原 著

一農村地区における成人健診受診者の 歯肉増殖有病についての検討

——特に高血圧症・心疾患にかかわる服薬と歯肉増殖の関係——*

Prevalence of Gingival Hyperplasia in Adults Receiving
a Health Examination in a Rural Area, in Reference
to Medications for Hypertension and Cardiopathy

岩 倉 政 城** 渋谷 芳 郎** 安 野 陽 子**
島 田 義 弘***

Masaki IWAKURA**, Yoshiro SHIBUYA**, Yoko YASUNO**
and Yoshihiro SHIMADA***

Received March 25, 1991; accepted May 24, 1991

Abstract: Visual inspection for gingival hyperplasia was done and a drug questionnaire was given to 747 adults (male 317, female 430, 54.39 years old in mean) who received a health examination in a rural area of Miyagi prefecture. Characteristic gingival hyperplasia with four features (unevenness, multiplicity, demarcation and impossibility of explanation by local factors only) which we had detected at nifedipine medicated subjects was also examined. Persons receiving medication for hypertension or cardiopathy were classified as the medicated group and others as the nonmedicated group. Prevalence of gingival hyperplasia was 15.27 % and 10.42 %, respectively, but no statistical difference was found between the two groups (Table 3). The characteristic gingival hyperplasia was detected in twelve persons (5.91 %) of 203 in the medicated group and in one person (0.19 %) of 518 in the nonmedicated group, with high statistical difference ($p < 0.01$).

This prevalence (5.91 %) is about half the value which we reported for characteristic gingival hyperplasia (10.9 %) in private hospital patients receiving nifedipine for hypertension or cardiopathy. Considering the fact that about half of the hypertension or cardiopathy patients in this hospital were treated with nifedipine (53.8 %), prevalence value of the present study (5.91 %) is not contradictory.

索引用語：歯肉増殖，薬物副作用，ニフェジピン

Key words: Gingival hyperplasia, Side effects of Drugs, Nifedipine

* 本論文の要旨は第39回日本口腔衛生学会総会において発表した。

** 東北大学歯学部予防歯科学講座

** *Department of Preventive Dentistry, Tohoku University School of Dentistry*

*** 鶴見大学女子短期大学部

**** *Women's Junior College, Tsurumi University*

緒 言

我々は Ca^{2+} 拮抗剤の一つであるニフェジピンによって起こった著明な歯肉増殖を予防歯科外来で観察し、本剤の投薬を中止することでその増殖が消退することを観察した¹⁾。そこで、一民間病院の外来患者についての歯肉増殖と服薬調査からニフェジピン服用者の10.9%に特徴的な歯肉増殖が起こることを²⁾、またそれは、凹凸を伴う、多発性、境界が明瞭、増殖が局所要因だけでは説明できない、の4項目で特徴づけられることを報告した³⁻⁵⁾。ところで、歯肉増殖は歯周病にみられる一症状でもあり、また著明な歯肉増殖をもたらすものとして薬物由来ではフェニトイン歯肉増殖などが挙げられ、この他に妊娠、思春期のホルモンバランスの変調によってもたらされるもの、歯肉繊維腫症などが知られている⁶⁾。従って、ニフェジピンなど特定の薬物によって誘発される歯肉増殖症の有病調査を行うにあたって、それ以外の因子でおこる歯肉増殖の出現頻度の baseline を知ることは有用である。我々は、一地区における成人健診受診者について歯肉増殖の有病率を、また、我々が報告したニフェジピンに特徴的とみなした4項目を満足させる歯肉増殖の有病状況を調査した。これらの結果と、併せて行った受診者の薬物服用についての質問紙調査成績との間に興味ある知見を得たので報告する。

対象ならびに調査方法

宮城県北部の一農村地区における成人健診受診者のうち、歯肉増殖の評価が可能な歯を2歯以上持つ者754名を調査した。このうち質問紙調査において服薬の記入に不備があった7名を除外し、747名（男性317名、女性430名、平均年齢54.39歳 S. D.=10.87）を検討対象とした。歯肉増殖の判定は歯肉の肥大が単に炎症性の腫脹でないものをすべて含めた。また、我々がニフェジピンによる歯肉増殖の判定に有用とした4項目、すなわち、凹凸を伴う、多発性、境界が明瞭、増殖が局所要因だけでは説明できない、を充足するものを特徴的歯肉増殖と判定した。別に、質問紙により服薬状況について調査した。なお、予備的に行った調査から、服薬者は自己が受けている投薬薬物の呼称を記銘している者がまれであることが判明したので、以下の方法により服薬状況を判別することとした。歯肉増殖を引き起こすニフェジピンに代表される Ca^{2+} 拮抗剤は高血圧症治療の第1選択薬とみなされて処方されていること^{7,8)}、心筋梗塞、狭心症の治療薬としてやはり Ca^{2+} 拮抗剤が用いられること⁹⁾、抗てん

かん薬のフェニトインも歯肉増殖を引き起こすこと¹⁰⁾ から、以下の質問項目により歯肉増殖を引き起こす薬物を服用している可能性のある集団を選別した。まず、血圧が高い、普通、低い、を選択させ、次いで血圧の薬、心臓の薬、けいれん止めの薬をそれぞれ飲んでいるか、飲んでいないか、過去飲んでいたが現在飲んでいないかについて質問し、この回答から被検集団を以下に分類した。血圧の薬を服用し、かつ血圧が低いとしなかった者を高血圧治療薬の服用者、心臓の薬を飲んでいるとした者を心疾患治療薬服用者、けいれん止めの薬を飲んでいるとした者を抗てんかん薬服用者とみなした。この3群を歯肉増殖性薬物を現在服用している可能性のある群（以下、現在服薬群）とし、更にこれらの薬を過去にのみ服用した過去服薬群、並びにこれらの薬を過去にも現在にも服用していない非服薬群の3群に分け、各群間の平均値の差の t 検定、群間発現頻度の χ^2 検定または Fisher の直接確率計算で統計的に比較検討した。また、 Ca^{2+} 拮抗剤服薬の可能性のある高血圧、心疾患の服薬者の特徴的歯肉増殖の有病率を見るため、抗てんかん薬を服用している群を除外した集団についても検討を行った。

結 果

被検対象を性別に、年齢、被検歯数、歯肉増殖並びに特徴的歯肉増殖の出現頻度について比較し Table 1 に示した。被検歯数は男22.44 (S. D.=7.74)、女20.22 (S. D.=7.54) で危険率5%で有意差であったが、その他の項目については性差を認めなかったことから、以後男女を合して検討を加えた。その結果、対象者の平均年齢は54.39歳 (29-89歳)、被検歯数は平均21.16歯 (2-32歯) であった。歯肉増殖が認められた者は全体の12.05%、特徴的歯肉増殖の出現頻度は747名中の13例で1.74%であった。

現在服薬群、過去服薬群、非服薬群の3群に分けた各調査項目の成績は Table 2 に示した。歯肉増殖の有病率はそれぞれ15.53%、17.39%、10.42%であり、非服薬群がやや低かったがその差は統計学的有意でなかった。

我々が先にニフェジピンに特徴的と報告した4項目を満足させる特徴的歯肉増殖は、現在服薬群の12例 (5.83%)、過去服薬群の0例 (0%)、非服薬群の1例 (0.19%) であった。統計学的に比較すると、現在服薬群は非服薬群に較べて高度に有意に多かった ($p<0.001$)。3群の年齢比較では、現在服薬群が非服薬群に較べて約9歳高く統計学的に有意差であった ($p<0.01$)。これを、服薬

Table 1 Oral conditions of the subjects (Male and Female)

Group	Age Mean (S.D.)	Examined teeth per person Mean (S.D.)	Gingival hyperplasia N (%)	Characteristic gingival hyperplasia N (%)
Male N=317	55.02(11.50)	22.44(7.74)	43 (13.56)	8 (2.52)
Female N=430	53.93(10.37)	20.22(7.54)	47 (10.93)	5 (1.16)
Total N=747	54.39(10.87)	21.16(7.70)	90 (12.05)	13 (1.74)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ **Table 2** Oral conditions in the nonmedicated group and in the group receiving anti-hypertension, anti-cardiopathy, or anti-epilepsy drugs

Group	Age Mean (S.D.)	Examined teeth per person Mean (S.D.)	Gingival hyperplasia N (%)	Characteristic gingival hyperplasia N (%)
Medicated N=206	60.55(8.66)	19.36(8.02)	32(15.53)	12(5.83)
Medicated in past N=23	56.61(7.40)	20.74(7.74)	4(17.39)	0(0)
Nonmedicated (Control) N=518	51.84(10.80)	21.89(7.46)	54(10.42)	1(0.19)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ **Table 3** Oral conditions in the nonmedicated group and in the group receiving anti-hypertension or anti-cardiopathy drugs

Group	Age Mean (S.D.)	Examined teeth per person Mean (S.D.)	Gingival hyperplasia N (%)	Characteristic gingival hyperplasia N (%)
Medicated N=203	60.52 (8.71)	19.44 (8.03)	31 (15.27)	12 (5.91)
Medicated in past N=21	56.67 (7.65)	20.90 (7.46)	3 (14.29)	0 (0)
Nonmedicated (Control) N=518	51.84(10.80)	21.89 (7.46)	54 (10.42)	1 (0.19)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

群中の特徴的歯肉増殖の12名で見ると平均年齢62.08 (S. D.=6.11), 一方, 服薬群中特徴的歯肉増殖のない群194名の平均年齢は60.52 (S. D.=8.80)で, 両者の間には統計学的有意差を認めなかった。一人当たり被検歯数も服薬群が非服薬群より約1歯少なく, この差は統計学的に有意であった ($p < 0.01$)。

また, 抗てんかん薬の服用者とみなした群を除外し, ニフェジピン服用の可能性のある高血圧と心疾患の治療薬の服薬集団に限定して, 改めて集計比較したものがTable 3である。ニフェジピン歯肉増殖症患者にみられ

る特徴的な歯肉増殖は, 高血圧・心疾患治療薬の現在服薬群203名中の12例, 5.91%に観察され, 非服薬群においては1例の0.19%のみに認められ, 両群間には統計学的に高度の有意差で現在服薬群に多かった ($p < 0.001$)。

考 察

慢性辺縁性歯周炎は, 歯周組織の炎症と, 破壊を主症状とするが, その症状の一つに歯肉増殖も挙げられる。慢性辺縁性歯周炎の有病状況調査の報告の中に歯肉増殖に着目してその出現頻度を報告した者は見あたらない。

本調査の対象者の12.05%に歯肉増殖が認められたが、慢性辺縁性歯周炎の症状としての歯肉増殖が高い頻度でないことを示している。

また、歯肉増殖は服薬状況による群別比較で現在服薬群では15.53%、過去服薬群では17.39%であるのに対し、非服薬群では10.42%とやや低いことから、服薬が歯肉増殖を増加させていることを疑わせるが、群間の有病率に統計学的な有意差はなかった。

ニフェジピン歯肉増殖症患者にみられる特徴的な歯肉増殖所見が高血圧・心疾患治療薬の現在服薬群の5.91%に観察され、一方、これらの薬の非服薬群においてはわずか1例の0.19%のみに認められ、その出現頻度は統計学的に高度の有意差 ($p < 0.001$) で現在服薬群に多かった。この結果は、我々の特徴的歯肉増殖の判定法が相当の妥当性を有していることを示している。しかし特徴的歯肉増殖がこの薬物の服用経験のない集団からも僅かであるが見いだされた事実は、非薬物性の歯肉増殖で我々が判定したニフェジピン歯肉増殖と類似の臨床所見を持つ歯肉増殖が、まれとはいえ存在することを考慮する必要があることを示している。

本報告における高血圧・心疾患治療薬の現在服薬群の特徴的歯肉増殖有病率である5.91%は、先に我々が報告した^{2,3)} 一民間病院ニフェジピン服薬外来患者の特徴的歯肉増殖の有病率である10.9%のおよそ半分であった。本来ならば本報告のニフェジピン服薬者の実数が調べられるのが望まれる。しかし、予備的研究で服薬者本人に記入させる質問票にニフェジピンの一般名、商品名を予め記載したものから該当する薬品を選択させる形式にしても回答が得られることがまれな上、直接本人から聴取してもなお、服薬薬品名を挙げられないのが実際であったので、本報告のように高血圧・心疾患治療薬の服薬の有無を群別基準にせざるを得なかった。もとより、高血圧・心疾患治療薬の中には降圧利尿剤、強心剤など Ca^{2+} 拮抗剤とは異なる薬理作用を持つ薬物を服用する者が当然含まれている。そこで、我々が先に一民間病院で行った高血圧・心疾患患者93名中の50名 (53.8%) がニフェジピンを現在服薬していた事実^{2,3)} を参考に、本研究対象の高血圧・心疾患治療薬の現在服用群のおおよそ1/2がニフェジピンを服薬していると見積れば、先に報告した一民間病院のニフェジピン服用者の有病率10.9%のおおよそ1/2である本報告の5.91%は合理的な数値といえよう。

なお、服薬群間の年齢比較で高血圧、心疾患による服薬集団はその疾病の性質上高齢者に多いため、非服薬集

団よりも平均年齢が高く、また被検歯数も少なかったものであろうが、歯肉増殖および特徴的歯肉増殖の有病率が服薬群で高い一要因として年齢の関与も考慮しなければならない。そこで、服薬群中の特徴的歯肉増殖群12名の平均年齢62.08を、服薬群中特徴的歯肉増殖のない群194名の平均年齢60.52と比較したところ、両群間に統計学的有意差を認めず、特徴的歯肉増殖が増齢によって発現する傾向があるとはいえないと判断された。

今回、高血圧・心疾患治療薬の現在服用群の5.91%に特徴的な歯肉増殖が発現したことの社会的意義は大きいと言わざるを得ない。現に当予防歯科外来で報告者が扱ったニフェジピンに由来する特徴的歯肉増殖症患者の77.7%は投薬主治医からの紹介無しで発見されたものであった。症例説明、あるいは歯肉増殖治療上の必要から、転薬を依頼するため投薬主治医と懇談することがある。その際、歯肉増殖に気付かなかったかを問い合わせると、日常診療で咽頭、喉頭を診査するために口腔を診る習慣はあるが、歯肉を視認することは一般化していないとの返答が大部分であった。このことは投薬副作用としての歯肉増殖の発症の指摘を投薬主治医に期待することが実際的でないことを示している。本剤投薬に当って、歯科医師による監視が不可欠と思われる。

なお、薬事法で薬剤には添付文書が義務づけられているが、ニフェジピンの歯肉増殖に関しては「連用によりまれに歯肉肥厚があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。」¹⁰⁾ の記述があるのみである。ここで云う「まれに」は厚生省薬務局通知¹¹⁾ で副作用発現頻度で0.1%未満とされており本報告と、我々が先に報告したニフェジピン服用者の特徴的歯肉増殖発現率10.9% (1987, 1990)^{2,3)} から著しくかけ離れている。ニフェジピンによる歯肉増殖の有病率についてはその後木下ら (1990)¹²⁾ が30.6%を、勝見ら (1991)¹³⁾ が6.5%を報告している。これらの報告をもとに、副作用発現頻度が5%以上または頻度不明の場合は副詞なしとされている厚生省薬務局通知の記載要領に従えば、「連用により歯肉肥厚があらわれることがある」と改められねばならない。また「本剤の投与に当っては歯科医師による歯周の監視が必要である」の一項もつけ加えられねばならない。

結 論

宮城県の一農村地区における成人健診受診者747名について、歯肉増殖並びにニフェジピン服用者に特徴的な歯肉増殖の有病状況を増殖性薬物の服用の可能性のある

群（現在服薬群），過去服薬群，非服薬群に群別して比較した。

1. 歯肉増殖は被検者の12.05%に認められた。
2. 特徴的歯肉増殖の出現頻度は被検者の1.74%に認められた。
3. 現在服薬群，過去服薬群，非服薬群の3群における歯肉増殖有病者率はそれぞれ15.53%，17.39%，10.42%で，その差は統計学的に有意でなかった。
4. 特徴的歯肉増殖者は服薬群の5.83%，過去服薬群の0%，非服薬群の0.19%で，現在服薬群が高度の統計学的有意差で非服薬群より多かった。
5. 被検対象から抗てんかん薬服用者を除外し，ニフェジピン服用の可能性のある高血圧，心疾患の治療薬現在服薬群として集計すると，特徴的歯肉増殖はその5.91%にみられ，過去服薬群の0%，非服薬群の0.19%との比較で，現在服薬群が非服薬群より統計学的高度に有意に多かった。

謝 辞

稿を終わるに望みこの調査に協力戴いた町の関係者の皆様に心からの御礼を申し上げます。

また本研究を支えて戴いた予防歯科学教室の各位に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 渋谷芳郎，岩倉政城，島田義弘，鈴木正規，亀井達哉：冠血管拡張剤 Nifedipine の副作用と思われる歯肉増殖症の1例，東北大学歯学誌，**6**；51-60，1987。
- 2) 岩倉政城，渋谷芳郎，小原陽子，島田義弘：ニフェジピン（血圧降下剤）療法を受けている患者の歯肉増殖有病状況について，口腔衛生会誌，**37**；574-575，1987。
- 3) 岩倉政城，渋谷芳郎，安野陽子，島田義弘：ニフェジピン療法を受けている患者の歯肉増殖有病状況についての予備的研究，口腔衛生会誌，**40**；53-59，1990。
- 4) 岩倉政城，渋谷芳郎，島田義弘：血圧降下剤ニフェジピンに由来する歯肉増殖症の臨床所見についての検討，口腔衛生会誌，**38**；608-609，1988。
- 5) 岩倉政城，渋谷芳郎，安野陽子，島田義弘：カラー写真によるニフェジピン歯肉増殖症の判定について，口腔衛生会誌，**39**；504-505，1989。
- 6) 今川与曹，石川 純：臨床歯周病学，医歯薬出版，東京，1974，52-88。
- 7) 増井善明：高血圧症，日野原重明，阿部正和編：今日の治療指針，30巻，医学書院，東京，1988，344-347。
- 8) 1989 Guidelines for the management of mild hypertension：Memorandum from a WHO/ISH Meeting，J. Hypertension，**7**；689-693，1989。
- 9) 中村元臣，平 則夫編：カルシウム拮抗薬一基礎と臨床一，医薬ジャーナル社，大阪，全面改訂版，1986，207-303。
- 10) アダラート・アダラート5 添付文書，パイエル薬品株式会社，1989年8月。
- 11) 厚生省薬務局：医療用医薬品添付文書の記載要領について，厚生省薬務局通知薬発第385号，昭和58年5月18日付。
- 12) 木下尚樹，国賀就一郎，下邨真哉，國富照子，清水明彦，前田憲昭，吉岡 清：カルシウム拮抗剤服用者の歯肉増殖に関する調査（抄録），日歯周誌，**32**；140，1990。
- 13) 勝美行雄，高原正明，渡辺泰秀，武藤寿孝，熱田藤雄，土屋晴仁，花沢康雄，高橋喜久雄，内山 聡，金沢春幸，佐藤研一：降圧剤（Ca 拮抗薬）服用による歯肉増殖症の発生率に関する臨床統計学的観察，口誌，**40**；169-178，1991。