

ニフェジピン性歯肉増殖を伴う慢性歯周炎に対する歯周治療の効果 —薬剤の変更の有無による歯周組織の反応性について—

村岡宏祐 貴船亮太
徳永隼平 栗野秀慈

抄録：本研究は、ニフェジピン性歯肉増殖を伴う広汎型慢性歯周炎に罹患した患者の治療において、薬剤変更の有無による歯周組織の変化の違いについて検討した。被験者12名のうち、薬剤を変更した群（変更群）5名、薬剤を変更しなかった群（非変更群）7名である。歯周基本治療は、口腔衛生指導、スケーリングおよびルートプレーニングを中心に行った。臨床パラメーターは、Probing Pocket Depth (PPD)、Bleeding on probing、排膿の有無を測定した。また、歯周基本治療終了時にも初診時と同じパラメーターを測定した。この期間中、ブランクコントロールは、20%以下になるように指導した。

その結果、初診時の臨床パラメーターは、両群の間で有意差を認めなかった。歯周基本治療終了時の臨床パラメーターは、両群の間で有意差を認めなかった。両群とも歯周基本治療終了時の臨床所見が初診時に比較して有意に改善した。

以上より、両群とも歯周基本治療を行うと歯周組織が同様に改善した。つまり、歯周基本治療においては、薬剤の変更の有効性は明確にされなかった。

キーワード：ニフェジピン性歯肉増殖を伴う広汎型慢性歯周炎 歯周基本治療 歯周組織の改善

緒言

我が国では高齢化社会の進展に伴い、歯科を訪れる患者の中で、有病者の割合が増加し、薬剤を服用している患者が多くなってきている。そのような中に、高血圧症、狭心症の治療薬として高頻度で服用されているCa拮抗剤のニフェジピンがある。この薬剤の歯科領域での副作用には歯肉増殖があり、このような症状が現れた場合は、従来一般的な歯周治療と同時に薬剤の変更あるいは中止などが選択されることが多く、結果として歯肉増殖に関しては良好な治療結果が得られている^{1,2)}。しかしながら薬剤の変更または中止は、血圧上昇などの全身的健康に悪い影響を及ぼす可能性があり、また薬剤の変更をしなかった場合には、血圧などの全身的な要因は安定するが、歯肉の増殖は改善されないとされている。一方、薬物性歯肉増殖の患者の治療は、第一選択として薬剤の変更が挙げられているが、近年薬剤の変更をせずに、歯周基本治療のみで歯周組織の改善を行なおうとする報告も見られる³⁻⁵⁾。特に村岡ら⁵⁾は1症例ではあるが炎症所見が著しいニフェジピンを服用している慢性歯周炎患者に対して薬剤の変更を行わずに徹底的な歯周基本治療を行えば大幅な歯周組織の改善を認めたと報告している。薬剤変更の有無の違いによる歯周治療の有効性については未だに多くの議論があり明白にはなっていない。

本研究ではニフェジピン性歯肉増殖を伴う慢性歯周炎患者に対し、薬剤変更の有無による歯周基本治療の効果の違いについて臨床的に検討を行った。

方法

1. 対象者

研究対象者は、九州歯科大学附属病院を受診し、Ca拮抗剤であるニフェジピンを服用し、McGawら⁶⁾のGrade1以上かつ日本歯周病学会編の『歯周治療の指針2015』⁷⁾に基づいたニフェジピン性歯肉増殖を伴う広汎型慢性歯周炎と診断された被験者12名（男性8名と女性4名、平均年齢63.9 ± 10.6歳、現在歯数21.4 ± 5.5歯）であった。本研究では、対象者のうち薬剤の変更を行って歯周基本治療を行った群（以下変更群）は5名（男性5名、平均年齢57.2 ± 6.8歳、現在歯数26.2 ± 1.5歯）で、薬剤の変更を行わずに歯周基本治療を行った群（以下非変更群）は7名（男性3名と女性4名、平均年齢68.7 ± 10.5歳、現在歯数18.0 ± 4.7歯）であった。また、ニフェジピンに加え他の高血圧症治療薬を服用している患者は、変更群1名（β-遮断剤）、非変更群では3名（α-遮断剤、ACE阻害剤、ループ利尿剤、抗アルドステロン性降圧利尿剤）であった。対象者の振分けは、内科医にニフェジピン以外の他剤への変更の有無について対診を行い、医師が他剤の変更が不可能と判断した場合は現状維

持、他剤の変更が可能であれば他剤の変更ならびに増量などを判断されたものである。

本研究は九州歯科大学倫理委員会の承認（承認番号：04-36）ならびに、全対象者に対してインフォームドコンセントを得て実施した。

2. 歯周病学的臨床パラメーターの測定

初診時と歯周基本治療終了時に、Williams type probe (Hu-Friedly 社製) を用いて 6 点法で、Probing Pocket Depth (以下 PPD), Bleeding on probing の計測部位に対するパーセンテージ (以下 % BOP (+))⁸⁾, ならびに排膿の有無を計測した。

なお、プロービング圧は 20g 前後の比較的弱い力で、診査者は 4 名で、トレーニングされ事前に検査が均一であることを確認した。

口腔内写真は Medical-NIKKOR[®] (Nikon 社製) を用いて撮影した。

3. 治療内容

全対象者に対し、口腔衛生指導、スケーリング、ルートプレーニングを中心に実施し、歯周基本治療に含まれる歯内治療、不良補綴物の除去なども行った。なお、プラークコントロールレコード (PCR) の測定を O'Leary ら⁹⁾ の方法に従って行った。また PCR が 20% 以下になるように指導した。

4. データ分析

被験者のパラメーターの比較は年齢と治療期間は *t* 検定、現在歯数は Welch 検定を行った。初診時と歯周基本治療終了時の臨床パラメーターの比較の変更群の平均 PPD は *t* 検定、% BOP (+) は Welch 検定、排膿指数は Wilcoxon 検定、非変更群平均 PPD は *t* 検定、% BOP (+), 排膿指数は Wilcoxon 検定を行った。変更群と非変更群における臨床パラメーターの初診時、歯周基本治療終了時の比較は、初診時の平均 PPD, % BOP (+) は *t* 検定、排膿指数は Wilcoxon 検定、歯周基本治療時の平均 PPD は *t* 検定、% BOP (+), 排膿指数は Wilcoxon 検定を行った。なお、統計解析には JMP8.0.2[®] (SAS 社製) を用いた。

結 果

変更群と非変更群の対象者の年齢は統計学的な有意

差を認めなかった。また治療期間は変更群 8.6 ± 3.6 か月で非変更群 4.0 ± 1.7 か月、現在歯数は変更群 26.2 ± 1.5 歯で非変更群 18.0 ± 4.7 歯で、治療期間は、変更群は非変更群と比較して長く、現在歯数も変更群が非変更群より多く、それぞれ統計学的な有意差を認めた (表 1)。

変更群、非変更群とも歯周基本治療を行うと、平均 PPD, 平均 BOP とも有意に減少し、歯周組織の有意な改善を認めた (表 2)。

初診時の変更群と非変更群の全顎の歯周組織のパラメーターの比較では、平均 PPD は変更群 4.2 ± 1.1mm と非変更群 4.7 ± 1.3mm, % BOP (+) は変更群 50.5 ± 27.5% と非変更群 68.5 ± 23.8%, そして排膿部位の割合は変更群 4.9 ± 5.2% と非変更群 16.7 ± 24.8% で、それぞれ両群間で統計学的な有意差を認められなかった (表 3)。

歯周基本治療終了時の変更群、非変更群の歯周組織のパラメーターは、平均 PPD (変更群 (2.5 ± 0.8mm) と非変更群 (2.9 ± 0.6mm)), % BOP (+) は変更群 11.3 ± 8.5% と非変更群 13.8 ± 11.5%, 排膿部位の割合は変更群 0.9 ± 2.0% と非変更群 0.2 ± 0.4% で、初診時の状態と比較してそれぞれ統計学的に有意な改善が認められたが、歯周基本治療後の両群間に統計学的な有意差は認められなかった (表 3)。

考 察

Ca 拮抗剤であるニフェジピンは、1972 年に旧西独の Vater ら¹⁰⁾ によって開発され、その後米国を経由し、1976 年から臨床応用されている。この薬剤は、Dihydropyridine 誘導体に属し、冠血管拡張作用ならびに血圧降下作用が強力であり、高血圧症の治療の第一選択薬として使用されている。薬理作用は、筋の

表 1 被験者のパラメーターの平均値

| | 変更群 | 非変更群 | p |
|----------|------------|-------------|----------|
| 年齢 (歳) | 57.2 ± 6.8 | 68.7 ± 10.5 | 0.0583* |
| 治療期間 (月) | 8.6 ± 3.6 | 4.0 ± 1.7 | 0.0137* |
| 現在歯数 | 26.2 ± 1.5 | 18.0 ± 4.7 | 0.0028** |

* : *t* 検定
** : Welch 検定

表 2 初診時、歯周基本治療終了時における全顎の臨床パラメーターの比較

| | 変更群 初診時 | 歯周基本治療 終了時 | p | 非変更群 初診時 | 歯周基本治療 終了時 | p |
|-------------|-------------|---------------|-----------|-------------|---------------|----------|
| 平均 PPD (mm) | 4.2 ± 1.1 | 2.5 ± 0.8 | 0.0127* | 4.7 ± 1.3 | 2.9 ± 0.6 | 0.0007* |
| % BOP (+) | 50.5 ± 27.4 | 11.3 ± 8.5 | 0.0357** | 68.5 ± 23.8 | 13.8 ± 11.5 | 0.0021** |
| 排膿指数 (%) | 4.9 ± 5.2 | 0.9 ± 2.0 | 0.2393*** | 16.7 ± 24.8 | 0.2 ± 0.4 | 0.0064** |

* : *t* 検定
** : Welch 検定
*** : Wilcoxon 検定

表 3 初診時, 歯周基本治療終了時における全顎の臨床パラメーターの比較

| | 初診時 | | p | 歯周基本治療終了時 | | p |
|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-----------|
| | 変更群 | 非変更群 | | 変更群 | 非変更群 | |
| 平均 PPD (mm) | 4.2 ± 1.1 | 4.7 ± 1.3 | 0.5358* | 2.5 ± 0.8 | 2.9 ± 0.6 | 0.3674* |
| % BOP (+) | 50.5 ± 27.5 | 68.5 ± 23.8 | 0.2530* | 11.3 ± 8.5 | 13.8 ± 11.5 | 0.6255*** |
| 排膿指数 (%) | 4.9 ± 5.2 | 16.7 ± 24.8 | 0.3265*** | 0.9 ± 2.0 | 0.2 ± 0.4 | 0.8028*** |

*: t 検定

***: Wilcoxon 検定

興奮収縮関連物質である Ca の血管平滑筋と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要バランスの改善作用を有すると言われている^{11,12)}。本邦における 1994 年～1998 年の抗圧剤の市場調査によると, 1 年間の処方枚数の割合で, Ca 拮抗薬の占有率は約 50% のシェアである¹³⁾。本薬の全身的な副作用として, 顔面紅潮, 頭痛, めまい, 浮腫, 低血圧, 軽度の肝障害などが挙げられ, 歯科領域の副作用としては, 歯肉の増殖が知られている。歯肉の増殖について, 1984 年に Ramon ら¹⁴⁾, Lederman ら¹⁵⁾ が最初に報告して以来, 数多くの報告がなされている。1985 年に旧厚生省薬務局は, 医薬品副作用情報として, 本剤使用上の注意を一部改定し, 連用によりまれに歯肉肥厚があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には投与を中止することという文言を追加した。

ニフェジピンによる歯肉の増殖の発症率は, Barak ら¹⁶⁾ は 14.7%, 岩倉ら¹⁷⁾ は 10.9%, 勝見ら¹⁸⁾ は 6.5% との報告がある。また, Ca 拮抗剤のベンゾジアゼピン系, フェニルアルキルアミン系などの歯肉の増殖の発現頻度は, 極めて低いと報告されている¹³⁾。このようなことからニフェジピンの歯肉の増殖の発現頻度は, かなりの高値を示していることが解かる。しかしながら, 発生機序については, 未だ解明されていない。

今回通常の歯周基本治療のため, 歯内治療, 不良補綴物の除去などを行った。このため, 歯肉の形態が変化する。したがって, 今回はアタッチメントレベルの検討は行わなかった。しかし, 治療期間には変更群と非変更群で統計学的有意差を認めた。このことは, 変更群は現在歯数も多く, 歯内治療の治癒による歯内治療の期間の増加, 暫間補綴物の除去などのため治療期間の差が生じたと考える。

本研究の被験者においては, ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤であるアダラート L[®]40mg, 7 名, ノルバスク[®]5 mg, 3 名, セパミッド-R[®]20mg, 1 名, アムロジン[®]5 mg, 1 名である。また, 歯肉増殖を自覚するまでに, 約 1 年以内が 5 名, 1～2 年は 7 名である。このことは, ニフェジピンによる歯肉増殖症の発現と服用期間, 投与量には相関が認められないとの報告と

一致している^{12, 18, 19)}。

本研究の初診時の変更群, 非変更群とも同程度の歯周組織であった。歯周基本治療の結果, 平均 PPD では, 変更群で 1.7mm, 非変更群で 1.8mm の減少を認めた。さらに, % BOP (+) では, 変更群で 39.2%, 非変更群で 54.7% の減少し, 排膿指数では, 変更群で 4.0%, 非変更群で 16.5% の減少を示した。つまり, 薬剤の変更の有無に関わらず歯周基本治療によって, 歯周組織の改善を示し全てのパラメーターにおいて有意差を認めなかった。

Ramon ら¹⁴⁾, Lederman ら¹⁵⁾ は, ニフェジピンの服用中止により治癒したことを報告している。通常の治療法としては, 本剤の投与の中止および変更, 歯周外科などが挙げられている。しかしながら, 本研究において, スケーリング, ルートプレーニングを中心とした歯周基本治療による徹底した炎症性因子の除去のみで, 非変更群においても歯周組織の改善を認めた。このことは, 佐藤ら³⁾ が, 歯周基本治療単独の 4 名の患者で, 初診時全顎における 4 mm 以上の PPD が平均 64.7% であったが, 歯周基本治療によりこの割合が平均 1.9% に減少, また % BOP (+) も初診時平均 60.7% が歯周基本治療の結果, 平均 5.6% に減少したと述べている。また, Hancock ら⁴⁾ も, 薬剤の変更を行わずに歯周基本治療のみで, 歯周組織の顕著な改善を認めた症例を報告している。

同様に薬物性歯肉増殖症をもたらすフェニトインがある。フェニトイン原因の歯肉縁に対する歯周基本治療について佐々木ら²⁰⁾, Elzay ら²¹⁾ は, 歯肉の炎症は軽減したが, 線維性の増殖が残存していると述べている。しかしながら, Hall ら²²⁾, Pihlstrom ら²³⁾ は, 口腔清掃により歯肉の増殖を防げると報告している。一方で, Ca 拮抗剤による歯肉増殖症の歯周組織について, 小林ら²⁴⁾, 長谷川²⁵⁾ は, 臨床的に炎症状態を呈しており, 歯肉増殖症の発現には, プラークが大きく関与していると述べている。

本研究では, 歯周基本治療のみで, 非変更群の歯肉の増殖が顕著に改善した。フェニトイン, ニフェジピン性の歯肉増殖症の相違は, 被験者の平均年齢, 歯肉の炎症状態, フェニトインと Ca 拮抗剤との薬物の構造式などの相違が考えられる。従って, 歯周基本治療

と薬物性歯肉増殖症の関係ばかりでなく、他の因子も模索する必要があるかもしれない。

本研究において、ニフェジピン性歯肉増殖を伴う慢性歯周炎に罹患した患者の歯周基本治療において薬剤の変更の有効性は、明確にされなかった。このことは、高齢者で他の疾患を併せ持ち、多数の薬剤を服用している患者で、薬剤の変更が容易でない場合でも、徹底した歯周基本治療を行えば歯周組織の改善を認め、患者のQOLにも寄与することが示唆された。

本投稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

- 1) 田島 徹, 永峰浩一郎, 沖津光久, 嶋田 淳, 山本美朗, 他. ニフェジピンの副作用によると思われる歯肉増殖症の1例. 明海歯学誌 1992; 21: 443-447.
- 2) 片山博道, 木下靖朗, 金子道生, 鈴木直博, 各務和宏, 他. 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 1990; 28: 697-701.
- 3) 佐藤 香, 関 裕信, 加藤まり, 深井浩一, 斎藤長俊, 他. 歯周初期治療により治癒したカルシウム拮抗薬による歯肉増殖症の4例. 歯学 1994; 82: 704-718.
- 4) Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1992; 19: 12-14.
- 5) 村岡宏祐, 久保田浩三, 牧野正敬, 横田 誠. ニフェジピン性歯肉増殖症を薬物の変更なしに非外科的に改善した症例. 日本歯科評論 2006; 66: 149-157.
- 6) McGaw T, Lam S, 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 1987; 64: 293-297.
- 7) 日本歯周病学会. 歯周治療の指針 2015. 第1版. 東京: 日本歯周病学会; 2015. 27-28.
- 8) Ainamo J, Bay I. Probing and proposal for recording gingivitis and plaque. Int Dent J 1975; 25: 229-235.
- 9) O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. J Periodontol 1972; 43: 38.
- 10) Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, Saller H, Meng K, et al. Pharmacology of 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (Nifedipine, BAY a 1040). Arzneimittelforschung 1972; 22: 1-14.
- 11) 服部浩明, 沢木桂弘, 新美 敦, 藤内 祝, 上田 実, 他. Ca拮抗剤ニフェジピンによると思われる歯肉増殖症の1症例—Gingival overgrowth indexによる検討—. 口科誌 1991; 40: 650-657.
- 12) 佐藤田鶴子, 内川裕之, 時安喜彦, 井下万也, 大嶋恭秀, 他. ニフェジピンによる歯肉増殖症の1症例ならびに文献的考察. 日口外誌 1988; 34: 2025-2030.
- 13) 奥富 直. 薬剤による歯肉増殖症. 医薬ジャーナル 1999; 35: 884-889.
- 14) Roman Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: A preliminary report. Int J Caldwell 1984; 5: 195-204.
- 15) Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 57: 620-622.
- 16) Barak S, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-Histopathologic findings. J Periodontol 1987; 58: 639-642.
- 17) 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. 口衛生会誌 1987; 37: 574-575.
- 18) 勝見行雄, 高原正明, 渡辺泰秀, 武藤寿孝, 土屋晴仁, 他. 降圧剤(Ca拮抗薬)服用による歯肉増殖の発生率に関する臨床統計的観察. 口科誌 1987; 40: 169-178.
- 19) 西川聖二, 石田 浩. 高血圧・狭心症治療薬, ニフェジピンによると思われる歯肉増殖症. 日歯医師会誌 1990; 43: 766-775.
- 20) 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 1990; 32: 1077-1085.
- 21) Elzay RP, Swenson HM. The effect of an electric toothbrush on dilantin sodium induced gingival hyperplasia. New York J Dent 1964; 34: 13-16.
- 22) Hall WB. Prevention of dilantin hyperplasia: A preliminary report. Bull Acad Gen Dent 1969; 4: 20-25.
- 23) Pihlstrom BL, Carlson JF, Smith QT, Bastien SA, Keenan KM. Prevention of phenytoin associated gingival Enlargement-A 15-Month Longitudinal Study. J Periodontol 1980; 51: 311-317.
- 24) 小林雅実, 太田典子, 高橋健作, 小林偉紀夫, 伊藤公一, 他. 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 1991; 33: 146-153.
- 25) 長谷川明. 歯周疾患と治療. 第1版. 東京: クインテッセンス出版; 2000. 35-59.

著者への連絡先

村岡 宏祐
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴2-6-1
九州歯科大学 口腔機能学講座
クリニカルクラークシップ開発学分野
TEL 093-582-1131 内線 1319 FAX 093-582-1003
E-mail: muraoka@kyu-dent.ac.jp

Effect of periodontal therapy against periodontitis accompanied by
Nifedipine-induced gingival hyperplasia
—Response of the periodontal tissue by having change or not of drugs—

Kosuke Muraoka, Ryouta Kibune,
Jyunpei Tokunaga and Shuji Awano

Division of Clinical Education Development and Research, Faculty of Dentistry, Kyushu Dental University

Abstract : This study aimed to verify a difference in the effect of periodontal therapy against periodontitis accompanied by Nifedipine-induced gingival hyperplasia between patients with and without the change of the drug.

Subjects in this study were 12 patients. The subjects were classified into the group which was changed from Nifedipine to other drugs in the experimental period (Change group: 5 patients) and the other group which was not changed to other drugs in the experimental period (Non-change group: 7 patients). The initial preparation for periodontal therapy including brushing instruction, and scaling and root planning was performed in the all subjects. At the baseline of the initial examination and the time of the reevaluation after the initial preparation, clinical parameters such as probing pocket depth (PPD), bleeding on probing (BOP) and suppuration were examined. In addition, the plaque control records of all subjects were instructed to become 20% or less throughout this period.

There were no significant differences in clinical parameters at initial examination between Change and Non-change groups. Additionally, there were no significant differences in the clinical parameters at the time of reevaluation between the two groups although all parameters were significantly improved in the two groups after the initial preparation. The clinical parameters at the reevaluation of initial periodontal therapy in both groups were significantly improved compared with the initial examination.

Finally, this study suggested that having change or not of the drugs for the therapy for periodontitis with Nifedipine-induced gingival hyperplasia might not influence the effect of the periodontal initial therapy.

Key words : Nifedipine-induced gingival hyperplasia, periodontitis, periodontal initial therapy