

シクロスポリン投与患者における歯肉増殖症の発現とシクロスポリン
投与量および口腔衛生状態の関連について

高橋啓介・谷尾和彦・八尾正己・吉野保之・安藤修二
領家 和男・小川隆嗣・浜田 駿

**Correlation between gingival hyperplasia, the total dose
of cyclosporin-A (Cy-A) and oral hygiene
in patients administered Cy-A**

Keisuke TAKAHASHI · Kazuhiko TANIO · Masami YAO
Yasuyuki YOSHINO · Syuuzi ANDO · Kazuo RYOUKE
Takaaki OGAWA · Takeshi HAMADA

J.J.O.M.S. 38(12) : 1839—1844 1992

「日本口腔外科学会雑誌」第38巻 第12号（平成4年）別刷

Jpn. J. Oral. Maxillofac. Surg. Vol. 38 No. 12 1992

シクロスポリン投与患者における歯肉増殖症の発現とシクロスポリン投与量および口腔衛生状態の関連について

高橋啓介・谷尾和彦・八尾正己・吉野保之*・安藤修二**
領家 和男**・小川隆嗣**・浜田 駿**

Correlation between gingival hyperplasia, the total dose of cyclosporin-A (Cy-A) and oral hygiene in patients administered Cy-A

Keisuke TAKAHASHI・Kazuhiko TANIO・Masami YAO
Yasuyuki YOSHINO*・Syuuuzi ANDO**・Kazuo RYOUKE**
Takaaki OGAWA**・Takeshi HAMADA**

Abstract: Recently, cyclosporin-A (Cy-A) induced gingival hyperplasia has been reported. We examined the oral condition of 8 patients with kidney transplants who were administered Cy-A at Tottori Prefectural Central Hospital, and found gingival hyperplasia in 3 patients. We studied the total dose and duration of Cy-A treatment in the 8 patients. In the group with gingival hyperplasia, the mean total dose given until gingival hyperplasia appeared was 2,433.2 mg/kg, and the mean period until gingival hyperplasia appeared was 744.3 days. In the group without gingival hyperplasia, the mean total dose was 5,462.7 mg/kg, and the mean period of treatment was 1,278.6 days at the time of the study. Oral hygiene was evaluated by the Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S). In the group with gingival hyperplasia, the mean OHI-S score was 3.66, while in the group without gingival hyperplasia, the mean OHI-S score was 1.65. No correlation was found between gingival hyperplasia and either the total dose or the duration of Cy-A treatment. A significant correlation was found between gingival hyperplasia and oral hygiene.

Key words: gingival hyperplasia (歯肉増殖症), cyclosporin-A (シクロスポリン-A), renal transplantation (腎移植)

はじめに

薬物の副作用としての歯肉増殖症は、てんかん患者に対して投与されるダイランテンによるものが広く知られているが、そのほかに高血圧・狭心症治療薬ニフェジピ

ン、免疫抑制剤シクロスポリン (以下 Cy-A) によっても惹起される。Cy-A は、1976年に開発され、臓器移植患者に多用されている。現在のところ、臓器移植の件数はさほど多くなく、また原疾患の重大性がゆえに、Cy-A による歯肉増殖症はあまり問題視されていないのが現実のようである。しかしながら、今後臓器移植の件数は増

鳥取県立中央病院歯科口腔外科
(主任：谷尾和彦医長)
* 鳥取県立中央病院腎センター外科
(主任：吉野保之部長)
** 鳥取大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任：浜田 駿教授)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Tottori prefectural central hospital (Chief:

Kazuhiko Tanio)
* Renal Center, Tottori prefectural central hospital (Chief: Yasuyuki Yoshino)
** Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University (Chief: Prof. Takeshi Hamada)
受付日：平成4年1月16日

加し、またそれらの患者の生存期間の延長も予想され、免疫抑制剤による歯肉増殖症も問題となってくると思われる。われわれは、当院腎センター外科において腎移植を受け、移植後 Cy-A 投与中に歯肉増殖をきたした症例に遭遇した。このため当院において腎移植をうけ Cy-A を投与されている患者に対し歯肉増殖症の有無、Cy-A の投与量、投与期間、口腔内衛生状態について調査し、歯肉増殖群と歯肉非増殖群との間で比較検討を行い若干の知見を得たので報告する。

調査方法

当院において腎移植を受け、Cy-A の投与を受けた患者は11人で、このうち現在当院で予後観察を受けている患者 8名について調査を行った。これらの患者は、昭和59年から昭和62年の間に手術を受けており、男性6人、女性2人で、年齢は14～54歳であった。このうち歯肉増殖を認めた患者（以下増殖群）は3名（症例1～3）で男性2名、女性1名であった。また歯肉増殖を認めなかった患者（以下非増殖群）は5名（症例4～8）であった。これら増殖群、非増殖群で Cy-A 投与量、投与期間および口腔衛生状態についての調査を行った。口腔衛生状態については OHI-S 法 (Oral Hygiene Index Simplified) により数値化して比較検討を行った。

またこれら8名のうち症例1～3、7、8ではやはり歯肉増殖を惹起するとされるニフェジピンが投与されていたが、症例1～3ではいずれも歯肉増殖に際して Cy-A を減量することで増殖をコントロールされており、またこの間ニフェジピンの量は一定であったことより症例1～3における歯肉増殖とニフェジピンとの直接的な関連は否定的と考えられたため Cy-A を中心に検討を行った。

症 例

症例 1

患者：26歳 男性。

既往歴および病歴：患者は昭和56年6月18日に腎不全と診断され、透析開始。昭和60年より腹膜透析を受け昭和62年9月9日腎移植を受けた。移植3日前より Cy-A の投与を受けており、最初に歯肉増殖をきたした平成元年1月までの518日間に、総投与量として 1,925.7 mg/kg の投与を受けた。その後患者は3回にわたり歯肉の増殖を認め、その都度 Cy-A の減量によりコントロールされていたが、平成2年1月に歯肉の増殖をきたして以来、Cy-A の減量にもかかわらず消退がみられなかった。

患者は平成2年1月11日、15部の疼痛を主訴に当科を紹介により受診した。

現 症：初診時、7+7唇頰側、口蓋側、7+7唇頰側、

5+5舌側に広範囲にわたる強度の歯肉増殖を認め、特に、上下前歯部で著明であった。歯肉は分葉状に増殖し、歯間乳頭部に特に発赤が強かった。口腔内の清掃状態は不良であった（写真1）。15に歯髓炎を認めたため、抜髄を行い、その際同部の歯肉切除を行い、切除片の病理組織検査を行った。

経過：平成2年1月以後当科において口腔内衛生管理を行った。すなわち外来において口腔内の清拭、歯石除去などを行うとともに、患者自身にはポピドンヨードを用いウォーターピック®による口腔内洗浄を励行させた。また、歯石除去に際しては抗生剤の投与を適宜行った。初診1年後の口腔内所見では、歯肉の状態はほぼ正常な状態に回復していた（写真2）。

病理組織所見：歯肉増殖部位の組織所見では、上皮下に plasma cell の著明な浸潤を伴う肉芽形成を認めるが、線維性組織の増生はあまり著明ではなかった（写真3）。

症例 2

患者：34歳 男性。

既往歴および現病歴：昭和60年8月26日腎不全と診断



写真1 症例1の初診時口腔内写真
上下歯肉に著明な分葉状の歯肉増殖を認める。



写真2 症例1の初診1年後の口腔内写真
上下歯肉ともにほぼ正常な状態にまで改善している。

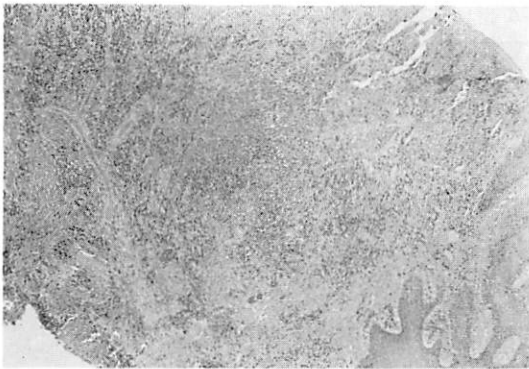


写真3 症例1の歯肉増殖部組織

上皮下に plasma cell の著明な浸潤を伴う肉芽形成を認める。



写真5 症例2の初診時口腔内写真

上下顎前歯部に歯肉増殖がみられ、歯肉全体に強い炎症を認めた。

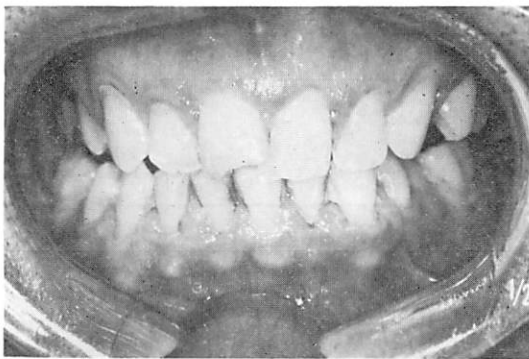


写真4 症例2の初診時口腔内写真

下顎前歯の歯間乳頭部に軽度の歯肉増殖がみられる。

され、透析、腹膜透析を受け、昭和60年11月27日に腎移植を受けた。移植6日前より Cy-A の投与を受け、1091日間、4,749.8 mg/kg の投与を受けた昭和63年11月に歯肉増殖をきたした。歯肉増殖に際し、Cy-A を減量し、改善を認めたが完全には消失しなかった。

現 症：下顎前歯の歯間乳頭部にわずかな歯肉増殖が認められるほか、著明な歯肉増殖は認められなかった。口腔内の清掃状態は比較的良好であった(写真4)。

経 過：本症例は口腔衛生状態が比較的良好で、歯肉増殖も軽度であること、また患者の通院の都合により、特に当科において口腔内衛生管理などは行わなかった。

症例3

患 者：54歳 女性。

既往歴および現病歴：昭和59年9月28日腎不全と診断され透析を受け、昭和61年10月29日に腎移植を受けた。移植3日前より Cy-A の投与を受け、623日間、2,098.3 mg/kg の投与を受けた昭和63年7月に最初の歯肉増殖をきたした。本患者は、現在まで3回にわたり、歯肉の

増殖をきたし、その都度 Cy-A の減量によりある程度コントロールされていた。

現 症：上下顎前歯部に発赤を伴う歯肉増殖を認めた。口腔内の清掃状態は悪く、歯肉全体にわたり炎症症状が著明であった(写真5)。

経 過：本症例に関しては当科において口腔内衛生管理を行うこととしたが、患者の協力が得られず、徹底することができなかった。しかし数回の来院の際の所見では、あきらかな増悪は認めなかった。

Cy-A 投与量, 投与期間

歯肉増殖群では歯肉増殖発現までの Cy-A の平均投与期間は744.3日であり、平均総投与量は2,433.2 mg/kg であった。これに対して、歯肉非増殖群における平成1年12月31日までの Cy-A の平均投与期間は1,278.6日であり、平均総投与量は5,462.7 mg/kg であった。また、1日平均投与量は歯肉増殖群では、3.78 mg/kg/day であり、これに対して歯肉非増殖群では、4.14 mg/kg/day であった(表1, 2)。

歯肉増殖群、歯肉非増殖群における Cy-A の投与量は図1, 2のごとくで、いずれの症例においても術後3か月で維持量近くまで減量されていた。Cy-A の1日最大投与量は歯肉増殖群では、8.4~13.0 mg/kg/day で、歯肉非増殖群では、9.1~17.0 mg/kg/day であり、いずれも手術直後に投与されていた。

口腔衛生状態

次に歯肉増殖群3名と、歯肉非増殖群5名中4名の患者の口腔衛生状態について調査を行った。調査方法は、歯垢、歯石の付着状態を OHI-S 法により調査し点数化した。OHI-S は歯肉増殖群では平均3.66であり、歯肉

表 1 歯肉増殖発現までの Cy-A 投与期間および投与量

症例	年齢	性別	手術年月日	Cy-A 投与期間	Cy-A 投与量	1日平均投与量
1	27	男性	S 62. 9. 9	518日	1,925.7 mg/kg	3.72 mg/kg/day
2	34	男性	S 60. 11. 27	1,091日	4,749.8 mg/kg	4.25 mg/kg/day
3	54	女性	S 61. 10. 29	624日	2,098.3 mg/kg	3.36 mg/kg/day
平均				744.3日	2,433.2 mg/kg	3.78 mg/kg/day

表 2 歯肉非増殖群の Cy-A 投与期間および投与量

症例	年齢	性別	手術年月日	Cy-A 投与期間	Cy-A 投与量	1日平均投与量
4	14	女性	S 59. 11. 14	1,877日	9,246.2 mg/kg	4.93 mg/kg/day
5	17	男性	S 60. 9. 25	1,533日	6,990.3 mg/kg	4.56 mg/kg/day
6	15	男性	S 61. 9. 10	908日	3,873.7 mg/kg	4.27 mg/kg/day
7	36	男性	S 62. 2. 4	1,062日	3,650.7 mg/kg	3.44 mg/kg/day
8	35	男性	S 62. 3. 25	1,013日	3,552.8 mg/kg	3.51 mg/kg/day
平均				1,278.6日	5,462.7 mg/kg	4.14 mg/kg/day

(症例 6 は平成 1 年 2 月 28 日までの投与期間, 量を示す)

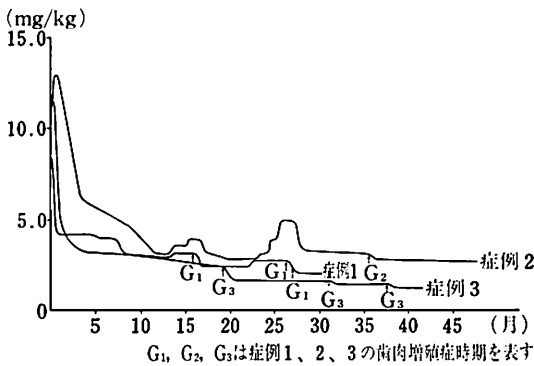


図 1 Cy-A 投与量 (歯肉増殖群)

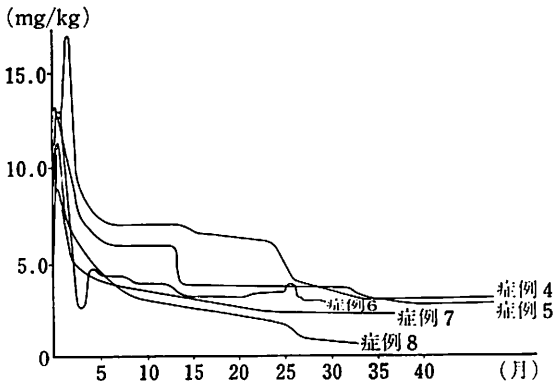


図 2 Cy-A 投与量 (歯肉非増殖群)

表 3 OHI-S (歯肉増殖群)

症例	DI-S	CI-S	OHI-S
1	1.17	3.00	4.16
2	0.83	1.67	2.50
3	1.33	3.00	4.33
平均	1.11	2.56	3.66

OHI-S: Oral Hygiene Index Simplified
 DI-S: Debris Index Simplified
 CI-S: Calculus Index Simplified

表 4 OHI-S (歯肉非増殖群)

症例	DI-S	CI-S	OHI-S
4	1.50	0	1.50
5	1.83	0.33	2.17
7	0.83	0.50	1.33
8	0.20	1.40	1.60
平均	1.09	0.56	1.65

非増殖群では, 平均 1.65 であった. CI-S (Calculus Index Simplified) は歯肉増殖群では平均 2.56, 歯肉非増殖群では平均 0.56 で OHI-S および CI-S とともに歯肉増殖群において高い値を示したが, DI-S (Debris Index Simplified) では歯肉増殖群で平均 1.11, 歯肉非増殖群で平均 1.09 と差は認められなかった (表 3, 4).

考 察

Cy-A は、土壌中の真菌 *Tolypocladium inflatum* から得られたポリペプチドで、その免疫抑制効果は1972年 Jean Borel によって発見された。in vivo, in vitro の実験により Cy-A はリンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、ヘルパーT細胞からのインターロイキン2の産生、遊離を抑制することが示されている。わが国においては1985年より一般に臨床応用され、腎移植、骨髄移植などの拒否反応の抑制に用いられている。

副作用としては腎、肝機能障害が一般に問題とされているが、ダイランテン同様歯肉増殖を惹起することが近年知られるようになった(表5)。その発生の機序は不明であるが、誘因として歯垢の関与などが考えられている。

われわれは増殖群と非増殖群の Cy-A 投与量および投与期間を比較したが、総投与量、1日平均投与量ともむしろ非増殖群が大きな値を示し、投与期間も非増殖群のほうが長かった。また Wysocki ら¹⁾は、Cy-A 投与前と投与2時間後の血清中の Cy-A level を測定した結果、増殖群と、非増殖群の間にきらかな差は認められなかったと報告している。これらのことより歯肉増殖症発症

と Cy-A の投与量、投与期間、あるいは投与 pattern との間には直接的な関連はないように思われた。しかし Cy-A を減量することにより歯肉増殖がコントロールされるなどの現象がみられ、Wysocki ら¹⁾も述べているように患者個々の Cy-A に対する感受性あるいは代謝の違いなど他の因子が関連しているように思われた。

次に、Cy-A の投与量と歯肉増殖発現までの期間に関し、Tyldesley ら²⁾は1日平均投与量 5 mg/kg で、投与開始後1~12か月の間に歯肉増殖が発現し、2/3は6か月以内に発現したとしている。また Pluss ら³⁾は、1日平均投与量は 10 mg/kg で、投与開始後4~6週後には歯肉増殖が発現したと報告している。これに対して、われわれの症例では1日平均投与量は 3.78 mg/kg で、歯肉増殖発現までの期間は平均 744.3日であり、1日投与量が多いほど歯肉増殖発現までの期間が短いように思われた。

Cy-A による歯肉増殖症の報告では、歯肉増殖は、歯垢その他の局所の刺激の存在により起こるとするものが多い^{4,5)}。われわれの OHI-S を用いた口腔内の衛生状態の比較では増殖群で平均3.66、非増殖群では平均1.65と増殖群で明らかに高い値を示した。この傾向は歯石の沈着状態を示す CI-S で特に顕著であった。症例4、5では DI-S は 1.50、1.83で高い値を示したが CI-S はそれぞれ 0、0.33と低い値を示していた。これらのことから、Cy-A による歯肉増殖は誘因の1つに、ダイランテンによる歯肉増殖と同様に歯垢、歯石の沈着、あるいはそれによる局所の炎症が関与している可能性が示唆されたものと考えられる。

歯垢の働きとして、Tim McGaw ら⁶⁾は血清、耳下腺、顎下腺、全唾液中の Cy-A 濃度を調べた結果、血清中および耳下腺、顎下腺唾液中の Cy-A 濃度は増殖群と非増殖群の間で有意な差はみられなかったが、全唾液中の Cy-A 濃度は、増殖群において有意に高い値を示し、その原因として歯垢中への Cy-A の蓄積の可能性が考えられると述べている。同様にダイランテンでも歯垢中の濃度が唾液中の濃度より数倍高いことが知られており⁷⁾、歯垢が Cy-A やダイランテンの蓄積源となっており、歯肉局所に何らかの影響を及ぼしている可能性が高い。歯肉増殖群では、歯肉増殖に際して Cy-A を減量することにより増殖がある程度コントロールされていたが、これは Cy-A の減量により歯垢中に蓄積される Cy-A が減少し歯肉増殖がコントロールされたとも考えられる。

しかし今回の調査において症例4、5では DI-S が高い値を示したにもかかわらず、歯肉増殖が認められなかったが、これらの症例をみるといずれも CI-S は低い値を示していた。このことより、歯肉増殖発現には、歯垢だけでなく歯石も関与している可能性がある。歯垢を Cy-A の蓄積源とした場合、歯石の働きとしては、慢性

表5 副作用一覧 生体腎移植

項目	サンディミュン群 (n=145)	
腎 障 害	25	(17.2)
肝 障 害	20	(13.7)
多 毛	14	(9.7)
振 脱	13	(9.0)
消化管合併症	9	(6.2)
歯 肉 肥 厚	7	(4.8)
糖 尿	6	(4.1)
の ぼ せ	4	(2.8)
顔 面 発 赤	3	(2.1)
大腿骨頭壊死	3	(2.1)
精 神 症 状	3	(2.1)
白 内 障	2	(1.4)
骨 髄 抑 制	2	(1.4)
高 血 圧	2	(1.4)
急 性 膵 炎	1	(0.7)
そ の 他	6	(4.1)
発 現 件 数	120	
発 現 例 数	全 例	71 (49.0)
(発 現 率)	1年経過例	24/33 (72.7)

シクロスポリン研究会(1985)より抜粋

的な機械的刺激が考えられる。症例4,5では、局所の機械的刺激因子としての歯石が存在しなかったため歯肉増殖が発現しなかったのではないかと推論された。

しかしながら、口腔清掃状態が良好でブラークコントロールがよく行われていたにもかかわらず歯肉増殖の発現したとの報告⁹⁾もあり、今回の結果のみから結論を出すのは難しい。また、Cy-Aによる歯肉増殖の発現機序として Wysocki ら¹⁾は線維芽細胞による膠原線維の形成促進による可能性を推測しているが、これも推測の域を出ず、いまだ不明である。

このように Cy-A による歯肉増殖症については不明な部分が多く、その原因、発症のメカニズムは不明であるが、今回のわれわれの調査結果では歯肉増殖に対する歯垢、歯石の関与が強く示唆された。また症例1のごとく口腔内衛生管理により著明な歯肉増殖の改善がみられ、Cy-A 投与患者では口腔内衛生管理がきわめて重要であると考えられる。

Cy-A による歯肉増殖の発現頻度としては Tyldesley ら²⁾によれば男性では Cy-A 投与患者の38%、女性では17%で歯肉増殖が認められたとしており、Pluss ら³⁾は14%に歯肉増殖を認めたと報告している。またシクロスポリン研究会⁹⁾によると、その発現率は4.8%と報告している。

Cy-A による副作用としては表5に示したが、歯肉増殖の発現率は、他の副作用の発現率と比べ決して少なくない。本邦において Cy-A が使用されるようになったのはごく最近のことであり、このため歯肉増殖症についての報告は欧米に比べまだ少ないが、今後 Cy-A による歯肉増殖症患者は増加しきわめて重要な問題の1つとなると考えられる。また、腎移植を受けた患者では腎性高血圧などのため降圧剤の投与を受けている患者が比較的多いと考えられる。われわれが今回調査した症例の内5例で、やはり歯肉増殖を惹起するとされるニフェジピンが投与されていた。歯肉増殖に対する Cy-A とニフェジピンの相互作用についての報告はこれまでになく、今後の課題であるが、今回のわれわれの症例では、歯肉増殖に対して、ニフェジピンの量を一定に保ったまま Cy-A を減量することで歯肉増殖をある程度コントロールし得たことより Cy-A のほうが歯肉増殖により強く関与するのではないかと思われた。

結 語

当院腎センター外科において腎移植を受け、Cy-A の

投与を受けている患者8名について歯肉増殖の有無を調べたところ、3名の患者に歯肉増殖症を認めた。歯肉増殖群と歯肉非増殖群で Cy-A の投与量、投与期間、口腔衛生状態について調査した結果、歯肉増殖症は Cy-A 総投与量や、投与期間とは関係はみられなかった。OHI-S による口腔衛生状態の調査では、歯肉増殖群で大きな値を示した。これらの結果より歯垢は Cy-A の蓄積源として、歯石は機械的刺激として歯肉増殖発現に大きな役割を果たしているものと考えられた。

引用文献

- 1) Wysocki, G.P., Gretzinger, H.A., et al.: Fibrous hyperplasia of the gingiva: A side effect of cyclosporin-A therapy. *OS OM OP* 55: 274-278 1983.
- 2) Tyldesley, W.R. and Rotter, E.: Gingival Hyperplasia Induced by Cyclosporin-A. *Br Dent J* 157: 305-309 1984.
- 3) Pluss, E.M., Hefti, A., et al.: Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 10: 237-246 1983.
- 4) Savage, N.W., Seymour, G.J., et al.: Cyclosporin-A-Induced Gingival Enlargement A Case Report. *J Periodontol.* 58: 475-480 1987.
- 5) 永田俊彦, 石田 浩, 他: 薬物副作用による歯肉増殖症その発症機序を考える. *the Quintessence* 62: 57-66 1987.
- 6) McGaw, T., Lam, S., et al.: Cyclosporin-induced gingival overgrowth: Correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *OS OM OP* 64: 293-297 1987.
- 7) Steinberg, A.: Phenytoin penetration through sulcular tissues and its possible relationship to phenytoin-induced gingival overgrowth. Hassell, T.M., Johnston, M.C., et al.: Phenytoin-induced teratology and gingival pathology. Raven Press, New York, 1980, P179-187.
- 8) 岡田由美, 杉山 敏, 他: 腎移植患者にみられた Cyclosporin A 投与による歯肉増殖症. *歯界展望* 68 3: 691-694 1986.
- 9) シクロスポリン研究会: 多施設協同研究による腎移植におけるシクロスポリンの臨床評価に関する研究. *移植* 20: 399-421 1985.