

高齢者への抗凝固薬

東海大学神経内科教授

瀧澤 俊也

(聞き手 山内俊一)

80歳以上の高齢者への抗凝固薬、抗血小板薬の適応、注意点、治療期間などについてご教示ください。

<東京都勤務医>

山内 瀧澤先生、本日の話題は高齢社会になってきて、なかなか我々も悩むところの多い問題なのですが、通常、いろいろな臨床研究は80歳未満の方で行われることが多いと思います。80歳以上の方でのこういった薬剤を使ったエビデンスの報告はいかがなのでしょう。

瀧澤 海外の論文を含めいろいろ調べましたが、80歳以上をターゲットにして80歳以下と比較した論文は2つぐらいでした。国内でも1つ2つありますけれども、基本的に論文数は限られており、さらに90歳以上でのエビデンスは見当たらず、現状から類推することになると思います。

山内 ちなみに、その数少ない論文は一般的には使っていいという結論のものだったのでしょうか。

瀧澤 1つは2007年のCirculationの論文であり、ワーファリン服用患者の年間100人当たりの大出血の率は80歳未満で4.7、80歳以上で13.1と、高齢者で出血の頻度を高く認めました。一方でワーファリンで脳虚血イベント抑制効果もあるので、患者さんの状態を見ながら用量を調節すべきであると考えます。

山内 やはりそのあたりに落ち着くのかもかもしれませんね。次に、具体的な内容について抗凝固薬のほうからお話し願えますか。

瀧澤 基本的に心原性脳塞栓症に関しては、高齢者でもワーファリンのほうが脳虚血イベントを抑えるというエビデンスがありますので、この観点からはワーファリンを使うべきだと思います。

一方で出血の副作用問題がありまして、これも先ほど申し上げたように、数が少ない論文ですが、脳出血を起こすとか、消化管出血を起こしやすいといわれています。特に、80歳未満と比較して、80歳以上のほうが100人当たり2.5%出血を増やすという報告があります。

ただ、虚血イベントを抑えるということをお案すると、トータルベネフィットとしてはワーファリンを服用したほうがよいという考えが今の主流だと思います。

山内 ただ、出血、特に脳出血あたりですと、けっこう大きな副作用のほうに入りますので、それとの兼ね合いといったあたりについては、今後もう少し調べていく必要があるところでしょうね。

瀧澤 そうですね。特に外傷による脳出血や慢性硬膜下出血を高齢者の場合は起こしやすいですし、ましてや大腿骨骨折等をすると出血の管理もたいへんです。ご高齢の方は腎障害等を伴っていらっしゃる場合もあると思います。体重も軽いので、ワーファリン量が体重当たり過量となって、INRが高くなりすぎて、それが出血を助長してしまうということがあるので、そういった注意は必要だと考えます。

山内 INRに関しては少し緩めておいたほうがよいと考えてよろしいでしょうか。

瀧澤 そうですね。ガイドラインにもありますけれども、INRが高齢者に対しては1.6~2.6と、若年者の2.0~3.0よりは低くセッティングすることが必要です。

山内 もう少し安全性の高い抗凝固薬はないのでしょうか。

瀧澤 最近、選択的トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬という薬が出てきています。ワーファリンですとビタミンK依存性の2番、7番、9番、10番の凝固因子を抑えます。第7因子は、実は頭蓋内に多く存在する組織因子と結合して止血に動くので、ちょっと小さな脳出血があると、それを察知して止血をするわけです。しかし、ワーファリンは第7因子を抑えてしまうために小出血を抑えられないので、症候性頭蓋内出血を起こしやすいという可能性があります。

ただ、最近出てきた新規抗凝固薬は第7因子を抑えませんので、そういう意味では脳出血の頻度が少ないと考えられ、Millerらのメタ解析でも同様の結果が述べられています。

山内 高齢者に関してはいかがでしょうか。まだ臨床研究は進んでいないのでしょうか。

瀧澤 新規抗凝固薬は臨床治験段階で80歳以下がエントリー基準になっていますので、それ以上の年齢に関してデータが不足していると思いますが、用量を多少減らして使うということが

一つかもしれませんが。ただ、それは私見でありまして、逆に減量が脳梗塞を起こしてしまうかもしれませんので、なかなか結論的なことは言えません。

山内 次にアスピリンに代表される抗血小板薬ですが、こちらのほうはいかがでしょう。

瀧澤 抗血小板薬、アスピリン、クロピドグレル、さらにシロスタゾール等を実際に我々は使っています。その中でもアスピリンに関しては、胃潰瘍のみならず、最近では腸溶錠があるために小腸の潰瘍の副作用も知られています。可能であればクロピドグレルを50mgにしたり、シロスタゾールを100mgに減量するほうがご高齢の場合は安全かと思えます。

山内 こちらのほうに関して、例えば80歳以上の高齢者はいかがなのでしょう。

瀧澤 これは私が調べた限りでは、80歳以上と銘打って明確に調べた論文はあまり見当たりませんでした。ですから、類推の域は出ませんが、高齢者の場合は多剤を併用している場合があり、それによって思いもかけない出血や肝障害を起こす可能性もあります。特に、高齢者でいろいろな薬が重ねて処方されて、抗凝固薬と抗血小板薬の両剤をのんでいる場合は、どちらかを単剤とし、心原性であれば抗凝固薬の選択がいいと思えますし、アテローム血栓性であれば抗血小板薬を選ぶとい

うことになるかと思えます。

山内 さて、そういったものをまとめて注意点をもう一度順番にご紹介したいのですが。

瀧澤 ご高齢の患者さんは消化管出血、胃潰瘍、小腸潰瘍、大腸ポリープなどの既往症をお持ちの場合もありますし、痔から出血を起こしているということもありますので、そうした既往をしっかりと聞くことが重要だと思います。また、がんの既往の有無も重要なポイントだと思います。

可能であれば、2～3カ月の間隔でヘモグロビンや便潜血等を見て、低下がないかどうかを確認することも重要だと考えます。

山内 先ほどアスピリンには腸溶錠があるということで、小腸などでの出血の問題も出てくるということでしたね。

瀧澤 そうということが最近いわれております。

山内 小腸は非常に検査が難しいうえに、高齢者になるとますます難しい、そうしますと一番簡単なヘモグロビンなどのモニターというのは必要になりますね。

瀧澤 私もそう考えます。

山内 貧血の進行といったものがあつた場合は、さすがに少し中断することを考えてよろしいのでしょうか。

瀧澤 内視鏡等の検査が可能であればすべきですが、ご高齢の患者さんで

はその検査自体が負担となる場合がありますので、採血等で貧血の進行がないかどうかを確認する。そのうえでまた継続するか、場合によっては用量を減らすかどうか、そういった判断が求められると思います。

山内 我々にとって怖いのは脳出血なのですが、これに関してはいかがなのでしょう。

瀧澤 私どもは、脳梗塞ないし脳出血を起こした患者さんに、T2*WIという撮像法で脳の微小出血の有無を検査しております。これは症状が出ない5～10mm以下の陳旧性の微小出血で、ヘモジデリンの沈着を見る方法です。こういったものが5個以上ある場合には脳出血を起こしやすいという報告があったり、特に場所が大脳基底核ではなくて大脳皮質に存在する場合には大出血の可能性が高いといわれているので注意が必要です。場合によってはワーファリンを避けて新規抗凝固薬を使うほうがよいという意見もあります。

山内 可能であればMRIは撮っておいたほうが良いということでしょうね。

瀧澤 そうですね。

山内 もう一つ、皮下に大きな出血が出てきたりして、ぎょっとするのですが、この場合はいかがなのでしょう。

瀧澤 皮下出血だけであれば生命予後には関係しませんので、十分薬の必要性をご説明して、薬を継続していた

だく必要があるかと思います。

山内 最後の質問について、治療期間ですが、どちらかというと、ずっと前から続けて使っていくうちに、70歳になり、80歳になり、90歳になりと、歳を重ねていきます。このあたりはどうしたらいいものかという話ですが、いかがでしょうか。

瀧澤 高齢者にいつまで薬を使うかというのは文献的にもなかなかデータはありません。

私見にはなりますが、患者さんの状態を見ながら、先ほど申し上げたような幾つかの注意点をチェックして、少し危険ということであれば薬を減らす対応を行います。同じ抗血小板薬でも、例えばシロスタゾールという薬であれば、それほど出血の危険は多くないので、薬の変更も選択肢の一つかもしれませんし、場合によっては、ご家族ないしはご本人とご相談のうえ、薬をやめるということも一つの選択肢かもしれません。

山内 薬をやめるときのやり方ですけども、例えばワーファリンですと、その日から急にストップしても、まず大丈夫だと考えてよろしいのでしょうか。

瀧澤 ワーファリンは体内からの排出に時間がかかり、少なくとも1週間近くは体に残っていますので、急にやめても、心配ないと思います。

山内 アスピリンなどはいかがでし

ようか。

瀧澤 アスピリンも1週間ぐらい体に残っていますし、クロピドグレルであれば2週間ぐらい残っておりますの

で、そういう意味ではやめた途端に急に発症するということはないと思います。

山内 ありがとうございます。