルスの特徴から口腔との関連までー

まず、はじめに

新型コロナウイルス感染症に対して

私たちは、「出口戦略」というよりも新たな歯科医療環境への「入口戦略」ととらえて取り組んでいきたいと考えています

- テーマは

正しい知識による、新たな習慣、新たな工夫です

本日のテーマ



歯科で新型コロナウイルス
感染症が起きなかった理由



ウイルスに対抗する歯科の
重要性
『口腔健康管理』

- 中国武漢で原因不明のウイルス性肺炎として最初の症例が確認されたのが**2019年12月上旬**。
- 国際ウイルス命名委員会が新型コロナウイルスの名称を**SARS-CoV-2**と決定、
- 2020年2月11日**にWHOがSARS-CoV-2によって引き起こされる疾患名を**COVID-19**と名付けた。
- 3月11日**にWHO がパンデミック（世界的流行）を表明、欧米諸国が緊急事態宣言を発令するに至った。
- わが国でも感染拡大が続き、**3月末**には東京オリンピックの延期が決定、**4月7日**には緊急事態宣言が発出されるなど、これまでに経験したことのない事態となった。

歯科界においても、この対応として、エビデンスに基づいた感染防止情報をいかに的確に伝えていくかが急務であった。そこで、法人格をもつ組織として独立性のある「日本歯科医学会連合」がその役割を担うことになった

《新型コロナウイルス感染症対策チーム》

1347～1352年に流行した『ペスト』は、
モンゴル軍のヨーロッパ遠征により感染拡大が起こり、
死者はヨーロッパだけで約3000万人、全世界で推計5000万人
人口の4割近くであった。

(WHOによると、2010～2015年の報告数は3,246人、死亡者
584人)

1918～1920年の『スペイン風邪』は、
アメリカの陸軍兵舎で発生、その後、ヨーロッパ、アフリカへ
の派兵とともに全世界に拡大。
死者は約4000万人、患者数は推定で5億人ともいわれている。
当時の人口は18億人。

重要な要素：

人の移動と、3密環境が関わる感染拡大である

生物学者で1958年のノーベル生理学・医学賞受賞者である
レーダーバーグは、

「人類の優位を脅かす最大の敵はウイルスである」と
述べているように、人類がウイルスに対して何も対策を
講じなければ壊滅的な被害を受ける可能性がある。

世界における新型コロナウイルス感染

世界	感染者数：	死亡者数：
7月31日	約1740万人	約 68万人
10月19日	約3995万人	約111万人
日本	約9.3万人	1677人
東京	約2.9万人	434人
岩手	26人	0人

《2020/10/19現在》

米国金融出版社の「GOBankingRates」では、
各職業の「COVID-19リスクスコア」を算定

職業（医療関係）	感染リスク
歯科衛生士	99.7
歯科医	92.1
開業医	90.1
正看護師	86.1
放射線技師	84.1
超音波検査技師	80.4
内科医	79.8
看護アシスタント	72.5
救急隊員	70.7
獣医師	70.0

職業（サービス業）	感染リスク
客席乗務員	75.6
スキンケア施術者	68.0
バスの運転手	67.3
飲食業の料理、接客	62.8
美容師	62.8
レジャー施設の接客	56.0

職業（教育関係）	感染リスク
保育士	57.9
教師アシスタント	55.7
幼稚園教師	55.2
小学校教師	53.8

COVID-19リスクスコア

- 職業別の「COVID-19リスクスコア」を算定している
- 計算方法は、労働統計局のデータに基づき職種別に、
 - (1) どれだけの人数と近接して行う仕事か
 - (2) 他人にどれだけ接近して行う仕事か
 - (3) 仕事中に危険に晒される頻度

を具体的な項目として0～100の範囲でリスクスコアの算定を行い、100に近いほど感染リスクが高いことを示している

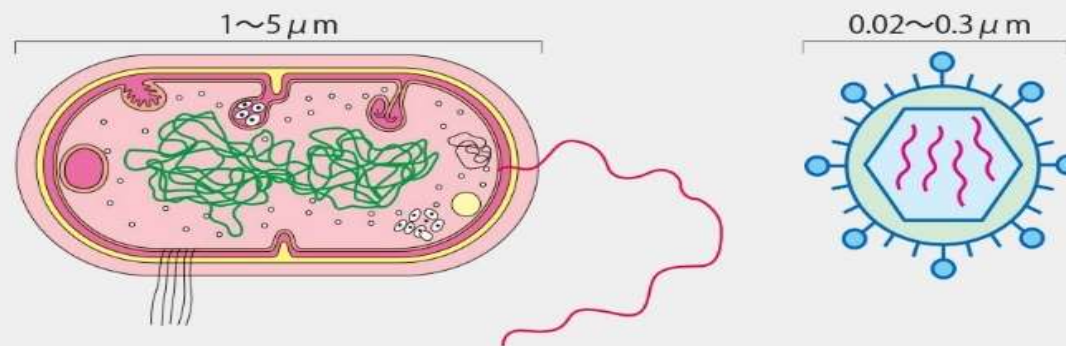
しかし、

歯科界において、歯科診療
を原因とする感染は一例も
報告されなかった



-
- 新型コロナウイルス感染症

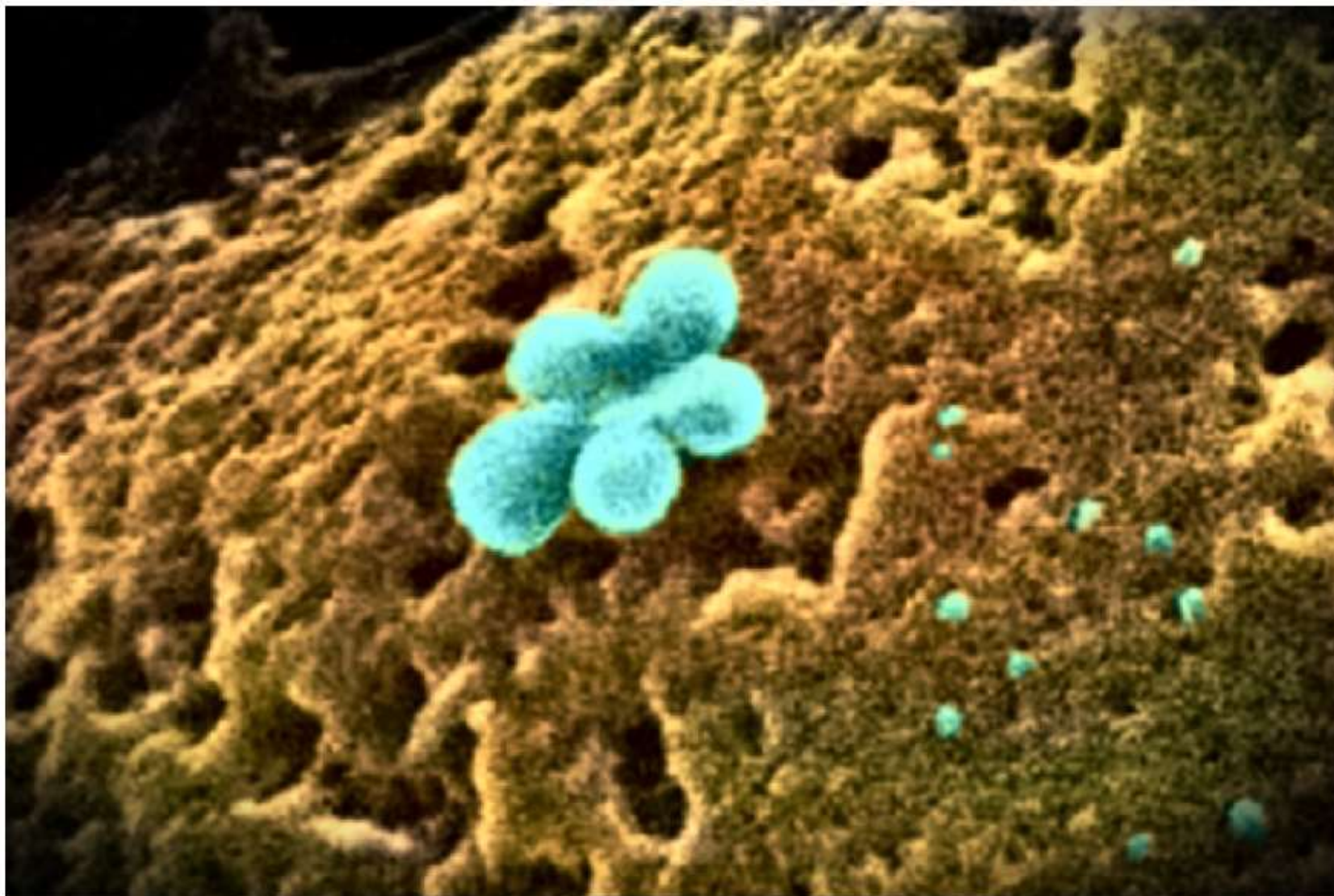
	細菌	ウイルス
核酸	DNA と RNA の両方	DNA か RNA のどちらか
大きさ	1 ～ 5 μm	0.02 ～ 0.3 μm
増殖	細胞がなくても増える (自己増殖可)	ヒトや動物の細胞内で のみ増える (自己増殖不可)
遺伝子数	1000 ～ 7500	10 ～ 200
抗生物質の効果	あり	なし
タンパク合成系	あり	なし
2 分裂による増殖	あり	なし



細菌とウイルスとの比較

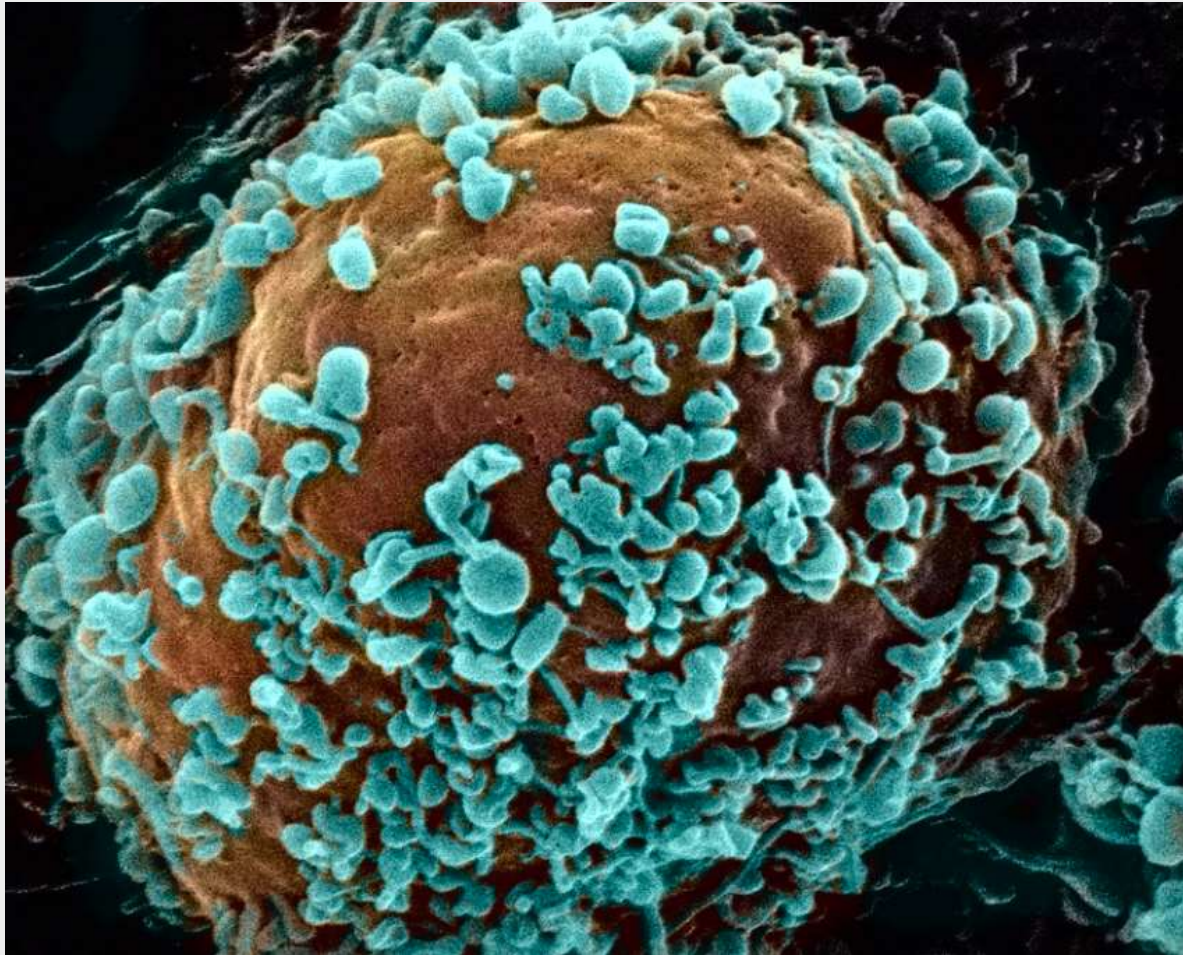
ウイルスの最も本質的な特徴は、細胞や細菌と異なり、自らの遺伝情報を自身で増やすことが出来ず、生きた細胞に寄生して初めて増殖が可能なところにある。

(歯界展望2020年7月号(無償公開)「新型コロナウイルスのBiology 今井健一、小林隆太郎」より引用)



細胞表面から新型コロナウイルスが出芽する瞬間の走査型電子顕微鏡写真

出典：東京都健康安全研究センター



細胞表面から出芽する新型コロナウイルス粒子を走査型電子顕微鏡にて撮影
(出芽の様子を見やすくするためにウイルス粒子をコンピューター上で青く着色しています)

出典：東京都健康安全研究センター

- 。新型コロナウイルスは、**コウモリ**を感染源と**センザンコウ**という哺乳類を介して人に感染したと考えられている



(人獣共通感染症)

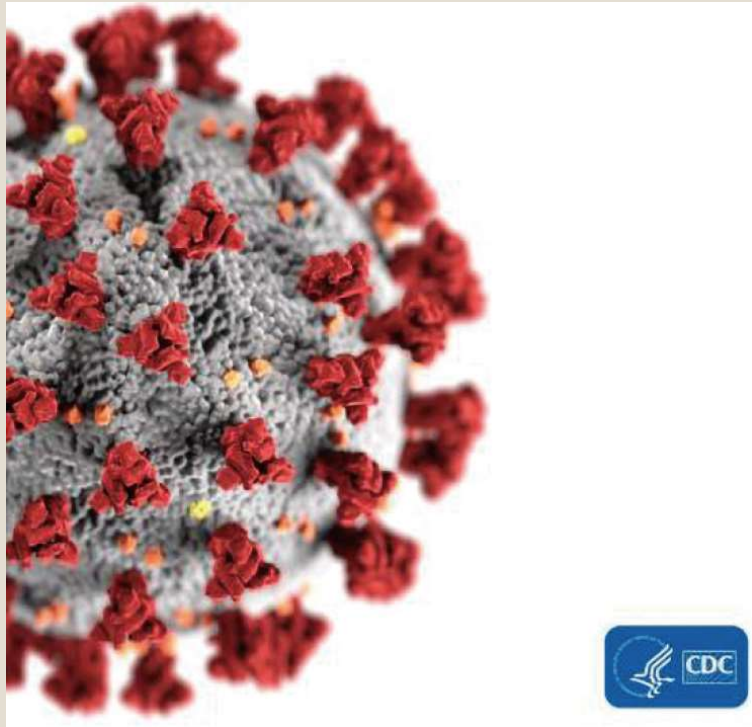




✓ 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）について

Virus（ウイルス）とは

- ラテン語で「毒」を意味し、細菌よりはるかに小さい病原体
- コロナウイルス（Coronavirus）は「CoV」と書きます
- 新型コロナウイルスの
名称：SARS-CoV-2
疾患名：COVID-19
- 潜伏期間：1～12.5日（5～6日が多い）
- 環境表面における生存時間：
印刷物・紙 3時間、プラスチック・ステンレス72時間
皮膚表面 9時間



コロナウイルスは、コロナウイルス科に属するRNAウイルス

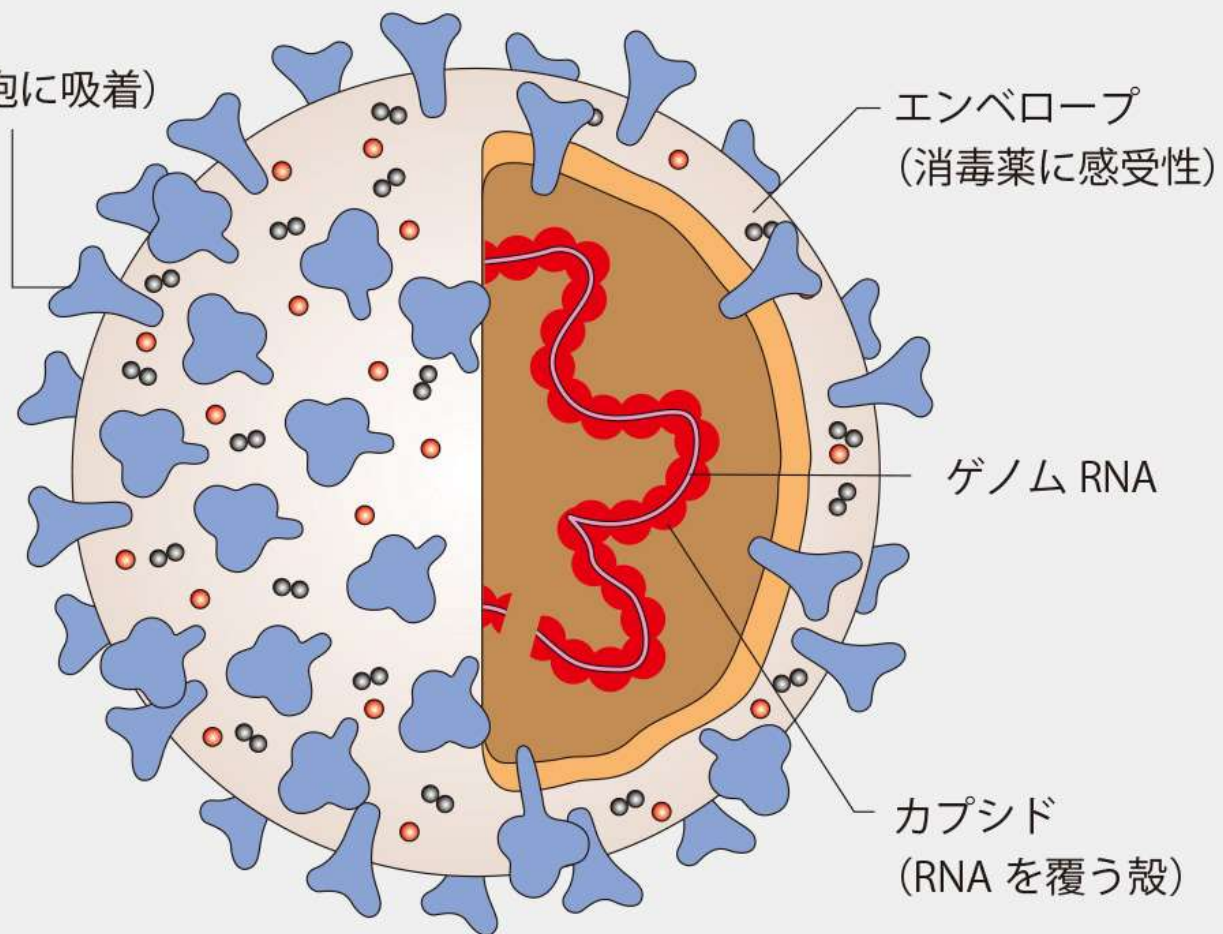
コロナウイルスは球状でその周囲に**スパイク**がみられます

このスパイクが太陽「**コロナ**（**光輪**）」のように見えることから、コロナウイルスと名づけられました

新型コロナウイルス
(SARS-CoV-2)

S タンパク質

(スパイクで細胞に吸着)



エンベロープ
(消毒薬に感受性)

ゲノム RNA

カプシド
(RNA を覆う殻)

「消毒」と「除菌」について

「消毒」は、菌やウイルスを無毒化することです。

消毒薬として具体的には

次亜塩素酸ナトリウムあるいは

消毒用アルコールが使用されます

「除菌」は、菌やウイルスの数を減らすことです。

歯科診療で感染が起きない理由

『歯科における消毒の徹底』

- オートクレーブによる滅菌の施行
- 消毒用アルコール、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒の習慣



(器具器材に対して)

(診療環境に対して)



院内感染を防止するためには

医療従事者およびスタッフ一人一人が正しい知識をもち、
標準予防策（スタンダードプリコーション）を基本とした対応を、
全員が確実に行うことが重要です。

そしてこれに加え、今後、続発してくる可能性のある
「新型のウイルス感染」にどう対応していくか、考えるいい機会
と考えます

✓ 感染成立の3つの因子

感染は、病原体（感染源）、感染経路および宿主の3つの因子があって成立します。

そして、感染対策の三原則として以下の3つが挙げられます。

1. 病原体（感染源）の除去
2. 感染経路の遮断
3. 宿主の抵抗力増強

「標準予防策（スタンダード・プリコーション）」や
「感染経路別予防策」

と呼ばれる基本的な措置の検討が重要となります。

感染経路とは

- 血液媒介感染
- 接触感染（経口感染含む）
- 飛沫感染
- 空気感染

歯科診療で感染が起きない理由

✓ 標準予防策（スタンダード・プリコーション）

○ 感染対策の基本となるのは、

標準予防策（Standard Precautions:

スタンダード・プリコーション）と感染経路別予防策です

○ 標準予防策とは

「すべての患者のすべての湿性生体物質：血液、唾液、体液、分泌物、嘔吐物、排泄物、創傷皮膚、粘膜などは、感染性があるものとして取り扱わなければならない」という考え方を基本としています。

個人防護具(Personal Protective Equipment:PPE)について

- 血液、唾液を伴う飛沫への対策として、個人防護具の装着があります。
- 具体的には、手袋、マスク、ゴーグルまたはフェイスシールド、ガウンまたはエプロン、キャップ、シューカバーが挙げられます。

個人防護具：PPE

歯科診療で感染が起きない理由



アイソレーションガウン



『感染対策の徹底』



「病院機能評価」適合病院では、
院内感染対策の徹底が行われている

人に感染するコロナウイルスの種類

	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	HCoV-229E, OC43, NL63, HKU-1
病名	COVID-19	SARS (重症急性呼吸器症候群)	MERS (中東呼吸器症候群)	風邪
発生年	2019 年～現在	2002 年～2003 年 (終息)	2012 年～現在	毎年
流行地域	世界中	中国や香港	アラビア半島周辺	世界中
宿主動物	コウモリの可能性	キクガシコウモリ	ヒトコブラクダ	ヒト
感染者数	約 1740 万人 (2020 年 7 月末時点)	8098 人	2577 人 (2020 年 6 月末時点)	70 億人
死亡者数	約 68 万人 (2020 年 7 月末時点)	774 人	935 人 (2020 年 6 月末時点)	不明
潜伏期間	1～14 日と推定 (多くは 5～6 日)	2～10 日	2～14 日	2～4 日

歯科診療における COVID-19正しい知識と対応

- I 新型コロナウイルス感染症についての基礎知識
- II 歯科診療に関する留意点
- III 歯科診療環境に関する留意点
- IV スタッフに関する留意点

『新たな感染症を踏まえた歯科診療の指針』 第1版: 日本歯科医師会
オブザーバー: 厚生労働省医政局歯科保健課

歯科診療で感染が起きない理由

➤ 歯科診療に関する留意点

- ✓ エアロゾル感染の概念
- ✓ 診療室内のエアロゾル対策
- ✓ 手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド
- ✓ ユニット、周囲、その他の接触部位の消毒
- ✓ 患者さんの健康管理
- ✓ 治療前後の含嗽

歯科診療で感染が起きない理由

➤ 歯科診療に関する留意点

✓ エアロゾル感染の概念

診療室内のエアロゾル対策

手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド

ユニット、周囲、その他の接触部位の消毒

患者さんの健康管理

治療前後の含嗽

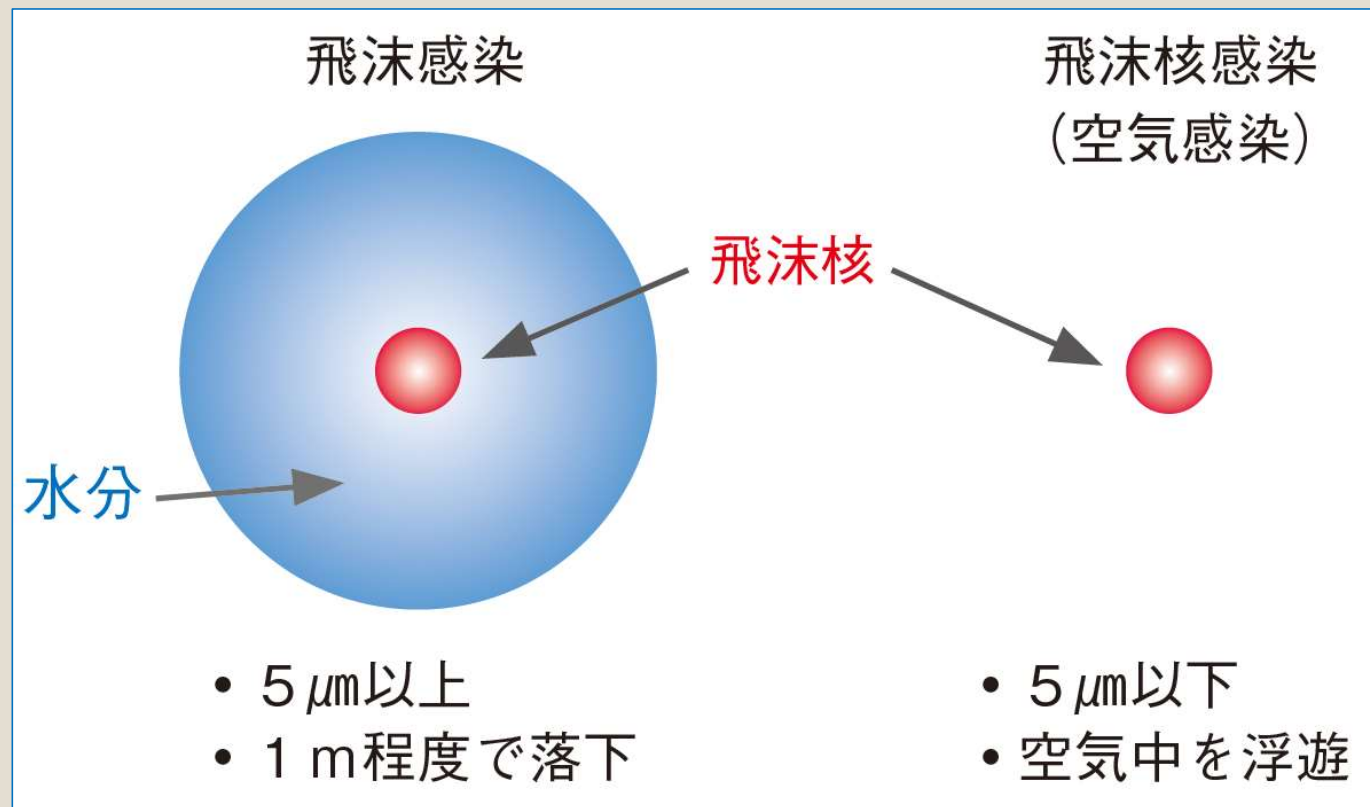
✓ エアロゾル感染の概念

「エアロゾル」の定義は国により異なる部分がありますが、「気体中に浮遊する微小な液体または固体の粒子」を指します。

（公社）日本医師会 新型コロナウイルス感染症外来診療ガイドでは「飛沫感染と接触感染が主な感染経路だがこれだけでは説明できないのが、**マイクロ飛沫**や**エアロゾル**と呼ばれるウイルスを含むごく小さな水滴からの感染である。

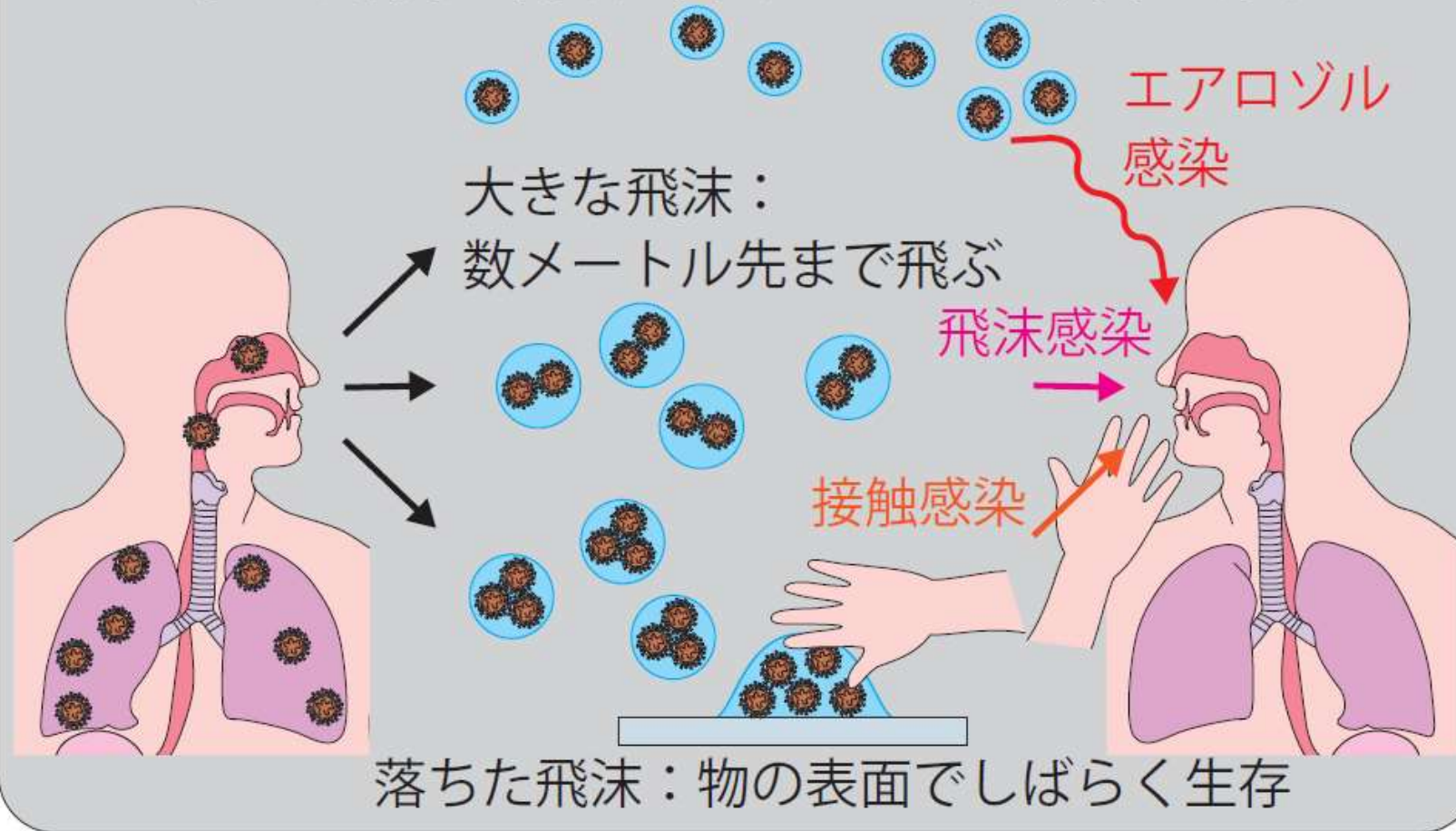
換気のできない部屋では3時間以上も空中に浮遊し、感染の原因となりうる。また、家具や医療機器の汚染の原因となり、**エアコンでこれが拡散されると**普通の飛沫では届かない距離にいるヒトに感染する可能性がある。」と説明しています。

「エアロゾル」とは、
「気体中に浮遊する微小な液体または固体の粒子」を指します。



佐藤法仁：感染制御学ノートvol.100 新型コロナウイルス. DHstyle,
14 (4) :8-15, 2020.より引用

小さな飛沫：閉鎖空間でしばらく空気中を漂う



マスクは大切

➤ II 歯科診療に関する留意点

エアロゾル感染の概念

✓ 診療室内のエアロゾル対策

手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド

ユニット、周囲、その他の接触部位の消毒

患者さんの健康管理

治療前後の含嗽

✓ 診療室内のエアロゾル対策：吸引装置の適正使用

- 患者さんの口から放出される液滴とエアロゾルの分散を防ぐために、**口腔内バキューム**の確実、的確な操作が求められます。
- また、**口腔外バキューム**の活用も望ましいです。
- エアタービン、ハンドピース、超音波スケーラーなどの使用時に放出される水量について意識を向け、始業点検時、診療時などこまめにチェック、調整をする習慣をつけましょう。適正な水量調整により飛沫を最小限に抑えることも大切です。
- 関連事項として、治療中における飛沫防止のためラバーダムを活用しましょう。



日本歯科大学附属病院口腔外科診療室

歯科診療で感染が起きない理由



環境整備の工夫

日本歯科大学附属病院口腔外科診療室



フリーアーム 作動 OFF

資料提供：
東京技研



フリーアーム 作動 ON

歯科診療で感染が起きない理由



特殊手術着の着用



日本歯科大学附属病院手術室

➤ II 歯科診療に関する留意点

エアロゾル感染の概念

診療室内のエアロゾル対策

✓ 手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド

ユニット、周囲、その他の接触部位の消毒

患者さんの健康管理

治療前後の咳

歯科診療で感染が起きない理由

✓ 手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド

- 手袋の使用
- 手袋の穴あきや破損などもあるため、手指消毒の徹底（治療前後の徹底した手洗い、手指消毒も必須）



- エアロゾルへの対策として、新型コロナウイルスは、口、鼻、目から侵入してきます。眼への曝露の可能性もあるため、眼鏡ではなく、ゴーグルまたはフェイスシールドの使用

くしゃみによる飛沫状態：約1メートル以上飛び散る



CDC : Public Health Image Library, ID#5402, 2003.より引用

➤ II 歯科診療に関する留意点

エアロゾル感染の概念

診療室内のエアロゾル対策

手袋、ゴーグルまたはフェイスシールド

✓ ユニット、周囲、その他の接触部位の消毒

患者さんの健康管理

治療前後の含嗽

歯科診療で感染が起きない理由

各種スイッチなどやカバー部分の消毒について



飛沫等で汚染された可能性のある環境表面は、中水準消毒薬で消毒します。具体的には次亜塩素酸ナトリウムあるいは消毒用アルコールが使用されます。作業者はグローブを使用し、使用後のペーパータオルは感染性廃棄物として処理します。



医療者が診療中に接触する可能性が高い部分を、事前にカバーしている
1例です。
この例では滅菌したアルミホイルでハンドル部分を覆い、清潔域としても確保しています。

✓ 患者さんの健康管理
(体調、体温、味覚・嗅覚の異常など)

- 診療の際に、体調、味覚・嗅覚の異常の有無について尋ねることと体温チェックは、新型コロナウイルス感染症対策として、感染者を見つけ出すのに有効と考えます。
- 体温については、平熱より1℃以上の体温上昇を発熱ととらえます。

RESEARCH ARTICLE

Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis

Diana Buitrago-Garcia^{1,2}, Dianne Egli-Gany¹, Michel J. Counotte¹,
Stefanie Hossmann¹, Hira Imeri¹, Aziz Mert Ipekci¹, Georgia Salanti¹,
Nicola Low^{1*}

1 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland, **2** Graduate School of Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland

[✉] These authors contributed equally to this work.

* nicola.low@ispm.unibe.ch



ベルン大学の79研究、6616例のmeta-analysisです。
無症状のまま経過する割合は**20%**、
症状が出現する割合は**80%**
とほとんどが有症状との報告です。

これまでは無症状者が50%とか70%とか特定の地域のための報告でしたが
結局無症状者はインフルエンザよりややと多いくらいということになります。



I 歯科医院



日本歯科大学附属病院

歯科診療における COVID-19正しい知識と対応

I 新型コロナウイルス感染症についての基礎知識

II 診療に関する留意点

➤ III 診療環境に関する留意点

IV スタッフに関する留意点

➤ 診療環境に関する留意点

新型コロナウイルス感染症においては、標準予防策に加え、**3つの密**への対策が重要なポイントとなります。

つまり、**密閉、密集、密接**により感染拡大が起きるというものです。

- ✓ 「密集・密接」の回避
- ✓ 「密閉」の回避：換気
- ✓ 「接触感染」予防への配慮
- ✓ 受付環境（マスク、ゴーグルの装着、受付の遮蔽）
- ✓ 患者さんの手指消毒の徹底

✓ 「密集・密接」の回避

- 待合室密集回避のため、診療内容を把握し、診療スケジュールを調整して可能な限り予約間隔や使用ユニットの調整の検討を行ってきた。
- 患者さんには予約時間を守っていただき、待合室の人数をできる限り少なくして「密集、密接」を回避。



T 齒科医院



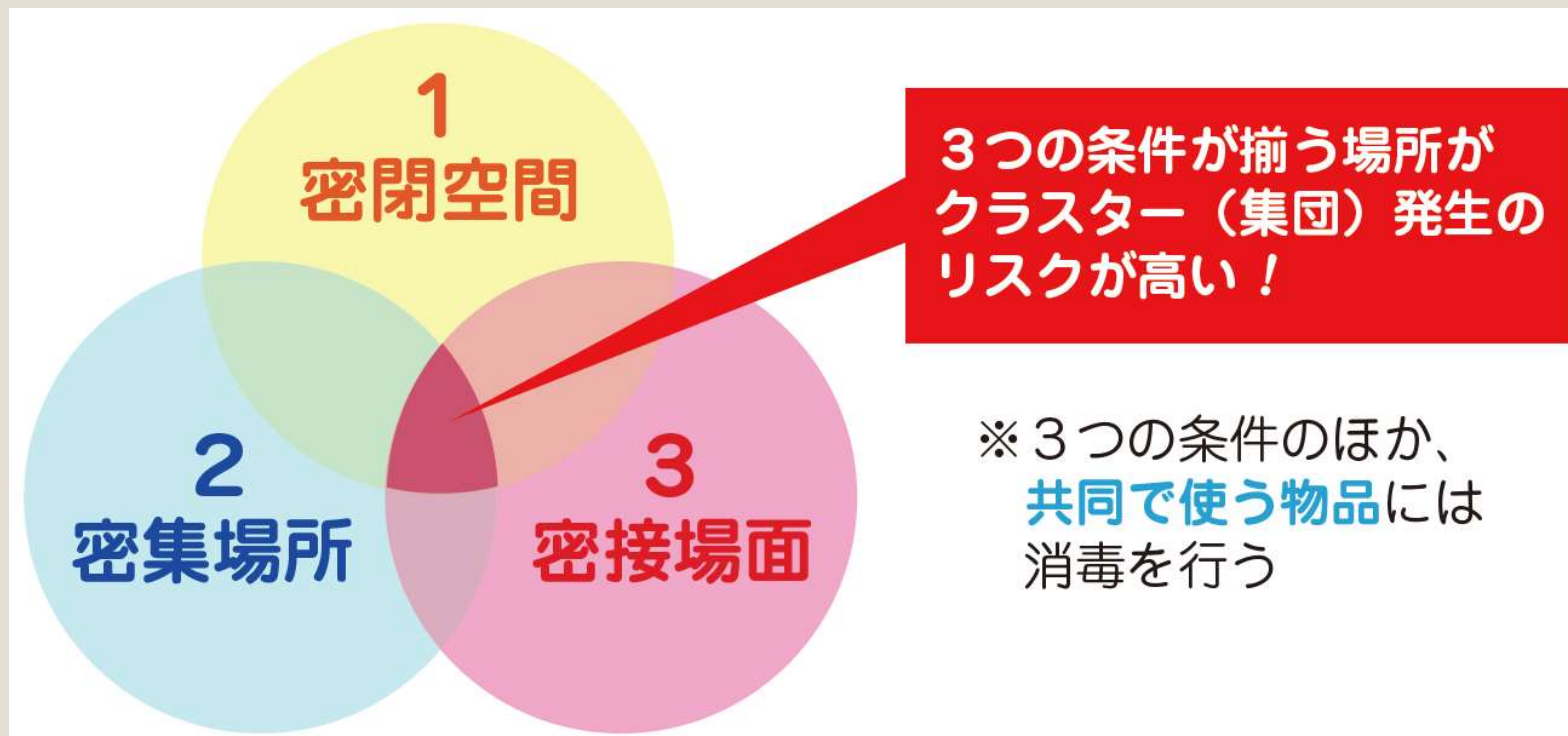
動線の工夫



✓ 「密閉」の回避：換気

- 定期的な窓開けなどによる換気を徹底。
（「密閉」の回避）
- SARSの際に空調のある設備の整った病院より、窓を開け放っていた公立病院のほうが院内感染率が低かったとの報告もあり、換気的重要性が指摘された。

換気の重要性



佐藤法仁：感染制御学ノートvol.101 新型コロナウイルス（続報）. DHstyle, 14（5）:16-20, 2020.より引用

✓ 手指消毒の徹底

- 患者さん来院時の手洗い、手指消毒も大切



歯科診療における COVID-19正しい知識と対応

I 新型コロナウイルス感染症についての基礎知識

II 歯科診療に関する留意点

III 診療環境に関する留意点

➤ IV スタッフに関する留意点

✓ スタッフルームでの注意

- 院内クラスター発生を予防するために、それぞれの診療所の環境に応じた工夫、対策が大切
- 対面、近接横並びでの食事は注意が必要
- 密接状態での会話は注意が必要
- 診療着の適切な交換管理も重要
- 診療室、待合室のみでなくスタッフルームにおける換気も大切



ウイルスに対抗する歯科の重要性



ウイルスに対抗する 歯科の重要性

□腔健康管理が大切

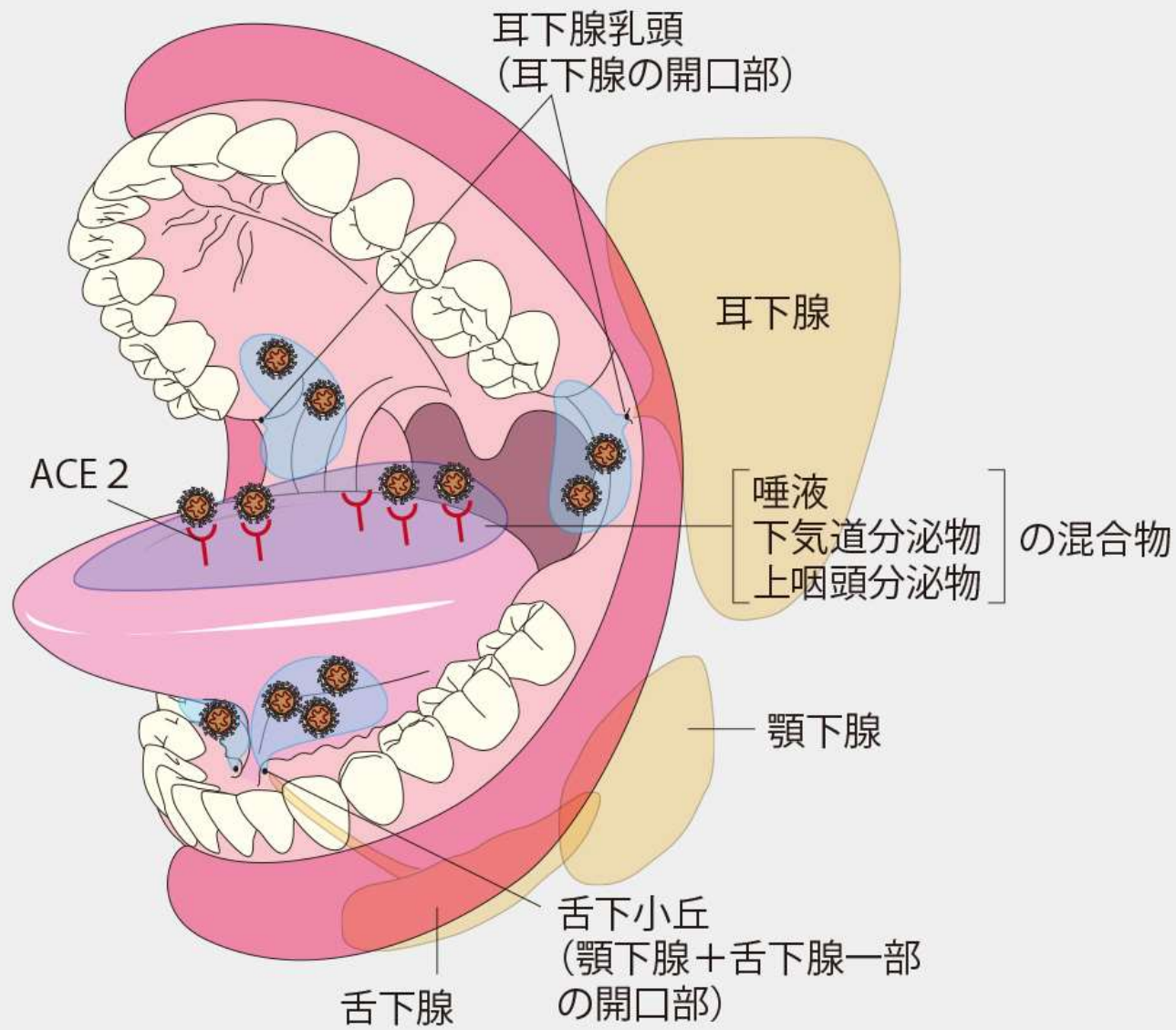
- □腔機能管理
- □腔衛生管理
- □腔ケア

ウイルスと口腔の関係について

- 口腔内細菌が出すタンパク分解酵素は、ウイルスが口腔粘膜細胞の中に感染することを促進します。
- 特に歯周病菌は強力なタンパク分解酵素を持っています。

ウイルスと口腔の関係について

- 新型コロナウイルスの場合、ACE2（アンジオテンシン変換酵素2）受容体を持つ細胞に感染することが報告されています。
- ACE2受容体は、体内のあらゆる箇所に存在しますが、口腔粘膜にも多く存在すると報告されています。



ウイルスと口腔の関係について

- 。肺炎や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの慢性呼吸器疾患、糖尿病やがんなどの基礎疾患を有する新型コロナウイルス感染者の重症化と死亡率が2～3倍高いことが報告されています。

歯周病と肺炎などとの関係について

- さまざまな疾患において、歯周病や口腔細菌との関連性が指摘されている疾患であり、近年では、特に周術期における口腔衛生管理が誤嚥性肺炎などの術後合併症を減少させることから、多職種連携による口腔健康管理が広く行われるようになりました。
- 実際に、患者の気管支肺胞洗浄液に歯周病原菌をはじめとする口腔細菌が多数検出されることや、重度の歯周病患者は肺炎による死亡率が4倍近くも高まること等が報告されています。



歯と口のケアから はじめる健康長寿

公益財団法人 8020推進財団



歯周病と全身の病気

歯と口のケアで多くの 病気のリスクを下げられる

歯周病は歯を失う原因の第1位ですが、歯周病の怖さは歯を失うリスクが高いだけではありません。

ここでは、歯周病と全身の病気の関わりについてみていきます。



歯を大切に
しないことで
生活習慣病
のリスクも

糖尿病

歯周病になると分泌される炎症物質がインスリンの働きを妨げ血糖値が上がるといわれています。高血糖による血管のダメージで歯周病が悪化する悪循環も。

糖尿病・
肥満

相互に
危険因子となる

歯周病

肥満

歯周病菌の毒素で肥満が進行するといわれています。脂肪の増加で分泌されるアディポサイトカインが歯周病を悪化させる悪循環も。

早産・低体重児出産

妊娠中はホルモンの変化などにより、歯周病になりやすくなります。歯周病の炎症物質により早産・低体重児出産につながることも。

噛むこと、
ケアすることは
健康にとって
とても大事

認知症

歯周病による動脈硬化は、脳血管性認知症の原因となりえるとされています。また、歯周病とアルツハイマー型認知症の関連も米国の研究で示唆されています。

心疾患

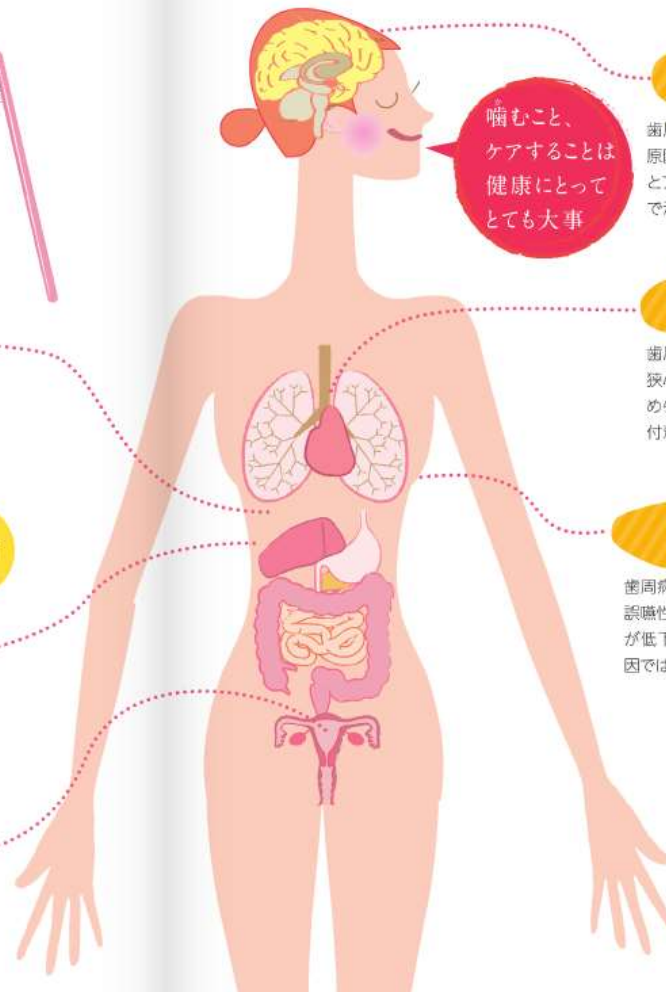
歯周病による動脈硬化が心臓の血管を詰まらせ狭心症や心筋梗塞につながるとの報告が多く認められています。また心臓の内膜に歯周病菌が付着し炎症を起こします。

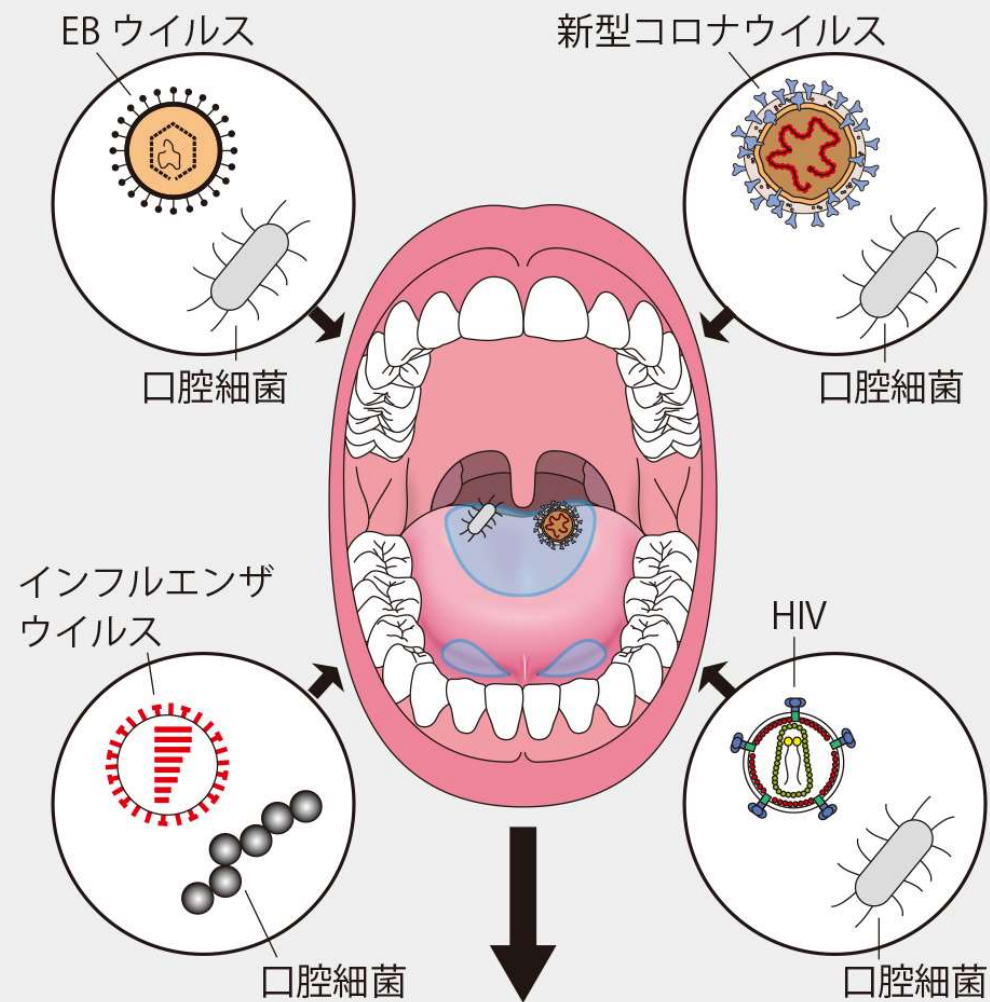
誤嚥性肺炎

歯周病菌の含まれた唾液が気道に入ることによって誤嚥性肺炎のリスクが高まります。飲み込む力が低下した高齢者に起きやすく、日本人の死因では第3位を占めます。

リウマチ

手足の関節が腫れて痛みやこわばりが生じる関節リウマチは、歯周病と同様に炎症性サイトカインとの関係性が示唆されており、歯周病を治療するとリウマチの症状が軽くなることもあります。





- ・感染症に対する理解と口腔健康管理の重要性の再認識
- ・歯科医療と医科歯科連携，および歯学研究分野の拡大

口腔健康管理

口腔機能管理		口腔衛生管理		口腔ケア	
口腔機能管理		口腔衛生管理		口腔清潔等	食事への準備等
項目例		項目例		項目例	
う蝕処置 感染根管処置 口腔粘膜炎症処置 歯周関連処置* 抜歯 ブリッジや義歯等の処置 ブリッジや義歯等の調整 摂食機能療法 など		バイオフィルム除去 歯間部清掃 口腔内洗浄 舌苔除去 歯石除去等 など		口腔清拭 歯ブラシの保管 義歯の清掃・着脱・保管 歯磨き など	
				嚥下体操指導(ごっくん体操など) 唾液腺マッサージ 舌・口唇・頬粘膜ストレッチ訓練 姿勢調整 食事介助 など	

* 歯周関連処置と口腔衛生管理には重複する行為がある

平成27年6月16日
 日本歯科医学会(「口腔ケア」に関する検討委員会)

歯科医療の潮流

- 歯だけを治療するという誤解されたイメージが定着してきた。
- 大事なのは、歯科医にとって歯を診ることよりも、人という生命体に向き合うこと

目指すは、命と向き合い、国民のトータルな健康に
心砕く歯科医療、歯科医となる

口腔と全身の健康

歯周病と様々な疾患との関連が報告されています。

- 虚血性心疾患
- 動脈硬化性疾患
- 早産、低体重児出産
- 誤嚥性肺炎
- 関節リウマチ
- 菌血症
- 慢性腎臓病
- 非アルコール性脂肪性肝炎
- アルツハイマー病

むし歯菌と全身の健康

「むし歯菌」と「微小脳出血」との関係が遺伝子レベルの研究で明らかになった。



「良質な歯科医療の提供」のキーワード

生きるため、生きる力に寄与する医療

口は健康の入口、病気の入口

HEALTH AND MEDICINE

Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors

Stephen S. Dominy^{1*†}, Casey Lynch^{1*}, Florian Ermini¹, Malgorzata Benedyk^{2,3}, Agata Marczyk², Andrei Konradi¹, Mai Nguyen¹, Ursula Haditsch¹, Debasish Raha¹, Christina Griffin¹, Leslie J. Holsinger¹, Shirin Arastu-Kapur¹, Samer Kaba¹, Alexander Lee¹, Mark I. Ryder⁴, Barbara Potempa⁵, Piotr Mydel^{2,6}, Annelie Hellvard^{3,6}, Karina Adamowicz², Hatice Hasturk^{7,8}, Glenn D. Walker⁹, Eric C. Reynolds⁹, Richard L. M. Faull¹⁰, Maurice A. Curtis^{11,12}, Mike Dragunow^{11,13}, Jan Potempa^{2,5*}

Porphyromonas gingivalis, the keystone pathogen in chronic periodontitis, was identified in the brain of Alzheimer's disease patients. Toxic proteases from the bacterium called gingipains were also identified in the brain of Alzheimer's patients, and levels correlated with tau and ubiquitin pathology. Oral *P. gingivalis* infection in mice resulted in brain colonization and increased production of A β ₁₋₄₂, a component of amyloid plaques. Further, gingipains were neurotoxic in vivo and in vitro, exerting detrimental effects on tau, a protein needed for normal neuronal function. To block this neurotoxicity, we designed and synthesized small-molecule inhibitors targeting gingipains. Gingipain inhibition reduced the bacterial load of an established *P. gingivalis* brain infection, blocked A β ₁₋₄₂ production, reduced neuroinflammation, and rescued neurons in the hippocampus. These data suggest that gingipain inhibitors could be valuable for treating *P. gingivalis* brain colonization and neurodegeneration in Alzheimer's disease.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) patients exhibit neuroinflammation consistent with infection, including microglial activation, inflammasome activation, complement activation, and altered cytokine profiles (1, 2). Infectious agents have been found in the brain and postulated to be involved with AD, but robust evidence of causation has not been established (3). The recent characterization of amyloid- β (A β) as an antimicrobial peptide has renewed interest in identifying a possible infectious cause of AD (4–6).

Mini Mental State Examination scales) over a 6-month period compared to AD patients without active CP, raising questions about possible mechanisms underlying these findings (13). In *Apoe*^{−/−} mice, oral infection with *P. gingivalis*, but not with two other oral bacteria, results in brain infection and activation of the complement pathway (14). In transgenic mice overexpressing mutated human amyloid precursor protein (hAPP-J20), oral infection with *P. gingivalis* impairs cognitive function, increases the deposition of AD-like plaques, and results in alveolar bone loss compared to control

Copyright © 2019
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim to
original U.S. Government
Works. Distributed
under a Creative
Commons Attribution
License 4.0 (CC BY).



アルツハイマー病の脳における*Porphyromonas gingivalis*：病因と小分子阻害剤による治療の証拠

抽象

慢性歯周炎におけるキーストーン病原体である*Porphyromonas gingivalis*は、アルツハイマー病患者の脳で確認されました。ジンジパインと呼ばれる細菌由来の毒性プロテアーゼもアルツハイマー病患者の脳で同定されており、そのレベルはタウおよびユビキチン病理と相関していた。マウスの経口ジンジバリス感染は、脳内コロニー形成とアミロイド斑の成分である $A\beta_{1-42}$ の産生増加をもたらした。さらに、ジンジパインはインビボおよびインビトロで神経毒性であり、正常な神経機能に必要なタンパク質であるタウに有害な作用を及ぼした。この神経毒性を遮断するために、我々はジンジパインを標的とする小分子阻害剤を設計し合成した。ジンジパイン阻害は確立された*P. gingivalis*の細菌負荷を減少させる脳感染、 $A\beta_{1-42}$ 産生の遮断、神経炎症の減少、および海馬におけるニューロンの救済。これらのデータは、ジンジパイン阻害剤が、アルツハイマー病における*P. gingivalis*の脳のコロニー形成および神経変性の治療に価値があり得ることを示唆している。

歯周病が身体に与えるさまざまな影響

歯周病が認知症を悪化させるメカニズムの判明

先日、名古屋市立大学・国立長寿医療研究センターなどの研究グループによって、歯周病が認知症を悪化させるメカニズムについて解明されました。**歯周病菌が発生する毒素によってアルツハイマー型認知症の原因である脳の「ゴミ」が増えてしまい、認知症が進行してしまう**ということです。

脳の海馬を中心に蓄積する悪玉たんぱく質・アミロイドβによって脳細胞が圧迫され、死滅することで起こるのがアルツハイマー型認知症。発症するとまず「記憶障害」の症状が現れ、症状が悪化していくにつれて場所や時間、人物の識別ができなくなる「見当識障害」の症状が出るようになります。進行の速度には個人差がありますが、早いと数年で寝たきりになってしまうことも。アルツハイマー型は認知症患者の6割以上を占めると言われており、特に女性に多くみられる認知症としても知られています。

今回の研究ではアルツハイマー型認知症を発症するマウスに対して歯周病菌を感染させ、感染させていないマウスの脳と比較することが行われました（期間は5週間）。研究の結果、**歯周病となったマウスは歯周病ではないマウスよりも悪玉たんぱく質の量が約1.4倍も多い**ことが明らかに。記憶学習能力においても、歯周病のマウスは大幅に劣っていたといいます。

J20マウスと比較して歯槽骨減少をもたらす(15)。P. ジンジバリスリポ多糖がヒトAD脳において検出されており(16)、脳のP. ジンジバリス感染がAD病因において役割を果たすという仮説を促進している(17)。

り(19)、その結果、冠状動脈(20)、胎盤を含むさまざまな組織への転座が記録される(21)。、そして肝臓(22)。最近の研究で、心血管疾患患者の100%がP. ジンジバリスの動脈定着を起こしていることがわかりました(23)。

健康寿命の延伸のために

- がん、心臓疾患などの 1 次予防、2 次予防をより一層進めていく必要
- 筋骨格系疾患への対応
- メンタルヘルスへの配慮
- そして、口腔健康管理が重要

法律第百五号（平三〇・一二・一四） 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病、 その他の循環器病に係る対策に関する基本法

附 則

（施行期日）

第一条 この法律は、公布の日から起算して一年を超えない範囲内において政令で定める日から施行する。

（検討）

第二条 政府は、肺塞栓症、感染性心内膜炎、末期腎不全その他の通常の循環器病対策では予防することができない循環器病等に係る研究を推進するとともに、その対策について検討を加え、その結果に基づいて所要の措置を講ずるほか、歯科疾患と循環器病の発症との関係に係る研究を推進するものとする。

- 日常における口腔健康管理が大切と考えます
- 今後、より多くの報告や研究などが行われていくと思います

それとともに

新型コロナウイルス感染症予防対策として、歯科診療そのものが社会貢献と認識し、今後もしっかり口腔健康管理を進めていきます

歯科診療で感染が起きない理由

感染対策についての教育・周知・実践の徹底

- 歯科学生： 関連授業における教育
病院実習における感染予防の実践
- 研修歯科医： 感染予防策の実践
- 歯科医療従事者： 法定講習などによる定期的な
「院内感染対策」の周知

最後となりますが
改めて、

新型コロナウイルス感染症に対して

私たちは、「出口戦略」というよりも新たな歯科医療環境への
「入口戦略」ととらえて取り組んでいきたいと考えています

- テーマは

正しい知識による、新たな習慣、新たな工夫です

歯科の取り組みは、教育、生活に直結するものと考えます