

第 7 版

# 現代 齒科薬理学

北海道大学名誉教授 鈴木邦明

[監修]

愛知学院大学名誉教授 戸苅彰史

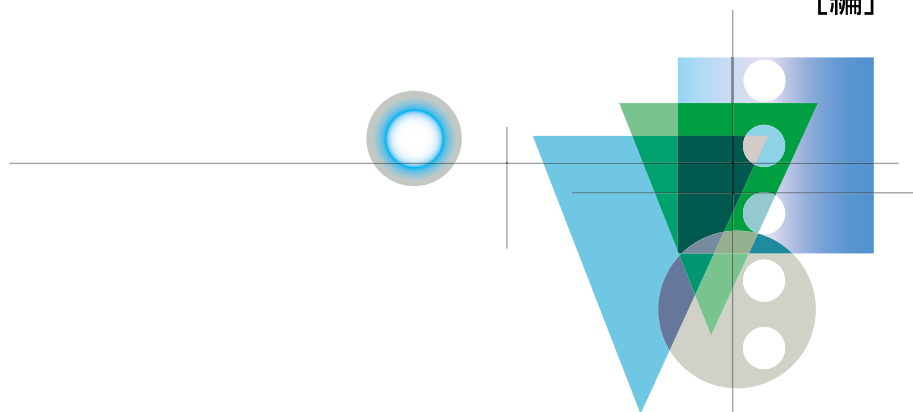
東京医科歯科大学大学院教授 青木和広

九州大学大学院教授 兼松 隆

長崎大学大学院教授 筑波隆幸

福岡歯科大学教授 八田光世

[編]



Current Dental Pharmacology

医歯薬出版株式会社

## 1 章

## 薬理学 総論 A. 医薬品と薬理作用

## 薬理作用

## 📖 学修目標とポイント

- 薬理作用の基本原則，薬物療法の種類，作用様式，薬理作用の分類を説明できる。
- 薬物の主作用と副作用について説明できる。

## 🔑 本章のキーワード

原因療法，対症療法，興奮作用，抑制作用，直接作用，間接作用，主作用，副作用

病気の診断，治療および予防を目的に使用する化学物質を薬物といい，生体に及ぼす作用を薬理作用（pharmacological action）という。薬理作用の発現は，投与された薬物が作用すべき部位に到達し，その部位における生理機能などに影響を及ぼすことによる。

薬理学は，薬物が引き起こす薬理作用の様式や作用機序などの薬物の生体に対する働きかけを調べる**薬力学**（pharmacodynamics）と，投与された薬物の吸収，分布，代謝および排泄などの生体の薬物に対する働きかけを調べる**薬物動態学**（pharmacokinetics）からなっている。すなわち，生理学や生化学の発展とともに進展し，生体现象を把握しながら生体と薬物との相互作用の結果生じる生体応答を対象とする科学であり，この2つの作用の結果起こる現象を解析することにより，薬物を安全に使用し，病気の治療に役立たせることを目的としている（図1）。

## I 薬物と医療

薬物療法は薬理学を基礎とした薬物による治療であり，現代医療の中核をなしている。健康な状態では生体内部環境のホメオスタシスが維持されているが，このホメオスタシスが病原微生物，ストレス，免疫力の低下や過剰，遺伝的な要因などにより破綻すると病気の状態に陥る。

一般的に薬物は，この内部環境のズレを修正してホメオスタシスを維持し，生体の機能を元に戻すように作用する。これにより，生体の自然治癒力（ホメオスタシスの乱れを回復させる自動調節機能）をサポートし，病気からの回復を促進する。しかし，薬物は生体にとっては外部から投与された異物であり，使い方を誤れば重大な有害事象や毒性が生じる。生体にとって

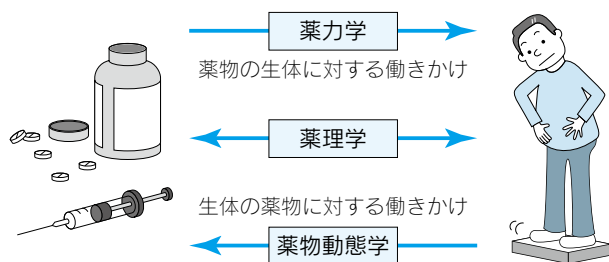


図1 薬理作用の分類

# 臨床薬理学

## 学修目標とポイント

- 医薬品の開発プロセスについて説明できる。
- 治験について説明できる。
- 後発医薬品について説明できる。
- 薬物動態解析の方法論の概略について説明できる。
- 服薬指導と医薬品添付文書について説明できる。
- 処方箋の記載事項、記載方法について説明できる。
- 医薬品・医療機器の安全対策について説明できる。

## 本章のキーワード

臨床試験、非臨床試験、治験、後発医薬品、薬物動態解析、個別化医療、治療薬物モニタリング、処方箋、医薬品・医療機器の安全対策、薬害

## I 医薬品の開発

新しい医薬品の開発では、まずはスクリーニングによって候補となる化合物を選ぶ。その上で主として動物を用いた非臨床試験を行い、それからヒトを用いた臨床試験を実施する。新薬の開発には多くの費用と時間を要する。日本国内で新しい医薬品を開発し、市場で販売するために必要な研究開発費は約 500 億円、同様に米国で開発・販売された医薬品の開発費は中央値で 10 億ドル、平均値で 13 億ドルと報告されている<sup>1)</sup>。期間も 10～17 年必要とされる。

### 1. 新薬の開発プロセス

#### 1) 基礎研究

天然に存在する物質からの抽出や、化学合成した物質、さらにゲノム情報を基にした計算・AIによるシミュレーションなど様々な科学技術を活用して、薬の候補となる化合物を作り、その可能性を調べる。

#### 2) 非臨床試験

薬になる可能性のある新規物質の有効性と安全性を、主として細胞を用いて *in vitro* で解析・試験を行う。その物質が体内でどのように吸収され分布していくのか、また代謝・排泄されていくのかといった薬物動態を動物実験によって調べ、さらに物質自体の品質、安定性に関する試験も行う。

#### 3) 臨床試験

ヒトにとって有効で安全なものかどうかを調べるのが臨床試験である。非臨床試験によって有効性、副作用を十分に評価した上で医薬品として有用性が期待できると判断された薬の候補

# 局所麻酔薬

## 学修目標とポイント

- 局所麻酔薬の作用機構を説明できる。
- 歯科領域における局所麻酔薬の適用法（表面麻酔，浸潤麻酔，伝達麻酔など）を説明できる。
- 局所麻酔薬の化学構造による分類（アミド型とエステル型）と代謝経路を説明できる。
- 歯科臨床で使用されている主な局所麻酔薬の有害作用を含めた特徴を説明できる。
- 局所麻酔薬と血管収縮薬を併用する目的を説明できる。

## 本章のキーワード

局所麻酔法，感覚神経，細胞膜  $\text{Na}^+$  チャンネル，アミド型，エステル型，リドカイン，プロカイン，コカイン，表面麻酔，浸潤麻酔，伝達麻酔，血管収縮薬

### I 局所麻酔薬とは

局所麻酔薬（local anesthetics）は，皮膚，粘膜を含む局所組織に作用させ，感覚神経の興奮伝導を可逆的に遮断して局所感覚を消失させる薬物で，この方法を局所麻酔法（local anesthesia）という。中枢神経系の機能全般を抑制する全身麻酔とは異なり，意識は保持されているのが特徴である。歯科診療において歯髄処置，抜歯，小手術などによる一過性の疼痛を抑制する場合に用いられる。主な局所麻酔薬は塩基性薬物であり塩基性の環境下では脂溶性の非解離型が増加し，膜透過性が増大する。

### II 痛覚の伝導と局所麻酔薬の作用機構

#### 1. 疼痛による活動電位の発生と伝導<sup>1)</sup>

感覚受容器に痛みなどの刺激が加わると，興奮が生じ，感覚神経を興奮が伝導する。興奮発生時には，細胞膜の電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネル（voltage-dependent  $\text{Na}^+$  channel, sodium channel）が開いて細胞外の  $\text{Na}^+$  が細胞内に流入し脱分極が起こる。電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルは， $\alpha$  と， $\beta_1$  および  $\beta_2$  サブユニットから構成され，膜を貫通する  $\alpha$  サブユニットが  $\text{Na}^+$  の通過するチャンネルを形成する。電位が  $\text{Na}^+$  の平衡電位（+40～+50 mV）に達すると  $\text{Na}^+$  チャンネルは不活性化する。続いて  $\text{K}^+$  チャンネルが開き細胞内の  $\text{K}^+$  が細胞外に流出することにより再分極が起こり，静止膜電位へと戻る（図 1A）。この一連の過程を活動電位と呼ぶ。この疼痛刺激により発生した興奮（活動電位）が感覚神経を伝導して，大脳皮質感覚野に投射されることにより痛みとして認識される。

#### 2. 局所麻酔薬の作用機序<sup>2)</sup>

局所麻酔薬は脂溶性の非解離型として神経線維の細胞膜を通過して細胞内に入り，細胞の内

## 35章

## 薬理学 各論

## 歯内治療に用いる薬物

## 学修目標とポイント

- 歯内治療における薬物の意義を説明できる。
- 歯内治療に用いる薬物の種類と特徴、使用目的および作用機序を説明できる。

## 本章のキーワード

歯髄、鎮静、覆髄、根管清掃薬、根管消毒薬、根管充填材、次亜塩素酸ナトリウム、水酸化カルシウム

## I 歯内治療と薬物

歯内治療とは、歯の硬組織や歯髄、根尖歯周組織の疾患に対する診断と治療、予防を行い、歯を保存して機能させようというもので、対象となる代表的疾患には、齲蝕、象牙質知覚過敏症、歯髄炎、根尖性歯周炎などがある。歯内治療では、象牙質、歯髄、根管、根尖歯周組織に薬剤を作用させるが、象牙質や根管では、直接細胞に接触しないためきわめて高濃度の薬剤が適用される。

## II 歯髄鎮痛・鎮静薬

齲蝕などで象牙質が露出すると、歯髄が刺激を受けやすくなり歯髄の知覚が亢進し刺激に対して敏感になる。この状態が持続すると漿液性炎症が生じ、冷水痛や擦過痛など様々な刺激に対する痛みが誘発されるようになる。このような場合に、原因を除去するだけでなく亢進した歯髄の知覚を正常な状態に戻すために窩洞内に使用されるのが、歯髄鎮痛・鎮静薬である。いずれの薬剤も歯髄に直接接触すると障害を与えるので、象牙質の厚みが極端に薄い場合には慎重に適用すべきである。

## 1) フェノール (32章 [各論] V参照)

## (1) フェノールカンフル (カンファーカルボール, CC)

フェノールは強い腐食作用、タンパク質凝固作用があり、鎮痛効果がある。カンフルは知覚鈍麻作用がありフェノールの局所毒性を軽減させる。根管消毒にも使用される。

## (2) パラモノクロロフェノールカンフル (CMCP)

パラクロロフェノールにカンフルを加えたもので腐食性と局所鈍麻作用があり、フェノールより殺菌作用が強い。

## 2) 揮発油 (32章 [各論] VI参照)

## (1) ユージノール

チョウジ油から得られるフェノール誘導体で、組織浸透性が優れ殺菌作用も示すが、歯髄への刺激性は小さく鎮痛消炎作用に優れている。酸化亜鉛と練和してセメントとして使用する。セメント硬化後も未反応のユージノールが鎮痛・鎮静作用を示すため、酸化亜鉛ユージノールセメントとして窩洞の仮封を兼ねて使用されることが多い。

## 歯周治療に用いる薬物

### 学修目標とポイント

- プラークコントロールに使用する薬物について説明できる。
- 局所投与抗菌薬について説明できる。
- 歯周組織再生治療薬と材料について説明できる。

### 本章のキーワード

歯周病原細菌, 消毒薬, 抗菌薬, 濃度, バイオフィルム, 歯周組織再生, 成長因子

#### 1 歯周病と歯周治療の概要

歯周病はデンタルプラーク中の歯周病原細菌により歯肉に炎症が生じ、さらに炎症が拡大すると歯根膜や歯槽骨などの歯周組織が破壊される疾患である (図 1)。歯周病の治療は歯周病原細菌を減少、消失させることが基本であるが、特異的に歯周病原細菌を殺菌することはできず、患者自身のブラッシングによってデンタルプラークを除去し、さらに歯周ポケット内のプラークをスケーリングやルートプレーニングという治療によって取り除くことで、歯周組織の炎症を改善させる。

しかし、すべての患者がブラッシングで十分にプラークを除去できるとは限らず、感染症に抵抗性の低い患者ではわずかな歯周病原細菌が歯周病の改善を妨げることもある。また、歯周ポケットが深くなっていると歯周ポケット内のプラークをすべて除去することが難しくなるため、歯周外科手術によって歯肉を剝離して、プラークや歯石の除去を行うことが一般的な治療となるが、薬物を使用して細菌を死滅、減少させることもある。薬物を使用する場合には、プラークがバイオフィルムであり浮遊している細菌よりはるかに薬剤の効果が低いこと、口腔内の細菌を過剰に殺菌すると真菌が増殖するなど危険性があることなどを理解しておく必要がある。

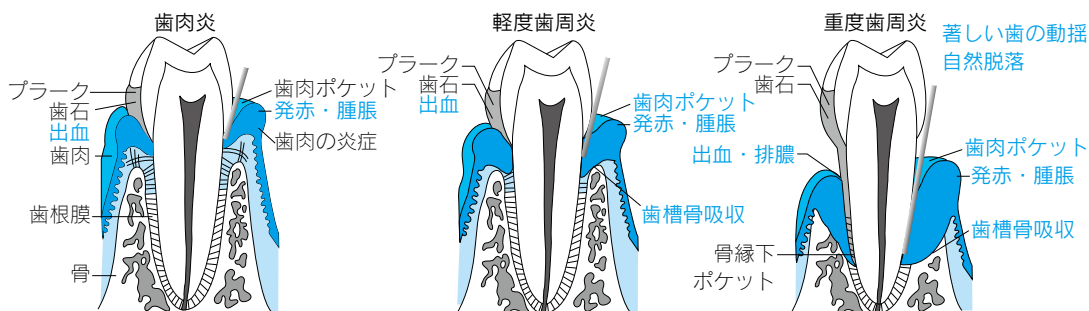


図 1 歯周病の症状と歯周組織破壊