

第9章 ハイリスク薬剤のためのプロトコル：抗凝固剤に関連する薬剤有害事象の減少

ポイント

ある種の薬剤投与は患者安全に対する重大な脅威となるが、ヘパリン、ワーファリンなど抗凝固剤使用患者の管理は詳細に研究されている。ヘパリン投薬プロトコル「ノモグラム」、入院患者抗凝固療法管理サービス、抗凝固療法専門クリニック、そして家庭での患者による自己モニタリングなどが行われており、いずれも実践の有効性が確認されている。

背景

ある種の薬剤は患者安全に対する重大な脅威となる[1-3]。ハイリスク薬物とは、塩化カリウム、インスリン、化学療法剤、静脈麻酔鎮痛薬と、ヘパリンやワーファリンのような抗凝固剤などである。これらの薬剤に関連する有害事象の研究は、それらの管理について重要な勧告を導き出している。例えば化学療法剤を処方する際の提携処方様式の使用や一般病棟の在庫から電解質液製剤を除くこと、麻酔剤をポンプで持続静注する際にポンプの設定を確認するプロトコルなどがある[2,4,5]。上記の勧告は、概して対象となる安全問題の頻度と重大性が研究されていないが、抗凝固剤使用患者の管理は、非常に詳細に評価されており、この章の焦点とする。

ヘパリンとワーファリンの投与量が少ないと心房細動や深部静脈血栓症(DVT)患者に血栓塞栓を引き起こし、反対に使用過多は出血を引き起こす。ヘパリンとワーファリンは、処方とモニタリングの複雑さや患者のコンプライアンス、数多くの薬剤や食品との相互作用など、種々の理由で薬剤有害事象(Adverse Drug Event:ADE)に関係する。これら薬剤の処方とモニタリングを改善する方策は、出血や血栓症発生のリスクを減らす可能性がある。

実践内容

この章では、下記のようにヘパリンとワーファリンの投薬とモニタリングのエラーを減らすことを目的にレビューを行った。

- ・ヘパリン投薬プロトコル(ノモグラム)は、典型的には初回投与量と注入速度、投与前のPTT値に応じた投薬調整に指示を与えてくれる。場合によっては、初回投与量と注入速度は患者の体重に基づく。
- ・入院患者抗凝固剤管理サービスは、ヘパリンやワーファリンの投薬とモニタリングについて薬剤師が担当する[6]。
- ・在宅抗凝固療法専門クリニックは、抗凝固剤モニタリングや継続管理(ワーファリン

服用量調整) そして患者指導が含まれる。クリニックでは、医師の管理のもとで薬剤師または看護婦によってサービスが提供される。

- ・患者の在宅自己モニタリングは、家庭用の自己採血測定装置を導入してノモグラムを使ったワーファリン投薬量の自己管理を行う。測定器の精度や患者と専門家との間の測定結果の比較は広範に評価されている[7-11]。

対象となる安全問題の頻度と重大性

ヘパリンの静注やワーファリンの経口投与は、心臓病と血栓塞栓症の薬物療法として広く行われる。これらは非常に有益(31章参照)だが、適切にモニターしなければ、これらの治療薬は重大な副作用を招く。例えば、ヘパリンの不適切な使用は血栓の形成や出血時間の延長と入院期間の延長を招くが、ヘパリン治療の効果が迅速に得られれば再発性血栓塞栓症のリスクを減少させる[12]。Landefeldら[13]は、ヘパリン療法中における出血の頻度は、ヘパリン療法を行わない時の2倍であることを示した。ワーファリン療法における出血では、ワーファリンによる治療が行われない時の5倍である。ある大規模な入院患者を対象とした研究では、抗凝固剤治療は防止可能なADEsの4%を占め、潜在的なADEsの10%を占めた[1]。慎重な薬物モニタリングによって薬剤有害事象を減らすことができるということは、結局のところいくらかの事象はモニタリングと使用量が不適切であることを示唆している[14]。

予想される影響

体重に基づくヘパリンノモグラムを使用している病院の数や抗凝血療法専門クリニック・サービスの数はわからない。ワーファリンを用いた長期抗凝血療法に対する自己管理は欧州では一般的だが、合衆国では現在のところメディケアも含めて多くの医療保険が在宅モニタリングを保険でカバーしていないので一般的ではない[15]。

研究デザインと結果

ヘパリンノモグラムの効果は、ひとつのランダム化比較試験(レベル1)[16]、ひとつの前向きコホート研究(レベル2)[17]、4つの比較観察研究(レベル3)[18-21]で評価されている。これらのうち2つは体重に基づくノモグラム[16,21]に関するもので、別の研究[22]は在宅抗凝血療法専門クリニックでのサービスや体重に基づくノモグラムに関する研究であった。我々は根拠が不明確という理由から、重症心疾患治療患者に対するヘパリンの体重に基づくプロトコルに関するひとつの後ろ向き前後比較研究[23]を除外した。

在宅抗凝血療法専門クリニックサービスに関する研究はすべて後ろ向き前後比較研究

[22,24-28] (レベル3) で、ひとつはケースコントロール研究[29]と考えられた。様々な形態の在宅抗凝固療法支援サービスに関する一つの包括的な総説論文[30]で引用されていた6つの研究文献[31-36]結果を表9.2に示す。

在宅ワーファリン療法自己モニタリングは3つのランダム化比較試験(レベル1)[38-40]でその効果が検証された。研究レベルの高い論文が多くあるため、後ろ向きコホート研究(レベル3)[42-45]は、本章では含めなかった。

ほとんどの研究は出血による合併症を評価しておらず、またこの出血を適切に評価するためには患者数が足りなかった。抗凝固療法専門クリニックにおける有害事象に関する研究(レベル1)[25]は、アウトカムとして抗凝固療法に焦点をあてており、そのレビュー論文は専門クリニックにおける6つの観察研究の結果を集約して示している[30]。表9.1-3に示すようにその他の研究はレベル2で、抗凝固療法における様々な検査値や抗凝固療法の適切さに関する指標を評価している。

実践の有効性のエビデンス

- ・ヘパリンノモグラム：表9.1に示すように、全ての研究は、治療域PTTへの到達時間の有意な短縮と治療域内で治療される患者の割合の増加を示していた。
- ・入院患者抗凝血療法管理サービス：表9.2で示すように、このサービスの効果を評価している2つのレベル3の研究は、抗凝血剤の関連する検査値に有意な改善を示した[22,37]。
- ・ワーファリンの外来患者抗凝血療法管理サービス(投薬量ノモグラム使用に関わらず)：1つの例外があったが、このサービスに関する複数のレベル3の研究は、抗凝血剤に関連する検査値に改善がみられた[28]。レベル1の研究[25]では抗凝血剤の不適切使用に関する有害事象が有意に減少したことを示した。
- ・患者自己管理：患者の日常の自己管理は、他の通常のケアと比較すると優れた抗凝血療法の手段であることをレベル1の研究は示した[22,37]。抗凝血療法専門クリニックと比較して自己管理が優れていることを報告した2つのレベル1の研究[38,46]とひとつのレベル2研究[41]がある。

潜在的な害

ヘパリンノモグラムは可及的速やかにPPT値を治療域に到達させることを目的としている。抗凝血療法が過剰なため、出血が増加したことを示す研究はひとつもなかった。しかしヘパリン・ノモグラムに関する6つの研究のうち4つにおいては治療域を越えたPTT値を示す患者の割合が有意に増加したことを示しており、これは重要な知見である[16,19-21]。抗凝血療法専門クリニックは治療の断片化によって新たな有害事象を招くと思われるが、

有意な有害事象を示した研究はひとつも示されなかった。患者による自己管理は、研究結果からは有害事象の増加は観察されなかったが、この種の研究対象患者は、無作為化されていたとしても、コンプライアンスの良い動機づけされた患者から選ばれている。

コストと実践

抗凝血療法専門クリニックでは、ある研究で、100人の患者につき年間162,058ドルの費用減少が認められた[25]。抗凝固療法に関連する有害事象による入院が減少したために潜在的に費用が減少したとある研究もあれば、収支は等しかったとする研究もある[19,24,29]。しかし、潜在的な費用節約が相殺されないことを考えると、抗凝固療法専門クリニックは専門スタッフの人的費用や検査費用が保険でカバーされないことから、制度上の補助金を必要とする場合がしばしばある。ヘパリンノモグラムは頻繁なモニタリングのために検査コストを増やすかもしれない。しかし、1つの研究は検査コストがヘパリン投与量の減少で相殺されていることを示した[22]。

ワーファリンの患者自己管理は、外来受診回数が減るならば経済的だろうと推定された[39]。米国では在宅血中濃度測定装置が約1,000ドルで売られており、五年間修理が不要であると仮定すると、年間の維持費は約600ドルと推定される[40]。

ヘパリンノモグラムの導入は、実現可能で医師と看護婦にかなり受け入れられた[18]。成功のためには医師と看護婦の教育が重要である[23,24]。ある研究は、抗凝血療法専門クリニックでは、医師と患者共に満足度が高いことを示した。ワーファリン自己管理では患者の満足度がより高く、不安はより少ないことを示した研究も複数ある[9,10,38,39]。

コメント

ヘパリンノモグラムの目的は治療域の抗凝固に迅速に到達することであり、通常の診療と比較しその有用性は確立されている。抗凝血療法専門クリニックについては1つの例外[28]を除いて優れた抗凝固検査値と臨床上的の結果をもたらした[25]。患者自己管理に関する研究では、普通のケアと少なくともその効果は同等であり、抗凝血療法専門クリニックよりは優れており、患者満足度はより高いレベルになっている。自己管理については、ランダム化比較試験が必要である。在宅血中濃度モニタリングは、外来サービス利用減少により、測定機器が効果であるにも拘わらず、費用対効果が優れているであろう[48,49]。今後は大規模な費用効果分析の実施が待たれる。特に在宅療法において患者に高い満足度が得られる方法と他の在宅抗凝血療法とが比較される必要がある。

表 9.1. 主にヘパリンまたはワ-ファリンのノモグラムに焦点を絞った研究*

draft version 2003-May-9 (<http://med-econ.umin.ac.jp>)

研究	研究デザイン、アウトカム	結果†
Raschke, 1993[16] 静脈血栓塞栓症または不安定狭心症患者のための体重に基づくヘパリンノモグラム	ランダム化比較試験 (レベル1) 適切な抗凝血療法の様々な指標 (レベル2)	24 時間以内に PTT が治療域に達した患者の割合:97% 対 77% (p<0.002) PTT が治療域に達するまでの平均所要時間: 8.2 時間 対 20.2 時間 (p<0.001) 治療域を越えた PTT の患者割合: 24 時間、27% 対 7% (p<0.001) 48 時間、18% 対 8% (p<0.001)
Elliott, 1994[17] 急性深部静脈血栓症患者のためのヘパリンノモグラムの使用	非ランダム化臨床試験 (レベル2) 治療域 PTT への所要時間 (レベル2)	PTT が治療域に達するまでの所要時間: ノモグラムの使用で短縮(数値は示されていない、p=0.025)
Brown, 1997[21] ヘパリンを使った迅速抗凝血療法を必要とする ICU 患者のための体重に基づくヘパリンノモグラム	後ろ向き前後比較分析 (レベル3) 治療域 PTT への時間(レベル2)	PPT が治療息に達するまでの平均所要時間: 16 時間 対 39 時間 (p<0.05) 治療域以上の PTT の患者は、ノモグラムの実施後により多く見られたが出血の増加は観察されなかった
Cruickshank, 1991[18] 急性静脈血栓塞栓症患者のためのヘパリンノモグラム	後ろ向き前後比較研究 (レベル3) 最初に治療域 PTT に達する所要時間、その後 PTT 是正に要した時間、治療範囲外の時間 (レベル2)	24 時間での治療範囲内 PTT の患者割合、66% 対 37% (p<0.001) 48 時間での治療域内 PTT の患者割合、81% 対 58% (p<0.001)
Hollingsworth, 1995[19] 急性静脈血栓塞栓症入院患者のためのヘパリンノモグラム	後ろ向き前後比較研究 (レベル3) 研究の第1アウトカムは入院日数 (レベル3) だが治療域への所要時間は第2アウトカム (レベル2)	PTT が治療息に達するまで所要時間: 17.9 時間対 48.8 時間 (p<0.001) PTT が、治療域以下であった患者は少なかった: 28% 対 56% (p<0.001) 治療域以上の PTT 値を示した患者割合

		は、介入群で有意に増加した。上記の所見に関連する出血合併症の増加はなかった。しかし、そのような相違を見つけるために検出力は不足していた。
Phillips, 1997[20] 入院患者ヘパリンとワルファリンのノモグラムとモニタリング記録	後ろ向き前後比較分析(レベル3) 凝血時間が治療域以下と以上への所要時間の測定(レベル2)	ヘパリンノモグラム *凝血時間が治療域以下となるのに要した時間: 18.5% 対 32.7% (p<0.0001) *治療域を越えるまでに要した時間: 35.6% 対 24.4% (p<0.01) ワルファリンノモグラム凝血時間が治療域を超えるのに要した時間: 5.4% 対 2.7% (p<0.001、しかし、臨床上の意義は疑わしい)

* PTT は、部分トロンボプラスチン時間を示す。

+ 結果は、介入群と対照群とを比較した比率(レベル1と2つの研究デザイン)または介入前と後(レベル3の研究デザイン)で比較した比率で報告した。

表 9.2 入院患者抗凝血サービスと抗凝血専門クリニック

研究	研究デザイン、結果	結果
Ansell, 1996[30] 抗凝血療法専門クリニックと通常の診療との比較	抗凝血療法専門クリニックと通常の医療ケアを比較した6つのレベル3研究のメタ分析(レベル3A) 主な出血と凝固事象(レベル1)	患者1人1年当たりの重篤な出血症例の発生: 抗凝血療法専門クリニック 0.028 (95% CI: 0-0.069) 対 通常診療 0.109 (95% CI: 0.043-0.268) 患者1人1年当たりの血栓塞栓症の発生: 抗凝血療法専門クリニック 0.024 (95% CI: 0-0.08) 対 通常診療 0.162 (95% CI: 0.062-0.486)
Hamby, 2000[29] 退役軍人病院でフォローされた外来ワルファリン療法 395 名	症例比較研究(レベル3) 凝血や出血に関連した有害事象(レベル1)	抗凝血療法に関連し予防可能な有害事象患者 12 人のうち、8 人は抗凝血療法専門クリニックの登録患者ではなかった

と抗凝血療法専門クリニックに登録された 306 名と通常の診療を受ける 89 名の患者との比較		通常の診療を受けている患者は抗凝血療法専門クリニックの患者に比べて相対危険度が 20 倍高かった(95% CI: 6-62)
Lee, 1996[26] 薬剤師が運営する抗凝血療法専門クリニックと通常の医療を受けた患者との比較	後ろ向きコホート比較研究 (レベル 3) 凝血や出血による入院(レベル 1) †	対照群に比較して抗凝血療法専門クリニックの患者は凝血や出血に関連した有害事象による入院は減っていなかった †
Ellis, 1992[37] 薬局が管理している入院患者の抗凝血療法サービス：ワーファリン使用患者のモニタリング (モニター記録シートは用いたが、ノモグラムは使用せず)	後ろ向き前後比較研究 (レベル 3) 退院時の抗凝血能の「安定性」の評価、退院後初回受診時に治療域 PT 値であるオッズ比 (レベル 2)	治療を受けている患者は退院時の PT 値が安定している者が多かった: 61.5% 対 42.3% (p=0.02) 退院後最初の来院の際に治療域 PT であるオッズ: OR 5.4 (95% CI: 1.87-15.86)
Gaughan, 2000[24] 心房細動患者に対する外来ワーファリン療法 (ナースプラクショナーがワーファリンノモグラムを使用)	後ろ向き前後比較研究(レベル 3) 望ましい範囲内にある凝血能患者の割合を二次的なアウトカムとして評価した (レベル 2)	国際標準比(INR)が望ましい範囲内にある患者の割合はわずかに増加: 53.7% 対 49.1% (p<0.05, しかし臨床的意義は疑問)
Radley, 1995[27] 薬剤師が運営する病院の抗凝血療法専門外来におけるパフォーマンスを歴史的コントロール (研修医	後ろ向き前後比較研究 (レベル 3) INR が治療域内か治療域外である割合	ベースライン時点では INR が安定していた患者では有意な差はなかった、しかし、INR が治療域「外」の患者では、通常の医師による管理と比較して抗凝血剤診療所で管理されていた患者の方が治療域「内」に戻りやすかった

師による管理)と比較		
Rivey, 1993[22] 薬局が運営する入院患者への抗凝血療法サービス(体重に基づいたヘパリンプロトコルを使用)を薬剤師が関わらない旧来のプロトコルと比較	前後比較研究(レベル 3) 治療域 PTT への到達時間(レベル 2)	ノモグラムプロトコルを使用した場合には治療 PTT への到達時間が短縮した: 40 時間 対 20 時間 (p<0.05) プロトコルを使用した場合には治療域を超えた PTT 延長が減少: 1.7 対 5.5 (p<0.05) 出血発生率: 差はないが症例数は少ない

*CI : 信頼区間; INR : 国際標準比; OR : オッズ比; PT : プロトロンビン時間; PTT : 部分トロンボプラスチン時間

†この結果をレベル 1 としたが、全ての臨床関連事象を捉えてはならず、入院した事象のみを捉えていることに注意を要する。

‡この研究の結果を使用し、我々は以下の 95%信頼区間を計算した。血栓塞栓症に関係した入院(介入群, 0.2-18.5%; 通常の診療群, 12.7-42.5%)と出血症例(介入群, 1.1-22.8%; 通常の診療群, 7-33.4%)。

表 9.3. 家庭用測定器具とノモグラムの使用による外来患者自己管理*

研究	研究デザイン、結果	結果
Cromheecke, 2000[38] 在宅モニタリングと投与量調整による経口抗凝血療法の自己管理を抗凝血療法専門クリニックと比較(オランダ)	交差比較ランダム化試験(レベル 1) 抗凝血療法の適切性(レベル 2)	自己管理の治療目標が INR 値 0.5 以内であった患者の割合は差がなかった(49% 対 55%, p=0.06) しかし、目標範囲の 50%以上の凝血時間であった患者は診療所管理の 25 人(52%)に対し、自己管理では 29 名(60%)であった。(p<0.05)
Sawicki, 1999[39] 在宅モニタリングと投与量調整による経口抗	盲検化多施設ランダム化比較試験(レベル 1)	介入群は国際標準比(INR)が目標範囲内であった患者が有意に多かった(p<0.01)、目標範囲から逸脱していた患者が有意に少なかった

凝血療法の自己管理を 通常の治療と比較 (独)	抗凝血療法の適切 性(レベル 2)	た。
White, 1989[40] 在宅モニタリングと投 与量調整による経口抗 凝血療法の自己管理を 抗凝血療法専門クリニ ックと比較 (米)	ランダム化前向き 比較研究(レベル 1) 抗凝血療法の適切 性(レベル 2)	自己管理群の患者は目標とする INR の範囲内 にある割合が有意に多かった (93% 対 75%, p < 0.01)
Watzke, 2000[41] 自己管理を抗凝血療法 専門クリニックと比較 (オーストリア)	前向きコホート比 較研究 (レベル 2) 抗凝血療法の適切 性に関する様々な 検査値 (レベル 2)	INR 値が治療範囲内にある患者は抗凝血剤診 療所患者群と自己管理群との間に有意差はな かった。標準の治療範囲 (INR 2.0-3.0) にあ る患者割合 (82.2% 対 68.9%)、目標より強 力な抗凝固療法 INR (2.5-4.5) となっている 患者割合 (86.2% 対 80.1%)

*INR : 国際標準比