

受付番号		受付日	20 年 月 日	決定日	20 年 月 日	決定	
------	--	-----	----------	-----	----------	----	--

## ポータルフォリオ詳細事例報告書（専門医認定審査用）1

氏名	南郷 栄秀	会員番号	
事例発生時期	2021年4月14日	終了時期	2021年5月8日
領域	EBMの実践		
表題	違和感のあった診療ガイドラインの推奨から利益と害についてのエビデンスを検討してベネフィットがリスクを上回らないと判断ができた1例		

### 1. なぜこの事例をこの領域において報告しようと考えたか

服薬管理が困難になった認知症高齢者で抗凝固療法を続けるべきか疑問に思い抗凝固療法のエビデンスを調べたところ、診療ガイドラインの推奨とは異なる個別の判断ができたので報告する。

### 2. 事例の記述と考察

【セッティング】都市部小病院。【症例】87歳男性。【既往歴】陈旧性脳梗塞、心房細動、脂質異常症、認知症。糖尿病や高血圧や心不全の既往なし。【概要】72歳時発症の心原性脳塞栓症で、軽度の右片麻痺が残存。近医かかりつけ内科で抗凝固療法が行われていたが、次第に認知機能障害が進み、2年前がドネペジルを開始された。今回は嚥下性肺炎で入院して私が担当医となり、抗菌薬で治療した。入院前から認知機能が悪化し、たびたび飲み忘れてたり余計に飲んでしまったりと服薬管理が困難だったことがわかった。【生活歴】独居、要介護2、屋内歩行でADLは自立。長谷川式12点。FAST 4。【内服薬】カルベジロール2.5mg、アトルバスタチン5mg、エドキサバン15mg、ドネペジル5mg。

【経過】内服薬を見直し、β遮断薬は頻脈管理に必要と考えた。スタチンは、中止で予想されるLDL-Cが157mg/dLと許容範囲であり中止した。DOACについて、EBMの手順を用いて検討した。

【臨床疑問】服薬困難になりつつある陈旧性脳梗塞患者の抗凝固療法は継続するべきか？

【Step1：疑問の定式化】Patient：陈旧性心原性脳梗塞、心房細動、脂質異常症、アルツハイマー型認知症があり、認知機能の低下で服薬管理が難しくなっている CHAD2 score 3点、CHA2DS2-VASc score 4点の87歳男性が／Intervention：DOACを中止するのは／Comparison：継続するのと比べて／Outcome：脳梗塞が再発しやすくなるか（害）・余命が短くなるか（害）・出血せずに済むか（予防）

【Step2：情報収集】2021年8月14日に検索。UpToDate®には「Atrial fibrillation in adults: Selection of candidates for anticoagulation」に「経口抗凝固療法は血栓塞栓症を約2/3減少させるが、大出血を増加させる。各患者において、血栓塞栓症の絶対リスク減少の推定値と、頭蓋内出血やその他の致死的な出血性合併症の絶対リスク増加の推定値を比較検討する」とあり、心房細動患者では「CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2点（男性）≥3点（女性）の患者には、長期的な抗凝固療法を推奨する（Grade 1A）」と書かれていた。一方、日本循環器学会「不整脈薬物治療ガイドライン」（JCS2020）には、「非弁膜症性心房細動患者でCHADS<sub>2</sub> score ≥1点でDOACを推奨、ワルファリンを考慮可」とあった。

【Step3：批判的吟味】UpToDate®記載の根拠は2007年のシステマティックレビュー（SR）<sup>1)</sup>であり、用量調節ワルファリンはプラセボと比較した相対危険度減少率が、脳卒中は64%（95%CI 49～74%）、総死亡は26%（同3～43）だった。エドキサバンについては、80歳以上の日本人高齢者を対象としたプラセボ比較のランダム化比較試験（以下RCT）ELDERCARE-AF<sup>2)</sup>で、脳卒中と全身性塞栓症が年率6.7%から2.3%に減少し、ハザード比0.34（同0.19～0.61）だった。一方、DynaMed™には2015

受付番号	受付日	20 年 月 日	決定日	20 年 月 日	決定
------	-----	----------	-----	----------	----

年の SR<sup>3)</sup>が挙げられ、4 件の RCT、計 6,074 人のアジア人において、DOAC はワルファリンと比較して、総死亡、脳卒中または全身性塞栓症、大出血がオッズ比 (OR) 0.80 (同 0.65~0.98), 0.65 (同 0.52~0.83), 0.57 (同 0.44~0.74) と減ったものの、虚血性脳卒中は OR 0.89 (同 0.67~1.17) と減らせなかった。

【Step4：患者への適用】EBM の実践にあたり、図の 4 要素<sup>4)</sup>を順に考える。まずエビデンスをもとに本事例の病状を踏まえて利益と

害を検討すると、日本人対象の J-RHYTHM Registry<sup>5)</sup>では、CHADS2 score 3 点の塞栓イベント率は、ワルファリン非使用者で 2.5%、使用者で 1.1%と、オリジナルの 5.9%よりも低かった。JCS2020 にある出血リスク評価指標の HAS-BLED スコアは本事例では 2 点で、重大な出血発症頻度はワルファリン非使用者で 0.6%、使用者で 1.0%であり、抗凝固療法が利益がやや上回ると考えられた。しかし 2016 年の SR<sup>6)</sup>では、心房細動患者の死因のうち虚血性脳卒中と全身性塞栓症は 5.74%に過ぎず、また転倒既往から出血のリスクは念頭に置くべきと考えた。次に環境については、年間薬剤費がワルファリン 5mg では 3,686.5 円、エドキサバン 15mg では 82,015.5 円と算出された。患者の価値観については、本人は何の薬を飲んでいるか理解しておらず希望も明言できなかったが、娘によると昔から常々ぼっくり逝きたいと話していたそうだ。私のこれまでの臨床経験では、服薬管理が難しい患者に労力が割かれ、DOAC 服薬患者で出血したこともあって、抗凝固療法に良い印象は持っていなかった。平成 2 年簡易生命表によれば 87 歳の日本人男性の平均余命は 5.75 年であり、本人がもしそれより長生きしたとして、あと数年から 10 年の人生で抗凝固療法を続ける意義を家族と話し合い、かかりつけ医の了承を得た上で、エドキサバンを中止することで皆が合意した。

【省察】これまで私は、抗凝固療法は一生継続するものと思っていた。各種診療ガイドラインでは CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score を基準に推奨が示されているが、利益と害のバランスを検討する EBM の基本に照らして、出血リスクが考慮されていないことに違和感を抱いていた。今回、抗凝固療法の有無によるリスクの差異を比較して、利益が僅かに上回る程度だとわかった。診療ガイドラインの推奨も、リスク評価の結果に応じてそのまますべての患者に適用できるものではない。また、認知機能低下の患者では真のアウトカムを捉えることが困難で、ぼっくり逝きたいと言っていたという娘の話も、本事例の患者が本当に長生きを望んでいないと理解してよいのか確信が持てなかった。認知症高齢者の自己決定に関する質的研究<sup>7)</sup>では、軽度から中程度のアルツハイマー病患者の 40% は十分な認知能力を有しており、意思決定できる可能性のある人として関わるのが重要と述べられている。認知機能低下患者に対して本人の意向を確認し治療の利益と害について説明するのは容易ではないが、意思決定できないと決めつけるべきではないと感じた。今後も患者にとっての真のアウトカムは何かにこだわりつつ、最善のエビデンスを検討しながら診療に望みたい。

【参考文献】1) Ann Intern Med 2007;146:857. 2) N Engl J Med 2020;383:1735. 3) Stroke 2015;46:2555. 4) BMJ 2002;324:1350. 5) Circ J 2014;78:1593. 6) J Am Coll Cardiol 2016;68:2508. 7) Neurology 2005;64:1514.

