

## 歯肉肥厚

最近購入した菅野彊先生監修の「**どんぐり未来塾の薬物動態マスター術第2版**」をつらつら眺めていると**アムロジピン**(Ca拮抗薬)の副作用の機序別分類で「**歯肉肥厚**」が**薬理作用型**に分類されているのが眼につきました。以前は確か「**薬物毒性型**」に分類されていたはずなのに、で、今回は**歯肉肥厚**です。

### 1) 歯肉肥厚とは

**歯茎が腫れ**てくる症状で、口の中が痛んだり、食事がしにくくなります。局所的な副作用のため軽度の副作用分類になりますが、患者さんの**QOLに大きな影響**を与える副作用でもあります。ある医療系団体の副作用モニター情報(319)<sup>1)</sup>を見ますと、1年3ヶ月間でのアムロジピンの副作用報告が130件あり、そのうち皮疹:15件、**歯肉肥厚:15件**、めまい・たちくらみ:10件、ほてり:10件、その他となっており、**歯肉肥厚が決してまれな副作用ではない**ことが示されています。また2症例が紹介されており1例はアムロジピンの**中止後4ヶ月で治癒**、もう1例は**中止後歯科受診して歯肉部切除**により治癒とあります。一旦、歯肉肥厚になってしまうと中止しても治りが遅いことがうかがえます。**歯肉肥厚が発症**した場合は多くの添付文書で**薬剤を中止する指示**が出ています。なお歯肉肥厚は**歯垢(プラーク)が増悪因子**とされ3)-②と矛盾しますが**プラーク管理で予防・治療に効果**があるとされています。

### 2) 歯肉肥厚の副作用のある薬とは

アルフレッサのSAFE-DIで副作用検索してみたところ、前記のアムロジピンを始めとする**全てのジヒドロピリジン系**のCa拮抗薬、他系統のCa拮抗薬である**ジルチアゼム**や**ベラパミル**と**Ca拮抗薬**で**共通**の副作用になっています。その他では**シクロスポリン**(免疫抑制剤)、**ミコフェノール酸モフェチル**(免疫抑制剤)、**バルプロ酸ナトリウム**(抗てんかん薬)の**3成分**しかありませんでした(2019年9月現在)。従って、**歯肉肥厚はCa拮抗薬に特徴的な副作用**と言えそうです。

### 3) 歯肉肥厚の発症機序

前記の副作用モニター情報の記事によると機序の詳細は不明ですが、次のような**2つの機序**が考えられるとしています(他の機序もあるかもしれませんが今回はこの2機序に絞って検討します)。

- ①歯肉にある**線維芽細胞へのCa流入が減少**し**コラーゲンの分解が抑制**されるため。
- ②歯肉における**末梢動脈(より拡張)と末梢静脈の拡張がアンバランス**になり歯茎での**浮腫**や**うっ血**となり、それに**ブラッシング**などの刺激が加わり**炎症**が起こるため。

①②ともにまさに**カルシウム拮抗薬の特徴的な薬理作用**と言えるので、**歯肉肥厚は薬物毒性型ではなく薬理作用型の副作用**と言えそうです。

### 4) コラーゲンの復習

#### ①コラーゲンとは

3)-①から歯肉肥厚にコラーゲンが関わっていそうなので、コラーゲンの基礎的な部分をおさらいしてみましょう。コラーゲンは**線維性蛋白質**で体の中の蛋白質の実に**30%**を占め、**真皮、靭帯、腱、骨、軟骨**に存在して、**細胞外の蛋白質**として細胞や組織を支える役割をしています。

#### ②コラーゲンの構造の特徴(大学時代に生化学で学習したはず・・・)

コラーゲンはアミノ酸が約1000個つながった蛋白質が3本寄り集まった**3重らせん構造**を取っています。分子量は約**30万の巨大な蛋白質**になります。特徴的な構成アミノ酸として**ヒドロキシプロリン**と**ヒドロキシリジン**が含まれています。また**グリシン**含有量が**30%**、**プロリン**と**ヒドロキシプロリン**の含有量が**10~30%**(生化学の本により異なる)と特徴的に多く、さらに特徴的な配列として「**X-プロリン-グリシン**」と「**X-ヒドロキシプロリン-グリシン**」の**繰り返し構造**が多く存在しています(Xは任意のアミノ酸)<sup>2)</sup>。

### ③コラーゲンの生合成

コラーゲンは主に**線維芽細胞**で合成されます。コラーゲン専用の**DNA**があり、そこから**mRNA**が転写され**コラーゲン分子**が合成されます。**ヒドロキシプロリン**は通常存在しないアミノ酸なので**特殊な水酸化酵素**が蛋白質合成後に**プロリン**に作用して出来上がります。

### ④コラーゲンの新陳代謝<sup>3)</sup>

体内の蛋白質は古くなり機能しなくなると**異常な蛋白質と認識**され除去され、新しい蛋白質に置き換わるシステムがあります(たとえば**ユビキチンプロテアソーム系**の分解酵素は古くなった**細胞内蛋白質の80%を除去**すると言われます)。**細胞外蛋白質**のコラーゲンも例外ではなく分解されます。但し、コラーゲンは頑丈なタンパク質なため通常のプロテアーゼでは分解されません。そこで作用するのが、活性中心に**金属イオン**が配位した**マトリックスメタロプロテアーゼ(以下、MMP)**になります。この必須の金属イオンが**亜鉛(Zn)**や**カルシウム(Ca)**になります。MMPは複数の種類が存在しており、大きく膜結合型と分泌型に分かれます。そして、MMPはコラーゲンの3重らせん構造の特定部位を**3本同時に切断**できると言われ、その後変性しゼラチン化し、さらに分解されていきます。

## 5) 結局、カルシウム拮抗薬による歯肉肥厚とは？ (個人的な推測になります)

3) -①の**発症機序**では線維芽細胞内への**Ca**流入阻害が歯肉肥厚を起こすという説明でしたが、おそらく**Ca拮抗薬**によって歯肉にある**MMPを合成する細胞内**(必ずしも線維芽細胞とは限らない)に酵素活性に必須の**Ca**の供給が減少し**不完全なMMP**ができあがるため、**古くなった細胞外コラーゲン**が分解されなくなり**歯肉内に蓄積**して、それが**肥厚**として現れてくると考えられます。また活性のある**MMPの寿命**(どれ位かは不明ですが)も関連するので、その酵素の寿命が尽きて細胞外へ供給できる酵素数が減ってきた時期(つまりカルシウム拮抗薬をある程度**連用**している内に)に肥厚が起こりやすくなると言えます。連用した後に発現する副作用なので**毒性型と勘違い**しやすいかもかもしれません。

## 6) それでも残る疑問

MMPを合成できる細胞(線維芽細胞も含めて)は体のどこにでもある細胞ですし、**コラーゲン**自体も**色々な細胞の外**に存在している訳ですから体の**あちらこちらで似たような症状**が出てよいのではないかと? 何故、**歯肉にだけ肥厚**という副作用が出てくるのか? そう思いながらアムロジピンの添付文書の副作用欄を再度見直してみましたが、無いような・・・あえて言えば「**関節痛**」、「**筋肉痛**」がコラーゲンの蓄積で生じた関連症状かなと思いましたが不明です。

そもそも3) -①の機序の関与は薄くて、それより**3) -②の動脈拡張と静脈拡張のアンバランス**による**歯肉浮腫説**が納得しやすい気がしてきました。実際に**浮腫**という副作用が特に高用量時に見られ、また下肢浮腫も多いと言われているのですから。しかし、こちらの薬理作用型だと**連用後に発現**するという歯肉肥厚の特徴が少々説明しづらくなりますが・・・結局、問題提起だけになりました。

**参考にした資料:** 1) 民医連新聞 1461号(2009年10月)、2) キャンベル・ファーレル生化学、3) 「コラーゲン分解の総説」高知大学海洋生物生産化学講座、4) ガイトン生理学、5) 小山, 天然素材コラーゲンの機能性, 皮革科学 Vol156(2010)、各種添付文書などなど。