

22. カルシウム拮抗薬による歯肉肥厚

カルシウム拮抗薬の副作用として、歯肉が過度に増殖した状態の歯肉肥厚（歯肉増殖症）が発現することがある。歯肉肥厚は歯肉炎を悪化させたり、咀嚼機能の低下、摂食障害、咬合障害、義歯装着の不全、言語障害あるいは審美的問題等、患者のQOLやコンプライアンスに悪影響を及ぼす。

〔臨床症状〕

歯肉肥厚は歯が欠損している無歯部には生じず、有歯部に限局し、特に上下の前歯部に発現しやすい。辺縁歯肉や歯間乳頭部の増大が見られ、高度の場合は歯肉が歯を覆い、歯冠部が見えなくなることもある。腫脹部位は境界が鮮明で、弾性があり硬い。中高年者では歯周炎などの炎症症状を伴うことが多く、歯周ポケットが形成され、出血や排膿が生じることもある。初期には痛みはなく歯茎の腫れであるが、そのまま放置されて症状が進行することが多い。

病理組織学的所見は、粘膜上皮の肥厚と粘膜固有層におけるコラーゲン線維の束状増生、歯周炎の併発による浮腫や炎症細胞の浸潤が多くの症例に見られる。

〔歯肉肥厚の発現機序〕

カルシウム拮抗薬による歯肉肥厚の発現と投与量・投与期間には相関関係は認められず、用量依存性ではないとの報告が多い。プラーク（歯垢）や歯石等による局所の刺激や炎症、口腔内の衛生管理状態の不備は増悪因子となる。また、糖尿病患者は代謝障害や血管障害により、歯肉肥厚が発現しやすい。人種差や遺伝的素因の存在も指摘されている。

発現機序は十分には解明されていないが、カルシウム拮抗作用の関与が示唆されている（図1）。歯肉の線維芽細胞ではコラーゲンの合成・分解が行われており、コラーゲンの分解にはCaイオンが関与している。したがってカルシウム拮抗薬によりCaイオンの細胞内流入が阻害されると、コラーゲンやその他の細胞外基質の分解が抑制される結果、その過剰な蓄積が生じ、もともと存在していた歯肉炎が重なって線維化が進み、歯肉肥厚が起こる。

カルシウム拮抗薬の中では、ニフェジピンによる発現率が高い。これはニフェジピンは特に細動脈血管系へのカルシウム拮抗作用が強いので動脈系の拡張が起こるが、それに対する静脈系の拡大が並行せず、いわゆる動脈・静脈系のアンバランスによりうっ血や浮腫が生じる。その部位に歯肉炎があると、歯肉炎が増悪し、さらに2次的に線維化が促進される。

その他、歯肉組織内におけるアンドロゲンから生物学的活性型の5- α -DHT（5- α -dihydrotestosterone）への変換促進による線維芽細胞の増殖や、歯肉線維芽細胞のアポトーシスの抑制などの報告もある。

〔治療方法・対策〕

原因薬剤を中止、減量、あるいは変更し、歯肉炎の処置も同時に行うと効果的である。また適切な歯科の処置により、継続投与しながら歯肉肥厚の改善を図ることも可能である。

通常、症状は約1ヶ月で自然に改善するが、完治しない場合には増殖した歯肉の切除を行う。併せてプラークコントロールのためのブラッシング指導、歯石除去、口臭のチェック等の口腔衛生管理も必要で、歯肉肥厚の予防対策として有用である。

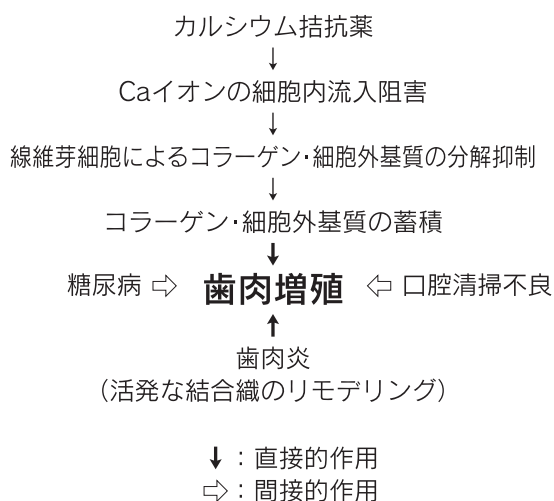


図1 歯肉肥厚の発現機序(推定)

したがって歯肉肥厚を起こす可能性がある薬剤を服用する場合には（カルシウム拮抗薬の他，フェニトインやシクロスポリンも歯肉肥厚を起こしやすい），投与初期から歯科でのブラッシング指導（プラークコントロール）や歯石除去を定期的に受ける等，患者への服薬指導が大切である。

〔文献〕

- 米田栄吉：日歯周誌 44 (4) : 315, 2002.
岩永史郎：日本医事新報 No.4352 : 88, 2007.
望月正武：CLINICIAN No.523 : 78, 2003.
Ellis J. S. et al. : Lancet 341 : 1102, 1993, ibid. 339 : 1382, 1992.
Luis Brunet et al. : Drug Safety 15 (3) : 219, 1996.
成松雄治ら：日口科誌 44 (4) : 652, 1995.
矢口 厚ら：臨床皮膚科 48 (3) : 263, 1994.
奥富 直：医薬ジャーナル 35 (3) : 884, 1999.
丹沢秀樹ら：ibid. 29 (10) : 2195, 1993.
服部浩朋ら：医学のあゆみ 186 (2) : 171, 1998.
朔 啓二郎ら：治療学 32 (2) : 231, 1998.
山形大学医学部附属病院薬剤部医薬品情報室：薬局 46 (11) : 1761, 1995.