

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：14401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23792425
 研究課題名（和文）感染性心内膜炎発症高リスク者の有する口腔細菌におけるアモキシシリン感受性の検討
 研究課題名（英文）Susceptibility for amoxicillin in oral bacteria harbored in the subjects at risk for infective endocarditis
 研究代表者
 根本 浩利（NEMOTO HIROTOSHI）
 大阪大学・歯学部附属病院・医員
 研究者番号：80527226

研究成果の概要（和文）：日本人から採取したデンタルプラーク中のアモキシシリンに対して耐性を示す口腔レンサ球菌の存在を検討した結果、健常者ではその分布頻度が約5%であったのに対し、心疾患罹患患者においては約20%の割合で存在することが明らかとなった。また、これらの菌株は、他の抗菌薬に対しても耐性を示す傾向にあることが明らかとなった。今後、心疾患罹患患者における大規模な調査が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

The prevalence of amoxicillin-resistant oral streptococcal strains in dental plaque specimens collected from Japanese individuals showed that approximately 5% of the healthy individuals harbored these strains. On the other hand, the detection rate of the subjects at risk for IE was approximately 20%. These amoxicillin-resistant strains tend to be resistant to other antibiotics. The additional large-scale studies regarding the distribution of the amoxicillin-resistant strains in the subject at risk for IE should be required.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：感染性心内膜炎，先天性心疾患，術前投与，アモキシシリン，デンタルプラーク，耐性菌

1. 研究開始当初の背景

感染性心内膜炎は、歯科領域で最もよく知られている全身疾患の1つであり、観血的歯科処置などによって血液中に侵入した細菌が、心臓弁膜や心内膜において疣贅と呼ばれ

る血小板やフィブリンとの塊を形成することにより、心機能を低下させる疾患である。感染性心内膜炎は、一旦発症すると死に至ることもあるとされるうえに、死に至らなくても、心臓弁置換術を施行しなければならない

場合もあることや、治療には多量の抗生物質を長期間用いなければならないことが多い。そのため、感染性心内膜炎の発症自体を予防することが非常に重要視されている。そこで、ある種の先天性心疾患を有する患者に対して、観血的な歯科治療を行う際には、抗生物質の術前投与を行うことが推奨されている。感染性心内膜炎発症予防のためのアプローチは、米国心臓学会や日本循環器学会などが作製したガイドラインに詳細に記載されており、一般的には、発症リスクの高い対象者において、発症リスクの高い処置の術前に、アモキシシリンを服用するように指示することとされている。一方で、諸外国では術前投与をしていたのにも関わらずペニシリン耐性菌によって感染性心内膜炎を発症したとの報告がなされており、アモキシシリン耐性菌の存在の可能性が示唆される。しかし、口腔細菌におけるアモキシシリン感受性に関する検討は、あまり行われていない。

2. 研究の目的

感染性心内膜炎発症予防のための抗生物質の投与に関しては、その対象にする心疾患や処置内容について様々な議論がなされてきた。一方で、使用する抗生物質の有効性に関しては、ほとんど触れられてこなかった。そこで、実際に使用されるアモキシシリンの感受性に関する研究の必要性を感じた。そして、健常者を対象に行った小規模な分析を行った結果、アモキシシリン耐性口腔レンサ球菌を保有しているという興味深い知見が得られた。本研究の目的は、実際に心疾患を有する多数の患者におけるアモキシシリン耐性口腔レンサ球菌種の存在を検討することである。

3. 研究の方法

(1)健常な小児・思春期対象者の検討

健常な小児・思春期における対象者からデンタルプラークを採取し、高濃度のアモキシシリンを含有したレンサ球菌選択寒天培地に播種し、培地上に発育したコロニー採取した。そして、米国標準化委員会の方法を用いて、分離した菌株のアモキシシリンおよびアンピシリン、ペニシリン、エリスロマイシン、レボフロキサシンに対する最小発育阻止濃度を決定した。また、菌株からゲノム DNA を抽出し、16S rRNA を PCR 法で増幅した遺伝子配列を決定し、データベース上の各種細菌の 16S rRNA 配列と比較することで菌種を特定した。

(2)健常な成人における検討

健常な成人対象者から可及的に多くのサンプルを採取し、上記方法にてアモキシシリン耐性菌株の存在とその菌種に関して検討した。

(3)心疾患罹患患者における検討

心疾患罹患患者からも可及的に多くのサンプルを採取し、アモキシシリン耐性菌株の存在とその菌種に関して検討した。

4. 研究成果

(1)健常な小児・思春期対象における検討

健常な小児・思春期の対象においてアモキシシリン耐性菌株が 253 名中 14 人 (約 5%) から 18 菌株が分離された。分離菌種を比較すると、その内訳は感染性心内膜炎の起炎菌とされる *Streptococcus oralis* (8 株), *Streptococcus mitis* (5 株), *Streptococcus salivarius* (2 株), *Streptococcus sanguinis* (1 株), *Streptococcus parasanguinis* (1 株), *Streptococcus australis* (1 株) であった。分離した菌株の各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度を決定したところ、アンピシリン、ペニシリン、エリスロマイシンに対して強い

耐性を示したが、レボフロキサシンには感受性を示した。

(2) 健常な成人における検討

健常な成人の対象においてアモキシシリン耐性菌株が 120 名中 5 人 (約 4 %) から 7 菌株が分離され、その内訳は *S. sanguinis* (6 株), *S. oralis* (1 株) であった。分離した菌株の各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度を決定したところ、アンピシリン、ペニシリン、エリスロマイシンなど他の抗菌薬に対しても高い耐性を示した。一方で、小児・思春期における対象において分離されたアモキシシリンに対して耐性を示す口腔レンサ球菌種ではレボフロキサシンに対して感受性を示したものの、成人から分離されたアモキシシリンに対して耐性を示す菌株ではレボフロキサシンに対しても耐性を示すことが明らかとなった。

(3) 心疾患罹患患者における検討

心疾患罹患患者の対象においては 34 名中 7 人 (約 20 %) から 7 菌株が分離され、その内訳は *S. mitis* (3 株), *S. oralis* (1 株), *S. salivarius* (1 株), *S. australis* (1 株) であり、これらの菌株のうち 1 菌株はデータベース上で 99 % 以上の相同性を有する菌種が特定できず、最も相同性の高い菌種 (98 %) が *S. mitis* ATCC49456 菌株であった。心疾患罹患患者の対象では健常な対象と比較してアモキシシリン耐性菌株を保有する割合が有意に高いことが明らかとなった。

これらの菌株に対する最小発育阻止濃度を決定したところ、アンピシリン、ペニシリン、エリスロマイシン、レボフロキサシンだけでなく、ペニシリンアレルギーを有する患者に対して使用されるクリンダマイシンやアジスロマイシンに対しても耐性を示したが、トスフロキサシンに対しては感受性を示すことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Masuda K, Nemoto H, Nakano K, Naka S, Nomura R, Ooshima T. Amoxicillin-resistant oral streptococci identified in dental plaque specimens from healthy Japanese adults. *J Cardiol* 59, 285-290, 2012. (査読有)
- ② Nemoto H, Nakano K, Masuda K, Wada K, Ardin AC, Nomura R, Ooshima T. Distribution of oral streptococci highly resistant to amoxicillin in dental plaque specimens from Japanese children and adolescents. *J Med Microbiol* 60, 1853-1859, 2011. (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 根本浩利, 野村良太, 仲野和彦 アモキシシリン耐性口腔レンサ球菌の母子伝播に関する分子生物学的検討 第 31 回日本小児歯科学会近畿地方会大会 2012. 10. 14 明石
- ② Nemoto H, Nakano K, Masuda K, Nomura R, Ooshima T. Distribution of amoxicillin-resistant streptococci in dental plaque of Japanese adults. 90th IADR (International Association of Dental Research) Meeting, 2012. 6. 20, Iguacu falls, Brazil
- ③ 増田勝彦, 根本浩利, 仲 周平, 野村良太, 仲野和彦, 大嶋 隆 日本人から採取したデンタルプラーク中におけるアモキシシリン耐性口腔レンサ球菌の分布 第 30 回日本小児歯科学会記念大会, 2011. 10. 30, 大阪

〔図書〕（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~pedo/research/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 浩利 (NEMOTO HIROTOSHI)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：80527226