

4

循環器疾患

抗不整脈薬

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、antiarrhythmia、adverse events

サマリー

1 CQ：抗不整脈薬の継続はどのように判断する？

効果（症状の改善、再発予防など）の明らかでない抗不整脈薬は、継続が必要かどうか見直しえべきである。（エビデンスの質：低、推奨度：弱）

2 CQ：高齢者におけるジギタリスの安全性はどうか？

$>0.125\text{ mg}/\text{日}$ の投与は、ジギタリス中毒をきたすリスクが高く、使用を避ける。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

$0.125\text{ mg}/\text{日}$ 以下でもジギタリス中毒のリスクがあるため、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する。（エビデンスの質：低、推奨度：弱）

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて 該当の場合 は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合は 無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデン スの質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
ジゴキシン	ジゴキシン	>0.125mg/日での使用	ジギタリス中毒	0.125mg/日以下に減量する 高齢者では0.125mg/日以下でもジギタリス中毒のリスクがあるため、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する	エビデンスの質:中 推奨度:強	[1] [2] [3] [4]
非選択的β遮断薬	プロプロノロール、カルテオロール	気管支喘息、COPD	呼吸器疾患の悪化や喘息発作の誘発	気管支喘息やCOPDではβ ₁ 選択的β遮断薬に限るが、その場合でも適応自体を慎重に検討する。カルベジロールは、心不全合併COPD例で使用可(COPDの増悪の報告が少なく心不全への有用性が上回る。気管支喘息では禁忌)	エビデンスの質:高 推奨度:強	[5] [6] [7] [8]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮するべき薬物のリスト

なし。

解説

不整脈の薬物療法の考え方は、近年大きく変化している。抗不整脈薬の役割を明らかにするため行われたCASTやAFFIRMなどの臨床試験の結果などをふまえて、不整脈そのものよりも基礎にある心疾患や心機能障害への対応が重視されるようになっている。一方で、ICDやアブレーションなどの非薬物療法の有効性も示され、広く普及している。現在、不整脈の薬物療法は、症状の軽減が主な目的となっている。実際、期外収縮は治療することがほとんどなくなり、上室頻拍、心房粗動など多くの不整脈がカテーテルアブレーションで治癒できるようになり、致死性の心室性不整脈にはICDの植え込みが効果をあげている。したがって、抗不整脈薬を用いる状況といえば、そのほとんどは有症状の発作性心房細動ということになる。

欧州心臓病学会の心房細動ガイドラインによれば、抗不整脈薬治療は症状を軽減する目的で行うものであり、抗不整脈薬による新たな不整脈の出現、心外性副作用はしばしば生じるものであるから、抗不整脈薬の選別は効果よりもまず安全性を指針とすべきである、

とされている。抗不整脈薬をいつ始めて、どのように効果判定を行い、いつ中止するのかについての一定の見解はないが、症状の軽減効果の認められない抗不整脈薬は、潜在的な有害事象の発症も考慮した場合、継続の必要性はないと考えられる。

心房細動の心拍数調節にジゴキシンが使用されることがある。ジゴキシンは腎排泄性の薬剤であり、高齢者ではジギタリス中毒に注意する必要がある。実際に、介護施設入所者における心不全患者について検討したところ、26%の患者に潜在的なジギタリス中毒の可能性があると報告され^[2]、処方にあたっては心拍数や心電図、血中濃度の計測を定期的に行う必要がある。STOPP/STARTやBeers基準2012などの高齢者薬物療法ガイドラインに準じて0.125mg/日を超える使用は控えることが重要である。

β 遮断薬も心房細動の心拍数調節に使用されることがある。高齢心不全患者に対しカルベジロールとビソプロロールの最大用量への增量の忍容性を比較したCIBIS-ELD trial^[9]では、12週間後に両群とも25%前後と少ないながらも異常なく增量することができており、合併症に配慮しつつ使用することができると思われる。一方でストップ/スタートで示される通りCOPD患者に対する非選択的 β 遮断薬は気管支収縮をきたす恐れがあり、中止すべきである。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, et al: Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. Can J Cardiol 2005;21(3):281-6.
- [3] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.
- [4] Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
- [5] 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会編：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
- [6] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014. ライフ・サイエンス出版, 東京, 2014.
- [7] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. JAMA 2003; 289: 712-8.
- [8] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al: Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(17): 1780-7.
- [9] Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al : Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail 2011;13(6):670-80.

抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、anticoagulants、antipatelets、bleeding、adverse events

サマリー

1 CQ：心房細動患者に対して抗血小板薬の投与は有効か？

脳梗塞ならびに全身血栓塞栓症の発症リスク低減効果は、抗凝固薬の有効性が高く、抗凝固薬の投与を考慮するべきである。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

2 CQ：加齢は、抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)服用者において大出血の危険因子になるか？

抗血栓薬服用患者において、年齢が高いことは大出血の危険因子である。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

3 CQ：複数の抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)の併用療法は、大出血の危険因子か？

複数の抗血栓薬の併用療法は、単独療法に比べて大出血のリスクを上昇させるため、長期間にわたる複数の抗血栓薬投与は原則として行わず、単独投与とする。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

4 CQ：抗凝固薬服用患者における大出血の危険因子は何か？

抗凝固薬服用患者において高血圧、腎障害、肝障害、脳卒中の既往、出血の既往または出血性疾患、不安定なPT-INR(ワルファリン)、高齢(75歳以上)、抗血小板薬(またはNSAIDs)の併用、が大出血リスクと関連する。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

高齢の抗凝固薬服用患者では、加えて、がん、転倒の既往、薬剤数が多いこと、が大出血リスクと関連する。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

5 CQ：抗凝固薬の間で、大出血リスクに違いはあるか？

高齢の心房細動患者において、ダビガトラン(220mg/日)とワルファリンは、大出血リスクは同等である。リバーコキサバンもワルファリンと大出血リスクは同等である。アピキサバンは、ワルファリンよりも大出血リスクが低い。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群 [*] (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
抗血小板薬	アスピリン、 クロピドグレル、 シロスタゾール	心房細動患者	抗凝固薬の ほうが有効性 が高い。 出血リスク は同等	原則として使用せ ず、抗凝固薬の投与 を考慮するべき	エビデンスの質:高 推奨度:強	[1] [2]
アスピリン	アスピリン	上部消化管 出血の既往 のある患者	潰瘍、上部 消化管出血 の危険性を 高める	可能な限り使用を控 える 代替薬として他の抗 血小板薬(クロピド グレルなど)使用す る場合は、プロトン ポンプ阻害薬やミン プロストールなどの 胃保護薬を併用(適 応症に注意)	エビデンスの質:高 推奨度:強	[3]
複数の抗血 栓薬(抗血 小板薬、抗 凝固薬) の併用療法			出血リスク が高まる	長期間(12カ月以 上)の使用は原則と して行わず、単独投 与とする	エビデンスの質:中 推奨度:強	[2] [4] [5]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮するべき薬物のリスト

なし。

解説

非心原性脳梗塞の既往をもつ患者または冠動脈疾患患者に対して、抗血小板薬の投与により、心血管イベントの発症リスクを低下させることができる。また、冠動脈ステント挿入後の患者は、抗血小板薬の2剤併用療法により、ステント血栓症のリスクを低下させることができる。さらに心房細動をもつ高齢患者に対して抗凝固薬の投与により、脳梗塞ならびに全身性血栓塞栓症の発症リスクを低下させることができ、その効果は抗血小板薬を有意に上回る^[6]。高齢者では、これらの心血管疾患発症の絶対リスクは一般成人よりも高く、主要な死因となるだけでなくADLを損なう原因になることから、ハイリスクの高齢者に対する抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)の適応は積極的に検討しなければならない。ただし、その際に、必ず考慮しなければならないことは、抗血栓薬投与による出血リスクの上昇である。常に抗血栓薬投与によって得られるベネフィット(虚血イベント発症リスク低下)と

リスク(出血イベント発症リスク上昇)のバランスを評価しなければならない。高齢であること自体が、最も重要な抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)による出血リスクの予測因子の1つである^[7]。また、複数の抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)の併用療法は、出血リスクを大幅に上昇させるため^[8]、できるだけ避けるべきであり、冠動脈ステント挿入後など投与せざるをえない場合でも必要に長期間投与することは望ましくない。一方で複数の抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)の併用療法によって得られるメリットは、単独投与と比較して限定的である。

ワルファリン服用中の患者の出血リスクの予測因子として、高血圧、腎障害、肝障害、脳卒中の既往、出血の既往または出血性疾患、不安定なPT-INR、高齢(75歳以上)、抗血小板薬(またはNSAIDs)の併用、が知られている^[9]。これらの因子をスコア化しHAS-BLEDスコアとして出血リスクの評価に広く使われている。また、高齢患者の場合、抗凝固薬服用中の大出血の予測因子として、がん、転倒の既往、薬剤数が多いことも報告されている^[10, 11]。

最近、心房細動に伴う心原性脳梗塞の予防を目的とした抗凝固療法として、直接トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬などのNOAC(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)が広く用いられている。臨床試験の結果からは、高齢者においては、ダビガトラン(220mg/日)とワルファリンは、大出血リスクは同等であり^[12]、リバーロキサバンもワルファリンと大出血リスクは同等である^[13]。アピキサバンは、ワルファリンよりも大出血リスクが低い^[14]。NOACは、各薬剤で程度の差はあるものの腎臓で排泄されるため、高度の腎障害患者には禁忌であり、出血リスクを考慮した上で抗凝固療法の適応があると判断される場合は、ワルファリンを使用する。

引用文献

- [1] 日本循環器学会：心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf(参照2014-12-17).
- [2] 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 東京, 2015.
- [3] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [4] 日本循環器学会：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf(参照2014-12-17).
- [5] 日本循環器学会：安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(2011年改訂版). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf(参照2014-12-17).
- [6] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9586):493-503.
- [7] Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al: Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. J Am Coll Cardiol 2009;54(11):999-1002.
- [8] Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al: Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. Am Heart J 2012;163(4):720-8.
- [9] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al: Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57(2):173-80.
- [10] Poli D, Antonucci E, Testa S, et al: Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist

- treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124(7):824-9.
- [11] Abdelhafiz AH, Wheeldon NM: Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(1):1-11.
 - [12] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
 - [13] Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al: Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46.
 - [14] Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72.

心不全

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、heart failure、diuretic、beta blocker、ACE inhibitor、angiotensin receptor blocker、adverse drug reaction、oxygen、adverse events、fall、nocturia、dizziness、depression、ARB

サマリー

1 CQ：高齢心不全患者に対するループ利尿薬処方の注意点は何か？

心不全患者に対するループ利尿薬の長期投与では、予後の悪化や骨量減少が報告されており、低用量にとどめる必要がある。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

高用量のループ利尿薬により腎機能悪化や起立性低血圧、電解質異常などのリスクが増大する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

2 CQ：高齢心不全患者に対してもβ遮断薬は有効かつ安全か？

β遮断薬(保険適用はビソプロロールとカルベジロール)は高齢者心不全に対しても予後の改善効果があり、一般には安全である。非選択的β遮断薬(カルベジロールを除く)は保険適用もなく、気管支喘息、COPD患者では、呼吸器疾患の悪化を認める恐れがあり中止すべきである。それ以外の高齢患者においても慎重に使用する。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

3 CQ：高齢者でもACE阻害薬やARBは若中年者同様に心不全で推奨されるか？

ACE阻害薬は高齢者の心不全治療に有用な薬剤であり、推奨される。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

しかしながら、高K血症が起りやすいためすべての高齢者において、ARBを含む他のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の薬剤との併用は避ける。ARBはACE阻害薬が使用できない場合の代替薬として、ACE阻害薬同様に使用する。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

また、利尿薬を服用している患者では、これらの薬により腎機能低下のリスクが高まることに注意を要する。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

4 CQ：高齢心不全患者に対して抗アルドステロン薬は安全か？

すべての高齢者に対し高用量での抗アルドステロン薬の使用は高K血症が起りやすいため、安全に使用するためには適宜、電解質やモニタリングをしながらの使用である。高K血症や腎機能低下の症例では、少量での使用にとどめることが推奨される。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当 の場合は 無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
ジゴキシン	ジゴキシン	>0.125mg/ 日での使用	ジギタリス 中毒	0.125mg/日以下に減量 する 高齢者では0.125mg/日 以下でもジギタリス中毒 のリスクがあるため、血 中濃度や心電図によるモ ニターが難しい場合には 中止を考慮する	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [4]
ループ 利尿薬	フロセミド など		腎機能低 下、 起立性低 血圧、 転倒、 電解質異 常	必要最小限にとどめ、循 環血漿量の減少が疑われ る場合、中止または減量 を考慮する 適宜電解質・腎機能のモ ニタリングを行う	エビデンス の質：中 推奨度：強	[5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]
アルドステ ロン拮抗薬	スピロノラ クトン、エ プレレノン		高K血症	適宜電解質・腎機能のモ ニタリングを行う 特にK高値・腎機能低下 の症例では、少量の使用 にとどめる	エビデンス の質：中 推奨度：強	[4] [6] [11] [12] [13] [14] [15] [16]
非選択性β 遮断薬	プロプロノ ロール、 カルテオ ロール	気管支喘息、 COPD	呼吸器疾 患の悪化 や喘息発 作誘発	気管支喘息やCOPDで はβ ₁ 選択性β遮断薬に 限るが、その場合でも適 応自体を慎重に検討する カルベジロールは、心不 全合併COPD例で使用 可(COPDの増悪の報告 が少なく心不全への有用 性が上回る。気管支喘息 では禁忌)	エビデンス の質：高 推奨度：強	[17] [18] [19] [20]
チアゾリジ ン薬	ピオグリタ ゾン		骨粗鬆 症・骨折 (女性)、 心不全	心不全患者、心不全既往 者には使用しない。高齢 者では、少量から開始し、 慎重に投与する	エビデンス の質：中 推奨度：弱	[21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮すべき薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	推奨される 使用法 (対象となる 病態・疾患名)	注意事項	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
ACE 阻害薬		心不全 誤嚥性肺炎ハイ リスクの高血圧 (脳血管障害と 肺炎の既往を有 する高血圧)	高K血症(ARBとは併用しな い。アリスキン、K保持性利 尿薬との併用に注意)、 空咳	エビデンス の質:高 推奨度:強	[20] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]
ARB	カンデサルタ ン	心不全に対して ACE阻害薬に 忍容性のない場 合に使用。 低用量より漸増	高K血症(ACE阻害薬とは併用 しない。アリスキン、K保持 性利尿薬との併用に注意) 心不全に保険適用のないジェネ リクもあるため適応症に注意	エビデンス の質:高 推奨度:強	[37] [38]

解説

心不全に対するジギタリスの有用性はDIG trial^[1]により明らかとなつたが、介護施設入所者における心不全患者について検討したところ、26%の患者に潜在的なジギタリス中毒の可能性があると報告され^[2]、処方にあたっては心拍数や心電図、血中濃度の計測を定期的に行う必要がある。STOPP/START^[3]やBeers基準2012^[4]などの高齢者薬物療法ガイドラインに準じて0.125mg/日以上の使用は控えることが重要である。また、0.125mg/日以下でもジギタリス中毒のリスクがあるため、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する。

ループ利尿薬は日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドラインにおいてNYHA II度以上の患者に対してClass 1としているが、症候性心不全に対する体液貯留緩和のためには必須の薬剤であり、エビデンスの構築が難しいことから、エビデンスレベルはCとなっている。ループ利尿薬を使用している患者は非内服群と比較して重症であるのは当然であるが、ループ利尿薬の慢性使用は予後が悪化することが示されており^[5-7]、DIG trial^[1]のサブ解析ではループ利尿薬内服群で非内服群と比較し死亡ハザード比(HR)1.50(p = 0.003)、心不全入院でHRが1.48(p = 0.005)と高いことが示された^[5]。わが国のJCARE-CARDでも高齢患者でループ利尿薬を内服していた群では、総死亡や心臓死、さらに全死亡と再入院の合算でHR 1.236(p = 0.040)と有意差な増大が認められた^[7]。病状の改善とともにループ利尿薬は減量や中止を試みるべきと考えられる。

さらに、ループ利尿薬は高齢者において骨量を減少させることが報告されている。男性では利尿薬の非使用例、間歇使用例、常用例の3群に分割したところ、平均4.6年の間に大腿骨骨密度がDXA法でそれぞれ平均-0.33%、-0.58%、-0.78%減少していた^[8]。女性においても平均4.4年の間に大腿骨DXA法で非使用例では-0.70%、常用例では-0.90%と有意

に減少した^[9]。この研究における多変量解析での最も骨密度に影響の強い要因はループ利尿薬の使用であった。ループ利尿薬の使用においては、骨量減少や骨折への配慮が必要である。

β 遮断薬はUS Carvedilol study^[39]やCIBIS-II^[40]、COPERNICUS^[12]などのエビデンスにより軽症から重症までの慢性心不全に頻用されるようになった。高齢心不全患者に対しカルベジロールとビソプロロールの最大用量への增量の忍容性を比較したCIBIS-ELD trial^[41]では、12週間後に両群とも25%前後と少ないながらも異常なく增量することができており、合併症に配慮しつつ使用することができると思われる。しかしながら、気管支喘息、COPD患者に対する非選択的 β 遮断薬は気管支攣縮をきたすおそれがあり、中止すべきである。一方でカルベジロールは非選択性であるが、COPD合併心不全で1秒量低下が認められるもののCOPD自体は増悪しなかったとの報告もあり^[20]、また心不全予後改善効果のエビデンスが多いことから、特に慎重な投与を要する薬物には含めず、有効性と安全性に配慮しながら慎重に使用する。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は初期(ステージA)より推奨される薬剤であり、高齢者においても高齢ハイリスク患者において心不全発症予防効果^[30, 31]や予後の改善効果^[32, 37]があるため、初期(ステージA)からの開始が推奨される。腎機能低下例については慎重投与が必要で、特に腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分/m²未満)を有する高齢心不全患者では忍容性の低下が認められた^[33]。ARBについても、心筋梗塞後の患者を中心に行われたVALIANT研究における高齢者の検討では、バルサルタンの平均使用用量は加齢に伴い65～74歳、75～84歳、85歳以上でそれぞれ 256 ± 100 mg、 240 ± 110 mg、 221 ± 118 mgと著しい差は認められず、ACE阻害薬との併用がない群では高K血症の頻度は高齢者でも約2%にとどまった^[38]。高齢心不全患者においても安全に使用される薬剤と考えられる。

アルドステロン拮抗薬のスピロノラクトンも心不全に有用な薬剤であるが、高齢者では高K血症の頻度が13.4%～18%と高く^[13～15]、中央値25mgの用量においても高齢者では高K血症に伴う入院や死亡が多く認められたとする報告^[15]もあり、Beers基準2012に記載のとおり25mgより高用量で高K血症の頻度が高くなると考えられるが、使用にあたっては適宜、血清K値や腎機能のモニタリングを行いながら、高K血症の症例に対しては特に少量の使用にとどめるようとする。エプレレノンもEMPHASIS-HFにて75歳以上では腎機能障害や高K血症を発症するリスクの上昇が報告されており、同様に注意が必要な抗アルドステロン薬である^[16]。

高齢者では心不全とうつの合併頻度が高く、うつは心不全の増悪因子である。その一方で治療薬である抗うつ薬についても服用中の患者において心不全が増悪することが報告されている。抗うつ薬開始12週後のうつや心イベントがSSRIのセルトラリン投与群とプラセボ群で有意差がなかったとする報告のみならず^[41]、抗うつ薬を処方されているNYHA分類のII度、III度の患者においてむしろ死亡率が有意に増大する(HR 1.49)とする報告^[42]がある。一般的には高齢の心不全患者においては抗うつ薬により心血管イベントの発症率が高いことに留意する必要があり、特に三環系抗うつ薬は心筋梗塞回復初期およびQT延長症候群に禁忌で、ルジオミールは心筋梗塞回復初期には禁忌である。

また、糖尿病治療薬のチアゾリジン薬には心不全のない患者においても心不全を発症させる危険性が報告されており^[21, 27]、心不全患者、心不全の既往者には使用すべきではない。それ以外の高齢者では少量から開始する。

引用文献

- [1] Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336(8): 525-33. Epub 1997/02/20.
- [2] Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, et al: Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. *Can J Cardiol* 2005; 21(3): 281-6.
- [3] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al; STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2005; 44: 213-8.
- [4] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [5] Ahmed A, Young JB, Love TE, et al: A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125(2): 246-53.
- [6] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, et al: Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J* 2012; 163(3): 407-14,414.e1.
- [7] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al: Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: A report from the Japanese Cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2012; 76(8): 1920-7.
- [8] Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(7): 735-40.
- [9] Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al: Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(5): 855-62.
- [10] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(7): 402-8.
- [11] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a fouryear study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(2): 194-7.
- [12] Furniss L, Craig SK, Burns A: Medication use in nursing homes for elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(7): 433-9.
- [13] Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51. Epub 2004/08/06.
- [14] Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. *J Card Fail* 2006; 12(3): 205-10.
- [15] Mazzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al: Frequency and predictors of hyperkalemia in patients ? 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012; 109(5):693-8.
- [16] Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al: Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014; 7(1): 51-8.
- [17] 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第4版作成委員会編: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
- [18] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289(6): 712-8. Epub 2003/02/15.
- [19] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン2014. ライフ・サイエンス出版, 東京, 2014.
- [20] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al: Differences between beta-blockers in patients with

- chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(17): 1780-7.
- [21] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al: Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111(5): 583-90.
- [22] Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al: Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298(22): 2634-43.
- [23] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3349-54.
- [24] Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al: A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2792-8.
- [25] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- [26] Loke YK, Singh S, Furberg CD: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9.
- [27] Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al: Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773-8.
- [28] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators: Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32(3): 187-202.
- [29] 嘸下性肺疾患研究会: 嘸下性肺疾患の診断と治療(改訂版). ファイザー, 東京, 2013.
- [30] Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al: Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007; 28(11): 1382-8.
- [31] Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, et al: A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. *Am Heart J* 2005; 149(4): 737-43.
- [32] Ferrari R: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6): 659-66.
- [33] Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al: Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105(8): 1140-6.
- [34] Solh AA, Saliba R: Pharmacologic prevention of aspiration pneumonia: a systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5(4): 352-62.
- [35] Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, et al: Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4260.
- [36] Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, et al: A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail* 2010; 3(4): 477-85.
- [37] Cohen-Solal A, McMurray JJ, Swedberg K, et al: Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 3022-8.
- [38] White HD, Aylward PE, Huang Z, et al: Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005; 112(22): 3391-9.
- [39] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349-55.
- [40] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353 (9146): 9-13.
- [41] Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al: Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(6): 670-80.
- [42] O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al: Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(9): 692-9.