カルシウム拮抗剤服用患者の歯肉増殖症に関する調査研究

小林 雅実 太田 典子 高橋 健作
小池 偉紀夫 伊藤 公一 村井 正大

日本大学歯学部保存学教室歯周病学講座

(主任：村井正大教授)

(平成2年12月14日受付)

A Clinical Study of Gingival Hyperplasia in
Patients Treated with Calcium Antagonists

Masami KOBAYASHI, Noriko OTA, Kensaku TAKAHASHI,
Ikio KOIKE, Koichi ITO and Seidai MURAI

Department of Periodontology Nihon University School of Dentistry
1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan
(Chief : Prof. Seidai MURAI)

A comprehensive examination was performed on twenty-nine (18 males and 11 females) circulatory disease patients treated with the drugs. The periodontal examination included number of teeth, probing depth (PD), gingival bleeding index (GBI), plaque control record (PCR), gingival index (GI), tooth mobility (TM) and bone index (BI). The patients were divided into the following groups : Ca group (taking calcium antagonists) ; non-Ca group (taking other drugs) ; Hyp group (evidence of gingival hyperplasia) and non-Hyp group (no evidence of gingival hyperplasia).

The mean age of all patients was 55.44 ± 8.39 range (39~79) years and sixteen patients received calcium antagonists. Nine patients (56.3%)

presented gingival hyperplasia and belonged to the Ca group. Furthermore, except one patient, they had all been treated Nifedipine.

The Ca group had significantly deeper PD and less BI than the non-Ca group. The Hyp group had significantly less TM and BI than the non-Hyp group.

The hyperplastic gingiva showed fibrotic and nodular changes, some clefts of the marginal gingiva and various degrees of inflammation.

The gingival biopsies showed slight hyperkeratosis, elongation of the rete pegs, chronic inflammatory infiltration and dense collagen bundles in subepithelial connective tissue.

Key words : Calcium antagonist, Gingival hyperplasia, Nifedipine

要旨：高血圧・虚血性心疾患治療剤服用患者29名(男性18名,女性11名)について,歯肉増殖症の発現,残存歯数,プロービングデプス(PD),歯肉出血指数(GBI),プラークコントロールレコード(PCR),歯肉炎症指数(GI),歯の動揺度(TM),Bone Index(BI)の診査を行った。被験者は,カルシウム拮抗剤服用者群(Ca群),他の薬剤服用者(非Ca群),また,歯肉増殖症発現者群(Hyp群),非発現者群(非Hyp群)に分類し,比較検討を行った。被験者の平均年齢は 55.44 ± 8.79 (39~79歳)であり,Ca群は29名中16名であった。Hyp群は9名(約56.3%)であり,これらはすべてCa群中に認められ,1人を除いてそれらはニフェジピン服用者であった。ま

た、Ca 群は、非 Ca 群と比較して、PD は深く、BI は小さい傾向が認められ、Hyp 群は非 Hyp 群と比較して TM、BI が小さい傾向が認められた。また組織学的には角化亢進、上皮突起の伸展、慢性的炎症性細胞浸潤、膠原線維の増生が認められた。

索引用語：カルシウム拮抗剤、歯肉増殖症、ニフェジピン

緒 言

歯周組織に関連した副作用を持つ薬剤として、抗てんかん剤であるジフェニルヒダントインが広く知られている¹⁻⁵⁾。また、免疫抑制剤であるサイクロスポリン A 服用者にも歯肉増殖症が見られると報告されている⁶⁻⁹⁾。一方、1984 年に Ramon ら¹⁰⁾が高血圧、虚血性心疾患治療剤であるカルシウム拮抗剤の 1 種のニフェジピンによると思われる歯肉増殖症について報告して以来、この歯肉の増殖がニフェジピンによる副作用ではないかと示唆する報告が散見される¹¹⁻¹³⁾。

現在、日本大学歯科病院歯周病科に歯周疾患を主訴として来院する高血圧、虚血性心疾患患者にもニフェジピンの服用者が増加しており、その中に、ニフェジピンの副作用と思われる歯肉増殖症を有する患者も見受けられる。しかしながら、ニフェジピン服用患者の歯周組織を臨床的に種々の角度から精査した報告は少なく、また、ニフェジピンが歯肉増殖を起こすかどうかについてはいまだ不明な点が多い。

そこで著者らは日本大学歯科病院歯周病科来院の高血圧、狭心症治療剤服用患者の臨床症状について調査を行い、日本歯科保存学会 1989 年度春期学会で、その結果を報告した。今回さらに被験者を追加し、薬剤の服用と歯肉増殖症の因果関係について検討を行った。

被験者および方法

調査期間は 1988 年 5 月より 1990 年 9 月までのものである。被験者は日本大学歯科病院歯周病科来院の歯周疾患を有する高血圧、虚血性心疾患患者について以下の項目にて診査を行った。

1. 全身状態

- 1) 年齢、性別
- 2) 全身疾患状態
- 3) 服用薬剤名、服用期間

全身疾患ならびに服用薬剤については、それぞれの担当医師に書簡で問い合わせた。

2. 口腔内診査

初診時に以下の項目について診査を行った。

1) 歯肉増殖症の有無

臨床経験 3 年以上の歯科医師 3 名が診査し、口腔内を 1 単位として、歯肉増殖を有すると判定された症例を歯肉増殖症とした。

2) 残存歯数

口腔内に萌出している歯を対象とした。

3) Probing Depth (以下、PD とする)

歯周プローブ (CP-11 Hu-Friedy 社製、米国) で 6 点法 (唇、頬側ならびに口蓋、舌側の近心、中央、遠心) で歯肉辺縁を基準として歯肉溝あるいはポケットの深さを測定した。

4) Gingival Bleeding Index (Ainamo and Bay¹⁴⁾, 以下、GBI とする)

5) Plaque Control Record (O'Leary et al.¹⁵⁾, 以下、PCR とする)

6) Gingival Index (Löe and Silness¹⁶⁾, 以下、GI とする)

7) 歯の動揺度¹⁷⁾ (以下、TM とする)

歯の動揺度は、ピンセットで歯を一歯ずつ動かし動揺の程度や方向を以下の判定基準に従い測定した。

0 = 生理的動揺の範囲内 (0.2 mm 以内)。

1 = 唇舌方向にわずかに動揺する (0.2~1.0 mm)。

2 = 唇舌方向に中等度、わずかに近遠心方向に動揺する (1.0~2.0 mm)。

3 = 唇舌、近遠心方向に動揺がみられ (2.0 mm 以上)、歯軸の方向にも動揺する。

8) Bone Index¹⁸⁾ (以下、BI とする)。

X 線写真上で CEJ と根尖を確認し、根長に対する歯槽骨の吸収程度を以下の判定基準のもとで測定した。なお、修復物、補綴物が装着されている場合は、便宜的にそれらの下縁を CEJ と仮定し全残存歯について測定した。

判定基準

0 = 骨吸収がないもの。CEJ から 2 mm 以内に歯槽骨頂が位置するもの。

1 = 根長の 1/3 以内の骨吸収。

2 = 根長の 2/3 以内の骨吸収。

3 = 根長の 2/3 以上の骨吸収。

以上の診査項目は残存歯数、年齢、GBI、PCR についてはそのままの数値を、また、PD、GI、TM、BI については各被験者ごとの平均値として算出した。

これらの結果は、カルシウム拮抗剤服用者（以下、Ca 群とする）、とその他の薬剤服用者（以下、非 Ca 群とする）および歯肉増殖症が発現している群（以下、Hyp 群とする）と、また、歯肉増殖症が発現していない群（以下、非 Hyp 群とする）に分類し、得られたデータは Mann-Whitney の U 検定法により統計学的処理を行った。

3. 組織学的観察

Hyp 群の代表例の歯肉の biopsy を行い、組織学的検討を行った。浸潤麻酔下で、前歯部唇側歯間乳頭部を切除し、直ちに 10% 中性緩衝ホルマリンで固定、常法に従い、試料調製を行った。試料はパラフィンに包埋し、8 μ m の厚さで薄切した。ヘマトキシリン-エオジン染色（以下、H-E 染色とする）およびアザン-マローリー染色をほどこし鏡検観察に供した。

結 果

1. 全身状態

1) 年齢、性別

被験者である日本大学歯科病院歯周病科来院の歯周疾患を有する高血圧、虚血性心疾患患者は 29 名（男性 18 名、女性 11 名）であった。性別年齢分布は表 1 に示すとおりである。被験者の全体的な平均年齢は 55.44 ± 8.79 歳（39～79 歳）であり、50～59 歳にわたるグループにもっとも患者が多かった。また性別では、男性が女性よりも多かった。

2) 服用薬剤

患者の服用薬剤については、各種の高血圧、虚血性心疾患治療剤および併用剤であり、多岐にわたっていた。カルシウム拮抗剤服用者のうち、ニフェジピン製

剤（商品名アダラート）の服用者が多く、また、その他のカルシウム拮抗剤では、塩酸ジルチアゼム製剤であるヘルベッサ、塩酸ニカルジピン製剤であるペルジピン、塩酸ベラパミル製剤であるワソランが服用されていた。服用年数は 1-18 年であった。

Ca 群は、29 名中 16 名（男性 11 名、女性 5 名）であり、平均年齢は 54.0 ± 7.17 歳（39～62 歳）である。Ca 群のうちニフェジピン服用者は 16 名中 13 名であった。非 Ca 群は 29 名中 13 名（男性 6 名、女性 7 名）であり、平均年齢は 57.55 ± 10.75 歳（41～79 歳）であった。

2. 口腔内診査

1) 歯肉増殖症の有無

歯肉増殖症と判定された被験者は 29 名中 9 名であり、すべて Ca 群中の、16 名中 9 名（約 56.3%）に認められ、1 名を除いてすべてニフェジピン服用者で

表 1 被験者の性別年齢分布

年齢	男性	女性	合計
30～39	1	0	1
40～49	2	2	4
50～59	9	4	13
60～69	5	5	10
70～79	1	0	1
計	18	11	29

表 2 被験者の分布

	カルシウム拮抗剤服用者 16(9*)		その他の薬剤服用者 13	
	男性 11(6*)	女性 5(3*)	男性 6	女性 7
年齢	54.0 ± 7.17 (39～62)		57.55 ± 10.75 (41～77)	
	平均値 $\pm$ S.D (範囲)		* 歯肉増殖症あり	

表 3 カルシウム拮抗剤服用者とその他の薬剤服用者の臨床診査項目の結果

	残存歯数	PD (mm)	GBI (%)	PCR (%)	GI	TM	BI
カルシウム拮抗剤服用者	23.13 ± 4.57	3.34 ± 0.86	52.16 ± 30.40	54.63 ± 19.36	1.82 ± 0.41	0.83 ± 0.51	1.27 ± 0.67
その他の薬剤服用者	22.73 ± 5.10	2.71 ± 0.47	49.73 ± 25.89	61.65 ± 25.87	1.60 ± 0.56	1.71 ± 0.48	1.81 ± 0.36

(平均値 $\pm$ SD)

カルシウム拮抗剤服用者：n = 16

その他の薬剤服用者：n = 13

図 1 カルシウム拮抗剤服用者とその他の薬剤服用者の臨床診査項目の結果

表 4 カルシウム拮抗剤服用者における歯肉増殖症発現者と非発現者の臨床診査項目の結果

	残存歯数	PD (mm)	GBI (%)	PCR (%)	GI	TM	BI
歯肉増殖症発現者	24.00±3.54	3.51±0.91	55.36±32.36	58.86±21.41	1.97±0.22	0.53±0.38	0.91±0.33
非発現者	22.00±5.74	3.12±0.82	48.04±29.64	49.20±16.26	1.62±0.53	1.24±0.37	1.72±0.74

(平均値±SD)

歯肉増殖症発現者：n = 9

非発現者：n = 6

あった。臨床的に広範囲な歯肉増殖症が見られ男性 6 名女性 3 名、平均年齢は 54.11±9.20 歳 (39～62 歳) であった (表 2)。

2) Ca 群と非 Ca 群の臨床診査

Ca 群、非 Ca 群の臨床診査結果の平均値および標準偏差を表 3 に示した。

また図 1 は Ca 群と非 Ca 群との臨床診査結果の比較のグラフである。PD は Ca 群が非 Ca 群に比べ大きい傾向を示し、危険率 5% 以下で有意差が認められた。また、GBI、PCR には各群間に相違は認められなかった。GI、TM ではそれぞれ Ca 群が大きい傾向を示したが、統計学的に有意差は認められなかった。BI の比較では非 Ca 群が大きい傾向を示し、危険率 5% 以下で有意差が認められた。

3) Hyp 群と非 Hyp 群の臨床診査

Ca 群中の Hyp 群、Ca 群中の非 Hyp 群の臨床診査結果の平均値および標準偏差を表 4 に示した。また、図 2 は Hyp 群と非 Hyp 群との臨床診査結果の比較のグラフである。PD、GBI、PCR、GI とともに Hyp 群が大きい傾向を示しているが、TM、BI は Hyp 群が非

Hyp 群に対して低い値を示し、危険率 5% 以下で有意差が認められた。

3. 組織学的検討

Hyp 群の代表例について口腔内写真およびそれぞれの H-E 染色、アザン-マロリー染色像を図 3、4、5 に示した。

口腔内写真の所見としては、全顎的に中等度の辺縁歯肉の炎症と、歯間乳頭を中心とする、結節状の歯肉の増殖が認められた。

H-E 染色像の所見としては、上皮の軽度の過角化と上皮突起の結合組織内への伸展、毛細血管の増生と拡張、および中等度の炎症性細胞浸潤が認められ炎症像を呈していた。

また、アザン-マロリー染色像では上皮突起の下部の結合組織内に太い膠原線維が束状に錯綜する像が認められた。

考 察

カルシウム拮抗剤は狭心症、心筋梗塞、高血圧症の

図2 カルシウム拮抗剤服用者における歯肉増殖症発現者と非発現者の臨床診査項目の結果

図3

患者氏名 : XXXXXXXXXX
 年齢 : 51歳
 性別・職業 : 女性・主婦
 全身的既往歴 : 発作性上室性頻脈
 左冠状動脈心筋架橋
 服用薬剤 : エマベリン 10 mg 錠×2 T/日
 ワニラピッド 0.1 mg 錠×1 T/日
 ミケラン 5 mg 錠×3 T/日
 セルシン 2 mg 錠×3 T/日
 服用期間 : 約3年

治療にとって今や欠かすことのできない薬物の一つと言われている¹⁹⁾。これらのカルシウム拮抗剤の中で、ニフェジピン (dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylate) は、本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症治療剤と

して用いられている薬剤である。カルシウムの薬理作用は、筋の興奮収縮関連物質である Ca の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに、全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用である²⁰⁾。また、血管平滑筋に対する作用が強く、末梢血管拡張作用が高いと言われている¹⁹⁾。

このニフェジピンと歯肉増殖症の関連については、Ramon ら¹⁰⁾によって初めてその関連性が示唆されて以来、今日に至るまで多くの臨床報告がなされているが、臨床症状に関し詳細を報告した例は少なく、不明な点が多い。

そこで著者らは日本大学歯科病院歯周病科に来院した歯周疾患を有する高血圧、虚血性心疾患治療剤服用者に関して、その関連性について検討を行った。

被験者の平均年齢は 55.44±8.79 歳であり、最近、発表された厚生省健康政策局調査の昭和 62 年歯科疾患実態調査報告では、「歯肉炎」「歯周炎」「保存処置困難」の所見のあるものは、加齢に従って増加し、45～54 歳で頂点に達し歯周炎は、55～64 歳の段階でピークを迎えていることが報告されていることより²¹⁾、今回の被験者は一般的な歯周疾患の好発年齢の中に入っていた。また、青木ら¹⁹⁾は本態性高血圧症の高血圧確定期は 40～59 歳であり、続発症である心不全、狭心症、心筋梗塞、脳卒中もこの時期に発症することを示唆しており、今回の被験者はまた、高血圧症とその関連疾患の確定期にも属していることになる。これらのことから、

図 4 歯肉増殖症の組織像
ヘマトキシリン・エオジン染色 (×8)

図 5 歯肉増殖症の組織像
アザン-マロリー染色 (×33)

口腔衛生に対する意識の向上を考慮すると今後、高血圧、虚血性心疾患と歯周疾患の両方を有し、薬剤を服用する患者が増加する可能性が考えられる。

高血圧、虚血性心疾患を有する患者の半数以上 (29 名中 16 名) にカルシウム拮抗剤の投与がなされており、これはカルシウム拮抗剤がこれらの疾患の治療剤

として比較的高い頻度で処方されることが推測される。

また、これらの被験者に対して歯肉増殖症の発現を検討したところ、29 名中 9 名に認められ、これらはすべてカルシウム拮抗剤服用者 (16 名中 9 名約 56.3%) であった。

ニフェジピンによる歯肉増殖症の発現頻度を明示した報告は、著者らが渉猟した範囲では見られなかったが、Barak ら¹¹⁾は 34 名のニフェジピン服用者のうち、臨床的に歯肉増殖が認められた者は 5 名 (約 15%) であったと報告している。今回行った調査では、他の報告と比較し、歯肉増殖症の発現頻度は、56.3% と高かった。これは、日本大学歯科病院歯周病科に歯周疾患を主訴として来院した患者に限定して行った調査のためと思われる。今回の歯肉増殖症の患者の歯周組織の臨床的所見は、Ramon ら¹⁰⁾、Barak ら¹¹⁾、Lucas ら¹²⁾、永田ら¹³⁾が報告した症例に類似しており、視診においては結節性歯肉肥大、クレフトの形成、軽度から中等度の炎症などが認められ、カルシウム拮抗剤の影響によるものと思われる。

また、各臨床診査による値の比較では、名群とも残存歯数には差がなく、全体的には同程度の歯周疾患の状態であったが、Ca 群と非 Ca 群間の臨床診査の値の比較では、PD が Ca 群の方が深く、また BI は逆に、小さくなる傾向が認められた。これはカルシウム拮抗剤服用者に関して PD は深く、それに相反して、歯槽骨の吸収は少なくなる傾向が推測される。また、Hyp 群と非 Hyp 群間の比較では、TM、BI が Hyp 群で低く

なる傾向が認められた。歯の動揺に関しては炎症にあわせて支持骨の減少が大きな要因¹⁷⁾として考えられ、歯肉増殖症患者に関しては、非発現者と比較して、同様の炎症状態を有しながら歯槽骨の吸収が少ない傾向が認められた。

今回の被験者は全体的には、先に当教室の藤崎ら^{18,22)}が報告した日本大学歯科病院歯周病科来院の歯周疾患罹患患者の病態と比較して、同程度の歯周組織の炎症が観察された。歯周疾患の主因子はプラークであり、その修飾因子として歯石、不良修復物、補綴物の装着、食片圧入、口呼吸や咬合性因子として外傷性咬合、過高な修復物および補綴物などが挙げられ、また全身性因子としてホルモン失調、栄養障害、加齢、ビタミン欠乏、血液疾患、代謝異常など¹⁷⁾が挙げられる。

一方、ジフェニルヒダントイン性の歯肉増殖症では、主因子であるプラークを除去することにより抑制されることが報告されており²³⁾、Waner ら²⁴⁾、Heijil ら²⁵⁾は、イヌを用いて、また、Nyska ら²⁶⁾はラットを用いてカルシウム拮抗剤による歯肉増殖を起こしている。それらの組織学的所見では、Heijil らが歯周組織に炎症を持つ犬を用いて行ったところ、増大の傾向を示すのは、炎症性細胞浸潤の認められない結合組織であると報告し、Nyska らはラットに炎症を惹起する操作をおこなわなくとも歯肉増殖は発現し、組織学的にも炎症性細胞浸潤は認められなかったと報告していることより、ラットにおいてはカルシウム拮抗剤による歯肉増殖症はプラークによる炎症のみによるものではなく、むしろプラークは歯肉増殖症の一つの誘発因子であると思われる。しかしながら、ヒトにおいてもこの仮説が当てはまるかは今後の検討課題である。

また、歯槽骨の吸収は、歯周疾患の1症状であり炎症による免疫応答によるものと言われている¹⁷⁾。今回、歯肉増殖症者では、歯槽骨の吸収が他に比較して少ない傾向が認められたが、これはカルシウム拮抗剤服用開始以前の歯周疾患の進行程度が大きく関与していると思われるが、カルシウム拮抗剤服用者全てに歯肉増殖症が発現することはなく、個々の体質、歯周組織の状態が左右すると考えられる。

また、今回の歯肉増殖症の組織学的検討ではカルシウム拮抗剤による歯肉増殖症は、上皮突起の歯肉結合組織内への伸展、瀰漫性の炎症性細胞浸潤の存在と歯肉結合組織内での膠原線維の増生が特徴的であった。これら組織学的所見は、Ramon ら¹⁰⁾、Barak ら¹¹⁾、永

田ら¹³⁾が報告した角化亢進、上皮突起の不規則な伸展、瀰漫性の細胞浸潤、結合組織内の束状の膠原線維の増生などの所見と一致していた。

また、ニフェジピン以外のカルシウム拮抗剤の塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、またニフェジピンに類似の塩酸ニカルジピンに関しても同様に歯周組織に対する影響も考えられる。それらのことを含め、今後ニフェジピンによる歯肉増殖症の具体的な発症とその機序の検討を行っていく予定である。

結 論

- 1) 日本大学歯科病院歯周病科来院の高血圧、虚血性心疾患治療薬剤服用者の約半数はカルシウム拮抗剤の服用者であった。
- 2) 歯肉増殖症はカルシウム拮抗剤服用者に約56.3%認められた。
- 3) 被験者は臨床的に歯周組織の炎症を有し、歯肉増殖症の発現にプラークが大きく関与していると思われる。
- 4) カルシウム拮抗剤服用者は他の薬剤服用者と比較してプロービングデプスは深い、歯槽骨の吸収が少ない傾向が認められた。
- 5) 歯肉増殖症発現者は非発現者と比較して、歯の動揺、歯槽骨の吸収が少ない傾向が認められた。

文 献

- 1) Kimball, O.P.: The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. J. Am. Med. Assoc., 112: 1244-1245, 1939.
- 2) Reader, Z.A.: Gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin sodium: a review of the literature. J. Oral Surg., 8: 25, 1950.
- 3) 石川 純: ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の研究(その1) テンカン患者におけるジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の臨床的研究. 日歯保誌, 2: 147-168, 1959.
- 4) 石川 純: ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の研究(その2) ネコによるジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の実験的研究. 日歯保誌, 2: 169-178, 1959.
- 5) Kantor, M.R. and Hassell, T.M.: Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin-induced gingival overgrowth. J. Dent. Res., 62: 383-387, 1983.
- 6) Rateischak-Pluss, E., Hefti, A., Lortscher, R. and Thiel, G.: Initial observation that cyclosporin-A

- induces gingival enlargement in man. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 237, 1983.
- 7) Tyldesley, W.R. and Rotter, E. : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br. Dent. J.*, 10 : 305-309, 1984.
 - 8) Adams, D. and Davis, G. : Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A. *Br. Dent. J.*, 11 : 89-90, 1984.
 - 9) Rostock, M.H., Fry, H.R. and Turner, J.E. : Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. *J. Periodontol.*, 57 : 294-298, 1986.
 - 10) Ramon, Y., Behar, S., Kishon, Y. and Engelberg, I. S. : Gingival hyperplasia caused by nifedipine : A preliminary report. *Int. J. Cardiol.*, 5 : 195-204, 1984.
 - 11) Barak, S., Engelberg, I.S. and Hiss, J. : Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *Histopathologic findings. J. Periodontol.*, 58 : 639-645, 1987.
 - 12) Lucas, R.M., Howell, L.P. and Wall, B.A. : Nifedipine-induced gingival hyperplasia : A histochemical and ultrastructural study. *J. Periodontol.*, 56 : 211-215, 1984.
 - 13) 永田俊彦, 石田 浩, 益田忠幸, 加川公也, 浜崎章弘, 幸田直彦, 江淵有三, 若野洋一, 本田和子, 秋山良文, 中條信義, 小守 昭 : ニフェジピン服用患者の歯肉所見. *日歯周誌*, 27 : 224-233, 1985.
 - 14) Ainamo, J. and Bay, I. : Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.*, 25 : 229-235, 1975.
 - 15) O'Leary, T.J., Drake, R.B. and Naylor, J.E. : The plaque control record. *J. Periodontol.*, 43 : 38, 1972.
 - 16) Löe, H. and Silness, J. : Periodontal disease in pregnancy : (I) Prevalence and severity. *Acta. Odontol. Scand.*, 21 : 533-551, 1963.
 - 17) 村井正大編 : 臨床歯周治療学, 第1版, 三樹企画出版, 東京, 1988, 39-76, 97.
 - 18) 藤崎芳明, 古川 清, 金子和夫, 伊藤公一, 村井正大 : 日本大学歯科病院歯周病科来院患者調査に関する研究 : (II) 歯周疾患患者の疾患の程度について. *日大歯学*, 59 : 335-344, 1985.
 - 19) 今井昭一編 : Ca拮抗剤とは, 今井昭一, カルシウム拮抗薬—その現状と未来—, 第1版, ライフ・サイエンス, 東京, 1984, 1-8.
 - 20) 財団法人日本医薬情報センター編 : 医療薬日本医療薬品集, 1989年版, 薬業時報社, 東京, 1989, 145-146.
 - 21) 厚生省健康政策局歯科衛生課編 : 昭和62年歯科疾患実態調査報告, 第1版, 財団法人口腔保健協会, 東京, 1989, 26.
 - 22) 藤崎芳明, 海老原元, 古川 清, 金子和夫, 伊藤公一, 村井正大 : 日本大学歯科病院歯周病科来院患者調査に関する研究 : (I) 歯周疾患患者の実態について. *日大歯学*, 59 : 329-334, 1985.
 - 23) 西村和晃, 高田耕平, 野口吉広, 山口十紀夫, 下村弘明, 山岡 昭 : Dilantin性歯肉肥大症に関する研究, その4 Dilantin性歯肉肥大発症におけるplaqueの役割について. *歯科医学*, 44 : 482-490, 1981.
 - 24) Waner, T., Nyska, A., Nyska, M., Pirak, M., Sela, M. and Galiano, A. : Gingival hyperplasia in dogs induced by oxodipine : A calcium channel blocking agent. *Toxicol. Pathol.*, 16 : 327-332, 1988.
 - 25) Heijil, L. and Sundin, Y. : Nitrendipine-induced gingival overgrowth in dogs. *J. Periodontol.*, 60 : 104-112, 1989.
 - 26) Nyska, A., Waner, T., Galiano, A. and Zlotogoski, A. : Gingival hyperplasia in rats induced by oxodipine-A calcium channel bloker. *J. Perio. Res.*, 25 : 65-68, 1990.

連絡先 :

日本大学歯学部保存学教室歯周病学講座

〒101 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13