

ワーファリン[®]服用患者の抜歯後出血について：後出血に影響を与える要因についての臨床統計的検討

岡田， 崇
九州大学病院特殊歯科総合治療部

二木， 寿子
九州大学病院特殊歯科総合治療部

竹崎， 博嗣
九州大学病院特殊歯科総合治療部

大江， 健史
山根歯科

他

<https://doi.org/10.15017/19232>

出版情報：福岡医学雑誌. 95 (9), pp.218-223, 2004-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



 原 著

ワーファリン® 服用患者の抜歯後出血について —後出血に影響を与える要因についての臨床統計的検討—

¹⁾ 九州大学病院特殊歯科総合治療部 (主任: 安部喜八郎助教授)

²⁾ 山根歯科

岡田 崇¹⁾, 二木 寿子¹⁾, 竹崎 博嗣¹⁾

大江 健史²⁾, 安部喜八郎¹⁾

Postoperative Bleeding after Tooth Extractions in Patients Controlled with Warfarin® —A Clinico-statistical Study on the Factors Influencing Postoperative Bleeding—

Takashi OKADA¹⁾, Toshiko FUTATSUKI¹⁾, Hirotsugu TAKESAKI¹⁾,
Takeshi OOE²⁾ and Kihachiro ABE¹⁾

¹⁾ Department of Special Patient Oral Care Unit of Kyusyu University Hospital
(Chief: Associate Prof. Kihachiro Abe)

²⁾ Yamane Dental Clinic

Abstract There are many reports about tooth extractions of patients taking warfarin®, however PT-INR level is used to examine the postoperative bleeding in patients. To investigate other factors, postoperative bleeding, age, gender, PT-INR level, combined use of anti-platelet drugs, conditions of extracted tooth, a number of tooth extractions at a treatment, methods of management for warfarin® therapy, degree of the alveolar bone loss and size of radiolucency of apical region were examined in this study.

To apply Mann-Whitney U-test and χ^2 -test, ninety-three patients (38 male and 55 female) who took warfarin® and visited our clinic for tooth extractions from April 1994 to November 2002 were classified into 2 groups: One group showed hemostasis by the next day (77 patients), the other showed the continuous bleeding after the next day (16 patients). These analyses indicated that PT-INR level, a number of tooth extractions at a treatment, methods of management for warfarin® therapy, and size of radiolucency of apical region influenced postoperative bleeding. In addition, stepwise logistic regression analysis was applied to all of the factors, obtained from 77 patients out of 93 patients. This data showed that PT-INR level, a number of tooth extractions at a treatment and methods of management for warfarin® therapy influenced postoperative bleeding.

These results suggest that before the tooth extractions not only PT-INR level but methods of management for warfarin® therapy and size of wound could be important to control the postoperative bleeding in warfarin® taking patients.

緒 言

循環器系疾患や脳血管系疾患の治療のため、経口抗凝固療法としてワーファリン® を服用している患者に対し、歯科領域で抜歯などの観血的処置を要する場合は少なくない。しかし、歯科処置時のワーファリン® の調節方法、すなわち休薬、減

薬、維持量の継続、他剤への変更についてはいまだ客観的基準により判断されているとはいいがたなく、施設間または医師—歯科医師間での見解も一定していない。休薬あるいは減薬により凝固レベルを調節した後に抜歯すべきとの報告¹⁾²⁾があるが、一方では休薬や減薬に起因すると思われる血栓形成の報告^{3)~6)}もある。また、抜歯に関しては維

持量を継続した場合でも局所の止血処置で対応しうるとの報告^{9)~11)}も多いことから、最近では維持量投与下で抜歯が行なわれる傾向にある。ただ、これらの報告のほとんどはトロンボテスト値またはPT-INR 値を指標として論じており、それ以外の要因について分析している報告^{9)~11)}もあるが、まだ後出血への影響を推測するための調査項目は確立しているとはいえない。そこでわれわれは、ワーファリン® を服用している患者の後出血に関わる要因を明らかにする目的で、臨床統計的検討を行ったので報告する。

調査対象と調査方法

調査対象

対象は1994年4月から2002年11月までに当科を受診したワーファリン® 服用患者で、抜歯処置を要した症例93名(男性38名 女性55名)とした。

(1) 疾患別 PT-INR 値の比較

調査対象症例93名をワーファリン® 服用の原因疾患別に分類し、それぞれの抜歯直前のPT-INR 値を比較検討した。トロンボテスト値でコントロールされていた症例についてはPT-INR 値へ換算して統計処理をおこなった。調査したデータが正規分布に仕上がっていないため中央値、25%値、75%値によって表記した。

(2) Mann-Whitney および χ^2 検定による比較分析

前述の93名について、抜歯翌日以降も出血を認めた症例や一時的に止血するも再出血を認めた症例を、後出血あり群:16名(男性5名 女性11名 抜歯数合計61歯)とし、翌日に止血を確認し再出血を生じなかった症例を後出血なし群:77名(男性33名 女性44名 抜歯数合計152歯)とした。この2群について、年齢、PT-INR 値、1回抜歯数、ワーファリン® の調節、歯槽骨吸収度、根尖部透過像の程度についてはMann-Whitney のU 検定をおこない、性別、抗血小板薬併用の有無、抜歯した歯の状態については χ^2 検定をおこなった。ワーファリン® の調節については、1) 抗凝固レベルを治療域以下にする休薬・減薬、2) 抗凝固レベルを変化させない維持量の継続、3) ヘパリン® などによって一時的にコントロールする他剤へ変更、の3分類によって検討した。また、

歯槽骨吸収度、根尖部透過像の程度はX線写真にて判定し、表1および図1に示す判定基準で点数化して統計処理を行った。(1)と同様、正規分布に仕上がっていない項目については中央値、25%値、75%値にて表記した。

(3) ステップワイズロジスティック回帰分析による要因分析

対象はワーファリン® 服用患者で抜歯処置を要した症例のうち、すべての調査項目を把握できた77名(後出血あり群16名 後出血なし群61名)とした。これらの症例に対し、複雑な出血要因をさらにくわしく検討するため、前述した項目についてステップワイズロジスティック回帰分析を行った。なお、歯槽骨吸収度と根尖部透過像の程度については抜去した歯の歯周組織の状態として1つの項目にまとめて検討した。

結 果

(1) 疾患別平均 PT-INR 値

最もPT-INR 値が高かったのは弁置換術後単独症例で、中央値2.44、25%値1.88、75%値2.55(以下、中央値2.44(1.88-2.55)と表記)、次いで弁置換術後でその他の合併症を有した症例で中央値2.35(1.87-2.57)であった(図2)。93例のPT-INR 値は0.8~3.24の範囲で中央値1.50(1.16-2.19)となっており、症例間でかなり

表1 歯槽骨吸収度・根尖部透過像の程度による判定基準

点 数	歯槽骨吸収度	根尖部透過像
1 点	1/3 未満	なし、歯根膜拡大
2 点	1/3 ~ 2/3	5 ミリ未満
3 点	2/3 以上	5 ミリ以上

※複数歯の抜歯の場合は合算

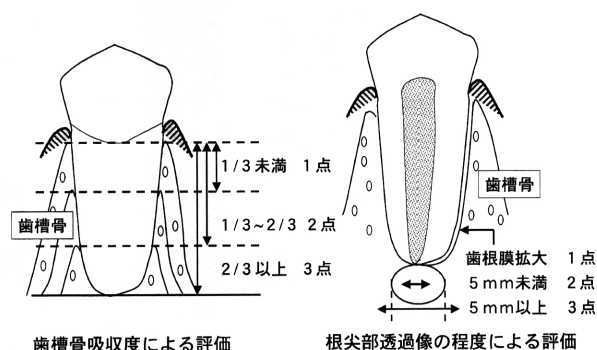


図1

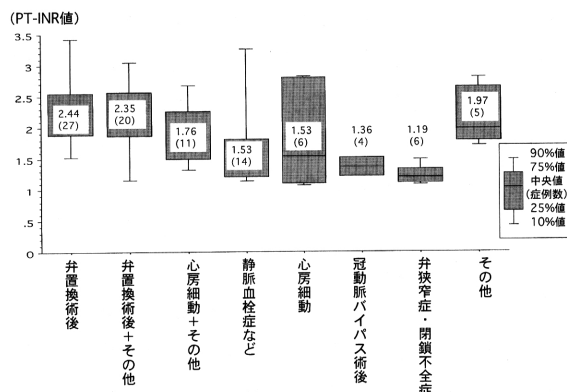


図2 疾患別平均PT-INR値

表2 後出血に影響を与える要因

		後出血あり	後出血なし
平均年齢	(歳)	55.7	58.6
性別	男性 (名)	5	33
	女性 (名)	11	44
PT-INR 値*	(中央値)	2.27	1.47
抗血小板薬併用	(%)	31.3	37.7
歯牙の状態	(%)		
	歯冠あり	39.3	79.6
	残根状	60.7	17.8
	不明	0.0	2.6
1 回抜歯数	(歯)* (中央値)	3.0	1.0

* P<0.05

治療域のコントロールに差があった。

(2) 後出血あり／なし群の比較結果

平均年齢、性別、抗血小板薬併用の有無、抜歯した歯の状態については2群間に有意差を認めなかった。PT-INR値については、後出血あり群で中央値2.27 (1.27-2.78) 後出血なし群で1.47 (1.15-1.93)、1回抜歯数では後出血あり群で中央値3.00 歯 (1.00-5.00)、後出血なし群で1.00 歯 (1.00-2.25) となっており、ともに2群間に有意差を認めた ($p<0.05$) (表2)。ワーファリン®の調節については、後出血あり群では16名中、休薬・減薬1名、維持量継続4名、他剤へ変更11名、後出血なし群では77名中、休薬・減薬40名、維持量継続11名、他剤へ変更16名、不明10名となっており、2群間に χ^2 検定にて有意差を認めた ($p<0.01$) (図3)。

抜歯した歯の歯槽骨吸収度は、後出血あり群で

中央値5.50点 (2.00-9.00)、後出血なし群で3.00点 (1.00-5.00) となっており、後出血あり群で吸収が進行している傾向にあったが、有意差は認めなかった (図4)。根尖部透過像の程度は、後出血あり群で中央値5.00点 (2.00-6.50)、後出血なし群で2.00点 (1.00-3.00) となっており、後出血あり群で有意に高かった ($p<0.01$) (図5)。

(3) ステップワイズロジスティック回帰分析の結果

ステップワイズロジスティック回帰分析の結果を表3に示す。PT-INR値、1回抜歯数、ワーファリンの調節が危険率5%で独立変数として選択され、後出血の関係因子であることが示された。また、ワーファリン®調節のうち他剤へ変更は休薬・減薬に対しオッズ比21.42 (95%信頼区間2.13~215.14) となっており、後出血に強く影響を与えることが示唆された。

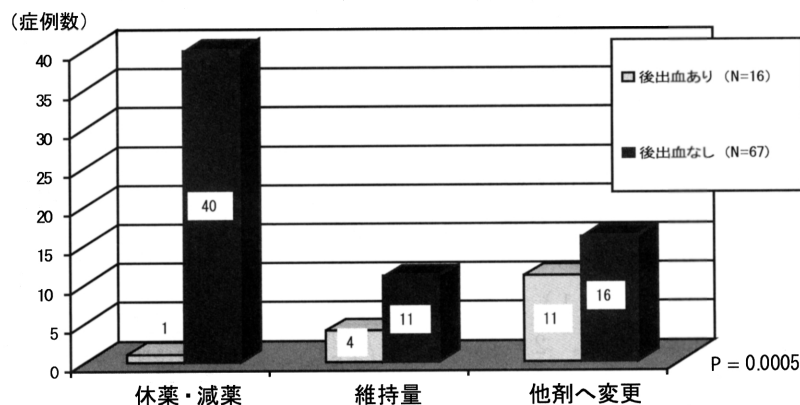


図3 ワーファリンの調節

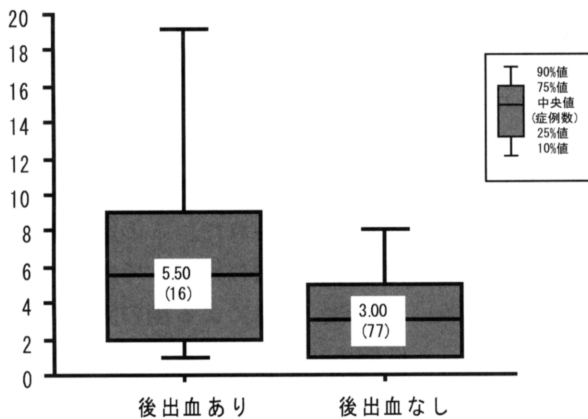


図4 歯槽骨吸収度 (点数)

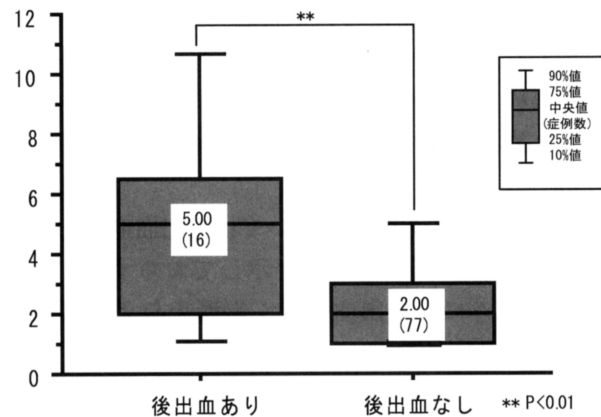


図5 根尖部透過像の程度 (点数)

表3 ステップワイズロジスティック回帰分析による後出血に影響を与える要因

(N=77)			
独立変数	P 値	オッズ比	95%信頼区間
PT-INR 値	0.021*	3.56	1.21-10.52
1 回抜糸数	0.047*	1.38	1.01- 1.89
ワーファリン調節	0.029*		
①休薬・減薬		1.0	
②維持量		15.51	1.53-157.11
③他剤へ変更		21.42	2.13-215.14
*P<0.05			
年齢	0.111		
性別	0.255		
抵抗血小板薬併用	0.379		
歯牙の状態	0.488		
歯槽骨吸収度＋ 根尖部透過像程度	0.571		

考 察

ワーファリン® の抗凝固作用はうっ滞や凝固因子系の関与が強い静脈血栓症に対して効果的とされているが、塞栓症が再発することを防止する目的で、末梢動脈塞栓症や脳動脈塞栓症に対しても用いられる。国際血液学会標準化委員会の経口抗凝固療法のガイドライン¹²⁾では、短期使用、中期使用、長期または生涯使用として区分されている。適応症として長期または生涯使用としては人工弁置換例、再発性静脈血栓塞栓症、リウマチ性心疾患、心房細動に合併する塞栓症等がある。

今回、調査した疾患別分類では弁置換術後の症例が最も多く 47 名 (50.5%)、ついで心房細動を合併していた症例で 24 名 (25.8%)、このうちそれぞれを合併していた症例は 7 名となっており、

長期または生涯使用症例の歯科受診が多かった。また、冠動脈バイパス術後症例や心筋梗塞、肺梗塞症例といった中期使用に分類されている疾患を有した症例も含まれていた。ワーファリン® 服用に対する疾患については複数を合併している症例も多く、臨床的には服用疾患を厳密に分類することは困難であると思われる。

凝固能の治療域について British Society for Haematology (1990)¹³⁾では静脈血栓症、心房細動などで 2.0～3.0、人工弁置換症例などで 3.0～4.5 としている。ただ国内の調査報告⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾ではそれよりも低い値でコントロールされていることが多く、今回のわれわれの調査でも弁置換術単独症例の PT-INR 値が最も高く中央値で 2.44 となっており、他の疾患でも比較的低い値で治療域内にコントロールされていた。また小手術時の適

正コントロール値について青崎¹⁵⁾は2.50以下としており、今回の結果とあわせると、PT-INR 値のみの検討であれば、ほとんどの症例でワーファリン® 維持量投与下でも抜歯が可能であると思われる。

しかし、実際の臨床においては後出血症例で必ずしも PT-INR 値が高値を示しておらず、PT-INR 値以外にも後出血に強く影響を与える要因があると思われる。

そこで、われわれは、後出血あり群と後出血なし群の2群に分類し、年齢、性別、PT-INR 値、抗血小板薬併用の有無、抜歯した歯の状態、1回抜歯数、ワーファリン® の調節、歯槽骨吸収度、根尖部透過像の程度について比較検討した結果、PT-INR 値、1回抜歯数、ワーファリン® の調節、根尖部透過像の程度で2群間に有意差を認め、抗凝固レベル以外でも抜歯時の創傷面積、抜歯した歯の周囲組織の状態やワーファリン® 服用に対する調節方法が後出血に関係している事が示唆された。

長山ら¹⁶⁾は、血友病患者の口腔出血における止血時の欠乏因子活性について創傷面積、歯肉の炎症の有無、根尖部病巣の有無、歯周組織出血の有無で有意差を認めており、局所の条件と出血の関連性を指摘している。また、ワーファリン® 服用中の患者についても創傷面積、歯肉炎や止血用シーネの適合度など局所の条件と後出血の関連を指摘した報告もある⁶⁾¹⁴⁾。さらに、喜久田らの調査では、多数歯にわたる抜歯でも後出血は生じておらず、むしろ術後の疼痛や不安による血圧変動、機械的な血餅脱落が後出血の原因ではないかと分析している¹¹⁾。このことから後出血は、それぞれの要因が複雑に関係して生じているものと思われる。その分析は非常に困難である。そこで今回われわれは、各要因を単独で分析するだけではなく、ステップワイズロジスティック回帰分析を行なった。

その結果、PT-INR 値、1回抜歯数、ワーファリン® の調節が変数として選択され、後出血の独立した関係因子であることが示された。すなわち、ワーファリン® 服用患者の抜歯にあたっては、まず、どの程度の PT-INR 値でコントロールされているかを把握したうえで、1回抜歯数などについて十分な検討を加えて治療計画をたて、とくにワーファリン® の調節については内科主治医との十

分な相談の上で慎重に決定する必要があることが再確認された。一般的な外科処置の場合、手術に先立ちワーファリン® からヘパリン® への変更がおこなわれる⁸⁾が、今回の分析では、抜歯前のワーファリン® からヘパリン® への変更が後出血に強く影響していることが確認された。この結果については、抜歯が他の外科処置に比較して創部への外的刺激が多いことや、縫合による創の完全な閉鎖が困難なことに加え、ヘパリン療法による抗凝固レベルのコントロールの困難さが一因ではないかと推測される。

今回の分析の結果、抗凝固レベルが本邦での治療域でコントロールされていれば、十分な止血処置を行うことにより、ワーファリン® 維持量下での抜歯は可能であると判断された。ただ、後出血のリスクを少なくするためには、ステップワイズロジスティック回帰分析の結果、1回抜歯数のオッズ比が1.38と高値となっていることから、創部の面積や侵襲程度を十分に考慮したうえで1回処置での抜歯数を決定する必要がある。創部の緊密な縫合と止血シーネ等による確実な圧迫および厳重な術後管理が不可欠であると思われた。

今後は、後出血の客観的評価法について検討し、X線写真だけでなく、軟組織の術前評価も詳細に診査したうえで局所状態が後出血に影響を与えるかを分析するため、ワーファリン® 非服用患者の後出血についても調査する必要があると考えられる。

総 括

1994年4月から2002年11月までに当科を受診したワーファリン® 服用患者のうち、抜歯を要した症例93名(男性38名 女性55名)について、後出血の要因を明らかにする目的で、年齢、性別、PT-INR 値、抗血小板薬の併用の有無、抜歯した歯の状態、1回抜歯数、ワーファリン® の調節(1)休薬・減薬、2)維持量の継続、3)他剤への変更)、歯槽骨吸収度、根尖部透過像の程度について Mann-Whitney の U 検定および χ^2 検定を用いて統計的検討を行った。さらにそれぞれの要因が与える影響について分析するため、調査対象症例のうちすべての調査項目が把握できた77名について、年齢、性別、PT-INR 値、抗血小板薬の併用の有無、抜歯した歯の状態、1回抜歯

数, ワーファリン® の調節, 歯周組織の状態 (歯槽骨吸収度と根尖部透過像の程度) を独立変数としてステップワイズロジスティック回帰分析による検討を行った。

(1) 後出血あり / なしの 2 群間でそれぞれの要因を比較した結果, PT-INR 値が高い, 1 回抜歯数が多い, 根尖部透過像が大きい症例で後出血を生じている事が認められた。また, ワーファリン® の調節方法も後出血に影響を与える事が示唆された。

(2) ステップワイズロジスティック回帰分析の結果, PT-INR 値, 1 回抜歯数, ワーファリン® の調節が変数として選択され, 後出血の独立した関係因子であることが示唆された。このことから, ワーファリン® 服用患者の抜歯にあたっては抗凝固レベルだけでなく, 侵襲程度や創部面積, ワーファリンの調節方法についても術前の十分な検討が必要であることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり統計処理に付き御助言を賜りました本学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座緒方哲朗先生および本学医療情報センターに深謝いたします。

尚, 本論文の要旨は第 36 回日本口腔科学会九州地方部会において報告した。

参 考 文 献

- 1) 坂下 勲, 大谷信一, 江口昭治, 鷲尾正彦: 人工弁置換後遠隔期合併症—出血について その 2 抜歯処置, 外科手術および術後感染性心内膜炎との関連, 胸部外科 28: 1-6, 1980.
- 2) 中里滋樹, 新津二郎, 千葉寛子, 水間謙三, 大坂博伸, 藤岡幸雄: 心疾患患者に対する口腔観血的処置の検討, 岩手県立病院医学会雑誌 23: 17-19, 1983.
- 3) 岩出宗代, 川真田美和子, 野村 実, 鈴木英弘, 岩手和徳, 青崎正彦: 機械弁置換術後患者における非心臓手術の抗凝固療法, 日臨麻誌 15: 560-565, 1995.
- 4) 白木照夫, 梶山晃雄, 土井正行, 岡 岳文, 清藤哲司, 秋山陽子, 石川 信, 川野誠二, 尾上豪, 斉藤大治: 左房内血栓により発症したと考えられる急性心筋梗塞の 1 例, IRYO 54: 575-579, 2000.
- 5) 藤本耕二, 菅原利夫, 高橋俊幸, 森 悦秀, 南 克浩, 塚本雄一, 吉田かおり, 渥美友佳子, 松村達志, 作田正義: ワルファリンによる抗凝固療法中の患者に対する口腔外科的処置, 阪大歯学雑誌 40: 400-403, 1995.
- 6) 扇内秀樹, 安藤智博, 田中 緑, 青木美津子, 竹内 徹, 古川伸一, 三宮恵子, 桑沢隆補, 三宮慶邦, 阿部広幸, 河西一秀: 人工弁置換患者の口腔外科的処置について, 東女医大誌 55: 571-575, 1985.
- 7) 川瀬ゆか, 高井経之, 小島広臣, 大槻征久, 大槻真理子, 穂坂一夫, 小笠原正, 笠原 浩: 抗血栓薬の維持量投与下での抜歯を優先させた際の対応と止血状態, 日有病歯誌 10: 97-102, 2001.
- 8) 葉玉哲生, 高橋秀巳, 森 義顕, 重光 修, 宮本伸二, 内田雄三, 調 亟治: 心臓手術後, 抗凝固薬中の一般外科手術, 歯科ジャーナル 35: 201-206, 1992.
- 9) 式守道夫: 経口抗凝固療法患者の口腔観血的処置に関する臨床的ならびに凝血学的研究, 日口外誌 28: 1629-1641, 1982.
- 10) Campbell J H, Alvarado F and Murray R A: Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the Anticoagulation Regimen Be Altered? J. Oral Surg. 58: 131-135, 2000.
- 11) 喜久田利弘, 奥嶋靖子, 都 温彦: ワルファリンカリウム服用中患者の抜歯後出血と全身的合併症について: 5 種類の服用方法での検討, 日有病歯誌 12: 73-78, 2003.
- 12) 池田康男 編: 血栓治療ハンドブック. 第 1 版. pp. 1, メディカルレビュー社 東京, 1993.
- 13) British Society for Haematology, British Committee for Standards in Haematology and Haemostasis and Thrombosis Task Force: Guideline on oral anticoagulation: second edition. J Clin Pathol. 43: 177-183, 1990.
- 14) 領家 和男, 道田章仁, 小谷仁美, 永見輝生, 稲村彦衛門, 岡本和己, 岸野 優, 小川隆嗣, 浜田 驍: 抗凝血剤 (ワーファリン) 療法中の患者に対する口腔外科処置, 歯科救急医療 5: 32-37, 1984.
- 15) 青崎正彦: 抗凝血薬・抗血小板薬を服用中の患者に外科処置をするには, JIM 3: 419-421, 1993.
- 16) 長山 勝: 血友病口腔出血における止血レベルの凝血学的研究, 口科誌 26: 77-99, 1977.

(受付 2004-6-1)