

前歯部にみられた歯肉増殖症の2例 —アムロジピン歯肉増殖症と特発性歯肉増殖症—

國松 和司, 村井 治, 遠藤 憲行, 岩田 武久,
三上 俊成*, 畠山 節子*, 武田 泰典*

岩手医科大学歯学部歯科保存学第二講座

(主任: 國松 和司 教授)

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座*

(主任: 佐藤 方信 教授)

(受付: 2005年10月25日)

(受理: 2005年11月11日)

Abstract : This report describes two cases of gingival overgrowth which occurred around the anterior teeth. Two adult patients visited the Department of Periodontics for investigation and treatment of their gingival overgrowth.

Case 1: A 73-year-old female was receiving amlodipine for treatment of hypertension. A remarkable inflammation and overgrowth in the periodontal tissues was observed around the upper and lower anterior teeth. Histochemically, the epithelium was elongated and inflammatory cells were ubiquitously infiltrated in the connective tissue. An increase of collagen fibers was observed with the accumulation of fibroblasts. The initial treatment was successfully carried out, followed by flap operation with osteoplasty. After completing all the treatments, no gingival overgrowth was seen.

Case 2: A 34-year-old female with no systemic disease had an esthetical problem in the gingival tissues around the upper left central incisor. The gingival overgrowth was seen in the gingiva ranging from distal to mesial interdental papilla. Histochemical findings showed its cell-rich fibrous connective tissue, but no inflammatory changes were seen in either epithelial or subepithelial tissues. The gingivectomy was performed and the overgrowth vanished.

Fortunately, both patients recovered healthy periodontal tissues without gingival overgrowth. It should be noted that dentists are expected to understand and solve true worries behind the chief complaint from each patient.

Key Words : gingival overgrowth, periodontal disease, periodontal surgery

緒 言

何らかの原因により歯肉の容積が限局性に,

あるいはびまん性に増大することがある。これを歯肉肥大(歯肉増殖)と呼ぶが, 局所因子とともに全身的な因子が複雑に関与して独特な歯

Two cases of gingival overgrowth occurring around the anterior teeth: Amlodipine-induced gingival overgrowth and idiopathic gingival overgrowth

Kazushi KUNIMATSU, Osamu MURAI, Noriyuki ENDOH, Takehisa IWATA, Toshinari MIKAMI*, Setsuko HATAKEYAMA*, Yasunori TAKEDA*

Department of Periodontology, School of Dentistry, Iwate Medical University
1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Department of Oral Pathology*, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505 Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 30 : 186-192, 2005

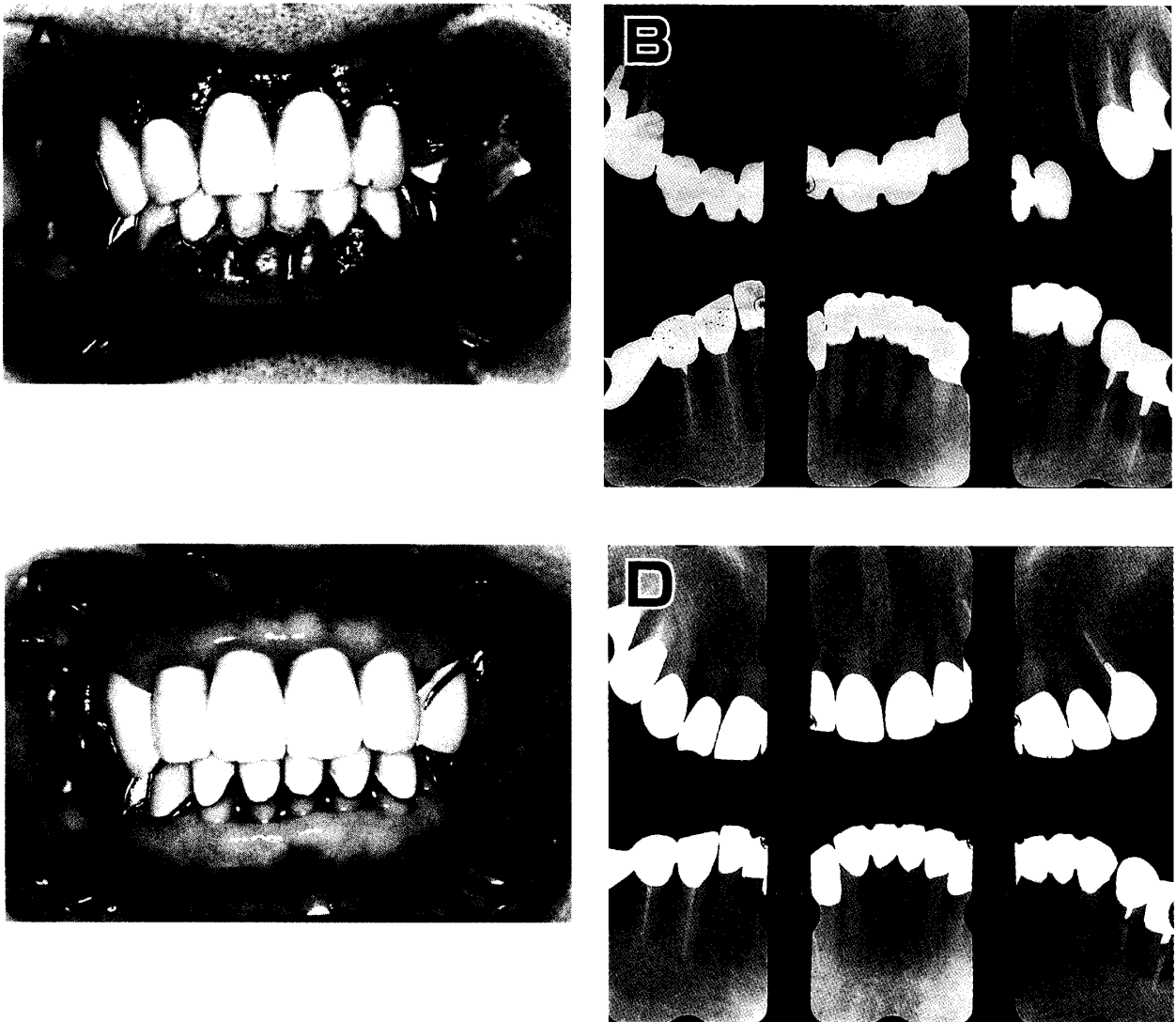


Fig. 1. Gingival overgrowth of Case 1 patient. A: Clinical view before treatment showing severe gingival inflammation with overgrowth. B: An X-ray photograph of the upper and lower anterior teeth taken before treatment showing moderate to severe periodontal breakdown with alveolar bone loss. C: Clinical view after treatment showing no gingival overgrowth. D: An X-ray photograph of the corresponding teeth after treatment showing alveolar bone formation.

肉肥大像を呈することがある。これらが特に重症化した場合、歯冠部を覆うような線維性の硬い歯肉の肥厚が生じ、審美性のみならず、発音機能や咀嚼・嚥下機能にも支障を来す場合がある^{1), 2)}。歯肉増殖症は、その原因により炎症性、薬物誘発性、遺伝性に分けられる³⁾が、今回、岩手医科大学附属病院歯科医療センターにおいて特徴的な歯肉増殖を2症例経験したので、両者の臨床的、組織学的所見を比較検討し、治療経過を含めて供覧する。

症 例

1. 症例1

患者：73歳，女性

初診：2004年4月13日

主訴：上顎左側臼歯部歯肉の腫脹

既往歴：高血圧症。6年前より降圧剤としてアムロジピン（Amlodipine, アムロジンTM）錠5mgを1日1回服用中である。初診時の血圧は127/71mmHgでコントロールされている。

現病歴：降圧剤服用開始3ヵ月後より上顎左側第1大臼歯を始めとして全顎的に歯磨き時に歯

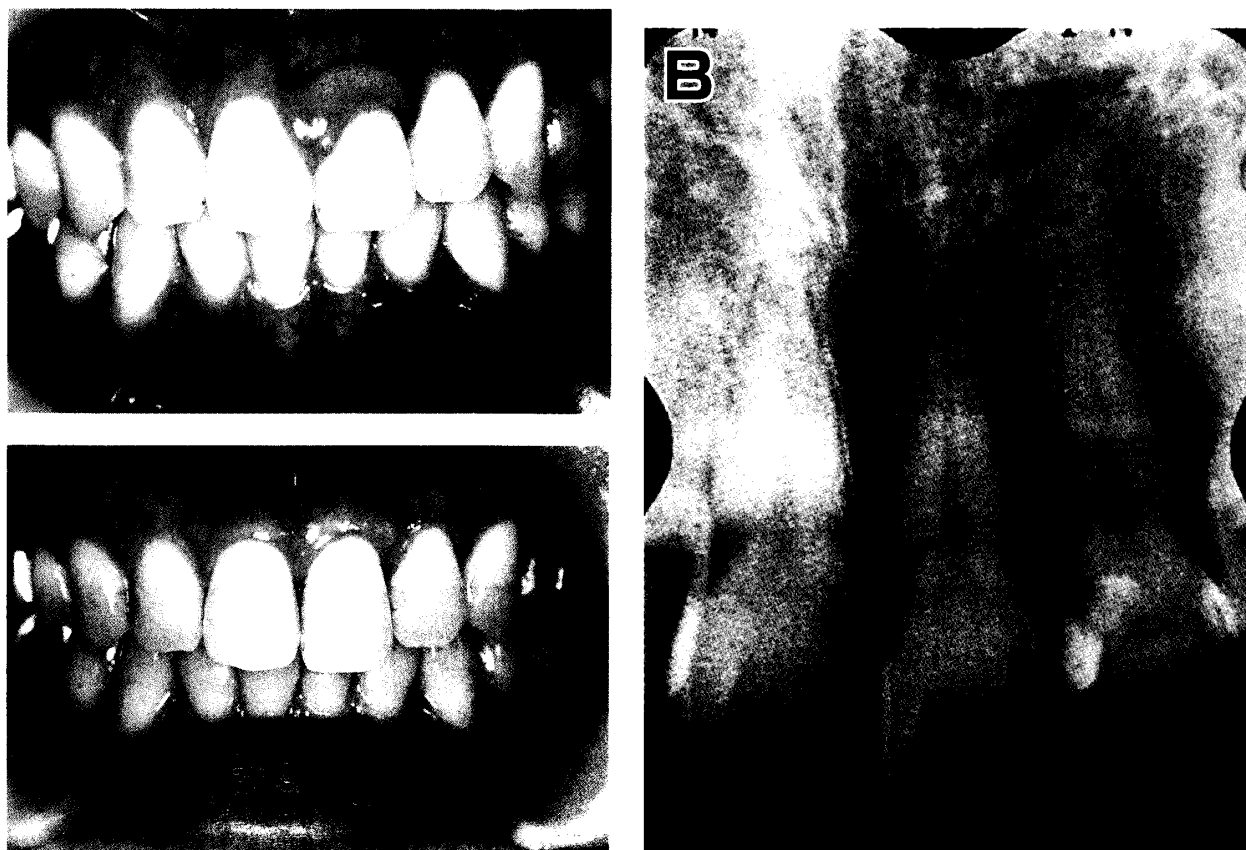


Fig. 2. Gingival overgrowth of Case 2 patient. A: Clinical view before treatment. Gingival overgrowth is found around the upper left central tooth. B: An X-ray photograph of the corresponding tooth showing without any clinical signs including alveolar bone loss. C: Clinical view after treatment showing healthy gingival tissue without overgrowth.

肉から出血があったが放置していた。その後、上下顎前歯の歯肉が腫脹し、特に受診3ヵ月前より腫脹が著しく増大して不安になったため当センターを受診し、第2保存科（現保存科歯周病診療室）を紹介された。

現症：初診時の病態写真を示す（Fig. 1 A）。全顎的に口腔清掃は不良で、不適合化した補綴物とともに、特に上下顎前歯部の歯間乳頭歯肉に著しい発赤と腫脹が認められ、易出血性で口臭も著しい。上顎左側臼歯はすべて重度歯周炎のため舞踏状の歯の動揺を示し、保存不可能と診断された。同患者の上下顎前歯部のエックス線写真（Fig. 1 B）より、二次齲蝕の存在と歯槽骨の吸収が認められた。また、上下顎前歯は補綴物で連結固定されているものの、1度の動揺¹⁾があった。しかし、咀嚼機能に支障を来すほどではなかった。

臨床検査：初診時の所見として、残存歯数は合

計23歯で、そのうち3歯は歯槽骨の吸収が著明で抜去を必要とされた。プロービング（PD）値は全顎平均で5.2mm、また上下全前歯（12歯）平均でも5.2mmで、O'LearyのPCR値は100%であった。

臨床診断：慢性歯周炎と薬物（アムロジピン）誘発性歯肉増殖症の合併症

処置および経過：プラークの為害性や服用薬剤の副作用の関連についてモチベーションを十分に与え、徹底したプラークコントロールおよびスケーリング・ルートプレーニング（SRP）を行った。さらに、上顎前歯の前装冠に対し、患者は歯間部清掃の困難性および歯冠形態への不満を強く訴えたため、上顎前歯補綴物はすべて暫間被覆冠に置換して清掃性と審美性の改善を図った。その結果、PCR値は20%を下回るようになった。しかし、上下顎前歯部の歯肉増殖は残存したままであり、PD値の減少も少なく、

歯肉縁下のデブライメントは不十分なままであった。そこで、同年12月（上顎）と翌年3月（下顎）の2回に分けて、歯周ポケットと歯肉増殖の改善を期待してフラップ手術を施行した。上顎前歯はすべて動揺度0度と改善されたため連結せず、それぞれ単冠の最終補綴物を装着した。その時（修正治療再評価時）の口腔内写真を示す（Fig. 1 C）。上下顎ともに歯肉増殖は完全に改善され、プラークコントロールも良好（PCR 値10%程度）となり、審美的にも機能的にも患者の満足を得ることができた。また同時期のエックス線写真（Fig. 1 D）を示すが、上顎は手術7ヵ月後、下顎は3ヵ月後のもので、いずれも骨の再生が認められた。

2. 症例 2

患者：34歳，女性

初診：2005年7月13日

主訴：上顎左側中切歯の歯肉増殖が気になる。

既往歴：特記事項なし

現病歴：17年前（当時17歳）上顎左側中切歯部の辺縁歯肉に約2mm幅の半月状の歯肉肥大を認め開業医を受診したが、異常なしと診断されたため放置していた。その後、歯肉増殖の範囲に増減はなく、また消失することもないまま17年ほど経過していたが、昨年12月頃より同部歯肉の肥厚が徐々に増加し、近心歯冠乳頭部にまで伸長して現在の大きさにまでなった。本年7月に別の開業医を受診し、その際、歯科医療センターでの治療を勧められ来院した。自発痛、誘発痛ともになく、ホルモンの変調やストレスを含む全身的な異常もないとのことである。

現症：初診時の病態写真を示す（Fig. 2 A）。上顎左側中切歯の唇側歯頸部を覆うように遠心から近心歯間乳頭部にかけて表面平滑、境界明瞭で弾性硬の歯肉増殖がみられ、辺縁歯肉部で幅4mm、近心歯間乳頭部で幅7mmあった。同部以外には歯肉増殖は認められなかった。

エックス線所見：上顎前歯部のエックス線写真を示す（Fig. 2 B）。歯槽骨の吸収を始め異常所見は認められなかった。

臨床検査：初診時の所見として、PD 値は全顎平均で1.8mmであり、上顎左側中切歯唇側では近心4mm、中央3mm、遠心2mmであった。プラークコントロールは比較的良好でPCR 値は28.6%であり、当該歯では近心唇側にのみプラークの付着を認めたが、量的には少なかった。

臨床診断：特発性歯肉増殖症

処置および経過：プラークコントロールを主体とする歯周基本治療を行い、その後、再評価を行ったが、歯肉増殖は改善されなかった。そこで、平成17年8月23日に歯肉切除術を施行し、良好な治癒が得られたので、10月18日に再評価を行い、メンテナンスに移行した。その時の口腔内写真を示す（Fig.2C）。

3. 病理組織学的所見

患者の了解を得て、歯周外科手術の際に切除した増殖歯肉組織を用いて切片を作製し、H-E染色を施した。

1) 症例1：パラフィン切片のH-E染色像である（Fig. 3 A）。口腔上皮では、不規則に伸長した上皮脚が多数みられ、その直下の結合組織ではコラーゲン線維が密に太い束を形成し錯走しており、その線維に沿って多数の線維芽細胞がみられた。また、炎症性細胞浸潤は主としてポケット上皮直下と口腔上皮直下に多く認められた。

2) 症例2：凍結切片のH-E染色像である（Fig. 3 B）。上皮では上皮脚のわずかな伸長がみられ、上皮下には細胞成分に富んだ線維性結合組織が増生していた。炎症性変化は上皮ならびに上皮下いずれにも認められなかった。陰性対照として、同年代男性で健常な歯周組織を有するが補綴治療の必要性から拔牙を計画された患者の歯肉組織を採取し、作製したパラフィン切片のH-E染色像（Fig. 3 C）と比較検討したが、本症例ではコラーゲン線維の過剰な増生は認められなかった。

考 察

歯肉の増殖性疾患である歯肉増殖症は、口腔

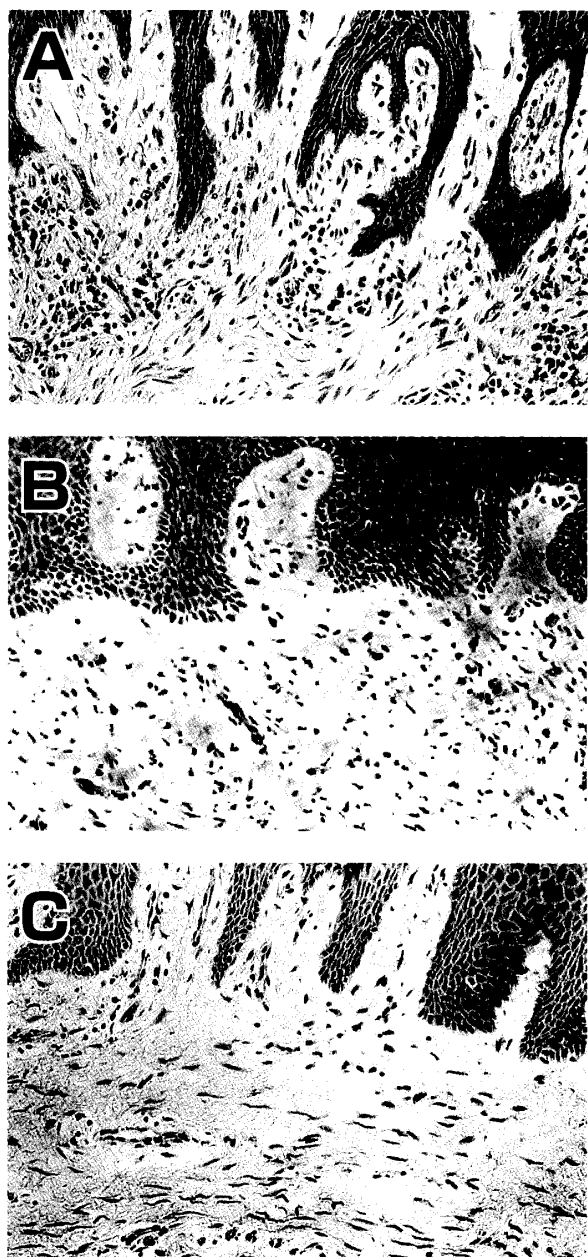


Fig. 3. High power photomicrograph of gingival tissues (magnification, X66). A: A paraffin-sectioned gingival tissue from Case 1 patient shows elongated epithelium and severe infiltration of inflammatory cells. Thick bundles of collagen fibers are seen with accumulation of fibroblasts. B: A frozen-sectioned gingival tissue from Case 2 patient indicates cell-rich fibrous tissue with mildly elongated epithelium. However, no inflammatory changes are seen in both epithelial and subepithelial tissues. C: A paraffin-sectioned specimen from a patient without periodontal disease is displayed as a negative control.

清掃, 咀嚼や発音を困難にするだけでなく, 審美的な障害も招くため病因の解明が切望されている。アメリカ歯周病学会 (AAP) の最新の歯周疾患の分類⁵⁾では, 歯肉疾患をプラークに起因するものと起因しないものに分けている。その中で, プラーク性歯肉疾患には全身性因子および薬物との関連の歯肉増殖が, また非プラーク性歯肉疾患に遺伝性歯肉線維腫症が含まれている。今回, 本学歯科医療センター保存科歯周病診療室を受診した2名の患者は薬物の影響による歯肉増殖症 (症例1) と原因不明の特発性歯肉増殖症 (症例2) であった。外科処置を含む積極的な歯周治療および患者の理解と協力により病変の改善が得られたが, 切除された歯肉の組織学的検索により, これらは全く異なる歯肉増殖の組織像を示すことがわかった。

歯肉が増殖する機序については, これまでさまざまな仮説が立てられてきた。その中でも, ①線維芽細胞の増殖 (数的増加), ②線維芽細胞の細胞外基質産生能の亢進, ③線維芽細胞の食作用やコラーゲン産生能の低下に伴う細胞外基質の蓄積, の三つの説が有力視されている^{6), 7)}。しかし, 未だ確証を得ていないわけではない。筆者らは線維芽細胞の増殖能に関する研究として, ニフェジピン歯肉増殖症⁸⁾とフェニトイン歯肉増殖症患者⁹⁾の歯肉組織中の線維芽細胞の動態について, 増殖細胞核抗原 (PCNA) を用いて調べ, 線維芽細胞の増殖能の活性化が生じていることを明らかにした。また, 別の増殖機序として, 過剰に産生され, 不要となったコラーゲンを消化する働きを有するコラゲナーゼの活性の低下が生じていることを示す報告^{7), 10)}もある。しかし, コラーゲンの組織内蓄積が無尽蔵に生じるとは考え難く, コラゲナーゼとは異なるコラーゲン分解活性を保有するプロテアーゼがコラゲナーゼの分解活性の低下を補償する可能性もあると考え, エラスチンやコラーゲン分解能を有する好中球エラスターゼ類似酵素のメダラシン¹¹⁾について免疫組織学的に調べた¹²⁾。その結果, ニフェジピン歯肉増殖症患者の歯周組織でメダラシン保有細胞の著し

い増加がみられ、これらの細胞の働きの一部はコラーゲン分解にある可能性を示唆した。他にも内外さまざまな報告があるが、その増殖の機序については未だ確証を得るところにまでは至っていない。

1. 症例1について

薬物誘発性歯肉増殖症としては、抗てんかん治療薬のフェニトイン^{13),14)}、免疫抑制剤のサイクロスポリン A^{15),16)}、本態性高血圧症や狭心症治療薬として頻用されるカルシウム拮抗薬のニフェジピン^{17),18)}が広く知られている。症例1の患者の高血圧症治療薬であるアムロジピン（アムロジンTM）は、ニフェジピンと同じジヒドロピリジン系の薬物であるが、ニフェジピン歯肉増殖症の発現頻度が約20%程度である¹⁸⁾のに対し、アムロジピン歯肉増殖症はわずか3%程度と低率である^{19),20)}。よって、症例1は稀な歯肉増殖症例であったと言える。一般に歯肉の増殖は歯間部から発症する²¹⁾と考えられている。本症例も歯間部歯肉の著しい発赤・腫脹がみられた。プラークコントロールやSRPによる不潔性因子の除去だけでは、深化した歯周ポケット内部のプラークや歯石を始めとする不潔性因子の除去は困難である。そこで歯周外科処置により改善するが、本症例の場合、歯槽骨吸収を伴っていたため、歯肉切除術ではなくフラップ手術を選択し、歯肉の形態修正に加えて歯槽骨整形も行った。その結果、審美的にも機能的にも満足の得られる歯周組織を獲得できた。また、清掃性を考慮した歯冠補綴物の装着も行った結果、口臭も消失し、患者のQOLの向上に寄与できたと考えている。病理組織学的所見から、上皮の肥厚と結合組織線維の著しい増生がみられ、線維芽細胞も明らかに増加していたが、これとともに炎症性細胞の著明な浸潤がみられ、炎症反応の関与が示唆された。

2. 症例2について

本症例は炎症性変化のみられない極めて稀な歯肉増殖症である。病理組織学的検索を行うま

では歯肉エプーリスであろうと推測していた。エプーリスは歯肉部に発症した良性の限局性腫瘤のことで、多くは炎症性あるいは反応性の腫瘤である。医療面接より、この患者には歯肉増殖を来す可能性のある薬剤服用の既往はなく、局所性であり、また遺伝性因子の関与も否定されたため、エプーリスを疑った。しかし、炎症性細胞浸潤のみられない組織像が得られ、コラーゲン線維の過剰な増生もみられなかった。よって、歯肉の増殖はグリコサミノグリカンを始めとする細胞外基質産生の亢進による可能性を考えたが、この詳細な解明については今後の課題としたい。また、本症例で用いた切片は凍結処理されたもので、症例1のパラフィン切片とは異なっていた。その理由として、歯肉増殖に関連するさまざまな増殖因子についての検索という別の使用目的があったためである。さて、歯肉の肥厚に関する症例2の臨床的観察として、健全である隣在同名歯（上顎右側中切歯）の歯肉辺縁の位置と比較すると、歯肉増殖は歯頸側より根尖方向へと付着歯肉が増加し、さらに歯冠方向へ増殖・伸展して仮性ポケットあるいは真性ポケットを形成するタイプと考えられた。そのため、PD値は最深部でも4mmと比較的浅く、SRPのような歯肉の収縮を期待する処置法単独では歯周組織の改善は容易には得られなかったであろうと推察される。他にも歯肉増殖を来す原因としてホルモンの変調^{22),23)}が挙げられるが、患者自身、そのような明らかな変調やストレスの発生は、歯肉増殖発症時ならびに急激に増殖が拡大した過去半年間にもなかったとのことである。よって、原因を特定できない歯肉増殖症と考え、特発性歯肉増殖症と診断した。患者は約17年もの間、審美的不満を抱き続けていたが、現在良好な治癒が得られ、満足感をもつに至っている。しかし、原因が特定できていないため再発の可能性は高いと推測される。このことを患者に十分に説明するとともに、今後も注意深い観察が必要であると考えられた。

今回呈示した症例は2例とも、患者にとっては機能性より審美性に強く不満を抱くものであった。幸い歯肉増殖は消失し、患者の心理面に大きく寄与することができたように思われる。外来を訪れる患者の主訴の表現はさまざまであるが、その主訴の奥に潜む本当の悩みを理解し、改善することは極めて重要であることを改めて認識することができた。

結 語

今回われわれは前歯部に歯肉増殖のみられる症例を2例経験し、その病態の解析ならびに組織学的検索により、それらを原因の特定できる薬物誘発性歯肉増殖症1例と、特定できない特発性歯肉増殖症1例と診断した。両症例ともに術後良好な治癒が得られているが、再発に注意してメインテナンスを続けていくことが重要であると思われた。

文 献

- 1) Hassell, T.M. and Hefti, A.F.: Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 20 : 201-209, 1991.
- 2) Butler, R.T., Kalkwarf, K.L., and Kaldal W.B.: Drug-induced gingival hyperplasia: Phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *J. Am. Dent. Assoc.*, 114 : 56-60, 1987.
- 3) Doufexi, A., Mina M., and Ioannidou E.: Gingival overgrowth in children: Epidemiology, pathogenesis and complications. A literature review. *J. Periodontol.*, 76 : 3-10, 2005.
- 4) Miller, S.C.: In: Textbook of Periodontia. Philadelphia: Blakiston; 91, 1938.
- 5) 歯周病の分類 -AAP.1999 (日本歯周病学会用語委員会訳) : 日歯周誌, 43 : 319-322, 2001.
- 6) Brown, R.S., Beaver, W.T., and Bottomley, W. K.: On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J. Oral Pathol. Med.*, 20 : 201-209, 1991.
- 7) Seymour, R.A., Thomason, J.M., and Ellis, J.S.: The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 23 : 165-175, 1996.
- 8) 尾崎幸生, 國松和司, 田尻公一, 原 宜興, 加藤伊八: ヒトニフェジピン歯肉増殖症における抗PCNA抗体を用いた線維芽細胞の増殖に関する研究. 日歯周誌, 39 : 217-225, 1997.
- 9) 尾崎幸生, 國松和司, 原 宜興, 加藤伊八: フェニトイン誘発性歯肉増殖症患者における抗増殖細胞核抗原(PCNA)抗体を用いた免疫組織学的研究. 日歯周誌, 42 : 314-322, 2000.
- 10) Hassell, T.M.: Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblasts from phenytoin-enlarged human gingivae. *J. Oral Pathol.*, 11 : 310-317, 1982.
- 11) 青木洋祐: メダラシン. 生化学, 59 : 1111-1133, 1987.
- 12) Kunimatsu, K., Ozaki, Y., Aoki Y., and Kato, I.: Possible roles of medullasin in nifedipine-induced human gingival overgrowth. *Archs. Oral Biol.*, 41 : 111-115, 1996.
- 13) Kimball, O.P.: Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J. Am. Med. Ass.*, 112 : 1244-1245, 1939.
- 14) 田尻公一, 國松和司, 尾崎幸生, 原 宜興, 加藤伊八. フェニトイン歯肉増殖症における抗S-100蛋白抗体陽性ランゲルハンス細胞の上皮内分布および密度に関する免疫組織化学的研究. 日歯周誌, 38 : 168-175, 1996.
- 15) Rateitschak-Plüss, E.M. Hefti, A., Lörtscher, R., and Thiel, G.: Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 237-246, 1983.
- 16) Thomason, J.M., Seymour, R.A., and Rice, N.: The prevalence and severity of cyclosporine- and nifedipine- induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 20 : 37-40, 1993.
- 17) Ramon, Y., Behar, S., Kishon, Y., and Engelberg, I.S.: Gingival hyperplasia caused by nifedipine-a preliminary report. *Int. J. Cardiol.*, 5 : 195-206, 1984.
- 18) 國松和司, 尾崎幸生, 加藤伊八, 原 宜興. ヒトニフェジピン誘発性増殖歯肉におけるトリプターゼ陽性マスト細胞の組織内分布に関する免疫組織学的研究. 日歯周誌, 44 : 561-569, 2001.
- 19) Seymour, R.A., Ellis, J.S., Thomason, J.M.: Monkman, S., and Idle, J.R.: Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 21 : 281-283, 1994.
- 20) Jorgensen, M.G.: Prevalence of Amlodipine-related gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, 68 : 676-678, 1997.
- 21) Ozaki, Y., Kunimatsu, K., Tajiri, K., Hara, Y., Kato, Y., Aoki, Y., and Kato, I.: Role of medullasin in nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *Archs. Oral Biol.*, 43 : 801-810, 1998.
- 22) Reynolds, M.A., Aberdeen, G.W., Pepe, G.L., Sauk, J.J., and Albrecht E.D.: Estrogen suppression induces papillary gingival overgrowth in pregnant baboons. *J. Periodontol.*, 75 : 693-701, 2004.
- 23) 神田昌宏, 小川智久, 鴨井久一: 歯周組織における性ホルモンのヒト多形核白血球機能に対する影響について. 日歯周誌, 44 : 366-375, 2002.