辺縁性歯周疾患の免疫病理学的研究

—口腔内細菌による遷延感作と辺縁性歯周炎—

西 田 健 魚 部 健 市 西 川 哲 成
和 唐 雅 博 和 田 聖 二 田 中 昭 男
筒 井 正 弘 上 田 雅 俊* 山 岡 昭*

大阪歯科大学口腔病理学教室

(主任：筒井正弘教授)

* 大阪歯科大学歯周病学教室

(主任：山岡 昭教授)

(昭和63年1月25日受付)

An Immunopathological Study of Periodontal Disease

— Chronic Sensitization by Oral Bacteria and Periodontitis —

Ken NISHIDA, Kenichi UOBE, Tetsunari NISHIKAWA,
Masahiro WATO, Seiji WADA, Akio TANAKA,
Masahiro TSUTSUI, Masatoshi UEDA* and Akira YAMAOKA*

Department of Oral Pathology, Osaka Dental University

(Chief : Prof. Masahiro TSUTSUI)

* Department of Periodontology, Osaka Dental University

(Chief : Prof. Akira YAMAOKA)

Great importance is placed on the participation of various immune responses in the pathogenesis and processes of periodontal disease. Long term sensitization with oral microflora may cause tissue destruction by an intricate mechanism.

In this report, the chronic sensitization with human oral bacteria in guinea pigs was analyzed and the antibody to oral bacteria was assayed. The presense of antibody to oral bacteria or to the patient's own gingiva extract in sera of subjects with periodontal disease, and the total amount of IgG were also investigated.

Results :

1. The production of antibody to oral bacteria in guinea pigs reached a maximum (titer : 80 μ g N/ml) three months after sensitization, and thereafter de-

creased gradually.

2. In unsensitized guinea pigs, there was no production of antibody to oral bacteria.

3. The titer of antibody to oral bacteria in the sera of ten patients with periodontal disease (53 μ g N/ml) was lower than that in normal persons. However, two exceptional cases showed extraordinarily high values.

4. The sera concentration of IgG in patients (1,487 mg/dl) was higher than that in normal subjects.

5. There were no autoantibodies to gingiva extract from either patients or normal subjects.

These results suggest that chronic sensitization may not be induced in the course of periodontal disease.

Key words : Periodontal disease, Chronic sensitization, Oral bacteria

要旨 : 辺縁性歯周炎の発症と経過に免疫現象が関与することが明らかにされている。その経過にみられる免疫現象は、口腔内細菌による遷延感作あるいはより複雑な機序に基づくかもしれない。

著者らはヒト口腔内細菌を用いてモルモットを遷延感作したところ、特異抗体産生は、3ヵ月後に最高に達し、それ以降は漸時減少した。また、辺縁性歯周炎罹患患者血清中のヒト口腔内細菌に対する特異抗体と免疫グロブリン(IgG)含有量、さらに自己歯肉組織に対する特異抗体が存在するかどうかを健常者血清中のそれらと比較して検索した結果、細菌特異抗体量は平均値では増加の傾向を示すが、極端な最高ならびに最低値の症例を除くと減少の傾向を、しかし免疫グロブリン(IgG)含有量は増加を示した。そして歯肉組織に対する特異抗体は全ての症例において検出されなかった。

これらのことから、本疾患の経過中に動物実験でみられたような遷延感作成立の可能性は否定的であった。

索引用語 : 歯周疾患, 遷延感作, 口腔内細菌

緒 言

辺縁性歯周炎の発症と進展に数多くの因子が関与しているが、その中でも口腔内細菌の作用は重要であり、本疾患とのかかわり合いに関する研究が多くなされている。口腔内細菌の作用は、細菌の諸酵素による上皮や結合組織の細胞ないし細胞間基質の破壊²⁾、および細菌の細胞壁成分とくにグラム陰性桿菌の内毒素による組織破壊³⁻⁵⁾などである。一方、これら細菌のもつ抗原性に基づく組織破壊⁶⁻⁹⁾が近年重要視されている。破壊された組織に由来する抗原性も本疾患の進展に一役をになっている可能性がある。すなわち口腔内細菌は歯肉溝や歯周ポケット内に長時間存在することにより、歯周組織に長時間絶え間なく繰り返し作用し、遷延感作を惹起させる可能性を有する。したがって、より複雑な機序による歯周組織の破壊が推測され、また他の免疫疾患の発症につながることも推測される。

そこで著者らは本疾患と口腔内細菌そして液性免疫の関わりを明らかにする一環として、ヒト口腔内細菌を感作原としてモルモットを遷延感作し、その特異抗体量の変動を本疾患罹患患者血清中の口腔内細菌特異抗体とIgGの含有量、さらに自己歯肉組織に対する特異抗体の有無を検索することによって、本疾患の経過中に遷延感作が成立するかいなかを検討したところ若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 感作抗原の作製

大阪歯科大学付属病院歯周病科で辺縁性歯周炎と診断

された罹患患者数名の歯頸部付近に推積する歯垢を滅菌スプーンエキスカベータにて採集し、それを滅菌生理的食塩水に懸濁した。そして、それを直ちに二分し、brain heart infusion agar (Difco) 培地上に塗布し、好気的条件下と、嫌気ジャー(Gaspak, BBL)による嫌気的条件下で、それぞれ37°C, 1週間毎に継代培養を4回繰り返す、集菌して滅菌生理的食塩水で3回洗浄を行った。そして好気性菌ならびに嫌気性菌をそれぞれ凍結乾燥し低温(3~5°C)保存した。

感作抗原の作製は乾燥好気性菌ならびに嫌気性菌の等量を1%石炭酸液に懸濁したのち、滅菌生理的食塩水により3回洗浄し、乾燥菌量40 mg/mlになるよう滅菌生理的食塩水に懸濁した。それを超音波磨砕機にて破碎(200 w, 60分)し、感作抗原液とした。

2. 感作方法ならびに被検モルモット血清の調製

雄性モルモット(250~300 g)10匹を用い、前述の感作抗原液0.2 mlを上下顎中切歯の齦唇移行部粘膜下に、1週に1回の割で1ヵ月(3匹), 3ヵ月(3匹), そして6ヵ月(4匹)間、反復注射を行った。各々の最終注射から1週後に無麻酔下で総頸動脈より全採血を行い、血液を低温(3~5°C)下に数時間静置し、分離した血清を3,000 rpm, 20分間遠沈し、混合する血球成分を除去したのち、凍結(-20~-25°C)保存し、被検血清とした。なお、無感作の雄性モルモット(250~300 g)10匹から同様の方法で被検血清を調製、凍結(-20~-25°C)保存し、対照とした。

3. radial immunodiffusion plate の作製

前述の歯垢より培養された好気性ならびに嫌気性の乾燥菌量がそれぞれ20 mg/mlになるよう蒸留水に懸濁し、超音波磨砕機にて破碎(200 w, 60分)したあと、10,000 rpm, 1時間遠沈し、その上清液をミリポアフィルター

Table 1 Immunization schedule

intramuscular injection (every week)	
time	
1 st	40 mg
2 nd	40 mg
3 rd	40 mg
4 th	40 mg
intravascular injection (every week)	
5 th	40 mg
6 th	40 mg

(0.22 μ) で濾過滅菌した。あらかじめ作製しておいた 50°C の高圧滅菌寒天ゲル (distilled water 70 ml, NaCl 0.59 mg, purified agar 0.7 mg) に 1/10 の割合で滅菌上清液を混合し、無菌プラスチック板上に厚さ 1.3 mm の平板になるよう流した。硬化後この寒天板に内径 2.0 mm の穴を 1.5 mm 間隔であけ、immunoplate を作製し、低温湿潤箱 (3~5°C) に保存した。なお、ヒト免疫グロブリン (IgG) 含有量測定用の immunoplate は、Hyland 社製の Immunoplate (Human IgG test) を使用した。

4. 標準抗血清の調製

前述の感作抗原液を等量の Freund's incomplete adjuvant (Difco) とよく混じ、エマルジョンとし、Table 1 に示す免疫日程で家兎左右大腿筋に注射し、そのあと感作抗原液を耳静脈へ booster として注射し免疫した。最終注射より 1 週間後に無麻酔下で総頸動脈より全採血し抗血清を得た。この抗血清は Ouchterlony の double diffusion 法¹⁰⁾で感作抗原液との間に太い沈降線を示し、抗体価上昇を確認した (Fig. 1)。

抗体量の測定を Heidelberg らの沈降曲線の方法^{11,12)}で行い、抗体蛋白量を求めた結果、306.13 7N/ml であった。本抗血清を原液と生理的食塩水による 3 倍、6 倍希釈列を作製し、口腔内細菌に対する標準抗血清とした。なお、ヒト IgG の 3 種濃度既知血清は Hyland 社製 Immunoplate のキットのものを使用した。

5. 被検ヒト血清の調製

大阪歯科大学付属病院歯周病科を訪れた外来患者のうち、問診の結果初診時に、また近い過去において感染症や全身の系統疾患に罹患したことがなく、辺縁性歯周炎と診断された罹患者で外科治療を必要とした 12 名から、外科手術時に肘正中皮静脈より 10 ml 採血し、直ちに低温下 (4~6°C) に数時間静置した。そして分離した血清

Fig. 1 Ouchterlony's double diffusion pattern of rabbit antiserum to human oral bacterias

AG: antigen of human oral bacterias

RS: rabbit antiserum (2-32 multiplying dilution)

CS: physiological sodium chloride solution

を採取し、3,000 rpm, 20 分間遠沈し、混存する血球成分を除去し、凍結 (-20~-25°C) 保存し、被検罹患者血清とした。

なお、歯周炎に罹患しておらず、現在そして近い過去に内科的疾患に罹患したことのない健康者 (大阪歯科大学学生 15 名) から本疾患罹患者血清と同様の方法で被検血清を調製、凍結 (-20~-25°C) 保存し、対照とした。

6. 特異抗体ならびに IgG 含有量の測定

感染モルモットならびに無感作モルモットの末梢血液中の口腔内細菌特異抗体と本疾患罹患者ならびに健康者の末梢血液中の口腔内細菌特異抗体と IgG の含有量は、single radial immunodiffusion 法¹³⁾を用いて定量した。すなわち凍結保存された被検血清を低温 (4~6°C) 解凍し、口腔内細菌特異抗体測定には 5 μ l, IgG 測定には 3 μ l を immunoplate の well に正確に注入し、immunoplate を湿潤箱 (37°C) 中に水平に静置し 48 時間反応させた。反応後各 well に生じた沈降輪の直径を 0.1 mm 単位で計測し、毎回同時に 3 種の標準抗血清および標準濃度既知血清から得た検量線 (Fig. 2) で含有量の換算定量を行った。

Fig. 2 Calibration curve

Fig. 3 Change of specific antibody

7. 自己菌肉抗体検出

外科治療時に採取した罹患者の菌肉を十分に生理的食塩水で洗浄し、血液ならびに菌垢成分を除去したのち、その 0.2 mg を 1 ml の生理的食塩水とともに高速ホモジナイザ (PORTORON・KINEMATIKA) で磨砕し、これに 2 ml の生理的食塩水を加え、10,000 rpm, 1 時間の遠沈を行い、上清をミリポアフィルター (0.22 μ) で濾過滅菌したのち、凍結 (-20~-25°C) 保存し、菌肉抗原液とした。そして要に応じて低温 (4~6°C) 解凍し、同一罹患者から調製された被検血清と Ouchterlony の double diffusion 法¹⁰⁾で反応を試み、血清中に自己菌肉に対する特異抗体が存在するかどうか検査した。

実験結果

1. 口腔内細菌特異抗体量の推移 (モルモット)

1 カ月間、口腔内細菌を反復注射したモルモットの血中特異抗体量は 62 γN/ml, 36 γN/ml と 46 γN/ml であ

Table 2 Concentration of specific antibody

case No.	γN/ml	case No.	γN/ml
1	41	15	36
2	62	16	61
3	86	17	52
4	22	18	66
5	205	19	44
6	155	20	66
7	31	21	61
8	46	22	12
9	46	23	36
10	36	24	56
11	74	25	66
12	86	26	56
13	44	27	75
14	75		

1~12: patient

mean value 74 γN/ml

13~27: normal

mean value 54 γN/ml

り、その平均値は 48 γN/ml であった。3 カ月のそれぞれの特異抗体量は 86 γN/ml, 92 γN/ml と 62 γN/ml であり、その平均値は 80 γN/ml であった。また 6 カ月のそれぞれの特異抗体量は 62 γN/ml, 56 γN/ml, 62 γN/ml として 86 γN/ml であり、その平均値は 67 γN/ml であった。これらの感作期間における抗体量の推移をみると、Fig. 3 に示すように、3 カ月でピークを示し、6 カ月には抗体量が下降する傾向を示した。なお、無感作のモルモット 10 匹の口腔内細菌に対する特異抗体はまったく検出されなかった。

2. 口腔内細菌特異抗体量ならびに IgG の含有量 (ヒト)

罹患者血清中の口腔内細菌に対する特異抗体量は最高値が 204 γN/ml, 最低値が 22 γN/ml で Table 2 と Fig. 4 で示すように、それらの間に大きなばらつきが存在し、変化に富む値をえた。それらの平均値は 74 γN/ml であったが、極端な 2 例を除くと 86~22 γN/ml の範囲内にあり、それらの平均値は 53 γN/ml であった。また、健康者血清中においても口腔内細菌に対する特異抗体が検出され、最高値が 55 γN/ml, 最低値が 11 γN/ml とその間に罹患者同様に若干ばらつきが存在したが、その程度は低い傾向を示し、それらの平均値は 54 γN/ml であった。そして極端な 1 例を除いた 14 例は比較的散らばりが小さく、その平均値は 57 γN/ml を示し、極端な 2 例

Fig. 4 Concentration of specific antibody and immunoglobulin (IgG)

Table 3 Concentration of immunoglobulin (IgG)

case No.	mg/dl	case No.	mg/dl
1	1,643	15	1,064
2	1,245	16	1,054
3	1,530	17	1,343
4	1,799	18	1,141
5	1,550	19	1,249
6	1,367	20	1,381
7	1,383	21	1,195
8	1,542	22	1,268
9	1,639	23	1,400
10	1,603	24	1,249
11	1,253	25	1,459
12	1,293	26	1,324
13	1,451	27	1,231
14	1,013		

1~12: patient

mean value 1,487 mg/dl

13~27: normal

mean value 1,255 mg/dl

を除いた罹患者の特異抗体量の平均値と比較し高い傾向を示したが、統計学的には有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

一方、罹患者血清中の IgG 含有量は最高値 1,799 mg/

dl, 最低値 1,245 mg/dl であり、健常者のそれは最高値 1,451 mg/dl, 最低値 1,013 mg/dl で、Table 3 と Fig. 5 に示すようにそれらの間に両者とも散らばりがあるものの、小さい結果をえた。そして両者間の含有量平均値は、罹患者 1,487 mg/dl, 健常者 1,255 mg/dl であり、罹患者の方が高く、統計学的に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

口腔内細菌に対する特異抗体量 (Table 2) と免疫グロブリン (IgG) 含有量 (Table 3) を罹患者ならびに健常者の個々について比較すると、Table 2 と Table 3 との間には相関関係 (相関係数 $r = -0.01$) は認められなかった。

3. 自己歯肉特異抗体の検出 (ヒト)

罹患者 12 名の全症例に自己歯肉に対する血中抗体は検出することができなかった。

考 察

辺縁性歯周炎罹患者の歯肉には、歯肉溝上皮にピランや潰瘍がみられ、上皮下結合組織が直接あるいは炎症性肉芽組織を介して外界と接していることもある。そして、この部には口腔内細菌が常に存在し、本疾患の進展にともない、その数、種類、比率の変化が認められ、口腔内細菌は本疾患の発症と経過を大きく左右していると

多くの研究者によって報告¹⁴⁻¹⁶⁾されている。そして、この部に口腔内細菌が存在することは、絶えず潰瘍面から口腔内細菌が抗原として作用していることが推察される。また、本疾患歯周組織に、ある種の口腔内細菌の菌成分の局在あるいは菌体の侵入が、免疫蛍光法および電顕的観察法によって証明¹⁷⁻¹⁹⁾されている。これらの事実は、本疾患を感染症の一つであることを裏づけるものとして重要であり、川喜多²⁰⁾の感染には感作がともなうという考えから、歯周組織を場として、明らかな感作が持続していることがうかがわれる。

一方、罹患者血液中に、ある種の口腔内細菌に対する抗体が存在^{21, 22)}し、さらに感作リンパ球が存在することは^{23, 24)}感作の成立を立証しているものといえる。しかし、この感作に基づいて産生される抗体が、いかにして免疫反応に関与し組織障害が現われてくるのか、その経緯を明らかにすることは、きわめて困難で不明な点が多い。なぜなら、本疾患がほとんどの場合、慢性の経過をとり、その進展はゆるやかであり、罹患者自身が感染の成立した時点から発症を自覚するまでに長時間を必要とし、病歴の正確な把握が出来ないことに起因するものと考えられる。

本研究の口腔内細菌による反復感作結果で、モルモットにおける口腔内細菌に対する特異抗体の産生は、3ヵ月後にピークを示し、6ヵ月後で減少する傾向を示したことは、本疾患と口腔内細菌による液性免疫とのかかわり合いを明らかにするうえで興味ある知見といえる。

抗体は、微生物やその毒素に限らず体内に侵入した異種蛋白に対し産生される。実験的に注射によって抗原を体液や組織内に注入し、自然には呼吸器や消化器の粘膜、あるいは皮膚などを通じて抗原が体内に侵入したのち、抗体が産生される。抗原が体内に入ると抗体が産生されるまでに一連のパターンが存在する。すなわち抗原がその生体にとって初めての出会いの反応と、抗原が実質的に体内から消失し、最初の抗体産生が低下あるいは停止したのち、再び同じ抗原が体内に入った時の反応の二つの型式がある。いずれの型にせよ、抗原の侵入から抗体産生の開始とそののちにおいて潜伏期、対数期、プラト一期および減衰期があり、抗原の再刺激の場合には潜伏期が短く、プラト一期が長く続く²⁵⁾。しかし、通常なら抗原性を持っている物質を、ある条件下で長期間生体に注入した場合、その動物が免疫学的に無反応の状態になる。すなわち免疫寛容あるいは免疫麻痺になる²⁶⁾ことが知られている。

本研究の場合、1回の抗原量として乾燥菌重量の8mg

を毎週1回粘膜下結合組織に注射したのであるが、抗体量の減少がみられた6ヵ月後の192mgという総抗原量の注射は、モルモットにとっては多量と考えられる。免疫寛容あるいは免疫麻痺の成立には必ずしも多量の抗原を必要とせず、適当な状態の抗原と投与法によっては非常に少量でも十分であり、投与量を増加すると、さらに強い寛容あるいは麻痺状態が得られる²⁷⁾ことが判っている。これらの誘導に比較的容易な抗原として血清蛋白が挙げられ、肺炎球菌多糖体や細菌性リポ多糖体などの抗原は、体内で代謝されにくいので、少量の抗原投与量でも容易に誘導される。本実験に用いた感作原は培養という過程を経てはいるものの、好気性ならびに嫌気性の混合菌種で多種、多様の抗原性を有しているものと考えられる。それゆえ抗体産生の様式ならびにその結果は、多岐多彩なものと推察できるが、6ヵ月で抗体量の低下をみたことはある程度免疫寛容あるいは免疫麻痺の成立と、その経過をとってきているものと示唆される。しかし、大國²⁸⁾は溶連菌の遷延感作実験で、その産生された抗体の解析で沈降抗体価と非沈降抗体価の変動パターンに差があり、全ての抗体産生は減少しないことを報告している。また抗体は反応態度の面から沈降性抗体と非沈降性抗体があり、反応を起こすか起こさないかの違いは抗体構造の差に基づく抗原との結合力や結合形式の違い、あるいは環境条件の違いなどが関係すると述べている。

本実験の抗体量の低下について、その本態を十分に明らかにするために、さらに多くのモルモットを感作し、かつ感作期間を長くして抗体量の変動を多くの方法で検索するとともに、抗体産生臓器の組織変化を経時的に検索する必要があると考える。

本疾患罹患者ならびに健常者血清中の細菌特異抗体の含有量を測定した結果、罹患者ならびに健常者の両者に特異抗体を検出することができた。このことは本疾患に罹っているいかにかわらず、成人においては特に粘膜を介して口腔細菌あるいはそれに準ずる細菌にさらされ、抗原刺激を受けていたことを物語っている。そして、対象とした罹患者の12例について、その平均値は健常者のそれに比べ増加の傾向を示したが、高い含有値を示した2例を除いた症例の平均値について検討すると、それはかえって健常者の平均値より低い値を示した。このことは罹患者における口腔細菌に対する特異抗体産生は1時期上昇することもあり、そしてその経過中に低下していくものと考えられるが、統計学的には健常者と有意差が認められなかったことから否定的であり、モルモット

トの実験にみられたような免疫寛容あるいは免疫麻痺の現象が成立しないのではないかと考えられる。前述のように抗原物質に対し、生体が免疫学的に無反応の状態になるには、抗原物質の種類、投与（感作）量、方法そして期間、さらに動物の種類、年齢など多くの条件が一致した場合であり、本疾患が口腔内細菌による混合感染であると解されるものの、免疫寛容あるいは免疫麻痺の現象の成立が明らかでなかったことは、その成立条件が単純でないことを示唆している。しかし多くの罹患者の症例において血中の細菌抗原に対する特異抗体の含有量が高くなかったことは、興味ある知見といえる。一方、罹患者血液中の免疫グロブリン（IgG）の含有量に関し、健常者のそれに比較すると、それらの平均値において罹患者の方が含有量が多く、Schenkien ら²⁹⁾、谷ら³⁰⁾、新谷³¹⁾の報告と一致する。含有量ならびにその機能において免疫グロブリンを代表する IgG は、さらに4つのサブクラスが知られており、IgG 1 がそのうち最も濃度パーセントが高く、これにはほとんどの抗体が含まれ、IgG 2 はその 1/3 で糖抗原に対する抗体に富み、IgG 3 はサブクラスの中で最も早く異化され、IgG 4 は最も濃度パーセントが低く、それぞれ機能においても差があり³²⁾、このことから本研究では全体としての IgG をとらえ、これを指標にして歯周炎と免疫とのかかわりを検討したことに多くの問題点もあるが、罹患者に含有量の増加を示したことは口腔内細菌の抗原刺激を反映しているものといえる。しかし、前述のように口腔内細菌に対する特異抗体、特に沈降抗体が平均として健常者のそれより上昇したものの、多症例にその上昇は認められなかったことと、西田ら³³⁾の初期治療後の歯肉の IgG 局在は初診時のそれに比較し著しく減少したが、血中 IgG 含有量は有意に減少せず、IgG の増加がなお持続していた症例が多数あったことを照合すると、歯周組織を介して長期に口腔内細菌の抗原刺激が行われた場合、IgG 産生とその特異抗体産生には非常に複雑な機構が関与していることを示唆している。

最後に口腔内細菌に対する特異抗体含有量と免疫グロブリン（IgG）の含有量を個々の罹患者ならびに健常者と比較した結果、それらのいずれにおいても一定の関係を見出すことができなかったことは、免疫グロブリン（IgG）には種々の抗体が存在し、その免疫生物学的性状の多様性のあることを示し、辺縁性歯周炎における液性抗体の位置づけに多大な課題を残しているものといえる。そして本研究では命題である本疾患に遷延感作の成立の可能性が否定的であり、自己組織とくに慢性化膿性

炎症に修飾された歯肉組織に対する抗体も検出することができなかった。したがって、今後本疾患の病期を把握した研究対象例をとらえ、加えて実験的歯周炎をモデルとして検索することにより本疾患と遷延感作の関係を明らかにできるものと考ええる。

結 論

ヒト口腔内細菌を感作原としてモルモットを遷延感作し、細菌特異抗体産生の動態を検索し、また辺縁性歯周炎罹患者血清中の細菌抗体量と、免疫グロブリン（IgG）の含有量ならびに自己の歯肉組織に対する特異抗体含有の有無を健常者のそれらと比較して検索したところ、以下の結論を得た。

1. 感作モルモットの細菌特異抗体産生は3ヵ月後に最高値（平均抗体価：80 rN/ml）を示し、以後、減少の傾向を示した。
 2. 無感作モルモットに細菌特異抗体は検出されなかった。
 3. 罹患者血清中の細菌特異抗体価の平均値（74 rN/ml）は健常者より高い値を示し、極端な最高ならびに最低抗体含有量を示す2例を除いた10例の平均値（53 rN/ml）は健常者のそれより低い値を示したが、統計学的にはいずれも有意差を示さなかった。
 4. 罹患者血清中の免疫グロブリン（IgG）の平均含有量（1,487 mg/dl）は健常者のそれより統計学的に有意（ $p < 0.05$ ）に高い値を示した。
 5. 罹患者血清中に歯肉抗体は検出されなかった。
- 以上のことより本疾患の経過中に動物実験でみられたような遷延感作成立の可能性は否定的であった。

本研究は昭和62年度文部省科学研究費補助金（総合研究A：“歯周組織破壊と免疫機構の関与に関する研究”（課題番号91304055）の助成により行われたことを付記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) Murphy, P.J. and Stallard, R.E. : An altered gingival attachment epithelium : A result of the enzyme hyaluronidase. *Periodontics*, 6 : 105-108, 1968.
- 2) Waldvogel, F.A. and Swartz, M.N. : Collagenolytic activity of bacteria. *J. Bacteriol.*, 98 :

- 662-667, 1969.
- 3) Irving, J.T., Newman, M.G., Socransky, S.S. and Heeley, J.D. : Histological changes in experimental periodontal disease in rats mono-infected with a gram-negative organism. *Arch. Oral Biol.* 20 : 219-220, 1975.
 - 4) Listgarten, M.A., Johnson, D., Nowotny, A., Crawford, A. and Socransky, S.S. : Pathogenesis of periodontal disease in rats mono-infected with *E. corrodens*. *J. Dent. Res.*, 56 : Special Issue A, 120, 1977.
 - 5) Nisengard, R.J. : The role of immunology in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 48 : 505-516, 1978.
 - 6) Jayawardene, A. and Goldmer, M. : Reagin-like activity of serum in human periodontal disease. *Infect. Immun.*, 15 : 665-667, 1977.
 - 7) Nisengard, R., Beutner, E.H., Neugeboren, N., Neiders, M. and Asaro, J. : Experimental induction of periodontal disease with arthus-type reactions. *J. Clin. Immunol. Immunopathol.*, 8 : 97-104, 1977.
 - 8) Ivany, L. and Lehner, T. : Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. *Arch. Oral Biol.*, 15 : 1089-1096, 1970.
 - 9) Mackler, B.F., Altman, L.C., Wahl, S., Rosenstreich, D.L., Oppenheim, J.J. and Mergenhagen, S.E. : Blastogenesis and lymphokine synthesis by T and B lymphocytes from patients with periodontal disease. *Infect. Immun.*, 10 : 844-850, 1974.
 - 10) Ouchterlony, O. : Diffusion-in-gel methods for immunological analysis. *Progres Allergy*, 5 : 1-77, 1958.
 - 11) Heidelberger, M. and Kendall, F.E. : Quantitative study of precipitin reaction between Type III pneumococcus polysaccharide and purified homologous antibody. *J. Exp. Med.*, 50 : 809-823, 1929.
 - 12) Heidelberger, M. and Kendall, F.E. : Continued quantitative cheory of the precipitin reaction : Reaction between crystallin egg albumin and its homologous antibody. *J. Exp. Med.*, 62 : 697-720, 1935.
 - 13) Fahey, J.L. and McKelver, E.M. : Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.*, 94 : 84-90, 1965.
 - 14) Socransky, S.S. : Microbiology of periodontal disease—Present status and future considerations—. *J. Periodontol.*, 48 : 497-504, 1977.
 - 15) Syed, S.A. and Loesche, W.J. : Bacteriology of human experimental gingivitis : effect of plaque age. *Infect. Immun.*, 21 : 821-829, 1978.
 - 16) Loesche, W.J. and Syed, S.A. : Bacteriology of human experimental gingivitis : Effect of plaque and gingivitis score. *Infect. Immun.*, 21 : 830-839, 1978.
 - 17) Takeuchi, H., Sumitani, M., Tsubakimoto, K. and Tsutsui, M. : Oral microorganisms in gingiva of individuals with periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 53 : 132-136, 1974.
 - 18) Ranney, R.R. : Immunofluorescent localization of soluble dental plaque components in human gingiva affected by periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 13 : 99-108, 1978.
 - 19) Saglie, R., Newman, M.G., Carranza, Jr. F.A. and Pattison, G.L. : Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J. Periodontol.*, 53 : 217-222, 1982.
 - 20) 川喜田愛郎 : 感染論—その生物学と病理学—, 第1版, 岩波書店, 東京, 1971, 248-252.
 - 21) Nisengard, R.J. and Beuter, E.H. : Immunologic studies of periodontal disease. V. IgG Type antibodies and skin test response to actinomyces and mixed oral flora. *J. Periodontol.*, 41 : 149-152, 1970.
 - 22) Steinberg, A.I. : Evidence for the presence of circulating antibodies to an oral spirochete in the sera of clinic patients. *J. Periodontol.*, 41 : 213-214, 1970.
 - 23) Patters, M.R., Genco, R.J., Reed, M.J. and Mashimo, P.A. : Blastogenic response of human lymphocytes to oral bacterial antigens : Comparison of individuals with periodontal disease to normal and edentulous subjects. *Infect. Immun.*, 14 : 1213-1220, 1976.

- 24) Smith, F.N., Lang, N.P. and Le, H.A. : Cell mediated immune responses to plaque antigens during experimental gingivitis in man. *J. Periodont. Res.*, 13 : 232-239, 1978.
- 25) 天野恒久, 小山次郎, 山村雄一郎 : 免疫, 第1版, 共立出版, 東京, 1973, 96-108.
- 26) Felton, L.D. : The significance of antigen in animal tissue. *J. Immunol.*, 61 : 107-117, 1949.
- 27) Dresser, D.W. and Mitchison, N.A. : The mechanism of immunological paralysis. *Advance in Immunol.*, 8 : 129-181, 1968.
- 28) 大國 寿 : 溶連菌遷延感作に基づく血清蛋白の変動と産生抗体の解析. *アレルギー*, 14 : 367-375, 1964.
- 29) Schenkein, H.A. and Genco, R.J. : Gingival fluid and serum in periodontal diseases I. Quantitative study of immunoglobulins, complement components, other plasma proteins. *J. Periodontol.*, 48 : 772-784, 1977.
- 30) 谷 明, 森 章一, 日高 慧, 竹下四郎, 宮野啓, 佐川寛典, 上田雅俊, 依藤 正, 宮嶋富士夫 : 歯周病患者の免疫学的研究. I 免疫グロブリン量および補体量について, *日歯周誌*, 20 : 328-334, 1978.
- 31) 新谷 牧 : 辺縁性歯周疾患の免疫病理学的研究—辺縁性歯周炎の病態と形質細胞, 肥満細胞ならびに免疫グロブリン, 補体について—. *歯科医学*, 48 : 309-327, 1985.
- 32) 菊地 浩, 森 道夫, 今村正克, 谷内 昭, 坂岡博, 板倉克明, 石井良文, 松本脩三, 菊地由生子 : 医科免疫学, 第1版, 南江堂, 東京, 1981, 82-100.
- 33) 西田 健, 三浦克敏, 莊 銘旭, 奥野夏樹, 扁田肇, 山田 浩, 筒井正弘, 上田雅俊, 山岡 昭 : 辺縁性歯周疾患の免疫病理学的研究—辺縁性歯周炎の治療経過中における免疫グロブリンと補体の局在(歯肉)ならびに含有量(血液)の動態—. *歯科医学*, 50 : 93-102, 1987.