

新型コロナウイルスのパンデミックからオーラルヘルスを考える

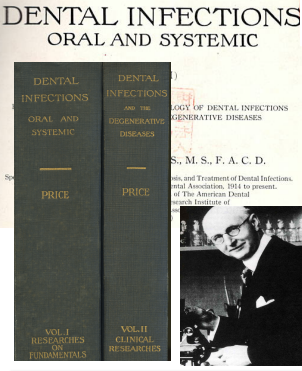
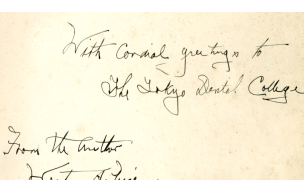
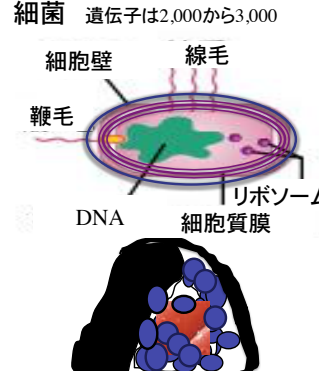
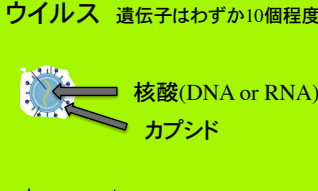
2020年4月25日 東京歯科大学名誉教授 奥田克爾

はじめに

Weston PRICE(1870-1948年)は、アメリカの歯科医師会研究所の初代所長やアメリカ歯科医師会会長をされ、オーラルヘルスは全身の健康の基盤である事を明らかにされました。研究所長としてハーバード大学などの著名な医学教授を含めた60名のメンバーで6,000人の患者やその家族についての歯科治療とその経過観察、さらには4,000羽ものウサギなどの動物実験を使って研究していました。それらの研究成果を1923年に『DENTAL INFECTIONS, Oral and Systemic』にまとめています。PRICEは、その本をWith Cordial Greeting to The Tokyo Dental College. と記して東京歯科大学に寄贈されています。私はその1,440ページの本の内容の一部を日本歯科医師会雑誌や著書で紹介してきました。私が監修した「オーラルヘルスと全身の健康」2011改訂版の冊子は、検索すれば無料で読むことができます。

膨大な内容の中で100年前のスペインインフルエンザ(H1N1型)のパンデミック時のアメリカ人とイギリス人の260人について調べた内容が書かれています。歯科感染症のあった人は、インフルエンザに罹患した群では72%に達し、重篤になる者が多かったのに対し、歯科感染症のなかった人の罹患率が32%であったことが記載されています。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染者が急増する中で、『新型コロナウイルスのパンデミックからオーラルヘルスを考える』をウイルス学の基本的知識など加えて書きました。歯科医療は、SARS-CoV-2感染リスク低下や重篤化を抑えることに貢献していると考えているからです。

歯科疾患は100年前のスペインインフルエンザ罹患を高めた		細菌とウイルスの違い	
	<p>Oral infections and influenza complication</p> <p>口腔内感染症がないグループ 32%が罹患</p> <p>口腔内に感染症があるグループ 72%が罹患し、 重篤患者が有意に多かった</p> 	<p>細菌 遺伝子は2,000から3,000</p>  <p>栄養源、発育条件があれば 2分裂して増える</p>	<p>ウイルス 遺伝子はわずか10個程度</p>  <p>遺伝子を放り込み 細胞のエネルギー を使って増殖する</p> <p>寄生した細胞でしか 仲間を増やせない</p>

コロナウイルスの種類

ヒトに感染する風邪コロナウイルスには4種類(229E、OC43、NL63、HKU1)があり、ほとんどの子どもは5歳頃までに感染し、鼻風邪あるいは上気道炎を発症させています。その風邪コロナウイルスの病原体は特定されることは稀で流行の実態は分かっていません。

2002年に中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群(SARS)の病原体コロナウイルス(SARS-CoV)はアジア地域に拡大し、8,098人が感染し774人が死亡した。また、2012年に中近東

で重症急性呼吸器感染症 (MERS) を起こしたコロナウイルスがMERS-CoVです。

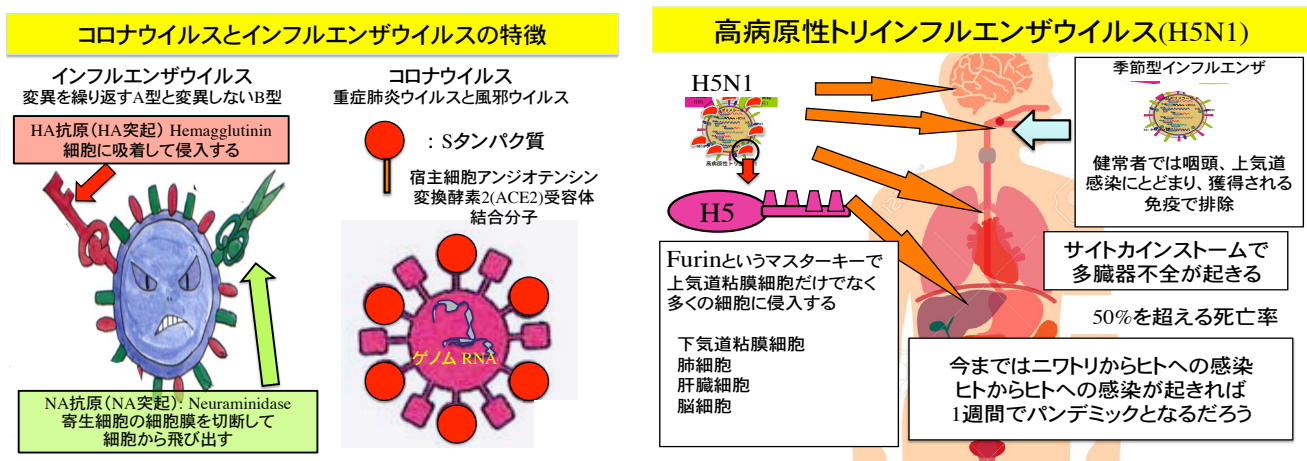
2019年に中国武漢で発症した2019-コロナウイルス感染症 (COVID-19) のウイルスに対して2020年2月27日に国際ウイルス命名委員会がSARS-CoV-2と命名しました。

インフルエンザウイルスやコロナウイルスは、標的とする細胞のレセプターに吸着し、そのエンベロープと標的の細胞膜を融合 (fusion) させてウイルス遺伝子を包む殻を脱ぎ (脱殻) 侵入します。次いで、寄生した細胞のタンパク質合成系やエネルギー系を借用してウイルス遺伝子を複製してウイルス粒子を作ります。

SARS-CoV-2は粒子の表面のspikeタンパク質 (Sタンパク質) で宿主となる標的細胞表面のアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体に結合し、ウイルス外膜と宿主の細胞膜と融合させます。次いで、SARS-CoV-2は宿主細胞の細胞膜のACE2受容体に結合したタンパク質分解酵素であるTMPRSS2で切断されてウイルス外膜と細胞膜が融合します。

インフルエンザウイルスについて

インフルエンザウイルス粒子は、標的とする上気道粘膜細胞などに HA 抗原 (HA 突起) で吸着し、ウイルスを包んでいる膜 (殻) と細胞の膜を融合させます。図では HA 抗原を細胞侵入因子であることから鍵として描いています。この HA 抗原は、標的とする細胞に発現するプロテアーゼに活性化されて吸着して侵入します。また、咽頭などに感染するブドウ球菌などのトリプシン様プロテアーゼは、HA 抗原を活性化して標的細胞に侵入させます。私たちは、キーストンの歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* のトリプシン様プロテアーゼがインフルエンザウイルスの膜と上気道などの細胞膜を融合させる否か徳島大学のタンパク研究所と取り組みましたが成果を得ることが出来ません。しかしながら、*P. gingivalis*、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola* の歯周病原性レッドコンプレックス構成菌は、トリプシン様プロテアーゼを産生することから HA 抗原に作用して細胞侵入に加担すると考えています。



インフルエンザウイルスは、粒子表面にあるノイラミニダーゼ (neuraminidase) 活性を持つ NA 抗原 (NA 突起) を使って増殖して満杯になった細胞から抜け出して、次の細胞に侵入して数を増やします。NA 抗原は、増殖したウイルスが寄生した細胞から飛び出す際に細胞膜を破る因子であることから鋏として描いています。季節型インフルエンザ感染は、ウイルスが上気道粘膜細胞で増殖する 3~5 日の間に高い発熱が起き、同時にウイルスを攻撃すべき特異抗体が作られることによって治癒します。しかし、糖尿病患者などの易感染性宿主は肺炎を起こして命

を奪ってしまうことも少なくありません。したがって、オーラルフレイルなどで易感染性宿主にさせない歯科医療は極めて重要です。

2003 年末から 2006 年に東南アジアでニワトリからヒトに感染した A 型の高病原性トリインフルエンザ H5N1 亜型 (Influenza A virus subtype H5N1) は、上気道粘膜だけでなく気管支や肺さらには肝臓細胞などに瞬く間に入り込んでしまう強毒なウイルスです。H5N1 の HA 抗原は、furin と命名され、どの細胞にも入り込むマスターキーと言えます。H5N1 感染によって高い発熱に伴い免疫反応が異常に高まり、多くの細胞がサイトカインを放出するサイトカインストームが起きて多臓器不全などに陥ります。高病原性トリインフルエンザ H5N1 は、50%を超える高い死亡率でした。高病原性トリインフルエンザ H5N1 はニワトリからヒトへの感染だけでしたが、ヒトからヒトに感染するようになれば瞬く間に世界中に蔓延することも考えられます。新型コロナウイルスについての解説をしている岡田晴恵教授は、2009 年に高病原性トリインフルエンザがパンデミックを起こすことを、小説「H5N1」(幻冬社刊)に著しています。英邁な科学的な視点で書かれたフィクションですが、現在の COVID-19 パンデミックを予言した内容です。横浜市立大学の名誉教授奥田研爾は、2019 年 3 月「この感染症が人類を滅ぼす」を幻冬社から出して、東京オリンピックでの様々な感染症の増大があると予告し、我が国のワクチン開発は研究費が乏しく危機的である事を憂えています。

口腔ケアによるインフルエンザ予防

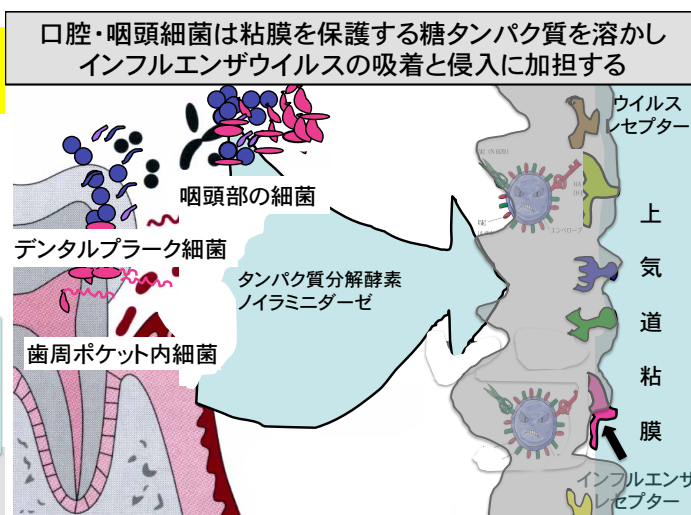
前述したように歯科感染症があり口腔内細菌が多い人はインフルエンザに罹りやすく重篤化しやすいことが報告されてきました。私たちはデイケアに通う要介護高齢者に対して、歯科衛生士が口腔清掃を中心としたオーラルケアを実施するとインフルエンザ罹患率が低い事を発表してきました。それらの内容やインフルエンザウイルスの特性などについて東京歯科大学微生物学講座の非常勤講師阿部修らは日本歯科医師会誌 (2006 年 25 : 27-33)に「健康な心と身体は口腔から」として解説しています。また、「奥田、インフルエンザ、オーラルケア」で検索すると読める解説もあります。さらに、日本歯科医師会の HP で大阪大学天野敦雄教授の分かりやすい説明での「インフルエンザ予防と歯周病菌」のビデオを見ることができます。(https://www.jda.or.jp/tv/96.html)

要介護者に対する継続した歯科衛生士によるオーラルケアはインフルエンザ発症を少なくした

	非介入群 (n = 92)	口腔ケア介入群 (n = 98)
ワクチン接種者数 (%)	39 (42.4)	36 (36.7)
インフルエンザ発症率 (%)	9 (9.8) *	1 (1.0)
普通感冒発症者数 (%)	12 (13.0)	8 (8.2)

インフルエンザ発症を(* P=0.008)有意に減少させた
唾液中の細菌数を有意に減少させた
唾液中のトリプシン活性を減少させた
(トリプシン様活性はインフルエンザウイルスの細胞侵入に加担する)

Abe S, Ishikara K, Adachi M, Sasaki H, Okuda K.
Professional oral care reduces influenza infection in elderly.
Arch Geront Geriatr., 2006; 43: 157-164.



口腔慢性感染症患者や口腔清掃のままならない高齢者などの口腔細菌数は、数千億個にもなります。それらの細菌が産生するタンパク質分解酵素やノイラミニダーゼは、上気道粘膜を覆

っている唾液の糖タンパクを溶かすため様々なウイルスのレセプターが露出させてウイルスの吸着を許してしまいます。口腔内に慢性感染症もなく口腔清掃も良い人たちは、インフルエンザだけでなく SARS-CoV-2 感染リスクは低いと考えています。

リスクの高い歯科医療機関での感染予防

歯科医療機関は、SARS-CoV-2 感染ハイリスクです。エアタービン使用時や超音波スケーリング時にはエアロゾルによる感染リスクが極めて高いと言えます。SARS-CoV-2 はエアロゾルとして飛散しているだけでなく、手に付着して広がることが分かってきました。ユニットやドアなどに付着しても3日間も不活化しません。歯科医療機関での SARS-CoV-2 感染予防は、東京歯科大学同窓会などのHPに更新しながら掲載しています。

歯科医療機関のSARS-CoV-2感染リスクは高い

Transmission routes of 2019-nCoV in dental clinics and hospitals

Xian Peng, et al. Chin J Dent Res. 2020;23(1):57-62を引用して改変

ポビドンヨード液の嗽でエアロゾルでの感染リスクを下げる

ウイルスを不活化させるイソジン®液の10倍希釈(1.0%)は、60秒間でSARSウイルスを99.9%不活化させる

治療前のガラガラ嗽

Kariwa H, et al. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. Dermatology. 2006;212 Suppl 1: 119-123.
Kanagalingam J, et al. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in prevention and treatment of common oropharyngeal infections. Int J Clin Pract. 2015 Nov;69(11): 1147-1156

治療前のガラガラ嗽をすすめる

ポビドンヨード液でのガラガラ嗽は、エアロゾルからの感染リスクを下げます。ヨード液での嗽は、水での嗽に比べて風邪の予防効果は低かったことが報告されています。歯科治療前の患者に求めるガラガラ嗽は、歯科医療での感染防御が目的で、風邪などの市中感染予防のことではありません。

常用されている4種類のエッセンシャルオイルが含まれるリスティン液は、135年の歴史を持つ抗菌性洗口液です。リスティン液で洗口すると歯科治療中に口腔内細菌が飛散して落下する生きた細菌がコントロール群に比べて92.1%減少させたことが報告されています(Am J Dent. 1993;6(5):219-221)。リスティン液の短時間での殺菌力は、イオン性のグルコン酸クロルヘキシン(CHX)や塩化セチルピリジウム(CPC)を含有する洗口液に比べて強いことが分かっています。また、インフルエンザウイルスを30秒間で不活化します。私たちはリスティン液が30秒間でHIVも不活化することも発表しています。これらの事実は、エンベロープを有するコロナウイルスも短時間で不活化させることを示唆しています。抗菌性洗口液については、奥田克爾「オーラルヘルスに寄与する抗菌性洗口液」日本歯科医師会雑誌 2018;70(10):831-840を参考にして下さい。抗菌薬の長期内服投与に比べて副作用がない利点についても解説しています。

リスティン液は、エッセンシャルオイルを溶解するために26%のエタノールを含む刺激性の

あるものとエッセンシャルオイルを表面活性剤で溶解した刺激性の少ない製品があります。リステリン液で歯周局所を洗浄してから超音波スケーリングした場合、血流への生菌侵入を減らすこと、およびリステリン液の嗽でエアロゾルへの生菌を減少させることが報告されています。これらのことから、治療前のリステリン液の嗽はインフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 の感染リスクを下げてくれると言えます。

SARS-CoV-2 感染の診断

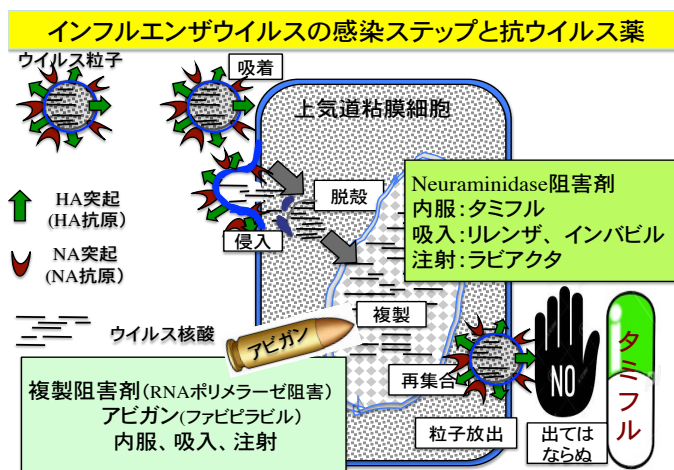
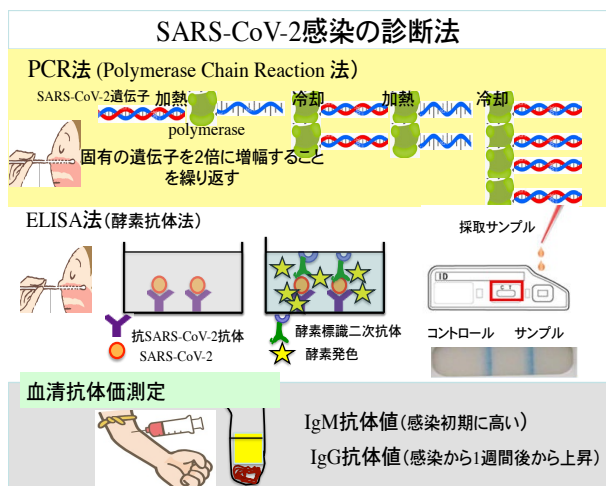
SARS-CoV-2 感染の検査は、先進諸国ではわが国だけが酷い状況にあります。啞然とさえした行政機関に限って検査することや感染者を明らかにすることによって医療崩壊が起きるとの行政機関の発表もあることには憤りを持ちます。

PCR 法だけでなく ELISA 法や血清抗体測定など検査法が開発されています。

SARS-CoV-2 感染を知ることによって、感染者との接触を最低限にして、感染機会を少なく対策が取れます。病院、介護施設、特別養護ホームさらには家族に感染者がいることが確認できれば、適切に対応することができます。

COVID-19 の治療は、SARS-CoV-2 感染初期により高い効果のある事は、インフルエンザ治療でも明らかです。そのためにも感染の早期発見は、医療の原点と言えるものです。

抗体検査法は、SARS-CoV-2 感染数日後に上昇してくる IgM (10 組の抗原結合部位を持ち迅速に作用する) 抗体価と 2 週間後に上昇する IgG (2 組の抗原結合部位を持ち長い間作用する) 抗体価を調べることが始まっています。感染の有無を調べるだけでなく、感染によって獲得された十分な抗体価のある人を知り、その人達を医療現場や感染リスクの高い施設で働いてもらうことができます。



SARS-CoV-2 感染予防ワクチン開発に向けては、世界中で叡智を結集して取り組んでいます。奥田研爾は 2017 年に「感染症の恐怖から解放する新型ワクチン」を創英社/三省堂書店から発行しています。ウイルス感染症の様々な種類のワクチンについて書いています。

ジェンナーの牛痘接種 (vaccine) によって天然痘を撲滅され、「予防に勝る治療法はなし」とされるように SARS-CoV-2 感染予防ワクチンの一日も早い開発を期待していますが、実用化には 2 年はおかかるとすれば、無理に 2021 年にオリンピックを開催する必要はありません。第一

次世界大戦の100年前スペインインフルエンザのパンデミックは世界中に蔓延するまで1ヶ月で、当時の過半数が罹患して免疫を獲得したことによって2年後に終息しました。

人類の半数以上がSARS-CoV-2に感染して免疫を獲得すれば、終息にすんででしょう。しかし、A型インフルエンザウイルスに比べて変異は大きくないとされていますが、小さい変異が見られるし、変異が繰り返されることも否定できません。感染爆発を抑えるためにワクチンを開発し、備蓄することが無駄になることがあるかもしれない。しかし、人類の感染症との闘いに終焉はないことから、あらゆる準備に取り組まなければなりません。

COVID-19の治療とワクチン開発

インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染ステップとそれらに対する抗ウイルス薬、治療薬があります。インフルエンザウイルスの感染初期には、タミフルが有効です広く使われています。

SARS-CoV-2感染者に対してアメリカでは、エボラ出血熱の治療薬として開発されたレムデシビル(Remdesivir)の治療効果が高いとして評価がなされています。

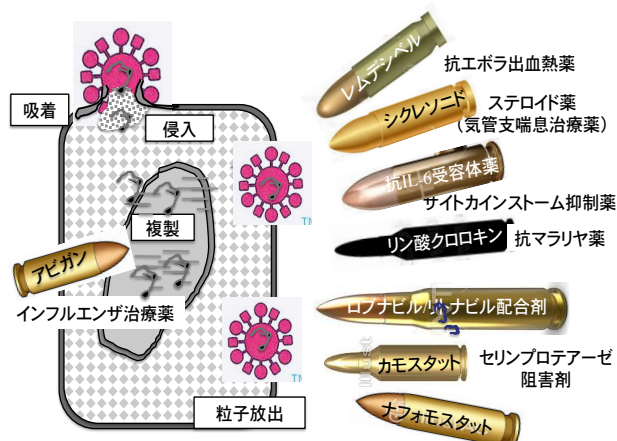
アビガン(Avigan)は、タミフルに代わる新しいインフルエンザ治療薬として日本で開発されたRNAの複製を阻害する抗ウイルス薬です。抗インフルエンザウイルス薬として200万人分の備蓄のあるアビガンは、COVID-19治療効果の期待が高まっています。アビガンは抗SARS-CoV-2薬として使用する場合、抗インフルエンザウイルス薬として使う3倍程度が必要とされています。近い将来高病原性トリインフルエンザH5N1のヒトからヒトへの感染も否定できないことから国を挙げてその備蓄に当たることも必要です。我が国アビガン以外の抗SARS-CoV-2薬COVID-19治療薬についても、治験段階です。

いずれにしても、治療薬は感染初期に効果の高いことから早期の感染の診断が重要である事を重ねて述べておきます。

感染拡大を抑えるため「密閉した空間」「密集した場所」「密接した場面」が定着し、緊急事態下ソーシャル・ディスタンスが強調され、その成果が上がってきています。しかし、4月14日のScience誌には、ソーシャル・ディスタンスは2022まで場合によっては2024年まで続ける必要性があると発表されました。

感染リスクの極めて高い歯科医療機関では、厳しい感染予防で取り組まなければなりません。

SARS-CoV-2細胞感染と抗ウイルス薬とCOVID-19治療薬



歯科医療現場での感染予防

- 1.スタンダードプリコーションの遵守
全ての患者は何らかのキャリアとみなして感染防御に当たる
感染予防の基礎ともいえる手洗い消毒の徹底
- 2.発熱患者へは緊急処置と投薬などに限定する
4日間、37.5℃以上の発熱の患者は最寄りの保健所に設置されている「帰国者・接触者相談センター」に相談する
- 3.処置前の抗菌性洗口液によるガラガラ嗽をさせる
ポピドンヨード液を所定の濃度でガラガラ嗽をさせる
- 4.診療室の頻繁な消毒と換気
消毒用アルコールを0.1%次亜塩素酸ナトリウム溶液正しく使用
- 5.発熱のある場合は医療現場に立ち入らない