

レクチャー

抗血栓療法を受けている患者の抜歯

古内 秀幸, 杉山 芳樹
岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座
(主任: 杉山 芳樹 教授)
(受付: 2007年6月29日)
(受理: 2007年7月6日)

Key words : Antithrombotic therapy, Tooth extraction, Warfarin

1. はじめに

高齢化社会をむかえ、心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患のため抗血栓療法を受けている患者が増加している。わが国におけるワルファリン服用者数は約100万人と推定され、抗血小板薬服用者数はそれよりはるかに多い¹⁾。歯科臨床では、こうした患者に抜歯などの観血的処置を行う際、抗血栓療法薬を休薬または減量するか否かの判断がしばしば問題となる。服用を継続した場合、出血性合併症の危険が有意に高まる一方で、安易に休薬した場合、重篤な血栓塞栓症が約1%の割合で発症するとの報告もある。

本稿では抜歯の際、抗血栓療法を受けている患者にどのように対応すべきかについて、当科で実際に行っている方法も含め、その概要を述べたい。

2. 抗血栓療法

抗血栓療法には抗凝固療法と抗血小板療法がある。抗凝固療法はフィブリン血栓、抗血小板療法は血小板血栓症を標的とした治療法である。静脈血栓症はフィブリン血栓なので抗凝固療法が適応となる。動脈血栓症では、多くが速い血流に生じる血小板血栓なので抗血小板療法の適応となることが多いが、遅い血流に生じる左房内血栓などのうっ血血栓はフィブリン血栓なので抗凝固療法の適応となる²⁾。

1) 抗凝固療法

一般的に、脳梗塞、心筋梗塞のような動脈血栓症の予防には、抗凝固療法よりも抗血小板療法の方が優れているので抗凝固療法の適応にはならないが、心房細動や心筋梗塞後の左室瘤のような血流の停滞により生じるうっ血血栓には

Tooth extraction in patients undergoing antithrombotic therapy
Hideyuki FURUUCHI, Yoshiki SUGIYAMA
Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University
1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Table 1. ワルファリン療法の適応となる疾患

- | |
|--|
| 1. 心原性塞栓症
心房細動, 人口弁置換, 急性心筋梗塞, 左室血栓 |
| 2. 血液凝固異常症
抗リン脂質抗体症候群
凝固阻止因子欠乏症・欠損症
播種性血管内凝固症候群 (DIC)
Trousseau 症候群 (悪性腫瘍に伴う血液凝固異常症) |
| 3. 深部静脈血栓症・肺塞栓症 |

抗凝固療法の適応がある²⁾。本邦において、血栓症の予防に用いられている経口の抗凝固薬はワルファリンのみである (Table 1)。

(1)ワルファリンについて

ワルファリンは還元型ビタミン K と類似しており、ビタミン K 依存性凝固因子の生合成反応を阻害する。ワルファリンはビタミン K の拮抗剤として作用し、肝でビタミン K 依存性凝固因子を阻害し正常な凝固反応を阻止する。この反応はビタミン K 投与により中和されるため、ビタミン K が大量に含まれている食品の摂取により効果が減弱する³⁾。

(2)ワルファリンの体内動態

ワルファリンは腸管から速やかに吸収され、半減期は36～42時間である。血液中では97%がアルブミンと蛋白結合し不活性型となっている。残り数パーセントの非結合型ワルファリン (活性型) が肝でビタミン K の代謝経路に影響を与える³⁾。ワルファリンの効果発現時間は12時間から24時間であり、効果持続時間は48時間から72時間である。

(3)ワルファリンのモニタリング

経口抗凝固薬のモニタリングにはプロトロンビン時間 (PT) の測定が広く用いられている。PT は凝固因子では II, V, VII, X 因子の活性とフィブリノゲンを反映しており、これらの凝固

因子のうち II, VII, X 因子がビタミン K 依存性凝固因子であるため、ワルファリンのビタミン K 拮抗作用により PT が延長する。

PT の測定にはトロンボプラスチンを用いるが、原材料や調整法により反応性が大きく異なる問題があった。このため、トロンボプラスチン試薬に WHO の定めた脳トロンボプラスチンを国際感度指数 (ISI) 1 の標準として、各々の試薬との格差を ISI で標準化し、PT を標準化した INR を計算する標準化法が提案された。PT-INR, すなわち [患者 PT (秒) / 基準対照 (秒)] に ISI の累乗をしたものである。

本邦ではワルファリンのモニタリングに、これまでトロンボテストを長く用いてきた。トロンボテストは PT が IX 因子を反映しない欠点を補って、ビタミン K 依存性凝固因子すべての活性を総合的に判断するために開発された検査法である。しかし、ワルファリンによる血液凝固抑制が強まるほど感度が鈍化することが知られている。トロンボテスト、プロトロンビン時間ともに利点欠点があるが、国際的に標準化の努力が進んでおり、また世界共通の指標である international normalized ratio (INR) で用量を調整することが世界保健機関 (WHO) や国際血栓止血学会で勧告され、PT-INR でのモニタリングが広く行われるようになっている⁴⁾ (Table 2)。

2) 抗血小板療法

脳梗塞や一過性脳虚血発作のような虚血性脳血管障害、心筋梗塞や狭心症のような虚血性心疾患などは血小板血栓による動脈の閉塞というプロセスを共有することから、アテローム血栓症と総称され抗血小板療法が適応されている²⁾。

(1)抗血小板薬について

抗血小板薬には作用機序の異なる多くの薬剤があり、代表的なものに塩酸チクロピジンやアセチルサリチル酸などがある。

Table 2. トロンボテスト (TT 値) と INR の相関表

TT 値 (%)	INR
100	1.0
50	1.2
25	1.6
20	1.8
15	2.1
10	2.8
9	3.0
7	3.7
6	4.1
5	4.8
4	5.8
3	7.5

(Verstraeteら: Thrombosis. Pergamon Press. Oxford. p113. 1984.)

① 塩酸チクロピジン

塩酸チクロピジンはパナルジン®をはじめとして、ジェネリック製剤が20以上みられる。

i) 塩酸チクロピジンの薬理作用

血小板凝集抑制作用による抗血栓効果、赤血球変型能改善、赤血球凝集能改善などにより血液粘度を低下させ、微小循環における血流を改善する。

ii) 塩酸チクロピジンの作用時間

作用発現時間は、1日200mgの塩酸チクロピジン内服で3日後に効果が認められる。血小板凝集抑制作用の持続時間は、血小板に対する非可逆的な変化であるために、血小板寿命と同じ8日から10日間継続する³⁾。

② アセチルサリチル酸

アセチルサリチル酸(アスピリン)は消炎鎮痛薬として広く用いられているが、抗血小板薬としても用いられている。わが国では長い間小児用バファリンが適応外使用で抗血小板作用を期待して長期投与されてきた。しかし従来の小児への解熱鎮痛の効能に替え、「虚血性脳血管障害などの血栓・塞栓形成の抑制」に関する効能が承認されて以来、小児用バファリンは製造が中止され、現在はバファリン81®とバイアスピリン®という2種類の商品名で販売されている。

i) アセチルサリチル酸の薬理作用

シクロオキシゲナーゼの抑制によるトロンボキサンA₂の産生抑制を通じて血小板の粘着・凝集能を阻害する作用を有している。

ii) アセチルサリチル酸の作用時間

アセチルサリチル酸は1日量80~100mgで抗血小板作用を有する。投与中止後、出血時間が正常にもどるのに約1週間かかる。

3. 抗血栓療法中の抜歯

抜歯に際し、抗血栓療法薬の休薬、減薬、維持量の継続、多剤への変更を行うかについては、施設間でも見解の一致がみられないのが現状である。しかし過去の報告では、狭心症の患者に8日間抗凝固薬を休薬して抜歯を行い、8日後に血栓塞栓形成により心筋梗塞を起こした症例⁵⁾や、抗凝固薬休薬下にTT値39%で抜歯を行い、服用を再開するも5日後に脳梗塞で死亡した症例⁶⁾など、その危険性が強調されている。抗凝固薬を休薬あるいは減量した場合、抜歯後に服用を開始しても、治療域に到達するまでには3日から6日を要する。また、抗凝固療法を突然中止すると、一過性に凝固系が亢進し、血栓塞栓症を誘発するリバウンド現象の可能性が示唆されている⁷⁾。この現象については異論もあるが、少なくとも抗凝固薬を中止すれば、個々の患者が有していた凝固亢進状態が再現される可能性は高い。

欧米では抜歯の際は休薬しないことが推奨されている。Evansらはワルファリン内服中の109症例(INR2.0~4.0)を無作為にワルファリン中止群と非中止群に分けて抜歯を行い、処置直後の局所出血、遷延性軽症出血および遷延性重症出血の発生状況を調べた。その結果、両群ともに重篤な出血はみられず、軽症の後出血はワルファリン継続群で多かったが、有意ではなかったと報告した⁸⁾。また、森本らは、INRが3.0未満にコントロールされていたワルファリン療法中の40例に46回の抜歯を行った。その結果、対処できない出血や重篤な後出血はなく、局所止血法で対処できた後出血が歯周病を合併

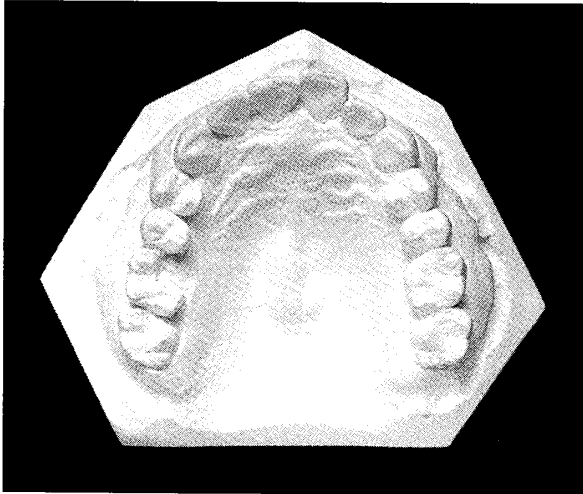


Fig. 1. 抜歯部の石膏模型

した2例に見られたのみであった。さらに、抗血小板薬を内服中の17症例に対し内服継続下に抜歯を行い、出血状態を観察した。その結果、術中に対処しがたい出血はなく、後出血がみられたのは歯肉膿瘍の合併した1例のみで、ガーゼによる圧迫で止血可能であったと報告した⁹⁾。

日本循環器学会では「循環器系疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」のなかで「抜歯はワルファリンを原疾患に対する至適治療域にコントロールした上で、ワルファリン内服継続下での施行が望ましい」、また「抜歯は抗血小板薬の内服継続下での施行が望ましい」と記述している⁴⁾。岩手医科大学における医療安全対策マニュアル2007(改訂7版)でも抜歯時のワルファリンの中止・再開について「基本的には継続が望ましい。抜歯の4～5日前にワルファリンの投与量を若干減量し、治療域の下限近くまで緩和して行う場合もあるが、外来では現実的でない。むしろ止血困難症例は局所における止血を工夫すべきである。」としている¹⁰⁾。休薬もしくは減量による血栓塞栓症発症の危険性を考慮すると、多くの症例においては適切な局所止血法を熟知した上で、これら薬剤の内服継続下に抜歯を行うことが推奨されるべきと考える。

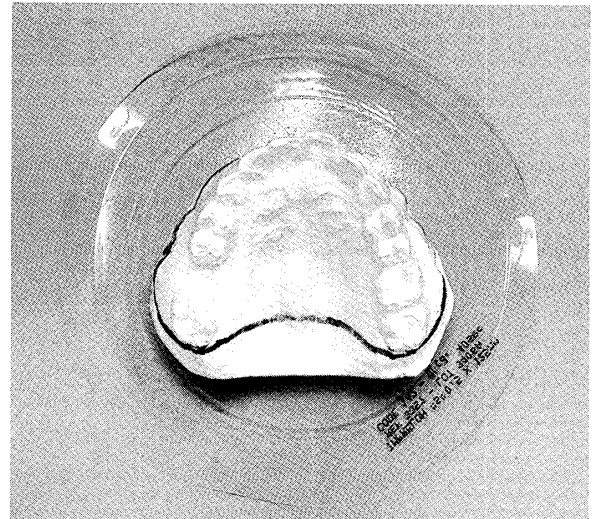


Fig. 2. 止血シーネの外形線

4. 抜歯後の局所止血法

抜歯後出血の原因の多くは、不良肉芽の残存である。慢性炎症を伴った不良肉芽が残存すると炎症の影響で肉芽組織中に発達した毛細血管が破綻し、出血を起こしやすい。抜歯後の出血を最小限にするためには、不良肉芽を十分に搔爬することと、適切な局所止血法により対応することが重要である。

抜歯後の局所止血法には圧迫法、塞栓法、縫合法、焼灼法、挫滅法などがあるが、当科では抜歯創を縫合した後、創部の安静と持続的な圧迫を行うため、事前に止血シーネを作製し抜歯後に装着している。

5. 止血シーネの作製および装着の実際

止血シーネの作製および装着については以下の通りである。

- ① 抜歯する部位の印象採得を行い、石膏模型を作製する (Fig. 1)。
- ② 模型上で予め抜歯予定の歯を削ったのち、厚さ0.5mmのポリカーボネート樹脂のシートを上から機械でプレスし、抜歯予定の部分が十分に覆われるように配慮して外形線を描記する (Fig. 2)。
- ③ 模型からシーネを取り外し、外形線に沿って余剰部分を切り取る (Fig. 3)。

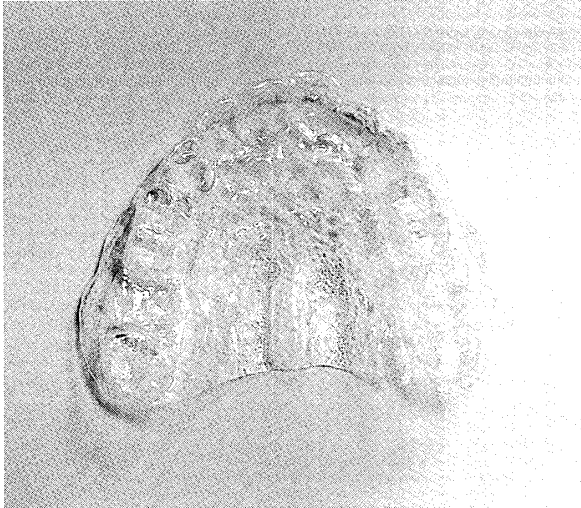


Fig. 3. 止血シーネ



Fig. 4. 抜歯前の口腔内

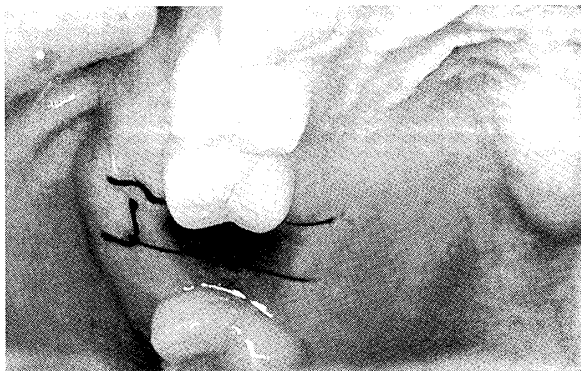


Fig. 5. 創部の止血縫合



Fig. 6. 止血シーネの装着

- ④ 抜歯の24時間前にはグルコン酸クロルヘキシジン液中で保管する。
- ⑤ 抜歯前の口腔内（右側上顎第一大臼歯の破折）(Fig. 4)。
- ⑥ 抜歯後は不良肉芽を十分に搔爬し，創部を寄せるように縫合する (Fig. 5)。
- ⑦ 抗菌薬含有軟膏ガーゼを適度な圧迫が得られるサイズに調整し，抜歯窩を覆うように介在させ，シーネを装着する (Fig. 6)。

埋伏智歯の抜歯などで，このような止血シーネを応用しづらい場合は，創部を水平マットレスで緊密に縫合する，あるいは抗菌薬含有軟膏ガーゼを用いてタイオーバー固定とするなどの対応を行っている。また，抜歯の侵襲度が高いと予測される場合や患者背景によっては入院管

理下に抜歯を行うこともある。

6. 抜歯時の PT-INR 値

岩手医科大学における医療安全対策マニュアル2007（改訂7版）では抜歯時の PT-INR について2.0～2.5以下が推奨されている¹⁰⁾。

これまでの報告をみると，牧浦らは，PT-INR が3.8までの53例にワルファリン服用患者に維持量を継続しながら抜歯を施行した。その結果，抜歯後の出血例で重篤な症状を呈した例はなく，抜歯後出血は PT-INR3.0未満では37例中1例（2.7%）のみであったが，PT-INR 3.0以上では16例中3例（18.8%）に認められた。そこで抗凝固療法中の抜歯は PT-INR3.0未満での施行が望ましいとしている¹¹⁾。また Beirne らは，骨削除が必要となる智歯の難抜歯などで

もPT-INRが3.0以下であれば局所止血法で十分止血可能であるとしている¹²⁾。我が国の治療域が概ねPT-INR1.6~2.8前後と考えると、抗凝固レベルが適性にコントロールされた状態では、多くの症例においてワルファリンの内服継続下に抜歯可能と思われる。しかし、ここで改めて注意しなければいけないことは、単に血液凝固能だけから抜歯後の出血について判断することには限界があるということである。諸家らが強調するように、抜去すべき歯の本数や歯周組織の炎症、根尖病巣の有無、また歯肉切開や骨削除を要するかどうかなど、局所における病態や抜歯の侵襲程度を正しく評価し、総合的な判断のもとに対応を検討することが重要と思われる。

7. 抜歯時の抗血小板薬について

抗血小板薬については、ワルファリンに対するPT-INRのようなモニタリングの方法はない。しかし、抗血小板薬を内服中であっても出血時間が20分以上でなければ、明らかな出血の問題が生じることは少ない。局所病態から、可能であれば抗血小板薬についても内服継続のまま抜歯をおこなうことが望ましい。

8. 抜歯後の投薬における注意

ワルファリンは抗菌薬（アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系、セフェム系、テトラサイクリン系、ペニシリン系、マクロライド系）や解熱消炎鎮痛薬（アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、サリチル酸類）などにより作用が増強されることがあるため、投薬には十分な注意が必要である。

9. 最後 に

実際の抜歯に際し、抗血栓療法薬を継続するのか、休薬あるいは減薬するのかの判断は医科主治医が行うところである。歯科医師は抗血栓療法が行われている疾患の状態について医師から十分に情報収集し、抜歯の外科的侵襲度を検

討したうえで、局所に関する情報を担当医師に正しく伝え、連携して対応を決定するべきであると考え。

文 献

- 1) 矢坂正弘：抜歯をするときには抗血小板薬や抗凝固療法は中止すべきなのか？, 治療, 88(増刊): 1220-1222, 2006.
- 2) 内山真一郎：抗血小板薬と抗凝固薬の使い方と日常生活指導, 成人病と生活習慣病, 36(2): 215-219, 2006.
- 3) 金子明寛, 岸川悦子：抗凝固薬使用時の口腔出血, DENTAL DIAMOND, 25(15): 116-119, 2000.
- 4) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン研究班：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン, *Circ. J.* 68(Suppl.IV): 1153-1219, 2004.
- 5) 川瀬ゆか, 高井経之, 小島広臣, 大槻征久, 大槻真理子, 穂坂一夫, 小笠原正, 笠原浩：抗血栓薬の維持量投与下抜歯を優先させた際の対応と止血状態, 有病者歯科医療, 10: 97-102, 2001.
- 6) 扇内秀樹, 安藤智博, 田中 緑：人工弁置換患者の口腔外科的処置について, 東女医大誌, 55: 571-575, 1985.
- 7) Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G: Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants-a prospective study. *Thromb Haemost* 72 (2): 222-226, 1994.
- 8) Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ: Can warfarin be continued during dental extraction? Result of a randomized controlled trial. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40: 248-252, 2002.
- 9) 森本佳成, 丹波 均, 前田卓平, 木村和美, 矢坂正弘, 峰松一夫：抗血栓療法施行患者の抜歯における出血管理に関する検討, 口科誌, 53: 74-80, 2004.
- 10) 岩手医科大学医療安全推進委員会, 医療安全推進室 編集：医療安全対策マニュアル2007, 改訂7版, 88-90, 2007.
- 11) 牧浦倫子, 矢坂正弘, 峰松一夫：抗凝固療法中患者の抜歯時の出血管理, 脳卒中27(3): 424-428, 2005.
- 12) Beirne O.R. and Koehler J.R.: Surgical management of patients on warfarin sodium. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 54: 1115-1118, 1996.