



歯周疾患と全身性疾患の相互関与について(自然科学系)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2009-08-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉田, 幸恵, 高橋, 節子 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24729/00010813

総説

歯周疾患と全身性疾患の相互関与について

吉田幸恵, 高橋節子*)

(大阪府立看護大学医療技術短期大学部歯科衛生学科)

Mutual Relationships Between Periodontal Disease and Systemic Diseases

Yukie Yoshida and Setsuko Takahashi

(Department of Dental Hygiene, Osaka Prefecture College of Health Sciences)

Key words: 歯周疾患; 全身性疾患; 虚血性心疾患; 糖尿病; 危険因子

1. はじめに

口腔疾患と全身性疾患の関連について、従来は血液疾患や代謝障害、感染症などの全身性の疾患が口腔疾患、主に歯周疾患に影響を与えると報告されてきた¹⁾。糖尿病や免疫不全症候群による歯周疾患の悪化や、てんかん治療薬による歯肉の増殖などにみられるように、全身性疾患は歯周疾患を増悪させる修飾因子として捉えられてきた。しかし、1990年以降、歯周疾患と全身性疾患の関連について疫学的な研究が精力的に行われるようになり、歯周疾患が全身性疾患に影響を与えるといった、従来とは逆方向の研究報告が数多くみられるようになってきた。

歯周疾患は2大口腔疾患の1つで、我が国の人口の80%以上が罹患している頻度の高い口腔疾患であり、中年期以降の主な歯の喪失原因となっている。歯周疾患は *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* などの歯周病原性細菌によって発症する混合感染症で、これらの細菌が歯肉溝で異常に増殖して、歯肉が発赤、腫張し、附着上皮が歯面から剥離する。続いて、歯周ポケットの形成、歯根膜および歯槽骨の破壊が起こり、最終的に歯の喪失に至る疾患である²⁾。歯の喪失は咀嚼などの口腔機能を障害し、食生活確保の観点からも人間のQOLを著しく低下させるため、最近、我が国でも歯周疾患の予防対策は重要な課題となってきている。

前述した近年の研究から、歯周疾患は歯の喪失という口腔内に局限した全身性疾患の影響を受けるだけの疾患ではなく、虚血性心疾患や糖尿病、さらには低体重児早産などに影響をおよぼしている疾患であることが次第に解明されつつある。特に、この分野で研究が盛んな米国では Periodontal Medicine (歯周病の医学) という研究医療体系も提唱され³⁾、口腔領域から派生する疾患についての研究が急速に展開されている。

本総説では、歯周疾患と全身性疾患との関連について、疫学研究を中心に動向を述べる。

2. 歯周疾患と糖尿病の関連性

歯周疾患と糖尿病の関連についての疫学研究は1960年代から行われ、糖尿病患者が重篤な歯周疾患を併発する危険性は数多く報告されている。1970年には、Cohenら⁴⁾が21例の比較的若い女性糖尿病患者と健康対照者を2年間にわたって追跡調査した結果、糖尿病患者は歯肉に病変がみられる者が多く、歯周疾患の指標であるアタッチメントロスが大きいことを報告した。また、Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) 研究⁵⁾では、歯周疾患に罹患している者は糖尿病の発症確率が高いことが認められた。さらに、インスリン非依存性糖尿病を多発するピマインディアンを対象とした研究⁶⁾では、糖尿病は歯周疾患の発症頻度を約3倍増加させると述べている。近年になり、Grossiら⁷⁾の1,426名を対象に調査した研究では、歯周疾患に対する糖尿病患者のオッズ比は非糖尿病患者の2.3倍であったと報告している。OliverとTervonen⁸⁾は糖尿病患者の歯周疾患増悪の原因として、

*) 非常勤講師
連絡者：吉田幸恵

血管変化、好中球の機能異常、コラーゲンの合成障害などをあげ、血糖値のコントロールが良好であれば歯周疾患による歯の喪失は少なく、糖尿病の罹患期間が長くなるに従って、歯周疾患発症の危険率が高まると報告している。

さらに、Grossiら⁹⁾の報告では、歯周疾患の治療により糖尿病患者のHbA1c値が低下したと報告している。

このように、糖尿病が歯周疾患を悪化させるとともに、最近の知見では、歯周疾患が糖尿病を悪化させるという双方向性の影響が指摘されてきている¹⁰⁾。著者ら¹¹⁾¹²⁾の日本の事業所従業員を対象とした研究においても、歯周疾患が重症化するに従って、糖尿病発症確率が統計的に有意に上昇しており、近年の報告と同様な結果がみられた。しかし、これらの研究の多くは横断研究であるため、双方向性を実証するには長期間のコホート研究が必要であるが、おおむね、歯周疾患と糖尿病は相互に影響をおよぼすと考えられる。

まず、歯周疾患に糖尿病が影響を与えている機序として、高血糖状態が続くと白血球の付着能、遊走能、貪食能、殺菌能などの機能低下がみられ、細菌の来襲を防ぐことができない状態になると考えられる。また、刺激を加えたとき、糖尿病患者の単球は、非糖尿病患者の単球よりも、より多くのIL-1、PGE₂などの炎症性サイトカインを産生し、組織を破壊する酵素の活性を高め、この炎症性サイトカインが歯周組織を破壊すると考えられる。さらに、炎症性サイトカインはコラーゲンの産生を抑制し、歯周組織の治癒を妨げると考えられる。

一方、糖尿病に歯周疾患がどのように影響を与えているか、その機序には不明な点が多いが、歯周病巣局所で産生された炎症性サイトカインが血糖コントロールに影響を与えていると考えられている。すなわち、歯周病原性細菌の放出するエンドトキシンが歯周組織の蛋白質と結合し、その結合体が単球を活性化し、活性化した単球からIL-1、TNF- α などのサイトカイン類が過剰に産生され¹³⁾、これが全身および、筋肉細胞や脂肪細胞などに作用する。特に、TNF- α はインシュリン標的細胞内におけるインシュリン信号を阻害し、細胞表面のGLUT-4の発現を抑制することでインシュリン抵抗性をもたらすと考えられている。

3. 歯周疾患と虚血性心疾患の関連性

近年の欧米での研究から、歯周疾患が心筋梗塞などの虚血性心疾患の危険因子となりうるということが急速に明らかにされてきている¹⁴⁾。

歯周疾患と虚血性心疾患との関連について1990年以降の研究をみると、Paunioら¹⁵⁾は45~64歳の男性1,384名を対象に、横断研究を実施し、年齢、血圧値、教育程度、喫煙習慣などを調整しても、喪失歯数と虚血性心疾患発症に有意な関係が認められたと報告している。Mattilaら¹⁶⁾は対象者のう蝕、歯周疾患、根尖病変、智歯周囲炎の有無や程度を数量化して、100名の急性心筋梗塞患者と健康な対照者の口腔内状況を比較検討し、年齢、社会階級、喫煙習慣、血清脂質値などを調整しても、患者群が対照者群に比べて統計的に有意に口腔内状況が劣悪であったと報告している。Syrajanenら¹⁷⁾の患者対照研究では、歯周疾患に罹患している者は罹患していない者に比べて、虚血性心疾患を発症するリスクが20~180%高くなっていると報告している。コホート研究では、Mattilaらが9,760名を14年間追跡調査し、歯周組織の状況が悪化している者は歯周組織が良好な者に比べて虚血性心疾患発症の相対危険率が高かったと報告している¹⁸⁾。44,119名の医療従事者を対象にした大規模なJoshiyuraら¹⁹⁾のコホート研究では、歯周疾患による喪失歯が多い群に虚血性心疾患発症確率の高いことが報告されている。ARIC研究では歯周疾患の程度とIntimal Media Wall Thickness (IMT)との間に正の相関が認められ、歯周疾患が重症であるほど頸動脈の内膜・中膜の肥厚が大きいと報告されている²⁰⁾。さらに、この領域の中心的な研究者であるBeckら²¹⁾は全身性疾患を持たない1,147名を18年間追跡調査し、歯周疾患が重症な者ほど虚血性心疾患を発症した確率が高かったと報告している。これは、歯周疾患の重症度を歯槽骨消失度と歯周ポケットの深さで評価したものであるが、歯槽骨の消失度が大きい者や歯周ポケットが深い者ほど虚血性心疾患発症確率が高いことを示している。

また、Beckら²²⁾の総説では、6~18年間にわたる歯周疾患と動脈硬化に関する5つのコホート研究においても、歯周疾患の重症度と虚血性心疾患発症リスクとの間には正の相関が認められ、歯周疾患が重症になると虚血性心疾患発症確率が高くなると報告している。

以上のような研究結果から、歯周疾患が重症化するともなると、虚血性心疾患発症確率が高くなることは明らかである。

虚血性心疾患の発症に対する歯周疾患の役割とその発症機序をLoesche²³⁾は次のように示している (Fig. 1)。

1つは、歯周病原性細菌によりエンドトキシンが産生され、血流を介して心臓血管に障害が生じ、その結果として虚血性心疾患が発症するとしている。これは前述し

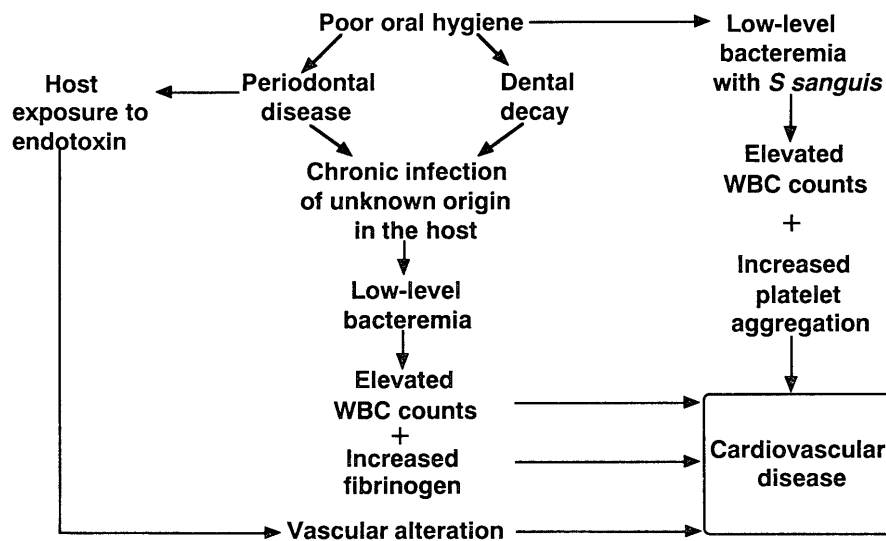


Fig. 1 Pathway by which poor hygiene could predispose patients to cardiovascular disease.

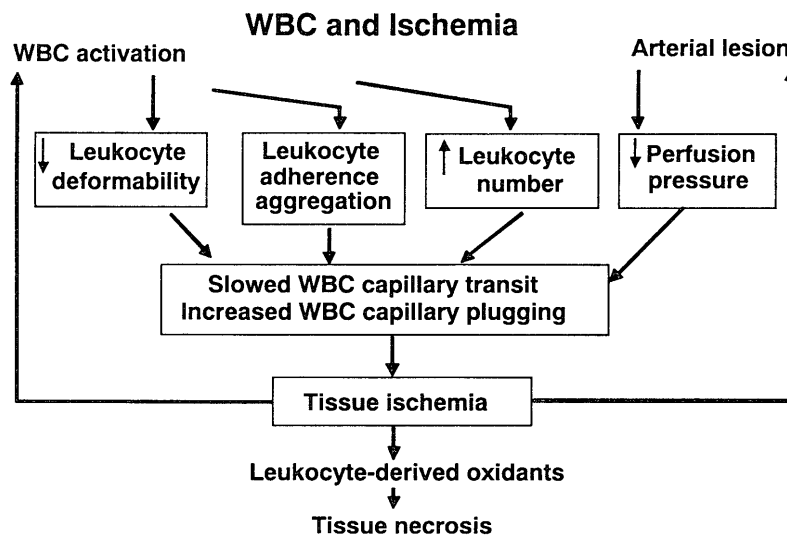


Fig. 2 White blood cells (WBC) especially neutrophils, may cause and/or aggravate Ischemic lesions by several mechanisms that may interact and amplify one another.

たように、歯周病原性細菌の放出するエンドトキシンが単球を活性化することから始まる。活性化した単球からはIL-1, TNF- α などのサイトカイン類やPGE₂が過剰に産生され、これらの物質が酸化ストレスを促進することで歯周組織における歯槽骨吸収などの炎症性の組織破壊をもたらす。さらに、これらの物質が心臓血管に移行し、そこで作用して強力な酸化ストレスにより脂質の過酸化、マクロファージの泡沫細胞化、コレステロールの沈着、血管平滑筋の増殖、血栓形成などを引き起こす。その結果として、虚血性心疾患の原因となる血管の粥状硬化を発生させ、進展させるものと考えられる。

もう1つは、歯周疾患やう蝕が原因で起こる継続的な炎症が低いレベルの菌血症を進行させたり、虚血性心疾患の危険因子である総白血球数や血中フィブリノーゲンを増加させることにより、その結果として虚血性心疾患が発症するとしている。これは、Fig. 2に示すように、虚血性心疾患発症のメカニズムの中で、白血球数の動態は重要な役割を果たしていると推察され、炎症が長期間継続する歯周疾患は白血球数の変動を介して、虚血性心疾患発症に関与していることが考えられる。

白血球数と虚血性心疾患発症の関連はYarnellら²⁴⁾、Kannelら²⁵⁾、Gillumら²⁶⁾、Bovillら²⁷⁾、Weijenbergら²⁸⁾、

Folsom ら²⁹⁾がコホート研究を実施し、総白血球数が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の方が虚血性心疾患発症の相対危険率が高くなることを報告している。さらに、総白血球数および白血球分画

と虚血性心疾患発症との関連性についての報告では、Prentice ら³⁰⁾は好中球数、好酸球数および単球数と、Olivares ら³¹⁾は単球数と関連があると報告している。5年間のコホート研究を行った Sweetnam ら³²⁾は、好中球

Table 1 Multiple regression analysis of total leukocyte, neutrophil, monocyte and lymphocyte counts and the mean CPITN score, numbers of decayed teeth, missing teeth and filled teeth and age by smoking habit in Japanese male factory workers

Total leukocyte						
Variables	Current smokers (n=840)			Nonsmokers (n=486)		
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value
CPITN score	6.097	0.186	<0.001	4.006	0.178	<0.001
Decayed teeth	0.402	0.038	0.274	-0.051	-0.006	0.891
Missing teeth	0.241	0.031	0.401	0.326	0.040	0.413
Filled teeth	0.189	0.050	0.153	-0.022	-0.008	0.862
Age	0.144	0.078	0.050	-0.083	-0.067	0.178
R		0.237	<0.001		0.145	0.009
Neutrophils						
Variables	Current smokers (n=840)			Nonsmokers (n=486)		
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value
CPITN score	4.218	0.168	<0.001	2.775	0.165	0.001
Decayed teeth	0.327	0.040	0.249	0.076	0.012	0.786
Missing teeth	0.012	0.002	0.956	0.117	0.020	0.693
Filled teeth	0.103	0.035	0.315	-0.017	-0.008	0.858
Age	0.109	0.077	0.054	-0.004	-0.005	0.926
R		0.205	<0.001		0.138	0.013
Monocytes						
Variables	Current smokers (n=840)			Nonsmokers (n=486)		
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value
CPITN score	0.452	0.144	<0.001	0.226	0.097	0.046
Decayed teeth	0.066	0.065	0.064	0.014	0.017	0.717
Missing teeth	0.034	0.045	0.226	0.028	0.033	0.502
Filled teeth	0.007	0.020	0.563	-0.021	-0.075	0.104
Age	0.003	0.020	0.624	-0.016	-0.125	0.013
R		0.170	<0.001		0.114	0.048
Lymphocytes						
Variables	Current smokers (n=840)			Nonsmokers (n=486)		
	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	p value
CPITN score	1.441	0.123	0.002	0.950	0.104	0.035
Decayed teeth	-0.003	-0.001	0.984	-0.124	-0.037	0.421
Missing teeth	0.214	0.077	0.039	0.175	0.053	0.284
Filled teeth	0.068	0.050	0.154	0.010	0.009	0.844
Age	0.037	0.056	0.165	-0.050	-0.100	0.048
R		0.187	<0.001		0.077	0.168

CPITN score : Community Periodontal Index of Treatment Needs

R : Adjusted multiple regression coefficient

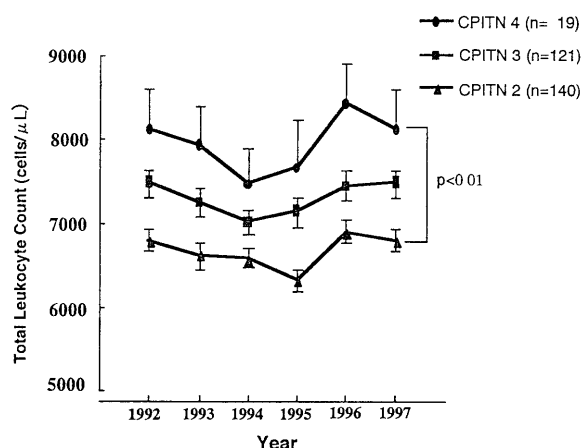


Fig. 3 Serial changes in total leukocyte count of current smokers with constant CPITN scores (1992 to 1997). Data are mean \pm standard error

が虚血性心疾患の発症と関連し、好中球数が基準値範囲内でも高値を示す者は低値を示す者に比べて虚血性心疾患発症の相対危険率が高くなっていると報告している。

次に、虚血性心疾患発症に関連がみられた白血球数動態と歯周疾患との関連性について、著者らの研究結果を述べる。Table 1は、大規模事業所従業員約2,000名を対象に、歯周疾患とう蝕と白血球数との関連性を検討した結果である。この表が示すように、歯周疾患の指標であるCPITN値が高く、歯周疾患が重症な者ほど総白血球数、好中球数および単球数が高いことが認められた³³⁾。さらに、これらの結果を疫学的に実証するために、総白血球数の動態と歯周疾患の重症度との関連について5年間の追跡調査を行った。このコホート研究においても、歯周疾患の重症化している者ほど総白血球数が高値を示した³⁴⁾(Fig. 3)。これは、Loesche²³⁾の示した白血球数の上昇を介した歯周疾患の虚血性心疾患発症の機序が、日本人を対象とした研究においても認められたものと考えられる。

Loesche²³⁾はもう1つの機序として、う蝕原性菌である*Streptococcus sanguis*の感染により低いレベルの菌血症が発症し、総白血球数の増加や血小板凝集能の亢進が促進されることで、虚血性心疾患が発症するとしているが、この機序は歯周疾患との関連がみられないので詳述を控える。

このように、メカニズムにおいても歯周疾患が喫煙や飲酒、高血圧症などと同様に、虚血性心疾患の危険因子の1つにあげられつつある。

4. 歯周疾患と高血圧症の関連性

歯周疾患と高血圧症の関連について報告したものは、

村津ら³⁵⁾の65~79歳までの86名を対象に、血圧値と喪失歯数の相関関係を検討した報告や、若井ら³⁶⁾の497名の人間ドック受診者を対象とした血圧値と歯周疾患の関連を検討した報告などがあるにすぎない。村津ら³⁵⁾は統計的に有意な相関関係があることを認め、若井ら³⁶⁾は傾向は示すが統計的に有意な関係ではないと報告している。このように、歯周疾患と血圧値の関連性については、十分な知見が得られていないのが現状である。

著者ら³⁷⁾の大規模事業所従業員を対象とした、高血圧症者と健康対照者の歯科疾患状況を比較した研究では、血圧値は未処置歯数および処置歯数との間には統計的に有意な差は認められなかったが、歯周疾患の指標であるCPITN値とは統計的に有意な差が認められ、高血圧症者は歯周疾患が進行していることが明らかにされた。次に、血圧値が基準値範囲にある者を対象として、歯周疾患と血圧値との関連性を検討した。年齢、喫煙習慣を調整した結果、50歳未満の非喫煙者群では収縮期血圧値が高くなるにつれて、歯周疾患が重症化する傾向が認められ、血圧値が基準値範囲にある健常者においては歯周疾患の進行度と血圧値との間に有意な相関関係が認められた。

これらの報告では十分な知見が得られたとはいえず、また、発症機序についても十分に解明されていないが歯周疾患と血圧値との間には何らかの関連が推察され、今後一層の研究が必要であると思われる。

5. 歯周疾患と動脈硬化症の関連性

歯周疾患と動脈硬化症との関連を検討した疫学研究は、ほとんどみあたらないのが現状である。著者ら³⁸⁾の研究では、歯周疾患の程度が重症な者ほど、血清総コレステロール値が統計的に有意に高い値を示すことが認められた。また、血清トリグリセライド値は高い値を、血清HDLコレステロール値は低い値を示す傾向が認められた。Beckら³⁹⁾の歯周疾患と高脂血症の関連性を検討した動物実験では、歯周病原性細菌である*P. gingivalis*に感染したマウスは非感染マウスに比べて、血清総コレステロール値や血清トリグリセライド値が統計的に有意に上昇したと報告している。また、*P. gingivalis*感染マウスと非感染マウスの血管にみられる粥状硬化の総面積を比較した組織学的な検討でも、前者は後者より粥状硬化の面積が広がったと報告している。さらに、*P. gingivalis*感染マウスでは、経時的に血管にみられる粥状硬化の面積が拡大していくことが認められた。このように、動物実験においては歯周病原性細菌の感染により、動脈硬化が進展すると報告されている。

6. 歯周疾患と低体重児早産の関連性

歯周疾患による全身への影響の1つとして、妊娠している女性では早産のリスクが高くなると報告されている。先進地域においては、早産による低体重児出産の割合は10%である⁴⁰⁾。従来から、低体重児早産の危険因子は数多くあげられているが、その中で最も研究されているのが細菌感染である。通常胎児は、羊水内において胎盤膜と結びつき、子宮の平滑筋によって守られている。胎児を子宮内にとどめているのは子宮頸部の収縮であるが、感染が起こると羊膜腔にも感染が広がり、胎盤膜で炎症が起きる。その結果、子宮が収縮し、子宮頸部が拡張するため早産となる。歯周疾患に罹患した母親の場合、その全身への影響として感染症が生じている可能性が考えられる。

Offenbacherら⁴¹⁾は、124例の女性ボランティアを対象者に出産後の歯周組織の状態について検討した結果、低体重児早産の母親は、正常児出産の母親に比べて歯周疾患の指標であるアタッチメントロスが統計的に有意に大きく、歯周組織に問題がある例が多いことを明らかにした。さらに、他の危険因子である喫煙や飲酒を考慮しても、歯周疾患は早産の大きな要因であることが認められ、飲酒のリスクが3.0倍であるのに比べて、歯周疾患は7.0倍であると報告している。また、母親の歯周ポケット内の炎症物質であるPGE₂の量は、正常児を出産した母親に比べると統計的に有意に多いことが認められた。

動物実験では、歯周疾患と流産との間には用量反応的な関係が認められ、少量の歯周病原性細菌で感染した場合、胎児は成長遅延、早産となるが、歯周病原性細菌の量を増加させると流産する確率が高くなると報告されている⁴²⁾。従来は、流産の最大の原因は遺伝的な素因に求められるという考え方が強かったが、感染症との関連性が明らかになった現在、さらに研究を展開していくべき領域と考える。

7. その他

血清 C-reactive protein (CRP) は全身性疾患ではないが、近年、循環器系疾患の危険因子として着目されている⁴³⁾ため、歯周疾患と血清 CRP 値の関連性についても言及する。

日本人を対象とした、歯周疾患と血清 CRP 値の関連を報告した研究はほとんどみあたらないが、著者ら⁴⁴⁾の事業所従業員を対象とした研究では、歯周疾患の程度が重症な者ほど、血清 CRP 値が基準値を上回る確率が統計的に有意に高くなることが認められた。前述の Beck ら⁴⁵⁾

は動物実験を行い、歯周疾患に感染したマウスの血清 CRP 値の変動について検討した。その結果、歯周疾患感染マウスは非感染マウスに比べて、血清 CRP 値が統計的に有意に上昇したと報告している。著者ら⁴⁶⁾の結果は、Beck ら⁴⁵⁾の動物実験で示された結果が人を対象とした研究においても確認できたと考える。

歯周疾患による血清 CRP 値上昇の機序は、前述と同様に、単球を活性化することから始まる。活性化した単球からサイトカイン類が過剰に産生され、血液中に流入したサイトカインが肝臓に影響をおよぼし、炎症反応の指標としての血清 CRP 値が上昇すると考えられる。このようなメカニズムにより、歯周疾患に罹患した者は、血清 CRP 値が基準値を上回る確率が高くなると推測される。

8. まとめ

糖尿病などの全身性疾患が歯肉炎や歯周炎などの歯周疾患の発現や進展を促進することは、以前から報告されてきた。これは、全身性疾患が原因で歯周組織の代謝障害が起きたり、組織修復力や生体防御反応が低下するためであると考えられていた。最近では、多数の疫学研究により、歯周疾患が糖尿病や虚血性心疾患、あるいは低体重児早産などの全身性疾患の発現や進展に悪影響を与えるという、逆の関連が認められるようになってきた。このことは、歯周疾患予防を中心とした「口腔の健康」の保持増進が、死亡率の高い疾患の発症や進展の予防につながる可能性を示している。歯周疾患はデンタルケアにより、比較的容易に予防や治療が可能な疾患であるため、適切なデンタルケアを行うことにより、虚血性心疾患、糖尿病などの全身性疾患の第1次予防が可能となり、国民医療費の削減が求められる我が国の医療状況の中において、大きな利益をもたらすと思われる⁴⁷⁾。

注釈

1. アタッチメントロス

歯面に付着している歯肉の上皮が剥離している状態を数量化したもので、歯周疾患の進行の程度を表す指標である。数値が大きいほど歯周疾患は重症である。

2. ARIC研究

1989年、米国の National Heart, Lung and Blood 研究所が企画し、動脈硬化症の原因追及のためのコホート研究である。4つの地域の45歳から64歳の住民約4,000名を対象としている。

3. オノス比

疾病の発生リスクを比較するための尺度であり、因果関係の強さを表す指標として用いられている。

4. HbA1c

ヘモグロビン A0 のグリケーション産物である。過去、1~2 ヶ月間の平均血糖値を示す指標である。

5. CPITN 値

歯肉からの出血、歯石沈着の有無、歯周ポケットの深さを数値化したもので、歯周疾患の進行の程度を表す指標である。数値が大きいほど歯周疾患は重症である。

文 献

- 1) Ramfjord, S. and Ash, M. (1979) "Periodontology and Periodontics", W.B. Saunders Company, Philadelphia. [加藤 照, 小林義典, 山田好秋訳 (1984) "ランフォード&アッシュ 歯周病の基礎と臨床", 医歯薬出版, 東京, p.1-127.]
- 2) 原 耕二, 鴨井久一, 加藤 照, 鈴木文雄, 太田利光 (1995) 歯周病治療. 日歯医師会誌, 47:1079-1109.
- 3) 石井正敏 (1998) 歯周治療学 (Periodontics) から歯周病の医学 (Periodontal medicine) へ. デンタルハイジーン, 18:1041-1044.
- 4) Cohen, D.W., Friedman, L.A., Shapiro, J., Kyle, G.C. and Franklin, S. (1970) Diabetes mellitus and periodontal disease: Two-year longitudinal observations Part 1. J. Periodontol., 41:709-712.
- 5) The ARIC Investigators (1989) The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: Design and objectives. Am. J. Epidemiol., 129:687-702.
- 6) Emrich, L.J., Shlossman, M. and Genco, R.J. (1991) Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Periodontol., 62:123-130.
- 7) Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R.G., Machtei, E.E., Norderyd, O.M. and Genco, R.J. (1994) Assessment of risk for periodontal disease (Part 1). Risk indicators for attachment loss. J. Periodontol., 65:260-267.
- 8) Oliver, R.C. and Tervonen, T. (1994) Diabetes - A risk factors for periodontitis in adults. J. Periodontol., 65:530-538.
- 9) Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., DeCaro, T., Robertson, D.C., Ho, A.W., Dunford, R.G. and Genco, R.J. (1997) Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. J. Periodontol., 68:713-719.
- 10) American Academy of Periodontology (1999) Diabetes and periodontal disease. Position paraer. J. Periodontol., 70:935-949.
- 11) 吉田幸恵, 小川由紀子, 畠中能子, 赤井綾美, 今木雅英, 棚田成紀 (1996) 第一次予防を指向した歯科保健と平均寿命及び慢性疾患罹患に関する臨床統計学的研究. 臨床環境医学, 5:72-78.
- 12) Hatanaka, Y., Yoshida, Y., Imaki, M., Ogawa, Y., Miyatani, S. and Tanada S. (2002) Clinico-epidemiological study on the correlation among incidences of periodontal disease and systemic disease in Japanese factory workers. Jpn. J. Clin. Ecol., 11:1-12.
- 13) Shapira, L., Soskolne, W.A. and Sela, M.N. (1994) The secretion PGE2, IL-1 β , IL-6, and TNF α by mononuclear cells from early onset periodontitis patients. J. Periodontol., 65:139-146.
- 14) 西原達次 (1999) 身体を蝕むデンタルプラーク - 口腔細菌の全身への影響 -. 日歯医師会誌, 51:1101-1108.
- 15) Paunio, K., Impivaara, O., Tiekso, J. and Maki, J. (1993) Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. Eur. Heart J., 14:54-56.
- 16) Mattila, K., Valtonen, V., Nieminen, M. and Huttunen, J. (1995) Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. Clin. Infect. Dis., 20:588-592.
- 17) Syrajanen, J., Peltola, J. and Valtonen, V. (1989) Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. J. Intern. Med., 225:179-184.
- 18) Mattila, K. (1993) Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. Eur. Heart J., 14:51-53.
- 19) Joshipura, K., Rimm, E., Douglass, C., Trichopoulos, D., Ascherio, A. and Willett, W. (1996) Poor oral health and coronary heart disease. J. Dent. Res., 75:1631-1636.
- 20) Chambless, L., Heiss, G. and Folsom, A. (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Am. J. Epidemiol., 146:483-494.
- 21) Beck, J.D., Garcia, R.G., Heiss, G., Vokonas, P.S.

- and Offenbacher, S. (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, 67:1123-1137.
- 22) Beck, J.D., Pankow, J., Tyroler, H.A., Offenbacher, S. (1999) Dental infections and atherosclerosis. *Am. Heart J.*, 138:S528-S533.
- 23) Loesche, W.J. (1994) Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 15:977-991.
- 24) Yarnell, J., Baker, I., Sweetnam, P., Bainton, D., O'Brien, J., Whitehead, P. and Elwood, P. (1991) Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 83:836-844.
- 25) Kannel, W., Anderson, K. and Wilson, P. (1992) White blood cell count and cardiovascular disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 267:1253-1256.
- 26) Gillum, R., Ingram, D. and Makuc, D. (1993) White blood cell count, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Am. Heart J.*, 125:855-863.
- 27) Bovill, E., Bild, D., Heiss, G., Kuller, L., Lee, M., Rock, R. and Wahl, P. (1996) 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.*, 143:1107-1115.
- 28) Weijenberg, M., Feskens, E. and Kromhout, D. (1996) White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arter. Throm. Vasc. Biol.*, 16:499-503.
- 29) Folsom, A., Wu, K., Rosamond, W., Sharrett, A. and Chambless, L. (1997) Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 96:1102-1108.
- 30) Prentice, R., Szatrowski, T., Fujikura, T., Kato, H., Mason, M. and Hamilton, H. (1982) Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 116:496-509.
- 31) Olivares, R., Ducimetiere, P. and Claude, J. (1993) Monocyte count: A risk factor for coronary heart disease? *Am. J. Epidemiol.*, 137:49-53.
- 32) Sweetnam, P., Thomas, H., Yarnell, J., Baker, I. and Elwood, P. (1997) Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell studies. *Am. J. Epidemiol.*, 145: 416-421.
- 33) Imaki, M., Ogawa, Y., Yoshida, Y., Uchida, M. and Tanada, S. (1999) A cross-sectional study of leukocyte count and dental disease in Japanese male factory workers. *J. Anal. Bio-Sci.*, 22:179-186.
- 34) Imaki, M., Ogawa, Y., Yoshida, Y., Uchida, M. and Tanada, S. (1999) Cohort study of the total leukocyte count and periodontal disease among company employees. *Environ. Health Prev. Med.*, 4:54-57.
- 35) 村津和正, 藤野武彦, 柳川 堯 (1990) 血圧に及ぼす歯牙喪失の影響. *口腔衛生誌*, 40:414-415.
- 36) 若井建志, 川村 孝, 玉腰暁子, 青木理恵, 小嶋雅代, 林 櫻松, 大野良之 (1997) 歯周疾患と生活習慣および健康指標との関連. *日疫学会誌*, 7:77.
- 37) 小川由紀子, 今木雅英, 吉田幸恵, 松本政信, 棚田成紀 (1998) 事業所従業員における高血圧症と歯科疾患との関連に関する疫学的研究. *産衛誌*, 40:235-240.
- 38) Ogawa, Y., Imaki, M., Yoshida, Y., Shibakawa, M. and Tanada, S. (1998) An epidemiological study on the association between the total leukocyte and neutrophil counts, and risk factors of ischemic heart disease by smoking status in Japanese factory workers. *Appl. Human Sci.*, 17: 239-247.
- 39) Beck, J.D., Offenbacher, S., Williams, R., Gibbs, P. and Garcia, R. (1998) Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann. Periodontol.*, 3:127-141.
- 40) Loe, H. and Sliness, J. (1963) Periodontal disease in pregnancy (Part 1): Prevalence and severity. *Acta Odont. Scand.*, 21:533-551.
- 41) Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. and Beck, J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.*, 67:1103-1113.
- 42) Collins, J.G., Windley III, H.W., Arnold, R.R. and

- Offenbacher, S. (1994) Effects of a porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect. Immun.*, 62:4356-4361.
- 43) Folsom, A.R., Pankow, J.S., Tracy, R.P., Arnett, D.K., Peacock, J.M. and Hong, Y. (2001) Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am. J. Cardiol.*, 88:112-117.
- 44) 小川由紀子, 高橋節子, 今木雅英, 吉田幸恵, 棚田成紀 (1999) 日本人事業所従業員における歯周疾患とC反応性蛋白に関する疫学的研究. *生物試料分析*, 22:169-174.
- 45) 小西正光, 小野ツルコ (2001) “「健康日本21」を指標とした健康調査と保健支援活動”, *ライフ・サイエンス・センター*, 横浜, p.139-144.