

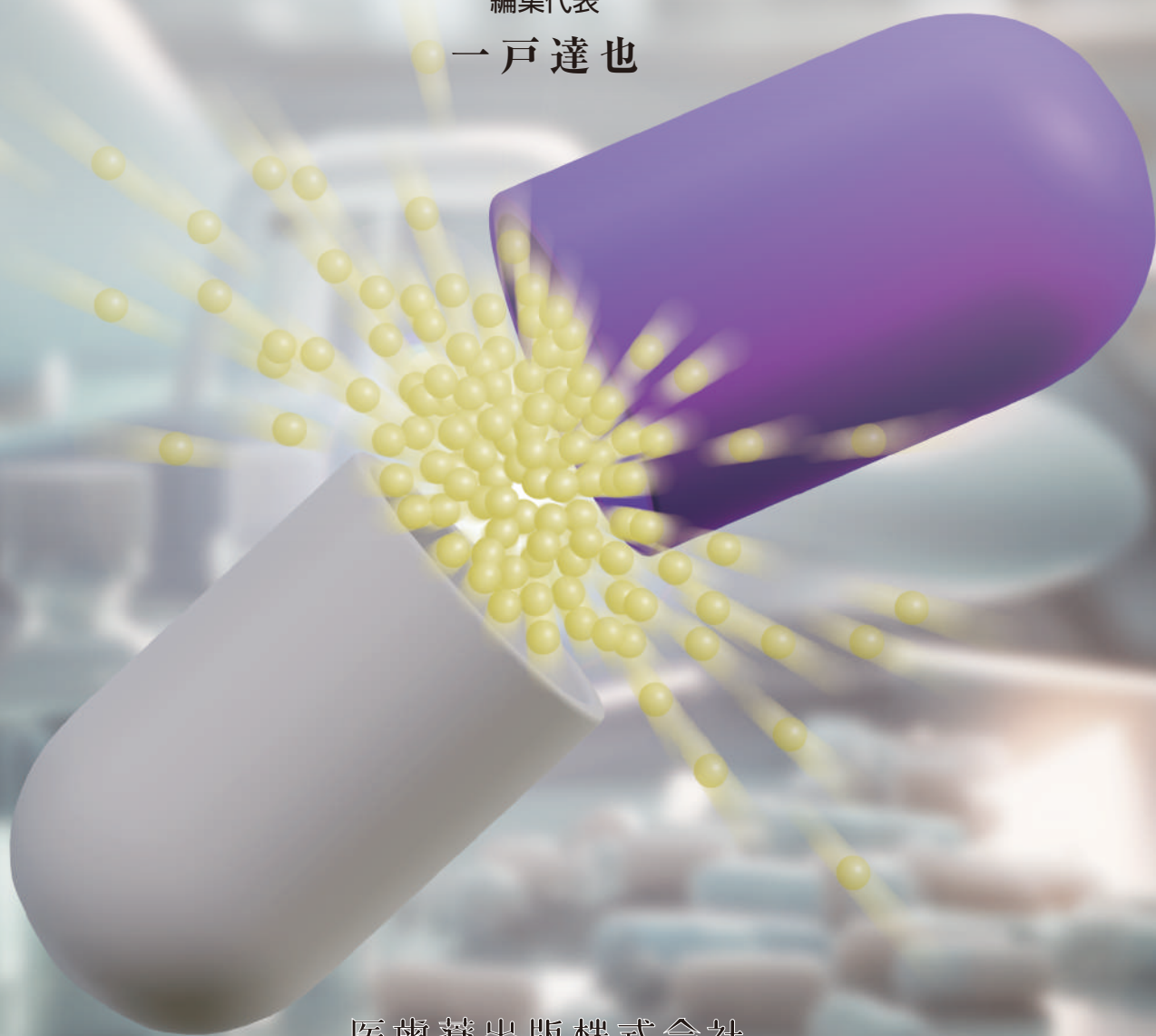
最新

Q&A

歯科のくすりがわかる本

編集代表

一戸達也



医歯薬出版株式会社

1 重要な服薬情報

服薬情報とは医療機関によって処方された処方薬に関する情報のことです。処方箋を発行するにあたって、副作用やアレルギーなどを把握することが薬剤による有害事象の発生予防を心がける必要があります。また、処方単独ではなく、さまざまな医療機関によって処方されることも多く、相互作用などにより思わぬ反応が発生することもあるため注意が必要です。これらの情報は処方医のみならず薬局・薬剤師との情報共有が重要です。

副作用

重要な服薬情報としてまず挙げられるのは副作用の有無で、日本国内においても報告件数は年々増加し、2019年度の厚生労働省医薬・生活衛生局調べのデータによると医薬品製造販売業者からの報告件数は60,405件に上ります。

医薬品の製造販売業者および医療関係者等は副作用によって生じたと疑われる症例は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器法）によって厚生労働大臣に報

告義務があります。

また、2019年より患者あるいは家族からの副作用報告の受付が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページで開始されました。それらも報告を基にPMDAでは国内の副作用報告のデータベースおよび副作用疾患別対応マニュアルを患者・一般の方向けと医療関係者向けに公開しています。

アナフィラキシー

薬剤投与後の重篤な副作用としてアナフィラキシーがあります。アナフィラキシーの主な症状を表1に示します¹⁾。日本におけるアナフィラキシーで医薬品が誘因となったと考えられるのは全体の11.6%で、主な薬剤は造影剤を含む診断用薬、抗菌薬、NSAIDsが挙げられます²⁾（図1）。また、最もアナフィラキシーの誘因となる抗菌薬はβ-ラクタム系で³⁾（図2）、歯科治療においては頻用であるため注意が必要です。

表1 アナフィラキシーガイドライン（Simons FE, et al, 2011¹⁾ をもとに作成）

皮膚・粘膜	紅潮、痛痒間、蕁麻疹、血管性浮腫、麻疹様発疹、立毛、眼結膜充血、流涙、口腔内腫脹
呼吸器	鼻痛痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ 咽頭痛痒感、咽喉絞扼感、発声障害、嘔声、上気道性喘鳴、断続的な乾性咳嗽 下気道：虚数増加、息切れ、峡部絞扼感、激しい咳嗽、喘鳴／気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸停止
消化器	腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、嚥下障害
心血管系	胸痛、頻脈、徐脈（まれ）、その他の不整脈、動悸 血圧低下、失神、失禁、ショック、心停止
中枢神経系	切迫した破滅感、不安（乳幼児や小児の場合は、突然の行動変化、例えば、短気になる、遊ぶのを止める、親にまとわりつくなど）、拍動性頭痛（アドレナリン投与前）、不穏状態、浮動性めまい、トンネル状視野

Introduction

おさえておきたい局所麻酔薬の基本事項

歯科用局所麻酔薬に関する Q&A の前に、前提として知っておきたい局所麻酔薬の基本的知識について解説します。

表面麻酔用製剤と注射用製剤の成分

歯科用局所麻酔薬製剤には表面麻酔用製剤と注射用製剤があり、いずれも局所麻酔薬以外にさまざまな成分が含まれています。

表面麻酔用製剤（表 1）：歯科用の表面麻酔用製剤はエステル型局所麻酔薬であるアミノ安息香酸エチル（ベンゾカイン）が主成分として使用されています。エステル型局所麻酔薬は、一般的にアミド型局所麻酔薬と比べてアレルギーを起こしやすいといわれていることから、アレルギー反応に注意が必要です。

注射用製剤（表 2）：歯科用の注射用製剤にはアミド型局所麻酔薬であるリドカイン、プロピトカイン、メピバカインのいずれかが使用されています。血管収縮薬として、リドカイン製剤はアドレナリンまたはアドレナリン酒石酸水素塩を、プロピトカイン製剤はフェリプレシンを含有しています。その他に、リドカイン製剤には酸化防止剤として亜硫酸塩が、プロピトカイン製剤には防腐剤としてパラオキシ安息香酸エチル（メチルパラベン）が添加されています。メピバカイン製剤は血管収縮薬、酸化防止剤、防腐剤を含みません。アミド型局所麻酔薬に対するアレルギー反応はまれですが、添加されている酸化防止剤や防腐剤はアミド型局所麻酔薬に比べてアレルギーを起こしやすいとされています。また、プロピトカインとアミノ安息香酸エチルはメトヘモグロビン血症の患者に禁忌です。

表 1 本邦で発売されている歯科用表面麻酔用製剤 文献¹⁾より引用改変

商品名	有効成分	防腐薬	性状
ジンジカインゲル 20%	100 g 中 アミノ安息香酸エチル 20 g	(-)	黄色の半固形ゼリー状で芳香（バナナ様）があり、わずかに苦い。
ハリケインゲル歯科用 20%	100 g 中 アミノ安息香酸エチル 20 g	(-)	ほとんど無色の半固形のゲルでミントのようなにおいがあり、甘い。
ビーゾカイン歯科用ゼリー 20%	100 g 中 アミノ安息香酸エチル 20 g	(-)	青色透明～半透明の半固形ゼリー状で、芳香があり、わずかに苦い。
ネオザロカイン [®] パスタ	100 g 中 アミノ安息香酸エチル 25 g 塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル塩酸塩 5 g	パラオキシ安息香酸ブチル	黄色半透明のペーストで、オレンジのような芳香がある。
プロネスパスタアロマ	100 g 中 アミノ安息香酸エチル 10 g テトラカイン塩酸塩 1 g ジブカイン塩酸塩 1 g ホモスルファミン 2 g	パラオキシ安息香酸メチル	淡黄色の軟膏様で、わずかに特異なおいがあり、やや甘い。4種の香り（ストロベリー、マスカット、マンゴー、ミント）がある。

Introduction

おさえておきたい抗菌薬の基本事項

抗菌薬の定義と作用機序と適正使用

抗菌薬 (antibacterial agents) とは、抗微生物薬の中で細菌に対して作用する薬剤の総称として用いる。抗菌薬は細菌に対して、細胞壁合成の阻害、細胞膜の透過性亢進、タンパク質合成・核酸代謝などの代謝過程の阻害などの作用機序によってその効果を発揮する (表 1)。

抗菌薬は、適切な抗菌薬の選択と投与量・投与期間および安全に配慮して感染症を治療させることであり、科学的根拠に基づいた適正な使用が厚生労働省から求められている。

抗菌スペクトル

感染症に対する抗菌薬の選択には感染源の細菌培養と薬物感受性試験が不可欠である。薬物感受性試験では細菌の発育を阻止できる最低濃度 (最小発育阻止濃度 [MIC]) も判定する。しかし、臨床ではその結果を待たずに治療を開始せざるを得ないため、経験的に最も可能性の高い起炎菌を包括する広域なスペクトルを有する抗菌薬を選択することが多い。

有効性

殺菌性の薬剤は細菌を死滅させ、静菌性の薬剤は生体内での細菌の増殖を遅延または阻止する。至適な効果を得るための薬剤の選択は、その薬剤が殺菌

性か静菌性ではなく、薬物濃度が MIC と比較してどのような経時変化をするかに基づいて判断すべきである。

抗菌薬は抗菌活性 (薬力学) を最適化する薬物動態に基づいて 3 つに分類され、これを指標として年齢や体重に応じた投与方法を決める (表 2)。

抗菌薬における PK/PD

薬物動態を意味する Pharmacokinetics (PK) と薬力学を意味する Pharmacodynamics (PD) を組み合わせることで関連づけることにより、抗菌薬の用法・用量と作用の関係を表し、抗菌薬の有効性や安全性の観点から、最適な用法・用量を設定し、適正な臨床使用を実践するための考え方である (表 3)。

他の薬剤との相互作用

抗菌薬は他の薬物と相互作用を起こし、代謝の亢進または阻害やその他の機序により相手の薬物の血中濃度を上昇または低下させる。相互作用が臨床的に最も重要となるのは、治療可能比の低い (すなわち毒性濃度が治療濃度に近い) 薬物が関与する場合である。同様に他の薬物が抗菌薬の濃度を上昇または低下させることもあるので抗菌薬の投与にはあたっては添付文書をよく読み併用薬に注意を払う必要がある。

(片倉 朗)

Introduction

おさえておきたい鎮痛薬の基本事項

顎顔面領域における痛みを主訴とする患者さんは、痛みからの解放を求めて歯科を受診します。徐痛のための治療法の1つが鎮痛薬の使用です。痛みは長く続けば続くほど、私たちの日常生活をも脅かします。したがって、歯科医師は、少しでも早く徐痛を行うための、適切な鎮痛薬の使用法について熟知しておく必要があります。ここでは、歯科領域の痛みとそれに対する鎮痛薬に関する基本事項について概説します。

歯科領域の痛みの分類と鎮痛薬

歯科における痛みは、発症原因や時間的経過によって、侵害受容性疼痛（関連痛も含む）、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛（コラム参照）に分類することができます（図1）。鎮痛薬の選択には、痛みの状態を把握し、患者さん個々の特徴を考慮して選ぶことが重要です。

痛みの伝達と鎮痛薬の作用部位

歯痛の伝達について、歯牙う蝕症から歯髄炎に至る典型的な歯痛を例に挙げます。ミュータンス菌などの齲蝕原因菌が歯質を破壊して歯髄腔内に侵入すると、それを排除しようと歯髄腔内の血管から好中球やリンパ球が戦闘状態に入り、すなわち炎症が始まります。炎症状態を中枢（脳）に伝えるための情報機関が、ブラジキニンなどの発痛物質です（表1）。

発痛物質は、感覚神経末梢の自由神経終末に存在する侵害受容器を刺激します（図2）。この時、発

痛増強物質であるプロスタグランジン類（表1）は、侵害受容器の感受性を高め、発痛物質による刺激を増強させます。このプロスタグランジン類の生産を抑制する作用によって、鎮痛作用を発揮するのが、非ステロイド抗炎症薬（Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）です。

さて、発痛物質によって侵害受容器が刺激されると、各種イオンチャンネルが開き、陽イオンが神経細胞（一次ニューロン）内に流入し、活動電位が発生することで、一次ニューロン内を痛み情報の電気信号が伝達されます。三叉神経の一次・二次ニューロン間の中継点である三叉神経脊髄路核尾側亜核まで伝わると、伝達情報は興奮性や抑制性の修飾を受けます。すなわち、痛みの伝達情報にアクセルやブレーキがかけられます（図3）。

グルタミン酸やサブスタンスPが放出されやすくなった痛みの興奮状態（アクセルのかかった状態）を感作と呼び、脳幹から下行する刺激が痛みの伝達情報にブレーキをかける機構を下行性抑制と呼びます。痛みが長期化した慢性疼痛や神経損傷によって発症した神経障害性疼痛は、一次・二次ニューロン間の中継点の三叉神経脊髄路核尾側亜核で行われる痛みの修飾に特に強い影響を及ぼします。すなわち、慢性的に興奮系（アクセル）の暴走や抑制系（ブレーキ）の失調が起こり、痛みが増強されます。したがって、この領域に作用する鎮痛薬による疼痛制御が必要になります。三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは、抑制系を賦活することによって鎮痛作用を発揮します（図3）。カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドのプレガバリンやミロガ

1

薬剤関連顎骨壊死

2003 年に Marx によって初めて報告されたビスホスホネート製剤関連顎骨壊死という病態は、近年では薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ: Medication-related osteonecrosis of the jaw) としてビスホスホネート製剤だけでなく、さまざまな薬剤の関与が示唆されています¹⁾。薬剤関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023 (以下 PP2023) によれば, MRONJ を発症するメインの薬剤は骨吸収抑制薬 (ARA: antiresorptive agent) ですが, ARA 以外の薬剤も単剤あるいは ARA との併用により MRONJ を発症するリスクがあると指摘しています。

ARA 以外の薬剤で医療用医薬品添付文書に顎骨壊死の注意喚起がされている薬品は、骨吸収抑制作用と骨新生作用を併せ持つ抗スクレロシン抗体薬 (ロモソズマブ) や血管新生阻害薬 (ベバシズマブ, アフリベルセプトベータ), およびキナーゼ阻害薬です (表 1)。また、添付文書に記載がない薬剤でも海外文献や症例報告等で顎骨壊死の発症が指摘されている薬剤もあります²⁾ (表 2)。これらの薬剤については現時点では MRONJ との因果関係は不明であるが、注意が必要です。

本邦における MRONJ の発症頻度は、高用量 BP 製剤で 1.6-32.1%, 低用量 BP 製剤で 0.104%, 高用量デノスマブ (以下 Dmab) で 3084.8 人/10 万人/年, 低用量 Dmab で 124.7 人/10 万人/年などと報告されています。

また、高用量 ARA の方が低用量 ARA よりも顎骨壊死の発症頻度が高く、さらに、長期投与に伴って発症リスクが上昇します。したがって、歯科治療

時の医療面接においては、これらの薬剤の使用歴を確認するだけでなく、いつから使用しているかについても確認が必要となります。最近では薬手帳を持参している患者がほとんどですが、注射薬については手帳に記載されている場合が少ないです。かつ投与間隔も毎日服用するものから 4 週間あるいは 1 カ月に一度、6 カ月に一度、1 年に一度投与するものもある³⁾ ため、表 1 に挙げた薬剤の適応疾患を有する患者においては、注射薬の使用の有無や薬剤の投与間隔についても確認するよう心がけたいところです。

歯科治療時の際に問題となるのが、使用中の ARA の休薬についてであり、これまでさまざまな学会や委員会等で議論されてきました。今回改定された PP2023 では低用量 ARA の場合には、休薬せずに全ての歯科治療を継続することを提案しています。高用量の ARA の場合には、抜歯の適否を判断したうえで、他に回避できる治療法があるか検討するとされています。根尖病巣や重度歯周炎、顎骨骨髓炎など感染源がある場合には抜歯せずとも発症リスクがあるため、抜歯も検討すべきとの報告もありますが、治療のメリットと MRONJ 発症リスクを勘案して決定すべきとしています。

(薬師寺 孝, 片倉 朗)

参考文献

- 1) 顎骨壊死検討委員会. 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023
- 2) 岸本裕充. 本邦における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死・顎骨骨髓炎の現況. 老年歯学. 2018; 33: 275-279.
- 3) 日本歯科薬物療法学会編. 日本歯科用医薬品集 改訂第 5 版 必携 歯科の処方に役立つ本. 永末書店, 2022.