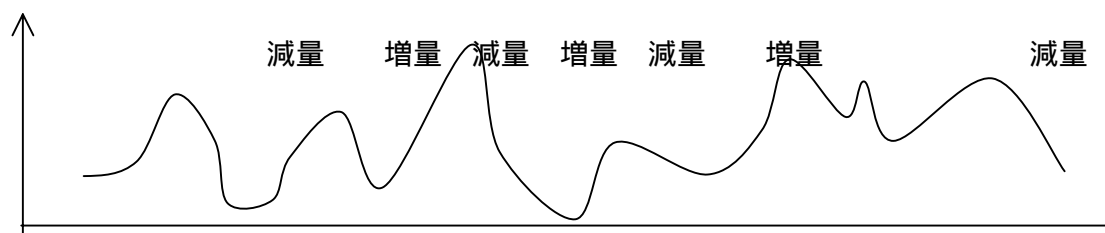


# Cohort Studies with Variable Exposure and Follow-up

## 慢性疾患に対する投薬：薬のサジ加減をどのように評価するか？

喫煙のように長期経過観察するうち exposure の量に変化する場合があります。例えば血栓症を合併しやすい病態にある患者さんで、抗凝固療法を試みようと思います。そもそも抗凝固療法に対する反応の個人差が大きい為、同じ凝固状態に維持しようと思ってもばらつきができてしまいます。そこでこの凝固状態の高い低いで血栓・塞栓症を予防できたか？あるいは出血性合併症が増えてないか比較すれば、dose dependent curve が描けるかもしれません。一方もしも double blind randomized study を行なって治療群とコントロールを比較したとしますと、この測らずも発生してしまった治療による凝固能の差は無視されてしまいます。また、この研究での問題点はちょっとした薬のサジ加減で凝固系を示す値が変動しうる点です。ですから患者さんはあるときは薬がよく効いて凝固能の低い群に、ある時は薬が効かず凝固能の高い群に相当するかもしれません。患者さんは一定の exposure 群に研究期間を通して安定することの方がむしろ少ないのです。このような場合には person-time を用いると効果を発揮します。

ある患者さんの INR



INR の検査結果が高いと脳出血などを起こすといけなないので主治医は薬を減らして次回受診まで待ちます。そして次の検査で値が極端に下がっていると梗塞を起すかもしれないので薬の量を増やします。その繰り返しです。同じ量を処方していても微妙に検査値は変化するものです。そこまで極端ではなくても、しばしばこのような現象は慢性疾患の患者さんに対する投薬の際経験する現象です。皆が皆このような場合、全体の傾向を知るにはどうしたらよいのでしょうか？ person-time を用いると便利です。INR が高い期間は INR が高い群に、INR が低い期間は低い群として扱います。すなわち 1 人の患者さんが exposure high に属したり、exposure low に属したりするのです。INR が高い期間が長ければ、その分 exposure high に大きく貢献することになります。

# Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia.

The European atrial Fibrillation Trial Study Group.  
New Eng J Med 333:5-10,1995.

## 要旨

今までの研究で非リウマチ性の心房細動患者の脳卒中および全身塞栓症に対する抗凝固療法の有効性が示されてきました。しかし抗凝固剤の使用量等が異なり、プロトロンビン時間が国際基準(international normalized ratios: INRs)で標準化されていません。そこで我々は非リウマチ性心房細動における血栓塞栓症を予防し、出血性合併症を伴わない適量を決定するため解析を行ないました。我々はヨーロッパ心房細動試験(非リウマチ性心房細動があり最近小さな中枢虚血のエピソードを持つ患者さんに対する secondary prevention)における抗凝固療法を受けた 214 人の患者に起こった虚血性および出血性疾患の INR 特異的 incidence rate を計算しました。INR 2.0 – 3.9 までの抗凝固療法として有効であり、大きな出血症状は 5.0 以上の場合に認められました。

- 1 . Study population は何ですか？
- 2 . 本研究における exposure は何ですか？ exposure heterogeneity はどうして発生したのですか？
- 3 . Person time はどのように分類されましたか？ person time に関する misclassification はあり得るでしょうか？著者らはその misclassification を最小限にするためどのような工夫をしていますか？ misclassification は最終的な結果にどのような影響を及ぼすと考えられますか？
- 4 . Outcome events は何ですか？何故それらの間を明確に区別する必要があったのですか？突然死を虚血性 event に含めた根拠は何ですか？
- 5 . INR は event 発生に対してどのようなタイミングで決定されましたか？
- 6 . Poisson regression はどのようなときに用いられますか？
- 7 . Person years を合計するといくつになりますか？何人を対象に person years を算出していますか？1人あたり平均観察期間は何年ですか？
- 8 . INR < 2.0 を reference (=1.0)として Table2 から crude rate ratio を計算してみてください。Table 3 の Poisson の値と比較してみてください。Confounder はありそうですか？ multivariate analysis を行なう意義がありますか？
- 9 . Table 2 から算出した crude RR に対して 95% CI を算出してください。

## 方法

### 抗凝固コントロール

抗凝固剤の選択は医師経験からくる手加減に委ねられていました。比較的短期作用型の acenocoumarol が頻繁に使用されていましたが、warfarin や fenprocoumon も使用されました。抗凝固剤の用量は患者のプロトロンビン時間によって調整されました。プロトロンビン時間を測定するために必要なトロンボプラスチンの反応性と組成の違いを調整するため、各施設で市販のものを使用することにより測定法を合わせ、INR に適合するようにしました。全ての施設はよく知られた標準的なトロンボプラスチンを用いていましたが、換算表の使用を推し進めました。INR は 3.0 (2.5 から 3.9) に維持するように努力しました。プロトロンビン時間は少なくとも月に 1 回は検査し、4 ヶ月に 1 回本研究事務所に報告されました。抗凝固療法が目標域を下回った場合には研究事務所から連絡が入るようにしました。

### INR-specific event rates の計算

INR-specific event rates を計算するために event の発生を分子に、抗凝固療法のある強さの幅に患者さんが費やした時間を分母にして計算しました。

### 結果の定義

抗凝固療法の適当な強さを評価するために、我々は虚血あるいは出血性合併症を可能な限り細分しました。もともと本臨床試験では心血管疾患による死亡、非致死性脳卒中（脳出血を含む）、非致死性心筋梗塞、全身性の梗塞、これらのうちのどれか最初に発生した疾患をもって結果としました（注\* 結果の既に発生した例を含めることは通常しません）。心血管疾患による死亡とは、突然死（症状の発現から死亡まで誰かが目撃されている場合、あるいは患者さんが死亡している状態で発見された場合）、脳卒中による死亡、心筋梗塞、うっ血性心不全、全身塞栓症、脳以外の出血、他の心血管系の原因（肺梗塞、末梢血管疾患）によるものを含めました。脳以外の出血を除き、上記結果は全て虚血性と考えました。

非致死性の脳卒中の診断は 24 時間以上継続する局所の神経欠損症状を必要としました。CT は症状発現時に撮影され、中央の臨床試験とは関係ない医師が読んでいます。CT によって病変が梗塞なのか、出血性梗塞なのか、出血なのか判断しました。全身梗塞は臨床的に過去に動脈閉塞の症状を持たず、急激な四肢の血管不全、あるいは症状とレントゲン所見から判断される内蔵血管の動脈閉塞症状を含めました（肺梗塞は除く）。心筋梗塞は少なくとも胸部不快感、心臓特異酵素の 2 倍以上の上昇、12 肢心電図で Q 波を認めるものとしてしました。

出血性合併症の発生は各患者さんの経過観察において記録されました。出血性のエピソードは重症度によって分類されました。致死性出血合併症は臨床所見あるいは剖検所見に見合うものであり、非致死性出血は入院を要し少なくとも 1 回の輸血を必要とした場合、手術を必要とした場合、あるいは後遺症を残した場合を重症としました。鼻出血、歯肉出血、吐血、血尿は輸血、手術を必要としなければ軽症と判断しました。全ての事象は outcome event committee の少なくとも 3 人に別々に判断してもらいました。意見が分かれたときは、Executive Committee で診断してもらいました。いずれにしても患者さんの治療に対しては blind の状態です。

結果が発生した際の INR を同じ用紙に記載しました。結果発生の際、INR を測定できなかった場合には、その 28 日以内のもので代用しました。

### 異なったINRレベルに対する観察期間の計算

各患者さんの全ての観察期間は、患者さんの研究に参加した時点から1993年8月までとし、結果が発生するか、治療を中止し28日経った時点で経過観察中止としました。この観察期間はINRレベルに従って層化されました。

### 統計学的解析

event rates, 95% CI, event rate ratio は結果がPoisson分布しているものとして通常の方法で計算されました。Multivariate Poisson regression model (アナリシス編参照) は年齢、収縮期血圧、虚血性心疾患の既往、レントゲン上心拡大の存在の違いによるconfounderをコントロールするために用いました。これらの変数は経口抗凝固剤で心血管疾患を治療する際の最も重要な因子と考えられたからです。また他の研究でも年齢と収縮期血圧は出血性合併症を予測する因子になることが報告されています。

### 結果

1988年10月から1992年5月まで、1007人の患者さんがEuropean Atrial Fibrillation Trialに参加しました。そのうち669人が抗凝固療法を行なうのに適しており、さらにそのうち225人が経口抗凝固療法にランダムに割り付けられました。2人の患者さんが抗凝固療法開始を拒絶し、1人は薬を服用してくれず1週間以内に中止となっています。また最初の外来受診までに4人で結果が発生し、4人は休薬となったためINRは測定されませんでした。これらの11人は解析に含めませんでした。残りの214人の患者さんに対して、治療を受けた72 person-years はINR測定の情報不十分であったためにカウントしませんでした。よってここで報告した解析は残りの377 person-years に基づいています。患者さんの55%は男性で、平均年齢は71歳、43%は高血圧の既往歴がありました。

### 抗凝固療法の強さ

4883のINRが研究事務所に報告されました(患者平均21回:163回)。治療中の経過観察期間は平均2.1年であり、INRはおよそ5週間に1回測定した計算になります。INRの中央値は2.5-2.9であり、2.5-3.9は56%を含んでいました。

### INR specific event rates

INRが高くなると、出血症状が増えるばかりでなく、虚血性の結果も増えました。結果が少なかったため、更なる解析は虚血性エピソード23人、出血症状13人、不明エピソード3人の合計39人に絞っておこなわれました。

	PY of exposure	Ischemic events No	No/100PY	Major bleeding No	No/100PY	Either event No	No/100PY
unknown	72	4	7	2	3	7	10
<2.0	40	7	18	0	0	7	18
2.0-2.9	186	3	2	2	1	6	3
3.0-3.9	114	4	4	3	3	7	7
4.0-4.9	27	6	26	1	4	8	30

5.0	10	1	10	5	50	6	60
All with known INR	377	21	6	11	3	34	9

Multivariate analysis of the ischemic and hemorrhagic complications that occurred first in the study patients.

variable	Adjusted rate ratio (95% CI)	p-value
INR		
<2.0	1.0	
2.0 – 2.9	0.2 (0.1 – 0.6)	0.003
3.0 – 3.9	0.4 (0.1 – 1.1)	0.075
4.0 – 4.9	1.6 (0.6 – 4.6)	0.378
5.0	3.6 (1.2 – 11)	0.022
年齢 yr		
75	1.0	0.002
75<	3.1 (1.5 – 6.4)	
収縮期血圧		
160	1.0	
160<	1.6 (0.3 – 3.9)	0.325
心疾患既往		
No	1.0	
Yes	1.4 (0.6 – 3.4)	0.431
心拡大		
No	1.0	
Yes	2.9 (1.4 – 5.9)	0.003

## 考察

非リウマチ性心房細動の患者さんに対する研究で、INRを2.0 – 3.9 に統一することが出血性合併症を伴わず虚血を減らす適量と思われました。これは臨床医に役立つと思われませんが、intention-to-treat とすりかえてはいけません。ここでは小さな出血症状を伴った患者さんや、厳重なコントロールをきらって十分な情報が得られずINRを測定できなかった患者さんも多かったことを忘れてはいけません。Intention-to-treat analysis では、凝固系の厳重なコントロールは検査室の協力を必要とし、患者さんの病態にもよるので適さず、むしろより一般論として非リウマチ性心房細動に対して抗凝固剤を適応することの方が重要です。

## Study questions に対する解答

### 1. Study population は何ですか？

1988 年 10 月から 1992 年 5 月まで行なわれた非リウマチ性心房細動患者に対する European trial の治療アームに参加した患者さんで、平均年齢は 71 歳、55%は男性で、43%は高血圧の既往がありました。

### 2. 本研究における exposure は何ですか？exposure heterogeneity はどうして発生したのですか？

Exposure は INR によって測定された抗凝固であり、その程度によって heterogeneity を持っています。医師は INR3.0 をターゲットとするよう求められていますが、なかなか調整がつかず、その結果として exposure heterogeneity を発生しています。これは、患者さんの決められた治療薬の服用が不規則であった、治療に影響する食物や薬剤の併用、何らかの臨床状況が抗凝固剤吸収、代謝、排泄に影響した、などです。もちろんそこには薬剤反応の個人差もあったことでしょう。または INR 測定の際のエラーも当然影響します。

### 3. Person time はどのように分類されましたか？person time に関する misclassification はあり得るでしょうか？著者らはその misclassification を最小限にするためどのような工夫をしていますか？misclassification は最終的な結果にどのような影響を及ぼすと考えられますか？

INR 特異的 event 発生率は各 INR 測定カテゴリーに従って計算されました。INR 測定は測定前 2-3 日しか反映しないにもかかわらず、これが一定であるものとしてカテゴリー毎に分類せざるを得ませんでした。最終の検査結果をもって INR データとしましたが、28 日以上前に測定されている場合には INR 値不明に分類しています。misclassification は当然発生していると考えるべきですが、その方向性と程度を予測することは困難です。それぞれの INR 測定値は前回と次回の間値としています。しかし、例えば、INR が異常高値であったり低値であった場合には抗凝固剤の量を加減しているはずであり、次の検査までの期間の抗凝固能を反映するものではありません。

### 4. Outcome events は何ですか？何故それらの間を明確に区別する必要があったのですか？突然死を虚血性 event に含めることができる根拠は何ですか？

Outcome events は虚血性、出血性 event の両者です。それらの相違を認識することは重要で、何故なら発生機序が異なるからです。突然死は虚血性のものと考えました。何故なら過去に判っている突然死の原因の大部分は虚血性であり、よって misclassification は少ないと考えられます。

### 5. INR は event 発生に対してどのようなタイミングで決定されましたか？

基本的に INR は event の発生した時点でその日のうちに測定するようにしています。しかし、その日に測定できなかった場合には、3 で述べたように過去にさかのぼって(28 日以内)近いものを採用します。よってあるケースでは event 発生時、他のものは event 発生前のデータを用いており、cases と study base の間で differential misclassification を生じる可能性があり問題です。Differential misclassification の場合、詳細がわからないとどちらの方向にバイアスを生じるか判りません。もしも INR 値が比較的安定したものであれば、大きな影響はないでしょう。しかし、このような検査で正確を期すには毎日検査しなくてはならなくなってしまいます。

6. Poisson regression はどのようなときに用いられますか？

Rates (or person time)が用いられているとき Poisson regression が multivariate technique として活用されます。

7. Person years を合計するといくつになりますか？何人を対象に person years を算出していますか？1人あたり平均観察期間は何年ですか？

Person years; known INR = 377PY; unknown INR = 72 PY; total INR = 449 PY

214人で得た値なので  $449 / 214 = 2.10$  years

多くの読者はPYを直感的に認識できないため、より理解しやすい数値も併記するべきです。

8. INR < 2.0 を reference (=1.0)として Table2 から crude rate ratio を計算してみてください。Table 3 の Poisson の値と比較してみてください。Confounder はありそうですか？multivariate analysis を行なう意義がありますか？

INR	Events / 100 PY	Crude RR	Adjusted RR
<2.0	18	1.00	1.0
2.0 – 2.9	3	0.17	0.2
3.0 – 3.9	7	0.38	0.4
4.0 – 4.9	30	1.67	1.6
5.0	60	3.33	3.6

confounder はなさそうです。このように crude と比較して confounder がないと結論できます。しかし、一般的には adjusted RR のみを提示して、confounder はあったとかなかったと本文にコメントします。

9. Table 2 から算出した crude RR に対して 95% CI を算出してください。

$$95\% \text{ CI} = \exp [\ln(\text{RR}) \pm 1.96 \times (1/x_i + 1/x_0)^{1/2}]$$

ここで  $x_i$  は crude RR を計算する際の分子、 $x_0$  は分母です。例えば 2.0 – 2.9 の場合、 $x_i = 3.2$ ,  $x_0 = 17.5$  となります。

INR	Events	PY	rate	Crude RR	Lower	Upper	adjusted
unknown	7	72	9.7	0.56	0.19	1.58	
<2.0	7	40	17.5	1.0			
2.0 – 2.9	6	186	3.2	0.18	0.06	0.55	0.1 – 0.6
3.0 – 3.9	7	114	6.1	0.35	0.12	1.00	0.1 – 1.1
4.0 – 4.9	8	27	29.6	1.69	0.61	4.67	0.6 – 4.6
5.0	6	10	60.0	3.43	1.15	10.20	1.2 – 11

よって 95%CI においても crude と adjusted data は近似しました。

まずランダム化試験により患者さんをいくつかの INR category に分配する必要があります。そしてそれぞれの目標 INR に近づくように薬量を調整します。しかし、これは医学的に実行するのが困難です。単に抗凝固療法施行群とプラシーボ群で分けるとすると、本研究で得られたようなデータは全て失われてしまいます。

## コメント

INR 統一検査によりはじめて抗凝固剤の指針がたった点で意義のある論文と見ます。特に INR が低いと梗塞を、高いと出血をおこしやすいことが示されました。しかし安全域も明らかな範囲をもって示されました。結果はある程度想像可能なものですが、具体的な数値として示され、EBM を行なう上では重要な論文といえます。