

研究講座

「くすり・検査値」で全身が見える
Update2022 ②

医療法人明和病院歯科口腔外科部長 末松基生

第2回は抗血栓薬・消化器系薬・リウマチ治療薬・骨粗鬆症治療薬について述べる。

A) 抗血栓薬 表1・2

国内では抗血小板薬は600万人、抗凝固薬は150万人に処方されている。ワーファリン以外の直接作用型抗凝固薬(DOAC)のシェアが急伸し、処方数はリクシアナ>エリキウス>ワーファリン>イグザレルト>>プラザキサの順になっている。クロピドグレルは薬効個人差があるので、改善されたエフィエントが今後伸びる可能性がある。

①抗血小板薬: バイアスピリンのみの場合は脳梗塞予防目的であることが多く、クロピドグレルが同時に処方されている場合は大抵Dual antiplatelet therapy(DAPT)として、狭心症・心筋梗塞に対するカテーテル治療が過去に実施され、冠動脈ステントが留置されていることを意味する。これらの患者は循環動態が安定しており通常の歯科治療はむしろ安全と言える。表には挙げていないリマプロストアルファデクス(オパルモン;血管拡張薬)も止血を延長させるが歯科臨床に問題となった経験はない。

②抗凝固薬: 主に心房細動由来の血栓による脳梗塞予防、あるいは深部静脈血栓症の治療に用いられているが、注意すべきは心臓血管外科手術後血栓予防目的投与の可能性である。特に人工弁置換術後においては感染性心内膜炎予防に留意する必要があり、術前抗菌薬投与を考慮せねばならない。

DOACはビタミンK非依存性で効果発現が速く、半減期も短く使用しやすいことから急速に普及している。ワーファリンとは利点欠点が相反するためケースバイケースで使い分けられている。相互作用としてワーファリンはジスロマックとニューキノロン系抗菌薬、DOACはクラリスやジスロマックなどのマクロライド系抗菌薬全般。また両者とも抗真菌薬で血中濃度が上昇して出血事故につながるため併用禁忌である。またDOACは腎排泄型なので腎機能が低下した多くの高齢者では想定外に血中濃度が上昇していることがある。休業は1%強の確率で血栓塞栓症が発生するため推奨されないが、手術侵襲度と必要性によりガイドラインに従う。

B) 消化器系薬 表3

PPIとH2ブロッカーはエステル化セフェム系抗菌薬(フロモックス・メイアクト・トミロン・バナシ、etc)の吸収を減少させるので要注意。ペニシリン系ではペングッドがエステル化剤なので影響を受ける。サワシリン(後;アモキシシリン)やニューキノロン系は問題ない。

C) リウマチ治療薬

メトトレキサート(先;リウマトレックス)による口腔粘膜潰瘍(多くはリンパ増殖性疾患で悪性リンパ腫近似)に注意し病院歯科に紹介する。プレドニンなどステロイド使用者は後述の骨粗鬆症によるBP製剤投与の確認が必要。免疫調整薬(サラゾスルファピリジン、プシラミン)使用者はおくすり手帳に載らない生物学的製剤(バイオ薬品)の注射を使用しているか問診。レミケードは破骨細胞活性を阻害するため矯正時に歯根吸収を生じる可能性があり注意。インプラントもオッセオインテグレーションに問題を起こす可能性がある。

D) 骨粗鬆症治療薬 表4・5

顎骨壊死起因薬剤としてはBP製剤と抗RANKL抗体製剤、さらにはがん治療に使用される数種の分子標的薬が考えられている。注射薬は一般におくすり手帳に載らないが、各製薬会社はこの系統の薬剤に関してはおくすり手帳貼付用シールを配布し注意喚起を行って

表1 主な抗血栓薬の分類と高シェア薬剤

分類	高シェア薬剤名
抗血小板薬	バイアスピリン・クロピドグレル・エフィエント・プリリント(不可逆性)シロスタゾール・ジピリダモール・サルボグレラート(可逆性)
抗凝固薬	ワーファリン・リクシアナ・エリキウス・イグザレルト・プラザキサ

先発品→後発品: プラビックス→クロピドグレル、プレタル→シロスタゾール、ペルサンチン→ジピリダモール、アンブラグ→サルボグレラート

表2 抗凝固薬比較表

	ワーファリン	プラザキサ	イグザレルト	エリキウス	リクシアナ
阻害因子	II/VII/IX/X	II	Xa	Xa	Xa
ビタミンK	依存	-	-	-	-
活性モニター	PT-INR	APTT	PT	PT	PT
代謝・排泄	肝	腎(高)	腎(高)	腎(低)	腎(低)
半減期	36時間	12時間	12時間	12時間	12時間
服用回数	1-2回	2回	1回	2回	1回

表3 消化器系薬の分類と高シェア薬剤

分類	高シェア商品名	
消化性潰瘍治療薬	カリウムイオン競合型アシッドブロッカー	タケキャブ
	PPI(プロトンポンプ阻害薬)	ネキシウム、ランソプラゾール(タケプロン)、ラベプラゾール(パリエット)
	H2ブロッカー	ファモチジン(ガスター)、ラニチジン(ザンタック)
	防御因子増強薬	レバミピド(ムコスタ)、テプレノン(セルベックス)
消化管運動調整薬	モサプリド(ガスモチン)	
消化酵素複合剤	タフマック	

後発品: PPIは「〇〇プラゾール」、H2ブロッカーは「〇〇チジン」

表4 経口骨粗鬆症治療薬の分類と高シェア薬剤

分類	薬剤名
ビタミンD3	アルファカルシドール・エルデカルシドール
ビタミンK2	ケイツー・グラケー
エストロゲン調節薬(SERM)	ラロキシフェン(エビスタ)・パゼドキシフェン(ビビアント)
ビスフォスフォネート(BP)	アレンドロン酸(ボナロン/フォサマック)・リセドロン酸(ベネット/アクトネル)・ミノドロン酸(リカルボン/ボネテオ)・ボンビバ

SERM後発品:「〇〇キシフェン」、BP後発品: いずれも「〇〇ドロン酸」。

表5 注射用骨粗鬆症治療薬の分類

分類	製剤	顎骨壊死誘発性	投与間隔
BP製剤	ボナロン点滴	+	1ヶ月
	ボンビバ静注	+	1ヶ月
	リクラスト(新)点滴	+	1年
分子標的薬(抗RANKL抗体)	プラリア皮下注	+	6ヶ月
	イベニティ(新)皮下注	+	1ヶ月
副甲状腺ホルモン	フォルテオ自己皮下注	-	毎日
	テリボン皮下注	-	毎週

(参考) がんの骨転移治療薬でBP製剤のゾメタ(ゾレドロン酸)、抗RANKL抗体のランマークが使用されておりいずれも顎骨壊死誘発性を有する。

る。しかし残念なことに経験上、シールが貼られている手帳は滅多に見ることがなく、当方からの問診で判明することがほとんどである。重要なヒントとして、経口カルシウム製剤であるデノタスが処方されていたら必ずランマークもしくはプラリアが使用されているので見逃さないよう注意が必要である。プラリアはランマーク、リクラストはゾメタと同成分・低濃度の薬剤である。厄介なのはプラリアが半年、リクラストが1年毎の投与になる点で、患者も忘れていたことが多く問診に注意を要する。

現在のリファレンスとしては2022年版の米国口腔顎顔面外科学会ポジションペーパー、本邦の顎骨壊死ポジションペーパー2016が妥当である。この中でBP製剤を使用している骨粗鬆症患者の顎骨壊死発生率は0.001~0.01%と記載されているが、最近では前向き調査も次々発表され、次回改訂版ではこの数値は100倍近く高く訂正される見込みである。(つづく)

練習問題 78歳男性、左下6歯根破折・Per・AAで歯肉に波動触知。心疾患の既往を申告するが詳細不明。疼痛で5日間飲食減少。既往と対応方法は?

おくすり手帳: アジルバ、ビソプルロール、バイアスピリン、クロピドグレル、エリキウス、ラシックス、ランソプラゾール

解答 「アジルバ」「ロール」の降圧剤2種、抗血小板薬2種(DAPT)、抗凝固薬、利尿薬、PPIなので既往は高血圧症、狭心症などで心臓カテーテル治療後のステント有り、心房細動、高血圧にリンクした腎機能障害、胃潰瘍(バイアスピリン胃潰瘍の予防)。おそらく脱水傾向で腎機能はさらに悪化して各薬剤の排泄低下のため血中濃度が上昇。抗血栓薬3種で強力な出血傾向と考える。大きく膿瘍切開すると収拾のつかない大量出血を生じるので注意。抗菌薬はPPIが出ているためエステル化剤は避け、腎機能低下のためCKDガイドラインに沿った減量処方。データがなければミノマ

インシカダラシン。DOAC服用中のためクラリス・ジスロマック不可。特にジスロマックは下痢を生じるとさらに脱水が進行して腎不全に陥るので絶対不可。NSAIDsは出血傾向を助長かつ腎障害を悪化させるのでアセトアミノフェン併用で投与量を最小限に。

練習問題 83歳女性。無歯顎で下顎総義歯不適合を主訴に来院。下顎大白歯部歯肉の腫脹と、瘻孔からの排膿を認めた。X線写真では異常所見を認めない。既往を問診したところ人工透析を受けていることはわかったがそれ以外は特に問題ないとのこと。全身評価と診断および初期対応は?

おくすり手帳: ダイアート、アムロジピン、オルメサルタン、トラゼンタ、フォシーガ、デノタス、バイアスピリン

解答 糖尿病由来の慢性腎不全とそれに伴う高血圧症が背景にある。ダイアートは頻用される利尿剤であり、人工透析中だが腎機能は残存している。脳梗塞の既往、もしくは虚血性心疾患の治療歴があるかもしれない。デノタスに着目し、腎不全に由来する骨粗鬆症でプラリアを使用していると考え。「半年に1回、骨を強くする皮下注射を受けているか?」問診し確定する。症状やX線所見からも顎骨壊死(ARONJ)を疑う。放線菌を含む好気性菌、嫌気性菌の混合感染であることが多いため、ペニシリン系抗菌薬が第1選択となる。「CKD診療ガイド2012(ネットで無料公開)」巻末表に従い、サワシリン1カプセル1日1回、透析日は透析後投与。

(付) 後発品名称末尾の整理
降圧薬: 〇〇ジピン(CCB)、〇〇サルタン(ARB)、〇〇チアジド(利尿)、〇〇ロール(α/β 遮断)
脂質異常: 〇〇スタチン
BP: 〇〇ドロン酸
胃酸抑制: 〇〇プラゾール(PPI)、〇〇チジン(H2B)