

総 説

薬物誘発性歯肉増殖症の基礎と臨床

國松 和司, 尾崎 幸生*

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)

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療学講座歯周病学分野

(主任: 原 宜興 教授)

(受付: 2007年3月5日)

(受理: 2007年3月5日)

Key words : Gingival Overgrowth, Drug, Periodontal Disease

I. はじめに

医学の急速な進歩とともに、これまで治療困難と考えられていた難治性疾患に対しても治療効果の高い薬物が開発されてきた。それと並行して、これまで経験したことのない薬物の副作用と思われる臨床病態を口腔内に見出す機会も多くなってきた。この典型的な病態の一つが歯間乳頭や辺縁歯肉の付着歯肉部に生じる線維性の歯肉増殖で、薬物誘発性歯肉増殖症と呼ばれている。これ以外にも同様の歯肉増殖が遺伝性疾患である歯肉線維腫症および神経線維腫症(von Recklinghausen 病)にみられるが、その発症頻度は極めて低い。これに対して薬物誘発性歯肉増殖症は日常の外来臨床で時折遭遇し、その歯肉増殖の程度もさまざまである。そこで

今回、この薬物誘発性歯肉増殖症に焦点を当て、その本態や病因などについてのエビデンスを紹介し、また治療法に関しても一考察を試みる。

II. 歯肉増殖症の基礎

1. 増殖性変化に使用される用語と分類

1) 用語について

歯肉の異常な増殖性変化にはさまざまな用語が使用されている。臨床的には‘overgrowth’ (増殖)と‘enlargement’ (腫大)が用いられている。一方、病理学的には異常に容積を増すことを一般に‘hypertrophy’ (肥大)といい、個々の細胞容積の増大による場合を狭義の肥大、構成細胞の数の増加による場合を‘hyperplasia’ (過形成増生,あるいは増生)と

Basic informations and clinical considerations on drug-induced gingival overgrowth

Kazushi KUNIMATSU

Department of Periodontology, School of Dentistry, Iwate Medical University

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Yukio OZAKI

Department of Periodontology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Nagasaki 852-8588, Japan

Table 1. Drugs associated with gingival overgrowth.

抗痙攣薬	エトトイン エトスクシミド カルバマゼピン バルプロ酸 フェニトイン フェノバルビタール フェルバメイト フェンスクシミド プリミドン メトスクシミド メフェニトイン	Ethotoin Ethosuximide Carbamazepine Valproic acid Phenytoin Phenobarbital Felbamate Phensuximide Primidone Methsuximide Mephenytoin
カルシウム拮抗薬	アムロジピン ジルチアゼム ニカルジン ニトレンジピン ニフェジピン ニモジピン フェロジピン ベプリジル ベラパミル	Amlodipine Diltiazem Nicardine Nitrendipine Nifedipine Nimodipine Felodipine Bepridil Verapamil
免疫抑制剤	シクロスポリン	Cyclosporin A

呼ぶ。しかし、これらは混在して生じていることが多いため、一般には両者を併せて広い意味で肥大と呼んでいる。歯肉の増殖性病変は組織学的に炎症などのさまざまな変化で修飾されることが多く、「歯肉肥大」という表現は適切とは考えられない。本稿では主に‘overgrowth’（増殖）を用いる。

2) 歯肉増殖の分類 (Bokenkamp らの分類)

歯肉増殖の程度は次の4つに分類される¹⁾。

0度 (Grade 0) : 歯肉増殖の兆候なし, 1度 (Grade 1) : 歯間乳頭に局限した増殖, 2度 (Grade 2) : 歯間乳頭から辺縁歯肉に及ぶ増殖, 3度 (Grade 3) : 歯冠の3/4以上を覆う増殖, である。

2. 歯肉増殖を惹起させる薬物

現在, 20種類以上の薬物が歯肉増殖に関連すると考えられている (Table 1)。今後, 病態の多様化や治療の困難性に対応するための治療薬の開発や新たな使用目的のために薬物が使用されることもあり, その副作用として歯肉増殖を

惹起する可能性もある。それらの薬物の中で, 古くより歯肉増殖の報告のある代表的な薬物はフェニトイン, ニフェジピン, およびシクロスポリンである。これらについて簡単に述べる。

1) フェニトイン

フェニトイン (phenytoin, PHT と略す) は抗てんかん治療薬で, てんかんの大発作や焦点発作, 精神運動発作に有効なヒダントイン誘導体薬物である。強い抗痙攣作用があるにもかかわらず, 通常では中枢神経系に抑制的に作用しないため頻用されている。Kimball²⁾ が1939年にこの薬物の副作用としての歯肉増殖症を報告して以来, 臨床病態, 病理組織学的, 薬理学的研究がなされてきたが, 現在, この副作用としての歯肉増殖を回避することはできていない。米国では200万人もの患者が今でもひきつけの抑制薬として使用している重要な薬物である³⁾。同様の効果を期待する薬物として, バルプロ酸 (valproic acid), カルバマゼピン (carbamazepine) やフェノバルビタール

Table 2. Prevalence of representative drugs associated with gingival overgrowth.

	薬物	発症率
抗痙攣薬	カルバマゼピン	報告なし
	バルプロ酸	稀
	フェニトイン	50%
	フェノバルビタール	5%未満
カルシウム拮抗薬	アムロジピン	稀
	ジルチアゼム	5～20%
	ニフェジピン	6～15%
	フェロジピン	稀
	ベラパミル	5%未満
免疫抑制剤	シクロスポリン	成人：25～30% 子供：70%以上

(phenobarbital) があるが、これらにも歯肉増殖の報告はあるが極めて稀である⁴⁻⁵⁾。他にも比較的新しい薬物としてビガバトリン (vigabatrin) が使用されているが、これに関する報告はまだ充分ではない⁶⁾。

2) ニフェジピン

ニフェジピン (nifedipine, NF と略す) は、狭心症や本態性高血圧症の治療薬として頻用されるジヒドロピリジン系誘導体の代表的なカルシウム拮抗薬である。心筋や血管平滑筋が収縮する時に生じるカルシウムイオンの心筋細胞内あるいは血管平滑筋への流入を阻害することにより冠血管拡張とともに全末梢血管の抵抗を減少させる。Ramon ら⁷⁾や Lederman ら⁸⁾により1984年に紹介された NF 歯肉増殖症は、我が国においても永田ら⁹⁾により1985年に報告されている。カルシウム拮抗薬の中では NF が最も歯肉増殖と関連が深い薬物であるが、これ以外でも同じジヒドロピリジン系誘導体のニトレンジピン (nitrendipine) やアムロジピン (amlodipine)、あるいは非ジヒドロピリジン系のジルチアゼム (diltiazem) やベラパミル (verapamil) でも、頻度は少ないが歯肉増殖症の発症が報告されている¹⁰⁾。

3) シクロスポリン A

シクロスポリン (Cyclosporin A, 以下 CsA と略す) は、土壌中の真菌の菌糸より抽出され

たポリペプチドで、血中のリンパ球、特に T リンパ球に作用してインターロイキン-2 (IL-2) の産生を抑制する。これまでの免疫抑制剤と異なり、細胞増殖抑制および細胞毒性を示さないが、本薬物による歯肉増殖の報告が1983年に Rateitschak-Plüss ら¹¹⁾により報告されている。CsA は移植の拒絶反応の予防に広く用いられている強力な免疫抑制剤であるが、腎、心臓および歯肉に線維症を発症させるために、その使用は制限されている¹²⁾。

3. 発症頻度と好発部位

1) 発症頻度

歯肉増殖症の発症頻度は研究報告によりさまざまであるが、一般的には PHT 歯肉増殖症が50%と高頻度である¹³⁾のに対し、NF と CsA 歯肉増殖症がそれぞれ20%と30%程度である¹⁴⁻¹⁵⁾。しかし、正確な蔓延率を計算するのは困難である。その理由として、①評価者が医師か歯科医師かで評価が異なる、②増殖を示す指標が異なる、③対象者が入院患者か外来患者で異なる、④患者の年齢や全身状態の差、⑤同時に処方されている薬物による相互作用の影響などが考えられる。これらを十分に考慮して修正が施された NF 歯肉増殖症の疫学研究では、発症率がわずかに6%程度と報告されている¹⁶⁾。また、CsA を使用されている子供の心臓-肺移植患者は薬剤感受性が高く、97%もの高率で患

者はある程度の歯肉増殖を来している¹⁷⁾。このように、PHT、NF、CsAによる発症率の差は薬理作用の差だけでなく、後述する年齢を含むリスクファクターにも依存しているようである。代表的な薬物誘発性歯肉増殖症の発症頻度を表にまとめる (Table 2)。

2) 好発部位

一般的には前歯部に多く、下顎より上顎に、舌側より唇側側の歯肉に多く発症すると報告されている¹⁸⁾が、全顎的に歯肉増殖のみられることもしばしばである。

4. リスクファクター (危険因子)

1) プラーク

リスクファクターとして最も重要なのはプラークである¹⁹⁻²⁰⁾。歯肉増殖の程度は不良なプラークコントロールと相関しており、プラーク誘発性歯肉の炎症と比例している。また、炎症性の歯肉増殖をCsA治療の前から保有する患者は重度な歯肉増殖へと進展する可能性が高い。

2) 年齢

PHTとCsAの場合、年齢と歯肉増殖症の発症頻度には負の相関がある²¹⁾。すなわち若年者は増殖を来しやすい。これに対し、NFはその薬物の使用目的から、ほぼ高齢者に限局して使用されるため子供では歯肉増殖の発症が稀となる。

3) 性差

一般に男性は女性より罹患しやすい^{16, 22)}。しかし、感受性における性差の問題はまだ不明な点が多い。

4) 1日の服用量

PHT、NF、CsAのいずれも1日の服用量とは相関しない²²⁻²³⁾。同様に、服用期間とも関連しないと考えられている^{22, 24)}。

5) 遺伝子

移植患者の組織遺伝子のタイピングデータを解析した結果、頻度的にはHLA B37+の患者は重度の歯肉増殖に罹患しやすく、一方、HLA DR1+の患者はHLA DR2+患者より罹患しにくいことが報告されている²⁵⁻²⁶⁾。しかし、

HLAの表現型と歯肉増殖に対する反応の詳細な関連についてはまだ明らかではない。また、臓器提供者と受給者のミスマッチングは歯肉増殖の程度に影響を及ぼさない²⁷⁾。

6) 同時服用薬物の影響

CsA治療患者にはしばしばプレドニゾロンやアザチオプリンを併用するが、これらの薬物の抗炎症効果により歯肉増殖の程度が修飾され、減少する²⁸⁾。逆に、NFのようなカルシウム拮抗薬を併用すると発症頻度が増加し、増殖の程度も重症化する。特に、単独使用では発症率の低いアムロジピンをCsAと併用するとNFを併用する場合よりも発症頻度が高くなる²⁹⁾。

7) 薬物の血清濃度

薬物の血清レベルと歯肉増殖の発症に相関がある。特にPHTでは代謝産物の血清濃度との関連も示唆されている^{23, 30)}。

8) 薬物の歯肉溝滲出液 (GCF) 中濃度

歯肉増殖の程度は、GCF中の薬物濃度、薬物の生物学的利用能 (bioavailability)、および薬物の蛋白結合の程度と相関している。特に、NFとアムロジピンはGCF中に多量に検出される³¹⁻³³⁾。

5. 臨床的特徴

1) 共通する臨床病態

通常の歯肉炎や歯周炎とは明らかに異なる歯冠部を覆うような線維性の硬い歯肉の肥厚が生じ、結節状、球状あるいは分葉状の歯肉増殖をきたす (Fig. 1)。線維性の硬い歯肉で発赤の少ないタイプ (Fig. 1 A) もあれば、発赤と浮腫性腫脹を伴う顕著な歯肉増殖タイプ (Fig. 1 B) もある。歯肉増殖は一般に歯間部から発生し、前歯の唇側部で異常な増殖がみられることが多く、審美的に、また咀嚼の面から問題となり、ときには発音の障害にもなり、患者のQuality of Life (QOL) に著しい影響を与える³⁴⁾。また、栄養摂取や口腔清掃用具の使用にも影響を与え、結果として口腔の乾燥、齲蝕、さらに歯周疾患への感受性を増加させてしまう。これらの薬物の影響による歯肉増殖は投与後1~3か月で発生することが多い³⁵⁾。臨床的

A



B



Fig. 1. Gingival overgrowth patients. A : Eleven-year-old-cyclosporin A-medicated patient, B : Seventy-three-year-old-amlodipine-medicated female patient.

に歯肉増殖を来す患者を responder, 来さない患者を non-responder と称すが, non-responder の場合, 臨床的には歯肉増殖の所見が認められなくても組織学的には上皮脚の伸長や上皮自体の若干の肥厚がみられる場合がある³⁶⁾。

2) 口腔清掃と炎症所見

一般に口腔清掃は不良でプラークや歯石が付着し, 炎症症状も強く歯肉の発赤や腫脹がみられ, 中等度から重度の歯周ポケットを形成しており, 易出血性で排膿がみられることもある。エックス線的には歯槽骨吸収のみられない仮性ポケットの症例もあるが, 多くは軽度から重度にいたる水平性あるいは垂直性の骨吸収像が認

められる。

3) その他の特徴

薬物関連性の歯肉増殖のほとんどは臨床的には区別しがたいが, CsA とフェノバルビトン投与の場合は若干の特異性がみられる。フェノバルビトン歯肉増殖症患者では歯間乳頭が小葉化することなく規則正しく肥大し, 病巣の程度は臼歯で著しい⁵⁾。また, 時々ではあるが CsA 歯肉増殖症患者では小石状あるいは乳頭状の病巣がより肥大化した小葉の表面に現れることがある³⁷⁻³⁸⁾。これは歯肉上皮に侵入した *Candida hyphae* の存在と関連すると考えられている。また, CsA 歯肉増殖症患者では PHT 歯肉増殖症患者と比較して, より充血性でプロービング時に出血しやすい特徴を有している。

6. 病理組織学的特徴

増殖性歯肉組織における組織学的所見はどの薬物でもほぼ同様である。

1) 歯肉上皮

歯肉上皮には錯角化を伴う肥厚がみられ, 上皮脚が不規則に伸長して結合組織に深く陥入している。

2) 結合組織

コラーゲン線維の著しい束状の増生, 種々の程度の毛細血管の増生と炎症性細胞浸潤がみられる。歯肉の増殖はコラーゲンのような細胞外基質蛋白や無形性基質の過剰な蓄積によるものであり, このことは電顕像からも明らかにされている³⁹⁾。線維芽細胞が数的増殖を示すかについては異論がある。しかし, 筆者らの研究から⁴⁰⁻⁴⁵⁾, 細胞増殖のマーカーである細胞増殖核抗原 (PCNA) の抗体を用いたヒト PHT 増殖歯肉の免疫組織学的検討により, 上皮の基底細胞や結合組織の線維芽細胞に陽性反応が認められることから細胞増殖能が亢進し, 細胞数が増加している所見が得られている。さらに, 炎症反応や免疫反応の調節機構に関与するマスト細胞, あるいはマクロファージの動態について観察し, 両細胞の薬物誘発性歯肉増殖への関与を報告している。

7. 病因

歯肉増殖と関連の深い薬物が歯肉において結合組織の反応の誘因になるメカニズムについては充分には解明されていない。歯肉増殖をきたすのは関連薬物投与患者の一部にすぎず、いわゆる responder である。そこで、現在までに解明されている病因について報告する。

1) 線維芽細胞の役割

線維芽細胞の数的増加とともに細胞外基質の過剰産生により増殖・肥厚した歯肉組織中での線維芽細胞の変化に関して、PHT 歯肉増殖症患者の増殖歯肉中の線維芽細胞には蛋白合成、主としてコラーゲン合成の著しい増加がみられる⁴⁶⁾が、口腔内病変部と口腔外に生じる線維腫の存在を比較した研究では、からだ中のどこであっても線維性病変の形成は歯肉増殖と関連がないことが示唆されている⁴⁶⁻⁴⁷⁾。歯肉の増殖は全身的な、あるいは遺伝的な線維芽細胞の高い活性の結果とみなすことはできない。しかし、さまざまな刺激に反応して歯肉線維芽細胞に機能的な異質性 (heterogeneity) が生じ、線維芽細胞の亜型 (subpopulation) の存在により薬物に対する感受性あるいは抵抗性、さらに組織反応性に相違が生まれ、それが結果的に歯肉の増殖を来すという考え方は広く支持されている⁴⁷⁻⁴⁸⁾。なかでも CsA は蛋白合成を増加させる歯肉線維芽細胞の亜型と反応することが示されている。

2) 炎症性サイトカインの役割

増殖歯肉中では程度の差はあれ炎症性細胞浸潤がみられるが、複雑化した局所環境においてさまざまな炎症性サイトカインが多彩な生理活性を発揮している。なかでも Interleukin(IL) ファミリーの IL-1 β と IL-6 は薬物に対する歯肉の線維形成性反応に重要な役割を果たしている⁴⁸⁻⁵²⁾と考えられている。

(1)IL-1 β

NF と IL-1 β をヒト歯肉線維芽細胞に同時に作用させると相乗効果が生じ、コラーゲン性蛋白合成の増加がみられる。同様に、PHT, NF および CsA を *in vitro* で IL-1 β とともに添加すると蛋白合成能が高まる。

(2)IL-6

IL-6 は線維芽細胞のような結合組織細胞を標的にして増殖を助長したり、コラーゲンやグリコサミノグリカン合成の積極的な調節作用に関与している。そのため、IL-6 は肺や歯肉の線維腫などの線維性疾患における病因の一つと考えられている。IL-6 は CsA 歯肉増殖症患者の歯肉結合組織で劇的な発現上昇がみられたり、*in vitro* でも炎症歯肉や正常歯肉と比較して多量に産生される。

3) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の合成と機能

コラーゲンの産生と消化に与る主たる蛋白質分解酵素はコラゲナーゼである。コラゲナーゼもさまざまなタイプが存在するが、特に線維芽細胞の産生する間質コラゲナーゼの役割は増殖症の成立を考える上で重要である。増殖症に関連する薬物はすべて細胞膜を通過するカルシウムイオンの細胞内流入に対して負の効果を示す。よって、コラゲナーゼの合成および機能を妨げる可能性がある。動物実験の結果より *in situ* でのコラゲナーゼ mRNA レベルの減少がみられ、またコラーゲンの取り込みと分解も減少する⁵³⁾。また臨床の常用量の CsA 濃度で *in vitro* で処理されたヒト歯肉線維芽細胞では、組織コラゲナーゼ (MMP-1) の分泌が有意に減少していることが示され、これにより細胞外基質構成成分の蓄積が生じていると考えられる⁵⁴⁾。さらに、コラゲナーゼの特異的生体内インヒビターである Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) は選択的に、不可逆的にコラゲナーゼに結合し不活性化させるが、薬物の影響でこの TIMP の産生にも異質性がみられて過剰産生され、その結果、コラゲナーゼとのバランスが崩れ、コラゲナーゼの不活性化によるコラーゲンの蓄積を招く⁵⁵⁾。

Ⅲ. 歯肉増殖症の臨床

1. 歯肉増殖症の治療法

歯肉増殖症患者への歯周治療は、いわゆる歯周治療の原則に従って進めるが、薬物の継続使

用の場合、歯周ポケットの減少を期待できない場合がしばしばある。そのため、次のような治療法が選択される。

1) 薬物の変更あるいは中止

薬物の直接的・間接的作用により歯肉増殖をきたすため、薬物感受性の高い患者では良好な治癒が得られず、再発の危険性も高い。そこで、可能であれば作用機序の異なる他の薬物に、あるいは同系統の薬物でも歯肉増殖の副作用の報告されていない薬物に変更してもらおうと良い。これにより1～8週で問題は解決すると考えられる。この方法は最も確実に効果的な治療法である。しかし、長期化した歯肉増殖をもつ患者の場合、薬物の使用中止だけでは治癒を期待できない。

(1)PHT の場合

PHT は同じヒダントイン誘導体のエトトイン (Ethotoin) に変更する。他にもロマトリジン (Lomatrigine), ガバペンチン (Gabapentin) などの比較的最近開発された新世代 PHT 代用薬への変更も良い選択肢である。

(2)NF の場合

NF は塩酸プロプラノロール (propranolol hydrochloride) のような β -遮断薬に変更する。カルシウム拮抗薬の塩酸ジルチアゼム (diltiazem hydrochloride) やベラパミル (verapamil) への変更も効果的である。

(3)CsA の場合

CsA はタクロリムス (tacrolimus) 水和物 (FK506) に変更するのも一法である。

しかし、これらの歯肉増殖症誘発薬物は強力な薬理効果を有し、長年の治療実績をもつため薬剤の変更が困難な場合がほとんどである。

2) 非外科治療

(1)歯周基本治療

歯肉増殖症の基本的な治療法は対症療法が主となるが、プラークや歯石などの発炎性因子を徹底的に除去することで臨床症状の改善が期待できる。

(2)抗菌薬の投与

CsA 投与による軽度から中等度の腎移植患者の歯肉増殖に対してアジスロマイシンを早期に服用させると、病巣の改善あるいは完全な消退が得られている⁵⁶⁾。その効果は3か月～2年にも及んでいる。その一方で、同じ抗菌薬の7日間投与でCsA 歯肉増殖の改善がみられなかったという全く逆の結果報告もある⁵⁷⁾。

3) 外科治療

(1)歯肉切除術とフラップ手術

歯周基本治療後も線維性歯肉増殖が残存し、歯周ポケットのこれ以上の改善が期待できないと考えられる場合、骨縁上ポケット (水平性骨吸収) で角化歯肉が充分にある場合は外科処置として歯肉切除術を選択するのがこれまでの治療法であった。しかし、最近では歯肉切除後の結合組織の大量の露出による術後疼痛と出血を避けるために、増殖歯肉を全体的に、あるいは一部分を内側切開により歯肉切除する術式を選択する場合もある。さらに、骨縁下ポケット (垂直性骨吸収) の場合や角化歯肉が充分でない症例ではフラップ手術を選択する。

(2)レーザー治療

CO₂ レーザーを増殖した歯肉に照射することにより、歯肉の切除と術後の迅速な止血が可能となる。

2. 歯肉増殖症の予防と再発

(1)予防

薬物感受性の高い患者において薬物誘発性の歯肉増殖は局所因子の除去、きめこまかいブラークコントロールや定期的なメンテナンス療法により改善されることもあるが、おそらく完全には予防できないであろう。動物実験においては0.12%クロルヘキシジンの局所投与でCsA 歯肉増殖の程度を減少できている⁵⁸⁾。しかし、この薬物はわが国において口腔領域の粘膜の消毒に使用できないため臨床応用できない。よって、他の有効な薬物を発見し、使用することが望まれる。

(2)再発

たとえ首尾良く外科処置が施行された場合でもCsA あるいはNF 増殖症患者の術後の再発

率は術後18か月間で約40%と高い⁵⁹⁾。再発に有意に影響を及ぼす因子として年齢(負の相関), 歯肉の炎症, メインテナンスへの協力度の低さが挙げられる⁵⁹⁾。また, 外科治療後の再発の予防には, やはりここでも1日2回の0.12%クロルヘキシジンの含嗽が効果的であると考えられている⁶⁰⁾が, 前述した理由によりわが国では実施できない。

IV. まとめ

高齢化社会を迎えた現在, 平均寿命の確実な伸びとともに全身疾患を抱えた患者数も増加している。治療にあたり, 使用されている薬物についての正しい知識を得ることは術者サイドにとっては必須であり, 個々の薬物の適応を知り, 副作用について習熟し, 薬物の重複による危険性についても常に意識しておかなければならない。今回, 薬物の副作用が口腔内に出現する例として薬物誘発性歯肉増殖症をとりあげ, その基礎から治療法までを概説した。興味をもたれた方は文献を紐解き, いっそうの理解を深められることを願ってやまない。

謝辞: 稿を終えるにあたり, 本稿を執筆する機会を与えてくださいました岩手医科大学歯学会編集委員長の加藤裕久先生に感謝の意を表します。また, 筆頭筆者が長崎大学在籍時に研究の指導をしてくださいました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授の原宜興先生に, さらに, 本稿の執筆の際に適切な助言を与えてくださいました岩手医科大学歯学部口腔病理学講座の武田泰典教授に深謝致します。最後に, 口腔清掃の困難な歯肉増殖症患者に熱意をもって適切な指導をしてくださる及川弘美歯周病学会認定歯科衛生士ほか保存科歯周病診療室の歯科衛生士の皆さんに感謝の辞を述べます。

文 献

- 1) Bökenkamp, A., Bohnhorst, B., Beier, C., Albers, N., Offner, G., Brodehl, J. : Nifedipine aggravates cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr. Nephrol.* 8 : 181-185, 1994.
- 2) Kimball, O.P. : The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J. Am. Med. Ass.*, 112 : 1244-1245, 1939.
- 3) Dongari, A., McDonnell, H.T. Langlais, R.P. : Drug-induced gingival overgrowth. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol.* 76 : 543-548, 1993.
- 4) Dahllof, G., Preber, H. Eliasson, S., Ryden, H., Karsten J., Modéer, T. : Periodontal condition of epileptic adults treated long-term with phenytoin or carbamazepine. *Epilepsia*, 34 : 960-964, 1993.
- 5) Gregoriou, A., Schneider, P., Shaw, P. : Pheno-barbital-induced gingival overgrowth? Report of two cases and complications in management. *ASDC J. Dent. Child*, 63 : 408-413, 1996.
- 6) Katz, J., Givol, N., Chaushu, G., Taicher, S., Shemer, J.; Vigabatrin-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 180-182, 1997.
- 7) Ramon, Y., Behar, S., Kishon, Y., Engelberg, I. S. : Gingival hyperplasia caused by nifedipine - a preliminary report. *Int. J. Cardiol.* 5 : 195-206, 1984.
- 8) Lederman, D., Lumerman, H., Reuben, S., Freedman, P.D., Flushing, N.Y. : Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg.* 57 : 620-622, 1984.
- 9) 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, 木田和子, 秋山良丈, 中條善信, 小守 昭: ニフェジピン服用患者の歯肉所見. *日歯周誌* : 224-233, 1985.
- 10) Marshall, R.I., Bartold, P.M. : A clinical review of drug-induced gingival overgrowth. *Aust. Dent. J.*, 44 : 219-232, 1999.
- 11) Rateitschak-Plüss, E.M., Hefti, A., Lörtscher, R., Thiel, G. : Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 237-246, 1983.
- 12) Billingham, M.E. : Diagnosis of acute cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Bibl. Cardiol.* 43 : 83-102, 1988.
- 13) Butler, R.T., Kalkwarf, K.L., Kaldal, W.B. : Drug-induced gingival hyperplasia : Phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *J. Am. Dent. Assoc.*, 114 : 56-60, 1987.
- 14) Hassell, T.M., Hefti, A.F. : Drug-induced gingival overgrowth : Old problem, new problem. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2 : 103-137, 1991.
- 15) Page, E.H., Wexler, D.M., Guenther, L.C. : Cyclosporin A. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 14 : 785-791, 1986.
- 16) Ellis, J.S., Seymour, R.A., Steele, J.G., Robertson, P., Butler, T.J., Thomason, J.M. : Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers : A community-based study. *J. Periodontol.*, 70 : 63-67, 1999.
- 17) Kilpatrick, N.M., Weintraub, R.G., Lucas, J.O., Shipp, A., Byrt, T., Wilkinson, J.L. : Gingival

- overgrowth in pediatric heart and heart-lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant*, 16 : 1231-1237, 1997.
- 18) Hallmon, W.W., Rossmann, J.A. : The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 2000, 21 : 176-196, 1999.
- 19) Fu, E., Nieh, S., Wikesjö, U.M. : The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J. Periodontol.*, 68 : 92-98, 1997.
- 20) Ozaki, Y., Kunimatsu, K., Tajiri, K., Hara, Y., Kato, Y., Aoki, Y., Kato, I. : Role of medullasin in nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *Archs. Oral Biol.*, 43 : 801-810, 1998.
- 21) Doufexi, A.D., Mina, M., Ioannidou, E. : Gingival overgrowth in children : epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J. Periodontol.*, 76 : 3-10, 2005.
- 22) Seymour, R.A., Ellis, J.S., Thomason, J.M. : Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 27 : 217-223, 2000.
- 23) Daley, T.D., Wysocki, G.P., Day, C. : Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 62 : 417-421, 1986.
- 24) Van der Wall, E.E., Tuinzing, D., Hes, A. : Gingival hyperplasia induced vasodilating drug. *Oral Surg.*, 60 : 38-40, 1985.
- 25) Thomason, J., Seymour, R., Ellis, J., Kelly, P.J., Parry, G., Dark, J., Wilkinson, R., Idle, J.R. : Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the role of HLA phenotype. *J. Clin. Periodontol.*, 23 : 628-634, 1996.
- 26) Cebeci, I., Kantarci, A., Firatli, E., Aygün, S., Tanyeri, H., Aydin, A.E., Carin, M., Guç, U., Tuncer, Ö. : Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J. Clin. Periodontol.*, 23 : 737-742, 1996.
- 27) Thomas, D.W., Newcombe, R.G., Osborne, G.R. : Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplantation*, 69 : 522-526, 2000.
- 28) Barclay, S., Thomason, J.M., Idle, J.R., Seymour, R.A. : The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 19 : 311-314, 1992.
- 29) James, J.A., Marley, J.J., Jamal, S., Campbell, B. A., Short, C.D., Johnson, R.W.G., Hull, S., Spratt, H., Irwin, C.R., Boomer, S., Maxwell, A.P., Linden, G.J. : The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 27 : 109-115.
- 30) Sheehy, E.C., Roberts, G.J., Beighton, D., O'Brien, G. : Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 10 : 109-119, 2000.
- 31) Seymour, R.A., Preshaw, P.M., Thomason, J.M., Ellis, J.S., Steele, J.G. : Cardiovascular diseases and periodontology. *J. Clin. Periodontol.*, 30 : 279-292, 2003.
- 32) Ellis, J.S., Seymour, R.A., Monkman, S.C., Idle, J.R. : Gingival sequestration of nifedipine in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Lancet*, 6 : 1382-1383, 1992.
- 33) Seymour, R.A., Ellis, J.S., Thomason, J.M., Monkman, S., Idle, J.R. : Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 21 : 281-283, 1994.
- 34) 國松和司, 尾崎幸生, 原 宜興 : 歯周疾患 (歯肉肥大). 歯界展望, 98 : 738-742, 2001.
- 35) Meraw, S.J., Sheridan, P.J. : Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin. Proc.*, 73 : 1196-1199, 1998.
- 36) Barak, S., Engelberg, I.S., Hiss, J. : Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J. Periodontol.*, 58 : 639-642, 1987.
- 37) Khocht, A., Schneider, L.C. : Periodontal management of gingival overgrowth in the heart transplant patient : A case report. *J. Periodontol.* 68 : 1140-1146, 1997.
- 38) Payne, V.M. : Periodontal management of gingival overgrowth in the heart transplant patient : A case report. *J. Periodontol.*, 69 : 1314-1315, 1998.
- 39) Mariani, G., Calastrini, C., Carinci, F., Marzola, R., Calura, G. : Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, 64 : 1092-1097, 1993.
- 40) Ozaki, Y., Kunimatsu, K., Hara, Y., Kato, I., Aoki, Y., Yamamoto, K., Kato, Y. : An involvement of granulocyte medullasin in phenytoin-induced gingival overgrowth in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 89 : 235-241, 2002.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Kunimatsu, K., Ozaki, Y., Aoki, Y., Kato, I. : Possible roles of medullasin in nifedipine-induced human gingival overgrowth. *Archs. Oral Biol.*, 41 : 111-115, 1996.
- 44) 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,

- 385 : 168-175, 1996.
- 45) 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.
- 46) Hassell, T.M., Page, R.C., Narayanan, A.S., Cooper, C.G. : Diphenylhydantoin (Dilantin) gingival hyperplasia : Drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 73 : 2909-2912, 1976.
- 47) Montebugnoli, L., Bernardi, F. : Cyclosporin A effects on extraoral connective tissue in heart transplanted patients. *J. Int., Acad., Periodontol.*, 1 : 91-94.
- 48) Sinha-Morton, R., Dongari-Bagtzoglou, A.I. : Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by cyclosporine A. *J. Periodontol.*, 70 : 1464-1471, 1999.
- 49) Johnson, R.B., Zebrowski, E.J., Dai, X. : Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and interleukin-1-beta in vitro. *J. Oral Pathol. Med.*, 29 : 8-12, 2000.
- 50) Williamson, M.S., Miller, E.K., Plemons, J., Rees, T., Iacopino, A.M. : Cyclosporine A up-regulates interleukin-6 gene expression in human gingiva : Possible mechanism for gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 65 : 895-903, 1994.
- 51) Duncan, M.R., Berman B. : Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human adult dermal interleukin-6. *J. Invest. Dermatol.* 97 : 686-689, 1991.
- 52) Myrillas, T.T., Linden, G.J., Marley, J.J., Irwin, C.R. : Cyclosporin A regulates interleukin-1 beta and interleukin-6 expression in gingiva : Implications for gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 70 : 294-300, 1999.
- 53) Kataoka, M., Shimizu, Y., Kunikiyo, K., Asahara, Y., Azuma, H., Sawa, T., Kido, J., Nagata, T. : Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts. *J. Periodontol.*, 72 : 1078-1083, 2001.
- 54) Bolzani, G., Della Coletta, R., Martelli Junior, H., de Almeida, O.P., Graner, E. : Cyclosporin A inhibits production and activity of metalloproteinases by gingival fibroblasts. *J. Periodont. Res.*, 35 : 51-58, 2000.
- 55) Tüter, G., Serdar, M.A., Yalim, M., Gürhan, I.S., Balç. : Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. *J. Periodontol.*, 73 : 1273-1278, 2002.
- 56) Strachan, D., Burton, I., Pearson G.J. : Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients? *J. Clin. Pharm., Ther.*, 28 : 329-338, 2003.
- 57) Mesa, F.L., Osuna, A., Aneiros, J. Gonzalez-Jaranay, M., Bravo, J., Junco, P., Del Moral, R.G., O'Valle, F. : Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J. Periodont. Res.*, 38 : 141-146, 2003.
- 58) Pilatti, G.L., Sampaio, J.E. : The influence of chlorhexidine on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 69 : 102, 1998.
- 59) Ilgenli, T., Atilla, G., Baylas, H. : Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long-term results. *J. Periodontol.*, 70 : 967-972, 1999.
- 60) Ciancio, S., Bartz, N., Lauciello, F. : Cyclosporin-induced gingival hyperplasia and chlorhexidine : A case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 11 : 241-245, 1991.