

顎関節症の関節痛に対する消炎鎮痛薬診療ガイド ライン

はじめに

顎関節症患者の顎関節痛には多くの非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)が用いられていますが、その使用ガイドラインはなく、薬剤選択基準、投与方法や投与基準も明らかではありません。しかし、多くの患者さんが診療所を受診し、そこでは NSAIDsがなんら基準無く投与されていると思われます。そこで、顎関節症患者の顎関節痛に対する消炎鎮痛薬診療ガイドライン策定のために日本歯科薬物療法学会内に委員会を組織し、本療法のエビデンスレベルを明確にし、推奨度を示すことを目的に文献検索を行ったところ、いくつかの問題点が見つかりました。その問題に対しては Delphi 法¹⁾を用いて有識者(パネリスト)間で統括いたしました。本ガイドラインは日本歯科薬物療法学会による診療ガイドライン策定事業の一環として、日本歯科医学会プロジェクト研究(2007,2008 年)の資金援助を得て、根拠に基づく診療提供を目的に策定したものです。

近い将来、本ガイドラインの改訂は必須と考えております。是非とも本診療ガイドラインに対し、ご意見を頂ければ幸甚に存じます。

本ガイドライン作成委員会のまとめを先に示します。

まとめ

CQ:顎関節症の関節痛に対して、消炎鎮痛薬は有効か？

要約:顎関節症の関節痛を有する患者に消炎鎮痛薬は有効である。

推奨の程度:弱いが推奨する

委員会からのコメント:

- ・ 投与に先立ち最新の添付文書情報を熟知して、使用すること
- ・ あらかじめ、添付文書に書かれている内容を熟知し、患者への情報提供を忘れないこと
- ・ 添付文書に書かれている適応、慎重投与、禁忌、副作用を熟知すること
- ・ 投与方法は時間投与が原則である
- ・ 7日分以上の連続投与は避け、副作用に注意して効果判定を行うこと

策定委員会

本ガイドライン作成にあたり、顎関節症の診療に深く関わっている一般社団法人日本顎関節学会会員で、かつ同学会専門医であることを条件に委員を依頼し、かつ基礎的立場や、他の診療専門家も含めて委員会を設置いたしました。今回の委員会では日本歯科医学会 GL ライブラリー収載部会の協力を得た。

杉崎正志	東京慈恵会医科大学歯科学教室
覚道健治	大阪歯科大学口腔外科学第 2 講座
大浦 清	大阪歯科大学薬理学講座（基礎専門医）
岡部貞夫	埼玉県立がんセンター（口腔癌専門医）
木野孔司	東京医科歯科大学大学院顎関節治療部
栗田賢一	愛知学院大学歯学部口腔外科学第 1 講座
柴田考典	北海道医療大学組織再建口腔外科学分野
村上賢一郎	赤穂市民病院歯科口腔外科

外部委員 日本歯科医学会 GL ライブラリー収載部会

第1章 顎関節症のスクリーニング法

本邦における顎関節症のスクリーニング法は、杉崎らによって妥当性が検証された方法が報告されている。それによれば、4項目を用いた 5 値評価ではカットオフ値 8.5 での感度は 0.746、特異度は 0.811 であり²⁾、1 項目の「口を大きく開け閉めしたとき、あごの痛みはありますか？」の 2 値評価（はい、いいえ）での診断精度は感度 0.701、特異度 0.871 であった³⁾。

第2章 顎関節症の疫学

近年、上記スクリーニング 1 項目「口を大きく開け閉めするとあごが痛いですか？」の 2 値評価での顎関節症スクリーニングが疫学研究に用いられ、その疫学調査結果が報告されてきている。厚生省歯科疾患実態調査⁴⁾によれば 3-5%であり、東京都内就労者では 20%程度が治療を必要とする顎関節症患者の有病率とされている⁵⁾。

第3章 治療の基本方針

日本顎関節学会は顎関節症の初期治療ガイドライン委員会でそのガイドラインを作成中である。そのなかで治療期間 2 週間を初期治療期間とし、その間に改善がみられない場合は、専門医への紹介を薦めている。また、そこで検討されている治療法はスプリント療法のみである。しかし、一般歯科開業医から得られたクリニカルクエスチョンには中には様々な治療法が示されている⁶⁾。

第4章 クリニカルクエスチョン(CQ)にみられた消炎鎮痛薬療法について⁶⁾

CQ にみられた薬物療法には 35 種の薬剤が含まれており、その中で消炎鎮痛薬が 461 件と最多であった。そこで、薬物療法を消炎鎮痛薬と置き換えると、以下の CQ が存在していた。

顎関節症のどの症状に対し	どの治療法は	それを行わなかった場合に比べ	頻度
開口障害に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	22.4%
疼痛に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	28.7%
関節雑音に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	9.6%
関節痛に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	32.2%
筋痛に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	35.3%
開口時痛に	消炎鎮痛薬は	効果があるか	40.3%

上記の CQ から高頻度に見られた開口時痛、筋痛、関節痛、疼痛の用語の中で、論文検索でキーワードとなりやすく、またアウトカムとして検証可能な関節痛についてガイドライン作成することとした。

5章 ガイドライン作成

1. 本ガイドラインの目的

近年、「口を大きく開け閉めするとあごが痛いですか？」の 2 値評価での顎関節症スクリーニングが疫学研究に用いられ、その疫学調査結果が報告されてきている。すなわち厚労省歯科疾患実態調査²⁾によれば 3-5%であり、東京都内就労者では 20%程度が治療を必要とする顎関節症患者の有病率とされている³⁾。本症は日本顎関節学会において下位分類が示されているが、本ガイドラインでは全ての顎関節症を含み、顎関節症で顎関節に痛みを有する患者が、一般歯科医院を受診した場合、疼痛に対する治療法の一つとして、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)療法のガイドライン作成を行った。この疼痛に対する NSAIDs 治療は顎関節症診療に対する一般歯科医師のクリニカルクエスチョン⁶⁾に存在する疑問であるが、NSAIDs 療法は効果があるのか、投与方法はどうするのかなど、そのガイドラインは存在していない。そこで、日本歯科医学会プロジェクト研究(2007,2008 年)の資金援助を得て、根拠に基づく診療提供を目標として本ガイドライン作成委員会が作成した。**本ガイドラインが想定している対象者は顎関節症で顎関節に何らかの疼痛を訴えている患者であり、想定する利用者は、顎関節治療を専門としない一般歯科臨床医である。本ガイドラインは顎関節痛に対する消炎鎮痛薬療法の推奨度を決定すると共に、その投与方法、**

投与期間、投与時の注意について推奨を決めるものである。

2. エビデンスの検索方法

本診療ガイドライン作成では、Cochrane review のプロトコールにある Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders (TMD)⁷⁾と同じ検索式で Ovid を用いて 1950 年から論文検索を行った(2008/3/10)。さらに(“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”[mh] OR NSAIDs[tw] “nonsteroidal anti-inflammatory drugs”[tw]) OR (“pharmaceutical preparations”[MeSH Terms] OR drug[Text Word] OR drugs[tw])を追加し 197 件を抽出した。また同日に医学中央雑誌で(顎関節/TH or 顎関節/AL or 筋膜疼痛症候群/TH or 筋膜疼痛症候群/AL or 筋筋膜疼痛症候群/AL or 頭蓋下顎障害/TH or 頭蓋下顎障害/AL) AND (PT=症例報告除く,原著論文,解説,総説 CK=ヒト) and (非ステロイド系抗炎症剤/TH or 非ステロイド系抗炎症剤/AL) or (鎮痛剤/TH or 鎮痛剤/AL)で検索し 43 件を抽出した。

3. エビデンスの選択基準

上記で抽出された論文から NSAIDs 単独使用群が含まれた研究で、かつ無作為割付研究(RCT)を原則として、アブストラクトテーブルを作成した。なお、アブストラクトテーブル作成時には論文の質、有害事象、マスキングの有無を加えた。

4. アウトカムの設定

各論文でアウトカムとエンドポイントは異なっていたため、顎関節痛を中心に、アウトカムには関節痛(VAS)、開口量(mm)を含めた。

5. エビデンスとして選択された論文

以下の6論文が選択されたが、1論文は比較研究であった。

- 1) Di Rienzo Businco L. Di Rienzo Businco A. D’Emilia M. Lauriello M. Coen Tirelli G.: Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 24(5):279-83, 2004 Oct.
- 2) Thie NM. Prasad NG. Major PW.: Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *Journal of Rheumatology*. 28(6):1347-55, 2001 Jun.
- 3) Ekberg EC. Kopp S. Akerman S.: Diclofenac sodium as an alternative treatment of temporomandibular joint pain. *Acta Odontologica Scandinavica*. 54(3):154-9, 1996 Jun.
- 4) Ta LE. Dionne RA.: Treatment of painful temporomandibular joints with a

cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. Pain. 111(1-2):13-21, 2004 Sep.

5) Gordon SM, Montgomery MT, Jones LD: Comparative efficacy of Proxicam versus placebo for temporomandibular pain. J Dent Res 1990;69:218.

6) Lobo SL. Mehta N. Forgione AG. Melis M. Al-Badawi E. Ceneviz C. Zawawi KH.: Use of Theraflex-TMJ topical cream for the treatment of temporomandibular joint and muscle pain. Cranio. 22(2):137-44, 2004 Apr.

これらのアブストラクトテーブルを表に示す。

6. エビデンスの除外基準

論文選択に際し、アウトカムのエビデンスの質が非常に弱い症例報告とケースシリーズ研究、対照群が存在しない研究、臨床研究以外の研究、研究対象薬に NSAIDs 単独群が存在しない研究、対象者に関節痛が含まれていない研究、アウトカムに求める変数が含まれていない研究、不十分なサンプル数の研究は除外した。

7. 改訂計画

本ガイドラインは 2 年を目標に更新予定である。なお、保険収載薬品の変更に際しては更新を行うための小委員会を設置して対応する。

6章 本ガイドラインで使用しているエビデンスレベル・推奨の強さなど

本診療ガイドラインでは過去に用いられてきたエビデンスレベルとそれに対応する推奨レベルは用いず、推奨の強さは利益と不利益のバランスで推奨度を決める GRADE 法に準じ、その推奨度は Delphi 法¹⁾を用いて有識者(パネリスト)6名間で討議した。

7章 エビデンスの質

以上から、顎関節痛に対する消炎鎮痛薬療法のエビデンスの質は低いが一部の薬剤は有効であろうという結論であった。すなわち、**薬剤の時間投与の連続投与で、ジクロフェナックとナプロキセンは関節痛と開口量には効果があると考えられた。** Theraflex-TMJ クリームは本邦での販売認可はされていない。

8章 推奨度について

上記のごとく、エビデンスとして用いられた薬剤は 2 種類で、かつ論文は各一報告しか無いことから、本ガイドラインのエビデンスの質は低いと判定した。さらに既知の事実として NSAIDs には副作用がある^{8, 9)}。また上記エビデンスからは、NSAIDs の連続投与に不慣れな一般開業歯科医にとって NSAIDs の投与期間が問題になると考えられたこ

とから、その提言を Delphi 法¹⁾を用いて有識者(パネリスト)間で討議・統括した。この有識者には6名に依頼し、e-mailで以下の質問への投票(はい、いいえ)を行った。①消炎鎮痛剤を初期治療ガイドラインに含めるか、②含める場合、鎮痛消炎剤使用に際しては最新の添付文書情報を熟知して、使用すること、③あらかじめ、添付文書に書かれている内容を熟知し、患者への情報提供を忘れないこと、④特に添付文書に書かれている適応、慎重投与、禁忌、副作用を熟知すること、⑤患者が使用している他院処方薬に注意すること、⑥顎関節症患者への投与は頓用ではなく、時間投与が原則であること、⑦初期投与は〇〇日分量とし、その副作用に注意して効果判定を行う(何日量?)、⑧7日分以上の連続投与は避けること。

その結果、前述の質問①-⑥については第1回投票で全員が「はい」としたが、質問7,8については3回投票で、7日間投与でコンセンサスが得られた。結果として、**本診療ガイドラインの推奨の程度は弱いが推奨することとした**。なお、エビデンスとなったNSAIDsは2011年9月28日付け厚生労働省からの「医薬品適応外使用に係わる保険診療上取り扱いについて(保医発0928第1号)」で承認された¹⁰⁾。

9章 AGREEによる評価

本ガイドラインのAGREE¹¹⁾による評価を示す。AGREE評価は6領域[「対象と目的」(1~3),「利害関係者の参加」(4~7),「作成の厳密さ」(8~14),「明確さと提示の仕方」(15~18),「適用可能性」(19~21),「編集の独立性」(22~23)]23項目および全体評価1項目(24)で、各項目に対し点数評価が求められている。本評価は4名で行われたが、「利害関係者の参加」については3名で評価した。評価設問に対するコメントを記す。なお、AGREE評価は上記推奨度決定に参加した有識者(パネリスト;内部委員の木野、栗田、柴田、村上)4名が行った。

- (1) ガイドライン全体の目的が具体的に示されている:顎関節症患者への顎関節痛に対する一般歯科開業医が実施するNSAIDs療法に関するガイドラインである。
- (2) ガイドラインで取り扱う臨床上的問題が具体的に記載されている:本ガイドラインは日本顎関節学会が収集したクリニカルクエスション⁶⁾に一致する「顎関節痛に対する問題」である。
- (3) どのような患者を対象としたガイドラインであるかが具体的に記載されている:対象患者は顎関節症患者で顎関節痛を有する患者である。
- (4) ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている:本ガイドラインは顎関節症診療専門家を主体とし、日本歯科薬物療法学会会員から他の専門家が参加している。また日本歯科医学会が主催するGLライブラリー収載部会の専門家の参加を得た(平成21年12月4日)。しかし医療消費者の参加はない。
- (5) 患者の価値観や好みが十分に考慮されている:上記のように患者の価値観や好

- みは考慮していない。
- (6) ガイドライン利用者が明確に定義されている:ガイドライン利用者は一般歯科医師(開業医)である。
 - (7) ガイドラインの想定する利用者で既に施行されたことがある:本ガイドラインの試用は行っていない。
 - (8) エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている:エビデンスの検索法は本文中に明記した。
 - (9) エビデンスの選択基準が明確に記載されている:エビデンスの選択基準はバイアスのチェック事項を一覧表で提示した。
 - (10) 推奨度を決定する方法が明確に記載されている:推奨度はエビデンスの質が低いことから、6名のパネリストによる Delphi 法によってコンセンサスを得た。
 - (11) 推奨度の決定にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている:ガイドラインでは NSAIDs の副作用を鑑み、その使用に際しての注意に関して6名のパネリストのコンセンサスを提示した。
 - (12) 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である:アブストラクトテーブルにエビデンスとなる論文名と出典を提示した。
 - (13) ガイドライン公表に先立って、外部診査がなされている:公表にあたっての外部審査は日本歯科医学会が開催する GL ライブラリー収載部会の専門家によって審査を受けた(平成 21 年 12 月 4 日、平成 22 年 3 月 4 日、平成 22 年 8 月 31 日)。
 - (14) ガイドラインの改定手続きが予定されている:改訂作業は必須のものであり、日程などの規定は定めている。
 - (15) 推奨が具体的であり、曖昧ではない:NSAIDs の選択基準、薬品名、商品名など具体的提示に欠けるが、投与日数、投与時の具体的注意方法を明確にした。
 - (16) 患者の状態に応じて、可能な他の選択肢が明確にされている:本症に対する NSAIDs 以外の治療法については、他の報告を待つ。
 - (17) どれが重要な推奨か容易に見分けられる:重要な推奨については本文中にゴシックで提示した。
 - (18) 利用のためのツールが用意されている:補足的な使用ツールの準備は出来ていない。
 - (19) 推奨の適用にあたって予想される制度・組織上の障碍が論じられている:NSAIDs で顎関節症の適応を有している薬剤は極めて少ない。そのため、適応外薬剤の使用に際しては、医療保険上の注意が求められることを記述した。
 - (20) 推奨の適用に伴う付加的な費用(資源)が考慮されている:適応外薬剤の使用に対しては、保険収載を待つ必要があり、今後の問題となるであろう。
 - (21) ガイドラインにモニタリング・監査のための主要な基準が示されている:本ガイドラインでは副作用モニタリングとして、薬剤添付文書の利用法を推奨しているが、具

体性に欠けている。

(22) ガイドラインは編集に関して資金源から独立している:本研究は平成 19,20 年度日本歯科医学会プロジェクト研究「顎関節症の診療ガイドライン」作成の資金提供を受けた。

(23) ガイドライン作成グループの利害の衝突が記載されている:記載無し。

これら評価の標準化観点スコアを下に示す。

「対象と目的」(1~3):66.7%

「利害関係者の参加」(4~7):92.6%

「作成の厳密さ」(8~14):89.3%

「明確さと提示の仕方」(15~18):39.6%

「適用可能性」(19~21):47.2%

「編集の独立性」(22,23):12.5%

なお、(13)の外部審査は、本ガイドライン公開前に、日本歯科医学会が開催する GL ライブラリー収載部会の専門家によって審査を受け、ガイドライン内容と AGREE の一部変更を行った。

10章 変更履歴

平成 21 年 12 月 10 日

平成 22 年 3 月 4 日

平成 22 年 8 月 19 日

平成 22 年 9 月 1 日

平成 23 年 10 月 5 日

参考文献

- 1) <http://ci.nii.ac.jp/naid/110003192230/> 平成 20 年 3 月 23 日検索
- 2) 杉崎正志、来間恵里、木野孔司、渋谷寿久、塚原宏泰、島田 淳、玉井和樹、齋藤 高:顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選択と妥当性検定. 日顎誌19(2):177-184,2007.
- 3) 杉崎正志、来間恵里、木野孔司、渋谷寿久、塚原宏泰、島田 淳、玉井和樹、齋藤 高:顎関節症スクリーニング用質問1項目の選択と妥当性検定. 日顎誌19(3):233-239,2007.
- 4) 杉崎正志、高野直久、木野孔司、林 勝彦、齋藤 高、西山 暁、鈴木茂 東京都内就労者における質問票による顎関節症有病者率調査. 日顎誌20(2):127-133,2008.

- 5) 歯科疾患実態調査報告解析検討委員会編.解説 平成17年度歯科疾患実態調査. 口腔保健協会:2007、124-45 頁.
- 6) 杉崎正志、覚道健治、木野孔司、湯浅秀道、江里口彰、平田創一郎
顎関節症診療ガイドラインにおける”Clinical Question”の系統的把握のための一般開業歯科医師へのアンケート調査. 日顎誌 20(2):157-165,2008.
- 7)<http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004715/frame.html> 平成 20 年 3 月 10 日検索
- 8) 塩川優一、延永正、齋藤輝信、浅木茂、小川暢也:非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. リウマチ 31(1):96-111,1991.
- 9) H Yajima, J Yamao, H Fukui, Y Takakura:Up-to-date information on gastric mucosal lesion from long-term NSAID therapy in orthopedic outpatients: a study using logistic regression analysis. J Orthop Sci 12:341-346,2007.
- 10) http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20110928_01.pdf 平成 23 年 9 月 30 日検索
- 11) <http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf> 平成 20 年 3 月 23 日検索

文献番号	研究方法、薬剤の種類	対象	論文の質	結果	有害事象
1	経口ジクロフェナック 50mg/日×2 週、18 例、局所塗布ジクロフェナック 16mg/ml、10 滴/1 回、4 回/日×2 週、18 例	TMD36 名	比較研究	2群共に有意に疼痛は減少したが、2群間で差はなかった。	上腹部痛:経口 12 例、塗布 0、胸骨後面違和感:経口 7 例、塗布 5 例、心窩部痛:経口 16 例、塗布 1 例、16/18 の経口群は心窩部痛を訴えた。
2	I 群:イブプロフェン 400mg×3/日、GS 群:グルコサミン 500mg×3/日	OA45 名	RCT、マスキング無し	VAS、無痛開口量、有痛開口量、Brief Pain Inventory、筋圧痛、緊急薬服用は、GS、I 群ともに有意差を持って開始時より疼痛は軽快した。20%以上の改善を示した 2 群間の比較では GS が優れていた	I 群は 3/18 例の胃痛
3	ジクロフェナック 50mg×3/日×7 日、50mg:2/日×7 日とプラセボの比較	6 週以上継続する関節痛 16 名、プラセボ 16 名	RCT、マスキング有り	joint pain and muscle pain, 頻度、VAS、開口量、圧痛、疼痛頻度は、ジクロフェナックは4週で投与前より有意に低下、圧痛はジクロフェナックで有意に改善	5/15 例(ジクロフェナック群)は胃腸障害、嘔吐、疲労感、口渇を訴えた
4	セレコキシブ 1100mg (COX2)、ナロキセン 500mg (COX1)、プラセボ、6 週	TMD III a、celecoxib 1100mg (n=24), naproxen 500mg, (n=22)、placebo (n=22)	RCT、マスキング有り	6 週後、VAS、開口量でセレコキシブ(COX2)はプラセボと有意差無し、ナプロキセン(COX1)は 3 週以降に有意に VAS 低下、QOL は 3 群で変化なし、開口量はナプロキセンが有意に増大	3 群共に副作用を認め、その件数(副作用数)はセレコキシブ(23/24)、ナプロキセン(23/22)、プラセボ(15/22)でプラセボが少なかった。
5	プラセボ(8 名)、ピロキシカム (COX2、20mg:20 名)、12 日間 0, 4, 8, 12 日に評価	TMD20 名、プラセボ 8 名	RCT、マスキング有り	ピロキシカムに有意差を認めなかった	プラセボ(8 例)とピロキシカム(20mg:20 例)で副作用に有意差無し
6	Theraflex-TMJ cream (controlling inflammation)×2/日×2 週とプラセボクリーム の比較	TMD52 名	RCT、マスキング有り	numeric graphic rating scale(NGRS)、関節痛と筋痛で、関節痛はクリーム群は paired t test では pre との比較で 10, 15 日および 20 日で有意に減少、筋痛は t-test でも群間比較でも有意に減少	実験群、対照群ともに 2 例ずつに、塗布部皮膚発赤、皮膚炎を認めた

表 1 アブストラクトテーブル

TMD: temporomandibular disorders, OA: osteoarthritis