

症例から学ぶ高齢者疾患の特徴とその対応（第1版第1刷） 補遺版

このたびはご購入いただきまして誠に有難うございます。本文中の訂正を含め、主に新薬の紹介と、変更があった治療目標の紹介を補遺版として掲載させていただきます。

2016年3月2日

症例から学ぶ 高齢者疾患の特徴とその対応 [補遺]

本文訂正

- ・ 39 頁 表 5-8 中

「夜間不穏・昼夜逆転」の項 5～7 行目

長期にわたる場合はハロペリドール半錠, 時にピレチア 1 錠を追加. ピレチアは抗コリン作用が強いので長時間使用しない. ハロペリドールの長期投与の際はパーキンソン症状の出現に注意する.

→下記に変更

長期にわたる夜間不穏・昼夜逆転の場合はセロクエル (25mg.) 1～2 錠を投与する.

- ・ 42 頁本文上から 5 行目訂正

150～160mmHg → 140～150mmHg

- ・ 115 頁索引

最下行に

わ行

ワルファリン 16 を追加

巻末に下記の表を追加

- ①新規経口抗凝固薬 (NOAC)
- ②アルツハイマー型認知症治療薬
- ③アルツハイマー型と誤診される疾患
- ④認知症の BPSD の対応 (私案)
- ⑤高齢者の降圧目標
- ⑥糖尿病治療薬 SGLT-2 阻害薬
- ⑦高齢者糖尿病の治療目標

新規経口抗凝固薬（NOAC）

一般名 (商品名)	ダビガトロン (ブラザキサ)	リバーロキサバン (イグザレルト)	アビキサバン (エリキュース)	エドキサバン (リクシアナ)
標的凝固因子	トロンピン阻害	第 Xa 因子阻害	第 Xa 因子阻害	第 Xa 因子阻害
排泄	腎 80%	腎 36%	腎 27%	腎 50%
適応	非弁膜症性心房細動の虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の予防	非弁膜症性心房細動の虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の予防	非弁膜症性心房細動の虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の予防	下肢整形外科手術施行時の静脈血栓塞栓症の予防
容量・用法	150mg を 1 日 2 回必要に応じて 110mg に減量	15mg を 1 日 1 回腎機能に応じて 10mg に減量	5mg を 1 日 2 回高年齢・体重・腎機能に応じて半減	30mg を 1 日一回
禁忌	クレアチニンクレアランス 30ml/分未満 PT 延長を示す肝障害	クレアチニンクレアランス 15ml/分未満 PT 延長を示す肝障害	クレアチニンクレアランス 15ml/分未満 PT 延長を示す肝障害	クレアチニンクレアランス 15ml/分未満 PT 延長を示す肝障害
その他の特記事項	出血性脳卒中の既往 脊椎・硬膜外カテーテル留置中	妊娠している女性		重度の腎機能障害 (クレアチニンクレアランス 30ml/分以下の患者)

非弁膜症性心房細動に心原性脳塞栓症が合併することがある。従来、その予防としてビタミン K を阻害してビタミン K 依存性凝固因子である第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸそして第Ⅹ因子の産生を抑制して血栓を防止する薬ワルファリンが広く使われてきた。今でも有効な薬である。近年凝固因子であるトロンピンや第 Xa（活性型因子の意味である）を直接阻害する薬が、心原性脳塞栓症の予防に使われるようになった。ただ新規経口抗凝固薬（NOAC）は投与中の抗凝固活性をワルファリンと違って測定できない。個々の症例でどの程度の抗凝固状態にあるかわからない。その上に NOAC の中和薬がないので、出血を合併した際に適切な処置ができない場合がある。ただワルファリンと比較してダビガトロンとアビキサバンは脳塞栓症の頻度を有意に低下させるとの臨床研究がある。

アルツハイマー型認知症治療薬

商品名	アリセプト	レミニール	リバスタッチ/ イクセロン	メマリー
作用機序	アセチルコリン分解酵素阻害 (AChEI)	AChEI, ニコチン性 ACh 受容体へのアロステリック増強作用	AChEI, ブチリル ChEI	NMDA 受容体阻害
適応範囲	軽～重度 AD レビー小体認知症	軽～中等度 AD	軽～中等度 AD	中～重度 AD
用量 (mg)	3 → 5 (2 週後) → 10mg	8 → 16 (→ 24) (4 週毎) mg	4.5, 9, 13.5, 18 (4 週毎) mg	5, 10, 15, 20 (1 週毎) mg (腎機能低下時半量)
臨床効果 24 週後 太字は有意差あり	CIBIC-J : 51% vs 22% CIBIC-J : 47% vs 24% (重度)	CIBIC-J : 19% vs 23%	CIBIC-J : 22% vs 15%	CIBIC-J : 有意差なし
	ADAS-J : - 2.96 SIB-J : 9.0	ADAS-J : - 2.56 (JPN5)	ADAS-J : - 1.2	SIB-J : 4.53
使用上の注意 副作用出現率	易怒性, 介護拒否, 多弁, 失神, 徐脈, 心不全, 消化性潰瘍, パーキンソン病増悪; (31.9%)	易怒性, 介護拒否, 無意味な多弁, 徐脈, 心ブロック, 食欲不振, 悪心, 頭痛; (52.4%)	易怒性, 介護拒否, 多弁, 皮膚かぶれ, 徐脈, 食欲不振, 悪心, 嘔吐; (83.9%)	傾眠, 眩暈, 頭痛, 便秘, 体重減少, 精神症状(易怒性), 腎機能低下時とくに注意 (36.6%)
AD 病態の進行抑制をするという成績は得られていない				

アルツハイマー型認知症の進行を遅延させる薬として脳中のアセチルコリンを増加させるアリセプト, レミニール, リバスタッチの 3 種類と NMAD 受容体阻害作用があるメマリーの 1 種類がある。

認知機能の変化は, ADAS-J あるいは SIB-J など実地医家が親しみのない検査で検討してえら成績で, 有効性もわずかである。抗認知症薬を投与して障害を受けた短期記憶障害, 時間・場所の見当識障害, 抽象的思考能力や日常生活遂行機能障害などの臨床症状が改善することはない。太字が有意差があったとの臨床研究を示している。

CIBIC (Clinician' interview-based impression of change) -J は医師が抗認知症薬の効果を観察する検査であるが, それで有意差が出た薬は一薬だけである。効果の割には易怒性, 介護拒否, 心不全, 消化器症状などの副作用が多い。

治療目標をしっかりとてて抗認知症薬の投与を開始するべきである。効果判定をしないで, 副作用を見落として漫然と投与される場合が多い。抗認知症薬の適応は現在考えられている以上に少ない。

アルツハイマー型や前頭側頭葉型認知症の場合は、定型的あるいは非定型的向精神薬を使う。

夜間不穏の場合はセロクエル（25）1錠～2錠，ただ糖尿病がある場合はリスパリドン（0.5～1）1錠，時にベゲタミンB半錠～1錠を投与する。介護拒否，理解できない多弁や行動過多，自己中心的な振る舞いにはリスパリドン（0.5～1）2錠/日，セロクエル半錠～2錠/日を朝夕に投与する。これらで効果がみられない場合はコントミン（12.5）半錠から1錠を1日3回投与する。レビー小体認知症は幻視，夜間の声だしなどの多彩な精神症状が認められるが，向精神薬に過敏に反応して症状を増悪させるので使わない。抗不安薬（セデコパン）などが有効な場合がある。投与していた向精神薬は，適切な介護で短期間に中止できる場合が多い。

認知機能を悪化させる抗コリン作用はコントミン，リスパリドンそしてセロクエルの順に強い。糖尿病や肥満患者はセロクエルを控える。これ等を念頭に置いて使い慣れた薬を投与する。

4. それでも不穏が残れば，不安の原因を推測しながら抗不安薬セデコパン（0.5）を投与する。ほとんどの例で周囲に迷惑をかけるBPSDは消失する。

厚労省のホームページにBPSDの薬物療法の指針が公開されている。この指針に従うとBPSDが一層複雑になって，多量の薬が必要となる場合が多い。

高齢者の降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
前期高齢患者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg 未満
後期高齢者患者	150/90mmHg 忍容性があれば 140/90mmHg	145/85mmHg 未満 忍容性があれば 135/85mmHg
糖尿病患者	130/80mmHg 未満	125/75mmHg 未満
CKD 患者（蛋白尿陽性）	130/80mmHg 未満	125/75mmHg 未満
脳血管障害患者 冠動脈患者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg

（日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2014年」より抜粋）

高齢者の血圧は朝 172/80mmHg、そして夕 96/56mmHg と変動が大きいことと脈圧幅が広いことが特徴である。血圧を測定して収縮期血圧が 110mmHg と低下している場合は、一日血圧を 4 回測定して、平均血圧を求めて降圧薬の投与量を考慮するべきである。過剰な降圧は高齢者の場合転倒のリスクを高める。最近心血管疾患を 1 つ以上もつ高齢者の場合 120/80mmHg 以下に下げると、心血管イベントや総死亡率が有意に減少するとの報告（SPRINT 試験）もあるが、高齢者の降圧は何を目的にするかをはっきりさせて血圧管理をしないと、過剰な降圧が図られがちである。ただガイドラインでも抗血栓服用中、ラクナ梗塞既往、脳出血既往、冠動脈疾患リスク重責の場合、可能であれば 130/80mmHg 未満が推奨されている。

2 型糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬

	スーグラ 25/50mg	フォシーガ 5/10mg	ルセフィ 2.5/5mg	デベルザ 20mg	カナグル 100mg	ジャディアンス 10/25mg
禁忌	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、重篤な体への侵襲がある場合 4. 重度の肝障害	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、手術前後	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、手術前後	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、手術前後 4. 重度の肝障害	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、手術前後 4. 重度の腎障害	1. 重症ケトosis 2. 糖尿病性昏睡または前昏睡 3. 重症感染症、手術前後 4. 重度の腎障害 5. 中程度腎障害
副作用	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水症（脳梗塞など）	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水（脳梗塞など）	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水（脳梗塞など）	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水（脳梗塞など）	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水（脳梗塞など）	1. 低血糖 2. 腎盂腎炎・性器感染症 3. 脱水（脳梗塞など）
用法・用量	成人には 50mg を 1 日 1 回。経過をみながら 100mg まで増量可。	成人には 5mg を 1 日 1 回。経過をみながら 10mg まで増量可。	成人には 2.5mg を 1 日 1 回経過をみながら 5mg まで増量可。	成人には 20mg を 1 日 1 回	成人には 100mg 1 日 1 回	成人に 10mg 1 日 1 回。経過をみて 25mg まで増量可。

血糖を低下させる新しい薬としてナトリウムグルコース共輸送体（SGLT2）阻害薬が臨床的に使われるようになった。この治療薬の前に DPP4 阻害薬（ジャンヌビヤ、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザなど）が生理的なインスリン分泌薬として臨床に登場して、現在経口糖尿病薬として最も広く使われている。ただ期待に反して DPP4 阻害薬は糖尿病合併症や糖尿病関連死を減少させないことが明らかになった。さらに心不全による入院患者の増加や、関節炎を起こすことも指摘されている。

今回紹介した SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管で 90% 以上のグルコースを再吸収させる役割を担っているタンパクで、SGLT2 の機能を阻害すると尿糖排泄が増えて、高血糖を是正するとの従来の経口糖尿病薬と作用機序の違った治療薬である。糖尿病合併症を低下させるとの成績も報告されている。

ただ糖排泄と同時に失われる水の増加で多尿と、結果として脱水をおこして、脳梗塞のような脳血管閉塞の合併症の発症が報告されている。高齢者や腎機能の低下している患者には注意して使うべきである。尿路感染症や性器感染症も合併する。

高齢者糖尿病の治療目標

従来 of 血糖目標値

視標	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (NGSP)	6.2 未満	6.2 ~ 6.9 未満	6.9 ~ 7.4 未満	7.4 ~ 8.4 未満	8.4 以上
空腹時血糖値 (mg/dl)	80 ~ 110 未満	110 ~ 130 未満	130 ~ 160 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値	80 ~ 140 未満	140 ~ 180 未満	180 ~ 220 未満		220 以上

(糖尿病治療ガイドライン 2012-2013)

新しい血糖コントロール目標値

目標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

(糖尿病治療ガイドライン 2014-2015)

高齢者糖尿病の治療目標値（私案）

血糖値 空腹時血糖 食後2時間値 (mg/dl)	健常者 < 140 < 250	精神・身体疾患あり < 160 < 280
HbA1c (NGSP) (%)	7%未満	7.5～8.2 7%未満：低血糖注意
総コレステロール (mg/dl) LDL (mg) HDL (mg) トリグリセリド	CVDなし < 200 < 120 > 40 < 150	CVDあり < 180 < 100 > 40 < 150
血圧 (mmHg)	150/90	130/85

(糖尿病治療ガイド2012-2013, 2014-2015, J-EDIT, 井藤英喜:高齢者糖尿病の治療指針. プラクティス 26:496-503 より)

糖尿病の高齢者の血糖管理は、以前より緩徐になっている。

日本糖尿病学会編糖尿病治療ガイド2014-2015によると、精神的・身体的理由で治療強化が困難な場合はHbA1Cを8%以下にすればよいとしている。

後期高齢者は食事が一定せず、服薬アドヒアランスも悪いのですべての高齢者の治療目標をHbA1C8%以下にすればよいであろう。6.5%以下に下げると低血糖を頻回にきたす可能性が高い。過剰な血糖管理で低血糖発作を繰り返して、うつになったり、認知障害をきたす症例は、実地医家が想像しているよりはるかに多い。高齢発症の糖尿病患者は血管障害、網膜症そして腎障害を急速に悪化させる例は少ない。2014-2015年では治療目標がHbA1Cだけで示してあるが、目標とする血糖値も知っておかないと、投薬治療がごてごてに回る。参考のためにHbA1Cを8%以下に維持するために、2012-2013年度版の血糖コントロールも参考にしなければならない。高齢者の血糖管理の目標値はThe lower, the worseであることを示したJ-EDITの成績などを参考にして、高齢者糖尿病治療目標値を掲げた。

(2016年1月発行 金芳堂)