

論 文 内 容 要 旨

題目 Disequilibrium of Plasma Protease/Anti-Protease Due to Severe Periodontal Disease Contributes to Human Subarachnoid Hemorrhage

(重症歯周病に起因する血中蛋白分解酵素とその阻害因子の不均衡はヒトの脳動脈瘤破裂に関与する)

著者 Shotaro Yoshioka, MD, Takeshi Miyamoto, MD, PhD, Junichiro Satomi, MD, PhD, Yoshiteru Tada, MD, PhD, Kenji Yagi, MD, PhD, Kenji Shimada, MD, PhD, Koji Naruishi, DS, PhD, Eiji Shikata, MD, Izumi Yamaguchi, MD, Tadashi Yamaguchi, MD, Masaaki Korai, MD, PhD, Yoshihiro Okayama, ME, Masafumi Harada, MD, PhD, Keiko T. Kitazato, BS, Yasuhisa Kanematsu, MD, PhD, Shinji Nagahiro, MD, PhD, Yasushi Takagi, MD, PhD
令和2年6月1日 Neurosurgery Open に受理された (in press)

内容要旨

背景：脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血は、一旦発症すると予後不良で、現在の医療水準でも社会復帰率が50%に満たない重篤疾病の一つである。破裂予防にクリッピングやコイル塞栓術による外科的治療が行われる場合もあるが、経過観察になる症例もあり、新たに脳動脈瘤破裂予防の選択肢として、有効な薬物治療法の確立が切望されている。そのため、脳動脈瘤の発生や破裂に関わるメカニズムの解明が不可欠である。

歯周病は糖尿病、脳梗塞、動脈硬化などとの関連が報告されており、歯周病菌による炎症正反応が、病態生理に関わっている可能性が示唆されている。また歯周病菌そのものがくも膜下出血、胸部大動脈瘤、頸動脈プラーク、もしくは脳動脈瘤壁から検出されたとする報告もあり、歯周病および歯周病菌がこれらの疾患において重要な役割を担っている可能性が高い。しかし、そのメカニズムについては明らかにされていない。

これまでにラット脳動脈瘤破裂モデルを確立しており、本モデルにおける全身性の炎症と脳血管の脆弱性との関連を示唆する研究結果を報告している。そこで、ヒトにおいても全身性の炎症を引き起こす可能性のある歯周病が脳動脈瘤破裂に関与しているのではないかと考えた。

様式(8)

本研究では、歯周病とくも膜下出血との関連性を評価し、くも膜下出血に関与する歯周病菌を同定し、破裂に至るメカニズムを明らかにするために行った。症例は脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血例 11 名、無症状の未破裂脳動脈瘤例 14 名、および脳動脈瘤や歯周病のない健常者 8 名をコントロール群として前向きに登録した。歯周病の重症度は歯周の状態を表す指標として現在、国内外で最も広く用いられている Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) スコアを用いて評価した。全例で代表的な歯周病菌における血漿 IgG 濃度および歯周プラーク内の DNA レベルを解析し、血漿中の matrix metallo proteinase (MMP)-9、その阻害酵素 (TIMP2) および procollagen I 濃度を測定した。歯周プラークの採取および CPITN スコアの評価に必要な歯周ポケットの深さの測定、プロービング時の出血の確認、残歯数および動揺歯数の確認は経験のある歯科医により行われた。

結果：

1. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者における CPITN スコアはコントロール群に比べ有意に高く、重症歯周病がくも膜下出血に関与していることが示唆された。
2. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者に特異的に関連する歯周病菌は同定されなかったが、重症の歯周病では歯周プラーク内の歯周病菌 DNA 検出率が高かった。
3. 多変量解析を行うと、脳動脈瘤破裂とプロービング時の出血率の高さが有意に相関を示した。
4. プロービング時の出血率は血漿 MMP-9 濃度および MMP-9/TIMP2 比と正の相関を示した。
5. プロービング時の出血率は血漿 procollagen I 濃度と負の相関を示した。

以上の結果から、歯周病の重症化により、歯周局所の炎症が全身性に波及し、血管壁の細胞外マトリックスの分解に関与する MMP-9 を上昇させ、また血管結合組織を形成する細胞外基質である procollagen I を減少させることで脳動脈瘤壁の脆弱性をもたらし、その結果としてくも膜下出血を引き起こしている可能性があることが示唆された。

結論：重症歯周病患者におけるプロービング時の出血率と関連する血漿中のタンパク分解酵素とその阻害因子との不均衡は、ヒトの脳動脈瘤破裂の引き金となっている可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1461 号	氏 名	吉岡 正太郎
審査委員	主査 佐田 政隆 教授 副査 勢井 宏義 教授 副査 和泉 唯信 教授		

題目 Disequilibrium of Plasma Protease/Anti-Protease Due to Severe Periodontal Disease Contributes to Human Subarachnoid Hemorrhage
 (重症歯周病に起因する血中蛋白分解酵素とその阻害因子の不均衡はヒトの脳動脈瘤破裂に関与する)

著者 Shotaro Yoshioka, Takeshi Miyamoto, Junichiro Satomi, Yoshiteru Tada, Kenji Yagi, Kenji Shimada, Koji Naruishi, Eiji Shikata, Izumi Yamaguchi, Tadashi Yamaguchi, Masaaki Korai, Yoshihiro Okayama, Masafumi Harada, Keiko T. Kitazato, Yasuhisa Kanematsu, Shinji Nagahiro, Yasushi Takagi
 令和2年6月17日発行 Neurosurgery Open 第1巻第3号
 1ページから9ページに発表済
 (主任教授 高木康志)

要旨 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、一旦発症すると死亡率50%、社会復帰率30%と予後不良の疾患である。近年、破裂脳動脈瘤壁における歯周病菌の存在が報告されたが、脳動脈瘤破裂と歯周病や歯周病菌との関係の詳細は不明である。
 そこで、申請者らは、未破裂および破裂脳動脈瘤と歯周病との関連性を調べた。

得られた結果は以下の如くである。

1. 歯周病の指標として、国内外で汎用されている Community Periodontal Index of Treatment Needs スコアをもとに評価すると、脳動脈瘤破裂例では、未破裂脳動脈瘤例や同世代の健常者に比べて、重症歯周病の割合が有意に高かった。
2. 重症歯周病を有する症例では、歯周プラーク内における細菌 *Porphyromonas gingivalis* と *Treponema denticola* の DNA 検出率が高いことに加え、高血圧の合併や喫煙率が高かった。
3. 血中において、脳動脈瘤破裂特異的な歯周病菌は同定されず、細菌 DNA 量は健常者と有意差を認めなかった。
4. 脳動脈瘤破裂頻度は歯肉溝や歯周ポケットの深さを測定する歯周プロービングによる出血率と有意な相関を示した。
5. 歯周出血率は血漿 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 濃度および MMP-9/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-2 比と正の相関を示し、血漿 procollagen I 濃度と負の相関を示し、重症歯周炎症による破裂脳動脈瘤壁への影響が示唆された。

本研究は、ヒト脳動脈瘤破裂と重症歯周病に起因した炎症反応との関連性を示し、破裂予防に歯周疾患の治療の重要性を示唆しており、医学の進展に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。