

"*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¹⁾。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 Guthof²⁾ 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、Guthof²⁾ 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 Williams³⁾ が、それまでに報告された一群のレンサ球菌⁴⁻⁶⁾ 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、Facklam⁷⁾ 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 Facklam⁸⁾ 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 Horder⁹⁾ 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¹⁰⁾、*S. anginosus* と共に Approved Lists に記載されることになった¹⁰⁾。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¹¹⁻¹³⁾ と、複数の菌種の集合であるとする見解¹⁴⁻¹⁷⁾ があり、現在も混乱している。最も新しい Whiley ら^{18,19)} 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²⁰⁾。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²¹⁾ 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^{3,22-24)} 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 β -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, α -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, 1977 103, 104)	<i>S. milleri</i> , minute-colony-forming β -hem. str.	
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>	β -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²⁰⁾。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CO₂を要求する、CO₂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²⁵⁻²⁹⁾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Winckler⁴⁾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³⁰⁻³²⁾。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b³³⁾, c(投稿準備中), g³⁴⁾, i³⁵⁾型抗原は、Willersらが報告している5つの型抗原、I~V³⁶⁻³⁹⁾、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ため、"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²²⁾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、泌尿性器(特に陰)からよく分離される¹⁾。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^{14, 40-42)}という結果は我々も確認しており³²⁾、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⁴³⁾。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^{23, 44, 45)}。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³¹⁾。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^{1, 46-48)}。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⁴⁹⁾。我々は、常在菌の混入を避けるために、患歯にラバーダムを装着し、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³¹⁾。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^{45, 50-52)}、(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⁵⁰⁾、(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⁵³⁾、(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⁵⁴⁾、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^{4,55,56)}。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^{22,46,57)}。

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¹⁾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²⁴⁾。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^{7,58-60)}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⁶¹⁾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 β -溶血性菌によることが一般的である^{40,62)}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²⁴⁾。

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^{63,64)}。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⁴⁶⁾。

(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^{7,24)}。

(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¹⁾。*Bacteroides* や *E. coli* との混合感染例と共に、純培養例も認められる^{65,66)}。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¹⁾。

(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^{67,68)}。新生児にとって危険な *S. agalactiae*⁶⁷⁾ 以外に "S. milleri" は新生児敗血症の血中から分離されている⁶⁸⁾。

(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^{69,70)}が、慢性の場合は混合感染が主^{70,71)}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¹⁾。

(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¹⁾。

〈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⁷²⁾ "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³²⁾。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" の齶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. 齶蝕誘発能

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^{75,76)}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⁷⁷⁾および細井⁷⁸⁾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⁷⁹⁾。

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⁷³⁾。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⁷⁴⁾。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⁸⁰⁻⁸⁵⁾。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⁸²⁾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⁸⁰⁾。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^{1,24,48)}。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^{86,87)}や、ネズミに中耳炎を起こしえたという報告⁸⁸⁾がある。また、S. intermedius は羊水と胎盤に感染しうる⁸⁹⁾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⁹⁰⁾や粒状ハイドロオキシアパタイト⁹¹⁾、抜去歯牙⁷⁷⁾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^{90,91)}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^{92,93)} 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³¹⁾。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^{72,94)}。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⁹⁵⁾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^{3,17,41)}、gelatinase⁹⁶⁾、collagenase⁹⁶⁾、DNase や RNase^{14,97,98)} 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⁹⁹⁾。Whiley と Beighton¹⁸⁾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¹⁰⁰⁾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¹⁰⁰⁾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⁷²⁾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	Actinomyces (92, 93) や Fusobacterium (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¹⁰¹⁾がなければマウスに皮下膿瘍を形成しない^{80,82)}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)。

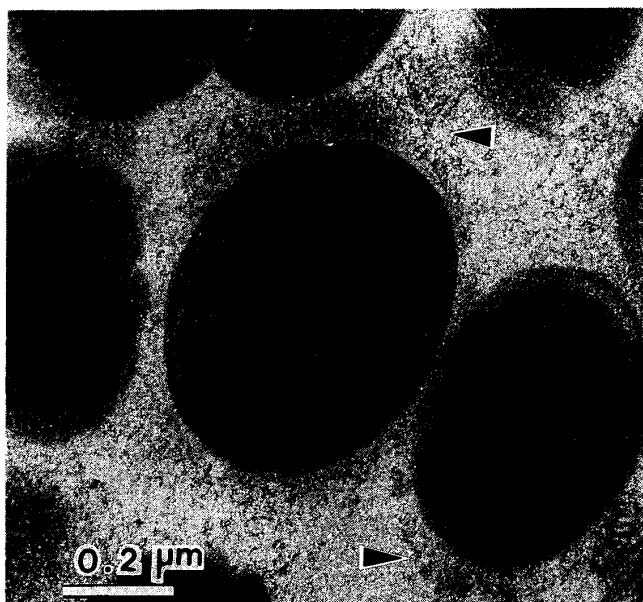


Fig. 1. Ultrastructure of *S. milleri* NCTC 10708 cells obtained by freeze-substitution fixation. Note fuzzy coat (arrow head) on the outer cell surface.

また、食物成分から発癌物質を産生するという報告¹⁰²⁾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^{1,48)}。

IV. おわりに

Guthof²⁾が命名し、Colman と Williams³⁾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²⁴⁾。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、主に歯肉縁下に常在し^{23,31,44)}、齲蝕^{31,49)}や歯周病^{45,50-54)}、顎顔面領域の膿瘍^{1,48)}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¹⁸⁾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、齲蝕、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 Leewenhoek 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.: Bacteriologic 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* の齶蝕原性 (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 CO₂-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 β -hemolytic streptococci. J. Clin. Pathol. 29, 740-745, 1976.
- 105) Hardie, J. M.: Genus *Streptococcus* Rosenbach 1884, 22^{AL}. 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 *Peplostreptococcus intermedius*. J. Dent. Res. 56, 187, 1977.