ワルファリン至適治療域での抜歯に関する検討

吉川 博政¹⁾・樋口 崇¹⁾・福元 俊輔¹⁾
吉田 将律¹⁾・山本 千佳¹⁾・樋口 勝規²⁾

Clinical study of tooth extraction in patients receiving warfarin under optimal anticoagulation conditions

YOSHIKAWA Hiromasa¹⁾・HIGUCHI Takashi¹⁾・FUKUMOTO Shunsuke¹⁾
YOSHIDA Masanori¹⁾・YAMAMOTO Chika¹⁾・HIGUCHI Yoshinori²⁾

Abstract: The purpose of this study was to clarify whether tooth extraction in accordance with the JCS2004 guidelines has any problems. A total of 213 patients (429 teeth) who were receiving anticoagulant therapy with warfarin and required tooth extraction were examined between 2000 and 2008. The study group comprised 123 men and 90 women. The average age of the patients was 66.8 years, and a total of 429 teeth were extracted. The mean International Normalized Ratio (INR) of the patients was 1.85 before publication of the JCS2004 guidelines and 2.15 after publication. This difference in the INR was significant ($p < 0.01$). Before 2004, 37 of 55 patients underwent tooth extraction after stopping warfarin, and 3 had postoperative hemorrhage. After 2004, 144 of 158 patients underwent tooth extraction while continuing warfarin. The mean INR value at the time of extraction was 2.03, significantly higher than the value of 1.48 before 2004. There was no increase in postoperative hemorrhage. Bleeding complications in association with the continuation of warfarin also did not occur. The JCS2004 guidelines recommend maintaining the INR at 1.6 to 3.0, while excluding some patients. Our results suggest that tooth extraction can be done safely in association with the continuation of warfarin therapy if the patient's INR is controlled under optimal anticoagulation conditions.

Key words: warfarin (ワルファリン), tooth extraction (抜歯), JCS2004 guidelines (2004 年日本循環器学会ガイドライン), optimal anticoagulation conditions (至適治療域), International Normalized Ratio (INR)

緒 言

抗血栓療法中に、抜歯などの口腔外科処置を実施する際、抗血栓療法薬を継続投与するか、一時休薬するべきかという問題が生じる。抗血栓療法を継続すれば出血性合併症の

発現が懸念され、中止すれば脳梗塞などの血栓症あるいは塞栓性疾患の発症や再発が危惧される^{1, 2)}。

近年、抜歯に関しては、ワルファリン継続投与下での処置が可能との報告^{3~6)}が多く、欧米では抗血栓療法下で行うとする見解が一般化しつつある^{7~9)}。ワルファリン休薬時の塞栓症など、重篤な合併症を回避するため、本邦でも2004年に日本循環器学会から公表された抜歯時の抗血栓療法に関するガイドライン¹⁰⁾で「抜歯はワルファリンを原疾患に対する至適治療域にコントロールした上で、ワルファリン内服継続下での施行が望ましい」と記されており、ワルファリン継続下での抜歯が推奨されている。しかし、本邦ではガイドラインに示されたワルファリン至適治療域での抜歯の安全性に関する研究は少ない^{3, 4)}。

今回、当科で実施したワルファリン服用患者の抜歯症例を2004年の日本循環器学会ガイドライン公表前後の症例で後ろ向きに調査し、至適治療域のワルファリン継続投与下での抜歯の安全性について検討した。

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科
(主任：吉川博政医長)
国立病院機構九州医療センター臨床研究センター
(主任：村中 光研究センター長)

²⁾ 九州大学病院口腔総合診療科
(主任：樋口勝規教授)

¹⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center (Chief: YOSHIKAWA Hiromasa)
Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center (Chief: MURANAKA Toru)

²⁾ Department of General Oral Care, Kyusyu University Hospital (Chief: Prof. HIGUCHI Yoshinori)

受付日：2009年3月12日

採択日：2010年4月27日

図1 対象症例の基礎疾患

対象・方法

対象は2000年1月から2008年12月までの9年間に国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科にて抜歯を受けた218例のワルファリン服用患者のうち抗血栓効果をINR値（国際標準比：International Normalized Ratio）で評価し得た213例（男性123名、女性90名、平均年齢66.8歳）429歯である。主な基礎疾患としては、大動脈弁置換術後・大動脈弁不全症66名、心房細動47名、僧帽弁置換術後・僧帽弁不全症31名、大動脈弁・僧帽弁置換術後17名、心筋梗塞・心不全13名、心筋症11名、深部静脈血栓症10名、その他として腹部大動脈瘤、脳梗塞、肺塞栓症など18名であった（図1）。抜歯の原因疾患は、根尖性歯周炎161歯、辺縁性歯周炎138歯、う蝕127歯、下顎智歯周囲炎3歯である。抜歯本数は1本が100例、2本が44例、3本が33例、4本が14例であり、Giovanni⁷⁾らの分類による出血の危険性が高くなる5本以上の抜歯は16例、骨膜を剥離し、骨を開削した難抜歯が3例、下顎埋伏智歯抜歯が3例であった。

抗血栓効果の程度は、INR値（国際標準比：International Normalized Ratio）にて評価した。2004年に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」が公表され、各疾患に対する治療域がINRで示されたが、それ以前、すなわち2003年までは未だINRでの治療域が不明確で、抜歯の際ワルファリンを中止すべきか継続すべきかの見解も統一されていなかった。そこで当時われわれは本院心臓外科と協議し、2000～2002年までの症例ではワルファリンを抜歯1～2日前に中止し、INR 1.3～2.0の範囲内で抜歯を行った。2003年の症例では、治療域がINR 2.0以下であればワルファリン継続投与下に抜歯した。2004年以降の症例は原則としてガイドラ

インで定められた至適治療域に管理された状態で、ワルファリン継続投与下に抜歯を行った。

1. 対象症例の抜歯前、抜歯時のINR値の検討

対象症例をガイドラインが公表される以前の2000～2003年までの症例（以下2004年以前群：55例、110歯）、および公表後の2004～2008年までの症例（以下2004年以降群：158例、319歯）の2群に分け、至適治療域でコントロールされた症例の割合、初診時または抜歯前1か月以内でのINR値について比較検討した。さらに抜歯前6週間以内のINR値についても同様に2群に分けて比較した。

2. 抜歯後出血と合併症について

2004年以前群と以降群に分け、抜歯後出血および合併症の有無について調査した。また至適治療域にコントロールされている場合とされていない場合でワルファリン使用の方法についても調べた。出血の判定は新美¹¹⁾らの基準を用いた。

抜歯はいずれの症例も入院下に行った。心内膜炎予防が必要な場合は術前にセファゾリン1gの静脈内投与を行った。局所麻酔は8万倍エピネフリン含有2%キシロカインを用い、基礎疾患の内容によって24万倍に希釈したエピネフリン含有2%キシロカインまたはフェリプレッシン含有3%シタネストオクタプレッシンも使用した。抜歯後は歯肉縁部軟組織の不良肉芽を十分搔爬し、抜歯窩にゼラチン製剤を填入後、創は3-0絹糸で密に縫合閉鎖、止血床は使用せずガーゼのみで圧迫止血した。術後はセフェム系抗菌薬を3日間投与した。

統計学的解析は2004年以前群と2004年以降群の2群間で抜歯前、抜歯時のINR値についてはStudent's t-testを用い、2群間での抜歯後出血、合併症が発現については

図2 対象症例の初診時または抜歯前1か月以内の抜歯前 INR

Fisher の直接確立計算法を用い検定した. $p < 0.05$ を有意と判断した.

本研究は, 当院倫理委員会の承認 (九医セン管発第 352-7 号) を受けたものである.

結 果

1. 対象症例の抜歯前, 抜歯時の INR 値の検討

・抜歯前 INR 値について (図 2, 表 1)

2004 年以前群, 以降群の至適治療域 (INR 1.6 ~ 3.0) にコントロールされた症例の割合は以前群 55 例中 40 例 (72.7 %) であり, 以降群では 158 例中 136 例 (86.1 %) で有意に増加していた ($p = 0.037$). 平均 INR もそれぞれ 1.85, 2.15 で両群間に有意差を認めた ($p < 0.01$). 治療域は 2004 年以前群では INR 1.6 ~ 1.9 の症例が 55 例中 25 例 (45.4 %) を占め, 2.0 ~ 3.0 は 15 例 (27.3 %) であった. 2004 年以降群では INR 2.0 ~ 3.0 の症例が 158 例中 88 例 (55.7 %) を占め, 1.6 ~ 1.9 は 48 例 (30.3 %) であった. 凝固系の抑制が十分でないと考えられている¹²⁾ INR 1.5 以下の症例は 2004 年以前群では 15 例 (27.3 %) に認められたが, 2004 年以降群では 17 例 (10.8 %) であった. INR が 3.0 を超える症例は 2004 年以降群で 5 例見られた. その内 3.99, 3.71 を示した 2 症例は主治医と協議の上, 至適治療域を超えていたため抜歯前にワルファリンの服用を減量した.

・抜歯時の INR 値について (図 3, 表 1)

2004 年以前群では 55 例中 18 例 (32.7 %) が至適治療

表 1 対象症例の抜歯前, 抜歯時の平均 INR

	2004年以前群 (N=55)	2004年以降群 (N=158)
抜歯前INR	1.85±0.34 (72.7%)	2.15±0.26* (86.1%☆)
抜歯時INR	1.48±0.05 (32.7%)	2.03±0.23* (77.8%☆☆)

(%): 至適治療域でコントロールされた症例の割合

* $p < 0.01$ (VS 2004 年以前群), ☆ $p < 0.05$ (VS 2004 年以前群), ☆☆ $p < 0.01$ (VS 2004 年以前群)

域内で抜歯され, 平均 INR は 1.48 であった. 以降群では至適治療域内で抜歯された症例は 158 例中 123 例 (77.8 %) であり以前群に比べ増加していた ($p < 0.01$). また, 平均 INR も以降群では 2.03 を示し有意に高くなっていた ($p < 0.01$). 2004 年以前群ではワルファリンの服用を中止または減量後抜歯した症例は 55 例中 37 例 (67.3 %) である. 1.3 ~ 1.5 で抜歯した症例が 27 例と最も多く 49.1 % を占めていた. 2004 年以降群ではワルファリン中止症例は抜歯時 INR 1.3 以下の 6 例中 5 例, 1.3 ~ 1.5 の 25 例中 4 例の計 9 例のみであった. 中止した 9 症例のうち 7 例は, 抜歯前にワルファリンの継続服用を指示したにもかかわらず患者の自己判断で服用を中止した症例で, 2 例は主治医の指示で中止した症例であった. 抜歯前に INR が 3.0 を超える症例が 5 例認められたが, 内 2 例は減量後に抜歯した. 残りの 3 例は服用継続下で抜歯した. 抜歯前の検査では 1.88, 1.93 と至適治療域であったが, 抜歯前の測定で 4.79, 3.69 を示

図3 抜歯時のINR

表2 抜歯後出血

2004 年以前群	3/ 55 例 (5.5%)	
ワルファリン再開後 7 日目 (抜歯時 INR : 1.58, 出血時 INR : 2.39)	圧迫, 止血シーネにて止血	*
ワルファリン再開後 7 日目 (抜歯時 INR : 1.79, 出血時 INR : 2.33)	圧迫, 止血シーネにて止血	
抜歯翌日 (抜歯時 INR : 1.31)	ガーゼ圧迫にて止血	
2004 年以降群	1/158 例 (0.6%)	
抜歯後 8 日目 (抜歯時 INR : 2.39)	ワルファリン中止, 再縫合, 粘膜保護材にて止血	
至適治療域内で抜歯	2/141 例 (1.4%)	☆
至適治療域以外で抜歯	2/ 72 例 (2.8%)	

* p = 0.053, ☆ p = 0.605

表3 合併症の発現

2004 年 以前群	5/ 55 例 (9.1%)	
胸痛 2 例	中止翌日 (心電図問題なし) 再開 4 日目 (心電図, エコー問題なし)	*
血圧不安定 1 例	中止 2 日目術後 (心臓外科転科)	
動悸 1 例	自分で 4 日前に中止 (心電図問題なし)	
頭痛 1 例	中止翌日 (CT 問題なし)	
2004 年以降群	0/158 例 (0%)	
至適治療域内で抜歯	0/141 例 (0%)	☆
至適治療域以外で抜歯	5/ 72 例 (6.9%)	

*, ☆ p < 0.01

した症例があり、服用を減量し 2.37, 2.66 で抜歯した。

2. 抜歯後出血と合併症について (表 2, 3)

抜歯後出血は、至適治療域内で行った 141 例中 2 例 (1.4 %), 至適治療域外での 72 例中 2 例 (2.8 %) に認められたが両群に有意差はなかった ($p = 0.605$)。2004 年以前群と以降群では以前群で 3 例 (5.5 %), 以降群では 1 例 (0.6 %) 見られたが有意差はなかった ($p = 0.053$)。2004 年以前群の 3 例は、ワルファリン中止症例で 1 例は前日にワルファリンを中止し、INR 1.31 で行った症例であった。2 例はワルファリン再開後 7 日目 (INR が治療域に回復した時期) に抜歯窩辺縁の歯肉から出血が見られたため、ガーゼ圧迫後、止血シーネを作製し止血した。継続症例の 1 例は、INR 2.39 で抜歯を行い、術直後の止血は問題なかった。しかし抜糸後翌日の術後 8 日目に grade 2 の出血が認められた。その後、創部の治癒不全を起こし、出血が止まらずワルファリンを中止し、再縫合の上粘膜保護材を使用し止血した。

合併症は 2004 年以前群の症例で胸痛 2 例、血圧不安定、動悸、頭痛がそれぞれ 1 例ずつ計 5 例 (9.1 %) 認められたが、2004 年以降群では見られなかった。合併症の発現はいずれも抜歯前は至適治療域にコントロールされており、ワルファリンを中止・減量後至適治療域以下で抜歯を行った症例である。2004 年以前群 ($p < 0.01$)、至適治療域以外 ($p < 0.01$) での抜歯症例で発現が有意に高くなっていた。ただし、脳梗塞などの血栓症、塞栓性疾患あるいは出血性疾患を含む重要な合併症は認められなかった。

考 察

2004 年に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」が公表され、各疾患に対する日本人に適した治療域が示された¹⁰⁾。人工弁置換術後、弁形成術後患者では、INR 2.0 ~ 3.0、心房細動においては、血栓塞栓症のリスクのある 70 歳未満の患者では INR 2.0 ~ 3.0、70 歳以上およびリスクを有さない 60 歳以上の患者では INR 1.6 ~ 2.6 を目標としている。2008 年に日本循環器学会から公表された「心房細動治療 (薬物) ガイドライン改訂版」¹³⁾ でもワルファリン至適治療域に変更がないことから、INR 1.6 ~ 3.0 が日本人の至適治療域と思われる。

本報告ではガイドラインが公表されるまでの 2004 年以前群 (2000 ~ 2003 年) と公表後の 2004 年以降群 (2004 ~ 2008 年) でワルファリン服用患者の至適治療域でのコントロール状態、抜歯前、抜歯時の抗血栓効果を比較した。抜歯前 INR はガイドライン公表後の 2004 年以降群では至

適治療域でコントロールされた症例の割合も増加し、治療域が有意に高くなっておりガイドライン公表後原疾患に対する抗凝固コントロールが厳密に行われるようになったことが推察された。

2004 年以前群は 55 症例中 37 例でワルファリンを中止または減量して抜歯が行われ、その結果至適治療域内で抜歯した割合は 32.7 %, 平均 INR は 1.48 であった。これに対し 2004 年以降群は 158 例中 144 例でワルファリン継続投与下に 77.8 % が至適治療域内で抜歯が行われ、平均 INR は 2.03 で 2004 年以前群の 1.48 に比べ有意に高い状態であったが、抜歯後出血の増加は認められなかった。このような結果から至適治療域 INR 1.6 ~ 3.0 の範囲での抜歯は安全に行えると考えられた。

2004 年以降群で抜歯前に INR が 3.0 を超える症例が 5 例認められた。INR 3.0 以上での抜歯に関しては止血に問題なかったが、症例数が少ないためその安全性については明確でない。欧米では INR が 4.0 を越えての抜歯も行われており⁹⁾、INR による後出血の発生率に差はないと報告もある¹⁴⁾。しかし、日本人は欧米人と比較して脳出血の頻度が高い¹⁵⁾、重篤な出血性合併症の発現が INR 2.2 ~ 3.5 にコントロールした群で高いとの報告もあり¹⁶⁾、欧米の基準をそのまま日本人にあてはめることはできない。抜歯当日の検査で INR が 3.0 を超える症例は、重篤な出血性合併症の発現に注意すべきであり、ワルファリンの継続、中止について主治医と十分協議の上、抜歯を行う必要があると考える。また、INR が至適治療域にコントロールされていても抜歯日に 4.79, 3.69 を示した症例もあり、抜歯当日 INR を測定した上で処置を行うことが望ましいと思われた。

抜歯後出血は 4 例に認められたが、1 例は抜歯時の INR は 1.31 と至適治療域以下で抗凝固効果は低くワルファリンの影響よりも搔爬不十分など手技的な影響が推測される。3 例は中止症例、継続症例いずれも抗凝固状態が至適治療域にある抜糸後に出血している。このことは抗血栓療法下では、十分に器質化していない創部や歯肉に炎症があればちょっとした刺激で容易に出血し易い状態にあることを示している。辺縁性歯周炎、う蝕の抜歯では歯肉縁部に腫脹・発赤を伴っている場合が多く抜歯の際に歯肉縁部軟組織の不良肉芽を十分搔爬し創部を小さく閉鎖することが基本であるが、抜歯前の歯周治療による局所の炎症の管理や抜歯後の食事、ブラッシング、義歯の装着など患者への生活指導も抜歯後出血を予防する上で必要であると思われた。

ワルファリン服用継続下での抜歯に関しては、当病院にて取り決めたワルファリン休薬下での抜歯と比較して INR 1.6 ~ 3.0 で抜歯後出血は増加していないこと、2004 年以前群でワルファリン服用中止後至適治療域以下の症例で胸

痛、頭痛などの症状が5例起こっていることを考慮すると、至適治療域にコントロールされている患者ではワルファリンは中止せず、継続投与下での抜歯が望ましいと考えられた。今回の症例にはワルファリンの服用継続を指示したにもかかわらず、自己判断で中止した症例、主治医からの指示で中止した症例も認められた。矢坂らは、抗血栓療法継続下での抜歯の受け入れは、ワルファリンを投与する医師側にも意見の統一がなされておらず、中止を求める医師も存在することを報告しており^{17, 18)}、今後、医科との連携において至適治療域内でのワルファリン継続投与下での抜歯の安全性をさらに示していく必要があると思われる。

結 語

日本循環器学会 2004 年のガイドラインが示す至適治療域は INR 1.6 から 3.0 である。今回の結果からこのガイドラインに従った抜歯で重篤な抜歯後出血は認めなかった。至適治療域に管理されていても INR が変動することがあり、抜歯当日の INR 値は重要である。INR が 3.0 を超える症例では、重篤な出血性合併症の発現を予防するため、ワルファリンの継続、中止について主治医と十分協議の上、抜歯を行う必要があると考える。

本論文の要旨は第 51 回日本口腔外科学会総会（2006 年 10 月、北九州市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) Yasaka, M., Naritomi, H., et al.: Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res* 118: 290-293 2006.
- 2) Wahl, M.J.: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Inter Med* 158: 1610-1616 1998.
- 3) Morimoto, Y., Niwa, H., et al.: Hemostatic management of tooth extraction in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 51-57 2008.
- 4) 牧浦倫子, 矢坂正弘, 他: 抗凝固療法中患者の抜歯当日の出血管理. *脳卒中* 27: 424-427 2005.
- 5) 森本佳成, 丹羽 均, 他: 抗血栓療法施行患者の抜

- 歯における出血管理に関する検討. *口科誌* 53: 74-80 2004.
- 6) 北村竜一: ワーファリン服用患者の抜歯—非中断症例の検討—. *日職災医誌* 52: 65-67 2004.
- 7) Giovanni, B.F., Stefano, C., et al.: Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 1149-1154 2007.
- 8) Scully, C., Wolff, A., et al.: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 94: 57-64 2002.
- 9) Evans, I.L., Sayers, M.S., et al.: Can warfarin be continued during dental extraction ? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 248-252 2002.
- 10) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 68 (Suppl IV): 1153-1219 2004.
- 11) 新美直哉, 各務秀明, 他: 抗凝固療法施行患者の抜歯における出血管理について—線状アテロコラーゲンの使用経験. *日口外誌* 46: 445-447 2000.
- 12) Lip, G.Y., Lip, P.L., et al.: FibrinD-dimmer and beta-thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation: Effects of introduction ultra-low Dose warfarin and aspirin. *Circulation* 94: 425-431 1996.
- 13) 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 改訂版）*Circ J* 72 (Suppl IV): 1603-1607 2008.
- 14) Blinder, D., Manor, Y., et al.: Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 518-521 2001.
- 15) Ueda, K., Hasuo, Y., et al.: Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 19: 48-52 1988.
- 16) Yamaguchi, T.: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31: 817-821 2000.
- 17) 矢坂正弘, 岡田 靖, 他: 観血的な医学的処置時の抗血栓療法の管理に関する研究—全国アンケート調査結果—. *Brain Nerve* 59: 871-876 2008.
- 18) 矢坂正弘, 岡田 靖, 他: 福岡市内の病院勤務医師・歯科医師を対象とする抜歯時の抗血栓療法に関するアンケート調査. *脳と神経* 58: 857-863 2006.