

Title	Antimicrobial susceptibility profiles of oral Treponema species
Author(s)	関野, 仁
Journal	歯科学報, 119(6): 538-539
URL	http://hdl.handle.net/10130/5078
Right	
Description	

氏名(本籍)	関野 仁 (静岡県)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第2203号(乙第804号)
学位授与の日付	平成30年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Antimicrobial susceptibility profiles of oral <i>Treponema</i> species
掲載雑誌名	Anaerobe 第48巻 242-248頁 2017年
論文審査委員	(主査) 齋藤 淳教授 (副査) 柴原 孝彦教授 村松 敬教授 石原 和幸教授 加藤 哲男教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

歯周治療における抗菌療法では、歯周病原細菌に対して抗菌スペクトラムを有する薬剤を選択することが重要である。しかし、歯周病原細菌の中でも病原性の強い口腔トレポネーマの抗菌薬感受性についての情報は限られている。本研究の目的は、各種抗菌薬に対する口腔トレポネーマの感受性を評価することである。

2. 研究方法

供試菌は、*Treponema denticola* ATCC 35404, 35405, 35520, 35521, GM-1, *Treponema socranskii* ATCC 35536, *Treponema vincentii* ATCC 35580の7菌株とした。供試薬は作用機序の異なる11種類の抗菌薬、セファレキシン(CEX), アジスロマイシン(AZM), エリスロマイシン(EM), クリンダマイシン(CLDM), クロラムフェニコール(CP), ドキシサイクリン(DOXY), ミノサイクリン(MINO), カナマイシン(KM), オフロキサシン(OFLX), レボフロキサシン(LVFX), シタフロキサシン(STFX)とした。

それぞれの菌株に対する各種抗菌薬の最小発育阻止濃度(MIC)と最小殺菌濃度(MBC)を測定した。KMに対しては好気条件暴露後のMICとMBCを測定した。ニューキノロン系抗菌薬に対する耐性機構を評価するため、*T. denticola*において、薬剤排出ポンプ阻害薬ベラパミル存在下でのMICとMBCを測定した。また、*T. denticola*のDNA gyrase subunit A(*gyrA*)遺伝子のアミノ酸配列を決定し、菌株間での比較を行った。

3. 研究成績および結論

CEXとCPは共試したすべての菌において低いMICを示した(0.125-2 µg/mL)。DOXY, MINO, AZM, EM, CLDMも低いMICを示した(≤1 µg/mL)。KMは高いMICを示した(8-256 µg/mL)。ニューキノロン系抗菌薬は、*T. denticola*において高いMICを示し(8-64 µg/mL)、その中で*T. denticola* GM-1が最も高かった。一方、*T. socranskii*, *T. vincentii*においては低いMICを示し(≤0.125-2 µg/mL)、菌種間で違いがみられた。STFXはOFLX, LVFXと比較してすべての菌において低いMICを示した。

供試菌に対するKMのMICは120分の好気条件暴露によって大きく低下した。ベラパミルの存在下で*T. denticola* GM-1に対するLVFXのMICは低下した。*T. denticola* GM-1は35405と比較して、*gyrA*遺伝子のアミノ酸配列に3か所の変異が認められた。これらの結果から、*T. denticola* GM-1のLVFXに対する感受性に、薬剤排出ポンプGyrAアミノ酸変異が関与することが示唆された。

以上の結果は、これまで情報が限られていた口腔トレポネーマの抗菌薬感受性を明らかにするとともに、歯周炎の抗菌療法を検討する上で有用な情報となり得ると考えられた。今後は他の口腔トレポネーマ菌種の感受性の評価やバイオフィーム内の異なる細菌間での相互作用の観点から抗菌薬の効果を検討する必要がある。

論文審査の要旨

本研究では、歯周炎と強く関連づけられる歯周病細菌の一つである口腔トレポネーマの各種抗菌薬に対する感受性を *in vitro* で評価した。その結果、*Treponema denticola* に対する KM, OFLX, LVFX 以外の抗菌薬の MIC は低く、*Treponema socranskii*, *Treponema vincentii* に対しては KM 以外の抗菌薬の MIC は低いことが示された。

本審査委員会では、1. 歯周病の進行過程における *Treponema* の出現について、2. 複数菌バイオフィームの状態での抗菌薬感受性、3. ニューキノロン系に関して、ABC トランスポーター阻害剤の効果についての考察、4. *T. denticola* GM-1 の結果が他の株と異なるのはなぜか、5. 実際の歯周治療における抗菌薬使用の推奨内容、といった質問および指摘があった。

これらに対して、1. 健常な部位ではほとんど認められず、歯周炎の進行した深い歯周ポケットからの検出頻度が高いことから、歯周炎の発症とともに認められるようになり、進展とともに検出頻度が上昇すると考えられる、2. 今回はまず単一の菌株の感受性を明らかにしたが、複数菌種により構成されるバイオフィームの状態では抗菌薬の効果は大きく変化すると考えられるため、今後検討する予定である、3. ABC トランスポーターの阻害剤によって感受性は弱い上昇を認めたが、さらに他の薬剤排出ポンプの関与を調べる必要がある、4. GM-1 は major surface protein が他の株と異なっていることが知られており、他の菌株と性状が異なる可能性がある。今後、他の臨床分離株を加えて検討する予定である、5. *T. denticola* が多く検出される歯周炎に対しては、罹患範囲や進行が速い等リスクの高い場合には、機械的なプラークコントロールとともに、今回効果の認められたアジスロマイシン等の投与を推奨する、と概ね妥当な回答が得られた。さらに一部の実験に関しては、意義をより明確にすべきであるとの指摘があり、今後の研究に生かして行くこととなった。

以上の結果、本研究は今後の歯学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。