

下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する 経口消炎鎮痛薬による先制鎮痛効果の検討

— cyclooxygenase-2 選択的ならびに非選択的阻害薬および抗 bradykinin 作用を有する薬剤の比較 —

根 岸 明 秀,¹ 土 屋 明日香,¹ 石 北 朋 宏¹
山 口 徹,¹ 中曾根 良 樹,¹ 茂 木 健 司¹

要 旨

【目 的】 術後疼痛管理において先制鎮痛の有用性が注目されるようになってきた。今回、下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対し、作用機序の異なる非ステロイド性消炎鎮痛薬による先制鎮痛効果について検討した。【対 象と方法】 下顎埋伏智歯抜歯症例 33 例に対し、無作為に抜歯開始 1 時間前に Zaltoprofen (抗 bradykinin 作用を有する cyclooxygenase (COX)-2 選択的阻害薬：Z 群)、Loxoprofen sodium (COX-2 非選択的阻害薬：L 群)、Etodolac (COX-2 選択的阻害薬：E 群) のいずれか 1 錠を内服させた後、抜歯を行い、薬剤内服 6 時間後に Visual Analogue Scale (VAS) による疼痛評価を行った。【結 果】 Z 群 9 例中 2 例、L 群 10 例中 3 例では疼痛は発現せず、鎮痛剤は不要であった。また、各群の 6 時間後の VAS ペインスコアについては、Z、L 群は、E 群 と比較し、有意に低い値であった。【結 語】 下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛を管理するための先制鎮痛には COX-2 のみの阻害では十分とはいえ、COX を非選択的に阻害する薬剤、あるいは抗 bradykinin 作用をも有する薬剤の方が有用と考えられた。(Kitakanto Med J 2007 ; 57 : 43~48)

キーワード：先制鎮痛, 下顎埋伏智歯抜歯, 非ステロイド性消炎鎮痛薬, シクロオキシゲナーゼ-2, ブラジキニン

は じ め に

手術を受ける患者にとって手術後疼痛への恐れは大きく、手術に対する不安要素のひとつである。歯科口腔外科臨床において最も頻繁に行われる手術である下顎埋伏智歯抜歯に対する患者の不安も抜歯後の痛みに関することが多く、その対策は重要と考えられる。

消炎鎮痛薬は、手術後疼痛の緩解を目的として投与されており、歯科口腔外科領域では、特に侵襲の大きい下顎埋伏智歯抜歯において、その役割が重視されている。^{1,2} 従来、消炎鎮痛薬の服用時期は疼痛発現後と患者に指示されてきた。しかし、神経因性疼痛や、組織損傷による疼痛閾値の低下に伴う allodynia の問題、服用から鎮痛効果発現までに要する時間などの問題から、近年、手術侵襲が加わる前の鎮痛処置により、手術後疼痛をより効果的に抑制できるという、先制鎮痛の概念が注目されてい

る。^{3,4}

著者らは下顎埋伏智歯抜歯症例を対象とし、作用機序の異なる消炎鎮痛薬による先制鎮痛という投与方法における有効性について検討した。

対 象 と 方 法

対 象：2003 年 7 月から 2005 年 3 月の 1 年 9 か月間に、群馬大学医学部附属病院歯科口腔外科・歯科外来において局所麻酔下にて下顎埋伏智歯抜歯を施行した症例で、術前に抜歯当該部位に炎症の存在しない 33 例とした。その内訳は、男性 13 例、女性 20 例であり、年齢は 20 歳から 53 歳 (平均 28.3 歳)、体重は 43kg から 75kg (平均 54.4kg) であった。全例とも全身既往歴に特記事項はなかった。対象患者へは本研究の主旨と内容を十分説明し、文書により同意を得た。本研究は臨床研究として 2003 年 5 月本学臨床試験審査委員会の承認を受けている。

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科医科学専攻臓器病態制御系病態腫瘍制御学講座顎口腔科学
平成18年11月30日 受付
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科顎口腔科学 根岸明秀

方 法：対象者を封筒法により、無作為に3群に分けた。使用した消炎鎮痛薬は cyclooxygenase (以下 COX)-2 選択的阻害薬で、抗 bradykinin 作用を有する Zaltoprofen, COX-2 非選択的阻害薬である Loxoprofen sodium, および COX-2 選択的阻害薬である Etodolac とした。^{5,6} Zaltoprofen 投与群 (以下 Z 群) 9 例, Loxoprofen sodium 投与群 (以下 L 群) 10 例, Etodolac 投与群 (以下 E 群) 14 例であった。

抜歯開始1時間前に各消炎鎮痛薬を1錠内服、1/80, 000 Epinephrine 含有2%塩酸 Lidocaine による浸潤麻酔を行った後、歯肉切開、粘膜骨膜弁剝離、歯冠分割、また必要に応じ骨削除を行い、埋伏智歯の抜歯を行った。

抜歯後疼痛の評価は、Visual Analogue Scale (以下 VAS) を用い、患者に記録させた。VAS の計測は、消炎鎮痛薬内服6時間後、長さ100mmの横軸スケール上の左端(0)を無痛、右端(100)を想像しうる最大の痛みと仮定し、対象者自身にスケール上に記入させ、その長さをペインスコアとした。なお、自制不可能な疼痛が発現した場合、消炎鎮痛薬を内服させたが、その時刻とその時点におけるVAS、服用1時間後および6時間後のVASを記録させた。

統計学的検討としては、Z群、L群、E群の3群間の比較には Kruskal-Wallis 検定、Z群、L群、E群、の各2群間の比較には t-検定を用い、危険率5%以下をもって有意差ありとした。

結 果

対象症例の背景因子

Z群は男性4例、女性5例、年齢は平均(28±10)歳、体重は平均(58±11)kg、浸潤麻酔量は平均(3.3±1.4)ml、手術時間は平均(37±15)分であった。

L群は男性4例、女性6例、年齢は平均(30±10)歳、体重は平均(54±8)kg、浸潤麻酔量は平均(3.1±1.4)ml、手術時間は平均(37±30)分であった。

E群は男性5例、女性9例、年齢は平均(28±6)歳、体重は平均(52±9)kg、浸潤麻酔量は平均(3.0±1.0)ml、手術時間は平均(39±20)分であった。

各群間において性別、年齢、体重、浸潤麻酔量、手術時間に有意差は認めなかった(表1)。

VAS ペインスコアによる抜歯後疼痛の評価

Z群2例、L群3例、E群6例は対象薬剤内服6時間以内に自制不可能な抜歯後疼痛の発現により各対象薬剤を内服したため、6時間後における疼痛評価はできなかった。内服6時間後におけるVASの評価が可能であったZ群7例のペインスコアは、中央値26、平均(27±18)、L群7例では中央値18、平均(19±13)、E群8例では中央値48、平均(47±14)であり、Z群とE群、L群とE群に有意差を認めた(図1)。

表1 背景因子の比較

群	性別	性別		年齢(歳)	体重(kg)	浸潤麻酔量(ml)	手術時間(分)
		男性	女性				
Zaltoprofen (n=9)		4	5	28±10	58±11	3.3±1.4	37±15
Loxoprofen sodium (n=10)		4	6	30±10	54±8	3.1±1.4	37±30
Etodolac (n=14)		5	9	28±6	52±9	3.0±1.0	39±20

(平均値±標準偏差)

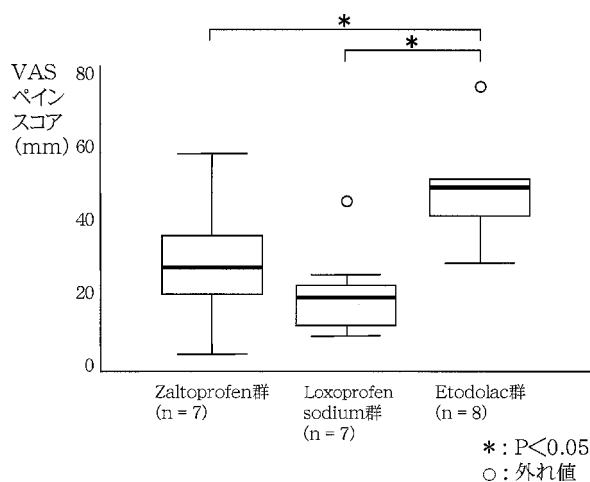


図1 鎮痛薬内服6時間後のVASペインスコア

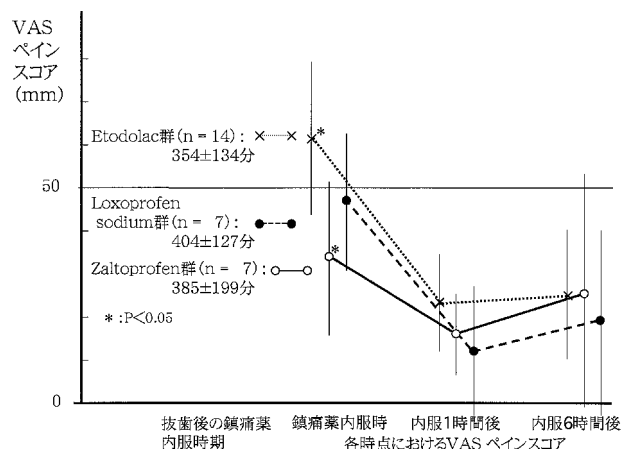


図2 抜歯後、鎮痛薬追加内服時期および各時点におけるVASペインスコア

抜歯後の鎮痛薬内服時期およびVAS ペインスコア

抜歯後鎮痛薬の内服が不要であった症例はZ群2例、L群3例であったが、E群では全症例で抜歯後に対象薬剤を内服していた。抜歯後に鎮痛剤を内服した時期は、対象薬剤内服後Z群7例で平均(385±199)分、L群7例で(404±127)分、E群14例で(354±134)分であり、各群間で有意差を認めなかった(図2)。

抜歯後の鎮痛薬内服時、その1時間後および6時間後のVASペインスコアは、Z群7例で各々(34±18)、(16±9)、(25±27)、L群7例で(47±16)、(12±14)、(19±22)、E群14例で(61±18)、(23±11)、(25±14)であった。鎮痛薬内服時におけるZ群とE群のVASに有意差を認めたが、他では認められなかった(図2)。

なお、全症例において胃腸障害などの有害事象は認めなかった。

考 察

下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する先制鎮痛の有効性

抜歯は手術であり、生体に対する侵襲となるため、術後に侵害受容性疼痛が出現する。抜歯後疼痛の発現率は抜歯操作が容易な症例から埋伏歯等の難易度の高い症例まで含めた場合、41.2～47%と、約半数と考えられる。^{7,8} また、下顎埋伏智歯抜歯後に限ると術後疼痛は、90～100%の症例に発現する。^{1,2} ことに下顎埋伏智歯抜歯の場合、歯肉粘膜、骨膜の切開、剝離、骨削除を伴うなど、手術侵襲が大きいことから、抜歯後疼痛の発現頻度は高く、その程度も強い場合が多い。^{1,2} このような理由から、歯科口腔外科臨床では抜歯後には術後疼痛の発現を予測し、消炎鎮痛薬を投与することが一般的であり、従来は、疼痛発現時に消炎鎮痛剤を服用することが一般的であった。しかし、近年、神経因性疼痛の概念が認識され、抜歯後疼痛に対しても先制鎮痛の有用性が注目されている。^{3,9,10}

以上から、著者らは、消炎鎮痛薬を抜歯前にあらかじめ投与しておく先制鎮痛法なる投与方法による各種消炎鎮痛薬の抜歯後疼痛に対する鎮痛効果を検討した。

先制鎮痛を行った下顎埋伏智歯抜歯症例33例中Z群2例、L群3例計5例(15.2%)においては抜歯後疼痛は発現せず、さらなる消炎鎮痛薬の服用は不要であった。しかし、下顎埋伏智歯抜歯後疼痛は0～10%の症例では発現しないとの報告があるため、たまたま疼痛が発現しない症例であった可能性が推測され、さらに大規模かつ詳細な検討が必要と考えられた。

COX-2 阻害と抗ブラジキニン作用

非ステロイド系抗炎症薬の作用機序は cyclooxygenase (COX) の阻害によることが報告され、さらに COX-1 と

COX-2 のアイソザイムがそれぞれ存在することが明らかとなり、一般的に受け入れられている。¹¹ 疼痛に関与する COX-2 を選択的に阻害することにより、有害事象の発現をおさえて鎮痛効果のみを得ることが可能であると考えられるようになった。¹¹

一方、術後には急性炎症も生じることが考えられ、炎症に伴い内因性発痛物質である bradykinin が産生され、手術後疼痛発現に関与することが報告されている。¹²⁻¹⁴

今回、Zaltoprofen, Loxoprofen sodium, Etodolac の3種の薬剤の鎮痛効果を検討したが、その選択の理由は以下の如くである。すなわち Zaltoprofen は COX-2 の選択的阻害薬であり、また bradykinin により誘発される疼痛も抑制するとされている。Loxoprofen sodium は COX-1 と COX-2 をほぼ同等に阻害するとされており、Etodolac は COX-2 阻害薬とされている。このように3者はそれぞれ作用点異なるため、鎮痛効果も異なると考えられたからである。

疼痛の評価には VAS スケールを用いたが、この方法は現在、疼痛評価には一般的によく用いられている。VAS による抜歯後疼痛の評価では、Z群、L群はE群と比較し、有意に低い値であった。この点を考察すると、COX-2 選択的阻害薬である Etodolac の鎮痛効果には限界があり、COX-1 の存在や急性炎症性疼痛に対しての配慮も必要であると考えられた。

COX-1 と COX-2 の発現や生理・病理的役割には相違があると報告されている。¹¹ COX-1 はほぼ全ての細胞に恒常的に発現する構成タンパク質であるのに対し、COX-2 は誘導タンパク質である。¹¹ 少量のアラキドン酸に対しては COX-2 の反応によりプロスタグランジン (PG) への転換が進行するが、多量のアラキドン酸の存在下では COX-1 が反応することが報告されており、COX-2 が発現する時間的余裕のない疼痛などの反応においては、COX-1 が COX-2 の代わりをしているとされている。^{11,15} したがって抜歯後の急性炎症性疼痛において COX-2 阻害薬 Etodolac と比較し、COX-1 および COX-2 の両者の阻害薬である Loxoprofen sodiumの方が疼痛抑制効果が高かったものと考えられた。

一方、COX-2 の阻害に加え抗 bradykinin 作用を有する Zaltoprofen も疼痛抑制効果が高かったことから、抜歯後鎮痛には急性炎症性疼痛に対する bradykinin 産生抑制も念頭におくことが重要と考えられた。以上、抜歯後鎮痛を目的としての消炎鎮痛薬の選択にあたっては、侵害受容性疼痛のみならず急性炎症による bradykinin 産生を抑制する作用も同時に有する薬剤が有利と考えられた。

今回、先制鎮痛について作用点の異なる薬剤の鎮痛効果のみならず、抜歯後における消炎鎮痛薬追加内服時期

の検討も合わせて行った。これは、先制鎮痛効果の消失による疼痛発現のために追加の消炎鎮痛薬内服を要したと考えられ、薬剤の鎮痛効果の持続時間に関係しているものと思われる。抜歯後の鎮痛薬内服時期については、各薬剤間に統計学的有意差はみられなかったものの、E群でやや早い傾向にあり、その時点におけるVASも高い値であった。これは、鎮痛効果持続時間が短いことが考えられる。さらに、鎮痛薬内服時におけるVAS値は、Z群がE群と比較し有意に低い値であった。これは、患者の疼痛に対しての許容範囲の違い、および薬剤の作用持続時間に関係していると考えられる。前者については、被験者数を多くし、各群間の被験者の疼痛閾値の差をなくしての検討が必要であると考えられ、また後者については、作用時間の長い薬剤の方が、当然のことながら、この点では有利と考えられた。この結果からも、先制鎮痛後の抜歯後疼痛の原因としては、アラキドン酸代謝産物のみならず、bradykininの関与も大きいものと考えられた。鎮痛薬内服1時間および6時間後においては、各薬剤とも良好な鎮痛効果を認め、3者とも効果時間として6時間は有効と考えられた。

先制鎮痛法について

今回の結果から、検討した作用機序の異なる3剤の下顎埋伏智歯抜歯に対する先制鎮痛の効果は必ずしも十分とはいえ、抜歯後にさらに消炎鎮痛薬の追加を必要とする症例もみられた。しかし、抜歯後の一過性の疼痛がおさまった後は、33例全例、全く何らの疼痛、違和感は抜歯後に生じていないことから、神経因性疼痛を回避、予防しているという可能性は否定できない。しかし、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

本研究では先制鎮痛効果をねらうための薬剤投与時期として、抜歯開始前1時間とした。各薬剤の薬物動態について、最高血漿中濃度に達する時間はZaltoprofen 1.2時間、Loxoprofen sodium 30分、Etodolac 1.4時間であり、半減期はZaltoprofenが二相性に0.9時間と9時間、Loxoprofen sodiumが1時間15分、Etodolacが6.03時間とされている。抜歯時間は30分から1時間であることから、VASによる疼痛評価は抜歯術終了後約4時間となる。疼痛発現例における疼痛発現時期は抜歯後2時間の時点で60～80%に認められるとされているため、先制鎮痛としての薬剤投与時期は、薬物動態の面からも抜歯開始1時間前は適当と考えられる。^{16,17}

今回の検討では先制鎮痛としての薬剤投与量は各薬剤とも1錠とした。ZaltoprofenおよびLoxoprofen sodiumの用法・用量は、頓用の場合1回1～2錠とされている。抜歯後疼痛に対するLoxoprofen sodiumの臨床評価では、鎮痛効果は用量依存的であり、速効性、持続性とも有

意差は認められないものの、2錠投与群の方が有用であるという結果であった。^{16,17} 埋伏智歯抜歯例を対象としたLoxoprofen sodiumの臨床評価においても、2錠頓用により76%で有効とされている。² したがって、下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛をさらに効果的に抑制するためには、2錠投与により、より有効な先制鎮痛効果が得られる可能性が考えられ、この点に関しての検討も必要と思われた。

有害事象について

非ステロイド性消炎鎮痛薬の有害事象として最も頻度の高いものは胃腸障害である。その発症機序として、COX-1の阻害により胃粘膜内のPG合成が抑制され、PGを介する防御機序や増殖因子合成の阻害、好中球の活性化により粘膜障害が誘発されることが明かにされている。¹⁸ 一方、COX-2特異的阻害薬において胃粘膜傷害の頻度は低下すると報告されているが、血栓による心血管系に対する有害作用を来すことが明かにされ、2005年4月には米国食品医薬局より使用方法に関する警告も出されている。¹⁹ 今回の研究においては、有害事象の発現は33例中全く認められなかった。この点、今回の投与量は比較的少ないこと、また有害事象は長期連用に伴い発生頻度が増加することから、抜歯前の単回あるいは抜歯後における短期間の限られた使用方法では、有害事象の発生頻度は低いものと考えられた。したがって、各薬剤とも安全に先制鎮痛の目的で用いることが可能な薬剤であると考えられた。

以上より、下顎埋伏智歯抜歯に対する抜歯開始1時間前の経口消炎鎮痛薬投与による先制鎮痛法は、抜歯後疼痛抑制に有効で安全な方法と考えられたが、鎮痛効果が必ずしも十分とはいえないため、さらに除痛効果が得られるよう、二重盲検法等の研究デザイン、対象症例数を考慮し、投与薬剤の種類、投与量等の検討が必要と考えられた。

文 献

1. 栗田賢一, 河合 幹, 服部孝範ら. 下顎埋伏智歯抜歯後疼痛に対する鎮痛剤 (Ampiroxicam) の臨床評価 一多施設二重盲検比較試験一. 歯薬療法 1991; 10: 138-156.
2. 内山公男, 朝波惣一郎, 須佐美栄作ら. 埋伏智歯抜歯後疼痛に対するロキソプロフェンソディウム (ロキソニン®) の臨床評価. 歯薬療法 1993; 12: 96-103.
3. 半場道子: 痛みの神経生理学 一痛みの早期遮断の重要性一. 歯薬療法 1999; 18: 156-164.
4. 阿部幸作, 山口 晃, 土川幸三. 全身麻酔下口腔外科手術における術後疼痛抑制対策に関する研究. 日口外誌 2001; 47: 225-231.
5. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid

- drug selectivities for cyclo-oxygenase-1, rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563-7568.
6. Kawai S, Nishida S, Kato M, et al. Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: 87-94.
 7. 福井正義, 小野尊睦, 古川哲夫ら. 抜歯術後疼痛に関する調査. *口科誌* 1970; 19: 731-736.
 8. 茂木健司. 抜歯創の治癒過程に関する臨床的検討. *口科誌* 1980; 29: 449-459.
 9. Woolf CJ and Chong MS. Preemptive analgesia—Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
 10. Hutchinson GL, Crofts SL, Gray IG. Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 500-503.
 11. 森田育男. COX-1 と COX-2 —その生理, 病理反応における役割分担. *医学のあゆみ* 2001; 196: 175-179.
 12. Swift JQ, Garry MG, Roszkowski MT, et al. Effect of flurbiprofen on tissue levels of immunoreactive bradykinin and acute postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 112-116.
 13. 横田敏勝: 侵害受容生疼痛. 横田敏勝 (著): 臨床医のための痛みメカニズム 改訂第2版. 東京: 南江堂, 1997: 39-61.
 14. 猪木令三: 痛みの発生と抑制の生化学的機構. 石川達也, 内田安信, 金子 譲, 他 (編): 痛みの臨床 —歯・顎・口腔. 東京, 医歯薬出版, 1997: 40-47.
 15. Shitasige M, Morita I, Murota S. Different substrate utilization between prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 in NIH3T3 fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1389, 57-66.
 16. 内田安信, 成田令博, 久代秀郎ら. 抜歯後疼痛に対する CS-600 (Loxoprofen sodium) の臨床評価 —二重盲検法による多施設協同研究—. *歯薬療法* 1984; 3: 32-48.
 17. 藤本明秀, 石川武憲, 安井良一ら. 口腔外科小手術の術後疼痛に対する非ステロイド系鎮痛消炎剤 (Loxoprofen sodium, ロキソニン®) の臨床評価. *日口外誌* 1989; 35: 258-263.
 18. 坂本長逸. NSAIDs の消化管傷害 —発症機序と予防. *医学のあゆみ* 2001; 196: 184-188.
 19. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-1102.

Comparative Study of the Pre-emptive Analgesic Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Having Different Mechanisms of Action, for Pain Associated with Extraction of Impacted Wisdom Teeth

— Comparison of the Drugs Among Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor with/without Anti-bradykinin Effect and Cyclooxygenase-1, -2 Inhibitor —

Akihide Negishi,¹ Asuka Tsuchiya,¹ Tomohiro Ishikita¹
Toru Yamaguchi,¹ Yoshiki Nakasone¹ and Kenji Mogi¹

¹ Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Subdivision of Oncology, Division of Biosystem Medicine, Course of Medical Science, Graduate School of Medicine, Gunma University Graduate School

Backgrounds : Pre-emptive analgesia is gaining support as a method of postoperative pain management. The present study aims to compare the pre-emptive analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) having different mechanisms of action, for relief of pain associated with extraction of impacted wisdom teeth. **Methods :** Thirty-three patients scheduled for extraction of impacted wisdom teeth were randomly administered one tablet each of any one of the following NSAIDs : zaltoprofen (selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor with anti-bradykinin effect), loxoprofen sodium (COX-1 and -2 inhibitor) or etodolac (selective COX-2 inhibitor), 1 hour prior to the scheduled extraction. Postoperative pain was assessed on the basis of pain scores on the visual analogue scale (VAS), 6 hours after administration of the analgesic tablet. **Results :** Postoperative analgesia was not required in 2 of the 9 zaltoprofen patients and 3 of the 10 patients who received loxoprofen sodium. In addition, the VAS pain scores of patients in the zaltoprofen and loxoprofen sodium groups were significantly lower than those in patients who received etodolac. **Conclusions :** These results suggest that inhibition of COX-2 alone is insufficient for pre-emptive analgesia, NSAIDs acting on bradykinin, and both COX-1 and -2 being more effective pre-emptive analgesics for postoperative pain after extraction of impacted wisdom teeth. (Kitakanto Med J 2007 ; 57 : 43~48)

Key Words : pre-emptive analgesia, extraction of impacted lower wisdom teeth, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 (COX-2), bradykinin