

クロピドグレル非休薬下における インプラント治療の1例

医療法人 山之内歯科・口腔外科

○山之内浩司, 瀧 雅行, 橋本 隆匡

<緒言>

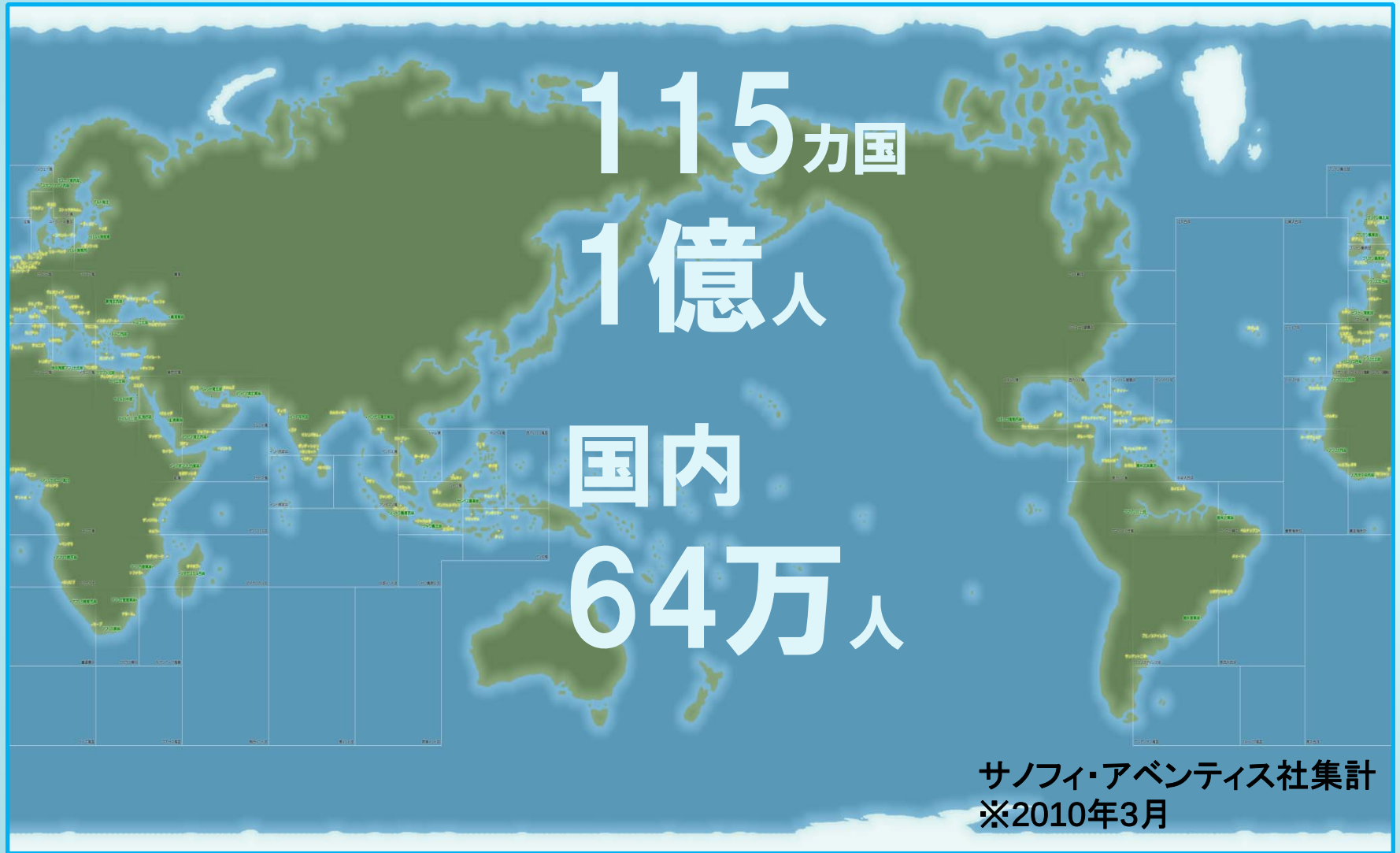
クロピドグレル(プラビックス®)は、1997年11月の米国での承認を皮切りに、国内でも2006年5月に「虚血性脳血管障害(心原生脳塞栓症を除く)の後の再発抑制」の効能・効果で臨床使用が可能となった。クロピドグレルは現在、国内で使用されているチクロピジン(パナルジン®)やアスピリン(バイアスピリン®)よりも高い血管性イベント抑制効果を有すると同時に、同薬剤を上回る安全性が確認されており、今後さらに国内での使用頻度が高くなると考えられる。これら抗血小板薬服用患者に対するインプラント手術に関する報告は極めて少なく、クロピドグレルとアスピリン併用ケースでのインプラント治療に関する報告はわれわれが渉猟し得た限りではみられなかった。

今回、われわれはクロピドグレルおよびアスピリン併用患者に対し、抗血小板薬非休薬下でのインプラント治療の1例を経験したので、その概要を報告する。

＜クロピドグレルの概要＞

プラビックス®(クロピドグレル硫酸塩)は、フランスのサノフィ・アベンティス社で創製された抗血小板薬である。本剤はパナルジン®(チクロピジン塩酸塩)と共通のチエノピリジン骨格を有する化合物にカルボキシルメチル基を導入しており、肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が血小板上のADP受容体(P2Y₁₂)に不可逆的に結合することにより、**他の抗血小板薬よりも強力かつ持続的で安定した抗血小板作用**を示す。2008年2月現在、欧米をはじめとする**世界115カ国**で承認されており、**国内でも2006年に承認を受け、販売が開始された**。国内での推定処方患者数はすでに**64万人**に達しており、チクロピジンよりも優れた抗血小板作用、高い安全性を有していることから、今後その数は急激に増加することが予測される。

＜推定処方患者数＞



＜プラビックス®の日本における承認状況＞

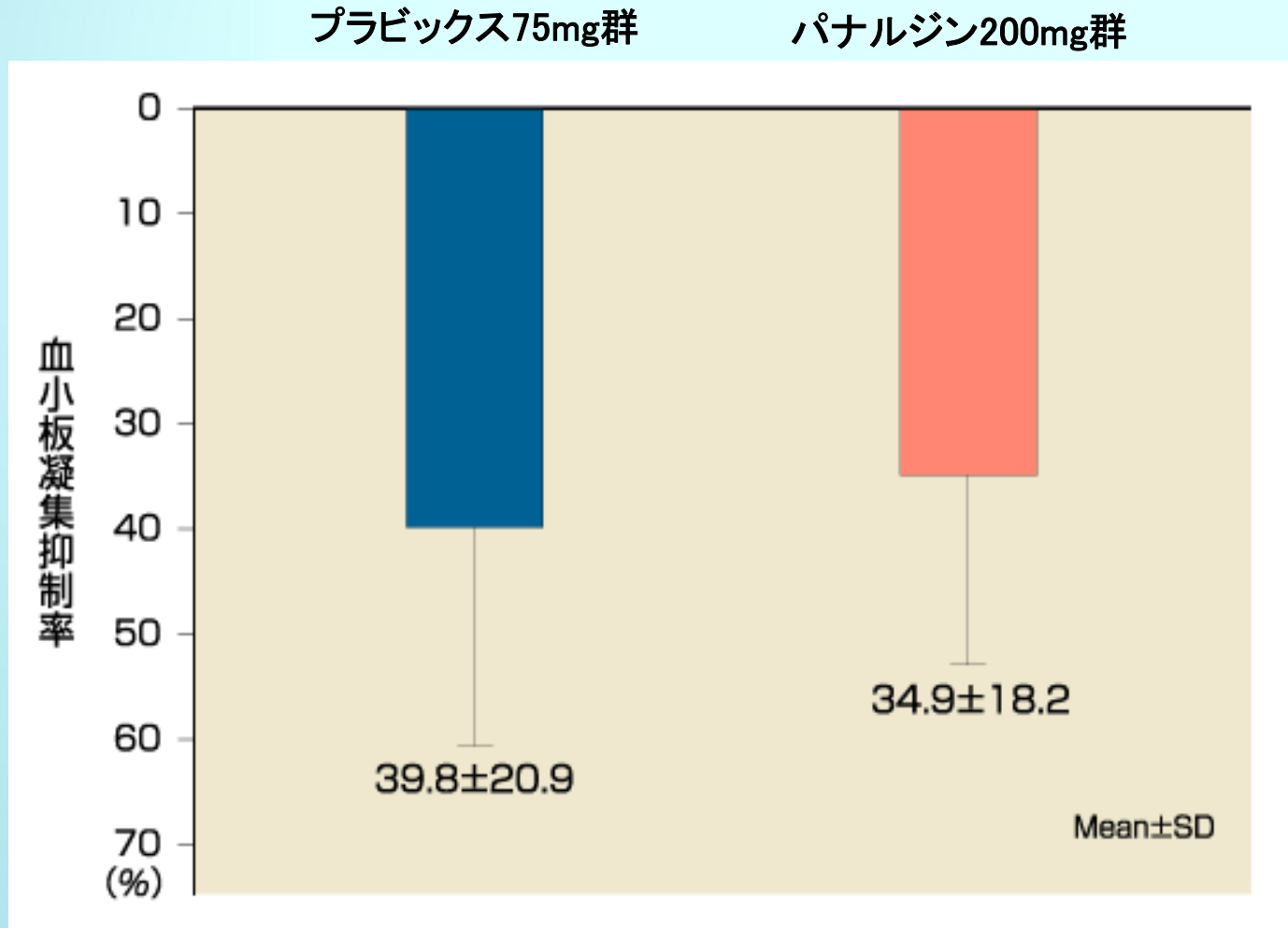
2006年 1月 「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の効能又は効果で製造販売承認を取得

2006年 5月 発売開始

2007年 10月 「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）」の効能を追加承認取得（循環器領域での適用拡大）

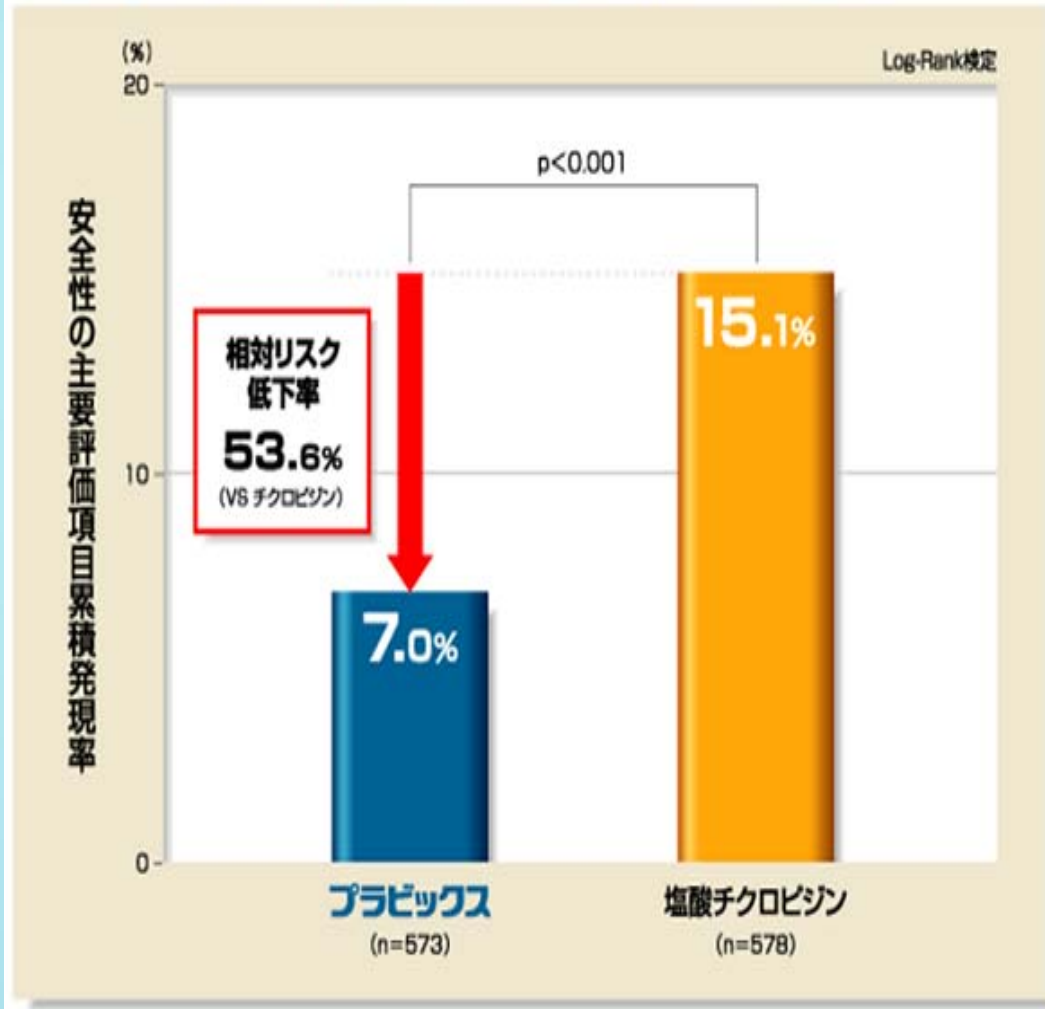
<クロピドグレルとチクロピジンとの抗血栓作用の比較>

血小板凝集抑制率 (5 μ M ADP)



<クロピドグレルとチクロピジンとの安全性の比較>

● 試験開始52週時点での安全性主要評価項目累積発現率^{*} (第Ⅲ相試験)



<安全性腫瘍評価項目>

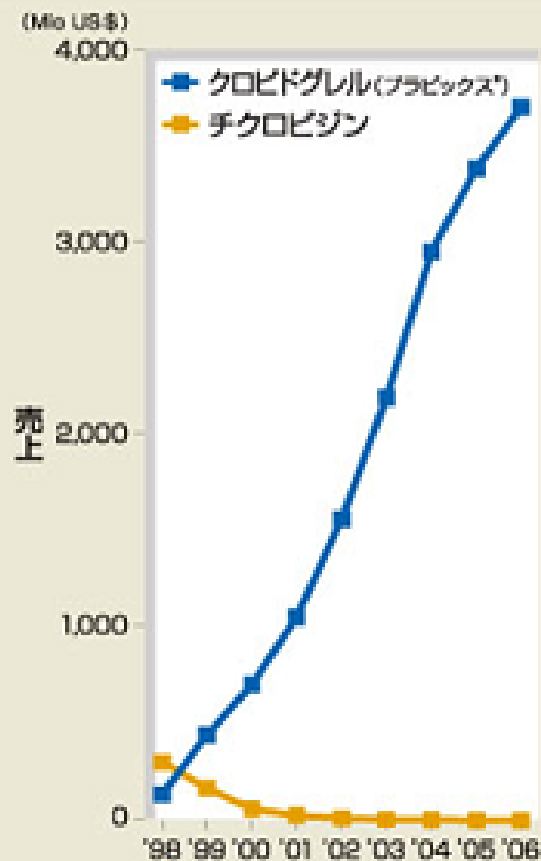
有害事象としては治験薬との因果関係がひてきでものを評価項目とした

- ・白血球減少症
- ・好中球減少症
- ・血小板減少症
- ・肝機能障害
- ・出血およびその他の重篤な副作用など

海外におけるクロピドグレル、チクロピジンの売上推移



米国

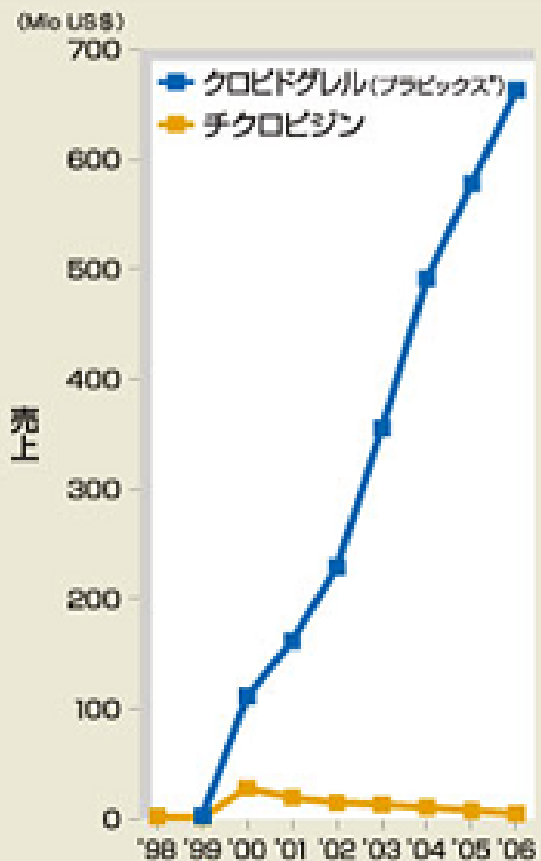


クロピドグレル発売

国内での承認, 販売



フランス

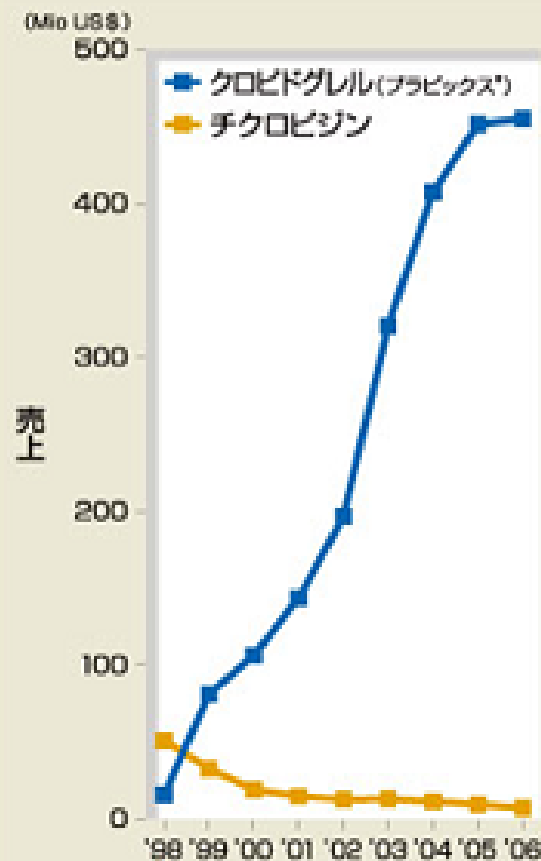


クロピドグレル発売

国内での承認, 販売



ドイツ



クロピドグレル発売

国内での承認, 販売

<症例>

患者：78歳. 男性

初診：2009年2月

主訴：③2①┘ ┘①234⑤⑥, ⑦6⑤4③②①┐ ┘1②③ブリッジ動揺
による咀嚼障害.

現病歴：歯周病の進行により動揺歯が多数認められ、咀嚼困難であったが無痛性のため放置. さらなる歯周病進行により咀嚼障害が著明となり、インプラント治療希望し、循環器科主治医に相談したところ、当院での精査・加療を勧められ紹介により当院を受診した.

既往歴：脳梗塞, 心筋梗塞, 糖尿病, 高血圧症.

臨床診断：321┘ ┘1234567および7654321┐ ┘17欠損.

<視診，問診による評価項目>

(1) インプラント手術後，ガーゼ圧迫 15 分後の出血の程度(歯科医師による視診)

Grade 0: 出血なし

Grade 1: 湧出性の出血を認めた

Grade 2: 顕著な出血を認めた

(2) インプラント手術当日帰院後の出血の程度(患者に問診)

Grade 0: 出血なし

Grade 1: 帰院後のみ，湧出性の出血を認めたが，ガーゼ圧迫で止まった

Grade 2: 帰院後から夜間にかけて 2 回の湧出性出血を認めたが，ガーゼ圧迫で止まった

Grade 3: 帰院後から夜間にかけて 3 回以上の湧出性の出血を認めた

あるいは帰院後からガーゼ圧迫で止まらない出血を認めた

(3) インプラント手術翌日から 1 週間以内の出血の程度(歯科医師による視診，患者に問診)

Grade 0: 出血なし

Grade 1: 翌日に湧出性の出血を認めたが，ガーゼ圧迫で止まった

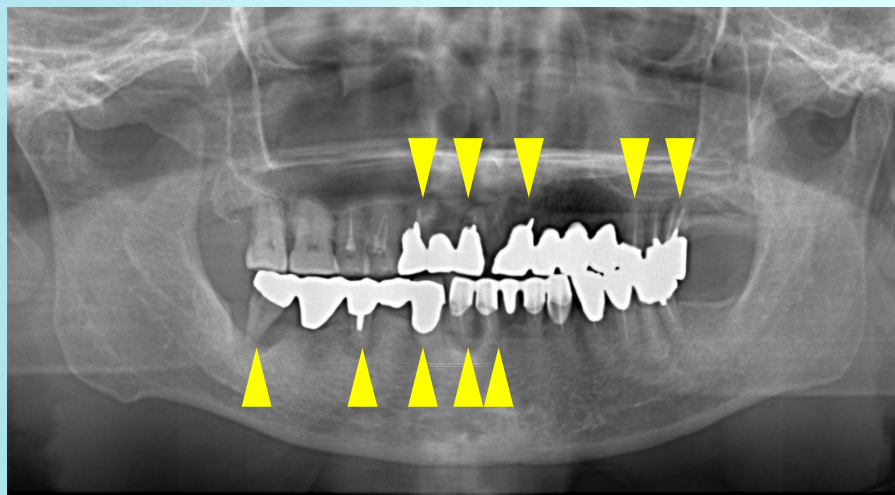
Grade 2: 翌日以降に 2 回の湧出性出血を認めたが，ガーゼ圧迫で止まった

Grade 3: 翌日以降から 3 回以上の湧出性の出血を認めた

あるいは翌日以降からガーゼ圧迫で止まらない出血を認めた

<術前パノラマX線写真>

初診時パノラマX線写真



術前パノラマX線写真



<処置・経過>

2009年2月～4月に31┐ ┌156および75321┐ の抜歯を行った。
インプラント手術は、2009年6月11日に上顎へ7本、その2週間後に
下顎へ6本埋入し、合計13本のインプラント埋入を行った。

上下顎ともすべて**1回法**にてインプラント手術行い、**抜歯およびインプラント手術はすべてクロピドグレルおよびアスピリンを非休薬下で行った。** 使用したインプラントについては上顎はNobel Biocare 社製 Replace® Select Tapered TiUniteを使用し、32┐ ┌2345相当部および左側最遠心には上顎結節への傾斜埋入を行い、合計7本を埋入した。下顎にはNobel Biocare社製 Replace® Select Straight TiUniteを使用し、7642┐ ┐7相当部に合計 6本を埋入した。術中の異常出血はなく、重篤な出血性合併症は認められなかった。止血に際しては緊密な縫合を行ったのみで、局所止血剤や止血シーネ等を使用することなかった。術後の視診・問診による止血評価はいずれの評価項目もGrade 0であった。

<術後のパノラマX線写真>

上顎術後パノラマX線写真



下顎術後パノラマX線写真



最終上部構造装着時パノラマX線写真

<考察>

われわれは1998年より抗血栓薬維持量投与下での抜歯、歯根端切除、嚢胞摘出術等の小手術を行ってきた。年間症例数は約420～530例で、特に術中の異常出血や重篤な出血性合併症による大きなトラブルは認められない。

また、欠損補綴の選択肢として、インプラント治療が予知性の高い治療法として世間でも認識されつつあること、超高齢化社会に突入し、心疾患や脳梗塞、末梢動脈疾患などにより抗血栓療法下の患者が増加していることなどを背景に、当院でも抗血栓療法を行っている患者の受診が増えており、欠損補綴にインプラント治療を希望する患者が増加している。

このような状況を背景に、われわれは、2006年4月より抗血栓療法中の患者に対するインプラント治療を開始し、2010年9月までの4年9カ月の期間に32症例を超えるインプラント手術を抗血栓薬非休薬下に行ってきた。手術は全て1回法にて行っており、1例は抜歯即時埋入を行い、immediate restorationを行った症例も含まれる。いずれも術中の異常出血や術後の出血性合併症は認めず、良好な結果が得られている。

今後はいっそうの症例の積み重ねにより、抗血栓療法施行患者への安全なインプラント治療の提供に向けて更なる検討をする必要があると考えられた。

<結語>

- ・クロピドグレルは、1997年11月の米国での承認を皮切りに、国内でも2006年5月に臨床使用が可能となった。また、クロピドグレルは現在、国内で使用されているチクロピジンと同等以上の血管性イベント抑制効果を有すると同時に、同薬を上回る安全性が確認されており、海外での売上推移からも今後さらに国内での使用頻度が高くなると考えられる。抗血栓療法中の患者に対するインプラント手術に関する報告は極めて少なく、クロピドグレルおよびアスピリン併用ケースでのインプラント治療の報告はわれわれが渉猟しえた限りではみられなかった。
 - ・今回、われわれはクロピドグレルおよびアスピリンの併用ケースにおいて、非休薬下に上顎7本、下顎6本のインプラント埋入を行った。術中・術後の異常出血は認めず、重篤な出血性合併症はなかった。いずれの手術も1回法で行い、局所止血剤や止血シーネ等は使用せず、良好な結果が得られた。
 - ・インプラント埋入時にはMI(Minimal Invasive)を常に念頭に置き、切開、剥離、縫合など基本に忠実かつ丁寧な外科手技を心掛けることが重要である。
 - ・出血性合併症への対応法を十分に検討し、出血管理体制を整えた状況下でインプラント手術を行うことが重要と考えられた。
- ・以上よりクロピドグレル非休薬下でのインプラント手術は可能で、埋入法は1回法で対応可能であることが示唆された。