塩酸マニジピン服用患者にみられた歯肉増殖症の1例

木戸 淳一 片岡 正俊 大石 慶二

浅原 洋士 永田 俊彦

徳島大学歯学部歯科保存学第二講座
(2001年10月13日受理)

A Case Report on Gingival Overgrowth in a Patient Receiving Manidipine Hydrochloride

Jun-ichi Kido, Masatoshi Kataoka, Keiji Ohishi,
Yoji Asahara and Toshihiko Nagata

Department of Periodontology and Endodontology, Tokushima University School of Dentistry
Accepted for publication 13 October 2001

Gingival overgrowth is a frequent side effect of nifedipine therapy in patients suffering from cardiovascular diseases such as hypertension and angina pectoris. Nifedipine is a calcium channel blocker, and other drugs having the similar action, e.g., verapamil and diltiazem, are also reported to induce gingival overgrowth. We report a clinical case of gingival overgrowth in a 69-year-old man receiving manidipine hydrochloride, a calcium channel blocker. The overgrown gingiva was observed in most of the teeth and was marked in the lower anterior and lower right posterior teeth. As chronic periodontitis was complicated by overgrowth, initial therapy was thorough. Medication was changed from manidipine chloride to angiotensin converting enzyme inhibitor. After initial therapy and subsequent periodontal surgery, overgrown gingiva disappeared and the probing depth improved in all teeth (<3 mm). No recurrence was observed in maintenance therapy. From this case, we confirmed the importance of initial therapy and the necessity of periodontal surgery when gingival overgrowth appears in chronic periodontitis. It was also suggested that the number of patient with gingival overgrowth induced by calcium channel blockers other than nifedipine will increase. J. Jpn. Soc. Periodontol., 43: 388~395, 2001.

Key words : drug-induced gingival overgrowth, manidipine hydrochloride, calcium channel blocker

要旨：高血圧症および狭心症治療薬ニフェジピンを服用している患者の一部に歯肉増殖症が発現することが知られている。ニフェジピンはカルシウム拮抗作用を有し、他のカルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼムなど）でも同様の副作用が発現すると言われている。本症例報告ではカルシウム拮抗剤・塩酸マニジピンを服用している69歳男性にみられた歯肉増殖症の症例について紹介する。増殖歯肉は全顎的に認められ、下顎前歯部と下顎右側臼歯部で著明であった。この症例は成人性歯周炎を伴った歯肉増殖症であることから、徹底的な歯周基本治療を行い、同時に服用薬剤をアンギオテンシン変換酵素阻害剤に変更した。さらに歯周外科治療の結果、増殖歯肉は除去されプロービング値もすべて3 mm以内に改善した。現在、再発も認められずメンテナンスを行っている。本症例を通じて、成人性歯周炎を伴う歯肉増殖症における歯周基本治療の重要性和歯周外科治療の必要性を確認するとともに、今後ニフェジピン以外のカルシウム拮抗剤で歯肉増殖症を起こす患者が増加する可能性が示唆された。

索引用語：薬物誘発性歯肉増殖症，塩酸マニジピン，カルシウム拮抗剤

緒 言

高血圧症および狭心症治療薬ニフェジピンは、カルシウム拮抗作用を有し、その効能が優れていることから世界的に広く用いられている薬であるが、口腔内副作用として歯肉増殖症が発現することが知られている¹⁻³⁾。WHOの分類によれば、カルシウム拮抗剤は、ジヒドロピリジン誘導体（ニフェジピンなど）、フェニルアルキルアミン体（ベラパミルなど）、ベンゾチアゼピン誘導体（ジルチアゼムなど）の3種類に分けられる。現在わが国で商品化されているカルシウム拮抗剤は120種類程あり、それらのいずれもが歯肉増殖症を起こす可能性があると言われている⁴⁾。事実、ニフェジピンと構造の異なるカルシウム拮抗剤によって歯肉増殖症が発現するという臨床例が多次報告されている⁵⁻⁹⁾。本症例報告では、ジヒドロピリジン誘導体の一つである塩酸マニジピンを服用している患者にみられた歯肉増殖症の病態と治療経過を紹介するとともに、成人性歯周炎を伴う歯肉増殖症の治療法について考察を加える。

症 例

1. 術前所見

患者は69歳男性。歯肉の腫脹と疼痛を主訴として徳島大学歯学部附属病院第二保存科を受診した。3カ月前より口腔内全体の歯肉の著しい腫脹と発赤に気づき、食事およびブラッシング時の疼痛と出血に苦痛を感じたため開業医を受診したが、洗浄処置で改善されないことから、精査加療を希望して大学病院を訪れた。既往歴として、6年前に腹部静脈瘤にて3カ月間入院、それ以後高血圧症と糖尿病のため内科に通院中で、降圧剤その他の薬物療法を現在も続けている。血圧は、薬剤服用前は収縮期血圧が160～200 mmHgであったが、服用後は100～140 mmHgにコントロールされている。糖尿病に関しては、薬物療法を行ったことはなく、喫煙歴に関しては、以前から喫煙習慣があり、最近減量したものの現在でも1日10本程度吸っているとのことである。服用薬剤は、カルシウム拮抗剤・塩酸マニジピン10～15 mg/日、アンギオテンシン変換酵素阻害剤・シラザプリル1 mg/日、亜硝酸化合物・ニコランジル15 mg/日、その他消化器系薬剤2種類であった。なお、塩酸マニジピンは、商品名カルスロット（武田薬品工業、大阪）を処方されていた。これを4年間服用し、1年前より量が増加したとのことであるが、服用量の推移を把握することはでき

なかった。

図1に初診時の口腔内写真を示す。残存する上顎8本および下顎11本すべての歯の歯肉全体に肥厚が認められ、一見して歯肉増殖症の外観を呈していた。また、炎症の存在する部位ではその程度が著しく、とくに下顎前歯部唇側歯肉では、歯間乳頭部の肥厚と発赤を伴う浮腫性の腫脹によって歯肉増殖の程度が亢進し、歯冠の一部が覆われクレフトの形成も認められた。さらに、咬合高径が低く、下顎前歯は上顎口蓋側歯肉と接していた。X線写真（図2）では、全顎的に水平的な歯槽骨吸収像が認められ、とくに上顎前歯部で歯根の1/2以上の吸収が進行していた。歯周組織診査（図3-a）では、すべての歯（19歯）でプロービング値が4 mm以上であり、6～8 mmを示した歯が19歯中11歯あった。6 mm以上の部位では仮性ポケットと真性ポケットが混在していた。出血や排膿も7歯に認められた。歯槽骨吸収の進行した上顎中切歯および側切歯の動揺度は2度であった。また、初診時のプラークコントロールレコード（PCR）は81%と清掃状態はきわめて不良であった。以上の診査から、この症例は成人性歯周炎を伴った薬物誘発性歯肉増殖症であると診断した。

2. 病理組織所見

歯周基本治療の際に採取した右側臼歯部頬側歯肉組織（76[歯間乳頭部歯肉]）の生検を行い病理組織切片を作製してヘマトキシリンエオジン（HE）で染色した（図4）。その結果、従来報告されている歯肉増殖症の組織所見⁹⁾と同様の所見が認められた。すなわち、歯肉結合組織における線維の束状増生や線維芽細胞数の増加、および上皮の錯角化と肥厚（acanthosis）、上皮脚の不規則な伸張が特徴的であり、さらに形質細胞、リンパ球、好中球など多数の炎症性細胞浸潤が著明であった。

3. 治療経過

治療の主体は、患者の主訴を改善するための増殖歯肉の除去にあるが、同時に成人性歯周炎を治療することによって炎症因子を抑制し歯肉増殖症の再発を予防する必要がある。したがって、治療の優先順位として歯周基本治療を重視し、口腔清掃指導とスクレーリング・ルートプレーニング徹底に行うとともに、咬合挙上を兼ねた暫間義歯を装着した。また、歯周基本治療と並行して、内科医へ服用薬剤の検討を依頼した。その結果、塩酸マニジピンの服用中止が可能となり、主な降圧剤がカルシウム拮抗剤からアンギオテンシン変換酵素阻害剤に切り替えられた。すなわち、新たな服用薬剤としてアンギオテンシン変換酵素阻害剤・リシノプリル10 mg/日が投与され、亜硝酸化合物・ニ

図 1 塩酸マニジピン服用患者 (69 歳男性) の初診時口腔内写真

図 2 同患者の初診時口腔内 X 線写真

コランジル 15 mg/日, その他消化器系薬剤 1 種類も同時に処方された。このような状況で歯周基本治療を行い, 治療開始後 5 カ月後より歯肉増殖の軽減および発赤の減少が認められるようになった。

歯周基本治療終了時 (初診より 10 カ月後) の口腔内写真を図 5 に示す。初診時の状態 (図 1) に比べ,

歯肉の炎症が消退し肥厚部位が減少し, PCR も 31% まで減少した。しかしながら, 下顎前歯部と下顎右側臼歯部には依然として増殖歯肉組織が存在した。歯周組織診査 (図 3-b) では, プロービング値の減少はすべての部位で 2~3 mm 程度で, 19 歯中 16 歯でまだ 4 mm 以上の値を示した。一方, 出血・排膿は認めら

a 初診時

b 歯周基本治療終了時

c メインテナンス時

図3 歯周組織診査表

れなくなった。これらの所見から、プラークコントロールをさらに徹底させるとともに、深い歯周ポケットの残存した上下顎前歯部および下顎右側臼歯部についてフラップ手術を行い外科的に増殖歯肉と歯周ポケットを除去することとした。ただしプラークコントロールに関しては、ブラッシング時に歯肉の疼痛が残存していたことと高齢による不器用さとが相まって、歯周基本治療期間中でのPCRの向上には限界があった。フラップ手術は改良型ウィドマン法に従って行い、2次切開3次切開の際に増殖歯肉を可及的に取り除いた。なお、患者は高血圧症を有するためフラップ

図4 下顎臼歯部頬側歯肉の病理組織像 (HE染色, ×100)

手術は本院歯科麻酔科にて全身状態を管理しながら行った。その結果、術後のプロービング値はすべて3mm以内となり、歯の動揺も消失した。引き続き、最終補綴治療を行い新たな義歯を装着し、初診時から1年5カ月でメインテナンスに入った。その時点でのPCRは19%であり、深い歯周ポケットの存在も認められなかった(図3-c)。図6はメインテナンス開始時の口腔内写真である。正中離開の残存など若干の問題点を残しているが、歯肉増殖症の治癒ならびに健康な歯周組織の維持という観点から本治療は一応の成功を収めたものと言える。今後、継続的なメインテナンスがさらに重要であり、現在、PCR値の20%台連続維持を目標として再発防止に努めながら患者教育を続けている。

考 察

今回、塩酸マニジピンによって誘発された歯肉増殖症の病態と治療例を紹介した。塩酸マニジピンは、ニフェジピンがもつ基本構造の側鎖にピペラジルアルキル基を有するジヒドロピリジン誘導体の一つであり、持続性カルシウム拮抗降圧剤として1990年代にわが国で開発された第2世代のカルシウム拮抗剤である¹⁰⁾。塩酸マニジピンは最高血中濃度を維持する時間が長く、半減期も33~35時間であることから1日1

図 5 歯周基本治療終了時の口腔内写真 (初診から 10 カ月後)

図 6 歯周外科処置および最終補綴処置終了後の口腔内写真 (初診から 1 年 5 カ月後)

回の服用で効能を持続でき（ニフェジピンは1日2回服用）、作用の発現は緩徐で急速な血圧降下もないことから、とくに高齢者に適した降圧剤であると言われている¹⁰⁾。最近の市場調査においても、塩酸マニジピンはカルシウム拮抗剤の売り上げ上位を占める薬剤の一つとなっている。塩酸マニジピン服用患者の歯肉増殖症の症例報告はこれまでに1編みられるが¹¹⁾、皮膚科領域の報告であるため口腔内の情報や治療内容までは詳細に言及されていない。著者らの今回の報告は、治療経過を含めた症例報告として意義あるものと考えられる。

塩酸マニジピンの服用患者にみられた本症例の特徴として、著しい炎症を伴った歯肉増殖症である点が上げられる。病理組織においても炎症性細胞浸潤の程度が著しいことが特記すべき所見であった。この点について、患者が高血圧症に加え糖尿病の既往があったことと、さらにプラークコントロールの不得手な患者であったことが関連しているように思われる。一般に、糖尿病を伴う歯周炎では、歯肉での重度の炎症、深い歯周ポケット、著しい歯槽骨吸収、歯周膿瘍の頻発などが起こりやすいと言われている¹²⁾。本症例では患者の糖尿病に関するデータが不十分であったので確定的には論じられないが、浮腫を伴う歯肉の炎症所見は、確かに糖尿病患者にみられる歯周病の病態と類似していた。これらの病態が塩酸マニジピンによる歯肉増殖症に特有のものなのか、糖尿病を伴う歯肉増殖症の特徴なのか、あるいは単にプラークコントロール不良性歯肉増殖症の特徴なのか、今後、症例数を集めることによって明らかにすべき項目であろう。次に、歯肉増殖症の発症時期については、患者自身が気付いたのは初診の3カ月前ということである。しかしながら、実際にはそれ以前に増殖症が発症していた可能性も高い。一般に、ヒトでは薬物投与後2〜3カ月して歯肉増殖症が発症するという報告が多い^{13,14)}ことから、おそらく塩酸マニジピン量を増量した1年前から3カ月前までの間に歯肉増殖が開始したのではないかと推察される。

本症例では、成人性歯周炎に対する歯周基本治療を継続しながらカルシウム拮抗剤の服用中止と外科療法によって増殖歯肉を除去した。一般に、増殖歯肉に対する治療として、薬剤変更だけで増殖歯肉が消退する場合、プラークコントロールや歯石除去との併用で消退する場合、それでも消退せず外科処置を行う場合、また薬剤変更ができず早期に外科処置を行う場合など、症例によって対応が様々である。例えば、増殖の程度が少ない症例ではプラークコントロールやスクレーピング・ルートプレーニングを優先させた治療に徹

し、できるだけ観血処置を避けるべきであろうし、増殖歯肉で歯冠部がほとんど覆われるような症例では治療の初期段階に外科的切除を行い、その後プラークコントロール処置を開始するのが適切な場合もありうる。このように、歯肉増殖症の治療に際しては症例に応じた治療法の選択が重要となる。本症例では、成人性歯周炎を伴っていることから外科処置としてフラップ手術を採用し歯周ポケットの除去を図った。Piloni ら¹⁵⁾は、サイクロスポリンAおよびニフェジピンによる歯肉増殖症においては、歯肉切除術よりもフラップ手術の方が歯周ポケット除去が確実であり治療経過も優れていると報告している。彼らはフラップ手術の経過がよい理由として、手術後の治療過程での細胞分裂活性の差を上げている。すなわち、術後の細胞分裂活性は、開放創である歯肉切除術の場合が閉鎖創であるフラップ手術の場合より高く、そこに服用薬剤が作用すると、歯肉切除術症例の方が歯肉増殖の再発が起こりやすいということである。いずれにせよ、このような外科処置を含めた歯肉増殖症治療の進め方について、今後、系統的な整理が必要であると著者らは考えている。

歯肉増殖症の発症と炎症（プラーク）との関連は、数十年来論議の的となっているが、実際の臨床において炎症因子を除去することが歯肉増殖症治療に有効であることは間違いない。事実、プラークコントロールによって歯肉増殖が緩和されたという報告が多々ある^{3,16~20)}。一方、プラークの除去のみでは発症の予防はできないという報告もあり^{21~23)}、プラークコントロールという観点からすべてを語ることが難しいのも事実である。著者らは、動物実験ではプラークの存在は歯肉増殖症の発症に必ずしも必要ではないが、重症度に関連する重要な因子であることを報告している^{24,25)}。今回の症例においては、薬剤の変更と歯周基本治療を通じて歯肉増殖の緩和は認められたが、下顎唇側前歯部および下顎右側頬側臼歯部での増殖歯肉は残存していた。このように、炎症を可及的に取り除くことによって歯肉増殖症をすべて解決することはできないことが本症例からも示唆された。しかしながら、成人性歯周炎を伴う歯肉増殖症において歯周基本治療を実践することはきわめて重要であり、外科処置を最小限にとどめ患者のストレスを緩和する意味からも看過できないステップであると考えられる。

生活習慣病の増加や高齢者医療が進む中でカルシウム拮抗剤を服用する患者はさらに増加し、歯肉増殖症を発現する患者数も同様に増加するものと予想される。カルシウム拮抗剤として代表的なニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼムの他に、塩酸マニジピンを

はじめとする多くの類似薬剤によっても歯肉増殖症が引き起こされる可能性があることを歯科医一人一人が認識する必要がある。

文 献

- 1) 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.
- 2) Lederman, D., Lumerman, H., Reuben, S. and Freedman, P.D. : Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 57 : 620-622, 1984.
- 3) Nishikawa, S., Tada, H., Hamasaki, A., Kasahara, S., Kido, J., Nagata, T., Ishida, H. and Wakano, Y. : Nifedipine-induced gingival hyperplasia : A clinical and in vitro study. *J. Periodontol.*, 62 : 30-35, 1991.
- 4) 石田 浩, 西川聖二, 森崎市治郎 : ニフェジピンと歯肉増殖症. 松田重三編集, この薬のこの副作用, 初版, 医歯薬出版, 東京, 1996, 212-213.
- 5) Pernu, H.E., Oikarinen, K., Hietanen, J. and Knuuttila, M. : Verapamil-induced gingival overgrowth : a clinical, histologic, and biochemic approach. *J. Oral Pathol. Med.*, 18 : 422-425, 1989.
- 6) Miller, C.S. and Damm, D.D. : Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J. Periodontol.*, 63 : 453-456, 1992.
- 7) Bowman, J.M., Levy, B.A. and Grubb, R.V. : Gingival overgrowth induced by diltiazem. A case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 65 : 183-185, 1988.
- 8) Bullon, P., Machuca, G., Martinez, S.A., Rojas, J., Lacalle, J.R., Rios, J.V. and Velasco, E. : Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 79 : 300-304, 1995.
- 9) Carranza, F.A. Jr. : Gingival enlargement, edited by Carranza, F.A. and Newman, M.G., *Clinical periodontology* 8th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, 233-249.
- 10) 豊岡照彦 : Ca拮抗剤の世代別分類. *治療学*, 32 : 17-20, 1998.
- 11) 村本剛三, 内平孝雄, 亀井敏昭, 武藤正彦 : カルシウム拮抗剤による歯肉増殖症の3例—ニフェジピンによる2症例と塩酸マニジピンによる1症例. *臨床皮*, 54 : 913-916, 2000.
- 12) Carranza, F.A. Jr. : Influence of systemic diseases on the periodontium, edited by Carranza, F.A. and Newman, M.G., *Clinical periodontology* 8th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, 185-205.
- 13) Seymour, R.A. and Heasman, P.A. : Drug and the periodontium. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 1-16, 1988.
- 14) Hassel, T.M. and Hefti, A.F. : Drug-induced gingival overgrowth : Old problem, new problem. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2 : 103-137, 1991.
- 15) Pilloni, A., Camargo, P.M., Carere, M. and Carranza, F.A. : Surgical treatment of cyclosporine A-and nifedipine-induced gingival enlargement : gingivectomy versus periodontal flap. *J. Periodontol.*, 69 : 791-797, 1998.
- 16) Hancock, R.H. and Swan, R.H. : Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J. Clin. Periodontol.*, 19 : 12-14, 1992.
- 17) Somacarrera, M.L., Lucas, M., Cuevas-Mons, V. and Hernandez, G. : Oral care planning and handling of immunosuppressed heart, liver, and kidney transplant patients. *Spec. Care Dentist*, 16 : 242-246, 1996.
- 18) Somacarrera, M.L., Lucas, M., Scully, C. and Barrios, C. : Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br. Dent. J.*, 183 : 89-94, 1997.
- 19) Ilgenli, T., Atilla, G. and Baylas, H. : Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long-term results. *J. Periodontol.*, 70 : 967-972, 1999.
- 20) Majola, M.P., McFadyen, M.L., Connolly, C., Nair, Y.P., Govender, M. and Laher, M.H. : Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *J. Clin. Periodontol.*, 27 : 506-512, 2000.
- 21) Dahllof, G. and Modeer, T. : The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 845-849, 1986.
- 22) Modeer, T. and Dahllof, G. : Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non-institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol. Scand.*, 45 : 81-85, 1987.
- 23) Seymour, R.A. and Smith, D.G. : The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J. Clin. Periodontol.*, 18 : 107-110, 1991.
- 24) Morisaki, I., Kato, K., Loyola-Rodriguez, J.P., Nagata, T. and Ishida, H. : Nifedipine-induced gingival overgrowth in the presence or absence of gingival inflammation in rats. *J. Periodont. Res.*, 205.

- 28 : 396-403, 1993.
- 25) Nishikawa, S., Nagata, T., Morisaki, I., Oka, T. and Ishida, H. : Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. J. Periodontol., 67 : 463-471, 1996.

連絡先 :

徳島大学歯学部歯科保存学第二講座

〒770-8504 徳島市蔵本町3丁目18-15