血圧降下剤 (Nifedipine, Diltiazem) 服用歯肉増殖に関する臨床的研究

今井久夫 緒方智寿子 護邦忠 弘
山岡昭 堂前尚親* 上中清隆**

大阪歯科大学歯周病学講座

(主任: 山岡 昭教授)

*大阪歯科大学内科学講座

(主任: 堂前尚親教授)

**大阪歯科大学附属病院薬剤科

(平成6年3月10日受付)

Clinical Studies on Gingival Hyperplasia Induced by Calcium Antagonists (Nifedipine, Diltiazem)

Hisao IMAI, Thizuko OGATA, Tadahiro MORIKUNI,
Akira YAMAOKA, Naochika DOMAE* and Kiyotaka UENAKA**

Department of Periodontology, Osaka Dental University

(5-31, Otemae 1-chome, Chuo-ku, Osaka 540, Japan)

(Chief: Prof. Akira YAMAOKA)

*Department of Medicine, Osaka Dental University

(Chief: Prof. Naochika DOMAE)

**Department of Pharmacy, Osaka Dental University Hospital

We studied three patients with gingival hyperplasia in order to develop methods of diagnosing and preventing this problem.

Although the conditions of patients taking Nifedipine were poor, those of patients who changed from Diltiazem to Celiprolol, and from

Nifedipine to Diltiazem were significantly better. Thus, changing medication may reduce the gingival hyperplasia caused by calcium antagonists. We also found that plaque control was effective and necessary in controlling this condition.

Key words: Calcium antagonist, Gingival hyperplasia, Hypertension

要旨: 血圧降下剤としてのCa拮抗剤の歯肉増殖に及ぼす影響, ならびに効果的予防法と的確な診断法を確立する目的で3名の患者を対象に観察を行った。その結果初診時から最終観察日までの治療期間中Nifedipineを継続服用していた1名は経過が芳しくなく, DiltiazemからCeliprolol, NifedipineからDiltiazemへの薬剤の変更が可能であった2名については比較的良好な経過が認められた。このことから薬剤の変更は歯肉増殖軽減に大きく関与したものと考えられ, 同時にPCR値の減少に伴い歯肉増殖の改善がみとめられたことからプラークコントロールの有効性と必要性も示唆された。

索引用語: Ca拮抗剤, 歯肉増殖, 高血圧症

緒 言

歯肉の肥大・増殖を認める歯周疾患には、女性ホルモンのバランスの破綻に起因するといわれている思春期や妊娠時にみられる歯肉炎、遺伝性あるいは持続的刺激の関与による歯肉線維腫症、ならびにある種の薬物服用による口腔内の副作用としての歯肉の増殖などが知られている。

とくに薬物服用による歯肉増殖に関しては、Kimball¹⁾がCa拮抗剤の一種である抗痙攣薬 Phenytoin について報告して以来、多方面から研究がなされてきた^{2~4)}。近年になってCa拮抗剤である降圧剤 Nifedipine や免疫抑制剤である Cyclosporine 服用により Phenytoin と同様な歯肉増殖が認められることが報告^{5,6)}され、これら薬剤について基礎的、臨床的に多方面から検索がなされ逐次報告されてきた^{7~25)}。

これら歯肉増殖を誘発させる可能性のある医薬品について 阪田ら²⁶⁾は、USP-DI では Phenytoin や Nifedipine, Diltiazem, Verapamil の Ca 拮抗剤と免疫抑制剤の Cyclosporine の 5 品目が報告されているが、日本医薬品集では Diltiazem, Verapamil による歯肉増殖の副作用情報が記載されておらず、同じ Ca 拮抗剤であっても歯肉増殖と関連のある薬剤とそうでない薬剤のあることを示している。しかし、歯肉増殖と関連のある Ca 拮抗剤であっても、服用者の全例に必ずしも歯肉増殖が発現するとは限らず、Barak¹³⁾によれば 34 例中 5 例 (14.7%) 岩倉ら¹⁴⁾は 46 例中 5 例 (10.9%)、小林ら²¹⁾は 3 例中 1 例 (33.3%) 勝見ら²³⁾によれば 108 例中 7 例 (6.5%) といったように報告者による発症率にバラツキがみられる。このような歯肉増殖発症率に関する報告者間の差が生じる所以の一つに、患者の全身状態を含めた何らかのバックグラウンドの存在が疑われる。しかし、現在では局所歯肉に炎症が存在すれば、それがトリガーとなって発症する可能性が高いことから、プラークコントロールの良否との関わりが大きい^{8,13,22)}との考え方が大方の考えである。

反面、病理組織学的検索では歯肉増殖の近辺では炎症性細胞浸潤が認められないことから、炎症との関わりについては否定的な意見¹⁹⁾もある。以上のように、現時点では Ca 拮抗剤と歯肉の炎症、増殖との関わりについての統一された見解が得られておらず、不詳な点も多々残されている。

そこで今回著者らは、Ca 拮抗剤である Nifedipine や Diltiazem などの服用による、薬剤の歯肉増殖に及ぼす影響ならびに的確な治療法や効果的な予防法を確立するための一助として、本学附属病院歯周病科を訪れた患者 3 名を対象に、薬剤の変更ならびに局所処置の歯肉増殖改善に与える影響について検討を行った。

観察対象ならびに観察方法

1. 観察対象

観察対象患者は本学附属病院歯周病科を訪れた患者で、高血圧症の治療薬として内科医より Ca 拮抗剤である Nifedipine もしくは Diltiazem の投与を受け、服用後に歯肉の増殖を自覚した 3 名である。

2. 観察方法

口腔清掃状態 (O'Leary の Plaque Control Record: 以下 PCR と略す)、ポケットの測定値 (Probing Depth: 以下 PD と略す)、プロービング時の出血 (Bleeding on Probing: 以下 BP と略す)、歯の動揺度 (Tooth Mobility: 以下 TM と略す)、歯槽骨の吸収程度 (Bone Loss: 以下 BL と略す)、歯肉の炎症程度 (Inflammation of Gingiva: 以下 IG と略す) ならびに歯肉の増殖度 (Hyperplasia of gingiva: 以下 HG と略す) などの診査と評価を下記に示す診査、評価方法、評価基準に準じあるいは改変して行った。

(1) 口腔清掃状態 (PCR)²⁷⁾

O'Leary の Plaque Control Record による % 評価を行った。

(2) ポケットの測定値診査 (PD)

ポケット測定は ODU 平板型ポケットプローブによる mm 単位で 4 点計測を行い、得られた測定値を歯周診査表にグラフ化して表した。

(3) プロービング時の出血診査 (BP)²⁸⁾

ODU 平板型ポケットプローブをポケット内に挿入し、ポケット内より取り出し、15~20 秒後でのポケット内からの出血の有無により評価を行った。(プロービング時に出血が認められれば歯周診査表に * 印を記載)

(4) 歯の動揺度診査 (TM)²⁹⁾

歯の動揺度は下記に示す表記基準に従い、M₀~M₃ の 4 段階評価を行った。

M₀; 生理的範囲内の動揺 (0.2 mm 以内)

M₁; 唇舌方向に僅かに動揺 (0.2 mm 以上 1.0 mm

以内)

M₂:唇舌方向に中等度,近遠心方向に僅かに動揺
(1.0 mm 以上 2.0 mm 以内)

M₃:唇舌,近遠心方向に動揺がみられ(2.0 mm 以上),歯軸方向にも動揺

(5) 歯槽骨吸収程度 (BL)³⁰⁾

藤崎ら³⁰⁾の Bone Index を準用して評価を行った。

すなわちエックス線写真像により CEJ と根尖を確認し,根長に対する歯槽骨の吸収程度を下記の判定基準を基に測定し,4段階評価を行った。なお,歯冠修復・補綴物が装着されている場合では修復・補綴物の下縁を便宜的に CEJ と仮定した。

0;骨吸収のみられないもの,あるいは骨吸収があっても 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 1/3 以上 2/3 以内の骨吸収

3;根長の 2/3 以上の骨吸収

(6) 歯肉の炎症程度 (IG)³¹⁾

Löe & Silness³¹⁾ の Gingival Index の評価基準を基に下記に示すような 4 段階評価を行った。

炎症がない (no inflammation: 以下 no と略す);
正常歯肉 (健康歯肉)

軽度の炎症 (slight inflammation: 以下 sl と略す);色の僅かな変化または僅かな浮腫。探針で触れても出血せず

中等度の炎症 (moderate inflammation: 以下 mo と略す);発赤,光沢ある浮腫。探針で触れると出血する

高度な炎症 (severe inflammation: 以下 se と略す);発赤,浮腫著明。潰瘍,自然出血のみられるもの

(7) 歯肉の増殖程度 (HG)¹¹⁾

McGaw ら¹¹⁾の Gingival overgrowth index の評価基準を準用して下記のような 4 段階評価を行った。

増殖がない (no gingival hyperplasia: 以下 no と略す);歯肉縁がフェーザーエッジである軽度な増殖 (slightly gingival hyperplasia: 以下 sl と略す);歯肉縁が丸みを帯びている

中等度の増殖 (moderately gingival hyperplasia: 以下 mo と略す);歯冠長の 1/3 以下の歯肉増殖

高度な増殖 (severe gingival hyperplasia: 以下 se と略す);歯冠長の 1/3 以上の歯肉増殖

3. 内科的ならびに口腔内所見

1) 症例 1

患者氏名; [REDACTED]

生年月日;昭和 15 年 3 月 8 日 年齢 45 歳

初診日;昭和 61 年 1 月 30 日

主訴;歯肉部出血,歯肉増殖

『内科的所見』

5 年前より某病院において糖尿病,閉塞性動脈硬化症,胃炎のため通院加療を継続中である。その間高血圧症も併発し,Nifedipine (アダラート L[®] 40 mg/day) の投与を受け血圧降下がはかられていた。

問診から,ある種の抗生物質,鎮痛剤に薬物アレルギーを認めたことはあるが,血液疾患,腎疾患,リウマチ性疾患,肝疾患,結核,喘息などの既往はない。

『口腔内所見』

(1) 既往歴

某病院において Nifedipine の投与を受け,服用約半年後より歯肉の増殖,腫脹を自覚し,某歯科医院を訪れたが,多くの内科疾患を合併しているため,本学歯周病科を紹介された。

(2) 現症

治療時期は定かでないが,齲蝕処置としての受診既往がある。しかし,ブラークコントロールやスクーリング・ルートプレーニングをはじめとする歯周病治療はとくに受けておらず,清掃状態は不良で口腔内も不潔である。歯肉の炎症症状は高度で腫脹,発赤を伴った歯肉増殖と深い歯周ポケットの形成が多数歯にみられ,高度な歯の動揺も伴っている。

2) 症例 2

患者氏名; [REDACTED]

生年月日;昭和 19 年 7 月 10 日 年齢 48 歳

初診日;平成 4 年 11 月 10 日

主訴;歯肉部出血,歯肉増殖

『内科的所見』

内科主治医の添書から,患者は約 3 年前に高血圧症と診断され,Nifedipine (アダラート L[®] 40 mg/day) を投与されていた。なお,本学附属病院を訪れる 2 週間前から服用量が 30 mg/day に減量された。そこで,歯肉増殖の発現時期と Nifedipine 服用時期,期間などを勘案した結果,Nifedipine 服用による歯肉増殖の可能性が強いと考え,内科主治医に他薬剤への変更を具申したところ,Nifedipine から Diltiazem (ヘルベッサ[®] 30 mg/day) に変更された。なお,本患者

には高血圧症以外に他の内科疾患の合併はなく、薬剤変更後の現在でも血圧値は良好にコントロールされている。

『口腔内所見』

(1) 既往歴

約1年前(血圧降下剤服用2年後)から、軽度な歯肉の増殖に気付いていたが、痛みなどの自覚症状がないため放置していた。しかし、約半年前からブラッシング時などに歯肉からの出血を自覚すると同時に、内科医師の薦めもあって本学歯周病科を訪れた。

(2) 現 症

全顎にわたる軽度から中等度の歯肉の炎症と歯肉の増殖が認められるが、歯槽骨の吸収は大臼歯部で中等度、小臼歯部、前歯部は軽度で、歯の骨植状態は比較的堅固である。ポケットは大臼歯部で深く、食片圧入に起因したと考えられる骨縁下ポケットの形成が認められる。

3) 症例3

患者氏名: [REDACTED]

生年月日: 明治45年5月27日, 年齢83歳

初診日: 平成5年5月27日

主訴: 歯肉増殖, 歯肉部出血

『内科的所見』

患者は約30年前より高血圧症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍による内科治療と蓄膿症治療のための耳鼻科治療の併診加療中で多種多様の薬剤を服用している。血圧降下剤はDiltiazem(ヘルベッサ® 180 mg/day)を服用していたが、同薬剤による歯肉増殖症が疑われ、平成5年6月22日からは本学内科にて、 β 遮断薬であるCeliprolol(セレクトール® 200 mg/day)に変更し、平成5年11月30日からTrichlormethiazide(フルイトラン® 2 mg/day)が追加投薬され、現在も血圧は良好にコントロールされている。

『口腔内所見』

(1) 既往歴

歯肉増殖の自覚時期は定かでないが、かなり以前から認められていたようである。しかし、痛みなどの症状がないため放置しており、欠損部の義歯も約1年前より未装着である。なお、左側上顎小臼歯は歯周病科への転科1カ月前に本学口腔外科にて抜歯された。

(2) 現 症

残存歯歯肉部の炎症、増殖が著明で、とくに下顎前歯部の増殖が顕著である。なお、エックス線写真所見では、歯槽骨の吸収は比較的軽度で、数歯に根尖部の

透過像が伺われたが、歯の骨植状態は比較的堅固である。

4. 治療方針

高血圧症の場合、薬剤服用の中止が行えるケースは極めて少ない。今回の観察対象患者も例外ではなく、薬剤の服用を継続しながらの歯科治療が必要であった。そこで、今回は内科的事情を勘案した上で、できるだけ歯肉切除術のような観血処置は避け、初期治療の徹底すなわち、ブラークコントロール、スクレーピング・ルートプレーニング、咬合調整、予後不良歯の抜歯、暫間義歯の装着などを主体とした。

観察成績

症例1ではNifedipineを継続服用させながら初診時から7年6カ月、症例2ではDiltiazemを服用させつつ初診時から1年、症例3ではCeliprololを服用しながら初診時から7ヵ月間の観察を行った。

1. 薬剤変更の効果

薬剤変更が行えた症例2, 3の歯肉増殖の改善は比較的良好であった。しかし、内科的事情から薬剤変更が行えなかった症例1では、歯肉増殖の改善は不良であった。

2. 臨床的経緯

症例1

初診時、初期治療後、メンテナンス・リコール時での歯周診査、口腔内の状態ならびにX線写真像は図1~図10に示す。初診時でのPCR値は98%と高く、清掃状態は極めて不良で、IGは前歯、小臼歯部でとくに高度に認められ、大臼歯部でも中等度の状態を呈しており、HGも大臼歯部に比べ前歯部、小臼歯部、とくに下顎前歯部に高度に認められた。PD値は前歯部で平均6~7 mm、臼歯部でも平均4~5 mmで、BPは全歯に認められた。TMは上顎前歯、小臼歯部でM₂~M₃、それ以外の歯ではM₁程度あり、BLは下顎前歯部でとくに高度で、それ以外の歯も中等度の吸収度を呈していた。

初期治療後では、PCR値が32%となり、口腔清掃状態に若干の改善がみられ、同時にIGも中等度、軽度に改善されたが、HGに関しては下顎前歯部で依然として高度な状態を呈していた。PD値も全顎にわたり平均4~5 mmと下顎前歯を除けば全体的に浅くなり、プロービング時での出血も上下顎前歯、小臼歯部以外では見られなくなった。TMは4]ではM₂を呈

歯周診査表

カルテ

患者氏名; 性別; 生年月日; 昭和15年3月8日 年齢; 45歳
初診日; 昭和60年12月9日
主訴; 歯肉排膿
診断名; 血圧降下剤(ニフェジピン)服用歯肉増殖

*印はブローピング時の出血, ×印は欠損歯を示す
no: 正常 sl: 軽度 mo: 中等度 se: 高度

図1 症例1の初診時の診査表

歯周診査表

カルテ

患者氏名; 性別; 生年月日; 昭和15年3月8日 年齢; 45歳
初診日; 昭和60年12月9日
初期治療終了時の診査日; 昭和61年4月24日

*印はブローピング時の出血, ×印は欠損歯を示す
no: 正常 sl: 軽度 mo: 中等度 se: 高度

図2 症例1の初診治療後の診査表

歯周診査表

カルテ: [REDACTED]

患者氏名: [REDACTED]

初診日: 昭和60年12月9日

メンテナンス・リコール診査日: 平成1年4月6日

* 印はプロービング時の出血, ×印は欠損歯を示す

no: 正常 sl: 軽度 mo: 中等度 se: 高度

図3 症例1のメンテナンス・リコール期の診査表

歯周診査表

カルテ: [REDACTED]

患者氏名: [REDACTED]

初診日: 昭和60年12月9日

メンテナンス・リコール診査日: 平成5年7月6日

* 印はプロービング時の出血, ×印は欠損歯を示す

no: 正常 sl: 軽度 mo: 中等度 se: 高度

図4 症例1のメンテナンス・リコール期の診査表

図 5 症例 1 の患者。
初診時の口腔内

図 8 初診時から 3 年 4 カ月経過後の口腔内

図 6 初診時の X 線写真像

図 9 初診時から 6 年 6 カ月経過後のエックス写真像

図 7 初診時から 5 カ月経過後の口腔内

図 10 初診時から 7 年 6 カ月経過後の口腔内

しているが、他の部位では $M_1 \sim M_0$ に改善された。

初診時から 3 年 4 カ月後のメンテナンス期では、PCR 値は 42% を示し、IG の改善傾向もみられず、上下顎前歯、下顎大臼歯部で中等度、他の部位でも軽度に認められた。HG は下顎前歯部と 3 で中等度、他の部位では軽度であった。PD 値は平均 3~4 mm となり、初期治療後より若干の減少はみられたが、BP や TM においては初期治療後と同程度であった。その後、全身状態が不良で、某病院の入退院を繰り返しており、本学への通院が 3 年程度途絶えていたが、

初診時から 6 年 6 カ月後に歯の動揺と咀嚼障害のため再来院してきた。各種歯周診査と X 線所見 (図 9) とを併せ考え、予後不良歯の抜歯と局部床義歯の装着を施行し、以後の経過をみることにした。

初診時から 7 年 6 カ月後のメンテナンス期での歯周診査ならびに口腔内の状態を示したのが図 4、図 10 である。残存歯数はかなり少なくなったが、PCR 値は 46% と依然高値を示し、IG も中等度から高度を呈していた。反面、HG は中等度から軽度となり若干の減少傾向が伺われた。しかし、PD 値は平均 4~5 mm

図 11 症例2の初診時の診査表

を示し, BP も全歯にみられ TM も $M_1 \sim M_2$ を呈していた。

症例 2

本患者の歯周診査ならびに X 線写真, 口腔内の状態は図 11~図 15 に示す。初診時の歯周診査では, PCR 値は 87% と高く, IG, HG はともに 2 1] では高度, 他の部位では中等度から軽度である。PD 値は大白歯部で平均 6~7 mm, 前歯, 小白歯部では 2 1] を除けば平均 3~4 mm である。しかし, BP は全歯に認められた。TM は上下顎大白歯部で M_2 , 2 1] で M_1 他の部位では M_0 で, BL は前歯部, 小白歯部で中等度の水平型吸収が, 大白歯部では比較的高度な垂直型骨吸収がみられた。

初期治療後では PCR 値は 26% となり, IG, HG も大白歯部では中等度, 前歯, 小白歯部で軽度あるいはほとんど認められない状態にまで改善した。PD 値は大白歯部を除けば平均 2~3 mm に減少し, BP も数歯にみられる程度で, TM も上下顎第二大臼歯に M_1 程度の動揺がみられたが他の部位では M_0 となった。

症例 3

歯周診査ならびに X 線写真, 口腔内写真は図 16~図 20 に示す。本患者は, 83 歳と比較的高齢者で, 欠

損部位も多く, ブラッシング方法も良好とはいえず, PCR 値は 92% を示した。IG, HG はともに上下顎前歯, 小白歯部で高度にみられ, 他の部位では中等度である。PD 値は平均 5~7 mm を示し, BP は残存歯全歯にみられた。TM は $M_1 \sim M_2$ 程度であり, BL も中等度から軽度な吸収状態である。

初期治療後での再評価では, PCR 値は 28% に減少し, IG も軽度となり HG でも軽度から中等度に改善された。PD 値は深い部位で 4 mm, 浅い部位では 1 mm にまで減少したが, BP は 2~3 の部位を除き依然として認められた。TM は 4 1] と 1 1] の M_2 以外は $M_1 \sim M_0$ にまで改善された。

考 察

現在, 血圧降下剤としては降圧利尿剤, α 遮断薬, β 遮断薬, 中枢性交感神経抑制剤, ACE 阻害剤, Ca 拮抗剤などが用いられている。とりわけ Ca 拮抗剤は重篤な副作用が少なく, 末梢循環を改善することによる降圧作用のみならず, 脳動脈拡張による脳血流の改善, 冠動脈拡張による冠循環の改善, 腎動脈拡張による利尿作用を有し, 極めて有用な循環器用剤であるとされている³²⁾。これら Ca 拮抗剤の中でも血圧降下剤

歯周診査表

カルテ

患者氏名:
初診日: 平成4年11月10日
初期治療終了時の診査日: 平成5年11月29日

* 印はプロービング時の出血, ×印は欠損歯を示す
no: 正常 sl: 軽度 mo: 中等度 se: 高度

図 12 症例2の初診治療後の診査表

図 13 症例2の患者。
初診時の口腔内

図 15 初診時から1年経過後の口腔内

図 14 初診時のX線写真像

としては Nifedipine, Diltiazem, Verapamil, Nicardipine などが挙げられる。なかでも Nifedipine は Diltiazem や Verapamil に比べ狭心症, 高血圧症, 冠動脈疾患, 脳循環障害など各種循環器疾患への適応が広く, 有効性, 有用性の面でもっとも優れている薬剤であることが指摘³³⁾されて以来, 歯肉増殖という口腔領域の副作用があるにもかかわらず世界的に頻用されている。

1. 薬剤変更の効果について

Ca 拮抗剤服用による歯肉増殖の発生機序については未だ不明な点も多いが, 丹沢ら²⁶⁾は, 線維芽細胞に

図 18 症例 3 の患者。
初診時の口腔内

図 20 初診時から 7 カ月経過後の口腔内

図 19 初診時の X 線写真像

おけるコラーゲンの合成や分解に際し必要である Ca^{++} の細胞内への流入を Ca 拮抗剤が阻害することにより、コラーゲンをはじめとする細胞外基質の分解が減少し細胞外基質の蓄積が起り、歯肉炎と重なって増殖が生じるのではないかとしている。小林²⁹⁾は、Nifedipine 投与ラットによる病理組織学的検索で、細胞浸潤の認められる肉芽組織中に、コラーゲン線維量が経時的に増加し、束状の形態を呈する傾向が見られたことから、このコラーゲン線維の増生が歯肉増殖を発現させるのではないかと推察している。しかし、これらの考えも推測の域を出ないのが現状である。

一方、同じように Ca 拮抗剤を服用しているにもかかわらず、歯肉増殖が発現するケースとそうでないケースがあることや、同じ Ca 拮抗剤の範疇に含まれる薬剤であるにもかかわらず、薬の種類により歯肉増殖発現の頻度差が認められること²⁶⁾、ならびに歯肉増殖と Ca 拮抗剤一日服用量との関連から、Ca 服用歯肉増殖が単純な濃度依存性反応でない^{20,23)} ことなども治療、予防を一層複雑にしているようである。

今回の観察でも、症例 1 は糖尿病合併のため、他薬

剤への変更が行えず、歯科治療中も Nifedipine の継続服用が余儀なくされた。しかし、現実では Ca 拮抗剤服用患者には糖尿病の合併が比較的多く、しかも Ca 拮抗剤服用患者で糖尿病を合併しているケースでは歯肉増殖の発現頻度が高く、糖尿病の合併を伴わない患者では、発現頻度が低いなどの報告³⁴⁾からも、Ca 拮抗剤服用と糖尿病、歯肉の増殖との関わりの大きいことを伺い知ることができる。しかも、糖尿病合併患者では代謝障害や細血管障害により、歯肉増殖を起こしやすいことなどから、糖尿病合併患者への Ca 拮抗剤投与には細心の注意が必要である³⁵⁾。などの意見を総合してみると、本患者の歯肉増殖改善の傾向が不良であったことは、現存する糖尿病が歯肉増殖の改善を遅らせたのか、あるいは耐糖能に異常をもたらす β 遮断薬など他薬剤への変更に支障が生じたことの違いからであろうと推察される。

症例 2 では、Nifedipine から Diltiazem への薬剤変更が行われたが、Diltiazem も同じ Ca 拮抗剤であることから、薬剤変更の効果によるものなのか、そうでないのかの結論づけは困難ではあるが、Nifedipine に比べて Diltiazem の方が歯肉増殖の発現率が低い²²⁾ ことを勘案した場合、薬剤の変更による効果を否定し得ない。しかし、今後例数を増やしての観察が必要である。

症例 3 も Diltiazem から Celiprolol に変更したケースであり、本症例は比較的顕著な歯肉増殖の改善傾向が認められたことから、Ca 拮抗剤から β 遮断薬への変更が効を奏したものと考えられる。

2. 臨床的経緯について

今回の観察結果では、症例 1 を除く他の 2 例においては歯肉増殖の改善が認められたが、このことは単に薬剤の変更のみならず、良好なブラークコントロール

とが相俟って、好結果につながったものと考えられる。すなわち、3症例の全てが初診時においてPCR値がかなり高値であったにもかかわらず、症例1は今回の観察期間中においては、PCR値が20%代以下にならずブラークコントロールが不良であった。反面、症例2, 3では比較的ブラークコントロールが良好でPCR値も20%代を維持していたことが歯肉増殖の改善に反映したものと推察され、薬剤の変更に加え、ブラークコントロールが極めて重要であることが示唆された。すなわち、PCR値の減少に伴い歯肉の炎症症状の改善が起り、そのことが歯肉増殖の改善にもつながったものと考えられる。換言すれば、今回の観察結果から、例えばCa拮抗剤服用による歯肉増殖であったとしても、ブラークコントロールとの関わりが極めて大きいことが再確認された。片山ら¹⁷⁾、赤坂ら¹⁸⁾、小林ら²²⁾も、一般的にはブラークや歯石は歯肉増殖を促進させると考えられ、ブラークコントロールやスケリング・ルートプレーニングなどの歯周治療が歯肉増殖症を治癒させないまでも改善させるものであるとしている。森ら²⁴⁾も投薬を継続させた状態でブラークコントロールのみを行った結果、4症例の内3症例が数カ月で改善されたとして、Ca拮抗剤服用歯肉増殖に対する処置法の一環としてブラークコントロールの有効性と必要性を強調している。

一方、永田ら⁸⁾は、Nifedipine服用患者3症例中1例に歯肉の増殖が認められたのは、服用量が他の2例に比べ多いこと、ブラークコントロールが他の2例に比べ劣っていたことなどが考えられるが、他の2例もブラークコントロールが良好であるとはいえないことから、ブラークコントロールの良否と歯肉増殖との関連については、今後の検討課題の一つであるとしている。また、勝見ら²³⁾も歯肉増殖群においてはPI値は高かったが、OHI-Sとの間には有意差が認められなかったことから、歯肉増殖は低下した口腔衛生状態よりも、薬剤の直接作用が有力な原因と考えられたと報告している。このように、現時点でもブラークと歯肉増殖との関係については意見の一致をみていない。しかし、同じCa拮抗剤を服用していても、歯肉の増殖を呈する者と、そうでない者があることは、ブラーク、歯石などの炎症性因子以外の潜在的な因子、例えば個々の素因あるいは歯周組織の状態などの関与も十分考えられる。

次にポケット測定値と歯肉増殖との関わりについては、症例1では初診時に前歯部が平均6~7mm、白

歯部では平均4~5mmと比較的深かったが、初期治療後、メンテナンス期では平均3~4mmになった。このように、本症例では平均2~3mmの減少がみられたが、他の歯周診査などと併せ考えた場合、臨床的新付着によるポケットの減少ではなく、増殖歯肉の収縮によるポケットの減少であると思われた。症例2, 3においても同様で、初診時に比べて初期治療後では平均3~4mmの測定値の減少がみられたが、症例1と同じように、歯肉の炎症症状の改善に伴う増殖歯肉の収縮に伴ったポケットの深さの減少であるといえる。

歯の動揺度に関しては、初診時に比べ初期治療後に改善の認められた部位もあるが、その改善は歯肉増殖の軽減に伴った直接的効果によるのではなく、咬合調整やブラークコントロールなどによる症状の改善に伴っての二次的効果によるものと考えられる。

最後に歯槽骨吸収との関わりでは、今回の観察対象患者は比較的高齢者で、歯肉増殖以外に歯周炎も伴っていたことから、中等度から高度な骨吸収が認められた。しかし、今回の観察期間中においては歯肉の炎症症状や歯肉増殖の改善に伴っての歯槽骨の再生は見られなかった。なお、Ca拮抗剤服用患者の歯槽骨吸収に関して小林ら²²⁾は、Ca拮抗剤服用者は他の薬剤服用者に比べてプロービングデプス値は高いが、歯槽骨の吸収が少ない傾向が認められたと述べていることから今回我々が観察対象とした3症例のいずれもが、Ca拮抗剤服用前からすでに歯周炎に罹患していたものと推測される。

以上、今回の各観察期間における臨床所見の経緯から、薬剤の変更が行えた患者については、歯肉増殖の軽減につながり薬剤変更の効果が示唆された。同時にPCR値の減少に伴い炎症症状の軽減、歯肉増殖の改善傾向が伺われたことから、ブラークコントロールの必要性も示唆された。ただし、今回の観察では症例数が少ないこと、Ca拮抗剤の歯肉増殖発症の機序も定かでないことから、歯肉増殖の改善に薬物の変更が大きく関与したのか、あるいはブラークコントロールの効果によるものなのかの結論づけはいささか早計な感があり、今後の継続観察に加え症例数を増やしての観察が必要である。

結 果

今回、高血圧症を伴った歯周疾患患者でCa拮抗剤

を服用し、その副作用により歯肉増殖が惹起されたと考えられる患者3名を対象に臨床的観察を行い、以下のような結果を得た。

1. 血圧降下剤の服用中止が困難な内科的事情を勘案した場合、同じCa拮抗剤であっても、比較的歯肉増殖発現頻度の低い薬剤への変更ならびに可能な範囲内においてのCa拮抗剤以外の薬剤への変更が有効であることが示唆された。

2. PCR値の減少に伴い、歯肉増殖の改善傾向も伺われ、治療、予防の面でブラークコントロールの必要性和有効性が示唆された。

3. 今回の観察期間中においては、歯肉増殖の完全消退は認められなかった。このことは、3症例のいずれにおいても血圧降下剤の服用中止が行えなかったこと、歯肉切除術のような観血処置を施行しなかったことにも起因していると考えられる。

4. ポケット測定値の減少がみられたが、臨床的付着による減少ではなく、歯肉の収縮によるものであった。

5. 歯肉増殖と歯の動揺度、歯槽骨吸収との関連は見出せなかった。

6. 歯肉増殖の発症と薬剤の一日の服用量、薬剤服用期間との関連は歯肉増殖発症の時期が定かでなく、症例数も少ないことから明かにすることはできなかった。

以上、高齢化の傾向がますます強くなることが予測される現状を踏まえた場合、今回のような全身疾患を合併した歯科疾患患者が増加する傾向にあると思われる。したがって、医師、歯科医師も、それぞれの専門分野のみにとらわれることなく、全身と口腔の双方に目を向けながらの治療、予防が要求されることは明白である。今後もこれら対象患者の経過観察を継続し、本剤の歯肉に及ぼす影響の究明を図っていくと同時に、Cyclosporineによる歯肉増殖についても現在観察を行っているので機会をみて報告する。

文 献

- Kimball, O.P.: The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. J. Amer. Med. Assoc., 112: 1244-1245, 1939.
- 石川 純: ジフェニー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ー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.
- Donnenfeld, O.W., Stanley, H.R. and Bagdonoff, L.: A nine month clinical study of patients on diphenylhydantoin following givectomy. J. Periodontol., 45: 54-557, 1974.
- Poppell, T.D. and Collins, J.F.: Phenytoin induced gingival hyperplasia of edentulous spaces. a case report Special Care in Dentistry, 7: 106-107, 1987.
- 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.
- Wysocki, G.P., Gretzinger, H.A., Laupacis, A., Ylan, R.A. and Stiller, C.R.: Fibrous hyperplasia of the gingiva. A side effect of cyclosporin A therapy. Oral Surg., 55: 274-278, 1983.
- Adams, D. and Davis, G.: Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A. Br. Dent. J., 157: 89-90, 1984.
- 永田俊彦, 石田 浩, 益田忠幸, 加川公也, 浜崎章弘, 幸田直彦, 江渕有三, 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.
- Daley, T.D., Wysocki, G.P. and Day, C.: Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporin induced gingival hyperplasia. Oral Surg., 62: 417-421, 1986.
- Rostock, M.H., Frym. H.R. and Turner, J.E.: Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. J. Periodontol., 57: 294-298, 1986.
- Butler, R.T. and Kalkwalf, K.L.: Drug-induced gingival hyperplasia. phenytoin, cyclosporine and nifedipine. J. Am. Dent. Assoc., 114: 56-60, 1987.
- McGaw, T., Lam, S. and Coates, J.: Cyclosporin induced gingival overgrowth. Correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 64: 293-297, 1987.
- Barak, S., Engelberg, I.S. and Hiss, J.: Gingival hyperplasia caused by nifedipine. J. Periodontol., 58: 639-645, 1987.
- 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状況について. 口腔衛生会誌, 37: 574-575, 1987.
- 渋谷芳郎, 岩倉政城他, 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. 東北歯大誌, 6: 51-60, 1987.
- Heijil, L. and Sundin, Y.: Nifedipine induced gingival overgrowth in dogs. J. Periodontol., 60: 104-112, 1989.
- 片山博道, 木下靖朗, 金子道生: Ca拮抗剤ニフェジピンによる歯肉増殖症の1症例. 愛院大歯誌, 28: 697-701, 1990.
- 赤坂庸子, 大野育代, 小佐野仁志, 木下靖郎, 鈴木

- 直博, 高井克喜: カルシウム拮抗剤(降圧剤)による歯肉増殖症—その臨床像と治療法の検討—栃木県歯会誌, 42: 25-30, 1990.
- 19) Nyska, A., Waner, T., Galiano, A. and Zlotogorski, A.: Gingival hyperplasia in rats induced by oxodipine. A Calcium channel blocker. J. Periodont. Res., 25: 65-68, 1990.
 - 20) 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.
 - 21) 信藤孝博, 今井久夫, 山岡 昭: 歯肉の増殖, 肥大を伴った歯周疾患への対処. 歯科ジャーナル, 32: 817-829, 1990.
 - 22) 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: 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. 日歯周誌, 33: 146-153, 1991.
 - 23) 勝見行雄, 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拮抗剤)服用による歯肉増殖症の発生率に関する臨床統計的観察. 日口科誌, 40: 169-178, 1991.
 - 24) 森 良之, 高橋雄三, 藤村長久, 宮沢正純, 坂上雅史, 榎本昭二, 妻鹿宏子, 高木 実: ニフェジピンおよびニフェジピンとシクロスポリンの併用により発症したと思われる歯肉増殖の2例. 日口科誌, 37, 262-272, 1991.
 - 25) 小林雅実: ニフェジピンと歯肉増殖症の関連性に関する研究—Cotton pelletの肉芽腫に及ぼすニフェジピン投与の影響—. 日歯周誌, 33: 270-278, 1991.
 - 26) 阪田久美子, 千葉智子, 大房早苗: USP-DI Dental Precaution Listingの歯科医薬品情報源としての有用性に関する検討. 歯科薬物療法, 11: 93-98, 1992.
 - 27) O'Leary, T., Drake, R.B. and Naylor, J.E.: The plaque control record. J. Periodontol., 43: 38, 1972.
 - 28) Ainamo, J. and Bay, I.: Problems and proposal for recoding gingivitis and plaque. Int. Dent. J., 25: 229-235, 1975.
 - 29) 村井正大: 臨床歯周治療学, 初版, 三樹企画出版, 東京, 1988, 39-76, 97.
 - 30) 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問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.
 - 31) Löe, H. and Silness, J.: Periodontal disease in pregnancy: [I] Prevalence and severity. Acta. Odontol. Scand., 21: 533-551, 1963.
 - 32) 吉永 馨: 高血圧患者の生活指導と薬物療法. 京, 94: 1-5, 1992.
 - 33) Henry, P.D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists—nifedipine, verapamil and diltiazem—. Am. J. Cardiol., 46: 1047-1058, 1980.
 - 34) 丹沢秀樹, 佐藤研一: カルシウム拮抗剤(降圧剤)による歯肉増殖, 医薬ジャーナル, 29: 2195-2198, 1993.
 - 35) 石原雅樹, 山田隆司: 糖尿病と高血圧症. 現代医療, 17: 1287-1291, 1985.

連絡先:

大阪歯科大学歯周病学講座

〒540 大阪市中央区大手前 1-5-17