

Thesis

掲載論文は学位論文(Thesis)であり原著論文ではない。
従って掲載論文を他論文で引用することを禁止する。

人工弁を有する小児患者の在宅 PT-INR 管理の効果 ～検査室とコアグチェック[®]による PT-INR 値の症例毎の相関の重要性～

猪野 直美

川越キャンパス 小児科学

背景：ワルファリン投与は、房室弁機械弁置換術（MPAVVR）後患者に必須であるが、小児での管理は難しく頻回の外来受診が必要となる。本研究は、（研究1）小児 MPAVVR 後患者で、コアグチェック[®]を用いた在宅プロトロンビン時間国際比（PT-INR）管理が、安全に外来受診回数を減少させ得るか、（研究2）コアグチェックと検査室の PT-INR の関係が症例によって異なるか、を検討した。

方法：（研究1）MPAVVR を受け2年以上経過し、ワルファリン投与中に在宅 PT-INR 管理を行った小児患者4例（僧帽弁置換3例、フォンタンの三尖弁置換1例）を対象とした。在宅 PT-INR 管理開始前後1年の、外来受診回数、PT-INR 測定回数を調べた。（研究2）コアグチェックと検査室測定 of PT-INR の関係に個人差があるかを、同時測定を複数回施行した症例を抽出し、Bland-Altman 分析により視覚的に検討した。

結果：（研究1）期間中、大出血や血栓塞栓症は発生しなかった。開始前1年に対する開始後1年の外来受診回数の割合は、全患者で減少した（0.30–0.66）。開始後1年間の、全 PT-INR 測定回数に占める在宅測定回数の割合は0.55 から 0.64 で、在宅 PT-INR 管理により外来受診回数がおおよそ半減できたことが示唆された。（研究2）コアグチェックと検査室測定との患者毎のプロットには、明らかな個人差が存在した。

結論：小児の MPAVVR 後の症例で、コアグチェックを用いた在宅 PT-INR 管理は、安全性やワルファリン管理の適切性を損なうことなく、外来受診回数を減少させた。コアグチェックと検査室測定 of PT-INR 値の関連には個人差が存在し、大きく乖離する症例もあるため、症例毎に両者の相関を確認したうえでコアグチェックによる PT-INR 測定値を解釈することが重要と考えられた。

緒 言

ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンによる抗凝固療法^{1,2)}は房室弁機械弁置換術（MPAVVR）後の症例に今なお必要不可欠である。ワルファリンの効果は PT-INR で定量される^{3,4)}。ワルファリンの効果は症例毎に大きく異なり、同一症例でも食事や健康状態、他の薬剤⁵⁾や特定できない要因による変動も大きい。この変動は、小児では特に大きい⁶⁾。しかし、PT-INR の至適域は非常に狭く⁷⁾、ワルファリンの効果が低下すると血栓塞栓症の発症リスクが増加し、ワルファリンの効果が増強すると出血リスクが増加する。従って、PT-INR 値を狭い範囲の至適域に保つために、ワルファリン投与量は最適に調整する必要があるが、小児では特に⁶⁾、頻回の測定と外来受診が必要とされてきた⁸⁾。しかし、

頻回の外来受診は、感染機会を増加させるだけでなく、本人・家族の負担も甚大である⁹⁾。

近年、PT-INR のポイント・オブ・ケア測定器としてコアグチェック XS[®]（以下コアグチェックと記載）が利用可能となった^{9,10)}。使用は簡単で約1分で結果が得られ、10 μ L の毛細管血での測定できる。毛細管血採血のための穿刺は一瞬で終了するため、静脈採血よりも痛みが少ない。静脈採血は穿刺技術が必要とするが、毛細管血の穿刺にそうした技術は必要ない⁶⁾。これまで多くの研究でコアグチェックの有用性や、コアグチェックによる PT-INR 値と検査室での PT-INR 値の良好な関係が報告されてきた¹⁰⁻¹²⁾。さらにこれまで、成人³⁾および小児¹³⁾の両方で、在宅での PT-INR 測定とそれに基づく凝固管理が、患者¹⁴⁾や患者家族¹⁵⁾の QOL の向上が報告されている。

しかし、コアグチェックを用いた在宅PT-INR管理が、どの程度外来通院を減らすかは明らかではない。またコアグチェックと検査室のPT-INRの測定値の個人差があるかについても不明である。本研究では、(研究1)MPAVVR後の小児症例において、コアグチェックによる在宅PT-INR管理によって安全性を損なわずに外来受診回数を減らすことができるという仮説を検証する。あわせ、コアグチェックによる在宅PT-INR測定を利用したトラブルシューティングの経験を報告する。さらに、(研究2)コアグチェックと検査室のPT-INRの測定値の個人差があるかを検討する¹⁶⁾。

方 法

【研究1：対象】

本研究は、ワルファリンによる抗凝固療法を受けているMPAVVR後の小児症例4人（本研究登録時に5–10歳で、男児3名、女児1名）を対象とした（Table 1）。4人全員が、ワルファリンに加え、日本循環器学会ガイドライン²⁾を参考に、少量アスピリンを併用していた。3名が二心室循環の僧帽弁置換術後で、1名はFontan術後の左室低形成症候群（HLHS）で三尖弁置換術後であった。症例4のHLHS症例は、初回に置換した三尖弁人工弁が良好なワルファリン管理とアスピリン投与にも関わらず血栓弁となり、本研究開始の2年前に準緊急で再置換術を施行された。血

Table 1. コアグチェックによる在宅抗凝固管理を施行した4名の特性

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
性別	男	男	女	男
年齢（歳）	10	7	6	5
機械弁置換部位	僧帽弁	僧帽弁	僧帽弁	三尖弁
機械弁の種類とサイズ	Carbomedics 19 mm	Carbomedics 16 mm	Carbomedics 16 mm	ATS AP 16 mm
弁置換後の年数	9	5	5	2
基礎疾患	僧帽弁狭窄 肺動脈性肺高血圧	心室中隔欠損僧帽弁狭窄 僧帽弁逆流	特発性乳頭筋断裂 僧帽弁逆流	左心低形成症候群 三尖弁逆流
コアグチェック PT-INR の目標範囲	2.0–3.5	2.0–3.5	2.0–3.5	1.5–3.0
入院日数：1年目／2年目	9/0	0/0	5/0	86/83
(A) 外来受診回数：1年目	46	35	31	38
(B) 外来受診回数：2年目	14	15	16	25
(C) 外来受診回数比 = (B)/(A)	0.30	0.43	0.52	0.66
(D) 2年目在宅測定回数	17	20	21	45
(E) 2年目全測定回数，(B) + (D)	31	35	37	70
(F) 2年目全計測に占める在宅測定の割合 = (D)/(E)	0.55	0.57	0.57	0.64
目標範囲内の在宅測定の割合	12/17 (71%)	16/20 (80%)	17/21 (81%)	40/45 (89%)
研究開始時のワルファリン以外の薬剤				
アスピリン	+	+	+	+
クロピドグレル硫酸塩	–	–	–	+
利尿薬	トラセミド スピロノラクトン トリクロルメチアジド	–	–	トラセミド スピロノラクトン トリクロルメチアジド
肺血管拡張薬	ボセンタン シルデナフィル ベラプロスト	–	–	ボセンタン シルデナフィル
他の薬剤	カルベジロール カンデサルタン クエン酸第一鉄ナトリウム	–	–	ピモベンダン 硝酸イソソルビド ファモチジン L-アスパラギン酸カリウム ゾニサミド 大建中湯 小建中湯

栓弁に対する再弁置換術後に、本症例が心室拡張能低下を伴い、フォンタン循環の中でもうっ血傾向が強いことを考慮し、出血性合併症のリスク回避よりも、血栓予防により重点を置くべきと考え、クロピドグレル硫酸塩を加えた 3 剤併用とする方針を、診療科内の合議とご両親に対する説明と同意を経て決定していた。本研究参加について書面による説明と同意を全症例の両親から得た。

【研究 1：教育プロトコルと在宅 PT-INR 管理】

検査室の PT-INR の目標値を、システマティックレビュー¹⁷⁾を参考に 2.0–3.5 とした。研究開始前、検査室とコアグチェックの PT-INR 値に症例 1–3 は大きな乖離は指摘されておらず、コアグチェックでの PT-INR 測定値の目標値を 2.0–3.5 と定めた。しかし、症例 4 では研究開始前にコアグチェックの PT-INR が検査室の PT-INR を過小評価する

傾向を認めたため（検査室 PT-INR 3.16 に対し、コアグチェック PT-INR 2.6）、コアグチェックの PT-INR 目標値を 1.5–3.0 とした。

コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理の開始前に、患者家族（親）が教育プログラムを終了することを要件とした。理解や手技は、あらかじめ定めたチェックリスト（Table 2）を用い、外来で少なくとも 3 回のコアグチェックの測定を通して評価した。チェックリストの内容は、清潔と安全な穿刺、血液の採取と止血、コアグチェックの適正な操作を含み、一つ一つの手順を順に追った内容とした。教育プログラムが十分な精度で完了したと主治医が判断した後、コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理を開始した。自宅でワルファリンの少量の増量が必要な際の調整用に、少量のワルファリン（例 0.05 mg）を処方した。親は PT-

Table 2

在宅コアグチェックの指導手順およびチェックリスト

日付

() () ()

- | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ | 電源が入れられる |
| ☐ | ☐ | ☐ | 試験紙を正しく挿入できる |
| ☐ | ☐ | ☐ | コードチップの番号が正しいことを確認できる |
| ☐ | ☐ | ☐ | 酒精綿で正しく消毒できる（乾いたら消毒になります） |
| ☐ | ☐ | ☐ | 専用器具を用いた指先の採血ができる |
| ☐ | ☐ | ☐ | その一滴を試験紙の所定の場所に滴下できる |
| ☐ | ☐ | ☐ | 検査結果をワルファリン手帳に記載できる |
| ☐ | ☐ | ☐ | 電源を切ることができる |
| ☐ | ☐ | ☐ | 清潔なガーゼで止血できる（止血まで軽くおさえます） |
| ☐ | ☐ | ☐ | PT-INR が想定範囲内か否かを解釈できる。 |
| (PT-INR の想定範囲は ～ です。) | | | |
| ☐ | ☐ | ☐ | エラーが発生した場合、エラーであると認識できる。 |
| ☐ | ☐ | ☐ | 医療者の助言を全く必要とせず、上記を完了できる。 |

INR 値とワルファリンの内服量を、ワルファリン調整用の専用ノートに記録した。親は主治医に電話で PT-INR の結果を報告し、親と主治医はワルファリン投与量と、次のコアグチェック測定日、および外来受診日を協議して決めた。PT-INR 値が目標範囲を外れた場合、適切な量にワルファリンを調節するか、その変化は有意ではないと判断した場合には投与量は据え置いてフォローした。PT-INR 値がパニック値の場合、あるいは血栓症の症状や出血傾向が現れた場合には、すみやかに当部門に相談することとした。

【研究 1：比較と統計】

診療録から、コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理の開始前後各 1 年間の、外来での PT-INR 測定回数を調べた。各症例で、1 年目に対する 2 年目の外来受診回数の比を求めた。また 2 年目の、外来での PT-INR 測定と、在宅でのコアグチェック測定の回数を合算し、在宅 PT-INR 管理を行っていなかった場合の想定外来受診必要回数とした。コアグチェック測定回数の中で、目標範囲内の測定の割合を算出し、ワルファリン・コントロールの質を評価した。

さらに、在宅でのコアグチェック測定を用いた、個々の症例でのトラブルシューティングの事例を記載した。大出血は、既報^{17,18)}を参考に、輸血や入院を必要とする、生命を脅かす出血と定義した。

【研究 2：コアグチェック PT-INR と検査室 PT-INR の関係】

指尖採血によるコアグチェックと、静脈血採取によるコアグチェックによる PT-INR 値はこれまでに成人多数例で良好な一致が報告されており¹⁹⁾、小児でも同様であるかを 6 例の同時採血結果で後方視的に検討した。外来で静脈血採血の際、静脈血でコアグチェック（国際感度指数 ISI, 1.01）と検査室測定の同時測定を 2 回以上行ったデータを抽出し、両者の関連に個人差がないかを検討した。研究 1 の期間中の検査室 PT-INR は Roche STA-Revolution（Roche Diagnostics 社；ISI, 1.30）で測定した。後述するように、この期間の同時測定データが不足していたため、2016 年以降の同時測定データを後方視的に検討し、2 回以上の同時測定のある、在宅 PT-INR 管理を行っていない 8 症例を対象に加えた（症例 5–12）。症例数が少ないため、26 歳、30 歳の成人各 1 例は除外せずにデータを提示した。2016 年以降は検査室の PT-INR 測定が、積水メディカル社製 CP3000（コアグピア PT-N, ISI, 1.0）に変更されたため、2015 年までのデータと 2016 年以降のデータを分けて検討した。各患者で、それぞれの検討ごとに、その検討期間開始時の年齢を記載した検査室測定をゴールド・スタンダードとして横軸に、縦軸にコアグチェックと検査室 PT-INR の差をとって Bland-Altman Plot を作成し、その分布を視覚的に評価した。さらに、2016 年以降に 10 回以上同時測定していた 2 名の間で、コアグチェックの PT-INR と検査室 PT-INR の回帰に差があるかを、ANCOVA を用いて検討した。

【倫理審査】

本研究は、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認を得て施行された。コアグチェックを用いた在宅 PT-

INR 管理の導入・施行や患者教育プログラムについて前方視的研究（番号 689）、他の部分は後方視的検討として承認を得た（番号 1574, 1854）。

結 果

【研究 1：施行の容易さと合併症】

全ての患者は 3 回の外来通院の間に、予め定めた、毛細管採血やコアグチェックの取り扱いに関する Table 2 の基準をクリアした。その後、対象者はコアグチェックを用いた在宅 PT-INR 管理を開始した。研究期間中、PT-INR 測定にまつわる技術的な問題は生じなかった。すべての患児（4 名）は親が行う測定に協力的であった。研究機関中、血栓弁や血栓塞栓症、大出血、コアグチェック測定に起因する感染は認めなかった。

【研究 1：外来受診回数】

外来通院回数と PT-INR の在宅測定回数は Table 1 にまとめた。全ての症例で、コアグチェックを用いた在宅 PT-INR 管理開始後 1 年の外来通院の回数は在宅モニタリング開始前 1 年と比べて減少した（前年比 0.30–0.66）。在宅管理開始後 1 年の全 PT-INR 測定に対する在宅測定の割合は 0.55–0.64 であり、コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理により、外来通院数がおおよそ半減していた。各症例で、測定値の 71–89% の在宅 PT-INR 測定値が目標範囲内に入っていた（Fig. 1）。

【研究 1：臨床経験】

在宅 PT-INR 測定とワルファリン投与量の調節は、患者が胃腸炎に罹患時、出血症状を呈したとき、ワルファリンの薬効に影響を与え得る抗菌薬を内服したとき、その他主治医が指定したときなどに、施行された。

症例 1 では左房圧上昇を伴う肺高血圧症を有し、呼吸に影響しない軽微な咯血を経験した際、在宅でコアグチェックにより PT-INR を測定し、コアグ PT-INR が 4.7 と高値であったため、主治医は 1 回分のワルファリン投与をスキップして在宅でコアグチェックによる PT-INR 測定を 2–3 日フォローするように伝えた。在宅でのコアグチェック

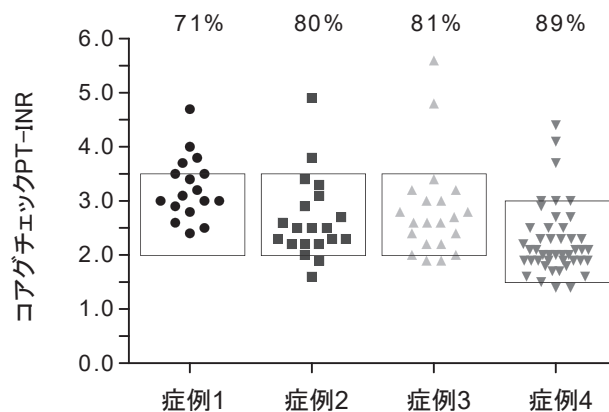


Fig. 1. コアグチェックによる PT-INR 測定値の分布。長方形は各症例の目標範囲。目標範囲内の測定値の割合をパーセントで表示した（71–89%）。

の PT-INR は翌日に 3.5、翌々日に 2.8 と落ち着き、咯血は消失した。

症例 2 では歯肉炎に対して抗菌薬の内服を行なった後、PT-INR が 3.0 から 4.9 に上昇した。主治医はワルファリンの内服を 1 回スキップするように助言し、ワルファリンを一時的に減量 (1.9 mg/日から 1.6 mg/日) した。この調節期間中、外来通院が 2 回必要だった。一方で在宅測定は 5 回施行し、PT-INR は安定した。

症例 3 は、小児循環器部門のある病院から遠方に旅行中、鼻出血が 2 時間続いたため、主治医に連絡があった。幸い家族がコアグチェックを携帯しており、PT-INR を測定すると値は 2.4 で、目標範囲の中央であった。そのため親と主治医は電話で対処法を相談し、抗凝固療法の変更ではなく、耳鼻科でレーザー治療を受けるのが最善と判断した。耳鼻科でのレーザー治療により、鼻出血は停止した。

症例 4 は三尖弁置換後の、非常に重篤な左心低形成であり、入院日数はコアグチェックを用いた在宅 PT-INR 管理の施行前後の 1 年ではほぼ同数であった (それぞれ 86 日、83 日)。通院回数と在宅測定の回数を足し合わせたものは 38 回から 70 回に増えたが、外来通院の回数は 38 回から 25 回に減少した。

【研究 2: コアグチェック PT-INR と検査室 PT-INR の関係】

指先と静脈のコアグチェックの同一性の検討は小児 6 例で行い、これまでの成人多数例での良好な一致¹⁹⁾と同様に、コアグチェックは指先でも静脈でもほぼ同一であった (Table 3)。

研究 1 の対象期間と同時期の 2015 年までの静脈血のコアグチェックと検査室の PT-INR の同時測定は、研究 1 の症例 1 以外の 3 例と他の 1 例でなされた (Fig. 2)。症例 1 は安定した時期に、数日の間隔のある検査室とコアグチェックの PT-INR 値で両者のおよその一致を確認し、同一日の同時測定がなかったため、本検討から除外した。同時測定のある 4 例の Bland-Altman Plot を Fig. 2 に示す。このうち、症例 9 は在宅 PT-INR 管理を施行していない症例である。Fig. 2 に示すように、症例 2、3 ではコアグチェックの過小評価の傾向はみられないのに対し、症例 4 では明らかな過小評価の傾向を認めた。その程度は、PT-INR 値の増大とともに増加し、症例によって検査室とコアグチェックの PT-INR 値の回帰が大きく異なる可能性が示唆された。しかし、これらのデータは、測定患者数・測定ポイントの両者が少ないため、2016 年以降の同時測定データを追加収集した。

Table 3. 指先と静脈採血のコアグチェックの値の関連

症例	年齢	性別	疾患	指先	静脈
2	11	男	MS, MPAVVR	1.9	2.0
3	10	女	MR, MPAVVR	2.3	2.3
4	9	男	Fontan, MPAVVR	1.4	1.4
11	13	男	Fontan	1.5	1.4
12	9	男	AVSD, mitral MPAVVR	2.1	2.1
13	7	男	AR, AVR	2.3	2.4

MPAVVR, 房室弁機械弁置換術; MS, 僧帽弁狭窄; MR, 僧帽弁逆流; AVSD, 房室中隔欠損; AR, 大動脈弁狭窄; AVR, 大動脈弁置換

コアグチェック PT-INR - 検査室 PT-INR

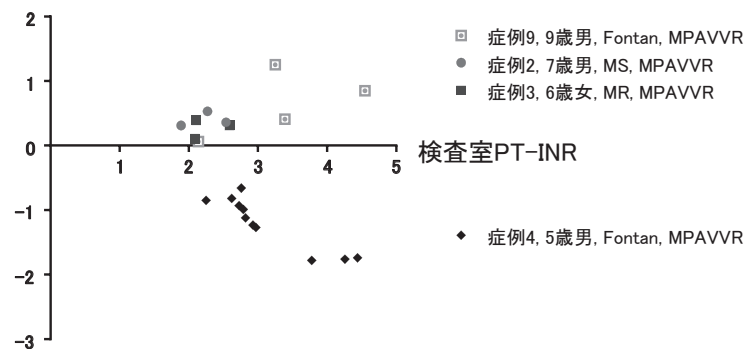


Fig. 2. コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の症例毎の Bland-Altman プロット (2015 年まで)。検査室測定をゴールド・スタンダードとして横軸に、両者の乖離を縦軸にとった。検査室測定は Roche STA-Revolution (Roche Diagnostics 社) による。コアグチェックによる PT-INR は検査室の PT-INR を、症例 4 では大きく過小評価したが、他の 3 例ではわずかに過大評価し、症例による両者の関連の相違を示唆した。MPAVVR, 房室弁機械弁置換術; MS, 僧帽弁狭窄; MR, 僧帽弁逆流

2016 年以降の同時測定データでは検査室の PT-INR 測定法の変更があったため、2015 年までの Fig. 2 とは分けて、Fig. 3, 4 に結果を記す。個人の識別を容易にするため、4 回以上測定のある症例を Fig. 3 に、3 回以下の症例を Fig. 4 に図示した。2016 年以降は、ほとんどの測定でコアグチェックによる PT-INR が検査室の PT-INR よりも低値であった。Fig. 3 で、症例 6 は生体弁のため目標 PT-INR が低く、他の症例と直接の比較は困難であり、症例 3 はコアグチェックがやや低値であるものの、両者は視覚的に良好な関係であった。これに対し、症例 2, 5 は、PT-INR が大きくなると、コアグチェックがより低くなる傾向を示した。症例 4 ではコアグチェックはさらに低い値となり、両者の

乖離は PT-INR 増大につれてきわめて大きく、他の症例の分布とも大きく異なった。2016 年以降に 10 回以上測定していた症例 2 と 4 で、Fig. 5 に PT-INR 値の直接比較を示す。両者の回帰には有意な個人差が認められた (ANCOVA, $P < 0.0001$, $\beta = -0.67$)。

Fig. 4 では、個人ごとの測定回数に限られており、それぞれの相関については論じられないが、全体の分布は、一点のかけ離れ点を除き、大きな分布の逸脱は視覚的に認めなかった。Fig. 4 の分布は、Fig. 3 に示した症例 4 以外の分布と大きな乖離は認めなかったが、症例 4 とは大きな乖離を認めた。

コアグチェックPT-INR — 検査室PT-INR

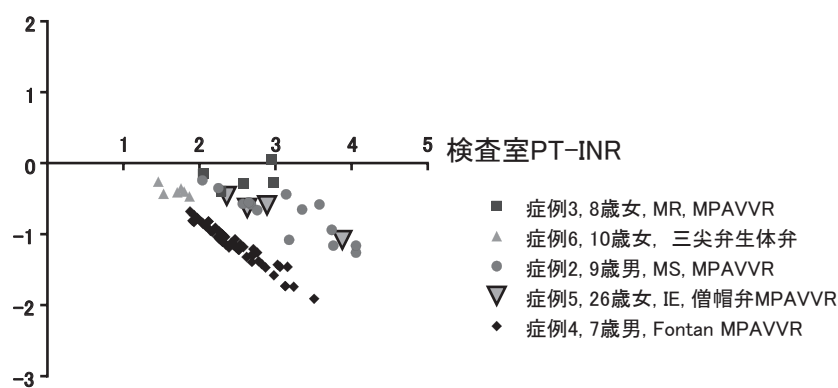


Fig. 3. コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の症例毎の Bland-Altman プロット (2016 年以降、測定回数 4 回以上)。検査室測定をゴールド・スタンダードとして横軸に、両者の乖離を縦軸にとった。検査室測定は積水メディカル社製 CP3000 (コアグピア PT-N) によった。コアグチェックによる PT-INR は検査室の PT-INR を過小評価した。視覚的にその程度は、症例 3 で乖離が少ないものの、症例 2, 5 では PT-INR 値が大きくなるほど乖離が大きくなり、その傾向は症例 4 では顕著であった。

MPAVVR, 房室弁機械弁置換術; MS, 僧帽弁狭窄; MR, 僧帽弁逆流; IE, 感染性心内膜炎

コアグチェックPT-INR — 検査室PT-INR

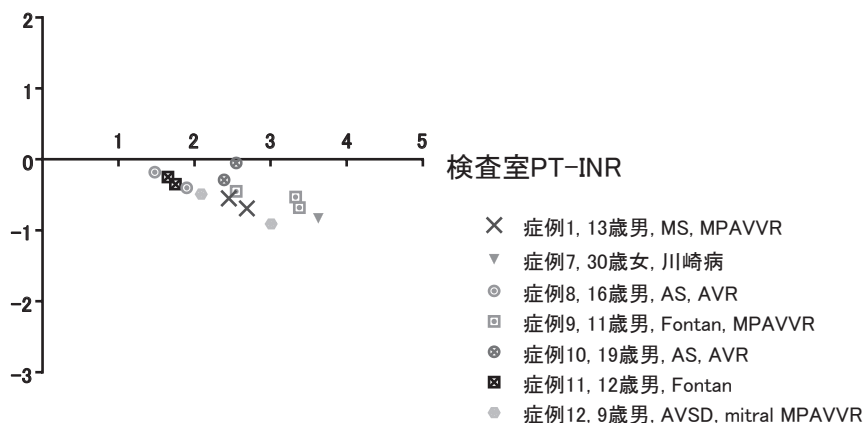


Fig. 4. コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の症例毎の Bland-Altman プロット (2016 年以降、測定回数 3 回以下)。検査室測定をゴールド・スタンダードとして横軸に、両者の乖離を縦軸にとった。検査室測定は積水メディカル社製 CP3000 (コアグピア PT-N) によった。コアグチェックによる PT-INR は検査室の PT-INR を過小評価した。Fig. 3 に示した症例 4 のような極端なコアグチェックによる PT-INR の過小評価はみられず、Fig. 3 のその他の症例とはほぼ同様の傾向を示した。グラフ範囲外のかけ離れ点が一点あり、症例 7 で検査室測定 5.4 に対し、差が 0.5 であった。MPAVVR, 房室弁機械弁置換術; MS, 僧帽弁狭窄; AS, 大動脈弁狭窄; AVR, 大動脈弁置換; AVSD, 房室中隔欠損

コアグチェックPT-INR

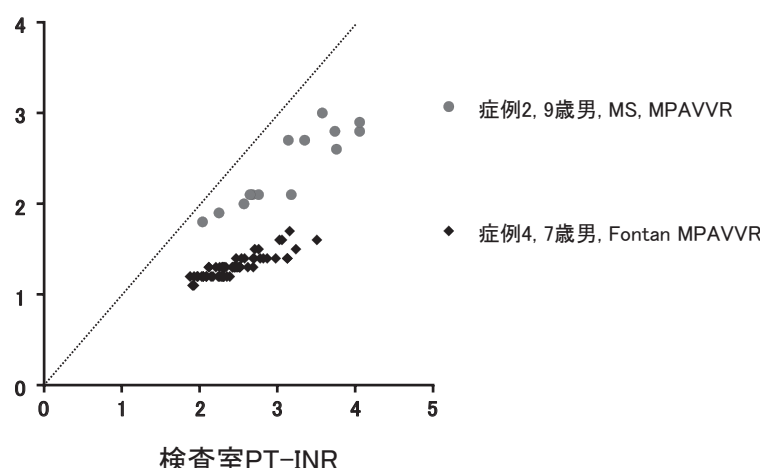


Fig. 5. コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の測定回数の多い 2 症例の比較

2016 年以降、同時測定 10 回以上の 2 例で、コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の関連を図示した。コアグチェックによる PT-INR は、検査室測定の PT-INR を過小評価したが、その程度は視覚的に症例 4 が顕著であり、ANCOVA による検定で個人差が有意 ($P < 0.0001$, $\beta = -0.67$) であった。破線は両者の一致の関係を示す。

考 察

研究 1 では、コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理とワルファリン投与量調整が、MPAVR 後の小児で安全に施行され得ることを示した。さらに重要なことに、研究 2 は、コアグチェックと検査室測定の PT-INR 値の相関にかなり大きな個人差があることを、我々の知り得る限り初めて示した。こうした結果は、コアグチェックを使用する際に、検査室 PT-INR との関連を各症例毎に確認することの重要性を強く示唆する。

【研究 1: コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理】

コアグチェックによる在宅 PT-INR 測定とワルファリン投与量の調整は、十分な案内と技術指導、電話でのアドバイスにより、対象になった 4 人全員で安全に施行し得た。その結果は、これまでのコアグチェックによる在宅 PT-INR 管理の報告^{8,9,13,15)}と一致している。さらに、これらの症例で、急性胃腸炎、抗菌薬使用、鼻出血に際し、コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理によりワルファリン管理を最適化し、入院や不要な外来受診をすることなく、トラブルシューティングした経験を本論文は提示した。症例 1 の咯血は、痰に血液が混じる程度で呼吸への影響がごく軽微であった。症例 3 の鼻出血は、ワルファリン・コントロール自体は適正になされており（コアグ PT-INR 2.4）、コアグチェックによる在宅測定を施行しない通常の管理でも生じた鼻出血と考えられ、耳鼻科的外来処置で止血した。これらの出血は、在宅 PT-INR 管理の施行とは関連なく、人工弁を有し、ワルファリン使用中の小児の外来管理自体に内在するリスクに基づくと考えられる。

Fig. 1 に示すように、コアグチェックにより測定した PT-INR 値は、安定時も、前述の困難時も、概ね良好に管理された。これまで、ワルファリン投与を受けている小児患者

は、PT-INR が目標範囲内にあることを確認する目的のためだけに、頻回の外来受診を要していた。コアグチェックを用いた在宅 PT-INR 管理は、安全性を犠牲にすることなく外来受診回数を減少させたと考えられる。コアグチェックが使用できれば在宅で容易に PT-INR 値を知ることができるため、症例 3, 4 では合計 PT-INR 測定回数は開始後 1 年で開始前 1 年より増加していた。この中には、在宅でコアグチェックが使用できなければ省略されてしまっていたかもしれない PT-INR 測定を、在宅でコアグチェックが使用できたために施行し得た測定もあったと考えられる。必要に応じて PT-INR が範囲内にあることを慎重に確認できることは、ワルファリン管理の安全性向上に寄与する。

在宅 PT-INR 管理の有用性や安全性という良好な結果に加えて、先行研究¹³⁾同様、参加した全両親・家族の満足が報告された。一方で、費用や医療資源の観点も重要である。今回提示した在宅 PT-INR 管理には、電話相談システムやそのための医療資源が必要である。電話相談は電話による診察とも考えられるが、コアグチェックの測定値がなければ電話相談だけではワルファリン投与量の調節はできないため、実際の外来受診回数の減少は、電話相談自体ではなく、コアグチェックによる在宅測定があつてなされたと考えられる。費用については、シンガポールからの試算が報告されている²⁰⁾。両者のランニング・コストはほぼ同様であり、1 回の測定あたり、コアグチェックが 3.17 SGD で、検査室測定が 3.07 SGD であった²⁰⁾。コアグチェックには、デバイスの減価償却費がかかり、5 年間の減価償却を仮定すると、1 か月あたり、2,000 円と試算される。コアグチェックによる在宅 PT-INR 管理の総合的な有用性は、そうした追加の必要経費や医療サポートの必要性と、有用性のバランスで決まると考えられる。広く施行されている糖尿病患者の在宅血糖測定と異なり、コアグチェックによる

在宅PT-INR管理は、日本では2012年に埋め込み型補助人工心臓を有する患者のみに認可されているに過ぎない。コアグチェックによる在宅PT-INR管理の有用性を示唆する数多くの科学的根拠を考慮すると²¹⁾、在宅PT-INR管理の人工弁埋め込み患者への適応拡大が強く期待される。

【研究2: コアグチェックPT-INRと検査室PT-INRの関係】

これまでの研究で、コアグチェックXS[®]システムと、検査室測定によるPT-INR値のかなり良好な相関が報告されてきた^{10,20,22,23)}。すぐれたコアグチェックの再現性¹⁰⁾にも関わらず、本研究は、両者の関係にかなり大きな個人差があることを、我々が知る限り、はじめて報告した。2015年までの検査室測定に対し、コアグチェック測定は、症例2, 3でやや過大評価を、症例4では大きく過小評価していた(Fig. 2)。それに対し、2016年以降の検査室測定に対しては、いずれの症例でもコアグチェックのPT-INR値は検査室PT-INR値を過小評価し、症例4ではその程度が極めて大きかった。2015年以前(Fig. 2)と2016年以降(Fig. 3, 4)の分布の相違の要因は、同時期にコアグチェック測定の変更がないことから、検査室測定法の変更の影響が考えやすい。しかし、2015年以前と2016年以降のいずれにせよ、症例によるコアグチェックと検査室測定のPT-INRの関係に個人差が存在することは、Fig. 2-4の分布から、确实と考えられる。もし症例4で、コアグチェックのみによりワルファリンの投与量を決定していたら、過量投与になった可能性がある。こうした結果は、在宅にせよ、病院内にせよ、コアグチェックの測定値は、ゴールド・スタンダードである検査室測定との症例毎の相関を、少なくとも数回の同時測定により把握したうえで解釈することの臨床的重要性を示唆する。両者の関係の個人差は、新品で良好な機能を確認済みのコアグチェック測定機器を使用し、同時期の患者間でテスト・ストリップのロット番号に相違がないことから、コアグチェックの測定デバイスの問題ではなく、個々の症例の因子によると考えられる。対象症例の臨床特性は、(Table 1, Fig. 2-4)にしめすように、かなり多彩である。Fig. 2で、症例4はフォンタン循環を有し、症例2, 3は二心室循環である。症例4の機械弁の種類は、他の二名と異なる。しかし、2015年以前および2016年以降の検討で、MPAVVRのフォンタン症例である症例9は他の症例と大きく異ならないのに対し、症例4は大きく異なっており、症例4の大きな乖離の要因をフォンタン循環のみに帰すことはできない。症例4は、Table 1に示すように、かなり多種類の内服を要しており、栄養状態が悪く、体格が小さい。患者間で、食事摂取や、神経液性因子、プロトロンビン時間に影響を与える各凝固因子活性の相違もあり得る。コアグチェックと検査室測定のPT-INRの相関に個人差が存在するという今回の結果は、前述の、あるいは未知の因子が、いずれか一方の測定のみによって作用した結果、両者の関係に影響を及ぼしたと考えられる。そうした因子はこれまで特定されていない。その特定は、コアグチェックを安全に使用するために、非常に重要である。本研究は

当初、研究1のコアグチェックを用いた在宅PT-INR管理が外来受診回数をいかに減少させるかの検討を主目的とした少人数の検討を土台としているため、研究2として研究1以外の患者の同時測定データを追加してもなお少数例の検討に限られる。両者の関係の症例毎の相違がどのようなか、そして何によりもたらされるかは、今後の臨床上の重要課題として、多数例での検討に値すると考える。

【本研究の限界】

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、本研究1, 2は、いずれもごく少数例の検討である。Table 1に示すように、個々の患者特性が大きく異なるため、PT-INRのモニタリングと管理は厳密で一律なプロトコルに基づいて行っていない。本研究開始後、研究1の対象の4人の全家族と主治医が、これまでの報告通りその有用性を深く実感し、コアグチェックによる在宅PT-INR管理の可及的な継続を強く希望したため、本研究はクロス・オーバー・デザインを採用できなかった。一般に、小児のワルファリン管理は、年齢増加に伴って容易になる。そのことを念頭において、受診回数の減少という本研究結果は解釈すべきである。しかし、研究1の対象4人は本研究開始時に、MPAVVRより少なくとも2年以上が経過し、組み入れ時のワルファリン管理は概ね安定しており、全員が既に5歳を超えていることから、その影響は大きくないと考えられる。こうした研究の限界を考慮しても、コアグチェックによる在宅PT-INR管理は安全性を損なうことなく外来受診回数を減少させ、コアグチェックと検査室PT-INRの関係には大きな個人差があるという本研究の主要部分は成立すると考える。

結 論

コアグチェックによる在宅PT-INR管理により、房室弁機械弁置換術後の小児で、安全性を損なわずに頻回であった外来受診回数を減少できた。各症例で、コアグチェックと検査室測定によるPT-INR値の関係には個人差があり、大きく乖離する症例もあるため、各症例で両者の関係を確認した上でコアグチェックを使用すべきである。両者の相関に与える因子を明らかにするために、さらに詳細なデータ蓄積が必要である。

研究資金

本研究の一部は、文部省科学研究費MEXT KAKENHI grants [no. 25461630 S.M.]；株式会社プロ、川野財団研究助成 [Nos. 10-3, 22-1, and 25-12]；宮田心臓病研究振興基金、天心堂財団、埼玉医科大学学内グラントの補助によった。

開 示

著者らに本研究と関連した、開示すべき利益相反はありません。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本論文のご指導を賜りました埼玉医科大学総合医療センター小児科 増谷聡准教授、各担当医、外来・病棟スタッフの皆様には深謝いたします。また、検査室測定の情報をご教示いただきました、埼玉医科大学総合医療センター検査部の寺井弘明技師に深謝いたします。

本論文は、Ino N, Masutani S, Tanikawa S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Effects of home prothrombin international ratio (PT-INR) management in children with mechanical prosthetic valves - Importance of individual correlations between laboratory and Coagulation device PT-INRs. *J Cardiol*. 2017. の一部を含む。

References

- 1) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura SI, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Cavaliere M, Iekushi K, Yamanaka S, Investigators JRAS. Predictive factors for bleeding during treatment with rivaroxaban and warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - Subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Cardiol* 2016; 68: 523-8.
- 2) 大北裕, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告) 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012 年改訂版). *Circ J* 2012.
- 3) Bussey HI, Bussey M. Warfarin management: international normalized ratio self-testing and warfarin self-dosing. *Circulation* 2012; 126: e52-4.
- 4) Hitaka Y, Ogawa M, Zhang B, Goto S, Nagata Y, Morii J, Imaizumi S, Yasuda T, Matsumoto N, Matsunaga A, Saku K. Circadian variations in laboratory measurements of coagulation assays after administration of rivaroxaban or warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2016; 68: 529-35.
- 5) Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 645S-87S.
- 6) Christensen TD, Andersen NT, Maegaard M, Hansen OK, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Oral anticoagulation therapy in children: successfully controlled by self-management. *Heart Surg Forum* 2004; 7: E321-5.
- 7) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Members AATF. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: e521-643.
- 8) Gaw JR, Crowley S, Monagle P, Jones S, Newall F. The economic costs of routine INR monitoring in infants and children--examining point-of-care devices used within the home setting compared to traditional anticoagulation clinic monitoring. *Thromb Res* 2013; 132: 26-31.
- 9) Bradbury MJ, Taylor G, Short P, Williams MD. A comparative study of anticoagulant control in patients on long-term warfarin using home and hospital monitoring of the international normalised ratio. *Arch Dis Child* 2008; 93: 303-6.
- 10) Wieloch M, Hillarp A, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Comparison and evaluation of a Point-of-care device (CoaguChek XS) to Owren-type prothrombin time assay for monitoring of oral anticoagulant therapy with warfarin. *Thromb Res* 2009; 124: 344-8.
- 11) Biedermann JS, Leebeck FW, Buhre PN, de Lathouder S, Barends JP, de Maat MP, van der Meer FJ, Kruip MJ. Agreement between CoaguChek XS and STA-R Evolution (Hepato Quick) INR results depends on the level of INR. *Thromb Res* 2015; 136: 652-7.
- 12) Plesch W, van den Besselaar AM. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 20-5.
- 13) Bhat D, Upponi A, Rakecha A, Thomson J. Evaluating safety, effectiveness, and user satisfaction of home international normalized ratio monitoring service: experience from a tertiary pediatric cardiology unit in the United Kingdom. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 18-21.
- 14) Bussey HI. Transforming oral anticoagulation by combining international normalized ratio (INR) self testing and online automated management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 265-74.
- 15) Jones S, Monagle P, Manias E, Bruce AA, Newall F. Quality of life assessment in children commencing home INR self-testing. *Thromb Res* 2013; 132: 37-43.
- 16) Ino N, Masutani S, Tanikawa S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Effects of home prothrombin international ratio (PT-INR) management in children with mechanical prosthetic valves - Importance of individual correlations between laboratory and CoaguChek device PT-INRs. *J Cardiol* 2018; 71: 187-91.
- 17) Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, Reddy P, Wilt TJ. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011; 154: 472-82.
- 18) Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I,

- Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1-10.
- 19) Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar AM. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008; 123: 381-9.
- 20) Kong MC, Lim TG, Ng HJ, Chan YH, Lee LH. Feasibility, cost-effectiveness and patients' acceptance of point-of-care INR testing in a hospital-based anticoagulation clinic. *Ann Hematol* 2008; 87: 905-10.
- 21) Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, Voller H. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007; 97: 310-4.
- 22) Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007; 60: 311-4.
- 23) Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, Cembrowski GS, Bajzar L. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1097-103.