若年層にみられる重度歯周炎の病理病態解析

II. 末梢血好中球および単球遊走能の検討

島内英俊 恵比須繁之 小川知彦* 岡田 宏

大阪大学歯学部口腔治療学講座

(主任：岡田 宏教授)

*大阪大学歯学部口腔細菌学講座

(主任：小谷尚三教授)

(昭和60年12月20日受付)

Neutrophil and Monocyte Chemotactic Response in Young Adults with Severe Periodontitis

Hidetoshi SHIMAUCHI, Shigeyuki EBISU, Tomohiko OGAWA* and Hiroshi OKADA

Department of Periodontology and Endodontology, Osaka University, Faculty of Dentistry

(Chief : Prof. Hiroshi OKADA)

*Department of Microbiology and Oral Microbiology, Osaka University, Faculty of Dentistry

(Chief : Prof. Shozo KOTANI)

Neutrophil and monocyte chemotactic response were evaluated in eight patients with severe periodontitis, aged in the range from 18 to 26 years. On the basis of clinical and radiographic measurements, four patients were classified generalized type, and four were localized type. The chemotactic response was measured by a membrane filter method using a multiwell chemotaxis assembly, and patient's peripheral neutrophils or monocytes were compared with those of control healthy subjects, using *N*-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine and endotoxin activated human serum as the standard chemoattractants.

Based upon statistical analysis of chemotaxis assays, neutrophil chemotactic response was significantly

elevated in one of four generalized type patients. In four localized type patients, one patient showed elevated neutrophil chemotactic response, and two patients exhibited depressed chemotactic response.

In four generalized type patients, one patient exhibited depressed monocyte chemotactic response, and elevated monocyte chemotactic response was found in one patient. In four localized type patients, two patients showed depressed monocyte chemotaxis, and these patients had neutrophil defect together.

The effect of periodontal treatment on neutrophil and monocyte chemotaxis was studied in two localized type patients. In these patients, depressed neutrophil and monocyte chemotaxis were observed before and after periodontal therapy.

Key words : Juvenile periodontitis, Chemotactic response, Neutrophil, Monocyte

要旨 : 18~26歳の重度歯周炎患者8名(広汎型4例, 限局型4例)の末梢血好中球および単球の遊走能を検索した。

本論文の要旨は, 第27回春季日本歯周病学会総会(1984年5月18日)において発表した。

その結果、好中球遊走能は、歯周組織に異常を認めない健常者に比べて、広汎型4例中1例に有意の亢進、限局型では4例中1例に有意の亢進、2例に有意の低下が認められた。また、単球遊走能は、広汎型4例中1例に有意の亢進、1例に有意の低下が認められたのに対し、限局型では4例中2例に有意の低下が認められた。この単球遊走能の低下を示した限局型患者2名は、好中球の遊走能もやはり低下していた。さらに、好中球と単球の遊走能の低下が治療前に存在した2例について、歯周治療終了後に再度検索を行った結果、やはり依然として好中球と単球の遊走能の両方に遊走能の低下が認められ、これらの患者における遊走能の低下は、患者の生来保有している素質であることが示唆された。

索引用語：若年性歯周炎、遊走能、好中球、単球

緒 言

歯肉の接合上皮や結合組織、さらには歯肉溝あるいは歯周ポケットへの好中球（多形核白血球）の集積は、慢性歯周疾患の特徴的な組織像である¹⁾。血液循環から離れると、好中球や単球-マクロファージ系細胞は局所に遊走し、細菌など異物を取り込み、それらを殺してしまう。こうした好中球の血管より歯肉溝への遊走が、歯周組織におけるプラーク細菌に対する生体防御の一つであることが知られている²⁻⁴⁾。また、ヒトのプラーク中に好中球に対する走化性因子が含まれていることも報告されている^{5,6)}。このように、好中球あるいは単球-マクロファージ系細胞は、歯周組織における生体防御機構の中で重要な役割を果たしていると考えられている。

好中球に機能障害のある患者、例えば Chédiak-Higashi 症候群⁷⁾、高 IgE 血症⁸⁾、周期性好中球減少症⁹⁾、白血球機能不全症候群¹⁰⁾そして糖尿病患者^{11,12)}などでは、激烈な炎症を伴った歯周組織破壊が報告されており、好中球の機能低下が、細菌感染に対する防御機構の低下を引き起こすことにより、急激な歯周組織破壊の一因となっていることが示唆されている。

最近、限局型若年性歯周炎 (Localized Juvenile Periodontitis, 以下 LJP と略す) 患者の多くに好中球の遊走能の低下が認められることが報告され¹³⁻¹⁷⁾、この遊走能の低下と LJP の発症との関連性が注目されている。さらに、広汎型若年性歯周炎 (Generalized Juvenile Periodontitis, 以下 GJP と略す) においても、患者の約半数に好中球の遊走能低下が報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。また、比較的若い成人層に認められる広汎型の重度歯周炎である Rapidly progressive periodontitis 患者でも、好中球あるいは単球遊走能の低下が報告されている¹⁹⁾。しかしながら、我国における若年性歯周炎患者の好中球あるいは単球の遊走能についてはほとんど検索がなされておらず、その実態は明らかではない。

本教室では、我国における若年層の重度歯周炎の病態

を明らかにする目的で、大阪大学歯学部附属病院歯周病診療室を受診した初診時年齢 18~26 歳の重度歯周炎患者 8 名の病態を検討し、その臨床所見、血液所見、免疫病理学的検討結果について前論文²⁰⁾で報告した。本論文では、にれら 8 名を対象として、末梢血の好中球と単球の遊走能を測定した結果について報告する。

材料および方法

1. 被 検 者

本研究の被検者は、大阪大学歯学部附属病院歯周病診療室を受診した患者 8 名で、初診時年齢 18~26 歳 (平均年齢 22.6 歳)、男性 3 名、女性 5 名である。これら 8 名の臨床所見、血液検査の結果および免疫病理学的検索結果に関しては前論文²⁰⁾に記した。本研究の対象である 8 症例は、その臨床所見により、広汎型 4 例 (症例 1~4) および限局型 4 例 (症例 5~8) に分類された²⁰⁾。

各症例の患者の正中皮静脈より歯周治療開始前に各々 10 ml 採血を行い、一方、全身的疾患が無く歯周組織に特に異常を認めない被検者を選択し、健常者として同様に採血した。両者について同時に好中球および単球の分離を行い、それらの遊走能を測定して比較検討した。

2. 患者末梢血好中球および単球の遊走能の検定

1) 好中球および単球の分離

ヘパリンナトリウム注射液 (小玉 K.K., 東京) を容れたプラスチック注射器を用いて、患者および健常者の正中皮静脈より静脈血を採血し (ヘパリン濃度は血液 1 ml 当り 20 単位)、Boyüm の方法²¹⁾に従い、単核細胞浮遊液を調整した。すなわち、ヘパリン液の 1 容にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS, pH 7.0) の 3 容を加えて希釈したものを、Ficoll-Paque 液 (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Sweden) 上に重層した後、室温で 400×g, 35 分間遠心した。単球に富む画分を採取し、PBS で洗浄後、2% ウシ血清アルブミン (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) と 20 mM N-2-ヒドロキシエチルピプラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (Sig-

ma)を含む Gey's 均衡塩類溶液 (Gibco Laboratories, Grand Island, N.Y., USA)²²⁾ (Gey's BSA, pH 7.0) に、この単球に富む画分を細胞濃度 5×10^6 個/ml になるように浮遊させた。

次に、単球に富む画分を採取した後に残った沈査を、赤血球溶解液 (蒸留水 1 l 中に NH_4Cl 8.29 g, KHCO_3 1 g, disodium EDTA 0.372 g を含む, pH 7.4) で処理し、PBS で 3 回洗浄し、好中球に富む画分を得た。この画分の細胞濃度を 2.5×10^6 個/ml になるように、Gey's BSA (pH 7.2) に浮遊、調整した。なお、この各浮遊液中の細胞の占める割合は、単球では約 15~20%、好中球では 80% 以上であり、またトリパンブルー排除テストにより、両細胞共に全細胞の 95% が生細胞であることを確認した。

2) 標準走化性因子

本研究で用いた標準走化性因子は、*N*-フォルミル-*L*-メチオニル-*L*-ロイシル-*L*-フェニルアラニン (FMLP)²³⁾ (Sigma) と LPS 活性化ヒト血清²⁴⁾である。FMLP は 10^{-2} M の濃度にエタノールに溶解したものを -20°C で保存した。また LPS 活性化ヒト血清は、新鮮ヒト血清 1 ml に、生理食塩水に 0.2 mg/ml の割合に溶解した *Escherichia coli* (Serotype 055 : B5) (Sigma) 由来の LPS 0.1 ml を加えて、 37°C で 60 分間反応させた後、 $20,000 \times g$, 4°C , 15 分間遠心することにより上清として得た。この LPS 活性化ヒト血清は 56°C , 30 分間加熱して非働化した後、 -20°C に保存した。いずれの走化性因子も使用直前に解凍し、Gey's BSA 7 容とゼラチン加ヴェロナル緩衝液 5 容とを混合した培養液 (Gey's BSA-GVB⁺⁺, 単球の場合は pH 7.0, 好中球の場合は pH 7.2) により所定濃度に希釈して用いた。すなわち、遊走能の検定における陽性対照として、単球では 10^{-8} M 濃度の FMLP, 10 倍希釈の LPS 活性化ヒト血清を用い、好中球では 10^{-6} M 濃度の FMLP, 2 倍希釈の LPS 活性化ヒト血清を用いた。

3) 遊走能の検定

48 穴走化チェンバー (Neuro Probe, Cabin John, Md, USA) を用いて実施した^{25, 26)}。すなわち、Gey's BSA-GVB⁺⁺ に溶解した標準走化性因子あるいは対照培養液をチェンバーの bottom plate の凹み (下室) に満たし、次いで厚さ約 10 μm のポリカーボネートメンブレンフィルター (Neuro Probe) およびシリコン製ガasket を装着した。なお、メンブレンフィルターは、単球遊走能の検索を行う場合には孔径 5 μm のものを、好中球には孔径 3 μm のものを用いた。次いで、top plate を取

り付け、各凹み (上室) に患者あるいは健常者の細胞浮遊液 50 μl ずつを加えた。そして、5% CO_2 -95% 空気の気相下で、単球の場合には 90 分間、好中球の場合には 60 分間、 37°C で各々培養した。培養終了後、メンブレンフィルターを取りはずし、Falk らの方法²⁵⁾に従って、Diff-Quick (国際試薬 K.K., 神戸) の固定液、染色液 I 液、II 液の順にメンブレンフィルターを各 30 秒間浸して、細胞の固定、染色を行った。そして、このメンブレンフィルターをスライドガラス上で風乾した後、immersion oil (日本化学工業 K.K., 東京) を滴下し、カバーガラスをかけて封入した。

遊走細胞数の算定は、下室に接していたフィルター面を 100 倍の対物レンズと 10 倍の接眼レンズを装着した光学顕微鏡にて検鏡し、接眼レンズに取り付けた 5 mm $\times$ 5 mm の正方形グリッド内にみられる遊走細胞数を、無作為に 20 グリッド数えることにより行った。すなわち、フィルター下面まで遊走した単球あるいは好中球の一視野当たりの平均数 (数えた細胞の総計 $\times 0.6$ [一視野は 12 グリッドに相当する]) を、患者および健常者の標準走化性因子を添加した培養と無添加の対照培養について各々算出した。この検定は各培養ごとに 3 通り行い、平均値と標準誤差 (S.E.) を求めた。得られた平均値の、健常者の無添加の培養で得られた平均値に対する比を算出し、刺激指数 (Stimulation index) とした。患者と健常者の比較は、同一の標準走化性因子に対して得られた刺激指数を統計学的に処理し、比較することにより行った。

結 果

末梢血好中球の遊走能の検索結果を表 1 に示した。標準走化性因子 (FMLP および LPS 活性化ヒト血清) のいずれかに対して、症例 2 および 5 では遊走能の有意の亢進が認められ、症例 7 および 8 では有意の低下が認められた ($p < 0.05$, Student's *t* 検定)。病型別に分類すると、広汎型 (症例 1~4) 4 例中 1 例 (症例 2) に遊走能の亢進が認められ、限局型 (症例 5~8) では、4 例中 1 例に遊走能の亢進 (症例 5), 2 例 (症例 7, 8) に遊走能の低下がそれぞれ認められた。

次に、末梢血単球の遊走能の測定結果を表 2 に示した。すなわち、標準走化性因子のいずれかに対して、遊走能の有意の亢進が症例 2 で認められ、有意の低下が症例 1, 7 および 8 で認められた ($p < 0.05$)。病型別では、健常者に比べて、広汎型 4 例中遊走能の有意の亢進 (症

表 1 末梢血好中球の遊走能

走化性因子	細胞	刺 激 指 数 (平均±S.E.)							
		広 汎 型				限 局 型			
		症例 1 (25歳♀)	症例 2 (26歳♀)	症例 3 (23歳♀)	症例 4 (22歳♂)	症例 5 (20歳♂)	症例 6 (24歳♂)	症例 7 (23歳♀)	症例 8 (18歳♀)
無添加	N ¹⁾	1.00±0.46	1.00±0.28	1.00±0.13	1.00±0.32	1.00±0.04	1.00±0.04	1.00±0.06	1.00±0.05
無添加	P ²⁾	1.38±0.46	1.19±0.19	1.14±0.67	1.08±0.12	1.28±0.13	1.19±0.04	0.94±0.06	0.95±0.05
FMLP10 ⁻⁶ M	N	N.D.	3.38±0.35	9.71±1.43	12.80±1.32	4.21±0.29 [↑]	8.04±0.23	4.68±0.21 [↑]	5.80±0.30 [↑]
FMLP10 ⁻⁶ M	P	N.D.	5.44±0.80	11.43±1.03	17.00±1.13	9.50±0.09 [↑]	7.92±0.15	2.41±0.18 [↑]	4.15±0.20 [↑]
LPS 活性化 ヒト血清	N	N.D.	6.31±0.12 [↑]	22.00±2.24	18.00±0.35	5.93±0.59 [↑]	9.27±0.19	5.56±0.12	9.95±0.45
LPS 活性化 ヒト血清	P	N.D.	10.13±0.56 [↑]	22.00±0.35	22.00±2.40	7.61±0.33 [↑]	9.27±0.12	5.41±0.18	9.85±0.50

[↑] 患者および健常者の、同じ走化性因子に対する刺激指数の間にP<0.05(Student's t 検定)で有意差のあるもの

1) N: 健常者末梢血より分離した好中球

2) P: 患者末梢血より分離した好中球

表 2 末梢血単球の走遊能

走化性因子	細胞	刺 激 指 数 (平均±S.E.)							
		広 汎 型				限 局 型			
		症例 1 (25歳♀)	症例 2 (26歳♀)	症例 3 (23歳♀)	症例 4 (22歳♂)	症例 5 (20歳♂)	症例 6 (24歳♂)	症例 7 (23歳♀)	症例 8 (18歳♀)
無添加	N ¹⁾	1.00±0.08	1.00±0.10	1.00±0.15	1.00±0.14	1.00±0.16	1.00±0.00	1.00±0.07	1.00±0.00
無添加	P ²⁾	0.60±0.18	1.72±0.25	0.90±0.06	1.23±0.09	0.85±0.27	1.21±0.21	1.00±0.00	1.10±0.10
FMLP10 ⁻⁸ M	N	3.55±0.32 [↑]	3.72±0.19	4.50±0.15	4.08±0.17	3.15±0.45	5.14±0.14	3.60±0.13 [↑]	6.30±0.10 [↑]
FMLP10 ⁻⁸ M	P	1.00±0.30 [↑]	5.56±0.70	3.80±0.09	4.15±0.07	2.77±0.46	5.43±0.14	2.47±0.20 [↑]	5.40±0.20 [↑]
LPS 活性化 ヒト血清	N	N.D.	3.56±0.10 [↑]	4.60±0.68	3.38±0.08	3.77±0.10	4.07±0.00	3.40±0.20 [↑]	6.30±0.20 [↑]
LPS 活性化 ヒト血清	P	N.D.	6.17±0.18 [↑]	4.40±0.07	3.54±0.23	3.53±0.30	4.14±0.07	2.87±0.13 [↑]	4.40±0.20 [↑]

[↑] 患者および健常者の、同じ走化性因子に対する刺激指数の間にP<0.05(Student's t 検定)で有意差のあるもの

1) N: 健常者末梢血より分離した単球

2) P: 患者末梢血より分離した単球

例 2) および低下 (症例 1) が各々 1 例ずつ認められ、限局型 4 例中 2 例 (症例 7, 8) に有意の遊走能の低下が認められた。

さらに、末梢血好中球および単球の遊走能異常に対する歯周治療の影響を調べる目的で、歯周治療の終了した 2 例 (症例 7, 8) について、再度遊走能の検索を行った (表 3, 表 4)。2 症例とも、末梢血好中球の遊走能は歯周治療終了後もやはり有意の低下が認められ (p<0.05, 表 3), また末梢血単球の遊走能についても有意の低下が認められた (p<0.05, 表 4)。すなわち、歯周治療を実施した後でも、末梢血好中球および単球の遊走能は健常者に比べ低下したままであった。

考 察

本研究で、8 名の若年型重度歯周炎患者の末梢血白血球の遊走能を健常者のものと比較した結果、好中球の遊走能低下は限局型 4 例中 2 例に観察され、限局型では 50% の出現頻度であった。しかしながら、広汎型では 4 例全てに好中球の遊走能低下は認められず、逆に 1 例に遊走能の亢進が観察された。また、この遊走能の亢進は、限局型でも 1 例に認められた。LJP 患者における末梢血好中球の遊走能低下の出現頻度に関する過去の報告をみると、Cianciola ら¹³⁾は 9 例中 9 例、Clark ら¹⁴⁾は 9 例中 7 例、Lavine ら¹⁵⁾は 17 例中 12 例、Van Dyke ら¹⁶⁾は 32

表 3 歯周治療終了後における末梢血好中球の遊走能

走化性因子	細胞	刺激指数 (平均±S.E.)	
		症例 7 (23歳♀)	症例 8 (18歳♀)
無添加	N	1.00±0.11	1.00±0.05
無添加	P	0.89±0.11	0.95±0.11
FMLP10 ⁻⁸ M	N	6.37±0.26 [↓]	5.89±0.11 [↓]
FMLP10 ⁻⁸ M	P	3.79±0.37 [↓] *	5.00±0.11 [↓] *
LPS 活性化 ヒト血清	N	9.53±0.26 [↓]	6.89±0.16 [↓]
LPS 活性化 ヒト血清	P	6.32±0.21 [↓] *	7.21±0.32 [↓] *

↓ 患者および健常者の、同じ走化性因子に対する刺激指数の間に $P < 0.05$ (Student's t 検定) で有意差のあるもの

1) N: 健常者末梢血より分離した好中球

1) P: 患者末梢血より分離した好中球

例中 26 例, さらに Van Dyke ら¹⁷⁾は 26 例中 17 例という数値を報告している。これらの数値をまとめて, Van Dyke らはその総説²⁷⁾の中で, 75% という出現頻度で LJP 患者に好中球の遊走能低下が認められると述べている。一方, GJP 患者における末梢血好中球の遊走能低下の出現頻度については, Van Dyke らは 1980 年に 8 例中 5 例¹⁶⁾, さらに 1982 年の報告¹⁷⁾では 9 例中 4 例で, 両方を加えて 17 例中 9 例 (53%) という数値を報告している¹⁷⁾。また Suzuki ら¹⁸⁾も, GJP 患者において 24 例中 14 例 (58%) という頻度で末梢血好中球の遊走能低下が出現したことを報告している。このように, いずれの報告でも, GJP 患者における末梢血好中球の遊走能低下の出現頻度は, LJP 患者よりも低かった。

上記のアメリカでの研究に比べて, 本研究での末梢血好中球の遊走能低下の出現頻度は低かった。この遊走能低下の出現頻度が異なっている理由については, 我国における若年性歯周炎の研究報告, 特に白血球の遊走能に関する報告がほとんどないため, 明確な結論を得ることができないが, 次のようなことが考えられる。まず, 人種差あるいは遺伝的要因の違いが考えられる。すなわち, アメリカにおける報告をみると^{14-16, 18)}, LJP 患者は白人に比べ黒人の症例が多い。また, 若年性歯周炎患者の好中球の遊走能低下は, 歯周治療の有無に関係なく認められたという報告^{14, 16)}, さらに患者の兄弟で, 歯周組織に異常が認められない臨床的健康者にも好中球の遊走能低下が認められたこと²⁸⁾より, この好中球の遊走能低下は遺伝的素因に基づく機能不全であることが示唆され

表 4 歯周治療終了後における末梢血単球の遊走能

走化性因子	細胞	刺激指数 (平均±S.E.)	
		症例 7 (23歳♀)	症例 8 (18歳♀)
無添加	N	1.00±0.00	1.00±0.23
無添加	P	0.92±0.08	1.00±0.00
FMLP10 ⁻⁸ M	N	5.75±0.25 [↓]	6.00±0.31 [↓]
FMLP10 ⁻⁸ M	P	4.33±0.08 [↓]	4.08±0.23 [↓]
LPS 活性化 ヒト血清	N	5.33±0.25 [↓]	4.77±0.08 [↓]
LPS 活性化 ヒト血清	P	4.00±0.08 [↓] *	4.15±0.08 [↓] *

↓ 患者および健常者の、同じ走化性因子に対する刺激指数の間に $P < 0.05$ (Student's t 検定) で有意差のあるもの

1) N: 健常者末梢血より分離した単球

2) P: 患者末梢血より分離した単球

ている。したがって, 本研究と過去の報告との間にみられる出現頻度の違いにも彼我の人種差あるいは遺伝的素因の相違が影響している可能性が考えられる。しかしながら, 本研究は過去の報告に比べると, 検索症例数が 8 例 (限局型 4 例, 広汎型 4 例) と非常に少ないため, 遊走能の低下を検出する確率が低くなった可能性も考えられるため, この点に関して結論を出すにはさらに多数例の検索が必要であろう。

次に, 出現頻度の相違をもたらす原因として, 遊走能低下を発現させるような外因性あるいは環境因子が異なっている可能性が考えられる。すなわち, 欧米における研究で LJP 患者の病変部ポケットから高率に検出されている *Actinobacillus actinomycetemcomitans* のある株は白血球毒性を有することが報告されている²⁹⁾が, Okuda ら³⁰⁾は日本人の LJP 患者の歯周ポケット細菌叢を調べた結果, *A. actinomycetemcomitans* の検出率が非常に低かったことを報告しており, 彼我のポケット内細菌叢が異なっている可能性を示唆している。したがって, この局所細菌叢の相違が遊走能低下の出現頻度の違いに関与している可能性も考えられる。しかし, この点に関して結論を得るためには, さらに多数例の若年性歯周炎患者について, ポケット内細菌叢の解析を行う必要がある。

さて, 本研究で広汎型 1 例, 限局型 1 例に認められた好中球の遊走能亢進は, Van Dyke ら¹⁶⁾の報告を見ても, GJP および LJP 患者群の両方にやはり好中球の遊走能亢進を示す患者が存在しており, この報告とも矛盾する

ものではない。このように、大半が好中球遊走能の低下を示す若年性歯周炎患者の中に遊走能の亢進を示す患者が存在する事実は、あるいは若年性歯周炎患者の病因・病態の多様性を示唆する一つの現象かも知れない。一方、Van Dyke ら¹⁶⁾は、成人性歯周炎患者において、遊走能の有意の亢進を示す者が健常者に比べて有意に増加していたことを報告しており、この現象は細菌感染に反応して好中球亜集団内で遊走しやすい細胞群が増加することに生じるのではないかと推測している。

好中球遊走能の低下の発現機構としては、液性因子による好中球の遊走障害と細胞性遊走障害の2通りが考えられている。液性因子としては、走化性因子阻害因子 (chemotactic factor inactivator : CFI) と白血球に対する直接阻害因子 (cell-directed inhibitor : CDI) が知られている。LJP 患者において、Clark ら¹⁴⁾は9例中5例の患者血清に CDI の存在を、Lavigne ら¹⁵⁾は14例中3例に CDI あるいは CFI の存在を、さらに Genco ら²⁸⁾は21例中4例に CDI の存在を報告している。しかし、これら液性因子の出現頻度は、好中球の遊走能低下の出現頻度ほどには高くなく、LJP 患者の好中球の遊走能低下にこれらの液性因子の関与する確率は低いものと推察される。

好中球に細胞性遊走障害が生ずる原因としては、走化性因子に対する認識障害 (レセプター障害)、ランダム運動の障害、細胞変形能の障害などが考えられている。LJP 患者では、ランダム運動とケモキネシスは正常であり¹⁷⁾、さらに変形能にも異常が認められないこと²⁸⁾より、細胞の運動機能自体には異常がないと考えられている。一方、LJP 患者の末梢血好中球では FMLP³¹⁾ や C5a³²⁾ などの走化性因子に対するレセプター数が減少していることが報告されており、このレセプター数の減少に基づく走化性 (chemotaxis) の障害と考えられている。さて、好中球には遊走する細胞群と、遊走しない非遊走性細胞群の2群が存在することが知られている³³⁾。そして、Van Dyke ら¹⁷⁾は、LJP 患者の末梢血好中球の遊走能の低下は、非遊走性の細胞群の増加によるものではなく、遊走する細胞群の遊走が遅延することにより生じることを示唆した。

若年性歯周炎患者における好中球の遊走能低下は、歯周治療後の検査でも正常に回復しなかったことを Van Dyke ら¹⁶⁾、Clark ら¹⁴⁾が報告している。本研究においても、歯周治療開始時に好中球の遊走能低下が認められた限局型2例(症例7, 8)について、歯周治療終了後に再度検索を行ったところ、2例とも遊走能の低下は依然

として認められた(表3)。この結果は、Van Dyke ら¹⁶⁾、Clark ら¹⁴⁾の報告と一致するものであり、これらの患者における好中球の遊走能低下は一時的なものではなく、患者の好中球に本質的な欠陥があることを示唆された。Genco ら²⁸⁾は、LJP 患者の兄弟で、歯周組織が健康な者にも好中球の遊走能低下が存在したと報告しており、GJP 患者についても Vandesteen ら³⁴⁾が同様の報告を行っている。これらのことより、この遊走能の低下の発現には、遺伝的素因が関与していると推測される。

本研究においては、単球の遊走能低下が、広汎型で4例中1例に、限局型で4例中2例に認められ、さらに遊走能の亢進が広汎型1例に認められた(表2)。若年性歯周炎患者における単球遊走能に関する過去の報告では、遊走能低下の出現頻度は好中球の場合よりも低いようである。すなわち、Cianciola ら¹³⁾は LJP 患者9例における検索で単球遊走能は正常であったと報告している。さらに、Genco ら²⁸⁾は、好中球の遊走能の低下のあった LJP 患者7例中1例に同時に単球の遊走能低下が認められたと報告している。さらに、Suzuki ら¹⁸⁾は LJP 患者で29例中1例、GJP 患者で24例中1例に、単球の遊走能の低下が認められたことを報告している。いずれの報告も、本研究における出現頻度(8例中3例、広汎型で4例中1例、限局型で4例中2例)に比べれば低い傾向を示している。彼我の間に、このような相違を生じた理由としては、好中球の場合と同じ2点が考えられる。すなわち、第一の理由は、人種差あるいは遺伝的素因の違いである。なぜならば、本研究で認められた単球の遊走能低下は歯周治療後の検査でも存在しており(表4)、また別論文³⁵⁾で報告するように家族性に単球の遊走能低下が出現している場合もあり、好中球の場合と同様に、遺伝的素因が関与していると推測されるからである。さらに、本研究で2名の限局型患者に好中球と単球の遊走能低下が同時に認められたことも、遺伝的素因の関与を示唆するものであるかも知れない。第2の理由として、好中球の場合と同様に、遊走能低下をもたらす外来性因子の違いが関与している可能性も考えられる。しかしながら、この単球遊走能の低下の出現頻度の相違についての結論を得るためには、やはりさらに多数例の検索が必要と考えている。

単球遊走能の低下が何に起因するかは、現在まったく不明であり、またこの単球遊走能の低下の若年性歯周炎の病因論における意義は、好中球の場合ほど明確にされていない。しかし、Liljenberg ら³⁶⁾は、若年性歯周炎患種の病変部歯肉結合組織中にみられる浸潤細胞中に、単

球-マクロファージが占める割合は0~0.05%と、成人型歯周炎の場合(4%)に比べて低いことを報告しており、この報告は *in vivo* において単球遊走能の低下が生じていることを示唆するものであるかも知れない。

結 論

18~26歳の重度歯周炎患者8名(広汎型4例, 限局型4例)を対象として、末梢血好中球および単球の遊走能の検索を行い、歯周組織に異常を認めない健康者と比較することにより、以下の所見を得た。

1. 患者末梢血好中球の遊走能については、広汎型では4例中1例に亢進が認められる他は遊走能異常が認められなかったが、限局型では4例中2例に有意の低下、1例に有意の亢進が認められた。限局型における好中球の遊走能低下の出現頻度は50%であった。

2. 患者末梢血単球の遊走能は、広汎型では4例中1例に有意の亢進、さらに1例に有意の低下が認められた。限局型では4例中2例に有意の低下が認められたが、この単球遊走能の低下を示した限局型2例は、好中球の遊走能においても低下を示した症例であった。

3. 歯周治療前に、好中球および単球の遊走能の低下が認められた限局型2例について、歯周治療終了後に再度遊走能の検索を実施した結果、好中球および単球の遊走能の低下は依然として認められ、これらの遊走能低下は患者の生来保有している素因であることが示唆された。

本研究費の一部は、1984年(昭和59年度)および1985年(昭和60年度)の文部省科学研究費総合研究A「若年者における重度進行性の歯周疾患の病理病態解析」の援助を受けた。記して謝したい。

引用文献

- 1) Page, R.C. and Schroeder, H.E. : Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current works. J. Lab. Invest., 33 : 235-249, 1976.
- 2) Attström, R. : Presence of leukocytes in crevice of healthy and inflamed gingivae. J. Periodont. Res., 5 : 42-47, 1970.
- 3) Attström, R. : The role of gingival epithelium and phagocytosing leukocytes in gingival disease. J. Clin. Periodontol., 2 : 25-32, 1975.
- 4) Attström, R. and Schroeder, H.E. : Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs. Scand. J. Dent. Res., 87 : 7-23, 1979.
- 5) Hellden, L. and Lindhe, J. : Enhanced emigration of crevicular leukocytes mediated by factors in human dental plaque. Scand. J. Dent. Res., 81 : 123-129, 1973.
- 6) Tempel, T.R., Snyderman, R., Jordan, H.V. and Mergenhergen, S.E. : Factors from saliva and oral bacterial chemotactic for polymorphonuclear leukocytes : their possible role in gingival inflammation. J. periodontol., 41 : 71-80, 1970.
- 7) Tempel, T.R., Kimball, H.R., Kakehashi, S. and Amen, C.R. : Host factors in periodontal manifestations in Chédiak-Higashi syndrome. J. Periodont. Res., 7 (suppl. 10) : 26-27, 1972.
- 8) Picunus, S.H., Thomas, I.T., Clark, R.A. and Ochs, H.S. : Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. J. Pediatr., 87 : 908-911, 1975.
- 9) Cohen, D.W. and Morris, A.L. : Periodontal manifestation of cyclic neutropenia. J. Periodont. Res., 32 : 159-168, 1961.
- 10) Miller, M.E., Oski, F.A. and Harris, M.B. : Lazy leukocyte syndrome : a new disorder of neutrophil function. Lancet, 1 : 665-669, 1971.
- 11) Hill, H.R., Sauls, H.S., Dettloff, J.L. and Quie, P.G. : Impaired leukotactic responsiveness in patient with juvenile diabetes mellitus. Clin. Immunol. Immunopathol., 2 : 395-403, 1974.
- 12) Mowat, A.G. and Baum, J. : Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N. Eng. J. Med., 284 : 621-627, 1971.
- 13) Cianciola, L.J., Genco, R.J., Patters, M.R., McKenna, J. and Van Oss, C.J. : Defective polymorphonuclear leukocyte function in human periodontal disease. Nature, 265 : 445-447, 1977.
- 14) Clark, R.A., Page, R.C. and Wilde, G. : Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis.

- dontitis. *Infect. Immun.*, 18 : 694-700, 1977.
- 15) Lavine, W.S., Moderazo, E.G., Stoleman, J., Ward, P.A., Cogen, R.B., Greenblatt, I. and Robertson, P.B. : Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile, rapidly progressing periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 14 : 10-19, 1979.
 - 16) Van Dyke, T.E., Horoszewicz, H.U., Cianciola, L.J. and Genco, R.J. : Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect. Immun.*, 27 : 124-132, 1980.
 - 17) Van Dyke, T.E., Horoszewicz, H.U. and Genco, R.J. : The polymorphonuclear leukocyte (PMNL) locomotor defect in juvenile periodontitis. Study of random migration, chemokinesis and chemotaxis. *J. Periodontol.*, 53 : 682-687, 1982.
 - 18) Suzuki, J.B., Collison, B.C., Falkeler, Jr., W. A. and Nauman, R.K. : Immunologic profile of juvenile periodontitis. II. Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and spore germination. *J. Periodontol.*, 55 : 461-467, 1984.
 - 19) Page, R.C., Altman, L.C., Ebersole, J.L., Vandestein, G.E., Dahlberg, W.H., Williams, B.L. and Osterberg, S.K. : Rapidly progressive periodontitis : a distinct clinical condition. *J. periodontol.*, 54 : 197-209, 1983.
 - 20) 岡田 宏, 島内英俊, 葛西康宏, 木田友信, 恵比須繁之 : 若年層にみられる重度歯周炎の病理病態解析 I. 臨床所見と血液所見ならびに免疫病理学的検討. *日歯周誌*, 28 : 307-317, 1986.
 - 21) Böyum, A. : Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 21 (Suppl. 97) : 77-89, 1968.
 - 22) Snyderman, R., Altman, L.C., Hausman, M.S. and Mergenhagen, S.E. : Human mononuclear leukocyte chemotaxis : A quantitative assay for humoral and cellular chemotactic factor. *J. Immunol.*, 108 : 857-860, 1972.
 - 23) Shiffman, E., Corcoran, B.A. and Wahl, S.M. : *N*-formylmethionyl peptides as chemotactic attractants for leukocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72 : 1059-1062, 1975.
 - 24) Snyderman, R. and Pike, M.C. : Methodology in leukocyte chemotaxis : methods, physiology and clinical implications (Gallin, J.I. and Quire, P.G. editor). Raven Press, New York, 1978, 73-78.
 - 25) Falk, W., Goodwin, Jr., R.H. and Leonard, E.J. : A 48-well micro chemotaxis assembly for rapid and accurate measurement of leukocyte migration. *J. Immunol. Methods*, 33 : 239-247, 1980.
 - 26) Harvarth, L., Falk, W. and Leonard, E.J. : Rapid quantitation of neutrophil chemotaxis : Use of a polyvinylpyrrolidone-free polycarbonate membrane in a multiwell assembly. *J. Immunol. Methods*, 37 : 39-45, 1980.
 - 27) Van Dyke, T.E., Levine, M.E. and Genco, R. J. : Neutrophil function and oral disease. *J. Oral Pathol.*, 14 : 95-120, 1985.
 - 28) Genco, R.J., Van Dyke, T.E., Park, B., Ciminelli, M. and Horoszewicz, H. : Neutrophil chemotaxis impairment in juvenile periodontitis : Evaluation of specificity, adherence, deformability and serum factors. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 28 (Suppl.) : 815-819, 1980.
 - 29) Baehni, P., Tsai, C.C., McArthur, W.P., Hammond, B.F. and Taichman, B.F. : Interaction of inflammatory cells and microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of plaque-derived microorganisms. *Infect. Immun.*, 24 : 233-243, 1979.
 - 30) Okuda, K., Naito, Y., Ohta, K., Fukumoto, Y., Kimura, Y., Ishikawa, I., Kinoshita, S. and Takazoe, I. : Bacteriological study of periodontal lesion in two sisters with juvenile periodontitis and their mother. *Infect. Immun.*, 45 : 118-121, 1985.
 - 31) Van Dyke, T.E., Levine, M.J., Tabak, L.A. and Genco, R.J. : Reduced chemotactic peptide binding in juvenile periodontitis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 100 : 1278-1284, 1981.
 - 32) Van Dyke, T.E., Levine, M.J., Tabak, L.A. and Genco, R.J. : Juvenile periodontitis as a model for neutrophil function : reduced binding of complement chemotactic fragment C5a. *J. Dent. Res.*, 62 : 870-872, 1983.
 - 33) Harvarth, L. and Leonard, E.J. : Two neutro-

- phil population in human blood with different chemotactic activities: separation and chemotactant binding. *Infect. Immun.*, 36 : 443-449, 1982.
- 34) Vandestein, G.E., Altman, L.C. and Page, R. C. : Peripheral blood abnormalities and periodontal disease : A family study. *J. Periodontol.*, 52 : 174-180, 1981.
- 35) 恵比須繁之, 島内英俊, 葛西康宏, 脇田由美子, 鮫島義明, 神山 章, 福原弘喜, 岡田 宏 : 家族性にみられた若年性歯周炎の病態解析, *日歯周誌*, 28 : 327-338, 1986.
- 36) Liljenberg, B. and Lindhe, J. : Juvenile periodontitis : Some microbiological, histopathological and clinical characteristics. *J. Clin. Periodontol.*, 7 : 48-61, 1980.
-