ダビガトラン服用患者の抜歯に関する検討

吉川 博政^{1,2)}・吉田 将律^{1,2)}・木村 祥一郎^{1,2)}
永井 清志^{2,3)}・福元 俊輔^{2,3)}

Clinical study of tooth extraction in patients receiving dabigatran

YOSHIKAWA Hiromasa^{1,2)}・YOSHIDA Masanori^{1,2)}・KIMURA Syouichiro^{1,2)}
NAGAI Kiyoshi^{2,3)}・FUKUMOTO Shunsuke^{2,3)}

Abstract: Dabigatran is a novel oral anticoagulant (NOAC) and a direct thrombin inhibitor. There is limited information available about tooth extraction in patients receiving dabigatran because of its status as an NOAC. We studied the safety of tooth extraction in 19 patients who continued to receive dabigatran. The average age was 72.0 years, and a total of 55 teeth were extracted. The mean active partial thromboplastin time (APTT) was 45.4 seconds. In 1 patient the APTT was prolonged to more than 70 seconds. All patients underwent tooth extraction 6 to 8 hours after taking dabigatran in consideration of the half-life in blood. Postoperative bleeding occurred in the patient in whom the APTT was prolonged to more than 70 seconds. Dabigatran had to be temporarily withdrawn in 1 patient and resumed after the cessation of bleeding. Measurement of APTT before extraction is essential. We consider tooth extraction feasible without the cessation of dabigatran if the patient's APTT is controlled to less than 2 times the reference value. If the APTT is prolonged to longer than 60 seconds, tooth extraction must be carefully performed.

Key words: dabigatran (ダビガトラン), tooth extraction (抜歯), activated partial thromboplastin time (APTT)

緒 言

近年、経口抗凝固薬として血栓症の治療と予防に広く用いられてきたワルファリンに代わり、血液凝固因子のトロンビンやⅩa因子を直接阻害する新しい経口抗凝固薬が開発され使用されるようになった。このなかでダビガトランは、非弁膜症性心房細動による脳塞栓症や全身性塞栓症の

発症予防薬として、2011年3月に承認された最初の新規経口抗凝固薬である。ワルファリンがビタミンK依存性の凝固蛋白、すなわち第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を減少させることで抗凝固作用を示すのに対し、ダビガトランはフィブリン生成に関与するトロンビンを直接阻害する薬剤である。この薬はワルファリンと異なり、薬物や食品との相互作用が少なく血中半減期が短い、腎排泄型であるため腎機能の影響を受けやすい。また、ビタミンKのような中和薬、PT-INRのような抗凝固能の程度を示す明確な指標がない。ダビガトラン服用患者の抜歯を行う際、抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015年改訂版¹⁾、心房細動治療(薬物)ガイドライン 2013年改訂版²⁾では、ワルファリンに準じて服用継続下での抜歯が勧められている。しかし、現状では今後の観察研究を含めたデータの蓄積が必要な段階で、これまで本邦における抜歯時の服用中止、継続に関する報告はない。今回、ダビガトラン服用患者の抜歯症例を後ろ向きに調査し、ダビガトラン服用継続下での抜歯の可能性について検討した。

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科
(主任：吉川博政部長)

²⁾ 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター
(主任：岡田 靖センター長)

³⁾ 国立病院機構福岡東医療センター歯科口腔外科
(主任：福元俊輔医長)

¹⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
National Hospital Organization Kyushu Medical Center
(Chief: Dr. YOSHIKAWA Hiromasa)

²⁾ Clinical Research Institute, National Hospital Organization
Kyushu Medical Center (Chief: Dr. OKADA Yasushi)

³⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical
Center (Chief: Dr. FUKUMOTO Shunsuke)

受付日：2015年8月19日

採択日：2016年3月29日

研究対象・方法

対象は、2011年6月から2015年3月までに国立病院機構九州医療センター、福岡東医療センター歯科口腔外科を受診したダビガトラン服用患者のうち拔牙を行った19例（男性15例、女性4例、平均年齢72.0歳）55歯で、拔牙回数は25回であった。拔牙に至った原因疾患は、う蝕24歯、根尖性歯周炎17歯、辺縁性歯周炎13歯、下顎智歯周囲炎1歯であった。

全症例とも、入院下にダビガトラン（プラザキサ[®]）服用継続下に拔牙を行った。拔牙は、血漿中ダビガトラン濃度とAPTTの推移（内服後6時間経過すると血漿中ダビガトラン濃度が最高濃度から50%以下に低下し、APTT比が正常範囲に近づく）を参考に³⁾、拔牙後出血のリスクを軽減できると考えられる内服後6時間以上を待ってから行っていた。また、止血に問題なければ2回目を服用させていた。拔牙は8万倍エピネフリン含有2%キシロカインを用い行っていた。拔牙窩は歯肉縁部軟組織の不良肉芽を十分搔爬し、血餅が拔牙窩から出ないようにゼラチン製剤を填入後、単純拔牙などでは減張切開は行わずに3-0絹糸で歯肉縁を縫合圧迫止血を行い、止血シーネは使用せずガーゼのみで圧迫していた。術後はセフェム系抗菌薬を3日間経口投与していた。拔牙後の経過観察期間は抜糸時までの1週間から10日間であった。

患者背景として、心房細動患者における脳梗塞発症リスク評価スコアとして提唱されているCHADS2スコア（0～6点）²⁾（Congestive heart failure うっ血性心不全、Hypertension 高血圧、Age $\geq$ 75y75歳以上、Diabetes mellitus 糖尿病、Stroke 脳卒中）、ダビガトラン服用量、ワルファリン服用歴、APTTを調査した。ダビガトランは当初凝固能のモニタリングが不要であるとされてきたが、発売後国内外を問わず超高齢者、腎機能低下者で出血性合併症の増加が報告され、2011年8月には厚生労働省から安全性速報⁴⁾が出されるに至り、投与前の腎機能の確認や血液凝固に関する検査が求められるようになった。凝固能の測定については、APTTがダビガトランの血中濃度上昇と相関していることが報告されている^{3,5)}。しかしながら、2012年まではAPTT測定の意義が明確になっておらず、測定は行っていなかった。一方、2012年8月からは、拔牙前1週間以内、2013年8月以降は拔牙当日（服用3時間後）にAPTTを測定するようになっていた。2014年1月からの8例については、APTTがダビガトラン服用後の血中濃度と相関し、拔牙のタイミングを決めるうえで有用か否かを検討するために、拔牙当日の服用3時間後（血中濃度ピーク時）、拔牙直前（服用6～7時間後）、拔牙翌日の服用前（ダビガトラン血中濃度が半減したと考えられる時期）のAPTTを測定した。

また、拔牙後出血および血栓症・出血性合併症の有無について調査した。なお、出血の判定には、新美らの基準⁶⁾を用いた。

本研究は、九州医療センター倫理委員会の承認を受け、国立病院機構EBM推進のための大規模研究「観血的医療処置時の抗血栓薬の適切な管理に関する研究」（代表研究者：矢坂正弘 九州医療センター脳血管内科）の一環として行われた。

結 果

1. 患者背景とAPTT測定（表1、図1）

対象症例の平均年齢は72.0歳であり、最高年齢は83歳であった。全例、非弁膜症性心房細動のためダビガトランの投与を受けていた。19例中6例で脳梗塞の既往があり、CHADS2スコアは1点が4例、2点が7例、3点が4例で脳卒中のリスクが非常に高くなる4点が4例であった。ダビガトランの服用量は19例中16例で1日220mgであり、300mg服用は3例のみであった。なお、12例にワルファリン服用の既往があった。APTTの平均値は45.4秒で、70秒以上に延長した症例が1例みられた。APTTの時間的経過を調査できた8例では、APTTの時間的変化に個人差があり、血中濃度ピーク時に比べ拔牙時や翌日服用前に上昇する症例が認められた。ピーク時と翌日服用前の差は0.8秒から17.4秒であった。

2. ダビガトラン服用継続下での拔牙

全例でダビガトラン服用継続下に拔牙を行った。1回あたりの拔牙数は1歯が14回、2歯が4回、3歯が3回、4歯が1回、5歯以上の拔牙は3回で、骨膜剥離と骨開削を要する難拔牙となった2歯、下顎埋伏智歯拔牙となった1歯を含んでいた。25回の拔牙を行い、症例19で拔牙後出血が1回認められた。拔牙後の経過観察中に拔牙部位からの再出血、血栓症・出血性合併症の発症は認めなかった。

3. 拔牙後出血症例

症例は78歳男性、脳梗塞の既往があり2011年6月からダビガトランを服用していた。服用量は当初より220mg/日であり腎機能CCrは45.2mL/minであった。入院時APTTが71.8秒と過剰延長を認めたが、拔牙直前の測定では60.5秒に低下していたため4歯の拔牙を行った（写真1）。876部は不良肉芽が多く肉芽搔爬時に出血を認めたが、ゼラチン製剤を填入後、創部は3-0絹糸で縫合、17時に終了しガーゼによる創部の圧迫を行った。しかしながら、微量の出血が続いたため止血シーネを装着し、止血可能と判断したため21時にダビガトランの2回目の服用を行った。しかし、翌朝に止血シーネを除去したところ、拔牙部

表 1 対象症例の一覧

症例の年齢、脳梗塞の既往、CHADS2 スコア、APTT、ダビガトラン服用量、ワルファリン服用歴、抜歯部位・歯数、抜歯後出血の有無について調査した。

症例	年齢	性別	病名	脳梗塞 既往	CHADS2 スコア	ダビガトラン 1日投薬量 (mg)	ワルファリン 服用歴	APTT (秒)	抜歯部位、抜歯理由	抜歯数 (歯)	抜歯後 出血
1	72	M	心房細動	(+)	4	220	(+)		<u>4 6</u> Per	2	(-)
2	72	M	心房細動	(+)	3	220	(-)	45.3	<u>8</u> C	1	(-)
3	61	M	心房細動	(-)	1	300	(-)		<u>7</u> C, <u>4</u> C (骨割合), <u>6</u> Per <u>7</u> C (骨割合), <u>7 6</u> C	3	(-)
4	83	M	心房細動	(-)	3	220	(+)		<u>7</u> C <u>8</u> C, <u>4</u> Per	1	(-)
5	46	M	心房細動	(-)	1	220	(+)	40.8	<u>8</u> 水平埋伏歯	1	(-)
6	65	F	心房細動	(+)	2	300	(+)	68.1	<u>4</u> C	1	(-)
7	80	F	心房細動	(-)	4	220	(-)	53.3	<u>6</u> Per	1	(-)
8	64	M	心房粗動	(-)	2	220	(+)	47.4	<u>8</u> C	1	(-)
9	70	M	心房細動	(-)	1	220	(+)	43.0	<u>3</u> P, <u>7</u> C	2	(-)
10	78	M	心房細動	(-)	3	220	(+)	50.8	<u>6</u> C	1	(-)
11	68	M	心房細動	(-)	1	300	(-)	46.6	<u>8</u> C, <u>6 7 8</u> P, <u>5</u> Per	5	(-)
							(-)	43.5	<u>4 3 2 1</u> <u>1 2 7</u> P, <u>3 5</u> C	9	(-)
12	80	M	心房細動	(-)	2	220	(+)	39.0	<u>4</u> C	1	(-)
13	71	F	心房細動	(+)	4	220	(+)	34.0	<u>6 3</u> C, <u>1 1 2 6</u> C	6	(-)
14	77	M	発作性心房細動	(-)	2	220	不明	47.7	<u>5</u> Per	1	(-)
15	77	M	発作性心房細動	(-)	2	220	(+)	45.0	<u>7</u> Per	1	(-)
								45.6	<u>4</u> P	1	(-)
16	72	F	心房細動	(+)	3	220	不明	47.8	<u>7</u> P	1	(-)
17	76	M	心房細動	(-)	2	220	不明	30.9	<u>4 5</u> Per	2	(-)
18	78	M	心房細動	(-)	2	220	(+)	53.3	<u>7 6 5</u> Per	3	(-)
								35.9	<u>8</u> Per	1	(-)
19	78	M	心房細動	(+)	4	220	(+)	71.8	<u>6</u> , <u>8 7 6</u> C, Per	4	(+)
								46.6	<u>6</u> Per	1	(-)

+: 有り -: なし

APTT 基準範囲: 九州医療センター 26.5 ~ 39.5 秒
福岡東医療センター 26.0 ~ 35.0 秒

症例 3, 18, 19 は入院中 2 回に分けて抜歯を行った
症例 4, 11, 15 は入院日は異なり、入院中の抜歯は 1 回

に不良血餅を認め、辺縁から軽度の出血がみられたため、抜歯窩不良血餅の除去、再搔爬、縫合を行い止血した。また、APTT が 63 秒と延長しており服用後に APTT の過剰延長による再出血が懸念されたため、内科主治医と協議の上、CHADS2 スコア 4 とハイリスク群であったが、抗凝

固状態は維持されていると推測し、午前の服用を中止し完全な止血を確認後、夕方から服用を再開した。なお、再開直前の APTT は 45.6 秒であった。翌日 APTT を再度測定し 52.2 秒と過剰延長がないため、残りの 1 歯を抜歯したが止血に問題はなかった。

図1 抜歯前後のAPTTの変化

8例について抜歯当日服用3時間後(血中濃度ピーク時)、抜歯直前(服用6～7時間後)、抜歯翌日服用前のAPTTを測定した。

写真1 抜歯後出血症例のパノラマX線写真
8-6], 6]の抜歯を行い, 76]部から出血を認める。

考 察

1. 患者背景とダビガトラン投与量について

全例とも非弁膜性心房細動のためダビガトランの投与を受けていた。心原性脳塞栓症の原因の多くは心房細動で、その発症率は加齢とともに増大し、2050年に日本で心房細動を有する人口は、現在の70万人から103万人になる

と予想されている²⁾。静脈血栓症の治療や予防に用いられる抗凝固薬は、従来よりビタミンK拮抗薬のワルファリンが用いられてきたが²⁾、ワルファリンの問題点を解決すべく開発された薬剤が経口直接トロンビン阻害薬やⅩa因子阻害薬である。経口直接トロンビン阻害薬であるダビガトランは、日本人を含む非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(RE-LY試験)⁷⁾にて、ワルファリンと比較して出血性合併症の危険性を高めることなく、有意に全身性塞栓症を予防することが示された。ワルファリンと異なり、直接トロンビン阻害作用のため選択性が高く、食品や薬物との相互作用が少ないため服用患者が増加している。今回の症例のうち、12例はワルファリンからの服用薬変更の患者であった。

対象症例の平均年齢は72.0歳で75歳以上の症例も9例あり、最高年齢は83歳であった。心房細動の有病率は、80歳以上では人口の9～14%を占める²⁾と推測され、今後ダビガトランを含む新規経口抗凝固薬の服用患者が増加すると思われる。CHADS₂スコアは1点の症例が4例のみで、脳梗塞の既往を有し再梗塞のリスクが高い4点が3例であった。投与量は、厚生労働省の安全情報の基準に基づき、70歳以上の患者では出血性合併症を考慮して、全例1日220mgであった。1例のみ46歳で220mgの投与

例がみられたが、この症例は併用薬との関係で220mgが選択されていた。腎機能がCCr 30mL/minを下回る症例はなく、投与量の決定に関しては年齢が大きな要因を占めていたと推測される。

2. ダビガトランの抗凝固指標について

ワルファリンは効果に個体差があり、食事や薬剤の影響を受けるため定期的な凝固検査が必要で、その指標としてPT-INRが用いられる。ダビガトランによる出血リスクを正確に評価できる指標は現在のところ確立されていない。服用時の血液凝固機能を知る目安としてAPTTの測定が推奨されており、APTTはダビガトランの血中濃度上昇と相関していることが報告されている^{3,5)}。しかし、測定値は腎機能、年齢などによる個人差が大きく、同一患者でも測定値は一定ではなく、施設によって基準値も異なるため⁸⁾、ワルファリンのPT-INRのような効果判定の指標とはならない。一方、服用時の出血性合併症のリスクの指標としては用いられており、測定値が基準値の2倍あるいは80秒を超えた場合は、出血性合併症の危険性が高いとされている⁹⁾。今回測定した症例でAPTTが基準値の2倍を超える症例はなかった。しかし、71.8秒と過剰延長を示した症例が1例認められた。

ダビガトランの生物学的利用率は6.5%であり、何らかの原因でその吸収率が変化するだけで効果が変動する可能性が示唆されている⁹⁾が詳細は不明である。今回我々は、抜歯後出血のリスクを低下させるため、ダビガトランの血中半減期を考慮し服用後6時間以上経過してから抜歯を行った。ダビガトランの血中濃度がAPTTに反映されるか否かについて、症例は少ないが抜歯当日服用3時間後、抜歯直前(服用6~7時間後)、抜歯翌日服用前のAPTTを測定した。血中濃度ピーク時に比べ、抜歯時のAPTTが下降することを予想したが、測定結果は症例によって異なり、血中濃度ピーク時に比べ抜歯時や翌日の測定で上昇した症例も認められ、抜歯時のAPTTが血中濃度ピーク時に比べ必ずしも低下するとは限らないという結果が得られた。

ダビガトランによりトロンビンの活性が抑制されると、第Ⅺ因子、第Ⅷ因子、第Ⅴ因子の活性化も抑制されるため内因系凝固因子の異常を反映するAPTTが延長すると考えられており、APTTの過剰延長を認めた症例で抜歯後出血が認められたこともあり、APTTの測定は抜歯後出血のリスクを判断するうえで有用と思われる。ただし、どの程度延長すると抜歯後出血の危険性が高まるかは症例が少ないため、今後の症例の蓄積を待たなければならない。測定時期については、抜歯当日、可能であれば服用前を避け、血中濃度を考慮し服用2~3時間後から抜歯前が適切と考えている。

3. ダビガトラン服用継続下での抜歯について

ワルファリンを抜歯時に中断した場合、約1%に重篤な血栓塞栓症が発症することが知られており、服用継続下での抜歯が推奨されている^{1,2)}。ダビガトランでも休薬に伴う血栓塞栓症が認められており、その発症率はワルファリン休薬と同程度であることが報告されている¹⁰⁾。ダビガトラン服用患者の抜歯を行う際、単純抜歯であればダビガトランの中止は必要ないが^{11~13)}、多数歯では抜歯24~48時間前に服用中止を勧める報告^{13,14)}もあり、明確な指針は得られていない。我々は、休薬に伴う脳梗塞発症のリスクを回避するため服用継続下に抜歯を行った。25回抜歯を行ったが、APTTが71.8秒と過剰延長を認めた1例に抜歯後出血を認めた。抜歯前にAPTTを測定し、過剰延長がなければ、抜歯数に関係なく今回の方法のように投与時の最高血中濃度時を避け、服用6~8時間後に行うことでダビガトラン服用継続下での抜歯は可能と思われる。服用継続下で抜歯後出血が起こった場合、圧迫で止血できないときは抜歯窩を再度明示し出血部を確認後、ゼラチン製剤を填入し縫合、必要に応じて止血シーネなどを用いて圧迫止血を試みる。それでも止血できない場合は、ダビガトランの服用1回中止を検討せざるを得ない。ダビガトランは半減期が短いため、1回の服用中止で止血は可能と思われるが、中止することで塞栓症の発症リスクが高まるため、抜歯前に、止血困難な場合のダビガトラン中止の可能性について医科主治医と協議しておくことや、塞栓症の発症リスクを記載した抜歯同意書を作成し患者の同意を得たうえで実施することが望ましい。

なお、APTTが過剰に延長している場合には、出血性合併症の危険性もあり、抜歯は行わず医科主治医を受診させることが必要である。過剰延長の程度によるが、主治医との協議にて抜歯可能と判断した場合は、抜歯当日朝1回目の服用を中止し、止血を確認後夕方の2回目から再開するか、あるいは服用継続下に抜歯を行い、出血が続くようであれば、当日夕方の2回目の服用を中止し、止血が得られれば翌朝から再開することで止血管理は可能と思われる。1回服用を中止して抜歯する方法、出血があれば1回服用を中止する方法のどちらが適切であるか、また1回の中止が血栓塞栓症発症にどの程度の影響を及ぼすかについては今後の症例の蓄積を待たなければならない。

結 語

ダビガトラン服用継続下に19例(55歯)で抜歯を行った。抜歯前のAPTTが過剰延長した1例で抜歯後出血を認めたが、その他の症例は問題なかった。APTTが基準値の2倍を超えなければダビガトランは中止せず抜歯は可能と思われるが、今回の結果から60秒を超える場合は注意が

必要と考えている。

謝辞

稿を終えるにあたり、内科的御指導をいただきました当院
脳血管内科科長・臨床研究推進部長 矢坂正弘先生に深謝いた
します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない

引用文献

- 1) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 他編: 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015 年改訂版, 第 1 版, 学術社, 東京, 2015, 12-15 頁.
- 2) 日本循環器学会 編: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2013 年改訂版 <http://www.j-circ.or.jp/guideline/>. Accessed July 1, 2015, 13-14 頁.
- 3) Stangier J, Rathgen K, et al : The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 64: 292-303, 2007.
- 4) 厚生労働省; 血液凝固阻止剤「プラザキサカプセル」服用患者での重篤な出血に関する注意喚起について, <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001m1w3.html> 2011.8.12
- 5) 奥山裕司, 玉井佳子, 他監修: プラザキサ適正使用のポイント. 第 2 版, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 東京, 2014, 1-40 頁.
- 6) 新美直哉, 各務秀明, 他: 抗凝固療法施行患者の抜歯における出血管理について—線状アテロコラーゲンの使用経験. *日口外誌* 46: 445-447, 2000.
- 7) Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al : RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-1151, 2009.
- 8) 永沢 光, 山口佳剛, 他: ダビガトランの投与により APTT が過剰延長した症例と出血性合併症を呈した症例の特徴. *脳卒中* 34: 435-439, 2012.
- 9) Suzuki S, Otsuka T, et al : Dabigatran in clinical practice for atrial fibrillation with special reference to activated partial thromboplastin time. *Circ J* 76: 755-757, 2012.
- 10) Healey JS, Eikelboom J, et al : Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 126: 343-348, 2012.
- 11) van Diermen DE, van der Waal I, et al : Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116: 709-716, 2013.
- 12) Davis C, Robertson C, et al : Implications of Dabigatran, a direct thrombin, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc* 79: d74, 2013.
- 13) Breik O, Cheng A, et al : Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 59: 296-301, 2014.
- 14) Romond KK, Miller CS, et al : Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116: e191-195, 2013.