

# 口腔内細菌に注目した認知症、脳小血管病の革新的治療戦略

広島大学病院 脳神経内科

講師 柘津 智久

(共同研究者)

広島大学病院 脳神経内科 講師 青木 志郎

広島大学大学院 歯髄生物学 教授 柴 秀樹

広島大学大学院 細菌学 教授 小松澤 均

## はじめに

アルツハイマー型認知症の画期的治療薬として抗アミロイドβ抗体製剤が上市され認知症治療は新時代を迎えている。一方で抗アミロイドβ抗体製剤使用にともなうアミロイド関連画像異常 (ARIA) は、脳微小出血を有する患者に発生しやすいことがわかっており慎重な投与が必要である。脳微小出血は脳白質病変や血管周囲腔拡大とともに「脳小血管病」と包括され認知症や脳卒中のリスク因子である。したがって、認知症治療においては、脳小血管病の制御が鍵を握ると言っても過言ではない。近年では、歯周病や歯牙欠損の状態が認知症と関連することも知られているが、脳小血管病、口腔内環境、認知症がどのように関連しているか、さらに特定の口腔内細菌がその連関に関わっているかなどは不明な点が多い。

脳微小出血の発生にコラーゲン結合タンパク質Cnmを有する *Streptococcus mutans* (Sm) の存在が強く関連していることが近年明らかになりつつあるが、Cnm陽性Smを含めた口腔内細菌叢がアルツハイマー型認知症のARIAに関連するかは不明である。本研究では 1.抗アミロイドβ抗体製剤投与例の口腔内細菌とARIA発生、高次脳機能に関するコホート研究の構築、2.慢性期脳卒中患者の新規脳微小出血に関連する口腔内細菌の性状解析、3.急性期脳卒中患者の口腔内環境と脳卒中転帰の関連、についての三つの研究を行い、口腔内細菌や口腔内環境が脳小血管病に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

## 結 果

### 1. 抗アミロイドβ抗体製剤投与例の口腔内細菌とARIA発生、高次脳機能に関するコホート研究の構築

アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度の認知症患者で抗アミロイドβ抗体薬投与予定あるいは投与中 (投与開始12か月以内) である患者を対象にした。歯プラークからSmを採取、MS寒天培地で播種し培養後に、Cnmの有無をPCRで確認、また、舌苔からもサンプルを採取し代表的な口腔内細菌の存在量をReal time PCRで確認、細菌叢のプロ

ファイリングを行い(16S rRNAメタゲノム解析)、ARIAや高次脳機能との関連を検討する研究計画を立案し、2024年7月から研究を開始、症例登録を開始した(広島大学疫学研究E2024-0052)。

現在5つの病院が参加し約1年経過、50例が登録されている。当初の予定よりも若干登録症例が少なく、参加協力施設を2025年9月に2つ追加した。2028年までに300例の登録を目標とし、コホートを構築し口腔内細菌とARIA、高次脳機能との関連を明らかにする。

## 2. 慢性期脳卒中患者の新規脳微小出血に関連する口腔内細菌の性状解析

慢性期脳卒中患者を対象に歯プラークからサンプルを採取し、Cnm陽性Sm、Cnm陰性Sm、Sm非保有に分類し脳微小出血との関連を検討した。慢性期脳卒中患者127例(脳梗塞113例、脳出血14例)中、Cnm陽性Sm保有者は10例、Cnm陰性Sm保有者は63例であり非保有者54例に比べて脳微小出血を有している割合は有意に高かった(60%, 39.7%, and 20.4%,  $P=0.015$ )。多変量解析ではCnm陽性Smの有無は脳微小出血に関連しなかったが(OR 3.21, 95%CI 0.85-12.2,  $P=0.086$ )、Smの存在(Cnm陽性 or Cnm陰性)は脳微小出血に独立して関連した(OR 3.19, 95%CI 1.39-7.34,  $P=0.006$ ) (第50回日本脳卒中学会学術集会, 2025年3月)。

登録時から2年後に頭部MRIを行い、歯プラークからのサンプルを再度採取しSm保有率に変化がでるか、脳微小出血の新規発症との関連がないかを解析中である。また、舌苔からサンプルを採取し歯周病菌量、細菌叢プロファイリングを評価するとともに血液での歯周病抗体価の評価も追加し脳微小出血の新規出血に関連する因子を今後明らかにしていく予定である。

## 3. 急性期脳卒中患者の口腔内環境と脳卒中転帰について

A. 急性期脳梗塞患者347例を対象に、舌苔からサンプルを採取し6種類(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*)の菌量をRT-PCRで測定し、菌量を4分位に分け上位1/4を陽性とした。*Fusobacterium nucleatum*の陽性は脳小血管病の重症度(total CSVD score)と独立して関連した(OR 1.76, 95%CI 1.04-2.96,  $P=0.035$ )<sup>(1)</sup>。

B. 急性期脳梗塞患者247例を対象に、入院時の口腔内の衛生状態をmodified oral assessment grade (mOAG)を用いて評価した。mOAGは8つのカテゴリー(唇、舌、舌苔、唾液、粘膜、歯肉、虚空衛生、うがい)を0~3点で評価する独自に開発したスコアであり、点数が高いほど口腔内環境が不良であることを示す。mOAGの増加は3ヵ月と転帰不良に関連し(OR 1.31, 95%CI 1.17-1.48,  $P<0.001$ )、院内肺炎にも独立して関連した(OR 1.21, 95%CI 1.07-1.38,  $P=0.003$ )<sup>(2)</sup>。

C. 急性期脳梗塞患者で入院時に血清亜鉛濃度を測定し得た225例を対象に、低亜鉛血症(60  $\mu$ g/dL未満)と脳梗塞3カ月後転帰との関連を検討した。低亜鉛血症は62例(27.6%)に認め、低BMIや慢性腎障害、慢性心不全の罹患と関連した。低亜鉛血症は患者背景因子で調整後も独立して3カ月後転帰不良と関連した(OR 2.61, 95%CI 1.17-5.85, P=0.019)。次に、口腔内環境(mOAG)も調査しえた145例を対象に亜鉛とmOAGとの関連性を検討した。亜鉛血中濃度の低下はmOAGと正に相関し( $\rho$ -0.288, P<0.001)、患者背景因子で調整した重回帰分析でも亜鉛血中濃度の低下はmOAGと関連した( $\beta$ -0.168, P=0.028)。亜鉛欠乏症とmOAGを因子に入れ、3カ月後転帰に関連する項目を多変量解析するとmOAGは関連したが(OR 1.17, 95% CI 1.05-1.31, P=0.003)亜鉛欠乏症は関連しなかった(投稿中)。

## 考 察

口腔内細菌はう蝕原性細菌(Sm)と歯周病原性細菌に大別される。コラーゲン結合タンパク質Cnm陽性Smを有する脳卒中患者は脳微小出血の合併が多いことが明らかになりつつある<sup>(3, 4)</sup>。一方で、歯周病原性細菌と脳微小出血との関連は不明な点が多い。我々は以前に急性期脳卒中患者534例を対象に血清歯周病抗体価(10菌種)を測定し脳小血管病との関連を調査し、その結果、Campylobacter rectus菌の抗体価陽性率は脳微小出血と関連することを明らかにした<sup>(5)</sup>。Campylobacter rectus菌は硬膜下膿瘍や脳膿瘍などの原因菌となる症例報告がある程度であり臨床的意義は未だ明らかでないが、腎臓の小血管病のひとつと考えられているIgA腎症の患者においてCnm陽性SmとCampylobacter rectus菌の混合感染が将来的な腎機能障害と関連することが報告された<sup>(6)</sup>。したがってCnm陽性SmとCampylobacter rectus菌の混合感染が脳微小出血を増加させる可能性はある。また、結果3Aの研究が示しているように、Fusobacterium nucleatumの舌苔の菌量の増加が白質病変の重症度と関連した。Fusobacterium nucleatum菌は前述の歯周病抗体価の研究においては脳卒中転帰不良と関連していた<sup>(7)</sup>。

以上のことから我々は多種多様な口腔内細菌の中でう蝕原性細菌のCnm陽性Sm、歯周病原性細菌のCampylobacter rectusやFusobacterium nucleatumに注目している。急性期脳卒中患者を対象にした得られた知見をアルツハイマー型認知症や慢性期脳卒中患者において縦断的に調査するコホートの構築には時間を要しているが、1.抗アミロイド $\beta$ 抗体製剤投与例の口腔内細菌とARIA発生、高次脳機能に関するコホート研究の構築、2.慢性期脳卒中患者の新規脳微小出血に関連する口腔内細菌の性状解析の研究を完遂し口腔内細菌をターゲットとしたテーラーメイド医療が脳小血管病の進展抑制に寄与するか、さらなる検討を続けていきたい。

## 要 約

脳微小出血は脳小血管病のひとつであり、認知症や脳卒中と密接に関連する。急性期脳卒中コホート研究では、Cnm陽性Streptococcus mutans、Campylobacter rectus、Fusobacterium nucleatumといった特定の口腔内細菌が脳小血管病に関与する可能性が示された。さらに、アルツハイマー型認知症や慢性期脳卒中患者を対象とした縦断的研究の基盤を構築し、これらの細菌が新規脳微小出血やARIA発生に関連するかを検討している。口腔細菌を標的とした新規介入は、認知症・脳卒中の予防と治療に新たな展望を開く可能性がある。

## 文 献

1. Aoki S, Nishi H, Shiga Y, **Nezu T**, Eto F, Imamura E, et al. Fusobacterium nucleatum in the oral cavity is associated with cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2025; 34:108183.
2. Eto F, **Nezu T**, Nishi H, Aoki S, Tasaka S, Horikoshi S, et al. Oral condition at admission predicts functional outcomes and hospital-acquired pneumonia development among acute ischemic stroke patients. Clin Oral Investig 2024; 28:434.
3. Tonomura S, Ihara M, Kawano T, Tanaka T, Okuno Y, Saito S, et al. Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with cnm-positive Streptococcus mutans; a hospital cohort study. Sci Rep 2016; 6:20074.
4. Hosoki S, Saito S, Tonomura S, Ishiyama H, Yoshimoto T, Ikeda S, et al. Oral Carriage of Streptococcus mutans Harboring the cnm Gene Relates to an Increased Incidence of Cerebral Microbleeds. Stroke 2020; 51:3632-3639.
5. Shiga Y, Hosomi N, **Nezu T**, Nishi H, Aoki S, Nakamori M, et al. Association between periodontal disease due to Campylobacter rectus and cerebral microbleeds in acute stroke patients. PLoS One 2020; 15:e0239773.
6. Misaki T, Naka S, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, et al. Simultaneous Presence of Campylobacter rectus and Cnm-Positive Streptococcus mutans in the Oral Cavity Is Associated with Renal Dysfunction in IgA Nephropathy Patients: 5-Year Follow-Up Analysis. Nephron 2023; 147:134-143.
7. Nishi H, Hosomi N, Ohta K, Aoki S, Nakamori M, **Nezu T**, et al. Serum immunoglobulin G antibody titer to Fusobacterium nucleatum is associated with unfavorable outcome after stroke. Clin Exp Immunol 2020; 200:302-309.