

重度糖尿病と治療薬

東海大学神経内科教授

瀧澤 俊也

(聞き手 池脇克則)

DVT（静脈血栓塞栓症）に対してヘパリンやワーファリン投与を行ったり、NVAf（非弁膜症性心房細動）にワーファリンを投与することは常識ですが、両薬剤の添付文書には重症糖尿病は出血しやすいので原則禁忌とあります。

糖尿病は血栓のリスク因子ですが、禁忌にはきちんとしたエビデンスがあるのでしょうか。また重度とはどのような定義なのでしょう。さらにそのような患者に抗凝固剤を投与する必要がある場合はどうすればよいのでしょうか、ご教示ください。

<大阪府開業医>

池脇 瀧澤先生、今回の質問は、ヘパリン、ワーファリンを重症の糖尿病患者さんに投与するのは、使用説明書では禁忌と書いてあるのだけれども、ということですが、実は私、それを全く知りませんでした。確かに、ヘパリン、ワーファリンの使用説明書の禁忌のところを書いてあります。簡単に申し上げますと、出血をする可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸癌、亜急性細菌性心内膜炎、重症の高血圧症、重症糖尿病の患者など）ということです。初めて知ったのですが、これは少なくともあまりよく知ら

れていないことだと思うのですけれども。

瀧澤 重症の糖尿病という定義は明確ではありませんし、この添付文書を見ますと、いずれも昔からある薬ですので、この文書ができた時点は30年近く前と推察されます。そのころ、どのようなエビデンスのもとに添付文書がつくられたかということは、いろいろ調べてみても不明瞭な点がありました。

池脇 むしろ私は、糖尿病といえますと、血栓をつくりやすいのではないかと思うのですけれども、そういったエビデンスがあれば紹介していただき

たいのですが、どうでしょうか。

瀧澤 まず、この添付文書ができたころの論文をひもときますと、1988年の論文 (J. Clin. Epidemiol. 42 : 759~764, 1988) で、ワーファリンを投与している2,029人の患者さんでは、6.6%に大出血ないしは23.7%に小出血を認めており、相対危険度はアルコール摂取で1.7、精神病で1.4、消化性潰瘍で1.4、そして糖尿病では1.1と記載があります。すなわち、糖尿病患者さんでは10%ほど出血が起こりやすくなるという記載がありました。この論文以外もいろいろと調べてみたのですが、この時代で明確な記載のある論文を見つけることができませんでした。

池脇 こういうデータはあまり多くはなさそうですね、その後、糖尿病患者におけるワーファリン、ヘパリン使用時の出血ということに関しては幾つかあるのでしょうか。

瀧澤 糖尿病患者さんでは脳出血を起こしやすくなるという論文と、あまり起こりやすくないという論文がありました。例えばBAT研究では糖尿病では頭蓋内出血を起こす頻度は高くないと記載されています。

一方で、糖尿病が脳出血の危険因子になるという論文もあります。心房細動の患者さんに抗凝固薬を投与した場合の出血のリスクスコアとして、HAS-BLEDが知られています。このHAS-BLEDは、高血圧、肝腎障害、脳卒中、

出血の過去の既往、動揺性のINR、高齢者、薬物・アルコール同時服用の英語の頭文字を取っております。2011年Gregoryら (J. Am. Coll. Cardiol. 57 : 173~180, 2011) はSPORTIF研究に登録された心房細動患者7,329例でワーファリンないしキシメラガトラン内服患者を対象に解析すると、新たな出血の予知因子としてアスピリン投与の併用、腎障害、左心室機能不全、そして糖尿病 (HR : 1.47 ; 95%CI : 1.10~1.97 ; P=0.009) を挙げていました。

すなわち、糖尿病に関しては、hazard ratioが1.47であり、糖尿病合併症例では心房細動でワーファリンを内服している患者さんで出血を起こしやすいと考えられます。

池脇 有意にリスクを上げている、それは特に重度の糖尿病に限らず、いわゆる糖尿病がリスクということですね。

瀧澤 はい。

池脇 ほかにはどうでしょうか。

瀧澤 Rosandら (2004年) はワーファリン内服中の脳出血では、糖尿病の存在が死亡につながりやすくなると述べています。また、Losenbergら (2007年) は血栓溶解療法における症候性脳出血において糖尿病は独立した危険因子であると位置づけています。

池脇 糖尿病の場合には、高血圧を合併したりとか、いろいろなほかのものあって、疫学のデータでそういつ

たものをきちんと補正されているとは思いますが、必ずしも糖尿病そのものが出血と結びついているかどうかというのはなかなか難しいところですね。

瀧澤 そうですね。頭蓋内の出血に関しては、MRIでT₂*という撮影法で撮ると、小さな古い出血の痕跡、microbleedsをみることができます。特に糖尿病の患者さんで内皮障害等がありますと、頭蓋内で微小な出血を起こしやすいということが知られております。microbleedsを有する患者さんが、ワーファリン等を服用すると脳出血を起こしやすいということは、理論的には十分推察できると思います。

池脇 ちょっと話がずれるかもしれませんが、最近では高齢化で心房細動が多くなって、いわゆるCHADS₂スコアの中に糖尿病も入っています。糖尿病をお持ちの方で高齢であると、やはりワーファリン、最近は新しい抗凝固薬も出ていますが、その適応、むしろ投与しないと、何かあったときに患者さんあるいは家族に訴えられる危険もあって、そういう意味ではちょっとジレンマに陥りそうな気がします。そういうときに、糖尿病があって、出血を回避しながら使うということに関しては、何かいいアドバイスはありますか。

瀧澤 2011年から2012年にかけて、新たな抗凝固薬が発売されましたが、

一方でその副作用も注目されています。腎障害の患者さんにダビガトランを投与して出血による死亡が起こったという報告がありますので、腎機能をしっかり見ながら慎重に使うことが必要です。また、新規抗凝固薬は用量が規定されておりますので、中間の用量、ないしは少量の用量という調整が難しいという問題点もあります。

一方で、ワーファリンは医者の判断、血液検査を見て、各患者さんにテーラーメイドの投与用量の設定ができますので、そういう意味では糖尿病の重症度とか腎機能の程度を見ながら微妙な調整ができるという利点はあると思います。

池脇 今先生が触れられた新しい抗凝固薬、これは一つがダビガトラン、もう一つが最近発売されたリバーロキサバンですね。私、ちょっと気になって、使用説明書、添付文書を見てみたのですけれども、禁忌の中にそういった重度あるいは重症の糖尿病という記載がないのです。ということは、凝固を抑えるということに関しては同じですから、ちょっと混乱してくるのですけれども、このあたり、どう考えたらいいのでしょうか。

瀧澤 先生がおっしゃいましたように、CHADS₂スコアに準じて抗凝固薬の適応を考えますので、糖尿病の患者さんであれば、新規の抗凝固薬やワーファリンを使うことは十分ありうるこ

と思います。一方で、出血が起こる可能性もありますので、そういった患者さんはワーファリンを減量して、かつ血圧をしっかりコントロールして脳出血等を予防するという対応が必要かと思えます。

池脇 頭蓋内出血は、場合によっては致命傷になりますし、場合によっては後遺症を残すという意味では、出血の中でも避けたいところですが、先生、神経内科の専門医として、一般的なヘパリン、ワーファリン、あるいは最近の抗凝固薬を使ううえで、脳出血を回避するという方法はどのようなのでしょうか。

瀧澤 血圧の変動というのは大きな問題で、特に冬場、寒いところで血圧が急が上がって出血を起こすということはよく知られておりますので、そういった生活上の温度管理や、長時間持続型の降圧薬をしっかり使っていくことが重要だと思います。

また、脂質異常症に対してスタチンが、出血のリスクにつながるという話もありました。しかし、最近のエビデンスでは否定的見解が大勢を占めておりますので、動脈硬化、アテローム血栓性のリスクがある患者さんにはスタチンを使って、動脈硬化の進行を最小限にするということも重要かと思いま

す。

池脇 確認ですが、糖尿病の重症度とはどんな定義でしょうか。

瀧澤 ヘパリン、ワーファリンの添付文書作成当時の論文を見ると、糖尿病という記載はあっても、その重症度には言及しておりませんでした。一般的には、2007年の日本の基準であれば、HbA1cが8.0以上（国際基準で8.4以上）が糖尿病のコントロール不可と定義されていますので、これを「重度」と考えていいのではないかと考えています。

池脇 先ほど、microbleedsに触れましたが、高齢者のアミロイドアンギオパチーでは抗凝固薬はなかなか使いづらい。これは糖尿病のあるなしにかかわらず、使いづらいのではないかと思うのですけれども、そのことに関しては何かありますか。

瀧澤 アミロイドアンギオパチーは、高齢者で、血圧が高くなくても、大脳皮質に大きな出血を起こすという病態で、認知症の一因になることがあります。ただ、こうした患者さんも、頭部MRIを撮ると、microbleedsの合併が見られることがありますので、T₂* MRIを施行して治療方針を決定するという対応が必要かと思えます。

池脇 どうもありがとうございます。