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

構造化抄録等
CD-ROM付

一般社団法人 日本有病者歯科医療学会
公益社団法人 日本口腔外科学会
一般社団法人 日本老年歯科医学会 ／編

学術社

ガイドライン作成合同委員会(2015年版)
委　員　一　覧

抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会委員会

委　員　長：**矢郷　　香**　国際医療福祉大学三田病院歯科口腔外科
副 委 員 長：**喜久田利弘**　福岡大学医学部医学科歯科口腔外科学講座
委　　員：**高井　良招**　朝日大学歯学部口腔病態医療学講座高齢者歯科学分野
中居　賢司　岩手医科大学歯学部口腔医学講座歯科内科学分野
宮田　　勝　石川県立中央病院歯科口腔外科

（五十音順）

抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ

委　員　長：**川又　　均**　獨協医科大学医学部口腔外科学講座
副 委 員 長：**森本　佳成**　九州大学病院特殊歯科総合治療部全身管理歯科
委　　員：**安藤　智博**　東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室
岩渕　博史　神奈川歯科大学大学院顎顔面外科学講座
内田　大亮　獨協医科大学医学部口腔外科学講座
大泰司正嗣　日野市立病院歯科口腔外科
栗田　　浩　信州大学医学部歯科口腔外科学教室
神部　芳則　自治医科大学歯科口腔外科学講座
吉川　博政　独立行政法人国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科

（五十音順）

外部評価委員

小川　　聡　国際医療福祉大学三田病院病院長
永松　榮司　公益社団法人日本口腔外科学会顧問弁護士
矢坂　正弘　独立行政法人国立病院機構九州医療センター
脳血管センター　脳血管・神経内科科長
臨床研究センター　臨床研究推進部長
横山　敏秀　公益社団法人日本口腔外科学会顧問弁護士

（五十音順）

2015年改訂版
発刊のご挨拶

社会構造の変遷に伴う疾病構造の複雑化は，医療を取り巻く環境を大きく変化させ，その変化に対する的確な対応がわれわれ医療人に求められていることは周知のとおりです．この点に関する本学会の課題のひとつとして，超高齢社会の到来すなわち加齢による循環器疾患の増加と，それに伴う循環器疾患患者の歯科受診率の増加，とりわけ抗血栓療法患者に対する観血的処置への対応が挙げられます．すなわち，抗血栓療法患者（抗凝固薬・抗血小板薬服用患者）の抜歯に際し「服薬を継続するか，一時中断するか」は，かねてからの医科・歯科における共通の懸案事項であり，まさに対応が求められている喫緊の課題でした．そこで，2008年3月，日本有病者歯科医療学会は主体的な研究事業として，医科・歯科の連携により「抗凝固薬・抗血小板薬服用患者の抜歯が安全かつ効果的に行われるために必要なシステムを構築する」ことを掲げ，診療ガイドラインを策定･公表･普及することを目的とした委員会を設置致しました．以来，医科･歯科相互の意思疎通を図りながら，2010年10月，（一社）日本有病者歯科医療学会，（公社）日本口腔外科学会，（一社）日本老年歯科医学会の3学会により「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2010年版」を刊行致しました．

本ガイドラインは高い評価を受け，2013年5月には（財）日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業（Minds）にも掲載され，名実ともに診療ガイドラインとして社会的にも認知され，安全で効果的な医療の実践に寄与できたものと考えております．それにしても，時の経つのは早いものです．本ガイドライン刊行後すでに4年近く経過し，また新しい抗血栓療法薬も開発されていることなどにより，実地臨床の現場や時代に即した情報と適切な評価を伝えるため，（一社）日本有病者歯科医療学会では2013年10月から新たに組織された抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループが中心となり改訂作業を進め，この度の改訂版刊行となりました．初版刊行後5年を経て初めての改訂ということになります．

今回，診療ガイドラインの改訂にあたり，共有した基本的認識については，別項で述べられるためここでは触れませんが，本改訂版は最新の情報を網羅し，かつ，わが国の医療制度の現状にも即した内容となっており，患者さんの診療の質を改善し，日々ご尽力しておられる医師・歯科医師の方々が現場での安全管理実践を推進する一助となるものと確信しております．今後も，先生方からのご意見に基づき定期的にガイドラインの改訂を行い，より実践的で役立つガイドラインに育てていきたいと考えておりますので，どうか忌憚のないご意見をいただきますようお願い致します．

最後に，これまで2015年ガイドライン改訂版の作成に，限られた時間にも関わらず，ご尽力いただきました，抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会委員長　矢郷　香先生ならびに抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ委員長　川又　均先生をはじめとして，多くの関係者の皆様に深謝申し上げ，御礼とさせていただきます．

平成27年2月27日

（一社）日本有病者歯科医療学会
理事長　今　井　　裕

診療ガイドライン改訂にあたって
（2015年版）

2010 年に（一社）日本有病者歯科医療学会を中心として（公社）日本口腔外科学会，（一社）日本老年歯科医学会と合同で「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 2010 年版」を上梓しました．本ガイドラインは多くの医療従事者に活用され，日本医療機能評価機構の EBM 医療情報事業（Medical Information Network Distribution Service: Minds）の Website に 2013 年 9 月から掲載されると，掲載直後は 2000 アクセス/週で見られていました．しかしながら，本ガイドラインも作成後 5 年が過ぎようとしており，その間，多くの新しいデータが出される一方，新規経口抗凝固薬（直接トロンビン阻害薬：ダビガトラン，第 Xa 因子阻害薬：リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）が販売されました．また，2010 年版のガイドラインでは抗血小板薬に関してはアスピリン，塩酸チクロビジンに関する記述がほとんどであり，それ以外の多くの新規抗血小板薬については言及していません．さらに，ガイドラインの作成方法も多くの方法が発表され，Minds は国際的に多く採用されている GRADE システムを検討しつつ，我が国の医療にとって最も適切な診療ガイドラインのあり方とその作成方法を提案しています．このような背景において，今井　裕理事長の肝いりで，本ガイドラインの改訂を行うべく抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会（委員長：矢郷　香，副委員長：喜久田利弘，委員：高井良招，中居賢司，宮田　勝）および抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ（委員長：川又　均，副委員長：森本佳成，委員：安藤智博，岩渕博史，内田大亮，大泰司正嗣，栗田　浩，神部芳則，吉川博政）が編成され，作業が開始されました．2013 年 12 月 16 日に第一回会議が行われ，改訂の概要，ロードマップが検討され，改訂は最新の Minds の手法（2014 年版）に則って行い，2015 年の 3 月に旭川で行われる第 24 回（一社）日本有病者歯科医療学会総会・学術大会での発表を目指すことが決定されました．その後，各委員は Minds の主催するセミナーやワークショップに参加し，最新のガイドライン作成技法を勉強しつつ改訂作業を進めてまいりました．随時メールで意見交換を行いながら，患者アンケートによる患者の意見の収集，市民公開講座での参加者アンケートによる一般市民の意見の収集，新規クリニカルクエスチョン（CQ）案の提示，パブリックコメントの収集，新規 CQ の最終決定，参考文献の収集，一次選別，二次選別，構造化抄録の作成を行いました．その過程でいくつかの問題点も浮き彫りになり，Minds 事務局とも相談しながら，旧 CQ は新たな論文に基づいた推奨と記述の変更のみを行い，新規抗凝固薬と新規抗血小板薬に係る新規 CQ は Minds 2014 年版で推奨を作成することといたしました．約 1 年間に及ぶ各委員の献身的な作業，今井　裕理事長のエンカレッジメント，3 学会の御支援，学術社事務局のご協力により，ここに作業が完了し，2015 年改訂版を上梓することができました．本ガイドラインの改訂は医療従事者のみならず，多くの患者様が待ち望んでおり，時を得た発表をせねばならないと肝に銘じて委員一同がんばってまいりました．なんとか発表にこぎつけたとはいえ，新規経口抗凝固薬服用患者の抜歯に関しての論文は，ほとんどが私見に基づいた総説であり，いわゆる Minds 方式によるシステマティックレビューに値する論文が存在しませんでした．次回の改訂時にはこれらの CQ に対してもエビデンスの高い論文が出ている事が期待できますので，もっと強い推奨をご提示できると思います．また，旧 CQ に対しても，最新の手法による大改訂を予定しております．

2015 年 3 月

抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会
委 員 長　矢 郷　　香

抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ
委 員 長　川 又　　均

ガイドライン作成合同委員会(2010年版)
委　員　一　覧

抗血栓療法ガイドライン推進選定部会委員会

委　員　長：**今井　　裕**　獨協医科大学医学部口腔外科学講座
副 委 員 長：**扇内　秀樹**　扇内医院歯科口腔外科
委　　員：**朝波惣一郎**　国際医療福祉大学三田病院歯科口腔外科
倉科　憲治　信州大学医学部歯科口腔外科
小谷順一郎　大阪歯科大学歯科麻酔学講座
白川　正順　日本歯科大学附属病院口腔外科
山根　源之　東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座

(五十音順)

抗血栓療法ガイドライン推進ワーキンググループ

グループ長：**矢郷　　香**　慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
委　　員：**大泰司正嗣**　日野市立病院歯科口腔外科
大鶴　　洋　独立行政法人国立病院機構東京医療センター歯科口腔外科
川又　　均　獨協医科大学医学部口腔外科学講座
片岡　利之　東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室
桑澤　隆補　東京女子医科大学八千代医療センター歯科口腔外科
佐藤　一道　東京歯科大学口腔がんセンター
高井　良招　朝日大学歯学部口腔病態医療学講座高齢者歯科学分野
本間　義郎　神奈川歯科大学顎顔面外科学講座顎顔面外科学
宮田　　勝　石川県立中央病院歯科口腔外科
森本　佳成　大阪大学大学院歯学研究科統合機能口腔科学専攻
高次脳口腔機能学講座

(五十音順)

外部評価委員

小川　　聡　国際医療福祉大学三田病院病院長
(社団法人日本循環器学会前理事長)
永松　榮司　(社)日本口腔外科学会顧問弁護士
矢坂　正弘　独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管内科科長

(五十音順)

2010年版
発刊のご挨拶

素晴らしい記事を読んだ．平成22年4月5日，日本歯科医師会代議員会における注目すべき，重要な議事報告が日歯広報（H.22.4.5/1499号）に掲載された．それは北海道に在住する代議員からの質疑である．この内容を要約すると「一般にワルファリン使用患者の歯科小手術の際，止血時間が延長するため，歯科の現場としてはできればワルファリンを止めてほしい．ところが，医科側では休薬によって血栓の原因になることがあるため休薬はしたくない，つまり双方の綱引きである．日本では循環器学会と消化器学会には抜歯のガイドラインがある．しかし，歯科にはない．小手術が問題なくできるガイドラインの作成を一日も早く望みたい．」この質疑に対して日本歯科医師会の学術担当常務理事から，「今，日本有病者歯科医療学会，日本口腔外科学会，日本老年歯科医学会の3学会が共同してガイドラインの作成を行っている．ただ，この作成にあたっては，私自身が望んでいることは，PT-INR値を規定することばかりではなく，臨床上の諸問題，投薬，止血方法などに日常役立つガイドラインを作成して頂きたいと思っている．」この答申に対し，「PT-INR値は日々変動するので，現場でリアルタイムに値を確認することが大事，歯科でも保険に導入され，歯科臨床の幅が広がればよい．」と結んでいる．

この記事を拝読させて頂き，一般臨床医の先生が臨床の現場では，リスクの高い患者に切実に苦慮している姿を目の当たりにした思いで，ゴツンと怠慢する頭を小突かれた衝動があったが，「一刻も早く，ガイドラインを完成させよう」，こう決意を新しくする，よいきっかけを頂いた．

ワルファリンやアスピリンなどの抗凝固薬・抗血小板薬服用患者の抜歯にあたっては「服薬を中断するか，一時中断するか」について歯科，医科ともに長年の検討課題になっていた．最近では，服薬を中断せず抜歯を行う施設が多くなってきたが，「継続」か，「中断」かの選択は，施設や医師，歯科医師によって異なり，まだ十分なコンセンサスが得られていないというのが現状と言ってよい．しかし最近，にわかにワルファリン中断により約1%に重篤な脳梗塞による死亡例などを誘発する危険性が問題視され，術中出血あるいは後出血など局所のトラブルより，なんといっても全身的リスクを優先させて治療計画を立てる必要がある．

すでに日本循環器学会では2004年「抗凝固・抗血小板療法のガイドライン」を作成し，その中で「抜歯はワルファリンを原疾患に対する至適治療域にコントロールした上で，継続下での施行が望ましい」と規定している．しかし，歯科領域においては，ガイドライン作成が喫緊の課題とされ検討されたが，具体的な実現はなかった．そのため，医科ならびに歯科ともに「継続下による抜歯」ということについては十分なコンセンサスが得られていないという経緯で進行し，まだ中断している医師・歯科医師が少なくないと言える．

当然，超高齢化時代にあらずとも歯科領域においてはガイドライン作成が喫緊の課題で，2008年3月，（社）日本有病者歯科医療学会が中心となり，（社）日本口腔外科学会，（社）日本老年歯科医学会の3学会でガイドラインの作成作業を推進することになった．

その第一歩として2009年2月28日3学会共催による「抗血栓療法患者の抜歯に対する医科・歯科コンセンサスミーティング」を開催した．このミーティングには日本循環器学会小川聡理事長を招聘し，医科と歯科とのワーキンググループが一堂に会した公式のシンポジウムが初めて行われた．その後，歯科3学会は「抗凝固･抗血小板療法患者の抜歯に関するガイドライン」の作業部会，

ワーキンググループを立ち上げ，急ピッチで，構造化抄録，クリニカルクエスチョンの作成，外部評価委員による評価を終了させ，第 55 回（社）日本口腔外科学会総会に合わせて，このたび，ガイドラインが刊行される運びとなった．

想起すると，抗血栓療法患者の抜歯については，歯科と医科との緊密な連携による，すぐ手の届くテーマであったはずであった．十数年間議論をし，かなりの期間遅滞したことは我々歯科口腔外科医の怠慢であったと大いに反省している．しかし，“やっと”の感はあるものの，臨床家のためのバイブルとして完成したことに安堵している．

臨床医にとって，明日の，いや今日の臨床の現場に即役立つガイドラインとして大いに活用して頂きたいと，心から願ってやまない．

末尾ではございますが，本ガイドライン作成にご指導・ご尽力いただきました関係各位に心から深謝申し上げ，御礼とさせていただきます．

平成 22 年 10 月

一般社団法人日本有病者歯科医療学会理事長
白　川　正　順
（日本歯科大学附属病院口腔外科・教授）

診療ガイドライン作成にあたって
（2010 年版）

科学の急速な進歩や環境の変化，さらには人口構造の変遷に伴い疾病構造は複雑化し，医療を取り巻く環境は大きく変化しています．とりわけ，高齢者社会は世界に類をみないほどのスピードで進み，既に 65 歳以上の人口割合が 20％余に達する超高齢者社会を迎えております．このことは，当然のことながら歯科を受診する患者も高齢者が増加することを意味し，結果として日常の歯科診療に基礎疾患を有した（いわゆる有病者）患者の占める割合が増加することになります．そのため，このような社会変化に対し取り分け的確な対応が必要とされ，歯科における喫緊の課題のひとつとして考えられています．

そのなかで抗血栓療法患者における歯科治療―特に観血的処置に対する安全な医療―を提供するための基盤作りは急務であります．本事項については，古くから議論されていたものの，なお一定の見解をみるに至っておりませんでした．2004 年日本循環器学会から「抗凝固・抗血小板療法のガイドライン」が出され，抜歯時の対応として，抗血栓薬の内服継続下での施行が推奨されました．その一方で，わが国では今なお抗血栓療法を中止・減量することが習慣化されており，医師と歯科医師の間においてもこの問題に対する認識の乖離（倉科ら：日有病誌，2006，矢郷ら：呼と循，2006）がみられております．これを受け，（社）日本有病者歯科医療学会が中心となり，（社）日本口腔外科学会，（社）日本老年歯科医学会の 3 学会で抗血栓療法患者における普通抜歯に対するガイドラインの作成が企図され，2008 年日本有病者歯科医療学会（白川正順理事長）に「ガイドライン推進選定部会（扇内秀樹委員長）」が設立され，さらに「抗血栓療法ガイドライン推進選定部会（今井　裕委員長）ならびに抗血栓療法ガイドライン推進ワーキンググループ（矢郷　香グループ長）」を立ち上げました．本ガイドライン作成に当たりましては，医科との整合性が重要であることより，まず（社）日本循環器学会との連携を強めお互いに齟齬がないようにすること，そして，一定のルールに沿ったガイドライン（MINDS 診療ガイドライン作成の手引き 2007）[追加 2)] の策定に努めることを基本とし，幾多のミーティングを経て，ここに「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 2010 年版」として上梓することができました．これはひとえに関係各位の献身的な作成活動と 3 学会会員各位の温かいご支援の賜であり，厚く御礼申し上げます．

本ガイドラインをぜひとも日常の臨床でご活用戴きまして，何か問題点等ございましたら，忌憚のないご意見をいただければ幸いです．ご指摘いただきました問題点等は十分に検討し，更なるエビデンスの集積を図り，本ガイドラインを成長させながら次世代に引き継ぐよう努力したいと考えております．そして，本ガイドラインを機に，抗血栓療法患者に対する観血的処置への取り組みが，医科・歯科を問わず益々充実したものになることを祈念しております．

2010 年 9 月

抗血栓療法ガイドライン推進選定部会
委 員 長　今 井　裕

抗血栓療法ガイドライン推進ワーキンググループ
グループ長　矢 郷　香

「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン改訂」（2015 年版）

■背　景・目　的

2010 年に本ガイドラインを発表後，新規経口抗凝固薬（直接トロンビン阻害薬：ダビガトラン，第 Xa 因子阻害薬：リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）が販売されました．また，2010 年版のガイドラインでは抗血小板薬に関してはアスピリン，塩酸チクロビジンに関する記述がほとんどであります．さらに，ガイドラインの作成方法も多くの方法が発表され，日本医療機能評価機構の EBM 医療情報事業（Medical Information Network Distribution Service: Minds）は国際的に多く採用されている GRADE システムを検討しつつ，我が国の医療にとって最も適切な診療ガイドラインのあり方とその作成方法を提案しています．Minds は診療ガイドラインの定義を『患者と医療者による意思決定の重要ポイントに対して，エビデンス総体のシステマティックレビューによって医療行為がもたらす益と害のバランスを評価し，患者のアウトカムの最適化を目指した推奨を提示することで，診療上の意思決定を支援する文書』としています．

このような背景に基づいて，本改訂の目的は，旧ガイドラインの CQ に対して，最近 5 年間に出された論文を参考に，最新の情報に基づいた推奨・解説を提供することです．また，新規経口抗凝固薬服用患者あるいはアスピリン，塩酸チクロビジン以外の抗血小板薬の服用患者，さらに複数の抗血栓治療薬を服用している患者の抜歯をいかに安全に行うかの推奨・解説を，最新のアプローチ（2014 年 Minds システム）で提供することです．

■本ガイドラインの特徴

本ガイドラインは，三部で構成されています．第一部は，本ガイドラインで用いている用語の解説，ワルファリンの作用と遺伝子多型，人種差に関する解説，抗血栓療法の変遷に関する解説を行いました．第二部は新規経口抗凝固薬服用患者あるいはアスピリン，塩酸チクロビジンに加え，それ以外の抗血小板薬の服用患者，さらに複数の抗血栓治療薬を服用している患者の抜歯をいかに安全に行うかという新規 CQ に対し，2014 年 Minds システムで推奨・解説を行いました．なお，旧ガイドラインの CQ4-1（抗血栓療法患者の抜歯に際する伝達麻酔に関して）は 2014 年 Minds システムで改訂を行いました．第三部は，2007 年 Minds システムで作成された旧 CQ とその推奨・解説を旧システム（2007 年 Minds システム）で改訂しました．第二部の CQ3 でアスピリン，塩酸チクロビジンに加え，それ以外の抗血小板薬の服用患者，さらに複数の抗血栓治療薬を服用している患者の抜歯に関する推奨・解説を行ったことに伴い，旧 CQ1-8 は新規 CQ3 にその内容が含まれるため，削除いたしました．さらに，旧 CQ2-1 を二つに分け，CQ2-1 ではアスピリン服用患者に絞った記述に変更し，CQ2-2 ではチエノピリジン系またはその他の抗血小板薬服用患者に関する記述を行いました．旧 CQ の削除，追加に伴い，それ以降の CQ 番号が変更されています．

原則，参考文献は構造化抄録を作製し CD の中に掲載しました．追加論文あるいは歯科口腔外科処置に直接言及のない大規模臨床研究論文は構造化抄録を作成しておりません．2014 年 Minds システムでシステマティックレビューが可能であった論文がある CQ（新規 CQ3）に対しては，レビューシートを参考資料として CD の中に掲載しました．

2014 年 Minds システムによる推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの強さおよび推奨の強さは以下の表に基づいてなされました．なお，推奨決定の経過は参考資料として CD の中に掲載しました．

（第 2 部の新規 CQ の推奨に使用）

エビデンスの強さ	
A（強）	効果の推定値に強く確信がある．
B（中）	効果の推定に中程度の確信がある．
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である．
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない．

推奨の強さ	
患者に対して治療を行うことを推奨する（1A）	強い推奨，強い根拠に基づく．
患者に対して治療を行うことを条件付きで推奨する（2C）	弱い推奨，弱い根拠に基づく．
患者に対して治療を行わないことを推奨する（2D）	弱い推奨，とても弱い根拠に基づく．
患者に対して治療を行わないことを強く推奨する（1B）	強い推奨，中程度の根拠に基づく．

■本ガイドラインの対象患者・利用者

本ガイドラインの対象患者は，本邦で抗血栓療法を受けており，抜歯が必要であると診断された患者（主に日本人）に設定しました．正確な患者数の把握は困難でありますが，本邦では，抗凝固療法を受けている患者は約 100 万人，抗血小板療法を受けている患者は約 500 万人と見積もられております．本ガイドラインではそれらの患者の抜歯処置を担当する，一般歯科開業医，二次医療機関歯科口腔外科に勤務する歯科口腔外科医，大学付属病院等の歯科口腔外科医に勤務する歯科口腔外科医とその医療従事者（歯科衛生士，歯科助手等）を主な利用者と設定しております．さらには抗血栓療法を施行している医師，また，口腔ケアの普及から，各科に勤務する看護師等も利用することを想定しております．

■ガイドライン作成組織

Minds 診療ガイドライン作成手引 2014 によると，ガイドライン作成組織は三層構造であるべきであるとされています．学会の理事会内に設置されるべきガイドライン作成の統括を行う機能を担う『抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会委員会』を（一社）日本有病者歯科医療学会内に設置しました．さらに，実務としてガイドライン作成グループとして『抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ』を同じく，（一社）日本有病者歯科医療学会内に設置しました．本来であれば，論文のシステマティックレビューを行う独立した組織を持つのが良いとされていますが，今回の改訂では『抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ』のメンバーがこれを担当しました．ガイドライン作成事務局は（一社）日本有病者歯科医療学会事務局内（学術社）に設置しました．

なお，それぞれの組織のメンバー内には，（公社）日本口腔外科学会あるいは（一社）日本老年歯科医学会の理事・代議員がおり，各学会とは密な連絡を取りながら改訂作業を進め，最終版を各学会の理事会に諮り，承認されたのちに，発表の運びとなりました．

外部評価委員は，抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会委員会が，口腔外科に関連のある弁護士，抗血栓療法に造詣の深い循環器専門医，脳卒中専門医に依頼して，AGREE Ⅱに準拠して評価をしてもらいました．各外部評価員からは高い評価をいただき，その点数は添付の CD の中に掲載しま

した．同時に，最終版（パブリックコメント収集版）は（一社）日本有病者歯科医療学会のウェブサイトに公開しパブリックコメントを得ました．

■ガイドライン作成プロセスの普遍性

本ガイドライン作成にかかわる『抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会委員会』あるいは『抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ』のメンバー，さらには外部評価委員のメンバーには利益相反（conflict of interest: COI）がないことを文書にて提出していただきました．その結果，全員に利益相反がないことが確認されました．COI 確認の文書は『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014』に添付されている雛形を用い，文書は（一社）日本有病者歯科医療学会事務局（学術社）に保管して，学会への文書による請求で開示いたします．

■ガイドライン作成資金

本ガイドラインは（一社）日本有病者歯科医療学会の経費で作成されました．

■ガイドライン作成への患者・市民の参加

本ガイドラインの CQ 設定あるいは推奨作成において患者・市民の意見収集を行いました．『抗血栓療法ガイドライン推進ワーキンググループ』のメンバーが所属する病院施設において，抗血栓療法患者の抜歯を行う際に，面談下本人記入型の患者アンケート調査表（CD 内の添付資料）[2015-28)] を行い，患者の住環境，病院との距離，抜歯する際の希望等を聴取しました．さらに，第 23 回（一社）日本有病者歯科医療学会総会・学術大会（平成 26 年 3 月 21 日～ 23 日，福岡市）における県民公開講座において，一般県民の聴衆に対してアンケート調査（CD 内の添付資料）を行いました．それらの，アンケートの結果は，抽出可能な形でエクセルワークシート（非公開）にまとめ，すべてのガイドライン作成メンバーは閲覧し，推奨作成の参考としました．

新規に作成された CQ（新規 CQ1，新規 CQ2，新規 CQ3）に対しては，平成 26 年 2 月 19 日から 3 月 31 日まで（一社）日本有病者歯科医療学会のウェブサイトに公開し，パブリックコメントを募集しました．市民，一般歯科開業医，病院歯科勤務の口腔外科医等から，多くの意見が得られ，それらを CQ 作成，推奨作成に反映させました．

■文献検索

旧ガイドラインに記載したワルファリンと抗血小板薬を中心とした内容の改訂に関しては，2009 年 4 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの範囲で，日本語と英語のキーワードを基に医学中央雑誌，PubMed を中心に旧ガイドラインと同様に全体で検索式を設定し，文献検索を行いました．これらの文献に関しては，本文中に 2015-1，2015-2 などの形で記載しました．また，検索式で検索されなかった論文や検索日時以降の論文の中で CQ に有用と認められた論文や雑誌を委員会の判断で追加しました．これらの文献に関しては，本文中に 2015-HS1，2015-HS2 などの形で記載しました．なお，推奨文の改訂時に記述が不要と判断された旧ガイドラインに引用した文献に関しては，文献を削除したため，一部文献の通し番号に欠番があります．

新規経口抗凝固薬に関しては，検索期間を全年度にし，同様の方法で検索しました．これらの文献に関しては，本文中に新規 -1，新規 -2 の形で記載しました．同様に検索式で検索されなかった論文や検索日時以降の論文の中で CQ に有用と認められた論文は，本文中に新規 -HS1，新規 -HS2 などの形で記載しました．

なお文献検索式は添付されているCDの中に掲載されております.

■改訂

今回の改訂は小改訂であり，新規経口抗凝固薬服用患者あるいはアスピリン，塩酸チクロビジン以外の抗血小板薬の服用患者，さらに複数の抗血栓治療薬を服用している患者の抜歯に関してのCQおよび推奨はMinds2014システムで行いましたが，十分なエビデンスを持つ論文が少なく，強い推奨を行うことはできませんでした．また，旧CQ（旧CQ4-1が新規CQ4になったのは除く）に対しては，新たに出された論文のエビデンスを追加するのみの作業となりました.

本ガイドラインは原則4年ごとの改訂を行うこととしており，十分なエビデンスが蓄積されるのを待ち，最新の手法（エビデンス総体のシステマティックレビュー）による推奨文の作成を行わなければなりません．次回の改訂では，旧CQに対しても，今回追加したCQに対しても大改訂が必要と考えています.

■CD-ROMに含まれる項目

1. 構造化抄録（2010年版，2015年版）
2. 患者アンケート
3. 一般県民アンケート
4. 新規CQに対するシステマティックレビュー評価シート
5. 新規CQ推奨決定過程
6. AGREEⅡ評価
7. 日本循環器学会転載許可
8. 2010年版構造化抄録作成協力施設
9. 文献検索式（2010年版，2015年版）

「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン」（2010 年版）

■目　的

本邦では，抗凝固薬であるワルファリンや抗血小板薬のアスピリンなどの服用患者（いわゆる抗血栓療法を受けている患者）の抜歯に際しては，術中，術後出血が懸念されるため同薬剤の投与中断が慣習化されていました．しかし近年では，ワルファリンや抗血小板薬の中断による血栓・塞栓症を誘発する危険性が問題視されています．抜歯にあたりワルファリンを中断すると約 1% に重篤な脳梗塞を発症し，死亡例も報告されています（Arch Intern Med, 158: 1610-1616, 1998, 構造化抄録 5）．また，脳梗塞患者が再発予防のために服用しているアスピリンを中断すると，脳梗塞発症率が 3.4 倍になるとされています（Arch Neurol, 62:1217-1220, 2005, 構造化抄録 70）．ワルファリンや抗血小板薬を中断することによる血栓・塞栓症イベント合併へのリスクがあることから，同薬剤は中断しないで抜歯することが望ましく，英国のガイドラインでは，血液凝固能検査の PT-INR（Prothrombin Time-International Normalized Ratio: プロトロンビン時間の国際標準比，以下 INR）値が 2.0 ～ 4.0 の治療域に安定している場合にはワルファリンを継続したまま抜歯を施行しても重篤な出血性合併症はないため，中断するべきではないとしています（Br Dent J, 203：389-393, 2007, 構造化抄録 34）．しかし，本邦では，医師と歯科医師の間で，抜歯時のワルファリンや抗血小板薬の取り扱いに関しての統一見解がなく，各施設により対応が異なり，依然として同薬剤を中断して抜歯を行う施設が多いのが現状と思われます．また，医師や歯科医師だけではなく抜歯時にワルファリンや抗血小板薬を中断すると認識している患者がいるのも問題です．そのため，歯科領域において日本人に適したエビデンスに基づくガイドラインを作成し，医師と歯科医師とのコンセンサスを形成する必要があります．本ガイドラインの目的は，ワルファリンや抗血小板薬を服用している患者の抜歯に携わる歯科医師および医師を対象とし，抜歯時の血栓・塞栓症や出血性合併症の発生を回避し，安全，安心な医療を患者に提供することを目的とします．

■作成手順・方法

2006 年に日本有病者歯科医療学会調査委員会で抗血栓療法患者に対する口腔外科小手術時（抜歯など）の対応について全国規模のアンケート調査（日有病歯誌 15: 179-188, 2006, 追加 1）を実施しました．その結果，ワルファリンや抗血小板薬を内服している患者での抜歯に関して，同薬剤を中断するか継続するか医師，歯科医師の認識に差がみられ，医科，歯科間で十分な協力体制が築かれていない問題点が提起されました．抗血栓療法を受けている患者に安全・安心な治療を提供するためにも，医師･歯科医師の共通認識の構築が必要で，そのためにも医師との整合性を有した「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン」の作成が不可欠と考えられ，日本有病者歯科医療学会で 2008 年 3 月に「抗血栓療法ガイドライン推進選定部会」が設置されました．同時にガイドライン作成ワーキンググループ委員会も設置されガイドラインの作成作業を開始しました．「Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2007」（追加文献 2）に基づいて，日本有病者歯科医療学会員に対してクリニカル・クエスチョン（clinical question: CQ）を公募し，委員会で検討し臨床現場で直面する疑問を提示しました．CQ に対して，「根拠に基づいた医療 Evidence-based Medicine（EBM）」

の手法に準じて検討を行い，文献検索，文献選択，構造化抄録を作成しました．選択した 130 論文に対して，1 論文を 2 施設に構造化抄録の作成をお願いして，ワーキンググループで作成した構造化抄録と併せ，文献の批判的吟味を行いました．

その後，委員会で文献のエビデンスレベルを決定し，CQ に対する回答として「推奨文」を作成し，「推奨度」を決定しました．推奨度の決定に関してはエビデンスのレベル，エビデンスの数と結論のバラツキ，臨床的有効性の大きさ，臨床上の適用性，害やコストに関するエビデンスを総合的に討議し，委員会で判断しました．医学中央雑誌，PubMed，The Cochrane Library などを中心に文献検索行い，極力 EBM の手順に準じ作業しましたが，エビデンスが乏しい場合には，委員会で協議を繰り返し，実際の臨床状況を十分加味した記述としました．

— 本ガイドラインで使用したエビデンスレベルと推奨度 —（第 3 部の CQ の推奨に使用）

＜エビデンスレベル＞	
Ⅰ	システマティック・レビュー / ランダム化比較試験（RCT）のメタアナリシス
Ⅱ	1 つ以上の RCT による
Ⅲ	非ランダム化比較研究による
Ⅳ a	分析疫学的研究（コホート研究）
Ⅳ b	分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究，比較研究，非比較研究）
Ⅴ	記述研究（症例報告や症例集積）
Ⅵ	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

＜推奨度＞	
A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる．
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる．
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる．
C2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる．
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる．
I	行うよう，または行わないよう勧めるだけの根拠が明確でない．

「Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2007」を参考にエビデンスレベルの分類を行いましたが，レビューでシステマティック・レビューはエビデンスレベル Ⅰ とし，それ以外のレビューをエビデンスレベルⅥとしました．推奨度は Minds 推奨グレード A ～ D に，ABCDI の推奨分類（U. S. Preventive Services Task Force）のグレード I を加えました．

2009 年 2 月 28 日には，日本有病者歯科医療学会，社団法人日本口腔外科学会，一般社団法人日本老年歯科医学会の 3 学会共催で，日本学術会議，社団法人日本歯科医師会，社団法人東京都歯科医師会，有限責任中間法人日本歯学系学会協議会の後援の下，「抗血栓療法患者の抜歯に対する医科・歯科コンセンサスミーティング」を開催し，医師と歯科医師で意見交換を行いました．

診療ガイドラインの公開に先立ち，作成委員以外の者から，作成したガイドラインの質について AGREE 評価法に基づき外部評価を受けました．

■文献検索

文献検索は，CQ ごとに日本語と英語のキーワードを基に医学中央雑誌，PubMed を中心に文献

検索することを試みましたが，CQ によってはキーワードを入れても全く論文が検出されない，また，各 CQ に対してキーワードも重なり，論文検索を行うと同一の論文になってしまう，CQ によっては科学的エビデンスとなる文献が非常に少ないなどの問題点があったため，全体で検索式を設定し論文検索を行いました．

検索式で検索されなかった論文や検索日時以降の論文の中で CQ に有用と認められた論文や雑誌を委員会の判断で追加しました．追加された論文は参考文献の最後に（追加文献）として記載しました．

なお文献検索式ならびに構造化抄録作成協力施設は添付の CD の中に掲載されております．

■責　任

ガイドラインに記述されている内容に対しては，本学会が責任を負うものとしますが，治療結果に対する責任は術者に帰属すべきものであり，本学会は責任を負いません．

■改　訂

抗血栓療法に関して抗血栓薬の種類や治療内容も変化するため，本ガイドラインの定期的な再検討を行う必要があります．原則として 4 年ごとの見直しを行い，評価委員による検証を繰り返していく予定です．

目　　次

	ページ
2015 年改訂版の編集委員・執筆委員・外部評価委員一覧	iii
2015 年改訂版発刊のご挨拶	v
診療ガイドライン改訂にあたって（2015 年版）	vii
2010年版の編集委員･執筆委員･外部評価委委員一覧	ix
2010年版発刊のご挨拶	xi
診療ガイドライン作成にあたって（2010年版）	xiii
「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン改訂」（2015年版）	xv
「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン」（2010年版）	xix

第 1 部　用語の解説

	ページ
用語の解説	2
ワルファリンの作用と遺伝子多型，人種差	5
新規経口抗凝固薬・抗血小板薬の登場に伴う抗血栓療法の変遷～潮流と課題～	7

第 2 部　新規クリニカル・クエスチョン（Clinical question: CQ）

No	クリニカル・クエスチョン	グレード Minds2014	ページ
新規 CQ1	直接トロンビン阻害薬（ダビガトラン）服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，直接トロンビン阻害薬を継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？	2C	12
新規 CQ2	第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，第 Xa 因子阻害薬を継続のまま抜歯することが推奨されるか？	2C	14
新規 CQ3	複数の抗血小板薬併用患者，または抗凝固薬と抗血小板薬の併用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続のまま抜歯することが推奨されるか？	2C	16
新規 CQ4	抗血栓薬服用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続して伝達麻酔を行うことが推奨されるか？	2D	18

＜Minds2014 推奨グレード＞

患者に対して治療を行うことを推奨する（1A）	強い推奨，強い根拠に基づく．
患者に対して治療を行うことを条件付きで推奨する（2C）	弱い推奨，弱い根拠に基づく．
患者に対して治療を行わないことを推奨する（2D）	弱い推奨，とても弱い根拠に基づく．
患者に対して治療を行わないことを強く推奨する（1B）	強い推奨，中程度の根拠に基づく．

第 3 部　旧クリニカル・クエスチョン（Clinical question: CQ）

No	クリニカル・クエスチョン	グレード Minds2007	ページ
1）抗凝固療法			
CQ1- 1	ワルファリン服用患者では，ワルファリンを継続投与のまま抜歯をしても重篤な出血性合併症なく抜歯可能であるか？	A	20
CQ1- 2	抜歯時，ワルファリンを中断した場合，どのような合併症が起こるか？その対応はどうするのか？	A	22
CQ1- 3	International Normalized Ratio（INR）値がどの位までならワルファリン継続下に抜歯可能か？	B	23
CQ1- 4	ワルファリン継続下に抜歯を行う場合，INR はいつ測定したらいいのか？	B	25
CQ1- 5	ワルファリン継続下で抜歯を行う場合，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？たとえば難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯の場合はどうか？	C1	26
CQ1- 6	ワルファリンを継続した場合，外来で抜歯可能な症例の基準はあるのか？	B	28
CQ1- 7	ワルファリン服用患者は，抜歯後の出血はどれくらいの時間で止血することが多いのか？	C1	30
CQ1- 8	ワルファリン服用患者に対し，抜歯時に抗菌薬を使用しても，術後出血は増加しないか？	C1	32
CQ1- 9	ワルファリン服用患者に対し，抜歯後に鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs）やシクロオキシゲナーゼ -2（cyclooxygenase-2：COX-2）阻害薬を使用しても，術後出血は増加しないか？	C1	34
CQ1-10	ワルファリン服用患者に対し，抜歯において，ヘパリンによるブリッジング療法は有効であるか？	D	36
2）抗血小板療法			
CQ2- 1	アスピリン服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，アスピリンを継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？	B	37
CQ2- 2	チエノピリジン系またはその他の抗血小板薬服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，チエノピリジン系またはその他の抗血小板薬を継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？	B	38

CQ2-3	抜歯時，抗血小板薬を中断した場合，どのような合併症が起こるか？その対応はどうするか？	A	39
CQ2-4	抗血小板療法のモニタリングとしては, 抜歯時にはどの検査が適切か？	C1	41
CQ2-5	抗血小板療法患者の抜歯の際, 出血時間がどの程度までなら抜歯可能か？	C1	43
CQ2-6	抗血小板薬継続下で抜歯を行う場合，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？たとえば難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯の場合はどうか？	B	44
CQ2-7	抗血小板薬を継続した場合, 外来で抜歯可能な症例の基準はあるのか？	B	46
CQ2-8	抗血小板薬服用患者に対し，抜歯後に抗菌薬を使用しても，術後出血は増加しないか？	C1	47
CQ2-9	抗血小板薬服用患者に対し，抜歯後に鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs）を使用しても，術後出血は増加しないか？	C1	48
3）止血方法			
CQ3-1	抗血栓療法患者の抜歯において，どの局所止血方法が良いのか？	A	49
CQ3-2	止血シーネ（保護床）を使用した時に除去する時期はいつか？	C1	51
CQ3-3	抗凝固薬継続下の抜歯の際に，局所止血処置にて止血困難な出血時の対応にはどのようにしたら良いのか？	C1	52

＜Minds2007 推奨グレード＞

A：	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる.
B：	科学的根拠があり，行うよう勧められる.
C1：	科学的根拠はないが，行うよう勧められる.
C2：	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる.
D：	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる.
I：	行うよう，または行わないよう勧めるだけの根拠が明確でない.

第 1 部

用語の解説

用語の解説

○抗血栓療法

抗血栓薬には，血管が閉塞されないように血栓の形成を抑える抗凝固薬と抗血小板薬の他に，形成された血栓を溶解する血栓溶解薬があり，抗血栓療法は，血栓形成抑制を目的とした抗凝固ならびに抗血小板薬療法，血栓除去を目的とした血栓溶解療法に大別される[追加3)]（表）.

表　本邦の代表的な抗血栓薬

＜抗凝固薬＞

経　口：ワルファリンカリウム（ワーファリン®）
　直接トロンビン阻害剤　ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩酸製剤（プラザキサ®）
　選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤　リバーロキサバン（イグザレルト®）
　アピキサバン（エリキュース®）
　エドキサバントシル酸水和物（リクシアナ®）

非経口：ヘパリン製剤
　未分画ヘパリン
　低分子量ヘパリン　ダルテパリン（フラグミン®，ヘパクロン®）
　エノキサパリン（クレキサン®）
　抗トロンビン剤　アルガトロバン（アルガロン®，ノバスタン®，スロンノン®）
　ヘパリノイド　ダナパロイドナトリウム（オルガラン®）
　合成 Xa 阻害剤　フォンダパリヌクスナトリウム（アリクストラ®）

＜抗血小板薬＞

経　口：アスピリン（バイアスピリン®，バファリン 81®）
　塩酸チクロピジン（パナルジン®，チクロピン®）
　硫酸クロピドグレル（プラビックス®）
　ジピリダモール（ペルサンチン®，アンギナール®）
　シロスタゾール（プレタール®）
　イコサペント酸エチル（エパデール®）
　塩酸サルポグレラート（アンプラーグ®）
　トラピジル（ロコルナール®）
　ベラプロストナトリウム（ドルナー®，プロサイリン®）
　リマプロストアルファデクス（オパルモン®，プロレナール®）

＜血栓溶解薬＞

t-PA 剤（組織型プラスミノーゲンアクチベーター），ウロキナーゼ

※海外では，経口抗凝固薬にはクマリン系抗凝固薬（ワルファリン，アセノクマロール，ジクマロール，エチルビスクマセテート，フェンプロクモン，チオクロマロール）とインダンジオン系抗凝固薬（アニスインジオン，フェニンジオン，フルインジオン）がある.
長年にわたり，本邦において使用可能な経口抗凝固薬は，ワルファリンのみであった[追加4)].
近年では，新規抗凝固薬［novel (new) oral anticoagulant: NOAC］が発売されている[新規-HS1～4, 13)].

○抜歯の定義

普通抜歯：粘膜骨膜弁を剥離翻転することなく，歯槽骨の削除も必要なく，抜歯できた処置．欧米の論文で simple extraction, non-surgical extraction にあたる．

難 抜 歯：粘膜骨膜弁を剥離，翻転し歯槽骨を削除し，抜歯した処置．欧米の論文で surgical tooth extraction, complex procedures, third molar surgery にあたる．埋伏智歯の抜歯も基本的には難抜歯に含まれるが，術後に起こる合併症が重篤になる場合があり，別項目として議論した．

○ PT-INR（Prothrombin Time- International Normalized Ratio）

PT-INR ＝（ワルファリン服用患者血漿の PT［秒］/ 健常者血漿の PT［秒］）ISI

プロトロンビン時間（Prothrombin Time: PT）は，PT を測定するトロンボプラスチン試薬によって敏感度が大きく異なり，施設間で比較ができない．そのため，試薬間でのばらつきの問題を解決し，異なる施設間でも比較できるようにと 1984 年に国際血液学標準化委員会，国際血栓止血学会議の合同委員会が PT の測定には International Normalized Ratio（INR）を用いることを提唱した．PT 比は，患者血漿の秒数を健常者の秒数で除したものである．これを ISI（International Sensitivity Index: 国際感度指数）で乗したものが PT-INR で，単に INR ともいう[追加 5)]．

○出血の定義

術中出血：手術中の出血

術後出血：止血処置が終了した後に再度出血したもの

遅発性出血は抜歯おおむね数日後（a few days）に出血したもの

○重篤な出血性合併症の定義

ヘモグロビンが 2g/dl 以上低下する出血，入院処置が必要な出血，もしくは輸血を要する出血．

○未分画ヘパリン，低分子ヘパリン[追加 5, 6)]

未分画ヘパリンは分子量 5,000 ～ 20,000 の異なった分子量の物質の集合体である．未分画ヘパリン自体は抗凝固活性を示さず，血漿中の生理的凝固阻止因子であるアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を介して血液凝固系を抑制する．未分画ヘパリンの投与法には静注法と皮下注法があり，モニタリングとして活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を測定して，健常者コントロールの 1.5 ～ 2.5 倍になるように量を調整する．

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンの出血性副作用低減のため開発された薬剤である．低分子ヘパリンは均一な分子量 5,000 前後の物質で，第十因子（Xa）あるいはカリクレインに対して阻害作用をもつ．Xa 活性からみた半減期も未分画ヘパリンに比べて 2 ～ 3 倍長く，皮下注投与での吸収率は非常に高く，活性持続時間は 16 時間前後とされ，欧米では低分子ヘパリンが血栓症

の治療および予防薬として使用されている．

○ヘパリンブリッジング

大出血が予測される手術でかつ血栓性リスクが高くワルファリンを中断できない場合にはヘパリン療法に切り替える必要がある．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（構造化抄録 58, 59）では，大手術の場合，手術の 3 ～ 5 日前までにワルファリンを中止し，半減期の短いヘパリンに変更して，APTT が正常対照値の 1.5 ～ 2.5 倍に延長するように投与量を調整する．手術の 4 ～ 6 時間前からヘパリンを中止するか，手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和し，手術を行う．手術終了後は可及的にワルファリンを再開し，INR 値が適正範囲に回復するまでヘパリン投与を継続する．

ワルファリンの作用と遺伝子多型，人種差

ワルファリン投与により生じる抗凝固効果には大きな個人差が存在し，日本人におけるINRの目標値を2前後にコントロールするためのワルファリンの維持投与量は，患者間で10倍以上も異なり，特に初期投与量の設定が臨床上困難となる．また，ワルファリンの平均投与量は，白人やアフリカ系アメリカ人に比較して日本人や中国人などのアジア人では少なく，人種差の存在も報告されている[追加7, 追加8]．

したがって，欧米のワルファリン投与患者における抜歯時の管理基準では，INR値≦ 3.5（または≦ 4.0）であれば，ワルファリンを継続して抜歯を行うと報告されているが，この基準が日本人にも当てはまるか否かを検討する必要がある．

1. ワルファリンの作用機序（図）

ワルファリンは，肝臓でビタミンK依存性に生合成される凝固因子である第Ⅱ（プロトロンビン），Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子の生合成を抑制することにより抗凝固作用を示す．

ビタミンK依存性凝固因子は，合成の最終段階で還元型ビタミンKおよびビタミンK依存性カルボキシラーゼの存在下に，その凝固因子前駆体分子のアミノ末端側のグルタミン酸（Glu）残基がγ-カルボキシグルタミン酸（Gla）残基に変換され，正常な機能を持った糖タンパクとなる．第Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子は，このGla残基を有することによりCa^{2+}と結合することが可能となり，血液中で凝固作用を発現する．

ワルファリンはこのビタミンK代謝サイクルの中のビタミンKエポキシド還元酵素（vitamin K epoxide reductase: VKOR）を阻害し，その結果，凝固活性を有しない（Glu残基のままの）凝固因子（protein induced by vitamin K absence or antagonist; PIVKA）を増加させることにより，抗凝固作用を現す[追加4, 追加9, 追加10]．

2. ワルファリンの体内動態および感受性と遺伝子多型（図）

ワルファリンは光学異性体の等量混合物（ラセミ体）の製剤で，抗凝固効果については，S-ワルファリンはR-ワルファリンよりも3～5倍強力である．

服用されたワルファリンは，腸管で完全に吸収され血漿中に移行する．このワルファリンは直ちにほぼ完全に（99%）血漿アルブミンと結合する．遊離型のワルファリン（1%）とアルブミンから徐々に遊離したワルファリンは肝臓に移行し，VKORと反応し，薬理活性を発現する．S-ワルファリンは代謝酵素であるCYP2C9にて，R-ワルファリンはCYP1A2にて分解される．そのため，ワルファリンの抗凝固効果に個人差をもたらす体内動態上の要因としては，S-ワルファリンの主代謝酵素であるCYP2C9活性が重要である．

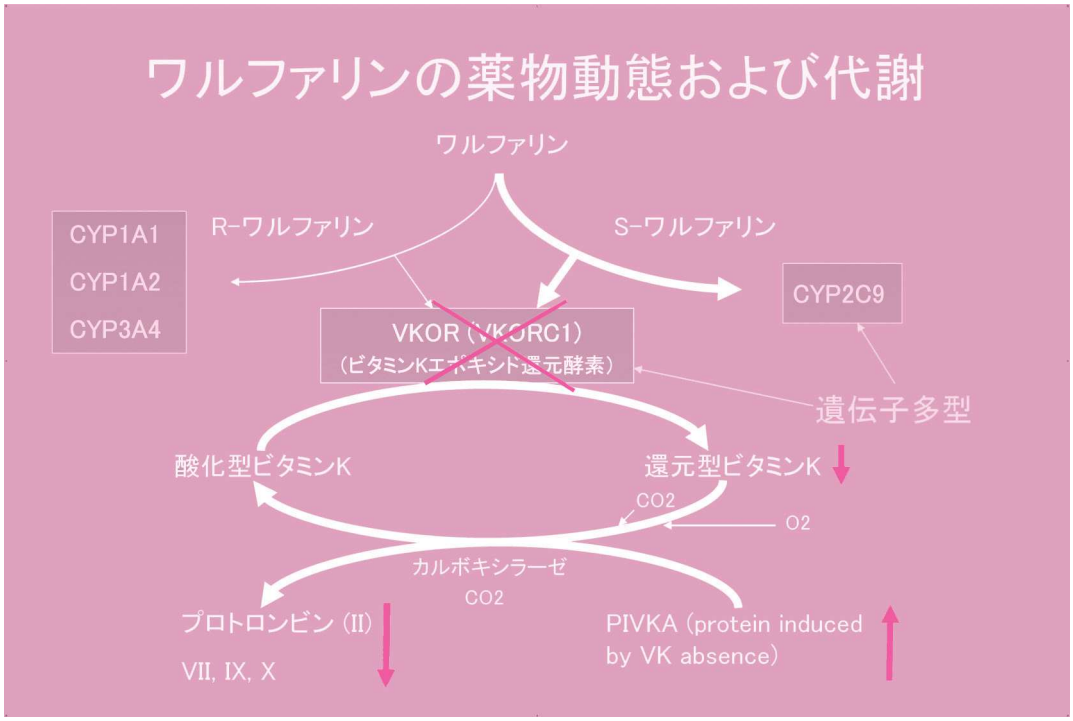
CYP2C9の遺伝子には多型が多く，そのうち，CYP2C9*2/*3変異型の出現が多い日本人では，その酵素活性が弱いため，S-ワルファリンの肝代謝分解速度が減少し，血中ワルファリン濃度が減少せず，高濃度のまま維持される．したがって，ワルファリン投与量の減量が必要となる．また，変異型患者では，ワルファリン導入期にINR値の上限を超えるリスクが高く，導入期の出血頻度が高い．

一方，VKORC1については，1173C＞T変異（ワルファリンに対する応答性増大に関係する）の出現頻度は，白人やアフリカ系アメリカ人よりも日本人を含むアジア人では高く，ほとんどの患者は高感受性であり，アジア人のワルファリン投与量が白人やアフリカ系アメリカ人よりも低いことと一致する[追加4, 追加9, 追加10]．

3. ワルファリンの投与量に影響を与える因子

ワルファリンの投与量に影響を与える因子としては，他の薬剤との相互作用，年齢，身長，体重，性別，BMI，食事内容などがあげられる．ワルファリンの投与量に影響を与える各因子を有する患者の割合（全体の患者数を 100% とする）は，VKORC1 は 25%，CYP2C9 は 15%，薬剤の相互作用は 5 ～ 10%，年齢・身長・体重は 10 ～ 20%　といわれ，未確定の因子も 30 ～ 40% 存在する．

このように，ワルファリンの抗凝固効果は，個人差や人種差以外にも数多くの因子に影響を受ける．抜歯に際しては，ワルファリンを継続して行うことはもちろんであるが，それ以外にも，これらの因子を上手に管理して，ワルファリンの効果を変動させない努力が必要と考えられる．そのためには，歯科医師と医師をはじめとした多くの医療従事者との密接な連携が望まれるところである[追加 9)]．



赤は，ワルファリンによる影響を示す．

4. 抗凝固効果の人種差と抜歯

欧米のワルファリン服用患者の抜歯の基準としては，INR 値は 3.5 または 4.0 以下であれば，ワルファリンを減量または中止することなく抜歯を行い，局所止血処置を適切に行うと出血管理は可能であるとされる[3, 4, 6 ～ 10, 12 ～ 14, 20)]．しかし，これまでの議論から，必ずしもこの基準が日本人を含むアジア人に適応できるとはいえない．例えば，ワルファリン投与を受けているサウジアラビア人における抜歯においては，INR 値＞ 3.0 では術後出血が増加することが報告されている[11)]．

ワルファリン投与を受けている日本人における抜歯において，INR 値≦ 3.0 であれば，維持量のワルファリンを継続して抜歯を行っても，出血管理は可能であると報告されている[15, 17)]．最近の ACC/AHA の抗血栓療法に関するガイドライン[55, 追加 11)] でも，INR 値の推奨は 2.0 ～ 3.0 の moderate anticoagulant therapy が主流である[55)] ことから，抜歯時の INR 値は 2.0 ～ 3.0 で維持するのが適切であると考えられる．

新規経口抗凝固薬・抗血小板薬の登場に伴う抗血栓療法の変遷
～潮流と課題～

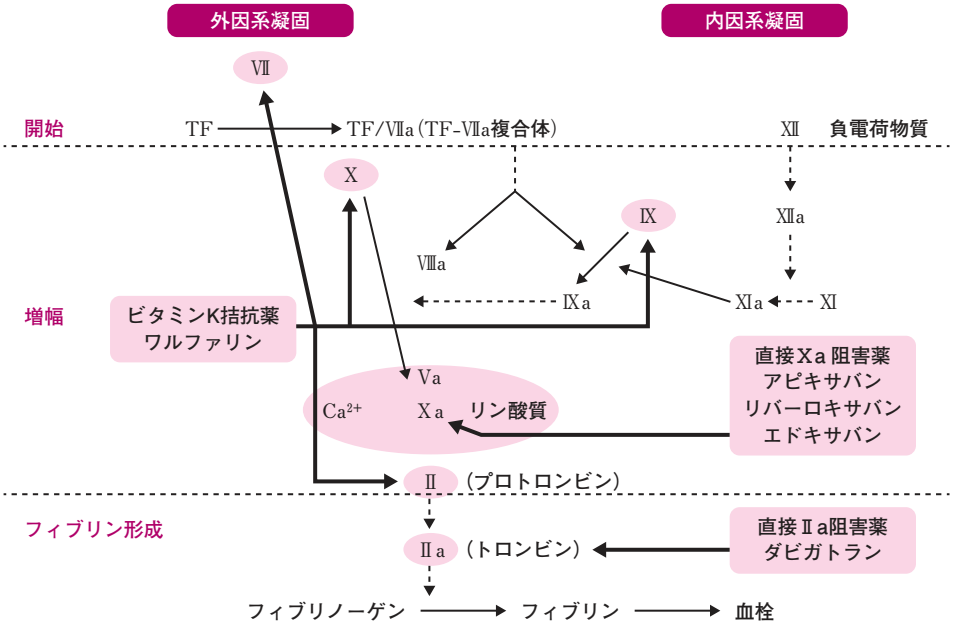
日本は超高齢社会を迎え，今後，動脈硬化を基盤とする疾患（心血管疾患，脳血管疾患など）の割合はますます増加するものと考えられる．非弁膜症性心房細動への抗凝固療法と冠動脈内ステント療法や脳血管疾患（特に，アテローム硬化性頸動脈硬化症）への抗血小板療法などの治療面での進歩・変遷は著しい．歯科を受診する患者の医科治療には大きな変遷があり，歯科医療においても抗血栓療法ガイドラインを把握することは重要である．本稿では循環器科医の立場から新規経口抗凝固薬・抗血小板薬の登場に伴う抗血栓療法の変遷について解説する．

従来，心臓弁膜症や非弁膜症性心房細動例では，血栓塞栓性脳梗塞の予防のためワルファリンを中心とする抗凝固療法が主体であった．近年，新しい抗凝固薬として抗トロンビン薬と第 Xa 因子阻害薬が臨床導入されている．ワルファリンと新規経口抗凝固薬の薬理作用の概要を図 1 に示す[2015-HS16)]．新規経口抗凝固薬の薬物代謝経路と半減期および薬物血中濃度（Tmax）と薬物相互作用の特徴を表 1 に示す[2015-HS16)]．これらを踏まえ日本循環器学会で策定された心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）の図 7（心房細動における抗血栓療法）を本稿の図 2 として示す（日本循環器学会ガイドライン委員会より許可を得て転載．転載許可書類は添付の CD 内に収載）[新規HS-8)]．非弁膜症性心房細動例では，$CHADS_2$ スコア（図 2）に準じて各種薬剤が推奨されている．僧帽弁狭窄症と人工弁例ではワルファリンが必須である．なお，2014 年 9 月にエドキサバンの 15mg, 30mg 錠は非弁膜症性心房細動への効能･効果が追加承認された（図 1, 図 2, 表 1）．ワルファリンはビタミン K 依存性の第Ⅱ因子（プロトロンビン），第Ⅶ因子，第Ⅸ因子，第Ⅹ因子の合成抑制により，プロトロンビンの活性低下をきたすことより凝固モニターが可能であり，PT-INR が有用な指標である．しかし，新規経口抗凝固薬では正確な抗凝固能モニター検査が確立されてなく，腎機能（eGFR）や体重が薬剤減量（適応量）の指標となっている．今後，抗凝固療法の凝固モニター法や緊急是正薬の開発が望まれる．歯科治療に際して重要な点は，PT-INR 3.0 以下であればワルファリン継続下に抜歯や小手術を行うことが推奨されている（クラスⅡa）ことには変わりなく[新規HS-8)]，半減期の短い新規経口抗凝固薬では，なおさら継続下の抜歯や小手術を考慮すべきである．

一方，冠動脈疾患の侵襲的治療として，カテーテルを用いた薬物溶出性ステント（DES）が用いられている．安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドラインでは，DES 症例にアセチルサリチル酸（アスピリン）とアデノシン二リン酸受容体が誘導する血小板凝集を特異的に抑制するチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル）の併用が推奨されている[2015-HS17)]．近年，ステント挿入の冠動脈疾患あるいはアテローム硬化性頸動脈硬化症で抗血小板薬を服用している患者に，非弁膜症性心房細動を合併して抗凝固療法を併用する症例が増加しつつある．これらの臨床例では，出血性事象，特に頭蓋内出血や消化管出血の合併が大きな問題となっている．出血リスク評価に有用な HAS-BLED スコアを表 2 に示す[2015-HS18)]．経口抗凝固薬のチェックリストを図 3 に示す．歯科・口腔診療で使用する薬剤（消炎剤，抗菌薬など）が口腔内出血に留まらずに，頭蓋内出血などの致命的な全身の出血を増長する可能性を示唆する．歯科医師にとっても，抗凝固療法と抗血小板薬療法併用例での歯科治療での薬物選択は慎重に対応すべきである．

基礎医学研究は勿論のこと，臨床医学も生命科学を基板としており，「歯学」といった枠組にとどまらない．本抗血栓療法ガイドラインを踏まえた，医科・歯科連携による患者中心の医療の構築が期待される．

図 1. ワルファリンと新規経口抗凝固薬の薬理作用の概要



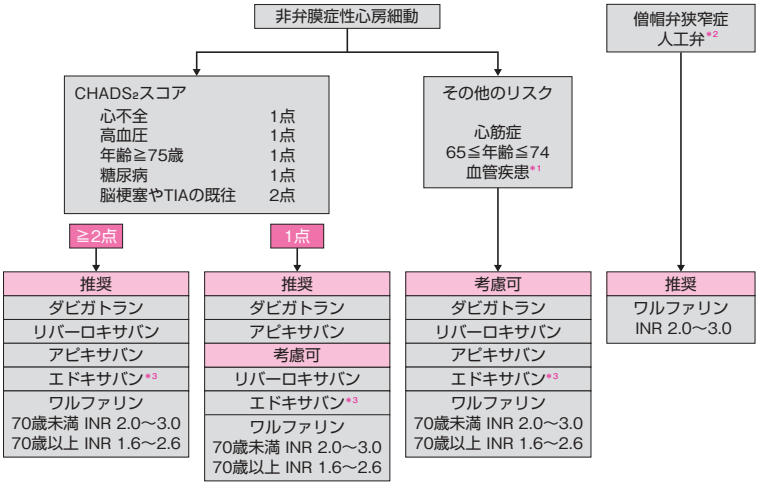
De Caterina R, et al. J Am Coll Cardiol 59: 1413, 2012より改変

表 1. 新規経口抗凝固薬の薬物動態の特徴

一般名	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
薬剤名	ワーファリン®	プラザキサ®	イグザレルト®	エリキュース®	リクシアナ®
標的因子	Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ	トロンビン（Ⅱ）	Ⅹa	Ⅹa	Ⅹa
Tmax（時間）		1～4	1～3	1～4	1～2
半減期（H：時間）	2～5日	12～17H	5～9H	8～15H	9～11H
生物学的利用率	100％	6.5％	100％（食後）	50％	50％
腎排泄	92％	80％	30～40％	27％	35％
蛋白結合率	99.50％	35％	＞90％	87％	55％
投与回数	1日1回	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
薬物相互作用	CYP2C9	P糖蛋白阻害薬	CYP3A4およびP糖蛋白阻害薬	CYP3A4およびP糖蛋白阻害薬	P糖蛋白阻害薬
粉砕	半分割可	不可	可能	可能	可能
食事の影響（ビタミンK）	有り	無し	無し	無し	無し
抗凝固能モニター	PT-INR	無し	無し	無し	無し
中和剤	ビタミンK2製剤	Idarucizumab（第Ⅲ相）	Andexanet Alfd（第Ⅱ相）	Andexanet Alfd（第Ⅱ相）	PER977（第Ⅲ相）
併用注意（減量を考慮）	NSAIDsほか	ベラパミル	マクロライド系抗菌薬（クラリス）	アゾール系真菌薬	ベラパミル
	痛風治療薬	抗不整脈薬（アミオダロン）	抗真菌薬（フルコナゾール）	HIVプロテアーゼ阻害薬	抗不整脈薬（アミオダロン）
		免疫抑制剤（シクロスポリン）	アトルバスタチン（リピトール）	アトルバスタチン（リピトール）	免疫抑制剤（シクロスポリン）
		タクロリムス			マクロライド系抗菌薬（クラリス）
禁忌（腎機能）		CrCL＜30ml	CrCL＜15ml	CrCL＜15ml	CrCL＜30ml
臨床試験		REE-LY試験	J-ROCKET試験	ARISTOTLE試験	ENGAGWE AF

De Caterina R, et al. J Am Coll Cardiol 59: 1413, 2012より改変

図 2. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）



同等レベルの適応がある場合，新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい．
＊1：血管疾患とは心筋梗塞の既往，大動脈プラーク，および末梢神経疾患などをさす．
＊2：人工弁は機械弁，生体弁をともに含む．
＊3：2013年12月の時点では保険適応未承認．

循環器病の診断と治療に関するガイドライン．
心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）
日本循環器学会ガイドライン委員会より許可を得て転載

表 2. HAS-BLED スコア

文字	危険因子	スコア
H	高血圧（収縮期血圧　160mmHg以上）	1点
A	腎機能異常*1 / 肝機能異常*2	1点または2点
S	脳卒中	1点
B	出血又は出血傾向	1点
L	INRコントロール不良	1点
E	年齢（＞65歳）	1点
D	抗血小板薬やNSAIDsの使用*3 アルコール依存	1点または2点

＊1：腎機能異常：透析，腎移植後，Cr＞2.26mg/dl
＊2：肝機能異常：慢性肝疾患，ビリルビンが正常上限の2倍以上，AST/ALT/ALPが正常上限の3倍以上）

Lip GY, et al.: Stroke 2010; 41: 2731-2738

図 3. 経口抗凝固薬のチェックリスト

経口抗凝固薬使用例のチェックリスト

リスク評価

□出血高リスク群
　－先天性出血性疾患
　－潰瘍性消化管出血疾患
　－アテローム性頸動脈硬化症
　－ステント留置冠動脈疾患
□重度の肝障害
　（ビリルビン;正常上限の2倍以上など＊）
□腎障害（eGFR＜30ml＊）
□低体重・高齢者

＊Lip GY, et al.: Stroke 2010; 41: 2731-2738

⇩

出血に注意

併用薬の相互作用

□CYP3A4&P-糖蛋白阻害薬
　－アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール）
　－HIVプロテアーゼ阻害薬
□P-糖蛋白阻害薬
　－マクロライド系抗菌薬（クラリスなど）
　－免疫抑制薬（シクロスポリンなど）
　－抗不整脈薬（アミオダロン塩酸塩など）
□血小板凝集抑制作用薬
　－チエノピリジン系（クロピドグレル）
　－PDE3阻害薬（シロスタゾール）
□非ステロイド性消炎鎮痛剤
　－アセチルサリチル酸
　－ジクロフェナックなど

⇩

併用薬の使用注意

第 2 部

新規クリニカル・クエスチョン

新規 CQ1 直接トロンビン阻害薬（ダビガトラン）服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，直接トロンビン阻害薬を継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？

推奨グレード 2C 直接トロンビン阻害薬（ダビガトラン）服用患者で，原疾患が安定し，至適量が投与されている患者では，ダビガトランを継続投与のまま抜歯を行っても，適切な局所止血を行えば重篤な出血性合併症を発症する危険性は少ないとされている（エビデンスレベル C）．ただし，科学的根拠を示す報告は少なく，今後のデータの蓄積が必要である．

解　説

症例報告では，ダビガトラン服用患者５例の抜歯を４例は服用継続下に，１例は処置 48 時間前に休薬して行い，抜歯窩を緊密に縫合した．その結果，４例は止血良好であったが，服用を継続した１例で抜歯後出血を認め，再縫合とダビガトランの休薬により止血した[新規-1)][Ⅴ]．現時点では，ダビガトラン服用患者の抜歯に対する科学的根拠はないが，多くの専門家が，単純抜歯の場合，適切な局所止血処置を併用すれば，ダビガトランは継続投与のままでよいと論じている[新規-1, 2, 5, 7, 16, 27, 28, HS9, 2015-HS12)][Ⅵ]．実際，近年大幅に改定された「抗血栓薬服用患者に対する消化器内視鏡ガイドライン」でも，単なる観察や生検であれば，ダビガトランを休薬なしで施行するよう記載されている[2015-33)][Ⅰ]．さらに，日本循環器学会などの４学会による「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」には，「新規経口抗凝固薬については十分なエビデンスは確立されていないが，ワルファリンに準じて継続下での抜歯が勧められる．」と記載されている[新規-HS8)][Ⅰ]．

一方，ダビガトラン服用患者で待機手術が必要な場合は，手術の侵襲度と腎機能にあわせてダビガトランを休薬することが推奨されている[新規-13)][Ⅰ]，[新規-24)][Ⅵ]．本報告に基づき，Romond らは腎機能が正常な患者に対し，ダビガトランを処置24時間前に休薬し，8本の抜歯と歯槽骨整形を行った[新規-21)][Ⅴ]．抜歯窩に吸収性ゼラチンスポンジを挿入後縫合し，翌日よりダビガトランを再開したが，止血は良好であり，血栓塞栓症の発症はなかった．

ダビガトラン休止による血栓塞栓症に関しては，2012 年に発表された RE-LY 試験のサブ解析にて，小手術時の 24 時間前，あるいは大手術時の２～５日前にダビガトランを休薬した場合，脳梗塞あるいは全身性塞栓症は，ワルファリン休薬群と同程度の 0.5%に発症することが示された[新規-12)][Ⅰ]．さらに，人工膝関節全置換術後，静脈血栓塞栓症予防のために６～10 日間のダビガトランによる抗血栓療法を行った RE-MODEL ランダム化比較試験では，ダビガトラン投与終了後の重篤あるいは致死的な静脈血栓塞栓症は，コントロール群であるエノキサパリンと同程度であったことから（ダビガトラン 220mg で 2.6%，ダビガトラン 150mg で 3.8%，エノキサパリンで 3.5%），ダビガトラン休薬による凝固能の亢進（リバウンド現象）はないとしている[新規-6)][Ⅰ]．しかしながら，Thorne らは，ダビガトラン内服中の消化器症状によりアスピリンあるいはワルファリンへの変更後，１ヶ月以内に発症した動脈あるいは静脈血栓症を半年間で３例経験したと報告している[新規-23)][Ⅴ]．これらの現象がリバウンド現象によるかは不明であるが，われわれ歯科従事者はワルファリンと同程度の頻度で発生するダビガトラン休薬後の血栓塞栓症を極めて重大に受け止

めるべきである．

ダビガトラン内服時の抜歯時期に関しては，腎機能が正常な欧米人を対象に行ったダビガトラン内服患者におけるランダム化比較試験では，ダビガトランの最高血中濃度到達時間（Tmax）中央値は 1.5 時間程度であったことから[新規-22)]［Ⅱ］，van Diermen らは抜歯前にダビガトランを休薬する必要はないが，内服 1 ～ 3 時間以降に抜歯するよう推奨している[2015-HS12)]［Ⅵ］．しかしながら，Stangier らのデータは空腹時投与のものであり，ダビガトランのインタビューフォームによると，1 日 2 回食後に内服した場合の Tmax 中央値は 4 時間程度であった[新規-HS2)]［Ⅵ］．そのため，矢坂らはダビガトラン内服 6 時間後の抜歯を勧めており，この方法で 10 例程度の抜歯を行ったが出血性合併症はなかったと記載している[新規-27, 28)]［Ⅵ］．また，European Heart Rhythm Association[新規-13)]［Ⅰ］やベルギーの thrombosis guidelines group[新規-HS5)]は，Practical guide にて，1 ～ 3 本の単純抜歯ではダビガトランを休薬する必要はないが，可能であれば内服 12 時間以降のトラフ時に処置を行い，抜歯窩の縫合と完全止血後の帰宅，さらには術後の 5%トラネキサム酸による 1 日 4 回の含嗽を 5 日間継続することを推奨している［Ⅰ］．

ダビガトランの抗凝固効果に関するモニタリングに関しては，PK/PD が十分予測可能で治療域も広いことから，その必要がないことが RE-LY 試験で実証された[新規-4)]［Ⅰ］．しかしながら，2011 年に本邦で発売以降，わずか数か月間で，多くの服用患者に出血性合併症を認めたことがブルーレターにて報告された[新規-HS7)]［Ⅵ］．ただし，その多くが超高齢者や腎機能障害を有する患者で生じており，その後の RE-LY 試験における日本人のサブ解析では，出血性合併症はワルファリンと同等であることが明らかにされた[新規-14)]［Ⅰ］．一方，European Heart Rhythm Association の Practical guide では，出血性合併症や血栓塞栓症を発症した場合には，APTT, ecalin clotting 時間，Hemoclot® による希釈トロンビン時間が有用であると述べている[新規-13)]［Ⅰ］．これらの中で，ダビガトランの血中濃度を最もよく反映するのは希釈トロンビン時間であるが，本邦では実用的ではない．定量的意義は少なく，ワルファリンにおける INR ほどの信頼性はないが，現在は APTT が汎用されており，トラフ時の値が正常値の 2 倍を超える場合は，出血性合併症のリスクが高いとされている[新規-13, 25, HS9)]［Ⅰ］．

以上を総合すると，ダビガトラン内服患者における抜歯は，内服継続下で施行可能であると考えられるが，内服 6 時間以降，可能であれば 12 時間以降に行うことが勧められる．前述のごとくダビガトランの抗凝固効果と APTT に関する報告は見られるが，抜歯後出血とダビガトラン内服患者の APTT との関連を検索した報告はなく，現状では抜歯後の出血性合併症予測の指標にはならない．また，塞栓症発症のハイリスク群（$CHADS_2$ スコア≧ 2 の症例）において，やむを得ず減量・中断が必要な場合はヘパリンなどによるブリッジング療法の必要性につき，術前より抗血栓療法を行っている担当医師との綿密な連携が必要である．さらに，高齢者，腎機能障害を有する患者，P 糖蛋白阻害薬服用患者，抗血小板薬併用患者などでは，抜歯後の出血性合併症を発症する可能性があるため注意が必要である．

新規 CQ2 第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，第 Xa 因子阻害薬を継続のまま抜歯することが推奨されるか？

推奨グレード 2C 第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）服用患者で，原疾患が安定し至適量が投与されている患者では，第 Xa 因子阻害薬を継続投与のまま抜歯を行っても，適切な局所止血を行えば重篤な出血性合併症を発症する危険性は少ないとされている（エビデンスレベル C）．ただし，科学的根拠を示す報告は少なく，今後のデータの蓄積が必要である．

解　説

第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）の内服を継続した抜歯に関するランダム化比較試験の報告も症例報告も現時点ではない．リバーロキサバンに関しては，専門家の総説において，腎機能に異常がなく出血のリスクもない場合，適切な局所処置を行うことで継続投与下での抜歯が可能と記載されている[新規-7, 27, HS11)] [Ⅵ]．さらに，日本循環器学会などの 4 学会による「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」には，「新規経口抗凝固薬については十分なエビデンスは確立されていないが，ワルファリンに準じて継続下での抜歯が勧められる．」と記載されている[新規-HS8)] [Ⅰ]．

一方，ROCKET AF 試験[新規-15, 20)] において，心房細動患者の脳卒中または全身性塞栓症の発症抑制では，リバーロキサバンはワルファリンに対し非劣性を示したが，試験終了後の標準的治療への移行期間中に，リバーロキサバン投与群において脳卒中あるいは全身性塞栓症リスクが有意に上昇した（リバーロキサバン 6.42% vs ワルファリン 1.73%，p=0.0044）[新規-19)] [Ⅱ]．われわれ歯科従事者はワルファリン以上の頻度で発生するリバーロキサバン休薬後の血栓塞栓症を極めて重大に受け止めるべきであろう．

第 Xa 因子阻害薬内服時の抜歯時期に関しては，その半減期が 5 ～ 12 時間と短く，Tmax は投与後 1 ～ 4 時間であることから[新規-HS10)] （第 1 部の表 1 参照），Turpie らはリバーロキサバン内服患者の抜歯前に休薬の必要はないが，ピーク時を避けて抜歯するよう推奨している[新規-HS11)] [Ⅵ]．また，European Heart Rhythm Association は，Practical guide にて，1 ～ 3 本の単純抜歯では新規経口抗凝固薬を休薬する必要はないが，可能であれば内服 12 時間以降のトラフ時に処置を行い，抜歯窩の縫合と完全止血後の帰宅，さらには術後の 5%トラネキサム酸による 1 日 4 回の含嗽を 5 日間継続することを推奨している[新規-13)] [Ⅰ]．

第 Xa 因子阻害薬の抗凝固効果に関するモニタリングに関しては，ダビガトラン同様，PK/PD が十分予測可能で治療域も広いことから，その必要がないことが各種大規模試験で実証された[新規-3, 8 ～ 11, 17, 18, 20)] [Ⅱ]．しかしながら，内服患者における出血性合併症や血栓塞栓症の発症は，ワルファリンと同程度に生じることから，モニタリング検査の必要性が提唱されてきた．現在のところ，リバーロキサバンとエドキサバンにおいては，抗 Xa 因子活性の測定が定量的であるとされているが，実用的である程度の相関性を有する PT 値の測定が頻用されている[新規-13, 26, HS6)] [Ⅰ]．アピキサバンに関しては，有用なモニタリング検査はないとされているが[新規-13, 26)] [Ⅰ]，PT との相関を認め

たとの報告も認められる[新規-HS12)] [Ⅳb].

以上を総合すると，第 Xa 因子阻害薬内服患者における抜歯は，内服継続下で施行可能であると考えられるが，ダビガトラン同様，内服 6 時間以降，可能であれば 12 時間以降に行うことが勧められる．前述のごとく第 Xa 因子阻害薬の抗凝固作用と PT に関する報告は見られるが，抜歯後出血と第 Xa 因子阻害薬内服患者の PT との関連を検索した報告はなく，現状では抜歯後の出血性合併症予測の指標にはならない．また，塞栓症発症のハイリスク群（$CHADS_2$ スコア≧ 2 の症例）において，やむを得ず減量・中断が必要な場合はヘパリンなどによるブリッジング療法の必要性につき，術前より抗血栓療法を行っている担当医師との綿密な連携が必要である．さらに，高齢者，腎機能障害を有する患者，P 糖蛋白阻害薬服用患者，抗血小板薬併用患者などでは，抜歯後の出血性合併症を発症する可能性があるため注意が必要である．現在，(一社) 日本有病者歯科医療学会で，リバーロキサバン服用患者の抜歯に関する調査を行っており，その結果に基づいてより明確な指針が示されることが期待される．

新規 CQ3 複数の抗血小板薬併用患者，または抗凝固薬と抗血小板薬の併用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続のまま抜歯することが推奨されるか？

推奨グレード 2C 複数の抗血小板薬併用患者，または抗凝固薬と抗血小板薬の併用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続のまま抜歯することを提案する．

解　説

日本循環器学会「安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドライン（2011 年改定版）」では，経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention: PCI）時にベアメタルステント（Bare metal stent: BMS）を留置後は，アスピリン（81mg ～ 162mg/日；少なくとも 1 ヶ月間）とクロピドグレル（75mg/日；少なくとも 12 ヶ月間）の併用投与が推奨される（エビデンスレベル A）．また，アスピリン服用の禁忌患者ではクロピドグレル（エビデンスレベル B），クロピドグレル禁忌患者ではチクロピジン（200mg/日）を投与する（エビデンスレベル A）．一方，薬剤溶出性ステント（Drug eluting stent: DES）を留置した場合は，遅発性のステント血栓症の懸念から，より長期の抗血小板療法が望ましいと考えられ，アスピリンとチエノピリジン系の 2 剤併用を，1 年間投与するとされている．

日本における DES 留置後のステント血栓症の発生率は，30 日後 0.34%，1 年後 0.54%，2 年後 0.77%，3 年後 1.03%，4 年後 1.33%，5 年後 1.6%と増加している（j-Cypher Registry 5 年）．また，late thrombosis の 13%，very late thrombosis の 27%は，抗血小板薬が 2 剤とも中断されており，発症要因の一つと考えられている．

抗血栓療法を受けている日本人における出血性合併症の発生状況を調査したコホート研究（Bleeding with Antithrombotic Therapy Study: BAT 研究）では，19 ヶ月間（中央値）の観察期間における出血性合併症の発生頻度は，抗血小板薬単剤の投与では 1.21%（頭蓋内出血 0.34%，その他の重篤な出血 0.30%，重症出血 0.57%），抗血小板薬 2 剤の投与では 2.00%（頭蓋内出血 0.60%，その他の重篤な出血 0.40%，重症出血 1.00%），ワルファリン単独投与では 2.06%（頭蓋内出血 0.62%，その他の重篤な出血 0.51%，重症出血 0.98%），ワルファリンと抗血小板薬の併用では 3.56%（頭蓋内出血 0.96%，その他の重篤な出血 0.82%，重症出血 1.78%）となり，抗血小板薬単剤投与に比べて抗血小板薬 2 剤およびワルファリン単独投与では出血性合併症の発生は約 2 倍，ワルファリンと抗血小板薬の併用では約 3 倍になる[追加 14)] [Ⅳ a]．

抗血小板薬 2 剤を併用した患者における抜歯後出血に関するランダム化比較試験はない．コホート研究が 3 編あり，本ガイドライン委員会のシステマティックレビューでは，抗血小板薬 2 剤を併用した患者における抜歯後出血発生率は 1.24%（2/162）であった．これは，抗血小板薬単剤使用患者の抜歯後出血発生率 2.17%（2/92）と差はなかった[2015-17, 22, HS9)]．併用した抗血小板薬の種類は，アスピリン＋クロピドグレルおよびアスピリン＋シロスタゾールが 159 例と大部分を占め，その他，アスピリン＋ジピリダモール 2 例，アスピリン＋チクロピジン 1 例であった．抜歯の侵襲度は，普通抜歯のほか 3 歯までの多数歯抜歯を含んでいた．以上から，抗血小板薬 2 剤を併用

している患者では，これらを継続して抜歯を行うのが適切であると考えられた．ただし，1文献では，アスピリンとクロピドグレルを併用患者では，抜歯後にガーゼを咬む圧迫止血のみでは，抜歯直後の出血は66.7%（22/33）に発生していた．そのため，酸化セルロースの挿入やガーゼによる圧迫などの局所止血処置が必要になるので，抗血小板薬2剤を併用している患者の抜歯では，十分な局所止血処置が必要である[2015-17)]．

ワルファリンおよび抗血小板薬を併用している患者とワルファリン単独投与患者の抜歯において，抜歯後出血の発生率を比較したランダム化比較試験はない．コホート研究が11編あり，本ガイドライン委員会のシステマティックレビューでは，ワルファリンと抗血小板薬1剤併用患者における抜歯後出血の発生率は6.1%（63/1,032）であった．ワルファリン単剤投与では5.7%（50/883），抗血小板薬単剤投与では1.9%（11/591），抗血栓薬投与のない方では0.2%（1/638）となり，ワルファリンと抗血小板薬1剤の併用とワルファリン単剤投与では差はみられない[15, 2015-2, 11, 14, 20, 24, 25, 27, 34, HS10, HS13)]［Ⅳ a］．抜歯の侵襲度は，普通抜歯のほか3歯までの多数歯抜歯および難抜歯を含み，少数例では5歯までの多数歯抜歯も含んでいた．本結果とBAT研究との違いは明らかではないが，頭蓋内出血などとは異なり抜歯においては十分な局所止血処置が可能であるため，抗血栓薬の組み合わせの違いによる抜歯後出血の発生率の差は著明にはみられなかったと考えられる［Ⅳ a］．

ただし，1文献で，ワルファリンと抗血小板薬1剤併用患者における抜歯時止血困難は6.7%とやや高く[2015-HS13)]，また，別の文献では，1例で抜歯後出血のために6回にわたる局所止血処置に加え，ビタミンKの投与や赤血球輸血が必要であったとの報告[2015-11)]もあり，いつでも適切な対応がとれる体制を整備しておく必要がある．

抜歯や内視鏡検査などに際し，ワルファリンやアスピリンを中断または減量することにより，重篤な血栓・塞栓症が発症することは，Wahlの総説論文[5)]［Ⅵ］や比較観察研究[54, 56)]［Ⅳ b］にて示されている．したがって，ワルファリン単独投与とワルファリンと抗血小板薬の併用では，抜歯後出血の発生率には明らかな差はみられておらず，また，血栓・塞栓症の発症の報告もないことから，ワルファリンと抗血小板薬を併用している患者においては，両薬剤を継続して抜歯を行い，十分な局所止血処置を行うことが推奨される[15)]［Ⅳ a］．

新規 CQ4 抗血栓薬服用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続して伝達麻酔を行うことが推奨されるか？

推奨グレード 2D 抗血栓薬服用患者において，重篤な出血性合併症の防止を考慮した場合，これらを継続して抜歯することは，出血や血腫を形成する可能性は否定できないので，原則的には伝達麻酔を施行しないことを提案する．

解　説

抜歯時の無痛を得る手段として，浸潤麻酔と並んで伝達麻酔を併用する場合がある．しかし，伝達麻酔は，針先を深部に刺入し神経幹周囲に局所麻酔薬を作用させて神経を直接麻痺させるため，抗血栓療法患者においては，手技による出血や血腫を形成する懸念がある．抗血栓療法と同じく出血傾向を示す疾患である血友病患者では，下顎孔伝達麻酔により血腫を形成し気道閉塞をきたす危険性があるため，27G 針にて低侵襲的に刺入を行い，ゆっくりと薬液の注入を行うことが推奨されている[30]［Ⅵ］．

ワルファリン継続下の局所麻酔による後出血の発生に関して，ランダム化比較試験はない．非比較観察研究が 1 件あるのみである．INR 値が 2.0 ～ 4.0 の患者において，27G 針を用いた下顎孔伝達麻酔により小血腫が 2.1%に発生し，一方，浸潤麻酔では出血性合併症の発生はなかった[2015-4]［Ⅳa］．本研究は 96 例の観察研究であり，エビデンスレベル D（非常に弱い）である．また，後出血や血腫が発生すると気道閉塞等の重篤な合併症が発生するリスクがあり，浸潤麻酔では出血性合併症は発生していないことを考えると，積極的に下顎孔伝達麻酔を推奨することはできない．

医科麻酔科学領域における局所麻酔法として硬膜外麻酔や脊椎麻酔があげられる．抗血栓療法患者におけるこれら局所麻酔に伴う出血性合併症に関するガイドラインが 4 編発表されている[2015-HS19 ～ 22]．経口抗凝固薬および抗血小板薬に限ってみると，ワルファリン投与患者では，カテーテルの挿入および抜去はワルファリンを 5 日前から中断し，INR ＜ 1.4 の時期に行うべきとされる．また，INR が治療域にある時期には局所麻酔は禁忌であると記載されている．抗血小板薬については，アスピリンは spinal hematoma 発生の relative risk 2.54（対非投与患者）であることから，3 ～ 7 日中断する．チエノピリジン系薬では，クロピドグレルで spinal hematoma の報告があり，チクロピジンは 10 ～ 14 日，クロピドグレルは 5 ～ 7 日，プラスグレルは 7 ～ 10 日中断する．新規抗凝固薬では，ダビガトランは 4 ～ 6 時間または 34 時間中断，リバーロキサバンは 18 時間または 22 ～ 26 時間中断してカテーテルの挿入・抜去すると記載されている（ガイドラインにより記載に差がある）［Ⅰ］．

以上の結果も参照すると，エビデンスレベルは低いが，抗血小板薬および抗凝固薬において，治療域の治療が行われている時期の伝達麻酔は，出血リスクがあると考えられる．

第 3 部

旧クリニカル・クエスチョン

CQ 1-1 ワルファリン服用患者では，ワルファリンを継続投与のまま抜歯をしても重篤な出血性合併症なく抜歯可能であるか？

推奨グレード A ワルファリン服用患者で，原疾患が安定し，INR が治療域にコントロールされている患者では，ワルファリンを継続投与のまま抜歯を行っても重篤な出血性合併症は起こらない（エビデンスレベルⅠ）．なお，肝疾患等の止血機能に影響を与えるような異常が存在する患者では注意が必要である．

背景・目的

従来，ワルファリン服用患者においては，少数の術後出血症例の報告をもとに[40, 41]［Ⅴ］，科学的根拠がないままワルファリン投与を数日間中断し，血液凝固能を回復させてから抜歯が行われていた．その後，トロンボテスト（TT）値，プロトロンビン時間（PT）値，INR 値を指標に[1]［Ⅵ］，ワルファリンを維持量あるいは減量投与で抜歯が行われるようになった．しかしながら，本邦で内科医によりなされたアンケート調査では医師，歯科医師により，抜歯時にワルファリンを継続するか，中断するかはかなりばらつきがあることが示された[69, 95]［Ⅳ b］．ワルファリン継続投与で抜歯を行った場合，重篤な局所出血あるいは全身的な出血性合併症が起こるかを検証する．

解　説

1996 年のランダム化比較試験では抗凝固薬（アセノクマロール）継続投与で安全に抜歯を施行できたとされているが，抗凝固薬を半減させヘパリンに変更した患者では術後出血の頻度が高かった[3]［Ⅱ］．1998 年の非ランダム化比較試験では，INR 値が 2.0 ～ 4.0 で肝機能に異常がない患者であればワルファリン継続投与でも局所止血で安全に抜歯ができると結論付けている[4]［Ⅲ］．1998 年のレビュー論文によると，抗凝固薬継続投与で抜歯を行った場合，2014 症例中，術後出血が見られた症例は 12 症例（0.6%）で抗凝固薬中止，ビタミン K 投与，新鮮凍結血漿投与で止血できたとされている[5]［Ⅰ］．これら 12 症例のうち 8 症例は 1990 年以前に処置された症例であり，INR によるモニタリングは行われていない．2002 年に行われたランダム化比較試験では，ワルファリン継続群と中断群で抜歯後出血発生率（26％と 14％）が約 2 倍違うが，有意差は見られないとされている[6]［Ⅱ］．2007 年のレビュー論文において，ランダム化，非ランダム化比較試験論文を評価したところ，INR 値が 3.5 以下の場合，中断・減量は不要で，3.5 以上の場合は内科医に減量を要請するべきであると述べている[33]［Ⅰ］．2007 年のランダム化比較試験では，抗凝固薬維持量継続投与群と，減量して INR を 1.8 以下に調整した群で抜歯後の出血の有無を検索したが，発生率に有意差はなく，重篤な合併症も見られなかった[10]［Ⅱ］．2007 年に発表された別のランダム化比較試験では，ワルファリンの継続の有無と，抜歯後縫合の有無で術後出血の有無を複数回観察したところ，ワルファリン継続で安全に抜歯が行えることが示された[11]［Ⅱ］．2009 年のランダム化比較試験でも，抗凝固薬継続投与で単純な抜歯であれば低分子ヘパリン代用群と比較して術後出血の頻度に有意な差は見られないとされている[68]［Ⅱ］．さらに，2009 年に 207 研究のメタ解析の結果，抜歯を含む歯科手術において抗凝固薬の継続は，減量や中断と比較して臨床的に問題となる出血の危険性が高まることはないとされている[38]［Ⅰ］．

しかも，その他メタ解析[25]［Ⅰ］，システマティックレビュー[38, 2015-18, HS11]［Ⅰ］，非ランダム化

比較研究[113)]［Ⅲ］，コホート研究[2, 8, 12, 14～16, 27)]［Ⅳ a］，比較観察研究[7, 123, 2015-2, HS5, 10, 13)]［Ⅳ b］，非比較観察研究[13, 17, 追加34)]［Ⅳ b］，症例対照[9, 20, 2015-1, HS1)]［Ⅳ b］，症例集積[61, 96, 2015-25)]［Ⅴ］，レビュー論文[21～24, 26, 28～32, 35～37, 60, 115, 2015-7, HS2, 14, 15)]［Ⅵ］，において抗凝固薬継続下に安全に抜歯が行えることが示されている．そのような報告を基に種々のガイドラインが作成されており，INR が治療域にある患者においては抗凝固薬を中断することなく，抜歯を行うことを推奨している[34, 58, 59, 2015-10, 35)]［Ⅰ］．また，本邦における報告においてもワルファリン継続で重篤な出血性合併症は生じていない[117～124, 2015-12, 34)]［Ⅳ b］．

CQ 1-2 抜歯時，ワルファリンを中断した場合，どのような合併症が起こるか？　その対応はどうするのか？

推奨グレード A　ワルファリンを抜歯時中断した場合，約 1％の患者において重篤な血栓・塞栓症が発症し，しばしば死の転帰をとる（エビデンスレベルⅥ）．血栓・塞栓症が発症した場合は，脳血管内科，神経内科，循環器科，脳神経外科などによる緊急的な血栓溶解療法と共に，血栓・塞栓症発症臓器の障害に対する治療が行われる（エビデンスレベルⅠ）．

背景・目的

ワルファリンは心房細動患者において脳卒中のリスクを約 70％減少させることが知られている[52, 55]［Ⅰ］．従来，ワルファリン服用患者においてはワルファリン投与を数日間中断し，血液凝固能を回復させてから抜歯が行われていた．現在ではワルファリン継続下で抜歯が行われるようになったが（CQ1-1参照），ワルファリンを中断した場合どのような合併症が起こるかを検証する．

解　説

ワルファリン中断後の INR 値の変動を検索した研究によると，INR 値の半減期は 0.9 ± 0.2 日であり，減少率が最大になるのは投与中断後 29 ± 5 時間である[2]［Ⅳ a］．1998 年の Wahl の論文によると，抜歯のためにワルファリンを中断した 493 名 542 症例の抜歯により，血栓・塞栓症を発症したのは 5 例（0.95％）でそのうち 4 例が死亡している[5]［Ⅵ］．なお，Wahl の論文は 2010 年版のガイドラインではシステマティックレビューに準じてエビデンスレベルⅠと評価していたが，症例報告を集め，個人の考えを述べたいわゆる総説論文と考え，エビデンスレベルをⅥに変更した．なお，本 CQ に関しては，英国のガイドライン（エビデンスレベルⅠ）も参考に推奨文を作成しており，推奨グレードの変更は行っていない．2008 年に発表されたコホート研究で，外来小手術（直腸鏡，歯科手術）時にワルファリンを中断するのみの症例と，ヘパリンのブリッジングを行った症例で重篤な出血性合併症と血栓・塞栓性合併症の比較検討を行っている．ワルファリン中断後 30 日間観察を行ったところ，ワルファリンの中断で 1,024 例中 7 例（0.7％）に血栓・塞栓症が発症した．重篤な出血性合併症はヘパリンによるブリッジングを行った 4 症例，行わなかった症例 2 例に認められたと記されているが，転帰についての記載はない[16]［Ⅳ a］．また，Balevi はワルファリンを 3 日間休薬した際の血栓・塞栓症の発症率が従来の報告より低い 0.059%であると報告している[2015-HS14]［Ⅰ］．

本邦においても 1985 年に発表された論文によるとワルファリン中断あるいは減量で抜歯を行った場合，128 症例中 1 症例に脳梗塞による死亡例が報告されている[18]［Ⅳ b］．さらに，2008 年に本邦で出された論文によると，抜歯のためにワルファリンを中断した場合，抜歯後にワルファリンを再開しても INR が元の治療域に復帰するのが遷延する症例があることが示された[19]［Ⅳ a］．この間，血栓・塞栓症の発症リスクが上昇しているが，重篤な合併症が発症した症例は報告されていない．レビュー論文やコホート論文で出された 1％程度の患者において抜歯のためのワルファリン中断により，血栓塞栓症が発症し得るという事実を，極めて重大に受け止めるべきである．そのような事実に基づいて歯科の立場としては，ワルファリン継続下で抜歯を行うべきであるが（CQ1-1参照），やむを得ず減量・中断が必要な場合はヘパリンなどによるブリッジング療法が必要であり，また術前より抗血栓療法を行っている担当医師と綿密な連携が必要である[58, 59]［Ⅰ］．

CQ 1-3 International Normalized Ratio（INR）値がどの位までならワルファリン継続下に抜歯可能か？

推奨グレード B 欧米の論文では，INR 値 4.0（または 3.5）までであれば普通抜歯は可能である（エビデンスレベルⅠ）．また，日本人を対象にした観察研究の結果からでは，INR 値が 3.0 以下であればワルファリン継続下に抜歯を行っても重篤な後出血を含む重篤な出血性合併症は生じない（エビデンスレベルⅣ b）．ただし，埋伏歯や粘膜骨膜弁を形成し骨削除を行うような難抜歯に関してはエビデンスの高い論文が少ないので慎重に対応する．

背景・目的

欧米ではワルファリン継続下の抜歯が推奨され，ワルファリン療法のモニタリングである血液凝固能検査の INR 値を指標に抜歯の可否を決定している．しかし，本邦では，INR の概念が普及したのは最近で，ワルファリン継続下に抜歯可能な INR 値に関しては歯科医師間でコンセンサスが得られていないために検討を行う．

解　説

抗凝固薬であるワルファリンの投与量調節にはプロトロンビン時間（PT）やトロンボテスト（TT）が使用されていたが，近年は，国際的に評価を標準化する目的で INR が用いられている．PT などの血液凝固能検査は，検査試薬ごとに使用されているトロンボプラスチンの由来（動物種や部位）が異なり，同じ検体でも血液凝固時間にばらつきが見られる．そのため，各試薬のばらつきを補正するために導入されたのが INR で，歯科処置の際にも INR 値を指標に治療を行うことが推奨されている[1]．

欧米の論文では，ワルファリン療法継続下の抜歯に関するランダム化比較試験[3, 6, 10, 11]が行われており，Evans ら[6]は INR 値が≦ 4.1 であれば，Al-Mubarak ら[11]は INR 値が 3.0 までならワルファリン継続で抜歯可能としている［Ⅱ］．Ferrieri ら[14]は INR 値＜ 5.5 まで抜歯などの口腔外科手術を行っていた［Ⅳ a］．2007 年，英国のガイドラインでは，INR 値が 2.0 ～ 4.0 の治療域に安定していれば，重篤な出血をおこすリスクは非常に小さく，逆に中断すると血栓症のリスクが高くなるため，抜歯時に経口抗凝固薬を中断するべきではないとなっている[34]［Ⅰ］．システマティック・レビューの結果も，ワルファリン服用患者で INR 値が治療域（3.5 以下）にあれば 1 本の普通抜歯ではワルファリン療法は中断してはならないとされている[33]［Ⅰ］．

INR 値によって術後出血に差があるかどうかの検討は，Blinder ら[7]は，INR 値を 1.5 ～ 1.99，2.0 ～ 2.49，2.5 ～ 2.99，3.0 ～ 3.49，3.5 以上に分類しワルファリン継続下に抜歯を行ったが各群で術後出血の発生率に有意差はなかったと報告している［Ⅳ b］．Salam ら[12]も INR ＞ 2.5 の症例と 2.5 以下の症例では術後出血に有意差はなかったと述べている［Ⅳ a］．一方，Al-Mubarak ら[11]は，INR 値＞ 3.0 は INR が 3.0 以下に比較して術後出血のリスクは明らかに高いと結論している［Ⅱ］．

日本循環器学会のガイドライン[58, 59]では，至適治療域に INR をコントロールした上での，ワルファリン内服継続下での抜歯を推奨している［Ⅰ］．同ガイドラインによるとワルファリン療法の推奨治療域は INR 値 2.0 ～ 3.0 であるが，日本人の非弁膜症性心房細動患者で高齢者（70 歳以上）の場合，INR 値が 1.6 を切ると重篤な脳梗塞が増加し 2.6 を超えると重篤な出血性合併症があるた

めINR値1.6～2.6にコントロールされている[53, 59]．日本ではランダム化比較試験は行われていないが，多数例での観察研究によると日本人での至適治療域INR1.6～3.0の範囲内であれば，普通抜歯はワルファリン継続下に施行しても重篤な後出血はみられない[15, 93, 123, 124]［Ⅳ b］，[96]［Ⅴ］．

日本人におけるINR値と術後出血との関係についての検討では後出血とINR値は無関係との報告[2015-12, 30]［Ⅳ b］，逆にINR値が2.01以上ではそれ以下に比べ有意に後出血頻度が増加するとの報告[2015-11]［Ⅳ b］やINR値が高いほど後出血頻度が上昇することが報告[2015-11, HS13]［Ⅳ b］されている．INR値が高いと，明らかに後出血が増えているが，抜歯は可能か，という問いに対しては，推奨文では，可能であると記述した．用語の解説にあるように重篤な出血性合併症とは入院下に輸血などによる処置が必要になった症例のことを指しており，局所後出血が，生命にかかわる合併症を起こしたとする報告はない．日本人でも機械人工弁置換術後の患者では血栓を形成するリスクが高いのでINR値＞3.0にコントロールされていることもある．INR値が3.0を超える場合にはINRが適正な治療域であるかどうかワルファリン処方医に対診する必要がある．また，INR値が2.01以上の場合では十分な局所止血と後出血に対する注意が必要である．Morimotoらは，INRが4.5以上でヘパリン起因性血小板減少症を有する患者に対し，プロトロンビン複合製剤を使用することで，抜歯後出血はなかったと報告している[2015-21]［Ⅴ］．いずれにせよ，INR値が3.0を超える場合にはINRが適正な治療域であるかどうかワルファリン処方医に対診する必要がある．

埋伏歯抜歯など粘膜骨膜弁や骨削除が必要な抜歯の場合，INRがいくつまでなら抜歯可能かに関するエビデンスの高い論文が少ない(CQ1-5参照)．欧米の論文では，単純な埋伏歯抜歯や多数歯抜歯は確実な止血処置をすればINR3.5までなら抜歯可能というレビュー[22]と埋伏歯抜歯ならINR値＜2.5なら安全とのレビュー[28]がある［Ⅵ］．抗血栓療法（ワルファリンおよび抗血小板療法を含む）を受けている日本人を対象にした観察研究では，埋伏智歯の抜歯を33回行い，うち2回（6.1%）に術後出血をみている．この報告では，全体の抜歯後出血発生率が3.6%であることを考慮すると，それほど高い術後出血の発生率ではないと考えられる[15]［Ⅳ b］が，埋伏歯抜歯やINR値＞3.0の場合はより慎重な出血管理が必要なため，ワルファリン継続下での抜歯は専門医療機関で行うことが望ましい．

CQ 1-4 ワルファリン継続下に抜歯を行う場合，INR はいつ測定したらいいのか？

推奨グレード B 24 時間以内，少なくとも 72 時間前の INR 値を参考に抜歯を行う（エビデンスレベルⅠ）．可能なら，抜歯当日に INR を測定するのが望ましい（エビデンスレベルⅥ）．

背景・目的

ワルファリン療法のモニタリングとして INR が普及し，抜歯の可否を INR 値によって決定するようになった．しかし，ワルファリンを継続したまま抜歯するためには，いつの時期の INR 値を参考にすればいいのか明確ではなかった．そのため，ワルファリン継続下での抜歯時の INR の測定時期について検証を行う．

解　説

ワルファリンの作用機序は，循環血液中の血液凝固因子に直接作用するのではなく，肝臓においてビタミン K の作用を阻害することにより，二次的に凝固因子（Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ）を抑制し，抗凝固能を示す．そのため，患者個々のビタミン K 量やワルファリンの代謝能に依存し，同じ投与量でも患者により臨床効果が異なる（第 1 部参照）．また，食事や併用薬の影響を受けるので，ワルファリン服用患者は，定期的に INR の測定が行われ医師の綿密な管理を要している．

INR の測定は，歯科外科処置 24 時間以内[31, 33, 35, 37]に測定するのが理想［Ⅵ］や 48 時間以内の INR 値を参考にする[61]［Ⅴ］という専門家の意見が多い．英国のガイドラインでは，ワルファリンによる抗凝固療法が安定している患者では，歯科外科処置の 72 時間前に INR 値を測定するとなっている[34]［Ⅰ］．最近では，安価で迅速かつ容易に INR を測定できる機器（コアグチェック，INRatio®，CA-101，Hemochron®）などが発売され，病院以外でも抜歯当日に INR が測定できるようになっている．また，ワルファリンは食事や併用薬，基礎疾患に影響を受けるので，抜歯当日に INR の測定を勧める専門家の意見もあり[36]［Ⅵ］，可能であれば抜歯当日に INR を測定することが望ましい．

CQ 1-5 ワルファリン継続下で抜歯を行う場合，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？たとえば難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯の場合はどうか？

推奨グレード C1 原疾患に対する抗凝固療法が治療域にあるならば，ワルファリンを継続して通常の抜歯（数歯の普通抜歯および少数の難抜歯）を行っても術後出血が発生することは少ない．埋伏智歯の抜歯についても，術中・術後出血の発生が必ずしも高くはない．また，十分な局所止血処置を行うことが必要である（エビデンスレベルⅣ a）．

背景・目的

ワルファリン服用患者の抜歯においては，原疾患に対して治療域にあるワルファリン療法を継続して抜歯を行うことが推奨されている[5, 58, 59]［Ⅰ］．しかし，そのほとんどは少数の普通抜歯についてのデータに基づいており，多数歯抜歯および難抜歯や埋伏智歯の抜歯について安全に実施するための基準は明らかではない．そこで，1 回の診療あたり抜歯は何歯まで可能か，難抜歯や埋伏智歯の抜歯は可能かについて検証する．

解　説

ワルファリン服用患者の抜歯の際に，抜歯歯数と術後出血の発生頻度とは相関しないとの報告が多いが[6, 8, 11, 27]［Ⅱ］，いずれも少数歯の抜歯での検討であり，多数歯抜歯や侵襲度の高い難抜歯や埋伏智歯の抜歯と術後出血との関連を調査したランダム化比較試験はない．

ワルファリン服用患者の抜歯に関するランダム化比較試験および観察研究の結果を表に示す．おおむね INR 値≦ 4.0 の患者に対し，1 回の診療あたり 1 ～ 9 歯，平均 1.5 ～ 3.5 歯の抜歯を行い，術後出血の発生率は高くはなかった[4, 6 ～ 12, 14, 15, 126]［Ⅱ］．また，Zanon ら[9]，Morimoto ら[15]，Cannon ら[126]は，多数歯抜歯や難抜歯を含む抜歯を多数例行っており，術後出血発生率は 1.6 ～ 4.4% と低値を示している［Ⅳ a］．一方，埋伏智歯の抜歯に関して，抗血栓療法（ワルファリンおよび抗血小板療法を含む）を受けている日本人を対象にした観察研究では，埋伏智歯の抜歯を 33 回行い，うち 2 回（6.1%）に術後出血をみている．この報告では，全体の抜歯後出血発生率が 3.6% であることを考慮すると，それほど高い術後出血の発生率ではないと考えられる[15]［Ⅳ a］．Morimoto らの 2010 年の報告では経口抗血栓療法を受けている患者の外科的抜歯の抜歯後出血は 92 例中 8 例（8.6%）で全体 382 例中 17 例（3.9%）と比較して有意差があったとしている[2015-20]［Ⅳ b］．一方，抜歯本数に関しては，藤盛らの報告では，ワルファリン内服患者 287 例あるいは，ワルファリンと抗血小板薬併用群 155 例において，内服継続下に一回につき 1 ～ 8 本の抜歯を行ったが，抜歯本数 2 本以下と 3 本以上で術後出血に有意差を認めなかった[2015-11]［Ⅳ b］．同様に藤盛らによる 2014 年の前向き研究では，ワルファリンを含む抗血栓療法施行患者 1,020 例において，抜歯本数 1 本と 2 本以上における術後出血に有意差がなかったと述べられている[2015-HS13]［Ⅳ b］．

専門家の意見では，他にリスク因子（肝疾患，ビタミン K 摂取障害など）がなく，INR 値≦ 3.5（または≦ 4.0）であれば，抜歯鉗子にて抜歯が可能な 1 ～ 3 歯の普通抜歯や少数の難抜歯は，通常量のワルファリンを継続して抜歯を行い，局所止血処置を適切に行えば対応可能である[24, 26, 31]［Ⅵ］．また，4 歯以上の抜歯を行う場合には，1 回につき 2 ～ 3 歯ずつに分けるか，1/4 顎ずつに分けて行い，1 回あたりの出血リスクや侵襲を減らすとともに，術後に頻回に経過観察を行う[35]

[VI]．その他，急性炎症を伴う場合は，あらかじめ消炎処置を行うこと[26]，処置は低侵襲的に行うこと，埋伏智歯の抜歯では，血腫の増大から気道閉塞を避けるために，舌側の粘膜骨膜を剥離しないこと，骨の除去は最小限度にすること，炎症性肉芽組織を十分に掻爬すること，歯肉粘膜は縫合し，創を安定化することが推奨されている[24] [VI]．術後には，食事の影響や併用する抗菌薬や鎮痛薬などの影響により，INR 値の延長がみられることもあり，十分に管理を行う必要がある[28] [VI]．

一方，侵襲的な口腔外科手術（予測出血量が中等度以上の処置，例えば 4 歯以上の多数歯抜歯や多数歯にわたる難抜歯など）の際には，抗血栓療法を行っている担当医師と相談し，患者の血栓・塞栓症のリスクを考慮した上で INR 値を下げる．また，大出血が懸念される場合は，INR 値を 3.0 未満にして行うことを考慮する[24, 28, 35] [VI]．

以上から，ワルファリン服用患者においては，1 回の診療あたり 1 ～ 3 歯の普通抜歯や少数の難抜歯および埋伏智歯の抜歯を，1/4 顎ずつに分けて行うのが適切であろうと考えられる[22, 24, 26, 28, 30, 31, 35] [VI]．ただし，埋伏智歯の抜歯では，術後出血発生率が低くはないため専門医療機関で行うことが望ましい[15] [IV a]．これらに関しては，エビデンスレベルの高い研究がないため，今後さらに検討する必要がある．

表．ワルファリン服用患者の抜歯

報告年	報告者	構造化抄録番号	抗凝固薬投与患者数（名）［抜歯回数］	抜歯時 INR 値（平均 INR 値）	抜歯歯数（平均歯数）	抜歯の種類（普通・難抜歯）	術後出血数（比率）
1998	Devani, et al	4	69	2.2 ～ 3.9 (2.7)	1 ～ 9 歯 / 回（2.1 歯）		1（1.5%）
2000	Campbell, et al	8	11	1.2 ～ 2.9	1 ～ 9 歯 / 回（3.5 歯）		（出血量増加せず）
2001	Blinder, et al	7	249	1.5 ～＞ 3.5	総数 543 歯（2.2 歯）	普　通	30（12.1%）
2002	Evans, et al	6	57	1.2 ～ 4.7 (2.5)	1 ～ 7 歯 / 回	普　通 難抜歯	13（22.8%）
2002	Zanon, et al	9	250 ［525 回］	1.8 ～ 4.0	1 歯の普通抜歯合計 193 歯 多数歯抜歯合計 332 歯 難抜歯合計 236 歯 （761 歯 /525 回：平均 1.5 歯）		4（1.6%）
2002	Cannon, et al	126	33	2.1 ～ 4.0 (3.4)	普通抜歯 70 歯 /25 名（2.8 歯） 難抜歯 14 歯 /8 名（1.8 歯）		1（3.0%）
2006	Salam, et al	12	150	＜ 4.0		普　通 難抜歯	10（6.7%）
2007	Sacco, et al	10	65	2.0 ～ 4.0 (2.8)	1 ～ 2 歯 36 名 3 歯以上 34 名	普　通 難抜歯	6（9.2%）
2007	Al-Mubarak, et al	11	110	2.4 ～ 2.7		普　通	22（20%）
2007	Ferrieri, et al	14	255	＜ 5.5			5（1.96%）
2008	Morimoto, et al	15	134 ［161 回］	＜ 3.7	総数 278 歯（1.8 歯） 普通抜歯 236 歯 難抜歯 42 歯		7（4.4%）
2010	Morimoto, et al	2015-20	382	2.0 ～ 2.4 (2.24)	総数 794 歯 /433 回（1.8 歯） 普通抜歯 341 回 難抜歯 92 回		17（3.9%） 9（2.6%） 8（8.6%）
2010	藤盛ら	2015-11	単独 69（123） 併用 82（155）	1.88 ± 0.42 1.92 ± 0.54	2 歯以下（98 歯），3 歯以上（25 歯） 2 歯以下（123 歯），3 歯以上（32 歯）		8（6.5%） 16（10.3%）

抗血栓療法患者の抜歯に関する研究論文から，ワルファリンの維持量を継続して抜歯を行った症例のデータのみ抽出して表示した．

CQ 1-6 ワルファリンを継続した場合，外来で抜歯可能な症例の基準はあるのか？

推奨グレード B 外来にて抜歯可能な症例の基準については，明確には示されていない．原疾患に対する抗凝固療法が治療域にあるならば，外来にてワルファリンを継続して通常の抜歯を行っても問題が発生することは少ないが，十分に局所止血処置を行うことが推奨される（エビデンスレベルⅡ）．

背景・目的

ワルファリン服用患者の抜歯においては，原疾患に対して治療域にあるワルファリン療法を継続して抜歯を行うことが推奨されている[5, 58, 59]［Ⅰ］．この場合，全てを入院下で行うことは安全性が確保される反面，患者の利便性や医療経済的な面から問題となる．一方，外来処置では，出血や合併症発生時の対応に不安が残るのも事実である．そこで，これら患者において，外来で処置可能な症例と入院が必要な症例の判断基準について検証する．

解　説

現在までに報告されたエビデンスから，通常の抜歯（1～3歯の普通抜歯および少数の難抜歯）に際しワルファリンの継続群と中断群では，術後出血に明らかな差はないとする報告が多く[4～7, 10～12, 20～23, 28, 30, 31, 35, 126, 追加12]［Ⅰ］，ワルファリン服用を継続したまま抜歯を行うことが一般的となっている．

専門家の意見では，他にリスク因子（肝疾患，ビタミンK摂取障害など）がなく，INR値≦3.5（または≦4.0）であれば1～3歯の普通抜歯や少数の難抜歯は通常量のワルファリンを継続して行い，局所止血処置を適切に行えば対応可能である[24, 26, 31]［Ⅵ］．4歯以上の抜歯では，1回につき2～3歯ずつに分けるか，1/4顎ずつに分けて行う[35]［Ⅵ］．一方，侵襲的な口腔外科手術（予測出血量が中等度以上の処置，例えば4歯以上の多数歯抜歯や難抜歯，埋伏智歯抜歯，歯周外科手術など）の際には，医科主治医と相談し，患者の血栓・塞栓症のリスクを考慮した上でINR値を下げて3.0未満にして行うか[28, 35]，病院歯科口腔外科で行うべきであるとの報告もある[24]［Ⅵ］．本邦では抗血栓療法患者における普通抜歯に関する前向き多施設共同研究で術者の口腔外科専門医の資格の有無で抜歯後出血に有意差があったと報告している[2015-HS13]．また，Salamらは，INR値を下げて3.0未満にして行うことが可能であれば，抗血栓療法患者の抜歯を歯科開業医で行っても大きな問題はないであろうとも報告している[12]［Ⅳ a］．一方，INR値が＞4.0（または＞5.0）の場合には口腔外科処置はするべきではないとされる[28, 31, 35]［Ⅵ］．抗血栓療法と抜歯に関するランダム化比較試験および観察研究では，大多数の患者は外来にて処置されているものと推測されることから，通常外来で行う程度の抜歯であれば，対応可能であると考えられる[4, 6, 7, 9～12, 20, 23, 126]［Ⅱ］．

以上から，欧米の論文では，外来で処置可能な基準範囲は，INR値≦3.5（または≦4.0）で管理された症例で，3歯以下の普通抜歯および少数の難抜歯と考えられている．さらに日本人では欧米人よりも抗凝固療法はやや軽度に維持されるので，INR値≦3.0（CQ1-3参照）程度が抜歯可能な適応と思われる．しかし，エビデンスレベルの高い研究が少ないことや，抜歯後5日目までは術後出血の危険性がある[20]［Ⅳ b］こと，全身状態が悪い患者の場合は，処置の侵襲や術後出血などに

関連する合併症の重篤化の危険性が考えられるため, 入院も含めた慎重な対応が求められる．また，歯科開業医では，術後出血をきたした際すぐに来院できない患者や，対応困難な術後出血が予想される場合も，あらかじめ抗血栓療法を行っている担当医師や口腔外科のある高次医療機関との連携をとることが望ましい.

CQ 1-7 ワルファリン服用患者は，抜歯後の出血はどれくらいの時間で止血することが多いのか？

推奨グレード C1 ワルファリン服用継続のまま抜歯した場合の止血時間に関しては統一した見解はないが，INR 値が治療域に安定している患者の普通抜歯では適切な局所止血処置後，圧迫止血により大多数の症例は 30 分以内で止血する（エビデンスレベルⅣ a）．しかし，抜歯 24 時間以後に再出血をすることがあるので注意する（エビデンスレベルⅣ b）．

背景・目的

抜歯後の止血に要する時間は，出血性素因以外に，局所の状態や止血方法などにも影響される．健常者の普通抜歯であれば通常 7 分程度で止血する[73]が，ワルファリンを継続して抜歯を行う場合には，抜歯後の止血時間が健常者に比較し延長することが推測される．そのため，ワルファリン服用患者の抜歯後の止血時間に関して検証を行う．

解　説

ワルファリンを服用していない健常人の抜歯後に，止血に要する時間は 20 分以内，平均 7.5 分で，臨床検査の出血時間（皮膚）とは相関しない．また術後出血は抜歯後 3 ～ 7 時間にみられている[73]［Ⅳ b］．

一方，ワルファリン継続下での抜歯では，トロンボテスト値と抜歯局所の止血時間には逆相関を認めたとの報告があり，特別な局所止血を行わない場合止血するまでには 2 ～ 12 時間，平均 5.9 時間を要する[17]［Ⅳ b］．ワルファリンを継続したまま抜歯しても約 6 時間で止血するとのことであるが，Czwmbirek らは，抗凝固薬であるフェンプロクモン内服中の患者で，抜歯後縫合しなかった場合の平均出血期間は，2 ± 3.7 日であったと報告しており[2015-9]［Ⅳ b］，少量とはいえ長時間持続する湧出性出血を避けるためにも，積極的な止血処置を行うべきである．適切な局所止血処置を行うことにより，INR 値別に後出血の発生率を比較した研究では有意差はなかった[7, 15]［Ⅳ a］．

ワルファリン継続下の抜歯時に適切な局所止血処置が行われた場合，大多数の症例は 30 分以内に止血する[14, 15, 20, 27, 117, 123]［Ⅳ a］．24 時間後の術後出血率を観察した研究では，術後出血率は 0 ～ 8.6%[4, 105, 113]であった［Ⅱ］．ワルファリンを継続して抜歯した場合でもほとんどの患者は抜歯 24 時間までに止血するが，抜歯 24 時間以後に再出血したとの報告が散見される[4, 9, 20, 32]．再出血は抜歯後 2 日[4]～ 5 日目[20]で起き，7 ～ 14 日の後出血はなかった[20]［Ⅳ b］．遅発性出血については，ワルファリン服用者に多いとするもの[20]［Ⅳ b］，服用を継続しても中断しても差がないという報告[4, 10, 11]［Ⅱ］がある．遅発性出血はいずれも軽度で圧迫や局所止血処置にて止血している[32]．唾液潜血試験を用いた研究[116]では，ワルファリン服用群では 1 週間程度潜血が持続する症例が多く，再出血を起こしやすい状態であると結論している［Ⅳ b］．ワルファリン継続下での抜歯では，抜歯後 7 日目くらいまでは術後出血のリスクがあることに注意し，患者にも十分説明するとともに十分な経過観察を行う必要がある．

ワルファリン継続下での抜歯時の圧迫止血時間に関しては，10 分間[12]，20 分間[27]，30 分間の圧迫止血[4, 14, 15, 123]を行ったとの報告があり，適切な圧迫止血時間は明らかでない．ワルファリン服用継続では止血に 10 分以上要した例が多く[93]［Ⅳ b］，229 例中，酸化セルロースや縫合および

20 分間の圧迫止血では，圧迫止血後 5 分以内の軽度の出血は 210 例（91.7%），5 分以上の中等度の持続性出血は 18 例（7.9%）であったとの報告[27] もあることから［Ⅳ a］，ワルファリン継続下での抜歯の際は，ワルファリン非服用者より長め（30 分程度）にガーゼにて圧迫止血することを勧める．

また，抜歯時の抗菌薬などの使用によりワルファリンの作用が増強され INR が上昇し，一度止血したにもかかわらず術後出血を来すことがあるので注意する[42, 51]［Ⅴ］(CQ1-8参照)．

CQ 1-8 ワルファリン服用患者に対し，抜歯時に抗菌薬を使用しても，術後出血は増加しないか？

推奨グレード C1 ワルファリン服用患者の抜歯にあたり，感染性心内膜炎予防のために抗菌薬を1回のみ投与しても，INR値は変動せず術後出血は増加しないので，ワルファリン投与量を変更する必要はない（エビデンスレベルⅠ）．しかし，一定期間抗菌薬を投与する場合は，INR値は上昇し術後出血の危険性が増加するので，注意が必要である（エビデンスレベルⅣb）．

背景・目的

抜歯にあたり，術前および術後に抗菌薬を投与する機会は多く，特に，感染性心内膜炎のリスクのある患者においては，アモキシシリンなどを術前1回投与することがガイドラインで推奨されている[追加15)]［Ⅰ］．一方，本邦においては，感染のリスクが少ない患者に対しても，処置に際し一定期間抗菌薬を投与することが多く，また，歯性感染症の治療では抗菌薬を長期間投与することもある．ワルファリンと抗菌薬には相互作用があるため，投与後のINR値の変化や出血性合併症の発生について検証する．

解　説

抗血栓療法患者において，抗菌薬投与によるINR値の変動および出血性合併症に関するランダム化比較試験はない．

Johnsonらは，小児心疾患患者を対象に，抗菌薬を投与時のINR値の変動について非比較観察研究を行い，抗菌薬を平均10日間投与すると，大多数の抗菌薬ではINR値は上昇すると報告した[47)]［Ⅳb］．また，Riceらは，ワルファリン服用患者における抗菌薬投与によるINR値の変動や出血性合併症に関する報告を集計し，表に示すようにレビューを行い，ワルファリン服用患者においては，セフェム系やペニシリン系をはじめとして多くの抗菌薬はINR値を上昇させると報告した[42)]［Ⅵ］．また，ワルファリン服用患者において抗菌薬投与後にINR値が上昇し，重篤な出血性合併症を起こした症例報告[1, 43, 51)]もみられる［Ⅴ］．Brooksは，ワルファリン継続下にINR 2.5で下顎第3大臼歯を抜歯しゼラチンスポンジを挿入し縫合止血後，11日目に出血し新鮮凍結血漿を輸血した症例を報告している[2015-5)]．この症例ではアモキシシリンが7日間投与されており，出血時クレアチニンが上昇，INRは5.0であった．

しかし，ワルファリン服用患者における抗菌薬投与によるINR値の変動および出血性合併症に関する報告は，2003年以前は症例報告または症例集積がほとんどであり，エビデンスレベルは低い．一方，2004年以降はニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンと他の抗菌薬（セフロキシム，ガチフロキサシン，サルファ剤）またはプラセボとの比較観察研究が多く報告されている[45～50)]．これらによると，他の抗菌薬と比較するとレボフロキサシン投与時のINR値の変動は比較的少ないと報告されている[46～50)]が，別の比較観察研究では，テラゾシンに比べてレボフロキサシンはINR値を上昇させると報告され[45)]，レボフロキサシンによるINR値の変動に関する評価は一定ではない［Ⅳb］．ワルファリン服用患者に抜歯1時間前にアジスロマイシン2.0gを1回投与した場合，ワルファリンによる抗凝固作用に影響はなかったと報告[2015-16)]［Ⅳb］されている．また，重田らに

よると，ワルファリン継続下に抜歯をおこなった症例中，セフカペンピボキシル 300mg/日×3 日間およびロキソプロフェン 60mg/回を頓用で 5 回分処方されたものを中心に，抜歯前，翌日，3～5 日後，1 週間後の INR を測定した結果，全例において INR の至適治療域をこえる上昇を認めた症例はなかったと報告している[2015-24] [IV b].

英国歯科医師会のガイドライン[34] およびシステマティック・レビュー[33] では，専門家の意見として，ワルファリン服用患者における通常の歯科治療に際して，1 回のみの抗菌薬の予防投与であれば凝固機能は変化しないが，抗菌薬の一定期間以上の長期投与では，腸内細菌叢の変化によりビタミン K 産生不足をきたし，出血傾向が生じる可能性があると記載されている[I].

以上のように，ワルファリン服用患者における抗菌薬投与の影響については，おおむね INR 値は上昇し術後出血の危険性が増加すると考えられるが，なお明確な結論は得られていない．また，歯科外科処置後に食事の摂取が障害され，ビタミン K の摂取量が減少することも，処置後に INR 値が変動する一因とも考えられる[42] [VI]．本邦においては，抜歯前後に一定期間抗菌薬を投与することが一般的であるため，現実的な対応としては，定期的に INR 値を測定し，必要に応じて医科主治医と対診し，ワルファリン投与量を調整することが必要であろう[42] [VI]．また，長期投与では注意が必要である．

なお，ワルファリン服用患者において，抗真菌薬であるミコナゾルゲルの口腔内塗布を行い INR 値の著明な上昇をきたした症例報告がある[44] [V]．しかし，ワルファリンと本薬剤との相互作用は明確には証明されていない．

表．ワルファリンと抗菌薬の相互作用

	相互作用	INR 値への影響	管理
広域ペニシリン系	可能性あり	上昇	INR 値モニタ
狭域ペニシリン系	経口薬で報告なし	不明	経口薬で特になし
ペニシリン G（静注）	可能性あり	上昇	INR 値モニタ
エリスロマイシン	報告あり	上昇	可能であれば避ける 使用時は INR 値モニタ
メトロニダゾール	報告あり	高度上昇	避ける
テトラサイクリン	可能性あり	上昇	INR 値モニタ
クリンダマイシン	まれ （1 回投与では報告なし）	上昇	複数回投与で INR 値モニタ
セファロスポリン系	可能性あり	上昇	INR 値モニタ
アミノグルコシド系	（経口薬で報告少ない）	上昇	経口薬で特になし
グリコペプチド系			
テイコプラニン	報告あり	低下	INR 値モニタ
バンコマイシン	報告あり	軽度上昇	INR 値モニタ

（文献 42 より引用）

CQ 1-9 ワルファリン服用患者に対し，抜歯後に鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs）やシクロオキシゲナーゼ-2（cyclooxygenase-2:COX-2）阻害薬を使用しても，術後出血は増加しないか？

推奨グレード C1 ワルファリン服用患者に鎮痛薬として NSAIDs を使用すると，出血性合併症が増加する（エビデンスレベルⅣ b）．また，アセトアミノフェン（2～4g/日）を使用した場合も，INR 値は上昇する（エビデンスレベルⅣ b）．COX-2 阻害薬については，NSAIDs と同程度に出血性合併症が増加する（エビデンスレベルⅣ b）．したがって，抜歯後の NSAIDs や COX-2 阻害薬の投与は原則的には行うべきではないが，行うに際しては慎重に行うことが必要である．

背景・目的

抜歯にあたり，術後の疼痛管理のために NSAIDs や COX-2 阻害薬を投与する機会は多い．NSAIDs は血小板凝集能を抑制し，INR 値を上昇させるなど，ワルファリンや抗血小板薬の作用を増強する可能性があるため，ワルファリン服用患者における NSAIDs や COX-2 阻害薬の投与後の出血性合併症の発生について検証する．

解　説

抗血栓療法患者における NSAIDs と術後出血の影響を調査した報告はない．アセトアミノフェンの投与による INR 値の変動を調査したランダム化比較試験[追加 16, 追加 17]および比較観察研究[追加 18]はみられる．一方，抗血栓療法患者の抜歯に関するランダム化比較試験および観察研究では，その方法論において鎮痛薬を使用した報告[6, 14, 15, 126]と全く使用しなかった報告[4]がある．また，薬剤ではアセトアミノフェンを使用した報告が多く[6, 14, 15, 126]，イブプロフェン[14]やロキソプロフェン[15]を投与した報告もあるが，薬剤と出血に関する評価は全く行われていない．

血小板では，シクロオキシゲナーゼ（COX）を介して，アラキドン酸からトロンボキサン A2（TXA2）が生成され，この TXA2 が血小板凝集をきたす．NSAIDs は，この過程において，COX の作用を抑制することにより TXA2 の生成を抑制して抗血小板作用を発揮する[39]．また，NSAIDs のうちアスピリン，イブプロフェン，ナプロキサンおよび COX-2 阻害薬のセレコキシブは，99% が血漿タンパク質と結合するため，ワルファリンの血漿タンパク質への結合率が低下し遊離型のワルファリンが増加するため，ワルファリンの作用も増強すると考えられている[57]［Ⅵ］．

ワルファリン服用患者において，NSAIDs と COX-2 阻害薬であるセレコキシブを投与して INR 値の変動を比較したランダム化比較試験および症例対照研究では，両薬剤は同程度に INR 値を上昇させ，出血性合併症（消化管出血など）の発生率は，非投与症例に比較して両薬剤ともに約 30% 増加した[追加 19, 追加 20]［Ⅱ］．また，ワルファリン服用患者において，セレコキシブは NSAIDs に比較して，消化管出血の発生は減少しなかった[追加 21, 2015-8]［Ⅳ b］．したがって，COX-2 阻害薬についても，NSAIDs と同程度に術後出血が増加する危険性があると考えられる．

アセトアミノフェンは，COX-1 および COX-2 の阻害作用が少なく，抗血小板作用が少ないことから，比較的安全に使用可能であると考えられている[24, 26, 追加 22]［Ⅵ］．しかし，ランダム化比較試験ではワルファリン服用患者において，アセトアミノフェン 4g/日を 14 日間投与すると，INR 値はプラセボに比べて有意に上昇する[追加 16, 追加 17]［Ⅱ］．また，アセトアミノフェン 2g/日を 7～14

日間投与すると，INR 値はプラセボに比べて有意に上昇するとの比較観察研究もある[追加18)] [Ⅳ b]．本邦においては，以前はアセトアミノフェンの 1 日最大投与量は 1.5g であったので，数日間の投与であれば安全であろうと考えられていたが[24, 26)] [Ⅵ]が，アセトアミノフェンを 9,100mg/ 週投与すると INR 値が 6 を越えるリスクが 10 倍になるとの意見もある[39)] [Ⅵ]．アセトアミノフェン 1.5g/日を 1 週間投与すると総量 10,500mg となることから，注意が必要である．現在は本邦においてもアセトアミノフェンの 1 日最大投与量は 4g となっており，アセトアミノフェンを大量に投与する場合は注意が必要である．

英国歯科医師会のガイドラインでは，「ワルファリン服用患者では，歯科外科処置後に鎮痛薬として，NSAIDs や COX-2 阻害薬を処方してはならない」とされている[34)] [Ⅰ]が，術後の鎮痛のためには両薬剤の投与は必要であるので，長期間投与する場合は定期的に INR 値を測定し，出血性合併症の発生に注意しつつ必要最小限の量を投与するのが妥当であると考えられる．いずれにしても，アセトアミノフェン以外はエビデンスが少ないため，今後の検討が必要である．

CQ 1-10 ワルファリン服用患者に対し，抜歯において，ヘパリンによるブリッジング療法は有効であるか？

推奨グレード D 抗血栓療法患者の抜歯は，ワルファリンや抗血小板薬の維持量を継続して行うことが推奨され（エビデンスレベルⅠ），ワルファリンや抗血小板薬を中断し，ヘパリンに変換する必要性はない（エビデンスレベルⅡ）.

背景・目的

ワルファリン服用患者に大手術を行うにあたり，循環器領域におけるガイドライン[58, 59, 追加13]では，術前にワルファリンを中断し，ヘパリンに変更する方法が記載されている．しかし，ヘパリン（特に未分画ヘパリンの場合）は持続静脈内投与が必要なため，患者は入院する必要性があり，管理が煩雑になり，医療経済的にもコストが高くなる[67]．したがって，抜歯におけるヘパリンによるブリッジングの必要性について検証する．

解　説

抗凝固療法を中断すると血栓・塞栓症の発症リスクが高くなる．ワルファリン中断による血栓・塞栓症の発症率は約1%であり，発症例では重篤化し死亡率も高い[18, 25]［Ⅰ］．術後の血栓・塞栓症の発症予防にヘパリンによるブリッジングは有効であることが報告[25, 64]［Ⅰ］されており，特に中～大手術に対しては適応されている．しかし，ワルファリン投与患者の小手術時にワルファリンを中断して処置を行った症例と，ワルファリンを中断しヘパリンに変更して行った症例の比較観察研究では，低分子量ヘパリンによるブリッジングでは血栓・塞栓症の発症はないが，重篤な出血（頭蓋内出血，口腔出血）の報告[16, 66]［Ⅳ a］もあり，その適応には危険性と有効性を考慮する必要がある．また，投与するヘパリンの選択［未分画ヘパリンか，低分子量ヘパリンか］についてもエビデンスの高い報告はない[62, 63, 65, 66]［Ⅳ b］.

一方，抜歯に際して，ワルファリン継続群とワルファリンを中断し未分画ヘパリン（持続静脈内投与）または低分子量ヘパリン（皮下投与）によるブリッジング群を比較したランダム化比較試験[68, 2015-13, 15]では，両群に術後出血や血栓・塞栓症の発症について明らかな差はなく，抜歯においては，ヘパリンによるブリッジングの必要性はないとしている［Ⅱ］．実際，Morimotoらは，未分画ヘパリン持続投与患者における抜歯後出血発生率は30%と高く，APTTが57秒を超える場合は注意が必要としている[2015-HS6]．

本邦の循環器関連学会が刊行している抗凝固療法に関するガイドライン[58, 59]では，抜歯に際してはワルファリン服用継続下での処置を推奨しており，予測出血量の多い大手術においてはヘパリンへの変換が推奨されている［Ⅰ］.

以上より，通常の抜歯に際しては抗凝固薬の服用継続下での処置が望ましく，ヘパリンによるブリッジングの必要性はないと考えられる．一方，より侵襲的な口腔外科手術等で出血リスクが高いと判断される場合は，医科主治医と相談の上ヘパリンによるブリッジングも考慮する．この場合，手術終了後は可及的にワルファリンを再開し，INR値が適正範囲に戻るまでは，ヘパリン投与を継続する．

CQ 2-1 アスピリン服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，アスピリンを継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？

推奨グレード B アスピリン服用患者では，アスピリンを継続して抜歯を行っても，重篤な出血性合併症を発症する危険性は少ない（エビデンスレベルⅡ）．また，十分に局所止血処置を行うことが推奨される（エビデンスレベルⅥ）．

背景・目的

抗血小板薬は，血小板凝集能を抑制するため，観血的処置時に出血傾向が生じる危険性がある[83, 84, 86～91]［Ⅱ］．一方，抗血小板療法を中断すると，脳梗塞などの血栓塞栓症を発症する危険性も指摘される[70, 75, 79]［Ⅳ b］．抗血栓療法に関する循環器領域のガイドライン[58]では，大手術時には，アスピリンは 7 ～ 14 日前から中止することが推奨されている[72]［Ⅰ］が，抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインでは，アスピリンは通常の内視鏡，生検を含む出血性の低い内視鏡では休薬なしでの施行を推奨している[2015-33]［Ⅰ］．抜歯における適切な抗血小板薬の管理について検証する．

解　説

抗血小板薬の服用を継続した抜歯に関するランダム化比較試験は 2 編報告されている．1 編では，アスピリン 100mg/日服用患者 39 名の抜歯に際し，無作為に 19 名の継続群と 20 名の中断群に割り付けて比較すると，継続群では出血時間は正常範囲内で延長するものの，両群ともに術後出血は発生しなかった[71]［Ⅱ］．他の 1 編では，抜歯に際し，アスピリン 100mg/日服用継続群と 7 日前から中断した群を比較すると，血小板凝集能は継続群で低下しているものの，処置中の出血量には差がみられなかった[2015-19]．

比較観察研究では，抜歯に際し，アスピリン（100 ～ 325mg/日）を継続投与した群と投与を中断した群を比較すると，アスピリン投与を継続すると，出血時間は正常範囲内で延長し，血小板凝集能は抑制されるものの，術後出血の発生はみられなかった[80, 81, 85]［Ⅱ］．また，Pawlak らは，鎮痛目的に抜歯前後 2 日間にアスピリンおよびアセトアミノフェンを服用させた群を比較すると，両群とも術後出血はみられなかった[86]［Ⅱ］．一方，非比較観察研究では，アスピリン 75 ～ 100mg/日の投与下に抜歯を行った場合，重症出血はなく，2%に小出血が発生するのみで，これらは局所止血処置にて止血可能であった[74]［Ⅳ a］．

日本人を対象にした観察研究では，抗血小板薬（アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール）を投与継続して抜歯を行うと，術後出血は 0 ～ 2%に発生するが，重篤な出血はなく，局所止血処置にて止血可能である[15, 93, 94, 98, 100]［Ⅳ a］．抗血小板薬継続下の抜歯時の術後出血発生率は，ワルファリン症例の約 1/2 以下であり，発生率は低いと考えられる．

以上より，アスピリンを継続投与して抜歯を行っても，重篤な出血性合併症を発症する危険性は，ワルファリン服用時よりも低く，また，処置にあたりアスピリンの投与を中断すると，脳梗塞の発症リスクが 3.4 倍高くなる[70]［Ⅳ b］ことから，アスピリン継続下の抜歯が推奨される．その際には，適切な局所止血処置を行う必要がある[15, 94, 98, 100, 2015-29]［Ⅵ］．

CQ 2-2 チエノピリジン系またはその他の抗血小板薬服用患者において，重篤な出血性合併症を考慮した場合，チエノピリジン系またはその他の抗血小板薬を継続のまま抜歯をすることが推奨されるか？

推奨グレード B チエノピリジン系またはその他の抗血小板薬服用患者では，抗血小板薬を継続して抜歯を行っても，重篤な出血性合併症を発症する危険性は少ない（エビデンスレベルⅡ）．また，十分に局所止血処置を行うことが推奨される（エビデンスレベルⅥ）．

背景・目的

抗血小板薬は，血小板凝集能を抑制するため，観血的処置時に出血傾向が生じる危険性がある[83, 84, 86～91]［Ⅱ］．一方，抗血小板療法を中断すると，脳梗塞などの血栓塞栓症を発症する危険性も指摘される[70, 75, 79]［Ⅳ b］．抗血栓療法に関する循環器領域のガイドライン[58]では，大手術時には，チクロピジン塩酸塩は7～14日前，シロスタゾールは3日前，クロピドグレルは14日前から中止することが推奨されている[72]［Ⅰ］が，抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインでは，チエノピリジン系などアスピリン以外の抗血小板薬は通常の内視鏡，生検を含む出血性の低い内視鏡では休薬なしでの施行を推奨している[2015-33]［Ⅰ］．抜歯における適切な抗血小板薬の管理について検証する．

解　説

アスピリンに比べて，チエノピリジン系およびその他の抗血小板薬と抜歯に関する研究は少ない．特に，薬剤ごとのランダム化比較試験はない．比較観察研究は1編あり，アスピリンおよびクロピドグレルを継続して抜歯を行うと，それぞれ2.4%，2.8%に抜歯後出血がみられ，その発生頻度に差はみられなかった[2015-17]［Ⅳ b］．非比較観察研究は1編あり，クロピドグレルまたはチクロピジン塩酸塩を継続して抜歯を行い，抜歯後出血はみられなかった[2015-22]［Ⅳ a］．

薬剤別ではない非比較観察研究は2編あり，1編では，アスピリン，クロピドグレル，チクロピジン塩酸塩のいずれか1剤を継続して抜歯を行うと，16.8%と比較的高い術後出血発生率を報告しているが，大部分は自然に止血するかガーゼを咬むだけで止血可能で，縫合などの医学的介入が必要であったのは3.8%にすぎなかった[追加24]［Ⅳ a］．他の1編は，日本人を対象にした研究で，アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾールのいずれか1剤を継続して抜歯を行うと，術後出血は2%に発生するが，重篤な出血はなく，局所止血処置にて止血可能である[15, 93, 94, 98, 100]［Ⅳa］．

以上より，チエノピリジン系およびその他の抗血小板薬を継続して抜歯を行っても，アスピリンと同様に術後出血発生率は，ワルファリン症例の約1/2以下であり，発生率は低いと考えられる．したがって，これらアスピリン以外の抗血小板薬についても，継続下の抜歯が推奨される．その際には，適切な局所止血処置を行う必要がある．

なお，アスピリンとチエノピリジン系など抗血小板薬の2剤併用の場合は，単剤に比べ出血傾向を示すが局所の止血で対応でき継続下での抜歯が可能とされている[2015-17, 22, 23, HS4]［Ⅳ b, Ⅳ a, Ⅰ］．

CQ 2-3 抜歯時，抗血小板薬を中断した場合，どのような合併症が起こるか？その対応はどうするか？

推奨グレード A 抗血小板薬を中断した場合，脳梗塞，急性心筋梗塞の発症リスクは上昇する（エビデンスレベルⅣ a）．血栓・塞栓症が発症した場合は脳血管内科，神経内科，循環器科，脳神経外科などによる緊急的な血栓溶解療法あるいは血管再疎通療法と共に，血栓・塞栓症発症臓器の障害に対する治療が行われる（エビデンスレベルⅠ）．

背景・目的

抗血小板薬服用者の手術・検査においては出血が懸念され[90]［Ⅵ］，かつては出血を避けるためには一定期間中断していたが，薬剤中断により血栓・塞栓症の危険性が高まる[70, 追加25～27]［Ⅳ b］．薬剤の継続か中断かの判断は手術の規模や原疾患の危険性により決定される．抜歯時，抗血小板薬を中断した場合どのような合併症が起こるかを検証する．

解　説

抗血小板薬として代表的なアスピリンの適応は，冠動脈疾患，虚血性の脳血管障害，慢性動脈閉塞症であり，同薬剤の中断はこれらの疾患・症状の増悪を招く[58, 70, 77, 追加25～27]［Ⅰ］．

手術時の抗血栓薬服用者への対応として循環器疾患のガイドライン[58]［Ⅰ］では体表の手術で，術後出血が発症した場合の対処が容易な場合には抗血小板薬の継続下での施術が望ましいとし，大手術時の場合，体表の手術でも出血に対し処置が困難である場合には抗血小板薬の中断を推奨している．したがって，抜歯においても止血が可能であれば抗血栓薬を中断せず施術することが勧められている．

抗血小板薬の中断と合併症の発症について脳梗塞の既往のあるアスピリン服用患者309名が4週間中断した場合の脳梗塞の発症は13名，同様にアスピリンを中断しなかった309名の脳梗塞の発症は4名と少なく，有意差ありとの報告がある[70]［Ⅳ b］．アメリカの複数の学会によるステント留置患者の抗血小板療法についての勧告[78]［Ⅰ］では，抗血小板療法の中断により29％に血栓が発症し，急性心筋梗塞や死につながるとしている．Colletらは1358人の急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome: ACS）で入院した患者のうち5％は抗血小板療法を3週間以内に中断しており，その群は死亡あるいは心筋梗塞の発症率が高いと報告している[追加25]［Ⅳ b］．Ferrariらは1,236人のACS患者のうち51名（4.1％）は1ヶ月以内にアスピリンを中断した群であり，そのうち13人は歯科治療に関連した中断であると報告している[追加26]［Ⅳ b］．同様にFischerらは，抗血小板薬としてアスピリン内服患者は中断により心筋梗塞のリスクが上昇するとしている[追加27]［Ⅳ b］．日本循環器学会の「安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン（2011年改定版）」では，冠動脈に対する薬剤溶出性ステント挿入後1年以内などの休薬による血栓・塞栓症の高発症群を示している[2015-HS17]［Ⅰ］．

これらの研究は血栓・塞栓症を発症した患者で，発症前に抗血小板薬を中断した患者がどの程度存在したかという内科側からの研究である．歯科主導で行われた抗血小板薬継続群，中断群で術後出血を比較した研究において[71, 81, 85, 98]，中断群で血栓・塞栓症を発症した症例の報告はないが，本邦において脳梗塞でチクロピジン200mg/日を服用，抜歯1週前より中断し，中断10日目より

再開し，その 2 日後に脳梗塞の発症をしたケースが報告されている[97]［V］．抗血小板薬の中断により，脳梗塞の発症は 3.4 倍，ACS の発症リスクが上がることは事実であり，注意が必要である．抜歯に際し，抗血小板薬は中断せず処置を行うことが原則であるが(CQ2-1, 2参照)，血栓・塞栓症発症に備えて，術前より抗血栓療法を行っている担当医師と綿密な連携が必要である．

CQ 2-4 抗血小板療法のモニタリングとしては，抜歯時にはどの検査が適切か？

推奨グレード C1 ワルファリン療法のモニタリングとしてはINRが主流であるが，現時点では，抗血小板療法患者の抜歯時のモニタリングとして適切な検査はない（エビデンスレベルⅣ b）.

背景・目的

ワルファリン療法施行患者では，抜歯前のINR値を参考にワルファリン継続下での抜歯の可否を決定し，重篤な出血性合併症なく安全な抜歯が可能である．抗血小板薬服用患者に関しても抗血小板薬継続下に抜歯を行う場合に，モニタリングとなる適正な検査方法があるかを検証する．

解　説

ワルファリンは薬効に個人差があり，血中濃度が治療域に達しないと無効で，治療域を超えると出血性合併症が増えるため薬効モニタリングが必要で，ワルファリンの薬効モニタリングとしてはINRが最適である[追加28)]．一方，心筋梗塞，脳梗塞などの血栓性疾患の再発予防に抗血小板療法は有効であるが，抗血小板薬は抗凝固薬に比べ出血のリスクが少なく，薬効モニタリングの必要性が重要視されていない[追加29)]．

現在，抗血小板薬の薬効を判定する標準的な検査はない[追加30)]．効果判定には出血時間，血小板凝集能，血漿β-トロンボグロブリン（β-TG）や血小板第Ⅳ因子（PF4）の測定などがあるが，どの検査が抗血小板薬の薬効判定に適しているか十分に検証されていない．抗血小板薬は血小板機能を抑制して血栓形成過程を阻害するので，血小板機能検査がモニタリングとして考えられるが，従来行われている比濁法は検査の手技が煩雑で，標準化が困難でモニタリングには適していない[追加29)]．また，抗血小板薬はその薬剤ごとに血小板活性化を制御する種々の作用点で働き，それぞれ異なる作用機序を有している．したがって，抗血小板療法のモニタリング検査方法を統一化することが難しいという問題点もある[追加29)]．

抗血小板療法の適切なモニタリング検査方法がないため，抗血小板薬を継続下に抜歯する際，必ず行うべき検査はないが，出血時間値を参考に抜歯を行っている報告が多い[71, 74, 79, 85, 94, 100)]［Ⅱ］．出血時間は，皮膚をメスで切開し止血時間を測定するため侵襲的で，検査手技が結果に影響を与え，感度が低いという欠点がある[77)]［Ⅵ］．また，健常人での出血時間と抜歯後の出血に関する研究では，出血時間は抜歯後の出血を予測する検査にはならず，出血時間と抜歯後の止血にまで要する時間との関連性も認めなかったとの報告がある[73, 77)]［Ⅳ b］．抗血栓薬服用患者では，術前の出血時間が異常値を示すことがほとんどない[71, 74, 79, 85, 94, 100)]［Ⅱ］．出血時間が7分と異常値を示した症例でも，適切な止血処置にて止血している[94)]［Ⅳ a］．抗血小板療法のモニタリングとしては，出血時間は最適の検査とはいえないが，異常値を示す症例については，慎重な局所止血処置が必要なことに留意する．

出血時間の他，抜歯時に血小板凝集能検査を行った報告がある[80)]．アスピリン325mg/日を服用させた患者群とプラセボ群とのランダム化比較試験で，全血を用いた血小板凝集能検査（インピーダンス法，凝集惹起物質として2.5μg/mlのコラーゲンと0.5mMアラキドン酸を使用）を抜歯時行っ

ている．アスピリン服用群とプラセボ群間では，血小板凝集能検査結果で有意差はあったが，出血時間や抜歯後出血に差はなかったとしている［Ⅱ］．インピーダンス法の全血凝集能検査は検査時間もかかり，費用も高いという欠点がある[77]．アスピリン療法の場合，PFA（platelet function analyzer）-100 が最良のスクリーニングテストであるというレビューがあるが[26]［Ⅵ］，抜歯時，PFA-100 と抜歯後出血の関連性を検討した報告はない[77]．血小板凝集能は抜歯時の異常出血や術後出血を予測する検査としてはまだ実現性に乏しいが，日本血栓止血学会では現在「抗血小板薬モニター検査」についての標準化への取り組みを行っており，術後出血なく安全な抜歯を行うために，抗血小板薬のモニタリング方法の開発が望まれる．

CQ 2-5 抗血小板療法患者の抜歯の際，出血時間がどの程度までなら抜歯可能か？

推奨グレード C1 抗血小板薬継続下に抜歯を施行する際に出血時間の測定を行うことがあるが，出血時間は抜歯後出血の程度を予測できないため，出血時間の値で抜歯の可否は決定できない（エビデンスレベルⅣ b）.

背景・目的

ワルファリン継続下での抜歯の際には，INR 値を参考に抜歯の可否を決定している．抗血小板薬服用患者の場合には，抜歯前に出血時間の測定を行って判断することがある．抗血小板薬服用患者では出血時間の延長が推測され，その値がどの程度までなら抜歯可能かが明確ではないために検証を行う．

解　説

健常人での出血時間と抜歯後の出血に関する研究では，出血時間と抜歯後の止血にまで要する時間との関連性は認めず，出血時間は抜歯後の出血を予測する検査にはなり得なかった[73]［Ⅳ b］．抗血小板薬服用患者では出血時間の延長が推測されるが，多くの研究では，抗血小板薬服用患者では，術前の出血時間の異常値を示すことがほとんどない[71, 74, 77, 79, 80, 85, 94, 100]［Ⅱ］．Ardekian ら[71]は，100mg の低用量アスピリン服薬中断群の患者の平均出血時間は 1.8 分，アスピリン継続群の平均出血時間は 3.1 分で有意差はあったが，両群とも正常範囲内で，術中，術後に制御不可能な出血はなく，局所止血処置にて止血し術後出血もなかったと報告している［Ⅱ］．出血時間が 7 分と異常値を示した症例でも，術後出血は生じていないが，局所止血剤や保護床を用いての局所止血を慎重に行う工夫がなされている[94]［Ⅳ a］．抗血小板薬継続下の抜歯では適切な局所止血処置が重要である．アスピリン療法では出血時間（IVY 法）で 20 分までなら歯科外科処置が可能で，緊急手術で 20 分を超えた場合には，出血時間を短縮するために DDAVP（1-desamine-8-p-arginino vasopression）を手術 1 時間前に静脈内投与（0.3μg/kg）か鼻スプレーを使用するとの報告がある[26]［Ⅵ］．

抗血小板療法のアスピリンの用量は低用量であるが，鎮痛目的のアスピリン服用患者においても，健常者で服用前より服用後がアスピリンで 75％の出血時間の延長を認めるが，抜歯後出血は認めていない[86]［Ⅱ］．

いずれにしても，出血時間は抜歯後出血の程度を反映するものではないので，抗血小板薬継続下の抜歯を安全に行うためには，適切なモニタリング検査方法の開発が望まれる．

CQ 2-6 抗血小板薬継続下で抜歯を行う場合，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？たとえば難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯の場合はどうか？

推奨グレード B 医科主治医より原疾患が十分コントロールされていることが確認されていれば，抗血小板薬継続下での，普通抜歯，難抜歯は可能である（エビデンスレベルⅡ）．可能な抜歯本数についての明確な報告はないが少数の抜歯で重篤な術中出血，術後出血は報告されていない（エビデンスレベルⅡ）．埋伏歯智歯の抜歯に関しても，適切な局所止血を行えば重篤な術中，術後の出血をきたすことはないとされている（エビデンスレベルⅣ a）．しかしながら，埋伏智歯の抜歯は術後の腫脹，皮下出血等の程度が高くなり，注意が必要である（エビデンスレベルⅥ）．

背景・目的

抜歯適応歯は，鉗子のみで簡単に抜歯できるものから，粘膜骨膜弁の剥離，骨の削除が必要なものまで多くのバリエーションを持つ．また本数が複数にわたる場合もある．抗血小板薬継続下での抜歯の際には，抜歯侵襲や抜歯本数が出血性合併症のリスク増加になることが懸念される．抗血小板薬継続下で，どの程度の抜歯が可能か，埋伏歯智歯抜歯は可能か，同時に抜歯できる本数は何本かを検証する．

解　説

Ardekian らは少数の症例数ではあるがランダム化比較試験にてアスピリン 100mg/日継続投与群と，中断群とで普通抜歯，難抜歯，多数歯抜歯においても術中出血，術後出血に差は見られないと報告している[71]［Ⅱ］．抜歯が必要な健康人を対象にしたランダム化比較試験の結果，術前に 4 日間アスピリンを 325mg 投与しても，1 本抜歯であれば術後出血，遅発性出血の差はないと報告されている．アスピリン投与群に難抜歯が 2 例含まれているが，術後出血は認められていない[80]［Ⅱ］．Madan らは 51 名の 75 ～ 100mg/日のアスピリン内服患者で継続投与のまま口腔外科処置を行い，1 例を除いて術中の異常出血はなく，術後出血も認めなかったと報告している．この口腔外科処置の中には 1 本の抜歯が 30 例，多数歯抜歯が 6 例，埋伏智歯抜歯が 4 例含まれていたが，術後出血は認めなかった．術中異常出血の 1 例は智歯抜歯であったが，局所止血処置で対処可能であったと報告している[74]［Ⅳ b］．これらの結果から作製された Aframian ら[33]，van Diermen ら[2015-26]の推奨文では，「外来で行われる歯科処置では低用量アスピリン（100mg 以下）の休薬は必要ない」と記載されている［Ⅰ］．

侵襲の程度に関しては，本邦で行われたランダム化比較試験（抗血小板薬の中断 24 例と継続内服 40 例）では，難抜歯を含んだ抜歯に関し検討されたが，止血にかかる時間に有意差は無く，明らかな術後出血と判断される症例はみられなかったとしている[98]［Ⅱ］．また，コホート研究においても，抗血小板薬内服継続で 87 名の患者を外来にて 1 ～ 4 歯の抜歯を行ったところ，対応が必要であった術後出血は 2 例のみであった．抜歯した歯は萌出歯 131 本，埋伏歯 13 本を含んでいた．術後出血を認めた症例はいずれも，抜歯前に軟組織に炎症を有していた症例であった[15]［Ⅳ a］．抗血小板薬服用患者における侵襲的歯科治療後の出血性合併症を調べた後ろ向き研究でも，70 の抜歯処置中 19 処置では切開や骨削除が行われていたが，局所止血処置を行った結果，長引く術後出血は認めなかったと報告している[2015-22]［Ⅳ a］．

抜歯本数に関しては，チクロピジン内服患者の多数歯抜歯に関する症例報告では，口腔内を 2 ブロック（上下顎）に分け，抜歯窩へ酸化セルロースを応用し，義歯による 4 日間の圧迫を行う方法で，問題となる出血はなく経過したと報告されている[76]［V］．抗血小板薬内服患者の抜歯に関する後ろ向き調査でも，一処置あたり 1 から最多 6 本の抜歯が行われていたが，局所止血剤の填入，縫合及び圧迫止血を行ったところ全例で後出血は見られなかったと報告されている[2015-25]［V］．いっぽう，術後出血と抜歯本数に有意な相関関係を認め，1 回につき 3 歯以内の抜歯を勧めている報告[追加 24]もある［Ⅳ b］．

CQ 2-7 抗血小板薬を継続した場合，外来で抜歯可能な症例の基準はあるのか？

推奨グレード B 医科主治医により，原疾患が十分コントロールされていれば，外来において抗血小板薬継続下で 1 本の普通抜歯，難抜歯，多数歯抜歯は可能である（エビデンスレベルⅡ）．埋伏智歯の抜歯も，適切な局所止血を行えば外来で可能である（エビデンスレベルⅣ a）．しかしながら，埋伏智歯の抜歯や口腔内の複数のブロックに及ぶ多数歯抜歯の術後の出血リスクは一般的に高く，また外科ストレスが大きく原疾患に関わる合併症を惹起することが懸念されるため，専門医療機関で行うことが望ましい（エビデンスレベルⅥ）．

背景・目的

抗血小板薬を継続して抜歯処置を行うメリットは，中断に伴う血栓・塞栓症発症のリスクを回避することにある．一方，抜歯の周術期を入院下に管理する目的には，外科ストレスによる術中術後の原疾患に関わる合併症への対応，術後出血や疼痛に対する速やかな対応と患者安静の確保が挙げられる．抗血小板薬を継続した場合，外来で抜歯可能な症例の基準を検証する．

解　説

CQ2-6 で示した抗血小板薬の服用継続下での術中出血，後出血に関するランダム化比較研究は，すべて外来ベースで行われており，抗血小板薬継続下で 1 本の普通抜歯，難抜歯，多数歯抜歯は可能である[71, 80]［Ⅱ］．さらに，アスピリンに関しては 32 名の継続内服症例（75 ～ 100mg/日），25 名の服用中断症例と 25 名の健常者での比較試験があるが，外来にて抜歯後 30 分の圧迫止血を行うことで後出血はいずれの群にもみられていない[85]［Ⅲ］．

埋伏智歯抜歯に関しての報告は，Madan らは 51 名の 75 ～ 100mg/日のアスピリン服用患者で継続投与のまま外来にて口腔外科処置を行い，1 例を除いて術中の異常出血はなく，術後出血も認めなかったと報告している．この口腔外科処置の中には 1 本の抜歯が 30 例，多数歯抜歯が 6 例，埋伏智歯の抜歯が 4 例含まれていた．埋伏智歯の抜歯の 1 例で術中異常出血があったが，これは血管損傷によるものであり，局所止血でコントロールでき，術後出血は認めなかった[74]［Ⅳ b］．

本邦で行われたランダム化比較試験には抗血小板薬の中断 24 例と継続内服 40 例の難抜歯を含んだ抜歯に関する検討がある[98]［Ⅱ］．結果としては止血にかかる時間に有意差は無く，明らかな術後出血と判断される症例はいずれもみられなかったとしている．また，コホート研究においても，抗血小板薬内服継続で 87 名の患者を外来にて 1 ～ 4 歯の抜歯を行ったところ，対応が必要であった術後出血は 2 例のみであった．抜歯した歯は萌出歯 131 本，埋伏歯 13 本を含んでいた．術後出血を認めた症例はいずれも，抜歯前に軟組織に炎症を有していた症例である[15]［Ⅳ a］．

CQ 2-8 抗血小板薬服用患者に対し，抜歯後に抗菌薬を使用しても，術後出血は増加しないか？

推奨グレード C1 抗血小板薬服用患者の抜歯にあたり，通常量の抗菌薬を投与することにより抗血小板作用が増強して術後出血をきたす危険性は低い（エビデンスレベルⅣ b）.

背景・目的

抜歯にあたり，術前および術後に抗菌薬を投与する機会は多く，特に本邦においては，感染のリスクが少ない患者に対しても，処置前後に一定期間抗菌薬を投与することが多い．また，歯性感染症の治療では抗菌薬を長期間投与することもある．そこで，抗血小板薬と抗菌薬の相互作用による出血傾向の増強について検証する．

解　説

抗血小板薬服用患者において，抗菌薬投与による抗血小板作用への影響に関するランダム化比較試験はない．観察研究では，シロスタゾールとマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン）との併用で，シロスタゾールの血中濃度が高く維持され，作用が増強する可能性があるとされるが，出血事象は報告されていない[追加31)]［Ⅳ b］．また，症例報告では，塩酸チクロピジン服用患者の抜歯にあたり，抗菌薬としてアモキシシリン2g/日を8日間投与したが，術後出血はみられなかった[76)]［Ⅴ］.

抗血小板薬服用患者の抜歯に関する観察研究では，抜歯時の抗菌薬の投与は，感染性心内膜炎の予防のために，抜歯1時間前にアモキシシリン2gを1回のみ投与する方法が行われ，抜歯後出血の発生率は0～2%と低値で，局所止血処置が適切に行われるならば，術後出血の発生は少ないと考えられる[15, 71, 74, 77, 80, 81)]［Ⅱ］．また，この投与法であれば，ワルファリン服用患者においてもINR値の変動は少なく，出血傾向も増強しないとされている（CQ1-8参照）.

本邦においては，抜歯前後に一定期間抗菌薬を投与することが多い．抗血小板薬服用患者の抜歯にあたり局所止血処置を適切に行うと，抗菌薬を数日投与しても，明らかに抗菌薬の投与を原因とする術後出血は経験することはないと考えられる．したがって，抗血小板薬服用患者の抜歯にあたり，通常量の抗菌薬を投与することにより抗血小板作用が増強して術後出血をきたす危険性は低いと考えられる.

CQ 2-9 抗血小板薬服用患者に対し，抜歯後に鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs）を使用しても,術後出血は増加しないか？

推奨グレード C1 NSAIDs の多くはシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase: COX）の活性を阻害し，可逆的な抗血小板作用を呈する．抗血小板薬と NSAIDs の併用では両薬剤の相互作用のため出血性合併症を発症する可能性があるため慎重な投与が必要である（エビデンスレベルⅤ）．

背景・目的

抜歯にあたり，術後の疼痛管理のために NSAIDs が投与されることは多い．NSAIDs には抗血小板作用があるため，抗血小板薬との併用により，出血の危険性が懸念される．したがって，抗血小板薬服用患者の抜歯において NSAIDs を併用する場合の, 出血性合併症の発生について検証する．

解　説

抗血小板薬服用患者において，NSAIDs 投与による抗血小板作用の増強に関するランダム化比較試験や観察研究をはじめ研究報告はない．症例報告では，塩酸チクロピジン服用患者の抜歯にあたり，アセトアミノフェンを適宜投与したが，術後出血はみられなかった[76]［Ⅴ］．また，抗血小板薬を服用した日本人を対象にした観察研究において，抜歯後にアセトアミノフェンやロキソプロフェンナトリウムを適宜投与し，術後出血は約 2%　であると報告されているが，抗血小板薬と NSAIDs との関連については検討されていない[15]［Ⅳ a］．

アスピリンは COX を不可逆的に抑制することによりトロンボキサン A2（TXA2）の合成を阻害し，血小板凝集能を抑制する[39, 77, 92]［Ⅵ］．アスピリンは，75 ～ 325mg/日の投与量で血小板凝集能を不可逆的に抑制し，その効果は血小板の寿命に依存し，血小板が入れかわる 7 ～ 10 日間持続する[92]［Ⅵ］．したがって，鎮痛目的にアスピリンを投与することは，これらの作用を増強させる危険性がある．症例報告では，鎮痛のためにアスピリン 12 ～ 20 錠（薬剤量は不明）を服用していたアルコール乱用患者に対し, 18 歯の抜歯を行ったところ, 輸血が必要となる大出血が生じた[89]［Ⅴ］．ただし，本報告におけるアスピリンの投与量は，抗血小板療法に用いる量に比較してかなり多量である可能性があり，またアルコールによる抗血小板作用の増強の影響も考慮される[82]［Ⅵ］．

専門家の意見では，アスピリン以外の NSAIDs も COX の活性を阻害し，プロスタグランジンや TXA2 の合成を抑制して解熱鎮痛作用を発現すると同時に，抗血小板作用も呈するが，これらの薬剤の作用は可逆的であるため，半減期を待てばその効果は減弱する[26]［Ⅵ］．抗血小板薬と NSAIDs の併用について，アスピリンの薬剤インタビューフォームでは，出血の危険性のため NSAIDs のうちインドメタシン，ジクロフェナクナトリウム，フェノプロフェンカルシウムなどの併用を注意するよう喚起している[追加 32]［Ⅵ］．同様に，クロピトグレルの薬剤インタビューフォームでも，ナプロキセンとの併用により消化管出血が増加したことから，NSAIDs との併用を注意するよう喚起している．一方，イブプロフェンとロキソプロフェンナトリウムは血小板の COX-1 とアスピリンの結合を阻害するため，血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告もある[追加 33, 2015-31]［Ⅱ, Ⅲ］．一方，アセトアミノフェンの抗血小板作用は弱いため，NSAIDs よりは出血の危険性は低く，短期間の使用は推奨されている[24, 26]［Ⅵ］．抗血小板薬と NSAIDs との併用による出血性合併症に関するエビデンスはなく，今後の検討が必要である．

CQ 3-1 抗血栓療法患者の抜歯において，どの局所止血方法が良いのか？

推奨グレード A　酸化セルロース綿あるいはゼラチンスポンジを抜歯窩に填入し，創縁を縫合し，ガーゼによる圧迫止血を行う（エビデンスレベルⅡ）.

背景・目的

抗血栓療法患者の抜歯は，抗血栓薬を継続して行うことが推奨されているが，局所止血処置が適切に行われていないと，出血の危険性が増加すると考えられる．局所止血処置としては，一般的にはガーゼによる圧迫のほか，吸収性止血剤の填入や縫合などが行われるが，その他さまざまな方法が報告されており[104, 112, 114, 116, 123, 125]［Ⅱ］，最適な局所止血処置について検証する．

解　説

抗血栓療法患者の抜歯においては，鉗子あるいはヘーベルを用いて 1 ～ 2 歯を抜歯する程度であれば，ガーゼによる圧迫で十分止血できるとの観察研究[17]［Ⅳ b］はあるが，抜歯歯数や周囲組織の損傷などを考慮すると，酸化セルロース綿あるいはゼラチンスポンジを抜歯窩に填入し，創縁を縫合しガーゼによる圧迫を行う方法を推奨する報告が多い[4, 6, 7, 9, 11, 12, 20, 103, 105, 113, 120 ～ 124]［Ⅱ］[2015-24, 27, 32]［Ⅳ b］．また，これらの方法にて止血困難な場合，止血シーネ（保護床）を使用する報告も多い[113, 121, 124]［Ⅲ］.

抗血栓療法患者の抜歯における止血処置に関するランダム化比較試験やコホート研究では，抜歯後の止血には，ゼラチンスポンジとフィブリン糊は同等に有効であり，また，酸化セルロースとフィブリン糊も同等に有効であることが示されている．したがって，医療経済的な面を考慮すると，ゼラチンスポンジまたは酸化セルロースを抜歯窩に填入し，辺縁を縫合し，ガーゼによる圧迫を行う方法が最も適切と考えられる[105, 108, 113]［Ⅱ］.

本邦において保険適応はないが，欧米の文献では抗線溶薬であるトラネキサム酸による洗口やトラネキサム酸含有のガーゼによる創部の圧迫[7, 9]［Ⅳ a］も繁用されている．ランダム化比較試験にて，口腔外科小手術の止血には，トラネキサム酸による洗口を 1 回あたり 2 分間，1 日 4 回，2 日間行うことが有効である[101, 102, 109 ～ 111]［Ⅰ］.

その他の方法として，platelet-rich plasma（PRP）[106] や n-ブチル -2-シアノアクリレート接着剤[107]［Ⅱ］，HemCom® 歯科用止血被覆剤[2015-HS3]［Ⅳ］，LED 照射[2015-HS8]［Ⅳ b］を用いて有効であったというランダム化比較試験がみられるが，広く普及するには至っていない［Ⅱ］.

英国歯科医師会のガイドライン[34] およびシステマティック・レビュー[33] では，抗線溶薬である 4.8%または 5%トラネキサム酸溶液による洗口（1 日 4 回，2 日間）または epsilon-amino caproic acid（EACA）による洗口，酸化セルロース，ゼラチンスポンジおよびフィブリン糊の使用が推奨されており，世界的に広く普及した方法であると考えられる［Ⅰ］.

術後出血に対して，局所止血剤の填入，縫合，圧迫などの局所止血処置で対応可能との報告は多い[8, 26]［Ⅳ a］．脳梗塞と高血圧症の既往を持つ真性多血症患者の多数歯抜歯の症例報告では，アスピリン継続下に縫合と吸収性ゼラチンスポンジの応用と，保護床を用いた対応を行ったが，抜歯後再出血を認めたという．再出血は繰り返されたが，患者自身のガーゼ圧迫にて対応可能であったと

いうが，術後 10 日の入院加療を行ったと報告している[99]［V］．また，術後出血の止血には再縫合，止血用副子の装着，血腫の除去，電気凝固などの処置が必要であったとの報告もある[27]［Ⅳ a］．これらの結果から，術後の出血や体調等の変化に備えて高次機能病院の歯科口腔外科医に相談や受診ができる体制を確保しておく必要がある［VI］．

CQ 3-2 止血シーネ（保護床）を使用した時に除去する時期はいつか？

推奨グレード C1 止血シーネは術直後の圧迫止血の目的であれば１～２日の使用で十分であろうが，創部の保護も目的にするのであれば，遅発性出血の頻度が下がる術後７日目程度まで使用すべきである（エビデンスレベルⅣ b）.

背景・目的

抗血栓薬継続投与下で抜歯を行った場合の局所止血の方法は，酸化セルロース綿あるいはゼラチンスポンジを抜歯窩に填入し，創縁を縫合し，ガーゼによる圧迫止血を行う．また，トラネキサム酸による洗口を２日間行うことも有効であるとされている（CQ3-1参照）．止血困難な場合は止血シーネ（保護床）を使用することが勧められているが，止血シーネの除去の時期に関しての記述は少なく，適切な除去の時期を検証する．

解　説

止血シーネはシーネ，レジンスプリントあるいは保護床とも呼ばれ，義歯を用いて圧迫した方法も止血シーネと同様の目的で用いられる[26, 76, 113, 117, 119～121, 124]［Ⅲ］.

止血シーネの除去時期に関する報告は非常に少なく，除去時期を明示したものは止血シーネを用いた症例では抜歯後１日で止血が確認されたため除去したもの[120]と義歯を用いた症例では抜歯後４日で除去したもの[76]とがある［Ⅴ］．また，抜歯後３～５日に遅発性出血を認めた症例で止血シーネを使用したものでは除去時期が明示されていない[4, 9, 14, 20]［Ⅲ］.

Morimoto らは抗血栓療法施行中患者に内服薬継続投与で抜歯を行った場合の術後出血の時期を検討しているが，11 例中７例が３日以内であるが，術後４日目，５日目，６日目，10 日目にそれぞれ１例の遅発性出血を認めている[15]［Ⅳ a］．これらのデータは止血シーネを保護床として使用する場合は，遅発性出血が認められなくなる時期まで（最長 10 日）使用する必要性を示している．しかしながら，残存歯全体を覆うような止血シーネは食物残渣の停滞を招き，創部感染の原因になりかねない．また，止血シーネは単独で使用されることはなく，縫合，縫合＋酸化セルロース綿等との併用による方法として使用されることが多く，術後７日程度で抜糸が必要になるため，それまでの除去が必要である．上述のごとく，止血シーネの除去時期に関する明確なエビデンスはないが，止血が確認できたとしても，止血シーネは本来止血困難症例に使用していることから，術後７日程度の圧迫と創部保護が必要であると考えられる．

CQ 3-3 抗凝固薬継続下の抜歯の際に，局所止血処置にて止血困難な出血時の対応にはどのようにしたら良いのか？

推奨グレード C1 ワルファリン継続下の抜歯の際に，局所止血処置にて止血困難な出血がみられた場合には，INR の測定を行い，ワルファリン療法の減量，中止，ビタミン K の投与，新鮮凍結血漿，乾燥ヒト血液凝固因子第Ⅸ因子複合体製剤，遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤の投与によるワルファリンの効果の是正を考慮する（エビデンスレベルⅤ）．ヘパリン投与中患者では，ヘパリン減量や中止，および硫酸プロタミンによる中和を行う（エビデンスレベルⅤ）．いずれの処置も，医科と連携の上，医師による判断が必要で，止血が得られるまでは，出血による気道閉塞への配慮が必要である．

背景・目的

抗凝固薬継続下の抜歯の際に，局所止血処置にて止血困難な出血が生じることがある．1957 年に Ziffer ら[41]が，抗凝固薬を継続下に抜歯したところ重篤な出血を来した症例を報告し，抗凝固療法患者では，口腔外科手術時には抗凝固薬を短期間中断することを推奨した．以後，本邦では，抗凝固療法患者の抜歯では同薬剤の中断が慣習化されていた．しかし，最近では，抜歯時，抗凝固薬の中断による血栓・塞栓症の発症が問題視され，継続下の抜歯が推奨されている[33, 34, 58, 59]．抗凝固薬継続下に抜歯を行っても局所止血処置にて止血可能で重篤な出血性合併症はないとの報告が多いが（CQ1-1参照），局所止血処置にて止血困難な出血を認めた場合の対応について検証を行う．

解　説

ワルファリン維持量投与下の抜歯において，一般的に推奨されている手順，投薬および術式を遵守すれば，局所止血処置にて対応困難な出血が起こる可能性は低いとされている[5, 33, 34]［Ⅰ］．Wahl の報告[5]では，774 名，2,014 処置中，12 名で局所止血困難な出血があり，12 名中 5 名が抗凝固療法の治療域を超えたためにワルファリンの中断，ビタミン K，新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）の投与を受けていた［Ⅵ］．Pototski ら[35]は，ワルファリン服用継続で抜歯など歯科小手術を行った場合，局所止血処置だけでコントロールできない術後出血の頻度は 0 ～ 3.5％であるが，重篤な障害を来した例はないと報告している［Ⅵ］．生命を脅かすような出血はきわめてまれであるので，抗凝固療法中断による血栓・塞栓症のリスクを重要視するべきである（CQ1-2参照）[33, 34, 38]．

一般的に抜歯処置において，対応困難な出血を起こす場合には血管損傷や顎骨損傷を合併している可能性を考えなければならない．まずは抜歯窩内部をよく観察し，血管損傷や顎骨損傷がないか確認し，出血を増長しない範囲で可能な止血処置を行う．同時に，INR, APTT 値および貧血の程度の把握，抗凝固薬の作用以外にも出血傾向をきたす原因（血圧上昇，血小板減少，肝機能障害など）がないかの精査を並行して行う．最終的にワルファリンやヘパリンの作用を拮抗させないと止血が得られそうもないと判断される場合には，医師と連携の上で止血処置を行う．循環器病の診断と治療に関するガイドラインでは，ワルファリン療法中の出血性合併症時の対応は，重症度に応じ，ワルファリン減量～中止，ビタミン K の投与を行う．早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合には，FFP，乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤や遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤の

投与を考慮するとなっている[59]［Ⅰ］.

ヘパリン療法中の患者では，出血性合併症の重症度に応じてヘパリン減量や中止，硫酸プロタミンによる中和を行う[59]［Ⅰ］．欧米の論文では，ワルファリン継続下に抜歯した場合に局所止血処置にて止血せずワルファリンを中断しビタミンKの投与や輸血を行ったとの報告が数例[5, 41]あるが，歯科医師は局所止血の可否に関しての判断を行わなければならないが，ワルファリン療法やヘパリン療法の是正など全身的に影響の及ぶ止血処置は医師の判断のもとに行う．また，局所的には口底および顎下部や頸部の隙に血腫の波及が疑われる場合には気道狭窄に注意する.

抜歯後に抗菌剤や非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の投与が行われるが，同薬剤はワルファリンの作用を増強し，INRの延長がみられることがあるので注意を要する[5, 51]（CQ1-8, 9参照）. プレドニゾロンを併用していたワルファリン服用患者にアモキシシリン3g/日を投与し抜歯を行ったところ，INR値が9.1に上昇し，輸血およびビタミンKの投与を行ったとの報告[51]がある［Ⅴ］.

抗凝固薬継続下の抜歯にあたっては，局所止血処置にて対応困難な出血を起こさない様に，術前のINR値などの臨床検査値の確認，低侵襲の抜歯操作，適切な局所止血処置を行うなど遵守すべき事項を守り，万が一，局所止血処置にて対応困難な出血をきたす事態に陥った場合には，タイミングを逸することなく医師との連携を行うことが重要と考える.

参 考 文 献

■旧ガイドラインの CQ 改訂のために検索式で得られ選別された参考文献（2015 年版）

2015- 1. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, Zanon E. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. Thrombosis and haemostasis. 2010; 104: 972–5. [Ⅳb]

2015- 2. Bajkin BV, Bajkin IA, Petrovic BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions: a prospective study. J Am Dent Assoc. 2012; 143: 771–6. [Ⅳb]

2015- 3. 重複のため削除

2015- 4. Bajkin BV, Todorovic LM. Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: is it still controversial? Br J Oral Maxillofac Surg. 2012; 50: 65–8. [Ⅳ a]

2015- 5. Brooks AS. Delayed complications of tooth extraction in patients taking warfarin, antibiotics, and other medications. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69: 977–99. [Ⅴ]

2015- 6. 重複のため削除

2015- 7. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, Feitosa AC, Ayub B, Polanczyk CA, Jardim C, Vieira CL, lezzi D, Ikeoka DT, Schreen D, D'Amico EA, Pfeferman E, de Lima EQ, Burdmann Ede A, Pachon E, Machado FS, Galas FR, Paula FJ, Carvalho FC, Feitosa-Filho GS, Prado GF, Lopes HF, Lima JJ, Marchini JF, Fornari LS, Drager LF, Vacanti LJ, Hajjar LA, Rohde LE, Gowdak LH, Cardoso LF, Vieira ML, Monachini MC, Macatrão M, Villaça PR, Farsky PS, Lopes RD, Bagnatori RS, Heinisch RH, Gualandro SF, Accorsi TA, Avila WS, Mathias W Jr. II Guidelines for Perioperative Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2011; 96（3 suppl 1）：1-68. [Ⅰ]

2015- 8. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. Ann Pharmacother. 2009; 43: 1765–73. [Ⅳ a]

2015- 9. Czembirek C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch P, Schicho K, Dong A, Seemann R. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. Clin Oral Investig. 2014; 18: 1655-61. [Ⅳ b]

2015-10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141（2 Suppl）：e326S-50S. [Ⅰ]

2015-11. 藤盛真樹，西村泰一，谷　和俊，岡田益彦，吉田将亜，松田光悦．抗血栓療法施行患者における抜歯後出血に関する臨床的検討．口科誌．2010; 59: 113–22. [Ⅳ b]

2015-12. 吉川博政，樋口　崇，福元俊輔，吉田将律，山本千佳，樋口勝規．ワルファリン至適治療域での抜歯に関する検討．日口外誌．2010; 56: 416–21. [Ⅳ b]

2015-13. Hong CHL, Napeñas JJ, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB. Frequency of bleeding

following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68: 975-9. [Ⅳ a]

2015-14. Hong C, Napeñas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 114: 464–8. [Ⅳ a]

2015-15. Karslı ED, Erdogan Ö, Esen E, Acartürk E. Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69: 2500-7. [Ⅳ b]

2015-16. Kusafuka Y, Kurita H, Sakurai S, Suzuki S, Nakanishi Y, Katsuyama Y, Ohmori S. Effect of single-dose extended-release oral azithromycin on anticoagulation status in warfarinized patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2013; 115: 148–51. [Ⅳ b]

2015-17. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. Am J Cardiol. 2011; 108: 964–7. [Ⅳ b]

2015-18. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. Clin Oral Implants Res. 2009; 20 Suppl 4: 96–106. [Ⅰ]

2015-19. Medeiros FB, de Andrade AC, Angelis GA, Conrado VC, Timerman L, Farsky P, Dib LL. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension: a prospective, double-blinded, and randomized study. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69: 2949–55. [Ⅱ]

2015-20. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69: 1550–6. [Ⅳ b]

2015-21. Morimoto Y, Niwa H, Nakatani T. On the use of prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy requiring tooth extraction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110: e7–10. [Ⅴ]

2015-22. Napeñas JJ, Hong CHL, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. J Am Dent Assoc. 2009; 140: 690–5. [Ⅳ a]

2015-23. Napeñas JJ, Oost FCD, DeGroot A, Loven B, Hong CHL, Brennan MT, Lockhart PB, van Diermen DE. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013; 115: 491–9. [Ⅰ]

2015-24. 重田崇至，梅田正博，吉武　賢，高橋英哲，渋谷恭之，古森孝英，井堂信二郎，長谷川巧実，李　進彰．抗血栓療法継続下で抜歯を施行した患者の出血性合併症に関する臨床的検討．口科誌．2012; 61: 1–7. [Ⅳ a]

2015-25. 豊田眞仁，皆木省吾．抗血栓療法継続下での抜歯における止血状態．老年歯学．2012; 27: 25–9. [Ⅴ]

2015-26. van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, van der Waal I. Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. Oral

Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107: 616–24. [I]
2015-27. 窪田　稔，黒川悦郎．抗血栓療法継続下での口腔内外科処置．倉敷中病年報．2012; 75: 133–5. [Ⅳ a]
2015-28. 栗田　浩，宮下敏秀，田中廣一，小谷　朗．いわゆる有病者に対する歯科口腔外科治療に関する臨床的検討 7: 当科における入院下歯科治療（抜歯）例の実態および同患者の意識調査．日有病歯誌．1996; 5: 1–6. [Ⅳ a]
2015-29. 江頭正人．特集　高齢者医療における新規抗凝固療法の幕開け―脳卒中発症予防の新展開―．Geriat Medicine. 2011; 11: 1307–10. [Ⅵ]
2015-30. 山田裕士，児玉泰光，永田昌毅，星名秀行，瀬尾憲司，高木律男．抗血栓療法患者における口腔外科処置に関連した周術期管理の検討～当科における抗血栓療法患者周術期管理マニュアルの検証～．新潟歯誌，2010; 40: 39–48. [Ⅳ b]
2015-31. 赤木祐貴，柴田健太，嶋田修治，谷中昭典，樋上賀一，土谷隆紀，久保田芳郎，青山隆夫．アスピリンの抗血小板作用に及ぼすロキソプロフェンナトリウムの影響とその回避方法．医療薬学．2011; 37: 69–77. [Ⅲ]
2015-32. 田中宏和，栗田　浩，鎌田孝広，小池剛史．経口抗凝固薬（ワルファリン）内服患者の抜歯に関する検討．信州医誌．2010; 58: 301–5. [Ⅳ b]
2015-33. 藤本一眞ら．抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン．日本消化器内視鏡学会雑誌．2012; 54: 2073–102. [I]
2015-34. 飯田昌樹，清水　武，五島秀樹，川原理絵，傳田祐也，横林敏夫．長野赤十字病院口腔外科における抗血栓療法施行患者の抜歯に関する臨床的検討．新潟歯誌．2011; 41: 21–6. [Ⅳ b]
2015-35. 堀　正二ら．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 年改訂版）．2009; 1–19. [I]

■旧ガイドラインの CQ 改訂のためにハンドサーチで追加された文献（2015 年版）

2015-HS 1. Bacci C, Berengo M, Faverzo L, Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy- a prospective case control study. Clin Oral Impl Res. 2011; 22: 151-6. [Ⅳ b]

2015-HS 2. Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal. 2013; 18: e461-72. [Ⅵ]

2015-HS 3. Kale TP, Singh AK, Kotrashetti SM, Kapoor A. Effectiveness of Hemcon Dental Dressing versus conventional method of Haemostasis in 40 patients on oral antiplatelet drugs. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012; 12: 330-5. [Ⅳ b]

2015-HS 4. Koskinas KC, Lillis T, Tsirlis A, Katsiki N, Giannoglou GD, Ziakas AG. Dental management of antiplatelet-receiving patients: is uninterrupted antiplatelet therapy safe? Angiology. 2012; 63: 245-7. [Ⅳ b]

2015-HS 5. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Escribano MG, Martinez-Beneyto Y. Behaviour and attitudes among Spanish general dentists towards the anticoagulated patient: a pilot study. J Evaluation in Clin Pract. 2010; 16: 539-41. [Ⅳ b]

2015-HS 6. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting hemorrhage after tooth extraction in patients undergoing continuous infusion with unfractionated heparin. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 70: 521-6. [Ⅳ a]

2015-HS 7. 重複のため削除

2015-HS 8. Okamoto T, Ishikawa I, Kumasaka A, Morita S, Katagiri S, Okano T, Ando T. Blue-violet light-emitting diode irradiation in combination with hemostatic gelatin sponge (Spongel) application ameliorates immediate socket bleeding in patients taking warfarin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014; 117: 170-7. [Ⅳ b]

2015-HS 9. Park MW, Her SH, Kwon JB, Lee JB, Choi MS, Cho JS, Kim DB, Chung WS, Seung KB, Kim KY. Safety of dental extractions in coronary drug-eluting stenting patients without stopping multiple antiplatelet agents. Clin Cardiol. 2012; 35: 225-30. [Ⅲ]

2015-HS10. Pereira CM, Gasparetto PF, Carneiro DS, Correa MEP, Souza CA. Tooth extraction in patients on oral anticoagulants: Prospective study conducted in 108 Brazilian patients. ISRN Dent. 2011; 2011: 203619. [Ⅳ b]

2015-HS11. Rodriguez-Cabrera MA, Baron-Dorado C, Leco-Berrocal I, Gomez-Moreno G, Martinez-Gonzalez JM. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: a literature review. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal. 2011; 16: e800-4. [Ⅰ]

2015-HS12. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013; 116: 709-16. [Ⅰ]

2015-HS13. 藤盛真樹，鳥谷部純行，大坪誠治，西村泰一，嶋津真史，末次　博，近藤英司，吉田将亜，竹川政範，松田光悦．抗血栓療法施行患者における普通抜歯に関する前向き多施設共同研究　―圧迫止血を基本とした一時止血法と抜歯後出血に関する因子につ

いての検討―．口科誌．2014; 63: 1-10. [Ⅳ b]
2015-HS14. Balevi B. Should warfarin be discontinued before a dental extraction? A decision-tree analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110: 691-7. [Ⅵ]
2015-HS15. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B, Gavaldá-Esteve C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. J Clin Exp Dent. 2014; 6: e155–e161. [Ⅵ]
2015-HS16. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 1413-25. [Ⅰ]
2015-HS17. 日本循環器学会，他．安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドライン（2011 年改定版）．[Ⅰ]
2015-HS18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score（HAS-BLED）to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010; 138: 1093-100. [Ⅰ]
2015-HS19. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. Br. J. Anaesth. 2011（suppl 1）; 107: i96-106. [Ⅰ]
2015-HS20. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010; 27: 999-1015. [Ⅰ]
2015-HS21. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Acta Anaesthesiol Scand. 2010; 54: 16-41. [Ⅰ]
2015-HS22. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines（Third Edition）. Reg Anesth Pain Med. 2010; 35: 64-101. [Ⅰ]

■新規 CQ に対して検索式で得られ選別された参考文献（2015 年版）

新規 - 1. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. Aust Dent J. 2014; 59: 296-301. [V]

新規 - 2. Breik O, Tadros R, Devitt P. Thrombin inhibitors: surgical considerations and pharmacology. ANZ J Surg. 2013; 83: 215–21. [VI]

新規 - 3. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369: 1406-15. [Ⅱ]

新規 - 4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-51. [Ⅱ]

新規 - 5. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. J Can Dent Assoc. 2013; 79: d74. [VI]

新規 - 6. Eriksson B. I, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007; 5: 2178-85. [Ⅱ]

新規 - 7. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 113: 431-41.[VI]

新規 - 8. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, Reeves RA, LaCreta F. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75: 476-87. [Ⅱ]

新規 - 9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369: 2093-104. [Ⅱ]

新規 -10. Gomez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Martin-Piedra M, Guardia J, Calvo-Guirado J, Cabrera M, Lopez-Gallardo C, Castillo T. Dabigatran and rivaroxaban, new oral anticoagulants. New approaches in Dentistry. J Clin Exp Dent. 2010; 2: e1–e5.[VI]

新規 -11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A,

Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92. [Ⅱ]

新規 -12. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M; RE-LY Investigators. 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. 2012; 126: 343-8. [Ⅱ]

新規 -13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013; 15: 625-51. [Ⅰ]

新規 -14. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation--sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. Circ J. 2011; 75: 800-5. [Ⅱ]

新規 -15. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation —the J-ROCKET AF study—. Circ J. 2012; 76: 2104-11. [Ⅱ]

新規 -16. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 113: 575-80. [Ⅵ]

新規 -17. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. Circ J. 2011; 75: 1539-47. [Ⅵ]

新規 -18. Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and Efficacy of the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Apixaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. Circ J. 2011; 75: 1852-9. [Ⅱ]

新規 -19. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Becker RC, Nessel CC, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 651-8. [Ⅱ]

新規 -20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-91. [Ⅱ]

新規 -21. Romond KK, Miller CS, Henry RG. Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013; 116: e191-5. [V]
新規 -22. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64: 292-303. [II]
新規 -23. Thorne KM, Dee S, Jayathissa S. Thrombotic events after discontinuing dabigatran: rebound or resumption?. BMJ. 2012; 345: e4469. [V]
新規 -24. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010; 103: 1116-27. [VI]
新規 -25. 是恒之宏．心原性脳塞栓症とダビガトラン．Thrombosis Medicine. 2013; 3: 21–7. [VI]
新規 -26. 長尾毅彦．抗凝固薬の投与方法とモニタリング．Medical Technology. 2012; 40: 1190–5. [VI]
新規 -27. 矢坂正弘．新規抗凝固薬の抜歯，生検，手術時の注意と出血時の対処．分子脳血管病. 2011; 10: 438–45. [VI]
新規 -28. 矢坂正弘．抗凝固薬・抗血小板薬の出血リスクとその対応（2）周術期における抗血栓療法の継続・中止・再開の治療戦略．薬局．2013; 64: 317–22. [VI]

■新規 CQ のためにハンドサーチで追加された文献（2015 年版）

新規 -HS 1. 第一三共株式会社．リクシアナ® インタビューフォーム第 4 版，2012.［VI］

新規 -HS 2. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社．プラザキサ® インタビューフォーム第 10 版，2014.［VI］

新規 -HS 3. バイエル薬品株式会社．イグザレルト® インタビューフォーム第 5 版，2013.［VI］

新規 -HS 4. ブリストル・マイヤーズ株式会社．エリキュース® インタビューフォーム第 3 版，2013.［VI］

新規 -HS 5. Thrombosis guidelines group. Practical guide dabigatran Guidance for use in particular situations. Version 2.0（January 2013）.［ I ］

新規 -HS 6. Thrombosis guidelines group. RIVAROXABAN A Practical Guide V1.0–06 July 2012.［ I ］

新規 -HS 7. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社．プラザキサ安全性速報．2011. 8.［VI］

新規 -HS 8. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年度改訂版）.［ I ］

新規 -HS 9. 長尾毅彦．脳血管障害における抗凝固療法の基本．日有病歯誌．2014; 23, 2-6.［VI］

新規 -HS10. 長尾毅彦．Xa 因子阻害薬　最新のエビデンス．臨床神経学．2011; 51: 1007-10.［VI］

新規 -HS11. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2012; 108: 876-86.［VI］

新規 -HS12. Kanemoto M, Kuhara H, Ueda T, Shinohara T, Oda T, Nakao F, Kamei T, Ikeda Y, Fujii T. Association of apixaban therapy and prothrombin time in patients with atrial fibrillation. Circ J. 2014 Sep 25.［Epub ahead of print］［IV b］

新規 -HS13. 家子正裕：効果と出血をどのように診るか　抗凝固薬．Heart View 2014; 18: 136-43.［VI］

■ 2010 年版

1. Steinberg MJ, Moores JF 3rd, Maywood 3rd. Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995; 80: 175-7. [Ⅵ]
2. White RH, Mckittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: Changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med. 1995; 122: 40-2.[Ⅳ a]
3. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. J Oral Maxillofac Surg. 1996; 54: 27-32. [Ⅱ]
4. Devani P, Lavery KM, Howell CJT. Dental extractions in patients on warfarin—Is alternation of anticoagulant regime necessary? Br J Oral Maxillofac Surg. 1998; 36: 107-11. [Ⅲ]
5. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med. 1998; 158: 1610-6. [Ⅵ]
6. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002; 40: 248-52. [Ⅱ]
7. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy—Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001; 30: 518-21. [Ⅳ b]
8. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: Should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58: 131-5. [Ⅳ a]
9. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli GP, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2003; 14: 27-30. [Ⅳ b]
10. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: A randomized comparison of diff erent intensity targets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 104: e18-e21. [Ⅱ]
11. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Rass MA, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K. et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. Br Dent J. 2007; 203: 1-5. [Ⅱ]
12. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007; 45: 463-6. [Ⅳ a]
13. Malden NJ, Santini A, Mather CI, Gardner A. Minor oral surgery and interference with anticoagulation in patients taking warfarin: A retrospective study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007; 45: 645-7. [Ⅳ b]
14. Ferrieri GR, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strobmenger L, Abati S. Oral Surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65: 1149-54. [Ⅳ a]
15. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 51-7. [Ⅳ a]

16. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med. 2008; 168: 63-9. [Ⅳ a]
17. 式守道夫．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．日口外誌．1982; 28: 1629-42. [Ⅳ b]
18. Ogiuchi H, Ando T, Tanaka M, Kuwasawa T, Sangu Y, Abe H, et al. Clinical reports on dental extraction from patients undergoing oral anticoagulant therapy. Bull Tokyo Dent Coll. 1985; 26: 205-12. [Ⅳ b]
19. 福本　裕，鈴木康之，重松司朗，吉田奈穂子，来間恵理，薬師寺孝．ワルファリン服用患者の抜歯後における抗凝固状態回復期間に影響する因子について．日口外誌．2008; 54: 517-21. [Ⅳ a]
20. Bailey BMW, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy—A controlled clinical trial. Br Dent J. 1983; 155: 308-10. [Ⅳ b]
21. Beirne OR, Koehler JR. Surgical management of patients on warfarin sodium. J Oral Maxillofac Surg. 1996; 54: 1115-8. [Ⅵ]
22. Herman WW, Konzelman JL, Sutley SH. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc. 1997; 128: 327-35. [Ⅵ]
23. Schardt-Sacco D. Update on coagulopathies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 90: 559-63. [Ⅵ]
24. Scully C, Wolff A. Oral surgery in anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94: 57-64. [Ⅵ]
25. Dunn AS, Alexander G, G Turpie. Perioperative management of patients receiving oral Anticoagulants A systemic review. Arch Intern Med. 2003; 163: 901-8. [Ⅰ]
26. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 93: 544-51. [Ⅵ]
27. Barrero MV, Knezevic M, Martin MT, Llorente AV, Valverde JCO. Jimenez FG, et al. Oral surgery in the patients undergoing oral anticoagulant therapy. Med Oral. 2002; 7: 63-70.[Ⅳ a]
28. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patients with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. Br Dent J. 2003; 195: 495-501. [Ⅵ]
29. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 1492-7. [Ⅵ]
30. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. Aust Dent J. 2003; 48: 89-96. [Ⅵ]
31. Chugani V. Management of dental patients on warfarin therapy in a primary care setting. Dent Update. 2004; 31: 379-84. [Ⅵ]
32. Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 540-5. [Ⅵ]
33. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasisaltering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103（Suppl 1）：S45e1-11. [Ⅰ]

34. Perry DJ, Noakes TJC, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. Br Dent J. 2007; 203: 389-93. [I]
35. Pototski M, Amenabar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. J Oral Sci. 2007; 49: 253-8. [VI]
36. Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13: E176-9. [VI]
37. Goodchild JH, Donaldson M. An evidence-based dentistry challenge: Treating patients on warfarin (coumadin). Dental Implantol Update. 2009; 20: 1-8. [VI]
38. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systemic review and meta-analysis. J Can Dent Assoc. 2009; 75: 41-41i. [I]
39. Gómez-Moreto G, Guardia J, Cutando A, Guirado JLC. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. Med Oral Pathol Cir Bucal. 2009; 14: E123-8. [VI]
40. Scopp IW, Fredrics H. Dental Extractions in patients undergoing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1958; 11: 470-4. [V]
41. Ziffer AM, Scoop IW, Beck J, Baum J, Berger AR. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. N Eng J Med. 1957; 256: 351-3. [V]
42. Rice PJ, Perry RJ, Afzal Z, Stockley IH. Antibacterial prescribing and warfarin: a review. Br Dent J. 2003; 194: 411-5. [VI]
43. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. Ann Pharmacother. 2003; 37: 367-370. [V]
44. Pemberton MN, Oliver RJ, Theaker ED. Miconazole oral gel and drug interactions. Br Dent J. 2004; 196: 529-31. [V]
45. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. J Gen Internal Med. 2005; 20: 653-6. [IV b]
46. McCall KL, Scott JC, Anderson HG. Retrospective evaluation of a possible interaction between warfarin and levofloxacin. Pharmacotherapy. 2005; 25: 67-73. [IV b]
47. Johnson MC, Wood M, Vaughn V, Cowan L, Sharkey AM. Interaction of antibiotics and warfarin in pediatric cardiology patients. Pediatr Cardiol. 2005; 26: 589-92. [IV b]
48. Stroud LF, Mamdami MM, Kopp A, Bell CM. The safety of levofloxacin in elderly patients on warfarin. Am J Med. 2005; 118: e7-e12. [IV a]
49. Mathews S, Cole J, Ryono RA. Antocoagulation-related outcomes in patients receiving warfarin after starting levofloxacin or gatifloxacin. Pharmacotherapy. 2006; 26: 1446-52. [IV a]
50. Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA, Fay WP. Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. J Thromb Thrombolysis. 2008; 26: 44-8. [IV a]
51. Wood GD, Deeble T. Warfarin: Dangers with antibiotics. Dental Update. 1993; Oct 20: 350, 352-3. [V]
52. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Arch Intern Med. 1994; 154: 1443-8. [I]

53. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med. 2001; 40: 1183-8. [Ⅳ a]
54. Blacker DJ, Wijdicks EFM, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. Neurology. 2003; 61: 964-8. [Ⅳ b]
55. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-Excecutive summary. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 854-906. [Ⅰ]
56. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. Thromb Res. 2006; 118: 290-3. [Ⅴ]
57. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and overthe-counter analgesic agents. Clinical Therapeutics. 2007; 29: 2477-97. [Ⅵ]
58. 2002-2003 年度合同研究班報告（日本循環器学会，日本心臓病学会，日本血栓止血学会，日本臨床血液学会，日本神経学会，日本脳卒中学会，日本冠疾患学会，日本心血管インターベンション学会，日本人工臓器学会，日本脈管学会，日本胸部外科学会，日本心血管外科学会，日本小児循環器学会）．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．Circ J. 2004; 68 Suppl Ⅳ: 1153-219. [Ⅰ]
59. 2006-2007 年度合同研究班報告（日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会）．心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）．Circ J. 2008; 72 Suppl. Ⅳ: 1581-638. [Ⅰ]
60. Friedlander AH, Yoshikawa TY, Chang S, Feliciano Z, Scully C. Atrial fibrillation. Pathogenesis, medical-surgical management and dental implications. J Am Dent Assoc. 2009; 140: 167-77. [Ⅰ]
61. Brennan MT, Hong C, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. Utility of an international normalized ratio testing device in a hospital-based dental practice. J Am Dent Assoc. 2008; 139: 697-703. [Ⅴ]
62. Johnson-leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoaguration therapy. J Am Dent Assoc. 2002; 133: 1083-7. [Ⅴ]
63. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Arch Intern Med. 2004; 164: 1319-26. [Ⅳ b]
64. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AGG, Bates SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular- weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation. 2004; 110: 1658-63. [Ⅳ b]
65. Todd DW, Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2001; 59: 1090-2. [Ⅴ]
66. Bloomer CR. Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin（Lovenox）anticoagulation therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62: 101-3. [Ⅴ]
67. Pettinger TK, Christopher T, Owens CT. Use of low-molecular-weight heparin during dental extractions in a medicaid population. J Manag Care Pharm. 2007; 13: 53-8. [Ⅳ b]

68. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SDJ. Randomized prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67: 990-5. [Ⅱ]
69. 矢坂正弘，峰松一夫，木村和美，長束一行，成富博章，牧浦倫子．抜歯時のワルファリン管理に関するアンケート調査．日医新報．2003; 24: 21-5. [Ⅵ b]
70. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005; 62: 1217-20. [Ⅳ b]
71. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? J Am Dent Assoc. 2000; 131: 331-5. [Ⅱ]
72. Wynn RL, Bergman SA. Clopidogrel（Plavix）：Dental considerations of an antiplatelet drug. Gen Dent. 2001; 49: 564-8. [Ⅵ]
73. Brennan MT, Shariff G, Kent ML, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in anhealthy control population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Pathol Endod. 2002; 94: 439-43. [Ⅳ b]
74. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor Oral Surgery Without Stopping Daily Low-Dose Aspirin Therapy- A Study of 51 Patients. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 1262-5. [Ⅳ b]
75. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. Neurol Clin. 2006; 24: 607-30. [Ⅵ]
76. Maman L, Stieltjes N, Galeazzi JM, Kalafat M, Alantar A. Multiple teeth extractions in a patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CADASIL），treated with ticlopidine. J Oral Maxillofac Surg. 2006; 64: 127-9. [Ⅴ]
77. Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 104: 316-23. [Ⅵ]
78. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr. DE, Gardner JJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. Catheter Cardiovasc Interv. 2007; 69: 334-40. [Ⅰ]
79. Shah PR, Yepes JF, Valenza JA. Combination of aspirin and clopidogrel for the prevention of thrombosis: Implications for the dental practitioner. Gen Dent. 2007; 55: 517-22. [Ⅵ]
80. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napenas JJ, Kent ML, Fox PC, et al. Aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions. J Dent Res. 2008; 87: 740-4. [Ⅱ]
81. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 93-7. [Ⅳ b]
82. Alexander RE. Eleven myths of dentoalveolar surgery. J Am Dent Assoc. 1998; 129: 1271-9. [Ⅵ]
83. Bussey HI, Lyons RM. Controversies in antithrombotic therapy for patients with mechanical heart valves. Pharmacotherapy. 1998; 18: 451-5. [Ⅵ]
84. Skjelbred P. The effects of acetylsalicylic acid on swelling, pain and other events after surgery. Br J Clin Pharmac. 1984; 17: 379-84. [Ⅲ]
85. Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. J Oral Maxillofac

Surg. 2008; 66: 2063-6. [Ⅲ]
86. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyrolerie FM, Zweig B. Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. J Oral Surg. 1978; 36: 944-7. [Ⅱ]
87. Evans BE, Aledort LM. Hemophilia and dental treatment. J Am Dent Assoc. 1978; 96: 827-34. [Ⅵ]
88. 削除
89. Lemkin SR, Billesdon JE, Davee JS, Leake DL, Kattlove HE. Aspirin-induced oral bleeding: correction with platelet transfusion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974; 37: 498-501. [Ⅴ]
90. Bodenbender RH. Aspirin hazard. J Am Med Assoc. 1971; 215: 1326. [Ⅵ]
91. Van Cann EM, Koole R. Abnormal bleeding after an oral surgical procedure leading to airway compromise in a patient taking a selective serotonin reuptake inhibitor and a nonsteroidal antiinflammatory drug. Anesthesiology. 2008; 109: 568-9. [Ⅴ]
92. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. J Can Dent Assoc. 2006; 72: 827. [Ⅵ]
93. 岩崎昭憲，三宅　実，目黒敬一郎，岡本雅之，小川尊明，大林由美子，他．抗凝固・抗血小板療法施行患者における抜歯手術に関する臨床的検討．歯薬療法．2008; 27: 17-24. [Ⅳ b]
94. 玉井和樹，伊介昭弘，杉崎正志，田辺晴康．当科における抗血小板薬内服患者の抜歯における口腔内管理方法について．日有病歯誌．2007; 16: 17-22. [Ⅳ a]
95. 矢坂正弘，岡田　靖，井上　亨，吉川博政，朔　元則．観血的な医学的処置時の抗血栓療法の管理に関する研究―全国アンケート調査結果．Brain and Nerve. 2007; 59: 871-6. [Ⅳ b]
96. 矢郷　香，臼田　慎，朝波惣一郎．抜歯と抗血栓療法．呼と循．2006; 54: 993-1000. [Ⅴ]
97. 外山佳孝，浜口　均．抜歯目的でのチクロピジン休薬後に再脳梗塞をきたした 1 例．障歯誌．2005; 26: 216-9. [Ⅴ]
98. 谷口佳孝, 占部一彦, 北村龍二．抗血小板薬服用患者の抜歯―非中断症例の検討―阪大歯学誌．2005; 49: 20-3. [Ⅱ]
99. 菊地良直，大村　進，河原日登美，斎藤友克，海野　智，藤田浄秀．多発性脳梗塞の既往を有する真性多血症患者の多数歯抜歯経験．日口外誌．2003; 49: 686-9. [Ⅴ]
100. 山崎博嗣，佐野　浩，川島　康，水野嘉夫．抗血小板薬服用患者の歯科小手術後経過に関する検討．老年歯学．1996; 11: 3-9. [Ⅳ b]
101. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med. 1989; 320: 840-3. [Ⅱ]
102. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Ålander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg. 1993; 51: 1211-6. [Ⅱ]
103. Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998; 86: 421-4. [Ⅳ b]
104. Throndson RR, Walstad WR. Use of the argon beam coagulator for control of postoperative hemorrhage in an anticoagulated patient. J Oral Maxillofac Surg. 1999; 57: 1367-9. [Ⅴ]

105. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92: 257-9. [Ⅱ]
106. Valle AD, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, di Lauro AE, Ferrari F, et al. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: Use of platelet-rich plasma gel. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61: 1275-8. [Ⅱ]
107. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61: 1405-9. [Ⅱ]
108. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61: 1432-5. [Ⅱ]
109. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash-A prospective randomaized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003; 32: 504-7. [Ⅱ]
110. Patatanian E, Fugate SE. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. Ann Pharmacother. 2006; 40: 2205-10. [Ⅰ]
111. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulanttreated patients undergoing oral surgery. Oral Surg Oral Med Oral Patol. 1993; 75: 29-31. [Ⅱ]
112. Padovan LEM, Okamoto T, Rezende MCRA, Curvêllo VP, Nicolielo D, Matsumoto MA. Fibrin adhesive implant in wound healing repair of dental sockets with topical application of epsilon aminocaproic acid: histological analysis. J Biomed Mater Res. 2005; 73B: 209-13. [Ⅱ]
113. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extraction in patients maintained on continued oral anticoagulant. Comparison of local hemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod. 1999; 88: 137-40. [Ⅲ]
114. Vinckier F, Vermylen J. Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: effects of tranexamic acid and socket packing. Oral Surg Oral Med Oral Patol. 1985; 59: 2-5. [Ⅱ]
115. Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. Br J oral maxillofac Surg. 2000; 38: 124-6. [Ⅵ]
116. 岡田　崇，二木寿子，竹崎博嗣，安部喜八郎．—第 2 報—　ワーファリン® 服用患者の唾液潜血試験を用いた抜歯後経過に関する臨床統計的研究．日有病歯誌．2005; 14: 189-98.[Ⅳ b]
117. 藤本耕二，菅原利夫，高橋俊幸，森　悦秀，南　克浩，塚本雄一，他．ワルファリンによる抗凝固療法中の患者に対する口腔外科的処置．阪大歯学雑誌．1995; 40: 400-3. [Ⅳ b]
118. 岡田　崇，二木寿子，竹嵜博嗣，大江健史，安部喜八郎．ワーファリン® 服用患者の抜歯後出血について—後出血に影響を与える要因についての臨床統計的検討—．福岡医誌．2004; 95: 218-23. [Ⅳ b]
119. 川瀬ゆか，高井経之，小島広臣，大槻征久，大槻真理子，穂坂一夫，他．抗血栓薬の維持量投与下での抜歯を優先させた際の対応と止血状態．日有病歯誌．2001; 10: 97-102. [Ⅴ]
120. 北川栄二，近藤圭司，村西京一郎，深沢　亨，林　成憲．抗血栓薬を常用している患者の観血的処置について．道歯会誌．2001; 56: 173-7. [Ⅴ]

121. Kuwazawa T, Ogiuchi H, Abe T, Sasaki R, Murotani A. Dental extractions in patients whose oral anticoagulant therapy had been interrupted. ―Assessment of anticoagulation level on the day of the extraction―. 日有病歯誌. 2006; 15: 49-53. [Ⅳ b]
122. 喜久田利弘, 奥嶋靖子, 都　温彦. ワルファリンカリウム服用中患者の抜歯後出血と全身的合併症について：5 種類の服薬方法での検討. 日有病歯誌. 2003; 12: 73-9. [Ⅳ b]
123. 新美直哉, 各務秀明, 熊谷康司, 重冨俊雄, 宇佐美雄司, 上田　実. 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. 2000; 46: 445-7. [Ⅳ b]
124. 玉置盛浩, 今井裕一郎, 村上国久, 山川延宏, 青木久美子, 大儀和彦, 他. 抗凝固療法施行患者における抜歯に関する臨床的検討. 口科誌. 2007; 56: 46-50. [Ⅳ b]
125. 角田宗弘, 藤原春奈, 斎藤道雄, 永山正人. 田七によって効果的な止血作用を得られた抗血栓薬服用患者の症例について. 日歯東洋医会誌. 2007; 26: 23-7. [Ⅴ]
126. Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants-a controlled study. Aust Dent J. 2003; 48: 115-8. [Ⅳ b]
127. 削除
128. 削除
129. 削除
130. 削除

■追加文献（2010 年版）

追加 1. 倉科憲治，宮田　勝，草間幹夫，篠原正徳，渋谷　紘，中里滋樹，et al. 抗血栓療法患者に対する口腔外科小手術の対応に関するアンケート調査．日有病歯誌．2006; 15: 179-88.［Ⅳ b］

追加 2. Minds 診療ガイドライン選定部会，監修．福井次矢，吉田雅博，山口直人，編集．診療ガイドライン作成の手引き 2007. 第 1 版．東京：医学書院；2007. p.2-51.

追加 3. 溝口秀昭．必携　血液内科診療ハンドブック．第 1 版．東京：南江堂；1999. p.349-51.［Ⅵ］

追加 4. 青崎正彦，岩出和徳，越前宏俊，編集．Warfarin 適正使用情報．第 3 版．東京．エーザイ株式会社．［Ⅵ］

追加 5. 上塚芳郎．血液凝固阻害薬の使い方．齋藤宗靖，編集．新目でみる循環器病シリーズ．循環器病の薬物療法．第 1 版．東京：メジカルビュー社；2006. p.314, 317-8.［Ⅵ］

追加 6. 小嶋哲人．その他の抗凝固薬 1 ヘパリン，低分子ヘパリン．櫻川信男，上塚芳郎，和田英夫，編集．抗凝固薬の適正な使い方．第 2 版．東京：医歯薬出版；2008, p.267-73.［Ⅵ］

追加 7. 越前宏俊．経口抗凝固薬の応答性を支配する薬物動態と標的分子の遺伝背景の解明．医学のあゆみ．2009; 228: 1051-6.［Ⅵ］

追加 8. 高橋晴美．ワルファリン療法関連遺伝子多型，ワルファリン抵抗性．櫻川信男，上塚芳郎，和田英夫，編集．抗凝固薬の適正な使い方．第 2 版．東京：医歯薬出版；2008. p.20-33.［Ⅵ］

追加 9. 森田隆司．ワルファリンの抗凝固作用の最新知見とその展望．Heart View. 2009; 13: 1394-400.［Ⅵ］

追加10. 森田隆司．ワルファリン療法の基礎知識．櫻川信男，上塚芳郎，和田英夫，編集．抗凝固薬の適正な使い方．第 2 版．東京：医歯薬出版；2008, p.7-19.［Ⅵ］

追加11. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1633-52.［Ⅰ］

追加12. Giglio J. Complications of dentoalveolar surgery, In. Know P, Laskin D, editors. Clinician's manual of oral and maxillofacial surgery（Ⅲ）. : Quintessence Publishing; 1997. p.271-2.［Ⅵ］

追加13. 日本循環器学会．心筋梗塞二次予防に関するガイドライン．Circ J. 2006; 70（Suppl）. 1-52.［Ⅰ］

追加14. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease- A prospective, multicenter, observational study. Stroke. 2008; 39: 1740-5.［Ⅳ a］

追加15. 日本循環器学会．感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン．Circ J. 2008; 72（Suppl）1-46.［Ⅰ］

追加16. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. Br J Clin Pharmcol. 2005; 59: 371-4.［Ⅱ］

追加17. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Bal dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction bet-ween paracetamol and warfarin in patients- A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica. 2006; 91: 1621-7.［Ⅱ］

追加18. Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international

normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. Pharmacotherapy. 2007; 27: 675-83. [Ⅳ b]

追加19. Dentali F, Douketis JD, Woods K, Thabane L, Foster G, Holbrook A, et al. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? —A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Pharmacother. 2006; 40: 1241-7. [Ⅱ]

追加20. Chung L, Chakravarty EF, Kearns P, Wang C, Bush TM. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. J Clin Pharm Ther. 2005; 30: 471-7. [Ⅳ b]

追加21. Battistella M, Mandami M, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Arch Intern Med. 2005; 165: 189-92. [Ⅳ b]

追加22. 郡司敦子，郡司明彦，田村幸彦，平尾功治，町田　光，秋田季子，他．古くて新しい鎮痛薬アセトアミノフェン．歯薬療法．2009; 28: 109-16. [Ⅵ]

追加23. 削除

追加24. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gomez E, Figuerido-Garmendia J, Robles- Adsuar AL, Morte-Casabo A, Giner-Munoz F, et al. Dental extraction in patients on antiplatelet therapy. A study by the orsl health department of Navarre Service (Spain). Med Oral Pathol Oral Cir Bucal. 2009; 14: e588-e592. [Ⅳ a]

追加25. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation. 2004; 110: 2361-7. [Ⅳ b]

追加26. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 456-9. [Ⅳ b]

追加27. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2004; 164: 2472-6. [Ⅳ b]

追加28. 高野勝弘，尾崎由基男．抗凝固療法の薬効を診る―INR はなにを診ているか？．Heart View. 2009; 13: 8-10. [Ⅵ]

追加29. 松原由美子，村田　満．抗血小板薬のモニタリング―抗血小板薬の薬効評価の基本的考え方と実際．医学のあゆみ．2009; 228: 957-61. [Ⅵ]

追加30. 瀧澤俊也．抗血小板療法の薬効を診る―血小板のなにを診たらよいか？．Heart View. 2009; 13: 111-7. [Ⅵ]

追加31. Suri A, Fobes WP, Bramer SL. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. Clin Pharmacokinet. 1999; 37 (Suppl 2)：61-8. [Ⅳ b]

追加32. バイエル薬品株式会社．バイアスピリン® インタビューフォーム，第 9 版，2008. [Ⅵ]

追加33. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects on aspirin. NEJM. 2001; 345: 1809-17. [Ⅱ]

追加34. 牧浦倫子，矢坂正弘，峰松一夫．抗凝固療法中患者の抜歯時の出血管理．脳卒中．2005; 27: 424-7. [Ⅳ b]

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

構造化抄録等
CD-ROM付

編　集　者／ 一般社団法人 日本有病者歯科医療学会 ©
社 団 法 人 日 本 口 腔 外 科 学 会
一般社団法人 日 本 老 年 歯 科 医 学 会

定　　価／ 本体価格 2,800 円 + 税

発　　行／ 2015 年 3 月 20 日　第 1 版第 1 刷

発 行 者／ 近　藤　重　則

発 行 所／ 株式会社　学 術 社

〒 115-0055　東京都北区赤羽西 6 － 31 － 5
T E L : 0 3 － 5 9 2 4 － 1 2 3 3 (代表)
F A X : 0 3 － 5 9 2 4 － 4 3 8 8
E-mail : gak-kond@zd5.so-net.ne.jp

ISBN978-4-9905503-2-5　C3047　¥2800E

付属 CD-ROM は, 図書館等での非営利無料の貸出しに利用することができます。
利用者から料金を徴収する場合は, 著作権者の許諾が必要です。

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

構造化抄録等
CD-ROM

編　集
一般社団法人 日本有病者歯科医療学会
社 団 法 人 日 本 口 腔 外 科 学 会
一般社団法人 日 本 老 年 歯 科 医 学 会

発　行
株式会社 学 術 社

このたびは，本 CD-ROM をご購入いただきありがとうございます。
ご使用になる前に下記をお読みください。

■本 CD-ROM について

・Windows，Mac のどちらでも使用できるハイブリッド型 CD-ROM です。
・本 CD-ROM の閲覧には Adobe 社 Acrobat Reader 5.0 以上が必要です。

■推奨システム

● Windows

・Windows XP 以降の OS
・上記 OS に対応した Adobe 社 Acrobat Reader 5.0 以上
・CD-ROM ドライブ

● Mac

・Mac OS X 10.1 以降の OS
・上記 OS に対応した Adobe 社 Acrobat Reader 5.0 以上
・CD-ROM ドライブ

■ご　注　意■

1.収録されているプログラムの実行結果につきましては，万一障害等が発生しても，編著者および弊社はいっさいの責任を負いません．あらかじめご了承ください．
2.本CD-ROMは音楽用CD-ROMではありません．オーディオ用CDプレーヤーで使用しますと，オーディオ機器に致命的な損傷を与えますので絶対に使用しないでください．
3.本CD-ROMに収録されているプログラムについてのサポートはいっさい行いません．また使用中に生じたいかなる損害についても，編著者および弊社はいっさいの責任を負いません．あらかじめご了承ください．
4.本CD-ROMに収録されたプログラム，データ等は著作権法によって保護されています．したがって個人が本来の目的で使用する以外には使用が認められていません．

Windows は米国 Microsoft 社の登録商標または商標です．Mac，Mac OS は，米国 Apple 社の登録商標または商標です．Acrobat Reader は米国 Adobe 社の登録商標または商標です．