

# 抗血栓療法患者の 抜歯に関するガイドライン

2025年版

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

---

## 2025年版 ガイドライン改訂のご挨拶

---

このたび、5年ぶりに抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドラインが改訂（2025年版）の運びとなりました。近年、抗血栓療法を受ける患者は高齢化の進展と医療の高度化に伴い増加し、薬剤の選択肢も多様化しております。歯科医療においては、出血と血栓の双方に対する慎重な対応が求められ、安全性と合理性を兼ね備えた臨床判断の標準化が課題となっています。今回の改訂は、こうした社会的要請に応えるべく、最新のエビデンスに基づき抜本的なさらなる見直しを行ったものです。

今回の改訂も、旧ガイドラインに引き続き GRADE-ADOLOPMENT を採用し、国際的に信頼性の高い手法に基づく推奨作成を行いました。特に、改訂作業開始時点で最も優れた臨床実践ガイドラインと判断されたスコットランド 2022 年版 CPG を基礎とし、その内容を本邦の医療状況に即して再構成しております。また、本邦の臨床現場で極めて重要性が高いと考えられた止血法については、独自にシステマティックレビューを実施し、新たな根拠に基づく推奨文を作成いたしました。

さらに、旧ガイドラインでは対象を単純抜歯に限定しておりましたが、今般の改訂では難抜歯（埋伏歯を含む）にも推奨範囲を拡大し、より幅広い臨床的判断に資する内容といたしました。これにより、従来判断が分かれがちであった症例に対し、一定の基準に基づく対応が可能となることを期待しております。

加えて、GRADE アプローチから導かれる推奨のみでは理解が不十分となり得る Clinical question については、旧ガイドラインを適宜引用し背景や判断根拠を補足した「本ガイドライン合同作成委員会の見解」を併記いたしました。これにより、科学的厳密性を維持しつつも、実臨床で活用しやすい解説を提供することが可能となり、本邦の歯科医療従事者にとってより一層実践的なガイドラインへと深化しております。

本ガイドラインが全国の歯科医療従事者に広く浸透し、抗血栓療法を受ける患者に対する安全な歯科診療の推進に寄与するとともに、医科歯科連携の一層の充実をもたらすことを切に願っております。

最後に、改訂に多大なるご尽力を賜りました委員会ならびに関係各位に心より深謝申し上げます。

2025 年 12 月吉日

一般社団法人日本有病者歯科医療学会  
理事長 石垣 佳希

## 2025年版 ガイドライン改訂のご挨拶

この度、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、および一般社団法人 日本老年歯科医学会の3学会で改訂作業を進めて参りました、「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2025 年版」が完成、公表のはこびとなりました。医療に役立つ情報の発信をできる喜びとともに、まずは、本改訂にご協力を頂きました皆様に厚く御礼申し上げます。

医療は複雑化、深（進）化を続けています。医療者は常に新しい情報の収集、およびそれに基づいた医療の実践が求められています。また、患者からは医療への期待とともに、懐疑の念も投げかけられているのが現状です。医療は、医療者と患者との間の「説明と同意」によって成り立っているものです。診療ガイドラインは、さまざまな医療に関連した課題に対して、科学的根拠に基づいて、「望ましい行動や判断の方向性」を示すものであり、医療者と患者の意志決定を支援する目的で作成、使用されます。法律のように行動を縛るモノではなく、望ましい方向への判断を手助けするモノです。

抜歯は、最も頻度の高い外科手術であると考えられます。歯を抜いた後に血が止まるか、トラブル無く治るかは、患者および医療者共通の心配事です。一方、医療では疾患等の予防のために血液が固まりにくい（血が止まりにくい、抗血栓療法）状態に維持することが多く行われています。この相反する状況において、医療者と患者の間で「望ましい判断」を見いださなければなりません。この判断の手助けになるのが「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン」です。この問題に関して、われわれ学会では2008年から取り組みを開始し、2010年からガイドラインの策定・公表を行ってきました。どんどん進化する医療および患者背景の変化等に対応するために、常に最新情報に即した改訂版を作成しており、今回が3回目の改訂になります。大変分かりやすく、医療現場に即した内容になっていると考えておりますので、皆様の最良の医療の選択、実践にご活用頂ければと願っております。

最後になりますが、この改訂は、大変な改訂作業をご担当頂いた岩渕博史委員長をはじめとしたワーキンググループとシステマティックレビューチームの皆様の尋常ならぬご苦勞により成し遂げられたことを付記いたします。

2025 年 12 月吉日

抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会  
委員長 栗田 浩

## 目 次

用語，略語一覧	5
I．はじめに	6
II．総 論	13
III．各 論	23
IV．GRADE アプローチによる推奨とその根拠	40
V．附 記	42

## 用語、略語一覧

## ○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。

## ○血栓・塞栓症

血栓とは血管内において形成される凝血塊をいう。塞栓症とは血液の流れに乗って運ばれてきた異物（塞栓子）が血管をふさぐことをいう。血栓がはがれて血管内の別の場所へ移動して血管をふさぐことを血栓・塞栓症という。血栓ができた末梢の部位で虚血や梗塞が引き起こされる。

動脈血栓症：脳梗塞，心筋梗塞，末梢動脈血栓症など

静脈血栓症：深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症

## ○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感受度が大きく異なり、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: 国際感受度指数) で乗したものが PT-INR で、単に INR ともいう。

## ○出血の定義

術中出血：手術中の出血

術後出血：止血処置 (30 分の圧迫止血を含む局所止血) が終了した後に再度出血したもの。

遅発性出血：抜歯のおおむね数日後 (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、抜歯部位などからの局所出血やその他の全身性出血 (頭蓋内、腹腔、消化管出血など) を含む。

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

SR: システマティックレビュー

CQ: クリニカルクエスチョン

CPG: 診療ガイドライン

## I. はじめに

1. ガイドライン作成の経過
2. 本ガイドラインの特徴
3. ガイドラインの対象患者・利用者
4. 作成主体
5. 作成組織（所属は本ガイドライン作成当時）
6. 抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン  
2025年版 改訂要旨
7. COI
8. ガイドライン作成資金
9. 免責事項
10. パブリックコメント
11. 外部評価について

## 1.

## ガイドライン作成の経過

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—については、古くから議論されていた。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た。その一方で、当時わが国では抗血栓療法を中止・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）がみられていた。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（理事長：白川正順）に「ガイドライン推進選定部会（委員長：扇内秀樹）」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（委員長：今井 裕）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（グループ長：矢郷 香）」が設置された。そして、MINDS診療ガイドライン作成の手引き2007に沿ってガイドライン（CPG）の策定が進められ、2010年に上記3学会合同で「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月から掲載され多くの医療者に活用された。その後、多くの新しいデータが出される一方、直接経口抗凝固薬（DOAC）（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）が販売された。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Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation（GRADE）システムを検討しつつ、わ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た。このような変化に対応する形で、日本有病者歯科医療学会（理事長：今井裕）に、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）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）が編成され、改訂作業が進められた。2010年版のClinical question（CQ）は新たな論文に基づいた推奨と記述の変更を行い、新規抗凝固薬と新規抗血小板薬に係る新規のCQをMinds2014年版で推奨を作成する形で、2015年に「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2015年改訂版」が上梓され多くの医療者に活用いただいた。2015年版が出される頃には、通常の抜歯等では抗血栓薬の休薬なしに抜歯が行われるようになり、本ガイドラインは一定の成果を上げていると思われる。しかしながら、医療はすさまじい勢いで変化を遂げており、ガイドラインもup to dateに対応していく必要がある。また、2015年版では一部のCQをGRADEアプローチにより推奨の作成を行ったが、旧CQ部分は旧作成方法によってつくられたままであった。そこで、2020年を目標とした改訂は全てGRADEアプローチに従って作成を行うこととなった。そのため、2015年版の上梓まもなく、改訂版の作成を目指して日本有病者歯科医療学会（理事長：今井 裕）に、抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会（委員長：川又 均）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：栗田 浩）が編成された。医療の複雑化、それに対応したガイドラインの細分化、また、医療に関する情報の氾濫等がある中で、わかりやすく、最新の情報に沿ったガイドラインとなるべく、改訂作業が進められ、「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン2020年版」が完成した。しかしながら、医療の進歩は早く、ガイドラインは常に最新の研究結果に基づき更新していく必要があり、2020年版ガイドラインの改訂作業を行うべく日本有病者歯科医療学会（理事長：今井 裕）のもと、抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会（委員長：栗田 浩）

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：岩渕 博史）が編成された。そして「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2025 年版」が完成した。今回は、新たな CQ や難抜歯患者への対応などの推奨を追加した。最後に、今後も定期的に改訂作業を行うことにより、最新かつ高いエビデンスに裏付けられ、使用者および患者のニーズに則したガイドラインの作成を進めて行く予定である。

## 2.

### 本ガイドラインの特徴

2015 年に改訂を行ったガイドラインでは、2010 年版のガイドラインに新たに 4 つの CQ を加えて合計 26 の CQ によって構成されていた。医療の複雑化に伴い、多くの CQ が求められてくる反面、ガイドラインの使用者にとって複雑で、実際の臨床の現場でいくつもの CQ を総合的に判断する必要があった。また、CQ のみが一人歩きして、断片的に理解されたまま臨床で用いられることによる誤解や弊害も生まれていた。2020 年版のガイドラインでは、抗血栓療法に関する基本的な理解を共有した上で、科学的な方法で得られたエビデンスを組み込んでいくものとした。具体的には、教科書的な内容に、GRADE アプローチによる最新のエビデンスのシステマティックレビュー（SR）と複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいた推奨を組み合わせることにより、利用者にとって理解しやすく、かつ、エビデンスに基づいたガイドラインとなるように努めた。しかしながら、本ガイドライン作成に関して利用しうるエビデンスは少なく、また、質の低いものが多かった。そのため、GRADE アプローチにより得られる根拠に基づく推奨は、ごく一部の内容に限られている。そのため、本ガイドラインでは「GRADE アプローチで得られた推奨」を示すとともに、その隙間にある臨床的な疑問には、2010 および 2015 年版を引用する等で解説を加えた「本ガイドライン合同作成委員会の見解」を併せて示している。

近年、CPG の作成では、効率化・迅速化を

図るべく、既存の CPG や SR を利用して作成する、GRADE-ADOLOPMENT<sup>1)</sup> という方法に従う事が多くなっている。そのため、2025 年版の CPG では、改訂作業開始時点で最も優れていると考えられたスコットランドの 2022 年版診療ガイドライン（Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs）を採用することをパネリストによる診療ガイドラインパネル会議（パネル会議）で決定した。

旧ガイドラインから変更されていない推奨は変更せず、変更や新たに加わった推奨についてのみ変更を行った。しかしながら、スコットランドの CPG では、一部に本邦の現状にそぐわない推奨があるので、本邦の現状に合わせ改変し、その根拠を示した。また、スコットランドの CPG にはないが、本邦において臨床上必要であると思われる CQ については、新たに SR を行い推奨文を作成した。しかしながら、GRADE アプローチにより得られた根拠に基づく推奨のみでは、理解が不十分と思われる CQ には 2020 年版診療ガイドラインと同様に旧ガイドラインを引用する等で解説を加えた「本ガイドライン合同作成委員会の見解」を併せて示した。

一方、旧ガイドラインでは単純抜歯を対象としていたが、本ガイドラインでは難抜歯（埋伏歯を含む）についても推奨を行った。

## 3.

### 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、わが国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）に設定した。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、二次医療機関や大学病院等で抜歯を必要とする患者を担当する歯科および歯科口腔外科医と医療従事者（看護師、歯科衛生士等）を主な利用者と設定している。さらには抗血栓療法中患者の療養を担当する医師や看護師等の医療従事者も利用することを想定している。また、抗血栓療法を受けている患者が自

分へ施される治療法の妥当性を検討するためにも役立つことを期待する。

#### 4.

##### 作成主体

##### 一般社団法人 日本有病者歯科医療学会

理事長 石垣 佳希

事務局：〒115-0055 東京都北区赤羽西  
6-31-5 (株)学術社内

TEL：03-5924-3621 FAX：03-5924-3622

##### 公益社団法人 日本口腔外科学会

理事長 原田 浩之

事務局：〒108-0014 東京都港区芝 5-27-1  
三田 SS ビル 3F

TEL：03-5422-7731 FAX：03-6381-7471

##### 一般社団法人 日本老年歯科医学会

理事長 平野 浩彦

事務局：〒170-0003 東京都豊島区駒込  
1-43-9 駒込 TS ビル

(一財) 口腔保健協会内

一般社団法人日本老年歯科医学会

TEL：03-3947-8891 FAX：03-3947-8341

#### 5.

##### 作成組織 (所属は本ガイドライン作成当時)

##### 抗血栓療法ガイドライン改訂選定部会 (統括委員会)

###### 委員長

栗田 浩 信州大学医学部歯科口腔外科学  
教室

###### 副委員長

田中 彰 日本歯科大学新潟生命歯学部口  
腔外科学講座

##### 抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ

###### グループ長

岩渕 博史 国際医療福祉大学病院歯科口腔  
外科

###### 副グループ長

近津 大地 東京医科大学医学部口腔外科学  
分野

###### 委員

柳本 惣市 広島大学大学院医系科学研究科  
口腔腫瘍制御学

林 勝彦 東京慈恵会医科大学附属病院歯  
科口腔外科

西條 英人 鹿児島大学医歯学総合研究科顎  
顔面機能再建学講座口腔顎顔面  
外科学分野

###### 相談役

川又 均 獨協医科大学医学部口腔外科学  
講座

矢郷 香 国際医療福祉大学三田病院歯科  
口腔外科

湯浅 秀道 国立病院機構豊橋医療センター  
歯科口腔外科

##### パネリスト

###### 歯科医師

岩渕 博史 国際医療福祉大学病院歯科口腔  
外科

近津 大地 東京医科大学医学部口腔外科学  
分野

柳本 惣市 広島大学大学院医系科学研究科  
口腔腫瘍制御学

林 勝彦 東京慈恵会医科大学附属病院歯  
科口腔外科

西條 英人 鹿児島大学医歯学総合研究科顎  
顔面機能再建学講座口腔顎顔面  
外科学分野

###### 看護師 患者代表

黒崎るり子

###### 薬剤師

澤木 康平 元横浜薬科大学

###### 循環器科医師

福田 浩二 国際医療福祉大学病院副院長

###### 学識経験者 (日本血栓止血学会)

川杉 和夫 元帝京大学医療技術学部学部長  
歯科衛生士 (日本歯科衛生士学会推薦)

池上由美子 梅花女子大学看護保健学部口腔  
保健学科

## システマティックレビューチーム

チームリーダー

佐藤 一道 国際医療福祉大学医学部歯科・  
口腔外科学

メンバー

井坂 栄作 日本歯科大学附属病院口腔イン  
プラント診療科  
吉田 佳史 野澤歯科医院  
鈴木 大貴 関東労災病院歯科口腔外科  
栗林 伸行 愛媛大学医学部医学系研究科口  
腔顎顔面外科学講座  
酒井 洋徳 信州大学医学部歯科口腔外科学  
教室  
石垣 佳希 日本歯科大学附属病院総合診療  
科

## 外部評価委員

蓮池 聡 日本大学歯学部歯周病学講座  
寺岡 徳光 医療法人こぐま小児歯科/医療  
法人坂田歯科医院  
横山 敏秀 (公社) 日本口腔外科学会顧問  
弁護士  
丸山 高人 (一社) 日本歯科専門医機構顧  
問弁護士

## 6.

### 抗血栓療法患者の抜歯に関するガイド ライン 2025年版 改訂要旨 (表1)

#### 1) 2025 年版診療ガイドライン改訂方針

- (1) 本診療ガイドラインは、GRADE アプローチが推奨する GRADE-ADOLOPMENT に従って作成された。本診療ガイドラインの改訂作業を開始した時点で、最も優れていると考えられたスコットランドの 2022 年版 CPG が 2022 年 11 月に本診療ガイドラインとマッチされた。そして、診療ガイドラインパネル会議で、スコットランドの 2022 年版診療ガイドラインを本診療ガイドラインとして、一部の例外を除き採用することを決定した。従って、スコットランドの CPG に記載されている CQ や推奨はそのまま利用した。
- (2) スコットランドの CPG では、一部に本邦の現状にそぐわない推奨があるので、本邦の現

状に合わせ改変し、その根拠を示した。

- (3) 単純抜歯以外の観血処置への対応（難抜歯、埋伏抜歯）

スコットランドの CPG では全ての歯科治療のうち、出血する歯科治療を低出血リスクと高出血リスクの処置に分けて記載されているが、本ガイドラインでは抜歯のみに適応するものとした。また、スコットランドの CPG では DOAC とワルファリン・ビタミン K 拮抗薬について出血する歯科治療を低出血リスクと高出血リスクの処置に分けて推奨や補足が記載されているが、注射用抗凝固薬と抗血小板薬については分けての記載がない。本ガイドラインでは、スコットランドの CPG に準じ、DOAC とワルファリン・ビタミン K 拮抗薬については、低出血リスク歯科治療を普通抜歯、高出血リスク歯科治療を難抜歯、埋伏抜歯とした。

- (4) スコットランドの CPG にはないが、本邦において临床上必要であると思われる止血法については、新たに SR を行い、推奨文を作成した。また、GRADE アプローチにより得られた根拠に基づく推奨のみでは、理解が不十分と思われる CQ には旧ガイドラインを引用する等で解説を加えた「本ガイドライン合同作成委員会の見解」を併せて示した。

#### 2) 一部の例外について

- (1) スコットランドの CPG の一部を本邦の現状に合わせ改変した。
  - ・ DOAC 服用患者における推奨（服用のスキップなど）
  - ・ ワルファリンおよび他のビタミン K 拮抗薬服用患者における推奨（PT-INR 値）
  - ・ 注射用抗凝固薬使用患者における推奨（本邦で使用されていない薬剤の除外）
- (2) スコットランドの CPG に記載のない項目については追加 CQ を設定した。
 

スコットランドの CPG にはない止血法については、新たに SR を行い、推奨することとした。また、抜歯時の PT-INR 値の目安についても本邦の現状を考慮し、新たな SR を検討したが、(1)に記載した如く、スコットランド CPG を一部改変することで対応することとした。

### 3) 事前アンケート

ガイドラインの改訂に伴い、「抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020 年版」についてのアンケート調査を行った。調査は本会代議員に対して行われ、「内容は分かり易い

か」、「包括的疑問（KQ）の設定はどうか」、「システマティックレビュー（SR）の設定はどうか」、「改訂版で追加したい KQ はあるか」、「改訂版で追加したい SR はあるか」などを質問し、改訂版作成の参考にした。

**表1** 抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2025年版 改訂要旨

2025年版診療ガイドライン改訂方針	
GRADE-ADOLOPMENT の採用	GRADE アプローチの GRADE-ADOLOPMENT に従い作成。2022 年版スコットランド CPG をベースに、一部例外を除き採用。
日本の現状への適合	スコットランド CPG の一部推奨が日本の現状に合わないため、適宜改変し根拠を明示。
単純抜歯以外の観血処置への対応（難抜歯、埋伏抜歯）	スコットランド CPG は歯科治療を出血リスクで分類。本ガイドラインは抜歯のみに適用。スコットランドの CPG に準じ、DOAC とワルファリン・ビタミン K 拮抗薬について、低出血リスク歯科治療を普通抜歯、高出血リスク歯科治療を難抜歯、埋伏抜歯とした。
止血法など独自項目	スコットランド CPG にない止血法は新たに SR を行い推奨文作成。理解が十分な CQ には旧ガイドラインも引用し解説を追加。
一部の例外について	
推奨の改変	DOAC 服用患者の服用スキップ等 ワルファリン等服用患者の PT-INR 値 日本未使用の注射用抗凝固薬の除外
追加 CQ の設定	スコットランド CPG にない止血法や抜歯時の PT-INR 値目安について新たに SR を実施し推奨。必要に応じて一部改変で対応。
改訂方針の決定について	
事前アンケート	ガイドライン改訂にあたり、2020 年版について代議員にアンケートを実施。内容の分かりやすさ、CQ や SR の設定、追加希望項目などを調査。
推奨の記載方法	
推奨（強さと方向）	GRADE アプローチに従った。付録：GRADE アプローチによる推奨とその根拠参照。
診療ガイドライン作成 合同委員会の見解・補足	他の CPG との違いや、使用上の注意を記載する事で、臨床医への便宜を図った。

## 7.

### COI

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選定部会委員会』、『抗血栓療法ガイドライン改訂ワーキンググループ』、『システマティックレビューチーム』あるいは『相談役』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）

を文書にて提出していただいた。その結果、全員に利益相反がないことを確認した。

## 8.

### ガイドライン作成資金

本ガイドラインは一般社団法人日本有病者歯科医療学会の経費で作成された。

## 9.

## 免責事項

本診療ガイドラインは一般社団法人日本有病者歯科医療学会が主体となって作成された診療ガイドラインである。本学会は、本診療ガイドラインの利用に関して、使用者もしくは第三者に生じたあらゆる損害および損失について、一切責任を負わない。使用者は自らの責任において利用するものとする。

## 10.

## パブリックコメント

パブリックコメントは、一般社団法人日本有病者歯科医療学会のホームページから2025年版CPGを閲覧（閲覧期間：2024年11月～2025年2月）できるようにして求めた。寄せられた意見はガイドライン改訂ワーキンググループで検討し、修正必要かつ可能と判断された点については、最終原稿に反映した。

## 11.

## 外部評価について

本ガイドラインの作成過程、および、妥当性、有用性、臨床現場での適用可能性等に関して客観的に評価するため、4名の外部の評価委員（歯科医師2名、弁護士2名）による外部評価を行った。歯科医師2名の評価は、診療ガイドラインを評価するツールとして世界的に用いられているAGREE II（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II）を用いて行った。弁護士2名の評価は、一般的な患者目線と法律家としての目線での意見をもらった。なお、外部評価で寄せられた細かな指摘事項に関しては、ガイドライン改訂ワーキンググループで検討し、修正必要かつ可能と判断された点については、最終原稿に反映した。外部評価の詳細に関しては、V. 附録に掲載した。

## 参考文献

- 1) Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerf B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, Al-Rayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nuñez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA.

GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017 Jan;81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27713072.

## Ⅱ. 総 論

1. 抗血栓薬
2. 抗血栓療法

## 1.

## 抗血栓薬

本邦は、すでに超高齢社会を迎えており、また食生活の欧米化により脳心血管系の疾患の罹患数は増加しており、今後も続くことが予想されている。この脳心血管疾患発生および再発予防において抗血栓療法は重要な役割を果たす。その抗血栓療法とは、脳梗塞、心筋梗塞や肺塞栓症など血栓による血管閉塞に伴う疾患に対して、血栓形成を予防する治療である。抗血栓療法には、主に動脈系で認められる血小板凝集に伴う血栓形成を抑制する抗血小板薬（アスピリン、チエノピリジン誘導体など）と静脈系の血栓形成を予防する抗凝固薬（ワルファリン、直接経口凝固薬；DOAC、未分画ヘパリンなど）がある。また形成された急性期の血栓を溶解する血栓溶解療法（ウロキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベータ製剤など）も行われている（表2）。

## 1) 抗血小板薬 (Antiplatelet Agents)

動脈系における血小板の凝集を防ぐことで血栓形成を予防する。対象とする疾患としては脳梗塞（血栓性やラクナ型）、心筋梗塞および末梢動脈血栓症などがある。

アスピリン製剤は、アラキドン酸カスケードのうち上流にあるシクロオキシゲナーゼ（COX）を不可逆的に阻害し、カスケードの末梢にある血小板凝集を促進するトロンボキサンA<sub>2</sub>合成を阻害することで効果を発揮する。アスピリンは最も広く使用されている抗血小板薬であり、脳心血管における虚血性イベント抑制に関して、急性期から慢性期にかけて多くのエビデンスがある<sup>1)</sup>。

チエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、プラスグレレルは、アデニル酸シクラーゼ活性を抑制する血小板上のアデノシン二リン酸（ADP）受容体（P2Y<sub>12</sub>）を不可逆的に阻害する。その結果アデニル酸シクラーゼが促進する cyclic AMP（cAMP）の生成が上昇し、持続的な血小板凝集抑制効果を発揮する。なおこれら薬剤はそのままでは活性のないプロドラッグであり、生体

内で活性代謝物に変換された後に作用を発揮するため、効果発現まで時間を要する。

一方、チカグレロルはP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬ではあるが、チエノピリジン系ではなくシクロペンチルトリアゾロピリミジン（CPTP）系のADP受容体を直接的かつ可逆的に阻害する。シロスタゾールはcAMPを分解するホスホジエステラーゼ3（PDE3）を阻害することによりcAMPの濃度を上昇させ、血小板の凝集を抑制する。サルボグレラートはセロトニン受容体阻害薬であり、またジピリダモールはcyclic GMPを増強させる抗血小板薬として長年使用されている。

プロスタグランジン製剤は、血小板凝集抑制作用のあるプロスタサイクリン合成を促進する薬剤で、経口可能なPGI<sub>2</sub>誘導体制剤やPGE<sub>1</sub>誘導体制剤があり、リマプロストアルファデスクやベラプロストがそれにあたる。EPAやDHA製剤はアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサンA<sub>2</sub>産生を抑制し、血小板凝集を抑制する効果がある。トロンボキサン合成酵素阻害剤であるオザグレルナトリウム（カタクロット、キサンボン）は、カスケード末梢のトロンボキサンA<sub>2</sub>を直接的に阻害する。また結果として、血小板凝集抑制に働くPGI<sub>2</sub>合成の器質も増加する。

主な抗血小板薬の作用機序を図1に示す。シロスタゾール、チカグレロル等を例外として通常抗血小板薬の効果は不可逆的で血小板に直接作用し、原理的には血小板の寿命（10日）まで作用は続くと考えられており、休薬する場合には7-10日間の休薬が推奨されている<sup>2)</sup>。一方、シロスタゾールの作用は濃度に依存し可逆性であり、通常48時間以内には体外へ排出される<sup>3)</sup>。そのため休薬期間は短くて済む。

## 2) 抗凝固薬 (Anticoagulant Agents)

凝固系のカスケードを間接的または直接的に阻害することにより、凝固促進を抑制する。心房内や深部静脈血栓などの血栓形成予防に使用される。経口薬としては以前からあるVitamin-K（VK）拮抗薬と直接抗凝固薬（DOAC: direct oral anticoagulants）がある。VK拮抗薬にはクマリン系とインダンジオン系薬剤があ

るが、本邦ではクマリン系のワルファリンのみが承認されている。一方、DOACはダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの4種類あり、現在経口抗凝固薬の新規処方ではDOACが主流となっている。注射薬剤としては、ヘパリン類や抗トロンビン製剤がある。

VK拮抗薬（ワルファリン）の作用機序は、肝臓で生成されるVK依存性凝固因子である第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を間接的に阻害する。これらの因子は、還元型VKの存在下でN末端側のグルタミン酸残基が $\gamma$ カルボキシグルタミン酸残基に置換され機能的な凝固因子となる。ワルファリンは肝臓でのVK代謝サイクルのVKエポキシレダクターゼとVKキノレダクターゼの酵素活性を非可逆的に阻害し、VKの酸化型から還元型への変換を阻害することにより、抗凝固作用を発揮する。結果として、凝固活性を持たない凝固因子（protein induced by vitamin K absence: PIVKA）が増加する。なお、

VK依存性因子には、抗凝固作用に働く凝固調整蛋白であるプロテインC（PC）とプロテインS（PS）も含まれており、ワルファリン開始初期には凝固系が促進される可能性もある。ワルファリンは半減期が40時間程度と非常に長いため、休薬には3～5日を要する。

DOACの作用機序は、凝固系カスケードの共通系のうち活性型第Ⅱ因子（トロンビン）およびその前駆因子である活性型第Ⅹa因子を直接的に阻害する2種類が現在臨床応用されている。前者はトロンビンによるフィブリノゲンからフィブリンの生成が抑制され、後者ではプロトロンビンからトロンビンの生成が抑制されることにより、二次血栓発生を抑制する。前者にはダビガトランがあり、後者はリバーロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンがある（図2）。効果発現は速く、服用後2-4時間前後で血中濃度はピークとなり、また半減期もいずれも10-12時間と短く、休薬期間も短くなる。

## 参考文献

- 1) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
- 2) Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2113-2124.
- 3) Yasunaga K, Mase K: Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35: 1189-1192.

表2 本邦の代表的な抗血栓薬（※用語説明の項も参照）

### ＜抗血小板薬＞

#### 1. 従来からの抗血小板薬

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、チクロピジン）、硫酸クロピドグレル（プラビックス）、シロスタゾール（プレタール）、ジピリダモール（ペルサンチン、アンギナール）、サルボグレラート（アンブラーグ）、イコサペント酸エチル（エパデール、ロトリガ）、トラピジル（ロコルナール）、ペラプロストナトリウム（ドルナー、プロサイリン）、リマプロストナトリウム（オパルモン、プロレナール）

#### 2. 最近の抗血小板薬

プラスグレレル（エフィエント）、チカグレロル（プリリント）

### ＜抗凝固薬＞

#### 1. 経口の抗凝固薬

ビタミンK拮抗薬：ワルファリン（ワーファリン、ワーファリンカリウム）

直接経口抗凝固薬（DOAC）：

抗トロンビン薬：ダビガトラン（プラザキサ）

抗Xa薬：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（リクシアナ）

#### 2. 注射用製剤

ヘパリン類

未分画ヘパリン（ノボ・ヘパリン、カプロシンなど）

低分子量ヘパリンおよび類似薬：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）、ダナパロイド（オルガン）

合成抗トロンビン薬：アルガトロバン（スロンノン、ノバスタン、アルガトロバン注射液）

合成Xa阻害薬：フォンダパリヌクス（アリクストラ）

### ＜血栓溶解剤＞

ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ（u-PA薬）：ウロキナーゼ

組織型プラスミノゲンアクチベータ（t-PA薬）：モンテプラゼ（クリアクター）、アルテプラゼ（グルトパ、アクチバシン）

抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版から引用

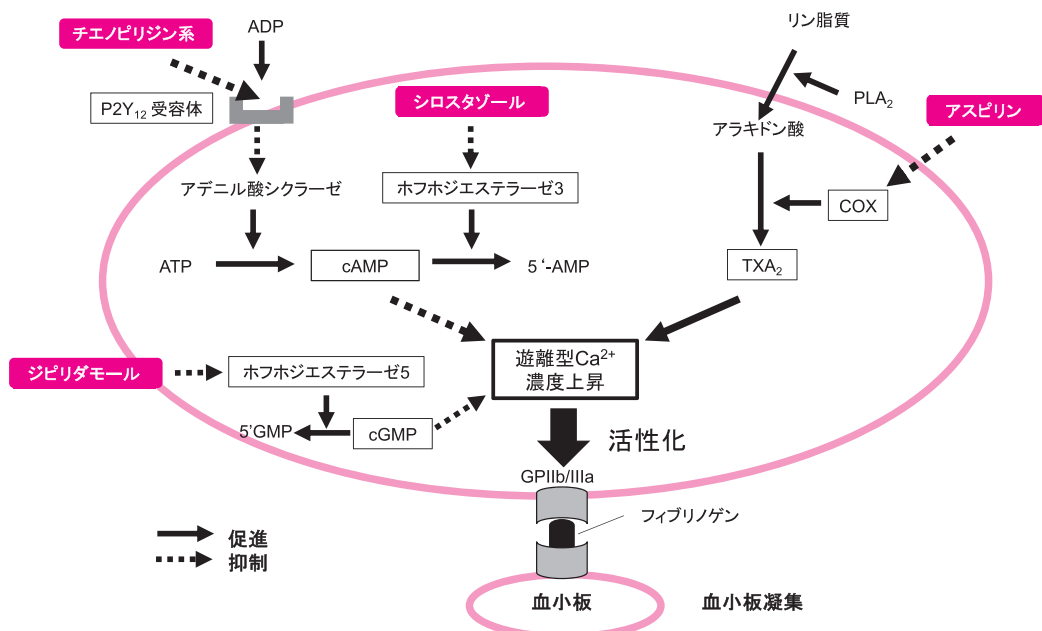
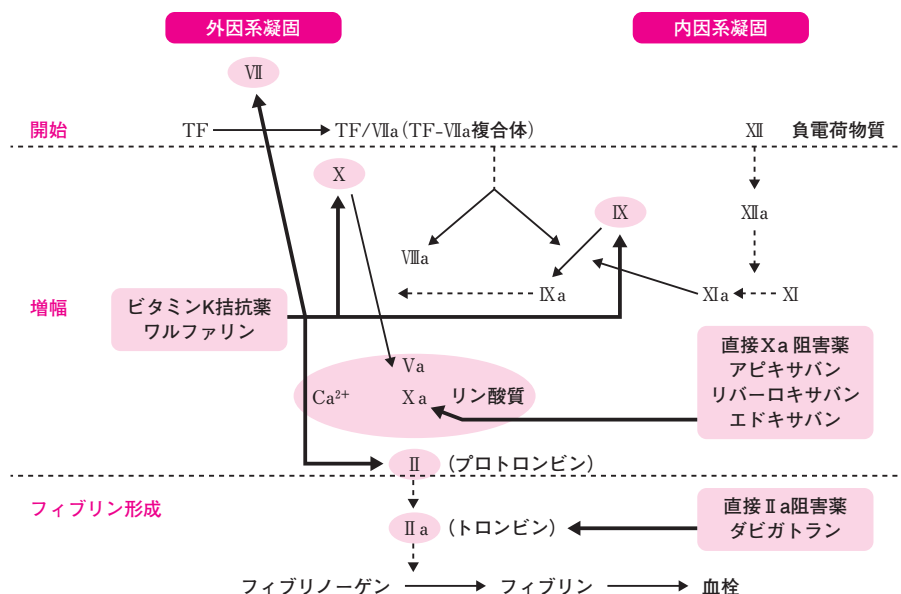


図1 主要な抗血小板薬の作用機序



抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版から引用

図2 ワルファリンと直接経口抗凝固薬の薬理作用概要

## 2.

### 抗血栓療法

#### 1) 血栓塞栓症の病態と疾患

体内には血管が傷ついたときに血液の流出を防ぐ生体防御反応として止血機構が存在する。その反応はおもに血小板凝集による一次止血反応と凝固系亢進によりフィブリン形成がおこなわれる二次止血反応が存在する。これらの止血機構が様々な要因により、病的な血栓形成を生じる可能性がある。血管内の局所の血栓形成による血流障害にともなう虚血症状を呈する病態が「血栓症」とよばれ、血管内で形成された血栓が血流にのってその末梢で血管を閉塞し、虚血症状を呈する病態が「塞栓症」とよばれる。血栓症をきたす機序としては、Virchowの三徴として知られる「血管壁の異常＝血液凝固系への組織因子の暴露」、「血液性状の異常＝凝固系の亢進」および「血液の鬱滞」のうち、一つ以上の異常の存在が考えられている。この異常な血栓形成は、動脈系および静脈系ともに生じる可能性があるが、その発症に関与する主要な機序は異なり、抗血栓療法の選択も異なってくる。

動脈系血栓に関しては、血小板凝集が重要な役割を果たす。その機序としては、おもに動脈硬化病変の粥状プラークの破裂により生じることにより、アテローム血栓症と呼ばれる。動脈血管内皮下に形成された脂質に富んだプラークが、血管内皮の破綻やびらんにより血流にさらされると、活性化されて血管壁に粘着し、その後、血流中の血小板が次々とこれに捕獲されることで血小板の凝集反応が進行し、血流障害を引き起こす。疾患としては、頸部や頭蓋内の主幹動脈の動脈硬化病変に基づくアテローム血栓性脳梗塞、冠動脈病変に起因する心筋梗塞、下肢末梢動脈疾患（peripheral artery disease, PAD）等がある。また冠動脈疾患を含む動脈硬化病変への血管内治療におけるステント留置後の血栓症にも関与する。動脈系血栓に対する抗血栓療法としては、その主要な機序である血小板凝集を防ぐ抗血小板療法が行われる。ステント治療初期の期間などの病態の重症度によっては、2種類の抗血小板薬投与（dual antiplatelet therapy, DAPT）が行われる<sup>1)</sup>。

一方、静脈系血栓症では凝固反応の亢進によるフィブリン形成が重要な役割を果たす。凝固系亢進の機序に関しては、遺伝子欠損や自己免

疫疾患、炎症の亢進、線溶系低下などにくわえ、血流のうっ滞による血管内皮活性化の関与が示唆されている<sup>2)</sup>。静脈の血管内の血栓塞栓症 (Venous thrombosis; VTE) として、肺血栓塞栓症 (Pulmonary embolism; PE) と静脈血栓塞栓症 (Venous thrombosis; VTE) がある。また心房内の血流うっ滞を生じる心房細動においても凝固系の亢進による血栓形成が生じる。とくに最も血流が低下する袋状構造の左心耳内に血栓が形成されやすい。左心房内の血栓は動脈系の血栓塞栓症を生じる可能性があり、その中でも心原性脳塞栓症は生命予後、健康寿命に大きな影響を及ぼすことが知られており、予防すべき重要な病態として認識されている<sup>3)</sup>。心房細動にともなう血栓塞栓症発症のリスク評価として、本邦では CHADS<sub>2</sub> スコア (C: Congestive heart failure, H: Hypertension, A: Age  $\geq$  75 歳, D: Diabetes Mellitus, S: Stroke) が用いられている<sup>3)</sup>。静脈系血栓症に対する抗血栓療法は、凝固系の抑制のための抗凝固療法が行われる。ヘパリン類による注射薬と経口抗凝固薬が存在する。経口抗凝固薬に関しては従来からあるワルファリンにくわえ、近年では直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) が開発され、現在経口薬の主流となっている。

## 2) 抗血栓療法の実践

抗血栓薬の用量と用法を表3と表4にまとめた。抗凝固薬に関しては、有効域と毒性域の範囲が狭いワルファリンは定期的な血中濃度のモニタリングが必須となり、至適治療域内にコントロールするように用量調節が必要となる。さらにワルファリンを用いる際には、投与期間のうち治療域内に INR がコントロールされた期間の割合を計算した INR 至適範囲内時間 (TTR) をなるべく高く保つ必要があり、60% 以上に保つことにより、高い治療効果と安全性が期待できる<sup>3,4)</sup>。ワルファリンと同じ抗凝固薬である DOAC は、固定用量での投与が可能であり、用量調整のための定期的な採血は不要である。しかし、すべての DOAC は差はあるがいずれも腎排泄の要素を持ち、腎機能や体重などに応じた減量基準が存在する。とくに高度腎機能患者の投与は禁忌となる。高齢者や腎機能

障害を有する患者あるいは塞栓症や出血イベントを起こした患者は、DOAC 投与中に凝固検査や出血イベントの有無を定期的に確認することが望ましい。

## 3) 抗血栓療法と出血性合併症

抗血栓療法には、出血性合併症のリスクが常に存在する。さらに抗血栓療法が必要度の高い患者は同時に抗血栓療法による出血リスクの高い患者であることを認識しておくことは重要である<sup>3)</sup>。特に日本人を含むアジア系人種は、欧米に比し頭蓋内出血のリスクが高い可能性が指摘されており注意が必要である。本邦における抗血栓療法中の出血性合併症発症率を調べた BAT 研究<sup>6)</sup> によれば、脳血管障害や心臓血管病に対して抗血栓薬を投与されている患者 4009 例において、抗血小板薬単剤群の重症出血の発症率は 1.21%/年 (頭蓋内出血は 0.33%/年) であったのに対し、抗凝固薬 (ワルファリン) もしくは抗血小板薬 2 剤服用群ではその発症率が約 2 倍に、さらに抗凝固薬・抗血小板薬服用群では 3 倍の出血が認められている (図3)。

抗凝固療法におけるワルファリンと DOAC に関しては、主要な出血性イベントに関して DOAC がワルファリンと比較して優れた傾向にあることがランダム化比較試験のメタ解析の結果で示されている<sup>7)</sup>。さらに頭蓋内出血に関しては、4 種類のいずれの DOAC に関してもワルファリンよりも低値であり、非弁膜症性心房細動患者における新規導入においては、DOAC が使用可能な場合は DOAC が推奨される。日本循環器学会のガイドラインでは<sup>3)</sup>、抗凝固薬服用中の心房細動患者における出血のリスク評価として HAS-BLED スコアを採用している。H: Hypertension (高血圧  $>160\text{mmHg}$ )、A: Abnormal renal and liver function (腎機能障害・肝機能障害 各 1 点)、S: Stroke (脳卒中)、B: Bleeding (出血)、L: Labile INRs (不安定な国際標準比 INR)、E: Elderly (高齢者  $>65$  歳)、D: Drugs or Alcohol (抗血小板薬・消炎鎮痛薬またはアルコール依存症 各 1 点)。上記の HAS-BLED スコア 3 点で年間大出血発症率が 3.74% となり<sup>8)</sup>、ガイドラインの中では 3 点以上を高リスクとしている。また実臨床において

とくに「頭蓋内出血関連因子」で介入可能な管理の重要性が強調されており、頭蓋内出血発症率の低い DOAC の選択、脳内出血関連因子の血圧や血糖の十分なコントロール、禁煙とアルコール摂取過多を避けること、および可能な限り抗血小板薬の併用を避けることが重要とされている<sup>6,9)</sup>。抗凝固療法中の出血性合併症が発生した場合、現在各薬剤において拮抗薬が存在する。ワルファリンについては静注用人プロトロンビン複合体製剤（商品名：ケイセントラ<sup>®</sup>）が上市されており、ビタミン K による拮抗に比べて迅速かつ確実に抗凝固作用の是正が可能となっている。DOAC に関しては、ダビガトランは特異的中和剤であるイダルシズマブが、Xa 阻害剤に関しては、凝固第 X 因子のデコイ蛋白で、一定量静注後、点滴静注することで正効果を持続させることができる andexanet- $\alpha$  が、現在使用可能となっている。

#### 4) 抗血栓療法の休薬

抗凝固療法中の患者が周術期にワルファリンを休薬すると、一定頻度で脳梗塞を含めた血栓塞栓症が発症する。内視鏡時の休薬では約 1% の脳梗塞、脳卒中が報告されている<sup>10)</sup>。とくに心房細動による心原性脳塞栓症の多くは重症であり、一旦発症した場合その転帰は不良であることが知られている<sup>11)</sup>。DOAC に関しても、観血的手技時の休薬による脳梗塞及び全身塞栓症の割合は、ワルファリンと同等であることが、ワルファリンとダビガトランを比較した RE-LY 試験のサブ解析で報告されている<sup>12)</sup>。抜歯および出血リスクの高くない内視鏡処置・治療においては、ワルファリン内服継続は、一時的休薬と比較して出血リスクに差がないことが報告されており、直達止血の可能な観血的手技に関しては、できる限り休薬しないことが推奨される<sup>13,14)</sup>。

一方、抗凝固薬の休薬が必要となる高出血リスクの手術におけるワルファリン休薬時のヘパリン置換に関しては、血栓塞栓症の予防効果の有効性はなく、出血性合併症の頻度を増加させたとする報告が多い<sup>15,16,17)</sup>。DOAC に関しても、RE-LY 試験のサブ解析において、ダビガトランを休薬しヘパリン置換を行った群は、ヘパリ

ン置換を行わなかった群と比べ血栓塞栓症は有意差を認めなかったが、大出血が有意に増加したと報告されている<sup>18)</sup>。休薬期間が短く、再開時の効果発現が速やかな DOAC に関しては、周術期における DOAC の休薬に伴うヘパリン置換は推奨されていない<sup>19)</sup>。近年、上記のように高出血リスクの手術における抗凝固薬休薬時のヘパリン置換を支持しない報告が多く認められるが、機械弁、リウマチ性僧帽弁狭窄といった弁膜症性心房細動でワルファリンを使用している患者や、CHADS<sub>2</sub> スコアが非常に高いまたは 3 カ月以内の脳梗塞の既往など血栓塞栓症リスクが非常に高い非弁膜症性心房細動患者においては、ワルファリンのヘパリン置換は考慮すべきと考えられる。また DOAC に関しても一般的には休薬期間でのヘパリン置換は不要だが、ワルファリン同様、血栓塞栓症リスクが非常に高い非弁膜症性心房細動患者では、ヘパリン置換を考慮してもよいと考えられる。抗血小板療法に関しても安易な休薬は、血栓塞栓症のリスクは増大する。脳梗塞二次予防症例におけるアスピリンの休薬は脳梗塞のリスクが 3.4 倍上昇することが報告されており<sup>20)</sup>、また冠動脈疾患患者においても中止により心イベントが約 3 倍増加するというメタ解析が報告されている<sup>21)</sup>。抗血小板薬に関しても原則継続投与が推奨され、手技にともなう出血リスクが休薬に伴う血栓のリスクより明らかに高い場合、休薬を考慮することが望ましい。

抗血栓療法中の患者が、観血的検査や処置、治療を受ける場合、周術期の抗血栓薬の休薬に関しては、患者ごとの状態、とくに血栓塞栓症のリスクおよび手技における出血性のリスクなど複数の要素を勘案して決定する必要がある。原則としては、休薬しないことを重視するが、休薬が必要な出血リスクが高い患者においては、休薬期間は最小限とし、止血確認後は速やかに再開する。また休薬に際しては、血栓塞栓症発症のリスクが一定頻度生じることより、患者に対してリスクの説明を行い休薬の同意を得ることが望ましい。

**表3** 抗血小板薬の適応疾患と用量・用法

抗血小板薬	製品名	適応疾患	用量・用法
アスピリン	バイアスピリン アスピリン バファリン配合錠 A81 など	狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症） 心筋梗塞 虚血性脳血管障害 （一過性脳虚血発作，脳梗塞），冠動脈バイパス術（CABG）施行後，経皮経管冠動脈形成術施行後，川崎病	81mg から 100mg を 1 日 1 回 （最大 300mg から 324mg ま で） 川崎病は体重に合わせて定 められた容量を用いる
クレピドグレル	ブラビックス クレピドグレル など	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く） 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される 虚血性心疾患 末梢動脈疾患	75mg を 1 日 1 回（脳梗塞 では年齢，体重，症状に応 じて 50mg） 急速飽和時は 300mg を 1 回
チクロピジン	パナルジン チクロピジン など	虚血性脳血管障害 血管手術 血液体外循環 ……………100mg を 1 日 2 回から 3 回 慢性動脈閉塞に伴う虚血症状……………100mg から 200mg を 1 日 3 回 くも膜下出血後の脳血管れん縮予防……………100mg を 1 日 3 回	
プラスグレル	エフィエント	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される 虚血性心疾患	5mg を 4 錠で開始，以後 3.75mg で投与
チカグレロル	ブリリント	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される 急性冠症候群と陳旧性心筋梗塞	急性冠症候群では初回 180mg 以後 90mg を 1 日 2 回 陳旧性心筋梗塞では 60mg を 1 日 2 回
シロスタゾール	プレタール シロスタゾール	慢性動脈閉塞に伴う虚血症状 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）	100mg を 1 日 2 回

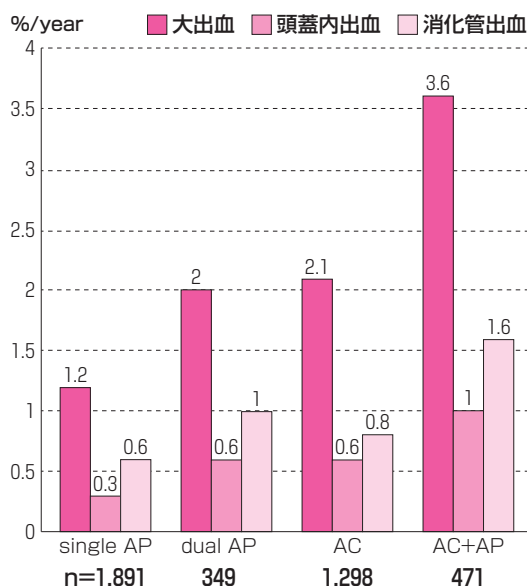
抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版から引用

**表4** 抗凝固薬の適応疾患と用量・用法

抗血小板薬	製品名	適応疾患	用量・用法
ワルファリン	ワーファリン ワルファリン	血栓塞栓症（静脈血栓症，心筋梗塞症， 肺塞栓症，脳塞栓症，緩徐に進行する 脳血栓症等）	疾患毎に PT-INR に併せて用量調節
ダビガトラン	プラザキサ	非弁膜症性心房細動	110mg から 150mg 1 日 2 回
リバーロキサバン	イグザレルト	非弁膜症性心房細動…………… 静脈血栓塞栓症……………	10mg から 15mg 1 日 1 回 15mg 1 日 1 回から 2 回（導入時）
アピキサバン	エリキュース	非弁膜症性心房細動…………… 静脈血栓症……………	2.5mg から 5mg 1 日 2 回 5mg から 10mg（導入時） 1 日 2 回
エドキサバン	リクシアナ	非弁膜症性心房細動…………… 静脈血栓症…………… 整形外科周術期……………	30mg から 60mg* 1 日 1 回 30mg から 60mg* 1 日 1 回 15mg から 30mg 1 日 1 回

ダビガトランの低用量考慮基準や各 Xa 阻害薬の低用量選択基準は添付文書を参照  
\* 年齢，患者の状態に応じて 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮

抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版から引用



抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2020年版から引用

図3 抗血栓薬の併用と出血性合併症<sup>13)</sup>

抗血小板薬1剤 (single AP) と抗血小板薬2剤 (DAPT: dual AP) を比較すると併用群ですべての出血事象が約2倍に増加している。抗凝固療法 (AC) に抗血小板薬を併用する (AC+AP) と同様に出血性事象が増加する。

## 参考文献

- 1) 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン療法(2018年改訂版)フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓(2020年).
- 2) von Brühl ML, Stark K, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. J. Exp. Med. 2012; 209: 819-835.
- 3) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版)
- 4) Morgan CL, Phil McEwan P, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. Thromb Res. 2009; 124: 37-41.
- 5) Gallego P, Roldán V et al. Relation of the HASBLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5: 312-318.
- 6) Toyoda K, Yasaka M, 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.
- 7) Ruff CT, Giugliano RP, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955-962.
- 8) Pisters R, Lane DA, et al. 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: 1093-1100.
- 9) Toyoda K, Yasaka M, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Stroke 2010; 41: 1440-1444.
- 10) Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998; 158: 1610-1616.
- 11) Blacker DJ, Wijdevicks EF, et al. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. Neurology 2003; 61: 964-968.
- 12) 奥村 謙, 目時典文, 他. 心原性脳梗塞の疫学と重症度. Epidemiology and Severity of Cardioembolic Stroke. JPN J Electrocardiology 2011; 31: 292-6.

- 13) Healey JS, Eikelboom J, et al. 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: 343-348.
- 14) Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009; 75: 41.
- 15) Hittelet A, Devière J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 329-332.
- 16) Douketis JD, Spyropoulos AC, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833.
- 17) Kim TH, Kim JY, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 182-190.
- 18) Steinberg BA, Kim S, et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013; 128: 721-728.
- 19) Douketis JD, Healey JS, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015; 113: 625-632.
- 20) Steffel J, Verhamme P, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
- 21) Maulaz AB, Bezerra DC, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1217-1220.
- 22) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-2674.

## Ⅲ. 各 論

【CQ1】「抗血栓薬の服用患者において、薬剤を休薬するのに対して、薬剤を継続したまま抜歯した方が良いか」

1. 直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）を服用している患者への対応
2. 注射用抗凝固薬（低分子ヘパリン）を投与されている患者への対応
3. 抗血小板薬を服用している患者への対応
4. 抗血小板薬と抗凝固薬を併用している患者への対応
5. ワルファリン・ビタミンK拮抗薬を服用している患者への対応

【CQ2】「術後の止血処置によって、休薬の有無が異なるか（どのような止血処置が簡便で有用か？）」

抜歯創の効果的な止血法

【CQ3】「ワルファリン継続で抜歯する場合、PT-INRの検査を行うべきか

ワルファリン・ビタミンK拮抗薬を服用している患者への対応

## CQ1 抗血栓薬の服用患者において、薬剤を休薬するのに対して、薬剤を継続したまま抜歯した方が良いか

### 1.

#### 直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）を服用している患者への対応

DOAC は当初、新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant：NOAC）、あるいは非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬（non-vitamin K oral anticoagulant：NOAC）と呼ばれていたが、トロンビン（活性型第Ⅱ因子）、あるいは活性型第 X 因子（Xa）を直接阻害するという作用機序の面から、DOAC という名称が推奨され、最近では DOAC が一般的となっている。DOAC は標的因子の違いからトロンビン阻害薬と Xa 阻害薬の 2 種類に分類され、トロンビン阻害薬としてはダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（以下：ダビガトラン）、Xa 阻害薬としてはリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンがある。トロンビン直接阻害薬ではフィブリノゲンからフィブリンの生成が抑制されるので二次血栓の発生が抑えられる。Xa 直接阻害薬ではプロトロンビンからトロンビンの生成が阻害され、最終的にはフィブリンの生成が阻害されることで二次血栓の発生を抑制する。

尚、作用機序から考えると DOAC はインヒビター型であり、ワルファリンは凝固因子減量型といえる。（図 1）

凝固療法の中心はワルファリンであったが、DOAC が発売され、急速に使用患者数が増加している。DOAC はワルファリンの作用機序とは異なり、血液凝固因子を直接阻害することで血栓の発生を抑制する。DOAC はその阻害する凝固因子の違いからトロンビンを選択的に直接阻害するトロンビン阻害薬と活性型血液凝固第 Xa 因子を選択的に阻害する Xa 因子阻害薬 2 種類に分類されている。ワルファリンはビタミン K を多く含む食材の摂取により、効果が減弱することなどからコントロールが難しいといった欠点があったが、DOAC では食事に

よる影響を受けにくく、また、薬物相互作用の報告も少ないが、P-糖蛋白との競合や CYP3A4 代謝には注意が必要となる。また、DOAC も抗血小板薬、あるいは血栓溶解薬との併用で出血リスクが大きくなり、NSAIDs との併用でも同様のことがいえる。

ダビガトランは吸収過程で消化管から P-糖蛋白を介して排泄される。そのため、P-糖蛋白誘導剤もしくは阻害剤で血中濃度が変動することが指摘されている。P-糖蛋白阻害薬のイトラコナゾールはダビガトランと併用禁忌であり、また、P-糖蛋白阻害薬であるベラパミル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物などと併用した場合、抗凝固活性が増強する可能性がある。リバーロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンも CYP3A4 により代謝され、また P-糖蛋白基質であるリバーロキサバンでは HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール等）、コビススタット含有製（エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コビススタット、ダルナビル エタノール付加物・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）にくわえ、新型コロナウイルス治療薬であるエンシトレルビル フマル酸が併用禁忌となっている。併用注意となっているのは、マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン等）などで、逆に CYP3A4 誘導作用のあるリファンピシンやフェニトインなどとの併用ではリバーロキサバンの血中濃度が低下するとされている。アピキサバンでは、HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬などが併用注意となっている。また、CYP3A4 誘導作用のあるリファンピシンやフェニトインなどとの併用ではリバーロキサバンと同様にアピキサバンの血中濃度が低下する。エドキサバンでは

抗不整脈薬（ベラパミル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物）、HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬などが併用注意となっている。

Mauprivez ら<sup>1)</sup>、Yagyuu ら<sup>2)</sup>、Yoshikawa ら<sup>3)</sup> は DOAC の継続下での抜歯（※注釈：以下に述べる研究結果はほとんどが普通抜歯に関する研究である）とワルファリンの継続下での抜歯を比較し、差はなかったとしている。しかし、Miclote ら<sup>4)</sup> は、DOAC の継続下での抜歯と抗血栓薬を内服していない年齢や抜歯内容をあわせたグループとの比較を行い、術中の出血と術翌日の後出血に差はみられなかったが、術7日目の後出血は DOAC 継続下で抜歯した患者に多かったとしている。また、Douketis ら<sup>5)</sup> は the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial に参加した手術症例（消化管内視鏡、眼科手術等で、歯科治療が13～14%含まれている）のデータを分析した結果、休薬の有無に関わらず、DOAC とワルファリンで、梗塞および塞栓症、重篤な出血、それ以外の臨床問題となる出血に差がなかったとしている。これらの結果より、DOAC 継続下での抜歯後出血のリスクは、ワルファリン継続下でのリスクと同等と考えられる。

DOAC を継続することに関連する出血リスクは小さいが確実にみとめられる。DOAC を継続することで血栓・塞栓イベントの発生リスクを抑制する効果については不明であるが、血栓予防のための治療薬である点を改めて考慮する必要があると考えられる。このため、血栓・塞栓イベントに関連するトラブルや合併症の方が、リスクがあると判断するのが妥当であると考えられることから、おそらく DOAC を継続した方がメリットが大きいと判断できる。

Yoshikawa ら<sup>3)</sup> は、DOAC 継続下の抜歯で、DOAC 内服 6～7 時間以上経過した後に抜歯を行った結果、後出血の頻度は 3.1% と低く抑えられたと報告している。この理由として、薬剤の血中濃度の減衰と関連して薬剤の抗血栓効果が経時的に低下することを示し、DOAC 内服患者では内服後 6 時間以上経過した後の抜歯を推奨している。

直接経口抗凝固薬（DOAC）では、ワルファリンに用いられる PT-INR 検査のような凝固レベルを評価する臨床検査は存在しないが、比較的血行リスクを予測しやすいため、ワルファリンと比較して凝固レベルをモニタリングする重要性は低い<sup>6,7)</sup>。さらに DOAC は、ワルファリンと比較して半減期が短く、作用発現が早いという薬物動態学的特性を有していることから、抗凝固活性を比較的速やかにコントロールすることが可能である<sup>8-11)</sup>。また、ダビガトランにはイダルシズマブという中和薬、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンにはアンデキサネットアルファという拮抗薬がある。

アピキサバンとダビガトランは1日2回、リバーロキサバンとエドキサバンは朝または夜に1日1回の服用で、腎機能、年齢、体重などにより、各薬剤でそれぞれ減量基準が設けられている。一方、急性深部静脈血栓症または肺塞栓症の患者は、治療開始後1～3週間は標準量より高用量の DOAC を服用していることがあり、注意を要する。

## 推奨

### 出血性合併症リスクが低い抜歯が必要な場合

DOAC を中断することなく抜歯することを弱く推奨する。（GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性“非常に低”）

### 出血性合併症リスクがより高い抜歯が必要な場合<sup>表1)</sup>

アピキサバンあるいはダビガトラン（1日2回）の場合は、歯科治療当日の朝の服用を中止できるか、処方医に相談する。リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を朝服用している場合は、治療時間にあわせて服用スケジュールを変更できるか、処方医に相談する。通常、1日1回リバーロキサバンやエドキサバンを夕方に服用している場合は、服薬スケジュールを変更する必要はない。これらを弱く推奨する。（GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性“非常に低”）

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022年版スコットランド診療ガイドライン（スコットランドCPG）<sup>12)</sup>では、薬剤ごとに中止・延期の記載があるが、本邦では、歯科医師のみの判断で薬剤の中止や変更をすることは問題があり、処方医と相談することになるので現状にあわせた文章に変更した。また、中止・変更できない場合は、委員会としては、以下の方法が望ましいと考える。

- ・アピキサバンあるいはダビガトラン（1日2回）の場合は、朝の服用後可能な限り時間を空け抜歯をする。ただし、夕方の服用4時間前までには確実な止血が達成できるようにする。
- ・リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を朝に服用している場合は、服用後可能な限り時間を空け（午後）抜歯をする（午後の抜歯のため、夜間までに時間が短いことにも注意する）。

本邦の循環器学会の診療ガイドライン<sup>13)</sup>では「抜歯は極めて出血リスクの少ない処置」に分類され、それに基づいた対応法が書かれている。この「抜歯は極めて出血リスクの少ない処置」は元論文を確認すると、スコットランドのCPGにおける「出血リスクの低い歯科治療（抜歯）」に該当すると思われる。そのため、スコットランドのCPGの「出血リスクの高い歯科治療（抜歯）」の推奨は、本邦の循環器学会の診療ガイドラインの記述と矛盾せず、補完するものであると考える。

出血性合併症リスクが低い抜歯においても、出血リスクを有しているなどの理由で後出血が心配される場合には「出血性合併症リスクがより高い抜歯が必要な場合」に準じて処方医と相談することが望ましいと考える。

## 補 足

## 出血性合併症リスクが低い抜歯

- ・出血性合併症が発生した場合を考慮して、日中の早い時間帯に治療を計画する。
- ・初回治療範囲を限定する（例えば、1本の抜歯にとどめ、出血リスクを評価してから次回の処置内容を決定するなど）。
- ・局所止血法（縫合や止血剤の使用）を行う。

出血性合併症リスクがより高い抜歯<sup>表1)</sup>

- ・出血性合併症が発生した場合を考慮して、日中の早い時間帯に治療を計画する。
- ・初回治療範囲を限定する（例えば、1本の抜歯にとどめ、出血リスクを評価してから次回の処置内容を決定するなど）。
- ・局所止血法（縫合や止血剤の使用）を行う。
- ・DOACを再開するタイミングを患者に指導する。

①リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を朝に服用している場合、止血が達成された4時間後に服用することができる。次の服用は翌朝に通常通り行う。リバーロキサバンあるいはエドキサバン（1日1回）を夕方に服用している場合、止血後4時間以内でなければ、治療当日の通常通りの時間に服用する。

②アピキサバンあるいはダビガトラン（1日2回）の場合、朝の服用ができなかった患者は、止血が達成された後4時間以内でなければ、夜のDOACの服用を通常の時間に行うことができる。

- ・必要な場合を除き、出血を予防するためにDOACの服用を中止しないように指導する。

## 参考文献

- 1) Mauprivez C, Khonsari RH, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122: e146-e155.
- 2) Yagyuu T, Kawakami M, et al. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017; 7: e015952.
- 3) Yoshikawa H, Yoshida M, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J*

- Oral Maxillofac Surg. 2019; 48: 1102-1108.
- 4) Favaloro EJ, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. Biochemia Medica (Zagreb). 2012; 22: 329-341.
- 5) Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. Clinical Pharmacokinetics. 2013; 52: 69-82.
- 6) Bayer plc. Summary of Product Characteristics: Xarelto 10 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 7) Bristol-Myers Squibb-Pfizer. Summary of Product Characteristics: Eliquis 5 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 8) Daiichi Sankyo UK Limited. Summary of Product Characteristics: Lixiana 60 mg film-coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 9) Boehringer Ingelheim Limited. Summary of Product Characteristics: Pradaxa 110 mg hard capsules. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/6229/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6229/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 10) Miclotte I, Vanhaverbeke M, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. Clin Oral Investig. 2017; 21: 2183-2188.
- 11) Douketis JD, Murphy SA, et al. Peri-operative adverse outcomes in patients with Atrial Fibrillation taking Warfarin or Edoxaban: analysis of the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. Thromb Haemost. 2018; 118: 1001-1008.
- 12) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022. (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 13) 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法. ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)), 2020.

## 2.

### 注射用抗凝固薬（低分子ヘパリン）を投与されている患者への対応

ヘパリンは代表的な注射用抗凝固薬であり、分子量約3,000～30,000 Daの未分画ヘパリンと、平均分子量が約4,000～5,000 Daの低分子ヘパリン（low molecular weight heparin: LMWH）が含まれる。未分画ヘパリンは、アンチトロンビン（antithrombin: AT）と結合することにより、特にトロンビンと活性型第X因子（Xa）に対する阻害作用を促進し抗凝固活性を発現する。静脈内点滴注射、静脈内間歇注射、皮下注射で投与され、治療用量のモニタリングは活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を用いて行われる。未分画ヘパリンの重大な副作用として、頻度は少ないながらもヘパリン起因性血小板減少症（heparin induced thrombocytopenia; HIT）が問題となるため、投与中は血小板数のモニタリングが重要である。未分画ヘパリンの半減期は30～60分であり、短時間で効果発現および消失がみられ

ることから、周術期に使用される場合は、術前4～6時間前に投与を中止して手術を施行し、止血確認後投与を再開する。未分画ヘパリンの適応は幅広く、①播種性血管内凝固症候群（DIC）の治療、②血液透析や人工心肺などの対外循環装置使用時、血管カテーテル挿入時、輸血および血液検査の際の血液凝固の防止、③血栓塞栓症（心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など）の治療および予防が挙げられる。

LMWHは、未分画ヘパリンと同様にATを介して抗凝固作用を発揮するが、未分画ヘパリンに比べトロンビンよりもXaを強く阻害し（抗Xa/トロンビン活性比=2～5:1）、相対的にトロンビンへの作用が少ないため出血性合併症を起こしにくい。半減期は2～4時間と比較的長く、投与量に比例した抗血栓作用が期待できるため、全血凝固時間やAPTT等の凝固モニタリングの必要がない。さらに、HITの発症率は未分画ヘパリンの1/10以下とされている。以上の特徴を有することから、欧米においてLMWHは血栓塞栓症の標準治療として使用

され、高用量による治療的投与、低用量による予防的投与が広く行われている。

本邦で使用可能な LMWH として、ダルテパリン（フラグミン®）、パルナパリン（ローヘパ®）、エノキサパリン（クレキサン®）が挙げられる。そのうち、ダルテパリンは血液体外循環時の灌流血液の凝固防止と DIC、パルナパリンは血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に適応がある。また、エノキサパリンは、①下肢整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術）施行患者における静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の発症抑制、② VTE 発症リスクが高い腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に適応とする。国内において、LMWH の VTE 治療に対する適応はなく、エノキサパリンのみが VTE 予防として 1 回 2,000IU を 1 日 2 回、12 時間毎に皮下注射にて投与される。

## 推 奨

LMWH の予防的投与患者に対して、薬剤を継続下で抜歯を行うことを弱く推奨する。（GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性：非常に低い）

### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022 年版スコットランド診療ガイドライン（スコットランド CPG）<sup>1)</sup> では、LMWH の予防的投与患者に対して、薬剤を継続下で抜歯を行うことを弱く推奨している（弱く推奨する；確実性の非常に低いエビデンス）。このガイドラインでは、LMWH を含む注射用抗凝固薬の投与を受ける患者の抜歯に際する出血性合併症のリスクに関して検討した研究はほとんどないとしている。しかし、一般的に LMWH の欧米における治療的高用量投与による出血性合併症のリスクは、PT-INR が至適治療域にコントロールされているワルファリン投与や DOAC の投与と同等と考えられている。また、間接的なエビデンスによると、静脈血栓塞栓症の長期治療を受けている患者において、LMWH 高用量投与群とビタミン K 拮抗薬投与群を比較した結

果、出血性合併症のリスクに有意差はなかったと報告されている<sup>2,3)</sup>。さらに LMWH 使用患者の出血リスクは用量依存性である<sup>4)</sup>ため、予防的低用量が投与されている患者の出血リスクは、高用量投与患者やビタミン K 拮抗薬投与患者よりも低いと考えられることが根拠に挙げられている。しかし、この推奨は、出血リスクが最も低い予防的低用量投与の患者にのみ適用され、抜歯における LMWH 使用患者の出血リスクが不確実であるため、弱い推奨となっている。治療的高用量の患者の場合では、処方医または専門家との相談により、薬物療法と病状が出血リスクに及ぼす影響を評価し、適切な抜歯管理を確立する必要があるとしている。

一方、本邦において VTE の発症抑制に対して適応を持つ LMWH はエノキサパリンのみであり、整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術）、VTE 発症リスクの高い腹部手術施行患者における VTE の発症予防が適応となる。国内での標準用量としては、欧米における低用量が使用され VTE 治療の適応はないため高用量投与が行われることはない。そのため本ガイドラインでは治療的高用量投与に関する評価を行わないこととした。

## 補 足

### LMWH 投与患者に対して、抜歯を行う際の注意事項

- ・抜歯に際して患者の LMWH 処方医へ相談し、LMWH 投薬や投薬対象となる病態が出血リスクに与える影響を評価し、適切な医療管理のもとで抜歯を行うことがより望ましい。
- ・出血リスクを評価するために、初回の抜歯数を限定的とすることを検討する。（1 歯のみの抜去など）
- ・術後の出血性合併症のリスクが高い抜歯<sup>表 1)</sup>については、複数箇所の治療であれば数度に分けて、侵襲度の低い処置から実施することを検討する。
- ・縫合とパッキングを含む局所止血法を用いて十分な止血を行う。

LMWHは、整形外科待機手術後や腹部手術後に比較的短期間投与されるため、延期が可能な抜歯は投与期間終了後に行うべきである。LMWHは、DOACと同様に作用発現時間、半減期ともに短いため、大手術に際してはLMWHを24時間前に中断することが提案されている<sup>5)</sup>。したがって、24時間以上前に

LMWHの投与を終了した患者については、通常通り抜歯を行うことができると考えるのが妥当である。同様に、腎臓透析でヘパリンやLMWHが投与されている患者に対しても、可能であれば抜歯を翌日まで延期するべきである。

## 引用文献

- 1) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022. (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 2) Andras A, Sala Tenna A, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 7: CD002001.
- 3) Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 6: CD006650.
- 4) Pfizer Limited. Summary of Product Characteristics: Fragmin<sup>®</sup> 5000 IU. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/4247/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/4247/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 5) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. 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-e350S.

## 3.

### 抗血小板薬を服用している患者への対応

抗血小板薬を服用している患者は、出血時間が長くなる傾向があり<sup>1)</sup>、これは、一次止血において血小板の凝集による血小板血栓の形成が必要なためである。抜歯を計画する際には、止血を確認するまでの十分な時間を確保する必要がある。患者が服用している様々な抗血小板薬の効果を測定するためのPT-INRに相当する適切な検査はない。2剤による抗血小板療法を受けている患者は、単一の抗血小板薬を服用している患者と比較して、止血時間が延長するリスクが高い可能性があり<sup>2)</sup>、それに応じて止血を管理する必要がある。

最も一般的な抗血小板薬の組み合わせは、アスピリンとクロピドグレル（急性冠症候群の場合）である。脳卒中または一過性脳虚血発作

（TIA）後のアスピリンを含むジピリダモール療法では、クロピドグレル単剤療法の方がより効果的で忍容性が高いと考えられているため、あまり行われていない。新しい抗血小板薬のプラスグレルとチカグレロは、アスピリンとの併用でのみ処方され、急性冠症候群の患者にのみ認可されている<sup>3,4)</sup>。抜歯におけるプラスグレルとチカグレロによる出血リスクに関するエビデンスは非常に限られているが、外科的出血合併症のリスクは、クロピドグレルと比較してプラスグレルまたはチカグレロの方が高いと考えられている<sup>5)</sup>。

単一または2剤による抗血小板療法の中断は、有害な血栓塞栓性イベントリスクの増加と関連している<sup>6-8)</sup>。冠状動脈ステントを留置した患者では、最大12か月間2剤の抗血小板療法が行われる。この治療は、重大な心臓有害事象のリスクがあるため、患者の心臓専門医からの事前の話し合いや書面によるアドバイスなし

に、時期尚早に中断しないことが非常に重要である<sup>9,10)</sup>。

## 推奨

抗血小板薬単剤または2剤の抗血小板薬を服用している患者では抗血小板薬を中断することなく抜歯を行うことを強く推奨する。(GRADE 1C: 強い推奨/エビデンスの確実性: 低)

### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

アスピリンおよびその他の抗血小板薬単剤投与患者に対して普通抜歯を行う際に、薬剤継続下で抜歯を行うことを推奨する。その際には、適切な局所止血処置を行う必要がある。抜歯可能な本数に関して検討した研究はほとんどなく、エビデンスの高い結果は導き出せないが、抜歯本数が多いほど後出血の可能性は増加すると考えられることや、局所止血処置に時間がかかること、処置中の出血量の増加も懸念されることから対応可能な医療機関に相談する等の慎重な対応が必要である。

一方、難抜歯に関しては、検討された研究は少なくエビデンスの高い結果は導き出せないが、適切な局所止血処置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おり非休薬下に抜歯を行うことは可能であると考えられる。しかしながら、後出血の可能性は明らかに増加すると考えられることから対応可能な医療機関に相談する等の慎重な対応が必要である。

## 補足

### 出血性合併症リスクが低いまたは高いリスクのもの

- ・抜歯後出血リスクを管理するための一般的なアドバイスに従って、抗血小板薬を中断することなく抜歯を行う。

加えて

### アスピリン単独で服用している場合

- ・1回で抜歯する本数を制限する（例えば、1回の抜歯は1本とし、その後に続けて抜歯できるか改めて評価する）。
- ・抜歯後出血のリスクが高い場合では、可能であれば、段階的に治療を分けて行うようにする。
- ・適切な止血処置を行う。

### アスピリン以外の抗血小板薬（プラスグレル、チカグレロル、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール）を単剤で服用している場合、または2剤の抗血小板薬を服用している場合（アスピリンとの併用）

- ・出血が長引く可能性があることに注意する（最大1時間）。治療時にはこの点を考慮する必要がある。
- ・1回で抜歯する本数を制限する（例えば、1回の抜歯は1本とし、その後に続けて抜歯できるか改めて評価する）。
- ・抜歯後出血のリスクが高い場合では、可能であれば、段階的に治療分けて行うようにする。
- ・適切な止血処置を行う。抜歯後出血に関与すると思われる全ての要因を考慮し、縫合とパックを行うことを強く検討する。

## 4.

### 抗血小板薬と抗凝固薬を併用している患者への対応

「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）（2015/10/7 更新版）」<sup>11)</sup>において、各疾患における抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法例について列挙されている。僧帽弁狭窄症（クラスⅡa）や僧帽弁膜症の症例で、適切なワルファリ

ン療法を行っていたにも関わらず血栓塞栓症を生じた場合には、アスピリン併用を推奨している。人工弁置換術、弁形成術（クラスⅡ）の症例で、適切なワルファリン療法を行っていたにも関わらず血栓塞栓症を生じた場合、アスピリンまたはジピリダモールの併用を推奨している。また、安定労作狭心症（クラスⅠ、Ⅱa）でアスピリン 81~162mg/日とワルファリンの併用を推奨している。心筋梗塞（非急性期）（クラスⅠ）で左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性及び慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例では、アスピリン 81~162mg/日にワルファリンの併用、（クラスⅡa）では低用量アスピリン 81mg/日とジピリダモール 150mg/日またはチクロピジン 200mg/日との併用、または、出血性リスクが少ない場合でのアスピリンとワルファリン併用療法を推奨している。カテーテルインターベーションにおいては、（クラスⅠ）でステント留置例に対するチクロピジンもしくはクロピドグレルとアスピリンの併用療法、（クラスⅡb）でワルファリンとアスピリンの併用療法、シロスタゾールとアスピリンの併用療法などが推奨されている。一方、「2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法（2024年2月9日更新）」<sup>12)</sup>では、冠動脈ステント留置後はアスピリン 81~162mg/日と P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬の抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）が標準であり、日本で急性冠症候群（ACS）に対する直接的冠動脈インターベーション（primary PCI）におけるステント留置率は 90% と高い。P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬であるプラスグレルとチカグレロルは、クロピドグレルと比べ有意な血栓イベント抑制効果を有するが、出血イベントの発生はいずれの薬剤もクロピドグレルより高率である。日本におけるプラスグレルの承認用量は欧米の約 3 分の 1 と低用量であるため、日本人 ACS 患者を対象としたプラスグレル投与とクロピドグレル投与を比較したところ、プラスグレル群はクロピドグレル群より心血管イベントの発生が低率で、大出血イベントの発生も欧米とほぼ同率であった。一方、チカグレロ

ルは欧米と同じ用量で承認されており、チカグレロル群はクロピドグレル群に比べ、血栓イベント、出血イベントの発生率とも有意ではないが、高い傾向を示した。ACS 患者において、チカグレロル投与とプラスグレル投与と比較したところ、プラスグレル群において血栓イベントが少なく、出血イベントは同等と報告されている。欧米のガイドラインで標準的な DAPT 継続期間は 1 年であるが、DAPT 継続期間の短縮が検証されている。DAPT を 1~3 か月で終了し、低用量アスピリンでなく P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬を継続する戦略の効果と安全性を示すエビデンスが蓄積されてきている。当該ガイドラインでは ACS 患者は血栓リスクが高い患者として、3~12 か月の DAPT 継続を基本とし、6 か月以内に単剤に切り替える場合には、単剤として残す薬剤はアスピリンではなく P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬を考慮することを推奨している。安定冠動脈疾患患者では、欧米のガイドラインで、冠動脈ステント留置後のステント血栓症予防のため、出血リスクの低い安定冠動脈疾患患者にはアスピリンに加えて少なくとも 6 か月のクロピドグレル併用投与を、出血リスクの高い安定冠動脈疾患患者に対しては 1~3 か月のクロピドグレル併用を推奨している。また、3 か月以内に DAPT 継続期間を短縮し、単剤に切り替える場合には P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬を考慮することを推奨している。一方、6 か月以上 DAPT を継続した後に、従来通り低用量アスピリン単剤を継続することも低リスク患者には妥当とされている。いずれのガイドラインにおいても、抜歯においては抗血小板薬、抗凝固薬とも出血リスクの極めて低い（あるいは止血が容易に行える）手術としており、継続下での抜歯を推奨しているが、併用療法を行っている患者への対応については言及されていない。

## 推 奨

データが乏しく、患者間のリスクにばらつきがあることから本ガイドラインでは推奨を行わない。

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

患者によっては、DOAC またはワルファリンとアスピリンまたはクロピドグレルの併用、またはまれに3剤併用など、抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法が行われている。また、心房細動および最近の心筋梗塞の患者では、2剤の抗血小板療法とDOACの服用をしていることがある。このような患者は出血リスクが高い可能性が高く、さらに内科的合併症を起こす可能性もある。このように、抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法を行っている患者においても、抗凝固薬と抗血栓薬を継続して抜歯を行い、局所止血で対応することが望ましいと考えられる。しかし、両者の併用では、後出血が重篤になる可能性があり、その害は血栓・塞栓症のリスクより大きくなる可能性があることや、患者間のリス

クにはばらつきがあるため、抜歯に際しては専門医へ相談するか専門医療機関へ紹介することが望ましい。

## 補 足

抗凝固薬と抗血小板薬の併用を行っている患者で抜歯が必要な場合では出血合併症のリスクが低い場合と高い場合がある。

- ・抗血小板薬と抗凝固薬の併用が抜歯後出血に影響を与えるか、患者の後出血リスクに付いて処方医へ対診する。
- ・患者によっては抗血小板薬と抗凝固薬の併用治療が3～4週間しか行われない場合があるので、その場合は抜歯を遅らせることを考慮する。

## 参考文献

- 1) Randall C. Surgical Management of the Primary Care Dental Patient on Antiplatelet Medication: North West Medicines Information Centre. 2010; [www.app.dundee.ac.uk/tui-th/Static/info/antiplatelet.pdf](http://www.app.dundee.ac.uk/tui-th/Static/info/antiplatelet.pdf). Accessed 13 October 2021.
- 2) Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY, Li SKY, Politis C, Jacobs R. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020; 49(1): 90-98.
- 3) Daiichi Sankyo UK Limited. Summary of Product Characteristics: Efient 10 mg film-coated tablets. 2020; [www.medicines.org.uk/emc/product/6466/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6466/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 4) AstraZeneca UK Limited. Summary of Product Characteristics: Brilique 60 mg film coated tablets. 2021; [www.medicines.org.uk/emc/product/7606/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/7606/smpc). Accessed 13 October 2021.
- 5) National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Clinical Knowledge Summary. Antiplatelet treatment. 2020; <https://cks.nice.org.uk/topics/antiplatelet-treatment/>. Accessed 24 August 2021.
- 6) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2006; 27(22): 2667-2674.
- 7) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Journal of the American Medical Association*. 2005; 293(17): 2126-2130.
- 8) Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 116(7): 745-754.
- 9) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Journal of the American Dental Association*. 2007; 138(5): 652-655.
- 10) Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet Drugs: A Review of Pharmacology and the Perioperative Management of patients in Oral and Maxillofacial Surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2020; 102(1): 1-5.

- 11) 「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」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 年度改訂版. ([https://ohnishi-dc.com/wp-content/uploads/2021/09/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](https://ohnishi-dc.com/wp-content/uploads/2021/09/JCS2009_hori_h.pdf)), 2015.
- 12) 2020 年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法. ([https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)), 2020.

- CQ1** 抗血栓薬の服用患者において、薬剤を休薬するのに対して、薬剤を継続したまま抜歯の方が良いか
- CQ3** ワルファリン継続で抜歯する場合、PT-INR の検査を行うべきか

## ワルファリン・ビタミンK拮抗薬を服用している患者への対応

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<sup>1, 2)</sup>。しかし、以前は抜歯の際には後出血の懸念があることから、数日間ワルファリン投与を中断し、血液凝固能を回復させてから抜歯を行うのが一般的であった。しかし、ワルファリンを抜歯時に中断した場合、重篤な血栓・塞栓症が発症するリスクが報告されている。ワルファリンを抜歯前に中断することにより、抜歯後出血よりも重篤な血栓・塞栓症が発症し得ることから、リスクを考慮するとワルファリンを継続投与のまま抜歯を行うのが望ましいと考えられるようになった。一方、抜歯の際にビタミン K 拮抗型抗凝固薬 (VKAs) を継続することに関連する抜歯後出血のリスクは存在するが、抜歯後出血が発生しても、そのほとんどが、通常の局所止血で対応可能である。血栓・塞栓イベントに関連する重篤なトラブルや合併症の方が抜歯後出血のリスクよりも高いと判断するのが妥当であると考えられることから、VKAs を継続した方がメリットは大きいと考えられる。なお、ワルファリンの休薬の期間と血栓・塞栓イベントの発生リスクとの関連については、現時点では明確なデータは存在しない。

ワルファリンでは DOAC と異なり、抗凝固能を測定することが容易であり、活性状況をモニターとする PT-INR を抜歯時には確認する必要がある。しかし、ワルファリンでは食事な

ど様々な要因により容易に抗凝固能が変化するため、可能な限り抜歯直前に測定することが望ましいと思われる。

## 推奨

ワルファリンあるいは他の VKAs 服用患者に対する出血性合併症リスクが低いまたは高い抜歯は、PT-INR3 以下であればこれら薬剤の休薬なしに行うことを強く推奨する。(GRADE 1C: 強い推奨/エビデンスの確実性: 低)

注意: PT-INR が 3.0 以下であれば後出血しないというわけではない。従って患者や歯科医療機関の状況によっては二次歯科医療機関へ紹介することを提案する。

## 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

2022 年版スコットランド診療ガイドライン (スコットランド CPG<sup>3)</sup>) では、ワルファリンまたは別のビタミン K 拮抗薬を服用している患者で、PT-INR が 4 未満の場合は、抗凝固薬を中断せずに抜歯を行うことを推奨している (強く推奨する; 確実性の低いエビデンス)。このガイドラインには、複数のシステマティックレビュー (SR) により以下のように相反する結果が示されている。すなわち、VKAs 療法を受けている患者の方が非抗凝固療法の患者よりも出血リスクが高い可能性<sup>4~6)</sup>を示すものと VKAs を継続している患者と中断している患者で抜歯時の出血リスクに有意差がない可能性<sup>7~11)</sup>を示す 2 つの結果が記載されている。しかし、全体として、出血リスクは低く、大多

数のケースにおける出血イベントは、局所的な止血対策で制御できているとされている。一方、PT-INR が4 以上の場合は、抜歯を遅らせるのが望ましいとし、かかりつけ医に診療情報提供を求め、それでも早急な抜歯が必要な場合には二次医療機関へ紹介を検討することが推奨されている。

欧米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<sup>12~15)</sup>が行われており、Evans ら<sup>13)</sup>はPT-INR 値が $\leq 4.1$ 、Al-Mubarak ら<sup>15)</sup>はPT-INR 値が3.0 までならワルファリン継続下での抜歯を可能としている。2007 年の英国のガイドラインでは、PT-INR 値が2.0~4.0 の治療域内に安定していれば、重篤な出血をおこすリスクは非常に低いとされている<sup>16)</sup>。日本ではランダム化比較試験は行われていないが、日本循環器学会のガイドライン<sup>17, 18)</sup>では、日本人の至適治療域にPT-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。また、本邦における2010, 2015, 2020 年版抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドラインにおいてもワルファリン服用患者の抜歯においては、その至適治療域にPT-INR をコントロールした上でのワルファリン継続下での抜歯を推奨している。

日本循環器学会の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PT-INR 値2.0~3.0 (70 歳以上の高齢者では1.6~2.6) とされており、本邦で治療されている患者の大部分はPT-INR が3 以下に管理されていると考えられる。従ってスコットランドCPG<sup>3)</sup>が示すPT-INR 4 未満での抗凝固薬継続下での抜歯という基準を日本人におけるPT-INR が3 以下としたとしても出血リスクが増加することはなく、抜歯を受ける患者の不利益が増加するとも考えにくい。以上を踏まえ、スコットランドCPG<sup>3)</sup>ではPT-INR が4 未満では、抗凝固薬を中断せずに抜歯をすることを推奨しているが、本委員会ではPT-INR 3 以下であればこれら薬剤の休薬なしに抜歯を行うことを推奨した。また、抜歯後出血予防のためには、治療の範囲を限定する事や段階的に治療を計画する事、また、縫合や歯周パックなどの確実な止血処置を行う事

が必要である。

一方、PT-INR が3.0 以下でも後出血の頻度や程度にばらつきがみられることは注意が必要である。また、本ガイドラインのSR チームが過去に行ったレビュー結果では、PT-INR が日本人の至適治療域とされる3.0 以下でも後出血頻度は0.0%から26.6%で、後出血頻度には幅がみられ、出血リスクが完全に排除されるわけではない。従って、PT-INR が至適治療域にあっても、適切な出血処置の実施と、後出血の可能性に対する十分な理解と準備が必要である。

## 補 足

### 全ての抜歯

- ・理想的には処置前24 時間以内のPT-INR を確認する。ただし、患者のPT-INR が安定している場合には処置前72 時間以内のPT-INR で代用可能である。
- \* 安定した患者とは毎週のモニタリングを必要とせず、過去2 か月間でPT-INR 測定値が原疾患に対する適切な治療域を超えていない患者。
- \* 歯科治療の72 時間前までに得られた検査結果が現在の抗凝固能を反映していない可能性がある場合は、歯科処置の24 時間以内PT-INR を再検査する。
- ・PT-INR が3 超過の場合は、薬剤を投与している医師に対診、PT-INR が原疾患に対する適切な治療域に達するまで抜歯を延期する。ただし、緊急を要するなどのため、PT-INR が3.0 超過で抜歯をする場合には、二次歯科医療機関へ紹介する。
- ・PT-INR が3 以下の場合は、抗凝固薬の投与を中止せずに治療を行う。
- ・治療開始前に治療本数を考慮する(例えば、1 回の抜歯本数など事前に出血評価が必要である)。

### 術後の出血合併症リスクが高い抜歯<sup>表1)</sup>

- ・可能であれば、複数の抜歯が必要な場合、複数回に分けて抜歯を行う。
- ・局所止血を十分に行う。
- ・出血に関連する全ての患者要因を考慮し、縫合など適切な止血処置を行う。

## コラム

## 抗血栓薬を休薬しないで抜歯することへの不安

抗血栓療法では、出血性合併症のリスクが常に存在する。そのため、旧来では抗血栓薬を休薬して抜歯が行われていた。しかし、抗凝固療法中の患者が周術期に抗凝固薬を休薬すると一定頻度で脳梗塞を含めた血栓塞栓症が発症する一方、ワルファリンやDOACの内服継続下での抜歯は、十分な局所止血が可能と考えられることより生命予後に関わる重症出血が生じる可能性は、極めて低いと考えられるようになった。そこで、近年では出血リスクの低い抜歯ではできるだけ休薬しないことが推奨されている。

実際には抗血栓療法中の患者が抜歯を受ける際には、血栓塞栓症のリスクおよび手技における出血性合併症リスクなど複数の要素を勘案して決定する必要があるが、できるかぎり休薬しないことが重要である。やむを得ず休薬するに際しては、血栓塞栓症発症リスクが一定頻度生じることを患者に対して説明を行い休薬の同意を得ることが望ましい。また、局所止血手技が困難であると予想される場合には専門医療機関での処置が望ましく、後出血時に対応できる体制を整えておく必要がある。

## 参考文献

- 1) Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Arch Intern Med. 1994; 154: 1443-8.
- 2) 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.
- 3) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022. (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 4) Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: A meta-analysis of observational studies. Frontiers in Pharmacology. 2017; 8(FEB): 58.
- 5) Miziara LNB, Sendyk WR, Ortega KL, Gallotini M, Sendyk DI, Martins F. Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2021; 47(6): 702-708.
- 6) Bajkin BV, Wahl MJ, Miller CS. Dental implant surgery and risk of bleeding in patients on antithrombotic medications: a review of the literature. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2020; 130(5): 522-532.
- 7) Calcia TBB, Oballe HJR, Silva AMdO, Friedrich SA, Muniz FWMG. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. Clinical Oral Investigations. 2021; 25(6): 3369-3381.
- 8) de Andrade NK, Motta RHL, Bergamaschi CC, et al. Bleeding Risk in Patients Using Oral Anticoagulants Undergoing Surgical Procedures in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2019; 10: 866.
- 9) Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review. Cardiology Research & Practice. 2019; 2019: 1-13.
- 10) Villanueva J, Vergara D, Núñez L, et al. Risk of postsurgical hemorrhage in patients with antithrombotic treatment undergoing oral surgery: A systematic review and metanalysis. Rev clin periodoncia implantol rehabil oral (Impr). 2018; 11(2): 121-127.
- 11) Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. BMC

- Oral Health. 2016; 16(1): 81.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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 post-operative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. Br Dent J. 2007; 203: 1-5.
- 16) 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.
- 17) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸外科学会, 日本血栓止血学会, 日本小児循環器学会, 日本神経学会, 日本心血管インターベンション学会, 日本人工臓器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本脳卒中学会, 日本脈管学会, 日本臨床血液学会, 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(2009年改訂版)P55-56, 2009.
- 18) 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.

## CQ2 術後の止血処置によって、休薬の有無が異なるか（どのような止血処置が簡便で有用か？）

### 抜歯創の効果的な止血法

抗血栓療法中患者の止血法において、各種薬剤を全身的に投与して行う方法は、血栓・塞栓症のリスクを高める可能性があるため、通常行われることはない。抜歯時の止血処置においても通常は局所的な止血処置が行われる。抜歯の止血処置においては従来からガーゼ圧迫に加え、縫合やゼラチンスポンジ、酸化セルロースなどを用いた止血法が行われているが、どの止血方法でも抜歯後の出血頻度に関して差はないとの報告がある<sup>1)</sup>。また、本邦では適応はないが、トラネキサム酸の含嗽については多くの研究が行われている。トラネキサム酸もしくはアミノカプロン酸の抜歯後の止血効果をワルファリン内服患者で検討したSR<sup>2)</sup>も報告されているが、プラセボ群と比較すると止血効果はあるものの、縫合やガーゼ圧迫とは差がないとして

おり、十分な止血効果を示すものではないとされている。さらに、出血部位により止血方法が異なる。従来から骨面からの出血であれば、骨内の神経に配慮をした上で、電気メスによる凝固、レーザー焼灼や骨ロウの応用、慢性炎症のある辺縁歯肉に対しては創縁縫合が行われている<sup>3)</sup>。その他、過剰な血餅形成の抑制、抜歯創や治癒経過で形成される肉芽組織を外的刺激から保護する目的で、保護床（パック）を1週間装着させること<sup>4)</sup>も有効である報告されている。

このように様々な止血法がある中、抜歯に際しては当学会の診療ガイドライン（2010年、2015年、2020年）に従い、抗血栓薬継続下で抜歯処置を行う歯科医師が多いと考える。しかし、2020年の診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、「抗血栓療法患者の継続下の抜歯に対して、局所止血法を行うことを強く推奨する（GRADE 1C: 強い推奨/エビデンスの質“低”）」としながらも、効率的な止血法を提示することはできなかつ

た。そこで今回、最も基本的なガーゼによる圧迫止血を標準的な止血法とし、より有効な局所止血法を検討した。

## 推 奨

抗凝固療法（ワルファリン・ビタミンK拮抗薬、DOAC、LMWH）中患者の抜歯創の局所止血はガーゼによる圧迫に加え、縫合、酸化セルロース、止血床（パック）の全てまたは何れかを同時に行うことを弱く推奨する。（GRADE 2D：弱い推奨／エビデンスの確実性：非常に低い）

また、抗血小板療法中患者の後出血リスクは非抗血小板薬服用患者に比べ高くなると考えられるため、本推奨に準じ止血することを提案する。

### 診療ガイドライン作成合同委員会の見解

抗凝固薬または抗血小板薬を服用しているすべての患者において、十分な局所止血法を用いて止血を達成する必要がある。抗血栓療法患者では何れの薬剤の使用においても非使用患者に比べ出血リスクが高まる。そのため、通常止血より嚴重な止血処置を行うことが望まれる。

今回、抗血栓療法下で行われる単純な抜歯（現局した創内での1～3本の抜歯）を受ける患者を基本としてガーゼ圧迫による止血処置に対してどのような局所止血法追加するのが最も効果的（抜歯時または抜歯後の出血イベントが少ない）であるかについてSRを行った。

採用された4論文<sup>6～9)</sup>によるSRが行われ、抜歯後の止血方法としてどの方法が効果的かという問いに対して、ガーゼ圧迫に対して5つの介入が検証された。その結果、明らかに介入が有意であると考えられた止血法は認めなかったが、本診療ガイドライン作成合同委員会では、得られたリスク比より直接比較のあったガーゼ圧迫と歯肉縫合は些細な効果（リスク比 [95%信頼区間]：0.50 [0.05-5.22]）、ガーゼ圧迫とゼラチン製剤の填塞に関しては、効果なし（1.00 [0.15-6.64]）と判断した。いずれも症例数の不足から不精確さをもって、エビデンス

の確実性は非常に低と判断した。また、間接比較のみの介入（ガーゼ圧迫＋歯肉縫合＋トラネキサム酸の応用、ガーゼ圧迫＋歯肉縫合＋酸化セルロースの填塞、ガーゼ圧迫＋歯肉縫合＋フィブリン製剤の填塞）に関しても、同様に些細な効果があると判断したが、エビデンスの確実性は非常に低と判断した。また、全ての介入においてエビデンスの確実性が非常に低であったため、どの方法が優れているかについてのランキングの評価はできなかった。

各種止血法を選択した際の望ましくない効果はこれらの副作用が考えられる。各種止血法に関する13論文<sup>6～18)</sup>内のうち、詳細な報告が行われていたのは1報<sup>17)</sup>のみであった。ここでは、トラネキサム酸の抜歯窩洗浄と術後含嗽をプラシーボと比較するという研究であった。含嗽について、トラネキサム酸群では味覚の悪さ（酸味含む）を3人が、吐き気を1名、煩わしさを1名、わずかな灼熱感を1名が訴えていた【13.6%（6/44人）】。ただし、プラシーボ群でも吐き気を2名、味覚の悪さを2人が訴えていた【13.6%（4/45人）】。なお両群とも決められた期間、全例が含嗽を継続していた。残りの論文内にも、使用した止血剤に関する重篤な副作用の報告はなく、止血剤使用による望ましくない効果はわずかと判断した。

現状、ガーゼ圧迫による止血処置への追加の止血法に関して、歯肉縫合を追加する止血法（ガーゼ圧迫と歯肉縫合）で些細な効果があり（エビデンスの確実性は非常に低）、望ましくない効果（止血法による副作用、合併症）はわずかであり、効果のバランスはおそらく両止血法を併用する方が優位と判断した。ガーゼ圧迫以外の止血法を追加する際に、望ましくない効果、すなわち止血法・止血剤の副作用は、その止血法を追加するか判断するために重要が材料になると考えられる。そのため、望ましくない効果のみられない歯肉縫合を追加する止血法は患者、医療提供者ともに受け入れられると判断した。

また、抜歯後の止血法の選択について、特殊な機器や高額な止血剤の使用に関しては、対応が困難な医療機関も多いと思われる。酸化セル

ロース製剤<sup>7)</sup>に関してはサージセル<sup>®</sup>を、ゼラチン製剤<sup>6)</sup>に関しては特定の商品名の提示はなかったが、いずれの製剤も日本では止血剤として保険適応されている。一方、トラネキサム酸<sup>8,9)</sup>の使用については、トラネキサム酸を染み込ませたガーゼをガーゼ圧迫に使用するものであったが、抜歯後に行う止血法としては、本邦では行われておらず、保険適応はない。また、フィブリン製剤<sup>7,9)</sup>に関しては、ベリプラス<sup>®</sup>、Hemospon<sup>®</sup>が用いられているが、抜歯後に行う止血法としては、本邦では一般的ではなく、保険適応もない。

本邦においては、抜歯後に一般的に行われる止血法は圧迫止血法であり、それに組み合わせて縫合、止血パッキン材（酸化セルロース、ゼラチンスポンジ、コラーゲンスポンジなど）、保護床（バック）が使用されている。SRの結果、ガーゼ圧迫止血とゼラチン製剤を組み合わせることによる止血効果の上昇は認められなかった。また、本邦でよく使用されているコラーゲンスポンジや保護床（バック）については、十分なデータが得られなかったため評価は行わなかった。しかし、保護床（バック）については、スコットランドCPG<sup>19)</sup>では各種抗血栓療法が行われている患者への使用が勧められている。そのため、ゼラチン製剤やコラーゲンスポンジの使用は推奨しなかったが、保護床（バック）の使用については推奨した。ま

た、トラネキサム酸やフィブリン製剤は単独またはガーゼ圧迫と組み合わせることにより止血効果はあると思われるが、本邦では使用が難しいことから推奨しなかった。

縫合、酸化セルロース、止血床（バック）を使用することによる好ましくない効果は僅かであると思われることより、ガーゼ圧迫に積極的に組み合わせることにより、確実な局所止血が行われることが望ましい。

今回採用した4論文において、使用されていた抗血栓薬は全てワルファリンであったが、DOACやLMWH投与継続下での抜歯後出血のリスクは、ワルファリン継続下でのリスクと同等と考えられることから本ガイドラインでは全ての抗凝固療法患者に対して弱く推奨した。

出血リスクの高低、入手しやすい材料を考慮して積極的に局所止血を行うことが望ましい。止血法を選択する際には、抜歯後出血に影響する全ての患者要因を考慮に入れて検討する必要がある。これらには、患者が服用している抗血栓薬やその組み合わせ、出血に影響を与える可能性のある併存疾患や薬物が一般的である。状況によっては、抜歯後出血を生じた場合に患者が救急医療にアクセスするための移動時間も考慮に入れて検討する必要がある。なお、ゼラチン製剤の国内販売は2025年9月で中止となった。

## 参考文献

- 1) Ockerman A, Miclotte I, et al. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2018; doi: 10.1007/s00784-018-2576-x.
- 2) Engelen ET, Schutgens RE, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst*. 2018; Rev. 7: CD012293.
- 3) ガイドライン作成合同委員会. 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年版. 東京：学術社；2015. 49-50頁.
- 4) ガイドライン作成合同委員会：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年版. 東京：学術社；2015. 51頁
- 5) ガイドライン作成合同委員会：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 2020年版. 東京：学術社
- 6) Bajkin BV, Selaković SD, et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(12): 1097-1101.
- 7) W Halfpenny W, Fraser JS, et al. 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(3): 257-

- 259.
- 8) Queiroz SIML, Silvestre VD, et al. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(6): 2281–2289.
- 9) Soares ECS, Costa FWG, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg*. 2015; 19(2): 209–216.
- 10) Brancaccio Y, Antonelli A, et al. Evaluation of local hemostatic efficacy after dental extractions in patients taking antiplatelet drugs: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(3): 1159–1167.
- 11) Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(12): 1405–1409.
- 12) Al-Mubarak S, Al-Ali N, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*. 2007; 203(7): E15; discussion 410–411.
- 13) Baldoni M, Lauritano D. Bleeding control with calcium sulphate after oral surgery in anticoagulant therapy patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019; 33(6 Suppl. 1): 41–48.
- 14) Blinder D, Manor Y, et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88(2): 137–140.
- 15) Carter G, Goss A, et al. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(12): 1432–1435.
- 16) Okamoto T, Ishikawa I, et al. 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(2): 170–177.
- 17) G Ramström G, Sindet-Pedersen S, et al. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51(11): 1211–1216.
- 18) Sindet-Pedersen S, Ramström G, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*. 1989 Mar 30; 320(13): 840–843.
- 19) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022. (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)

## IV. GRADE アプローチによる 推奨とその根拠

## 1.

### 推奨の程度とエビデンスの確実性

#### ■推奨の強さ

「1」：強く推奨する

「2」：弱く推奨する（提案する）

#### ■エビデンスの確実性

A（高）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（低）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（非常に低）：効果の推定値がほとんど確信できない

\* 推奨の程度は4段階で、連続している。推奨に明確なグレード付けを行うことのメリットはデメリットを上回ると判断している。すなわち、推奨の強さを2つに分類することには、患者、臨床家、政策決定者に明確な方向性を提示できるメリットがある。

## V. 附 記

## 1) 備考および補足

- (1) 抗血栓薬とは、参考文献1の診療ガイドライン（clinical practical guideline: CPG）の推奨文での分類を利用し、抗血小板薬、ワルファリンと他のビタミンK阻害、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）、注射用抗凝固薬を合わせた総称とする。  
参考文献1: Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs (2<sup>nd</sup> edition). 【Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP) 2022】. Available from: <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets/>
- (2) HAS-BLED の高リスク（スコア3点以上）などの出血性合併症に対する高度なリスク管理が求められる症例は対象としていない。
- (3) 抜歯とは、参考文献1の表1（Bleeding risks for dental procedures）の Low risk にある単純な抜歯（現局した創内での1～3本の抜歯）を基本とする。High risk にある複雑な抜歯（大きな創を伴う隣り合う複数本の抜歯あるいは、一度に3本以上の抜歯）は基本的に対象としなが、抜歯の内容によって結果をだしてある研究でエビデンスをまとめることができれば、それに対する推奨文も作成する。必要ならば、抜歯の内容（A: 普通抜歯（simple extraction, non surgical extraction）vs 難抜歯【フラップまたは骨開削を伴う抜歯】（surgical tooth extraction, complex procedures）、B: 1本抜歯 vs 複数本抜歯）による分類を行なう。
- (4) 出血の定義：前回の2020年版CPG（前回CPG）の定義と同じ
  - ・術中出血：手術中の出血。
  - ・術後出血：止血処置（30分の圧迫止血を含む局所止血）が終了した後に再度出血したもの。
  - ・遅発性出血：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。
- (5) 通常の止血処置とは、ガーゼによる圧迫止血とする。
- (6) 術直後の止血は、創部に対する局所止血（含嗽・止血剤・縫合・止血床）とする。また、止血用シーネ除去、抜糸までの期間は、遅延性出血がなくなるまでとするが、直接的な研究があれば、それも記載する。
- (7) 止血剤に関しては、今後の保険適応も鑑みて、国内で使用されていないものも含めて検討を進めることとした（国内で入手困難な止血剤に関しては検討から除いた）。
- (8) 術前検査に関しては、ワルファリン服用患者でPT-INRなど術前の検査によって術後出血のリスクが想定できる場合は、術前検査値を提示する（本CPGが想定する患者は、適正範囲内の患者とする）。抗血小板薬における出血時間に関しては、行なわない施設が多いため、常時参考とはしないものとする。また前回CPGに継続して、DOACの術前検査は行なわないことを前提として作成することとした。

## 2) 推奨とその根拠, システマティックレビュー (SR) の作業概要および資料

**【CQ1】「抗血栓薬の服用患者において、薬剤を休薬に対して、薬剤を継続のまま抜歯が良いか」**

1. 直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) を服用している患者への対応
2. 注射用抗凝固薬 (低分子ヘパリン) を投与されている患者への対応
3. 抗血小板薬を服用している患者への対応
4. ワルファリン・ビタミンK拮抗薬を服用している患者への対応

まず既存のCPGの検索を行うと、前回CPGで利用したスコットランドのCPGが2022年に改訂され公表されていること〔スコットランドCPG 2022〕<sup>1, 2)</sup>が確認された。委員会内で内容の確認を行ったところ、検索時期含めて、利用価値が高いと判断された。そこで、このCPGの推奨文をそのまま引用し、我が国の現状に合わせた解説文を添えることで、CQ1の推奨にすることとした。よって推奨の根拠は下記論文を参照されたい。

- 1) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 2) Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs Guidance Development Methodology.

**【CQ2】「術後の止血処置によって、休薬の有無が異なるか (どのような止血処置が簡便で有用か?)」**

**抜歯創の効果的な止血法**

### (1) SRの検索と作業概要について

既存のCPGとSRの検索のため、前回CPGの「歯科に関係する小手術」と「抗血栓療法」と「抗血栓療法を行なう代表的疾患」と「抗血栓薬」のキーワードを利用し、抗血栓薬を複数追加した検索式にて、PubMedを用いたMedlineの検索を2022年12月1日に行なった(検索式①)。その結果、122件の論文が検索され

た。前回CPGの検索以降の論文を参考とする目的にて、2018年以降に出版された抗血栓薬と歯科に係るSRという包括的な選択基準で、2名(TS・EI)が独立してスクリーニングし、その後SRグループ内で内容を評価し、SRの形態が取られていないなどの論文の削除を行い、14論文が選択された〔Villanueva J 2019, Zabojszcz 2019, Manfredi 2019, Ockerman 2019, de Andrade 2019, Calcia 2021, Miziara 2021, Moreno-Drada 2021, Filho 2021, Dawoud 2021, Hua 2021, Manfredini 2021, Zou 2022, Johansson 2022〕<sup>2~15)</sup>。またCQ1で利用した〔スコットランドCPG 2022〕<sup>1)</sup>も参考とした。

このうち、止血方法に関する内容であったMoreno-Drada 2021<sup>9)</sup>は利用価値が高いと判断し、これを応用する形で作業をすすめることとした。具体的にはパネルリストメンバーでMoreno-Drada 2021で検討されなかった止血方法【タイオーバー、止血床、骨蠟、アドレナリン(エピネフリン)製剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、焼灼法、挫滅法】を挙げ、抗血栓薬継続下の抜歯において、これら含めた止血法同士の比較試験の論文を検索し、採用した論文を加えて解析することとした。検索にあたってはMoreno-Drada 2021<sup>9)</sup>の付録の検索式が十分でないと判断し、SRグループで独自に作成した検索式を用いた(検索式②)。2023年1月20日にMedlineの検索を行い(検索式②)、51論文の検索結果のうち、Moreno-Drada 2021<sup>9)</sup>の採用論文以外に4つの論文を追加した〔Pippi 2017, Giudice 2019, Ockerman 2021, Brancaccio 2021〕<sup>16~19)</sup>。CENTRALと医中誌の検索でさらに追加される論文はなく、包括的な選択基準で検索を行った既存(Moreno-Drada 2021<sup>9)</sup>を除く)のSR内の採用論文からも、これ以上の追加はなかった。追加された4つの論文のうち、Giudice 2019<sup>17)</sup>はBrancaccio 2021<sup>19)</sup>と重複した報告であったため調査期間の短いGiudice 2019<sup>17)</sup>を除外した。また、Ockerman 2021<sup>18)</sup>は抗凝固薬(DOAC)

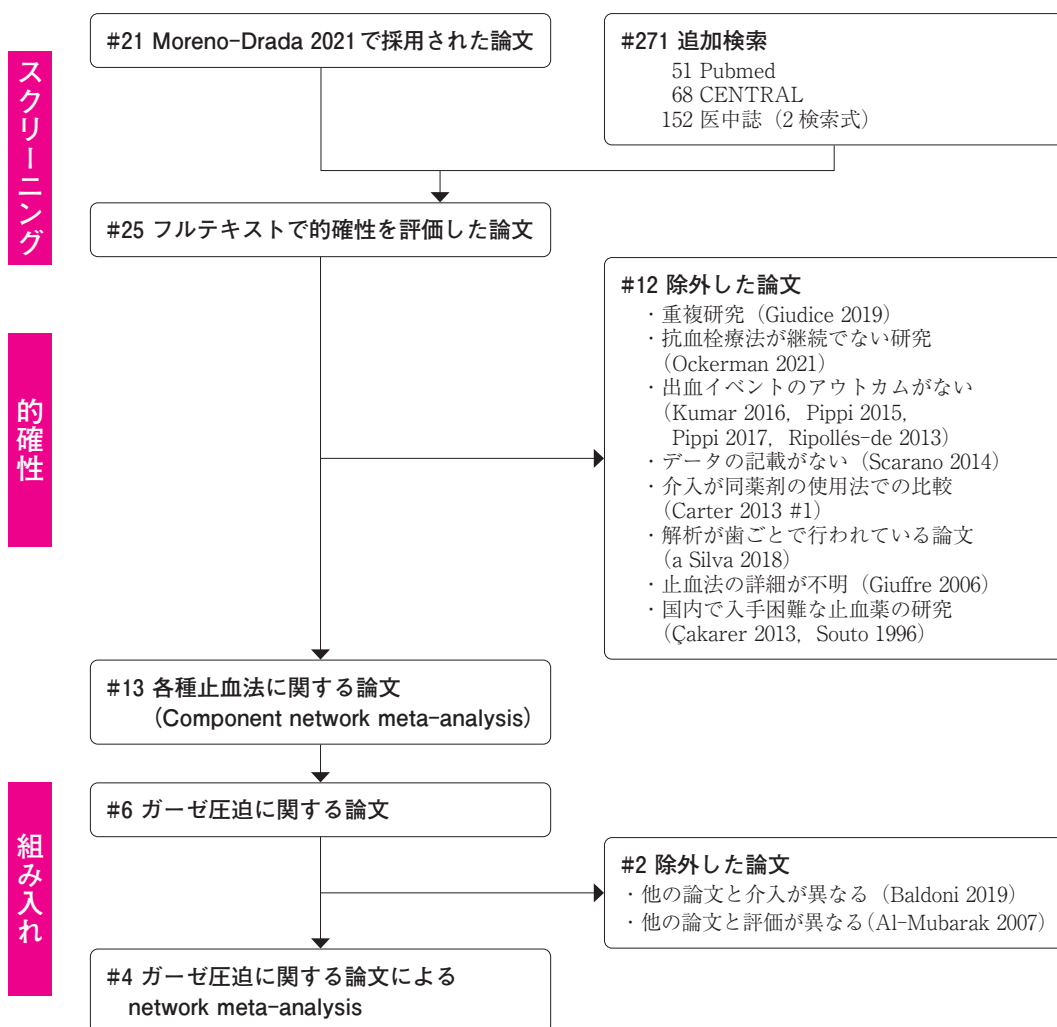
を中断した研究であったため除外した。

Moreno-Drada 2021<sup>9)</sup>で採用された21論文<sup>20)~41)</sup>と追加した上記2論文<sup>16), 19)</sup>のうち、出血イベントをアウトカムとした論文を解析の対象として検討した。Kumar 2016<sup>31)</sup>, Pippi 2015<sup>33)</sup>, Pippi 2017<sup>16)</sup>, Ripollés-de 2013<sup>36)</sup>は出血イベントの検討が行われていなかったため除外した。

ここでMoreno-Drada 2021<sup>9)</sup>で解析に組み込まれなかったCarter 2003 #1<sup>26)</sup>はトラネキサム酸の使用法の比較のため、da Silva 2018<sup>28)</sup>は症例数でなく歯数での解析結果であったため、Scarano 2014<sup>37)</sup>はデータが論文内に無いため、今回の検討でも除外対象とした。止血法に関して、Giuffre 2006<sup>29)</sup>は止血スポンジとし

たものの詳細が不明のため、Çakarar 2013<sup>25)</sup>は国内で入手困難な止血薬（トルコの薬草剤）の検討のため、Souto 1996<sup>40)</sup>は検討されたEACAは既に国内販売がないため、それぞれ除外した。なお除外された論文内で利用できる結果があれば、抽出することを検討したが、該当するものは無かった。

解析にあたってはMoreno-Drada 2021<sup>9)</sup>での数値、リスクオブバイアスの評価を利用したが、介入の分類に関しては、改めて見直すこととした。トラネキサム酸に関しては洗浄、圧迫ガーゼに染み込ませる、術後の含嗽などの使用方法があったが、これらはトラネキサム酸の応用として一つにまとめて解析を行った。また、ト



組み入れ論文について



SOF 表

<p>患者：抗血栓薬継続下で抜歯処置を受ける患者                  介入：ガーゼ圧迫に追加して局所止血法を行う抜歯処置                  対象(参照)：● ガーゼ圧迫のみの抜歯処置                  アウトカム：抜歯時、また抜歯後の出血イベント                  セッティング：一般歯科診療所あるいは病院歯科口腔外科</p>							
		リスク比 (95%信頼区間)	エビデンス の確実性	ガーゼ圧迫に比較して 介入による絶対効果	見解		
					点推定値に よる介入の 分類(案)	ペアワイズ 比較との 整合性	パネリスト見解 (案)
●	ガーゼ圧迫と歯肉縫合 (IRCT/30 例)	0.50 [0.05; 5.22]	非常に低#	1,000 人中、34 人減少 (95%信頼区間, 64人減少から283人増加)	些細な効果	なし	・エビデンスの 確実性が非常に 低いのでランキ ングの評価は行 なわない。
●	ガーゼ圧迫とゼラチン製 剤の填塞 (IRCT/30 例)	1.00 [0.15; 6.64]	非常に低#	1,000 人中、増減なし (95%信頼区間, 57人減少から378人増加)	効果なし	なし	
●	ガーゼ圧迫と歯肉縫合と トラネキサム酸の応用	間接比較の推定値 0.23 [0.01; 4.89] (エビデンスの確実性：非常に低)					
●	ガーゼ圧迫と歯肉縫合と 酸化セルロースの填塞	間接比較の推定値 0.42 [0.01; 21.11] (エビデンスの確実性：非常に低)					
●	ガーゼ圧迫と歯肉縫合と フィブリン製剤の填塞	間接比較の推定値 0.64 [0.03; 15.05] (エビデンスの確実性：非常に低)					
●	ガーゼ圧迫のみ	reference comparator					

NMA-SoF 表の定義

ネットワーク推定値は、GRADE アプローチに従った（直接エビデンスが望ましい場合は直接エビデンスを使用）。  
 論文数/症例数は対照群に対する数。

直接比較がなく、間接比較のエビデンスの確実性が「非常に低」の比較に関しては、参考として提示するののみとした。

GRADE Working Group grades of evidence (2022 年 10 月 GRADEpro より)

高い確実性：我々は、真の効果は効果の推定値に近いと、強く確信している。

中程度の確実性：効果の推定値に中程度の自信がある。真の効果は効果の推定値に近いと思われるが、実質的に異なる可能性もある。

低い確実性：効果の推定値に対する確信度は低い。真の効果は効果の推定値と大幅に異なる可能性がある。

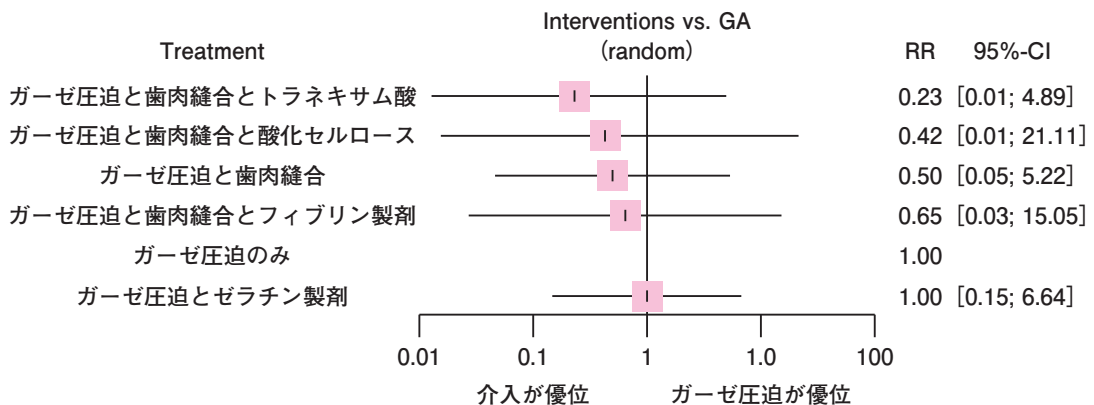
非常に低い確実性：効果の推定値に対する確信度が非常に低い。真の効果は効果の推定値と大幅に異なる可能性がある。

その他備考

#不精確さよりグレードダウンした。

絶対効果の算出におけるベースラインリスクは、各論文で報告された出血イベントを基に算出した。

参考資料：ガーゼ圧迫のみに対する各種止血法のフォレストプロット（いずれの比較も、エビデンスの確実性は“非常に低”である）



## 文献

- 1) The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs, Dental Clinical Guidance (2nd Edition). Published March 2022. (<https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets>)
- 2) Villanueva J, Salazar J, et al. Antiplatelet therapy in patients undergoing oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(1): e103-e113.
- 3) Zabojszcz M, Malinowski KP, et al. Safety of dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy - a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2019; 15(1): 68-73.
- 4) Manfredi M, Dave B, et al. World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019; Suppl 1: 157-173.
- 5) Ockerman A, Bornstein MM, et al. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 49(1): 90-98.
- 6) de Andrade NK, Motta RHL, et al. Bleeding Risk in Patients Using Oral Anticoagulants Undergoing Surgical Procedures in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 866.
- 7) Calcia TBB, Oballe HJR, et al. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 202; 25(6): 3369-3381.
- 8) Miziara LNB, Sendyk WR, et al. Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2021; 47(6): 702-708.
- 9) Moreno-Drada JA, LG, et al. Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *J Cranio-maxillofac Surg*. 2021; 49(7): 570-583.
- 10) Filho ELC, Franco JMPL, et al. Does Platelet-Rich Fibrin Prevent Hemorrhagic Complications After Dental Extractions in Patients Using Oral Anticoagulant Therapy? *J Oral Maxillofac Surg*. 2021; 79(11): 2215-2226.
- 11) Dawoud BES, Kent S, et al. Dental implants and risk of bleeding in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*. 2021; 7(1): 82.
- 12) Hua W, Huang Z, et al. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 702057.
- 13) Manfredini M, Poli PP, et al. Comparative Risk of Bleeding of Anticoagulant Therapy with Vitamin K Antagonists (VKAs) and with Non-Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Dental Surgery. *J Clin Med*. 2021; 10(23): 5526.
- 14) Zou L, Hua L. Risk of bleeding with dental implant surgery in patients on anticoagulant or antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2023; 81(2): 98-104.
- 15) Johansson K, Götrick B, et al. Impact of direct oral anticoagulants on bleeding tendency and postoperative complications in oral surgery: a systematic review of controlled studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023; 135(3): 333-346.
- 16) Pippi R, Santoro M, et al. The Use of a Chitosan-Derived Hemostatic Agent for Postextraction Bleeding Control in Patients on Antiplatelet Treatment. *Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75(6): 1118-1123.
- 17) Giudice A, Esposito M, et al. Dental extractions for patients on oral antiplatelet: a within-person randomised controlled trial comparing haemostatic plugs, advanced-platelet-rich fibrin (A-PRF+) plugs, leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) plugs and suturing alone. *Int J Oral Implantol (Berl)*. 2019; 12(1): 77-87.
- 18) Ockerman A, Miclotte I, et al. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLoS Med*. 2021; 18(5): e1003601.
- 19) Brancaccio Y, Antonelli A, et al. Evaluation of local hemostatic efficacy after dental extractions in patients taking antiplatelet drugs: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(3): 1159-1167.
- 20) Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in

- warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(12): 1405-1409.
- 21) Al-Mubarak S, Al-Ali N, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on post-operative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 2007; 203(7): E15; discussion 410-411.
- 22) Bajkin BV, Selaković SD, et al. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(12): 1097-1101.
- 23) Baldoni M, Lauritano D. Bleeding control with calcium sulphate after oral surgery in anticoagulant therapy patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019; 33(6 Suppl. 1): 41-48.
- 24) Blinder D, Manor Y, et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(2): 137-140.
- 25) Çakar S, Eyüpoğlu E, et al. Evaluation of the hemostatic effects of Ankaferd blood stopper during dental extractions in patients on antithrombotic therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 19(1): 96-99.
- 26) 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(5): 504-507.
- 27) Carter G, Goss A, et al. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(12): 1432-1435.
- 28) da Silva RV, Gadelha TB, et al. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 47(9): 1138-1144.
- 29) Giuffrè G, Caputo G, et al. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk. *Minerva Stomatol.* 2006; 55(11-12): 599-609.
- 30) W Halfpenny W, Fraser JS, et al. 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(3): 257-259.
- 31) Kumar KRA, Kumar J, et al. Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(9): ZC37-ZC40.
- 32) Okamoto T, Ishikawa I, et al. 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(2): 170-177.
- 33) Pippi R, Santoro M, et al. The effectiveness of a new method using an extra-alveolar hemostatic agent after dental extractions in older patients on oral anticoagulation treatment: an inpatient study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120(1): 15-21.
- 34) Queiroz SIML, Silvestre VD, et al. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(6): 2281-2289.
- 35) G Ramström G, Sindet-Pedersen S, et al. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51(11): 1211-1216.
- 36) Ripollés-de Ramón J, Muñoz-Corcuera M, et al. Tranexamic acid gel in patients treated with oral anticoagulants. *Med Clin (Barc).* 2014; 143(11): 484-488.
- 37) Scarano A, Sinjari B, et al. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: an approach with calcium sulfate. *J Craniofac Surg.* 2014; 25(3): 843-846.
- 38) Sindet-Pedersen S, Ramström G, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30; 320(13): 840-843.
- 39) Soares ECS, Costa FWG, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg.* 2015; 19(2): 209-216.
- 40) Souto JC, Oliver A, et al. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54(1): 27-32; discussion 323.

## 検索式

2022.12.01

## 検索式①

(“fibrinolytic agents” [Pharmacological Action] OR “fibrinolytic agents” [mh] OR “fibrinolytic agents” [tiab] OR “Antithrombotic therapy” [tiab] OR “anticoagulants” [Pharmacological Action] OR “anticoagulants” [mh] OR “anticoagulants” [tiab] OR “anticoagulation” [tiab] OR “Non-vitamin K” [tiab] OR “Vitamin K” [tiab] OR “Antiplatelet” [tiab] OR “Anti-platelet” [tiab] OR “platelet aggregation inhibitors” [Pharmacological Action] OR “platelet aggregation inhibitors” [mh] OR “platelet aggregation inhibitors” [tiab] OR DOAC [tiab]) OR (“stroke” [mh] OR “stroke” [tiab] OR “atrial fibrillation” [mh] OR “atrial fibrillation” [tiab] OR “venous thrombosis” [mh] OR “venous thrombosis” [tiab] OR DVT [tiab] OR “pulmonary embolism” [mh] OR “pulmonary embolism” [tiab] OR “coronary disease” [mh] OR “coronary disease” [tiab] OR “coronary heart disease” [tiab] OR “coronary artery disease” [tiab] OR “stents” [mh] OR “stents” [tiab] OR “renal dialysis” [mh] OR “dialysis” [tiab] OR “peripheral vascular diseases” [mh] OR “peripheral vascular diseases” [tiab] OR “peripheral arterial disease” [mh] OR “peripheral arterial disease” [tiab]) OR (“Acetyl salicylic acid” [tiab] OR “aspirin” [mh] OR “aspirin” [tiab] OR “ticlopidine” [mh] OR “ticlopidine” [tiab] OR “clopidogrel” [Supplementary Concept] OR “clopidogrel” [tiab] OR “Ticagrelor” [Supplementary Concept] OR “Ticagrelor” [tiab] OR “prasugrel hydrochloride” [mh] OR “prasugrel” [tiab] OR “cilostazol” [Supplementary Concept] OR “cilostazol” [tiab] OR “sarpogrelate” [Supplementary Concept] OR “sarpogrelate” [tiab] OR “warfarin” [mh] OR “warfarin” [tiab] OR “dabigatran” [mh] OR “dabigatran” [tiab] OR “rivarox-

aban” [mh] OR “rivaroxaban” [tiab] OR “apixaban” [Supplementary Concept] OR “apixaban” [tiab] OR “edoxaban” [Supplementary Concept] OR “edoxaban” [tiab] OR “heparin” [mh] OR “heparin” [tiab] OR “fondaparinux” [Supplementary Concept] OR “fondaparinux” [tiab] OR “argatroban” [Supplementary Concept] OR “argatroban” [tiab] OR “dalteparin” [tiab] OR “enoxaparin” [tiab] OR “parnaparin” [Supplementary Concept] OR “parnaparin” [tiab] OR “danaparoid” [Supplementary Concept] OR “danaparoid” [tiab] OR “ethyl icosapentate” [tiab] OR “beraprost” [Supplementary Concept] OR “beraprost” [tiab]) AND (“dental health services” [mh] OR “Dental Patients” [tiab] OR “surgery, oral” [mh] OR “oral surgery” [tiab] OR “oral surgical” [tiab] OR “tooth extraction” [mh] OR “dental extraction” [tiab] OR “tooth extraction” [tiab] OR “tooth removal” [tiab] OR (“molar, third” [mh] AND removal [tiab]) OR “apicoectomy” [mh] OR “apicoectomy” [tiab] OR “Dento-alveolar surgery” [tiab] OR ((“mucoperiosteal” [tiab] OR “gingival” [tiab] OR “Periodontal” [tiab]) AND (“flaps” [tiab] OR “graft” [tiab])) OR “periodontal debridement” [mh] OR “Periodontal surgery” [tiab] OR “crown lengthening” [mh] OR “guided tissue regeneration” [mh] OR “Guided Tissue Regeneration” [tiab] OR “dental implants” [mh] OR (“dental” [tiab] AND “implants” [tiab]) OR “dental implants” [tiab] OR ((“tooth” [mh] OR “tooth” [tiab]) AND scaling [tiab]) OR “Root surface instrumentation” [tiab] OR (“Perioperative Management” [tiab] AND “Dental Care” [mh])) AND ((“Meta-Analysis” [PT] or “meta-analysis” [TIAB]) OR (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] or “systematic review” [TIAB]) OR (“Practice Guideline” [PT] or “Practice Guidelines as Topic” [MH] or (guideline\* [TIAB] not medline [SB]))))

2023.1.20

## 検索式②

((“fibrinolytic agents” [Pharmacological Action] OR “fibrinolytic agents” [mh] OR “fibrinolytic agents” [tiab] OR “Antithrombotic therapy” [tiab] OR “anticoagulants” [Pharmacological Action] OR “anticoagulants” [mh] OR “anticoagulants” [tiab] OR “anticoagulation” [tiab] OR “Non-vitamin K” [tiab] OR “Vitamin K” [tiab] OR “Antiplatelet” [tiab] OR “Anti-platelet” [tiab] OR “platelet aggregation inhibitors” [Pharmacological Action] OR “platelet aggregation inhibitors” [mh] OR “platelet aggregation inhibitors” [tiab] OR DOAC [tiab]) OR (“stroke” [mh] OR “stroke” [tiab] OR “atrial fibrillation” [mh] OR “atrial fibrillation” [tiab] OR “venous thrombosis” [mh] OR “venous thrombosis” [tiab] OR DVT [tiab] OR “pulmonary embolism” [mh] OR “pulmonary embolism” [tiab] OR “coronary disease” [mh] OR “coronary disease” [tiab] OR “coronary heart disease” [tiab] OR “coronary artery disease” [tiab] OR “stents” [mh] OR “stents” [tiab] OR “renal dialysis” [mh] OR “dialysis” [tiab] OR “peripheral vascular diseases” [mh] OR “peripheral vascular diseases” [tiab] OR “peripheral arterial disease” [mh] OR “peripheral arterial disease” [tiab]) OR (“Acetyl salicylic acid” [tiab] OR “aspirin” [mh] OR “aspirin” [tiab] OR “ticlopidine” [mh] OR “ticlopidine” [tiab] OR “clopidogrel” [Supplementary Concept] OR “clopidogrel” [tiab] OR “Ticagrelor” [Supplementary Concept] OR “Ticagrelor” [tiab] OR “prasugrel hydrochloride” [mh] OR “prasugrel” [tiab] OR “cilostazol” [Supplementary Concept] OR “cilostazol” [tiab] OR “sarpogrelate” [Supplementary Concept] OR “sarpogrelate” [tiab] OR “warfarin” [mh] OR “warfarin” [tiab] OR “dabigatran” [mh] OR “dabigatran” [tiab] OR “rivaroxaban” [mh] OR “rivaroxaban” [tiab]

OR “apixaban” [Supplementary Concept] OR “apixaban” [tiab] OR “edoxaban” [Supplementary Concept] OR “edoxaban” [tiab] OR “heparin” [mh] OR “heparin” [tiab] OR “fondaparinux” [Supplementary Concept] OR “fondaparinux” [tiab] OR “argatroban” [Supplementary Concept] OR “argatroban” [tiab] OR “dalteparin” [tiab] OR “enoxaparin” [tiab] OR “parnaparin” [Supplementary Concept] OR “parnaparin” [tiab] OR “danaparoid” [Supplementary Concept] OR “danaparoid” [tiab] OR “ethyl icosapentate” [tiab] OR “beraprost” [Supplementary Concept] OR “beraprost” [tiab])) AND (6-aminohexanoic acid [tw] OR 6 aminoheptanoic acid [Mesh] OR 6 aminocaproic acid [tw] OR capramol [tw] OR caproamin [tw] OR epsamon [tw] OR epsikapron [tw] OR hemocaprol [tw] OR amicar [tw] OR AMCHA [tw] OR trans-4-(Aminomethyl) cyclohexanecarboxylic Acid [tw] OR t-AMCHA [tw] OR Tranexamic Acid [Mesh] OR AMCA [tw] OR anvitoff [tw] OR cyklokapron [tw] OR ugurol [tw] OR KABI 2161 [tw] OR transamin [tw] OR exacyl [tw] OR oxidized Cellulose [tw] OR Cellulose, Oxidized [Mesh] OR oxycellulose [tw] OR cellulosic Acid [tw] OR absorbable Cellulose [tw] OR carboxycellulose [tw] OR oxycel [tw] OR absorbable gelatin sponge [tw] OR absorbable gelatin sponges [tw] OR Gelatin Sponge, Absorbable [Mesh] OR gelfoam [tw] OR gelaspon [tw] OR absorbable collagen sponge [tw] OR fibrin glue [tw] OR Fibrin Tissue Adhesive [Mesh] OR fibrin adhesive [tw] OR fibrin sealant [tw] OR fibrin seal [tw] OR tisseel [tw] OR tissel [tw] OR tissucol [tw] OR beriplast [tw] OR fibrin Seal [tw] OR cyanoacrylate glue [tw] OR Cyanoacrylates [Mesh] OR ethyl cyanoacrylate [tw] OR ethyl-2-cyanoacrylate [tw] OR ethyl alpha-cyanoacrylate [tw] OR epiglue [tw] OR krazy glue [tw] OR cyacrine [tw] OR cyano-veneer [tw] OR Platelet-Rich Plasma

[Mesh] OR topical thrombin [tw] OR Thrombin [Mesh] OR suture [tw] OR Sutures [Mesh] OR surgical staple [tw] OR stitch [tw] OR gauze pressure [tw] OR vasoconstrictor [tw] OR Vasoconstrictor Agents [Mesh] OR tie over [tw] OR splint [tw] OR bone wax [Supplementary Concept] OR bone wax [tw] OR epinephrine [mh] OR epinephrine [tw] OR adrenaline [tw] OR carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate [tw] OR carbazochrome [Supplementary Concept] OR cautery [mh] OR cautery [tw] OR electrocoagulation [tw] OR electrocoagulation [Mesh] OR crushing [tw]) AND (“dental health services” [mh] OR “Dental Patients” [tiab] OR “surgery, oral” [mh] OR “oral surgery” [tiab] OR “oral surgical” [tiab] OR “tooth extraction” [mh] OR “dental extraction” [tiab] OR “tooth extraction” [tiab] OR “tooth removal” [tiab] OR (“molar, third” [mh] AND removal [tiab]) OR “apicoectomy” [mh] OR “apicoectomy” [tiab] OR “Dento-alveolar surgery” [tiab] OR (“mucoperiosteal” [tiab] OR “gingival” [tiab] OR “Periodontal” [tiab]) AND (“flaps” [tiab] OR “graft” [tiab])) OR “periodontal debridement” [mh] OR “Periodontal surgery” [tiab] OR “crown lengthening” [mh] OR “guided tissue regeneration” [mh] OR “Guided Tissue Regeneration” [tiab] OR “dental implants” [mh] OR (“dental” [tiab] AND “implants” [tiab]) OR “dental implants” [tiab] OR (“tooth” [mh] OR “tooth” [tiab]) AND scaling [tiab]) OR “Root surface instrumentation” [tiab] OR (“Perioperative Management” [tiab] AND “Dental Care” [mh])) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

## 追加検索：医中誌

抗凝固療法/抗凝固剤 and 抜歯 and 止血法で検索し 102 件のヒット（本文あり 43 件）

抗凝固療法/抗凝固剤 and 抜歯 and 止血剤で検索し 50 件のヒット（本文あり 22 件）

## 追加検索：CENTRAL 2023.2.15

- #1 “fibrinolytic agents” :ti,ab,kw
- #2 “fibrinolytic agents”
- #3 “Antithrombotic therapy”
- #4 anticoagulants
- #5 anticoagulation
- #6 “Non-vitamin K”
- #7 “Vitamin K”
- #8 Antiplatelet
- #9 Anti-platelet
- #10 “platelet aggregation inhibitors”
- #11 DOAC
- #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 stroke
- #14 “atrial fibrillation”
- #15 “venous thrombosis”
- #16 DVT
- #17 “pulmonary embolism”
- #18 “coronary disease”
- #19 “coronary heart disease”
- #20 “coronary artery disease”
- #21 stents
- #22 “renal dialysis”
- #23 dialysis
- #24 “peripheral vascular diseases”
- #25 “peripheral arterial disease”
- #26 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
- #27 “dental health services”
- #28 “Dental Patients”
- #29 “oral surgery”
- #30 “oral surgical”
- #31 “tooth extraction”

- |     |                                 |      |                                 |
|-----|---------------------------------|------|---------------------------------|
| #32 | “dental extraction”             | #71  | enoxaparin                      |
| #33 | “tooth removal”                 | #72  | parnaparin                      |
| #34 | apicoectomy                     | #73  | danaparoid                      |
| #35 | “Dento-alveolar surgery”        | #74  | “ethyl icosapentate”            |
| #36 | mucoperiosteal                  | #75  | beraprost                       |
| #37 | gingival                        | #76  | #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 |
| #38 | Periodontal                     |      | OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR  |
| #39 | “guided tissue regeneration”    |      | #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 |
| #40 | “dental implants”               |      | OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR  |
| #41 | “Root surface instrumentation”  |      | #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 |
| #42 | “Perioperative Management”      | #77  | ((#12 OR #26 OR #76) AND #44)   |
| #43 | “Dental Care”                   |      | AND #51                         |
| #44 | #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 | #78  | aminohexanoic                   |
|     | OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR  | #79  | capramol                        |
|     | #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 | #80  | caproamin                       |
|     | OR #41 OR #42 OR #43            | #81  | epsamon                         |
| #45 | “randomized controlled trial”   | #82  | epsikapron                      |
| #46 | “controlled clinical trial”     | #83  | hemocaprol                      |
| #47 | randomized                      | #84  | amicar                          |
| #48 | placebo                         | #85  | AMCHA                           |
| #49 | “clinical trials as topic”      | #86  | cyclohexanecarboxylic           |
| #50 | randomly                        | #87  | “Tranexamic Acid”               |
| #51 | #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 | #88  | anvitoff                        |
|     | OR #50                          | #89  | cyklokapron                     |
| #52 | ((#12 OR #26) AND #44) AND #51  | #90  | uguirol                         |
| #53 | “Acetyl salicylic acid”         | #91  | “KABI 2161”                     |
| #54 | aspirin                         | #92  | transamin                       |
| #55 | ticlopidine                     | #93  | exacyl                          |
| #56 | clopidogrel                     | #94  | Cellulose                       |
| #57 | Ticagrelor                      | #95  | oxycellulose                    |
| #58 | “prasugrel hydrochloride”       | #96  | carboxycellulose                |
| #59 | prasugrel                       | #97  | oxycel                          |
| #60 | cilostazol                      | #98  | “absorbable gelatin sponge”     |
| #61 | sarpogrelate                    | #99  | gelfoam                         |
| #62 | warfarin                        | #100 | gelaspon                        |
| #63 | dabigatran                      | #101 | “absorbable collagen sponge”    |
| #64 | rivaroxaban                     | #102 | “fibrin glue”                   |
| #65 | apixaban                        | #103 | “Fibrin Tissue Adhesive”        |
| #66 | edoxaban                        | #104 | “fibrin adhesive”               |
| #67 | heparin                         | #105 | “fibrin sealant”                |
| #68 | fondaparinux                    | #106 | “fibrin seal”                   |
| #69 | argatroban                      | #107 | tisseel                         |
| #70 | dalteparin                      | #108 | tissel                          |

- #109 tissucol
- #110 “cyanoacrylate glue”
- #111 Cyanoacrylates
- #112 “ethyl cyanoacrylate”
- #113 epiglu
- #114 “krazy glue”
- #115 cyacrine
- #116 “cyano veneer”
- #117 “Platelet Rich Plasma”
- #118 “topical thrombin”
- #119 Thrombin
- #120 suture
- #121 “surgical staple”
- #122 stitch
- #123 “gauze pressure”
- #124 vasoconstrictor
- #125 “tie over”
- #126 splint
- #127 “bone wax”
- #128 epinephrine
- #129 adrenaline
- #130 “carbazoChrome Sodium Sulfonate Hydrate”
- #131 carbazoChrome
- #132 cautery
- #133 electrocoagulation
- #134 crushing
- #135 #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82  
OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR  
#87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91  
OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR  
#96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100  
OR #101 OR #102 OR #103 OR #104  
OR #105 OR #106 OR #107 OR #108  
OR #109 OR #110 OR #111 OR #112  
OR #113 OR #114 OR #115 OR #116  
OR #117 OR #118 OR #119 OR #120  
OR #121 OR #122 OR #123 OR #124  
OR #125 OR #126 OR #127 OR #128  
OR #129 OR #130 OR #131 OR #132  
OR #133 OR #134
- #136 (((#12 OR #26 OR #76) AND #44)  
AND #135 ) AND #51 in Trials

**【CQ3】「ワルファリン継続で抜歯する場合、PT-INR の検査を行うべきか**

**ワルファリン・ビタミン K 拮抗薬を服用している患者への対応**

前々回（2015 年）の CPG 内の、日本のワルファリンの至適治療域を考慮した「PT-INR 値が 3.0 を超える場合には、PT-INR が適正な治療域であるかどうか処方医に対診する必要がある」という文章の誤認識から、「PT-INR が 3 以下であれば、後出血のリスクなく、安全に抜歯できる」という理解の一人歩きが、問題となった。この認識の改善を目的として、新たに SR を行った。論文の検索は日本人を対象とした PT-INR に関する研究を網羅的に調査、31 の観察研究が採用された。結果、PT-INR が日本人の至適治療域とされる 3.0 未満でも 0.0 から 26.6% の頻度で後出血が起きていた。その結果、前回（2020 年）の CPG では、抜歯前に PT-INR の測定を行うべきであるが、適正値を示すことができない（PT-INR のみで後出血を予測できない）と考えられたと結論された。

今回、改めて 2018 年以降の日本人を対象とした PT-INR と抜歯後出血に関する研究を SR チームにて検索し、4 論文を採用した。今回の検討においても、PT-INR が日本人の至適治療域とされる 3.0 未満であっても、ある一定の抜歯後出血がみられていたことが再確認された。この結果より前回と同様に、抜歯前に PT-INR の測定を行うべきであるが、安全に抜歯を行える適正値を示すことができないとの結論に至った。この結果は「ワルファリン・ビタミン K 拮抗薬を服用している患者への対応」に記載した。

	文 献		INR	抜 歯 症例数	後出血 症例数	百分率	備 考
1	Yamada 2020	Odontology. 108: 462-469, 2020	1.7 ± 0.5	142	31	21.8%	下顎第三大臼歯の抜歯に関する調査。抗血小板薬併用は48例。Grade1は14例、Grade2は17例。PT-INRの術後出血に対するカットオフ値は2.11。
2	Iwata 2020	BMC Oral Health. 19: 331, 2020	3.0 未満	110	7	6.3%	抗血小板薬併用は28例。
3	Fukuzawa 2019	Tokyo Women's Medical University Journal. 3: 1-10, 2019	① 2.01 ± 0.99 ② 2.01 ± 0.42	① 211 ② 63	① 29 ② 9	① 13.7% ② 14.3%	口腔出血リスクスコアリングシステム【PT-INR × 2+drugs+incision】の作成と検証の研究。二つの時期のPT-INR値を表示（①検討期、②検証期）。
4	雨宮 2018	有病者歯科医療. 27: 422-428, 2019	① 1.5～ 1.99 ② 2.0～ 2.49 ③ 2.5～ 2.99 ④ 3.0以上	① 28 ② 22 ③ 4 ④ 5	① 4 ② 1 ③ 2 ④ 0	① 14.4 ② 4.5 ③ 50.0 ④ 0.0	PT-INR 値によって分類し検討した結果

## 文献

- 1) Yamada S, Hasegawa T, et al. Prevalence of and risk factors for postoperative hemorrhage after lower third molar extraction on warfarin therapy: a multicenter retrospective study in Japan. Odontology. 2020; 108(3): 462-469.
- 2) Iwata E, Tachibana, et al. Does prophylactic antibiotic administration for tooth extraction affect PT-INR in patients taking warfarin? BMC Oral Health. 2020; 20(1): 331.
- 3) Fukuzawa S, Hoshi K, et al. Development and Validation of Oral Bleeding Risk Scoring System (OBRS) for Predicting Post-tooth-extraction Bleeding in Patients Undergoing Treatment with Warfarin: A Single Centre Study. Tokyo Women's Medical University Journal. 2019; 3: 1-10.
- 4) 雨宮 慶, 桑澤隆補, 他. 抗血栓療法施行患者における抜歯の検討. 有病者歯科医療. 2019; 27(6): 422-428.

## 検索式

PubMed [2023.5.9]

## #1

## 抗血栓療法中の患者 (Patient)

“fibrinolytic agents” [Pharmacological Action] OR “fibrinolytic agents” [mh] OR “fibrinolytic agents” [tiab] OR “Antithrombotic therapy” [tiab] OR “anticoagulants” [Pharmacological Action] OR “anticoagulants” [mh] OR “anticoagulants” [tiab] OR “anticoagulation” [tiab] OR “Non-vitamin K” [tiab] OR “Vitamin K” [tiab] OR “Antiplatelet” [tiab] OR “Anti-platelet” [tiab] OR “platelet aggregation inhibitors” [Pharmacological Action] OR “platelet aggregation inhibitors” [mh] OR “platelet aggregation inhibitors” [tiab] OR DOAC [tiab]

## #2

## 抗血栓療法を受けている疾患 (Patient)

“stroke” [mh] OR “stroke” [tiab] OR “atrial fibrillation” [mh] OR “atrial fibrillation” [tiab] OR “venous thrombosis” [mh] OR “venous thrombosis” [tiab] OR DVT [tiab] OR “pulmonary embolism” [mh] OR “pulmonary embolism” [tiab] OR “coronary disease” [mh] OR “coronary disease” [tiab] OR “coronary heart disease” [tiab] OR “coronary artery disease” [tiab] OR “stents” [mh] OR “stents” [tiab] OR “renal dialysis” [mh] OR “dialysis” [tiab] OR “peripheral vascular diseases” [mh] OR “peripheral vascular diseases” [tiab] OR “peripheral arterial disease” [mh] OR “peripheral arterial disease” [tiab]

## #3

## 個別薬剤名 (Patient)

“Acetyl salicylic acid” [tiab] OR “aspirin”

[mh] OR “aspirin” [tiab] OR “ticlopidine” [mh] OR “ticlopidine” [tiab] OR “clopidogrel” [Supplementary Concept] OR “clopidogrel” [tiab] OR “Ticagrelor” [Supplementary Concept] OR “Ticagrelor” [tiab] OR “prasugrel hydrochloride” [mh] OR “prasugrel” [tiab] OR “cilostazol” [Supplementary Concept] OR “cilostazol” [tiab] OR “sarpogrelate” [Supplementary Concept] OR “sarpogrelate” [tiab] OR “warfarin” [mh] OR “warfarin” [tiab] OR “dabigatran” [mh] OR “dabigatran” [tiab] OR “rivaroxaban” [mh] OR “rivaroxaban” [tiab] OR “apixaban” [Supplementary Concept] OR “apixaban” [tiab] OR “edoxaban” [Supplementary Concept] OR “edoxaban” [tiab] OR “heparin” [mh] OR “heparin” [tiab] OR “fondaparinux” [Supplementary Concept] OR “fondaparinux” [tiab] OR “argatroban” [Supplementary Concept] OR “argatroban” [tiab] OR “dalteparin” [tiab] OR “enoxaparin” [tiab] OR “parnaparin” [Supplementary Concept] OR “parnaparin” [tiab] OR “danaparoid” [Supplementary Concept] OR “danaparoid” [tiab] OR “ethyl icosapentate” [tiab] OR “beraprost” [Supplementary Concept] OR “beraprost” [tiab]

## #4

## 抜歯（歯科の観血的処置・小手術）

“dental health services” [mh] OR “Dental Patients” [tiab] OR “surgery, oral” [mh] OR “oral surgery” [tiab] OR “oral surgical” [tiab] OR “tooth extraction” [mh] OR “dental extraction” [tiab] OR “tooth extraction” [tiab] OR “tooth removal” [tiab] OR (“molar, third” [mh] AND removal [tiab]) OR “apicoectomy” [mh] OR “apicoectomy” [tiab] OR “Dento-alveolar surgery” [tiab] OR ((“muco-

periosteal" [tiab] OR "gingival" [tiab] OR "Periodontal" [tiab]) AND ("flaps" [tiab] OR "graft" [tiab])) OR "periodontal debridement" [mh] OR "Periodontal surgery" [tiab] OR "crown lengthening" [mh] OR "guided tissue regeneration" [mh] OR "Guided Tissue Regeneration" [tiab] OR "dental implants" [mh] OR ("dental" [tiab] AND "implants" [tiab]) OR "dental implants" [tiab] OR (("tooth" [mh] OR "tooth" [tiab]) AND scaling [tiab]) OR "Root surface instrumentation" [tiab] OR ("Perioperative Management" [tiab] AND "Dental Care" [mh])

## #5

### INR

"international normalised ratio" [All Fields] OR "international normalized ratio" [MeSH Terms] OR ("international" [All Fields] AND "normalized" [All Fields] AND "ratio" [All Fields]) OR "international normalized ratio" [All Fields] OR (("prothrombin" [MeSH Terms] OR "prothrombin" [All Fields] OR "prothrombine" [All Fields] OR "prothrombins" [All Fields]) AND "Time-International" [All Fields] AND ("normal" [All Fields] OR "normalisation" [All Fields] OR "normalisations" [All Fields] OR "normalise" [All

Fields] OR "normalised" [All Fields] OR "normalises" [All Fields] OR "normalising" [All Fields] OR "normalization" [All Fields] OR "normalizations" [All Fields] OR "normalize" [All Fields] OR "normalized" [All Fields] OR "normalizer" [All Fields] OR "normalizers" [All Fields] OR "normalizes" [All Fields] OR "normalizing" [All Fields] OR "normally" [All Fields] OR "normals" [All Fields]) AND ("ratio" [All Fields] OR "ratio s" [All Fields] OR "ratioes" [All Fields] OR "ratios" [All Fields]))

## #6

### 日本

"japan" [MeSH Terms] OR "japan" [All Fields]

(#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND #5 AND #6 13件

### 医中誌【2023.5.10】

#1 : (抜歯/TH or 抜歯/AL) 24,433

#2 : (国際標準化比/TH or INR/AL) 6,603

#3 : PT-INR/AL 1,133

#4 : #1 and (#2 or #3) 136

(#1 and (#2 or #3)) and (PT= 会議録除く) 110

## 3) 外部評価の結果

### (1) AGREE II 使用

項 目	評価中央値 (1-7)	評価平均値 (1-7)	コメント 1
<b>領域 1. 対象と目的</b>			
<b>1. 目的</b> ガイドライン全体の目的が記載されている。臨床上的の問題や健康上の課題に対して、ガイドラインから期待される健康上の利益が具体的に提示されている。	6	6.3	記載されている。但し、文章が長く、理解するのに時間がかかり、臨床家が読み解くには煩雑である。図示などを用いて簡潔に記載されるべきである。
<b>2. 健康上の問題</b> 特に重要な推奨に関して、ガイドラインに含まれる健康上の問題が詳細に記載されている。	6	6	記載されている。同上。
<b>3. 対象集団</b> ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が記載されている。	6	6.3	記載されている。同上。
<b>領域 2. 利害関係者の参加</b>			
<b>4. ガイドライン作成グループのメンバー</b> ガイドライン作成に関わった全ての者が記載されている。これには統括委員会の構成員、エビデンスの選択・レビュー・評価に関わった研究チーム、最終的な推奨を作成した者などが含まれる。	4	4.3	記載されているが、それぞれの役割がわかりにくい。
<b>5. 対象集団の希望や価値観</b> 対象集団の価値観や希望がどのように調べられたのか、最終的な結果はどうであったのかが記載されている。	4	4	委員、パネルに患者代表は含まれていない。しかしながら、日本において、この実現はあまり現実的とは言えないので、本項目を重視する必要はないであろう。本 CPG では弁護士の視点がこれを補正している。
<b>6. 利用対象者</b> 対象とする（または想定する）ガイドラインの利用者が記載されている。	7	7	明確に記載されている。
<b>領域 3. 作成の厳密さ</b>			
<b>7. エビデンスの検索方法</b> エビデンスの検索方法が詳細に記載されている。	3	3.3	検索方法、検索式、検索エンジン、検索期間は詳細に記載されている。SR チームの努力がみえておられるが、利用者には理解しづらいと思われる。要点をまとめた記載とすべきである。「最も優れていると考えられたスコットランドの 2022 年版 CPG が 2022 年 11 月に本診療ガイドラインとマッチされた。そして、診療ガイドラインパネル会議で、スコットランドの 2022 年版診療ガイドラインを本診療ガイドラインとして、一部の例外を除き採用することを決定した。」という記載が序論にあるにも関わらず、それぞれの CQ で「既存の CPG と SR の検索」からはじまるので混乱を招く。またなぜ個別の研究ではなく、CPG/SR のみを検索したのか理由がわからない。スコットランドの診療ガイドラインを利用するのであれば、それ以降の個別研究を検索すべきではないだろうか？
<b>8. エビデンスの選択基準</b> エビデンスの選択（採択および除外）に用いた基準が記載されている。該当するならば、根拠が示されている。	6	4.7	CQ2 では「止血法同士の比較試験の論文」という記載しかない。
<b>9. エビデンスの強固さと限界</b> エビデンスの強固さと限界が記載されている。個々の研究と、全ての研究を統合したエビデンス総体の視点から考慮されている。このコンセプトの報告を促進するツールが存在する。	5	4.3	GRADE アプローチにておこなわれたようだが、詳細な説明はない。
<b>10. 推奨の作成</b> 推奨文を作成するために使用された方法、最終的な決定に至った経緯が記載されている。意見が一致しなかった部分やその解決法が明記されている。	5	4.7	GRADE アプローチにておこなわれたようだが、詳細な説明はない。
<b>11. 利益と害の考慮</b> 推奨文作成の際に考慮された健康上の利益、副作用、リスクが記載されている。	7	5.3	GRADE アプローチにておこなわれたようだが、詳細な説明はない。
<b>12. 推奨とエビデンスの対応</b> 推奨とその根拠とするエビデンスとの関連が明確に記載されている。	6	4.3	GRADE アプローチにておこなわれたようだが、詳細な説明はない。
<b>13. 外部評価</b> 外部評価に用いられた方法が記載されている。	7	6.3	記載があり、現時点では適正に行われている。
<b>14. 改訂手続き</b> ガイドラインの改訂手続きが記載されている。	5	4.7	記載はない。
<b>領域 4. 提示の明確さ</b>			
<b>15. 具体的に曖昧でない推奨</b> エビデンス総体に基づいて、どの選択肢が、どのような状況、どのような対象集団に適切であるか記載されている。	7	7	明確に記載されている。
<b>16. 選択肢</b> 患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が記載されている。	7	7	明確に記載されている。
<b>17. 見つけやすい推奨</b> 重要な推奨が容易に見つけられるように示されている。	5	4	非常にわかりづらい。どの CQ に対する推奨が何なのか？もっとわかりやすい標記が必要。
<b>領域 5. 適用可能性</b>			
<b>18. 適用の促進要因と阻害要因</b> ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	7	5	明確に記載されている。
<b>19. 適用の助言／ツール</b> どのように推奨を適用するかについての助言・ツールが提供されている。	6	5	ほぼ記載はない。
<b>20. 資源の影響</b> 推奨の適用に対する潜在的な資源の影響が記載されている。	4	4	ほぼ記載はない。
<b>21. モニタリングや監査のための基準</b> ガイドラインの推奨がどれくらい適用されているか測定するためのモニタリングや監査の基準が提供されている。	6	4.3	ほぼ記載はない。
<b>領域 6. 編集の独立性</b>			
<b>22. 資金提供者</b> ガイドラインの内容への資金提供者の影響が記載されている。	7	6	明確に記載されている。
<b>23. 利益相反</b> グループの全メンバーについて利益相反があるかどうか明記されている。	7	7	明確に記載されている。
<b>ガイドライン全体の評価</b>			
このガイドライン全体の質を評価する。	7	6	
このガイドラインの使用を推奨する。	1 点	0	
	2 点	1	
	3 点	2	

コメント 2	コメント 3
「1 はじめに」にこれまでの経過が記載されています。	ガイドライン自体に個別の章は設けられていないが、冒頭の記載などから判断した。なお、分かりやすさという観点からは「本ガイドラインの目的」などの章を別途設けた方が良いかもしれない。
対象者を「単純拔牙」「難拔牙」「埋伏拔牙」と出血のリスクに応じて分類されており、非難「臨床的だ」と感じました。一方で、診療ガイドライン中に「単純拔牙/難拔牙」、「出血性合併症が高い/低い」など、さまざまな表記がなされているので、表記を統一したほうが理解しやすいと感じました。また各々がどのような状況での拔牙を想定しているのか、具体例があると更に理解しやすいと思いました。上記と同様です。またあくまで「拔牙が必要な患者」に対象を絞っているため、对照集団はシンプルで理解しやすいと感じました。	評価者は医療の専門家ではないが、血栓塞栓の可能性 vs 出血のリスク（止血の困難性）といった比較的わかりやすい対立軸に則って、具体的な記載がなされている。
大学や病院歯科の口腔外科医が多く加わっていますが、一般開業医（GP）の意見も取り入れた方が良いと思いました。口腔外科専門医かどうかは別として、一般開業医で勤務する歯科医師の視点は、時に対応や戦略も異なってくることから臨床的に必要だと思います。	本ガイドラインの対象患者を、抗血栓療法を受けており、拔牙が必要であると診断された患者（主に日本人）に設定したとしており、ガイドライン適用対象者は相当具体的である。
「拔牙が必要な患者」というある種術者目線の判断基準であるため、患者集団の要望や価値観は反映しづらい性質の CQ だと思いました。術後出血の既往があるなど、出血に対して不安の強い患者もいると思いますので、患者の価値観やこれまでの経験なども踏まえた、患者の視点に寄り添った推奨や提案が含まれていると良いと思います。	作成組織の記載（主にメンバーの肩書）から判断した。
ガイドラインの対象患者・利用者に記載があります。	作成組織の記載の中に抗血栓療法中患者が含まれており、患者や一般市民などの価値観や希望についての記載が明確とはいえないが、本ガイドラインに反映されているものと考えられる。
一部スコットランド CPG をそのまま引用している部分があり、独自の検索が行われていない部分があった。結果は同じかもしれないが、独自で検索をしたほうが診療ガイドラインとして説得力があると思います。	対象患者とともに利用者に関する項目があり、特に問題がない。
独自で検索したものに関しては、明確な基準が示されていると感じました。	検索式を用いて系統的にエビデンスを検索していることが明記されており、系統的な方法で検索されているといえる。
保険適応の有無など、所々に臨床応用する上での考慮は記載されているが、明確にエビデンスの境界は示されていないように感じました。引用論文の数も少ないものが散見され、出版バイアスに関しても評価すべきだと思います。	論文を除外した理由を付記するなどエビデンスの選択基準は一定程度明確である。
各論には診療ガイドライン作成合同委員会の見解が示されていますが、委員会の総意の部分が記載されており、どのような意見が出て、総意としてまとめたのか、作成の流れが不明瞭だと感じました。	エビデンスの確実性として主に「推奨」の中に明記されており、その他解説の中に限界等も記されていることがある。ただ、もう少し体裁を分かりやすくした方が利用しやすいと思う。
出血の有無のみならず、内科的背景に関しても詳細に記述されていると思いました。	GRADE アプローチによる推奨とその根拠が別の章立てでわかりやすく記載されていた。
根拠となるエビデンスを引用したうえで、推奨文が決定されていると思います。	特に問題はなかった。
外部評価が行われています。	必ずしも一対一対応ではないが、本ガイドラインの解説の中に記載されている。
これまでの経過とは、5 年ごとに改訂をされていますが、その旨が明確に記載されている部分はありませんでした。	きちんと外部評価がなされている。
推奨が明確に示されていると思います。	特に問題はない。
CQ によっては代替案の提案が難しい部分もあると思いますが、止血の手段など、さまざまな選択肢が検討されていると思います。	上記 15. のコメントに加え、診療ガイドライン作成合同委員会の見解などの付記により異なる選択肢も示せて。
推奨の一覧や、ボックス・太字などでのレイアウトの工夫は必要かと思います。	「推奨」の部分はもう少し分かりやすい体裁にした方が良かったかもしれない。
臨床的な注意点が明確に示されていると思います。	血栓塞栓の可能性 vs 出血のリスク（止血の困難性）についての記載はあるが、促進要因と阻害要因については特に明示していない。
V 附記は理解の助けになると思いましたが、一方で CQ・推奨の一覧や要約があると、広く普及しやすい、理解しやすいと感じました。	抗血栓療法の代表的な治療法（服用薬等）ごとに分かりやすく項目分けがなされており、項目ごとに「推奨」と「診療ガイドライン作成合同委員会の見解」が述べられている。
日本の医療事情を考慮し、反映できていると思います。強いてあげるとなれば、大学病院、病院歯科だけではなく、一般開業医独特の環境を考慮する上さまざまな要因が反映できた診療ガイドラインになるかと感じました。	止血法において高価な止血剤の使用などにも触れているが、本ガイドラインの対象となっている場面では基本的に拔牙に備えて抗血栓療法の中止（休薬）するかどうかということになるので、コストなど潜在的な資源の影響を考慮する必要はない。
明確な数値や定義が難しいものもあるかと思いますが、PT-INR など可能な範囲で基準が明確に示されていました。	本ガイドラインが考察する対象が血栓塞栓の可能性 vs 出血（止血の困難性）といった個々の患者ごとの状況によるため明確な数値的基準を示しにくい、本ガイドラインでは応数値的な記載がなされている。
学会という団体の性質上、「学会が資金提供をしている」と捉えた場合、影響は否定できないと思います。	本ガイドラインは一般社団法人日本有病者歯科医療学会の経費で作成されたことが明記されている。
COI の部分に記載がありました。	メンバー全員から利益相反（COI）自己申告書を提出してもらい、全員に利益相反がないことを確認したことが明記されている。

## (2) 外部評価者のコメント

本ガイドラインに対する外部評価は、AGREE IIのような特定の評価形式によらず、一般的な患者目線と法律家としての目線での意見を記載する。まず、本ガイドラインは、「抗血栓療法患者の抜歯」というガイドライン全体の目的が明確であり利用場面も具体的である。抗血栓薬の種類及び併用の場合を具体的に挙げて説明しており、実際の診療及び受診の場面において参考になると思われる。また、利用し得るエビデンスが少なく、各推奨等の作成に苦労したと思われるが、その点も含めて各エビデンスを正確に評価し、その根拠・限界についてきちんと説明がされていたことは丁寧であったと感じた。さらに、GRADEアプローチによる推奨で制約があった点について、「ガイドライン 合同作成委員会の見解」及び「補足」などによって利用者の理解に資するよう工夫をしていることは望ましい取り組みである。他方で、GRADEアプローチ準拠のため仕方がないものの、患者視点からすれば、「弱い推奨」や「エビデンスの確実性“非常に低”又は“低”」の推奨内容への対応には微妙なところ

があると感じた。すなわち、医療従事者においては「弱い推奨」等の意味は理解できると思うが、患者においては「弱い推奨」とされている内容を医療従事者にどこまで（どのように）伝えるべきか判断に迷う可能性もある。本ガイドラインでは、「対象利用者」として、医療従事者のみならず、抗血栓療法を受けている患者が自分へ施される治療法の妥当性を検討するためにも役立つことを期待するとの記載がある。そうであれば、患者と医療従事者とのコミュニケーションに資するように、各推奨内容の意味内容について患者側の視点から説明があった方がよいと感じた。なお、歯科医師・法律家（患者の立場を兼ねる）と複数の分野から外部評価委員を選出しているが、上記のように対象利用者に患者を含めるのであれば、抗血栓療法患者が含まればなおよかった。以上のとおり意見を呈したが、前回改訂時よりエビデンスが補強され、利用者の理解に資する工夫もあり、診療及び受診の現場において参考になる診療ガイドラインになっていると思料する。