



Title	抗てんかん薬服用者に頻発する薬物誘発性の歯肉肥大と歯周病原性細菌の関連
Author(s)	秋山, 茂久
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44478">https://hdl.handle.net/11094/44478</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	秋山茂久
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第17436号
学位授与年月日	平成15年2月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	抗てんかん薬服用者に頻発する薬物誘発性の歯肉肥大と歯周病原性細菌の関連
論文審査委員	(主査) 教授 森崎市治郎  (副査) 教授 村上伸也 助教授 川端重忠 講師 永田英樹

## 論文内容の要旨

## [研究目的]

薬物誘発性歯肉肥大は、抗てんかん薬（フェニトイン）、降圧剤（ニフェジピン）および免疫抑制剤（シクロスボリンA）の服用者において頻発することが知られている。特に抗てんかん薬服用者においては高率で重篤な歯肉肥大が発現し、歯周組織の炎症や歯列不正、歯の萌出遅延、咀嚼や発音障害などを誘発する。また、知的障害を伴う抗てんかん薬服用者では、適切なプラークコントロールがなされず、沈着したプラークが歯肉肥大をさらに重症化させていることが多いことから、臨床的には歯肉肥大の発症および重症化には歯周病原性細菌の関与が重要であると推測されている。しかし、薬物誘発性歯肉肥大と特定の歯周病原性細菌との関係は未だ明らかにはされておらず、成人性歯周炎関連菌と歯肉肥大との関連についても不明である。

最も有力な歯周病原性細菌は *Porphyromonas gingivalis* と目されており、その病原性について多面的に検討行なわれている。*P. gingivalis* は菌株による遺伝子多型が存在し、それに伴って病原性にも多様性のあることが推測されている。しかし、どのような遺伝的性状を有する *P. gingivalis* が臨床的に重篤な歯周病を惹起するのかは明確にはされておらず、また、細菌分離・同定という煩雑な操作を経ずして、プラーク中の *P. gingivalis* の遺伝子型等の性状を解析する有効な方法も考案されてはいなかった。

本研究では、歯周病に関連する *P. gingivalis* の遺伝子多型を明らかにすると共に、抗てんかん薬誘発性の歯肉肥大に関連する細菌種および薬剤を明らかにすることを目的として、以下のような臨床疫学的検討を行った。

## [対象被験者と方法]

1. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の線毛遺伝子 *fimA* の遺伝子多型と歯周炎との関連の検索は、成人性歯周炎患者 139 人と健康な歯周組織を有する成人 380 人を対象に、polymerase chain reaction (PCR) 法により Pg *fimA* 型の同定を行い、歯周病患者プラークに特徴的な Pg 線毛 (*fimA*) 遺伝子型を検索した。
2. 成人性歯周炎患者 85 名と健康な歯周組織を有する成人 151 名を対象に、歯肉線下プラークを採取し、代表的な歯周病原性細菌である 5 菌種：*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa)、*Bacteroides forsythus* (Bf)、*Treponema denticola* (Td)、*Prevotella intermedia* (Pi)、*Prevotella nigrescens* (Pn) の存在を PCR 法により解析した。

3. 抗てんかん薬服用者 75 名を対象に被験歯部位の歯肉肥大程度、仮性ポケット深さ、およびプローピング時の出血の診査と歯肉縁下プラーカーの採取を行い、6 種の歯周病原性細菌と Pg *fimA* 型の分布を解析し、検出された歯周病原性細菌および服用薬剤と歯肉肥大の関連について検討を加えた。
4. 歯肉肥大との関連性が示唆されている抗てんかん薬の服用者 15 名に対し、歯周初期治療または歯肉切除を行い、処置前後の歯肉縁下細菌叢における歯周病原性細菌検出率の変化および real-time PCR 法によって細菌量を定量し、歯周治療による細菌叢への影響について検討を加えた。

#### [研究結果と考察]

1. 成人性歯周炎患者と健康な歯周組織を有する成人において Pg の分布を検索した結果、87.1 %の歯周病患者と、36.8 %の健康被験者から Pg が検出され、歯周病患者での Pg 分布は健康被験者に比べ有意に高い ( $p < 0.0001$ ) ことが示された。Pg *fimA* 型の同定では、健康被験者に見られる Pg の 76.0% は I 型であり、一方、歯周病患者では II 型または IV 型が優勢であった。
2. Pg 以外の歯周病原性細菌において歯周病患者において有意に高い分布率を示したのは Td のみであり、この分布は深い歯周ポケットにおいて高率であった。他の細菌種では歯周組織の炎症と関係なく高い分布率を示し、特に Aa, Bf, Pn は健康な歯周組織を有する成人からも 90% 以上の分布を示し、歯周病との関連は認められなかった。
3. 抗てんかん薬服用者における歯周病原性細菌の分布を検索した結果、Aa, Td, Pi, Pn の検出率と歯肉肥大重症度の間に相関が認められた。Pg は歯肉肥大の有無と重症度に関係なく全ての被験者で高率に検出されたが、*fimA* 型は、歯肉肥大のない群で IV 型が最も高率に検出されたのに対し、歯肉肥大群では II 型の検出率と歯肉肥大の重症度が相関しており、特定の線毛遺伝子を有する Pg の歯肉肥大への関与が示唆された。
4. 抗てんかん薬の種類と歯肉肥大との関係では、フェニトイン服用、バルプロ酸非服用群では 72.5% に、バルプロ酸服用、フェニトイン非服用群では 38.3% に歯肉肥大が認められ、両薬共に服用している群では 96.7% に歯肉肥大が認められた。ちなみにフェニトインとバルプロ酸のいずれも服用していない群では 48 歯中 2 歯 (4.2%) に歯肉肥大が認められるのみであった。  
また、フェニトイン服用群ではバルプロ酸服用群に比べて明らかに重度な歯肉肥大が観察され、フェニトインの高い歯肉肥大誘発能が示唆された。
5. 歯肉肥大と Pg *fimA* 型との関連性をオッズ比でみると、I 型 *fimA* 株 : 1.16 (95% 信頼区間 ; 0.73-1.86)、Ib 型 *fimA* 株 : 1.28 (0.34-4.82)、II 型 *fimA* 株 : 3.42 (1.97-5.94)、III 型 *fimA* 株 : 0.58 (0.18-1.88)、IV 型 *fimA* 株 : 0.68 (0.44-1.04)、V 型 *fimA* 株 : 2.16 (0.47-10.01) であり、歯肉肥大においても II 型 *fimA* 株との有意な関連が認められた。
6. 歯肉肥大が認められたフェニトインとバルプロ酸の服用者に対し、歯周初期治療または歯肉切除を行った結果、臨床症状の改善が認められなかった部位では、Aa の検出率に有意な低下が認められたのみで、歯肉肥大関連菌であることが示唆された Td、Pi、Pn の検出率に有意な変化は認められなかった。一方、臨床症状に改善が認められた部位では、Aa、Bf、Td、Pn の 4 菌種において有意に検出率の低下が示された。

#### [結論]

抗てんかん薬誘発性歯肉肥大患者における歯肉縁下細菌叢の歯周病原性細菌構成分布について検索を行った結果、Aa、Td、Pi、Pn および *fimA* 遺伝子 II 型 Pg の分布と歯肉肥大の発症、重症度との間に関連性が認められた。また、歯肉肥大の症状の改善に伴いこれら歯周病原性細菌の減少あるいは消失が認められ、特定の菌種と歯肉肥大との間に密接な関連があることがわかった。のことより、抗てんかん薬により誘発される歯肉肥大においても、基本的には成人性歯周炎と同様な細菌種が疾患の発症および進行に関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、代表的な歯周病原性細菌の *P. gingivalis* 遺伝子多型性と抗てんかん薬誘発性歯肉肥大との関連を明らかにすることを目的として、臨床疫学的検討を行ったものである。

その結果、*P. gingivalis fimA* II型菌が歯周炎発症および重症化に関与すること、また抗てんかん薬誘発性歯肉肥大患者においても、*fimA* II型 *P. gingivalis* が歯肉肥大の重症化に関与することを明らかにした。

本論文は、抗てんかん薬誘発性歯肉肥大と歯周病原性細菌の関連において、重要かつ新たな知見を示したものであり、博士（歯学）の学位に値するものと認める。