
 原 著

抗てんかん薬服用患者における顎顔面骨の形態形成： 側面頭部X線規格写真を用いた形態計測学的分析

伊集院知世, 大野 茂, 土井 健義
名原 行徳*, 丹根 一夫

Morphogenesis of the Maxillofacial Bones in Patients with Antiepileptic Drugs: A Morphometric Analysis with Lateral Cephalograms

Chise Ijuin, Shigeru Ohno, Takenori Doi,
Yukinori Nahara* and Kazuo Tanne

(平成12年7月24日受付)

緒 言

てんかんは発作的に襲来する意識障害と痙攣とを主徴候とする症候群であり、その治療薬としてヒダントイン系フェニトインが広く使用されている。フェニトインは痙攣発作を効果的に抑える治療薬であるが、その副作用も多数報告されている。歯科領域における副作用としては、歯肉肥大がよく知られている^{1,2)}。また、このような歯肉線維の肥大に起因した前歯の捻転などの歯の位置異常が矯正歯科臨床においてしばしば経験される。さらに、全身的な副作用としては、フェニトインの長期服用患者において、活性型ビタミン D3 の減少による低カルシウム血症および骨軟化症などの代謝性異常が報告されている^{3,4)}。一方、フェニトインの長期服用患者では、頭蓋冠の肥厚を伴う先端肥大症様の特徴的な顔貌や踵骨の肥厚などの形態的異常が報告されている^{5,6)}。さらに低濃度のフェニトインを投与したラットにおいて骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP)、オステオカルシンおよび I 型プロコラーゲンペプチド (PICP) などの血清中骨形成マーカーの上昇や脛骨における骨量の増加が認められている^{7,8)}。また、ヒト骨芽細胞を用いた *in vitro* 実験において低濃

度フェニトインが骨芽細胞の分化増殖を促進し、その作用の一つが骨誘導能に深く関与する成長因子のひとつである transforming growth factor- β (TGF- β) の誘導によるものであると報告されている^{9,10)}。このように、頭蓋冠や踵骨の肥厚に対する抗てんかん薬長期服用の影響についてはすでに明らかにされているが^{5,6)}、歯槽骨を含めた顎顔面骨の形態形成に対する影響はほとんど検討されていない。

本研究では、抗てんかん薬 (フェニトイン、バルブプロ酸ナトリウムを含む) 服用若年患者 2 例について顔貌、口腔内所見ならびに顎顔面骨格形態の特徴を示すとともに、抗てんかん薬服用患者群の歯槽骨を含む顎顔面骨の形態を、対照群である抗てんかん薬非服用患者群と比較し、若年者の顎顔面骨の形態形成に対する抗てんかん薬の影響について検討を行った。

研究資料および方法

1. 研究対象

被験者として広島大学歯学部附属病院矯正科、ならびに同特殊歯科総合治療部を受診した患者のうち、抗てんかん薬服用患者男子 6 名、女子 6 名の計 12 名 (初診時平均年齢: 11 歳 9 ヶ月, 年齢範囲: 10 歳 2 ヶ月 ~ 13 歳 3 ヶ月) を用いた。対照群としては、矯正科受診患者の中から被験者群の初診時平均年齢に近似した年齢層の男子 38 名、女子 42 名の計 80 名 (初診時平均年齢: 11 歳 7 ヶ月, 年齢範囲: 10 歳 0 ヶ月 ~ 12 歳 11 ヶ月) を選択した。なお、被験者群のてんかん発症年齢は平均 4 歳 2 ヶ月 (1 歳 8 ヶ月 ~ 6 歳 4 ヶ月) であり、抗

広島大学歯学部歯科矯正学講座 (主任: 丹根一夫教授)

* 広島大学歯学部附属病院特殊歯科総合治療部 (主任: 濱田泰三教授)

本論文の要旨は平成11年7月の第42回中四国矯正歯科学会において発表した。

てんかん薬服用期間の平均は約6年であった。

2. 分析方法

被験者群および対照群の初診時側面頭部X線規格写真を資料として、歯槽部に関する計測項目である上顎歯槽骨唇舌径 (Ps-Pt), 下顎歯槽骨唇舌径 (Is-It), 上顎歯槽骨高 (Pr-Pr'), 下顎歯槽骨高 (Id-Me) の4項目と顎顔面骨格に関する計測項目である上顎部前後径 (PNS-Pr'), 下顎骨体長 (Go-Me), 下顎枝高 (Cd-Go) および下顎枝幅 (Cd-Go plane に垂直で下顎枝の最小幅) の4項目、計8項目 (図1) について分析を行った。

上顎および下顎歯槽骨唇舌径については、以下のような基準に従い計測を行った (図1, A)。上顎歯槽骨唇舌径の計測に際し、上顎中切歯歯軸に平行な線と上顎歯槽骨唇側最大豊隆部との接点を Ps 点, Ps 点から歯軸に垂直に交わる口蓋側歯槽骨部を Pt 点と設定した。次いで、Ps-Pt から同部位における歯根唇舌径を差し引いた値を上顎歯槽骨唇舌径の計測値として用いた。下顎歯槽骨唇舌径についても上顎と同様、下顎中切歯歯軸に平行な線と下顎歯槽骨唇側最大豊隆部との接点を Is 点, Is 点から歯軸に垂直に交わる舌側歯槽骨部を It 点とし、Is-It から同部位における歯根唇舌径を差し引いた値を下顎歯槽骨唇舌径の測定値として用いた。

3. 統計処理

Stat View-J 4.11 (Abacus Concepts, Inc., Sacramento, USA) を用いて各計測項目について F-test を行い、被験者群と対照群の分散に有意の差が無いことを確認した後、Student の t-test による両群間の有意差検定を行った。

結 果

1. 抗てんかん薬服用患者の口腔内所見および顎顔面形態の特徴

症例1は初診時年齢12歳4ヵ月、てんかん発症年齢が5歳の男子で、これまで約7年間抗てんかん薬であるフェニトインを毎日服用していた。顔面型は前突型であり、著しい口唇の前突が認められた。また、初診時から14歳時にかけて、 \angle SNB が 80.4° から 82.3° 、下顎角が 130.8° から 132.7° 、 \angle NF to MP が 33.5° から 35.5° へと変化し、下顎骨の前下方への成長とともに口唇の前突が認められた。(図2)。初診時における口腔内所見として著しい肉肉腫脹とともに前歯の捻転、歯間離開が認められた (図3)。

症例2は初診時年齢が11歳10ヵ月、てんかん発症年齢が5歳の男子で、これまで約7年間フェニトインを毎日服用していた。初診時の顔面型は前突型で、初診時から3年後の14歳時にかけて、 \angle SNB が 74.5° から 76.9° 、下顎角が 122.3° から 124.1° 、 \angle NF to MP が

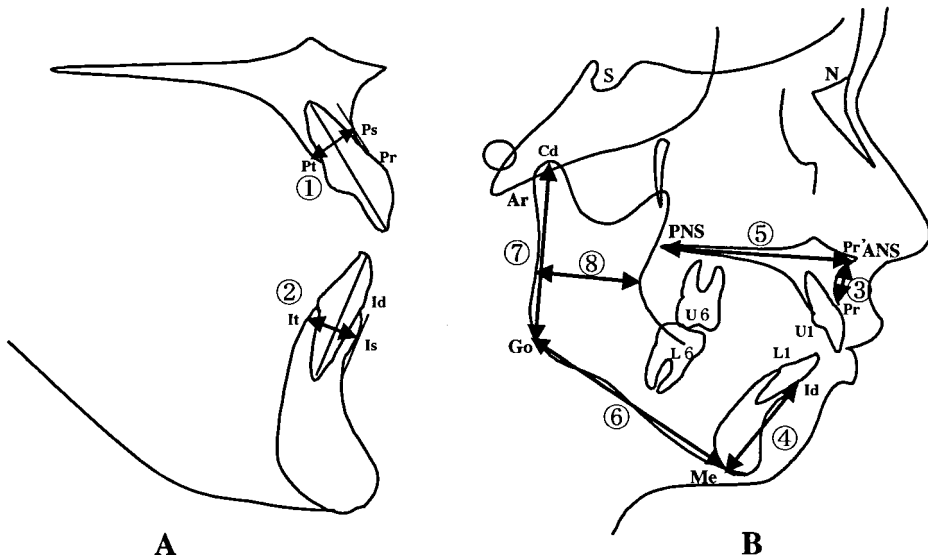


図1 本研究で用いた計測項目

- A : ①上顎歯槽骨唇舌径 : Ps-Pt 長から同部位の歯根幅を差し引いた値
 ②下顎歯槽骨唇舌径 : Is-It 長から同部位の歯根幅を差し引いた値
 B : ③上顎歯槽骨高 : Pr-Pr' (Pr' : Pr から口蓋平面に垂直に交わる点) ④下顎歯槽骨高 : Id-Me
 ⑤上顎部前後径 : PNS-Pr' ⑥下顎骨体長 : Go-Me ⑦下顎枝高 : Cd-Go
 ⑧下顎枝幅 : Cd-Go plane に垂直で下顎枝の細小幅

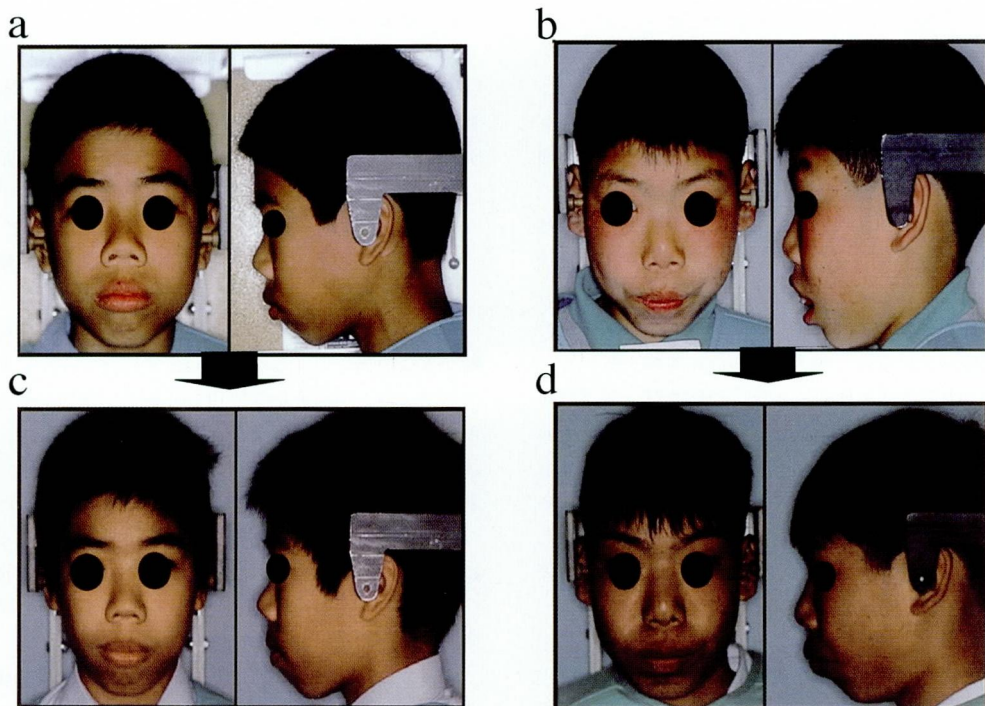


図2 フェニトイン服用患者の特徴的な顔貌
 a : 症例1 (被験者1) の初診時顔面写真 b : 2年後
 c : 症例2 (被験者3) の初診時顔面写真 d : 3年後



図3 フェニトイン服用患者の口腔内所見
 a : 症例1 (被験者1) の初診時口腔内写真
 b : 症例2 (被験者3) の初診時口腔内写真

35.2° から 36.1° へと変化し、症例1と同様、下顎骨の前下方への成長とともに、著しい口唇の前突が認められた。(図2)。初診時の口腔内所見として、症例1と同様に、歯肉の腫脹とともに歯間離開および軽度の叢生が認められた(図3)。

2. 抗てんかん薬服用患者群における不正咬合分類と顎顔面骨格形態の概要

不正咬合分類を行った結果、12名中5名が上顎前突、

2名が開咬を伴う上顎前突、1名が上下顎前突と上顎前突傾向を示す患者が多かった(表1)。残る4名については、開咬が1名、叢生が2名、下顎前突が1名であった。

顎顔面骨格形態を上顎部の前後径(PNS'A)と位置(∠SNA)および上下顎の前後関係(∠ANB)で評価した。

上顎前突および上顎前突を伴う開咬を呈する患者の多くはPNS'A、∠SNAが大きく、上顎過成長を示していた。なかでもヒダントイン系フェニトイン服用患者についてはPNS'A、∠SNAはさらに大きく、上顎過成

表1 抗てんかん薬服用患者の不正咬合分類

	被験者	主な服用薬	不正咬合の種類	∠ANB (度)	∠SNA (度)	PNS-A (mm)
男子	1	ヒダントイン系フェニトイン	上顎前突	7.1	87.6	51.9
	2	不明	下顎前突	2.1	73.4	42.5
	3	ヒダントイン系フェニトイン	開咬/上顎前突	9.9	84.5	55.5
	4	バルプロ酸ナトリウム	上顎前突	5.5	77.0	51.7
	5	バルプロ酸ナトリウム	叢生	2.2	78.3	49.5
	6	ヒダントイン系フェニトイン	上顎前突	4.8	84.2	50.5
女子	1	バルプロ酸ナトリウム	開咬	3.7	78.5	49.5
	2	バルプロ酸ナトリウム	上下顎前突	2.6	73.5	49.1
	3	バルプロ酸ナトリウム	叢生	2.7	79.5	44.2
	4	バルプロ酸ナトリウム	上顎前突	5.9	83.0	44.5
	5	バルプロ酸ナトリウム	開咬/上顎前突	5.0	78.7	48.3
	6	ヒダントイン系フェニトイン	上顎前突	4.6	84.6	51.8
平均				4.67	80.23	49.08

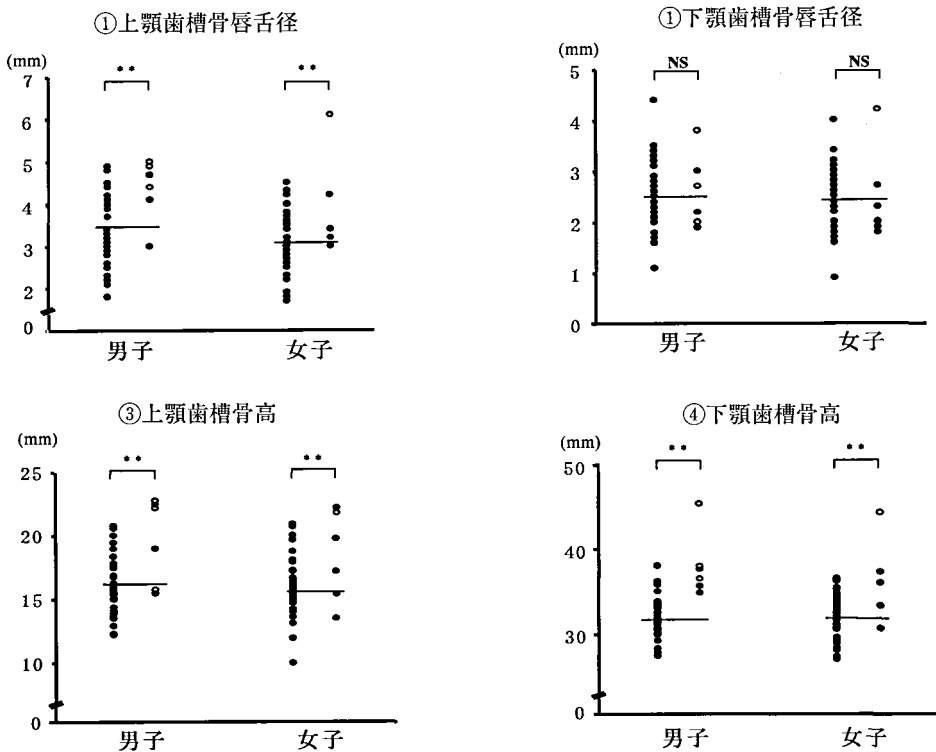


図4 歯槽部に関する分析結果

○：フェニトイン服用患者

いずれの図でも左が対照群，右が被験者群を示す。また図中の横線は対照群の平均を示す。

NS：両群間に有意差なし

*：両群間に有意差あり ($p < 0.05$)**：両群間に有意差あり ($p < 0.01$)

長の程度が著しいことが示された。また、 $\angle ANB$ は 2.1° から 9.9° の範囲にあり、平均 4.9° と骨格性2級傾向を示した。

3. 分析結果

1) 歯槽部

歯槽部に関する計測項目である上顎歯槽骨唇舌径、上顎歯槽骨高、下顎歯槽骨高については、男女ともに被験者群が対照群と比較して大きな値を示すものが多く、有意差検定の結果、いずれの項目についても男女ともに1%未満の危険率で両群間に有意差が認められた。(図4)。なお、下顎歯槽骨唇舌径については、男女ともに両群間の有意差を示さなかった。

2) 顎顔面骨格

顎顔面骨格に関する計測項目である上顎部前後径、下顎骨体長、下顎枝高および下顎枝幅については、被験者群および対照群の分布に明確な差はなく、いずれも両群間の有意差は認められなかった(図5)。

考 察

1. 研究対象について

研究対象として、広島大学歯学部附属病院矯正科および同特殊歯科総合治療部を受診した患者の中から抗てんかん薬服用患者を選択した。被験者として矯正科受診患者に加え、特殊歯科総合治療部の受診患者を加えることにより、不正咬合患者群のみからの被験者の選択による計測値の偏りを少なくし、成長期における抗てんかん薬長期服用の一般的な影響として本研究結果を捉えることが可能となるよう計画した。

被験者群および対照群の初診時年齢を10歳~13歳に限定したことについては、抗てんかん薬の影響が頭蓋冠や踵骨など膜性骨化に主として及ぶことから^{5,6)}、顎顔面骨格の膜性骨化のピークを過ぎたこの時期を選択した。また、本研究において被験者群の数が12名であるのに対して対照群の数を80名としたのは、今回用いた対照群の計測値をより普遍的なものとし、これを指

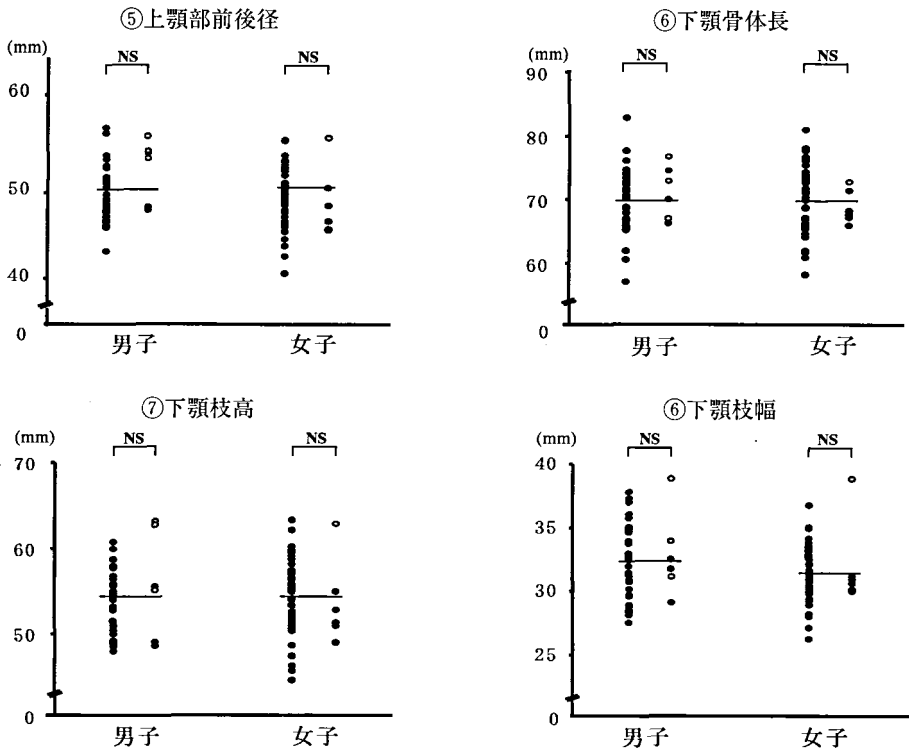


図5 顎顔面骨格の大きさに関する分析結果

○：フェニトイン服用患者

いずれの図でも左が対照群、右が被験者群を示す。また図中の横線は対照群の平均を示す。

NS：両群間に有意差なし

*：両群間に有意差あり ($p < 0.05$)

**：両群間に有意差あり ($p < 0.01$)

標として被験者群の特徴を検討できると考えたためである。なお、両群間についてはF検定を用いて分散分析を行い、被験者数の大きな差異にも拘らず両群間の分散に差が無いことを予め確認した。

2. 抗てんかん薬の種類について

抗てんかん薬にはイミノスチルベン誘導体、バルビツレート系、ヒダントイン系、ベンゾジアゼピン系などがあり、てんかん発作の種類およびその程度により選択されるが、通常、複数の抗てんかん薬が使用される。本被験者が服用していた抗てんかん薬の種類を調べた結果、1名は不明であったが、それ以外はヒダントイン系フェニトインまたはイミノスチルベン誘導体に属するバルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンであった。バルプロ酸ナトリウムは、著しい歯肉肥大を起こすことは少なく、一般的に副作用は少ないとされており¹¹⁾、比較的軽度のてんかん患者に使用される。一方、ヒダントイン系フェニトインの副作用については歯肉肥大をはじめ、これまで多数報告されており¹²⁾、骨代謝に対する影響についてもその多くがフェニトインによるものである。本研究においても、フェニトイン服用患者の顎顔面骨格の各計測値はバルプロ酸ナトリウム服用者のそれと比較して明らかに大きな値を示した。さらに、フェニトイン服用患者では上下顎骨の前後的不調和が顕著であり、全ての患者が上顎部の過大による骨格性上顎前突を呈していた。このことから、顎顔面骨格に対するフェニトインの影響は他の抗てんかん薬と比べてより著しいことが示された。

3. 顎顔面骨格形態に対する影響について

本研究において、抗てんかん薬服用患者の不正咬合分類を行った結果、その多くが上顎前突、上下顎前突あるいは開咬を呈しており、顔面型ではいずれも前突型であった。さらに、上顎前突を示す患者の多くが上顎部の過成長を示す高橋分類上顎前突3類に分類された。頭蓋顔面骨格の形態形成には遺伝的要因や成長過程における習癖などの様々な環境因子が関与しているが、特に重要なのが口輪筋、咀嚼筋または舌筋などの筋活動であり、成長期におけるこれらの筋群の不均衡は歯や骨格形成に大きな影響を及ぼすことが知られている¹³⁾。てんかん患者は神経障害により筋活動に異常をきたす場合もあり、また抗てんかん薬による正常な神経伝達の抑制により、口腔周囲筋群の活動が低下していることが推察される。被験者群において開咬を呈する者が多く認められたのは、これらの筋活動の低下が関与しているものと考えられる。一方、無力性口唇による上顎切歯への唇圧低下が切歯の唇側傾斜を引き

起こすことから、歯列に対する影響は明らかではあるが、上顎部の過大による骨格性上顎前突症と神経筋活動の異常との関連は不明である。しかし、被験者群に骨格性上顎前突症が多く発現していたことから、上顎複合体の形態形成や成長に対する抗てんかん薬の何らかの影響が示唆される。

被験者群と対照群の値を比較検討した結果、下顎歯槽骨唇舌径を除く上顎歯槽骨唇舌径、上顎歯槽骨高、下顎歯槽骨高の3項目に関して、男女ともに被験者群の値が大きく、かつ両群間の有意差が認められた。従来の報告において、フェニトイン長期服用患者の上顎歯槽骨の肥厚、骨密度の増加、歯槽骨吸収の抑制等が示されていることと本研究結果とを併せ考えれば^{14,15)}、抗てんかん薬の骨形成に対する影響は特に歯槽部に顕著であることが明らかとなった。なお、歯槽骨に関する項目のうち、下顎歯槽骨唇舌径についてのみ有意差が認められなかったが、その理由として、下顎歯槽骨唇舌径は顔面型や下顎骨の位置、大きさ、形態ならびに下顎切歯の傾斜度などによって決定され、骨代謝や局所の骨改造の影響は少ないと考えられる^{16,17)}。

抗てんかん薬の副作用として歯肉肥大が認められるが、この部位に限局した軟組織症状が起こる理由は不明である。しかし、その発症にはTGF- β やbasic fibroblast growth factor (bFGF)等の成長因子が関与し、歯肉の線維芽細胞数の増加や細胞外基質の代謝不全を引き起こすことが知られている^{18,19)}。

一方、低濃度のフェニトインを投与したラットにおいて骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP)、オステオカルシンおよびI型プロコラーゲンペプチド (PICP)などの血清中骨形成マーカーの上昇や脛骨における骨量の増加が認められている^{7,8)}。また、ヒト骨芽細胞を用いた *in vitro* 実験において低濃度フェニトインが骨芽細胞の分化増殖を促進し、その作用の一つが骨誘導能に深く関与する成長因子のひとつである transforming growth factor- β (TGF- β)の誘導によるものであると報告されている^{9,10)}。このことから、歯槽部に限局して骨の増殖が生じた理由として、近年骨芽細胞の分化増殖を促進させると報告されているTGF- β が、フェニトインにより誘導され、結合組織性の成長を示す歯肉や歯槽骨に作用するものと考えられる。また、これらの成長因子が歯槽部以外の骨組織に作用していることも考えられるが、結合組織性の成長の占める割合が僅かであったため、顎顔面骨格全体の変化として表れなかったこと、歯槽骨とは異なり顎顔面骨格の成長量には個人差が大きいこと、などの理由が考えられる。以上の問題に加えて、本被験者数が少なかつたため有意差が認められなかった可能性も考えられるため、今後

さらに被験者数を増やし、上記の項目を含めて、抗てんかん薬の種類の違いによる影響についても検討を行う必要がある。

ま と め

抗てんかん薬服用患者の顎顔面骨格の特徴としては上顎前突および開咬傾向が認められた。また、抗てんかん薬服用患者群は対照群と比較して、歯槽骨部に関する項目のうち、下顎歯槽骨唇舌径を除く上顎歯槽骨幅、上顎歯槽骨高、下顎歯槽骨高の3項目が有意に大きい値を示しており、顎顔面骨格の大きさについては両群間に有意差は認められなかった。このことから、抗てんかん薬、とりわけ頻用されるヒダントイン系フェニトインは膜性骨化を主たる成長機序とする歯槽部の骨形成を促進することが強く示唆された。

文 献

- Hassell, T.M., Page, R.C., Narayanan, A.S., and Cooper, C.G.: Diphenylhydantoin (dilantin) gingival hyperplasia: drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **73**, 2909-2912, 1976.
- Hassell, T., O'Donnell, J., Pearlman, J., et al.: Phenytoin induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *J. Clin. Periodontol.* **11**, 242-253, 1984.
- Christiansen, C., Rodbro, P., and Lund, M.: Effect of vitamin D on bone mineral mass in normal subjects and in epileptic patients on anticonvulsants: a controlled therapeutic trial. *Br. Med. J.* **2**, 208-209, 1973.
- Rodbro, P., Christiansen, C., and Lund, M.: Development of anticonvulsant osteomalacia in epileptic patients on phenytoin treatment. *Acta Neurol. Scand.* **50**, 527-532, 1974.
- Kattan, K.R.: Calvarial thickening after Dilantin medication. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* **110**, 102-105, 1970.
- Kattan, K.R.: Thickening of the heel-pad associated with long-term Dilantin therapy. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* **124**, 52-56, 1975.
- Lau, K.H., Nakade, O., Barr, B., et al.: Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80**, 2347-2353, 1995.
- Ohta, T., Wergedal, J.E., Gruber, H.E., Baylink, D.J., and Lau, K.H.: Low dose phenytoin is an osteogenic agent in the rat. *Calcif. Tissue. Int.* **56**, 42-48, 1995.
- Nakade, O., Baylink, D.J., and Lau, K.H.: Phenytoin at micromolar concentrations is an osteogenic agent for human mandible-derived bone cells in vitro. *J. Dent. Res.* **74**, 331-337, 1995.
- Nakade, O., Baylink, D.J., and Lau, K.H.: Osteogenic actions of phenytoin in human bone cells are mediated in part by TGF-beta 1. *J. Bone Miner. Res.* **11**, 1880-1888, 1996.
- Loiseau, P., Cohadon, S., Jogeix, M., Legroux, M., and Dartigues, J.F.: [Efficacy of sodium valproate in partial epilepsy. Crossed study of valproate and carbamazepine]. *Rev. Neurol. (Paris)* **140**, 434-437, 1984.
- Keith, D.A.: Side effects of diphenylhydantoin: a review. *J. Oral. Surg.* **36**, 206-209, 1978.
- 中後忠男, T.J. 青葉, 松本光夫, 他訳: グレーバー歯科矯正学(上). 1版. 医歯薬出版, 東京, 154-160, 320-322, 1976.
- Johnson, J.P.: Acquired craniofacial features associated with chronic phenytoin therapy. *Clin. Pediatr(Phila)*. **23**, 671-674, 1984.
- Dahllof, G., Preber, H., Eliasson, S., et al.: Periodontal condition of epileptic adults treated long-term with phenytoin or carbamazepine. *Epilepsia.* **34**, 960-964, 1993.
- 三浦不二夫, 黒田敬之 共訳: 顔面の成長と整形. 1版. クインテッセンス出版, 東京, 84-85, 1988.
- 伊藤孝一: 頭部X線規格写真による Symphysis mandibulae 部に関する形態学的ならびに計測学的研究. *日大歯学雑誌* **45**, 784-795, 1971.
- Sasaki, T., and Maita, E.: Increased bFGF level in the serum of patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.* **25**, 42-47, 1998.
- Saito, K., Mori, S., Iwakura, M., and Sakamoto, S.: Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta, basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J. Periodontal. Res.* **31**, 545-555, 1996.