

ワーファリンと骨粗しょう症

沖縄県立中部病院 総合内科

医師 金城 光代

はじめに

高齢化とともに心血管疾患増加に伴うワーファリン使用頻度は高い。一方、骨粗しょう症による骨折がADL低下に大きく関与している。骨粗しょう症に関連した大腿骨頸部骨折後では、骨折後合併症や死亡率が高く、国にとっての医療経済的な負担も大きくなっている。薬剤性骨粗しょう症のうち、一部の文献では、ワーファリンによる骨密度低下および骨折頻度の増加が報告されているが、関連性は未だ明らかでない。

米国データは、米国保健省が実施している米国全国健康栄養調査National Health and Nutrition Examination Survey, nutrition survey (NHANES) のデータおよび沖縄県立中部病院のワーファリン使用患者における骨密度を評価し、骨折のリスクを検証する。

方 法

米国患者について1988年から1994年までのNHANESより、ワーファリン使用患者と非使用患者において骨密度の比較を行った。交絡因子として、年齢、性別、合併疾患、BMI、喫煙も含めた多因子モデルを用いて、ワーファリンが骨量減少に独立したリスク因子となっているかを解析した。また、ワーファリン使用期間と骨量減少の関連性を調べた。日本データとして、沖縄県立中部病院のカルテレビューを行い、ワーファリン内服患者における骨量減少に関わる因子と骨密度測定を行ってまとめた。

結 果

米国データより、ワーファリン使用者116人とワーファリン非使用者14,530人が同定された。ワーファリン使用群では非使用群に比べ、高齢で、喫煙者が少なく、転倒歴および心血管疾患が多かった(表1)。大腿骨頸部の骨密度を両群で比較すると、単変量解析ではワーファリン使用群で骨密度が有意に低かったが、年齢性別を含む多変量解析では、両群に有意差を認めなかった(表2)。ワーファリン使用期間を4群に分類し骨密度の変化を評価したところ、ワーファリン使用期間によらず骨密度の変化を認めなかった(表3)。日本人データにおいて、ワーファリン使用群の特徴と骨密度を調べた。ワーファリンの平均試用期間は7年で、骨粗しょう症と診断された患者は13人中1人のみであった(表4)。

表1 ワーファリン使用患者と非使用者の患者背景 (NHANES)

	% (N) or 平均値 (± SD)	
	ワーファリンあり	ワーファリンなし
N(人)	116	14,530
年齢	70 (12.4)†	48 (19.0)
女性	43 (50)	51 (7,482)
白人	73 (85)	42 (6,096)
Body mass index, kg/m ²	27 (5)	27 (6)
喫煙(現在)	11 (13)†	26 (3,838)
転倒歴(問診から1年以内)	22 (26) †	7 (1,041)
心不全の既往	32 (30)†	8 (365)
心血管イベントの既往	32 (30)†	7 (303)
血清 25-hydroxy vitamin D, ng/ml	27 (12)	26 (11)
カルシウム摂取量(mg/day)	756.4 (448.4)	767.6 (548.2)
経口ステロイド	3 (13)	1 (13)
サイアザイド	11.2 (13)	6.3 (913)
Beta阻害薬	23 (20)†	5 (734)

† p ≤ 0.05 両群比較

表2 ワーファリン使用群と非使用群の大腿骨頸部の骨密度の比較

骨密度 g/cm ²	ワーファリンあり	ワーファリンなし	P - value
平均値(95%信頼区間)	(N = 116)	(N = 14,530)	
未補正值	0.73 (0.48, 0.98)	0.83 (0.76, 0.90)	<0.0001
年齢・性別補正值	0.83 (0.61, 1.05)	0.83 (0.76, 0.90)	0.5
補正值†	0.84 (0.63, 1.05)	0.83 (0.76, 0.90)	0.6

†補正：年齢、性別、人種、BMI、喫煙、アルコール、骨折歴、MET、転倒、心不全、血管イベント、血清ビタミンD値、カルシウム摂取量、ステロイド、ホルモン剤、サイアザイド、β遮断薬

表3 大腿骨頸部骨密度：ワーファリン使用期間による比較

	ワーファリン使用期間			
	1-213 日	213-730 日	730-1,825 日	1,825-6,570 日
N(人)	28	25	30	33
骨密度g/cm ²	0.80 (0.77, 0.83)	0.82 (0.78, 0.85)	0.85 (0.81, 0.85)	0.81 (0.78, 0.84)
平均値 (95%信頼区間)				

表4 日本人におけるワーファリン使用中の骨密度

	ワーファリンあり
N(人)	13
年齢	59 (36-82)
女性	75% (10)
Body mass index, kg/m ²	26 (19-39)
喫煙(現在)	26% (3)
骨折歴(問診から1年以内)	26% (3)
心房細動の既往	38% (5)
弁膜症治療の既往	38% (5)
ステロイド使用歴あり	31% (4)
ワーファリン使用期間(年)	7年3ヶ月 (0.3-13)
骨粗しょう症あり(Tスコア<-2.5) †	8% (1)

†腰椎または大腿骨頸部の骨密度によるTスコア

ワーファリン使用と骨粗しょう症悪化・骨折増加については見解が一致しない。これまでワーファリンと骨粗しょう症に関連した論文数は多くないが、骨粗しょう症性骨折を増加させないという意見のほうが多い。この度の研究では、高齢者社会で重要なテーマとなる「ワーファリンによる骨粗しょう症・骨折への影響」について裏付けを行い、今後の臨床現場での骨折モニタリングやスクリーニングに大きく寄与する可能性がある。

考 察

今回の研究結果より、ワーファリンは薬剤性骨粗しょう症の原因と考えにくい。長期使用群でも骨密度の変化を認めなかったことから、ワーファリンを使用する上で、骨粗しょう症予防や治療を行う必要性については、各患者の他の骨粗しょう症リスクを評価する重要性が強調される。

ワーファリンは高齢の心血管疾患の既往のある患者に使用されることから、年齢そのものによる骨粗しょう症リスクは上昇する。骨粗しょう症に寄与する各因子を周知しておくことは骨折リスクの評価の上では重要であり、今回の研究結果からワーファリンが独立した骨粗しょう症リスク因子と考えにくいことから、臨床上、薬剤性骨粗しょう症の評価を行う際に役立つ。

要 約

ワーファリンは心血管疾患で広く用いられる薬剤である。骨粗しょう症による大腿骨頸部骨折は死亡率増加にもつながる重篤な疾患であり、心血管疾患のために用いられるワーファリンが薬剤性骨粗しょう症の原因となりうるかどうかを知ることは重要である。これまでの研究では見解の相違があったが、今回の研究結果からワーファリン使用が独立した薬剤性骨粗しょう症の原因とは考えにくいことが示された。長期使用の患者でも骨密度の変化は認めなかった。ワーファリン使用は高齢で合併症の多い患者に処方されることが多いことから、薬剤性も含めた骨粗しょう症リスク因子について一つ一つ確認していく必要がある。

文 献

1. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, et al.: Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 (5) :1201-1208.
2. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone.* 1996;18 (5) :487-488.
3. Knapen MHJ, Kruseman ACN, Wouters RSME, Vermeer C: Correlation of Serum Osteocalcin Fractions with Bone Mineral Density in Women During the First 10 Years after Menopause. *Calcified Tissue International.* 1998;63 (5) :375-379.
4. Vermeer C, Knapen MH, Schurgers LJ: Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol.* 1998;51 (6) :424-426.
5. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR: Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annals of internal medicine.* 1998;128 (10) :829-832.

6. Mamdani M, Upshur RE, Anderson G, Bartle BR, Laupacis A: Warfarin therapy and risk of hip fracture among elderly patients. *Pharmacotherapy*. 2003;23 (1) :1-4.
7. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF: Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006;166 (2) :241-246.
8. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA: Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA*. 1980;243 (15) :1549-1551.
9. Philip WJU, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS: Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM*. 1995;88 (9) :635-640.
10. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd: Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 1999;9 (5) :441-448.
11. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, et al.: Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89 (10) :4904-4909.
12. Pilon D, Castilloux AM, Dorais M, LeLorier J: Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13 (5) :289-294.