Piroxicam の抜歯・小手術後疼痛に対する鎮痛効果

——二重盲検法による比較検討——

大西 正 信・堀 田 文 雄・片 浦 俊 久・長 縄 吉 幸
橋 本 治・栗 田 賢 一・早 川 直 義・三 浦 正 典
謝 天 渝・河 合 幹・小 川 暢 也*

The clinical effect of Piroxicam on postexodontic or postoperative pain

——A double-blind study——

Masanobu OHNISHI・Fumio HOTTA・Toshihisa KATAURA・Yoshiyuki NAGANAWA
Osamu HASHIMOTO・Kenichi KURITA・Naoyoshi HAYAKAWA・Masanori MIURA
Tien-yu SHIEH・Tsuyoshi KAWAI・Nobuya OGAWA*

I. 結 言

歯科・口腔外科領域においては、疾患および処置の内容から鎮痛剤を使用する機会が多く、従来より種々の鎮痛剤が検討され、その成績が報告されている。最近では standard drug あるいは placebo を対照とした二重盲検法による報告が多い。単に二重盲検法を適用するだけでなく、薬物の特異的作用について、より精度の高い評価を行う方式を検討することが望まれるところである。特に、抜歯あるいは口腔内小手術をうけた患者が必ずしも術後の疼痛を訴えるとは限らない。抜歯後疼痛に対しては、他の疾患と比べて placebo 効果がきわめて高いことが報告されている¹⁻⁴⁾が、この点が1つの原因となっていると考えられる。したがって、薬物の特異的作用について、より確かな薬効評価をするためには各薬剤投与群のなかから、このような患者を可能な限り除いて検討することが望ましい。

そこで、われわれは、今回特にこの点に留意し、しかも症例の条件を可及的に均一化するために、対象を抜歯ならびに小手術後の疼痛に限定し、江口ら⁴⁾の方法に準

じ Piroxicam の鎮痛効果を mefenamic acid を対照とする二重盲検法比較試験により検討を行った。

II. Piroxicam について

Piroxicam (以後 PXM) は、米国 ファイザー社において開発された非ステロイド性の酸性の抗炎症薬であり、その構造は、ベンゾサイアジン核の誘導体で、これまで知られている抗炎症薬に比べて、化学的に新しい系列に属する。化学名は、4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide で、その化学構造式は図1のごとくである。

PXM の鎮痛作用は、マウスの酢酸ライシング法による成績によれば、アスピリンの約80倍、インドメサシンとはほぼ同程度である⁵⁾。また、ラット足趾の圧刺激法によれば、PXM 10 mg/kg, 30 mg/kg の経口投与により、疼痛閾値を有意に上昇させ PXM の 10 or 30 mg/kg はインドメサシンの 30 mg/kg, アスピリンの 300 mg/kg と同程度であることが報告されている⁵⁾。

また、その作用機序の1つとして、プロスタグランディン生合抑制作用が考えられている^{6,7)}。

急性毒性試験では、経口投与でラットの LD₅₀ は雄 450 mg/kg, 雌 520 mg/kg であり、インドメサシンの LD₅₀ は雄 39 mg/kg, 雌 38 mg/kg と PXM は、インドメサシンに比し明らかに毒性は弱く、またラットに1か月間連続経口投与した亜急性毒性試験においても、インドメサシンに比し明らかに高い安全性を示した⁸⁾。

12か月間連続強経口投与によるラットの慢性毒性試験では、高用量群で体重増加抑制と消化管潰瘍の発現を認めているほか、他の抗炎症鎮痛剤でみられるのと同様の成績を示している⁹⁾。

繁殖試験ではラットで、妊娠前、妊娠初期、胎仔器管

愛知学院大学歯学部第2口腔外科学教室（主任：河合 幹教授）

* 愛媛大学医学部薬理学教室（主任：小川暢也教授）

The Second Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

* Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University (Chief: Prof. Nobuya Ogawa)

受付日：昭和55年11月25日

分子式：C₁₅H₁₃N₃O₄S

分子量：331.3

図 1 PXM の化学構造式

形成期、周産期、授乳期に投与し、検討しているが、いずれも催奇型作用を認めていない⁹⁾。

PXM の消化管吸収はきわめて速く、ラット経口投与では、その最高血中濃度は投与後 1 時間目に認められ、その半減期は 7.7 時間と長く、排泄は尿・糞中である¹⁰⁾。ヒトでも、経口投与による消化管吸収はきわめて速く、血中濃度は投与後約 3～4 時間で最高値に達し、半減期は約 36 時間と持続時間が長く、1 日 1 回の投与で十分な臨床効果を発揮することが認められている¹⁴⁾。

すでに諸外国において、慢性関節リウマチにおける鎮痛、抗炎症剤として繁用されており、その有効性、安全性についても多くの報告が見受けられ¹¹⁻¹³⁾、最近本邦でも七川ら^{14,15)}の報告をみる。

III. 予 備 試 験

PXM の歯科・口腔外科領域における臨床的検討は、本邦では全く行われていないので、まず抜歯ならびに小手術後の疼痛に対して、頓用により、安全性の確認と至適用量を決定するため、予備試験を非盲検法によって行った。

図 2 投与方法

表 1 予備試験における効果判定基準

① 痛みが全くとまった	著 効
② 痛みがほとんどとまった	有 効
③ 少しよくなった	やや有効
④ 同じように痛い	無 効

注：効果発現が 60 分以上のものは、効果が劣ると考え、1 ランク下げる。

表 2 予備試験の症例の内訳

総 症 例 (253例)	採 用 例 (85例)	PXM 5 mg 服用群	13例
		10 mg "	24例
		20 mg "	24例
		MA 500 mg "	24例
	脱 落 例 (168例)	プラセボのみ服用	65例
		両方服用せず	103例

1. 試験方法

大学歯学部第 2 口腔外科外来において、抜歯あるいは小手術を行った患者を対象としたが、1) 18 歳以下および 65 歳以上、2) 授乳中の婦人、妊婦もしくは妊娠している可能性のある婦人、3) 薬剤アレルギーを

表 3 予備試験成績

	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	60 分以内に効果発現したもの	
						著効(+3)	有効(+2)
PXM 5 mg 服用群	13	5(38.5)	6(84.6)	0	2	3(23.1)	5(61.5)
10 mg "	24	7(29.2)	13(83.3)	4	0	5(20.8)	10(62.5)
20 mg "	24	12(50.0)	7(79.2)	3	2	11(45.8)	6(70.8)
MA 500 mg "	24	7(29.2)	14(87.5)	3	0	6(25.0)	13(79.2)

表 4 予備試験の副作用 (実薬の可能性が考えられるもののみ)

PMX	5 mg 服用群	—
PXM	10 mg 服用群	—
PXM	20 mg 服用群	熱感 (1), 寒け (1) 2/24 (8.3%)
MA	500 mg 服用群	頭痛 (1), 眠気 (1) 2/24 (8.3%)

有するもの、4) 重篤な全身疾患を有するものを除外した。

投与法は頓用として、薬剤は PXM 5 mg, 10 mg, 20 mg および対照薬として mefenamic acid (以後 MA) 500 mg をおのおのに投与し、効果を判定した。なお、本来無痛の者および placebo 効果を可能な限り除外するために、図 2 のような投薬スケジュールにより、上記被験薬を服用したものについて検討した。評価法は服薬の翌日、主治医の間診により、表 1 のごとき判定基準に従い、効果および副作用を記録した。

2. 結果

全症例 253 例のうち、両薬剤とも服用せず 103 例、placebo のみ服用 65 例、計 168 例は試験対象にならないために、分析対象症例は 85 例でその内訳は PXM 5 mg 服用群 13 例、PXM 10 mg 服用群 24 例、PXM 20 mg 服用群 24 例、MA 500 mg 服用群 24 例であった。詳細は表 2~4 に示したが、結果としては PXM 服用群の中では 20mg 服用群が最も著効率が高かった。

3. 小 括

われわれは以上の予備試験の結果と、欧米における 800 例を越す臨床試験の報告を参考にして、1 回 20 mg 頓用が至適用量 (optimal dose) であると推定した。また、予備試験では、特に問題となるような副作用を認めなかった。

IV. 本 試 験

1. 試験方法

1) 試験対象

昭和 54 年 8 月より昭和 55 年 4 月までの期間に、
大学歯学部附属病院第 2 口腔外科外来で、抜歯あるいは小手術を受けた患者のうち、1) 14 歳以下の小児および 65 歳以上の高齢者、2) 授乳中の婦人、妊婦もしくは妊娠している可能性のある婦人、3) 薬剤アレルギーを有するもの、4) 消化管出血、消化性潰瘍の現症・既往歴を有するもの、5) 重篤な合併症もしくは既往歴を有するもの、6) その他本試験に不適当と認められるものを除いた 610 例を対象とした。なお、試験開始に当たって患者から口頭による同意を得た。

2) 試験薬剤

① スクリーニング用 placebo 錠 (乳糖含有錠: 緑色)

② 被験薬 (PXM 20 mg 含有カプセル: 白色)

③ 標準薬 (MA 250 mg 含有カプセル: 黄色)

以上 3 剤で、外観の異なる②、③の 2 薬剤の乳糖含有の dummy を作製し、それぞれ相互に組み合わせ外観上全く同数、同一形態に分包した (図 3)。

なお、被験薬とその dummy および標準薬とその dummy のそれぞれの識別不能性、含有量、崩壊性など

PXM の包装

MA の包装

図 3 外観と数の異なった両薬剤を識別不能にするための分包法

の試験適合性をコントローラー (愛媛大学医学部薬理学教室小川暢也教授) により確認された上で、無作為に割り付けられ、その key code を開封の時まで密封保管された。

3) 投与方法

投与方法は、予備試験と同様に placebo 効果を除外するために抜歯あるいは、小手術後に痛みが発現してきたら、まず placebo を 3 錠服用させた。その中で疼痛が消失したり、効果のみられたものは、placebo 反応者として除外例とし、疼痛に変化が無かったり、増強したり、あらためて疼痛発現を自覚した患者のみに対して、初めて治験薬として PXM (20 mg) か MA (500 mg) のいずれかを服用させた (図 2)。

なお、試験実施に際し、併用薬については、試験薬の成績に影響を及ぼさないと考えられる薬剤に関しては、必要に応じて用いて良いが、その旨を調査用紙に記載することとした。

4) 観察項目および効果判定

手術翌日、表 5 のごとき調査表に主治医の間診により各観察項目を以下の判定基準により記録した。

(1) 疼痛の間診に先立ち、緑色 placebo 錠の服用の有無ならびにカプセル剤服用の有無を確認する。

(2) 疼痛推移: 疼痛の程度を表 6 の基準により術直後、緑色錠服用時、緑色錠服用後効果発現時、カプセル服用時、カプセル服用後効果発現時、疼痛再発時のおのにおに、疼痛程度およびその時刻を記録した。

(3) 主治医の判定: カプセル剤服用のものに対して服用前・後の疼痛の程度を比較し、全般的な効果を表 7 の基準により判定した。

(4) 副作用: 副作用の訴えがあった時、その発現時期とその症状の程度を現在の状況と併せて表 8 の基準により記録した。

(5) 有用性の判定: 全般改善度と副作用を総合して、試験薬が患者にとって有用であるか否かを、① きわめて有用、② 有用、③ 多少は有用、④ どちらともいえない、⑤ 好ましくない、の 5 段階で評価した。

(6) 緊急時の処置: 副作用などに対する緊急の処置上、薬剤の内容を知る必要がある場合はコントローラーに連絡し、key code を開封することとしていたが、本試験期間中必要とした症例は 1 例もみられなかった。

表 5 本試験に使用した調査表

抜歯後疼痛患者調査表										薬剤番号			
手術日		年 月 日				カルテNo.							
患者名						術者							
性	年齢	歳	明大昭	年 月 日生	体重	kg	病院名						
病名						合併症							
手術部位						既往歴							
手術名		抜歯		難 (歯肉剥離, 骨除去)		歯		アレルギー疾患		有, 無, 不明			
		歯槽整形		根切		歯		薬物アレルギー		有, 無, 不明			
		嚢胞摘出		その他 ()				その他の既往		有, 無, 不明			
手術所要時間		分				併用薬							
手術終了時間		時 分											
問診日		年 月 日		薬剤の服用状況		緑色錠の服用		有 無		カプセル剤の服用		有 無	
疼痛推移記録	疼痛判定時期		(1) 術直後	(2) 緑色錠服用時	(3) 緑色錠服用後	(4) カプセル服用時	(5) カプセル服用後	(6) 疼痛再発時	カプセル剤による全般改善度 (主治医判定)				
	疼痛の程度	ひどく痛い	3						著明改善 (+3)				
		痛い	2						改善 (+2)				
		少し痛い	1						軽度改善 (+1)				
		痛くない	0						不変 (0)				
副作用記録	(1) 有 (2) 無 (3) 不明	症状名	記号名	(1) 抜歯前から	(2) 抜歯直後から	(3) 緑色の錠剤から	(4) カプセル剤から	(5) カプセル剤から	(6) 現在	有用性の判定			
	症状発現時期									きわめて有用			
	症状の程度	強い	3							有用			
		中程度	2							多少は有用			
		軽い	1							どちらともいえない			
	消失 (無)	0							好ましくない				
備考										患の同意		口頭文書	

表 6 本試験の疼痛判定基準

①	ひどく痛い（高度の疼痛）	3
②	痛い（中等度の疼痛）	2
③	少し痛い（軽度の疼痛）	1
④	痛くない	0

表 7 本試験の主治医による効果判定基準

①	著明改善(+3)	痛みが全くとまり、確かに薬の効果と認められる
②	改善(+2)	痛みがほとんどとまり、薬効があったと思われる
③	軽度改善(+1)	少し良くなったので、多少は効果があったと思われる
④	不変(0)	服用前と変わらずほとんど効果が認められない

表 8 副作用の判定基準

①	強い	+3
②	中等度	+2
③	軽い	+1
④	消失（無）	0

表 9 本試験の症例の内訳

5) 脱落, 除外例

原則として選択規準違反の症例, placebo 反応者等は除外例として評価集計には組み入れない。脱落, 除外例の判定は研究者とコントローラーが協議の上行うこととした。

2. 本試験成績

1) 症例構成

全症例 610 例のうち、前述のように除外、脱落症例を除く分析対象症例は PXM 投与群 57 例, MA 投与群 61 例, 計 118 例であった。詳細は表 9 に示した。

2) 患者の背景因子

薬剤投与群間の性別、年齢、抜歯の難易、抜歯部位、

表 10 本試験における背景因子
(性、年齢、手術難易、発現疼痛の程度)

		PXM	MA	有意差検定	
性	男	22	20	NS	
	女	35	41		
年 齢	19歳以下	13	18	NS	
	20～29歳	16	17		
	30～39歳	18	11		
	40～49歳	5	10		
	50～59歳	4	3		
	60～69歳	0	2		
	70歳以上	1	0		
疾 患 の 重 症 度	抜 歯 の 難 易	難 易	25	21	NS
			31	39	
		不 明	1	1	
	抜 歯 の 部 位	前 歯	1	5	NS
		臼 歯	17	21	
		智 歯	38	35	
		不 明	1	0	
	手 術 所 要 時 間	1 ～ 5 分	14	15	NS
		6 ～ 10 分	10	20	
		11 ～ 20 分	13	12	
21 ～ 30 分		9	7		
31 ～ 45 分		7	3		
46 分以上		4	4		
疼 痛 の 程 度	ひどく痛い (3)	24	21	NS	
	痛い (2)	33	40		

表 11 鎮痛効果の成績 () は %

	著明改善	改善	軽度改善	不変	計	有意差検定
PXM	18 (31.6)	25 (43.9)	12 (21.1)	2 (3.5)	57	NS
MA	28 (45.9)	18 (29.5)	10 (16.4)	5 (8.2)	61	

手術所要時間、疼痛の程度について PXM 投与群と MA 投与群間の偏りの有無について検討した。その結果は表 10 のごとくであり、抜歯の難易度、手術時間、疼痛の程度など、重症度の高い症例が PXM 群の方にやや偏している傾向がみられたが、いずれの項目についても有意差は認められなかった。

3) 鎮痛効果

前述、表 6 の疼痛判定基準による疼痛の程度を治験薬

の投与前後で判定し、表 7 の効果判定基準に従って評価した結果、表 11 のようであった。「著明改善」は MA 群に多かったが、「著明改善」と「改善」を有効として両群比較すると、各群の有効率は PXM 75.5%、MA 75.4% で両群に有意差はなかった (Mannwhitney の U 検定, X^2 検定)。

4) 疼痛点数の改善度

結果は表 12 のごとくであった。PXM に改善度 3 の症例がやや多いが、両群に有意差は認めなかった (U 検定, X^2 検定)。

5) 効果発現時間

結果は表 13 のごとくであった。鎮痛剤としては、理想的には 30 分以内、60 分以内に効果の発現する率を指標として、両群を比較したが 60 分以内の効果発現率は PXM 群 73.7%、MA 群 72.3% で、有意な差は認めなかった (U 検定, X^2 検定)。

6) 疼痛再発時間

疼痛再発時間が記録されたもののうち、疼痛の増加したものを表 14 に示したが、両群に有意な差は認めなかった (U 検定)。

表 12 疼痛点数の改善度 (改善幅)

() は %

	3 点	2 点	1 点	0 点	計	有意差検定
PXM	12 (21.1)	34 (59.6)	9 (15.8)	2 (3.5)	57	NS
MA	9 (14.8)	37 (60.7)	10 (16.4)	5 (8.2)	61	

表 13 効果発現時間

	PXM	MA	有意差検定
0～30分	30	35	NS
31～60分	12	9	
61～120分	8	6	
121分～	3	3	
不明	4	8	
計	57	61	

7) 脱落、除外例

総症例 610 例のうち、下記のを除外として評価集計には組み入れなかった。

(1) 術後疼痛が出現せず初めから placebo も服用しなかった 255 例、placebo に反応し実薬を服用しなかった 177 例、患者が来院しなかったり判定に十分な記録に欠けた 7 例を除外例とした。

(2) コントローラーと試験担当者と協議の上、疼痛スコア 0 のもの、併用違反、二重投与の 16 例は除外例とした。また疼痛点数 1 のものは脱落症例として効果判定は行わなかったが副作用の解析には組み入れた。したがって、610 症例中効果解析対象例は 118 例で、副作用解析対象例は 155 例である (表 9)。

表 14 疼痛再発時間

	PXM	MA	有意差検定
0～30分	0	1	NS
31～60分	1	1	
61～120分	3	0	
121～180分	1	2	
181～240分	2	0	
241分～	2	3	
計	9	7	

表 15 副作用

	PXM	MA	有意差検定
眠気頭痛眩暈耳痛	1	1 1 1 1	NS
合計件数	1	4	
発現患者数	1	3	
総投与例数	76*	79*	
発現率	1.3%	3.8%	

* 解析例数に疼痛点数 1 で脱落例をも含む (表 9 参照)

表 16 鎮痛効果と副作用を含めた薬剤別有用性に対する主治医の判定成績

() は %

	きわめて有用	有用	多少は有用	どちらともいえない	好ましくない	計	有意差検定
PXM	16 (28.1)	26 (45.6)	10 (17.5)	4 (7.0)	1 (1.8)	57	NS
MA	26 (42.6)	20 (32.8)	8 (13.1)	3 (4.9)	4 (6.6)	61	

8) 副作用

両薬剤投与例 155 例について検討した結果は表 15 に示すごとく、PXM 群では 76 例中 1 例 (1.3%) 1 件 (1.3%)、MA 群 79 例中 3 例 (3.8%) 4 件 (5.1%) に副作用が発現したが、両群に有意な差は認めなかった。

なお、PXM の副作用は眠気 1 例のみで、本試験成績からは、臨床安全な薬剤といえる。

9) 副作用を含めた薬剤有用性

薬剤効果と副作用を総合して、主治医の主観により判定した結果、表 16 のような結果を得た。「きわめて有用」と「有用」を有用として両群を比較すると、各群の有用性は PXM 73.7%、MA 74.4% で、両群に有意差は認めなかった (U 検定、 X^2 検定)。

V. 考 察

1. 試験実施方法について

新しく開発された鎮痛剤の臨床効果を客観的に把握する方法は常に問題となる。疼痛の対象を抜歯後患者に限定しても、その数、部位、難易度、および個人の反応の仕方においても効果を正しく把握することはきわめて困難である。川勝ら¹⁶⁾は、抜歯例 550 例中 293 例 53.3%、福井ら¹⁷⁾は抜歯例 324 例中 171 例 53.0% が術後疼痛を訴えなかったと報告している。さらに抜歯後疼痛に関しては精神的な影響としてのいわゆる psychogenic pain と呼ばれるものも決して無視できない。

河合ら¹⁾は 46.2% に、北山ら²⁾は 59.3% に、江口ら⁴⁾

は約 50% に placebo 効果を認めており、小宮ら³⁾によると男性 61%、女性 40% に placebo 効果を認めたと報告している。

われわれの試験においても、術後疼痛が出現しないために placebo を含めて、全く薬剤を服用しなかった症例が予備試験で 40.7%、本試験において 41.8% に及び、鎮痛剤を必要としたもののうち、placebo 効果を認めたものが、予備試験では 43% に、本試験では 50.9% に及んでいる。このことから通常の試験方法では、これらが、なんらかの意味で薬効判定上の精度を低くする要因になると考えられる。もしこの要因を除くことなく試験を行えば、有効率は実際のそれより著しく高くなり、試験精度および実質の有効率の面で、その信憑性に問題が生じる可能性があることは明らかである。したがって今回、われわれは、このような誤判定をおかすことを避けるために、江口ら⁴⁾の試験方法を採用して前述のような placebo 服用による反応者を除外した。

疼痛発現者のみに試験薬を投与する試験方法を採用した。

2. 二重盲検比較試験における標準薬について

抜歯後疼痛等に対して、すでに薬効が確立されており、鎮痛効果が高く優れているとされている¹⁾ mefenamic acid を標準薬とした。

3. 臨床評価について

全症例 610 例のうち、効果解析対象例は PXM 57 例、MA 61 例の計 118 例であった。

薬剤別全般改善度と有用性において、両群間に有意な

表 17 全般改善度と疼痛点数の改善幅

		PXM							MA				
		著明改善	改善	軽度改善	不変	計			著明改善	改善	軽度改善	不変	計
疼痛幅 点数の改 善	3 点	5	6	1		12	疼痛幅 点数の改 善	3 点	8	1			9
	2 点	12	18	4		34		2 点	18	16	3		37
	1 点	1	1	7		9		1 点	2	1	7		10
	0 点				2	2		0 点				5	5
	計	18	25	12	2	57		計	28	18	10	5	61

表 18 主治医による全般改善度と判別関数による全般改善度

(7 項目の指標の測定値が完全な 104 例につきおこなった)

() は %

	PXM				MA			
	著明改善	改善	軽度改善	計	著明改善	改善	軽度改善	計
主治医	18 (34.0)	23 (43.4)	12 (22.6)	53	26 (51.0)	17 (33.3)	8 (15.7)	51
判別関数	27 (51.0)	16 (30.0)	11 (20.8)	53	28 (55.0)	14 (27.0)	9 (17.6)	51

差は認めなかったが、著明改善例、およびきわめて有用例は、MA 群に多い傾向にあった。また、症例の背景因子を検討してみると、両群間に有意な差は認められなかった。

主治医が全般改善度を評価するにあたり指標とした疼痛点数、抜歯の難易、部位、手術時間、効果発現時間、疼痛点数の改善幅、placebo 効果の7項目について重回帰分析 (step wise regression) を行ったところ、全般改善度の判定に最も寄与している項目は、鎮痛効果そのものを表わしている「疼痛点数の改善幅」であった。しかし、疼痛点数の改善幅の大きなものは、むしろ PXM 群に多く (表 17)、全般改善度の結果とはやや異なっている。その原因は主として判定者間の判定のバラツキによる偏りのためと考えられた。

そこで上記7項目の指標の測定値が完全な PXM 群 53例、MA 群 51例につき、全般改善度の判定に寄与している程度により判別関数を求め、それによって改めて全般改善度を判定すると表18のごとく著明改善は PXM 群27例、MA 群28例、改善は PXM 群43例、MA 群 42例とはほぼ同等の結果となった。

薬効の評価では自・他覚所見の推移からなんらかの基準によって主治医が治療効果を判定する方法が多い。もちろん患者の背景因子や症状所見が個々に異なり、数量化しにくい因子もあり、主治医の主観による全般的な判定も重要であるが、評価結果は再現性のあるものでなければならぬと思われる。

したがって、薬効評価試験を実施するにあたって、多数の判定者のある場合には相互に判定の基準や方法に差のないようにすることも必要であるが、さらに効果判定に関与する要因を十分検討し、正しい主治医の判定と一致するような評価基準を設定することは薬効を客観的・科学的に評価する上で重要なことであると考えられた。

4. 副作用について

PXM と MA の両群間の発現率には、有意な差は認めなかった。またいずれの副作用も、臨床的に問題となる性質のものは認めなかった。

VI. 結 論

新しく開発された鎮痛・抗炎症剤 piroxicam (20 mg) の薬効評価を、mefenamic acid (500 mg) を標準薬として、抜歯および小手術後の疼痛に対し、二重盲検比較試験を実施し、次の成績を得た。

1. 口腔領域における小手術後の薬剤の鎮痛効果の検討には、placebo 効果がかかなり大きいので、placebo 効果の影響を消去して行うことが望ましい。

2. 全例610例に薬剤を投与したが、服用しなかったもの255例 (41.8%)、placebo のみ服用したもの177例 (29.0%)、実薬服用例171例 (28.0%) で、除外例53例

を除く118例 (うち PXM 57例、MA 61例) について解析を行った。

3. 症例の背景因子で両群間に有意差は認めないが、抜歯の難易、抜歯部位 (智歯)、手術時間、疼痛の程度のいずれにも PXM 群に重症度の高いものが若干多い傾向にあった。

4. 両薬剤群の全般改善度で著明改善は、PXM より MA の方が多かったが改善以上では PXM 群 75.5%、MA 群 75.4%と有意な差は認めなかった。

5. 両薬剤群の有用性においても、きわめて有用例は PXM より MA の方が多かったが、有用以上では PXM 73.7%、MA 75.4%と有意な差は認めなかった。

6. 疼痛点数を改善度においても、両薬剤間に有意な差は認めなかったが、PXM 群に改善幅の大きいものが多い傾向にあった。

7. 効果発現時間、疼痛再発時間においても、両薬剤間に有意な差は認めなかった。

8. 副作用発現率は、PXM 1.3%、MA 3.8%であり、かつ臨床に注意を要するものは全く認めなかった。

9. 以上要約すると、PXM は、その効果においてすでに薬効が確立され、鎮痛効果が高いとされている MA と同等の効果を示し、副作用の発現率もきわめて低く、抜歯ならびに小手術後の疼痛に対し、有用性の高い鎮痛・抗炎症剤であると結論を得た。

引 用 文 献

- 1) 河合 幹, 他: 口腔外科における新鎮痛剤 Pontal の臨床成績. 口外誌 12: 2 1976.
- 2) 北山誠二, 他: 鎮痛剤 Y3642 の口腔外科における臨床成績. 愛院大歯誌 8: 13 1970.
- 3) 小宮善昭, 他: 後術疼痛に対する placebo 効果. 歯科学報 66: 851 1969.
- 4) 江口敏雄, 他: 口腔領域における Naproxen の検討—第1報 抜歯後疼痛に対する鎮痛効果—. 歯界展望 43: 467 1974.
- 5) 大槻勲夫, 他: 非ステロイド性抗炎症薬 PIROXICAM の薬理作用, 薬理と治療 8: 4623 1980.
- 6) Carty, T.J., et al.: Piroxicam; a novel anti-inflammatory compound. Effect of medication of chemical structure on prostaglandin (PG) biosynthesis inhibition and anti-inflammatory activity. Federation Proceedings 37: 661 1978.
- 7) Wiseman, E.H.: Review of Preclinical Studies with Piroxicam; Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology. International Congress and Symposium Series No. 1. Academic Press, London, 1978, p 11.
- 8) 野口晏弘, 他: PIROXICAM の毒性試験. 薬理と治療 8: 4639 1980.

- 9) 酒井健夫, 他: PIROXICAM の生殖試験, 薬理と治療 8: 4655 1980.
 - 10) 田中悌二, 他: PIROXICAM のラットおよびイヌにおける吸収, 分布, 代謝および排泄, 薬理と治療 8: 4673 1980.
 - 11) Wiseman, E.H., Chang, Y.H., Lombardino, J.G.: Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneim-Forsch* 26: 1300 1976.
 - 12) Tausch, G. and Eberl, R.: Efficacy, Tolerance and Safety of Piroxicam in the Treatment of Acute Gout. *Eur J Rheum and Inf* 1: 365 1978.
 - 13) Wiseman, E.H.: Piroxicam (Feldene). Pharmacokinetics and clinical management of inflammation. *Eur J Rheum and Inf* 1: 338 1978.
 - 14) 七川敏次, 他: ピロキシカムの臨床第1相試験, リウマチ 20: 214 1980.
 - 15) 七川敏次, 他: ピロキシカムの慢性関節リウマチに対する多施設二重盲検比較試験法による臨床評価, リウマチ 20: 220 1980.
 - 16) 川勝賢作, 他: 抜歯後の一過性疼痛に関する臨床統計的観察, 歯界展望 36: 479 1970.
 - 17) 福井正義, 他: 抜歯術後疼痛に関する調査, 口腔科誌 19: 731 1970.
-