HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	原因薬物変更後に全顎的に著明な歯肉腫脹を呈した薬物性歯肉増殖症の１例
Author(s)	谷脇，裕人；小林，國彦；黒嶋，雄志 他
Citation	北海道歯学雑誌，37(2)，162-167
Issue Date	2017-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65511
Type	journal article
File Information	37-02_08_taniwaki.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　37：162−167，2017.

症例報告

原因薬物変更後に全顎的に著明な歯肉腫脹を呈した薬物性歯肉増殖症の１例

谷脇　裕人[1)]　小林　國彦[1)]　黒嶋　雄志[2)]　北村　哲也[3)]
原田　祥二[4)]　山崎　　裕[1)]

抄　録：薬物性歯肉増殖症に対して原因薬物を変更し，歯周基本治療を行っていたところ，全顎的に著明な歯肉腫脹が出現した症例の紹介を受け，摂食困難な状況から抜歯および義歯装着により良好な機能回復が得られたので，その概要を報告する．

患者は82歳，女性で十数年前より歯肉腫脹を自覚し，年に数回近医歯科で歯周基本治療を受けていた．３年前，近医内科にて降圧薬をCa拮抗薬（アムロジピン）からアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（オルメサルタン）へ変更したが症状の改善は認められなかった．その約３年後，全顎的に著明な歯肉腫脹が出現し，摂食困難となったため当科を受診した．初診時の口腔内所見では，全顎の歯槽部頬舌側に結節状で分葉状の著明な歯肉腫脹が認められ，左側上下顎臼歯部ではほぼ歯冠全体を被覆していた．歯肉表面は平滑で弾性やや硬であった．現在歯の動揺度は２～３度で，歯周ポケットは前歯部を除き８mm以上であった．血液検査と病理検査で腫瘍性病変は否定されたため，全身麻酔下にて現在歯すべての抜歯と，全顎にわたる歯肉切除術と歯肉整形術を併せて施行した．術後１か月から上下顎全部床義歯作製を開始し，その１か月後に完成した．術後１年以上経過しているが経過良好である．

キーワード：薬物性歯肉増殖症，Ca拮抗薬，歯周基本治療，全部床義歯

緒　　言

薬物性歯肉増殖症に対しては，先ず原因薬物の変更または中止と歯周基本治療が行われる．しかし，今回，原因薬物と考えられたCa拮抗薬（アムロジピン）をアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（オルメサルタン）へ変更し，歯周基本治療を受けていたにもかかわらず，歯肉増殖が急激に増悪した症例の紹介を受けた．そこで，初診時より口腔診断内科に対診し治療計画を立て，全身麻酔下にて現在歯15本すべての抜歯と全顎にわたる歯肉切除術，歯肉整形術を施行後，義歯の新製，調整を行い，良好な機能回復が得られたためその概要を報告する．

症　　例

患　者：82歳女性
初診日：Ｘ年２月
主　訴：歯肉全体の腫脹
既往歴：高血圧（60歳代前半よりアムロジピンを服用），高脂血症，右乳癌術後（66歳時に手術，完治），歩行障害（10歳代に下肢を損傷し，以後後遺障害あり），独居生活をしているが要介護2で軽度の認知症を認めた．
家族歴：特記事項無し
現病歴：十数年前より全顎的な歯肉腫脹を自覚し，年に数回，近医歯科にて歯周治療を受けていた．X-３年３月，Ca拮抗薬が歯肉増殖の原因となることを知人から聞き，かかりつけの内科医に相談し，

[1)]〒060-8586 札幌市北区北13条西７丁目
北海道大学大学院歯学研究科　口腔健康科学講座　高齢者歯科学教室（主任：山崎　裕 教授）
[2)]〒060-8586 札幌市北区北13条西７丁目
北海道大学大学院歯学研究科　口腔病態学講座　口腔診断内科学教室（主任：北川　善政 教授）
[3)]〒060-8586 札幌市北区北13条西７丁目
北海道大学大学院歯学研究科　口腔病態学講座　口腔病理病態学教室（主任：進藤　正信 教授）
[4)]〒047-0032 小樽市稲穂２-12-２
原田歯科

降圧薬をCa拮抗薬（アムロジピン）からアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（オルメサルタン）に変更された．その後も，定期的に通院し歯周ポケットの洗浄を行っていたが，口腔内症状の改善は認められなかった．X年１月，口内全体の歯肉が急激に腫脹し，左上唇にも腫脹が認められた．現在歯は高度に動揺し，徐々に摂食困難になったため他歯科を受診し，同科からの紹介で当科を受診した．

現　症：

全身所見：

体格は小柄で，やや肥満．歩行には杖と介助を必要とした．

口腔外所見：

顔貌は左右非対称で，左側上唇にびまん性腫脹を認めた（図１）．顎下リンパ節は両側ともに示指頭大１個で弾性軟，可動性が有り，圧痛はなかった．

口腔内所見：

全顎的に分葉状，結節状で一部有茎性の歯肉腫脹が頬舌的に認められた．特に左側上下顎臼歯部歯肉は外向性に突出し，ほぼ歯冠全体を被覆し咬合時には上下顎の歯肉が一部接する状態であった（図２，３）．歯肉表面は平滑で左側は発赤し，弾性やや硬であった．前歯部以外の歯周ポケットは８mm以上で，動揺度は右側上顎第一大臼歯と，ブリッジの支台歯である右側下顎犬歯，右側下顎第二小臼歯，右側下顎第一大臼歯の４歯が２度，他は３度であった．左側発赤部歯肉の歯周ポケットには大量のプラークが沈着し，少量の排膿が認められた．下顎のブリッジはレジンで固定されていたが，動揺は抑制されていなかった．なお，右側上顎の歯牙欠損部の歯肉に腫脹は認めなかった．

画像所見：

全顎的に歯槽骨吸収が認められ，特に両側上顎大臼歯部で顕著であった（図４）．

臨床診断：薬物性歯肉増殖症の疑い，慢性歯周炎

処置および経過：

初診時より口腔診断内科に対診し，今後の治療計画を立てた．まず，極めて高度の歯肉腫脹で，原因薬物の変更にも関わらず歯肉腫脹が短期間に，急激に増悪したことから，悪性リンパ腫や白血病等の腫瘍性病変を否定するため，血液検査と生検を施行した．血液検査の結果，血算，sIL-2R，CRPを含め異常値を示すものはなかった．また，左側下顎前歯部の発赤歯肉部より生検を施行した（図５）．術中，出血はほとんどなく線維性の充実組織であった．病理標本は表面が重層扁平上皮に被覆された有茎性腫瘤で上皮下には成熟した線維組織がみられ，病理組織診断は歯肉過形成であった（図６）．以上より，腫瘍性病変は否定されたが，今後，保存的に歯周基本治療を徹底させても症状



図１　顔貌写真
左側上顎歯肉腫脹により左側上唇にびまん性腫脹が認められた．



図２　口腔内写真（初診時）
３～４歯に連続する分葉状，結節状で一部有茎性の歯肉腫脹が頬舌的に認められた．歯肉表面は平滑で左側は発赤し，弾性やや硬であった．

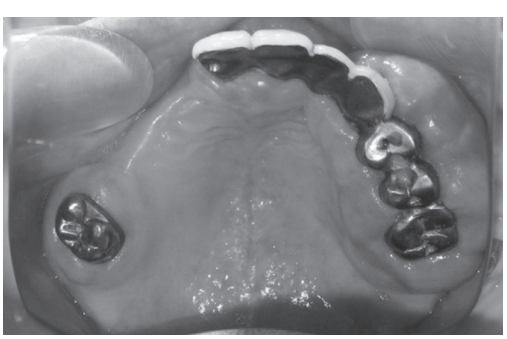




図３　口腔内写真（初診時）
左側上下顎臼歯部では歯肉が歯冠のほぼ全体を被覆していた．同部歯周ポケットから排膿が認められた．

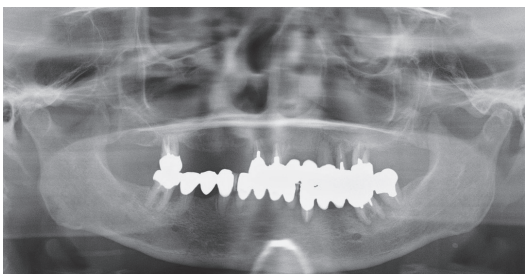


図４　パノラマＸ線写真（初診時）
全顎的に歯槽骨吸収を認め，特に両側上顎大臼歯部で顕著であった．

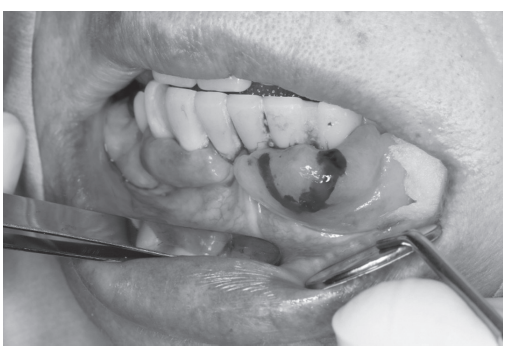


図５　生検時写真
左側下顎前歯部の発赤歯肉部より生検を施行した．

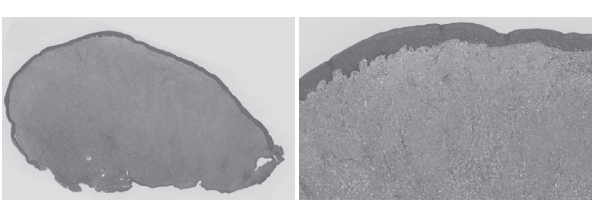


図６　病理組織像（HE染色）
表面が重層扁平上皮に被覆された有茎性腫瘤で，上皮下に炎症細胞が軽度～中等度に浸潤した肉芽組織が認められた．

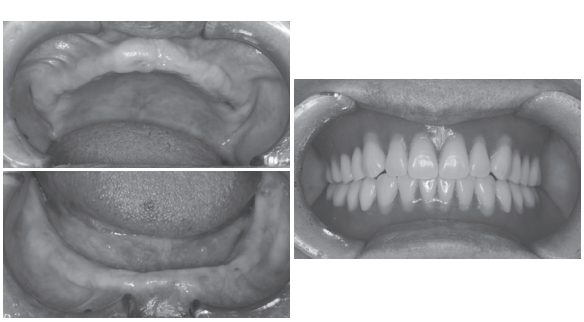


図７　口腔内写真（治療終了時）
上下顎の歯槽部の形態は良好に治癒した．

の改善は望めないと判断し，抜歯と歯肉切除による根治的治療を行うことにした．

同年６月に入院全身麻酔下にて現在歯15本すべての抜歯と全顎にわたる歯肉切除術と歯肉整形術を併せて施行した．創部の治癒が認められた術後１か月後から当科で上下顎全部床義歯の製作を開始し，約１か月後に完成した．その後，粘膜調整，リライン，義歯調整を行い，経過は良好であった（図７）．遠方からの通院で介助を必要とすることを考慮して，紹介元の歯科医院にその後の経過観察を依頼し，当科での治療は終了となった．同院に確認したところ，現在，術後１年以上経過しているが創部に変化はなく経過良好とのことであった．

考　　察

薬物性歯肉増殖症の代表的な原因薬物に，抗てんかん薬（フェニトイン），免疫抑制薬（シクロスポリンA），降圧薬であるCa拮抗薬が挙げられる[1]．Ca拮抗薬は本邦における降圧治療で頻繁に使用され，全体の約70%を占めるという報告が多い[2, 3]．過去に行われた高血圧診療に携わる医師を対象にしたアンケート調査によると，第一選択薬としてCa拮抗薬を選択する割合が多く，選択理由としてその降圧効果と安全性に対する信頼性を挙げる回答が多かった[4]．本邦の高血圧患者数は約4,300万人で，治療中の高血圧性疾患患者数は1,000万人以上（平成26年患者調査）とされており，今後益々，Ca拮抗薬が使用される頻度は増加するものと思われる．

Ca拮抗薬は化学的にジヒドロピリジン系（ニフェジピン，アムロジピンなど），ベンゾジアゼピン系（ジルチアゼムなど），フェニルアルキルアミン系（ベラパミルなど）の３種に分類され[5]，いずれの薬物も歯肉増殖を誘発することが報告されている[1]．しかし，服用するCa拮抗薬の違いで，歯肉増殖症の発生頻度に差が認められている．Onoらの報告[6]によると，Ca拮抗薬（15種類）を３か月以上服用した1,467名における歯肉増殖症の発生頻度を調査したところ，最も高かったのがニフェジピン（7.6%）で，以下ジルチアゼム（4.1%），マニジピン（1.8%），アムロジピン（1.1%），ニソルジピン（1.1%），ニカルジピン（0.5%）の順であり，他の９種類のCa拮抗薬では発生を認めなかった．ニフェジピンと本症例で使用されたアムロジピンは，同じ構造のジヒドロピリジン系でL型のCaチャネルを阻害するCa拮抗薬であるが，歯肉増殖症の発生頻度はアムロジピンがニフェジピンに比べ有意に低下していた．この結果を受けてOnoら[7]はさらに，アムロジピンを３か月以上服用している患者301名を対象に再調査を行ったが，歯肉増殖症の頻度は1.3%と，初回の調査とほぼ同じ結果であった．海外でも，Ellisら[8]の1.7%（3/181）の同様な結果が報告され，さらに最近ではアムロジピン５mg/日の量では歯肉増殖が起こることは極めて稀と報告されている[9]．以上より，アムロジピンに誘発される歯肉増殖症の発生頻度は１%台と他のCa拮抗薬に比べ少ないことがわかる．

薬物性歯肉増殖症の発生機序は，多くの要因が関与しているため，解明されていない点が多い[10]．そのなかでプラークは発症，進行に関連する重要な要因であると言われて

いる[11]．そのため，薬物性歯肉増殖症の初期治療としては，先ず歯周基本治療を行い，プラークなどの炎症性因子の除去を行うことが基本である[12]．Ca拮抗薬による歯肉増殖症を原因薬物の変更や歯周外科の施行なしに歯周基本治療のみで改善した報告[13]も認められるが，これらは歯肉増殖が歯間乳頭部に限局した症例であった．佐々木ら[14]は歯周基本治療で歯肉の炎症は改善できるが，線維性の歯肉増殖は改善できないことを指摘している．また，薬物性歯肉増殖症では原因薬物の変更または中止により，２か月ほどで改善の兆候が認められるとされている[6]．本症例では，降圧薬を歯肉増殖の誘発が報告されていないアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に変更し，３年間に亘り歯周基本治療が行われたが症状の改善は認められなかった．このように治療が数年間に亘り行われたにも関わらず全く改善が得られなかった症例は，文献を渉猟した限りでは認められなかった．３年後の急激な歯肉腫脹を呈する前の歯肉腫脹の程度は明らかでないが，すでに線維性の歯肉が増殖していたため歯周基本治療では改善が認められなかったと考えられる．一方，歯周基本治療が行われていたが80歳前後と高齢で独居生活，軽度の認知症もあり，口腔清掃の自己管理が疎かになったためプラークが歯周ポケットに堆積し炎症が生じたことが影響していることも考えられる．文献的には，本症例のように極めて進行した歯肉増殖症はフェニトインなどの抗てんかん薬の場合[14]がほとんどだが，その場合も前歯部の歯肉腫脹が強く[15]，本症例のように全顎に亘る症状を呈したものは稀である．

本症例において歯肉が急激に増殖したのはアムロジピンを変更して３年が経過してからであり，アムロジピンによる影響は考えにくい．歯肉増殖の原因として，炎症性，腫瘍性，薬物性，内分泌性の他に，遺伝性や原因が不明の特発性が挙げられる．この中で遺伝性は遺伝性歯肉線維腫症[16]，特発性は特発性歯肉線維腫症[17, 18]と呼ばれている．本症例では家族歴に特記事項はなく，遺伝性歯肉線維腫症は否定できる．特発性歯肉線維腫症は一般に若年者，特に永久歯の萌出時期に発症する場合が多く，非炎症性に進行し，画像所見からも明らかな歯槽骨吸収は認めず，本症例のように分葉状，有茎性の歯肉腫脹ではなく一塊とした硬い腫瘤であるのが特徴である[17, 18]．著者らが文献的に渉猟した範囲では，本邦で30歳以上の報告例は唯一，山本らの58歳の症例[19]のみであった．また，若年者で好発し炎症所見に乏しいため，治療は歯牙を保存した歯肉切除術が行われ，再発する場合も認められている[20]．本症例は特発性歯肉線維腫症の特徴にも該当しないことから，急激な歯肉腫脹は前述したように炎症由来によると考えられる．

本症例においては現在歯15本をすべて抜歯する選択をした．原因薬物の変更，歯周基本治療では奏効しなかったが，歯周外科処置を行いプラークコントロールすることで，動揺度が２度の歯牙の数歯は保存できた可能性がある．しかし，口腔清掃の自己管理は今後益々困難になり，また部分床義歯を装着した場合，プラークコントロールはさらに困難になる．そのため歯肉増殖症の再発のリスクを考慮して，現在歯をすべて抜歯し歯肉切除する根本的治療の後に，全部床義歯で補綴処置を行う計画を立てた．

多数歯の抜歯を行う症例では，即時義歯を術前に製作し，抜歯直後より装着して，定期的に調整することでQOLの維持を図る治療法がある．しかし，通常の全部床義歯の術式に比べ難しく，抜歯後の顎堤の変化に対応して義歯調整を頻回に行う必要があるため，患者への負担は大きくなる[21]．本症例では全顎的に補綴治療が施されて，歯周炎が高度に進行していたため，術前に患者固有の顎間関係を評価し，記録することが困難であった．また居住が遠方で通院に介助を必要としたことから，定期的な義歯調整も困難が想定された．そのため，患者・家族に十分なインフォームド･コンセントを行った上で，本症例では抜歯後，顎堤粘膜の治癒が落ち着いてから義歯製作を開始した．その結果，治療をスムーズに行うことができた．

結　　語

薬物性歯肉増殖症の原因薬物を変更したにも関わらず，歯肉増殖が急激に増悪した症例に対し，抜歯と歯肉切除による根治的治療の後に義歯を新製し，経過良好であった症例を経験したので報告した．

参 考 文 献

1）Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL : Drug-induced gingival overgrowth : a study in the French Pharmacovigilance Database. J Clin Periodontol 39 : 513-518, 2012.

2）三浦尚文，青木敏夫：実地臨床における降圧治療の断面調査　高用量アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカーの効用．Ther Res, 30 : 177-183, 2009.

3）窪島真吾，南澤康介，佐藤和義，三谷和彦，堺　浩之，湯浅章平，羽鳥信郎，柁原啓一，西脇博一，沼田裕一，原　芳邦，菱木俊匡，古木隆元，小林一雄，宮川政昭：降圧目標達成への要因　神奈川県高血圧臨床実態断面調査2011年．血圧，21 : 70-75, 2014.

4）上原譽志夫：わが国における降圧薬治療の現状．Ther Res, 17 : 2377-2383, 1996.

5）Thomas Michel, Brian B. Hoffman : Section III Modulation of cardiovascular function Chapter 27. Treatment of myocardial ischemia and hypertension. edited by Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics twelfth edition, 755, McGraw-Hill, New York, 2011.

6）Ono M, Ohno N, Hasegawa K, Tanaka S, Komiya

M, Matsumoto H, Fujii A, Akimoto Y : Incidence of gingival overgrowth caused by calcium channel blockers. Oral Therap. Pharmacol 27 : 79-85, 2008.
7) Ono M, Tanaka S, Takeuchi R, Matsumoto H, Okada H, Yamamoto H, Makiyama Y, Hirayama T, Sakamaki T, Fujii A, Akimoto Y : Prevalence of Amlodipine-induced Gingival Overgrowth. J Oral-Med Sci 9(2) : 96-100, 2010.
8) Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM : Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers : A community based study. J Periodontol 70 : 63-67, 1999.
9) Joshi S, Bansal S : A rare case report of amlodipine-induced gingival enlargement and review of its pathogenesis. Case Rep Dent : DOI :10. 1155/2013/138248, 2013.
10) 米田栄吉：薬物性歯肉増殖症の発症機序を探る．日歯周誌，44 : 315-321, 2002.
11) Nakou M, Kamma JJ, Andronikaki A, Mitsis F : Subgingival microflora associated with nifedipine-induced gingival overgrowth. J Periodontol 69 : 664-669, 1998.
12) Dongari-Bagtzoglou A : Drug-Associated Gingival Enlargement. J Periodontol 75 : 1424-1431, 2004.
13) 武藤昭紀，窪川恵太，海瀬聖仁，高橋弘太郎，三木 学，阪中孝一郎，大野友三，内田啓一，小松 寿，吉成伸夫：歯周基本治療により改善がみられたカルシウム拮抗剤誘発性歯肉増殖症の２症例．日歯周誌，55 : 43-53, 2013.
14) 佐々木俊明，米田栄吉，堀内 博：重症心身障害者におけるフェニトイン性歯肉増殖症の臨床的研究．日歯周誌，32 : 1077-1085, 1990.
15) 野口和行，中村利明，白方良典：特殊な歯周病の診断と治療．日歯保存誌，57 : 477-483, 2014.
16) Chaurasia A : Hereditary gingival fibromatosis. Natl J Maxillofac Surg 5 : 42-46, 2014.
17) Dani NH, Khanna DP, Bhatt VH, Joshi CP : Idiopathic gingival fibromatosis. J Indian Soc Periodontol 19 : 698-700, 2015.
18) Ramnarayan BK, Sowmya K, Rema J : Management of idiopathic gingival fibromatosis: report of a case and literature review. Pediatr Dent 33 : 431-436, 2011.
19) 山本哲彰，宮本郁也，山下善弘，久鍋 司，山内健介，石川文隆，高橋 哲：特発性歯肉線維腫症の１例．九州歯会誌，65 : 48-51, 2011.
20) Lai B, Muenzer J, Roberts MW : Idiopathic gingival hyperplasia: a case report with a 17-year followup. Case Rep Dent : DOI : 10. 1155/2011/986237, 2011.
21) Seals RR, Kuebker WA, Stewart KI : Immediate complete dentures. Dent Clin North Am 40 : 151-167, 1996.

CASE REPORT

A case of drug-induced gingival overgrowth exacerbated after changing causative drug

Hiroto Taniwaki[1)], Kunihiko Kobayashi[1)], Takeshi Kuroshima[2)], Tetsuya Kitamura[3)], Shoji Harada[4)] and Yutaka Yamazaki[1)]

ABSTRACT : In this study we report on a case of drug-induced gingival overgrowth exacerbated after changing the causative drug, which was successfully treated.

An 82-year-old woman was aware of gingival swelling ten years before and had been treated by periodontal initial therapy at a dental clinic several times a year. She changed from a calcium channel blocker (amlodipine) to an angiotensin II receptor blocker (olmesartan) by an internal medicine doctor three after, but there were no improvements of the symptoms. Three years later, she complained of an eating disorder caused by severe exacerbated gingival overgrowth and was referred to our department. During the first examination, marked nodular pedunculated gingival swelling of the whole alveolar region in both the labial and lingual sides of her lower and upper teeth was observed. Swollen gingiva had covered almost the entire crown of the left maxillary and mandibular molars. The gingival surface was smooth and its elasticity was relatively hard. Periodontal examination revealed that tooth mobility was within the 2-3 class and the probing depth was greater than 8 mm in all sites but the anterior teeth. As a malignant lesion was ruled out by a blood test and pathological examination, she underwent an operation to extract all of her teeth, gingivectomy, and gingivoplasty under general anesthesia. We began to fabricate maxillary and mandibular complete dentures one month after the operation. The dentures were fitted one month after the start of fabrication. There was no recurrence more than one year after operation.

Key words : gingival hyperplasia, calcium channel blockers, initial periodontal therapy, complete denture

[1)]Gerodontology, Department of Oral Health Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief : Prof. Yutaka Yamazaki), Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan
[2)]Oral Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief : Prof. Yoshimasa Kitagawa), Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan
[3)]Oral Pathology and Biology, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief : Prof. Masanobu Shindoh), Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan
[4)]Harada Dental Clinic, 2-12-2, Inaho, Otaru, 047-0032, Japan