

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

『我が国の冠動脈疾患に対する薬物・
インターベンション治療の予後とコスト』

(平成13-21世紀(生活)-12)

平成 13 年度 総括研究報告

主任研究者 藤原 久義

平成14(2002)年 4月

目 次

平成13年度 総括研究報告書

『我が国の冠動脈疾患に対する薬物・インターベンション治療の予後とコスト』

目 次	1
研究の概要	2
I 継続調査研究	
I-1 冠動脈疾患に対する3年後の治療法の変化	5
II 新期調査研究	
II-1 有意狭窄のある冠動脈疾患に対し薬物療法が 選択された症例の実態と予後	10
II-2 薬物・PCI・CABG療法のコストの比較	10
II-3 低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法と インターベンション療法の無作為介入試験	12
研究成果の刊行に関する一覧表	34

研究の概要

狭心症の治療には2つの主要な目的がある。1つは、急性冠症候群（不安定狭心症、急性心筋梗塞、心臓突然死）への進展を防止して生命予後を改善し、生活の“量”（quantity of life）を増やすことであり、他方は、狭心症の症状と虚血の発生を軽減することで、生活の“質”を改善することである。これのためには、心筋虚血自体の治療と予防以外に、基礎病態である冠動脈硬化症の進展予防、急性冠症候群の発生機序である粥状動脈硬化病変の安定化など総合的な治療そして予防が効果的に行われる必要がある。

近年、狭心症の治療の選択肢である、薬物療法、冠動脈形成術(PCI)、そして冠動脈バイパス術(CABG)に関して、急激な進歩が認められる。薬物治療では、作用機序や薬物動態の異なる、より強力で確実な抗狭心症薬の開発、冠動脈硬化症の進展予防や粥状動脈硬化病変の安定化につながる抗高脂血症薬の開発など、PCI では急性冠閉塞など急性期のイベント発症の防止に有益で、容易に操作／留置が可能で、再狭窄が少ないステントの開発など、CABG ではより開存性の高い動脈グラフトの普及、人工心肺なしに、そして胸骨縦切開することなく小切開で施行可能な低侵襲バイパス術(MID-CAB)の開発などめざましく進歩してい

る。

欧米では、このような医療革新の中、狭心症の実態把握と大規模無作為試験などのエビデンスに基づいたガイドラインが作成され、上記の生活の『量』と『質』だけでなく、医療レベルの均一化やコストの削減などに大きな効果を上げている。一方、循環器臨床疫学研究が著しく遅れている我が国において、7つの関連学会が合同委員会をつくり、厚生科学研究補助金健康科学総合研究事業として『我が国における冠動脈インターベンション治療の実態調査とガイドライン』（平成 10-12 年、主任研究者 竹下彰、分担研究者 藤原久義 他 6 名）を実施したことは、画期的出来事であった。

本研究では前回の研究に引き続いて7つの関連学会合同委員会のもとに、我が国における冠動脈インターベンション治療に関して以下の研究を行うものである。

I 継続調査研究

I-1 冠動脈疾患に対する3年後の治療法の変化

(平成 13~14 年度)

I-2 冠動脈インターベンション治療症例の長期 (5 年間)

予後 (平成 15 年度)

II 新期調査研究

II-1 有意狭窄のある冠動脈疾患に対し薬物療法が選択された症例の実態と予後（平成13～14年度）

II-2 薬物・PCI・CABG 療法のコストの比較
（平成13～14年度）

II-3 低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法とインターベンション療法の無作為介入試験
（平成14年度予定であったが、重要性ならびに長期間を要する点等を考慮して平成13年度に予定を変更した）

III 我が国の7つの関連学会合同委員会として冠動脈インターベンションガイドラインの改訂（平成15年度）

本報告書では、上記のうち平成13年度に実施した、もしくは実施中の

I-1、II-1、II-2、II-3について実績を報告するものである。

I 継続調査研究

I-1 冠動脈疾患に対する3年後の治療法の変化

目的：

平成9年の調査と同様な調査を3年後（平成12年）の平成13年に調査し、どのような変化が生じているかを明らかにする。前回（平成9年）の調査では対象とならなかった薬物療法、急性心筋梗塞の項目を加えて、平成12年に全国でなされたCAG、急性心筋梗塞、PCI、CABGの総数を調査する。

実施方法：

- a. PCIの施設調査は、全国の内科・循環器科を標榜する施設に調査用紙1を送付する。
- b. CABGの施設調査は、a.でCABG実施施設と回答した施設と日本胸部外科学会登録施設に調査用紙2を送付する。
- c. 調査は後ろ向きに行い、調査期間は平成12年1月1日～12月31日とする。
- d. 回収されたデータは、施設毎にデータベース化する。
- e. 不完全なデータは、電話・FAX・文書で回答を求め、完全化する。

調査内容：

1. PCI の施設調査（急性心筋梗塞患者数を含む）

- ① 平成 12 年 1 月 1 日～12 月 31 日に施行された冠動脈造影の
べ件数
- ② 平成 12 年 1 月 1 日～12 月 31 日に施行された PCI ののべ症
例件数
- ③ 平成 12 年 1 月 1 日～12 月 31 日の急性心筋梗塞症例ののべ
件数
- ④ 循環器内科医師数
- ⑤ 心臓外科併設の有無
- ⑥ 平成 12 年 1 月 1 日～12 月 31 日に施行された CABG のべ件
数
- ⑦ 心臓外科医師数

2. CABG の施設調査

- ① 平成 12 年 1 月 1 日～12 月 31 日に施行された CABG ののべ
件数
- ② 心臓外科医師数

倫理面への配慮

本研究で構成されている研究のいずれもが、十分に倫理面へ配慮した

ものとなるように万全を期した。I-1 冠動脈疾患に対する3年後の治療法の変化に関する研究は、平成12年のretrospective studyであり、かつ各病院で合計何例施行したかについてのアンケート調査で個人情報に関するものではない。しかし、倫理面に十分に配慮して岐阜大学倫理委員会の許可を受けて施行することとした。

研究の実施経過

継続的調査研究として本年度はI-1：冠動脈疾患に対する3年後の治療法の変化に関して調査研究を開始した。

データベースを作成するため、前回平成9年)の調査では対象とならなかった冠動脈造影検査、急性心筋梗塞の項目を加えてアンケート調査を行ったが、回収率を上げるため必要最小限の質問事項に絞って、簡単に設問に答えられるような形式で行った。具体的には、平成12年度の日本医事新報作成の全国病院データベースを基に、全国の内科もしくは循環器科を標榜する病院(8,317施設)を対象に、郵送にて調査用紙を送付した(資料1-1および1-2)。アンケート回答の締め切り期日は平成13年11月30日としたが、その時点では、約35%の回答率であった。本研究の目的から鑑みても、回収率を上げることが重要と考えられたため、未回答の施設に対しては、再度アンケートを郵送した(資料2-1および2-2)。

現在、第2回目のアンケート回収が終わり、約53%の回答率となっているが、さらに第3回目のアンケートの発送準備をしているところである(資料3-1および3-2)。今後は、電話やFAXなども併用して、特に日本循環器学会認定循環器専門医研修施設や日本心血管インターベンション学会登録施設からは重点的に回収を行いこれらは100%回収とし、全体としても90%以上の回答率とする予定である。また、平成15年度には

I-2：インターベンション治療症例の長期（5年）予後について調査する予定である。

結果および考察：

前回の研究では、平成9年の状況が調査された。今回は、3年後（平成12年）のインターベンション治療でどのような変化が生じているかを明らかにする本邦初の継続的全国規模調査を行った。前回（平成9年）の調査では対象とならなかった冠動脈造影検査、急性心筋梗塞の項目を加えて、全国の内科もしくは循環器内科を標榜している病院（総計8,317施設）に対して郵送にて、冠動脈造影件数、冠動脈形成術件数、急性心筋梗塞件数、バイパス術件数、循環器内科医師数・外科医師数に関してアンケートを行った。その結果、4,413施設（53.1%）より解答があった。

資料1に本アンケート中間集計結果を示す（資料4）。平成12年1月1日～同年12月31日までの1年間に、冠動脈造影は1,074施設で行われ、総数は442,903件（1施設あたりの平均412件）であった（資料4）。年間冠動脈造影施行数400件以内の施設は、冠動脈造影を施行している施設のうちの685施設（63.8%）、800件以内の施設は935施設（87.1%）で、これ以上の施設は冠動脈造影施設の1割強にすぎないことが判明した（資料5）。

冠動脈造影施行施設のうち経皮的冠動脈形成術（PCI）施行施設数は、88.1%にあたる946施設で行われ、PCIの総数は121,099件（1施設あたり平均128件）であった（資料4）。年間経皮的冠動脈形成術施行数50件以内の施設は、経皮的冠動脈形成術を施行している施設のうちの35.2%

（333施設）、100件以上の施設は44.0%（416施設） 200件以上の施設は20.0%（189施設）にすぎないことが判明した（資料5）。また、冠動

脈造影施行数とPCI数は、有意に1次相関していた（資料6）。しかし、冠動脈造影件数、PCI件数ともに内科医数とは相関せず、無関係であり、2極化している傾向にあった（資料7）。内科医1人当たりの平均CAG数、ならびに平均PCI数は、それぞれ年間CAG件数やPCI件数に比例していた（資料8）。

冠動脈バイパス術（CABG）施行施設数は468施設あり、CABG施行総数は20,792件（1施設あたり44件）であった（資料4）。この期間に急性心筋梗塞患者を収容した施設数は2,521施設あり、その総数は55,415件（1施設あたり22件）であった（資料4）。PCIを施行している946施設のうち心臓外科の併設がない施設は、481施設（51%）あった。また、CABG施行しているといっても、CABG施行数が年間10件未満の施設は55施設あり、CABG施行施設のうちの1割強（12%）であることが判明した。

PCI施行施設におけるCABG施行数の比は5.8であった。平成9年と比較すると、PCI数もCABG数も飛躍的に増加しているが、その施行施設の特徴には変化を認めなかった。しかしながら、PCIに対するCABG施行比は若干減少しているが、欧米諸国並の2.0前後にはほど遠い結果であることが判明した。

II-1 有意狭窄のある冠動脈疾患に対し薬物療法が選択された症例の実態と予後および、II-2 薬物・PCI・CABG療法のコストの比較

目的：

本研究は、平成12年に、有意狭窄のある冠動脈疾患患者（急性心筋梗塞患者を除く）がどのような選択基準により薬物療法、PCIまたはCABG療法を受けているか、およびその1年予後とコストについて調査するもので、研究施設は全国横断的にインターベンションを行っている施設約40施設を選定し、現在各施設の承諾及び各施設の倫理委員会の承認待ちの状態である。次年度に調査は完了し、解析結果が判明する予定である。

実施方法：

施設：全国横断的にインターベンションを行っている施設約40施設。

対象：平成12年に冠動脈造影がなされ、有意狭窄（75%以上の狭摺）のある冠動脈疾患患者で薬物療法、PCI および CABG が選択され、1年予後が判明している症例各400例（各施設平成12年1月1日からの連続10症例ずつ計30症例）。（急性心筋梗塞は除外）

注1：薬物療法群、PCI群またはCABG群のうちどれか1群でも10症例に満たない場合は他の2群も同数とする。

（例えば、平成12年1月1日からの連続症例で薬物療法群10症例、PCI群9症例、CABG群7症例の場合、全群とも7症例ずつとする）

注2：心カテ後他院に加療目的にて紹介した患者であっても、現在の状況がわかれば対象としても良い。

調査内容（資料9参照）

倫理面への配慮

Ⅱ-1 有意狭窄のある冠動脈疾患に対し薬物療法が選択された症例の実態と予後および、Ⅱ-2薬物・PCI・CABG療法のコストの比較に関する研究は、平成12年～13年のretrospective studyである。しかし、個人情報に関するものであるため、患者のプライバシー保護に十分に配慮して、施設ごとの薬物療法、PCIおよびCABG施行順位で登録することとした。これも岐阜大学倫理委員会の許可および、各施設での倫理委員会での許可を受けて施行することとした。

実施経過：

新規調査研究としてⅡ-1：有意狭窄のある冠動脈疾患に対し、薬物療法が選択された症例の実態に関する調査研究を開始した。これは、平成12年に、我が国の有意狭窄のある冠動脈疾患患者（急性心筋梗塞患者を除く）がどのような選択基準により薬物療法、PCIまたはCABG療法を受けているか、およびその1年予後について調査するものである。また、この研究に付随した形で、Ⅱ-2：薬物、PTCA、CABG療法のコストの調査研究を開始している。研究施設は全国横断的にインターベンションを行っている施設約40施設を選定し、現在各施設の承諾及び各施設の倫理委員会の承認待ちの状態である。研究対象は、平成12年に冠動脈造影がなされ、有意狭窄のある冠動脈疾患患者で薬物療法、PCIおよびCABGが選択された各400例（各施設平成12年1月1日からの連続10症例ずつ計30症例）（急性心筋梗塞は除外）を登録し解析する。この研究の主年度は平成14年度とし解析を完了する予定である。

II-3：低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法と
インターベンション療法の“短期予後”に関する無作為介入試験
(J-SAP Study)

1. 試験背景

安定労作性狭心症は以下の2つに分類される。

高リスク安定労作性狭心症：LMT、LAD 入口部（分岐部より 5mm 以内）

または3枝病変で、生命の危険性の高い安定労作性狭心症。

低リスク安定労作性狭心症：上記を除外した冠動脈病変による安定
労作性狭心症で生命に対する危険性が比較的少ない安定労作性狭心
症。

*安定狭心症の定義

狭心症発作が労作によって誘発され、冠動脈造影上責任病変
の狭窄度が有意（QCA 上 60%以上）である器質的狭心症で、6 週
間以上前から胸痛を自覚しているもの。現在胸痛があるか否か
は問わない。急性心筋梗塞、不安定狭心症を否定できるもの。

本研究では、低リスク安定労作性狭心症でかつ責任冠動脈病変に
対し、経皮的冠動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス術
(PCI/CABG) が可能な労作性狭心症を対象とする（PCI/CABG が不適

切な細い冠動脈病変、diffuse な冠動脈病変等による安定労作性狭心症は除外する)。

さて、上記の低リスク安定労作性狭心症に対する治療戦略には、初期治療が薬物かまたは PCI/CABG かにより以下の 2 つがある。

第 1 : 薬物療法

初期治療として薬物療法を試みる。効果が十分でない症例に対し、PCI/CABG を行う。PCI/CABG を行った症例についても薬物療法を適宜加味する。

第 2 : PCI/CABG

初期治療として PCI/CABG を試みる。その上で薬物療法を適宜加味する。

最新の ACC/AHA/ACP-ASIM (1999 JACC, 2000 Circulation) による安定労作性狭心症に対するガイドラインによれば、欧米で行われた薬物療法と PCI/CABG との無作為比較試験の成績に基づいて、低リスク安定労作性狭心症に対する治療戦略は第 1 の薬物療法であることが明記されている。

一方、我が国ではこのような明確なガイドラインの作成は現状で

はできない。事実、我が国の8つの関連学会（日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、日本血管内治療学会、日本心血管インターベンション学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会）が合同委員会『冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）—待機的インターベンション』（委員長：岐阜大学第2内科 藤原久義）においても、低リスク安定労作性狭心症に対し第1と第2の治療法のどちらをとるべきかについてはコメントしていない。その理由は、第1に欧米と異なり我が国の現状は第2の治療戦略を採っている施設が多いこと、第2に欧米と異なり我が国に信頼できる薬物療法とPCI/CABGとの無作為比較試験が全くないため、どちらが患者にとって有利かというデータがないことによる。

最近のステントを中心としたPCIの進歩や、高脂血症薬の積極的な使用等の薬物療法の進歩は著しいものがある。しかし、欧米においても最近の進歩を反映したこの問題に関する無作為比較試験はない。欧米人と比較し日本人にはスパズムが多いことや粥状動脈硬化の程度が軽いことなど、体質や食生活における差により冠動脈疾患の病態が欧米人と異なっている。我が国ではPCI後のCAG等を頻回に行えるなど保険制度や治療に対する基本的な発想が欧米とは異な

る。さらに、昨今の日本の政治・経済状況を考慮すれば、患者の安全性に加えて、コストについて検討する重要性は言うまでもない。

以上のことを考慮すれば、ACC/AHA/ACP-ASIM のガイドラインは我が国にそのまま適応できるものではなく、かつ既に古くなっている可能性もある。かくして現時点において、我が国において日本人の低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法と PCI/CABG 療法の無作為比較試験の試みの重要性は明らかである。

そこで、我が国の関連学会が合同委員会（委員長：岐阜大学第2内科 藤原久義）を形成し、厚生労働省から研究費を得て行うことになった研究が本研究である。

2. 目的

低リスク安定労作性狭心症症例で、病変部位に対して PCI/CABG の適応のある症例を対象に、患者の同意を文書で確認の上、薬物療法と PCI/CABG に無作為に振りわけ、短期予後、1 年予後およびコストを比較検討する。

平成 14 年 2 月 1 日～平成 14 年 11 月 30 日の 10 ヶ月間にエントリーし、短期予後および短期コストの調査は平成 14 年、1 年後の予後およびコストは平成 15 年に実施する。

3. 対象施設

PCIに関する厚生労働省の施設基準に合致した施設で、PCIを年間100例以上施行している施設77施設。

4. 対象

1) 30歳～75歳でLMTおよびLAD入口部(分岐部より5mm以内)に狭窄病変のない1枝・2枝病変による低リスク安定労作性狭心症患者(定義については1.試験背景参照)症例で、冠動脈造影上責任病変の狭窄度が有意(QCA上60%以上)でありPCIの適応となる病変を有する症例。

2) 性別や患者背景、リスクファクターをマッチングさせた薬物治療群400名、およびPCI群400名。

3) 施設につき、エントリー開始後、同意の得られた患者連続14例(薬物治療群とPCI群を7例ずつ)をランダム化する。

i) 以下の症例を含む

a) 登録時の心カテより以前に薬物コントロール可能であった症例

b) 胸痛発作のある労作性狭心症に合併した無症候性心筋虚血症例

c) 1年以上前に施行した PCI 後の再狭窄による低リスク安定労作性狭心症

ii) 以下の症例は除外する

a) 左主幹部や左前下行枝入口部 (分岐部より 5mm 以内) 病変

b) 3 枝病変

c) 2 枝の慢性完全閉塞病変

d) 急性心筋梗塞

e) EF<50%

f) PCI の適応とならない病変 (細い側枝、末梢枝)

g) 出血傾向・DIC・重篤な肺炎等の合併症の認められるもの

h) 腎機能障害 (Cr>1.5mg/dl)

i) ASO や大動脈瘤などがあり、PCI/CABG に不適當な患者

j) 労作性狭心症の合併のない無症候性心筋虚血症例

k) 6 週間以内に症状が新たに発現または増悪した不安定狭心症症例

l) CABG 症例で、グラフト狭窄が責任病変である症例

5. 試験方法

1) 登録期間

平成 14 年 2 月 1 日～平成 14 年 11 月 30 日の 10 ヶ月間とする

2) 試験デザイン

- i) 低リスク安定労作性狭心症患者のうち、主治医がこの試験の対象に合致すると判断した連続対象患者に対して、各施設に割り当てられたパスワードにて J-SAP ホームページにアクセスし、施設名、年齢、性別で仮登録する。
- ii) その後、患者に試験方法の説明を行い、文章で同意を得る。
- iii) 薬物治療か PCI/CABG かの治療選択はホームページに再度アクセスして、リスクファクターの有無を入力した後に決定され、患者に治療法を通知する。
- iv) 同意を得られなかった患者に対しては、ホームページにそのデータを入力する同意を得た後、ホームページに再度アクセスして、その理由などを記入する。尚、ホームページにそのデータを入力する同意も得られない場合は、ホームページにアクセスして、仮登録削除の手続きを行う。

- v) 同意の得られた患者は、ホームページ上の指示に従い
内服薬や冠動脈造影所見など、本登録する。
- vi) 試験開始日は決定された治療を開始した日とする。
- vii) 薬物療法、PCI の内容に関しては以下の 4)、5) 参照。

3) 調査対象症例の登録および追跡

- i) ホームページにアクセスして 1 週間以内に登録時調査用紙に
記入する。
- ii) 第 1 次追跡終点を以下の如くとする。
- ・ 死亡 (全死亡、心臓死、突然死)
 - ・ 非致死的貫壁性心筋梗塞発症 (Q波梗塞)

* 貫壁性心筋梗塞 (Q波梗塞) の定義 :

胸痛が、少なくとも 30 分以上続き、心電図上
少なくとも 2 つの隣接する誘導で、少なくとも
0.1mV 以上の ST 上昇が認められ、引き続き 2 つ
の隣接する誘導で、0.03sec 以上の幅、1mm 以上
の深さを持つ Q 波が形成されるもの。かつ、血
清 CK と CK-MB アイソザイムが正常上限の 3 倍以
上上昇しているもの。