



Is oral Streptococcus mutans with collagen-binding protein a risk factor for intracranial aneurysm rupture or formation?

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-01-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中戸川, 裕一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000308

博士 (医学) 中戸川 裕一

論文題目

Is oral *Streptococcus mutans* with collagen-binding protein a risk factor for intracranial aneurysm rupture or formation?

(コラーゲン結合タンパク質を有する口腔内の *Streptococcus mutans* は頭蓋内脳動脈瘤の破裂もしくは形成の危険因子となるか?)

論文の内容の要旨

[はじめに]

Streptococcus mutans (SM) は、健康な人の 70%以上に常在し、活動性齲歯の患者の 90%に存在している齲歯原生細菌である。この SM の中でも、コラーゲン結合タンパク質 (Cnm) を持つ SM 株は特に注目されており、血小板凝集を抑制し、マトリックスメタプロテアーゼ 9 (MMP-9) を活性化させ、出血性血管障害を引き起こすことが知られている。以前、我々の行った Cnm 陽性 SM (CP-SM) が頭蓋内脳動脈瘤 (IA) の破裂に関連しているかを検討した研究では、CP-SM は破裂脳動脈瘤 (RIA) 症例が健常人よりも陽性率が高く、未破裂脳動脈瘤 (UIA) 症例は健常人との間に差を認めなかった。また、小さな UIA の破裂率は低いが、RIA のデータでは小さな IA の破裂率が高いという報告がある。IA における破裂の危険因子は、女性、喫煙歴、飲酒歴、高血圧であるものの IA の形成、破裂について他の要因は不明である。今回、CP-SM が UIA よりも RIA に関連しているのではないかという仮説をたて、その陽性率について詳細に検討を行った。

[患者ならびに方法]

2013 年 5 月から 2018 年 6 月までに、唾液サンプルを多施設から集めた。年齢、性別、喫煙歴、飲酒習慣、IA の家族歴、IA の大きさ、歯牙の本数、生活習慣病の有無のデータを収集した。本研究は、聖隷浜松病院倫理委員会の承認を受け実施した (承認番号 #1344)。本研究では、992 検体が集まったが、歯牙がなし、2 ヶ月以内に抗生物質を使用、頭蓋外動脈瘤、解離性 IA の 91 検体を除外し、901 検体を対象とした。内訳は、RIA431 検体、UIA470 検体であった。

[結果]

CP-SM の陽性率は RIA 群で 17.2%、UIA 群で 19.4%と両者間で有意差は認められなかった。サブ解析では、大きな IA と比べ、小さな IA のほうが CP-SM の陽性率が有意に高かった ($p = 0.039$)。多変量解析では、10 mm 以上の大きな RIA もしくは UIA よりも、5 mm 未満の RIA もしくは UIA のほうが CP-SM 陽性率が有意に高かった ($p = 0.030$)。長径 10 mm 以上の UIA の群は、CP-SM はわずか 4.7%の陽性率であり、それ以外の IA と比べ CP-SM の陽性率は有意に低かった ($p = 0.036$)。

[考察]

主解析において、IA 破裂と CP-SM の存在に関連を認めなかった。この SM の特異性と我々のこれまでの研究から、SM が IA 破裂に直接関与していると仮説を立てたが、この仮説は否定された。我々の先行研究の症例数が十分でなかった可能性が高い。サブ解析では、大きな UIA の CP-SM の陽性率は有意に低かった。この結果は、CP-SM 陽性の場合、UIA が大きくなる前に破裂する可能性があることと一致している。

UCAS Japan では、UIA の年間破裂率は 0.95%であり、小さな IA の破裂率は低く、大きな IA の破裂率は高いと報告されている。一方で、RIA は、5 mm 未満の小さな IA の破裂が、RIA 全体の 35-50%と報告されている。ここで、RIA と UIA で異なる自然歴が存在する可能性を示唆している。

口腔内常在菌は、外科的な抜歯だけでなく、歯磨きなどの日常的な口腔ケアにおいても容易に菌血症を引き起こす可能性がある。SM は最も一般的な齲歯原生菌であるが、血清学的に c、e、f、k の血清型に分類され、口腔内では、血清型 c と e が全血清型の 90%以上を占める。血清型 f と k は CP-SM を有するが、これらは口腔内 SM 株全体の 5%未満である。健常人では、12.5%に CP-SM 株を有しており、エナメル質や歯垢との結合能は低いが、コラーゲンを含む変性象牙質との結合能は高い。さらに、CP-SM は特異的なグルコース側鎖を持つため貪食されにくく、末梢循環中に長期間生存することができる。従って、循環系に入った SM は、損傷を受けた内皮を持つ動脈壁のコラーゲン層に容易に結合することができる。さらに、CP-SM は血小板凝集を抑制し、MMP-9 を活性化して出血を引き起こすことが知られている。また、高い壁せん断応力は血管内皮細胞の NF- κ B を活性化し、血管壁の頂点に IA を形成し、さらに MMP-9 の発現が増加していると報告されている。逆に、NF- κ B の阻害は、IA における MMP-9 などの NF- κ B 依存性の炎症関連遺伝子群の発現を低下させることが示され、MMP-9 阻害剤の投与はラットの IA 形成を抑制することが報告されている。MMP-9 は NF- κ B 経路に関与し、IA 形成に関与することが示されており、CP-SM は IA が大きくなる前に破裂しやすい IA の形成に関与している可能性がある。

[結論]

今回の研究では、CP-SM が UIA の破裂に直接関与しているという仮説は否定されたが、サブ解析により CP-SM が脆弱な IA の形成に関与している可能性が示唆された。今後は、IA の有無を直接比較するさらなる研究を通じて、CP-SM が IA の形成や破裂に与える影響について、検討する必要がある。