

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 大串 篤史 (Ohgushi, Atsushi)

ワルファリン(WF)は高齢の「非弁膜症性心房細動(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。そこで申請者は、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を再評価する研究を行った。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、2例の対照患者(コントロール)をランダムに設定した。その結果、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。以上のデータから申請者は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と考察した。

さらに申請者はNVAF患者におけるWFの抗凝固療法の質を向上させる目的で、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。その結果、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% 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 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。その結果から薬剤師が定期的に 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。

以上をまとめると、本研究は臨床薬剤師の薬物治療適正化活動への関与において大きな功績を挙げたものと考えられた。審査会における質疑応答、最終論文の作成も満足できる内容で終了した。以上より審査に関係した下記の 3 者は一致して、本論文が博士の学位に相当するものを認める事で意見の一致を見た。

平成 26 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

越前宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授

高橋晴美 印

副査 明治薬科大学 教授

赤沢学 印