原著

デランチン歯肉肥大症を認めたてんかんの1剖検例

浦 郷 篤 史 末 森 多賀生

九州歯科大学病理学教室

An Autopsy Case of Epilepsy Complicated with Dilantin Gingival Hyperplasia

Atsuhi URAGO, Tagao SUEMORI

Department of Pathology, Kyushu Dental University, Kitakyushu

A 33 year old epileptic male was treated with 0.2~0.3 g per day of diphenylhydantoin for about 18 months till his death. Post-mortem examination was performed about 6 hours after death. The pathological anatomical findings were 1. (epilepsy), 2. hypostatic pneumonia, 3. congestion (liver, spleen, kidneys), 4. atrophy (hypophysis, thyroid gland, parathyroid glands, adrenal glands, testes), 5. gingival hyperplasia.

Histologically, there were a widespread loss of Purkinje's cells in the cerebellum, slight atrophy of the nerve cells in the cerebral cortex, non-specific atrophy of the endocrine glands above mentioned, and resorptions of the skeleton (parietal bone, sternum, rib, femur). Congestive edema was a prominent feature in the gingivae, periodontal membranes, and bone marrows of the jaw bones. Inflammatory infiltration was relatively slight and limited in the superficial part of the hyperplastic gingivae. Diffuse resorptions were found in the jaw bones, and in the alveolar bones the vertical type of resorption was conspicuous. There could be seen severe atrophies in the submandibular, slight ones in the sublingual, palatine and lingual, and no remarkable changes in the other salivary glands. There were some erosions of tongue, but no inflammations of the mucous membranes of palatine, pharynx, oesophagus, stomach, and intestines.

These pathological findings suggest that the oral tissue changes in this case might be composed of congestive edema of the mucous membrane and bone resorption resulting from the disturbances of endocrine functions caused by chronic diphenylhydantoin intoxication.

緒 言

鎮痙剤として広く使用される Diphenylhydantoin (DPH と略す), Dilantin の連用による副作用の一つとして歯肉肥大が発症し、ときにはその服用を中断をせざるをえない場合もあるほどである。1939 年以来¹⁾, このテラチン歯肉肥大症に関する臨床的, 病理組織学的, あるいは実験病理学的研究も盛んに行われている。しかし本症の病理発生に関しては, ビタミン C 欠乏説¹⁻²⁾, ホルモン説³⁻⁵⁾, アレルギー説⁶⁻⁸⁾ などが提唱されているが, いまだ多くの疑点を残している現状である。

また, 本症は DPH 使用者の全例に発症するとは限らず, さらに若年例に発症頻度が高い^{3, 4, 9)} ことなどから, ある程度の内因の関与も考えられる。しかし本症が単一の化学的外因の作用によって発症するという点で, 歯周病研究上きわめて興味深いものである。

著者らは, DPH 長期連用による組織障害像を修飾するほどの病変を全身諸臓器に合併していないと考えられ, かつ歯周肥大を有する一部検例について病理学的検討を行ったので報告する。

なお, テラチン歯肉肥大症例の剖検報告は本報告をもって嚆矢とする。

症 例

患者: 33才の男性, 工員, 家族歴: 両親はいとこ結婚, 同胞 4 名のうち 1 名は 5 才で疫痢で, 他の 1 名は 1 才半のとき腸炎で死亡。既往症: 特記することはない。現症および治療の概要: 死亡の 3 年前に工場で作業中に転倒して後頭部を強打。約半年後頃から 1 ヶ月に 1 度ほどの頻度で失神発作および痙攣発作がはじまったので某病院に入院。入院時所見は, 体格やや小, 栄養佳良, 血圧 120/78, 安静時の脳波所見には異常はない。脳脊髄液, その他の諸検査成績に異常は認められない。臨床診断: 症候性てんかん, 治療: はじめの 10 ヶ月間は 1 日量 200 mg, その後の 8 ヶ月間は 300 mg の DPH を連日投与。この間にも時折り痙攣発作, 不気嫌, 幻聴が出現した。やがて軽度の痴呆状態となり, 死亡前 1.5 ヶ月頃から拒食症の傾向を示した。死亡前日から突然体温 39°C の発熱を来し, 急性肺炎の治療を開始したが, 翌朝死亡。

主要剖検所見

身長 153 cm, 体重 50.5 kg, 体格やや小, 栄養やや衰

える。体表所見: 皮膚は淡褐色で軽度に乾燥する, 体背部, 両側肩胛部, 頸部, 上膊後面の皮下に新鮮点状出血多数。骨格筋はやや萎縮, 体腔液の異常貯溜はない。

左肺 (420 g): 1 葉より成る。表面は暗赤色, 平滑, ほぼ全面に暗赤色の肺肋膜下点状出血多数, 割面は暗赤色, 含気量きわめて少く, 血液成分および液性成分は多量, 全割面にえん豆大以下の暗赤色の新鮮出血巣多数, 細気管支内から淡黄白色の浸出液多量流出。気管支粘膜は充血。血管および肺門部リンパ節は著見はない。

右肺 (555 g): 3 葉より成る。その他の肉眼的所見は左肺と同様。

脳 (1380 g): 軽度の浮腫とうっ血をみる。

下垂体 (0.20 g): 大きさ (1.0×0.56×0.51) cm, 暗灰黄赤色で硬。

甲状腺 (14.8 g): 小で, 割面のコロイド量は少い。

副腎 (4.1; 4.3 g): 両側とも皮質は薄。

精巣 (12.2; 12.1 g): 両側ともやや小。

口腔所見: 1, 3, 6 は欠損, 2 は倭小歯, 8 は C₁, 咬合関係には異常を認めない。歯肉は上, 下顎ともに全顎にわたって肥大し, 暗赤色で浮腫状。しかし歯肉の肥大は歯牙部位によって差異が認められる。すなわち下顎前歯部唇側および上顎臼歯部の頰側の歯間乳頭部の歯肉は, 歯冠部の約 1/2 を被う程度に肥大するが, 下顎臼歯部舌側および上顎の口蓋側では軽度である (写真 1, 2)。歯牙欠損部のうち 6 部の抜歯窩を被う上皮は肥厚して花キャベツ状を呈するが, 炎症所見や潰瘍の形成はない。全歯牙にわたって著明な病的歯肉囊の形成も認められず, 歯石沈着もみられない。

舌の上面舌尖部に小びらんを認めるが, 口蓋, 頰部および口唇の粘膜に着変はない。

剖検診断: 1. (てんかん), 2. 両側沈下性肺炎, 3. うっ血 (肝, 脾, 両側腎), 4. 萎縮 (下垂体, 甲状腺, 両側副腎, 両側精巣), 5. 歯肉肥大症。

病理組織学的所見

(全身諸臓器のうち軟組織は通法に従ってパラフィン切片とし, 頭頂骨, 胸骨, 肋骨, 左大腿骨, および上・下顎骨の右側の全歯牙部分は脱灰後に Celloidin 切片とし, それぞれ Hematoxylin-Eosin, elastica-Van-Gieson, Pap 染色を施して鏡検した。なお剖検時に右側外頸動脈から血管造影剤を注入し, 軟レントゲンの観察も併せて行った。)

脳: 脳軟膜および大脳の軽度のうっ血と浮腫を認め,

また大脳皮質の神経細胞は軽度の萎縮を示す。小脳のPurkinje細胞は部分的脱落をみる(写真3)。大脳核、橋、延髄に著変はない。

脊髓：著見なし。

両側肺：うっ血が強く、またびまん性に新鮮出血がみられ、肺胞内は血液成分で満たされる。気管支周囲あるいは間質結合組織内には、リンパ球を主とする炎症性細胞の軽度の浸潤をみる。

下垂体：静脈洞は拡張し、前葉の各腺細胞は萎縮し、間質の結合組織は軽度増殖する(写真4)。

甲状腺：濾胞は萎縮し、間質は浮腫状(写真5)。

副甲状腺：色素嫌性細胞および色素好性細胞ともに萎縮し、間質結合組織は軽度ながら増殖し、また毛細血管は拡張する(写真6)。

副腎：皮質は萎縮するが、とくに束状帯および網状帯において著しく、間質結合組織は増殖する。なお束状帯表層の細胞ではlipoidがやや多い(写真7)。

精巣：曲精細管は萎縮し、基底膜の軽度の硝子様肥厚を伴う。また腔内には精子形成はほとんど認められない。間質の幅は広く浮腫調であり、間細胞の染色性は低下し変性に陥るものが多い(写真8)。

耳下腺：腺細胞は軽度の萎縮を示すが、とくに分泌管の上皮に強くその周囲リンパ腔は著しく拡張する(写真9)。

顎下腺：漿液性・粘液性細胞ともに高度に萎縮し、終末部間や小葉間質には多量の脂肪組織が増殖する。間質結合組織は硝子化する部も認められる(写真10)。

舌下腺：著見はみられない。

口蓋腺：腺細胞は萎縮して間質結合組織は増殖し、リンパ球を主とする慢性炎症性細胞の浸潤をみる(写真11)。

舌腺：軽度に萎縮し、間質は増殖して慢性炎症性細胞の軽度浸潤をみる(写真12)。

頬腺、臼歯腺、口唇腺には著変を認めない。

骨組織(頭頂骨、胸骨、肋骨、左大腿骨骨頭および体部)：皮質骨はひ薄であり、とくに外骨膜側では外基礎総板が消失してその表面は凹凸不整となり、骨髓腔が露出する部も認められる。骨梁もひ薄なものが多い。なお外骨膜は各所で肥厚し硝子化する(写真13)。骨髄組織には著変を認めない。

歯髓：歯髓組織のびまん性浮腫を認める(写真14)。

歯肉：歯肉組織の変化は基本的には共通するが、その程度は各歯牙部によって多少の差異が認められる。

a) 歯肉肥大高度部(写真15～23)

上皮特に外縁上皮は肥厚し、上皮索は延長して一部で

は上皮真珠様構造を示す部もある。内縁上皮はエナメル・セメント境をわずかに越えてセメント質表面に附着する。固有層ではうっ血、浮腫、慢性炎症性細胞浸を認めるが、線維芽細胞の出現あるいは線維増生像の著しいものは見られない。浸出細胞はリンパ球、形質細胞を主とし、少数の組織球、肥胖細胞を混えるが、好酸球は認められない。これらの細胞は内縁上皮下および歯肉縁部に多く、さらに歯肉内層では膠原線維束間の細静脈や毛細血管周囲にも認められる。しかしこの炎症性細胞の浸潤は水平線維をこえて深部に及ぶものは少ない。また附着歯肉部においても、上皮肥厚および炎症性細胞浸潤を認めるがいずれも軽度である。歯肉の各線維束間には著しい浮腫によって離開するが、とくに歯肉中央部では粗絨化が顕著である。

b) 歯肉肥大軽度部

外縁上皮は肥厚し、上皮索は延長する。内縁上皮深部端はエナメル・セメント境に附着するもの、およびわずかに肥厚してセメント質上端からやや下方のセメント質表面に附着するものがある。固有層では、細静脈は拡張し、内・外縁上皮下および膠原線維束間の浮腫を認める。さらに歯肉縁部や内縁上皮直下には慢性炎症性細胞が出現するが軽度であり、また固有層中央部や深部には細胞浸潤をほとんど認めない(写真24)。水平線維やdento-periosteal fibersには著変はない(写真25)。結合組織の著しい増殖像も認められない。

歯根膜：細静脈は著しく拡張し、その周囲組織の浮腫も高度であり(写真26, 27)、部位によっては歯根膜線維の著明な硝子化をみるものもある(写真28)。歯槽頂部や歯槽底部では、歯根膜腔の拡大を認めるものが多い。炎症性細胞の出現はみられない。

顎骨組織：歯槽骨骨頂は健常位に位置するものもあるが、わずかに低位を示すものも多く(写真29, 30)、とくに上・下顎の前歯部ではひ薄化を示す(写真31, 32)。すなわち歯槽骨の外基礎層板は消失し、骨層紋も不鮮明となり、骨表面は凹凸不整や骨髓腔の露出をみる。また骨表面には骨吸収細胞(幼若結合組織細胞様細胞)が出現して骨質の吸収を伴うが(写真33, 34)、ごく一部では造骨細胞による軽度の骨新生像が認められる(写真35)。破骨細胞の出現はみられない。このような歯槽骨の吸収像は、歯根膜の浮腫や硝子化の周囲においてとくに顕著であり、シャーピー線維は消失する(写真36, 37)。歯槽骨のハヴァース管は拡大し、うっ血と浮腫を認める部もある(写真38)。骨体部においても外基礎層板の消失と外骨膜の肥厚がみられ、骨髓腔はわずかに拡大する。骨髓

組織においては静脈洞は拡張し、部位によっては軽度の浮腫と線維化を伴う。炎症性反応は認められない。

c) 無歯部：歯肉粘膜上皮は肥厚し、上皮索は延長する。固有層の表層から中央部にわたっては浮腫が認められ、固有層表層にはリンパ球、形質細胞を主とする軽度の炎症性細胞の浸潤をみる。線維芽細胞の出現や線維増生の著しいものは認められない(写真 39, 40)。

口蓋粘膜：粘膜上皮および固有層に著変をみない。

舌：舌尖部舌上面の粘膜上皮は軽度に肥厚し、一部では剝離し同部の固有層表層には軽度の遊走細胞の浸潤を伴う浮腫が認められる。

下歯槽動脈およびオトガイ動脈、大、小口蓋動脈：著見はない(写真 41)。

鼻腔・上顎洞：粘膜固有層の細静脈は拡張が著明であり、固有層は浮腫状でリンパ球、形質細胞を主とする慢性炎症性細胞の軽度の浸潤をみる(写真 42)。

考 察

本症例は、症候性てんかんの臨床診断のもとに18ヶ月間 DPH を連用し、沈下性肺炎で死亡したものである。肺を除く全身諸臓器の変化は、脳軟膜および脳のうっ血と浮腫、大脳皮質の神経細胞の萎縮、小脳 Purkinje 細胞の部分脱落、および内分泌諸臓器の萎縮を主要変化とするものである。さらに歯肉は肥大していたが、本症例の家族歴には歯肉の肥大を来す遺伝的素因は見出しえなかった。

さて DPH 長期投与による副作用としては、歯肉肥大、胃腸障害、発疹、肝障害、多毛、小脳失調症状、言語障害、精神症状の出現などがよく知られている。その他、lymphadenopathy¹¹⁾、血小板減少性紫斑病¹²⁾、顆粒球減少症¹³⁾ や SLE の増悪¹⁴⁾ なども報告されており、比較的多彩である。

DPH 中毒の剖検報告例は比較的少く、Tichner and Enselberg¹⁵⁾、Laubcher¹⁶⁾、川本ら¹⁷⁾、安陪¹⁸⁾、岩田ら¹⁹⁾、河部ら²⁰⁾、Dam ら²¹⁾ などを見るが、その多くは脳病変ことに小脳病変を中心とするものである。Laubcher は脳のうっ血と浮腫を、岩田らは Purkinje 細胞の脱落、変性や皮質の薄化を認めている。

本症例に認められた小脳 Purkinje 細胞の脱落、脳のうっ血や浮腫は、従来報告されている DPH 慢性中毒例の所見とほぼ一致する。さらに下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、精巣の萎縮が認められたのであるが、これらはいずれも特異的な萎縮像を示さず、かつ副腎皮質ホル

モンなど DPH 以外の長期使用の既往もないということから、DPH の作用と関連性が深いものであると考えられる。

デラチン歯肉肥大症の病理組織学的変化に関しては、Ziskin⁹⁾、Esterberg ら⁴⁾、高野ら²²⁾、Ishikawa ら²³⁾ の報告などかなり詳細に行われている。その所見は、上皮の角化を伴う肥厚、固有層内の慢性炎症性細胞の浸潤、および膠原線維増生を基調とするものである。本例の歯肉の組織学的変化は、ほぼ全顎にわたる上皮の肥厚、固有層内のうっ血と浮腫 および 慢性炎症性細胞浸潤であり、著しい線維増生は認められなかった。もち論、歯肉肥大の程度は各歯牙部位により、さらに同一歯牙部でも唇(頬)・舌的にも差異が認められるが、上・下顎の前歯部唇側および臼歯部頬側において高度であった。

ところで本症例の歯肉の肥大を来した主要構成成分としては、うっ血と浮腫および浸出が挙げられる。剖検時に外頸動脈から注入した造影剤は、軟レントゲン撮影によっても十分末梢部まで到達しており、また組織学的にも拡張した細血管は造影剤を認めない静脈系であることが確認できた。それら細静脈の周囲組織は浮腫に陥っており、歯肉の浮腫はうっ血性浮腫の像であると考えられる。このようなうっ血性浮腫は歯根膜、顎骨骨髓および歯髓、および鼻腔、上顎洞の粘膜にも認められたが、舌、口蓋、咽頭、食道や胃腸の粘膜ではみられない。またうっ血性浮腫は、歯肉肥大の程度のかんにかまらず存在し、炎症性細胞の出現をほとんどみない部でも起っており、かつ歯周組織に広範囲に存在する。これらの組織学的所見から、本症例のうっ血性浮腫は、本症の発症機序を解析する重要な手がかりとなりうるものと考えられる。このことは、一般に臨床的に認められる歯肉の暗赤色調、腫脹、易出血性、排膿なしという所見は、本症の歯肉肥大の主要成分がうっ血性水腫であってもよいことを物語るものではなかろうか。また高野²⁴⁾ は本症初期例の病理組織学的検索を行い、または Ishikawa and Glickman²³⁾ ネコによる実験所見から、ともに本症初期における局所循環障害を重視している。

歯肉の炎症性細胞浸潤は、肥大軽度部では内縁上皮直下に限局し、高度部では比較的びまん性である。ただし高度部でもセメント、外骨膜線維をこえて深部に波及するものはみられない。このような浸出現象は、一見本症を特長づける主要組織変化であるとも思われる。確かに軽度の病的歯肉囊の形成を認め、歯肉囊底部の炎症性反応が強いものでは歯肉肥大が強く、肥大軽度部では病的歯肉囊は認めず、主として歯肉縁部に限局した軽度の炎

症性細胞が出現する程度である。これらの所見は、先行するうっ血性浮腫状の歯肉に、歯肉嚢からの外来性刺激が容易に炎症性因子となって作用したものと考えられる。Ziskin⁹⁾は臨床的に口腔清掃不全や局所刺激(歯石、歯垢、不適合補綴物など)によって、歯肉肥大は増悪し、それらの改善によって肥大は軽減すると述べている。また Ishikawa ら²³⁾も実験的所見から歯肉肥大の初期変化に対して、炎症性変化が必要であるか否か決定し難いと報告している。このように一般には、本症にみられる炎症性反応は続発的变化であると考えられる傾向にある。上述したように本症例の歯肉の炎症性変化も、歯肉循環障害に基因する続発的所見であると考えたい。

歯肉肥大の発症に関して、結合組織の増殖を重視するものも多い^{4,9,23)}。しかし本症例においては、肥大した歯肉固有層の結合組織の著明な増殖はなく、歯肉結合組織線維束間の浮腫部は軽度の増加をみる程度であった。この所見は上述した歯肉のうっ血に伴う軽度の硬化像として捉えとことができ、また続発的な炎症性反応としての増殖が加はったものとも考えられる。

歯肉を除く歯周組織や口腔諸組織変化に関する報告は見出しえない。本症例では前述したように歯根膜、骨髓のうっ血性浮腫と歯槽骨の垂直的吸収を主とする軽度の骨吸収を認めた。さらに軽度の舌びらん、鼻腔、副鼻腔粘膜のうっ血性浮腫と軽度の炎症性細胞浸潤、顎下腺の著明な萎縮、および口蓋腺、舌腺の萎縮と軽度の慢性炎症性変化であった。

これら諸組織のうち、とくに本症例が示す歯槽骨の変化は興味ある所見である。さてゼランチン歯肉肥大症例の歯槽骨の組織変化に関する報告はきわめて少いが、一般には高野²⁴⁾も報告したように歯槽骨の吸収はほとんどないと考えられているようである。本症例の歯槽骨骨頂は健常位に位置するものもあるが、その多くの部の歯槽骨は軽度ながら垂直的吸収を主とする骨変化が認められた。各種薬物投与例の骨組織の変化に関する報告は Jones ら²⁵⁾、Fisher ら²⁶⁾、Solomon²⁷⁾、浦郷ら²⁸⁾の報告などステロイドを主とするものなどであり、DPH によって骨組織に変化が起るか否かについての報告は見出し得ない。また33才の男性であるということから、本症例の歯槽骨の変化は年齢的变化としても考えられるし、さらに他の歯周病の合併も否定しえない。加えて本症例は軽度の痴呆と拒食症を入院経過中に発症したということから、年齢素因に加えて栄養低下による歯槽骨吸収ということも考えうる。しかし本症例の歯槽骨はほぼ全顎にわたって軽度ではあるが垂直的吸収を主とする骨吸収

が認められ、歯槽内壁の吸収あるいは背部吸収、および外骨膜の肥厚などがみられた。この骨吸収の組織変化は、外基礎層板の消失、骨表面の骨吸収細胞の出現で、平滑吸収を主とし、破骨細胞は認められない。さらに全身の諸骨にも同様の吸収像が認められた。このような顎骨および全身諸骨の変化は、著者ら²⁹⁾が報告した下垂体前葉機能脱落到基骨吸収像に酷似する。本症例においても諸内分泌臓器の萎縮が認められたが、とくに下垂体は著しく、日本人平均重量(0.75 ± 0.02) g に対して本症例では 0.20 g と $\frac{1}{5}$ 以下である。また組織学的には下垂体前葉細胞の著明な萎縮が認められ、その他の諸内分泌臓器には非特異的な萎縮がみられた。これらの所見から、本症例の顎骨組織の吸収は内分泌とくに下垂体の機能低下によって惹起された全身性の骨変化の部分現象であろうと考えている。

また、歯肉肥大発症の要因としては Panuka ら¹⁰⁾、Babcock ら³¹⁾、Steinberg ら^{32,33)}のように唾液腺内 DPH 蓄積量との関連性を重要視するものが多い。確かに本報告例でも大唾液腺開口部附近の歯肉のうち上顎臼歯部頬側では肥大が高度であった。また組織学的にも顎下腺の著明な萎縮、耳下腺の軽度の萎縮、および口蓋腺、舌腺の萎縮を伴う軽度の慢性炎を認めた。しかし舌下腺、口唇腺、頬腺、臼歯腺には著見になかった。唾液腺の形態学的変化とその機能的変化を直接的に関連づけることは慎重を要するが、本例における歯肉肥大の程度と唾液腺の組織学的変化とは必ずしも一致しない。よって DPH の唾液腺内蓄積量や唾液腺機能と歯肉肥大との関係は、いまだ検討の余地を残しているものと考えられる。

結 論

DPH を18ヶ月連用した症候性てんかんの1例(33才、男性)を剖検し、次に述べるような所見を認めた。

1) 中枢神経系では、小脳 Purkinje 細胞の部分的な脱落、脳軟膜および脳の軽度のうっ血と浮腫、大脳皮質の神経細胞の軽度の萎縮が認められた。

2) 下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎皮質および精巢の萎縮がみられたが、とくに下垂体は著しかった。

3) 全身の諸骨に平滑吸収形式とする軽度の吸収像が認められた。

4) 歯肉肥大を全顎にわたって認めたが、上・下顎の前歯部唇側および臼歯部頬側で高度である。

5) 歯肉の組織学的所見は、上皮肥厚、固有層内のう

っ血性浮腫および慢性炎症性細胞浸潤であり、線維増生の著しいものはなかった。附着歯肉内部にも同様の変化をみとめたが、遊離部に比して軽度である。

6) 歯肉肥大の程度は、内縁上皮下の炎症性変化の強弱との関連性が認められた。

7) 歯肉肥大の主要成分はうっ血性浮腫であり、炎症性反応は続発的变化であると考えられた。

8) 無歯部歯肉部でも上皮肥厚と、軽度のうっ血性浮腫と慢性炎症性細胞の浸潤を認めた。

9) 歯根膜にはうっ血がみられ、浮腫や歯根膜線維の硝子化を伴い、歯根膜腔の拡大をみる部もある。炎症所見はみられない。

10) 顎骨組織にも軽度の吸収をみるが、とくに歯槽骨では垂直的吸収を主とする変化が認められた。この変化は内分泌障害とくに下垂体前葉機能低下に基く全身骨組織変化の部分現象であると考えられた。

11) 骨髓でもうっ血がみられ、骨髓組織の浮腫と軽度の線維化を伴っていた。

12) 舌では軽度のびらんを認めたが、口蓋粘膜には著変はなかった。

13) 咽頭、食道、胃、および腸管の粘膜には著変を認めなかった。

14) 唾液腺では、顎下腺は萎縮し、耳下腺は軽度の縮萎を示す。舌下腺には著変がなかった。また口蓋腺および舌腺では軽度の慢性炎症性反応を伴う萎縮が認められたが、頬腺、口唇腺および臼歯腺に著変はみられなかった。

15) 上・下顎骨内の動脈には著見がない。

以上の所見から、本症例はDPH慢性中毒例であり、歯肉組織変化は、うっ血性浮腫を基調とする組織変化に、内分泌障害に関連する骨変化が加はったものであらうと考えられた。

本論文の要旨は、第15回日本歯周病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kimbal, O. P.: The treatment of epilepsy with Sodium Diphenyl Hydantoinate. J. A. D. A., 112: 1244, 1939.
- 2) Stambaugh, R. V., Morgan, A. A., Enwonmu, C. O.: Ascorbic acid deficiency associated with dilantin hyperplasia. J. Periodontol., 44: 244~247,

1973.

- 3) 石川 純: ジフェニルヒダントイン歯肉肥大症の研究(その1), (その2), 日本保存歯科学雑誌, 2: 147~178, 1956.
- 4) Esterberg, H. L., White, P. H.: Sodium dilantin gingival hyperplasia. J. A. D. A., 32: 16~24, 1945.
- 5) Staple, P. H.: Diphenylhydantoin, adrenal function and epilepsy. London J. Endocrinol., 9: 2, 1953.
- 6) Reyes, A. C.: Gingival hyperplasia associated with dilantin sodium therapy. J. Philippine Dent. Assoc., 1: 4, 1948.
- 7) Thoma, K. H.: Oral Pathology, C. V. Mosby Co., St. Louis, 3rd Edit., 1950.
- 8) Bernier, J. L.: The management of oral disease. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1955.
- 9) Ziskin, D. E., Stowe, L. R., Zegarelli, E. V.: Dilantin hyperplastic ginginitis. 1. It's cause and treatment. 2. Differential appraisal. Am. J. Orthod. & Oral Surg., 27: 350-363, 1941.
- 10) Panuka, H. J., Corlin, R. J., Beanman, J. E., Mitchell, D. F.: The effect of anticonvulsant drugs upon the gingiva. A series of analysis of 1048 patients. J. Periodontol., 32: 15~28, 1960.
- 11) Saltzstein, S., Ackerman, L. V.: Lymphoadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking a picture of lymphoma. Cancer, 12: 164, 1959.
- 12) Weintraub, R. M., Pechet, L., Alexander, B.: Rapid diagnosis of drug-induced thrombocytopenic purpura. J. A. M. A., 18: 528, 1962.
- 13) Turner, P.: Granulocytopenia after treatment with phenytoin sodium. Brit. Med. J., 1: 1790, 1960.
- 14) 奥田正治, 古沢新平, 桜井徹志, 穴戸英雄: 全身 Erythematodes と癲癇薬との相関, Diphenylhydantoin 服用に由り Lupus の増悪化と顆粒球減少を観た SLE 症例から, 内科 26: 989~994, 1970.
- 15) Tichner, J. B., Enselberg, C. D.: Suicidal dilantin (sodium diphenylhydantoin) poisoning. New Eng. J. Med., 245: 723~725, 1951.
- 16) Laubcher, F. A.: Fatal diphenylhydantoin poisoning. J. A. M. A., 198: 1120~1121, 1966.
- 17) 川本昇, 志田知也: アレビアチン中毒による少脳

- 失調症状, その臨床と組織病理学的所見, 医療, 10: 858~861, 1956.
- 18) 安陪光正: 神経系統疾患の臨床病理学的研究 IV. Sodium diphenylhydantoin による小脳失調の1剖検例, 臨床神経学, 7: 510~517, 1967.
- 19) 岩田康, 安藤征一郎, 田中健蔵: Diphenylhydantoin 長期投与による小脳失調の1剖検例, 福岡医誌, 61: 199~205, 1970.
- 20) 河部康男, 吉浦一成: 慢性 Aleviatin 中毒の1剖検例(会), 臨床精神学, 10: 534, 1970.
- 21) Dam, M., Nielson, M.: Purkinje's cell density after diphenylhydantoin intoxication in rats. Arch. Neurol., 23: 555~557, 1970.
- 22) 高野義臣, 平川正輝: デランチン 歯肉肥大症の病理組織像, 日病会誌 40 (地方会号): 187, 1951.
- 23) Ishikawa, J., Glickman, I.: Gingival response to the systemic administration of sodium diphenylhydantoin ((Dilantin) in Cats. J. Periodontol., 32: 149~158, 1961.
- 24) 高野義臣: デランチン歯肉肥大症の初期病理像, 九州歯会誌 6: 49~52, 1951.
- 25) Jones, J. P., Engleman, E. P., Najarian, J. S.: Systemic fat embolism after renal. homotransplantation and treatment with corticosteroids.: New England J. Med., 273: 1453~1458, 1965.
- 26) Fisher, D. E., Bickel, W. H.: Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. J. Bone & Joint Surg., 53 (A)-859~873, 1971.
- 27) Solomon, L.: Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head. J. Bone & Joint Surg., 55 (B): 246~261, 1973.
- 28) 浦郷篤史, 川畠真人他: 各種大腿骨骨頭壊死の病理組織学的研究, 整形外科と災害外科, 22 (2), 321~324, 1973.
- 29) 浦郷篤史, 船越徹, 斉藤忠之: 歯周病の研究, 下垂体腺腫の1剖検例, 歯基医会誌12: 396~407, 1970.
- 30) Brandon, S. A.: Treatment of hypertrophy of gingival tissue caused by dilantin sodium therapy. J. A. D. A., 37: 732, 1948.
- 31) Babcock, J. R., Nelson, G. H.: Gingival hyperplasia and dilantin content of saliva, J. A. D. A., 43: 195~198, 1964.
- 32) Steinberg, A. D., Alvarez, J., Jeffay, H.: Lack of relationship between the degree of induced gingival hyperplasia and the concentration of diphenylhydantoin in various tissues of ferrets. J. Dent. Res., 51: 657~662, 1972.
- 33) Steinberg, A. D., Allen, P. M., Jeffay, H.: Distribution and metabolism of dihenylhydantoin in oral and normal tissues of ferrets, J. Dent. Res., 52: 267~270, 1973.

写真説明

- 写真 1: 4567 部頰側の歯肉所見 (Formalin 固定後)
- 写真 2: 23456 部口蓋側の歯肉所見 (Formalin 固定後)
- 写真 3: 小脳 Purkinje 細胞の脱落部, H・E 染色, ×50
- 写真 4: 下垂体, 腺細胞の萎縮, H・E 染色, ×50
- 写真 5: 甲状腺, 濾胞の萎縮, H・E 染色, ×50
- 写真 6: 副甲状腺の萎縮像, H・E 染色, ×100
- 写真 7: 副腎, 束状層細胞の萎縮, H・E 染色, ×50
- 写真 8: 精巣, 精細胞系の減少, 曲精細管基底膜の肥厚, H・E 染色, ×100
- 写真 9: 耳下腺, 腺細胞の軽度の萎縮, 間質の軽度の脂肪化, H・E 染色, ×50
- 写真10: 顎下腺, 腺細胞の萎縮, 間質の高度の脂肪化, H・E 染色, ×50
- 写真11: 口蓋腺, 腺細胞の萎縮, 間質の線維化および慢性炎症性細胞の浸潤, うっ血, H・E 染色, ×20
- 写真12: 舌腺, 腺細胞の萎縮, 間質の線維化, 軽度の遊走細胞の浸潤, H・E 染色, ×20
- 写真13: 胸骨, 皮質骨のひ薄化, 外骨膜の硝子化を伴う高度の肥厚, H・E 染色, ×50
- 写真14: 歯髓組織の浮腫, H・E 染色, ×20
- 写真15: 11 部の歯牙, 歯周組織
- 写真16: 15 部の歯牙, 歯周組織
- 写真17: 15 部頰側歯周組織, 肥大した歯肉部ではうっ血と浮腫をみるが, 膠原線維の増殖はほとんどみられない, Elastica Van-Gieson 染色, ×3
- 写真18: 16 部舌側歯周組織, 歯肉の肥大は軽度, 歯肉部の膠原線維の増殖はみられず, うっ血と浮腫を認める。拡大した歯槽骨々髓の浮腫, 線維化や歯根膜腔の拡大, 歯根膜の浮腫をみる. Elastica Van-Gieson 染色, ×3
- 写真19: 肥大歯肉, 外縁上皮(写真左端)の肥厚, 内縁上皮(右上端)部はびらん, 固有層内のうっ血,

浮腫，軽度の慢性炎症性細胞浸潤，H・E 染色，
×20

写真20：肥大した附着歯肉部の浮腫，軽度の慢性炎症性細胞の浸潤，H・E 染色，×20

写真21：肥大歯肉部固有層表層の浸潤細胞，うっ血（左上部，間質の浮腫，H・E 染色，×200

写真22：肥大歯肉部固有層中央部における浮腫と軽度の遊走細胞の浸潤，H・E 染色，×100

写真23：肥大歯肉部固有層深部の浮腫，（中央部下端は歯槽骨・骨頂）H・E 染色，×20

写真24：肥大軽度部歯周組織（2口蓋側），歯肉粘膜上皮の肥厚，歯肉固有層の浮腫とうっ血をみるが，遊走細胞浸潤は軽微。歯槽骨の水平的吸収を示す。H・E 染色，×6

写真25：肥大軽度部歯周組織（3舌側）。歯周水平線維，上皮附着に著変はないが，歯槽骨は吸収，とくに垂直的吸収をみる。H・E 染色，×20

写真26：歯根膜の高度のうっ血と浮腫，H・E 染色，×20

写真27：根尖部歯根膜の高度のうっ血と浮腫，および歯槽骨の吸収，H・E 染色，×20

写真28：歯根膜の硝子化，歯槽骨の吸収，H・E 染色，×20

写真29：6部頬側歯周組織，H・E 染色，×20

写真30：6部舌側歯周組織，H・E 染色，×20

写真31：1唇側歯槽骨のひ薄化，H・E 染色，×50

写真32：1舌側歯槽骨のひ薄化，H・E 染色，×50

写真33：歯槽骨・骨頂（5頬側）の吸収像，H・E 染色，×100

写真34：歯槽壁の骨吸収像（5口蓋側），H・E 染色，×100

写真35：歯槽骨（2舌側）の吸収と造骨，H・E 染色，×50

写真36：歯根膜腔の拡大，歯根膜のうっ血と浮腫，歯根膜線維の断裂，（4口蓋側），H・E 染色，×20

写真37：歯根膜の高度の浮腫および歯槽骨の吸収，H・E 染色，×100

写真38：歯槽骨・ハヴァース管の拡大，うっ血，浮腫，H・E 染色，×20

写真39：無歯部（1部）歯肉，H・E 染色，×20

写真40：無歯部（1部）歯肉固有層表層，浮腫と軽度の遊走細胞の浸潤，H・E 染色，×50

写真41：下歯槽管内の血管，神経，H・E 染色，×20

写真42：上顎洞粘膜，軽度の遊走細胞の出現を伴ううっ血と浮腫，H・E 染色，×20

写真 1

写真 2

写真 3

写真 4

写真 5

写真 6

写真 7

写真 10

写真 8

写真 11

写真 9

写真 12

写真 13

写真 14

写真 15

写真 16

写真 17

写真 18

写真 19

写真 22

写真 20

写真 23

写真 21

写真 24

写真 25

写真 26

写真 27

写真 28

写真 29

写真 30

写真 31

写真 32

写真 33

写真 34

写真 35

写真 36

写真 37

写真 38

写真 39

写真 40

写真 41

写真 42