

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

構造化抄録
CD-ROM付

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／編

学術社

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

構造化抄録
CD-ROM付

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 / 編

学術社

ガイドライン作成合同委員会

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スン・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 隆輔 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)

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风险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、クリニカルクエスションの作成、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

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）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」

■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が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、臨床上的適用性、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を行い、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。

ー 本ガイドラインで使用したエビデンスレベルと推奨度 ー

＜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。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

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。

<文献検索式>

(1) 医学中央雑誌 Web

検索期間：1983-2008 年

#1 (抗凝固剤 /TH or 抗凝固療法 /AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン /AL) or (Warfarin/TH or ワーファリン /AL) (PT= 会議録除く)	16,636
#2 #1 and (抜歯 /TH or 拔牙 /AL) and (PT= 会議録除く)	121
#3 ((Warfarin/TH or ワルファリン /AL) or (Warfarin/TH or ワーファリン /AL)) and (抗感染剤 /TH or 抗菌薬 /AL) and (PT= 会議録除く)	160
#4 ((Warfarin/TH or ワルファリン /AL) or (Warfarin/TH or ワーファリン /AL)) and ((非ステロイド系抗炎症剤 /TH or 非ステロイド性抗炎症薬 /AL) or (非ステロイド系抗炎症剤 /TH or NSAIDs/AL)) (PT= 会議録除く)	631
#5 #4 and ((抜歯 /TH or 拔牙 /AL) or (薬物相互作用 /TH or 薬物相互作用 /AL) or (口腔出血 /TH or 口腔出血 /AL)) (PT= 会議録除く)	56
#6 (抗血栓剤 /TH or 抗血栓薬 /AL) and (局所麻酔 /TH or 伝達麻酔 /AL) (PT= 会議録除く)	145
#7 (血小板凝集阻害剤 /TH or 抗血小板療法 /AL) or (血小板凝集阻害剤 /TH or 抗血小板薬 /AL) or (Aspirin/TH or アスピリン /AL) and (PT= 会議録除く)	19,735
#8 #7 and ((抜歯 /TH or 拔牙 /AL) or (口腔出血 /TH or 口腔出血 /AL)) and (PT= 会議録除く)	98
#9 #7 and (抗感染剤 /TH or 抗菌薬 /AL) AND (PT= 会議録除く)	830
#10 #9 and ((薬物相互作用 /TH or 薬物相互作用 /AL) or (口腔出血 /TH or 口腔出血 /AL))	29
#11 #7 and ((非ステロイド系抗炎症剤 /TH or 非ステロイド性抗炎症薬 /AL) or (非ステロイド系抗炎症剤 /TH or NSAIDs/AL)) and (PT= 会議録除く)	5,984
#12 #11 and ((薬物相互作用 /TH or 薬物相互作用 /AL) or (口腔出血 /TH or 口腔出血 /AL)) and (PT= 会議録除く)	80
#13 (Heparin/TH or ヘパリン /AL) and (抜歯 /TH or 拔牙 /AL) and (PT= 会議録除く)	19

#14

(抗凝固剤 /TH or 抗凝固療法 /AL) or (血小板凝集阻害剤 /TH or 抗血小板療法 /AL) and (RD= 診療ガイドライン) 23

(2) PubMed

検索期間 : 1949/01/01 to 2009/3/31

Limits: English, Japanese

#1

anticoagulants or anticoagulant therapy or warfarin 138,294
("anticoagulants"[MeSH Terms] or "anticoagulants"[All Fields] or "anticoagulants"[Pharmacological Action]) or
(("anticoagulants"[MeSH Terms] or "anticoagulants"[All Fields] or "anticoagulant"[All Fields] or "anticoagulants"[Pharmacological Action]) and ("therapy"[Subheading] or "therapy"[All Fields] or "therapeutics"[MeSH Terms] or "therapeutics"[All Fields]) or ("warfarin"[MeSH Terms] or "warfarin"[All Fields])

#2

#1 and (tooth extraction or oral surgical procedure) 499
#1 and ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields]) OR ("oral surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "oral surgical procedures"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedure"[All Fields]) OR "oral surgical procedure"[All Fields])

#3

postoperative hemorrhage or oral hemorrhage or thrombembolizm 21,759
("postoperative haemorrhage"[All Fields] OR "postoperative hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields]) OR "postoperative hemorrhage"[All Fields]) OR ("oral haemorrhage"[All Fields] OR "oral hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields]) OR "oral hemorrhage"[All Fields])

#4

#2 and #3 135

#5

surgical hemostasis or local hemostatic agents or hemostasis in dentistry 8,346
("surgical haemostasis"[All Fields] OR "hemostasis, surgical"[MeSH Terms] OR ("hemostasis"[All Fields] AND "surgical"[All Fields]) OR "surgical hemostasis"[All Fields] OR ("surgical"[All Fields] AND "hemostasis"[All Fields])) OR (local[All Fields] AND ("hemostatics"[MeSH Terms] OR "hemostatics"[All Fields] OR ("hemostatic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "hemostatic agents"[All Fields] OR "hemostatics"[Pharmacological Action])) OR ("haemostasis"[All Fields] OR "hemostasis"[MeSH Terms] OR "hemostasis"[All Fields]) AND ("dentistry"[MeSH Terms] OR "dentistry"[All Fields])

#6

#2 and #5 71

#7

antiplatelet therapy or platelet aggregation inhibitors or aspirin 97,027
(antiplatelet[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms] OR ("platelet"[All Fields] AND "aggregation"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "platelet aggregation inhibitors"[All Fields] OR "platelet aggregation inhibitors"[Pharmacological Action]) OR ("aspirin"[MeSH Terms] OR "aspirin"[All Fields])

#8

#7 and (tooth extraction or oral surgical procedure)
#7 AND (("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields]) OR ("oral surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "oral surgical procedures"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedure"[All Fields]) OR "oral surgical procedure"[All Fields])) 275

#9

#8 and #3 35

#10

#8 and #5 19

#11

warfarin and (antibiotics or antibiotics prophylaxis) 433
("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields]) AND (("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[Pharmacological Action]) OR ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[Pharmacological Action]) AND "prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]))

#12postoperative hemorrhage or oral hemorrhage 21,759

("postoperative haemorrhage"[All Fields] OR "postoperative hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields]

AND "hemorrhage"[All Fields] OR "postoperative hemorrhage"[All Fields] OR ("oral haemorrhage"[All Fields] OR "oral hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields]) OR "oral hemorrhage"[All Fields])
#13
#11 and #12 15
#14
#11 and (dental or tooth extraction) 13
#11 AND (("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields]) OR ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields]))
#15
warfarin and (non-steroid anti-inflammatory drugs OR cyclooxygenase-2) 40
("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields]) AND ((non-steroid[All Fields] AND anti-inflammatory[All Fields] AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields])) OR ("cyclooxygenase 2"[MeSH Terms] OR "cyclooxygenase 2"[All Fields]))
#16
#12 and #15 3
#17
#7 and (antibiotics or antibiotics prophylaxis) 2,828
#18
#17 and #12 10
#19
#17 and (dental or tooth extraction) 18
#20
#7 and (non-steroid anti-inflammatory drugs OR cyclooxygenase-2) 1,593
#21
#20 and #12 4
#22
#20 and (dental or tooth extraction) 27
#23
anticoagulants or anticoagulant therapy or warfarin or antiplatelet therapy or platelet aggregation inhibitors or aspirin or heparin 239,699
#24
#23 and anesthesia 7,319
#23 AND ("anaesthesia"[All Fields] OR "anesthesiology"[MeSH Terms] OR "anesthesiology"[All Fields] OR "anesthesia"[All Fields] OR "anesthesia"[MeSH Terms])
#25
#24 and hemorrhage 754
#24 AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])
#26
#25 and dental 14
#25 AND ("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields])
#27
warfarin and heparin 3,102
(("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields]) AND ("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields]))
#28
#27 and tooth extraction 14
#27 AND ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields])
#29
heparin and tooth extraction 34
(("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields]) AND ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields]))

■構造化抄録作成協力施設

愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座	下郷 和雄
愛知学院大学歯学部附属病院障害者歯科診療部	伊藤 正樹
愛知学院大学歯学部顎口腔外科学講座	栗田 賢一
秋田大学医学部附属病院歯科口腔外科	福田 雅幸
海老名総合病院	石井 良昌
沖縄県立中部病院歯科口腔外科	藤井 信男
国立病院機構名古屋医療センター歯科口腔外科	宇佐美雄司
神奈川歯科大学顎顔面外科学講座顎顔面外科学	久保田英朗
独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院 歯科口腔外科	中島 博
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座・顎顔面疾患制御学分野	杉原 一正
春日部市立病院歯科口腔外科	武田 秋生
北九州市立医療センター歯科	原 ケイ子
九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野	中村 誠司
熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門 感覚・運動医学講座 顎口腔病態学分野	篠原 正徳
国立大学法人旭川医科大学医学部歯科口腔外科学講座	松田 光悦
埼玉医科大学総合医療センター歯科口腔外科	下山 哲夫
埼玉医科大学医学部口腔外科学講座	依田 哲也
信州大学医学部歯科口腔外科	倉科 憲治
自治医科大学歯科口腔外科学講座	草間 幹夫
総合病院国保旭中央病院歯科・歯科口腔外科	秋葉 正一
宝塚市国民健康保険診療所歯科・歯科口腔外科	駒井 正
鶴見大学歯学部口腔外科学 第1（口腔顎顔面外科学）講座	濱田 良樹
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔機能再建学講座顎口腔外科学分野	小村 健
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯科心身医学分野	豊福 明
東京医科大学口腔外科学講座	千葉 博茂
東京慈恵会医科大学歯科	伊介 昭弘
東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室	安藤 智博

東京女子医科大学東医療センター歯科口腔外科	阿部 廣幸
山形大学医学部歯科口腔・形成外科学講座	飯野 光喜
独立行政法人国立病院機構栃木病院 歯科・歯科口腔外科・小児歯科	内山 公男
長崎大学病院特殊歯科総合治療部	吉田 治志
奈良県立医科大学口腔外科学講座	桐田 忠昭
日本歯科大学生命歯学部歯科麻酔学講座	砂田 勝久
日本歯科大学附属病院ハイリスク診療センター	石垣 佳希
日本歯科大学附属病院歯科麻酔・全身管理科	中村 仁也
日本歯科大学新潟生命歯学部歯科麻酔学講座	佐野 公人
日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科学講座	又賀 泉
日本大学歯学部口腔外科学 I	三宅 正彦
日本大学松戸歯学部歯科麻酔・生体管理学	渋谷 鉦
福岡大学医学部医学科歯科口腔外科学講座	喜久田利弘
藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科学	水谷 英樹
防衛医科大学校歯科口腔外科	佐藤 泰則
北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座 歯科麻酔学教室	福島 和昭
北海道大学大学院歯学研究科口腔診断内科	北川 善政
町田市民病院口腔外科	小笠原健文
明海大学歯学部病態診断治療学講座 口腔顎顔面外科学第 2 分野	坂下 英明
山形大学医学部附属病院歯科口腔・形成外科	濱本 宜興

(平成 21 年 6 月 22 日現在)

■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せんが、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。

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[®]）

非経口：ヘパリン剤

抗トロンピン剤 アルガトロバン（アルガロン[®]，ノバスタン[®]，スロンノン[®]）

<抗血小板薬>

経口：アスピリン（バイアスピリン[®]，パファリン 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[®]）

塩酸サルボグレラート（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。

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る^{追加4)}。

○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) 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

入院下に輸血などによる処置が必要になった症例

○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 (AT III) 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.

目次

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	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	1
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	3
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	4
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	6
CQ1- 5	ワルファリン継続下で，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯は可能か？	C1	7
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	9
CQ1- 7	ワルファリンを服用している患者は，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	10
CQ1- 8	ワルファリンおよび抗血小板薬の併用患者において，両薬剤を継続して抜歯を行うと，ワルファリンのみを継続して抜歯を行う場合に比べて，重篤な出血性合併症が増加しやすいか？	C1	12
CQ1- 9	ワルファリン服用患者の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	13
CQ1-10	ワルファリン服用患者の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	15
CQ1-11	ワルファリン服用患者の抜歯において，ヘパリンによるブリッジング療法は有効であるか？	D	17

No	クリニカル・クエスチョン	グレード	ページ
2) 抗血小板療法			
CQ2- 1	抗血小板薬服用患者では，抗血小板薬を継続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？	B	18
CQ2- 2	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？その対応はどうか？	A	19
CQ2- 3	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	20
CQ2- 4	抗血小板療法患者の抜歯の際，出血時間はどの程度までなら抜歯可能か？	C1	22
CQ2- 5	抗血小板薬継続下で，どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯は可能か？	B	23
CQ2- 6	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	24
CQ2- 7	抗血小板薬を服用している患者の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	25
CQ2- 8	抗血小板薬を服用している患者の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	26
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	27
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	28
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はどのようにしたらよいのか？	C1	29
4) 麻 酔			
CQ4- 1	抗血栓薬を継続して抜歯を行う場合，伝達麻酔は施行可能か？	I	31

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 以上の場合に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いわれている³⁸⁾ [I]。

その他メタ解析²⁵⁾ [I]，レビュー論文^{21～24, 26, 28～32, 35～37, 60, 115)} [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)} [Ⅳ b], 非比較観察研究^{13, 17, 追加 34)} [Ⅳ b], 症例対照^{9, 20)} [Ⅳ b], 症例集積^{61, 96)} [Ⅴ] 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)} [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)} [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、そのほとんどが死亡している（エビデンスレベル I）。血栓・塞栓症が発症した場合は、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 のレビュー論文によると、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⁾ [I]。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 1024 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]。

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、また術前より担当医師と綿密な連携が必要である^{58, 59)} [I]。

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可能である（エビデンスレベル IV a）。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 INR 値が 3.0 までならワルファリン継続下に抜歯可能との報告がある¹⁵⁾ [IV a]。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可能である^{15, 93, 96, 123, 124)} [IV a]。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。

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 INR 3.5 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 a] 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**

レベルⅥ).

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（資料参照）。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。海外では、数分で INR が測定できる機器、コアグチェックを使用し患者自身で管理を行っている場合もある²³⁾ [Ⅵ]。

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]。しかし、ワルファリンは食事や併用薬に影響を受けるので、可能なら抜歯当日に INR を測定するのが望ましい³⁶⁾ [Ⅵ]。

CQ
1-5

ワルファリン継続下で、 どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？ 難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯は可能か？

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（1～3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]。

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搔爬すること，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，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 (名)
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%)

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]。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, 10-12, 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、あらかじめ医科主治医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

ワルファリンを服用している患者は、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、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] (CQ1-9 参照)。

CQ 1-8

ワルファリンおよび抗血小板薬の併用患者において、両薬剤を継続して拔牙を行うと、ワルファリンのみを継続して拔牙を行う場合に比べて、重篤な出血性合併症が増加しやすいか？

推奨
グレード

C1

ワルファリンおよび抗血小板薬を併用している患者において、両薬剤を継続して拔牙を行っても、ワルファリンのみを継続した場合に比べて、術後出血の発生率には差はないことから、両薬剤を継続して拔牙を行う。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Ⅳa）。

背景・目的

抗血栓療法に関するエビデンスが集積され、循環器領域においてガイドライン^{58, 59, 追加13)}が整備されるに従い、ワルファリンや抗血小板薬の単独投与のみならず、両者を併用すべき病態も規定されている^[I]。ワルファリンと抗血小板薬を併用した場合、それぞれを単独で投与した場合に比べて、出血傾向が出現しやすいと推測される。したがって、拔牙を行う際にも、ワルファリンや抗血小板薬の単独投与に比べて両薬剤を併用した場合には、術後出血が増加するかを検証する。

解 説

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]。

一方、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拔牙において、拔牙後出血の発生率を比較したランダム化比較試験はない。観察研究では、ワルファリン単独投与では拔牙後出血の発生率は4.4%，ワルファリンと抗血小板薬単剤または2剤の併用では3.9%で、両者には有意差はみられない¹⁵⁾^[IV a]。本結果とコホート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拔牙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拔牙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¹⁵⁾^[IV a]。

拔牙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、システマティック・レビュー⁵⁾^[I]や比較観察研究^{54, 56)}^[IV b]にて示されている。したがって、現時点では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、拔牙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、両薬剤を継続して拔牙を行い、十分な局所止血処置を行うことが推奨される¹⁵⁾^[IV a]。

CQ 1-9

ワルファリン服用患者の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、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、菌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⁾ [IV b]。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^{43, 51)} もみられる [V]。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 [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		
ペニシリン G (静注)		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	
グリコペプチド系			
テイコプラニン		低下	INR 値モニタ
バンコマイシン		軽度上昇	

(文献 42 より引用)

ワルファリン服用患者の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 阻害剤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が多い。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)} [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、アセトアミノフェンの1日最大投与量は1.5gであるので、数日間の投与であれば安全であろうと考えられる^{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。

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。

ワルファリン服用患者の抜歯において、 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、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（保健適応外）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ヘパリン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⁾ 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]。

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。



抗血小板薬服用患者では、抗血小板薬を継続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 B

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]。抗血小板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、アスピリンおよび塩酸チクロピジン⁵⁸⁾は10～14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、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として、Ardekian らは、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]。

比較観察研究では、抜歯に際し、アスピリン（100～325mg/ 日）を継続した群と中断した群を比較すると、アスピリンを継続すると、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/ 日の投与または抗血小板薬 2 剤投与下に抜歯を行うと、重症出血はなく、0～2% 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, 追加 23)} [Ⅳ a]。また、Cardona-Tortajada らは、アスピリンのほかクロピドグレルやチクロピジンを継続投与された患者の抜歯において、16.7% 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]。

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、塩酸チクロピジン、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、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、ワルファリン服用時よりも低く、また、処置にあたり抗血小板薬を中断すると、脳梗塞の発症リスクが 3.4 倍高くなる⁷⁰⁾ [Ⅳ b] ことから、抗血小板薬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)} [Ⅵ]。

CQ 2-2

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血管内科、神経内科、循環器科、脳神経外科等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～追加 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～追加 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手術が望ましいとし、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手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]。

しかしながら、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、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 週間より中断し、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 参照）、血栓・塞栓症発症に備えて、術前より担当医師と綿密な連携が必要である。

CQ 2-3

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)}。

血小板はさまざまな刺激に反応して血小板顆粒内にある物質を放出する。 β -TG や PF4 は、血小板 α 顆粒内に存在し、血小板以外にはほとんど存在しないために、これらの血漿中の増加は血小板の活性化の指標となる。しかし、血漿中の β -TG や PF4 はきわめて微量にしか存在しないため、採血方法やその後の処理方法によりデータは変動しやすい^{追加 30)}。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]。

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]。しかし、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]。また、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 2.5 μ g/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。

抗血小板薬服用患者が増加し、抗血小板薬継続下での抜歯も増えることが予測されるので、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の開発が望まれる。

CQ 2-4

抗血小板療法患者の抜歯の際、 出血時間は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を決定できない（エビデンスレベルⅣb）。

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

健康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⁾ [Ⅳb]。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⁾ [Ⅳa]。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（0.3 μ g/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、健康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、抜歯後出血は認めない⁸⁶⁾ [Ⅱ]。

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。

抗血小板薬継続下で、 どの程度の侵襲を伴う抜歯が可能か？ 難抜歯，多数歯抜歯，埋伏智歯抜歯は可能か？

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れば，抗血小板薬継続下，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，埋伏歯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Ⅶ）．

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

Aldekian 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 325 mg 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 75～100 mg/ 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，埋伏歯抜歯が 4 例含まれていたが，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（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る¹⁵⁾ [Ⅳ a]．

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している⁷⁶⁾ [Ⅴ]．

抗血小板療法のためのアスピリン投与ではないが，埋伏歯抜歯前後あるいは抜歯後のみで，一側の抜歯時にアスピリンを，反対側の抜歯時にアセトアミノフェンを内服する群とで，術中出血，術後出血の比較を行った調査があるが，術中出血には差がなく，術後出血に関してもアスピリン群で多い傾向はあったが有意差がなかったとしている⁸⁸⁾ [Ⅳ b]．

CQ 2-6

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Ⅳa）。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

CQ2-5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]。

埋伏智歯抜歯に関する報告は、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⁾ [Ⅳb]。

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⁾ [Ⅳa]。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]。

CQ 2-7

抗血小板薬を服用している患者の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、菌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考えられるが、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、この投与方法であれば、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 (CQ1-9 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 2-8

抗血小板薬を服用している患者の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、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、これらの作用が増強される危険性がある。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を併用注意としている^{追加 32)} [VI]。また、イブプロフェンは血小板の 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)} [II]。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⁾ [Ⅳb]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]。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も採用されている。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⁾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]。

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るが、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Ⅳb）。

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ついての記述は少なく、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 [Ⅳa]。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はどのようにしたらよいのか？

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⁴⁾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、2014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 [Ⅰ]。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（CQ1-1参照）^{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を確認し、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の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 の延長がみられことがあるので注意を要する^{5, 51)} (CQ1-9,10 参照)。プレ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。

CQ
4-1

抗血栓薬を継続して抜歯を行う場合、伝達麻酔は施行可能か？

推奨
グレード I

抗血栓薬を継続して抜歯を行う際に伝達麻酔を施行する場合、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すべきではない（エビデンスレベルVI）。

背景・目的

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]。そこで、抗血栓薬服用患者に抜歯を行う際に、伝達麻酔が安全に施行可能であるか検証する。

解 説

抗血栓療法患者において、歯科領域における伝達麻酔に関する研究報告および症例報告はない。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、方法論において伝達麻酔を行った記載はあるが、それによる出血や血腫の形成に関する評価は全くなされていない^{4, 6, 20, 126)}。

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。抗血小板薬服用患者におけるこれら局所麻酔に伴う出血性合併症の検討では、Horlocker らは非比較観察研究を報告し、抗血小板薬服用患者の硬膜外麻酔や脊椎麻酔では硬膜外またはクモ膜下血腫による神経障害の発生はなく、穿刺時の軽度の出血は4.5%にみられ、危険因子は年齢（60 歳以上）と硬膜外麻酔であったと報告した¹²⁷⁾ [IV b]。抗凝固療法患者におけるシステマティック・レビュー¹²⁸⁾ [I] や非比較観察研究¹²⁹⁾ [IV b] では、ヘパリン投与患者では約2.0%に脊髄血腫をきたし、危険因子はヘパリン投与から脊椎穿刺およびカテーテルの抜去までの間隔が60 分以内、他の抗血栓薬の併用および暴力的な穿刺があげられた。以上をふまえ、抗血栓療法と局所麻酔のガイドライン¹³⁰⁾ では、硬膜外麻酔および脊椎麻酔時の脊髄血腫発生の危険因子は、抗凝固療法（特にヘパリン）、暴力的な穿刺および硬膜外カテーテルの抜去であるとされた。したがって、ガイドラインでは、ヘパリン投与の1 時間以上前に脊椎穿刺を行い、カテーテルの抜去はヘパリン中止2～4 時間後に行う、また、低侵襲的な穿刺を行うことが推奨されている。一方、ワルファリンについては、手術4～5 日前までに投与を中断し、脊椎穿刺前およびカテーテル抜去前にINR 値を測定し、INR 値<1.5 であればこれらを施行してもよいとされている¹³⁰⁾ [I]。

以上の結果から推測すると、抗血栓療法患者における歯科領域の伝達麻酔は、抗血小板薬服用患者では出血性合併症はほとんどみられないが、抗凝固療法（特にヘパリン）を行った場合や暴力的な刺入を行うと出血性合併症を発症する危険性があるので注意が必要であると考えられる。しかし、ワルファリンを継続した場合を含めエビデンスは全くないので、今後の検討が必要である。

資料. 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 $\leq$ 3.5 (または $\leq$ 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.

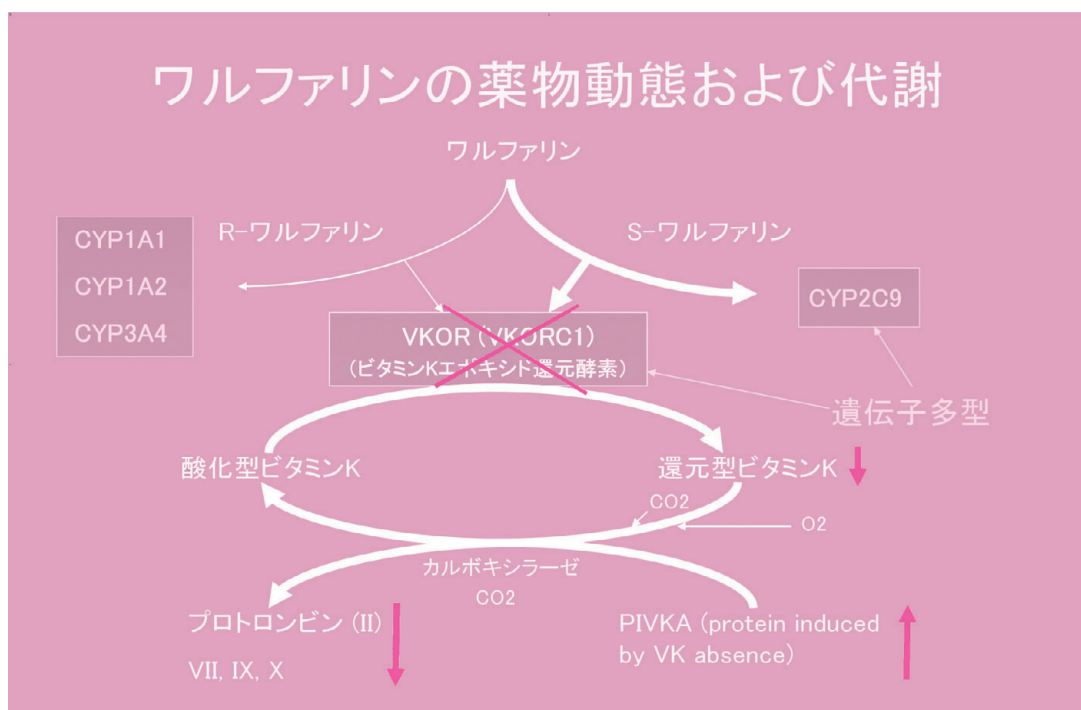
CYP2C9 の遺伝子には多型が多く, そのうち, CYP2C9*2 / *3 変異型の出現が多い日本人では, その酵素活性が弱いため, S- ワルファリンの肝代謝分解速度が減少し, 血中ワルファリン濃度が減少せず, 高濃度のまま維持される. したがって, ワルファリン投与量の減量が必要となる. また, 変異型患者では, ワルファリン導入期に INR 値の上限を超えるリスクが高く, 導入期の出血頻度が高い.

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^{追加11, 55)}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。

参考文献

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. [I]
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 different 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 hemostasis-altering 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, Gavalda 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-Executive 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 over-the-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 anticoagulation 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 an healthy 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 post-operative 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. Skjeltbred P. The effects of acetylsalicylic acid on swelling, pain and other events after surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 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. Skjeltbred P, Album B, Løkken P. Acetylsalicylic acid vs paracetamol: effects on post-operative course. *Europ J Clin Pharmacol.* 1977; 12: 257-64. [IV b]
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. Thronsdon 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 randomized 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 anticoagulant-treated 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, Vermeylen 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. 一第2報一 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, 竹崎博嗣, 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一後出血に影響を与える要因についての臨床統計的検討一. *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拔牙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拔牙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, 重富俊雄, 宇佐美雄司, 上田 実. 抗凝固療法施行患者の拔牙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拔牙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. 日歯東洋医学会誌. 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. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? Anesth Analg. 1990; 70: 631-4. [IV b]
128. Vandermeulen EP, Aken HV, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg. 1994; 79: 1165-77. [I]
129. Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia A closed claims analysis. Anesthesiology. 1999; 90: 1062-9. [IV b]
130. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risk (The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). Reg Anesth Pain Med. 2003; 28: 172-97. [I]

■ 追加文献

- 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 Pharmacol. 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 between 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. Mapenas 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]
- 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 oral 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のか?. 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

2010 年版

構造化抄録
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 行／ 2010 年 10 月 31 日 第 1 版第 1 刷
2011 年 1 月 31 日 第 2 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

ISBN978-4-9905503-0-1 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

構造化抄録
CD-ROM

2010 年版

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。

ISBN978-4-9905503-0-1
C3047 ¥2800E

定価(本体 2,800 円 + 税)

