

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

「高齢者の抗血栓薬、抗不整脈薬の薬物療法に関する研究」

分担研究者 江頭正人 東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部 特任准教授

研究要旨：

高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性を明らかにするため、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。抗血栓薬領域では 9 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。抗不整脈薬領域では 3 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。加齢が抗血栓薬関連の出血事象の強い危険因子であることが示唆された。

A．研究目的

本研究は、高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性を明らかにするため、これらの薬物の薬物関連有害事象をアウトカムとした文献に関して、データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的としている。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B．研究方法

1. 対象文献

2005 年から 2013 年に出版された英語文献。

2. 対象

抗血栓薬ならびに抗不整脈薬に関する薬物有害事象を対象とした。

3. 文献検索

Key words の選択

共通の key words として aged , geriatrics , elder , older を選定した。

抗血栓薬関連では、anticoagulants, antipatelets, bleeding, adverse events を選定した。

抗不整脈薬関連では、antiarrhythmia, adverse events を選定した。

検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base とした。

4.文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

5.構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

(倫理面への配慮)

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

C . 研究結果

抗血栓薬領域では66件の文献が一次選択された。このうち9件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。抗不整脈薬領域では10件の文献が一次選択された。このうち3件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の?つが設定された。

RQ1 高齢者に対する抗血栓薬投与は出血の危険因子となるか

RQ2 高齢者に対する抗不整脈の投与は薬物有害事象と関連するか

上記のRQに従い、構造化抄録を作成した(報告書末尾参照)。

今回の検討により、高齢であることが、抗血栓薬関連の出血イベントのリスクになること、さらに抗血栓薬を併用することが、出血リスクを相加的にたかめることが示唆された。また、高齢者に対する抗不整脈薬の投与は、アブレーション治療と比較して、薬物有害事象の頻度が高いという報告がみとめられた。

D . 考察と結論

加齢にともない脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症などのリスクが高まるため抗血栓薬を投与する機会がふえると考えられるが、抗血栓薬の投与は、出血リスクを高める可能性がある。今回のシステマティックレビューからも、抗血栓薬の種類にかかわらず、加齢とともに抗血栓薬関連の出血リスクが増加することが示唆された。また、抗血栓薬の併用は、とくに出血リスクの増加と関連することが示唆された。今後、抗血栓薬のリスクベネフィットの予測に関する研修が必要と考えられた。

抗不整脈薬関連の文献に関しては、今回の検索ではあまりヒットせず、十分な結論をだすことはできないと考えられた。今後、この領域における研究の進展が必要と考えられる。

題名	発行年	巻	ページ	DOI	目的	研究デザイン	対象者(年齢/性別)	サンプルサイズ	エンドポイント(アウトカム)	主な結果と結論	効果量(95%信頼区間)/統計学的解析法
Journal of the American College of Cardiology	2011	57	173-80	Chapter4-CO1	心房細動における凝固薬内服中の患者における出血イベントに関連する因子を特定すること。出血の予測因子を特定すること。	コホート分析 疫学的研究 コホート研究	凝固薬内服中の患者	7329	マジャー-な出血	アズピリンの併用、腎臓病、高齢、糖尿病、心不全が、マジャー-な出血の予測因子であった。	アズピリン: HR: 2.10, 95% CI: 1.59 to 2.77; p < 0.001 腎臓病: HR: 1.98, 95% CI: 1.42 to 2.76; p < 0.001 高齢: HR: 1.63, 95% CI: 1.23 to 2.17; p < 0.0008 糖尿病: HR: 1.47, 95% CI: 1.10 to 1.97; p < 0.009 心不全: HR: 1.32, 95% CI: 1.01 to 1.73; p < 0.041
Circulation	2011	123	2363-72	Chapter4-CO1	アズピリンとワルファリンとの出血リスクを比較検討すること	ランダム化比較試験による	心房細動患者	18113	マジャー-な出血	アズピリン220mg/dayはワルファリンと比較してマジャー-な出血リスクは低かった。75歳未満では、ワルファリンがマジャー-な出血リスクを低く保ち、75歳以上では同程度の出血リスクであった。75歳未満では、ワルファリンがマジャー-な出血リスクを低く保ち、75歳以上では同程度の出血リスクであった。	アズピリン vs ワルファリン [全体: 75歳未満, 75歳以上] 2.87% vs 3.57%; 1.89% vs 3.04%; 1.43% vs 4.37% アズピリン vs ワルファリン [全体: 75歳未満, 75歳以上] 3.31% vs 3.57%; 2.12% vs 3.04%; 5.10% vs 4.37%
The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy	2008	6	11月11日	Chapter4-CO1	凝固薬内服中の患者における出血イベントに関連する因子を特定すること	コホート分析 疫学的研究 コホート研究	凝固薬内服中の患者	402 (75歳以上) 193, 75歳未満(203)	マジャー-な出血	1-31ヶ月の追跡期間。 75歳以上では、薬剤性INRが、有意な危険因子であった。 75歳未満では、INRが、有意な危険因子であった。	75歳以上 薬剤性 OR 3.0 (1.2-7.8) (P=0.02) INR(補的以下、補的以上) OR 1.4 (0.7-1.9) (P=0.04) 75歳未満 INR(補的以下、補的以上) OR 1.6 (1.2-2.4) (P=0.03)
Journal of the American College of Cardiology	2009	54	999-1002	Chapter4-CO1	凝固薬内服中の患者における出血イベントに関連する因子を特定すること	コホート分析 コホート研究	凝固薬内服中の患者	783(60歳以上) 327, 80歳未満(456)	マジャー-な出血イベント	37マジャー-な出血イベント(14イベント/100患者/年) 80歳未満と80歳以上で出血リスクに有意な差あり(10.9 vs 19.100 patient-years, P=0.004) 患者層別に、80歳以上であることが、出血イベントの有義な予測因子(OR 3.1 (1.5-6.2) P=0.002)	80歳以上 OR 3.1 (1.5-6.2) P=0.002
Journal of cardiovascular electrophysiology	2013	24	731-8	Chapter4-CO1	70歳以上の持続性心房細動患者にたいし、アズピリンとワルファリンとの比較検討すること。	ランダム化比較試験による	70歳以上の持続性心房細動患者	412	マジャー-な出血イベント	アズピリン vs ワルファリン 4.3% vs 6.4% 出血イベント 1.3% vs 3.3% OR 0.4 (0.13-1.25) P=0.11	出血イベント 1.3% vs 3.3% OR 0.4 (0.13-1.25) P=0.11
International orthopaedics	2012	36	741-8	Chapter4-CO1	75歳以上または、軽度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30-50ml/min)の整形外科手術を受ける患者を対象に、アズピリン(150mg/日)の効果および安全性を、ワルファリン(40mg/日)との比較検討すること。	ランダム化比較試験による	75歳以上または、軽度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30-50ml/min)の整形外科手術を受ける患者	662	マジャー-な出血イベント	高齢心不全患者240名(慢性心房細動が64例)とめた。そのうち39例にワルファリンが投与されていた。追加症例と合わせて、ワルファリンの継続率はかわりなかった。 全出血イベント、マジャー-な出血イベントは有意に75歳以上でおおかつた。	全出血イベント 16.1% vs 6.0% (OR 2.97 (1.565-5.701) P=0.001) マジャー-な出血イベント 4% vs 0.7% (OR 6.21 (1.239-31.151) P=0.012
International journal of cardiology	2006	107	220-4	Chapter4-CO1	心房細動を合併した高齢心不全患者において、ワルファリンとアズピリンの有用性、安全性を比較検討すること。	ランダム化比較試験による	70歳以上の持続性心房細動患者	179	マジャー-な出血	全出血イベント、マジャー-な出血イベントは有意に75歳以上でおおかつた。	全出血イベント 16.1% vs 6.0% (OR 2.97 (1.565-5.701) P=0.001) マジャー-な出血イベント 4% vs 0.7% (OR 6.21 (1.239-31.151) P=0.012
Drugs & aging	2011	28	119-28	Chapter4-CO1	75歳以上の患者にアズピリンとワルファリンの内服中における出血イベントを比較検討すること。	コホート分析 コホート研究	75歳以上の患者	179	マジャー-な出血	全出血イベント、マジャー-な出血イベントは有意に75歳以上でおおかつた。	全出血イベント 16.1% vs 6.0% (OR 2.97 (1.565-5.701) P=0.001) マジャー-な出血イベント 4% vs 0.7% (OR 6.21 (1.239-31.151) P=0.012
Circulation	2011	124	824-9	Chapter4-CO1	心房細動または心房性心臓病を合併した高齢心不全患者における出血イベントを比較検討すること。	ランダム化比較試験による	75歳以上の患者	179	マジャー-な出血	全出血イベント、マジャー-な出血イベントは有意に75歳以上でおおかつた。	全出血イベント 16.1% vs 6.0% (OR 2.97 (1.565-5.701) P=0.001) マジャー-な出血イベント 4% vs 0.7% (OR 6.21 (1.239-31.151) P=0.012
Archives of gerontology and geriatrics	2011	53	e106-10	Chapter4-CO1	高齢外来を受診したアズピリン中患者の臨床的特徴を明らかにすること	コホート分析 コホート研究	高齢外来を受診したアズピリン中患者	7619	マジャー-な出血	179マジャー-な出血 (rate 1.87 per 100 patient-years), 26 致死性の出血 (rate 0.27 per 100 patient-years) 出血リスクの独立した原因因子として出血の既往が、女性、転倒の既往がみられた。	179マジャー-な出血 (rate 1.87 per 100 patient-years), 26 致死性の出血 (rate 0.27 per 100 patient-years) 出血リスクの独立した原因因子として出血の既往が、女性、転倒の既往がみられた。
American heart journal	2012	163	720-8	Chapter4-CO1	65歳以上の心房細動かつCHA2DS2-VASc合併症を合併した患者における、抗血栓薬と出血による入院リスクとの関連を比較検討すること。	コホート分析 コホート研究	65歳以上の心房細動かつCHA2DS2-VASc合併症を合併した患者	7619	マジャー-な出血	179マジャー-な出血 (rate 1.87 per 100 patient-years), 26 致死性の出血 (rate 0.27 per 100 patient-years) 出血リスクの独立した原因因子として出血の既往が、女性、転倒の既往がみられた。	179マジャー-な出血 (rate 1.87 per 100 patient-years), 26 致死性の出血 (rate 0.27 per 100 patient-years) 出血リスクの独立した原因因子として出血の既往が、女性、転倒の既往がみられた。
Lancet	2007	370	493-503	Chapter4-CO1	75歳以上の心房細動患者において、アズピリンとワルファリンを、安全性、有効性の比較検討すること。	ランダム化比較試験による	75歳以上の心房細動患者	973 (平均81.5歳)	マジャー-な出血	致死性または重篤な出血は、両群間で有意な差がなかった。出血イベントは、マジャー-な出血、他の出血イベントとの複合イベント	主要イベント(年間発症率) ワルファリン vs アズピリン 1.8% vs 3.8% relative risk 0.48, 95% CI 0.2870-0.80, p=0.003 頭蓋外出血 1.4% vs 1.6% relative risk 0.87, 0.43-1.73, NS