

# 鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 12

1992

— 目 次 —

- 鹿大歯学部誕生前史.....佐藤 八郎... 1
- 加齢と癌, とくに口腔癌.....浦郷 篤史... 5
- 象牙質の体液流動に関する形態学的考察 (II)  
—ラット切歯歯髓の毛細血管について—.....仙波輝彦・田畑正志・和田薫・中間孝子...15
- "*Streptococcus milleri*" の分類と臨床的意義.....薬師寺 毅...27

鹿 歯 紀

Ann. Kagoshima Dent.

## 鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教官は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会が決定する。
2. 本誌は年1回発行する。
3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
5. 和文原稿はA4版またはB5版400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿はA4版用紙に10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピー一部をつける。
6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
7. 英文抄録(Abstract)をつけ、その表紙には、1)タイトル、2)著者名、3)所属、4)Key words(5 words以内)、5)抄録本文はA4版タイプ用紙で250語以内とする。
8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
9. 本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
10. 項目分は、I, II, ……さらにA, B ……さらに1, 2 ……さらにa, b ……というように分ける。
11. 文献表の作り方
  - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩の引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。

例1: 前田ら<sup>3)</sup>によれば……  
例2: Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によれば……
  - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al.と略さず全員を掲げる。
  - 3) 雑誌は著者:表題、雑誌名、巻、頁(始一終)、西暦年号の順に記す。

例1: 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也: B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体. 細胞工学 1, 39-42, 1982  
例2: 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.) 116, 473-496, 1952
  - 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編集名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが、著者名:章名, 書名, 版数, 編集名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。

例1: 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974  
例2: McElligott, J. G.: Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In; Brain Unit Activity during Behavior, 1st ed., M.I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 1973
  - 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし、“より引用”と明記する。
  - 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い、決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては、国際標準化機構の取り決めISO R4(ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。
12. その他  
集会などの内容紹介、海外だより、ニュース、討論、意見、書評、随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表、写真などを含めて400字詰原稿用紙5枚以内にとまとめる。但し、採否は編集委員会が決定する。

### 編集委員

末田 武 仙波 輝彦  
西川 殷 維 三村 保

(50音順)

## 鹿大歯学部誕生前史

佐藤 八郎

鹿児島大学名誉教授

鹿児島における近代歯科学は明治2年(1869)英医ウィリアム・ウィリスが赤倉病院で歯科治療を行ったことから始まると思う。ウィリスが使用していた歯科器械は、それを貰ったウィリスの弟子上村泉三氏の孫野添武二氏(元県歯科医師会長)が保有している。

ウィリスの赤倉病院は明治10年の西南の役勃発で廃止されたが近代医学は脈々と流れ、県立医学校、市立病院、県立病院となり、大正11年(1922)県立鹿児島病院の改築完了に伴い、総合病院としての充実をはかるため歯学部が新設されることになり初代部長として柴田実氏が就任された。ついで三宅久夫氏となり昭和18年(1943)県立病院が県立医学専門学校の附属病院となり、歯科の三宅久夫教授昭和23年退任により副島侃二教授が就任された。副島教授は歯科の診療、教育に励みながらライフワークとして班状歯と弗素との関連について精力的に研究を開始された。

当時の医専は昭和22年(1947)6月から県立医科大学に昇格し、医大予科発足、ついで昭和25年3月より副島教授は医大教授として歯科を担当しておられた。

その後、医科大学は昭和27年(1952)2月県立大学医学部となったが、昭和30年7月待望の国立鹿児島大学への統合が決定されたのである。即ち同年7月から4年の年次計画により昭和34年5月国立移管を完了することになった。はじめは歯科も当然国立になるものと教授会でも考えていたが文部省として東大にもそんな講座はない。歯科講座の国立移管の壁は厚い。歯科は診療科なら認めるが講座としては認めない方針であった。

当時医学部長の私は医大・県立大時代の全科の国立移管という教授会の意向と文部省の方針との板ばさみとなり悩んだ。文部省が歯科の国立移管を認めないなら、歯科口腔外科を新設しなければならないと考えた。教授会も勿論同意であった。南九州地区は他地区に比

し歯科医数が少ない。歯科教育にも支障が在る。歯科口腔外科医の養成は地域的特殊性として重要と考えたわけだ。県は勿論大学、県歯科医師会(会長野添武二、のち濱田謙之助)、宮崎、沖縄の歯科医師会の南九州地区の歯科医師会員の理解と後援を得、又地元国会議員にも後援をお願いして文部省に交渉したが、なかなか壁は厚く実現は容易でない。一方歯科診療科をかかえている各地の大学から激励の電話や電報、文章などが届いたのには驚いた。鹿大を橋頭堡にして診療科を講座にしようとする思惑もあったのだろう。昭和33年12月末大学事務局や各部長らが揃って夫々の予算陳情のため文部省に詰めていた。私も歯科口腔外科の予算のめどがつくまでは鹿児島へ帰れないと決意していたところたまたま山中貞則代議士と会い、代議士は事情をよく理解して下され、同代議士に一切をまかせて年末ぎりぎりに帰郷して昭和34年の正月を鹿児島で迎えた。ところが1月2日(?)の朝、同代議士より直接自宅へ電話あり、歯科口腔外科講座が認められることになった。人員は教授・助教授だけ。助手3人は鹿大の方で考えなさいとのことだった。宿願の歯科口腔外科講座が新設されることになる朗報に安堵したのであった。ここに至るまでに教授会、大学、県、国会議員の多くの関係者の一方ならぬご努力、ご後援に対し感謝したが、特に同代議士の郷土思いの非常なご努力、行動力に対しては何と御礼申してよいかわからない。歯科口腔外科講座新設の大恩人であることは忘れられない。

そしてこれが母体となって歯学部創設への歩みを続けることになる。歯学部が設置されない時には歯科大学をたてたい考えをもっていたことを懐かしく思い出す。医学部では昭和34年正月匆々緊急教授会を開催した。待望の歯科口腔外科が新設されることになったが、三人の助手を鹿大の方で都合つけないと完全講座にな

らないとの通知だから三人の助手をどうするかの審議だった。三人出さなければ講座は新設されない。講座の新設は歓迎されたが助手三人の件は各講座とも余剰の人はいない。討議の結果学部長佐藤の第2内科講座の助手1名、当時の病院長内山八郎教授の第1外科講座の助手1名、前病院長の縄田千郎教授の放射線医学講座の助手1名、即ち三講座から3名出して歯科口腔外科講座を完全講座として新設することになったのである。そして昭和34年4月1日から正式に発足した。約一年間県立医大教授として忍耐しておられた副島教授は正式に国立大学教授に任官されることになった。そして新講座は副島教授主宰のもとで教育研究面ならびに臨床面に亘り充実発展していったことは慶賀に堪えないことであった。私たちはこの歯科口腔外科講座が創設されたのを機に長年の宿願である歯学部創立の夢実現を期待し努力しなければならないと自分に言いかけたことを思い出す。

ところが5年後の昭和39年8月不幸にも副島教授の急逝（肝硬変による食道静脈瘤よりの大量出血死）に遭い一同驚愕、痛痕至極だった。

そして副島教授の後任人事問題となった。教授会では医師であり歯科医師である人を選ぶことになった。

その頃全国的な歯学部設立準備委員会（長尾優会長）が発足していた。長尾先生は一高、東大医出身で東京医科歯科大学に歯学部を創設された医界の長老であった。先生は全国的に歯学部の配置を検討しておられるのをきいたので、先生の御自宅にお伺いして将来構想として南九州にも歯学部が設立されることを期待しているので、その際の中心になる人を推薦していただきたいとお願いしたところ先生はざっくばらんに候補者をあげて下さった。私は教授会にはかり冬の札幌に飛んだり、東京へ出かけたりした。教授会で検討の結果昭和40年9月東大病院助教授の塩田重利博士（阪大医卒、東医歯大歯卒）を後任教授に迎えることになった。そして翌41年1月着任された。

鹿大医学部としては後述の如く昭和30年代から南九州地区の歯学部新設の構想をもっていたので、昭和44年から文部省へ歯学部及び同附属病院の創設の概算要求を毎年申請し続けることになった。

昭和47年9月、鹿児島県、宮崎県、沖縄県の三県と夫々の県の歯科医師会や関係団体の協力を得て鹿児島大学歯学部設置期成同盟会（会長金丸三郎鹿児島県知事）が発足した。

塩田教授は歯学部創設を考えながら歯科口腔外科教室を主宰し、その充実発展に努力され業績をあげてお

られたが塩田教授の母教室の東医歯大の恩師の定年退官に伴い、その後任教授にきまり乞われ、惜しまれて昭和52年離職された。

塩田教授が去られた後、山下佐英助教授（鹿大医卒、内山八郎教授主宰の第1外科入局後阪大歯学部卒）は歯科口腔外科長として歯学部創立に努力された。

鹿大歯学部設置期成同盟会や関係団体、地元出身の国会議員の御尽力、御高配により医学部20年来の宿願の歯学部が昭和52年10月創立されることになった。九州ではすでに九大に昭和42年歯学部が発足し、鹿大は2番目で昭和53年4月第1回鹿大歯学部学生80名を受け入れることになった。昭和44年の概算要求以来関係各位の努力と熱意が実ったわけだ。ついで徳島大学、長崎大学にも歯学部ができた。九州では九大、鹿大、長崎大の三大学に歯学部が存在していることになる。鹿大歯学部ができなければ単独に歯科大学を創立したと考えたこともあったことを思い出す。

鹿大歯学部の新設が決った頃私はすでに医学部を退官して鹿児島通信病院に勤めていたが、或る日学部長や大学事務局長ら関係者ら数人院長室にやって来られた。建設場所についての相談だった。

ところで話を進める前に金丸県知事在任時の本県の20年ビジョンや医学部、病院の全面移転のことに触れておかねばならない。

医学部の国立移管当時（昭和30年頃）は医学部は城山地区にあった。即ち基礎、事務室は旧七高跡（城内）に、病院は電車通をはさんで旧私学校跡（旧県立病院跡）にあり、教育環境として申し分ない。たまたま私は県の20年ビジョン作りの委員を仰せつかったので、鹿児島が日本の南の拠点となるためには新しいキャンパスをメディカルセンターにする構想をもっていた。

そこで医学部は定員増（40名－60名－80名－100名－120名）、講座増、研究施設、医療短期大学（看護大学）、歯学部、薬学部等の新設や県関係の医療施設等を含むメディカルセンターの将来構想の実現のためには国立移転実現の前から土地の広いキャンパスへの医学部、病院の全面移転を考えていた。

然し医学部と病院を同時に新しい更地への全面移転は文部省としては全然考えていない。現地での高層建築案を文部省とも研究した。文部省としては医学部、病院の全面移転は、はじめてのことでこの大事業の遂行にはいろいろ紆余曲折はあったが遂に断行して貰うことになり、現在、亀ヶ原台地へ全面移転したのである。将来構想のメディカルセンター実現のための一環

として医学部、病院の移転を考えていたのだが、その頃城山地区と亀ヶ原地区の等価交換ということもいわれていたので、車一千台の駐車場を含んで12万5千坪を文部省に予算要求したところ、いろいろ折衝したが用地の面積は要求面積の半分以下の6万坪しか文部省は用意してくれなかった。文部省は他大学並に提供したわけだ。そこで周辺の土地を荒地でもよから県に少なくとも4万坪を確保してもらいたいと申し込んだ。然し県は歯学部用部分2万坪弱の埋立地しか用意してくれなかった。県も苦しかったのだろう。

ところで前記の歯学部創立がきまり建物の場所についての相談の話だが歯学部は県が用意した医学部の周辺の土地に建てるべきだが鉄筋高層の建築には埋立地では地盤が弱いから医学部が将来の建物増設にそなえている運動場しかないではないかという結論になり、医学部の運動場に歯学部を新設し、埋立地は医学、歯学両学部の共用運動場にするようになったのである。昭和52年歯学部創立（中沢省三初代学部長）となり55年歯学部附属病院（山下佐英初代病院長）が発足し、教職員一丸となって精進され今や南九州の歯学の教育、研究、診療、歯科医師養成教育の拠点として成果をあげつつ地域医療に貢献していることは慶賀に堪えない。私は歯学部創立にかかわった多くの人たちの一人であったことを光榮に思い今後とも21世紀に向かって一層の充実発展を期待をこめて見守りたい。

#### おわりに

明治のはじめに鹿児島で英医ウィリアム・ウィリスによって西洋医学が芽生えた。その一環として赤倉病院で歯科治療が始まったのが鹿児島における近代歯科学の嚆矢である。時は流れて、大正時代の県立病院に歯科が新設され、昭和になって県立医専の歯科となり県立医大歯科を経て、国立大学医学部に昭和34年歯科口腔外科講座が新設された。そしてそれが、母体となって昭和52年歯学部が新設されるに至った経過を述べてきた。

多くの関係者の皆さんのお蔭でウィリスの蒔いた種が芽ぶいて医学部となり、歯学部となった。ウィリスの偉大さを思い、今昔の感に堪えない。

ついでながら私としては気がかりなことが一つある。それは医学部の前述の三講座は不完全講座になったままであることである。

医学部内の歯科口腔外科を完全講座にするために三教室が助手1名宛供出したので、その後定員復活を要求していたが、定員削減時代となり、当時の医学部教

授会特に三教室は我慢していたが三教授は夫々定年退官し、その後歯学部創立となり、知らぬ間に文部省は歯科口腔外科講座をそのまま歯学部の中へ移してしまった。大学職員名簿を見ると三教室講座は不完全のままである。実質的には支障ないからそれでよいのではないかとの考え方もあるかもしれないが私としては三教室講座に相済まない気持ちが出てならない。医学部も大学当局も文部省とよく話し合っただけで完全講座にするよう努力していただきたいことを付言しておきたい。



## 加齢と癌,とくに口腔癌

浦 郷 篤 史

鹿児島大学歯学部 口腔病理学講座

### Relationship between aging and cancer in men and animals with special consideration on oral carcinoma

Atsushi Urago

Department of Oral Pathology, Kagoshima University Dental School

#### Abstract

There are many evidences that incidence of cancer, especially of oral and lip carcinoma in human increases with age. Notwithstanding considerable variations in types of the spontaneous tumors, experimental animals also demonstrate age-related increase in tumor incidence.

The available data on a number of experiments involving administration of chemical carcinogenic agents to laboratory animals of different ages are inconsistent and rather controversial, because age-related decrease and increase in the sensitivity of cells and tissues to the carcinogen or no effect of age at all are widely observed.

Metabolic activation and/or inactivation of a carcinogenic compound is undoubtedly one of the most important factors modifying the effect of aging on carcinogenesis. In the recent analyses, age-related changes in the activity of enzymes metabolizing carcinogens determine the effective dose of a damaging agent or its active metabolite. Nevertheless, it seems that at present the related data are too scarce to postulate a leading role for the age-related dynamics of carcinogen.

It is also discussed in this paper that during normal life, random heritable changes may occur by accident in many cells. When certain such changes are fully accumulated in a single (or a small number of) particular cell, the result may be proliferation into a recognizable cancer. However, of all the heritable changes that might occur in a cell, the majority will presumably ignore lethal changes and irrelevant to carcinogenesis. In old age most cells must have suffered many non-lethal heritable changes by the same general mechanisms being involved in carcinogenesis. Many investigators have suggested that this accumulation of somatic changes is the fundamental process of aging. These random heritable changes arise in the particular cells

of an organism would presumably affect not only the timespan of aging, but also that of carcinogenesis. If this is true, the age-associated accumulation of a carcinogenic dose acquired for tumor induction in susceptible individuals is *a priori* an important factor of an increase of frequency of cancer in old ages, even if aging itself does not affect carcinogenesis.

## I. はじめに；加齢現象について

加齢の定義については、一致したものを見出し得ない現状であるが、一般には、時間の経過に伴って生体の部分あるいは全体に認められる変化で、一度起こり始めると不可逆的に進行する形態的ならびに機能的変化であると考えられている。広義の加齢現象は、受胎とともに始まり、発育、成長を経て老衰死に到る変化を意味する。狭義の加齢現象とは、個体の成熟期以降老衰死に至るまでの経過中に起こる退行性変化をいい、これを老化とも呼ぶ。

老人の組織と若年者のそれとを比較すると、相違がみられることが多い。すなわち老人では、ある種の構成細胞の萎縮、変性、およびその再生能の低下に基づく細胞数の減少などが起こるので、老人の臓器や組織は程度の差はあっても、重量を減じ萎縮している<sup>1)2)3)</sup>。

著者<sup>1)</sup>は、加齢現象とは病的刺激によって生じる変化(病変)ではなく、時間の経過だけに原因して生じる変化であり、それは個体の死の確率を高める変化であると考えている。この定義には下記の5項目の基本的条件を含む。すなわち、1)普遍性、2)時間従属性、3)退行性(組織変化は萎縮、変性、壊死を主とする)、4)不可逆性、5)内因性(加齢現象を起こす原因が生体内にある)である。これら5項目のうち、「細胞の退行性変化が不可逆的に進展する」という組織変化が、老化の病態を説明する基本的所見であると思われる。

ところでヒトの死因のほとんどは疾患によるもので、真の老衰による死(自然死)はまれである<sup>4)</sup>。老人では全身的にも局所的にも適応力が低下しているので、比較的軽度の病因でも重篤な状態となり、死の危険率が高まっている。死因の主なものには脳血管傷害、虚血性心疾患、悪性腫瘍、事故、呼吸器感染症などである<sup>5)</sup>。これらはいずれの年齢層でも死因となるが老人では死亡率がとくに高いのである。

## II. ヒトにおける加齢と癌

癌はいかなる年齢層にも発生するが、臓器別に、またさらに細かく組織型別にみると、各年齢層に頻度の高い癌はほぼ決まっていると考えてよい。たとえば新

生児や幼児期の腎芽腫、神経芽腫、思春期の骨肉腫などをあげることができる。これからみると発生、発育、および成熟などの加齢過程と一定の癌の発生には密接な相関があると推察される<sup>6)</sup>。

しかし、一般に多くの癌は高齢になるにつれて頻度を増す。Petoら<sup>7)</sup>によると、25歳の男性が次の5年間に癌にかかる確率は700人中1人であるのに対し、65歳の男性では14人中1人である。

わが国の厚生省死因統計<sup>5)</sup>によれば、昭和50年代までは癌による死亡率は約70歳においてピークをつくったのち下降に移る。80歳以上においてなお上昇することはない。胃、肺、肝など多くの臓器癌が同様の傾向を示していた。なお当然ながら、骨肉腫、神経芽腫、腎芽腫などの発生頻度のピークは若年側にある。

ところが、最近では事情が少し異なってきた。癌による死亡率は80歳代でプラトーに達するものの加齢に伴って増え続けている。胃癌など多くの癌が同様の傾向を示している(Table 1)。口唇および口腔粘膜癌による死亡率は、加齢に伴って増加するが、40歳代を過ぎると幾何級数的に増加することが注目される(Table 1 および Fig. 1)<sup>5)</sup>。これはあくまで死因による統計であり、口唇・口腔癌の年齢別の発生率を示しているものではないが、一定の傾向は覗い知ることができよう。

日本病理剖検報<sup>8)</sup>によれば、口唇・口腔癌の剖検例数は10歳から年齢とともに上昇し、70歳代をピークに以後減少する。これを全剖検例数の割合で比較すると、統計学的には30歳代以上の各年齢群間に有意な差を見出すことができなかった(Table 2)。これは病理解剖例の記録であり、剖検に付されなかった症例は記録に残されないもので、全日本人の正確な病態を代表するものではないが、厚生省の統計数値<sup>5)</sup>も含めて、現時点の日本では、口唇・口腔癌の発生頻度は加齢とともに、増加すると考えるのが適当ではないだろうか。

発癌は外因への暴露の濃度と時間とに関連して惹起された細胞変異の積み重ねの結果であると考えたDoll<sup>9)</sup>の仮説は、一般的なヒトの癌、とくに老人での発癌が長期間にわたる低濃度の外因暴露の積み重ねの結果であることを示唆する。口唇・口腔での発癌にお

Table 1 : Death Rates per 100,000 Population by Age, Sex and Causes of Death: Japan 1989<sup>5)</sup>

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-	Average
Total death rate	121.4	19.2	14.9	44.1	54.8	56.1	65.0	98.0	146.8	235.4	391.2	628.9	911.8	1377.1	2417.3	4223.0	7619.1	13060.7	22121.9	644.0 M 709.8 F 580.3
Cancer (Total)	3.4	3.3	3.5	4.5	4.9	8.2	15.3	29.8	51.0	86.3	157.8	277.7	410.6	566.5	826.6	1112.3	1464.8	1634.9	1486.2	173.6 M 211.4 F 137.1
Stomach Ca	-	-	-	0.1	0.4	1.7	3.9	8.7	13.4	20.4	35.9	58.6	88.6	124.7	183.7	254.4	353.8	417.3	340.1	39.4 M 50.3 F 28.8
Lung Ca	0.0	-	-	0.0	0.1	0.2	1.1	2.4	5.0	9.2	16.9	36.1	65.2	106.7	166.9	228.4	279.0	258.8	211.9	29.0 M 43.0 F 15.4
Breast Ca (Female)	-	-	-	0.0	0.0	0.6	2.9	6.9	10.2	14.5	20.6	22.1	21.0	19.6	18.8	20.1	18.1	23.1	34.7	9.2
Uterus Ca	-	-	-	0.0	0.1	0.5	1.1	1.8	3.5	5.7	8.6	12.5	17.1	20.2	26.1	33.8	46.2	57.1	50.3	7.4
Leukemia	1.5	1.7	1.8	1.9	1.7	1.9	2.1	2.8	3.2	3.9	5.3	7.0	9.0	11.4	15.8	19.0	21.0	18.9	14.5	4.7 M 5.6 F 3.8
Ca of the Lip and Oral Cavity	-	-	0	-	0	0	0.2	0.2	0.4	0.8	1.1	1.6	2.2	2.9	3.8	5.1	6.5	8.3	12.3	0.9 M 1.2 F 0.7

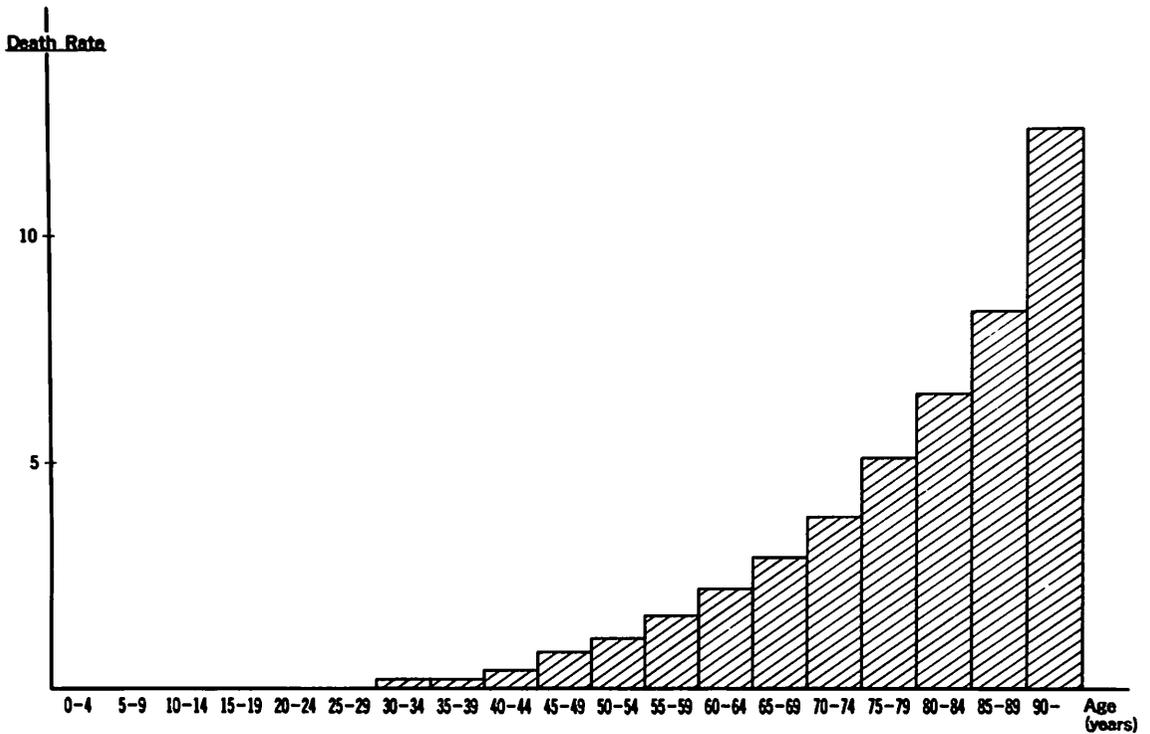


Fig. 1 : Death rate of the cases with carcinoma of lip and oral cavity per 100.000 population by age: Japan 1989<sup>5)</sup>

Table 2 : Number of Autopsy Cases with Oral and Lip Carcinoma(s)<sup>8)</sup>

Age (years)	0 - 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-	Total
Total Number of Autopsy Cases	930	412	504	940	2706	6274	9432	9928	4963	513	36602
Carcinoma(s) of Lip	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	5
Tongue	0	0	0	6	16	20	21	27	6	5	101
Gingiva	0	0	0	0	1	4	9	6	3	0	23
Other Site of Oral mucosa	0	1	0	0	5	18	18	18	13	2	75
Total	0	1	0	6	22	44	48	54	22	7	204
Oral Ca/Autopsy (%)	0	0.2	0	0.6	0.8	0.7	0.5	0.5	0.4	1.4	0.6

いては Doll の仮説がとくに重要であるように思われる。

### Ⅲ. ヒトの環境癌と年齢

環境中に多数ないし無数の発癌物質または要因があることは言を俟たないが、一般に生体に何らかの悪影響を与える要因は一時に高濃度で大量に与えられると、癌を形成する以前に寿命短縮効果が表面にあらわれる。したがって環境発癌要因は一般に低濃度で長期にわたって生体に作用するので、癌を認知するまでには長期を要する。この長い潜伏期間が年齢効果として表現されることになる。極めて特異な例としてあげられるものにロンドンの煙突掃除夫と陰囊癌（潜伏期10~20年）、アスベストと中皮腫（潜伏期15~50年）、トトロラストと肝胆道癌（潜伏期15~25年）、原子爆弾による広島・長崎の白血病（潜伏期2~10年）などがあり、職業病、医療障害、地域的な放射能障害などが重要に関わっていることが特徴である<sup>6)</sup>。口唇・口腔癌については betel nut を長年月噛む習慣を有する人に多発することが認められている<sup>11)12)</sup>。

一般の癌においては、環境における発癌因子の暴露は上記の諸癌に比較して、桁違いに低濃度であるので、潜伏期間はさらに長くなることが想像される。あるいは個々の要因の暴露による発癌までの潜伏期間は寿命を越えている可能性さえある。また一方で、癌化に関する複数の要因が相互に協同または干渉して、年齢によってはあるときは相加（相乗）的に、あるときは抑制的に作用することを考えなければならないだろう<sup>9)</sup>。

### Ⅳ. 動物における加齢と自然発癌

実験に用いられる動物の自然発癌については既に多くの研究がある<sup>6)13)14)</sup>。一般に、動物でも、ヒトと同様に加齢に伴って自然発癌の頻度は増大することが認められている。例として Ward<sup>13)</sup> の2376匹の雌性 Balb/c マウスについて検索したデータを引用すると、細網肉腫、子宮ポリープのほか、肺、副腎皮質、Harder 腺、肝、腸、卵巣の腫瘍は加齢に伴って（12月齢→33月齢）発生頻度が増大した。因みに、肺癌は5.6%から52.4%へ、肝癌は0%から16.8%、卵巣腫瘍は0%から5.3%であった。Anisimov ら<sup>14)</sup> の Rappolovo 系ラットについての観察によると雌雄ともに自然発癌腫瘍の発生頻度は加齢とともに（200日齢→1000日齢）増大していた。また、Ward<sup>13)</sup> の雄性 ACI 系ラットにおける観察では、加齢に伴って皮膚、下垂体、甲状腺、副腎髄質、および精巣腫瘍の発生頻度の増大が認めら

れている。

### Ⅴ. 発癌実験と加齢

われわれの教室では、4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) を飲料水に混じて投与する方法で（濃度；10ppm）、ラットの口腔粘膜に扁平上皮癌を作成している<sup>15)16)17)18)</sup>。これまでに、加齢と4NQOの発癌との関わりについては3系統のラットについての検討を終えているが、若年ラット（6週齢）と老齢ラット（14月齢）を比較すると、系統によって発生頻度が異なるものの若年ラットの方が舌癌を生じやすく、老齢ラットは舌発癌には抵抗性を示した（Fig 2, 3 および Table 3, 4）<sup>17)</sup>。

Anisimov の実験<sup>19)</sup>によれば、若年（3月齢）および老齢（14月齢）雌性 Rappolovo 系ラットに N-nitrosomethylurea を静脈注射によって投与すると、若年ラットでは乳癌と腎腫瘍が、老齢ラットでは乳癌の発生は全くみられず、少数例に腎腫瘍の発生がみられたのみであった。また、老齢ラットには頸腫瘍の発生がみられたが若年群にはみられなかった。白血病の発生頻度には年齢差はなかった。

このように、発癌実験の種類によっては、加齢に伴って発生頻度の増大する癌と減少する癌、あるいは全く不変の癌が観察されている<sup>20)</sup>。

しかし、一般に化学物質による発癌実験では、われわれの4NQO発癌でみられたように、老齢動物では若年動物に比較して、発癌の頻度も低くなり、発癌までの期間も延長する<sup>6)20)</sup>。その理由については、必ずしも全てが明らかにされているわけではない。

若年動物の方が細胞増殖が早く、DNA合成が盛んであることは、細胞増殖を主体とする癌化にとって極めて有利であるに違いない<sup>1)2)3)</sup>。しかし癌化とは単なる細胞増殖とは異なり、正常細胞とは多少とも異なった形質発現を伴っているため、細胞増殖とは全く別の見地からの考察も必要である。

若年動物の細胞は老齢動物の細胞に比較して、細胞に備わった障壁が構造的に未完成であると考えられる<sup>3)21)</sup>。このことは発癌物質が若年の細胞内への侵入を容易にする1つの大きな要因であるのかも知れない。

Kato<sup>22)</sup> らは phenobarbital の肝ミクロソーム酵素 (PB-P450) 誘導能を検索したところ40日齢ラットと比較して600日齢ラットでは有意に本酵素活性が低下することが観察された<sup>23)</sup>。P450は多くの薬物代謝に密接に関連する酵素であり、発癌性化学物質の細胞体内代謝にも密接に関連している。

Fischer 344 (Male)	Tongue	Floor of mouth	Mandibular gingiva	Buccal mucosa	Maxillar gingiva	Hard palate	Pharynx	Larynx	Trachea	Esophagus	Forestomach	Others	Survival Time(days)
Young- 1	○					●							147
3	●					○					○		168
5	●					○							195
7	●*		●			○	○*	○				peliosis hepatis?	209
9	●*					○	○	○*		○		Asp	217
11	○			●		○*	○*	○				Asp	231
13	●*				○	○*							192
15	●*				○	○	●*						217
17	●*				●	○	○					Asp	216
19	○*		●			○	○						175
21	●		○	●		○							192
23	●*		●			○							158
Aged- 81	○*	○	○		○	○						Lip	266
83												Gastric tumor—Bleeding	30E
85	○*		○		○	○	○*	○					282
87	○*					○	○	○					216
89	●*	●				○	○	○					233
91	○*				●	○	○	○					180
93	○*				●*	○	○*	○				Carcinoma of the external auditory meatus	365
95													150E
97	●*		●	○	○*	○	○*	○					221
99	○*		●	●	○*	○	○	○					229
101	○*	●*		●		○	○*	○*				Tumor of the back	346
103	○*		●		○	○	○*	○*		○		Asp	235
105	○*				○*	●	○	○					227
107	●*				●	○	○*	○*					340
109	○*		●	○	○	○	○	○				Renal calcinosis and Testicular abscess	206

● Massive carcinoma measuring more than 7mm in its largest diameter.  
 ●\* Multiple carcinomas with one or more massive carcinoma(s).  
 ○ Carcinoma measuring less than 7mm in its largest diameter.  
 ○\* Multiple carcinomas without a massive carcinoma.  
 Lip Carcinoma of the lip.  
 Asp Aspiration pneumonia.

Fig. 2: Summary of the autopsy findings of young and aged, male Fischer 344 rats treated with 4NQO<sup>17)</sup>. Note that the incidence of large, mass-type carcinomas (massive carcinomas) of the tongue of the aged rats was lower than the young rats, in spite of that the mean survival time of the aged rats was longer than the young rats (see also Tables 3 and 4).

われわれの教室で行っている 4NQO 誘発ラット口腔癌では、4NQO が細胞内で 4-hydroxy-aminoquinoline 1-oxide (4HAQO) に還元され、4HAQO が核内 DNA と結合して付加体を形成することが癌化にとって重要であると考えられている<sup>24)</sup>。網膜細胞の実験結果では若年ラットと老齢ラットの間で 4NQO による DNA 損傷 (4HAQO-DNA 付加体形成) についての修復能に差異がないことが明らかにされている<sup>25)</sup>。従って、舌粘膜上皮においても若年ラットと老齢ラットの間で修復能に差異がないのであれば、4NQO 誘発舌癌に対する感受性の差異を説明する他の要因を考える必要がある。例えば、舌粘膜上皮では 4NQO を 4HAQO へ変換する酵素 (群) の活性の低下が老化に伴って起こっていると仮定すれば、加齢に伴う感受性の低下を説明できるかもしれない。

しかし一つの酵素系の活性の低下のみで、換言すれば一つの要因だけで、若年群と老齢群の化学発癌の感

受性の異同を論ずることは極めて乱暴である。何故ならば、発癌性化学物質の代謝が発癌に関与する第一の因子であることは首肯できるとしても、唯一の因子であるとの保証は何処にもないからである。先にも述べたように、複数の因子の効果が相互に干渉する場合を想定する必要がある。発癌の協同因子のあるものは年齢によって、あるいは抑制的に、またある場合には相加的・相乗的に作用しうるのであろう。

VI. 老化と癌化の対比

老化と癌化は全く次元の異なった現象であり、両者を同列に並べて対比することは本来無意味であるのかも知れない。しかし、両者を敢えて比較してみると、老化はどの体細胞にも普遍性をもって起こるのに対し、癌化は選択された単一あるいは少数の細胞に生じる変化である。癌細胞は、生体内で周囲からの規制を受けることの少ない自律的な増殖を行う存在であるのに反

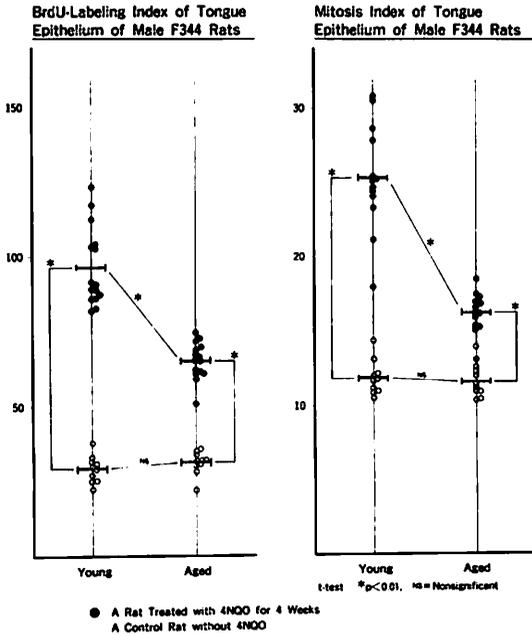


Fig. 3: BrdU-labeling (left)-, and Mitosis (right)-Indexes of the surface epithelium of the tongues of young and aged, male Fischer 344 rats with or without 4NQO treatment for 4 weeks<sup>17)</sup>. The Indexes are expressed in terms of the number of epithelial cells in 1mm length of the tongue surface. Both Indexes are statistically significantly different between the treated young and aged rats, and also between the treated and non-treated rats of each group.

し, 老化は個体の自然死に先行する, 生活機能の衰退であり, それは変性, 萎縮, 細胞の減数などの退行性の形態学的変化を特徴とすることは前にも述べた。

以上のように老化と癌化とはまったく異なった生物学的現象であるとはいえ, 類似点も多いのである。それを列挙すれば,

- ① 既に述べたように, 老化も癌化も生体の存在が長期に亘るときに起こりやすくなる。
- ② 抗酸化剤は癌化も老化も阻止する<sup>26)</sup>。一方, 活性酸素は老化にも癌化にも密接な関係を有す<sup>26)27)</sup>。
- ③ 飢餓状態は老化を減速し, また癌化を抑制する<sup>28)29)</sup>。
- ④ 不飽和脂肪酸は老化も癌化も抑制する<sup>30)</sup>。
- ⑤ 酵素反応の変化が, 老化でも癌化でもみられる<sup>31)</sup>。
- ⑥ 内分泌環境は老化にも癌にも影響を与える<sup>32)</sup>。

Table 3: Survival Time of Young and Aged Rats Treated with 4NQO<sup>17)</sup>

		Sex	N	Range	Mean	S.D.
Fischer 344	Young	M	12	147-231	193.1	26.4
	Aged	M	13	180-365	257.4	58.8
Sprague-Dawley	Young	M	20	153-238	193.1	26.8
		F	20	144-239	190.5	24.8
	M+F	40	144-239	191.8	25.5	
	Aged	M	17	153-289	225.1	33.5
		F	19	180-308	241.5	36.2
	M+F	36	153-308	233.7	35.4	

Dark-Agouti	Young	M	12	126-217	173.9	30.2
	Aged	M	13	131-238	185.7	29.0

t-test : \*P<0,01

NS : Non-significant

⑦ DNA修復やmRNAの鋳型安定度などの分子生物学的レベルにおいては癌細胞も老化細胞も変化している<sup>33)</sup>。

⑧ P450などによる薬物代謝活性はともに減退している<sup>22)23)</sup>。

などがあげられる。

しかし, 癌化と老化の決定的な相違点である, 「老化では細胞に寿命があるが, 癌化した細胞は不死化する<sup>34)</sup>」を解きほぐす科学的な説明ができなければ, 老化と癌化の対比ははじめから無意味になってしまうのである。そこで以下では老化と癌化の機構について考察してみたい。

### VII. 老化と癌化の機構

加齢ないし老化機構に関する諸説は大別すると, 1) プログラム説と2) 過誤集積説に二分されよう<sup>1)2)</sup>。プログラム説によると, 発生・発育・成熟などの一連の加齢現象として継続する生命現象のプログラムは遺伝

Table 4: Incidence of Massive Carcinoma(s) of the Tongue in Young and Aged Rats Treated with 4NQO<sup>17)</sup>

		Sex	N	Number of Rats with Massive Carcinoma(s) of the Tongue	%
Fischer 344	Young	M	12	9	75.0
	Aged	M	13	3	23.1
Sprague-Dawley	Young	M	20	16	80.0
		F	20	16	80.0
	M+F	40	32	80.0	
	Aged	M	17	11	64.7
		F	19	12	63.2
M+F	36	23	63.9		
Dark-Agouti	Young	M	12	10	83.3
	Aged	M	13	9	69.2

chi-square test : \*P<0.01,  
NS : Non-significant

情報に特異的に組み込まれており、その最終段階に老化が位置付けられる<sup>2)</sup>。動物の種や系ごとに特異的な寿命があることなどを根拠とする説である。過誤集積説では細胞内蛋白分子構造の過誤、mRNA 鋳型の不安定化、DNA 自体に起こる過誤、DNA 合成酵素の変化、DNA が蛋白で被われ損傷が起こったときに修復酵素が到達しにくくなるなどの変化が老化の原因となると考えられている<sup>20)</sup>。これら2つの仮説は全てにわたって実証が困難であるが、一般には説得力のある説であると考えられている。

発癌機構については initiation から promotion の段階を経て、はじめて癌が成立するという2段階（実際は極めて多数の段階を想定すべきではあるが）説に沿って考えるのが実際的である<sup>6)</sup>。まず initiation に

関しては、先にも述べたように老化においては一般に細胞回転の速度は減弱しているという点で癌化に不利であるが、老化では、衰退組織や細胞を補う意味で同時に出現する代償性組織・細胞（細胞回転や代謝が早い過形成状態にある）が共存することは癌化に有利である。ヒト癌の年齢分布や早老症候群の一部で発癌頻度が高いこと<sup>6)</sup>などからは、initiation が老化機転と同一の機転で起こる可能性も否定できないように思われる。

近年、癌化に密接な関わりを有す癌遺伝子や癌抑制遺伝子、また後者に関連して老化遺伝子などの分子レベルでの知見も飛躍的に蓄積されてきたので、癌化とくに initiation と加齢ないし老化との関わりについて、今後はより実りのある議論の展開が期待される。

Promotion の段階では、癌細胞の生体内条件への適応と淘汰が関与する。これに関しては、Burnet<sup>35)</sup>の老化に伴う免疫機能の低下が癌の発育を助長するという免疫監視機構説が重要である。この学説の詳しい説明は避けるが、この説を肯定的に受け止める人が多いようである。しかし、一方では本説を否定する論文も少なくない。事実、われわれの教室の 4NQO 発癌実験においては、胸腺摘出が発癌の促進にも抑制にも有意に関わったという証拠は得られていない<sup>36)</sup>。老人における免疫機能の低下は癌の成長と転移をかえって抑制するとの意見もあるほどである<sup>37)</sup>。

Ⅶ. おわりに

老化を含む加齢現象という普遍的な現象と、癌化というむしろ特異的な現象とを、体細胞の変様という同一の概念として捉え、それを軸にして軸の両端から収斂して行く理論の構築の可能性は魅力的でさえある。しかし老化と癌化とは部分的に類似や相同があるにしても、両二者は本質的に次元の異なる現象であり、現時点で一括して論ずるには十分な論拠が揃っていないといわざるを得ない。

老化と癌化は一部は同じ機構で、一部は全く別の機構ではじまり、老化の機序も癌化の機序も若年から開始し、時間の経過とともに両者ともに顕現化する。癌化の initiation や promotion の各段階で、老化の機序が癌化の機序に対して、直接間接に、促進的にまたは抑制的に干渉することがあるくらいに漠然と結論するのが、今のところ無難なのかも知れない。

謝 辞

本論文はわれわれの教室で行っている 4NQO 誘発

ラット上部消化管癌の実験的研究を基盤に, 加齢と癌化の問題を綜説にまとめたものである。発癌実験やデータの整理などに御協力をいただいた教室員やゼミ生諸君, および本学予防歯科学教室の波多野浩道修士に厚くお礼を申し上げたい。

#### 文 献

- 1) 浦郷篤史: 口腔諸組織の加齢変化, クインテッセンス出版, 東京, 1991.
- 2) 田内 久: 老化の病理形態学序説, 日病会誌 63 : 3-15, 1974.
- 3) Strehler, B.: Time, cell and aging. 3rd ed., Academic Press, New York, 1965.
- 4) 亀山正邦: 老衰死はあるか—臨牀的病理学的考察一, 日老医誌 11 : 71-81, 1974.
- 5) 厚生省大臣官房統計情報部編: 平成2年人口動態統計, 厚生省, 東京, 1990.
- 6) 太田邦夫: 老年と腫瘍—老化と癌化—菅野晴夫, 杉村 隆, 山本 正, 太田邦夫編 癌の科学1, pp250-285, 南江堂, 東京, 京都, 1979.
- 7) Peto, R., Roe, F.J.E., Lee, P.N., Levy, L. & Clack, J.: Cancer and aging in mice and men. Br. J. Cancer 32:411-426, 1975.
- 8) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報33, 日本病理学会, 東京, 1990.
- 9) Doll, R.: The age distribution of cancer in man. In :Cancer and Aging., A. Engel and T. Larsson, Eds., pp15-36, Nordiska Bokhandeln's Forlag, Stockholm, 1968.
- 10) Smith, C., Pindborg, J.J. & Binnie, W.H.: Oral Cancer : Epidemiology, etiology, and pathology. Hemisphere Publishing Corp, New York, London, 1990.
- 11) Gupta, P.C., Pindborg, J.J. & Mehta, F.S.: Comparison of carcinogenicity of betel quid with and without tobacco: an epidemiological review. Ecol Dis. 1:213-219, 1982.
- 12) Reichart, P.A., Mohr, U., Sriswan, S., Greerlings, H., Theetranont, C. & Kangwanpong, T: Precancerous and other oral mucosal lesions related to chewing, smoking and drinking habits in Thailand. Community Oral Epidemiol.15:152-160, 1987.
- 13) Ward, J.M.: Background data and variations in tumor rates of control rats and mice. Progr. exp. Tumor Res. 26:241-258, 1983.
- 14) Anisimov, V.N., Alexandrov, V.A., Klimashevsky, V.F., Kolodin, V.I., Likhachev, A.J., Okulov, V.B., Pozharrissku, K.M. & Saveleva, O.P.: Spontaneous tumors in rats bred at the "Rappolovo" nursery of the USSR Academy of Medical Sciences. Vopr. Onkol 1:64-70, 1978 (in Russian).
- 15) 北野元生, 波多野浩道: 実験的ラット口腔癌発生におよぼす遺伝的要因—付・4NQO誘発ラット口腔癌について, 鹿歯紀要11:35-55, 1991.
- 16) 徳永一充, 北野元生, 浦郷篤史: 4NQO誘発ラット舌癌発生におよぼす加齢による影響, 歯基礎誌 32 (抄録集) : 154, 1990.
- 17) Kitano, M.: Interrelationship between aging and susceptibility to 4NQO-induced carcinogenesis in rat tongue. Proceedings of the 16th Congress for Maxillo-Facial Surgery: 1991 (in press).
- 18) 徳永一充, 北野元生, 浦郷篤史: 加齢に伴う4NQO誘発ラット舌癌発生の抑制—3系統のラットについての生存期間, 病理所見, Mitosis IndexならびにBrdU-labeling Indexの比較, 歯基礎誌 33 (抄録集) : 222, 1991.
- 19) Anisimov, V.N.: Carcinogenesis and aging. I. Modifying effect of aging on N-methyl-N-nitrosourea-induced carcinogenesis in female rats. Exper. Pathol. 19:81-90, 1981.
- 20) Anisimov, V.N.: Carcinogenesis and aging. Vol. I and II. CRC Press, Boca Raton, 1987.
- 21) 江上信雄: 細胞の老化 '生物学的立場から', 臨牀科学 7 : 592-598, 1971.
- 22) Kato, R., Vassanelli, P., Frontino, G. & Chiesara, E.: Variation in the activity of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in rats in relation to the age. Biochem. Pharmacol. 13: 1037-1051, 1964.
- 23) Schmucker, D.L. & Wang, R.K.: Age-related changes in liver drug-metabolizing enzymes. Exp. Geront. 15:423-431, 1980.
- 24) Sugimura, T., Okabe, K. & Nagao, M. : The metabolism of 4-nitroquinoline 1-oxide. II. An enzyme catalyzing the conversion of 4-nitroquinoline 1-oxide to 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide in rat liver and hepatomas. Cancer Res. 26: 1717-1721, 1966.
- 25) Ishikawa, T., Takayama, S. & Kitagawa, T.: DNA repair synthesis in rat retinal ganglion cells treated with chemical carcinogens or ultraviolet light in vitro, with special reference to aging and

- repair level. *J. Natl. Cancer Inst.* 61: 1101-1105, 1978.
- 26) 平井俊策：遊離基説からみた老化, *日本臨床*32: 8-13, 1974.
- 27) Harman, D.: The free radical theory of aging: The effect of age on serum mercaptan levels. *J. Gerontol.* 15:38 -40, 1960.
- 28) Weindruch, R. & Walford, R.L.: Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: Effect on life span and spontaneous cancer incidence. *Science* 215: 1415-1418, 1982.
- 29) 井上 達, 蟹沢成好, 倉本和重, 太田邦夫：Wistar および F 344 ラットの寿命と形態所見一通常および制限食餌における観察(3)自然発生腫瘍の頻度と年齢分布。基礎老化研究 6 : 4-5, 1982.
- 30) Barrows, C.H. & Kokkonen, G.C.: Nutrition and aging: human and animal laboratory studies. In: *Nutrition in Gerontology (Aging Series, volume 26)*., J.M. Ordy, D. Harman, and R. Alfin-Slater, Eds. pp279-322 Raven Press, New York, 1984.
- 31) Richardson, A.: The relationship between aging and protein synthesis. In: *CRC Handbook of Biochemistry in Aging.*, J.R.Florini, Ed. pp79-101, CRC Press, Boca Raton, 1891.
- 32) 加野 敏：担癌生体に対する副腎皮質ホルモン投与の影響, 殊に腫瘍の発育, 副腎への影響に対する宿主の年齢要因について, *名古屋医学*92 : 417-439, 1970.
- 33) Bernstein, C. & Bernstein, H.: *Aging, sex, and DNA repair.* Academic Press, San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Tronto, 1991.
- 34) 松沢大樹：加齢と癌, *医学のあゆみ*79 : 408-412, 1971.
- 35) Burnet, F.M.: The concept of immunological surveillance. *Progr. exp. Tumor Res.* 13:1-27, 1970.
- 36) 北野元生：未発表データ
- 37) 広川 勝昱：免疫と老化, 癌化の病理, 第49回日本癌学会総会記事：p44, 1990.

## 象牙質の体液流動に関する形態学的考察 (II)

—ラット切歯歯髓の毛細血管について—

仙波輝彦・田畑正志・和田薫・中間孝子

鹿児島大学歯学部 口腔解剖学講座 (I)

## Morphological aspects on the fluid flow in the dentine (II)

—On blood capillaries in the rat incisor pulp—

Teruhiko Semba, Shoji Tabata, Kaoru Wada & Takako Nakama

Department of 1st Oral Anatomy, Kagoshima University Dental School,  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

### Abstract

(1) To study the three-dimensional structure of rat's incisors, we prepared resin casts and observed them through the scanning electron microscope. The findings concerning the arterial and venous distributions indicated that the body fluid pressure increases at the labial part and decreases at the lingual part. Judging from the distribution of arteries, each of the 1mm-long cylinders forming an incisor may be a biological unit with regard to the body fluid.

(2) We observed two types of blood capillaries by transmission electron microscope(TEM). One was a continuous capillary wall and the other was a fenestrated capillary wall. The former were found chiefly in the basal portion of the incisor and the latter were only in the incisal portion. It seems that this distribution of capillaries is related to their function, i.e., the mineralization of dentine.

(3) The blood capillaries were studied by TEM of thin sections and examination of freeze-fracture replicas. In this method, *en face* views were obtained of occluding junctions between adjacent endothelial cells of capillaries in the pulp. The tight junctions were macula occludens, not perfect zonula occludens. The fenestrated capillaries of the dental pulp differed from those of the intestine in their distribution pattern and density of fenestrae.

これまでに行ってきた研究の総括をするようにとの指示を紀要編集委員会からうけた。1980年頃までの仕事については既に本紀要2巻においてのべたから<sup>1)</sup>、今回はそれ以降の研究について主として紹介させていただく。

この研究の材料としてラットの切歯をどうして用いたのかというと、この歯は無根歯といわれ、終生成長を続けるという特徴をもっている。従って、この歯を基部から咬部にかけて観察すると、一本の歯でもって歯の形成過程の殆ど全てをうかがい知り得るという利点があること、また、無根歯という特殊な歯ではあるが、ヒトの歯も、その発生から成長の時間経過と形態変化の様子の違いはあるが、これを巨視的にみれば、無根歯にみられる歯の形成とほぼ同様な過程をとっていると考えられているからである。

ところで、この研究をどうして始めたのかについて書いておく。はじめは、トレーサーを使って物質が毛細血管壁をどのようにして透過しているのかを調べようとしたことから始まる。種々な分子量の過酸化酵素をトレーサーとして実験動物の静脈に注入してみると、ある物は血管の外に出してもらえないが、サイトクロムCとかホースラディッシュ・パーオキシダーズ(以下HRPと略す)は毛細血管内皮を容易に通過し血管

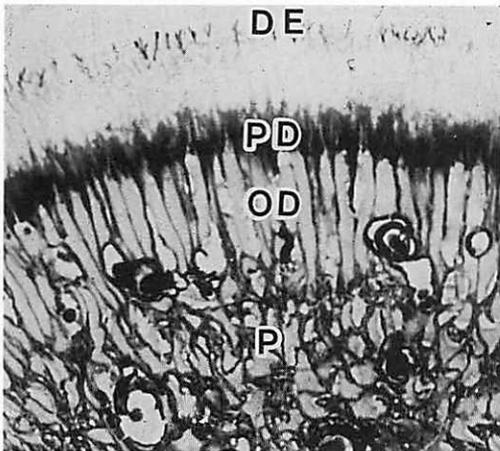


Fig.1 Light micrograph. Rats were infused with HRP via the V.jugular. The tracer reached not only the pulp (P), but the predentine (PD), dentinal tubules and the dentino-enamel junction (DE) via the intercellular space of the odontoblastic layer(OD) no more than one minute after the beginning of its infusion.

外に出る。これをラットの切歯歯髓についてみると、実験を重ねた結果、静脈注入後1分もするとHRPは歯髓全域は勿論、象牙細管を經由して、エナメル-象牙境にまで到達していることが判った<sup>2)</sup>(Fig.1)。このような結果から、どうして血管外をこのように速く物質が、別の表現をすると体液が流れることができるのかを考えてみようとして研究を始めた。

最初に行った仕事は、歯髓や象牙質の基質における酸性ムコ多糖タンパクが歯髓における体液流通に極めて都合のよい分布と構造をもっているということであった<sup>3)</sup>。このことは本紀要2巻の総説において述べたからここでは省略する。その後に行った仕事は、一つには歯髓の血管の立体構築について、二つには毛細血管の微細構造についての研究であった。これらの研究によって血管外体液の流通の問題がすべて解決したというには程遠いが、それにしても、この研究課題と取り組むうちに幾つもの新しい発見があり、歯髓の血管についての理解を深めたので、ここに紹介し批判を仰ぎたいと考える。

## 第一章 合成樹脂注入法による歯髓血管の立体構築について

使用した動物は成熟雄ウイスター系ラットで、エーテル麻酔下に処置を行った。この実験においては樹脂はメルコックス合成樹脂(大日本インキ化学製)を使ったが、メタクリル系樹脂を用いたほうが、粘性が低いために強い圧力を加えることなく毛細血管の隅々にまで入れやすいようである。注入の方法は種々試みたが、固定を行わないで食塩水による短時間の灌流放血に続き樹脂注入を行ったものが良好な結果をもたらした。注入量は40~50ml程度、時として注入の前半で青色、後半で赤色の樹脂を用いた。こうすると、うまくゆけば動脈には赤色、静脈には青色の樹脂が溜まり、血管鑄型標本を実体顕微鏡下において観察する際、動脈から毛細血管を経て静脈への移行を追跡するのが容易となるからである。注入樹脂が完全に重合後、下顎骨を摘出、20%カゼインソーダ水溶液で軟組織を溶解し、脆くなった硬組織を除去して、歯髓の血管系鑄型標本を取り出した。こうしてできた標本を自然乾燥すると変形がおこるから、十分に水洗した標本を液体窒素に投入し、氷結させ、これも液体窒素温度に保った有り合わせの凍結切断装置の冷却ブロックに入れ、真空蒸着装置の中で一昼夜かけて乾燥した。こうして作られた良好な血管系標本はあらゆる方向から観察が可能であり、また、表層の観察が終われば、その部分を

除去し、さらに深層へと進み、同一標本により各部分の正確な観察が可能である。立体的構築は実体顕微鏡下においてその構造の大部分の観察が可能であるが、光顕の焦点深度の関係で三次元構造を写真で説明するには不向きなため、走査電子顕微鏡により写真撮影を行った。

次に研究結果について述べるが、既に仙波ら<sup>4)</sup>の論文で発表していることでもあるから、ここでは私達が得た新しい知見に重点をおいて説明する。動脈は歯の正中面に沿って15~20本ある (Fig.2)。これを幹動脈

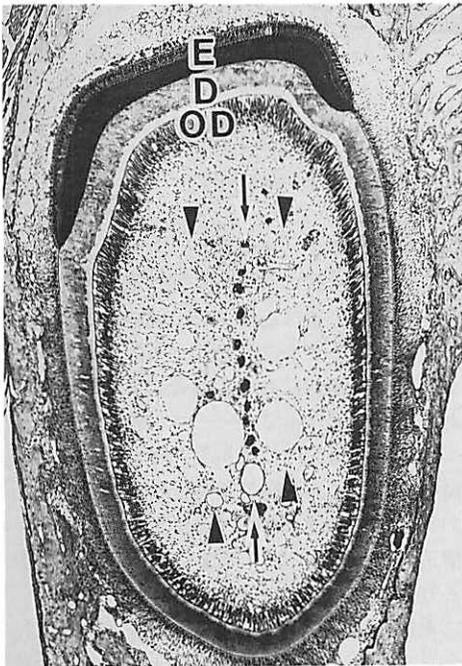


Fig.2 Rat' incisal tooth taken by light microscope. Arterial trunks are arranged in the median plane (arrows) of the dental pulp. Venous trunks (arrow heads) run along both sides of arterial trunks and line up in the sagittal plane. E:enamel, D:dentine, OD:odontoblasts

と呼んでおく。面白いことに、この動脈は唇側に向かって順次同方向に、すなわち、エナメル質の作られる方向に数本の細動脈を派出する (Figs.3, 4)。別の表現をすると、最も舌側に位置する幹動脈が最初にでき、歯の成長に伴って第二番目のものがその唇側にとりように順序よく発達し、個々の幹動脈の終末部においてのみ細動脈を派出する。例えば、椰子の木は先端部にだけ葉が繁り、幹の殆どの部分には枝葉が見

られないという姿を思っしてほしい。さらに、次の特徴は、先端部から分枝した細動脈は唇側に向かってのみ枝を出すことである。ここから先は毛細血管となるから、このことは後述する。この章での記述は読者の頭の中に血管の立体構築が描かれるようであれば意味がないのであるが、それは大変難しいことであるし、

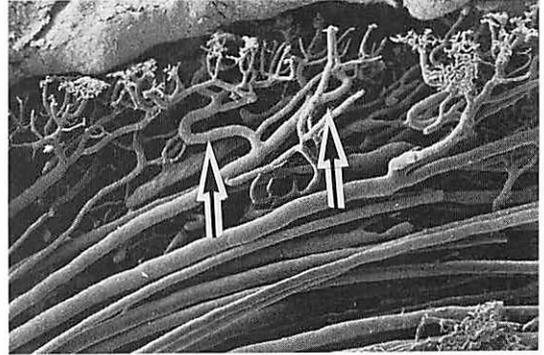


Fig.3 Resin cast. Arterioles(arrows) are distributed mostly where enamel is formed, and extend approximately 1.5mm in length in the direction of the long axis. 50×

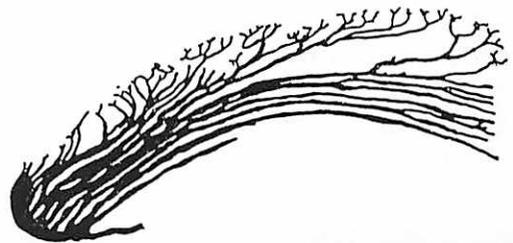


Fig.4 Scheme: Arterial trunks do not branch sideways until they completely cover their respective distribution spheres.

また記載が冗長になることをおそれるので、Fig.5の模式図によって理解を助けていただきたい。

さて、唇側に分枝した細動脈の分布域はその分布場所によって異なるが、象牙質の成熟した場所では長軸方向の長さで1.0mm~1.8mmの範囲に及んでいる。これもまた面白いことであるが、ラット下顎切歯は対向歯がないときには一日に1.5mm位成長するといわれているのに奇しくも似ている。ここまで説明したことから、切歯歯髓の側壁とか舌側への細動脈の分布はどう

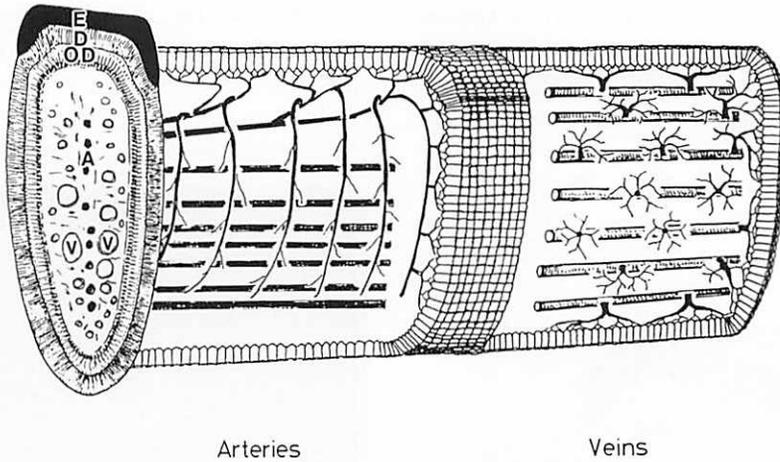


Fig.5 Scheme of the distribution of blood vessels in the incisal pulp.

なっているのかという疑問が生じているかもしれない。この点に関しても極めて興味ある発見を私達はした。どうして余人の気付かないことに注目したかというところ、この章のはじめの方で二色の樹脂を注入したと書いたが、沢山の努力をした結果、極く少数の鑄型標本で静脈は青色、動脈は赤色と色分けすることに成功したからである。この標本を実体顕微鏡でみてみると、血管の鑄型が単一の色で作られているときには気付かなかったが、うまく色分けされたものでは、唇側に分枝した細動脈の途中から派出して、歯髄の湾曲に沿って舌側に向かう細動脈の存在を、歯髄外表面の毛細血管層のその直ぐ内側に発見することができた (Fig.6)。



Fig.6 Resin cast. Arterioles extend as far as the middle of both sides along the curving surface of the dental pulp (arrows). 60×

この細動脈を私達は「壁側動脈」と呼んでおり、先程、一本の幹動脈が唇側に派出する細動脈の分布域は長軸方向に約1.0mmと述べたが、その幅の中で数本の壁側動脈が決して交差することなく平行して舌側へと走り、これを例えれば胸部における肋骨のような走行をとるのである。再び繰り返すが、一本の幹動脈は細動脈を唇側へ限られた範囲内に派出し、それから平行に走る壁側動脈を舌側に向かって送るから、細動脈に関してのみいえば、歯髄を横断する幅約1mm前後の厚板が基本構造になっているといえるし、また、別の表現をすると分節的になっているといえよう。

次に毛細血管について簡単に説明する。部位によって多少異なるが、多くの場合細動脈は象牙芽細胞層の内側に位置する細胞稠密層を通過する間に毛細血管となり、そこで花弁状に分枝し「毛細血管叢」を作った後、歯髄表面に向きを変え「直立毛細血管」となり象牙芽細胞の長軸と平行に走る。これは歯髄表面近くで直角に折れ「毛細血管網」を形成する (Figs.7, 8)。この血管について他の研究者も記載しているところであるが、私達は血管網と象牙芽細胞の象牙質形成能との間に密接な関連があると考えているところであるから、次章において新しい視点からこの毛細血管網について詳述する。ただ、鑄型標本の観察所見から一つだけ述べておきたいことは、毛細血管の網目には粗密の差があり、象牙芽細胞の活力と関係がありそうということである。網目が最も密な所は象牙質形成を最も活発におこなっている場所であり、さらに、細胞の機能が同じような所でも、唇側が密で、側壁と舌側はや

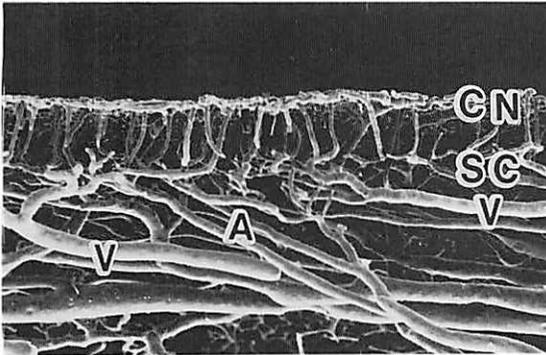


Fig.7 Resin cast. CN: blood capillary network, SC: subodontoblastic capillary, A: arteriol, V: venule 120×

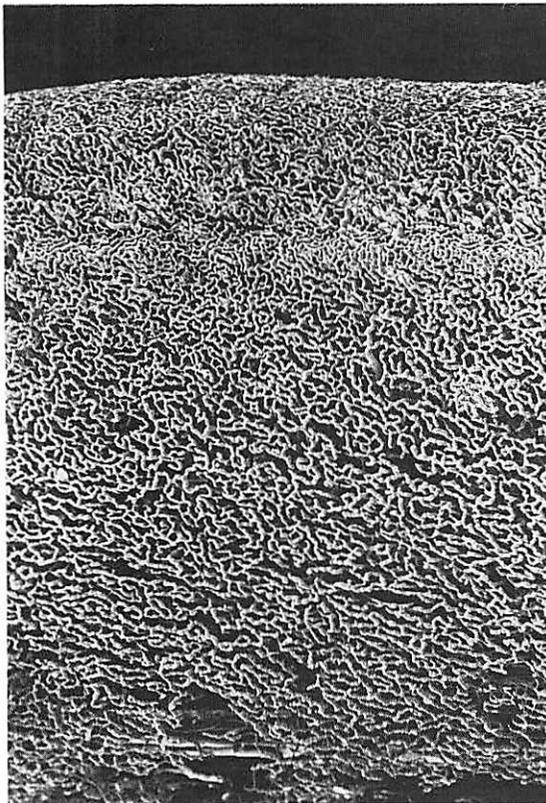


Fig.8 Resin cast. Surface view of the blood capillary network. 90×

である。また、網目は切縁部に向かって次第に粗くなってゆくが、最も粗な所は象牙質形成の始まる前の部分である。

最後に静脈系について述べる。立体構築学の面から言って動脈系と静脈系がこのように異なっているのも

珍しい。静脈は切歯の正中面内に一列に並ぶ幹動脈を側面から挟むように片側10本程度配列している (Fig.1)。歯髄内の静脈系は周りを硬い象牙質によって保護されているから血管壁が極めて薄く、素直に静脈と呼ぶには抵抗を覚えるが、動脈と並走していることから私共は「幹静脈」と称している。毛細血管叢からの血液を集めた細静脈は短い経過の後数本が集まり、その径を増しながら緩やかな傾斜をもって基部の方へ走り幹静脈に注ぐ (Fig.9)。静脈系の構築についての

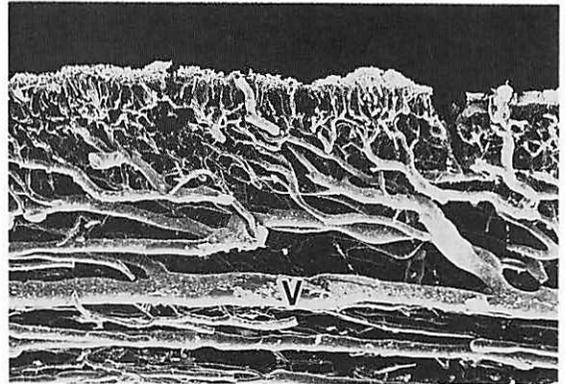


Fig.9 Resin cast. Venous trunks(V) have branches everywhere, receiving the blood running nearest to themselves. 50×

特徴を二つ述べておく。一つは、毛細血管叢の内側では細動・静脈が錯綜しているが動脈の歯髄表面に対して張る角度は静脈のそれよりも著しく大きい。両者間には傾斜角の違いがあるために鋳型標本においても容易に識別することができる。二つには、先程も細静脈は短い経過で幹静脈に入ると述べたように、幹動脈がその終末部においてのみ細動脈を分枝したのと異なり、個々の幹静脈は咬部から基部に至る経過中の随所において外側からの細静脈と結合するという点において相違する。

以上樹脂注入鋳型標本による切歯歯髄の血管系について私共の研究による新発見を中心に概観してきた。これらのことをもう一度要約して考えてみる。幹動脈から分岐した細動脈は唇側方向へ主として分布し、位置的偏向がみられる。これに反し、幹静脈は幹動脈を挟むようにその外側に対称的に位置し、随所において最寄りの毛細血管から血液を受容できる構築となっている。ここでは触れなかったが歯髄中心部で毛細血管網の乏しいことも考え合わせると、血管外液の圧力は唇側歯髄表層で高く、舌側で低いと解せられるから、

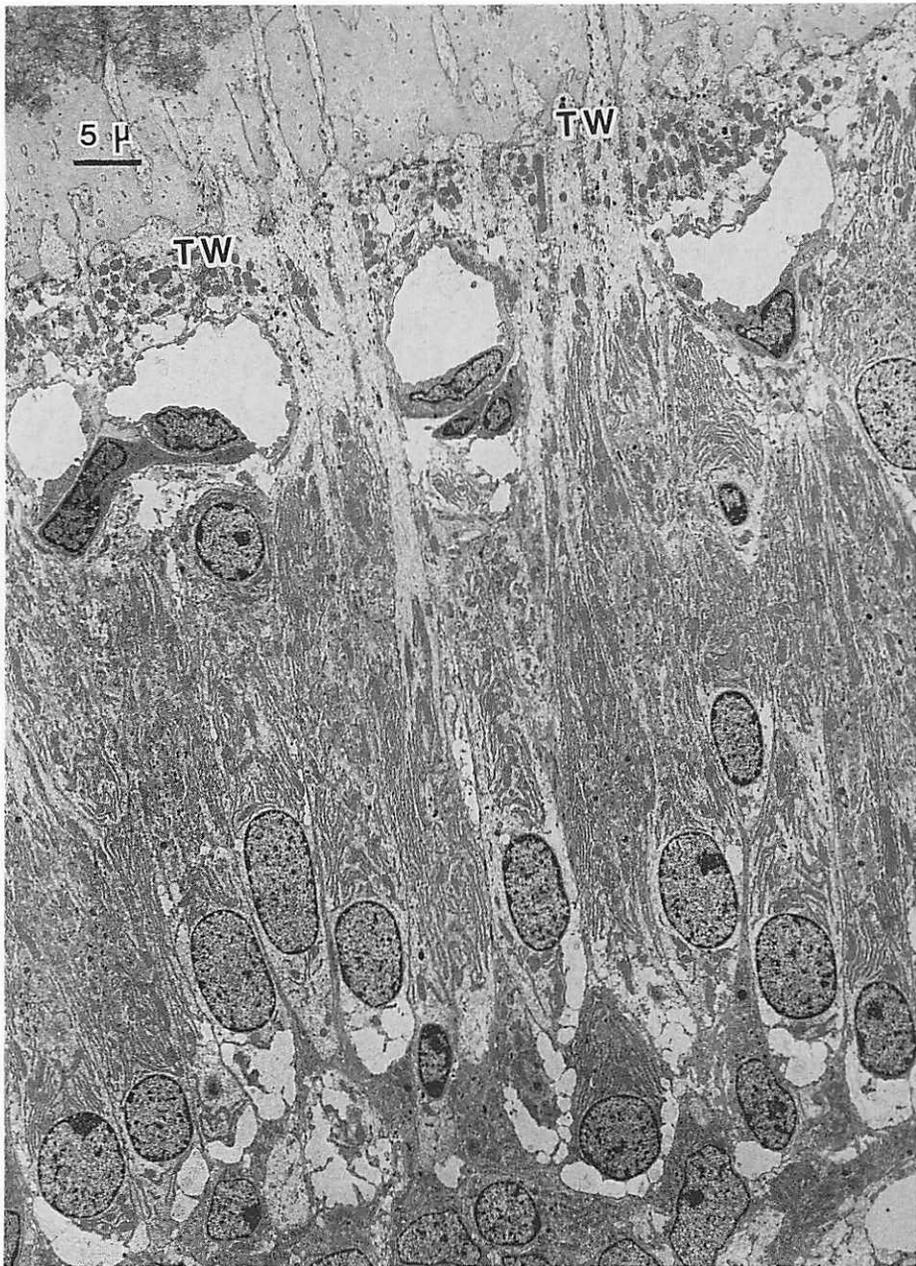


Fig.10 The odontoblasts are 50  $\mu$ m in height. Many fenestrated capillaries are shown near the terminal web (TW) of odontoblasts. 1,750 $\times$

体液はこの圧力差に従って表層を舌側へと流動する可能性を推測しても不自然ではないと考える。

## 第二章 超薄切片法による歯髄血管の構造について

切歯歯髄血管を超薄切片法により観察をしてきたが、そのうち、特に毛細血管の内皮の構造変化が象牙芽細胞の機能とか象牙質の石灰化と密接に関連しているらしいという様々な所見を私どもは得ているので、この

ことを紹介したい。

組織学の教科書にあることだが毛細血管は内皮細胞と基底板の形態により3型に分けられている。それを簡単に記すと

1) 連続型毛細血管 連続する内皮細胞と基底板からなり、筋組織のものはこれであるが、他の組織にもみられる。

2) 有窓型毛細血管 内皮は薄くなり、径60～80nmの円形の「窓」という構造をもち、窓は隔膜によって閉じられている。連続した基底板あり。内臓、内分泌腺のものはこれ。

3) 不連続型毛細血管 内皮は大きな間隙をもち、基底板は不連続。肝臓、骨髄など。

これらの形態の違いは血管壁の物質透過性を特徴づけている。有窓型では連続型より透過性が大きい。歯髄内には有窓、連続の二型が報告されている。私どもは歯髄内における両型の毛細血管の分布状態が象牙芽細胞の成長および象牙質の石灰化と密接な関連があるということを示してきたのでこのことを述べる。

生後20～30日のラットをエーテル麻酔下に3.0%グルタルアルデヒドで灌流固定を行い、下顎切歯を摘出、一部はEDTA脱灰、大部の材料は実体顕微鏡下に象牙芽細胞が歯髄側に残るように丁寧に象牙質を剝離したものを使用した<sup>5-7)</sup>。以下オスミック酸後固定など常法に従った。

切歯基部(無根歯であるから根という語が使えない。歯根部に相当する側をこう表現しておく。これと反対側は切縁である)の象牙芽細胞は卵円形で、一列に並び、核は内側に偏在し、外側に向かって原形質突起が伸びる。細胞体部の丈は細胞の分化とともに高くなり30 $\mu$ m位になる。これらの細胞は象牙質の基質としての酸性ムコ多糖類や膠原線維などを活発に分泌している。この基部の毛細血管象牙芽細胞層の直下に位置し、連続型で、核部以外での内皮細胞の厚さは比較的厚く0.2～0.3 $\mu$ mである。

つぎに切歯中部をみてみると、この辺りの象牙芽細胞の細胞体の丈は50 $\mu$ m位にもなり、核上部にはよく発達したゴルジ装置と粗面小胞体が見られ、象牙質基質の合成を活発に行っていることがわかる。一方、象牙質においては石灰化が急速に進んでいる時期である。この毛細血管では毛細血管叢、直立毛細血管、毛細血管網の三種を位置と走行により区別することができる。前二者は連続型毛細血管であるのに対し、毛細血管網は歯髄の最表層、すなわち象牙芽細胞が相互に作るターミナルウェブの位置に見られるようにな

る(Fig.10)。また、その内皮細胞には連続型と有窓型の両型が混在し、連続型では内皮は比較的厚みがあり、その中に100nm程度の形質膜小胞を多数もち、一

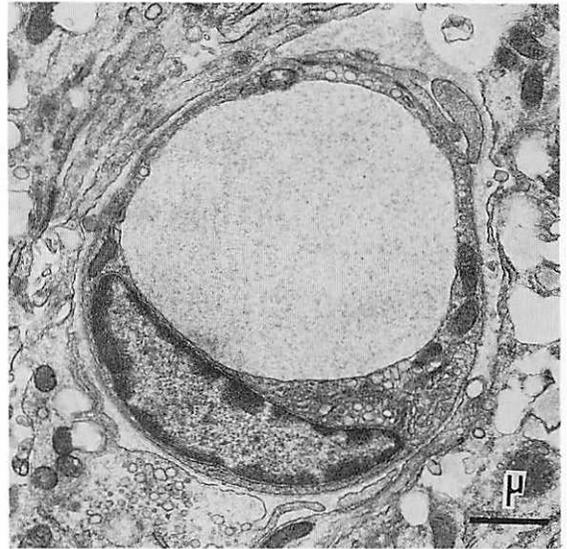


Fig.11 A continuous capillary in the odontoblastic layer. 10,000 $\times$

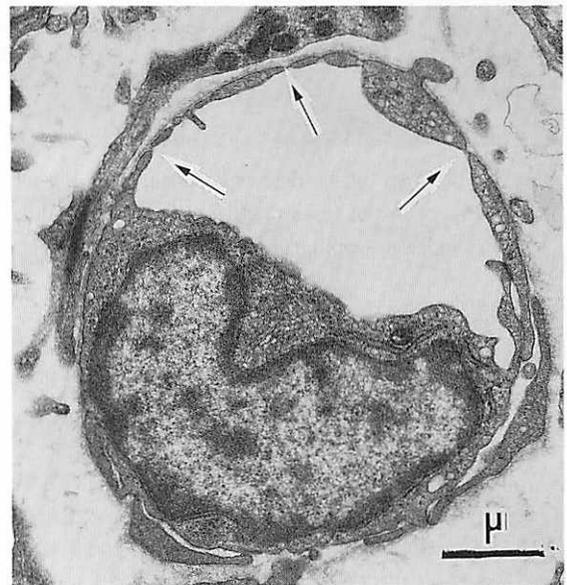


Fig.12 The capillary in the odontoblastic layer. The endothelial cell is very thin and a few fenestrations (arrows) are seen in it. 12,000 $\times$

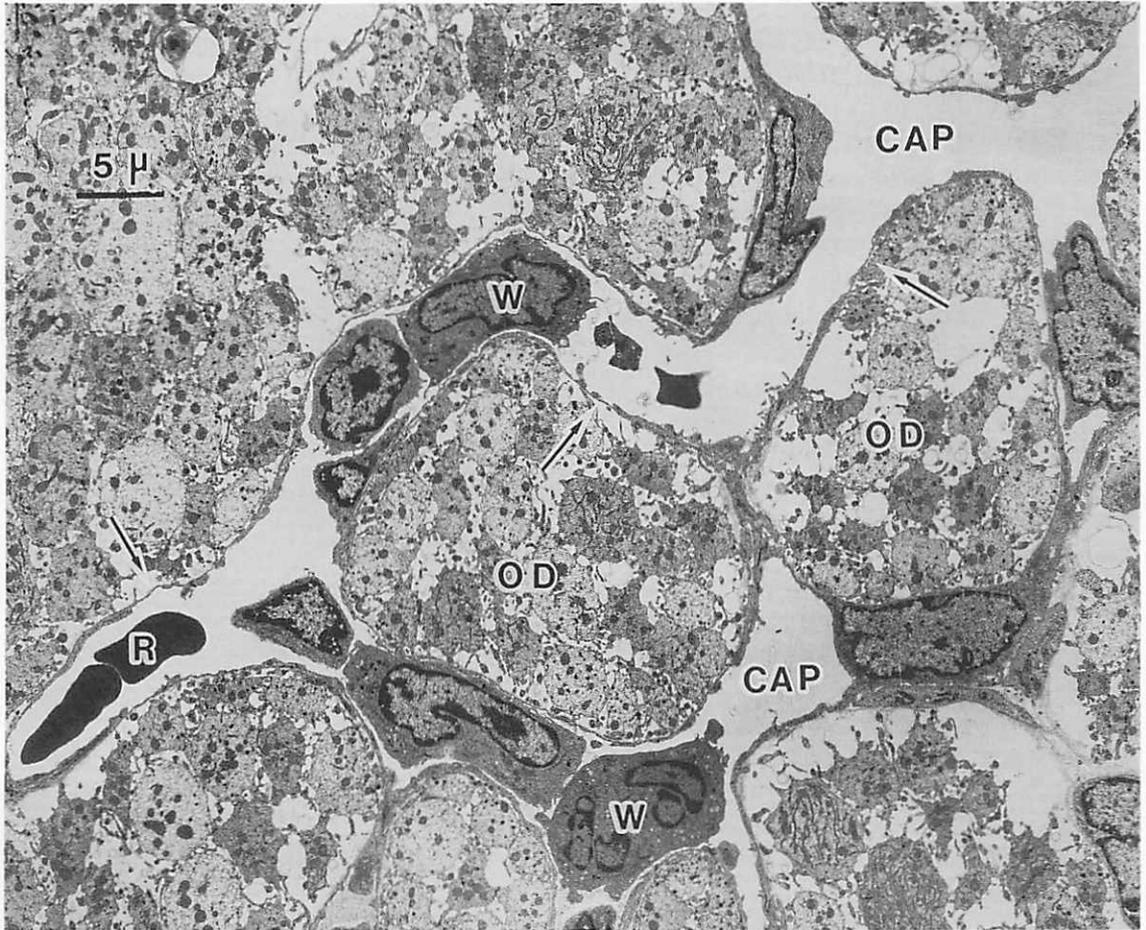


Fig.13 A network of capillaries (CAP) at near the terminal web of the odontoblasts. Continuous capillaries may change to the fenestrated type (arrows) in this portion. There are roughly twenty odontoblasts (OD) surrounded by capillaries. R:erythrocyte, W:leukocyte 2,000×

方、有窓型の窓の径は60~80nmで隔膜をもっている。ここで注意を引いておきたいことは「基部においては連続型毛細血管が象牙芽細胞層の直下にある」と述べたことから比べると、大変な変化である (Figs. 11, 12)。もちろん、これは突然に形態や位置が変化したのではなく、毛細血管叢、直立毛細血管、毛細血管網の三種が分化し、直立毛細血管が伸長しながら毛細血管網を外側に向かって押し上げ、この押し上げ過程を通じて血管網の内皮細胞の窓を増やしてきたということである。血管のこのような変化に並行して象牙芽細胞も象牙質形成細胞として最高の機能を示すようになってくる。極く簡単に前述したように、象牙芽細胞は基部のものから中部へかけて、細胞体の丈が著しく

伸び、細胞内小器官は物質の合成とその輸送が活発であることを示す像を見せるようになってくる。このように、毛細血管は象牙芽細胞の象牙質形成と関連するように変化してゆくことを私どもは注目し、明らかにしてきた<sup>5,7)</sup>。ここで毛細血管と象牙芽細胞との親密な関係がみられる写真 Fig.13 を見ていただきたい。この電顕像は唇側の象牙芽細胞層がターミナルウェブに極めて近い位置で横断されたもので、この位置から外側は象牙前質となるそのような所である。従って、ここに見られる象牙芽細胞はこの細胞のライフサイクルのうちで最も活発に象牙質の形成を行っている細胞である。毛細血管のつくる一つの網目に20個前後の細胞が囲まれ、血管の内皮細胞は極めて薄く、このよう

な弱拡大の写真では辛うじて判るくらいの細い線として認め得る所に内皮の窓が開いている。さらに血管周囲腔が豊かで、物質の移動には都合良いように判断される。この毛細血管が前章において毛細血管網と呼び、Fig.8において示したものである。こうみえてくと、象牙芽細胞は象牙質形成能の高いものほど体液の流通に恵まれていると考えられようし、また、高い細胞機能を維持するためには高密度の体液流通を必要としているとも言えよう。

象牙質の厚みが次第に増して、やがて、ほぼ一定の厚さになってくる。この辺りをここでは切縁部と呼んでおく。象牙芽細胞は前述の中部のものよりさらに細胞体の丈を増し、 $80\mu\text{m}$ 前後にもなる。この細胞では相変わらずゴルジ装置が見られ、蛋白質の合成が行われていることを示している。しかし、既に象牙質の新しい付加はないことから考え、この細胞は象牙質の維

持程度の機能を保っているといえよう。毛細血管はどうなっているかという点、毛細血管網の位置が中部のものより象牙芽細胞体に対して少し内側となる。さらに著しい変化は内皮細胞の大部分が有窓型となり、連続型もなお少しみることができ、内皮細胞は中部のものに比べてはるかに薄く $0.05\sim 0.1\mu\text{m}$ 程度、それともない、含まれる形質膜小胞の数は少ない。

以上本章においては透過電顕によって観察した歯髄中の毛細血管の部位による変化を中心に説明をしてきたが、ここで要約をしておく (Fig.14を参照されたい)。象牙質の石灰化が始まるまでは毛細血管の内皮細胞は連続型で厚く、象牙芽細胞層の中には存在せず層の直下にあった。象牙質形成が活発な切歯中部では毛細血管をその所在と形態によって三種にわけられるようになる。象牙芽細胞層直下の毛細血管叢と象牙芽細胞の間を細胞と平行に短い距離走る直立毛細血管、

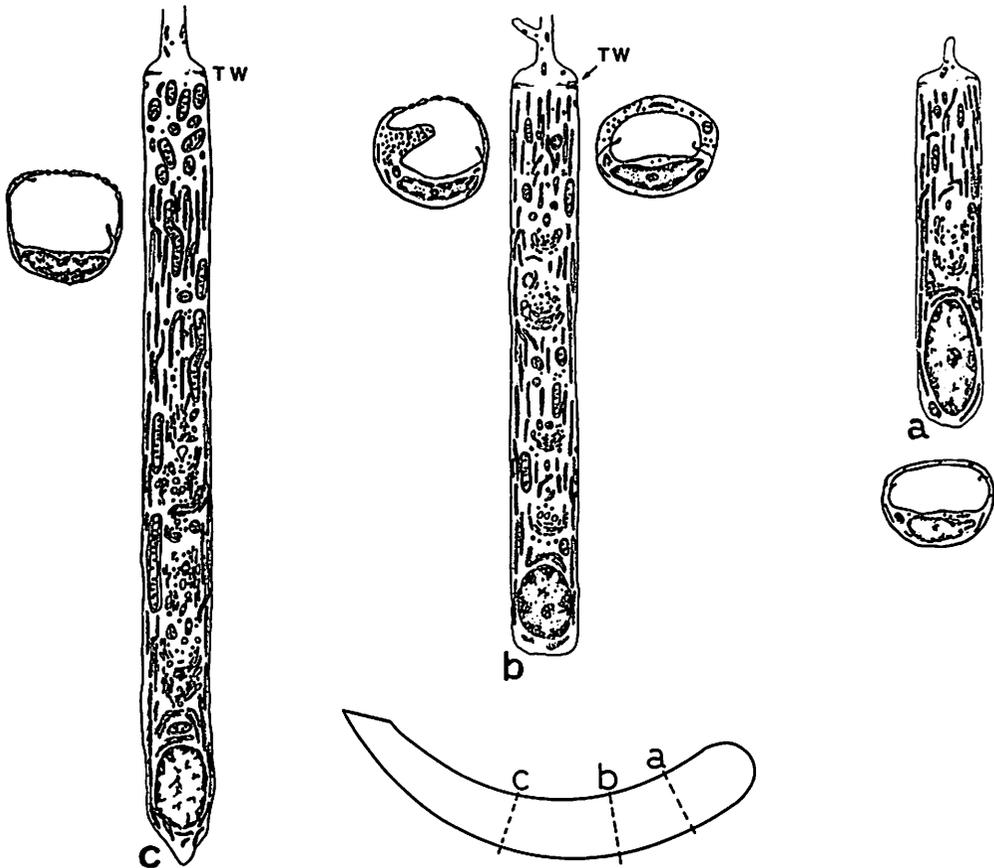


Fig.14 Diagram of the distributions of capillaries and odontoblasts in the incisal pulp of a rat.

これらの内皮細胞はいずれも連続型。さらに血管は象牙芽細胞層の中で表面に平行する毛細血管網となりターミナルウェブの高さに達し、内皮細胞は有窓型と連続型の両者を見るようになる。象牙質形成が完了した切縁部では毛細血管網の内皮細胞の殆どが有窓型となるが、血管の位置は象牙芽細胞に対して基底側に移動する。

ここで毛細血管における物質の透過性についてどのように考えられているか考察をしなければならないのであるが、紙面の制約もあるので、ここに関係のある二種のものについてのみ簡単にふれておく。有窓型毛細血管のほうが連続型に比べて物質の透過性が大きいということはその形態からみても想像に難くない。有窓型の窓の隔膜は内皮細胞中で最も強い陰イオン性部位でカルシウムイオンのような陽イオン性プローブに対して強い親和性を示す。窓のことについては次章で述べるが、透過する物質はそれのもつ電荷と粒子の大きさにより制約をうけている。連続型の内皮細胞には分化度の高いものほど多くの形質膜小胞が見られ、これらの内皮細胞の内面と外面を往復して、飲作用と放出作用により物質の運搬を行っている。一般には多くの血漿蛋白を含む陰イオン性物質の内皮透過を行っていると考えられている。また、より速やかに物を透過させるには、小胞が幾つか集まり、それらが互いに癒合することによって内外を直接貫くチャンネルを形成することもある。

以上のような有窓型と連続型の毛細血管の機能的特徴を交えて歯髓毛細血管の形態を考えてみると、基部のものは連続型で内皮細胞は厚く、形質膜小胞の数は少ない。従って、体液の透過性は極めて低いと考えられる。中部においては著しい形態変化を示し、内皮細胞は二型が混在し、連続型のものにおいては形質膜小胞が増加している。このことは、カルシウムイオンや燐酸イオンの透過量が増し、血管が象牙質の石灰化を強力に支持しているという形態学上の証拠であろう。切縁部においては有窓型が殆どを占めるのだが、これは象牙質形成のための無機塩の供給が一段落し、象牙質や歯髓、さらにはエナメル我的生活環境保全に必要な体液の供給に役目が移行したことを意味すると考えても暴論ではなからう。

### 第三章 凍結切断レプリカ法による毛細血管の観察

第一章では切歯歯髓の血管系の立体構築について、第二章では毛細血管について説明をし、象牙質形成機能に対応して三次元的にも、また、内皮細胞の形態に

においても変化が起こるらしいということを述べた。本章ではもっと細かいところの観察に的を絞り、有窓型毛細血管の形態について表題のようなレプリカ法による私どもの研究結果を紹介する。

ここで用いた方法は田畑・仙波<sup>6)</sup>の論文を読んでいただくことにして、概略を記すと、グルタルアルデヒドで固定し、硬組織部分を除去した歯髓標本を氷水温でグリセリンに浸漬。スラッシュ状の液化窒素で急速凍結し、凍結切断装置により高真空、極低温で切断、白金の回転蒸着によりレプリカを作り、透過電顕で観察を行う。この方法は超薄切片法の研究が弱点とする平面や立体構造の観察に有利である。例えば、血管についていうと、隣接する内皮細胞間には体液の流通できる間隙が存在するかどうか。また、有窓型毛細血管の窓の分布密度とか形状といったことどもである。このような凍結切断レプリカ法の利点を利用して、もう一度歯髓の毛細血管網にみられる有窓型と連続型の内皮細胞を考えてみよう。

有窓型の窓は径が50~60nmとほぼ均一で、その形は正円に近い (Fig.15)。その中心部には超薄切片法

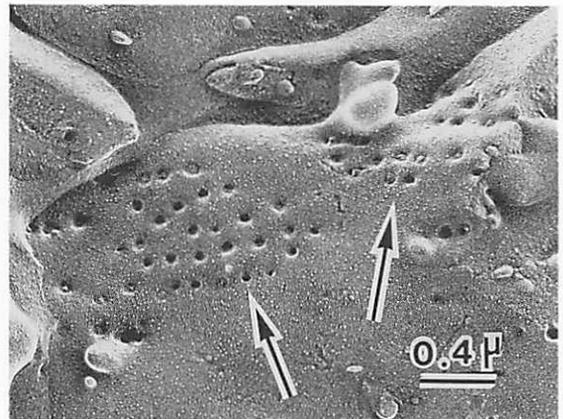


Fig.15 Freeze-fracture replica of a fenestrated capillary in the odontoblastic layer. The density of the fenestral population in the incisor pulp is not so high as that in rat intestine (Fig.16). 24,000×

での隔膜に見られる結節と同等構造物と考えられる肥厚部分が見られることもある。窓は形質膜小胞と比べると径が大きく、その底面が浅いので両者の識別は容易である。窓は30~40個がひとつの集団として有窓野を形成するが、その中における窓の配列については一定の規則性を見つめることができなかつた。また有窓野相互間には窓をもたない内皮部分が介在し、それら

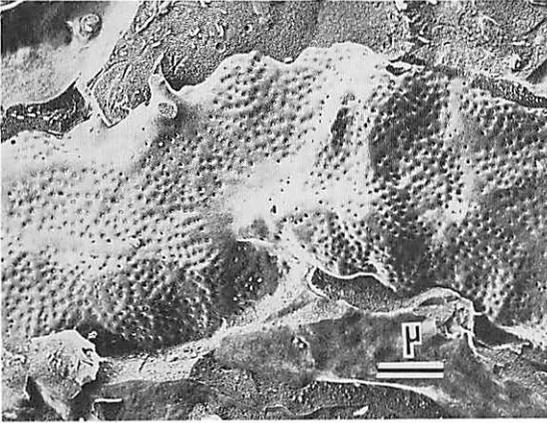


Fig.16 A fenestrated capillary of rat intestine. 8,000×

170nm, 小腸で120nmであった。この距離は一般には130nmといわれているから、歯髄の有窓型毛細血管にみられる窓の密集度はかなり低いのである。更に、窓のない内皮部分は小腸では狭いが、歯髄では非常に広い。これらのことから歯髄有窓型毛細血管における体液の透過性は小腸のそれに比べてみるとかなり低いのではないかと推測される。なおこの際、内皮細胞の窓の超微細構造に関して補足しておきたい。Fig.17は共同著者の一人である Tabata によって撮られたラット小腸粘膜固有層の有窓型毛細血管内皮細胞の窓の急速凍結ディープエッチ法による像である<sup>7)</sup>。窓の隔膜に花卉状に配列するほぼ6nmくらいの小孔が見える。これはスリット状なのかも知れない。以前からのトレーサーを用いた研究によると、HRP (4.5nm径)は有窓型毛細血管に対して非常に高い透過性を示すが、

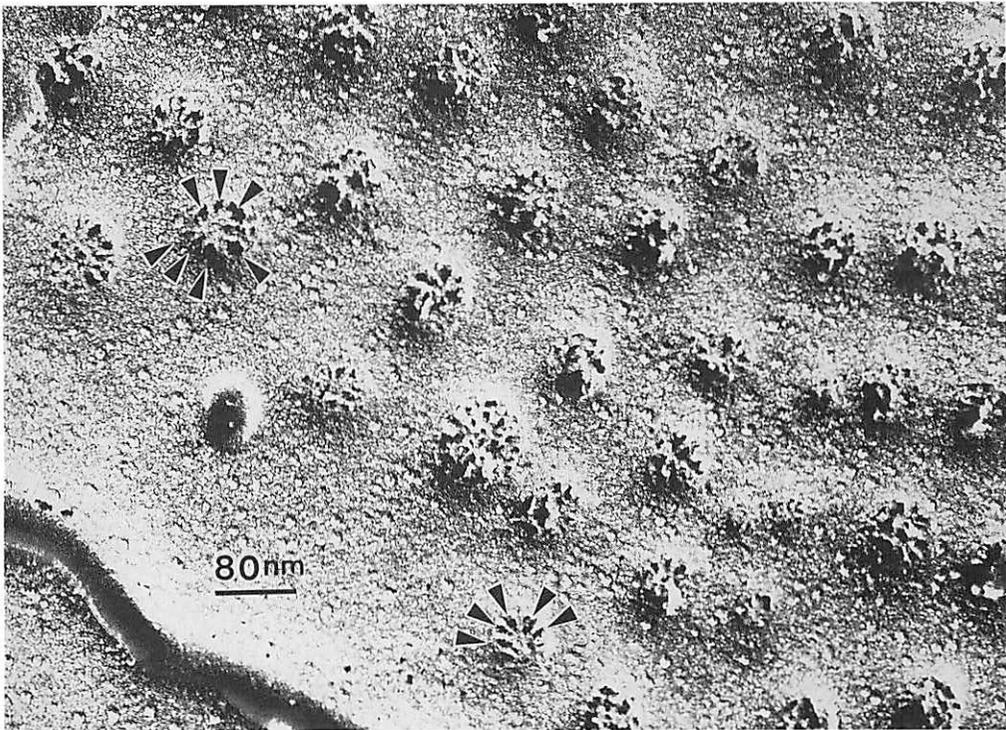


Fig.17 Higher magnification of Fig.16. There are at least 10 slits of about 5nm in this meshwork (arrowhead) in a fenestra. 125,000×

を互いに隔てている。参考までにラット小腸粘膜固有層の有窓型毛細血管の凍結切断レプリカ像を Fig.16 に示す。窓の形や径は歯髄中にみられるものと大差ないが、その分布状態には著しい違いが認められる。隣接する窓の中心間距離を測ってみると、歯髄のものは

フェリチン (11nm径)はこれに比べ低いと言われていた。窓の物質透過は前述したように膜の電荷に関係するほか、物質のサイズにも関係しているということが理解できると思う。これをさらに想像を膨らませると、この膜の孔、あるいはスリットはその組織の生理

状態によって開閉することもあるのではないかと思う。

次に連続型毛細血管の互いに隣接する内皮細胞相互の接面における接着装置について述べる。この接合面を物質が通れるかどうかについては、定説が今日までのところない。例えば、実験に基づきトレーサーが通過するという人は接合面は密着斑により不完全に閉じられているといい、一方、通過できないという人は密着帯で完全に血管の内外は閉じられていると主張する。ラット切歯歯髓の場合を凍結割断法で見ると Fig.18 に示すように細胞間に密着帯が認められる。

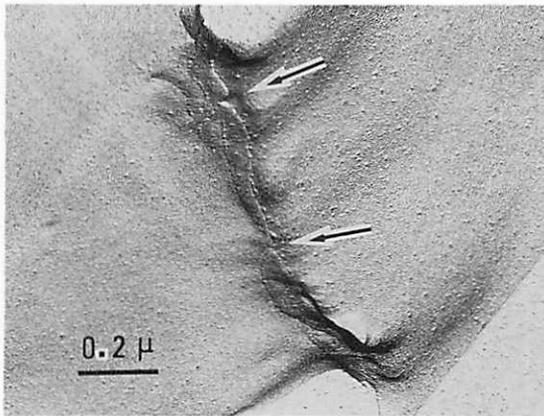


Fig.18 A tight junction between two endothelial cells of a continuous capillary. This junction is formed by 2 to 3 parallel strands, and has two gaps of about 10nm (arrows). 48,000×

しかし、この帯は数が少なく、写真において見えるように、二本のものが所々において合わさり、10nm程度の不連続部分が間隙を作っているようである。この密着帯が生理条件に因っても不変のものかどうか判らないが、実験結果に混乱が生じたとしても無理からぬことのように思えるが、この写真からは細胞間の物質通過を完全に遮断することはできないようである。

以上ラット切歯歯髓の血管、特に毛細血管を中心に方法を変えて私どもが研究してきたその結果を紹介させていただいた。故意に他の研究者の業績引用を省略した。それは後記する私どもの報告にあることだから、それを参照していただくことにして重複を避けた。

また、これを書きながら、血管も含めて電顕図譜のようなものにしたほうが良かったかな、と考えたこともあったが引き返す時間がなくなっていた。

稿を終えるにあたり、この機会をお与え下さいました鹿児島大学歯学部紀要編集委員長西川殷維教授はじ

め委員の諸先生に深甚なる謝意を表します。

本研究は奨励研究 A (02771255) および一般研究 C (01570991) により行われた。

#### 参考にしていただきたい私どもの研究論文

- 1) 仙波輝彦：象牙質の体液流動に関する形態学的考察，鹿児島大学紀要 2,1-9, 1982
- 2) Semba, T. & Ishida, M.: On the fluid flow in the pulp of young rat incisor. Proceedings in 10th Int. Cong. Anat., Tokyo 409, 1975
- 3) 仙波輝彦：象牙質と歯髓間にみられる体液の細胞間連絡について，硬組織の形成と石灰化，Talmage, R. V., 小沢英浩編，83-101, 社会保険出版，東京，1978
- 4) 仙波輝彦，田畑正志，山本博崇：合成樹脂鑄型法によるラット下顎切歯血管の立体構築について，鹿児島大学医学雑誌 35, 141-152, 1983
- 5) 田畑正志，仙波輝彦：ラット切歯歯髓毛細血管の部位的变化，歯基礎誌 27, 1055-1064, 1985
- 6) 田畑正志，仙波輝彦：超薄切片法および凍結割断レプリカ法によるラット切歯歯髓の動脈と静脈，歯基礎誌 30, 786-793, 1988
- 7) Tabata, S. & Semba, T. : Examination of blood capillaries in rat incisor pulp by TEM of thin sections and freeze-fracture replicas. J. Electron Microsc. 36, 283-293, 1987

## "*Streptococcus milleri*" の分類と臨床的意義

薬師寺 毅

鹿児島大学歯学部 予防歯科学講座

### Classification and clinical significance of "*Streptococcus milleri*"

Tsuyoshi Yakushiji

Department of Preventive Dentistry, Kagoshima University Dental School,  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

#### Abstract

One of the reasons why many microbiologists and clinicians have been interested in "*Streptococcus milleri*" is that the streptococcus is not only part of the human commensals found in the mouth, nasopharynx, throat, gastrointestinal tract and genitourinary tract, but also has frequently been isolated from a wide variety of human infections, particularly from suppurative lesions.

Another reason is that taxonomy and nomenclature of "*S. milleri*" have been confused. Colman and Williams have claimed that "*S. milleri*" could be classified as one of viridans streptococci, whereas Facklam has not agreed the epithet "*S. milleri*" and proposed two approved names by lactose fermentation. Since then, many taxonomies and nomenclatures have been proposed by many researchers. Recently, "*S. milleri*" was genotypically classified into three distinct taxa, i.e. *S. intermedius*, *S. constellatus*, and *S. anginosus*, and this would be the last word on the taxonomy of "*S. milleri*".

Some "*S. milleri*" isolates caused dental caries, submandibular and subcutaneous abscess, and endocarditis in experimental animals, although the virulence factors of "*S. milleri*" have not been fully ascertained. Considering that "*S. milleri*" would be classified into the three approved species, the pathogenic mechanisms of the streptococci and possible associations between the approved species and specific infections will need to be studied in order to enhance the better understanding of the clinically significant streptococci.

#### Key words

"*Streptococcus milleri*"; classification; clinical significance; animal model; virulence factors.

## I. はじめに

"*Streptococcus milleri*" は口腔をはじめ、全身の粘膜上に常在すると共に、全身の臓器、器官、組織の化膿性病巣からも高率に検出されることから、近年とくに注目されている<sup>1)</sup>。口腔領域では歯垢の主要な構成細菌であり、齲蝕と歯周病との関連から研究が進められているが、本菌についての本格的な研究の歴史はまだ浅く、分類学上の位置づけはもちろん、病原性についても明確にはなっていない。本稿では、我々の研究結果もまじえながら、これまでに明らかにされた "*S. milleri*" の分類を歴史的にまず紹介し、次いでその病原性について言及してみたい。

なお、"*S. milleri*" という名称は、国際細菌命名委員会の機関誌である International Journal of Systematic Bacteriology にこれまで採録されたことがなく、Approved Lists of Bacterial Names に記載がないので、正式の学名とはなっていないが、多くの研究者や臨床家は "*S. milleri*" という名称を好んで用いている。この経緯は本文中で概説するが、本稿では、本菌種名を初めて記述した Guthof<sup>2)</sup> に従って、"*S. milleri*" という名称を用い、類似の菌名(表1)もこれに包括することにする。

## II. "*S. milleri*" の分類と特徴

### A. 分類—歴史的変遷

"*S. milleri*" という名称は、Guthof<sup>2)</sup> が1956年に、口腔領域の膿瘍から分離した一群の非溶血性レンサ球菌に対して、齲蝕の化学細菌説を唱えた W. D. Miller の名にちなんで初めて命名したものである(表1)。次いで1972年に Colman と Williams<sup>3)</sup> が、それまでに報告された一群のレンサ球菌<sup>4-6)</sup> を、Guthof の報告した菌種に類似しているという理由で、"*S. milleri*" に統一することを提唱した。しかし、Facklam<sup>7)</sup> はラクトース発酵能の差のみに基づいて、Colman と Williams の提唱した "*S. milleri*" は2菌種、すなわち *S. MG-intermedius*、*S. anginosus-constellatus* に分類されるべきであるとした。1977年のこの発表以来、欧州では "*S. milleri*" という名称が、米国では Facklam の分類と命名が主に用いられるようになり、両者の間で、分類と命名に関して議論が交わされた。さらに1984年に Facklam<sup>8)</sup> は、溶血性とラクトース発酵能の違いに基づいて、*S. anginosus*、*S. intermedius*、*S. constellatus* の3菌種名を用いるべきであるとしながらも、"腸内球菌" の例をひきながら、臨床の場では、混乱を避けるために、"*S. milleri*" という総称を用いるのもやむ無

しという見解を示し、この論争に一応の決着をみた。

その過程で、"*S. milleri*" の歴史的な変遷がたどられ、本菌は1906年の Andrewes と Horder<sup>9)</sup> の報告にある *S. anginosus* にまで遡ることが示された。また、1974年には、それまで *Peptostreptococcus intermedius*、*Peptococcus constellatus* とされてきた菌種がそれぞれ、*Streptococcus intermedius*、*Streptococcus constellatus* に改称され<sup>10)</sup>、*S. anginosus* と共に Approved Lists に記載されることになった<sup>10)</sup>。現在、"*S. milleri*" に類似の菌名は表1に示すように多数あるが、Approved Lists に掲載の菌種名は *S. intermedius*、*S. constellatus*、*S. anginosus* の3つである。

Facklam の論文が世に出されたところから、DNA 相同性に基づく分類法が細菌分類学で脚光を浴びるようになった。"*S. milleri*" についてもいくつかの報告があるが、ここでも研究者によって "*S. milleri*" を同一と見做す意見<sup>11-13)</sup> と、複数の菌種の集合であるとする見解<sup>14-17)</sup> があり、現在も混乱している。最も新しい Whiley ら<sup>18,19)</sup> の研究によると、"*S. milleri*" は DNA 相同性の結果から *S. anginosus*、*S. intermedius*、*S. constellatus* に細分化されるという。用いた菌株数の多さや、実験手技の妥当性から、彼らの分類が "*S. milleri*" の分類の今後の基準にされるのではないかと思われる。我々も、DNA 相同性に基づいた分類を試み、Whiley らのそれに類似の結果を得ている(投稿準備中)。彼らと異なる点は、"*S. milleri*" の中に、上述の3菌種と遺伝学的に異なる菌株が若干存在したことである。

### B. 生理学的特徴

"*S. milleri*" は血液寒天、MC 寒天、Mitis-Salivarius 寒天培地上で、1 mm 以下の小さな、スムーズ型またはラフ型の集落を形成する<sup>20)</sup>。この菌の選択培地は十分に研究されていないが、我々はサルファ剤を含む MC 寒天培地<sup>21)</sup> を用い、よい結果を得ている。なお、大部分の菌株は非溶血性である。

"*S. milleri*" の分類に用いられる生理学的性状<sup>3,22-24)</sup> としては、グルコースからアセトインを産生、スクロース、トレハロース、ガラクトースを発酵するが、ラフィノース、ソルビトール、イヌリン、アラビノース、グリセロール、マンニトールを発酵しない、スクロース培地で菌体外多糖を産生しない、エスクリン、アルギニンを加水分解しない、6.5% NaCl 中または 45 °C では成育しない、バシトラシンに耐性、などがあげられる。我々はマルトース、ラクトース、サリシンの発酵能の有無の組み合わせにより、口腔 "*S. milleri*"

表1 "S. milleri" の命名の変遷

発表年	著者 (文献)	用いられた名前*	特記事項
1906	Andrewes & Horder (9)	<i>S. anginosus</i>	詳細不明
1934	Long & Bliss (6)	minute $\beta$ -hem. str.	group F
1944	Mirick et al. (5)	<i>S. MG</i>	non-hemolytic
1953	Kraus et al. (58)	Group F, <i>S. MG</i>	non-hemolytic, group A, C, F
1956	Guthof (2)	<i>S. milleri</i>	<i>S. MG</i> に類似, $\alpha$ -hemolytic
1962	Ottens & Winkler (4)	Group F, indiffernt & hem. str.	
1972	Colman & Williams (3)	<i>S. milleri</i>	上記の菌株を <i>S. milleri</i> に統一
1974	Holdeman & Moore (10)	<i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i>	<i>Peptostr.</i> , <i>Peptococcus</i> を改称
1974 }	Edwardsson, Mejare, Hardie, Bowden, Poole, Wilson (23, 49, 56, 65,	<i>S. milleri</i> , minute-colony-forming $\beta$ -hem. str.	
1977	103, 104)		
1977	Facklam (7)	<i>S. MG-intermedius</i> , <i>S. anginosus-constellatus</i>	非溶血性レンサ球菌を10菌種に分類
1978	Lutticken et al. (22)	resembling <i>S. milleri</i>	蛋白抗原を発表
1979	Ball & Parker (40)	<i>S. milleri</i>	多くの臨床材料から分離
1980	Pullian (97)	<i>S. intermedius-MG-anginosus</i>	
1981	Shlaes et al. (46)	<i>S. milleri</i> & <i>S. anginosus</i>	$\beta$ -hem. & F 群を <i>S. anginosus</i>
1982	Ruoff & Kunz (42)	<i>S. milleri</i> group	尿由来株の性状はやや異なる
1983	Drucker & Lee (14)	<i>S. milleri</i>	GC比から <i>S. milleri</i> はヘテロ
1984	Kilpper-Balz & Schleifer (16)	<i>S. milleri</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	GC比が異なる
1984	Facklam (8)	<i>S. anginosus</i> groups A, C, F, G, <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i>	臨床では " <i>S. milleri</i> " という名称も可
1986	Hardie (105)	<i>S. milleri</i> group	Bergey's Manual
1987	Coykendall (13)	<i>S. anginosus</i>	DNA-DNA hybridization
1989	Whiley & Hardie (19)	<i>S. milleri</i> を3 遺伝子型に	DNA-DNA hybridization
1991	Whiley & Beighton (18)	<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	DNA-DNA hybridization

\* , hem.: hemolytic, str.: streptococci.

を8つの生物型に分類している<sup>20)</sup>。これらの性状以外に、スターチ非分解性、馬尿酸の非分解、オプトシン耐性、CAMP試験陰性、成育にCO<sub>2</sub>を要求する、CO<sub>2</sub>培養するとカラメル様の臭いを認める、などの性状に注目している研究者もいる。我々は現在、"S. milleri"の同定には、陽性率表から確率的同定が簡便に行なえ、かつ多くの研究者がその信頼性を認めている<sup>25-29)</sup>同定キットを用いている。

### C. 血清学的特徴

多くの"S. milleri"株はLancefield抗原を欠如しているが、OttensとWinckler<sup>4)</sup>が非溶血性の"S. milleri"に、溶血性レンサ球菌と同じF群抗原を発見して以来、F群抗原はもとより、A, C, G群抗原をもつ"S. milleri"株も発見されるようになった。

群抗原とは別に、型糖質抗原に関する広範な研究がWillersらによってなされたが、我々の最近の研究まで"S. milleri"の型抗原については省みられることは少なかった。現在のところ、a~kの11の型特異抗家兎血清を調整し、本菌の血清学的分類に用いている<sup>30-32)</sup>。a, c, f, k血清型に属す菌株の多くは、それぞれ、A, C, F, G群抗原を有する。我々がこれまでに調べたb<sup>33)</sup>, c(投稿準備中), g<sup>34)</sup>, i<sup>35)</sup>型抗原は、Willersらが報告している5つの型抗原、I~V<sup>36-39)</sup>、のいずれかと類似の組成を示すものがあるものの、抗原決定基は異なっているので、"S. milleri"に見いだされた新しい型抗原であると思われる。

糖質抗原以外に蛋白抗原についての報告<sup>22)</sup>があるが、"S. milleri"に検出される様々な抗原の生物学的活性についてはほとんど何も知られておらず、これからの研究課題の一つである。

## Ⅲ. "S. milleri"の臨床的意義

### A. 常在菌としての"S. milleri"

常在性"S. milleri"の分布や性状に関する研究はあまり多くない。本菌は口腔、鼻咽喉、腸、泌尿生殖器(特に陰)からよく分離される<sup>1)</sup>。生息部位によって生理学的性状が異なる菌株が分離されるという報告があるが、常在部位と性状の間の関係は明瞭ではない。ただ女性の泌尿生殖器由来の"S. milleri"が特徴的にマンニトール、ラフィノース、メリビオースを発酵する<sup>14, 40-42)</sup>という結果は我々も確認しており<sup>32)</sup>、一つの生物型を成しているのかもしれない。

口腔における"S. milleri"の生態は比較的良好に調べられている。"S. milleri"は新生児の口腔からは分離さ

れない(未発表)が、*S. sanguis*, *S. gordinii*や*mutans*レンサ球菌と同様、歯の萌出に伴って検出率が高くなる<sup>43)</sup>。多くの研究者が、"S. milleri"の口腔での常在部位は主に歯肉縁下であると報告している<sup>23, 44, 45)</sup>。われわれが小児の口腔で調べたところ、特に歯肉縁下と隣接面歯垢からの分離頻度が高く、歯垢全菌の50%以上、歯垢レンサ球菌の90%以上が"S. milleri"である小児もみられた<sup>31)</sup>。この時、唾液、舌、頬粘膜からはほとんど分離されなかった。

### B. "S. milleri"と感染

"S. milleri"は口腔を初め、全身の化膿性疾患病巣から、粘稠性の高い膿を形成して、高頻度に分離されることから、本菌の起炎性が強く疑われている<sup>1, 46-48)</sup>。本菌が常在菌であることから、臨床材料からの検出時には常に、常在性"S. milleri"の混入を考慮しなければならない。さらに、本菌が主に非溶血性で、集落が極めて小さいため、日常の臨床検査ではしばしば見逃されている可能性がある。こうしたことを考慮しながら、本菌による感染症について概説する。

#### 1. 齲蝕

前述のごとく"S. milleri"は歯垢から高率に分離され、また液体培地中で増殖させると培地のpHが4.0近くまで下がる(J. van Houte, 私信)ことから、齲蝕原性が疑われる。後述するように、動物実験では齲蝕原性が認められているが、ヒトの齲蝕と"S. milleri"を直接的に関連づける報告は少ない<sup>49)</sup>。我々は、常在菌の混入を避けるために、患歯にラバーガムを装着し、唾液、食渣、歯垢、齲蝕最表層を除去後、ラウンドバーで採取した軟化象牙質から、"S. milleri"を分離することができた<sup>31)</sup>。その分離頻度は低かったが、分離された全菌数に占める割合は比較的高かった。この成績は、"S. milleri"のヒトにおける齲蝕原性をうかがわせるものであると考えられる。

#### 2. 歯周病

"S. milleri"と歯周病との関連性を示唆する報告としては、(1)歯周病の病巣部から"S. milleri"がかなりの高頻度で分離され<sup>45, 50-52)</sup>、(2)排膿の激しいポケットからは時に純粋培養の形で分離される<sup>50)</sup>、(3)*S. intermedius*の検出率は、*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*などと共に、歯周治療に対する生体の応答が悪い症例の場合に高い<sup>53)</sup>、(4)ヒトの実験的歯肉炎の

増悪に伴い、歯肉縁下歯垢中の "S. milleri" の割合が増加する<sup>54)</sup>、などがあげられる。前述したように、本菌が歯肉縁下を主な生息部位とし、化膿性疾患との関連で注目されていることを考え合わせると、"S. milleri" は歯周病に深く関わっている可能性が非常に高いといえる。

### 3. 歯髄感染と歯性膿瘍

壊死歯髄、歯根膜炎を有する歯の根管、歯根膿瘍から "S. milleri" は高頻度、高率に、時にはしかも純粋培養の形で分離される<sup>4,55,56)</sup>。抜歯後の顎骨膿瘍、顎顔面部の膿瘍、咽喉の膿瘍、などからの分離例も報告されている<sup>22,46,57)</sup>。

### 4. 細菌性心内膜炎

感染性心内膜炎の患者から分離される非溶血性レンサ球菌の10～30%が "S. milleri" である<sup>1)</sup>ことから、本菌は他の非溶血性レンサ球菌と同様に、心内膜炎の原因菌の一つであるようである<sup>24)</sup>。心内膜炎患者の血中から分離されるレンサ球菌種の構成比が歯垢のそれに類似している<sup>7,58-60)</sup>こと、また、細菌性心内膜炎の45%が、抜歯などの歯科治療を誘因として発症している<sup>61)</sup>ことから、歯垢、特に歯肉縁下歯垢は本疾患の重要な因子であると考えられる。なお、腸粘膜に常在する "S. milleri" の感染によると思われる心内膜炎も報告されているが、心内膜炎病巣部から分離されるレンサ球菌は、一般に非溶血性であるのに対して、腸内感染では  $\beta$ -溶血性菌によることが一般的である<sup>40,62)</sup>ことを考えれば、"S. milleri" などの非溶血性菌が主体の口腔レンサ球菌が、心内膜炎の原因菌として有力であろう。

ところで、心内膜炎に合併する致死性の化膿性疾患は "S. milleri" に起因しているらしい<sup>24)</sup>。

### 5. その他

(胸部の感染) "S. milleri" が関与する胸部の疾患は膿胸が最も一般的で、肺膿瘍、化膿性肺炎もある<sup>63,64)</sup>。純培養される場合もあるが、口腔由来と思われる *Porphyromonas*, *Prevotella* や *Fusobacterium* との混合感染として検出されることもめずらしくない<sup>46)</sup>。

(中枢神経系の感染) "S. milleri" は脳膿瘍から純培養で検出される頻度が高い<sup>7,24)</sup>。

(腹部の感染) 臨床材料から分離される "S. milleri" の7～40%は、肝膿瘍、化膿性虫垂炎、および腹部の

術後感染である<sup>1)</sup>。*Bacteroides* や *E. coli* との混合感染例と共に、純培養例も認められる<sup>65,66)</sup>。このほかに、腹膜炎、横隔膜下膿瘍、胆道炎、脾膿瘍、腎周囲膿瘍、骨盤膿瘍、感染性大動脈瘤、から "S. milleri" が分離されている<sup>1)</sup>。

(産科領域の感染、新生児感染) "S. milleri" は他のレンサ球菌や乳酸桿菌などと同様に、腔に常在しているので、産科的な感染や新生児感染がときに認められる<sup>67,68)</sup>。新生児にとって危険な *S.agalactiae*<sup>67)</sup> 以外に "S. milleri" は新生児敗血症の血中から分離されている<sup>68)</sup>。

(耳、鼻、咽喉の感染) 外耳道の感染からの検出例は少ない。急性上顎洞炎からかなりの頻度で "S. milleri" が純培養される<sup>69,70)</sup>が、慢性の場合は混合感染が主<sup>70,71)</sup>である。扁桃炎や咽頭炎と "S. milleri" との関係については、多くの臨床細菌学者は余り重要視していない<sup>1)</sup>。

(皮膚と皮下の感染) 創傷感染からの分離例、皮膚と皮下感染からの分離例が多く報告されている<sup>1)</sup>。

(補) 全身の病巣から分離される "S. milleri" と口腔常在性 "S. milleri" との関係

常在性の "S. milleri" と遠隔臓器の感染病巣部から分離される "S. milleri" との関連性はまだ明確ではない。よく知られているように、口腔内の小手術後はもちろん、日常的な歯磨き、咀嚼時にも一過性の菌血症が発現することから、口腔常在性 "S. milleri" が血行を介して、これまで述べてきた多くの遠隔臓器に到達し、その部に感染を成立させることが十分に考えられる。我々は、入院患者 70 名の全身の病巣から分離された<sup>72)</sup> "S. milleri" 91 株の性状を調べ、口腔常在性 "S. milleri" の性状と比較した<sup>32)</sup>。その結果、38 株が、血清学的、生理学的に、口腔常在性 "S. milleri" に非常に類似しており、それらが口腔由来である可能性が示唆された。

## C. 病原性

### 1. 動物実験

細菌の病原性を確かめるには、動物実験は不可欠である。"S. milleri" の病原性に関する動物実験はまだ少なく(表2)、これからの大きな課題の一つであるが、これまでに "S. milleri" の齧蝕原性と膿瘍形成能についてはいくつかの報告がある。

#### a. 齧蝕誘発能

表2 “*S. milleri*”の病原性—動物実験—

発表年	著者(文献)	動物	病型	特記事項
1958	Mergenhagen et al. (81)	家兎	皮下膿瘍	<i>S. inter.</i> と <i>S. aureus</i> の同時感染時のみ発病
1977	Rosan & Kolstad (106)	ラット	齶蝕	齶蝕誘発能は <i>S. sobrinus</i> 6715より強い
1978	Drucker & Green (75)	ラット	齶蝕	齶蝕誘発能は <i>S. mutans</i> より弱い が <i>S. salivarius</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguis</i> , より強い
1982	Haraief et al. (86)	ラット	心内膜炎	
1982	Yersin et al. (87)	家兎	心内膜炎	
1983	吉崎 (77)	ラット	齶蝕	裂溝齶蝕が主, 平滑面齶蝕は弱い
1984	Brook & Walker (82)	マウス	皮下膿瘍	混合感染の病巣がより大
1984	Brook et al. (80)	マウス	皮下膿瘍	混合感染により膿瘍形成能が高まる
1985	細井(78)	ラット, ハムスター	齶蝕	<i>S. mutans</i> より強い裂溝齶蝕誘発能
1985	Horton et al. (76)	ラット	齶蝕	強い裂溝齶蝕誘発能
1986	Flynn & Lynes (83)	ハムスター	皮下膿瘍, 下顎膿瘍	
1988	Lewis et al. (84)	マウス	皮下膿瘍	グラム陰性桿菌との混合感染で強い形成能
1989	佐藤 (85)	家兎	下顎骨膿瘍	菌性感染症モデル
1990	Yakushiji et al. (73)	ラット	齶蝕	裂溝齶蝕誘発能は <i>S. sobrinus</i> 6715より強い

“*S. milleri*”が歯垢の優勢な構成細菌であるにもかかわらず、本菌の齶蝕原性を調べた研究は少ない。

Drucker のグループ<sup>75,76)</sup>は無菌ラットを用いて、口腔由来の“*S. milleri*”は裂溝と隣接面に齶蝕を誘発し、その齶蝕原性は口腔由来の *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis* より強いが、*mutans* レンサ球菌より弱いことを示した。吉崎<sup>77)</sup>および細井<sup>78)</sup>は、*S. intermedius* がラット臼歯の平滑面には齶蝕を誘発しないが、裂溝に齶蝕を誘発すること、その病変部は、*mutans* レンサ球菌と異なり、エナメル質表層の実質欠損が非常に小さいにもかかわらず、エナメル質深層や象牙質の破壊が大きいことを示した。ヒトの抜去歯を用いた *in vitro* の実験でも *S. intermedius* がこのような型の齶蝕病巣を形成することが示されている<sup>79)</sup>。

我々も、歯垢から分離した“*S. milleri*”11株の SPF

SD ラットに対する齶蝕原性を調べ、7株が裂溝齶蝕を有意に誘発し、そのうち5株は、同時に調べた *S. sobrinus* 6715 DP 株と同程度の齶蝕を誘発することを認めた<sup>73)</sup>。別に調べた13株の“*S. milleri*”のうち、10株は裂溝に、3株は隣接面に有意に齶蝕を誘発した<sup>74)</sup>。いずれの実験においても、頬、舌面に対する齶蝕誘発能は極端に低かった。

このように“*S. milleri*”は *mutans* レンサ球菌と異なり、主に裂溝あるいは隣接面に齶蝕誘発能を有し、特徴的な齶蝕病巣を形成するようである。

#### b. 膿瘍形成能

“*S. milleri*”はモルモット、ラット、マウス、ハムスターの皮下、顎骨内、口腔粘膜下に単独で膿瘍を形成する<sup>80-85)</sup>。また、*S. intermedius* と *Staphylococcus*

*aureus* は、それぞれ単独では家兎の皮下に著明な病変を生じないが、混合感染させると、大きな拡散性の膿瘍を形成する<sup>82)</sup>ことが知られている。さらに、*S. constellatus* あるいは *S. intermedius* の存在下では、*S. aureus* や *Bacteroides* または *Fusobacterium* のマウス皮下膿瘍形成能が高まる<sup>80)</sup>。ヒトの場合にも、"*S. milleri*" と他の菌種との混合感染がしばしばみられる<sup>1,24,48)</sup>。これらの結果は、"*S. milleri*" の病原性を考える上で非常に興味深い。

c. その他

以上のほかに、ラットや家兎において、あらかじめ心臓弁膜に損傷を与えた後に、*S. intermedius* を血中に投与して心内膜炎を生ぜしめた実験<sup>86,87)</sup>や、ネズミに中耳炎を起こしたという報告<sup>88)</sup>がある。また、*S. intermedius* は羊水と胎盤に感染しうる<sup>89)</sup>ということから、膜が正常でも妊娠時における上行性の感染成立も考えられる。

2. 病原因子

"*S. milleri*" の病原因子に関してはほとんどわかっていないが、これまでに報告されたものの中から、この菌群の病原性に関係していると思われる現象と因子について以下に述べる(表3)。

感染が成立する第一歩は、一般に、細菌の宿主組織への付着である。"*S. milleri*" は *mutans* レンサ球菌と異なり、スクロース非存在下でもガラス壁<sup>90)</sup>や粒状ハイドロオキシアパタイト<sup>91)</sup>、抜去歯牙<sup>77)</sup>に強固に付着する。この付着はトリプシンによりかなり抑制される<sup>90,91)</sup>ことから、本菌の付着因子には蛋白成分が

含まれていることがわかる。なお、ハイドロオキシアパタイトに強く付着する菌株は赤血球凝集能も有しており(投稿準備中)、感染力に関与していることが示唆されている。

"*S. milleri*" が他の菌種と共に同一の病巣からしばしば分離されることから、他菌種の菌体との凝集性を調べてみると、*Actinomyces*<sup>92,93)</sup> や *Fusobacterium* (投稿準備中)の多くの菌株と強く凝集することが知られた。自己凝集する "*S. milleri*" もいくつか見いだされている<sup>31)</sup>。凝集性と病原性の関係はよくわかっていないが、ヒトの喀痰、肺からの吸引物、壊死組織中の "*S. milleri*" を光学顕微鏡下に観察すると、凝集しているような像が多く見られる<sup>72,94)</sup>。ちなみに、*E. coli* の自己凝集性菌株は非凝集性菌株より鶏に対する致死活性が強い<sup>95)</sup>ことが知られている。

"*S. milleri*" のなかには組織傷害性の酵素、hyaluronidase<sup>3,17,41)</sup>、gelatinase<sup>96)</sup>、collagenase<sup>96)</sup>、DNase や RNase<sup>14,97,98)</sup>を産生する菌株がある。またアミノ酸欠乏培地中で蛋白分解酵素を産生するものもある<sup>99)</sup>。Whiley と Beighton<sup>18)</sup>によれば、*S. intermedius* は、*S. constellatus* や *S. anginosus* に比較して、このような酵素活性が強いという。

*S. intermedius* はリンパ球の増殖を抑制する<sup>100)</sup>ことから、生体の免疫抑制を通して感染の成立に寄与している可能性がある。また、線維芽細胞の増殖抑制効果<sup>100)</sup>も認められており、創傷治癒や歯周病の治癒機転を遅延させる作用があるようである。なお、臨床材料の検鏡で、好中球に取り込まれた "*S. milleri*" のグラム染色性が失われていない<sup>72)</sup>ことから、本菌は好中球内部で生存し続けることが想像できる。

表3 "*S. milleri*" の病原性に関与すると思われる因子

因子	内容(文献)
付着	スクロース非存在下で抜去歯(77)、粒状ハイドロオキシアパタイト(91)、ガラス壁(90)に強固に付着 赤血球に付着(赤血球凝集反応が陽性:投稿準備中)
凝集	<i>Actinomyces</i> (92,93)や <i>Fusobacterium</i> (投稿準備中)と共凝集、自己凝集(31)
酵素	hyaluronidase(3,17,41)、gelatinase(96)、collagenase(96)、DNase と RNase(14,97,98)、protease(99)を産生
その他	菌体表層の糖質性毛様構造物(80,82,101)、リンパ球と線維芽細胞の増殖抑制(100)

菌体表層にルテニウムレッドで濃染する線毛様物質<sup>101)</sup>がなければマウスに皮下膿瘍を形成しない<sup>80,82)</sup>ことから、線毛様物質が病原性発現に必要なかも知れない。我々も "*S. milleri*" に同様の毛様構造物を観察している (Fig. 1)。

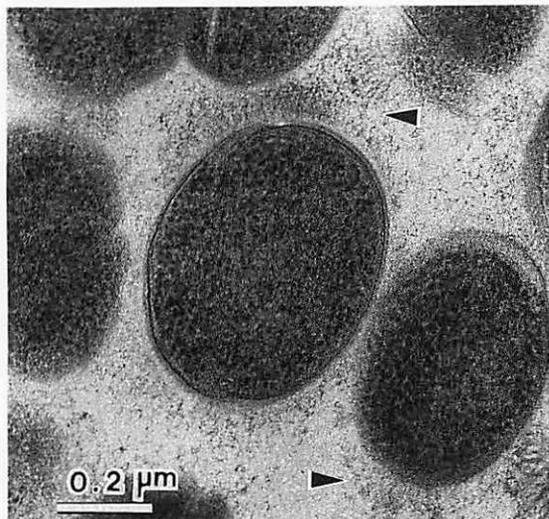


Fig. 1. Ultrastructure of *S. milleri* NCTC 10708 cells obtained by freeze-substitution fixation. Note fuzzy coat (arrow head) on the outer cell surface.

また、食物成分から発癌物質を産生するという報告<sup>102)</sup>もある。

以上のように病原性に関与すると思われるいくつかの因子が報告されているが、動物実験で病原性が実証されている因子は菌体表層の線毛様物質のみで、"*S. milleri*" の病原因子の追求は、今後に残された最も重要な研究テーマになるであろう。

本稿では "*S. milleri*" に対する抗生剤療法に関しては特に言及しなかったが、ペニシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリンが有効であり、バシトラシン、ニトロフラゾン、スルホンアミドは効果が弱いようである<sup>1,48)</sup>。

#### IV. おわりに

Guthof<sup>2)</sup>が命名し、Colman と Williams<sup>3)</sup>が再発見したヒトの常在菌の一種である "*S. milleri*" は、その常在部位からのみならず、遠隔の、しかも特異性がないと思われるほど多種多様の臓器から、混合感染の構成細菌の一種として、あるいは純培養として高頻度に分

離される<sup>24)</sup>。本菌は、免疫系の異常や特別の基礎疾患がない場合でも、粘稠性の高い膿を有す化膿性病巣をしばしば形成することから、生体の反応や環境の変化などに抗して生存し、増殖し続けようである。

口腔領域では、主に菌肉縁下に常在し<sup>23,31,44)</sup>、齶蝕<sup>31,49)</sup>や菌周病<sup>45,50-54)</sup>、顎顔面領域の膿瘍<sup>1,48)</sup>とも関連を持ちながら、一方では、全身に伝播する機会を窺っている。

"*S. milleri*" の分類学上の位置づけは現在も確定していないが、本菌は遺伝子学的に単一ではなく、*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus* の3菌種に分類<sup>18)</sup>されようとしている。

"*S. milleri*" の臨床報告例が着実に増えているにもかかわらず、本菌の病原性はほとんど正確にはわかっていない。しかし、動物実験では、齶蝕、膿瘍、心内膜炎の誘発能が認められている (表2)。さらに、付着能、組織傷害性酵素や細胞増殖抑制因子の産生 (表3) といった手掛かりが少しずつ見い出されており、"*S. milleri*" の病原性の全容は、分類学的研究と相俟って、近い将来解明されるであろう。

#### 謝 辞

本稿をまとめるにあたり、ご校閲をいただいた、鹿児島大学歯学部予防歯科学講座井上昌一教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Gossling, J.: Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. Rev. Infect. Dis. 10, 257-285, 1988.
- 2) Guthof, O.: Ueber pathogene "vergrünende Streptokokken", Streptokokken-Befunde bei dentogenen Abszessen und Infiltraten im Bereich der Mundhöhle. Zentbl. Bakt. Parasit. Infektkr. Hyg. Abt. 1, Orig. 166, 553-564, 1956.
- 3) Colman, G., & Williams, R. E. O.: Taxonomy of some human viridans streptococci. In: Streptococci and Streptococcal Diseases: recognition, understanding, and management, L. W. Wannamaker and J. M. Matsen Ed. 281-299, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- 4) Ottens, H., & Winkler, K. C.: Indifferent and haemolytic streptococci possessing group-antigen F. J. Gen. Microbiol. 28, 181-191, 1962.
- 5) Mirick, G., Thomas, L., Curren, E. C., & Horsfall,

- F. L. : Studies on a non-hemolytic streptococcus isolated from the respiratory tract of human beings. *J. Exp. Med.* 80, 391-440, 1944.
- 6) Long, P. H., & Bliss, E. A.: Studies upon minute hemolytic streptococci. I. The isolation and cultural characteristic of minute beta hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.* 60, 619-631, 1934.
  - 7) Facklam, R. R.: Physiological differentiation of viridans streptococci. *J. Clin. Microbiol.* 5, 184-201, 1977.
  - 8) Facklam, R. R.: The major differences in the American and British *Streptococcus* taxonomy schemes with special reference to *Streptococcus milleri*. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3, 91-93, 1984.
  - 9) Andrewes, F. W., & Horder, T. J.: A study of the streptococci pathogenic for man. *Lancet* ii: 708-713, 775-782, 852-855, 1906.
  - 10) Holdman, L. V., & Moore, W. E. C.: New genus, *Coprococcus*, twelve new species, and emended descriptions of four previously described species of bacteria from human feces. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 24, 260-277, 1974.
  - 11) Ezaki, T., Facklam, R., Takeuchi, N., & Yabuuchi, E.: Genetic relatedness between the type strains of *Streptococcus anginosus* and minute-colony-forming beta-hemolytic streptococci carrying different Lancefield grouping antigens. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 36, 345-347, 1986.
  - 12) Farrow, J. A. E., & Collins, M. D.: Taxonomic studies on streptococci of serological groups C, G, and L and possibly related taxa. *Syst. Appl. Microbiol.* 5, 483-493, 1984.
  - 13) Coykendall, A. L., Wesbecher, P. M., & Gustafson, K. B.: "*Streptococcus milleri*", *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus intermedius* are later synonyms of *Streptococcus anginosus*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 37, 222-228, 1987.
  - 14) Drucker, D. B., & Lee, S. M.: Possible heterogeneity of *Streptococcus milleri* determined by DNA and mol% (guanine plus cytosine) measurement and physiological characterization. *Microbios* 38, 151-157, 1983.
  - 15) Welborn, P. P., Hadley, W. K., Newbrun, E., & Yajko, D. M.: Characterization of strains of viridans streptococci by deoxyribonucleic acid hybridization and physiological tests. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 33, 293-299, 1983.
  - 16) Kilpper-Balz, R., & Schleifer, K. H.: Nucleic acid hybridization and cell wall composition studies of pyogenic streptococci. *FEMS Microbiol. Lett.* 24, 355-364, 1984.
  - 17) Kilpper-Balz, R., Williams, B. L., Lutticken, R., & Schleifer, K. H.: Relatedness of "*Streptococcus milleri*" with *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*. *Syst. Appl. Microbiol.* 5, 494-500, 1984.
  - 18) Whiley, R. A., & Beighton, D.: Emended descriptions and recognition of *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus anginosus* as distinct species. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41, 1-5, 1991.
  - 19) Whiley, R. A., & Hardie, J. M.: DNA-DNA hybridization studies and phenotypic characteristics of strains within the '*Streptococcus milleri* group'. 135, 2623-2633, 1989.
  - 20) Yakushiji, T., Katsuki, M., Yoshimitsu, A., Mizuno, J., & Inoue, M.: Isolation and physiological characterization of *Streptococcus milleri* strains from dental plaque. *Microbios* 55, 161-171, 1988.
  - 21) Carlsson, J.: A medium for isolation of *Streptococcus mutans*. *Archs Oral Biol.* 12, 1657-1658, 1967.
  - 22) Lutticken, R., Wendorff, U., Lutticken, D., Johnson, E. A., & Wannamaker, L. W.: Studies on streptococci resembling *Streptococcus milleri* and on an associated surface-protein antigen. *J. Med. Microbiol.* 11, 419-431, 1978.
  - 23) Mejare, B., & Edwardson, S.: *Streptococcus milleri* (Guthof): an indigenous organism of the human oral cavity. *Archs Oral Biol.* 20, 757-762, 1975.
  - 24) Parker, M. T., & Ball, L. C.: Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J. Med. Microbiol.* 9, 275-302, 1976.
  - 25) Appelbaum, P. C., Chaurushiya, P. S., Jacobs, M. R., & Duffett, A.: Evaluation of the Rapid Strep system for species identification of streptococci. *J. Clin. Microbiol.* 19, 588-591, 1984.
  - 26) Appelbaum, P. C., Jacobs, M. R., Heald, J. I., Palko, W. M., Duffett, A., Crist, R., & Naugel, P. A.: Comparative evaluation of the API 20S system and the

- Auto Microbic System Gram-Positive Identification Card for species identification of streptococci. J. Clin. Microbiol. 19, 164-168, 1984.
- 27) Facklam, R. R., Bosley, G. S., Rhoden, D., Franklin, A. R., Weaver, N., & Schulman, R.: Comparative evaluation of the API 20S and AutoMicrobic Gram-Positive Identification systems for non-beta-hemolytic streptococci and aerococci. J. Clin. Microbiol. 21, 535-541, 1985.
  - 28) Facklam, R. R., Rhoden, D. L., & Smith, P. B.: Evaluation of the Rapid Strep system for the identification of clinical isolates of *Streptococcus* species. J. Clin. Microbiol. 20, 894-898, 1984.
  - 29) Ruoff, K. L., & Kunz, L. J. : Use of the Rapid STREP system for identification of viridans streptococcal species. J. Clin. Microbiol. 18, 1138-1140, 1983.
  - 30) Yakushiji, T., Konagawa, R., Oda, M., & Inoue, M.: Serological variation of oral *Streptococcus milleri*. J. Med. Microbiol. 27, 145-151, 1988.
  - 31) Yakushiji T., Kitada, K., Okita, Y., & Inoue, M.: Distribution of *Streptococcus milleri* in the oral cavities of Japanese children. Microb. Ecol. Health Dis. 3, 171-179, 1990.
  - 32) Kitada, K., Nagata, K., Yakushiji, T., Eifuku, H., & Inoue, M.: Serological and biological characteristics of "*Streptococcus milleri*" isolates from systemic purulent infections. J. Med. Microbiol. 36, 143-148, 1992.
  - 33) Yakushiji T., Inoue, M., & Koga, T.: Purification and immunochemical studies of type b carbohydrate antigen of oral *Streptococcus milleri*. Infect. Immun. 56, 2264-2269, 1988.
  - 34) Inoue, M., Yakushiji, T., & Konagawa, R.: Carbohydrate antigen of serotype g "*Streptococcus milleri*": immunochemical characterization. Oral Microbiol. Immunol. 6, 295-298, 1991.
  - 35) Konagawa, R., Yakushiji, T., & Inoue, M.: Immunochemical characterization of type i carbohydrate antigen of "*Streptococcus milleri*" (*Streptococcus anginosus*). Zbl. Bakt. 274, 40-49, 1990.
  - 36) Michel, M. F., van Vonno, J., & Kraus, R. M.: Studies on the chemical structure and the antigenic determinant of type II antigen of group F streptococci. J. Immunol. 102, 215-221, 1969.
  - 37) Willers, J. M. N., Michel, M. F., Sysma, M. J., & Winkler, K. C.: Chemical analysis and inhibition reactions of the group and type antigens of group F streptococci. J. Gen. Microbiol. 36, 95-105, 1964.
  - 38) Willers, J. M. N., Michel, M. F., Huis in't Veld, J. H. J., & Alderkamp, G. H. J.: The type antigen III of group F streptococci: separation of group and type antigens and partial characterization of type III antigen. Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. 39, 369-382, 1973.
  - 39) Willers, J. M. N., Michel, M. F., & Benner, R.: Immunochemical studies of type IV and two group-like (Z) carbohydrate antigens of minute streptococci. Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. 39, 609-617, 1973.
  - 40) Ball, L. C., & Parker, M. T.: The cultural and biochemical characters of *Streptococcus milleri* strains isolated from human sources. J. Hyg. 82, 63-78, 1979.
  - 41) Poole, P. M., & Wilson, G.: Occurrence and cultural features of *Streptococcus milleri* in various body sites. J. Clin. Pathol. 32, 764-768, 1979.
  - 42) Ruoff, K. L., & Kunz, L. J.: Identification of viridans streptococci isolated from clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 15, 920-925, 1982.
  - 43) Edwardsson, S., & Mejare, B.: *Streptococcus milleri* (Guthof) and *Streptococcus mutans* in the mouths of infants before and after tooth eruption. Archs Oral Biol. 23, 811-814, 1978.
  - 44) Michalek, S. M., & McGhee, J. R.: Oral streptococci with emphasis on *Streptococcus mutans*. In: Dental Microbiology, J. R. McGhee, S. M. Michalek, & G. H. Cassel, Ed. 679-690, Philadelphia, Harper & Row, 1982.
  - 45) Moor, W. E. C., Holdeman, L. V., Cato, E. P., Smibert, R. M., Burmeister, J. A., & Ranney, R. R.: Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans. Infect. Immun. 42, 510-515, 1983.
  - 46) Shlaes, D. M., Lerner, P. I., Wolinsky, E., & Gopalakrishna, K. V.: Infections due to Lancefield group F and related streptococci (*S. milleri*, *S. anginosus*). Medicine (Baltimore) 60, 197-207,

- 1981.
- 47) Ruoff, K. L., Kunz, L. J., & Ferraro, M. J.: Occurrence of *Streptococcus milleri* among beta-hemolytic streptococci isolated from clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 22, 149-151, 1985.
  - 48) Ruoff, K. L.: *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri*"): the unrecognized pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 1, 102-108, 1988.
  - 49) Edwardsson, S.: Bacteriological studies on deep areas of carious dentine. *Odontol. Revy* 25 (suppl. 32), 1-143, 1974.
  - 50) Moor, W. E. C., Holdeman, L. V., Smibert, R. M., Hash, D. E., Burmeister, J. A., & Ranny, R. R.: Bacteriology of severe periodontitis on young adult humans. *Infect. Immun.* 38, 1137-1148, 1982.
  - 51) Moor, W. E. C., Holdeman, L. V., Cato, E. P., Good, I. J., Smith, E. P., Ranney, R. R., & Palcanis, K. G.: Variation in periodontal floras. *Infect. Immun.* 46, 720-726, 1984.
  - 52) Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Dzink, J. L., and Hillman, J. D.: Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiol. Immunol.* 3, 1-7, 1988.
  - 53) Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Ebersole, J. L.: Survival analysis of periodontal sites before and after periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 12, 553-567, 1985.
  - 54) Moor, W. E. C., Holdeman, L. V., Smibert, R. M., Good, I. J., Burmeister, J. A., Palcanis, K.G., & Ranney, R. R.: Bacteriology of experimental gingivitis in young adult humans. *Infect. Immun.* 38, 651-657, 1982.
  - 55) Winkler, K. C., & van Amerongen, J.: Bacteriological results from 4,000 root canal cultures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 12, 857-875, 1959.
  - 56) Mejare, B.: Characteristics of *Streptococcus milleri* and *Streptococcus mitior* from infected root canals. *Odontol. Revy* 26, 291-308, 1975.
  - 57) Banatyne, R. M., & Randall, C.: Ecology of 350 isolates of group F streptococcus. *Am. J. Clin. Pathol.* 67, 184-186, 1977.
  - 58) Kraus, F. W., Casey, D. W., & Johnson, V.: The classification of nonhemolytic streptococci recovered from bacteremia of dental origin. *J. Dent. Res.* 32, 613-621, 1953.
  - 59) Philips, I., Warren, C., Harrison, J. M., P. Sharples, Ball, L. C., and Parker, M. T.: Antibiotic susceptibilities of streptococci from the mouth and blood of patients treated with penicillin or lincomycin and clindamycin. *J. Med. Microbiol.* 9, 393-404, 1976.
  - 60) Crawford, I., & Russell, C.: Streptococci isolated from the blood stream and gingival crevice of man. *J. Med. Microbiol.* 16, 263-269, 1983.
  - 61) 勝 正孝: 感染性心内膜炎の現況. *日本医師会雑誌* 84, 869-886, 1980.
  - 62) Libertin, C. R., Hermans, P. E., & Washington II, J. A.: Beta-hemolytic group F streptococcal bacteremia: a study and review of the literature. *Rev. Infect. Dis.* 7, 498-503, 1985.
  - 63) Hocken, D. B., & Dussek, J. E.: *Streptococcus milleri* as a cause of pleural empyema. *Thorax* 40, 626-628, 1985.
  - 64) Waitkins, S. A., Ratcliffe, J. G., & Roberts, C.: *Streptococcus milleri* found in pulmonary empyemas and abscesses [letter]. *J. Clin. Pathol.* 38, 716-717, 1985.
  - 65) Poole, P. M., & Wilson, G.: *Streptococcus milleri* in the appendix. *J. Clin. Pathol.* 30, 937-942, 1977.
  - 66) Sisson, P. R., Ingham, H. R., & Selkon, J. B.: A study of carbon dioxide-dependent strains of *Streptococcus milleri*. *J. Med. Microbiol.* 11, 111-116, 1978.
  - 67) Evaldson, G., Carlstrom, G., Lagrelum, A., Malmborg, A-C., & Nord, C. E.: Microbiological findings in pregnant women with premature rupture of the membranes. *Med. Microbiol. Immunol.* 168, 283-297, 1980.
  - 68) Gaudreau, C., Delage, G., Rousseau, D., & Cantor, E. D.: Bacteremia caused by viridans streptococci in 71 children. *Can. Med. Assoc. J.* 125, 1246-1249, 1981.
  - 69) Van der Auwera, P.: Clinical significance of *Streptococcus milleri*. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4, 386-390, 1985.
  - 70) Evans, F. O., Sydnor, J. B., Moore, W. E. C., Moore, G. R., Manwaring, J. L., Brill, A. H., Hanna, S., Skaar, J. S., Holdman, L. V., Fitz-Hugh, G. S., Sande, M. A., & Gwaltney, V.: Sinusitis of the maxillary antrum. *N. Engl. J. Med.* 293,

- 735-739, 1975.
- 71) Brook, I.: Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *J. Am. Med. Assoc.* 246, 967-969, 1981.
- 72) 永田邦昭：化膿性病巣より分離される *Streptococcus milleri* の病原性. *感染症学雑誌* 64, 444-454, 1990.
- 73) Yakushiji, T., Katsuki, M., Yoshimitsu-Narita, A., Sato, S., & Inoue, M.: Cariogenicity of oral *Streptococcus milleri* in rats. *J. Dent. Hlth.* 40, 66-73, 1990.
- 74) 薬師寺毅, 成田あかり, 小名川良輔, 小田元子, 水野純, 井上昌一：歯垢から分離した *Streptococcus milleri* の齧蝕原性 (抄録). *口衛誌* 36, 492-493, 1986.
- 75) Drucker, D. B., & Green, R. M.: The relative cariogenicities of *Streptococcus milleri* and other viridans group streptococci in gnotobiotic hooded rats. *Archs Oral Biol.* 23, 183-187, 1978.
- 76) Horton, W. A., Jacob, A. E., Green, R. M., Hiller, V. F., & Drucker, D. B.: The cariogenicity of sucrose, glucose, and maize starch in gnotobiotic rats mono-infected with strains of the bacteria *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* and *Streptococcus milleri*. *Archs Oral Biol.* 30, 777-780, 1985.
- 77) 吉崎信弥： *Streptococcus intermedius* ATCC 27335 株のう蝕誘発性. *愛院大歯誌* 21, 371-386, 1983.
- 78) 細井辰起： *Streptococcus intermedius* ATCC 27335 株のハムスターおよびラットにおけるう蝕誘発性. *愛院大歯誌* 23, 467-485, 1985.
- 79) 別所優： *Streptococcus intermedius* 及び *Bifidobacterium* 属の *in vitro* におけるう蝕誘発能. *愛院大歯誌* 23, 429-447, 1985.
- 80) Brook, I., Hunter, V., & Walker, R. I.: Synergistic effect of *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, anaerobic cocci, and aerobic bacteria on mortality and induction of subcutaneous abscesses in mice. *J. Infect. Dis.* 149, 924-928, 1984.
- 81) Mergenhagen, S. E., Thonard, J. C., & Scherp, H. W.: Studies on synergistic infections. I. Experimental infections with anaerobic streptococci. *J. Infect. Dis.* 10, 33-44, 1958.
- 82) Brook, I., & Walker, R. I.: Pathogenicity of anaerobic gram-positive cocci. *Infect. Immun.* 45, 320-324, 1984.
- 83) Flynn, T. R., & Lynes, K.: Subcutaneous and submandibular abscesses using *S. milleri* in mice [abstract no. 687]. *J. Dent. Res.* 65, 246, 1986.
- 84) Lewis, M. A. O., MacFarlane, T. W., McGowan, D. A., & MacDonald, D. G.: Assessment of the pathogenicity of bacterial species isolated from acute dentoalveolar abscesses. *J. Med. Microbiol.* 27, 109-116, 1988.
- 85) 佐藤田鶴子, A. Heimdahl.: 実験的家兎顎骨病巣形成に関する研究. *歯学* 76, 1520-1526, 1989.
- 86) Heraief, E., Glauser, M. P., & Freedman, L. R.: Natural history of aortic valve endocarditis in rats. *Infect. Immun.* 37, 127-131, 1982.
- 87) Yersin, B. R., Glauser, M. P., & Freeman, L. R.: Effect of nitrogen mustard on natural history of right-sided streptococcal endocarditis in rabbits: role for cellular host defenses. *Infect. Immun.* 35, 320-325, 1982.
- 88) Fulghum, R. S., Brinn, J. E., Smith, A. M., Daniel III, H. J., & Loesche, P. J.: Experimental otitis media in gerbils and chinchillas with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and other aerobic and anaerobic bacteria. *Infect. Immun.* 36, 802-810, 1982.
- 89) Evaldson, G., Malmborg, A-S., Nord, C. E., & Ostensson, K.: *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus intermedius* and group B streptococci in ascending infection of pregnancy: an animal experimental study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 15, 230-241, 1983.
- 90) Eifuku-Koreeda, H., Yakushiji, T., Kitada, K., & Inoue, M.: Adherence of oral "*Streptococcus milleri*" cells to surfaces in broth cultures. *Infect. Immun.* 59, 4103-4109, 1991.
- 91) Yakushiji, T., Gibbons, R. J., & Inoue, M.: Adhesion of oral *Streptococcus milleri* strains to hydroxyapatite. (submitted for publication), 1992.
- 92) Eifuku H., Yakushiji, T., Mizuno, J., Kudo, N., & Inoue, M.: Cellular coaggregation of oral *Streptococcus milleri* with actinomyces. *Infect. Immun.* 58, 163-168, 1990.
- 93) Eifuku, H., Kitada, K., Yakushiji, T., & Inoue, M.: Lactose-sensitive and -insensitive cell surface interactions of oral *Streptococcus milleri*

- strains and actinomyces. 59, 460-463, 1991.
- 94) Akashi, K., Isimaru, T., Tsuda, Y., Nagafuchi, S., Itaya, R., Hayashi, J., Sawae, Y., Kawachi, Y., & Niho, Y.: Purulent pericarditis caused by *Streptococcus milleri*. Archs Intern. Med. 148, 2446-2447, 1988.
- 95) 関崎勉, 野々村勲: 鶏の大腸菌症の原因菌の病原性と自家凝集性について (抄録). 日細菌誌 44, 157, 1989.
- 96) Steffen, E. K., & Hentges, D. J.: Hydrolytic enzyme of anaerobic bacteria isolated from human infections. J. Clin. Microbiol. 14, 153-156, 1981.
- 97) Pullian, L., Porschen, R. K., and Hadley, W. K.: Biochemical properties of CO<sub>2</sub>-dependent streptococci. J. Clin. Microbiol. 12, 27-31, 1980.
- 98) Marshall, R., & Kaufman, A. K.: Production of deoxyribonuclease, ribonuclease, coagulase, and hemolysins by anaerobic gram-positive cocci. J. Clin. Microbiol. 13, 787-788, 1981.
- 99) Straus, D. C., Mattingly, S. J., & Milligan, T. W.: Production of extracellular material by streptococci associated with subacute bacterial endocarditis. Infect. Immun. 17, 148-156, 1977.
- 100) Higerd, T. B., Vesole, D. H., & Goust, J.: Inhibitory effects of extracellular products from oral bacteria on human fibroblasts and stimulated lymphocytes. Infect. Immun. 21, 567-574, 1978.
- 101) Handley, P. S., Carter, P. L., Wyatt, J. E., & Hesketh, L. M.: Surface structures (peritrichous fibrils and tufts of fibrils) found on *Streptococcus sanguis* strains may be related to their ability to coaggregate with other oral genera. Infect. Immun. 47, 217-227, 1985.
- 102) Parisi, D. M., & Pritchard, E. T.: Activation of rutin by human oral bacterial isolates to the carcinogen-mutagen quercetin. Archs Oral Biol. 28, 583-590, 1983.
- 103) Hardie, J. M., and Bowden, G. H.: Physiological classification of oral viridans streptococci. J. Dent. Res. 55 (suppl. A.), 166-176, 1976.
- 104) Poole, P. M., & Wilson, G.: Infection with minute-colony-forming  $\beta$ -hemolytic streptococci. J. Clin. Pathol. 29, 740-745, 1976.
- 105) Hardie, J. M.: Genus *Streptococcus* Rosenbach 1884, 22<sup>AL</sup>. Oral streptococci., In; Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol. 2, P. H. Sneath, N. S. Mair, M. E. Sharpe, and J. G. Holt Ed. 1054-1063, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1986.
- 106) Rosen, S., & Kolstad, R. A.: Dental caries in gnotobiotic rats inoculated with a strain of *Peptostreptococcus intermedius*. J. Dent. Res. 56, 187, 1977.



## 編 集 後 記

鹿児島大学歯学部紀要第12巻をお届けします。今回の紀要には、歯学部創設に際し多大のご尽力を賜りました鹿児島大学名誉教授佐藤八郎先生から「鹿大歯学部誕生前史」をご寄稿戴きました。先生のご尽力に対し改めて深甚なる感謝の意を表したいと思ひます。わが歯学部も創立十四周年を迎え益々発展の途にありますが、これまで本学部の充実に心血を注いでこられた浦郷篤教授と仙波輝彦教授が今年の3月でめでたく停年ご退官なさいます。そこで、後輩への記念にと両先生にご投稿をお願い申し上げました。両先生のご執筆とこれまで頂きましたご苦勞に対し衷心より感謝する次第であります。最後の1篇は新進氣鋭の薬師寺先生にお願いしました。ご味読の程をお願いします。なお、ご執筆をお願いする先生方はほぼ一巡しました。本誌への投稿は、本学部の教官であれば、誰でも投稿することが出来ます。奮ってご投稿下さい。

(西 川)

平成 4 年 3 月 15 日 印刷

平成 4 年 3 月 25 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 仙波輝彦

鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1

印刷所

斯文堂株式会社

鹿児島市南栄3丁目1番地

