
Review

有病者歯科診療の Update：10年前の知識で抜歯していませんか？

工藤 景子, 高丸菜都美, 栗尾 奈愛

キーワード：Antibacterial drug, Direct oral anticoagulant (DOAC), Tooth Extraction,
Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), Surgical site infection (SSI)

Update on Dentistry for Medically Compromised Patients : Do You by any Chance Extract Teeth Based on Knowledge from 10 Years Ago?

Keiko KUDOH, Natsumi TAKAMARU, Naito KURIO

Abstract : The field of dental treatment has experienced significant shifts over the past decade, beginning in the 2010s. These changes have been driven by several factors, including the emergence of direct oral anticoagulants (DOACs), the establishment of the Action Plan for Drug Resistance Control, and updates to the Medication-related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) position paper. To maintain high standards of care, dental professionals must consistently integrate new research findings into their practices and strive to improve the overall quality of dental treatments.

緒 言

歯科診療を受ける患者が高血圧や糖尿病などの疾患に罹患していることは少なくない。特に、高齢者においては加齢とともにこのような疾患の有病率は高くなり、治療のために種々の薬剤が使用されている。患者に処方されている薬剤を確認し、事前に必要な対策を講じることは安全な歯科治療を行うにあたって大切なことである。

本稿では、抜歯時に留意すべき薬剤の最新知識について、①直接経口抗凝固薬の抜歯前休薬の必要性、②抜歯時の予防的抗菌薬投与、ならびに③抜歯前の骨吸収抑制薬（ビスホスホネート製剤とデノスマブ製剤）の休薬の是非の3つのテーマについて解説する。

I. 直接経口抗凝固薬の抜歯前休薬の必要性

1. 抗血栓療法とは

心房細動や脳梗塞などが疑われる患者は、血栓を予防

する目的で抗血栓薬が処方されることがある。血流の早い動脈での血栓予防を目的とした抗血小板薬と、血流の遅い静脈での血栓予防を目的とした抗凝固薬の2種類（表1）の他、形成された血栓を溶解する血栓溶解薬がある。

2. 抗血栓薬を服用中に抜歯はできるのか？

答えは「Yes」である。

抗血栓薬の服用中の抜歯にあたって「服用を中止するか」という問題は、歯科・医科ともに長年の検討課題であった。抜歯の際に出血が止まらなかったら大変だろうと医科から服薬中断を提案されることが多かったが、2004年に日本循環器学会から「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法のガイドライン」が出版され、抜歯時の対応として、抗血栓療法継続下での抜歯が推奨されるようになった¹⁾。

その根拠として、抗血栓薬の休薬により脳梗塞を初め

表1 抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の種類

	一般名		代表的商品名
抗 血 小 板 薬	アスピリン		バイアスピリン®
	アスピリン（配合）		バファリン®, キャブピリン®, タケルダ®
	クロピドグレル硫酸塩・アスピリン		コンプラビン®
	イコサペント酸エチル		エパデール®
	サルボグレラート塩酸塩		アンブラーグ®
	シロスタゾール		プレタール®
	チカグレロル		ブリリント®
	チクロピジン塩酸塩		パナルジン®
	クロピトグレル硫酸塩		プラビックス®, クロピトグレル®
	ベラプロストナトリウム		ドルナー®, プロサイリン® クアロード LA®, ベラリス LA®
	リマプロスト アルファデクス		オパルモン®
	ジブリダモール		ベルサンチン®
	ブラストグレル塩酸塩		エフィエント®
トラピジル		ロコルナール®	
抗 凝 固 薬	ワルファリンカリウム		ワーファリン®
	直接経口 抗凝固薬 (DOAC)	ダビガトラン	プラザキサ®
		アピキサバン	エリキュース®
		リバーロキサバン	イグザレルト®
		エドキサバン	リクシアナ®

とした血栓塞栓症を誘発するリスクが高まることが挙げられている^{2,6)}。抗血栓薬の服用を継続したまま行う外科処置後の出血リスクと、抗血栓薬を中断した際に起こる血栓塞栓症の発症リスクを比べた場合に、中断による重篤な血栓塞栓症のリスクの方が圧倒的に命にかかわるため、出来るだけ薬剤の休薬を避けなければいけない。

この抗血栓薬継続下の抜歯は、歯科医師の間では十分に浸透しないままであったが、歯科領域のガイドラインとして、「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」が発刊され、少しずつ認知されるようになった⁷⁾。例えば、抗凝固薬であるワルファリンの場合、血液の固まりにくさはPT-INR（プロトロンビン時間－国際標準化比）によりモニタリングされており、この値が3.0以下であれば抜歯は安全に行われるという指標になっていた。（PT-INRが2.0の場合、健常者の2倍血液が固まりにくいことを示している。）

そのような中、2011～2013年に新規抗凝固薬として4種類の直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant；以下DOAC）が発売開始された（表1）。ワルファリンは

ビタミンK拮抗薬として間接的に抗凝固作用を示すのに対し、DOACは、トロンビンやXa因子などの血液凝固因子を直接的に阻害することが名前の由来である。DOACは、ワルファリンのようなPT-INRによるモニタリングが不要であり、納豆などのビタミンKを含む食事摂取による効果の減弱もない。また、ワルファリンにおいては、抗菌薬や消炎鎮痛剤の大量および長期投与により抗凝固作用が高まるリスク、すなわち出血のリスクがあったが、DOACはそのような薬剤の影響はないと言われている⁸⁾。しかし、DOAC発売当初は抜歯後出血に関するエビデンスがなかったため、リスクを鑑み、抜歯前後に24時間～72時間程度の休薬をした方がよいなどの提言が出された^{9,10)}。筆者らも数年前までは、朝食後のDOAC服用をスキップし、午前中の早い時間に抜歯を行い、午後以降に止血を確認し、DOACを再開するという方法で抜歯を行っていた（すなわち、抜歯前に12～24時間の休薬に行い、抜歯後止血を確認し約6時間後に再開する、計18～30時間の休薬を行っていた）。しかし、「科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に

表2 抜歯術に対する術後感染予防抗菌薬の適応，推奨抗菌薬，投与期間に関する勧告
（「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」¹³⁾ より一部改編）

術式	推奨抗菌薬	投与回数・期間	
抜歯 IE, SSI リスク因子なし			予防抗菌薬投与推奨なし
抜歯 IE 高リスク症例	ABPC 2g（注射） AMPC 2g（経口） ※βラクタム系抗菌薬アレルギーの場合 CLDM, AZM, CAM	単回	手術1時間前に服用
抜歯 SSI リスク因子あり	AMPC （経口 250mg～1g/回） AMPC/CVA （経口 350mg～1.5g/回） ※βラクタム系抗菌薬アレルギーの場合 CLDM	単回～48時間	手術1時間前から服用
下顎埋伏智歯抜歯手術	AMPC （経口 250mg～1g/回） AMPC/CVA （経口 350mg～1.5g/回） ※βラクタム系抗菌薬アレルギーの場合 CLDM	単回～48時間	・手術1時間前から服用 ・骨削除など侵襲の大きな場合や高度な術中汚染を認めた場合は，予防抗菌薬術後投与を考慮

ABPC（アンピシリン）：ピクシリン®
 AMPC（アモキシシリン）：アモキシシリン®, サワシリン®
 AMPC/CVA（アモキシシリン・クラブラン酸）：オーグメンチン®
 CLDM（クリンダマイシン）：ダラシン®
 AZM（アジスロマイシン）：ジスロマック®
 CAM（クラリスロマイシン）：クラリシッド®, クラリス®

関するガイドライン2020年版」において、「DOACはワルファリンと同様に，普通抜歯の際は薬剤投与下で行うことを推奨」されるようになった⁸⁾。ただし，適切な局所止血処置を行うこと，ならびにDOAC内服後6時間以上経過した後の抜歯が望ましいと記載されている¹¹⁾。これはDOAC内服後，約3時間で血中濃度がピークに達し，半減期が約6～12時間程度であり，薬剤の血中濃度の低下とともに抗血栓効果が減弱することを根拠としている。筆者らも「最後の服用から6時間経過すれば，普通抜歯処置は可能である」と考え，例えば朝食後午前8時までに患者にDOACを服用して頂き，午後2時頃から抜歯を行うというDOAC継続下での抜歯を行っている。勿論，抜歯窩の縫合や必要に応じて酸化セルロース綿やコラーゲンスポンジなどを抜歯窩内に填入させるなどの局所止血処置は講じている。このような方法で特に問題なくDOAC継続下での抜歯が実践できている。また，小野らによる大規模な調査では，ワルファリン継続下での抜歯とDOAC継続下での抜歯後の出血リスクについてそれぞれ2.2%，1.9%であり有意差はないとしている¹²⁾。

Ⅱ. 抜歯時の予防的抗菌薬投与

1. 予防的抗菌薬投与とは

抗菌薬は本来感染症に対する治療に使うべき薬剤である。歯科ではこれまでに慣例的に抜歯などの処置後に抗

菌薬が予防的に処方されてきたがこれは本来の使用法ではない。抗菌薬を予防的に使用することが推奨されているのは，①感染性心内膜炎（Infectious Endocarditis；以下IE）と②手術部位感染（Surgical Site Infection；以下SSI）の予防に対するとときである（表2）¹³⁾。

2. 抜歯時のIE予防

2003年に日本循環器学会，日本心臓病学会などの合同研究班が作成した「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」（初版；JCS2003）において表3のような患者でIE予防が必要と表記された¹⁴⁾。また，抗菌薬の投与レジメとして，アメリカ心臓協会（AHA）2007において，経口投与可能な場合は，AMPC（アモキシシリン；サワシリン®）2gを処置の1時間前に投与することが推奨されるようになった¹⁵⁾。表4に最新の「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」（JCS2017）の推奨するレジメを示す¹⁶⁾。βラクタム系抗菌薬にアレルギー（ペニシリンアレルギー等）がある場合は，CLDM（クリンダマイシン；ダラシン®）やCAM（クラリスロマイシン；クラリシッド®, クラリス®）などを使用することが推奨されている。

3. 抜歯時のSSI予防

SSIリスク因子は，患者因子，手術因子，微生物因子の3つに分類される¹⁷⁾。患者因子としては，加齢，栄養

表3 感染性心内膜炎のハイリスク群（JCS2003 より）¹⁴⁾

1.	特に重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高い心疾患で予防投与が必要であると考えられる患者
	<ul style="list-style-type: none"> ・生体弁, 同種弁を含む人工弁置換患者 ・感染性心内膜炎の既往を有する患者 ・複雑性チアノーゼ性先天性心疾患（単心室, 完全大血管転位, ファロー四徴症） ・体循環系と肺循環系の短絡的造設術を実施した患者
2.	感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く予防が必要であると考えられる患者
	<ul style="list-style-type: none"> ・ほとんどの先天性心疾患 ・後天性弁膜症 ・閉塞性肥大型心筋症 ・弁逆流を伴う僧帽弁逸脱
3.	感染性心内膜炎を引き起こす可能性が必ずしも高いことは証明されていないが, 予防を行う方がよいと思われる患者
	<ul style="list-style-type: none"> ・人工ペースメーカあるいはICD（植込み型除細動器）などのデバイス植込み患者 ・長期にわたる中心静脈カテーテル留置患者

表4 感染性心内膜炎予防；歯科処置前の抗菌薬の標準的予防投与方法（成人）¹⁶⁾

投与方法	βラクタム系抗菌薬 アレルギー	抗菌薬	投与量	投与回数	備考
経口投与可能	なし	アモキシシリン	2 g *1, *2	単回	処置前1時間
	あり	クリンダマイシン	600 mg	単回	処置前1時間
		アジスロマイシン	500 mg		
		クラリスロマイシン	400 mg		
経口投与不可能	なし	アンピシリン	1～2 g	単回	手術開始30分以内に静注, 筋注, または手術開始時から30分以上かけて点滴静注
		セファゾリン	1 g		
		セフトリアキソン	1 g		手術開始30分以内に静注, または手術開始時から30分以上かけて点滴静注
	あり	クリンダマイシン	600 mg	単回	手術開始30分以内に静注, または手術開始時から30分以上かけて点滴静注

*1 または体重あたり 30 mg/kg

*2 なんらかの理由でアモキシシリン 2 g から減量する場合は, 初回投与 5～6 時間後にアモキシシリン 500 mg の追加投与を考慮する

状態不良, 糖尿病などがあげられる。手術因子としては, 長時間手術, 手術部位, 手術手技（組織損傷）などがあげられる。

SSI の原因は手術中の細菌による汚染と考えられるので, 手術が始まる時点で抗菌薬の血中濃度と組織中濃度を十分な殺菌作用を示すレベルまで上昇させておく必要がある。すなわち, IE 予防同様に SSI 予防のための抗菌薬投与も手術前に行う必要がある。従来のように, 糖尿病を有するような易感染性の患者の抜歯に際して, 抜歯前日夕食後から抗菌薬を開始することは, 不要な長期

投与であり, また抜歯後に初めて開始する抗菌薬処方, SSI 予防の観点からは, 全く意味のないことである。体にメスが入る（手術を開始する）時点で, 抗菌薬の十分な血中濃度を確保するために, 手術開始前1時間以内の投与が推奨されている^{18,19)}。

4. 薬剤耐性アクションプランについて

抗菌薬に対する薬剤耐性（Anti-Microbial Resistance：以下 AMR）が国際的にも問題となり²⁰⁾, 我が国では2016年に厚生労働省から「AMR 対策アクションプラン」

が提案された。その内容には、2020年までにセファロsporin、フルオロキノロン、マクロライド系経口抗菌薬の使用量を50%に削減する（対2013年比）といった成果目標を含む抗菌薬の適正使用に向けた取り組みが示された²¹⁾。医療分野のみならず、畜産および水産業にも関連する国家的なプロジェクトとして抗菌薬の適正使用化が進められており、抗菌薬を処方する機会を有する歯科医師も抗菌薬適正使用化に配慮して実践すべきとされた。アクションプラン提案後の2016～2018年頃の実態報告では、歯科領域における抗菌薬適正使用化への転換は遅々としており、改善すべき余地が大いにあるとされた²²⁻²⁴⁾。例えばある報告では、普通抜歯後に投与する抗菌薬の種類と投与期間は、第3世代セフェム系経口抗菌薬が80%を占め、投与期間の中央値は3日と記載されていた²⁴⁾。われわれも、かつては抜歯後にフロモックス®やメイアクト®などの第3世代セフェム系経口抗菌薬を好んで使用していた。また、投与のタイミングもIE予防が必要な症例や糖尿病などの易感染性の症例を除いては、抜歯後に処方し、投与期間は3～4日程度であった。

しかし、徳島大学病院においてもアクションプラン提案後に院内での抗菌薬適正使用に関する研修会が開催されるようになった。われわれも2016年以降は、原則として抜歯後にアモキシシリンを処方するように移行した。当初は、感染を恐れて抜歯後3日程度処方していたが、前述のようにSSI予防のためにも術前の抗菌薬投与が必要であると認識した2021年以降は、表2に準じて処方を行うようになり、アモキシシリン2日分（初回服用は抜歯開始1時間前）を投与するようにしている。尚、βラクタム系抗菌薬アレルギーの患者に対しては、アモキシシリンの代替薬としてクリンダマイシン（ダラシン®）を処方している。また、晩期残存乳歯や矯正歯科治療における小臼歯の便宜抜歯など、感染所見の認められない普通抜歯に際しては、抗菌薬投与は行っていない。

Ⅲ. 抜歯前の骨吸収抑制薬（ビスホスホネート製剤とデノスマブ製剤）の休薬の是非

1. 顎骨壊死の名称の変遷

ビスホスホネート製剤とデノスマブ製剤（抗RANKL抗体製剤）は、骨吸収抑制薬に分類され、骨粗鬆症やがんの骨転移などの治療薬として広く使用されている。骨吸収抑制薬は、その優れた効果の一方で、副作用として顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw；ONJ）の発生が報告されている。顎骨壊死の名称は、ビスホスホネート関連顎骨壊死（Bisphosphonate-related ONJ；BRONJ）²⁵⁾、デノスマブ関連顎骨壊死（Denosumab-related ONJ；DRONJ）²⁶⁾とそれぞれ呼ばれていたが、両者を合わせて骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（Antiresorptive agent-related ONJ；ARONJ）²⁷⁾となった。さらに、現在は、スニチニ

ブなどの血管新生阻害薬なども関連する可能性があると言われ、薬剤関連顎骨壊死（Medication-related ONJ；MRONJ）²⁸⁾という診断名に統一された。

2. ポジションペーパーにおける骨吸収抑制薬休薬是非の変遷

2010～2023年の十数年の間に、ビスホスホネートをはじめとする骨吸収抑制薬の休薬の是非は180度転換してきた。

まず、2010年、2012年に公表されたポジションペーパーでは、ビスホスホネート製剤の休薬が可能な場合は、術前に3か月程度休薬期間を設け、抜歯後の再開は主疾患の症状により急ぐ場合は2週間前後、余裕がある場合は十分な骨性治癒が期待できる2か月前後が望ましいとしていた^{29,30)}。

次に、2016年に公表された「薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016」（以下、PP2016）では、骨吸収抑制薬の治療を受けている患者に対して歯科治療を行う際に、骨吸収抑制薬投与をそのまま継続するか休薬するかについては様々な議論があり、EBMの観点に基づいて判断すると、侵襲的歯科治療前のビスホスホネート製剤休薬を積極的に支持する根拠に欠けるとしていた³¹⁾。

最近の動向として、2023年7月、日本口腔外科学会などによる顎骨壊死検討委員会は「薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023」（以下、PP2023）を発表した³²⁾。その中で、「原則として抜歯時に骨吸収抑制薬を休薬しないことを提案する」と明記している。

3. 徳島大学病院口腔外科における実際

筆者らの所属する徳島大学病院口腔外科では、PP2016発表以降、原則として骨吸収抑制薬は休薬せずに抜歯を行っている。以下に、当科における骨吸収抑制薬服用患者の抜歯処置についてその概要を説明する。

問診により抜歯予定患者が骨吸収抑制薬を使用していることが確認された場合は、その処方医に問い合わせ、投与期間を含めて詳細な情報を入手するようにしている。PP2016発表前は、抜歯前3か月、抜歯後3か月の骨吸収抑制薬の休薬を実施していたが、発表以降より「予防的な骨吸収抑制薬の休薬は原則として実施しない」という方針になった。ただし、患者が休薬を強く希望したり、処方医が休薬または活性型ビタミンD製剤など代替薬への変更などを実施した場合は、それに従うようにしている。

抜歯前には、通常の抜歯術に対する説明同意文書に加え、「骨吸収抑制薬使用中に抜歯術を受けられる方へ」の説明同意書も活用し、抜歯に伴うMRONJ発症の可能性について説明するとともに、書面での同意を得る。また、PP2023発表以降は、MRONJ発症を恐れるあまり

に、感染を伴う菌を保存した場合の潜在的 MRONJ の概念についても言及し、拔牙により潜在的 MRONJ を顕在化させることもあるが、拔牙を避けても局所感染により MRONJ が発症する可能性がある」と説明を行うようにしている。

周術期管理として、処置開始30分～1時間前に抗菌薬（セファゾリン 1g またはセフメタゾン 1g など）の静脈内点滴を実施してから、拔牙術に臨み、拔牙後は2日間経口抗菌薬（アモキシシリンなど）を処方している。拔牙中は、愛護的拔牙を行い、感染病巣を除去し、可能な範囲での拔牙創の閉鎖を考慮している。さらに、拔牙後は、骨新生の完了する3か月後まで経過観察を行うように心がけている。筆者自身が、骨吸収抑制薬を継続下に拔牙を行った患者約250例において、MRONJ 発症は1例（0.4%）であった。患者は、80代の高齢女性であり、既往歴に肺がんと間質性肺炎がありステロイドとビスホスホネート製剤の処方を受けていた。拔牙後約1か月半で発症したが、保存的療法（定期的な局所洗浄と急性期の抗菌薬投与）にて、半年程度で腐骨が分離・脱落し、現在は MRONJ の症状は軽快している。

拔牙時の骨吸収抑制薬の継続の是非は、今後も議論が続くであろう。その中で、明確なエビデンスを有するランダム化比較試験の報告や基礎研究の蓄積により MRONJ 発症メカニズムの解明がなされれば、より安全に拔牙が可能になるかもしれない。

おわりに

超高齢社会の我が国において、歯科診療時に考慮すべき既往歴を有し、投薬治療を受けている患者は多い。2010年代～2020年代の約10年あまりの間に、直接経口抗凝固薬の登場、薬剤耐性対策アクションプランの提言、MRONJ のポジションペーパーの改訂など歯科医療が関連する状況が目まぐるしく変化してきた。われわれは、随時、最新の知見を取り入れることで知識をアップデートし、歯科治療の質を向上させるように努める必要があると考える。

参考文献

- 1) 「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2004年度版. *Circ J* 68 (Suppl. IV), 1153-1219 (2004)
- 2) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 158, 1610-1616 (1998)
- 3) Blacker DJ, Wijedicks EFM and McClelland RL: Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 61, 964-968 (2003)
- 4) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P and Bogousslavsky J: Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 62, 1217-1220 (2005)
- 5) Yasaka M, Naritomi H and Minematsu K: Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res* 118, 290-293 (2006)
- 6) Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M and Hylek EM: Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 168, 63-69 (2008)
- 7) 日本有病者歯科医療学会 他：抗血栓療法患者の拔牙に関するガイドライン2010年版, 東京, 学術社 (2010)
- 8) 日本有病者歯科医療学会 他：抗血栓療法患者の拔牙に関するガイドライン2020年版, 東京, 学術社 (2020)
- 9) Steffel J, Verhamme P and Potpara TS: 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* 39, 1330-1393 (2018)
- 10) Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown Jr PS, Pohl D, Costa PM, Ko CY, and Laronga C: American College of Surgeons' guidelines for the perioperative management of antithrombotic medication. *J Am Coll Surg* 227, 521-536 (2018)
- 11) Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, Shintani A, and Okada Y: Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48, 1102-1108 (2019)
- 12) Ono S, Ishimaru M, Yokota I, Konishi T, Okada A, Ono Y, Matsui H, Itai S, Yonenaga K, Tonosaki K, Watanabe R, Hoshi K, and Yasunaga H: Risk of post-extraction bleeding with direct oral anticoagulant compared with warfarin: Retrospective cohort study using large scale claims data in Japan. *Thromb Res* 222, 24-30 (2023)
- 13) 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. *日化療会誌* 64, 153-232 (2016)
- 14) 日本循環器学会 他 編：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2003年初版）(2003)
- 15) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, and Durack DT: American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from

- the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 116, 1736-1754 (2007)
- 16) 日本循環器学会 他 編：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）（2017）
 - 17) 森金啓太：特集：手術部位感染（SSI）におけるリスク因子 SSI リスク因子. 日本外科感染症学会雑誌 16, 41-46 (2019)
 - 18) Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, Dellinger EP, Burke JP, Simmons B, and Kritchevsky SB: Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg* 250, 10-16 (2009)
 - 19) van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, and Gyssens IC: Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 44, 921-927 (2007)
 - 20) Smith RD, and Coast J: Antimicrobial resistance: a global response. *Bull World Health Organ* 80, 126-133 (2002)
 - 21) 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）アクションプラン 2016-2020：https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf. accessed April 5, 2016.
 - 22) 長嶋友美, 東海林徹, 中村郁子, 遠藤 泰, 米澤裕司, 竹野敏彦, 小松崎康文, 山崎 浩, 鬼頭健二, 田中秀弥, 山根理恵子, 村井久美, 池田 幸, 斎藤義夫, 遠山邦子, 花岡平司, 鶴飼孝子, 外尾典子, 上中清隆：歯科における抗菌薬の使用傾向－私立歯科大学付属18病院における使用実態調査－. 歯科薬物療法 35, 16-26 (2016)
 - 23) 沖畠里恵, 原澤秀樹：当院における経口抗菌薬の使用実態調査；抜歯手術および抜歯手術以外での比較. 歯科薬物療法 36, 95-100 (2017)
 - 24) 吉田謙介, 児玉泰光, 磯辺浩和, 山田瑛子, 西川敦, 高木律男：普通抜歯に対する予防的抗菌薬使用実態と SSI 発生状況の調査検討. 環境感染誌 33, 207-212 (2018)
 - 25) Marx RE: Pamidronate(Aredia)and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1115-1117 (2003)
 - 26) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, and Dansey R: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active- controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23, 1341-1347 (2012)
 - 27) Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, and Ristic H; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142, 1243-1251 (2011)
 - 28) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, and O'Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 72, 1938-1956 (2014)
 - 29) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T and Urade M: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Position Paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons: *J Bone Miner Metab* 28, 365-283 (2010)
 - 30) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 豊澤 悟, 永田敏彦, 浦出雅裕：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（改定追補2012年版）（2012）
 - 31) 顎骨壊死検討委員会：米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 永田敏彦, 浦出雅裕, 柴原孝彦, 豊澤 悟：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016（2016）
 - 32) 顎骨壊死検討委員会：岸本裕充, 萩野 浩, 北川善政, 野村武史, 新井さやか, 栗田 浩, 梅田正博, 井上大輔, 田口 明, 池田 通, 田口哲也, 原田浩之：薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023（2023）