

原 著

新潟県厚生連薬剤師における経口抗凝固剤の意識調査と 抗凝固剤セミナーの開催について第2報

新潟医療センター、薬剤部；薬剤師¹⁾、循環器内科；医師²⁾、
新潟白根総合病院、薬剤科；薬剤師³⁾

渡貫 悠¹⁾、岩田 昌英¹⁾、山下 正秀²⁾、杉浦 広隆²⁾、樋口浩太郎²⁾

目的：抗凝固薬ワルファリン、新規抗凝固薬（Doac：direct oral anticoagulant）について抗凝固薬の正しい理解のため、重視項目の意識調査を行った。
方法：新潟医療センターにおける抗凝固薬の使用量調査を行った。また、抗凝固薬について新潟県厚生連薬剤師に2015年は61名にSD法（Semantic Differential method）のアンケート方式を、2016年はVas Analogue Scale（Vas）法を54名に重視項目の意識調査を行った。そして相関分析、重回帰分析によりワルファリン群、Doac群間の関連を求めた。

結果：病院薬剤師対象の抗凝固薬重視項目の意識調査からワルファリン群は、Doac群に比べて重視度が大きな傾向を示し、高年代順にワルファリン群は、Doac群に比べて重視度が大きな値を示した。2015年調査に比べて2016年調査のワルファリン群、Doac群の相関は弱い相関関係を示した。

結論：ワルファリンの処方患者の減少とDoac群のエビデンスに基づく処方患者の増加を確認した。使用量に反し、病院薬剤師対象の抗凝固薬意識調査からワルファリン群の方が高い意識であると示唆された。これは新規経口抗凝固薬の普及には診療所医師、薬剤師向けに「ワーファリン・Doacクリニカルカンファレンスセミナー」を開催することに重要性があると認識した。

キーワード：ワルファリン、新規経口抗凝固薬 Doac（direct oral anticoagulant）、病院薬剤師、Vas Analogue Scalea アケート調査、相関分析、重回帰分析、抗凝固剤セミナー

諸 言

Ruffらの心房細動患者における新規経口抗凝固薬（Doac：direct oral anticoagulant）（以下 Doac）とワルファリンの有用性と安全性の比較でのメタアナリシス報告(1)以降、Doacが急速に普及して来た。また、非弁膜症性心房細動における脳梗塞発症のリスク評価と、抗血栓療法における各薬剤の推奨度（2、3）、心不全を合併した心房細動患者に対する抗凝固療法(4)が各ガイドラインに明記されている。このような状況から、我々は経口抗凝固薬の処方状況の変化と病院薬剤師による

における経口抗凝固薬の特徴、使い方などをSD法による重視項目の意識調査を2015年行った(5)。

今回2016年、同様の意識調査をVas Analogue Scale（以下 Vas 法）を使い、より経口抗凝固薬の特徴、使い方が、どの様にとらえているかを得ようと試みた。また、ガイドラインに沿った傾向であるかを検討した。

方 法

新潟医療センターにおける2014年4～6月、2017年4～6月での経口抗凝固薬の使用量調査を行った。

新潟県厚生連薬剤師に抗凝固薬ワルファリン、Doacの重視項目の意識調査のアンケートを行った。2015年第1報では、61名にSD法（Semantic Differential method）（以下 SD 法）による5段階評価のアンケートを行った(5)。2016年はアンケートの様式を変更し、Vas法によるアンケートを54名に実施した（表1）。Vas法は、質問項目に対する主観的な程度を10 cmの直線状に印を付けることによって評定する方法である(6)。Vas法は数量的に評価しにくい痛みの強さの評価法として利用されている(7)。また、結果は相関分析によりワルファリン群、Doac群の関連を求め、ピアソンの積率相関係数を算出し、無相関の検定と重回帰分析を行った。

結 果

1. 新潟医療センターの経口抗凝固薬の使用量

新潟医療センターにおける年度別抗凝固薬1ヶ月平均使用患者数は、2014年、2017年ともにワルファリンの患者が多くなった。年度別抗凝固剤1ヶ月平均使用患者数割合ではワルファリンは2014年が74.9%、2017年45.5%と2年間で約29.4%の減少を示していた（図1）。

2. 厚生連病院薬剤師における経口抗凝固薬アンケート調査結果

2-1. ワルファリン群、Doac群の各項目平均値のレーダーチャート

2015年と2016年調査をワルファリン群、Doac群でのレーダーチャートで比較した（図2）。ワルファリン群は、Doac群に比べて大きな円を描いていることからワルファリン群の方の重視度が大き

な傾向を示した。また、Doac 群では通年を通して製剤特徴が極端に低かった。

2016年調査での大きな変化は、2016年調査の円が2015年調査に比べ小さくなる傾向があった。また、Doac 群の製剤特徴が極端に低くなり、消化管出血、拮抗薬、腎機能障害も低くなる値に変化した。ワルファリン群では、手術前休薬が極端に低くなる値に変化した。

2-2. 年代別ワルファリン群、Doac 群の各項目のレーダーチャート

年代別にワルファリン群、Doac 群の各項目平均値をレーダーチャートに示した(図3、4)。20代ではワルファリン群、Doac 群ともに同程度の傾向にある。個別に着目して年代別に比較すると、ワルファリン群は年代を増すごとに円が大きい傾向であることが示唆され、Doac 群は年代を増すごとに製剤特徴の値が低くなる傾向であることが示唆される。

2016年調査では、調査の円が2015年調査に比べ小さくなる傾向があった。さらに Doac 群では年代を増すごとに各項目にばらつきが表ってきた。

2-3. ワルファリン群、Doac 群の無相関の検定(表2、3)

ワルファリン群では利点、欠点とも各項目に有意な相関性が認められた。2015年では特に薬物相互作用、出血の項目は0.01%以下の有意な相関がみられ、重回帰分析の対象になると思われる。2016年ではすべての項目でエビデンス、食物相互作用で有意な相関が見られ、負の相関関係も2項目見られた。しかし、2015年に比べて2016では有意な相関が減少している。

Doac 群では、2015年では薬物相互作用において他の項目と相関が多く、2016年では術前休薬、食物相互作用において相関性が見られた。また、ワルファリン群同様2015年に比べて有意な相関が減少している。

2-4. ワルファリン群、Doac 群の重回帰分析

ワルファリン群の2015年調査、出血、薬物相互作用を目的変数とした重回帰分析と重回帰式は、

$$\text{出血} = 0.193561 \times \text{安価} + 0.154987 \times \text{PT-INR} + 0.468705 \times \text{薬物相互作用} + 0.961726$$

$$[\text{有意 F}] = 7.14876E - 10 < \text{有意水準} 0.05$$

$$\text{薬物相互作用} = 0.328106 \times \text{食物相互作用} + 0.539709 \times \text{出血} + 0.425942$$

$$[\text{有意 F}] = 4.826E - 12 < \text{有意水準} 0.05$$

であった。

ワルファリン群の2016年調査、エビデンス、食物相互作用を目的変数とした重回帰分析と重回帰式は、

$$\text{エビデンス} = 0.590348 \times \text{拮抗薬} + 0.304512 \times \text{腎機能生涯} + 0.277795 \times \text{安価} - 0.233366 \times \text{術前休薬} + 1.843350$$

$$[\text{有意 F}] = 1.38424E - 08 < \text{有意水準} 0.05$$

$$\text{食物相互作用} = 0.159625 \times \text{出血} + 0.436202 \times \text{PT-INR} + 0.271897 \times \text{薬物相互作用} + 14.175362$$

$$[\text{有意 F}] = 2.96455E - 09 < \text{有意水準} 0.05$$

であった。

Doac 群の2015年、薬物相互作用を目的変数とした重回帰分析と重回帰式は、

$$\begin{aligned} \text{薬物相互作用} &= 0.156 \times \text{頭蓋内出血} + 0.135 \times \text{使いやすい} + 0.235 \times \text{食物相互作用} + 0.224 \times \text{消化管出血} + 0.251 \times \text{腎機能障害} + 0.152 \times \text{製剤特長} - 0.579 \\ &[\text{有意 F}] = 1.06116E - 08 < \text{有意水準} 0.05 \end{aligned}$$

であった。

Doac 群の2016年、術前休薬、食物相互作用を目的変数とした重回帰分析と重回帰式は、

$$\begin{aligned} \text{術前休薬} &= 0.286635 \times \text{使いやすい} + 0.345897 \times \text{食物相互作用} + 0.159508 \times \text{製剤特徴} - 19.786218 \\ &[\text{有意 F}] = 2.22922E - 08 < \text{有意水準} 0.05 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{食物相互作用} &= 0.226907 \times \text{頭蓋内出血} + 0.376051 \times \text{薬物総合作用} + 0.487975 \times \text{術前休薬} - 4.956240 \\ &[\text{有意 F}] = 3.71336E - 08 < \text{有意水準} 0.05 \end{aligned}$$

ただし、食物相互作用の自由度調整済寄与率は0.495219であり、信頼度50%以下であることから仮説の再評価が必要である。

考 察

1. 新潟医療センターの抗凝固薬処方患者の動向

新潟医療センターの抗凝固薬の使用量から、2014年と2016年を比較してワルファリン処方患者割合が約30%減少し、このことは前回と変わらず(5)ガイドラインに基づき Doac の使用量は年々増えている。

2. 2015年、2016年のワルファリン群と Doac 群での比較

2015年調査、2016年調査ではともに厚生連病院薬剤師対象の経口抗凝固薬重視項目の意識調査からワルファリン群は、Doac 群に比べて重視度が大きな傾向を示し、相関分析においても有意であった。年齢別によっては、高年代順にワルファリン群は、Doac 群に比べて重視度が大きな値を示した。異なる結果として、2016年調査は項目間の相関性の割合が減少していた。

ワルファリン群は、2015年調査では出血、薬物相互作用を中心として考えている薬剤師が多かった。

2016年調査ではエビデンス、食物相互作用を中心化していた。Doac 群では2015年、薬物相互作用を中心として考えている薬剤師が多かった。2016年は手術前休薬に変化していた。

重回帰分析から見えたことは、2015年ワルファリン群は薬物相互作用と出血を軸とするグループがあり、また薬物相互作用と出血が互いに大きく関係していると推測される。一方 Doac 群は薬物相互作用を中心軸とする大きな重回帰式が推測された。2016年では、ワルファリン群、Doac 群とも個々の項目間の相関が多く、大きな重回帰モデルをなす相関項目が少なかった。

2015年調査に比べ2016年調査ではワルファリン群、Doac 群同様に有意な相関が減少している。これは2015年、2016年に行ったアンケートの方法として、5段階 SD 法から Vas 法に変更していることが原因であると思われる。Vas 法は感情的な意味(印象)が入りやすく、選択度合いの数値にバラツキが生じやすくなる。よって、5段階選択式に比べ相関が出てくくなってしまったと考える。だが、Vas 法がより

細かな認識の数値がでていると考えている(6)。

以上のことから、厚生連病院薬剤師は Doac の重要性がワルファリンと比較して十分に理解されておらず、Doac はワルファリンを基礎に意識づけられる可能性がある。特に各年代別の Doac の製剤特長の重視度が顕著に低い傾向であったことから、Doac の 4 製剤の特徴の理解が薄いのではないかと考えられる。よって、Doac ではどれか 1 つの特徴のみの重要性よりも、すべての重要性の理解が必要であると考えられる。

3. 「ワーファリン・Doac クリニカルカンファレンスセミナー」

循環器内科専門医による Doac の普及は使用量、ワルファリン患者の減少に顕著に現れている。しかしながら、病院薬剤師の Doac に対する重視度の認識に乖離が生じていると考えられる。このことから、「ワーファリン・Doac クリニカルカンファレンスセミナー」を平成27年9月17日、平成28年11月15日、平成29年11月9日に開催した(図5)。また、心房細動における抗凝固薬の適正使用と普及には、診療所医師、薬剤師向けにセミナーを開催することに重要性があると認識した。診療所医師、保険調剤薬局薬剤師についても抗凝固薬の意識調査を行って行きたい。

文 献

1. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
2. 井上博、新博次、奥村謙、鎌倉史郎、熊谷浩一郎、是恒之宏、杉薫、三田村秀雄、八坂正弘、山下武志他. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)、2013. 20–3. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (引用アクセス2016年11月1日)
3. 脳卒中ガイドライン【追補2017】委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015【追補2017】、2017. 13. http://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2017.pdf (引用アクセス2018年11月11日)
4. 筒井裕之他. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)、2018. 41–2. <http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/topics20180507.pdf> (引用アクセス2018年11月11日)
5. 大滝麻衣、市川友莉恵、堀裕一郎、武井嘉利、山下正秀、樋口浩太郎、小島直之. 新潟県厚生連薬剤師における経口抗凝固剤の意識調査と抗凝固セミナーの開催について. 厚生連医師誌 2017; 26: 6–11.
6. 山下利之. 人間工学のための計測手法: 心理計測と解析(1)質問紙による計測と解析. 人間工学 2015; 51: 229–230.
7. 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 東京: 金原出版; 2014. 29–36頁.

英 文 抄 錄

Original article

Survey on the awareness of oral anticoagulants amongst pharmacists registered by Niigata Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare and hosting of anticoagulants seminar, second report

Department of Pharmacy, Niigata Medical Center ; Pharmacist¹⁾, Department of Cardiology ; Physician²⁾, Department of Pharmacy, Niigata Shirone General Hospital ; Pharmacist³⁾

Haruka Watanuki¹⁾, Masahide Iwata¹⁾,
Masahide Yamashita³⁾, Hirotaka Sugiura²⁾, Kotaro Higuchi²⁾

Objective : A survey was conducted on the awareness of focus items for the correct understanding of anticoagulant drugs, including anticoagulant warfarin and novel anticoagulants (DOAC : direct oral anticoagulants).

Method : A survey was conducted on the amount of anticoagulants used at Niigata Medical Center. Also, a survey on awareness was conducted at Niigata Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare for 61 registered pharmacists using the semantic differential (SD) method in 2015, and for 54 registered pharmacists using the Vas Analogue Scale (VAS) method in 2016. Following this, the relationship between the warfarin group and the DOAC group was analyzed by correlation analysis and multiple regression analysis.

Result : The results of the awareness survey on the focus item for anticoagulants in hospital pharmacists showed a greater level of focus on the warfarin group compared to the DOAC group, and the level of focus was found to be greater for the warfarin group compared to the DOAC group in the order of age group. The correlation between the warfarin group and the DOAC group was found to be weaker for the survey in 2016 in comparison with the survey in 2015.

Conclusion : A decrease in the number of patients prescribed warfarin and the increase of evidence-based prescriptions in the DOAC group were observed. Contrary to the amount of use, the awareness survey on anticoagulants in hospital pharmacists showed higher awareness for the warfarin group. These results suggested the importance of hosting the Warfarin/DOAC Clinical Conference Seminar for clinic physicians and pharmacists for the wider use of novel oral anticoagulants.

Key words : Warfarin, novel oral anticoagulants DOAC (direct oral anticoagulants), hospital pharmacists, Vas Analogue Scale questionnaire, correlation analysis, multiple regression analysis, anticoagulants seminar

表1. ワルファリン、Doac アンケート調査（2016年調査）

Doac、ワルファリンについてアンケート調査にご協力ください Vas Scale に各薬剤の項目ごとに線上に×を書いてください 年齢にチェックを入れて下さい：20代□ 30代□ 40代□ 50代□		Doacについて	低い	重要度	高い
頭蓋内出血が少ない					
腎機能障害の患者には使いづらい					
使いやすい、(年齢、体重、腎機能で投与量設定)					
4 製剤の選択が難しい					
食べ物との相互作用が少ない					
拮抗薬がない					
手術前の休薬期間が短い					
高価である					
ワルファリンについて					
処方量調整の煩雑さ					
適応症が多い					
手術前の休薬期間が長い					
腎機能障害の患者にも使える					
出血の懸念					
使用経験が豊富である					
薬物相互作用が多い					
拮抗薬（Vit-K）がある					
食べ物との相互作用がある					
安価である					

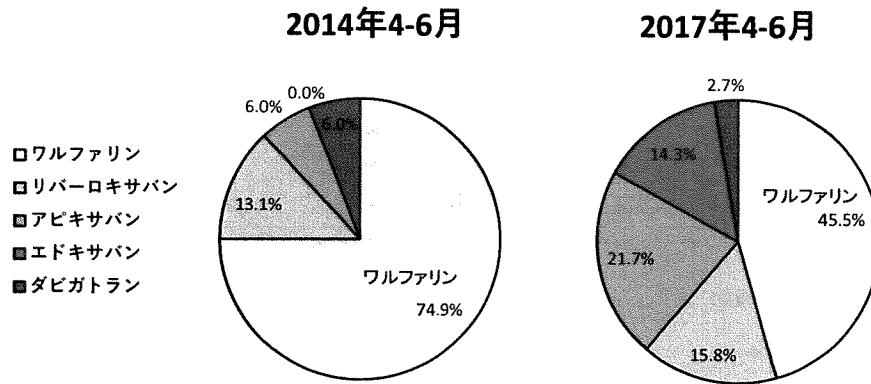
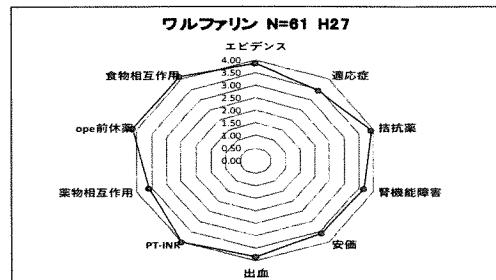


図1. 年度別抗凝固剤使用平均患者数割合（新潟医療センター）
3年間でワルファリン使用患者の割合は約30%減少し、Doac が増加した。

薬剤師61名による調査（2015年調査）



薬剤師54名による調査（2016年調査）

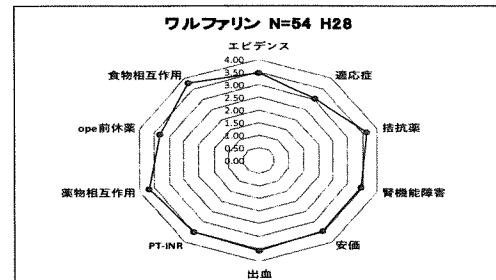
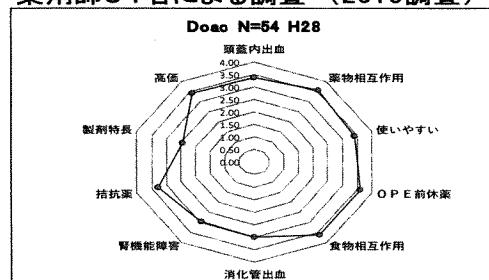
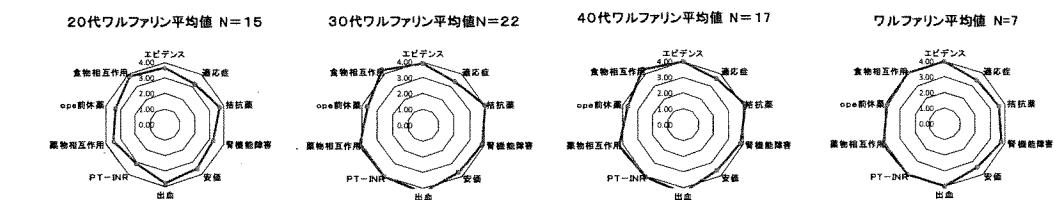


図2. 抗凝固剤重視項目の平均レーダーチャート
ワルファリン群は、Doac群に比べて各項目の重視度が高いと示唆される。
2016年の重視度は2015年より低い傾向である。

薬剤師61名による調査(2015年調査)



薬剤師54名による調査(2016年調査)

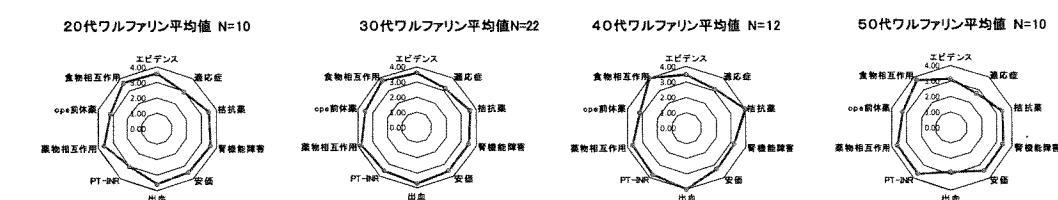
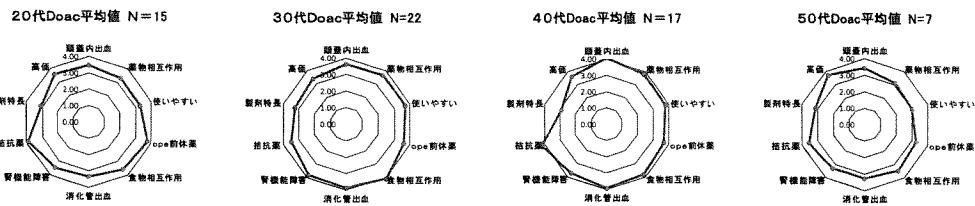


図3. 年代別によるワルファリン重視項目のレーダーチャート
2016年の重視度は2015年より低い傾向である。

薬剤師61名による調査(2015年調査)



薬剤師54名による調査(2016年調査)

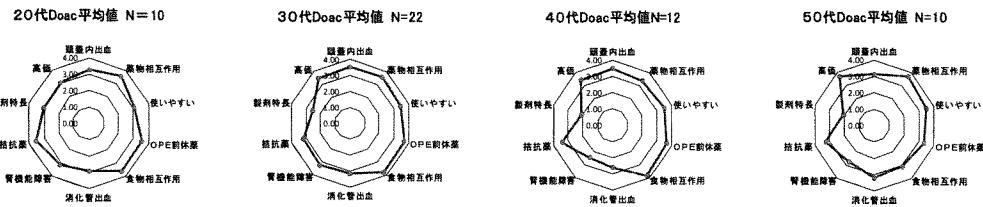


図4. 年代別による Doac 重視項目のレーダーチャート
Doac 群は高年代になるほど重視項目に偏りがあると示唆される。
2016年の重視度は2015年より低い傾向である。

表2. ワルファリン重視項目の無相関の検定

2015年調査		N=61	N=2	5 %	1.0%	0.1%	0.01%
		2.00995378	2.661758752	3.463210305	4.17357202		
エビデンス	1	適応症	拮抗薬	腎機能障害	安価	PT-INR	薬物相互作用
適応症	6.551290733	1					
拮抗薬	5.029891923	4.332234772	1				
腎機能障害	4.242895282	5.899276606	4.573235441	1			
安価	3.258970207	5.507541382	4.655578544	5.063485888	1		
PT-INR	3.023100619	3.922321091	3.673389972	6.078960969	3.25286104	1	
薬物相互作用	4.363807331	4.508491471	4.984281289	4.355366559	2.968163615	5.379140694	1
ope 前休業	2.445615494	3.714702569	2.897840899	3.628902151	4.860354647	4.705539008	4.307197343
食物相互作用	2.774603977	2.265929525	2.840160413	2.377914353	2.669939473	3.949431461	5.668451391
出血	4.24242159	4.671230464	5.309113008	4.299177902	4.44112124	5.029526186	6.979392256
2016年調査		N=54	N=2	5 %	1.00%	0.10%	0.01%
		2.006646805	2.673733631	3.487690735	4.214393365		
エビデンス	1	適応症	拮抗薬	腎機能障害	安価	出血	PT-INR
適応症	2.177102001	1					
拮抗薬	5.358118927	3.486935114	1				
腎機能障害	4.253128086	0.759640485	2.825409983	1			
安価	4.233109589	1.502645214	1.880160277	3.032902548	1		
出血	2.933591825	-1.040774818	2.522691509	0.394904681	1.372615236	1	
PT-INR	1.664586435	0.296311342	3.072224135	1.521350989	3.087826363	1.67801757	1
薬物相互作用	3.812320748	0.98914551	2.902391967	3.05837535	4.412605032	2.373351534	4.018937887
ope 前休業	0.47769807	2.21216894	3.214442231	1.713508491	0.415286407	-0.141063337	3.154460252
食物相互作用	3.864401654	0.430538992	3.281226718	2.979949128	3.862740345	3.120771157	5.366349344

2015年は2016年より各項目間の相關性が高い傾向である。

2015年調査

表3. Doac 重視項目の無相間の検定

	N=61	N=2	5 %	1.00%	0.10%	0.01%
			2.000995378	2.661758752	3.463210305	4.17357202
頭蓋内出血	1					
薬物相互作用	4.0608553705	1				
使いやすさ、 ope前休薬	2.830897097 2.961190405	4.843299434 2.852564491	1 2.371004482			
食物相互作用	1.487520488	4.553197641	2.242928344	5.287879688	1	
消化管出血	4.841321856	4.804053892	2.365590568	1.3833462031	2.022827586	1
腎機能障害	1.917606745	4.824483046	3.256523327	1.690004113	2.290290467	4.387201378
拮抗薬	5.473970999	3.156386877	1.803484379	4.260409258	2.346241756	4.514909715
製剤特長	2.208327466	3.468117416	2.268487981	3.889389405	2.245517612	0.795292178
高価	0.970193972	3.16677419	1.489411562	2.627632287	3.574086809	1.013037965
頭蓋内出血	1					
薬物相互作用						
使いやすさ、 ope前休薬	1.61397168 5.212021843	1 3.070297081				
ope前休薬	2.2778629	3.319838167	4.833123973	1		
食物相互作用	3.182421268	4.70491344	3.503136007	5.724002957	1	
消化管出血	0.283212831	3.831717581	1.748160319	2.145313896	1.368850079	1
腎機能障害	0.563965236	2.025801215	1.345898915	1.314415458	1.268157331	2.15991969
拮抗薬	0.686272538	1.530870692	1.552980059	3.14211522	1.937656746	1.709675518
製剤特長	1.365596435	2.234889492	1.868469312	3.677360792	2.724741919	1.097575393
高価	1.661736276	3.024708456	2.975361888	3.112557148	3.364165437	1.522119969
頭蓋内出血	1					
薬物相互作用						
使いやすさ、 ope前休薬	1					
ope前休薬						
消化管出血						
腎機能障害						
拮抗薬						
製剤特長						
高価						

2015年は2016年より各項目間の相関性が高い傾向である。

ワーファリン&DOAC クリニカル カンファレンス セミナー ～心房細動の患者さんを一人でも多く救う地域～

謹啓 近年、「心原性脳塞栓症」は高齢化社会の進展と共に増加しており、その原因疾患である「心房細動」も今後ますます増加すると予想されております。昨今、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の普及により心房細動治療に新たな選択肢が出現してきた一方で、先生方におかれましては、ワーファリン・DOACによる出血の副作用のリスク、投与管理に悩まれているケースもあるとお聞きしております。この状況を踏まえ、日本人のワーファリン・DOACの使い方、注意点や心房細動の治療・心原性脳塞栓症の予防などをわかりやすく循環器専門医師、薬剤師の先生から御講演して頂くセミナーを企画いたしました。是非とも当勉強会にご応募頂き、ご参加頂きますよう何卒宜しくお願ひ申し上げます。

謹白

日 時：平成29年11月9日（木）19：00～
場 所：白根地区公民館・白根学習館2階フロア ルーム1・2
〒950-1477 新潟市南区田中383番地 TEL (025) 372-5533

商品紹介：『 不眠症治療剤 ルネスタ錠 』について 19:00～19:10 エーザイ 鈴木 香琳

座長： KOYANAGI 真柄クリニック 院長 小柳 亮 先生

特別講演 I 19：10～19：30

『 抗凝固療法に関して～各薬剤の適正使用と注意点～ 』
新潟医療センター 薬剤部 岩田 昌英 先生

特別講演 II 19：30～20：00

『 当院における抗血栓薬の使用経験 』
新潟医療センター 循環器内科 杉浦 広隆 先生

※当日はお弁当をご用意しております。

※お手数ですが、同封のご返信用紙にご記入頂き、ご出欠のお返事をお願い致します。

主催： エーザイ株式会社

図5. 抗凝固薬セミナーの案内
(ワーファリン & Doac クリニカルカンファレンスセミナー)