

総 説

歯科診療における抗血栓療法～止血管理の現状～

小松 祐子, 川井 忠, 山田 浩之, *千葉 俊美
岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
岩手医科大学歯学部口腔医学講座関連医学分野

(受付: 2020年10月5日)

(受理: 2020年12月8日)

和 文 抄 録

抗血栓療法とは、血栓症の発症予防を目的とする治療法であり、主に抗血小板療法と抗凝固療法が挙げられる。抗血小板薬としてはアスピリンが、抗凝固薬としてはワルファリンが広く知られるところである。近年、抗凝固薬として直接作用型経口抗凝固薬の内服をしている患者が歯科外来を受診する機会も増えてきた。また、抗血栓療法患者が術後出血や、外傷性もしくは突発的な出血を主訴に口腔外科を受診する機会は決して少なくはない。この場合には局所止血が原則とされているが、止血後の再出血を認める事もある。抗血栓療法患者に対する予定処置に関して歯科医は術前から原疾患の主治医との連携をとることが必須であり、確実な止血処置が必要である。しかし、外傷性もしくは突発的な出血では止血に苦慮し、全身的な止血処置が必要となることもある。ここで、歯科診療所で遭遇するであろう術後出血や外傷による出血を想定して、最近の歯科領域ならびに関連学会が提示するガイドラインの知見をまとめる。

Key word : 抗血栓療法, ワルファリン, 直接作用型経口抗凝固薬, 出血傾向

背 景

抗血栓療法患者が術後出血もしくは外傷に伴う出血を主訴に口腔外科を受診し、止血に苦慮することが度々ある。予期せぬ出血は患者に多くの不安とストレスを与えるため、抗血栓療法患者に対する観血処置に関しては原疾患の主治医に対診の上、医科・歯科の双方十分な検討が

必要とされる。本総説では、歯科診療で遭遇する可能性のある術後出血や外傷による出血を想定して、最近の歯科領域ならびに関連学会が提示するガイドラインからの知見をまとめる。

抗血栓療法

抗血栓療法 (Antithrombotic therapy) とは、血栓症の発症予防を目的とする治療法であり、

Antithrombotic therapy in dental practice

Yuko KOMATSU, Tadashi KAWAI, Hiroyuki YAMADA, *Toshimi CHIBA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University.

*Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical University.

2-1-1Idaidori, Yahaba-cho, Shiwa-gun, Iwate, Japan

紫波郡矢巾町医大通 2-1-1 (〒 028-3695)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 45 : 105-119, 2021

主に抗血小板療法 (Antiplatelet therapy) と抗凝固療法 (Anticoagulant therapy) が挙げられる¹⁾.

1) 抗血小板療法の適応

抗血小板療法の適応は動脈疾患である。主なものとして冠動脈疾患、脳梗塞後、下肢閉塞性動脈硬化症が挙げられる。冠動脈疾患には安定型狭心症と急性冠症候群があり、冠動脈疾患の血行再建術としてカテーテル治療が行われ、ステントが留置された患者では抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT : dual anti-platelet therapy) が施行される。ステント留置後のDAPTについてはアスピリンとクロピドグレル硫酸塩が最も評価の高いコンビネーションであるが²⁾、日本人においてクロピドグレル硫酸塩はCYP2C19の遺伝子解析で代謝酵素活性が乏しい poor metabolizer 群が多いとされる²⁾ ため、プラスゲレル (プラスゲレル塩酸塩) が代用されることもある。脳梗塞にはラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞があり、心原性脳梗塞では抗凝固薬の適応になるが、その他の脳梗塞では抗血小板薬のアスピリンやシロスタゾールが投与されることが多い。下肢閉塞性動脈硬化症は保存療法としてはシロスタゾールが推奨されている。外科的には血行再建術としてバイパス術やカテーテル治療が行われており、カテーテル治療でステントが留置された患者はDAPTの適応になり、前述の通り抗血小板薬が2剤投与されている^{3, 4)}。

2) 抗凝固療法の適応

抗凝固療法の適応は血流の遅い部位での血栓予防であり、心房細動、深部静脈血栓症、弁置換術後、広範囲な心筋梗塞が挙げられる。心房細動は心房内で血栓を形成し全身の塞栓症を引き起こす。なかでも心原性脳梗塞は最も予後不良である。心原性脳梗塞の危険因子としてCHADS₂のリスクスコア (表1) が用いられており、0点は低リスク、1点は中等度リスク、2点以上は高リスクに該当し、1点以上で抗凝固薬投与の考慮もしくは推奨となっている^{4, 5, 6)}。CHADS₂以外のリスク因子としては心筋症、65

表1 CHADS₂スコア

頭文字	危険因子	スコア
C	心不全	1
H	高血圧	1
A	年齢 (75 歳以上)	1
D	糖尿病	1
S	脳卒中, 一過性脳虚血発作	2

心原性脳梗塞の危険因子としてCHADS₂のリスクスコアが用いられ、0点は低リスク、1点は中等度リスク、2点以上は高リスクに該当し、1点以上で抗凝固薬投与の考慮もしくは推奨となっているGageらの報告⁵⁾から一部改変して引用。

～74歳の高齢者、心血管疾患、大動脈プラーク、末梢動脈疾患でも主治医により血栓症のリスクがあると判断されれば抗凝固薬の投与が認められている。静脈疾患は深部静脈疾患と肺血栓塞栓症があり、ワルファリン (ワルファリンカリウム) もしくはXa阻害薬が使用される。弁置換術後にはワルファリンが適応とされており、特に機械弁置換術後は厳格な管理が必要といわれている^{3, 4)}。

なお、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator : t-PA) による血栓溶解療法は急性期の心筋梗塞および脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法であり、加療中に積極的な観血的歯科治療が適応となることは少ない³⁾と考えることから、本総説では扱わない。

抗血栓療法の投薬に関しては、歯科医院受診時に内服手帳を持参していない患者や、内服手帳を持っていない患者も多々いるため、歯科医師も抗血栓療法の適応を理解し、患者の既往歴から出血傾向の有無を推察することで、本人からの申告がなくても内服薬を見落とすことなく安全に歯科治療を進められる。

抗血小板薬

れているのはアスピリンである。アスピリンは抗炎症薬として1899年に市場に出て、約50年前に抗血栓作用が示唆された⁷⁾。

現在、本邦で採用されている主な抗血小板薬を表2に示す。抗血小板薬として最も広く知ら

表2 抗血小板薬一覧

一般名	商品名	注射薬	作用機序	半減期	術前休薬期間
オザグレナトリウム	カタクロット キサンボン オキリコン オザグレナ Na オザペン	○	TXA ₂ 合成酵素阻害	0.74 時間	
cangrelor	Kengrea	○	P2Y ₁₂ 拮抗	3～6 分	
アスピリン、アセチルサリチル酸	アスピリン バイアスピリン バファリン		COX 阻害	0.44 時間	7 日
イコサペンタエン酸エチル	EPA ロトリガ エパデール		アラキドン酸代謝競合阻害	測定なし	
チクロピジン塩酸塩	チクロピジン塩酸塩 チクロピン パナルジン		P2Y ₁₂ 拮抗	6.9～7.6 時間	10～14 日
クロピドグレル硫酸塩	クロピドグレル硫酸塩 プラビックス			6～7.8 時間	14 日
プラスグレナール	エフィエント			2～15 時間	14 日
チカグレロル	ブリリント			7～8 時間	5 日
サルボグレラート塩酸塩	サルボグレラート塩酸塩 アンブラーグ		5-HT _{2A} 拮抗	2 時間	1～2 日
ベラプロストナトリウム	ベラプロスト ドルナー プロサイリン		PGI ₂ 受容体刺激	1.1 時間	1 日
ジピリダモール	ジピリダモール ベルサンチン アンギナール		PDE5 阻害	24.6 分	1～2 日
シロスタゾール	シロスタゾール プレタール		PDE3 阻害	2.2～18 時間	3～4 日
リマプロスト アスファデクス	オパルモン プロレナール リマプロストアスファデクス		PGE ₁ 誘導	0.5 時間	1 日

TXA₂: トロンボキサン A₂, COX: シクロオキシゲナーゼ, PGI₂: プロスタグランジン I₂, PDE: ホスホジエステラーゼ
阿部らの報告⁷⁾ から一部改変して引用。

作用機序に関しては図1 参照。

術前休薬期間に関しては2020年3月に改訂された当院の医療安全対策マニュアルに基づいた記載のため、各施設のマニュアルに準じる。

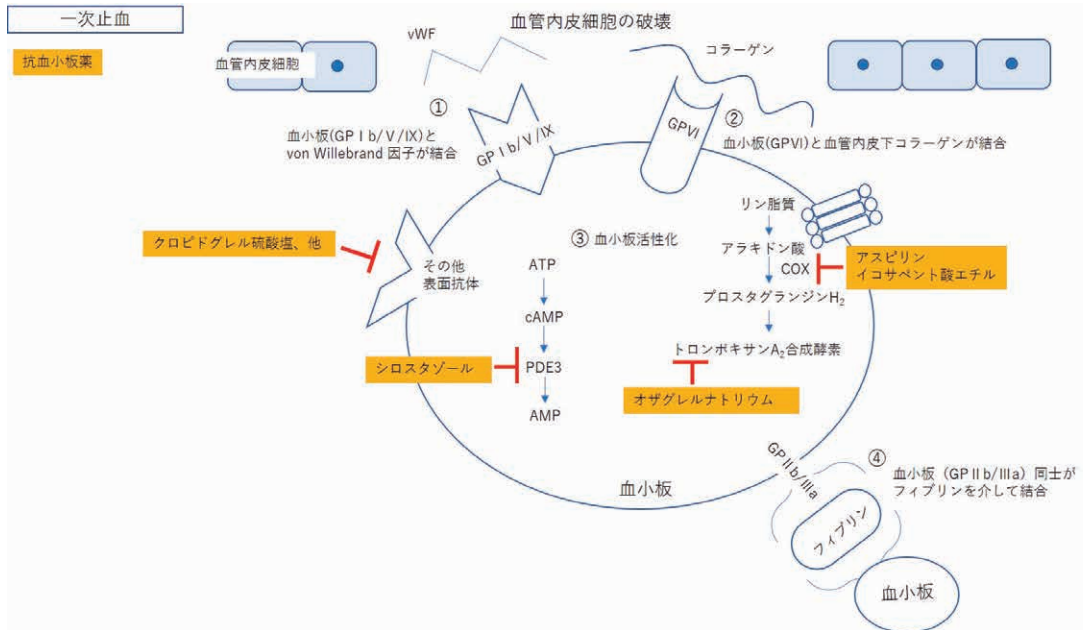


図1 1次止血機構
抗血小板薬の作用点⁵⁾を示す。

1) アスピリンの血小板凝集抑制作用

アスピリンの薬理学的特徴(図1)としてはシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)阻害によるトロンボキサン_{A2}(TXA₂)合成阻害であり,血小板の凝集を抑制することで血栓形成を抑制する⁷⁾。いったん阻害されたCOX-1は再合成されることなく血小板の細胞寿命(8~10日)が続く限り,その効果は持続することに注意が必要である。しかしながら別のシグナル伝達経路を介したTXA₂の合成は可能であり,術後出血のリスクは抗凝固薬に比較して少ないと言われている⁸⁾。Ardekianら⁹⁾はアスピリン投与群と,中断群,非投与群においてランダム化比較試験を行っているが,術後出血の発生頻度に差は無いと報告している。

2) 抗血小板薬服薬患者の歯科での観血処置時の対応

2015年に改訂された「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⁸⁾」においてもアスピリン内服継続下での抜歯を含

む観血処置が推奨されており,十分な局所止血を検討すべきである。抗血小板薬は主に1次止血に関与するため,歯科医院での止血確認が確実になされれば,以降の凝固および線溶に関しては障害なく進むため,抗凝固薬に比べると帰宅後の術後出血のリスクは少ないと考える。ただしDAPT(アスピリンとクロピドグレルもしくはプラスグレール塩酸塩)の適応になっている症例や,抗凝固療法が併用されている症例では術後出血に注意が必要である。例えばステント留置後でDAPTの適応になっている症例では異常出血のリスクが7.4倍になるとの報告もある¹⁰⁾。さらに心房細動患者の15%は冠動脈疾患の合併があるといわれており,DAPTに加えて抗凝固薬の内服も想定され,最多で3剤の併用も考えられる。3剤併用による出血傾向の増大は本邦でも報告されている¹¹⁾ため,多数歯抜歯をはじめとする観血処置の際には口腔外科での入院管理を積極的に考えることも要する。

3) 局所止血法

歯科外来で施行可能な止血法について示しておきたい。不良肉芽組織は易出血性であるため、拔牙窩は十分に搔爬を行う。また、局所止血剤である酸化セルロース（サージセル[®]）、やゼラチンスポンジ（スポンゼル[®]）は診療室に準備しておくべきであろう。必要に応じ局所止血剤を留置し、縫合処置を行う。粘膜縫合は丸針を

使用するのが基本である。その後ガーゼにより徒手的に圧迫を行う。さらに止血困難例では電気メスにより凝固止血や、tie over 法および止血床（保護床）による継続的な圧迫を試みる¹²⁾。

抗凝固薬

現在本邦で採用されている主な抗凝固薬とその作用機序を示す⁶⁾（表3、図2）。抗凝固療法

表3 抗凝固薬一覧

一般名		商品名	注射薬	作用機序		半減期	術前休薬期間
ヘパリン類	ヘパリンナトリウム	ヘパリン Na	○	A T III と 協 働	F II a, F IX a, F X a, F XI a, F XII a を阻害	40～60分	
	低分子	ダルテパリンナトリウム	○		F II a, F X a を阻害	3～4時間	
	子	エノキサパリンナトリウム	○				
	ダナパロイド	オルガラン	○		F X a を阻害	20時間	
	フォンダパリムクス	アリクストラ	○			14～17時間	
ワルファリンカリウム		ワーファリン		ビタミン K 依存性凝固因子産生抑制	36～42時間	5日	
アルガトロパン水和物		ノバスタン スロンノン アルガロン	○	F II a 阻害	50分		
DOAC	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸	プラザキサ			12～17時間	1～4日	
	エドキサバントシル酸塩水和物	リクシアナ		F X a 阻害	9～11時間	1日	
	リバーロキサバン	イグザレルト			5～9時間	1日	
	アピキサバン	エリキュース			9～14時間	1～2日	

影山らの報告から¹⁴⁾一部改変して引用。

作用機序に関しては図2参照。

DOAC：直接作用型経口抗凝固薬。

術前休薬期間に関しては2020年3月に改訂された当院の医療安全対策マニュアルに基づいた記載のため、各施設のマニュアルに準じる。

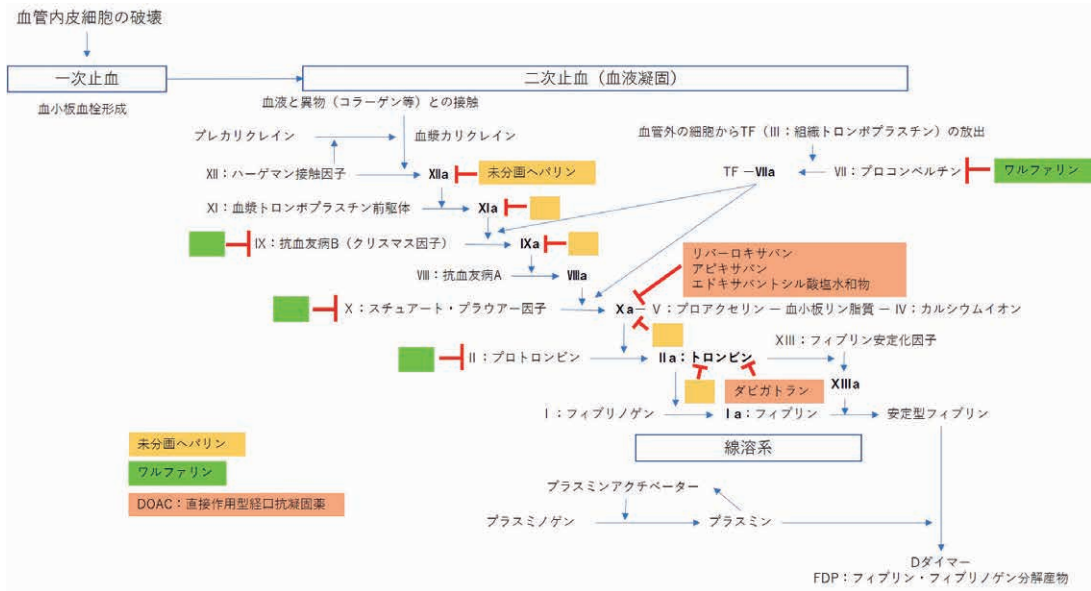


図2 2次止血機構
抗凝固薬の作用点^{24, 25)}を示す。

は非経口薬と経口薬に分けられ、これまで非経口薬としてはヘパリン類、経口薬としてはワルファリンが使用されてきた。そこに2011年、新規経口抗凝固薬 (NOAC : novel oral anticoagulant) が発売され、現在は名前を変え直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC : direct oral anticoagulant) の名称で知られている¹⁴⁾。これまで経口薬はワルファリンの1択であった抗凝固療法に、新たな選択肢が加わったことで歯科医院を受診する患者の処方薬剤の確認がさらに重要になった。

1) ワルファリンとDOACの比較 (表4)

ワルファリンは出血傾向の程度がPT-INRでモニタリングを施行する一方、DOACはモニタリングが確立していない。さらに、DOACは効果判定のための血液凝固能のモニタリングや、それに伴う用量調節が不要であること、頭蓋内出血の頻度が低いこと、食事の影響や併用薬による相互作用が少ないことなどが有用な点として挙げられる。ただし、歯科治療時における併用注意薬としてダビガトランでは抗真菌薬のイ

トラコナゾールが挙げられ、エドキサバンではマクロライド系抗菌薬やイトラコナゾールが挙げられる¹³⁾。一方で、ワルファリンに比べて相互作用を引き起こす薬剤は少なくとも、血中濃度が変動した際に血液検査で効果や副作用への影響を十分にモニターできないこと、重大な出血の際の対策が十分確立されていないことが問題点として挙げられる。

ワルファリンの効果は代謝酵素であるCYP2C9の影響、食事、薬剤の相互作用などから長期投与患者においても個人差があり、術直前のPT-INR値の測定が望ましく、自院で血液検査が出来ない施設であれば自己検査用血液凝固分析器 (コアグチェック[®]) が簡便に使用できる。この分析器は約8 μ Lの毛細血管血で検査が可能であり、1分で検査結果の確認が出来る。日本人の治療域はPT-INR 1.6~3 (70歳以上1.6~2.6) といわれており¹⁵⁾、それを大幅に上回る場合は予定処置を中止し、原疾患の治療医に対診すべきである。藤盛ら¹⁶⁾の報告によるとPT-INRが2.0を上回る症例は、2.0未満

表4 ワルファリンと DOAC の比較

	ワルファリン	DOAC
モニタリング	要 ・PT-INR	不要 ・ダビガトラン（プラザキサ [®] ）は APTT によるモニタリングが可能
食事制限	要	不要
薬剤相互作用	多い	少ない
効果発現	遅い（4～5日）	早い（0.5～4時間）
半減期	長い（36～42時間）	短い（5～17時間）
術前休薬期間の目安	5日	1～数日
中和薬剤	有り ・ビタミン K ・新鮮凍結血漿 ・4因子含有プロトロンビン複合体製剤（four-factor prothrombin complex concentrate：4F-PCC）（ケイセントラ [®] ）	一部薬剤で有り ・ダビガトラン（プラザキサ [®] ）に対する中和剤としてイダルシズマブ（プリズバインド [®] ）が使用可能 ・リバーロキサパン（イグザレルト）に対する中和剤として andexanet alfa が米国認可あり，本邦未承認 ・エンドキサパン（リクシアナ [®] ）への中和剤として ciraparantag が開発中

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

の症例と比べ優位に術後出血が多い。

さらにワルファリンは食事内容および併用薬剤との相互作用も多く，歯科領域で注意すべき薬剤としては抗真菌薬や抗菌薬が挙げられる¹³⁾。抗真菌薬は口腔カンジダ症に対して投薬されることが多く，同疾患は日和見感染としても知られることから近年増加している訪問診療や口腔ケアの際には注意したい。一方，歯性感染症，顎骨骨髓炎などの炎症性疾患では抗菌薬の投与後に抜歯を必要とする場合も多く，それに伴い抜歯後出血のリスクは上がる。抗菌薬（特にセフェム系等の広域スペクトルの薬剤）による出血傾向増加のメカニズムは①血小板凝集能の阻害，②ビタミン K 産生グラム陰性桿菌の抑制，

③下痢症状の出現によるビタミン K 吸収阻害と考えられており¹⁷⁾，特に腸内細菌叢の修復には時間がかかる。一方で近年，観血的歯科処置後の感染性心内膜炎（IE：Infective Endocarditis）の発症予防に術前の抗菌薬投与が推奨されている¹⁸⁾が，単回投与による出血傾向に及ぼす影響はないとされている⁷⁾。しかしながら術後感染の予防を目的に一般的には術後 48 時間の抗菌薬投与が推奨されており¹⁹⁾，術前の IE 予防投与と合わせるとこちらも出血傾向の増加が懸念される。馬場ら¹⁷⁾の調査では抗菌薬による出血傾向の増大は内服期間とは相関を示さず，最短では 2 日目以降から認められた。不要な抗菌薬の投与は避けるべきであるが，循環器疾患

で手術を控えている患者や、糖尿病や癌などの基礎疾患により易感染性の患者においては細菌感染への配慮が必要であり、出血リスクと感染リスクに配慮した投薬管理が求められる。DOACに関しては、半減期がワルファリンと比較して短時間であることから比較的コントロールが容易で、他剤との相互作用は少ないとされてはいるが、腎排泄の寄与があるため、腎障害を有する場合には血中濃度が上昇し出血リスクが増大することが懸念されている。さらに、鳴瀬ら²⁰⁾のまとめた他施設共同後ろ向き研究では100人のDOAC服用患者の抜歯後出血の発症頻度は22%であり、決して少ない頻度とは言えない。

さらに、ワルファリンの中和剤としては、PT-INRの急速な是正を目的としてビタミンK、プロトロンビン複合体および新鮮凍結人血漿 (fresh frozen plasma: FFP) が用いられる。4因子含有プロトロンビン複合体製剤 (four-factor prothrombin complex concentrate: 4F-PCC) であるケイセントラ[®]が本邦でも2017年から使用可能となっている。DOACの中和剤は、本邦ではダビガトランに対する中和抗体であるイダルシズマブ (プリズバインド[®]) が使用可能であり、さらに、第Xa因子阻害薬の中和剤であるアンデキサネット アルファ、低分子化合物のciraparantagが開発中である。

2) 抗凝固薬服薬患者の歯科での観血処置時の対応

抗血小板薬と同様に抗凝固薬に関しても内服継続下での抜歯処置が推奨されており⁷⁾、十分な局所止血を検討すべきである。抗凝固薬は主に2次止血に関与するため処置後の1次止血を確認後、数日経ってから抜歯後出血がみられた症例を有した報告^{21, 22)}も散見される。さらに抗血小板薬の項目でも述べたが、多剤併用の症例には注意を要する。

3) 局所止血法

抗血小板薬の項と重複するが、局所止血剤の使用および縫合処置を併用し徒手の圧迫を行う。止血困難例では電気メスによる凝固止血や、

tie over 法および止血床 (保護床) による継続的な圧迫を試みる¹²⁾。

ここで、当科で経験した止血困難症例を示す。

症例1: 89歳、男性。多数歯抜歯の依頼で当科を受診した。僧帽弁閉鎖不全症の診断でアピキサバンの内服中であった。辺縁性歯周炎および根尖性歯周炎の診断で、両側上顎臼歯部と左側下顎臼歯部の抜歯術を計画し、抜歯後の止血管理を目的に当科へ入院となった。CHADS₂スコアは2ポイントで抗凝固薬を内服しており、HAS-BLEDスコアは5ポイントで高出血リスク症例であった。抜歯後止血を目的に、抜歯窩に酸化セルロースを留置し、縫合したが止血困難であったため、ガーゼによるtie over 処置を追加した。局所止血剤と圧迫止血による1次止血を図ったが、4病日目に創部の圧迫を解除した際も出血を認めた。ガーゼ除去時の口腔内写真を示す (図3)。止血目的に保護床を作成し再度創部の圧迫により止血を得られた。

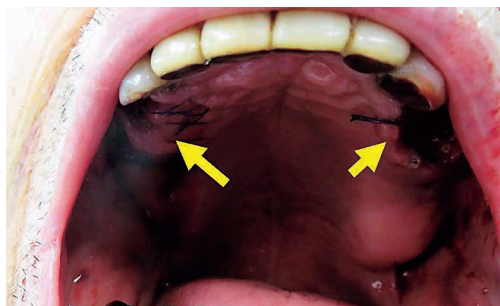


図3 抜歯後4日目の口腔内写真

89歳の男性。アピキサバン5 mg/日の内服中であった。両側上顎臼歯部と左側下顎臼歯部の抜歯術後、ガーゼによるtie over 処置を行っていた。4病日目に創部の圧迫を解除した際、両側上顎臼歯部の抜歯窩 (矢印) から少量ではあるが持続的な出血を認めた。

症例2: 82歳、男性。誤咬による出血を主訴に当科を受診した。僧帽弁置換術の既往のためワルファリン5 mg/日の内服中であり、PT-INRは2.44であった。初診時、左上唇から鼻翼部にかけて広範な血腫を認め、筋層に達する口

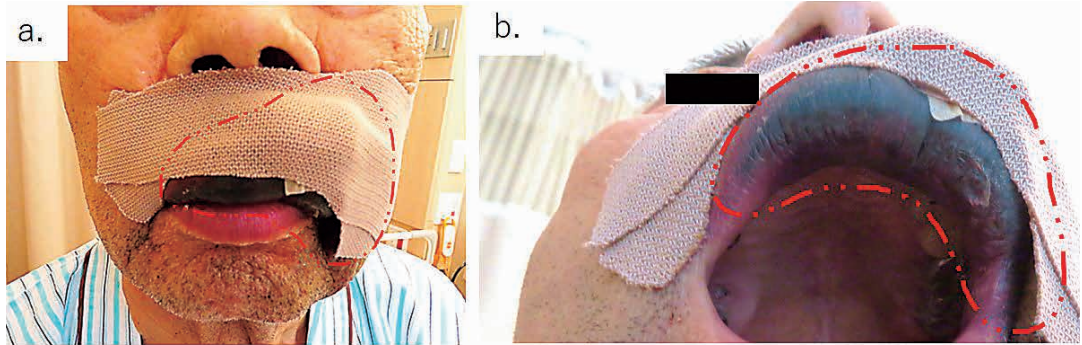


図4 口唇裂傷による出血に対し止血処置後の口腔外および口唇の写真
 82歳の男性。ワルファリン5 mg/日を内服中で、PT-INRは2.44であった。誤咬による上唇裂傷に対し、局所止血を行った。
 a：上唇から鼻翼部かけて血腫を認め、再発防止を目的に弾性テープにより圧迫している。血腫の範囲を破線で示す。
 b：上唇粘膜にも広範囲の血腫を認める。血腫の範囲を破線で示す。

唇裂傷から持続的な出血を伴っていた。CHADS₂スコアは5ポイントで抗凝固薬を内服しており、HAS-BLEDスコアは4ポイントで高出血リスク症例であった。裂創部に酸化セルロールを留置し、さらに徒手的に圧迫を行った。局所止血剤と圧迫止血法による一時止血が確認されたため、縫合処置を追加し、血腫の再発防止を目的に弾性テープによる圧迫を継続した。止血処置完了後の口腔外および上唇の写真を示す(図4a, b)。再出血の可能性も懸念されたため、入院管理で対応した。

ヘパリンブリッジ療法

抜歯をはじめとする日常的な歯科治療においては、抗血栓療法継続下での処置が推奨されている⁸⁾が、口腔外科領域では処置侵襲の程度によって抗血栓療法の中断もしくは投薬調整が必要になることがある。術前に抗血栓療法の投薬調整が必要になる患者に対しては、一般にヘパリンブリッジ療法と呼ばれる過程を必要とする。近年、術前のヘパリンブリッジ療法による出血リスクの増大も報告されてはいる²³⁾が、「循環器疾患における抗凝固・抗血栓症ガイドライン2015⁴⁾」においては、血栓症や塞栓症のリス

クが高い患者の高出血リスク手術では術前のヘパリンブリッジ療法が推奨されている。血栓症や塞栓症のリスクが高いか否かは原疾患の主治医の判断に委ねられるが、高出血リスクの手術か否かは口腔外科で判断し、その情報を原疾患の主治医に提供しなくてはならない。

1) 出血リスクの評価

術式によって、内服薬を継続して外科処置に臨むか、術前にヘパリンブリッジ療法を行うべきかを明記するガイドラインはないため、術中および術後の出血リスクと梗塞性疾患の発症リスク³³⁾(表5)を考慮し、最終的には執刀医が判断する必要がある。出血リスクは、全身的にはHAS-BLEDスコア²⁴⁾(表6)が参考になり、同スコアで1～2点で中等度出血リスク、3点以上が高出血リスクとされている。局所的には顎骨切除等で顎骨骨髓からの持続的な出血が予測される症例や、筋肉等の深部軟組織からの出血が予測される症例が高出血リスクに該当するであろう。術中の出血量はもちろんだが、術後の出血に対して局所止血で対応可能かも考慮すべきである。術式毎に出血リスクや手術の侵襲度をスコアで評価する指標はないが、日本口腔外科学会の定めた「手術難易度区分表³²⁾」(表7)

表5 抗凝固薬・抗血小板薬の休止による血栓症イベント発症高リスク群

抗血小板薬関連	<ul style="list-style-type: none"> ・冠動脈ステント留置後2ヶ月 ・冠動脈薬剤溶出性ステント留置後12ヶ月 ・脳血行再建術（頸動脈内膜剥離術，ステント留置）後2ヶ月 ・主幹動脈に50%以上の狭窄を伴う脳塞栓または一過性脳虚血発作 ・最近発症した虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 ・閉塞性動脈硬化症でFontaine 3度（安静時疼痛）以上 ・頸動脈超音波検査，頭頸部磁気共鳴血管画像で休薬の危険が高いと判断される所見を有する場合
抗凝固薬関連	<ul style="list-style-type: none"> ・心原性脳塞栓症の既往 ・弁膜症を合併する心房細動 ・弁膜症を合併していないが脳卒中高リスクの心房細動 ・僧帽弁の機械弁置換術後 ・機械弁置換術後の血栓塞栓症の既往 ・人工弁設置 ・抗リン脂質抗体症候群 ・深部静脈血栓症・肺塞栓症

ただし，抗凝固療法中の症例は全例，高リスクとして対応することが望ましい。
藤本らのガイドライン³³⁾より抜粋して引用。

表6 HAS-BLED スコア

頭文字	臨床像	ポイント
H	高血圧（収縮期血圧 > 160 mmHg）	1
A	腎機能障害	1
	肝機能障害	1
S	脳卒中	1
B	出血	1
L	不安定な PT-INR 値	1
E	高齢者（> 65 歳）	1
D	薬剤（抗血小板薬や NSAIDs の併用）	1
	アルコール依存症	1
	合計	0～9

1～2点で中等度出血リスク，3点以上が高出血リスクである

Fukazawa らの報告²⁴⁾から一部改変して引用。

が参考になり，レベルⅡ（中難度）以上の手術では，ヘパリンブリッジ療法の検討が必要であろう。それに加え，当科では表7における補綴前外科手術／顎堤形成手術／骨移植手術や唾液腺関連手術，癌／前癌病変関連手術および処置等，術後に口底および舌の血腫による気道閉塞が懸念される症例で術前のヘパリンブリッジ療法の適応を検討している。術前に医科・歯科の双方で検討を行い，患者の理解を得た上でヘパリンブリッジ療法の期間を設けることが重要である。

2) ヘパリンブリッジ療法の実際

ここでワルファリンを例にヘパリンブリッジ療法の概略を示す。各薬剤の術前休薬期間がマニュアル化されている施設ではそれに従うべきであり，当院ではワルファリンの休薬期間は5日とされている。そのため，最短でも術前5日前から入院管理が必要となる。ワルファリンの休薬と同日から，より半減期の短いヘパリンの投与を開始する。内服薬を自己管理している患者では確実に当該薬の内服を中止しているかも

表7 手術難易度区分表

分野	レベルⅠ（基本）	レベルⅡ（中難度）以上
歯・歯槽外科手術	下顎水平埋伏智歯抜歯術 歯周組織再生誘導術 歯根端切除術 など	下顎完全埋伏智歯抜歯術 など
補綴前外科手術／顎堤形成手術／骨移植手術	口腔前提拡張術 小帯形成術 下顎隆起・口蓋隆起形成術 など	皮膚・粘膜移植を伴う口腔前提拡張術 顎堤形成術（1/2 顎以上） 自家骨移植術 など
口腔インプラント関連手術	インプラント埋入術（2/3 顎未満） 上顎洞底挙上術 インプラント除去術（簡単） など	インプラント埋入術（2/3 顎以上） 広範囲顎骨支持型インプラント埋入手術 など
消炎手術	口腔内膿瘍切開術 顎骨骨髓炎消炎手術（1/3 顎未満） 腐骨除去術（1/3 顎未満） など	口腔外膿瘍切開術 顎骨骨髓炎消炎手術（1/3 顎以上） 腐骨除去術（1/3 顎以上） 浅頸部膿瘍切開術 など
良性腫瘍・嚢胞・腫瘤形成疾患等の手術	顎骨腫瘍・嚢胞摘出術（3 cm 未満） など	顎骨腫瘍・嚢胞摘出術（3 cm 以上、下顎管・鼻腔・上顎洞に及ぶ） 上顎部分切除術 下顎辺縁切除術 下顎区域切除術 など
唾液腺関連手術	唾石摘出術（唾液腺管前方 2/3） ラヌーラ切開・開窓術 など	唾石摘出術（唾液腺管後方 1/3） 唾石摘出術（口外法） 舌下腺摘出術 顎下腺摘出術 など
上顎洞関連手術	口腔上顎洞瘻閉鎖術（困難） など	術後性上顎嚢胞摘出術 上顎洞根治術 など
顎顔面外傷手術／異物除去手術	創傷処理（5 cm 未満） 歯槽骨折観血的整復術 など	創傷処理（5 cm 以上） 顎骨骨折手術 など
顎変形症関連手術／顎顔面延長術	歯槽部骨質切離術 インプラントアンカー埋入術 など	歯槽部骨切り術 下顎枝矢状分割術 Le Fort I 型骨切り術 など
顎関節手術および関連処置	顎関節パンピングマニピュレーション など	筋突起切除術 顎関節授動術 など
癌／前癌病変関連手術および処置	前癌病変切除術 リンパ節摘出術 気管切開術 など	舌部分切除術 上顎部分切除術 下顎辺縁切除術 下顎区域切除術 頸部郭清術 など
再建外科手術	遊離粘膜移植術（舌・口唇・頬・口蓋粘膜による） など	遊離植皮術 自家骨移植術 骨移植を伴う顎骨の二次再建術 など
口唇裂・口蓋裂関連手術	口腔前庭形成術 など	口唇形成術 口蓋形成術 顎裂部骨移植術 顎間骨整位術 など

日本口腔外科学会の定めた手術難易度区分表³²⁾ より一部抜粋，改変して引用。

確認が必要である。ヘパリンの重篤な副作用としてはヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : heparin induced thrombocytopenia) の報告²⁵⁾があり、その頻度は1 %程度であるが、発症するとその致死率は20 %であるといわれており、ヘパリン治療時には血小板値を24 ~ 48時間毎に測定するよう推奨されている²⁵⁾。HITが疑われた際には、その治療薬として静注用トロンビン阻害薬のアルガトロバンを使用する事を念頭におくべきである。ヘパリンの投与量は各施設でマニュアル化されており、医療事故防止のためにもマニュアルに準じた量で投与開始すべきであり、調整はAPTTで正常値(30秒)の1.5 ~ 2.5倍の延長が得られることを目標に行う。術前4 ~ 6時間でヘパリンの投与を中止し、術直前に血液検査で凝固の延長が正常化していることを確認し、手術を開始すべきである。術後は創部の止血が確認され次第、速やかに抗血栓療法を開始すべきである。経口摂取が可能であればワルファリン内服が再開される。

ここでワルファリンの薬理学的特徴について確認しておきたい。ワルファリンはビタミンK拮抗薬であり、ビタミンK依存性凝固因子である第II, VII, IX, Xを阻害する(図2)。半減期はそれぞれの凝固因子で異なり、最短の第VII因子では6時間、最長の第II因子では50時間かかると言われており、薬効が得られるのに時間がかかる。ワルファリンはさらにビタミンK依存性タンパクであるプロテインC・Sのカルボキシル化も阻害し、両者の産生が抑制される。プロテインC・Sは活性型V, VIII凝固因子を分解、不活化することで凝固カスケードを阻止するため、ワルファリンの導入期にはそれらが抑制され過凝固になることが知られている²⁶⁾。そのため、術後抗血栓療法再開を判断し、術前投与量と同量のワルファリンの内服が再開されても、PT-INRが1.6を超えるまではヘパリン投与を継続すべきである。なお、DOACに関しては再開時に過凝固のリスクはなく、ヘパリンとの併用は不要である。術前のヘパリンブリッジ療法に関しては、持続静脈注射が必要となるため入

院管理の適応となり、ルートトラブルのリスクや入院期間の延長に伴う患者の精神的苦痛も増すため十分に理解を得ておく必要がある。また、周術期管理においてヘパリンブリッジ療法をしていても塞栓症の発症リスクがあるということをおぼろげに忘れてはならず、加療前に説明しておく必要がある。

各学会におけるガイドラインのまとめ

歯科領域の各学会から示されたガイドラインを年代毎に紹介する。2015年日本有病者歯科医療学会、日本口腔外科学会、日本老年歯科学会から「科学的根拠に基づき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⁸⁾」が示された。それによると、アスピリン内服継続下での抜歯を含む観血処置が推奨されており、さらに、抗血小板薬と同様に抗凝固薬に関しても内服継続下での抜歯処置が推奨されているため⁸⁾、十分な局所止血を検討すべきである。一方で、DOACに対しては、同ガイドライン⁸⁾で新規クリニカルエッセッションとして議論されているが、いずれも内服継続下での抜歯処置が可能とされ適切な止血処置を行うことで危篤な出血性合併症のリスクは少ないとされている。ただし、科学的根拠を示す報告はまだ少なく、今後のデータの蓄積が必要であると追記されているにとどまる。

同じく2015年日本歯周病学会から「歯周治療の指針2015²⁷⁾」が示された。歯周治療に際する抗凝固療法患者の内服管理に関しては抜歯に準じると記載されており、前述のガイドライン⁸⁾を参照されたい。2020年日本口腔インプラント学会から「口腔インプラント治療指針2020²⁸⁾」が示された。抗血栓療法患者に関しては一度に多数のインプラント体の埋入は避けることと、必要に応じて原疾患の主治医および口腔外科専門医との連携を図ることと記載されている。周術期管理に関しては触れられておらず、侵襲の程度から推察するに前述の抜歯に関するガイドライン⁸⁾に準拠すべきと思われる。現段階で抗血栓療法患者に対する抜歯以外の観血処置にお

ける対応を明記するガイドラインはなく、ヘパリンブリッジ療法の適応に関しても各施設の判断に委ねられている部分が多い。歯科領域では、それぞれの術式において出血リスクに応じた休薬の是非およびヘパリンブリッジ療法の適応に関する大規模調査とガイドラインの作成が待たれる。

医科領域からは2015年日本循環器学会から「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン⁷⁾」が示され、「抜歯や手術時の対応」の項目でワルファリンと抗血小板薬について述べられている。さらに、2016年に日本ペインクリニック学会から「抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン²⁹⁾」が示され、「周術期抗血栓療法ガイドライン」の項目で、ワルファリン投与患者の歯科小手術では、経口止血薬を併用しワルファリン投与を継続するか、手術の2～3日前に投与を中止すると記載されている³⁰⁾。他には、2020年に日本循環器学会から「2020年改訂版不整脈治療ガイドライン⁶⁾」が示され、抜歯に関して記載されている。「周術期(抜歯、消化器内視鏡、外科手術など)の抗凝固療法」の項目で述べられている^{31, 32, 33)}。抜歯は低出血リスク手技に分類され、原則として休薬不要と明記されているが、抜歯以外の手技に関する言及はなく、またDOACに関するエビデンスは少ないことが追記されている。

ま と め

抗血栓療法を受けている患者の出血に遭遇する機会は決して少なくはない。予定処置であれば事前の主科との連携は必須であり、確実な局所止血が望まれる。外傷性もしくは突発的な出血に際しては、まず局所止血を試みるが、止血困難であれば血液疾患との鑑別をしつつ全身的な止血処置も考慮すべきである。

謝 辞

当科での抗血栓療法患者に対する観血処置にあたりご協力いただいた岩手医科大学附属病院

血液腫瘍内科ならびに循環器内科、消化器内科、関連各科の担当者様に感謝の意を表します。

利 益 相 反

本研究にあたり、開示すべき利益相反の関係となる企業などはない。

参 考 文 献

- 1) 上妻 謙: 抗血栓療法をめぐる現象. *medicina*, 56: 206-211, 2019.
- 2) Willibald, H., Dietmar, T., Martin, F.F., Christian, M.V., Christian, S., Hans-Peter, B., Heinz, J.B., and Franz-Josef, N.: Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J. Am. Col. Cardiol.*, 55 :2427-2434, 2010.
- 3) 星賀正明: 歯科医が知っておきたい最新の抗血栓療法. *口科誌*, 67: 247-251, 2018.
- 4) 日本循環器学会編: 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 :18, 2015-10-07. https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2009_hori_d.pdf (参照 2020-8-28)
- 5) Gage, B.F.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA.*, 285 : 2864-2870, 2001.
- 6) 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン: 2020年改訂版不整脈治療ガイドライン :44-63, 2020-3-13. https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf (参照 2020-8-28)
- 7) 安部涼平: 血小板の機能と抗血小板薬の作用機序: 止血のメカニズムから種々の薬剤の理解を深める. *Hospitalist.*, 7: 431-436, 2019.
- 8) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 日本老年歯科医学会編: 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 :12-25, 2015.
- 9) Ardekian, L., Gaspar, R., Peled, M., Brener, B., and Laufer, D.: Dose low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J. Am. Dent. Assoc.*, 131 :331-335, 2000.
- 10) Jesper, H., Michael, D., Alin, A., Birthe, S.A., Claus, A., Jane, M.H., Morten, A., and Annmarie, T.L.: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.*, doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE: 1-5, 2006.
- 11) Kawai, H., Watanabe, E., Yamamoto, M., Harigaya, H., Sano, K., Takatsu, H., Muramatsu, T., Naruse, H., Sobue, Y., Motoyama, S., Sarai, M.,

- Takahashi, H., Arakawa, T., Kan, S., Sugiura, A., Murohana, T., and Ozaki, Y.: Major bleeding complications related to combined antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients 12 months after coronary artery stenting. *J. Cardiol.*, 65 :197-202, 2013.
- 12) 池邊哲朗: 出血性素因, 白砂兼光, 古郷幹彦: 口腔外科学, 第4版, 医歯薬出版, 東京, 462-463 ページ, 2020.
- 13) 大橋祐生, 山田浩之: 全身疾患による口腔症状. 岩医大歯誌, 42 :94-108, 2018.
- 14) 影山智己, 三田村秀雄: 抗凝固薬の特徴と使い分け. レジデントノート, 19 :1163-1171, 2017.
- 15) 西川政勝: 抗血栓薬とモニタリング. *Medinina*, 52 :2312-2316, 2015.
- 16) 藤盛真樹, 西村泰一, 谷 和俊, 岡田益彦, 吉田将亜, 松田光悦: 抗血栓療法施行患者における抜歯後出血に関する臨床的検討. *日科誌*, 59 :113-122, 2010.
- 17) 馬場安里, 中川博雄, 室 高広, 樋口規英, 中村忠博, 佐々木均, 北原隆志: N-methyltetrazolethiol 基を有するセフェム系抗菌薬がワルファリンの抗凝固能に及ぼす影響. *九州薬学会会報*, 69 :2-10, 2015.
- 18) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心エコー学会, 日本胸部外科学会, 日本心臓血管外科学会, 日本小児循環器学会, 日本成人先天性心疾患学会, 日本脳卒中学会, 日本感染症学会, 日本化学療法学会: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). 2018-03-23. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf (参照 2020-8-28)
- 19) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編: 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン. 2016-4-15. <http://www.gekakansen.jp/file/antimicrobial-guideline.pdf> (参照 2020-8-28)
- 20) 鳴瀬智史, 六班田賢, 村田真穂, 大森景介, 土橋宏輝, 古川浩平, 井口 聡, 柳本惣市, 梅田正博: 直接経口凝固薬服用患者の抜歯後出血に関する多施設後向き研究. *日科誌*, 69 :191-196, 2020.
- 21) 重田崇至, 梅田正博, 古武 賢, 高橋英哲, 澁谷恭之, 古森孝英, 井堂信二郎, 長谷川巧実, 李進彰: 抗血栓療法継続下で抜歯を施行した患者の出血性合併症に関する臨床的検討. *日科誌*, 61 :1-7, 2012.
- 22) 吉川博政, 樋口 崇, 福元俊輔, 吉田将律, 山本千佳, 樋口勝規: ワルファリン至適治療域での抜歯に関する検討. *日科誌*, 56 :416-421, 2010.
- 23) Douketis, J.D., Spyropoulos, A.C., and Kaatz, S.: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 373 :823-833, 2015.
- 24) Fukuzawa, S., Hoshi, K., Okamoto, and T., Ando, T.: 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. *TWMUJ.*, 3 :1-10, 2019.
- 25) 古賀知道, 柴田ゆうか, 河本昌志: ワルファリン中止時の術前ヘパリン投与に関する病院内ガイドラインの遵守状況と問題点. *麻酔*, 66 :456-462, 2017.
- 26) 熊本将也, 豊田一則: 脳梗塞急性期の抗血栓療法: 抗凝固用法の進歩とその役割. *分子脳血管病*, 16 :24-28, 2017.
- 27) 日本歯周病学会編: 歯周治療の指針 2015 :45-48, 2016-03-25. http://www.perio.jp/publication/upload_file/guideline_perio_plan2015.pdf (参照 2020-8-28)
- 28) 日本口腔インプラント学会編: 口腔インプラント治療指針 2020 検査法・診断からリスクマネジメントまで :106-111, 2020-06-10. https://shika-implant.org/publication/dl/2020_guide.pdf (参照 2020-8-28)
- 29) 日本ペインクリニック学会, 日本麻酔科学会, 日本区域麻酔学会: 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン :16-17, 2016-11-10. http://anesth.or.jp/guide/pdf/guideline_kouketsusen.pdf (参照 2020-8-28)
- 30) 岩出和徳, 齊藤貴士, 森 文章: 抗凝固薬の種類と作用機序. *Medicina*, 56 :262-265, 2019.
- 31) 植田康敬: 凝固因子の機能と抗凝固薬の作用機序凝固カスケードおよび線溶系から薬剤の特徴とその使い分けを理解する. *Hospitalist.*, 7 :467-474, 2019.
- 32) 日本口腔外科学会: 公益社団法人日本口腔外科学会専門医制度施行細則. :19-20, 2019-10-24. https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/senmon-i_sikou-saisoku20161124.pdf (参照 2020-8-28)
- 33) 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣, 樋口和秀, 岩切龍一, 坂本長逸, 中山真一郎, 柏木厚典, 小川久雄, 村上和成, 峯 徹哉, 茅野純治, 木下芳一, 一瀬雅夫, 松井敏幸: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会誌*, 54 :2073-2102, 2012.

Antithrombotic therapy in dental practice

Yuko KOMATSU, Tadashi KAWAI, Hiroyuki YAMADA, * Toshimi CHIBA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University.

* Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical University.

[Received : October 5 2020 : Accepted : December 8 2020]

Abstract : Antithrombotic therapy is a therapeutic method aimed at preventing the development of thrombosis. It mainly includes antiplatelet therapy, which includes drugs such as aspirin, and anticoagulant therapy, including drugs such as warfarin. Recently, patients on antithrombotic drugs, especially direct oral anticoagulants, often require frequent dental visits. Additionally, antithrombotic patients, especially those with a chief complaint of postoperative bleeding or traumatic or sudden bleeding, often have many opportunities for receiving treatment by oral surgery. In these cases, thrombosis involves local hemostasis by principle; however, hemostasis and rebleeding often occur. Before scheduling surgery for patients on antithrombotic therapy, it is essential for the dental surgeon to cooperate with the patient's attending physician to discuss methods for ensuring surgical hemostasis. However, traumatic or sudden bleeding can occur in these patients even after admitted local hemolytic difficulty, requiring the need for systemic hemostasis. Herein, we summarize the findings based on the recent guidelines presented by dental field and related academic societies for the management of postoperative and traumatic bleeding that may be encountered in a dental clinic.

Key words : antithrombotic therapy, warfarin, direct oral anticoagulant, bleeding tendency