

高齢日本人の非弁膜症性心房細動に対するワルファリン療法における目標 PT-INR 範囲の再検討および薬剤師の外来介入による同療法の質改善研究

Reappraisal of Target PT-INR Ranges for Elderly Japanese with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Warfarin and Impacts of Pharmacist's Intervention on the Quality of Warfarin Therapy

平成 24 年度入学 大串篤史 (Ohgushi, Atsushi)

指導教員 越前宏俊

I. ワルファリン服用中の非弁膜性心房細動を有する日本人高齢患者における PT-INR 値と大出血リスクの再検討

【背景】ワルファリン(WF)は高齢の非弁膜性心房細動(NVAF)患者の抗凝固療法で頻用される。WF投与量の個別化はプロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)で評価する抗凝固効果を指標として行われており、白人では年齢によらず、日本人でも70歳未満のでは2.0-3.0が推奨されている。しかし、日本循環器病学会の指針では、過去の少人数の全年齢対象の観察研究においてPT-INRが2.6以上で出血リスクが増加したとするデータに基づき年齢70歳以上の日本人患者に対しては依然として1.6-2.6を治療目標値としている。本研究では、症例対象研究による適切なリスク評価に基づき同患者の推奨PT-INRを再評価することを目的とした。

【方法】本研究ではNested case-control研究デザインを採用した。

対象患者は 2010 年 11 月から 2014 年 3 月に関東労災病院を受診した 70 歳以上の NVAf 患者で WF 処方歴のある者を電子化診療データベースから抽出し、コホート集団とした。次いで、過去の大規模研究での重篤出血診断基準を準用してコホート集団内で大出血事象を発症した患者を抽出し症例(ケース)とした。さらに、各ケースに対して、暦日・年齢・性別・WF 投与期間・処方医に基づく risk-set sampling 法を用いて 2 例の対照患者(コントロール)をランダムに設定した。対照患者の PT-INR 値は、対応するケースの PT-INR 値取得日に最も近い暦日の PT-INR 値を収集した。その他のリスク解析に必要な臨床データと WF の抗凝固効果に影響する可能性のある併用薬を診療録から収集した。本研究は、ヘルシンキ宣言に準拠して計画され、実施前に関東労災病院の施設内倫理審査委員会により承認された。連続変数の比較は対応のある t-検定、カテゴリー変数の比較はマクネマー検定を用いた。重篤出血リスクは対象者を PT-INR 値に応じて 5 群(≤ 1.49 、 $1.50-1.99$ 、 $2.00-2.49$ 、 $2.50-2.99$ 、 ≥ 3.00)に分類し、 $2.00-2.49$ を基準として各群の重篤出血リスクを条件付きロジスティック回帰分析により評価し、オッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)を算出した。統計解析は JMP Pro v.11 を用い、 $p < 0.05$ で統計的に有意と判断した。

【結果】 WF 服用高齢者 806 名(918 人・年)からなるコホートが作成され、32 名のケースと 64 名のコントロール患者が特定された。ケースの重篤出血発現率は、 $3.5/100$ 人・年であった。ケースの内訳は、消化管出血 16 名、頭蓋内出血 8 名、凝固障害 5 名、および気道出血 3 名であった。PT-INR 中央値(四分位範囲)は、ケース

患者の 2.62 (1.97-5.30) に対してコントロール患者は 1.75 (1.52-2.14) であり、ケース患者が有意に ($p < 0.05$) 高値であった。PT-INR 範囲別の重篤出血事象リ

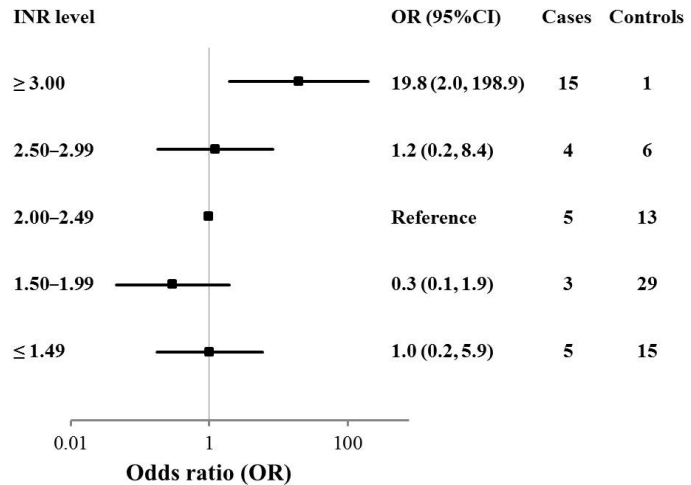


Figure 2. Comparisons of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals for developing major bleeding stratified by prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR). The horizontal bars indicate 95% confidence intervals (CIs) calculated by the conditional logistic regression method.

スクを評価すると PT-INR 2.00-2.49 を基準として ($OR = 1$)、PT-INR 2.50-2.99、1.50-1.99 および ≤ 1.49 は有意差が無く PT-INR ≥ 3.00 範囲の OR のみが統計学的有意に ($p < 0.05$) 高値であった (Figure 1)。

【考察】本研究は高齢日本人患者における PT-INR 値と重篤出血リスクの関連を評価した本邦初の Nested case-control 研究である。結果から PT-INR 2.00-2.49 の患者を基準とした場合、PT-INR ≥ 3.00 の患者では約 20 倍以上の重篤出血リスクがあるが、PT-INR 2.50-2.99 の範囲の患者における重篤出血発現リスクは基準範囲と同程度 ($OR 1.23$) であった。我々の調査結果は、高齢の日本人 NVAf 患者のための目標 PT-INR 範囲の上限を 3.00 まで拡張できるとする考えを支持するものである。かつて日本の WF 療法患者に対する推奨 PT-INR 値は観察研究に基づくリスク評価のみで 1.6-2.6 と推奨されており、効果とリスクの両者を評価して白人患者で確立された 2.0-3.0 とは齟齬があった。しかし、最近、J-Rhythm 研究など

の日本人を対象とした大規模前向きコホート研究が実施され、その結果に基づいて非高齢患者に対する推奨値は 2.0-3.0 と白人と同様に改定された。本研究は、症例対照研究の手法を用いることにより高齢日本人患者においても重篤出血リスクを考慮する限りにおいては PT-INR は < 3.0 を推奨範囲とすべきことを明らかとした。

II. 薬剤師の外来治療介入による WF 療法の質向上評価

【背景】 NVAF 患者における WF の抗凝固療法の質は全治療期間のなかで PT-INR 値が推奨治療範囲に維持された時間の割合 (Time in therapeutic range、TTR) で評価され、この値が 60% 以上であれば良質とされる。申請者が勤務する関東労災病院の外来における WF 療法を調査すると TTR% は平均 48% と低かった。その原因として、多忙な外来診療の中で WF の投与量個別化がもっぱら医師の経験に依存してなされていたこと、外来受診間隔が通常 3 ヶ月程度と長いため投与量変更後の綿密なフォローアップが不可能であったこと、医師の面談時間では OTC 薬を含む併用薬の調査や食事指導が不十分であったことが指摘された。そこで、外来診療管理委員会の承認の後に 2013 年 4 月より WF の維持療法を受けている外来患者を対象として薬剤師が患者に面談し WF 投与量変更や服薬支援を行う治療介入活動 (WF 外来) を開始した。本研究では WF 外来が患者の TTR 改善に有益であったかを検討することを目的とした。

【方法】 本研究は治療介入前後の比較研究である。対象患者は電子診療データベースを用いて抽出された 2013 年 4 月から 2015 年 12 月の期間に WF 外来で薬剤師による介入実績があった NVAF 患者である。WF 外来では、受診当日に測定された PT-INR 値を薬剤師

が評価し、推奨治療域を外れた場合には、医師との協議により事前に承認を得た WF 補正アルゴリズムを用いて投与量を変更した。また、OTC を含めて WF の動態あるいは薬力学に影響する薬物の服用をチェックし、存在した場合には医師と協議し併用中止などの措置を行った。また、患者の PT-INR 変動に応じて食事の聞き取り調査を行いビタミン K 含有食品の摂取などを調査した。WF 外来による介入の WF 療法の質への影響は、各症例につき PT-INR 記録をもとに算出した TTR% で評価した。また、年齢、性別、身長、体重、血清クレアチニン値、CHADS₂ スコア、PT-INR 値、WF 服用期間、薬剤師による WF 外来受診回数、併用薬を調査した。TTR% 算定の観察期間は、対象患者毎に WF 外来での介入前後の観察期間を一致させた。本研究は、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に準拠して計画され、研究計画書は関東労災病院の施設内倫理審査委員会によって承認された。連続変数の比較は対応のある t-検定、カテゴリー変数の比較はマクネマー検定によって行われた。交絡因子は、PT-INR 値測定回数とし、線形回帰分析にて解析を行った。解析は JMP Pro v.11 を用いて実施し $p < 0.05$ で有意であると判断した。

【結果】調査の結果、120 名の WF 外来介入歴のある患者から、WF の適応疾患が NVAf であった患者 98 名を特定した。そのうち 20 名は、介入開始前後いずれかの観察期間が 100 日未満または収集可能な PT-INR 値が複数ないため TTR% 算出から除外された。薬剤師による WF 外来受診前後の TTR% 変化を Figure 1 に示した。

TTR%は WF 外来受診前の平均 51.6% から受診後の 72.3% に有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。また、PT-INR が治療域下限以下であった患者は

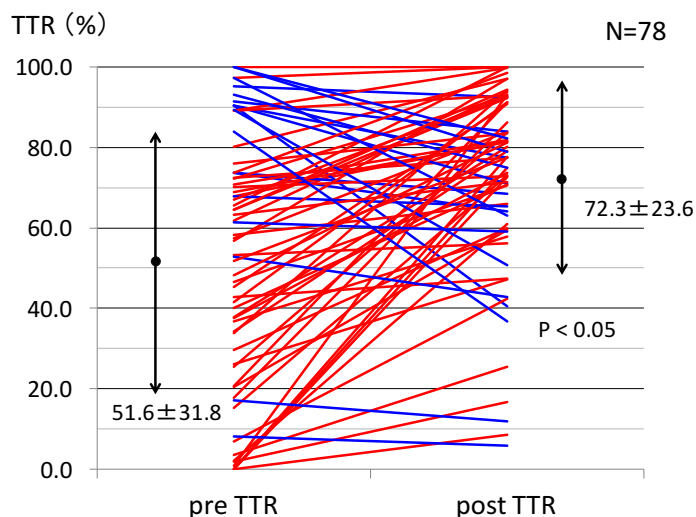


Figure 1. Improvement within time in therapeutic range (TTR). TTR after the introduction of POC (post TTR) was much higher than that before its introduction (pre TTR). Each line indicates the TTR change in individual patients. Red line, improvement in TTR; blue line, deterioration of TTR. Error bars, mean \pm SD. A significant difference is detected by Paired t-test.

WF 外来受診前の平均 42.8% から受診後の 19.5% へ有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。WF 療法の質が高いと評価される TTR% $\geq 60\%$ の達成割合は、WF 外来前の 47% から WF 外来受診後の 76% へ有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。TTR% と WF 外来受診回数との間には有意な相関関係 ($r=0.77$, $p < 0.05$) が認められた。

【考察】本研究は、無作為化された比較研究ではないものの、薬剤師が定期的に WF 服用患者の外来診療に介入することにより、同一施設の WF 療法の質が TTR% による客観的な指標に基づいて有意に向上することを明らかにした。この結果は、薬剤師が医師の協働により薬物治療に参画することが薬物治療の質向上に繋がる可能性を示唆している。今後、他の領域においても同様の試みの効果を検証することが必要であると考えます。

《参考文献》

Ohgushi A., Ohtani T., Nakayama N., Asai S., Ishii Y., Namiki A., Akazawa M., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci*, 2:2 (2016).