

## トピックス

## 抗凝固薬の歯科的対応のパラダイムシフト

奥羽大学歯学部口腔外科学講座歯科麻酔学分野 田中 克典

従来、抗凝固薬にはワルファリンが広く用いられてきた。ワルファリンはビタミンK拮抗薬であるが、作用発現時間は遅く、服薬中止で正常に凝固機能が回復するまでが長い(表1)<sup>1)</sup>。通常は、PT-INRを2~3にコントロールするが、食事の影響を受けやすく、緑黄色野菜や納豆、海藻類を多くとる日本人は、コントロールが難しい。ワルファリン服用患者の抜歯では、PT-INRが2~3であれば、休薬の必要はないが、中等度出血を伴う手術では3~5日前より休薬し、PT-INRを計測しながら、ヘパリンブリッジによるコントロールの必要があった<sup>1)</sup>。

新経口抗凝固薬として、トロンビンを直接阻害するダビガトラン(プラザキサ<sup>®</sup>)が2011年に本邦で発売され、リバーロキサパン(イグザレルト<sup>®</sup>)やエドキサパン(リクシアナ<sup>®</sup>)、アピキサパン(エリキュース<sup>®</sup>)などのXa阻害薬が順次発売された。これらの新薬は、DOAC(Direct Oral Anticoagulant)と呼ばれ、食事の影響を受けず、短時間作用性で、調節性に優れている(表1)<sup>2,3)</sup>。ダビガトランは、ワルファリンよりも抗血栓効果は高いが、出血リスクはワルファリンよりも高く、観血処置や循環変動時には注意が必要である<sup>4)</sup>。DOACは、凝固能のモニタリングが不要という点がメリットとされているが、逆に凝固能の評価と出血リスクの評価が難しい<sup>2,3)</sup>。

「非弁膜症性心房細動患者における新経口抗凝固薬のガイド(2013)」<sup>5)</sup>では、DOAC服用患者の抜歯(3本以下)や歯周外科手術、膿瘍切開、インプラント埋入手術に休薬の必要はないとしている。しかしながら、予定出血量が中等度の手術では24時間前、重度腎不全患者や大量出血が予想される手術では48時間前に休薬したほうがよい。血栓症のリスクが高い患者での休薬は、ワルファリンと同様にヘパリンブリッジを考慮すべきとされている。

ヘパリンは、半減期が約6時間と短く、拮抗薬のプロタミンがあり、調節性が良いため広く臨床で使用されている<sup>1)</sup>。しかしながら、近年では、周術期において抗凝固薬の休薬時にヘパリンブリッジは必要ないのではないかと意見もある。ヘパリン化の有無で血栓形成のリスクは変わらないとされ、むしろヘパリン化によって、周術期の大量出血のリス

クが高いと報告されている<sup>6)</sup>。

さらに今後は、ダビガトランの静注用拮抗薬であるイダルシズマブが発売予定であり、緊急手術で出血が予想される場合や止血困難時には、非常に有用であるとされている<sup>7)</sup>。ダビガトランを手術直前まで休薬せず、イダルシズマブで拮抗してから執刀開始するという方法も可能となり、ヘパリンブリッジも不要となるかもしれない。

## 文 献

- 1) 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(2009改訂版). 日本循環器学会 2009.
- 2) Stangier, J., Rathgen, K., Stahele, H., Ganssler, D. and Roth, W.: 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.
- 3) Hillarp, A., Baghaei, F., Blixter, I. F., Gustafsson, K. M., Stigendal, L., Sten-Linder, M., Strandberg, K. and Lindahl, T. L.: Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J. Thromb. Haemost.* **9**: 133-139 2011.
- 4) Hernandez, I., Baik, S. H., Pinera, A. and Zhang, Y.: Risk of Bleeding with Dabigatran in Atrial Fibrillation: *JAMA. intern Med.* **175**(1): 18-24 2015.
- 5) European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: *Europace.* **15**(5): 625-51 2013.
- 6) Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Kaatz, S., Becker, R. C., Caprini, J. A., Dunn, A. S., Garcia, D. A., Jacobson, A., Jaffer, A. K., Kong, D. F., Schulman, S., Turpie, A.G.G., Hasselblad, V. and Ortel T. L.: Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **373**(9): 823-833 2015.
- 7) Dhakal, P., Rayamajhi, S., Verma, V., Gundabolu, K. and Bhatt, V. R.: Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* Oct 26 pii. 2016.

表1 ワルファリンと新経口抗凝固薬の特徴

抗凝固薬	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサパン	エドキサパン	アピキサパン
作用因子	II, VII, IX, X	II a	Xa	Xa	Xa
半減期 (h)	48-72	12-14	9-13	6-11	8-15
作用発現時間 (h)	12-24	0.5-2	2-4	1-1.5	1-4
タンパク結合率 (%)	99.5	35	93	50	87
腎排泄 (%)	92	80	33	37	25
休薬期間 (day)	3-5	1-2	1-2	1-2	1-2