症例報告レビュー

SPT 治療中に多関節痛からステロイドや骨代謝関連の投薬を受けた 1 症例

福田 光男^{*1,2}, 藤村 岳樹^{*2}, 岡田 康佑^{*2}, 岩村 侑樹^{*2}, 柳 千登勢^{*3}^{*1}愛知学院大学歯学部歯周健康増進科^{*2}愛知学院大学歯周病学講座^{*3}とうめい歯科

A case of patient with multi-joint pain received with steroid and agents that affect bone mineral homeostasis during supportive periodontal therapy

Mitsuo Fukuda^{*1,2}, Takeki Fujimura^{*2}, Kohsuke Okada^{*2}, Yuki Iwamura^{*2} and Chitose Yanagi^{*3}^{*1}Division of Periodontal Health Promotion, School of Dentistry, Aichi Gakuin University^{*2}Department of Periodontology, School of Dentistry, Aichi Gakuin University^{*3}Toumei Dental Clinic

キーワード：ステロイド，骨代謝，SPT

日本では、近年急速な高齢化を迎え、今後もその傾向は続くことが予想される。この高齢者の増加により、歯周病患者においても、糖尿病や高血圧などの全身疾患を併発した有病者が増加していることが示されている¹⁾。そのため、近年医科歯科連携の必要性が様々な場面で報告されており、歯周疾患と全身疾患が相互に影響していることを示唆する基礎的・臨床的な研究が数多くされている。

つまり、歯周治療中にはそうした合併症が認められない患者でも、動的治療終了後のサポータティブペリオドンタルセラピー（SPT）の期間が長期化し、それに伴い患者の高齢化が進むため、その間に全身疾患が発

症する可能性は高い。その発症した全身疾患治療のため、投薬を長期に亘り受けることになる患者は増加することが予測される。全身疾患で使用される薬物の中で歯科治療の際配慮すべきものとして、心疾患に伴い処方される抗血栓薬や、顎骨壊死のリスクのあるビスフォスフォネート製剤などが知られている。

一方、歯周治療のSPT中において、全身疾患で長期に投与される抗炎症作用のある薬剤や骨代謝に関連した薬剤は、歯周病の病態に影響を与えるため注意を向ける必要があると思われる。こうした薬剤として、骨粗鬆症や膠原病、リウマチなどで処方される合成副腎皮質ホルモン（ステロイド）²⁾、非ステロイド性抗炎症

連絡先：福田光男

〒464-8651 名古屋市千種区末盛通2-11

愛知学院大学歯学部歯周健康増進科

Mitsuo Fukuda

Division of Periodontal Health Promotion, School of Dentistry, Aichi Gakuin University

2-11 Suemuridori, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, Japan 464-8651

E-mail: fukuda-m@dpc.agu.ac.jp

図1 初診時の口腔内写真

歯周科への紹介のきっかけとなった、26, 27 歯部の歯肉腫脹は解消し、24 歯に歯肉腫脹が認められた。(X 年 9 月)

AL	2	2	5	7	2	3	3	2	4	4	2	3	3	2	2	8	2	5	3	2	8	2	2	4	4	5	8	5	3	3
PPD	2	2	5	7	2	3	3	2	4	4	2	3	3	2	2	8	2	5	3	2	8	2	2	4	4	5	8	5	3	3
BOP																+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Teeth	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27																
BOP						+	+	+	+	+	+	+	+	+																
PPD	3	2	3	7	2	3	2	2	3	2	2	4	6	5	3	8	4	2	5	8	2	2	3	4	2	7	2	2	5	
AL	3	2	3	7	2	3	2	2	3	2	2	4	6	5	3	8	4	2	5	8	2	2	3	4	2	7	2	2	5	
Mo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図2 初診時の歯周組織検査 (X 年 9 月)

薬²⁻⁴⁾、炎症性サイトカインを標的とした分子標的薬⁵⁾、ビスフォスフォネート^{6,7)}、活性型ビタミン D 製剤⁸⁻¹⁰⁾などが挙げられる。

ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬には、炎症性サイトカインを抑制し、接着分子を抑制するなど抗炎症作用があり、リウマチ治療の一環として疼痛緩和のために用いられている。リウマチ患者を対象とした非ステロイド性抗炎症薬や抗リウマチ薬の投与により、歯周組織の炎症の軽減や、歯槽骨の吸収が抑制されることが報告されている。

一方でステロイド剤の使用で骨折頻度が高まるステロイド性骨粗鬆症が起こることが報告されており、ステロイドの投与に活性型ビタミン D 製剤やビスフォスフォネート剤の併用が推奨されている^{11,12)}。

活性型ビタミン D 製剤の服用は、歯肉炎の改善や歯周外科処置後の歯周組織の改善に有効であることが報告されている。

この度、歯周組織再生療法を含む歯周治療後の SPT 中に、膝関節痛、肩関節痛からさらに手指の関節痛を訴え、長期のステロイドの投与を受けた際に高度の知覚過敏を発症し、ビスフォスフォネートの投与を受けた際に、骨隆起部に痛みを訴えた患者を経験したのでここに報告する。

図3 初診時のエックス線写真 (X 年 8 月)
24, 26, 45 歯に骨吸収が認められる。

患者：59 歳 (初診時) 女性、日本舞踊家

初診：X 年 9 月

主訴：26 の歯肉腫脹 (歯内治療科から依頼)

現病歴：X-6 年 (53 歳時) に 13, 12~23 ブリッジがダツリし当病院へ通院を始めた。12 抜歯、14, 13~23, 24 ブリッジを再装着した。X-2 年 23 部歯肉腫脹、X 年 8 月 26 部に急性歯周膿瘍を発症した。同時に右側臼歯部にも咬合痛を訴えたため、歯内治療科から歯周科へ歯周治療を依頼された。

全身的既往歴：高校生時に盲腸の手術を受けた。30 代、子宮筋腫の手術時片方の卵巣切除を受けた。50 代、胃癌により胃の部分切除手術を受けた。60 代、網膜剥離、白内障、緑内障などの手術を受けた。以前、抗菌薬の投与によりアレルギーが出たことがあるが、抗菌薬剤名は不明。

家族歴：両親について、歯周病の既往は不明。兄弟には歯周病の治療歴はない。

飲酒・喫煙習慣：喫煙歴はなし、飲酒は不定期に摂取している。

現症：

1) 口腔内所見

上下顎放物線状歯列弓、23, 24 頬側に顕著な骨隆起、上顎右側には軽度な骨隆起を認めた。下顎には骨隆起を認めなかった (図 1)。歯内治療科からは、26, 27 の歯肉腫脹の処置について依頼 (8 月) されたが、当科受診時には、同部に腫脹はなく、24 遠心部に腫脹が認められた。オレリーのプラークコントロールレコードは、31.5%であった。26 の遠心根部に歯肉退縮が認められた。頬圧痕が両側に認められた。歯周ポケットは、16, 13, 23, 24, 26, 45 に、6mm 以上のポケットが認められ、これらの歯には、BOP も認められた (図 2)。

2) エックス線所見 (図 3)

24 および 26 の遠心側に垂直性骨吸収が認められた。45 歯に複合型骨吸収が認められた。26 遠心歯頸部に歯石が認められた。

診断：

歯周外科時: X+1年3月13日 X+5年6月 X+14年1月
図4 エナメルマトリクスデリバティブを用いた再生治療の術中写真と同部のエックス線写真, X+5年, X+14年では, 同部の骨再生が認められる。

咬合性外傷を伴う慢性歯周炎

治療経過:

Ⅰ 歯科外来の治療歴

X 年 9 月

～X+1 年 2 月 (歯周基本治療)

診査後, 口腔清掃指導, スケーリング・ルートプレーニングを行う。

その間, 47 の歯髄炎にて抜髄処置と 35 歯の根管治療および 38 の抜歯処置を歯内治療科で受ける。

X+1 年 2 月 再評価

X+1 年 3 月 歯周外科

再評価により 24 遠心面に 7 mm のポケットを伴う 3 壁性の垂直性骨吸収が認められたためエナメルマトリクスデリバティブを用いた再生治療を同部に行う (図 4)。

X+1 年 6 月 26 遠心根の露出と 3 度の分岐部病変が認められたため, 抜髄後, フラップ手術時にトライセクション (頬側遠心根抜去) を行う。

X+1 年 10 月 23, 24 抜髄処置を受ける (歯内治療科)。

X+2 年 3～4 カ月ごとに Nd:YAG レーザーによる下顎前歯部の知覚過敏処置を繰り返す。

X+3 年 再評価後, SPT に入る (図 5)。

X+9 年 46 歯頸部う蝕 (遠心面) の治療のため抜髄後, 歯冠修復を行う (歯内治療科)。

X+10 年 3 月 45 歯, 根管治療後, 歯冠修復処置を受ける。

上顎	AL	2	1	2	5	5	2	2	1	2	7	3	4	2	1	3					2	1	2	3	4	5	3	2	2	3	3	2	2
	PPD	2	1	2	3	3	2	2	1	2	3	1	1	2	1	2					2	1	2	2	3	3	2	2	2	3	3	2	2
	BOP																																
	Tooth	17	16	15	14	13					12	11	21	22							23	24	25	26	27								
	BOP																																
	PPD	3	2	3	3	2	2	2	2	3	2	1	2	2	2						2	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2
	AL	3	2	3	3	2	2	2	2	3	2	1	2	2	2						2	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2
Mo																					0	0	0	0	0							0	

下顎	Mo																				0	0	0	0	0								
	AL	2	1	2	2	1	2	4	5	3	3	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	PPD	2	2	3	2	1	2	2	2	2	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	BOP																																
	Tooth	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37																		
	BOP																																
	PPD	2	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

図5 動的治療終了時再評価

X+3 年 11 月

A B

図6 A: X+10 年 10 月: 24 部骨隆起に増大感があつたと訴えた。B: 同部の 4 年半後の状態。23, 24 歯間の骨隆起は縮小したように見える。

X+10 年 10 月 23 部の骨隆起部あたりに疼痛を訴える。その前に整形外科にてビスフォスフォネートの投与を受ける。骨隆起部歯肉に発赤を認めた (図 6)。

X+13 年 8 月 ステロイドの服用が原因と疑われる下顎前歯部を中心とした強度の知覚過敏に対し, Nd:YAG レーザー照射と知覚過敏抑制剤 (スーパーシール[®]) 塗布を行う。パノラマエックス線撮影 (図 7)

X+13 年 10 月 34～44 歯頸部にアイオノマーセメント塗布を行う。同年 12 月には強度の知覚過敏は軽減した。

X+14 年 再評価 (図 8, 9)

Ⅱ 整形外科での治療歴

(歯科治療との時系列での対比を図 11 に示す)

X-1 年 A 病院にて, 膝痛にてヒアルロン酸の関節内注入を 2 カ月に 1 回程度断続的に 3～4 年ほど受けた。十分な効果は得られなかった。

X+9 年 B 整形外科にてステロイドの関節内注射を断続的に 2 年ほど受けた。

X+10 年 軽度の骨粗鬆症と診断され, 3 月からアクトネル[®] (リセドロネート) を投与されたが, 骨隆起の部位が痛いことまた強度の胃炎のため, 8 月まで服用したが中止し, 転院した。

11 月 C 整形外科では, 活性型ビタミン D 製剤の投与を受けた。12 月にプレドニゾロン[®] (ステロイド)

図 11 整形外科治療歴と歯科歯科治療歴の対比

覚過敏を訴えたことがあった。しかし、今回の痛みは一過性であるがこれまで経験した知覚過敏とは明らかに異なり強いというものであった。最初は当科で行っている Nd:YAG レーザー照射による知覚過敏処置を行った¹³⁻¹⁵⁾。患歯の歯頸部から 1 cm ほどの距離からデフォーカスによる Nd:YAG レーザー (1.5-1.8 W) を 1 歯について 15~20 秒間照射と知覚過敏抑制剤 (スーパーシール[®]) の塗布を行った。2 回ほど繰り返したが、十分な効果は得られなかったため、3 回目の来院時には、ガラスアイオノマーセメントを歯頸部に薄く塗布した。プレドニゾン[®]は、X+13 年 12 月には当初の 10 mg/日から、8 mg/日に減量し、年明けには 6 mg/日とさらに減少した。翌年 1 月には 7 mg/日、2 月 5 mg/日以降 2 mg/日へと減量した。知覚過敏の症状は X+13 年 12 月にはほとんどなくなった。レーザー照射による知覚過敏に対する処置とプレドニゾン[®]の減量は結果的に並行して行われた。そのため、強度の知覚過敏の改善とプレドニゾン[®]の減量との関連については明らかではないが、これらの相乗効果ではないかと想像される。本症例患者では、SPT に入った頃 (X+2 年) にも、知覚過敏を来院時毎に訴えたが、Nd:YAG レーザー照射で軽減し X+3 年に知覚過敏の訴えは終息した。その当時、患者は膝痛によりヒアルロン酸の注入を 3 年に亘り不定期に受けていた時期でありステロイドを併用していた可能性もあるが、正確な患者の記憶はなく詳細は不明である。ステロイドと知覚過敏の関連を疑わせる同様の症例は筆者が渉猟した限り 2 例報告がある。下川ら¹⁶⁾は、膠原病患者へのステロイド投与が原因と思われる「激しい知覚過敏」と表現した症例を報告している。その症例では、歯髄電気診での閾値が低く温刺激でも一過性の疼痛を訴えたと報告している。また、川嶋ら¹⁷⁾はプレ

ドニゾン[®]服用が原因と思われる知覚過敏症を 3 例報告している。1 例は塗布剤で軽減し、1 例はプレドニゾン[®]の服用量が少なくなった時期に軽減し、1 例では抜髄に至ったと報告している。本症例では、初診時からクレンチングが認められたこと、さらに膝痛時に食いしばりが増強し、咬合性外傷とステロイドとの相乗作用が想像される。

本症例の患者は、ステロイドの投与と同時にビスフォスフォネート、活性型ビタミン D 製剤の投与を受けている。ステロイドの投与に際しては、ステロイド 5 mg/日を 3 カ月以上投与する場合、ステロイド性骨粗鬆症の予防の第 1 選択としてビスフォスフォネート、第 2 選択として活性型ビタミン D 製剤の併用投与が推奨されている¹¹⁾。本症例の、歯周治療で骨レベルが改善した 45 に注目してみると、ビスフォスフォネートや活性型ビタミン D 製剤の投与前後で、45 の歯頸部骨密度 (歯槽骨頂部) のさらなる改善が認められたようである (図 10)。Waite³⁾や Feldman⁴⁾は、リウマチ患者を対象とした非ステロイド抗炎症薬の投与で骨吸収が抑制されていることを報告している。鈴木ら¹⁸⁾は、要介護者へのビスフォスフォネートの長期投与が、歯周疾患の進行を抑制すること、Price ら⁷⁾は、ビスフォスフォネートの局所投与が骨吸収を抑制することを報告している。また活性型ビタミン D 製剤には、歯周組織の炎症を抑制するとともに、歯周ポケットの改善、歯槽骨頂部の骨の緻密化などが認められると報告されており、今回の所見と一致する。さらに、全身疾患と歯周組織状態を調べた中村ら¹⁾の報告では、全身疾患なし群より骨・関節疾患あり群では BOP 率が有意に低いことを示している。このことは骨・関節疾患患者では、服用する薬剤に骨代謝や炎症抑制のものが多くことと関連していることを示唆していると

思われる。

本症例では、X+13年ごろより、徐々に歩行が困難になってきている。口腔清掃状態は良好ではあるが、プレドニゾロン[®]の服用量は増減を繰り返しており、日常生活のQOLは徐々にではあるが低下し、ブラッシングにも以前より時間がかかるようになってきているという。幸い現在服用中の薬剤は、歯周組織に対して悪影響はなくむしろ良好な影響があったようであるが、今後SPT中にどのような薬剤の変更があるかも知れず口腔清掃や咬合といった口腔内だけでなく、医科で処方される薬剤の影響にも注意を払う必要があると思われる。

なお、本症例は1998年～2001年にかけて実施されたエナメルマトリクスデリバティブを用いた再生療法の多施設市販後調査¹⁹⁾に参加した臨床評価の一環として行われた患者のその後の経過である。

文 献

- 1) 中村利明, 長谷川 梢, 吉元剛彦, 湯田昭彦, 迫田賢二, 後藤寿徳, 中島結実子, 森元陽子, 門松秀司, 奥那嶺豊, 武内博信, 宮本元治, 岩谷由香梨, 瀬戸口尚志, 和泉雄一: 全身疾患と歯周組織状態に関する臨床統計学的検討. 日歯周誌, 47: 250-257, 2005.
- 2) Miranda LA, Isalabão AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A.: Decreased interleukin-1 β and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. J Periodontol, 78: 1612-1629, 2007.
- 3) Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BJ, Corbett M.: The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Periodontol Res, 16: 100-108, 1981.
- 4) Feldman RS, Szeto B, Chauncey HH, Goldhaber P.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. J Clin Periodontol, 10: 131-136, 1983.
- 5) Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H.: Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients With Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. J Periodontol, 14: 57-67, 2013.
- 6) Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB: 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. J Periodontol, 84: 307-315, 2013.
- 7) Price U, Le HO, Powell SE, Schmid MJ, Marx DB, Zhang Y, Wang D, Narayana N, Reinhardt RA: Effects of local simvastatin-alendronate conjugate in preventing periodontitis bone loss. J Periodontol Res, 48: 541-548, 2013.
- 8) Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KV: Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. Oral Health Prev Dent, 11: 61-69, 2013.
- 9) Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Speare CL, Dixon DA, Langenwaller EM, Mueller C, Civitelli R: Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. J Periodontol, 80: 1433-1439, 2009.
- 10) Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK: The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. J Dent Res, 90: 1007-1012, 2011.
- 11) 早川伸樹, 鈴木敦詞: ステロイド性骨粗鬆症の治療戦略. Clinical Calcium, 23: 1337-1344, 2013.
- 12) 藤田優子: 成長期の顎骨におけるステロイド性骨粗鬆症の発症機序とビスホスホネート治療. 小児歯誌, 50: 161-169, 2012.
- 13) Birang R, Poursamimi J, Gutknecht N, Lampert F, Mir M.: Comparative evaluation of the effects of Nd: YAG and Er: YAG laser in dentin hypersensitivity treatment. Lasers Med Sci, 22: 21-24, 2007.
- 14) Lan WH, Liu HC.: Treatment of dentin hypersensitivity by Nd: YAG laser. J Clin Laser Med Surg, 14: 89-92, 1996.
- 15) 三輪晃資, 石川和弘, 箕浦伸吾, 山田泰生, 多湖準, 永井伸頼, 眞岡淳之, 鈴木幸世, 杉 大介, 福田光男, 野口俊英: 歯周治療に伴う象牙質知覚過敏症に対するNd: YAGレーザー照射の長期的経過について. 日歯周誌, 12: 79-83, 2001.
- 16) 下川洋介, 堀部ますみ, 大石慶二, 永田俊彦: ステロイド剤長期服用患者に見られた象牙質知覚過敏症の一症例. 日本歯科保存学会学術大会プログラムおよび講演抄録集 129回, 121, 2008.
- 17) 川嶋敏宏, 志賀華絵, 久保田 稔: プレドニゾロンの服用により発症した可能性のある歯の知覚過敏の症例. 岩手医科大学歯学雑誌, 31: 113, 2006.
- 18) 鈴木啓展, 金子 進, 佐藤 隆, 熊西敏郎, 竹内幸美, 吉江弘正: 骨粗鬆症を伴う要介護高齢者に対するアレンドロネート長期投与による歯周組織変化. 日歯保存誌, 49: 448-457, 2006.
- 19) 末田 武, 星野二郎, 山村准男: 多施設におけるエムドゲインの使用成績調査報告. 日歯周誌, 46: 152-160, 2004.