

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における口腔清掃の関与

～二次性細菌性肺炎を防げ～

花田信弘

鶴見大学歯学部探索歯学講座
連絡先: 〒230-8501 神奈川県横浜市鶴見区鶴見2-1-3

キーワード: COVID-19, サイトカインストーム,
細菌性肺炎, LPS

※本稿は2020年5月18日に執筆されたものです。

サイトカインストームを防ぐ

COVID-19の重症化予防には、LPS(エンドトキシン、グラム陰性菌の内毒素)が関与するサイトカインストームとウイルス性肺炎に続発する二次性細菌性肺炎を防ぐ必要がある(図1①~⑥)。サイトカインストームを引き起こすLPSの多くは歯周病に由来すると考えられる¹。腸内細菌に由来するLPSの存在も考えられるが、腸内細菌のLPSは血管系では門脈に入るので肝臓で分解される(図2)。リンパ系への侵入も考えられるが、口腔細菌のLPSとは違い、容易に肺には到達しない。

一方、口腔では歯磨きをしないと、LPSが血中に入るとはインディアナ大学の実験²で明らかである(図3)。つまり、歯科医師、歯科衛生士、歯科技工士の3職種だけが、3DS(Dental Drug Delivery System)でLPSが血中に入るエンドトキシン血症を予防し、サイトカインストームと二次性細菌性肺炎の発症リスクを下げることができる。

ウイルス感染と細菌感染のダブルパンチをどう防ぐか

今回のCOVID-19に対し、われわれは100年前と60年前のパンデミックであるスペイン風邪とアジア風邪から予防対策を学ぶ必要がある。1918年から1919年までのH1N1インフルエンザAウイルスのいわゆる「スペイン風邪」パンデミックにより5,000万人以上が死亡し、その多くが細菌の重複感染による二次性細菌性肺炎に起因すると推定されている^{3~10}。歴史的データは、口腔清掃がインフルエンザ関連肺炎による死亡率を減らすために重要であるかもしれないことを示唆している⁵。

1957年~1958年のパンデミック(アジア風邪)のデータも、スペイン風邪の調査結果と一致している。パンデミック対策の計画では、ウイルスに対処するだけでは不十分である(すなわち、パンデミック対応準備では二次性細菌性肺炎対策の優先順位も高いはずである)⁷。Louriraらは、アジア風邪の33例を検討し、ウイルス性肺炎と同時に発生した

■ サイトカインストーム

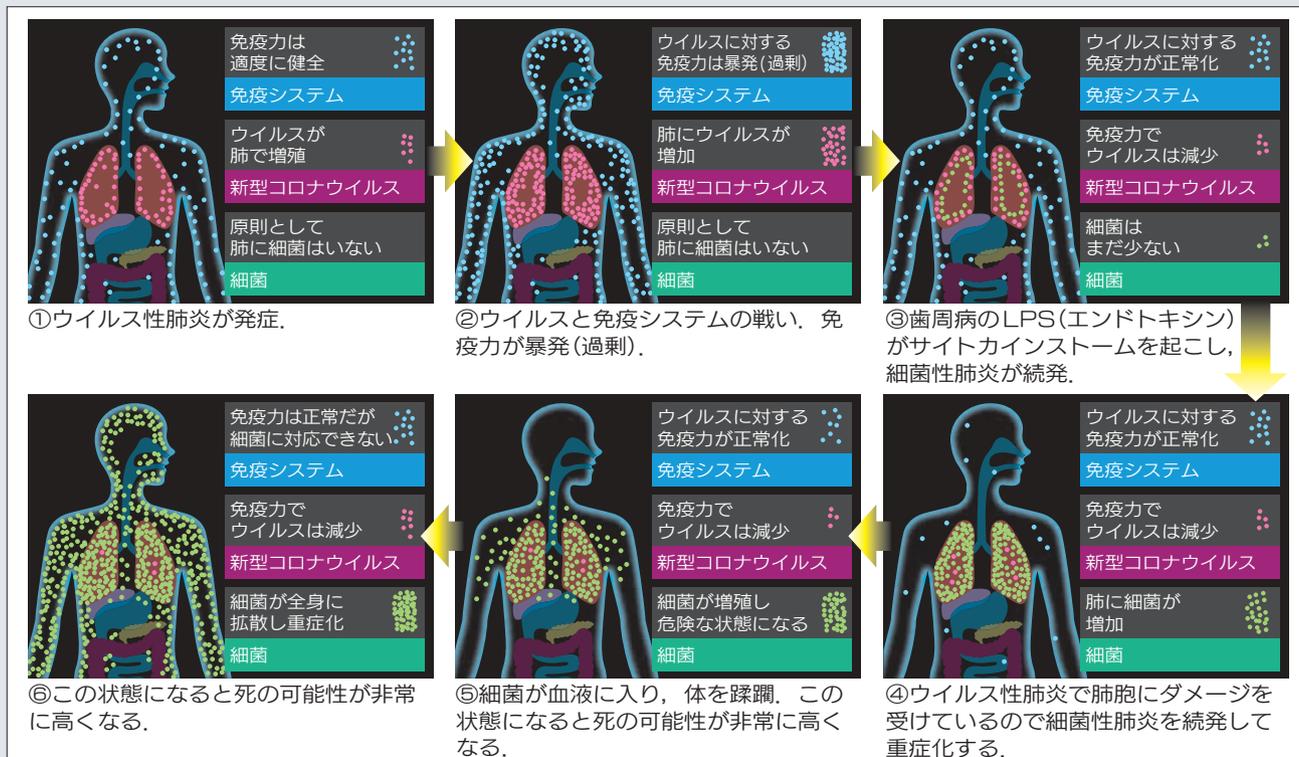


図1 ウイルス性肺炎から細菌性肺炎が続発するサイトカインストームのメカニズム(Our World in Data制作の動画を基にイラスト作成)。

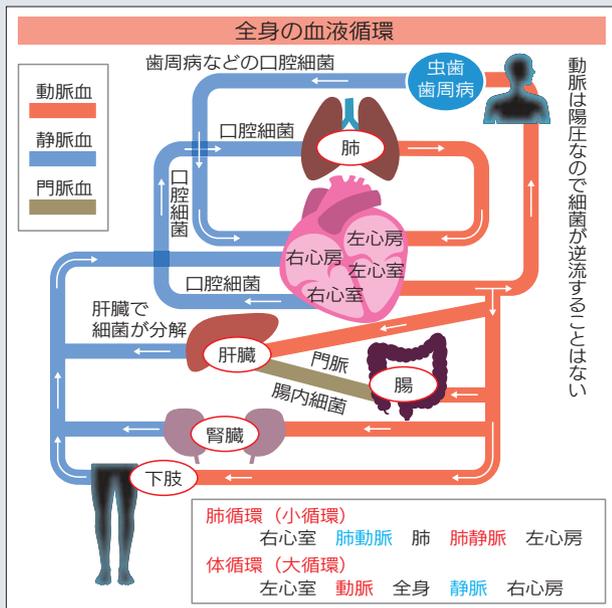


図2 細菌性肺炎を起こす細菌が、う蝕や歯周病に由来することがわかる。腸の細菌は肺には入らない。

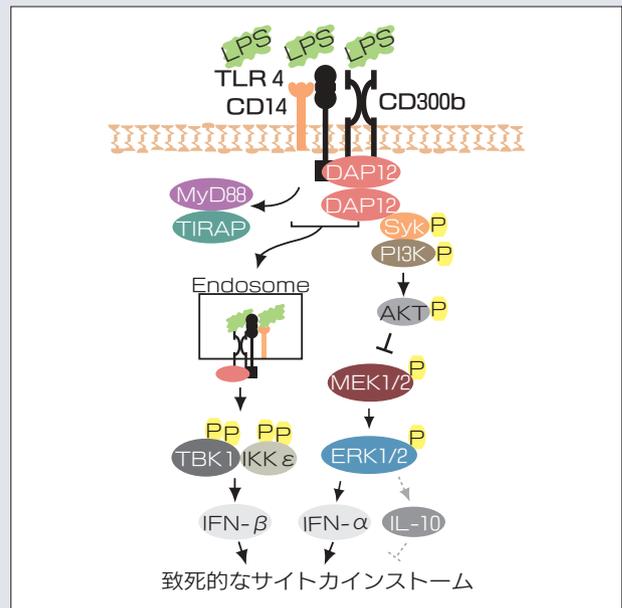


図3 a LPSが血中に入ること阻止しなければならない。参考文献2より引用改変。

図3 b 注射用水の場合、エンドトキシン濃度が0.25EU/ml未満であることが日本薬局法で定められている。正常人の血中エンドトキシン濃度は0.025EU/ml以下、最大許容量0.25EU/mlでは、患者に発熱は起こらない(ただし慢性毒性を考慮しない)。肝臓に対し著明な炎症を惹起するほどの量のエンドトキシンが、自覚症状もないまま腸から血中に多量に流入する。参考文献1より引用改変。

インディアナ大学における3週間の歯磨き中止実験 (歯磨きをしないとLPSが血流に入り56%の若者がエンドトキシン血症を発症したが、歯磨きを再開すると正常に戻った)				
調査総数(n=50) 平均年齢24.7歳	白人(n=34)	黒人(n=16)	男性(n=22)	女性(n=28)
歯磨き中止による発症率: 56%	歯磨き中止による発症率: 59%	歯磨き中止による発症率: 50%	歯磨き中止による発症率: 50%	歯磨き中止による発症率: 61%
	平均エンドトキシン濃度: 0.74EU/ml	平均エンドトキシン濃度: 0.78EU/ml	平均エンドトキシン濃度: 0.61EU/ml	平均エンドトキシン濃度: 0.81EU/ml
	試験前(歯磨き実施)	試験中(歯磨き中止)	試験終了後(歯磨き実施)	
血中エンドトキシン濃度(EU/ml)	<0.08	0.74	<0.08	
プラーク指数	0.14	2.08	0.40	
歯肉炎指数	0.41	1.16	0.47	
好中球活性 millivoltage.min	5.77	8.39	5.54	

細菌性肺炎は、重篤で、治療が困難であることを報告した¹¹。COVID-19の患者においては、ウイルス性肺炎と同時に発生する細菌性肺炎は稀だが、ウイルス性肺炎寛解後に二次性細菌性肺炎が発症することが報告されている¹²。

参考文献

1. Wahaidi VY et al. Endotoxemia and the host systemic response during experimental gingivitis. J Clin Periodontol 2011 ; 38(5) : 412-417.
2. Voss OH et al. Lipopolysaccharide-Induced CD300b Receptor Binding to Toll-like Receptor 4 Alters Signaling to Drive Cytokine Responses that Enhance Septic Shock. Immunity 2016 ; 44(6) : 1365-1378.
3. Hanada S et al. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. Front Immunol 2018 ; 9 : 2640.
4. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens : implications for pandemic preparedness. Lancet Infect Dis 2006 ; 6(5) : 303-312.
5. Chien Y-W et al. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2582-2583.
6. Johnson NPAS et al. Updating the accounts : global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002 ; 76 : 105-115.

まとめ

ウイルスの症状がいったん寛解しても、数日後に再度発熱し、続発性の細菌性肺炎を生じることを防ぐことが重要といえる。そのためにも、歯科医療従事者のみが法律で認められている歯科の対応が急務といえる。

7. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev 2006 ; 19 : 571-582.
8. Morens DM et al. The 1918 influenza pandemic : insights for the 21st century. J Infect Dis 2007 ; 195 : 1018-1028.
9. Morens DM et al. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza : implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008 ; 198 : 962-970.
10. Taubenberger JK. The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. Proc Am Philos Soc 2006 ; 150 : 86-112.
11. Louria DB et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959 ; 38 : 213-265.
12. Wu CP et al. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. Cleve Clin J Med 2020 ; ccc015.