歯周疾患と総白血球数およびその分画に関する疫学的研究

小川由紀子^{*1}, 今木雅英^{*1}, 吉田幸恵^{*1}, 棚田成紀^{*2}

^{*1} 大阪府立看護大学医療技術短期大学部 ^{*2} 近畿大学薬学部公衆衛生学研究室

Epidemiological Study on Association of Periodontal Disease and Total and Differential Leukocyte Counts

Yukiko OGAWA^{*1}, Masahide IMAKI^{*1}, Yukie YOSHIDA^{*1} and Seiki TANADA^{*2}

^{*1} Osaka Prefectural College of Health Science, Habikino

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Higashiosaka

Abstract Periodontal disease is defined as inflammation that is caused by bacteria in dental plaque. This disease is liable to be a factor contributing to the high leukocyte count over an extended period. Furthermore, a number of prospective epidemiologic studies have shown that the leukocyte count is a good predictor of ischemic heart disease (IHD). However there have been few epidemiological studies of the relationship between periodontal disease and the leukocyte count.

The purpose of this study was to investigate the relationship between the total and differential leukocyte counts and oral conditions of Japanese factory workers who were classified according to their smoking habits. The 1,167 subjects were male factory workers employed with a chemical factory in Osaka, Japan. The oral conditions recorded were periodontal status (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN). The relationship between the total and differential leukocyte counts and the CPITN score of subjects who were classified according to their smoking habits was investigated in 1996 and 1997.

In both the current smokers and nonsmokers, the subjects with severe periodontal disease, in contrast to the normal subjects, exhibited total leukocyte, neutrophil and monocyte counts that were significantly high for 1 year during follow-up studies. The periodontal disease is shown that causes the total leukocyte and neutrophil counts related to the development of IHD to remain at a high level.

Key Words: Periodontal disease (歯周疾患), Ischemic heart disease (虚血性心疾患), Total leukocyte count (総白血球数), Differential leukocyte count (白血球分画), Neutrophil count (好中球数)

緒言

歯周疾患は歯垢中の歯周病原性細菌が原因となった感染症であるが、歯肉炎の発症から始まり歯の喪失に至るまで、長期間、炎症が継続する慢性疾患である¹⁾。そのため、長期にわたって白血球数が高いレベルで維持される要因をもった疾患であるといえる。しかし、歯周疾患と白血球数の関連性を疫学的に検討した研究は数少ない。Kwiederら²⁾やYoshidaら³⁾の研究では、歯周疾患の重度な者は軽微な者または健康な者に比較して、基準値範囲内ではあるが総白血球数が高レベルであることが報告されている。

一方、近年、総白血球数が基準値範囲内ではあるが高レベルに維持されることにより、虚血性心疾患(Ischemic Heart Disease:IHD)の危険因子であるという報告がなされている。Bovillら⁴⁾, Folsomら⁵⁾, Weijenberglら⁶⁾, Gillumら⁷⁾, Yarnellら⁸⁾のコホート研究では総白血球数が異常値でなく基準値範囲内であっても、低値を示す者に比べて高値を示す者にIHD発症の確率が高くなることを報告している。

このことから、長期にわたる歯周疾患罹患がIHD発症の危険因子である可能性が示唆され、歯周疾患と白血球数のより詳細な関連性の検討が重要であると考えられる。

前述の歯周疾患と白血球数の関連についての報告では総白血球数のみを検討したものであり、好中球数等の白血球の分画との関連性は検討していない。そのため、本研究では総白血球数のみならず好中球数、単球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数と

受付 1998年3月26日 受理 1998年10月19日
Reprint requests to: Yukiko OGAWA,
Osaka Prefectural College of Health Science, Habikino
Habikino 3-7-30, Osaka 583-8555, Japan

歯周疾患の関連を日本人事業所従業員を対象に検討した。さらに、これらの検討を補強するために歯科健診受診1年後の総白血球数およびその分画についても検討した。

対象者と方法

1. 対象者

対象者は大阪府下の某化学工場に勤務する20～59歳までの男性従業員2,066名である。本研究の解析に用いた者は、1996年の一般定期健康診査と歯科健康診査を受診し、さらに1997年の一般定期健康診査を受診した者で、健診後、両年とも再検査の必要性を認めなかった健康な者である。

最終的な解析の対象者数は20～29歳が366名、30～39歳が248名、40～49歳が380名、50～59歳が173名で合計1,167名であった。

なお、これらの事業所従業員は3交代制の現業業務者を含むが、業務内容は主にコンピュータによる機器の制御であり有害金属に暴露されるなどの有害業務の影響は受けていない者である。

2. 歯科健康診査

歯科健康診査は歯科医師および歯科衛生士が事業所に赴き、社内の一般定期健康診査の一環として実施した。診査は歯科医師1名および歯科衛生士3名が担当した。診査者は事前に予備診査を繰り返し行い、診査者間の診査基準の統一を計った。対象者への現症、既往などの問診および診査の記録は歯科衛生士が行った。診査は簡易治療椅子を使用し、対象者の頭部の安定を確保した上で照明下により行った。診査時間は1人あたり5分間とした。歯周疾患の指標はAinamoら⁹⁾のCommunity periodontal index of treatment needs (CPITN)で示した。CPITNは口腔内を上下前歯、上下左右臼歯の6カ所に分割し、それぞれの区画を代表する歯の周囲をWHOが指定するPeriodontal probe (株山浦製)を用いて、歯肉出血の有無、歯石の有無、歯肉溝の深さについて診査し、その所見を数値化されたコードで表示した⁹⁾。代表歯が欠損している場合は代替歯を選択し、代表歯および代替歯が欠損してしている場合は対象から除外した。

解析は6区画中の最大コードを個人の数値として解析した。

3. 白血球数の測定

肘静脈血を5 ml採血し、そのうち3 mlをK₂EDTAで抗凝固し、白血球数の測定に用いた。総白血球数および白血球分画の測定には、自動血球計数機 (T-660, Coulter) を使用した。盲検副検体に対する変動係数は、総白血球数では2%, 白血球分画では、3～

5%であった。

4. 喫煙習慣調査

歯科健康診査前に対象者に自記式問診票により、「喫煙習慣の有無」(1. 吸う, 2. 現在は吸わない, 3. 吸ったことがない)を調査した。

5. 解析除外者

対象者のうち次の者は解析の対象から除外した。

- (1)白血球数の増加に関係する動脈硬化性疾患および糖尿病、高血圧症などの疾患を有する者。
- (2)血液検査 (GOT, GPT, ALP, LDH, TTT, ZTT, コリンエステラーゼ, 総コレステロール), 耐糖能検査および尿検査 (蛋白, 糖, 潜血)の結果, 異常値を示した者。
- (3)健診当日, 疲労, 感冒など異常を訴える者。
- (4)喫煙習慣調査により過去に喫煙の習慣があった者 (「2. 現在は吸わない」と答えた者)。

6. 統計解析

統計解析ソフトはSPSS 6.1 J Computer programにより実施した。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

表1は、喫煙習慣別の歯周疾患の程度を示した。現在喫煙者群は、非喫煙者群に比較して、CPITN 3および4の歯周疾患の程度が重度な者の割合が大きかった。なお、現在喫煙者群および非喫煙者群とも、CPITN 1および0の者は極めて少なかった。

表2は、喫煙習慣別の対象者の1996年および1997年の総白血球数およびその分画である。両群とも1996年と1997年の白血球数に統計的な有意差は認められなかった。

表3は、現在喫煙者におけるCPITN 2, 3, 4群の1996年と1997年の総白血球数およびその分画を示した。総白血球数、好中球数、単球数は歯周疾患が重度になるに従って、白血球数が統計的に有意に高レベルになる傾向を示した。リンパ球数についても、

Table 1 Oral condition according to status of smoking habit

	Current smokers		Nonsmokers	
		n(%)		n(%)
Oral condition	CPITN 4	84(11.4)	37	(8.6)
	CPITN 3	300(40.8)	132	(30.6)
	CPITN 2	344(46.8)	257	(59.5)
	CPITN 1	3 (0.4)	4	(0.9)
	CPITN 0	4 (0.5)	2	(0.5)
Total		735(100.0)	432	(100.0)

Current smokers were subjects who were smoking cigarettes at the time of the interview.

Nonsmokers were subjects who have never smoked.

n: Number of subjects

ほぼ同様の傾向が示された。

好酸球数はCPITN 4 群が最も低値を示した。なお、好塩基球数は、統計的に有意な差異は認められなかった。

表 4 は、非喫煙者におけるCPITN 2, 3, 4 群の1996年と1997年の総白血球数およびその分画を示した。歯周疾患の程度と総白血球数、好中球数、単球

数、リンパ球数は現在喫煙者のように明確に示されなかった。しかし、最も歯周疾患の程度が重度なCPITN 4 群の総白血球数、好中球数、単球数およびリンパ球数は他の群に比べて高値を示していた。なお、単球数、好酸球数および好塩基球数については、統計的に有意な差異は認められなかった。

Table 2 Total and differential leukocyte counts of 1996 and 1997 according to smoking habit

Variables	Current smokers(n=735)		Nonsmokers(n=432)	
	1996	1997	1996	1997
	Mean±S. D.	Mean±S. D.	Mean±S. D.	Mean±S. D.
Total Leukocytes	7151±1879	7260±1828	5929±1419	6169±1317
Neutrophils	4078±1424	4231±1425	3283±1059	3532±1052
Monocytes	483±181	418±185	402±146	363±191
Lymphocytes	2422±697	2468±703	2094±580	2123±589
Eosinophils	157±160	138±126	137±141	145±147
Basophils	12±27	10±24	13±25	14±27

Current smokers were subjects who were smoking cigarettes at the time of the interview.

Nonsmokers were subjects who have never smoked.

n: Number of subjects

Table 3 Mean value of total and differential leukocyte counts (cell counts/ μ l) of current smokers in 1996 and 1997

		1996		1997	
Variable	n	Mean ± S. D.		Mean ± S. D.	
Total Leukocytes					
CPITN 2	344	6957 ± 1792	]***]	7016 ± 1774	]****]
CPITN 3	300	7210 ± 1898		7368 ± 1742	
CPITN 4	84	7821 ± 2047		7999 ± 2124	
Neutrophils					
CPITN 2	344	3963 ± 1387	]**]	4071 ± 1386	]*****]
CPITN 3	300	4111 ± 1436		4278 ± 1331	
CPITN 4	84	4520 ± 1471		4837 ± 1724	
Monocytes					
CPITN 2	344	464 ± 172	]*]**]	399 ± 132	]**]**]
CPITN 3	300	494 ± 191		438 ± 237	
CPITN 4	84	524 ± 177		436 ± 149	
Lymphocytes					
CPITN 2	344	2358 ± 659	]*****]	2395 ± 680	]**]*]
CPITN 3	300	2431 ± 681		2509 ± 697	
CPITN 4	84	2644 ± 868		2614 ± 788	
Eosinophils					
CPITN 2	344	158 ± 141	]**]**]	141 ± 131	]**]**]*]
CPITN 3	300	163 ± 178		145 ± 127	
CPITN 4	84	126 ± 160		104 ± 95	
Basophils					
CPITN 2	344	14 ± 30		10 ± 23	
CPITN 3	300	11 ± 25		9 ± 24	
CPITN 4	84	8 ± 24		8 ± 25	

*, p<0.05 **; p<0.01 ***; p<0.001

n: Number of subjects

Table 4 Mean value of total and differential leukocyte counts (cell counts/ μ l) of nonsmokers in 1996 and 1997

		1996	1997
Variable	n	Mean ± S. D.	Mean ± S. D.
Total Leukocytes			
CPITN 2	257	5876 ± 1334	6147 ± 1244
CPITN 3	132	5862 ± 1376	6117 ± 1272
CPITN 4	37	6497 ± 1996	6576 ± 1848
Neutrophils			
CPITN 2	257	3243 ± 1050	3482 ± 1039
CPITN 3	132	3243 ± 933	3551 ± 935
CPITN 4	37	3630 ± 1459	3857 ± 1447
Monocytes			
CPITN 2	257	402 ± 146	356 ± 119
CPITN 3	132	391 ± 137	377 ± 297
CPITN 4	37	422 ± 172	370 ± 110
Lymphocytes			
CPITN 2	257	2071 ± 555	2139 ± 572
CPITN 3	132	2091 ± 609	2074 ± 607
CPITN 4	37	2306 ± 640	2190 ± 660
Eosinophils			
CPITN 2	257	146 ± 153	155 ± 163
CPITN 3	132	124 ± 125	128 ± 116
CPITN 4	37	134 ± 117	142 ± 139
Basophils			
CPITN 2	257	14 ± 25	15 ± 27
CPITN 3	132	14 ± 25	12 ± 25
CPITN 4	37	6 ± 17	16 ± 28

*, p<0.05 **; p<0.01 ***; p<0.001

n: Number of subjects

考 察

歯周疾患は歯肉に原発し、歯周組織を破壊しその機能をおかす病的状態を指し、歯周疾患の殆どは歯垢中の *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*等の細菌が原因となって生じた炎症性疾患である¹⁾。従来の研究では、この疾患は口腔内に限局された疾患であり全身への影響は、歯の喪失による咀嚼機能の低下を介在した影響が研究されていたが¹⁰⁾、他の疾患との関わりについての研究は糖尿病を除いて殆どなされていなかった。しかし、近年になって、循環器系疾患発症との関連性について疫学的研究が報告されるようになってきた。Mattilaら¹¹⁾は急性心筋梗塞および冠状アテローム性動脈硬化症と歯科疾患の関連を、Beckら¹²⁾、DeStefanoら¹³⁾、Joshiuraら¹⁴⁾はIHDと歯周疾患の関連について報告している。さらに、Loesche¹⁵⁾は心疾患の危険因子として歯周疾患の可能性を示唆している。

この関連性のメカニズムは、1) 歯周疾患発症によるendotoxinの産生(特に, TxA_2 , $\text{IL-1 } \beta$, PGE_2 , $\text{TNF-}\alpha$)による動脈硬化、血栓の促進、血管障害の結果としてのIHDの発症、2) 長期間の炎症による低レベルの菌血症の結果、総白血球数および血漿フィブリノーゲン量の増加によるIHDの発症、3) *S. sanguis*による低レベルの菌血症の結果、白血球数の増加および血小板凝縮能の増加によるIHDの発症等が報告されている。その中で、白血球数増加による循環器系疾患の発症確率の増加は、白血球自身による毛細血管の栓、多種の刺激による白血球の変形能の低下と凝集の形成、白血球、特に好中球からの活性酸素、蛋白分解酵素、アラキドン酸代謝物のリリースのためであると考えられている^{16, 17)}。

以上のように歯科疾患と全身性疾患の関連性を検討する中で、本研究では、歯周疾患とIHDの関連のメカニズムの1つとして考えられている白血球数に着目し、歯周疾患と白血球数の関連を疫学的に検討した。

白血球数と歯周疾患の関連性について、Kweiderら²⁾は50人の歯周疾患患者と50人の健康対照者の総白血球数を比較検討し、統計的に有意に歯周疾患患者の総白血球数が健康対照者の総白血球数に比較して高い数値を示したことを報告している。また、Yoshidaら³⁾は1,241名の事業所従業員を対象に横断研究を実施し、歯周疾患が重度な者ほど総白血球数が高レベルであることを示した。本研究においても歯周疾患の重度な者ほど総白血球数が高レベルを示した。

また、特別な介入がない限り、歯周疾患は1年間では大きな変化は認められない疾患であるため、1年経過後の白血球数の測定結果が同様の傾向を示したことは、歯周疾患は重度になるに従い、総白血球

レベルを高レベルに維持する要因である可能性を示唆したと考えられる。なお、本研究では、歯科健診後、歯科受診の必要性のある者には受診を推奨したが、それ以外の特別な介入は実施しなかった。

総白血球数とIHDの関連性については、前述の研究のようなコホート研究が最近、多数報告されるようになってきているが、白血球分画まで検討した報告は少ない。その中で、Sweetnamら¹⁸⁾は、45-63歳の4,860人を対象に5年間のコホート研究を行い、好中球数がIHDの発症と関連しており、好中球数が高レベルな群はIHD発症確率が高くなっていることを示した。その他の報告では、Prenticeら¹⁹⁾は好中球数、好酸球数および単球数がIHD発症と関連していることを示した。また、Olivaresら²⁰⁾は、単球数との関連性を示した。

このことから、本研究では白血球数と歯周疾患の関連性を総白血球数のみならず好中球数、単球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数についても検討を行った。さらに、1年後の総白血球数、好中球数、単球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数についても検討を行った。その結果、歯周疾患の重度な者ほど好中球数が高レベルを示し、1年後の白血球数の測定においても同様の傾向を示した。本研究は横断研究であるので断定的に結論づけることはできないが、歯周疾患が前述のコホート研究で示されたIHD発症に関連の深い好中球数の変動に関与していることを示唆するデータを示した。すなわち、重度の歯周疾患は白血球の中でも特に好中球数レベルを高レベルに維持する要因である可能性が示唆された。

以上、歯周疾患とIHDの関連性について、白血球数の増減の要因に関する疫学的研究を実施した本研究の結果、歯周疾患の重度な者ほど、白血球数は高値を示すことが認められ、その中でも特に好中球数と関連していることが示された。また、1年経過後の測定においてもほぼ同様な傾向が示されたことは、口腔内に限局した疾患であるとされていた歯周疾患が白血球数の変動に影響を与える疾患である可能性を示唆したものと考ええる。つまり、本研究の結果は白血球数の変動を介在しているが、歯周疾患の予防が循環器系疾患の予防につながる可能性を示すものであると考える。

文 献

- 1) Socransky SS. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. J Den Res 1970 ; 49(Supp to No.2) : 203-22.
- 2) Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white blood cell count; links with myocardial infarction? Scot Med J 1993 ; 38 : 73-4.

- 3) Yoshida Y, Imaki M, Nishida K, Tanada S. Epidemiological study of periodontal disease and white blood cell count among employees in a company. *J Occup Health* 1997 ; 39 : 92-4.
- 4) Bovill EG, Bild DE, Heiss G, et al. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the cardiovascular health study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1996 ; 143 : 1107-15.
- 5) Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997 ; 96 : 1102-8.
- 6) Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 499-503.
- 7) Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1993 ; 125 : 855-63.
- 8) Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991 ; 83 : 836-44.
- 9) Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization(WHO) Community Periodontal Index of Treatment Need(CPITN). *Int Den J* 1982 ; 32 : 281-91.
- 10) 寺岡加代, 柴田博, 渡辺修一郎, 他. 高齢者の咀嚼能力と身体活動性および生活機能との関連性について. *口腔衛生会誌* 1994 ; 44 : 653-8.
- 11) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 588-92.
- 12) Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996 ; 67 : 1123-37.
- 13) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993 ; 306 : 688-91.
- 14) Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996 ; 75 : 1631-6.
- 15) Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compend Contin Educ Dent* 1994 ; 15 : 976-91.
- 16) Ensrud K, Grimm RH Jr. The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am Heart J* 1992 ; 124 : 207-13.
- 17) Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987 ; 257 : 2318-24.
- 18) Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Baker IA, Elwood PC. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 416-21.
- 19) Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 1982 ; 116 : 496-509.
- 20) Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol* 1993 ; 137 : 49-53.