

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21010

研究課題名（和文）鎮痛薬としてのプレガバリンによる歯肉増殖症誘発の可能性の検討

研究課題名（英文）The possible drug-induced gingival overgrowth by pregabalin

研究代表者

山下 萌（Yamashita, Moe）

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：20965264

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,100,000円

研究成果の概要（和文）：プレガバリンが歯肉増殖症を誘発するとの仮説を検証した。後ろ向き観察研究として新潟大学医歯学総合病院歯周病科外来患者のカルテ記載を遡り、プレガバリンを過去/現在服用していることと歯周病検査から推定される歯肉増殖症疑い症例を抽出するとともに、既知の薬物による歯肉増殖症および遺伝性歯肉増殖症と鑑別した。同科外来患者にて14例の歯肉増殖症患者を抽出した。このうち既知の薬剤アムロジピン服用による歯肉増殖症と思われる患者は8名であった。一方、14例のうちプレガバリン服用患者は5例であったが、このうちアムロジピンも併用している患者は3名であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、プレガバリンについて初めて体系的に歯科医師を含む専門家により実施される薬物性歯肉増殖症の調査となる点である。本研究の社会的意義は、プレガバリンが歯肉増殖症を誘発するとの仮説から検証を行い、これまで知られていなかった薬物による歯肉増殖症を指摘し、広くカルシウム拮抗薬による歯肉増殖症が起こり得る可能性を示すことにより、薬物性歯肉増殖症の予防および治療に寄与することである。

研究成果の概要（英文）：We tested the hypothesis that pregabalin induces gingival overgrowth. In a retrospective observational study, we reviewed the medical records of outpatients from the Department of Periodontology at Niigata University Medical and Dental Hospital to extract cases of past or current use of pregabalin and suspected gingival overgrowth based on periodontal disease examination, and differentiated them from known drug-induced gingival overgrowth and hereditary gingival overgrowth. Fourteen outpatients with gingival overgrowth were extracted from the same department. Of these, eight patients were thought to have gingival overgrowth due to the use of the known drug amlodipine. However, five of the 14 patients were taking pregabalin, and three of these patients were also taking amlodipine concomitantly.

研究分野：保存治療系歯学関連

キーワード：歯肉増殖症 プレガバリン カルシウムチャンネル カルシウム拮抗薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 歯肉増殖症は深い仮性ポケットを形成し、プラークコントロールを妨げ、歯周炎やう蝕を合併し、重症例では病的な歯の移動による歯列不整、咀嚼障害や発音障害を来すこともある。従来、種々の処方薬について副作用としての歯肉増殖症誘発が報告されている。抗てんかん薬フェニトイン、カルシウム拮抗薬ニフェジピン、免疫抑制剤サイクロスポリン A は、いずれもカルシウムチャネルを抑制する作用を有し、薬物性歯肉増殖症の原因としてよく知られている(尾崎ら,2021)。プレガバリンは海外で抗てんかん薬として承認されているが、日本では2010年より神経障害性疼痛に対する鎮痛薬としてのみ使用されている(商品名リリカ、ファイザー社)。化学的にはカルシウムチャネルの  $\alpha 2$  リガンドとして作用し神経細胞内へのカルシウム流入を抑制することにより疼痛を緩和する(佐伯,2019)。したがってプレガバリンも歯肉増殖症を誘発する可能性が考えられるが、その報告はほとんどなかった。

(2) 我々は神経痛のためプレガバリンを服用している患者において重症の歯肉増殖症を経験した。そこで本研究では、プレガバリン服用既往のある歯科外来患者について、カルテを遡って歯肉増殖症およびそれが疑われる所見を抽出するとともに、ヒト歯肉線維芽細胞を用いた実験にてプレガバリンが歯肉増殖を誘発する可能性とその機序について検討することを計画した。

### 2. 研究の目的

本研究はプレガバリンが歯肉増殖症を誘発するとの仮説を後ろ向き観察研究にて検証するとともに、*in vitro* 実験にてその機序を探る。その成果によりカルシウムチャネルに作用して細胞内流入を阻害する薬剤による歯肉増殖の新たなメカニズムを解明し、薬物性歯肉増殖症の予防および治療に寄与することを目的として実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 後ろ向き観察研究

新潟大学医歯学総合病院歯周病科外来患者 1000 例について、カルテ記載を遡りプレガバリンを過去/現在服用していることと歯肉増殖症病名のみでなく歯周病検査から推定される歯肉増殖症疑いの一致例を抽出するとともに、既知の薬物による歯肉増殖症および遺伝性歯肉増殖症と鑑別する。

#### (2) 細胞実験

ヒト歯肉線維芽細胞 (Human Gingival Fibroblast) を購入し、プレガバリン刺激または歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来の LPS, gingipain, OMP にて共刺激を行い、TGF- およびそのシグナル経路、IL-2、IL-6、bFGF、SPOCK1、MMP-9 の mRNA およびタンパク発現レベルの変化を解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) 概要

プレガバリンが歯肉増殖症を誘発するとの仮説を検証した。後ろ向き観察研究として新潟大学医歯学総合病院歯周病科外来患者のカルテ記載を遡り、プレガバリンを過去/現在服用していることと歯周病検査から推定される歯肉増殖症疑い症例を抽出するとともに、既知の薬物による歯肉増殖症および遺伝性歯肉増殖症と鑑別した。同科外来患者にて 15 例の歯肉増殖症患者を抽出した。このうち既知の薬剤アムロジピン服用による歯肉増殖症と思われる患者は 8 名であった。一方、15 例のうちプレガバリン服用患者は 5 例であったが、このうちアムロジピンも併用している患者は 3 例であった。

#### (2) 代表的な症例

歯肉増殖のあるプレガバリン服用患者  
神経障害性疼痛のため、プレガバリンを服用中。  
家族に歯肉増殖を伺わせるエピソードはなく、遺伝性の歯肉増殖症は考えにくい。  
歯冠が歯肉で覆われており、歯肉縁の輪郭が凸面、プロービング値が 6mm 以上であることから、歯肉増殖症の分類 (Inglés, 1999) において、ステージ (重度な増殖) に分類される。  
初診時の残存歯は 28 歯であり、プラークコントロールレコードは比較的良好 (21%) であるにもかかわらず、歯周ポケット深さは 3mm ~ 12mm で、平均歯周ポケットは、6.15mm であった。歯周ポケッ



図1、歯肉増殖のあるプレガバリン服用患者の口腔内写真

ト6mm以上の部位は、68%であった。

歯周基本治療後、歯周ポケットの減少は起こらず（歯肉退縮も付着の獲得も起こらず）抗菌薬の併用も奏効せず、増殖が進行したため、歯周外科治療にて歯肉切除術を施行した。歯冠側への増殖はある程度抑制されたが、歯周ポケットは深化および歯槽骨吸収が進行し、9歯を喪失した。また、歯肉増殖により義歯製作も困難であった。プレガバリンの服用は歯周治療中も継続されていた。

#### 歯肉増殖のあるプレガバリンおよびアムロジピン併用患者

下肢末梢神経障害による神経障害性疼痛のため、プレガバリンを服用中。家族に歯肉増殖を伺わせるエピソードはなく、遺伝性の歯肉増殖症は考えにくい。

歯肉の密度が増加し、著名なスティッピングと粒状の外観を伴い、歯間乳頭の先端は丸みを帯びており、プロービングの深さは3mm以内であることから、歯肉増殖症の分類（Inglés, 1999）は、ステージ（初期の増殖）に分類される。

初診時の残存歯は32歯であり、ブラークコントロールレコードはやや不良（39%）であった。歯周ポケット深さは1mm～3mmで、平均歯周ポケットは、1.93mmであった。

歯周基本治療後は、良好なブラークコントロールを維持していたが、軽度の歯肉増殖と著名なスティッピングを認めた。現在もプレガバリンは服用中だが、歯肉増殖の明らかな進行はみられない。



図2、歯肉増殖のあるプレガバリンおよびアムロジピン併用患者の口腔内写真

#### 歯肉増殖のないプレガバリン服用患者

神経障害性疼痛のため、プレガバリンを服用中。

歯肉の密度や大きさの増加がなく、付着した歯肉が下にある歯槽骨にしっかりと適応していることから、歯肉増殖症の分類（Inglés, 1999）は、ステージ0（健常）に分類される。

初診時の残存歯は28歯であり、ブラークコントロールレコードはやや不良（38%）である。歯周ポケット深さは1mm～4mmで、平均歯周ポケットは、1.68mmであった。

歯周基本治療後も、ブラークコントロールの改善が見られず、現在もプレガバリンは服用中であり歯肉炎も残存しているにもかかわらず、歯肉増殖は起きていない。

#### （3）結果のまとめ

本研究では、プレガバリン服用既往のある歯科外来患者についてカルテを遡って歯肉増殖症およびそれが疑われる所見を抽出した。その結果、歯肉増殖症症例が14例、そのうちプレガバリン服用既往が5例、ただし他のカルシウム拮抗薬も服用している患者が3例であった。すなわち、統計解析を実施するには例数が不足していた。

#### （4）結論と今後の課題

本研究において抽出した歯肉増殖症症例のうち、プレガバリンによる歯肉増殖と思われる症例は2例のみであった。そこで今後、統計学的解析が可能な例数を得るため、新潟大学医歯学総合病院医科の協力を得て飛躍的に例数を増加させる新たな研究を計画中である。また、細胞実験については予備実験段階で課題があり、今後、実験方法の見直しのうえ、プレガバリンによる歯肉増殖のメカニズムを解明していく予定である。

#### <参考文献>

尾崎幸生、吉村篤利、カルシウム拮抗剤性歯肉増殖症の基礎と臨床、日本歯周病学会誌、63巻、2号、2021、37 - 46

佐伯万騎、神経障害性疼痛治療薬プレガバリン（リリカ®）の開発、歯薬療法、Vol.38、No.3、2019、191 - 194

Inglés E, Rossmann JA, Caffesse RG: New clinical index for drug-induced gingival overgrowth. Quintessence Int, Vol.30, No.7, 1999, 467 - 478

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------