

CoaguChek XSを用いた高齢患者のワルファリン治療の実際とその有用性

Vitamin K Antagonist Therapy under PT-INR Monitoring with CoaguChek XS System for Japanese Aged Patients; A Real-World Data of Adverse Events and Its Safety Profile

溝渕 正寛^{1,*} 井上 大介² 高木 力³ 高島 啓文⁴ 谷口 浩也⁵ 関 透⁶ 円城寺 由久⁷ 加藤 香代子⁸
米村 哲朗⁸ 中村 茂¹

Masahiro MIZOBUCHI, MD^{1,*}, Daisuke INOUE, MD², Tsutomu TAKAGI, MD, FJCC³, Hirofumi TAKASHIMA, MD⁴, Hiroya TANIGUCHI, MD⁵, Tohru SEKI, MD⁶, Yoshihisa ENJOJI, MD⁷, Kayoko KATOH⁸, Tetsuro YONEMURA⁸, Shigeru NAKAMURA, MD, FJCC¹

¹ 京都桂病院心臓血管センター内科, ² 井上医院, ³ 高木循環器科診療所, ⁴ 高島診療所, ⁵ 谷口医院, ⁶ 関医院内科循環器科, ⁷ 冠心会大崎病院東京ハートセンター, ⁸ 京都桂病院臨床検査科

要 約

- 目的** 高齢患者における抗凝固療法では、迅速かつ正確なPT-INR測定結果が得られないため対応に苦慮することが多い。PT-INR簡易迅速測定器であるCoaguChek XSは約1分で測定結果を得ることが可能である。この測定結果に基づいた医師の投薬変更および服薬指導の介入頻度を定量的に評価し、本機器のニーズと有用性を検討する。またワルファリン継続困難となる臨床的有害事象（死亡、入院、出血、治療中止）の発生状況を調査する。
- 方法** 京都市内の循環器専門クリニック5施設において、抗凝固療法を必要とする高齢患者を対象にCoaguChek XSを3カ月間試験運用し、測定結果に基づいた臨床的介入（ワルファリン投薬量の変更、服薬指導）への影響を計測した。また観察期間中の臨床的有害事象（出血、入院、死亡、治療中断イベント）の発生頻度を観測した。
- 結果** 121名（平均年齢76歳）の患者を対象とし、平均観察期間79日においてPT-INRは平均3回実施された。投薬量変更は39名（32%）にのべ54件、服薬指導は49名（40%）にのべ67件施行された。イベントは9例（死亡3名、入院4名、小出血1名、治療中止1名）に認められた。平均PT-INRは1.8であったが、その最頻値は非介入群1.63に対し、介入群では1.10と治療域（1.6～2.6）を大きく下回っていた。イベント発生率は服薬非介入群に比して服薬介入群で有意に高かった（服薬変更あり15% vs. なし3.6%, $p=0.022$ ）。
- 結論** CoaguChek XSを導入することにより、約40%の患者に介入が実施された。特に介入群ではコントロールに難渋する実情が反映され、高イベント率との関連も示唆された。本機器の導入は医師の介入行動に大きく影響を与えており、イベント発生率の結果からもその臨床的意義は大きいと考えられる。

<Keywords> 血栓塞栓
抗凝固薬（ワルファリン）

PT-INR

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 7-13

目 的

安全かつ確実なワルファリンコントロールにはPT-INRのモニタリングが必須であるが、外来診療の主体となる診療所・クリニックでは、多くの場合外注検査に依存することとなるため、投薬量変更や、患者への適切な服薬指導などの臨床的介入や対応の間にタイムラグが生じる。特に高齢患者に

おいては、血栓塞栓症や出血など生命予後を左右する合併症に直結する可能性がある。近年thrombin阻害薬(dabigatran)や、第Xa因子阻害薬の登場により、これらの問題の解決も期待されたが、高齢患者へのdabigatranの投与による出血性合併症、死亡例などが確認されつつある^{1,2)}ことから、PT-INRをガイドとしたワルファリンの適正使用と合併症の低減化は、今後はむしろ高齢患者において重要となる。

CoaguChek XS[®] (Roche Diagnostics Inc.) は小型・軽量の、携帯可能なPT-INR簡易測定器である。通常の光学的測定法は採血手技や検体の保存状態、機器や試薬の調整が検

* 京都桂病院心臓血管センター内科
615-8256 京都市西京区山田平尾町17
E-mail: kcvc.mizobuchi@katsura.com
2012年5月1日受付, 2012年5月14日改訂, 2012年5月15日受理

査精度に影響を与えるが、本機器はごく少量の血液のみで計測が可能で、検査操作に伴う問題点が少ない。さらに本装置で使用するテストストリップはヒトリコンビナントトロンボプラスチンを採用している点において (ISI = 1.0)、動物由来のトロンボプラスチンを使用する従来の計測法よりもむしろ正確である³⁴⁾。海外では患者の自己測定によるワルファリンコントロールが行われているとの報告⁵⁾もあり、多くのメリットが期待できる。しかし最大のデメリットである、コストの存在が見逃せない。現在のところ、本機器のテストストリップにかかるコストはカバーされない。したがってCoaguChek XSの導入にあたっては、そのメリットとコストとのバランスを考慮する必要がある。

このような観点から、外来診療での高齢患者への抗血栓療法に際して行われる投薬量変更や服薬指導などの、医師による直接的な介入の頻度と実態を明らかにすることは、CoaguChek XSの有用性を検討するうえで重要なデータとなる。さらに実際の地域医療における抗凝固療法に関連した有害事象を調査することは、今後のわが国における高齢者医療の方向性を検討するうえでも、重要性が高い。

本研究の目的は、高齢者を主たる対象とする外来診療での抗凝固療法における問題点と、そこから導かれるCoaguChek XSのニーズを明らかにし、さらにその臨床的有用性を示すことである。

対象と方法

1. 対象

当センターと連携関係にある京都市内の循環器専門クリニック5施設に調査を依頼した。これらの施設においてワルファリンによる抗血栓療法を要する高齢患者を対象として、2010年1~9月の8カ月間においてCoaguChek XSを用いたPT-INR計測を行った。そして本機器によって得られたPT-INRの結果から、医師による①処方介入 (投薬量変更・中止)、②服薬指導が行われた頻度を観測した。さらに対象患者の有害事象の発生についても観測を行った。予後については、観測期間中に発生した死亡、入院、出血性合併症、塞栓症、治療中止 (治療終了は除く) については、いかなる原因であっても抗血栓療法中の有害事象 (イベント) と定義し、その発生をエンドポイントとした。

対象は原疾患を問わず、原則60歳以上のワルファリンによる抗血栓療法を必要とする患者とした。対象患者の選定につ

いては、各クリニックの担当医師によって判断され、口頭ないし文書による同意を得た。PT-INR値については光学的測定法の併用も可能としたが、臨床的介入行動については、CoaguChek XSによって得られた値を判断基準とした。

なお、本調査に先立ち、CoaguChek XSによるPT-INR値の信頼性を確認するため、2009年11~12月の1カ月間に京都桂病院心臓血管センター外来において、PT-INR検査のほか生化学採血を必要としたワルファリン投与中の患者98名を対象とし、従来の光学的測定法とCoaguChek XSによる合成基質電極法による比較試験を行った。CoaguChek XS (ISI = 1.0) での測定には、生化学検査用に採血した一般採血管の検体の一部を用いて、採血直後に速やかに測定を行った。また光学的測定法には3.13%クエン酸ナトリウム管にて採血した後3,000 rpmにて10分間遠心分離を行ってから、検査機器にSysmex社CS2100i、試薬にはトロンボレルS (ヒト胎盤由来組織トロンボプラスチン、ISI = 1.03) を用いて測定を行った。

2. 統計学的検討

臨床的介入行動の有無と患者背景の比較に際してはパラメトリックデータをunpaired t-test、ノンパラメトリックデータについてはMann-Whitney U testにより検討した。また臨床的介入行動の有無とPT-INRの分布の検討に際しては、介入の有無で分類を行い、各々の群のデータの正規性検定をKolmogorov-Smirnov検定で行い、かつ等分散性の検定をLevene testにて行った。

CoaguChek XSと光学的測定法の比較には単回帰法を用いて回帰式と重相関係数の算出を行った。

結果

1. CoaguChek XSと光学的測定法によるPT-INR値の比較試験

結果を図1に示す。光学的測定法と、CoaguChek XSによるPT-INR値は $y = 0.9891x - 0.0268$ ($R^2 = 0.9461$) と、きわめて良好な相関が得られ、CoaguChek XSの信頼性を担保するものと考えられた。

2. 患者背景

対象患者背景を表1に示す。患者総数は121例で、平均年齢は76歳であった。抗血栓療法の対象となった疾患は、心

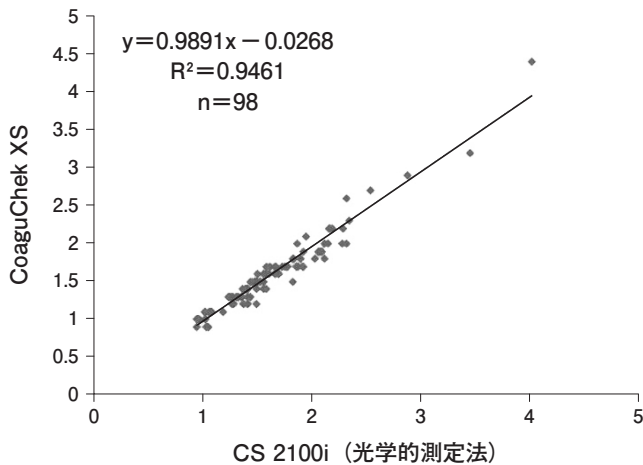


図1 CoaguChek XSと光学的測定法によるPT-INR値の比較。
縦軸：CoaguChek XS，横軸：光学的測定法によるPT-INR。
CoaguChek XSは従来の光学的測定法ときわめて良好な相関を示している。

房細動が102例で最多であった。新規導入例は4例のみで、117例がワルファリンを継続使用されていた。採血方法は全例において静脈採血により行われた。指頭血は測定時に十分な採血量が得られないことや、光学的測定法との併用の観点から静脈血採血とあわせて補助的に施行された。観察期間79 ± 46日間に於いて、平均測定回数は3.0 ± 1.2回で、全測定例における平均PT-INR値は1.79であった。

3. 指導介入

指導介入は121例中49例、のべ67件施行された(平均1.4 ± 0.8回/人)。指導介入の有無に基づく疾患分布については、処方の場合と同様に2群間で有意差はなかった。その他の患者背景の比較を表2に、PT-INR値の分布を図2に示す。Kolmogorov-Smirnov検定にて非介入群、介入群ともにデータは正規分布に従う(非介入群 $p = 0.200$, 介入群 $p = 0.078$)ことが示され、Levene testでも2群の等分散性が示された(有意確率 $p = 0.284$)。平均値については非介入群PT-INR 1.82 ± 0.36 , 介入群PT-INR 1.74 ± 0.44 と、高齢者における至適治療域である1.6~2.6を達成し2群間で有意差は認めない(unpaired t-test: $p = 0.284$)が、変動係数は介入群で大きく(非介入群19.8% vs. 介入群25.3%)、コントロールに難渋した臨床状況を反映した結果となっている。

表1 対象患者背景.

年齢 (平均)	76歳
性別	男性：女性 = 67：53(不明1)
抗凝固療法対象疾患(重複あり)	
心房細動	102例
人工弁置換術後	7例
冠動脈バイパス術後	2例
深部静脈血栓症・肺塞栓症	14例
弁膜症	2例
心腔内血栓	2例
ステント血栓症	1例
不明	3例
新規導入/継続管理	4例/117例
採血方法(静脈血/指頭血)	295/77(回)
平均調査期間	79 ± 46(日)
平均測定回数	3.0 ± 1.2(回)
平均PT-INR	1.79

表2 服薬指導介入の有無による背景比較.

	なし (n=72)	あり (n=49)	
年齢	75 ± 7.2(歳)	77 ± 7.9(歳)	NS
性別 (M/F)	32/39 (1名不明)	28/21	NS
調査期間	70 ± 41(日)	89 ± 51(日)	$p = 0.02$
測定回数	2.9 ± 1.1(回)	3.7 ± 1.4(回)	$p = 0.03$
平均INR	1.82 ± 0.36 (1.20-3.00)	1.74 ± 0.44 (1.00-2.47)	NS
新規導入	0	4	$p = 0.014$
イベント	3 (4.1%)	6 (12%)	NS

4. 処方介入

CoaguChek XSで得られたPT-INR値に基づく処方介入は121例中39例、のべ54件施行された[平均1.4 ± 0.7 (0~7)回/人]。処方介入の有無に基づく疾患分布については2群間で有意差はなかった。その他の患者背景の比較を表3に示す。年齢、性別に有意差は認めなかった。介入群においては新規導入例と測定回数が有意に多い結果であった。また各患者における観察期間中の平均PT-INRの分布を検討すると(図3),

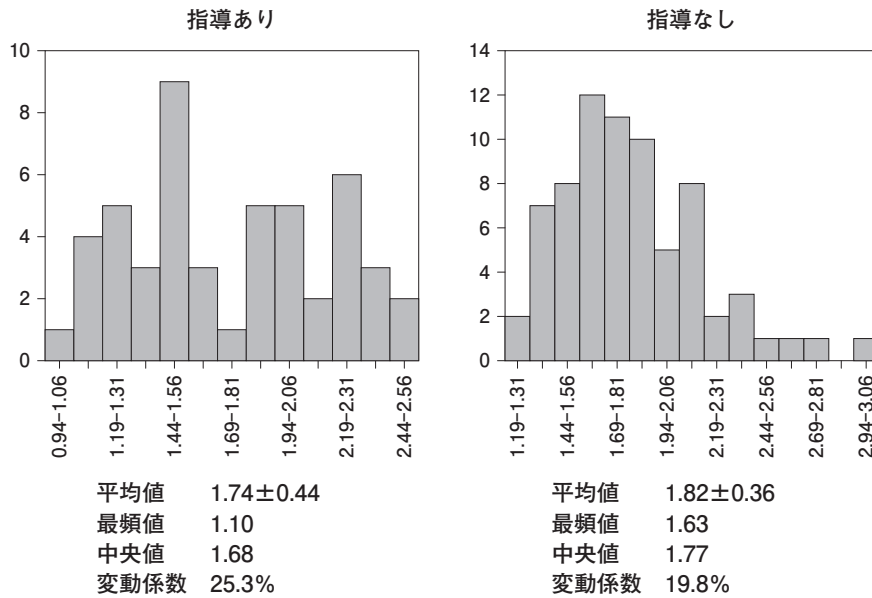


図2 服薬指導介入の有無によるPT-INR値の分布比較。
 服薬指導介入が行われた患者群（介入群），および指導が行われなかった患者群（非介入群）の，CoaguChek XSにて測定されたPT-INRの分布を示す。両者とも正規分布を示しているが，変動係数は介入群において高く（介入群25.3%，非介入群19.8%），コントロールに難渋した患者背景を反映している。

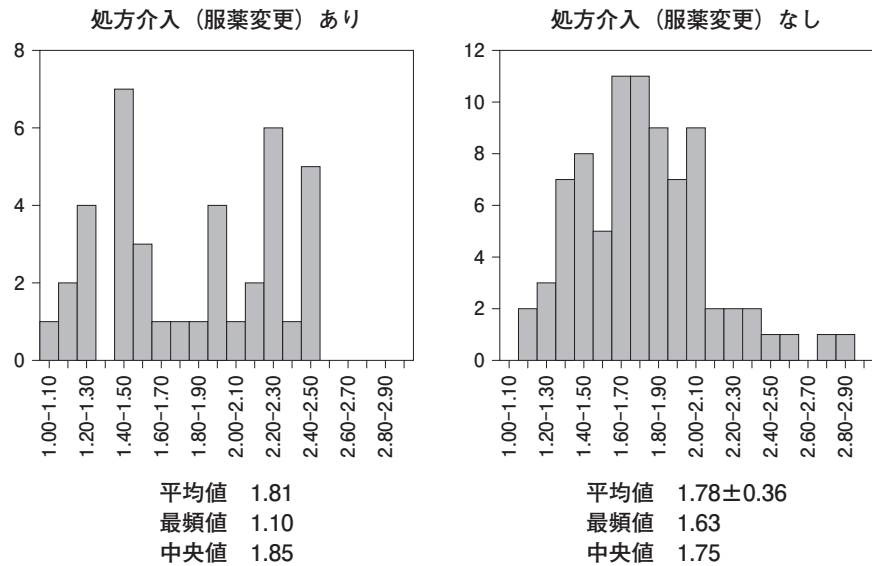


図3 処方介入の有無によるPT-INR値の分布比較。
 処方介入が行われた患者群（介入群）および処方変更が行われなかった患者群（非介入群）の，CoaguChek XSにて測定されたPT-INRの分布を示す。非介入群では正規分布であるが，介入群では正規性はなくばらつきが多い。介入群ではコントロールに難渋した患者背景を反映している。

非介入群のデータは正規分布に従っており (Kolmogorov-Smirnov 検定: $p = 0.181$), 平均PT-INR 値 1.78 ± 0.36 と至適治療域内でのコントロールが得られていたことがわかる。一方, 介入群ではPT-INR 値の分布に正規性は認められず (Kolmogorov-Smirnov 検定: $p = 0.023$), PT-INR の分布は非常にばらつきが大きいことが示され, 最頻値もPT-INR 1.10 と至適治療域を大幅に下回っていた。この所見はコントロールに難渋する患者の, PT-INR 値の変動を反映した結果と考えられる。なおイベントについても介入群で有意に多い結果であった。

5. イベント発生患者の背景

表4にイベント患者の背景因子を示す。平均年齢は77歳

表3 処方介入の有無による背景比較。

	なし (n=82)	あり (n=39)	
年齢	76 ± 7.5 (歳)	77 ± 7.4 (歳)	NS
性別 (M/F)	47/35	21/18	NS
調査期間	76 ± 45 (日)	84 ± 48 (日)	NS
測定回数	2.9 ± 1.1 (回)	3.5 ± 1.4 (回)	$p = 0.013$
平均INR	1.78 ± 0.36 (正規分布) (1.10-3.00)	1.81 (非正規分布) (1.00-2.47)	N/A
新規導入	0	4	$p = 0.003$
イベント	3 (3.6%)	6 (15%)	$p = 0.022$

表4 イベント発生患者の背景。

患者	性別	年齢	疾患	平均INR	イベント	介入	服薬指導	投薬変更
1	F	85	AF	1.3	入院 (腰痛)	介入	あり	あり
2	M	86	AF/DVT	1.3	死亡 (肺炎)	非介入	なし	なし
3	F	80	AF/DVT	2.15	死亡 (血栓塞栓症)	介入	あり	あり
4	F	71	AF/ASD	1.9	入院 (糖尿病)	非介入	なし	なし
5	F	80	AF + MS	1.7	入院 (心不全)	非介入	なし	なし
6	M	62	AF	1.1	投薬中止 (コンプライアンス不良)	介入	あり	あり
7	F	86	AF + 弁置換	2.42	死亡 (肺炎)	介入	あり	あり
8	F	67	AF	2.04	血痰 (アスピリン併用)	介入	あり	あり
9	F	67	ステント血栓症	2	入院 (PAD)	介入	あり	あり

AF: 心房細動, DVT: 深部静脈血栓症, ASD: 心房中隔欠損症, MS: 僧帽弁狭窄症, PAD: 末梢動脈疾患。

で, 死亡3例 (血栓塞栓症1名, 肺炎2名), 入院4例, コンプライアンス低下による治療中止1名, 出血性合併症1例であった。平均PT-INR が至適治療域を下回っていた理由としては1名がコンプライアンス不良による投薬中止 (患者6: 平均PT-INR 1.1), その他の2名 (患者1: 平均PT-INR 1.3 および患者2: 平均PT-INR 1.3) については明確な要因の同定はできていないが, いずれも85歳以上の高齢であることや疾患背景 (その後死亡もしくは入院に至っている) が考慮され, 低めのPT-INR が容認された可能性が考えられる。出血性合併症はアスピリン併用患者における血痰の出現であったが, 投薬の一時減量にて自然軽快しており後遺症を認めていない。最終的に約80日間の観察において, 7.4% (121例中9例) で有害事象が発生した。処方介入の有無で比較すると, 介入群39例中6例 (15%), 非介入群82例中3例 (3.6%) と介入群で有意にイベントが多い結果であった。なお死亡した1例は全身性の血栓塞栓症が直接死因であった。

考 察

1. 高齢患者における抗凝固療法の問題点と CoaguChek XS のニーズ

本研究では基礎疾患を限定してはいないが, 121例中102例 (84.3%) に心房細動を認めた。心房細動については, 近年の多くの大規模研究の結果から, 高齢者ほど塞栓症のリスクが高まることが明らかとなり, CHADS₂スコア⁶⁾, あるいはCHA₂DS₂-VAScスコア⁷⁾ などにおいても年齢の重要性が

反映されている。塞栓症のリスクと出血のリスクについてはCHADS₂やHAS-BLED⁸⁾などのスコアを用いることで、ある程度の定量化が可能となり、診断および治療の一助となりつつある。しかし依然安全性を担保する指標はなく、非常に狭い治療域^{9,10)}を安定して実現させることが要求される。

しかし高齢者においては、心疾患のみならず、肝・腎機能、栄養状態、またさまざまな理由による鎮痛剤や、抗菌薬の使用など、若年者に比して基礎疾患以外の因子が関与するため、合併症リスクの予測が困難である。本研究においても121名中9名(7.4%)に臨床的イベントが発生(3名は死亡)し、抗凝固療法が継続困難となっている。このようなハイリスク患者の対応に際してPT-INRを外注検査に依存せざるをえない現状は、診療にあたる医師だけでなく患者自身にも大きなリスクを負わせることになる。

本研究ではハイリスク患者を対象としているにもかかわらず、塞栓症の発生頻度は0.83%(1/121)、大出血は0%(小出血0.83%)と有効性、安全性がきわめて高い水準で維持されていた。この結果は、抗凝固療法に十分な経験を有する循環器専門医が、PT-INRの迅速結果をもとにきめ細かくコントロールを行えば、この二律背反を解決できる可能性を示唆していると考えられる。

一方、処方介入が必要であった群は、種々の理由によりPT-INRが変動し、介入を余儀なくされたケースである。たとえば表4の患者3は既往症に心房細動、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症を有する80歳女性で、死亡原因は多発性塞栓症である。PT-INRの変動が大きく、死亡2カ月前よりワルファリンの減量を行っていた。CHA₂DS₂-VAScスコア6点以上で年間脳梗塞発症率は9.8%以上、HAS-BLEDスコアで3点以上(塞栓症既往、不安定なPT-INR、年齢)と、高い塞栓症リスクと出血リスクを有しており、非常に狭い治療域でのコントロールを要求されるケースである。本例では平均PT-INRは2.15であったが変動が大きく、治療に苦慮した。このような症例において有効性と安全性を両立させるためには、短い測定間隔でPT-INRをモニターし、厳密にtime in therapeutic range (TTR)を達成する以外に有効な手段は乏しい¹¹⁾。地域医療の担い手である診療所・クリニックにおいては本例に代表される高リスク患者への抗血栓療法を行う機会が多く、不確実な状況下での判断を日々強いられる現状がある。

このような現状を鑑みると、CoaguChek XSの使用制限が保険請求上の面で緩和されることにより、安全かつ適切な抗

凝固療法がもたらされるメリットが期待できる。また結果として、抗凝固療法にかかわる出血や塞栓症などのイベントによる入退院、治療などが減少することは、医療経済学的な観点からも有意義である。さらに医療提供者側の業務上の負担は通常の採血手技のみであり、従来の方法に比して新たな負担を課すものではない。この簡便性によってCoaguChek XSは訪問診療などにおける利用拡大も期待される。在宅診療を担うメディカルスタッフが抗凝固療法の介入を行うことで、医師の負担軽減のみならず、患者にとっての安全性や、効果的なTTRの達成といったさまざまなメリットが期待できよう。

以上のような観点から、CoaguChek XSをはじめとする迅速PT-INR測定器のメリットは安全性および経済性の面から明らかであり、その利用拡大を促すシステムの構築が急務であると考えられる。

2. CoaguChek XSの有用性

本研究のもう一つの柱はCoaguChek XSがもたらす有用性である。本研究において処方介入が不要であった患者群(平均測定回数2.9±1.1回、平均年齢76±7.5歳、平均PT-INR 1.78±0.36)においては、処方介入群に比し、イベント発生が有意に少なかった(非介入群3.6% vs. 介入群15%, p=0.022)。すなわちCoaguChek XSで得られたPT-INRが治療域であれば、出血ないし塞栓症のイベントリスクはきわめて少ないことが明らかとなった。したがってCoaguChek XSガイド下の安定したワルファリンコントロールは、良好なアウトカムをもたらすことが明らかとなった。

3. 本研究の限界

①対象患者は連続症例ではなく、またその選択にはバイアスがあること、②CoaguChek XSを使用しない場合との比較ができないこと、③光学的測定法の併用を許可していること、④テストストリップの供給数に限りがあるためPT-INRの測定回数、頻度に影響を及ぼした可能性があること、⑤短期間の観察であるためイベントの発生頻度は過小評価されている可能性があることなどが挙げられる。

結 論

高齢患者の抗凝固療法における問題点は、出血と塞栓症のリスクがいずれも高いことにある。このような高齢患者の抗

凝固療法においてCoaguChek XSを利用したマネジメントは、高い有効性と安全性を両立させうると考えられた。

文 献

- 1) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. 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: 2363-2372.
- 2) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. プラザキサ市販後調査・最終報告, 2011.
- 3) 西山純一, 吉野利尋, 伊藤健二, 金澤正浩, 鈴木利保. 小型PT-INR測定装置CoaguChek XS. *臨床麻酔* 2009; 3: 89-91.
- 4) Komatsu C, Iseki H, Sato H. Clinically significant differences in the PT-INR with reagents with different sensitivities—comparison of CoaguChek-XS with laboratory method. *J Cardiol Jpn Ed* 2010; 5: 93-101 (in Jpn with Eng abstr).
- 5) 岡尚人. 海外における血液凝固自己モニタリングの現状と本邦在宅医療における将来展望. *臨床病理* 2007; 55: 465-469.
- 6) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 7) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- 8) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
- 9) Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117: 493-499.
- 10) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1183-1188, 2001.
- 11) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-2037.