

平成 28 年 1 月 4 日

< 研究課題 > 脳卒中患者の口腔内細菌叢プロファイルの調査による  
再発予防を見据えた歯科衛生管理を提案する臨床研究

代表研究者 国立循環器病研究センター 医長 猪原 匡史  
共同研究者 国立循環器病研究センター レジデント 殿村 修一  
大阪大学歯学研究科 教授 仲野 和彦

【まとめ】

脳卒中は寝たきりや認知症の主要な要因であり、その予防が健康寿命延伸の根幹をなす。昨今、脳卒中の原因として口腔内細菌叢が注目を集めている。脳卒中患者 100 例の調査研究により、齶蝕の主要な病原細菌である *Streptococcus mutans* の菌体表層のコラーゲン結合タンパク (Cnm タンパク) が、症候性脳出血と脳内微小出血に関連することが明らかとなった。これらの結果をもとに、脳卒中における脳-口連関の重要性を提唱した。

1. 研究の目的

脳卒中の我が国の直接コストは、「脳梗塞」が 1 兆 225 億円、「その他の脳血管疾患」が 6495 億円と年間 1.6 兆を超える。さらに、脳卒中は寝たきりの筆頭疾患であることから、その医療経済に及ぼす影響は甚大であり、先制医療の確立が強く望まれている。発症 4.5 時間以内の血栓溶解療法の恩恵に浴する患者は脳卒中患者全体の数%であり、また 2 次予防として使用されるアスピリンなどの抗血小板薬の予防効果は脳梗塞の 2 割程度であり出血性合併症の問題もあることから、その新規予防法の開発が切望されている。本申請課題は、これまで希薄であった歯科と医科のコラボレーション研究を行い、脳卒中の新たな発症メカニズムを明らかにし、Precision Medicine としての新たな脳卒中医療の確立へとつなげる臨床研究である。

2. 研究方法と経過

使用する検体は、発症後 1 週間以内の急性期脳卒中患者 100 例から採取した唾液・デンタルプラークである。Cnm の有無は PCR 法により評価し、Cnm 陽性齶蝕原性細菌の同定を行う。Cnm の有無と、頭部 CT/MRI による脳卒中の病型・重症度や BOMBS スコアによる脳微小出血数などの臨床情報との相関を調査す

る。

3. 研究の成果

齶蝕原性菌と脳出血の関連: 申請者らが行った 100 例の脳卒中患者に対する研究では、齶蝕原性細菌の陽性率はおよそ半数であり、そのうちの約 2 割がコラーゲン結合タンパク (Cnm タンパク) 陽性であることが判明している。Cnm 陽性の脳卒中患者と陰性の脳卒中患者を比較すると、Cnm 陽性例では脳卒中病型として、梗塞より出血が有意に多く (オッズ比 3.8 倍; 95%信頼区間 1.06-13.8), Cnm と出血性機転との関係が示唆された。その背景を探るために頭部 MRI 上の総微小出血数を計数したところ、Cnm 陽性の脳卒中患者では Cnm 陰性患者より有意に微小出血が多いことが明らかとなった (右図; 平均 0.5 個 vs. 8 個;  $p=0.002$ )。頭部 MRI 上、微小出血を有する患者では、Cnm タンパクが脳出血の予測因子の一つとなり得るといえる。昨今 MRI で検出が容易になった微小出血と齶蝕原性細菌との関連は、新たなコンセプト「脳-口連関」確立の糸口となり得る。

57 歳女性の脳出血の症例提示を行う。この患者は左被殻出血で入院し、その際に口腔内より Cnm 陽性齶蝕原性細菌が検出された (コラーゲン結合活性 76%, Cnm 陽性率 20%)。頭部 MRI では両側基底核に微小出血が観察された。高血圧が原因と考えられたため、降圧薬を処方し、以後良好な血圧コントロールが得られた。しかし、約 1 年後に右被殻出血で再入院された。再び口腔内より Cnm 陽性齶蝕原性細菌が検出された。再入院時には、コラーゲン結合活性は 111%, Cnm 陽性率は 100%にともに上昇していた。脳出血再発を契機に、ご本人に口腔ケアの指導を行い、退院後の口腔ケア継続を図ったところ、1 年以上脳出血の再発は見られない。高血圧というリスク管理が継続出来ていたにもかかわらず脳出血が再発したケース

であり、Cnm 陽性齶蝕原性細菌の関与が疑われる。同様のケースがないか、現在他の患者のモニタリングを継続中である。

#### 4. 今後の課題

齶蝕原性菌のような培養可能な菌以外にも、細菌の 99%は単独では培養できない菌種と推察されており、今後の研究では、次世代シーケンサーを用いてメタゲノム解析を行い、その細菌叢をスクリーニングにより一網打尽にする。口腔内細菌叢のプロファイルにより微小出血数が異なるのか、そのプロファイルが脳梗塞・脳出血といった病型を規定するのか、を調査する。

上述した 100 例の脳卒中患者からなるコホートに引き続き、次の 100 例のコホートを作成した。前コホートと同様に、頭部 MRI 評価に加えて、全例で詳細な歯科的評価と認知機能評価を行っている。Cnm タンパクが如何に認知機能に影響を与えるのか、血管性認知症の要因となり得るのかの評価が可能となる見込みである。

今後、日常の口腔清掃や歯科治療によって齶蝕原性細菌を含む口の中の細菌の量を減少させることや、医療の現場で病原性の高い細菌を

選択的になくすような方法を確立することで、脳卒中を中心とする循環器疾患を予防できないか広く検討していく。

#### 5. 研究成果の公表方法

1) Tonomura S, Ihara M, Kawano T, Tanaka T, Okuno Y, Saito S, Friedland RP, Kuriyama N, Nomura R, Watanabe Y, Nakano K, Toyoda K, Nagatsuka K. Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with *cnm*-positive *Streptococcus mutans*; a hospital cohort study. **Sci Rep**, in press

において発表を行い、謝辞の欄に、本財団の支援によって行われたことを記載した。

また、本データに関連する以下の総説を発表し、脳卒中における脳-口連関 (brain-oral axis) という概念を提唱した。

本総説は 2016 年 2 月号の表紙に取り上げられた。

2) Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. **Stroke**, in press

(いずれの論文も責任著者：猪原匡史)

以上