

10

特集 糖尿病と脳障害

糖尿病患者における
抗血栓療法の出血リスク

豊田一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

糖尿病は動脈硬化疾患の重要な危険因子であり、糖尿病患者は必然的に抗血栓薬を服用する機会が多い。薬物療法に多少のリスクはつきものであるが、抗血栓療法ほど虚血イベント抑制のベネフィットと出血イベント増大のリスクの双方が際立つ治療は多くない。たとえば、心房細動を持つ患者への塞栓症予防にワルファリンの効果は絶大であるが、過度のワルファリン投与は致命的な出血イベントを招きかねない（図1）¹⁾。したがって抗血栓療法による虚血イベントのリスク抑制効果が出血イベントのリスク増大を十分に上回る場合には抗血栓療法の適応があるが、出血イベントのリスク増大が虚血イベントのリスク抑制効果と拮抗、ないし上回る場合には、抗血栓療法を安易に行うべきでない。とくに日本人を含むアジア人は疫学的に脳出血が起こりやすく（図2）²⁾、出血イベントのなかでも脳出血への留意が必要である。

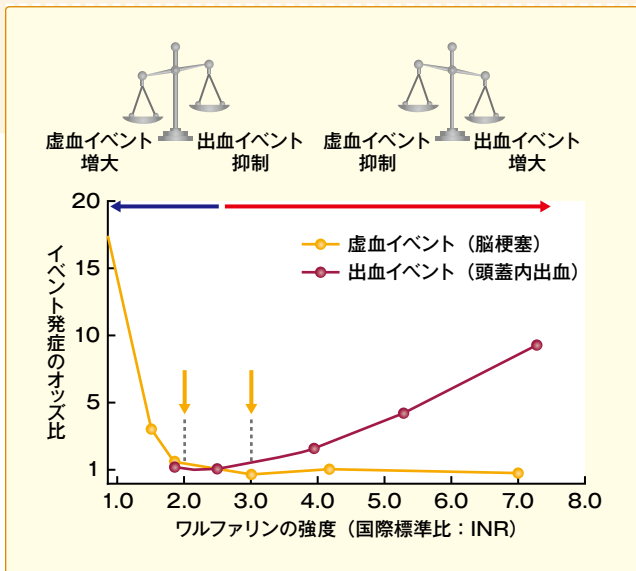
本稿では、まず糖尿病と脳出血の関連を簡潔に説明し、次いで糖尿病患者における抗血栓療法の出血合併症について解説を加える。

糖尿病と脳出血

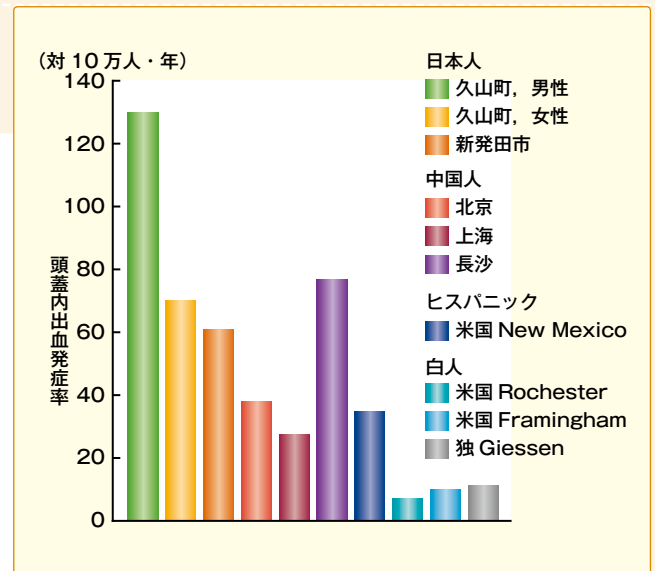
脳梗塞は心筋梗塞と同様に、糖尿病をはじめ高血圧、脂質代謝異常、喫煙など多くの危険因子と関連するのに対して、脳出血は高血圧の関与がきわめて強い一方、糖尿病との関連性は十分に確立されていない。たとえば、筆者らが参加したBleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) 研究³⁾では、抗血栓薬服用者4009例の出血合併症の発症状況を多施設共同前向き観察研究として調べたが、観察期間中の頭蓋内出血発症者31例のうち糖尿病患者は8例、26%を占め、頭蓋内出血を起こさなかった3978例に占める糖尿病患者の割合（1036例、26%）と変わらなかった。

一方で脳出血発症後の進行や転帰に対して、（糖尿病

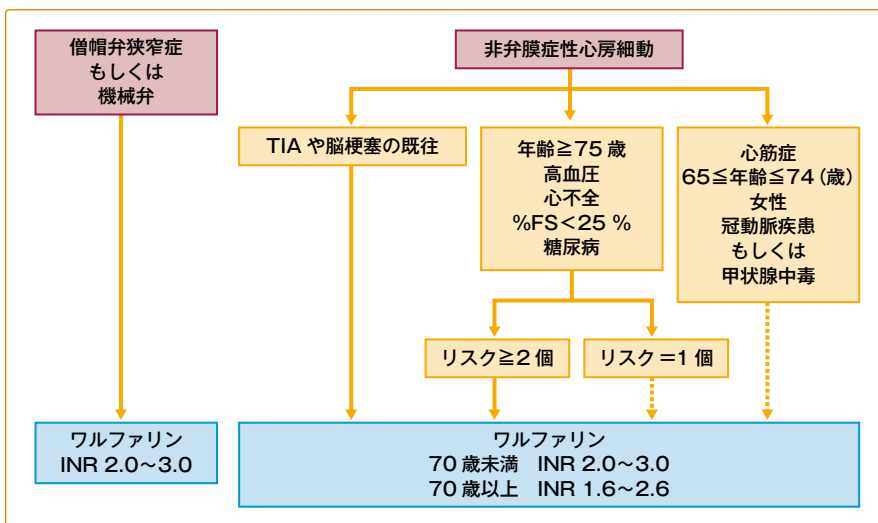
自体の意義は不定であるが）入院時高血糖が影響することがいくつかの研究で報告されている。超急性期脳出血患者399例への遺伝子組み換え活性型凝固第Ⅶ因子製剤の治療効果を調べた多施設共同臨床試験のサブ解析で、入院時高血糖は24時間後のCT所見での血腫拡大に有意に関連していた⁴⁾。また、前述したBAT研究と同じ研究者によって行われた多施設共同後ろ向き観察研究BAT Retrospective Studyで、脳出血患者1006例の急性期院内死亡には入院時高血糖が独立して有意に寄与していることが示された（血糖 1 mmol/l ごとにオッズ比 1.07, 95%信頼区間 1.01 ~ 1.13）⁵⁾。



【図1】心房細動患者におけるワルファリンの強度と虚血・出血イベント(文献1改変)
プロトロンビン時間のINR (international normalized ratio) が2.5の場合をレファレンスとしたイベント発症のオッズ比を示す。至適強度とみなされる2.0～3.0よりもワルファリンの強度が弱いと、脳梗塞発症を防げない。一方、強度が高すぎると、頭蓋内出血の発症を招く。



【図2】一般住民における頭蓋内出血発症率の人種差(文献2改変)
各国の疫学研究の成績を示す。日本人や中国人住民での発症率が高い。ただし、各研究で調査年や調査条件に違いがある。



【図3】心房細動患者における適切な抗凝固療法の指針(文献6改変)
実線は推奨、破線は考慮可を示す。

抗凝固療法と出血リスク

心房細動患者の塞栓症予防にはワルファリンが強く推奨される。その指針を、心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)⁶⁾より引用する(図3)。心房細動のうち最も頻度の高い非弁膜症性心房細動を持つ患者におい

て、一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往がある場合、あるいは年齢75歳以上、高血圧、心不全(%FS<25%)、糖尿病のうち2つ以上を持つ場合にはワルファリン療法が薦められ、これらの危険因子がひとつの場合はワルファリン療法を考慮してよいとされている。したがって、糖尿病を持つ心房細動患者は、糖尿病を持たない心房細動患者よりもワルファリン療法を受ける機会が多い。

緒言でも述べたように、ワルファリンの強度が高まる

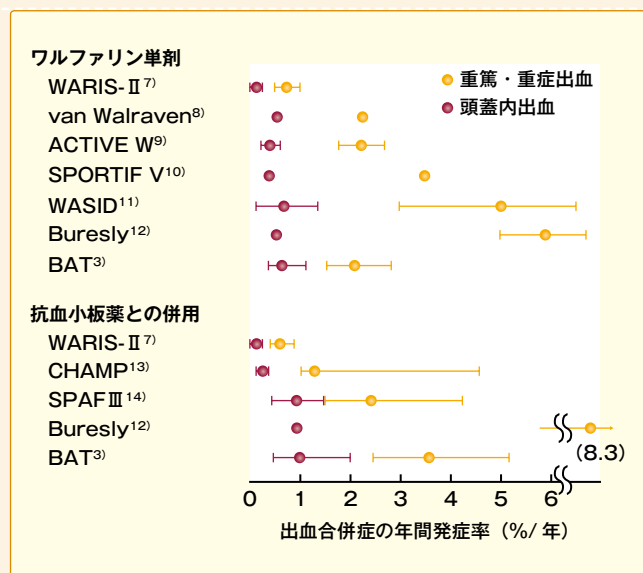


図4 国内外の臨床試験や観察研究におけるワルファリン服用患者の出血合併症の年間発症率(文献2改変)

と出血合併症が急増する。国内外の臨床試験や観察研究でのワルファリン服用患者の出血発症率を「図4」に示す^{2, 3, 7-14)}。たとえば、頭蓋内出血の発症率は年間0.1～1%に分布している。このうち脳梗塞や一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)患者を対象としたWASID¹¹⁾などで発症率が高く、心筋梗塞患者を対象としたWARIS-II⁷⁾やCHAMP¹³⁾で低い。また抗血小板薬との併用も出血合併症の頻度を高める。5つの研究のメタ解析で、ワルファリン内服患者の頭蓋内出血のリスクは、アスピリンとの併用によって2.6倍(95%信頼区間1.3～5.4, $p = 0.009$)増加することが報告されている¹⁵⁾。

図4のうち唯一国内からの報告であるBAT研究³⁾では、ワルファリン服用患者のプロトロンビン時間の国際標準比(international normalized ratio; INR)の登録時中央値が1.99で、重篤・重症出血合併症発症率は年間2.1%、うち頭蓋内出血発症率は0.62%で、ワルファリン・抗血小板薬併用患者(登録時のINR中央値1.95)ではそれぞれ3.6%、0.96%であった。糖尿病患者と非糖尿病患者に分けた場合の発症率を「図5」に示す。ワルファリン単独服用患者においてもワルファリン・抗血小板薬併用患者においても、糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて、頭蓋内出血を含めた重篤・重症出血全体の発症率がやや高かった。

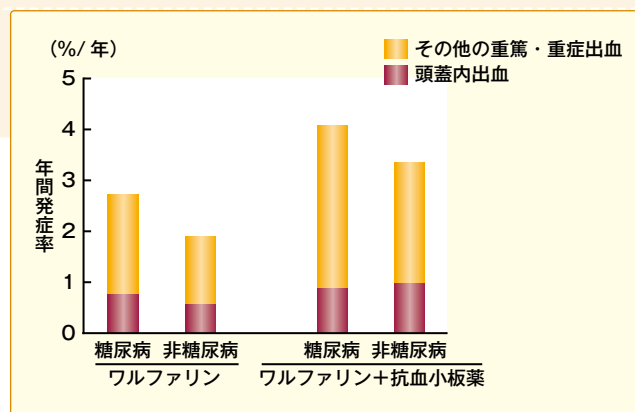


図5 BAT研究におけるワルファリン服用患者の出血合併症の年間発症率

抗血小板療法と出血リスク

動脈硬化のハイリスク患者に対する抗血小板療法の有用性は確立している。Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁶⁾は、1997年までに報告された脳梗塞を含むアテローム血栓症ないしハイリスク患者10万例超を対象にメタ解析を行い、抗血小板療法の有用性を示している。このうち21試験、18270例の脳梗塞ないし一過性脳虚血発作の既往患者を対象としたメタ解析で、平均29ヵ月間の抗血小板療法を1000例に行うごとに非致死性脳卒中が25例減少し($p < 0.0001$)、脳卒中を含めた重症血管イベントが36例減少する($p < 0.0001$)ことが示されている。一方で、重度の頭蓋外出血は1ないし2例増えたのみであった。日本の脳卒中治療ガイドライン2009でも、非心原性脳梗塞の再発予防に抗血小板薬の投与が強く推奨されている¹⁷⁾。

抗血小板薬はそれぞれに作用機序が異なるため、2剤の併用は単剤と比べて効果が増すことが推測され、とくに冠動脈疾患ではアスピリンとクロピドグレルの併用による良好な血管イベント抑制効果が多く報告されている¹⁸⁻²¹⁾。しかし欧米のガイドラインでは、脳梗塞再発予防にアスピリン・徐放性ジピリダモールの併用が推奨されるものの、他の組み合わせ、たとえばアスピリンとクロピドグレルの併用をルー

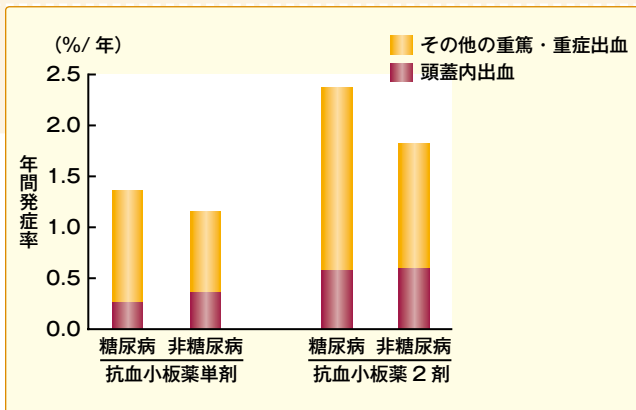


図6 BAT研究における抗血小板薬服用患者の出血合併症の年間発症率

チンには薦めていない^{22, 23)}。これは脳梗塞患者にクロピドグレル単剤内服とアスピリンとの併用を比べた Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke study (MATCH)²⁴⁾や、脳梗塞を含む血管病患者および一部無症候性の患者にアスピリン単剤内服とクロピドグレルとの併用を比べた Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance study (CHARISMA)²⁵⁾で、併用による虚血イベント発症の軽減が有意ではなく、出血イベントが増える傾向にあったためである。

BAT研究³⁾では、抗血小板薬単剤服用患者の71%がアスピリンを服用し、その重篤・重症出血合併症発症率は年間1.2%、うち頭蓋内出血発症率は0.34%であった。また抗血小板薬2剤併用患者の63%がアスピリンとチクロピジン併用し、その重篤・重症出血合併症発症率は年間2.0%、うち頭蓋内出血発症率は0.60%であった。なおBAT研究の登録期間は2003年から2006年で、クロピドグレルの国内承認前に登録が終了し、また当時はシロスタゾールも現在ほど普及していなかった。糖尿病患者と非糖尿病患者に分けた場合の発症率を図6に示す。糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて、重篤・重症出血全体の発症率がやや高かった。

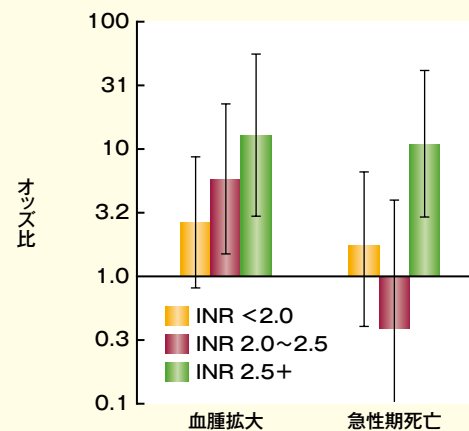


図7 BAT Retrospective Studyにおけるワルファリン服用患者の発症時INR強度に応じた脳出血の転帰(文献5改変)

抗血栓薬未服用で脳出血を発症した患者をレファレンスとしたオッズ比を示す。血腫拡大は入院時と24時間後のCTを比べて33%または12.5 mlを超える血腫容積の拡大を、急性期死亡は入院後3週間以内の死亡を示す。血腫拡大はINR 2.0以上で、死亡はINR 2.5以上で、有意に割合が増えている。

抗血栓療法と出血イベントの重症度

抗血栓薬服用中に出血イベントを生じた場合、止血が遅れて出血量が多くなり、転帰を悪化させることが予想される。ワルファリン服用患者の脳出血においても、INRが高いほど早期の血腫増大や急性期死亡の割合が高まることが知られている²⁶⁻³⁰⁾。前述したBAT Retrospective Studyに登録されたワルファリン服用患者は、抗血栓薬未服用者と比べて、多変量で補正した後もINR強度が増すごとに血腫増大や急性期死亡のオッズ比が高まった(図7)⁵⁾。

その一方で、抗血小板薬服用患者の出血イベントがより重症か否かは、長く一定の見解を得られなかった。筆者らは九州医療センターでの入院患者のデータに基づき、抗血小板薬服用患者が非服用患者と比べて、脳出血発症翌日までの「血腫増大、開頭減圧術施行、ないし死亡」が他の要因と独立して有意に多いことを初めて報告し³¹⁾、同時期に他のグループより、抗血小板薬服用患者が脳出血後に死亡する割合が相対的に高いことも相次いで報告された^{32, 33)}。BAT Retrospective Studyにおいて、前述したワルファリン服用患者と同様に、抗血小板薬服用患者やワルファリン・抗血小板薬併用患者は抗血栓薬未服用

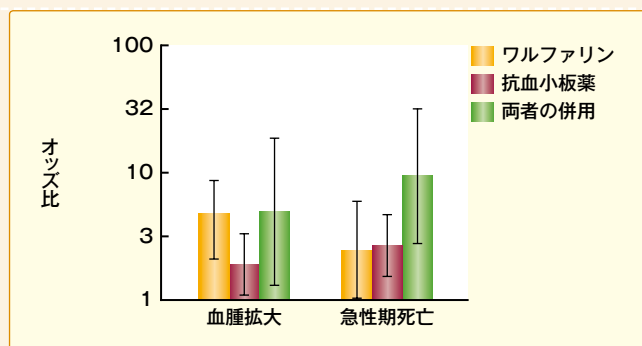


図8 BAT Retrospective Studyにおける抗血栓薬服用患者の脳出血の転帰(文献5改変)

抗血栓薬未服用で脳出血を発症した患者をレファレンスとしたオッズ比を示す。血腫拡大、急性期死亡の定義は図7と同じである。いずれの抗血栓薬服用者もイベントが有意に多く起こっている。

者と比べて、多変量で補正した後も血腫拡大や急性期死亡のオッズ比が高まった(図8)⁵⁾。

抗血栓療法中の出血イベントへの対応

日本の脳卒中治療ガイドライン2009における抗凝固・

表1 脳卒中治療ガイドライン2009における抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血の急性期治療指針(文献17改変)

- 抗凝固療法(ワルファリン)中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKや血液製剤を用いて可能な限り速やかにINRを1.35以下に正常化することが薦められる(グレードB)。血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第Ⅲ因子複合体)(保険適応外)の使用が推奨される(グレードB)。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INRの正常化後にヘパリンでAPTTを1.5～2倍にコントロールする(グレードC1)。
- 血栓溶解療法に合併した脳出血に対しては、血栓溶解薬や抗血小板薬を速やかに中止し、フィブリノゲンなどの凝固因子の低下やPT(-INR)、APTTの延長に対して血液製剤やプロタミンなどで補正をすることが薦められる(グレードC1)。外科的な血腫除去については、出血傾向の補正後に、機能予後を考慮して慎重に適応を検討する(グレードC1)。

抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血の急性期治療指針を表1に示す¹⁷⁾。プロトロンビン複合体は、脳出血に限らず広く抗凝固療法中の出血イベントに有効である。しかし、抗血栓薬を服用している患者への最大の出血イベント対応策は“出血の予防”であろう。患者の病状に合わせた適切な薬剤と適切な投与量を心掛け、過度の抗血栓療法を避ける。また、抗血栓薬服用患者への適切な血圧管理も、出血の発症を抑えることが期待される。

文献

- 1) Fuster V *et al.*, *Circulation*. 2001; 104: 2118-50.
- 2) Toyoda K, *Drugs*. 2009; 69: 633-47.
- 3) Toyoda K *et al.*, *Stroke*. 2008; 39: 1740-5.
- 4) Broderick JP *et al.*, *Stroke*. 2007; 38: 1072-5.
- 5) Toyoda K *et al.*, *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27: 151-9.
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン2006－2007年度合同研究班、心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J*. 2008; 72 (Suppl IV): 1581-638.
- 7) Hurlen M *et al.*, *N Engl J Med*. 2002; 347: 969-74.
- 8) van Walraven C *et al.*, *JAMA*. 2002; 288: 2441-8.
- 9) ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, *Lancet*. 2006; 367: 1903-12.
- 10) Albers GW *et al.*, *JAMA*. 2005; 293: 690-8.
- 11) Chimowitz MI *et al.*, *N Engl J Med*. 2005; 352: 1305-16.
- 12) Buresly K *et al.*, *Arch Intern Med*. 2005; 165: 784-9.
- 13) Fiore LD *et al.*, *Circulation*. 2002; 105: 557-63.
- 14) *Lancet*. 1996; 348: 633-8.
- 15) Hart RG *et al.*, *Stroke*. 2005; 36: 1588-93.
- 16) Antithrombotic Trialists' Collaboration, *BMJ*. 2002; 324: 71-86.
- 17) 篠原幸人 他 編, 脳卒中治療ガイドライン2009.
- 18) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators, *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
- 19) Steinhubl SR *et al.*, *JAMA*. 2002; 288: 2411-20.
- 20) Chen ZM *et al.*, *Lancet*. 2005; 366: 1607-21.
- 21) Sabatine MS *et al.*, *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179-89.
- 22) Adams RJ *et al.*, *Stroke*. 2008; 39: 1647-52.
- 23) The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the

- ESO Writing Committee, *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 457-507.
- 24) Diener HC *et al.*, *Lancet*. 2004; 364: 331-7.
- 25) Bhatt DL *et al.*, *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.
- 26) Radberg JA *et al.*, *Stroke*. 1991; 22: 571-6.
- 27) Hart RG *et al.*, *Stroke*. 1995; 26: 1471-7.
- 28) Yasaka M *et al.*, *Thromb Haemost*. 2003; 89: 278-83.
- 29) Flibotte JJ *et al.*, *Neurology*. 2004; 63: 1059-64.
- 30) Rosand J *et al.*, *Arch Intern Med*. 2004; 164: 880-4.
- 31) Toyoda K *et al.*, *Neurology*. 2005; 65: 1000-4.
- 32) Saloheimo P *et al.*, *Stroke*. 2006; 37: 129-33.
- 33) Roquer J *et al.*, *J Neurol*. 2005; 252: 412-6.

Profile

豊田一則 (とよだ かずのり)

1987年 九州大学 医学部 卒業

1996年 米国アイオワ大学 医学部 研究員

2005年 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

2010年 国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長, *Stroke* 誌 assistant editor (兼任), 現在に至る