経口抗凝血薬療法患者の口腔観血処置に関する 臨床的ならびに凝血学的研究 ——特に維持量投与下での抜歯について——

式 守 道 夫

Clinical and hemostatic studies on dental extractions of patients undergoing oral anticoagulant therapy

Michio SHIKIMORI

I. 緒 言

経口抗凝血薬療法 (Oral Anticoagulant Therapy, 以下 OAT と略) を施行中の患者の口腔観血処置においては、術後出血と血栓形成の両面に関連して薬剤投与法に議論がある。すなわち、止血に必要な期間 OAT の中断¹⁻⁵⁾、維持量以下の減量⁶⁻⁹⁾、もしくは維持量投与の継続¹⁰⁻¹⁹⁾、その3つの見解に区分される。

血栓形成に関して、OAT の短期間の中断は安全 との考え²⁰⁾もあるが、否定的意見もあり、議論のわかれるところである。

この血栓形成の問題に術後出血の点を加味したものが減量の見解である。しかし、OAT の趣旨にそって継続が望まれる症例もある。

術後出血管理上、中断は凝固能に問題はなく、減量または継続の場合ではいかなる止血レベルが必要かが問題となる。

OAT 患者の口腔観血処置における凝血学的検討のほとんどが、プロトロンビン時間を基盤としており^{1-5,8,9,11-19,21)}、トロンボテストを用いたもの^{6,7,10,22)}は少ない。しかし、個々の症例の後出血病態については、上記の凝固検査に加えて、その他の凝血パラメーター、局所病態、併用薬剤等を総合しての検討はなく、十分な説明は得られていない。たとえば、OAT とアンチトロンビンⅢなどとの関連を示唆する報告²³⁻²⁷⁾があるにすぎない。

著者ら²⁸⁾は、これまでに維持量投与下の抜歯後の出血管理が、特別な場合を除き可能であるとの印象を得た。

そこで、本研究の目的を第1に維持量投与下における薬学的特性の把握、第2に維持量投与下の抜歯時における局所病態の検討におき、かかる症例の口腔観血処置

表 1 研究対象症例

基 礎 疾 患	男(例)	女(例)	計(例)
心弁膜症 (人工弁置換手術)	14 8	12 2	26 10
狭心症	2		2
心筋硬塞	1		1
Behçet 氏病	5		5
左下肢血栓症	1		1
計	23	12	35

における出血管理面の対応についてその方針の確立をめざした。

II. 対 象

研究対象症例は、昭和53年10月より2年7か月間に、本学歯科口腔外科を受診した OAT を施行中の患者35例である。その内訳は、男23例、女12例で、年齢25～67歳、平均43.6歳であった。基礎疾患は、心弁膜症26例(うち人工弁置換手術10例)、狭心症2例、心筋硬塞1例、Behçet 氏病5例、下肢血栓症1例である(表1)。経口抗凝血薬は全例でワーファリン・カリウム(以下ワーファリンと略)が投与されていた。ワーファリン維持量は1～8 mg/日であり、すべてトロンボテスト値により管理維持されていた。

検査対照は31名の健康志願者(男21名、女10名、年齢27～52歳、平均40.6歳)である。

III. 材料および研究方法

1. 材 料

①トロンボテスト・オーレン：Nyegaard 社製。②ヘパラスチンテスト：Nyegaard 社製。③シンプラスチン：Warner-Chilcot 社製。④パトロンチン：Behringwerke 社製。⑤サイ・トロールⅠ：Dade 社製。⑥フィブ

名古屋大学医学部口腔外科学教室

(主任：岡 達教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University
School of Medicine (Chief: Prof. Toru Oka)

受付日：昭和57年5月21日

リンプレート 榮研：北里研究所製。⑦ M-パルチゲン・フィブリノーゲン、⑧ 同・プラスミノーゲン、⑨ 同・アンチトロンビン-Ⅲ、⑩ 同・ α_1 -アンチトリプシン、⑪ 同・ α_2 -マクログロブリン、⑫ 同・C₁-インアクチベーター：以上 Behringwerke 社製。⑬ M-パルチゲン用蛋白標準血漿、⑭ 同・蛋白標準血清Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ：以上 Behringwerke 社製。⑮ クエン酸ナトリウム：米山薬品工業製。⑯ 塩化カルシウム：片山化学工業製。

2. 研究方法

① 凝血学的検査項目ならびに測定方法

採血は原則として肘正中皮静脈より、全血（9容）に3.8%クエン酸ナトリウム溶液（1容）を加えておこなった。トロンボテストとヘパラスチンテストは採血後ただちに測定し、他の検査には冷却遠心分離（3,000 r.p.m., 15分間）した血漿を使用した。

なお、OAT 患者では、維持量を変更した場合には、ビタミンK依存凝固因子活性が変化するため、同一維持量で1週間以上経過後に採血、検査した。

i) トロンボテスト（以下 TT と略）：Owren の方法²⁸⁾に準じ、手技は浅井の微量測定方法²⁹⁾によった。

ii) ヘパラスチンテスト（以下 HPT と略）：Owren & Strandli³⁰⁾の方法に準じ、浅井³⁰⁾の手技によった。

iii) インヒビター・インデックス（以下 II と略）：ビタミンK欠如ないし拮抗剤により誘発された蛋白（Protein Induced by Vitamin K Absence and Antagonist, 以下 PIVKA と略）に対する TT と HPT の感受性の差を利用し、 $II = (HPT - TT) \div HPT$ の式より PIVKA を量的に検出する II³¹⁾を使用した。

iv) プロトロンビン時間（以下 PT と略）：Quick 1 段法³²⁾に準じ、手技は浅井の微量測定方法²⁴⁾によった。

v) 活性部分トロンボプラスチン時間（以下 A-PTT と略）：Margolis 法³³⁾に準じておこなった。

vi) フィブリン平板法（以下 FP と略）：Astrup らの方法³⁴⁾に準じ、北里研究所指定の方法でおこなった。

vii) フィブリノーゲン（以下 Fib と略）。

viii) プラスミノーゲン（以下 Plg と略）。

ix) アンチトロンビン-Ⅲ（以下 AT-Ⅲ と略）。

x) α_1 -アンチトリプシン（以下 α_1 -AT と略）。

xi) α_2 -マクログロブリン（以下 α_2 -M と略）。

xii) C₁-インアクチベーター（以下 C₁-INA と略）。

vii~xii) は、Mancini ら³⁵⁾の一元免疫拡散法に準じ、Behringwerke 社指定の方法でおこなった。

② 抜歯術式

抜歯は、0.03 U/ml フェリプレシン含有3%塩酸ブローカインにて局所浸潤麻酔し、歯牙周囲組織に可及的に挫滅傷を与えないように留意しておこなった。

抜歯後の局所止血処置は、通常の抜歯と同様にガーゼを用い局所を圧迫するのみで、局所止血剤やサージカルバックなどの特別な局所止血処置は併用しないこととし

た。

なお、抗生物質はヘタシリンナトリウムを、鎮痛剤は塩酸チアラミドを使用した。

IV. 成績

1. OAT の凝血能の検討

OAT 患者35例で延べ103回にわたり、12の凝血パラメーターについて凝血能を検討した。とくに、ワーファリン維持量により1~1.5 mg/日症例 (n=17), 2~2.5 mg/日症例 (n=21), 3~3.5 mg/日症例 (n=39), 4~5.5 mg/日症例 (n=16), 6 mg以上/日症例 (n=10) の5群に分類して維持量と各パラメーターとの相関性に関して検討を加えた。なお、図中の斜線部は対照を示す。

TT は103回で検討し、図1のごとくであった。維持量別には各平均 TT が23.5~26.7%と、維持量によって特別な差異がない傾向にあった。しかし、対照の TT $107 \pm 31\%$ (n=31) と比較すると、維持量投与下の TT は $25.2 \pm 7.8\%$ (n=103) で有意 (p<0.001) に低く、明らかに凝固活性低下の状態にあった。

HPT は103回で検討し、図2のごとくであった。維持量別には各平均が32.0~38.8%と、維持量と HPT との間に相関性はなかった。全体を平均すると維持量投与下の HPT は $35.4 \pm 11.9\%$ (n=103) であり、対照の HPT $88.3 \pm 19.7\%$ (n=31) に比較して、TT と同様、有意 (p<0.001) に低値を示した。

II は103回で検討した。図3のごとく、維持量別の各平均 II は0.20~0.37と幅があったが、維持量と II との間に相関性はなかった。103回の平均 II は 0.26 ± 0.18 であったが、対照31例中24例の II は負であり、明らかに維持量投与下で PIVKA が生じていることを示す。

PT は79回で検討した。維持量別の平均 PT が16.3~17.2秒と維持量による差異はなかった(図4)。維持量投与下の平均 PT は 16.5 ± 2.0 秒 (n=79) で、対照の PT 13.8 ± 0.8 秒 (n=31) に比べ有意 (p<0.001) に延長していた。

A-PTT は52回で検討した。図5のごとく、維持量別の各平均は54.1~63.7秒とばらつきがあったが、維持量と A-PTT との間に相関性はなかった。維持量投与下の平均 A-PTT は 58.9 ± 8.3 秒 (n=52) で、対照の 46.3 ± 3.8 秒 (n=31) に比較して有意 (p<0.01) に延長していた。

Fib は90回で検討した。維持量別の平均 Fib は333~416 mg/dl (n=90) で、維持量と Fib との間に相関性はなかった(図6)。維持量投与下の平均 Fib は 367 ± 107 mg/dl (n=90) で、対照の Fib 314 ± 91 mg/dl (n=31) と特別な差異はなかった。

維持量投与下での FP に関しては84回で検討した。FP で1~1.5 mg/日症例の11例中1例、3~3.5 mg/日症例

図 1 ワーファリン維持量とトロンボテスト

図 2 ワーファリン維持量とヘパラスチンテスト

表 2 フィブリン平板法

溶解窓	維 持 量 (mg/日)						対 照
	1~1.5	2~2.5	3~3.5	4~5.5	6≤	計	
有	1	0	7	1	0	9	0
無	10	21	26	12	6	75	31
計	11	21	33	13	6	84	31

図3 ワーファリン維持量とインヒビター・インデックス

図4 ワーファリン維持量とプロトロンビン時間

の33例中7例, 4~5.5 mg/日症例の13例中1例の合計9例(10.7%)に0.3×0.3~1.5×1.8 mmの溶解窓を生じ, プラスミン活性を認めた。しかし, 84例中75例(89.3%)ではプラスミン活性はなかった。維持量とFPの結果との間に相関性がなかった。対照31例で溶解

窓を生じなかった(表2)。

Plgは73回で検討した。維持量別の各平均は10.5~14.0 mg/dlと幅があったが, 維持量とPlgとの間に相関性はなかった(図7)。維持量投与下でのPlgを平均すると 12.0 ± 2.7 mg/dl ($n=73$)で, 対照 12.3 ± 3.9 mg/

図5 ワーファリン維持量と活性部分トロンボプラスチン時間

図6 ワーファリン維持量とフィブリノーゲン

図7 ワーファリン維持量とプラスミノゲン

図8 ワーファリン維持量とアンチトロンビン-Ⅲ

dl ($n=31$) と特別な差異はなかった。

AT-Ⅲは84回で検討した。維持量別の各平均は25.8~31.7 mg/dl であり、維持量と AT-Ⅲ との間に相関性はみられなかった(図8)。維持量投与下の平均 AT-Ⅲは 29.5 ± 10.2 mg/dl ($n=84$) であり、対照 30.5 ± 5.0 mg/dl ($n=31$) と有意差は認められなかった。

α_1 -AT は79回で検討した。維持量別には各平均が279

~328 mg/dl と幅があったが標準偏差も75~134 mg/dl とばらつき、維持量と α_1 -AT との間に相関性はなかった(図9)。維持量投与下の平均 α_1 -AT は 288 ± 92 mg/dl ($n=79$) で対照 304 ± 66 mg/dl ($n=31$) と比べ有意差はなかった。

α_2 -M は87回で検討した。維持量別にみると、1~1.5 mg/日症例で 180 ± 55 mg/dl ($n=11$)、2~2.5 mg/日症

図9 ワーファリン維持量と α_1 -アンチトリプシン 図10 ワーファリン維持量と α_2 -マクログロブリン

例で 182 ± 56 mg/dl ($n=21$), 3~3.5 mg/日症例で 227 ± 57 mg/dl ($n=33$), 4~5.5 mg/日症例で 234 ± 58 mg/dl ($n=14$), 6 mg以上/日症例で 283 ± 131 mg/dl ($n=8$) であり, 維持量と α_2 -M とは相関係数 $r=0.4458$ で有意 ($p<0.001$) に正相関を示した。しかし, 維持量投与下での平均 α_2 -M は 214 ± 74 mg/dl ($n=87$) であり, 対照の α_2 -M 209 ± 47 mg/dl ($n=31$) に比較して特別な差異はなかった (図10)。

C_1 -INA は32回で検討した。維持量別の検討は例数が少ないのでおこなわなかったが, 維持量と C_1 -INA とは無相関であった (図11)。維持量投与下の C_1 -INA は 29.5 ± 7.1 mg/dl ($n=32$) で, 対照 29.6 ± 8.4 mg/dl ($n=31$) と特別な差異はなかった。

2. 抜歯症例の検討

OAT 患者35例中23例において維持量投与下で56歯を延べ46回にわたり抜歯し, 以下の検討を加えた。

図 11 ワーファリン維持量と C₁-インアクチベーター

表 3 抜歯例の凝血能のまとめ

TT	24.7 ± 8.5%	(n = 46)
HPT	35.0 ± 10.8%	(n = 46)
II	0.36 ± 0.16	(n = 46)
PT	16.8 ± 2.1秒	(n = 32)
A-PTT	60.0 ± 9.3秒	(n = 25)
Fib	370 ± 95 mg/dl	(n = 36)
FP	36例中 5例で溶解窓有り	
Plg	11.3 ± 3.2 mg/dl	(n = 26)
AT-Ⅲ	26.6 ± 6.5 mg/dl	(n = 31)
α ₁ -AT	286 ± 87 mg/dl	(n = 30)
α ₂ -M	220 ± 66 mg/dl	(n = 32)
C ₁ -INA	28.8 ± 6.3 mg/dl	(n = 20)

維持量別の抜歯回数は、1~1.5mg/日症例では9回、2~2.5mg/日症例では12回、3~3.5mg/日症例では16回、4~5.5mg/日症例では7回、6mg以上/日症例では2回であった。

先の OAT の凝血能の検討の中から、46回の抜歯当日の凝血能をまとめると表3のごとくである。TT は 8.7~44.8%の幅を示し、平均すると 24.7 ± 8.5% (n = 46) であった (図1)。HPT は 16.1~64.3%とかなりの幅があり (図2)、平均 35.0 ± 10.8% (n = 46) であった。したがって、II では -0.07~+0.55 とばらつき、平均 0.36 ± 0.16 (n = 46) であった。

PT は 14.2~21.8 秒の幅があり、平均 16.8 ± 2.1 秒 (n = 32) であった (図4)。A-PTT は 48.6~82.1 秒と、PT と同様にばらつきが大きく、平均すると 60.0 ± 9.3 秒

(n = 25) であった (図5)。

Fib では図6のごとく 500 mg/dl 以上症例が6例みられ、平均 370 ± 95 mg/dl (n = 36) であった。

維持量別には 3~3.5 mg/日症例で凝固活性にばらつきがみられた。

FP では、36 回中 5 回にプラスミン活性の亢進を認めた。Plg は 11.3 ± 3.2 mg/dl (n = 6) であった (図7)。

AT-Ⅲ (図8)、α₁-AT (図9)、α₂-M (図10) では、おのおのの対照と比較して高・低値例が多くみられたが、平均すると AT-Ⅲ は 26.6 ± 6.5 mg/dl (n = 31)、α₁-AT は 286 ± 87 mg/dl (n = 30)、α₂-M は 220 ± 66 mg/dl (n = 32) であった。C₁-INA は 28.8 ± 6.3 mg/dl (n = 20) であった (図11)。

つぎに、46回の抜歯で、抜歯から止血状態に入り、唾液中に新鮮血液の混入を認めなくなるまでの時間を止血時間として検討した。

止血時間は 2~12 時間の幅を示し、平均 5.9 時間であった (図12)。止血時間が 2 時間の抜歯の場合には 30 分間の局所圧迫でほとんど止血し、経過観察したところ抜歯後 2 時間で完全に止血状態にはいり、抜歯窩は凝固な血餅で満たされていた。一方、止血時間が 12 時間の症例では、抜歯当日の TT が 20.3%、HPT が 29.3%、II が 0.31、PT が 18.4 秒、A-PTT が 82.1 秒と低凝固であったが、線溶系、プロテアーゼ・インヒビター系は正常であった。このような状態で抜歯したところ、30 分間の局所圧迫では十分な止血が得られず、局所圧迫をさらに継続し、6 時間後にほとんど止血状態に入った。わずかに血液が唾液中に混入しつづけたが、局所圧迫せずに経過観察した

図 12 ワーファリン維持量と止血時間

ところ12時間後に完全に止血し、抜歯窩には軽度に出血性の血餅が満たされていた。24時間後には強固な血餅を抜歯窩に認めた。

維持量と止血時間との間に相関性はなかった。維持量別の6 mg 以上/日症例の止血時間が平均11時間 ($n=2$) と長かったが、抜歯当日の TT はおのおの26.3%, 24.4%であり、他群の長止血時間症例と同様な経過をとった。この群の例数が少ないので、他群に比べ必ずしも止血時間が長いとはいいい切れない。

普通の抜歯の場合より止血時間が長い、これは抜歯当日の TT $24.7 \pm 8.5\%$ などで示される低凝固状態が、止血時間延長の原因と考えられる。

維持量投与下で低凝固状態にあることが先の検討で明らかとなったので、凝固能と止血時間との関連を検討した。TT と止血時間とは相関係数 $r = -0.3142$ ($n=46$, $p<0.05$) で逆相関し、TT が低下すると止血時間が延長する傾向にあることが分かった。しかし、止血時間と HPT, PT, A-PTT との間に相関性はなかった。止血時間の点からは凝固能の把握には TT がよいと考えられる。また、他8種のパラメーターと止血時間とは無相関であった。

抜歯後の局所出血、止血には抜歯時の歯牙周囲の病態が関与することが考えられる。そこで本研究では歯牙の局所病態を歯肉炎症、根尖病巣、歯牙動揺度、歯槽骨吸収度の4項目について止血時間との関係を検討した。

歯肉炎症は、臨床的に発赤、腫脹で診断した。56歯中43歯 (76.8%) に歯肉炎症を認め、その平均止血時間は6.3時間で、歯肉炎症を伴わなかった場合は5.1時間と短かったが、特別な差異はなかった。

歯根尖病巣は、臨床的に米粒大以上の病巣の有無で検討した。56歯中19歯 (33.9%) に病巣を認め、平均止血時間は6.3時間であった。病巣がない場合には6.0時間で、歯根尖病巣の有無で止血時間に有意の差はなかった。

歯牙動揺度は、生理的動揺の範囲のもの (m_0) 10歯 (17.8%), 一方向に動揺を認めるもの (m_1) 31歯 (55.4%), 二方向に動揺を認めるもの (m_2) 13歯 (23.2%), 三方向に動揺を認めるもの (m_3) 2歯 (3.6%) であっ

図 13 抜歯前・後のトロンプラスチンの変化

た。各平均止血時間は m_0 が7.0時間, m_1 が5.8時間, m_2 が6.1時間, m_3 が6.5時間であった。歯牙動揺度と止血時間との相関性は認めなかった。

歯槽骨吸収度は、X線像より評価したが、歯根長に対して1/3未満26歯 (46.3%), 1/3~2/3 18歯 (32.1%), 2/3 以上12歯 (21.4%) であった。各平均止血時間は、7.0時間、4.4時間、6.6時間であった。歯槽骨吸収度と止血時間との間に相関性はなかった。

ついで、維持量投与下の患者8名の抜歯8回で、抜歯当日 (抜歯前) の TT と抜歯後1~2日目の TT を比較したが、対応する8組の抜歯前・後の TT では有意の差はなかった。したがって、抜歯処置が TT に影響を与えていないことが分かった (図13)。

V. 考 按

1. OAT を施行中の患者の凝血能について

維持量投与中の患者で、OAT を中断、減量することなく継続的にこなうことの可否、口腔観血処置にさいしての安全性、ならびに止血処置の確実性の解明のため本研究をおこなった。それにはまず維持量投与下の患者の凝血能を、十分に把握する必要がある。

本研究の対象症例の維持量投与下での凝固系については、TT, HPT, PT, A-PTT が対照と比較して有意に低値ないし延長した低凝固状態にあった。

一般に、維持量の決定は、治療域に入るように TT や PT での管理下におこなわれる。その治療域について、Owren³⁶⁾は TT 10~25%とし、Poller³⁷⁾は TT 6~12%あるいはシンプラスチンによる PT ratio 1.3~1.7とした。

本研究での維持量投与下の TT は平均 $25.2 \pm 7.8\%$ と、これらの治療域に比較してやや高値を示した。しかし、実際には維持量投与下で TT が高い値となっていることがあり³⁸⁻⁴⁰⁾、本研究対象症例の凝固系の成績は、OAT の実体に即したものであると考えられた。

線溶系について、著者の成績では Plg は対照と特別な差異がなかったが、FP で 9 回 (10.7%) に軽度のプラスミン活性をみた。

長期 OAT 中に塞栓の発生は低下したが、少数例で塞栓がみられたこと⁴¹⁾から、プラスミン活性亢進の可能性が考えられる。しかし、そればかりでなく、ワーファリン投与ラットでの線溶系亢進の報告⁴²⁾もあり、OAT と線溶系の関連については今後さらに検討を要すると考えられる。

凝固・線溶系に關する主要プロテアーゼ・インヒビターに関して、本研究では測定方法を利用し得た AT-III、 α_1 -AT、 α_2 -M、C₁-INA を選択した。本研究の成績では維持量投与下の 4 種類のプロテアーゼ・インヒビターは対照と比較して特別な差異はなかった。

OAT とプロテアーゼ・インヒビターとの関連について、同療法で AT-III の上昇がみられた²³⁾、あるいは同療法開始後に AT-III は上昇するが α_2 -M には変化がなかった²⁴⁾との報告がある。AT-III の測定方法には問題があるとの指摘²⁵⁾があるが、Bull ら²⁶⁾によれば血栓発症後 3 か月以上経過した長期 OAT 症例では AT-III は有意の上昇をしておらず、著者の AT-III の成績と同様であった。 α_2 -M については二次元交叉免疫電気泳動法で対照は単峰性であったが、OAT 中には二峰性であったという指摘²⁷⁾がある。著者の一元免疫拡散法での α_2 -M の測定では沈降輪は 1 つであった。本研究では α_2 -M の量的分析をおこなったが、今後質的分析が必要と考える。

本研究対象症例での維持量は、ワーファリンで 1 mg/日から 8 mg/日までみられた。このように、経口抗凝血薬の薬理作用には個人差があり、維持量は食事やビタミン K 代謝の影響などをうける。

そこで、維持量と凝血能の比較検討が必要と考え、本研究では 12 種類の凝血パラメーターについて維持量との相関性を検討した。その結果、相関性を認めたのは α_2 -M のみであった。 α_2 -M とワーファリン維持量との相関係数 $r=0.4458$ で有意 ($p<0.001$) に正相関の傾向のあることが分かった。維持量投与下の平均 α_2 -M は対照と有意の差はなく、むしろ維持量が少ない群で α_2 -M の低い傾向がみられた。

Katayama ら^{43,44)}によればラット血清中では投与されたエステラーゼが α_1 -AT や α_2 -M と結合する。Miyake ら⁴⁵⁾はセラチアプロテアーゼが α_2 -M に取り込まれることを指摘した。 α_2 -M はプロテアーゼ・インヒビターであり、酵素との相互作用は十分に考えられる。Stevenson ら²⁷⁾の二峰性 α_2 -M の OAT 中の患者での報告や、本研究で明らかとなった α_2 -M と維持量との相関性から、ワーファリンについても α_2 -M と何らかの相互作用のある可能性が示唆され、今後の検討を要すると考えている。

本研究での OAT 中の患者の凝血能の検討から、生体

は TT などでもみられたように凝固活性が低下した状態にあり、線溶系は一部に亢進を認め、プロテアーゼ・インヒビターは健常者と同程度の状態にあることが明らかとなった。したがって、OAT 中の凝血能のなかで凝固系の低下が最も重要であることが分かった。

経口抗凝血薬による細血管脆弱性の指摘⁴⁶⁾があるが、本研究期間中に研究対象症例で細血管の脆弱性を示す徴候は認められなかった。

OAT 中の患者での観血処置を検討する場合には、同療法の効果におよぼす併用薬剤の影響をも考慮せねばならない。すなわち、経口抗凝血薬の効果は他剤との相互作用で増強、抑制されたり、あるいは不定の影響を受ける。その作用機序は、他剤との競合置換による経口抗凝血薬の蛋白結合率の変化、吸収障害、ビタミン K や肝機能に關するものなどが指摘されている^{37,47)}。たとえば、メフェナム酸は蛋白結合における競合置換でワーファリンの抗凝血作用を増強する⁴⁸⁾。

しかし、既報告では抗生物質や鎮痛剤などの併用薬剤への配慮は全くなされていなかった。本研究では、ワーファリンと併用薬剤との相互作用を考慮して、術後の感染防止と適切な除痛のために抗生物質としてヘタシリンナトリウム^{49,50)}を、鎮痛剤として塩酸チアミド^{51,52)}を使用することを原則とした。これは、この 2 種の薬剤の蛋白結合率が他剤に比べ低いことに基づいている。

2. OAT 中の患者での抜歯について

OAT 中の患者に対する口腔観血処置についての見解は、緒言で述べたように 3 つに大別することができる。

第 1 は、OAT を中断して凝血能を正常にもどしてから処置する見解である¹⁻³⁾。これは維持量投与下で抜歯した場合に、後出血を経験したことに基づいて選択された方針である。Ziffer ら²⁾はダイクマロール維持量投与下での抜歯 2 症例で数日におよぶ後出血例を、Scopp ら¹⁰⁾も抜歯後に周囲組織へ血腫形成した症例と抜歯後出血例をそれぞれ経験し、ともに抜歯前に経口抗凝血薬の投与を中断したほうがよいと推論した。一方、Roser ら¹⁾は抗凝血薬療法として経口抗凝血薬とヘパリンを重ね合せ、経口抗凝血薬投与を中断して同時にヘパリン投与を開始し、低凝固状態を維持したままでヘパリン療法に変更し、さらに抜歯 8 時間前にヘパリン投与を中断して抜歯し、抜歯後 12~24 時間でヘパリン投与を再開して逆に OAT へもどす方法を推奨した。

しかし、この場合 OAT を中断して血栓形成の危険は全くないかという疑問が指摘できる。Cosgriff⁴⁾は抜歯目的でダイクマロール投与を中断して 13 日目に血栓形成をみて死亡した 1 例を、また Marshall¹³⁾はリバウンド現象の検討のなかで、抜歯目的で 9 日間経口抗凝血薬を中断して、19 日目に心筋硬塞で死亡した 1 例をそれぞれ報告した。このような報告から考察すると、OAT の一時的な中断は血栓形成の点で、必ずしも安全とは言えない

と考えられる。

第2の見解は、経口抗凝薬投与量を減量して凝血能を治療域よりやや高いレベルで処置しようとするものである⁶⁻⁹⁾。すなわち、経口抗凝薬投与と中断によるリバウンド現象などで発生する血栓・塞栓形成および投与継続による抜歯後の止血困難の両者を考慮した方法である。この見解について、坂下ら⁷⁾はワーファリンまたはプロロームの投与を調節してTT 40~50%を目標とし、平均TT 44.2%で抜歯13例をおこない、うち2例でTT 46, 45%にもかかわらず止血困難があったと報告した。一方、工藤ら⁸⁾は人工弁置換後のOAT中の患者で4例の抜歯を試み、ワーファリンを減量してTT 56%で抜歯し、抜歯後2日目に人工弁に新鮮血栓を認めたため、再置換手術が必要となった症例を報告した。このように減量しても症例によっては抜歯後止血困難や血栓形成をみることがある。

さらに、第1の見解による経口抗凝薬の投与と中断で凝血能の回復に要する日数は一様でなく、第2の減量の見解による抜歯例で凝血能の目標レベルへの回復にかなりの日数を要した症例や減量後短期間に正常域まで凝固活性が上がった症例があった。これは、個体の経口抗凝薬に対する反応性の相違から、OATでは維持量の決定が難しく、経日的変動も著明であることに起因すると考えられる。このため、同療法の安定化の目的でワーファリンとプロロームの併用なども検討されている⁵³⁾。したがって、第1, 2の見解で維持量を減量したり、投与を中断した場合には処置に計画性が欠けると考えられる。

第3の見解は、OATを中断することなく、維持量投与下で処置するものである。これは、経口抗凝薬の中止、中断あるいは減量後に血栓形成した症例や、同療法中の外傷性出血に対しビタミンK投与したところ血栓形成をみたなどの報告があるためである^{4, 5, 54)}。一方、維持量投与下での外科処置における出血傾向は、局所止血剤の併用などで十分出血管理ができるとの考え^{17, 55)}に基づいている。

局所止血処置として縫合、吸収性ゲラチンスポンジ、ガーゼ圧迫、スポンゼル、フィブリン・トロンビン混合物などが使用され十分な止血管理ができたとの報告^{10, 11 ~13, 16)}がある。しかし、本研究では維持量投与下の局所凝血状態を検討する目的があったので、全例でガーゼ圧迫のみとしたところ、やや止血し難いが十分な出血管理をおこなうことができた。

以上、OAT中の口腔観血処置に関して3つの見解がある。これらの見解とそれに基づく治療経験からもわかるように、OAT中の患者に対する観血的処置の是非についての検討は不十分で、かつ統一した見解もないのが現況である。

前述の各見解に基づいた諸家の抜歯に関する報告から

抜歯出血例をまとめたところ、中断、減量あるいは継続した場合にも症例によっては後出血をみたものがあった。Roserら¹⁾は、中断して抜歯した1例で抜歯後出血のため抗凝薬療法の再開を24時間延期した。この場合普通の抜歯と凝血能の点で同条件であり、後出血の原因は同療法と関連しないと考えられる。

坂下ら⁷⁾は、継続で抜歯した1例と、TT 40~50%を目標に維持量を減量し抜歯した2例で後出血があり、局所止血処置で止血せしめた。著者の成績ではTT 40%台では抜歯後の止血状態は良好であったが、適切な局所止血処置は重要であった。

Zifferら²⁾やScoppら¹⁸⁾のダイクマロール投与を継続して抜歯し数分~十数分後に止血したが、6~8時間後に再出血した症例があった。著者の成績ではこのように短時間に止血状態に入った症例はなく、また再出血例もみられなかった。

また、Scoppら¹⁸⁾は継続の見解で抜歯し、周囲組織に血腫形成例を報告しているが、いかなる抜歯においても歯牙周囲組織に余分な損傷を与えないことは重要と考える。

工藤ら⁸⁾や吉田¹⁰⁾はTT 10%台で抜歯し数日間後出血があった症例を報告し、また吉田はTT 8.5%で抜歯し正常に止血せしめてもいる。したがって、TTが治療域にある場合はやはり止血しにくいと全く止血しないわけではないと考えられる。

本研究では、OAT中の患者23例でワーファリン維持量1~8 mg/日投与下で56歯を延べ46回にわたり抜歯した。抜歯当日の凝血能では、特に凝固系の活性が低下し、TT, HPTが低下し、IIが増加、PT, A-PTTは延長していた。FPで36回中5回にプラスミン活性亢進を認めた。しかし、Fib, Plg, AT-III, α_1 -AT, α_2 -M, C₁-INAは対照と特別な差異はなかった。

このような維持量投与下の薬血学的状態での抜歯46回では、通常より止血しにくく、止血時間は平均5.9時間であったが、翌日にまで及ぶような後出血例は経験されなかった。また、この程度の出血傾向はガーゼによる局所圧迫のみで十分管理できた。維持量と止血時間とは相関性がなかったが、TTと止血時間とは逆相関の傾向を示したことから、維持量投与下の抜歯ではTTが1つの指標となると考えられる。また、歯牙の局所病態は抜歯の予後に重大な影響を与えないと思われた。

諸家の抜歯報告のなかでいったん止血した後に再出血した症例があった^{2, 10, 19)}。線溶系の亢進も原因の1つと考えられよう。しかし、本研究では一部にプラスミン活性亢進をみたが再出血例はなく、したがってこの程度のプラスミン活性亢進は特に出血管理上問題ないと考えられる。

維持量投与下での抜歯の出血程度を観察するために、今回の研究では特に局所止血剤は使用しなかった。その

結果、維持量投与下の抜歯では平均止血時間が5.9時間と通常の抜歯より延長していた。

この程度 of 出血傾向は出血管理の点で局所止血剤の使用でさらに止血時間の短縮改善が得られよう。たとえば、局所用トロンビンは経口抗凝血薬の影響をうけないフィブリノーゲンに抜歯窩内で直接作用し、強固な血餅を形成することで維持量投与中の抜歯の出血管理に有用と考えられる。

本研究でのワーファリン維持量投与下の抜歯46回の検討から、OAT中の患者で抜歯をおこなうさいには、局所止血に留意すれば、投与後の出血管理のために経口抗凝血薬の投与を中断、減量する必要のないことが確認された。

VI. 結 語

経口抗凝血薬療法中の患者について凝固性、線溶能を追求し、ついで同療法継続中の症例で抜歯手術をおこない、経口抗凝血薬維持量と臨床的に局所の凝血状態について検討した。

1) 経口抗凝血薬療法中の患者の凝血的状態を12種の凝血パラメーターについて検討した結果、凝固系では対照と比較し、有意にトロンボテストをはじめ凝固活性の低下していることを認めた。

2) 線溶系の検討で一部にプラスミン活性の亢進を認めたが、アンチトロンビン-Ⅲをはじめとするプロテアーゼ・インヒビターは対照と特別な差異はなかった。

3) ワーファリン維持量と α_2 -マクログロブリンに正相関を認めたが、他の11種のパラメーターでは相関性はみられなかった。

4) 経口抗凝血薬療法中の患者でトロンボテスト24.7 $\pm$ 8.5%の低凝固状態で抜歯手術をおこなったところ、止血遅延の傾向はみられたが、局所止血困難を示した症例は存在しなかった。

5) 凝固能検査ではトロンボテストと抜歯局所の止血時間の間に逆相関を認めたので、経口抗凝血薬療法中の患者の抜歯にさいしてはトロンボテストを指標とすることが妥当である。

6) 以上の成績より、経口抗凝血薬療法中の患者に抜歯手術を施行する場合には、経口抗凝血薬療法を中断したり、維持量を減量する必要のないことを確認した。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲をいただいた恩師岡達教授に謹んで謝意を捧げるとともに、終始御示唆と御校閲を頂いた金田敏郎助教授に深謝いたします。また終始御助言と御教示をいただいた本学第1外科弥政洋太郎教授、本学分院内科山田一正教授、ならびに終始御指導いただいた本学中央検査部浅井紀一助教授、本学第1内科神谷忠博士に衷心より感謝いたします。

ます。さらに、御協力、御援助いただいた口腔外科講座齋氏に深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は、第25回日本口腔外科学会総会（昭和55年10月、徳島）において発表した。

引用文献

- 1) Roser, S.M., Rosenbloom, B.: Continued anticoagulation in oral surgery procedures. *Oral Surg* 40: 448 1975.
- 2) Ziffer, A.M., Scopp, I.W., Beck, J., Baum, J., Berger, A.R.: Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med* 256: 351 1957.
- 3) Marshall, J.: Rebound phenomena after anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. *Circulation* 28: 329 1963.
- 4) Cosgriff, S.W.: Prophylaxis of recurrent embolism of intracardiac origin. *JAMA* 143: 870 1950.
- 5) Ingram, G.I.C., Richardson, J.: Anticoagulant prophylaxis and treatment. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1965, p 179.
- 6) 工藤龍彦, 北村信夫, 岡村健二, 黒沢博身, 大本恭平, 小柳 仁, 今野草二: 人工弁置換手術, 抗凝固療法中の外科治療. *胸部外科* 28: 187 1975.
- 7) 坂下 勲, 大谷信一, 江口昭治, 鷲尾正彦: 人工弁置換術後遠隔期合併症——出血についてその2 抜歯処置, 外科手術および術後感染性心内膜炎との関連. *日胸部外会誌* 28: 1 1980.
- 8) Grasser, Von H.: Die Nachblutung als Komplikation nach Extraktionen. *Zahnaertzl Prax* 25: 306 1974.
- 9) Falb, Von P.: Die Extraktionsbehandlung bei Patienten unter Antikoagulationstherapie. *Zahnaertzl Prax* 24: 351 1973.
- 10) 吉田頌也: 口腔出血——その素因と処置——. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1973, 187頁.
- 11) Kovács, B., Tóth, K., Kerényi, G.: Post-extraction hemostasis during coumarin anticoagulant therapy with a locally applied coagulation-active substance. *Int J Oral Surg* 5: 3 1976.
- 12) Behrman, S.J., Wright, I.S.: Dental surgery during continuous anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 62: 172 1961.
- 13) Frank, B.W., Dickhaus, D.W., Claus, E.C.: Dental extractions in the presence of couminal anticoagulant therapy. *Ann Intern Med* 59: 911 1963.
- 14) Waldrep, A.C., McKelvey, L.E.: Oral surgery for patients on anticoagulant therapy. *J Oral Surg* 26: 374 1968.
- 15) Arora, B.K.: Surgical complications of sig-

- nificance dental practice. *J Can Dent Assoc* No. 5: 281 1975.
- 16) Tomasi, N.J., Wolf, J.E.: Presurgical management of a patient receiving anticoagulant therapy: report of case. *J Am Dent Assoc* 88: 1028 1974.
 - 17) Scheffer, P., Ngoc Duc, N., Tesnier, F., Dupuis, H.: Traitement anticoagulant et extractions dentaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 77: 310 1976.
 - 18) Askey, J.M., Cherry, C.B.: Dental extraction during dicumarol therapy. *Calif Med* 84: 16 1956.
 - 19) Scopp, I.W., Fredrics, H.: Dental extractions in patients undergoing anticoagulant therapy. *Oral Surg* 11: 470 1958.
 - 20) 坂下 勲, 中村千春, 大谷信一, 橋本良一, 浅野献一: Sarr-Edwards ボール弁第3編の1, 僧帽弁置換症例と抗凝固療法. *日胸部外会誌* 25: 1396 1972.
 - 21) Storm, O., Hanse, A.T.: Mitral commissurotomy performed during anticoagulant prophylaxis with dicumarol. *Circulation* 12: 981 1955.
 - 22) 式守道夫, 金田敏郎: 抗凝固剤療法中の患者に対する口腔外科処置. *血と脈管* 12: 635 1981.
 - 23) O'Brien, J.R.: Effect of heparin and warfarin on antithrombin-III. *Lancet* 2: 1232 1977.
 - 24) Matsuda, T., Ogawa, M., Hirabayashi, N., Seki, T., Yokouchi, M., Murakami, M.: Effects of anticoagulant therapy on levels of plasma antithrombin-III. *Thromb Haemost* 38: 244 1977.
 - 25) Abildgaard, U., Lie, M., Teien, A., Odegaard, O.R.: Coagulation studied with chromogenic substrate. Coagulation inhibitor in plasma and serum. *Throm Diath Haemorrh* 34: 345 1975.
 - 26) Bull, H., Mackie, I.J., Brozovic, M., Woodings, D.: Antithrombin-III levels in patients on long term oral anticoagulants. *Throm Haemost* 42: 376 1979.
 - 27) Stevenson, M.M., Davidson, A.G., Tarnay, T.J.: Two dimensional immunoelectrophoretic patterns of alpha₂-macroglobulin in subjects with and without thrombotic tendencies. *Throm Haemost* 38: 313 1977.
 - 28) Owren, P.A.: Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* II: 754 1959.
 - 29) 浅井紀一: 凝血スクリーニング検査. *臨病理特* 16: 35 1969.
 - 30) Owren, P.A., Strandli, O.K.: Normotest. *Farmakoterapi* 25: 14 1969.
 - 31) Owren, P.A.: Interrelationship between Normotest and Thrombotest. *Farmakoterapi* 25: 1 1969.
 - 32) Quick, A.J.: The clinical application of the hippuric acid and the prothrombin tests. *Am J Clin Path* 10: 222 1940.
 - 33) Margolis, J.: The Kaoline clotting time: a rapid one-stage method for diagnosis of coagulation defects. *J Clin Path* 11: 406 1958.
 - 34) Astrup, T., Mullertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch Biochem Biophys* 40: 346 1952.
 - 35) Mancini, G., Carbonara, A.O., Haremans, J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Intern Immunochim* 2: 329 1965.
 - 36) Owren, P.A.: The laboratory control of anticoagulant therapy in large groups of patients. *Farmakoterapi* 44: 92 1959.
 - 37) Poller, L.: Hemostasis and thrombosis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, p 725.
 - 38) 本村滋己, 石橋恭子, 久松清美, 相馬正幸: 凝固測定機(クロテック)によるヘパプラスチンテストの測定方法について. *衛検* 26: 135 1977.
 - 39) 竹内季雄, 上野達雄, 新井 仁, 前川 正, 塚田はつ江: 経口抗凝血薬療法における Normotest (Hepaplastintest) の意義. *血と脈管* 8: 320 1977.
 - 40) 塚田はつ江, 下田登美枝, 松尾典子, 平石彰子, 下山智恵子, 新井 仁, 前川 正: Normotest (Hepaplastintest) の検討. *血と脈管* 7: 111 1976.
 - 41) 加藤和三, 渡辺 照: リウマチ性疾患の動脈塞栓症と抗凝血薬療法. *血と脈管* 2: 65 1971.
 - 42) Marsh, N.A.: Warfarin-induced fibrinolysis: a further explanation for the effect of warfarin on cancer cells. *Progress in Fibrinolysis* vol. V edit. Davidson, J.F., Nilsson, I.M., Astedt, B., Churchill Livingstone, New York, 1981, p 253.
 - 43) Katayama, K., Fujita, T.: Studies on biotransformation III. Effects of elastase-binding proteins in serum on the disappearance of ¹²⁵I-labeled elastase from blood. *Biochim Biophys Acta* 336: 165 1974.
 - 44) Katayama, K., Fujita, T.: Studies on biotransformation IV. Tissue distribution of ¹²⁵I-labeled elastase and intracellular distribution in liver after intravenous administration in rats. *Biochim Biophys Acta* 336: 178 1974.
 - 45) Miyata, K., Tsuda, M., Tomoda, K.: Determination of seratia protease by radiimmunoassay. *Anal Biochem* 101: 332 1980.
 - 46) 山田外春, 清瀬正晴, 楠 瀬桂, 宮西永樹, 河合誠一郎: 経口抗凝血薬による細血管脆弱性について. *血と脈管* 3: 729 1972.

- 47) 鷺尾正彦, 浅野献一, 治田 正, 土生竜郎, 松沢 兌: 抗凝固剤の臨床薬理学—2) 抗凝固剤 (warfarin) と他薬剤の相互作用——人工弁置換術後療法に関連して——. クリニカ 2: 207 1975.
- 48) Sellers, E.M., Koch-Weser, J.: Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic, and nalidixic acids. Clin Pharmacol Ther 11: 524 1970.
- 49) 生長良子, 中川信子, 吉田弘嗣, 中沢昭三: 合成ペニシリン Dicloxacillin, Hetacillin の抗菌作用について. Chemotherapy 15: 4 1971.
- 50) Nagley, M.: Latest developments in the field of antibiotics, Medical Proceedings. Mediese Bydraes 8 July: 361 1967.
- 51) Noda, K., Noguchi, H., Okui, M., Tada, K., Morimoto, T., Kozatani, J.: Absorption, distribution, excretion and metabolism of tiaramide hydrochloride: A new antiinflammatory drug. Arzneimittelforsch 22: 732 1972.
- 52) Noguchi, H., Okui, M., Noda, K., Sugiura, M., Tanaka, T., Kato, R.: Species differences in metabolism of tiaramide hydrochloride, a new anti-inflammatory agent. Xenobiotica 7: 505 1977.
- 53) 真島 正, 細野耕爾, 河辺明彦: Bucolome 併用による Warfarin 抗凝血療法. 新潟医学会誌 88: 95 1974.
- 54) Riddick, F.A.: Long-term anticoagulant therapy in a outpatient department. Techniques and complications. J Chronic Dis 12: 622 1960.
- 55) Evans, B.E.: Local hemostatic agents. NY J Dent 47: 109 1977.