

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。

1) 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

11) 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

- 1) 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。
- 11) その後、患者に試験方法の説明を行い、文章で同意を得る。
- 111) 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。
- 1V) 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。
- v1) 試験開始日は決定された治療を開始した日とする。
- v11) 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

- 1) 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。
- 11) 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。

- ・ 脳梗塞や脳出血（一過性脳虚血発作（TIA）を含まない）
- ・ 何らかの副作用発生のため薬剤を中止せざるを得ない場合

111) 第2次追跡終点

第1次追跡終点にかかわらず、全症例を対象に1カ月、6カ月、1年後に狭心症状を含む QOL と、生存・死亡を調査する。

注1 薬物療法群 PCI/CABG 群ともに、経過中の不安定狭心症への移行は、追跡終点としない。

(はじめの責任冠動脈以外の病変進行も含む)

注2 薬物療法群におけるインターベンション追加に関して

a) アレルギー等の副作用のない限りβ遮断剤を必須とし、Ca拮抗剤、亜硝酸剤のうちどちらか一方か、または両者ともが投与されていることを（β遮断剤+Ca拮抗剤、またはβ遮断剤+亜硝酸剤、またはβ遮断剤+Ca拮抗剤+亜硝酸剤）最低の原則とし、その他4）で示す十分な薬物投与を4週間は受けていることを条件とする。

b) ただし、薬物療法にかかわらず自覚症状または虚血所見の悪化の場合は、その期間・薬物の種類にかかわらずインターベンション可（主治医の判断に任せる）

c) 薬物療法中の症状が不変または改善

Class 0 薬物療法継続

Class 1～2 薬物療法継続。ただし、仕事等の関係で患者から要望がある場合はインターベンション可

Class 3～5 . インターベンション可（主治医の判断に任せる）

*狭心症状分類

Class 0 日常の身体活動のみならず、激しい労作時にも狭心症発作は起こらない

Class 1 : 日常の身体活動ならびにそれを軽度に越える労作では狭心症発作は起こらない。
しかし、日常の身体活動を高度に越える激しい労作、例えば山登りやマラソンなどの階段を 6 階以上登る、トレッドミル

にて Bruce 変法 Stage 5 あるいは 7Mets

以上の労作等では狭心症が起こる

Class 2 日常の身体活動では狭心症発作は起こらないが、日常の身体活動を軽度に越える労作、例えば階段を 3~5 階登る等では狭心症が起こる

Class 3・日常活動がわずかに制限される。200mを越える平地歩行、または階段を 1 階以上登ると狭心症が起きる

Class 4 日常の身体活動が著しく制限される。100~200mの平地歩行、または階段を 1 階登る途中で狭心症が起きる

Class 5 いかなる身体活動でも狭心症が起きる

d) 薬物療法後のトレッドミル、心筋シンチ、マスター負荷心電図、ホルター心電図

悪化 薬物療法の期間、薬物療法の種類によらず、インターベンション可（主治医の判断に任せる）

不変 上記 3) の症状の項を優先する

改善 薬物療法継続

注3 PCI/CABG 群における再インターベンションに関しては、主治医の判断に任せるが、無症候であっても何らかの虚血の証明を必要とする。

4) 使用薬剤に関しては、原則として自由とするが、下記の薬剤が望ましい。 処方は主治医の判断により適宜追加投与、変更は可とする。

1) 薬物治療群においては、4)-a の各抗狭心薬は特別の事情、例えば薬物療法に対しアレルギー等の副作用などがあるなど以外、十分な投与を行うこと。PCI/CABG 追加については、3) の注2参照。 ならびに、b. ~e の薬物療法も十分に行うこと。

11) PCI/CABG 群における PCI/CABG 後の抗狭心症薬の投与は、各主治医の判断に任せる。

111) Risk factor に対する治療は、薬物療法群、PCI/CABG 群共に以下 b ~e に準じて同一とする。

a 抗狭心症薬

1) 抗血小板剤 (アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプロストナトリウム、ジピリダモール) ・ 抗凝固剤 (ワーファリン) ・ EPA 製剤 (イコサペント酸エチル)

11) β 遮断剤 (アテノロール、カルベジロール、ビソプロロール、アロチノロール、セリプロロール、ニプラジロール、プロプラノロール、メトプロロール、ベタキソロール)

111) Ca 拮抗剤 (アムロジピン、ニフェジピン、ベニジピン、シルチアセム、エホニジピン、ニソルジピン、ヘラパミル、ニトレンジピン)

1v) K チャンネルオープナー (ニコランジル)

V) 亜硝酸剤 (ニトロクリセリン、硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド)

v1) その他 (トラピジル、塩酸シラゼプ、ジピリダモール)

b 降圧剤 糖尿病非合併例ではできる限り血圧を 140/85mmHg 以下に維持する。糖尿病合併例では、できる限り 130/85mmHg 以下に維持する (日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン(JSH 2000))

1) α 遮断薬 (ドキサゾシン、ブナゾシン、ウラピジル、プ

ラゾシン)

- 11) β 遮断剤 (アテノロール、カルベジロール、ビソプロロール、アロチノロール、セリプロロール、カルテオロール、ニプラシロール、プロプラノロール、メトプロロール、ベタキソロール)
 - 111) Ca 拮抗剤 (アムロジピン、ニフェジピン、ベニジピン、ジルチアゼム、エホニジピン、ニルハシピン、シルニジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、バルニジピン、マニジピン、ニトレンジピン)
 - 1v) 利尿剤 (フロセマイド、スピロノラクトン、アゾセミト、アセタゾラミド、トラセミド、トリクロルメチアジト)
 - v) ACE 阻害剤 (エナラプリル、テモカプリル、イミタプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、アラセプリル)
 - vi) A-II (ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン)
- c 抗高脂血症剤 できる限り総コレステロール値を 180mg/dL 以下、LDL を 100mg/dL 以下に維持する (日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン 1997)
- 1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン)

11) クロフィブラート系 (ベザフィブラート、フェノフィブラート)

111) その他 (プロブコール)

d 血糖降下剤 できる限り HbA1C を 6.5%以下に維持する (UKPDS 33 1998)

i) SU 剤・グリヘンクラミド、グリクラジド、グリメピリド

ii) 食後過血糖改善剤 アカルボース、ホグリボース

iii) インスリン抵抗性改善剤 塩酸ピオグリタゾン

iv) インスリン

e 高尿酸血症 できる限り UA を 7.0 以下に維持する。

アロプリノール、ベンズブロマロン

5) PCI 群で用いられる device は、原則として制限を設けないが、

下記の device、特に Stent の使用が望ましい。

i) POBA

ii) Cutting Balloon

iii) Stent

iv) DCA

v) Rotablator

6) 一般療法については、薬物治療群、PCI 群ともできるだけ十分に試みることに。

- 1) 禁煙 完全禁煙
- 11) 運動 毎週 3~4 回、30 分づつ以上
- 111) ストレス ストレス減少
- 1v) 食事 低脂肪食、減塩食

7) 検査項目

- 1 自覚症状 CCS 狭心症症状分類、息切れの程度分類
- 2 血圧、心拍数
- 3. 血液検査
 - a) RBC, WBC, Hb, Ht, Platlet
 - b) BUN, Cr
 - c) GOT, GPT, LDH, r-GPT, ALP
 - d) CRP, CPK
 - e) T Chol, TG, HDL
 - f) FBS, HbA1C (DM 患者のみ)
 - g) UA

4 理学検査

- a) トレッドミル(Bruce 変法 protocol 使用が望ましい)は必須
- b) マスター負荷心電図
- c) ホルター心電図
- d) 核医学的検査

注1 理学検査に関して、経過観察は同じ方法を用いること。

注2 登録時心カテおよび、上記(3)と(4)の検査は、紹介医によるものも含め、登録前4週間前までのものとする。

注3 トレッドミル(Bruce 変法使用が望ましい。下記参考参照)は必須とする。しかし、歩行障害などでトレッドミルが施行不能の場合にはこの限りではない。

<<参考 Bruce 変法 (国立循環器病センター方式) >>

STAGE	0		1	(2)	3	(4)	5	(6)	7	8	9	10
Km/h	2 5	2 5	2 5	3 5	4 5	5 5	5 5	5 5	5 5	6 5	7 5	
Grade(%)	0	5	10	10	10	10	14	18	22	22	22	
NYHA	III		II			I						

*各 STAGE は 3 分毎に up する。中止までの時間と STAGE を測定。

8) 観察期間

両群とも1年間。

9) 統計処理

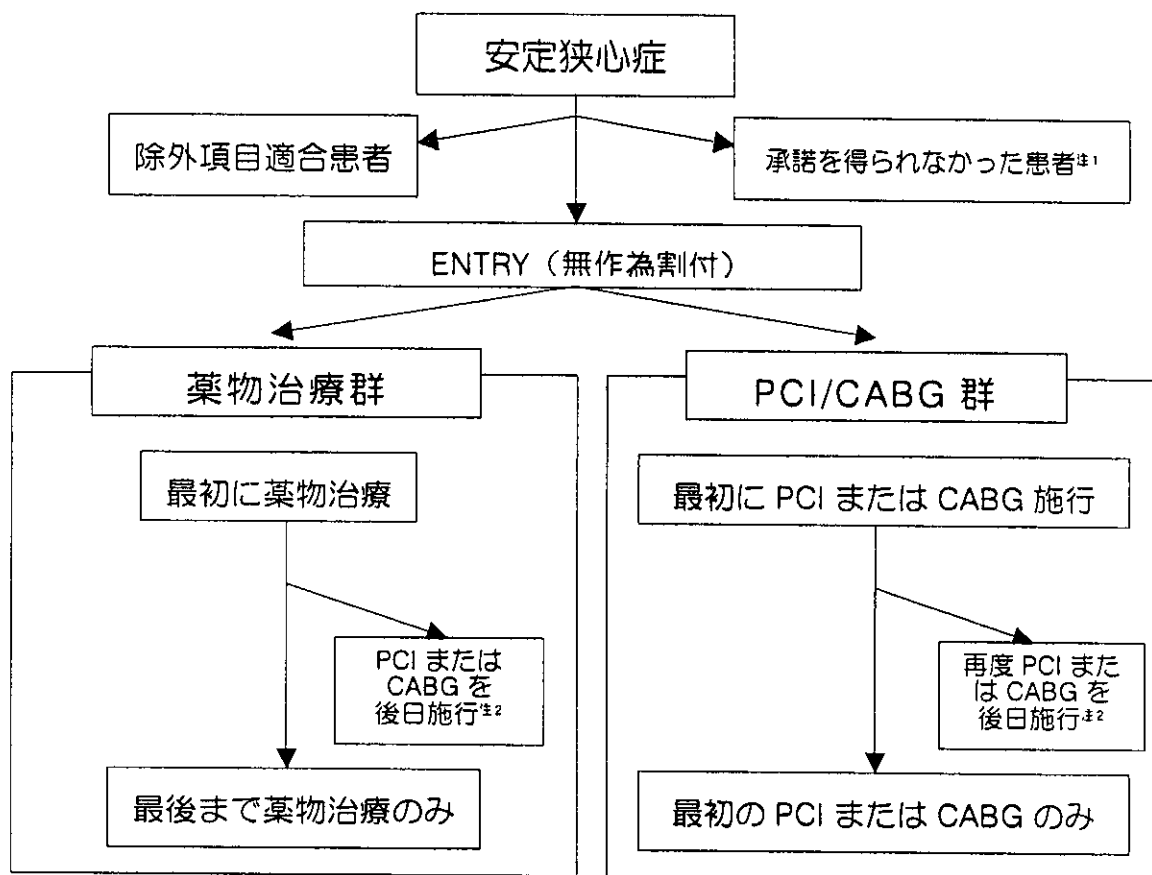
Kaplan-Meier 法、Log Rank Test、カイ 2 乗検定などで分析する。データの集計や統計の解析は、日本公定書協会に委託する。

10) 評価委員会

中央委員長、中央委員と選出された独立した外部評価委員で構成された評価委員会を、1年後に開催し、試験の継続か中止かを決定する。

*コストについては、別に1年後に調査。

プロトコール フローチャート



注1 これらの患者の総数も把握。

注2 これらの症例も1年間追跡

	登録時	1Mo	6Mo	1Yr
自覚症状	○	○	○	○
HR, BP	○		○	○
血液検査	○	○	○	○
トレットミル心電図、	○			○ [#]
マスター負荷心電図、 ホルター心電図、心筋ンチ	○ [#]		○ [#]	○ [#]
心カテ	薬物療法のみ	○	○	
	PCI 追加	○	○	
	CABG 追加	○		○
	PCI/CABG 群	○	○	
	PCI CABG	○	○	
投薬内容、イベント等の 追跡用紙記入	○	○	○	

上記のそれぞれの検査に関しては、上記以外にも必要に応じて施行。登録時の心カテより以前に薬物投与を受けた症例は、登録時に投与以前の症状も記入。

注 登録時心カテおよび、血液・理学検査は、紹介医によるものも含め、登録前 4 週間前までのものとする。

必須ではないか、施行か望ましい。

6 組織

『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』研究班

中央委員委員長	岐阜大学医学部第2内科教授	藤原 久義
事務局	岐阜大学医学部第2内科講師	西垣 和彦

<<PHONE>> 058-267-2607
<<FAX>> 058-265-4037
<<e-mail>> sap@cc.gifu-u.ac.jp

中央委員

北海道	北海道大学大学院医学研究科 循環病態学（循環病態内科学）	北畠 顕
関東・東北	東邦大学医学部附属大橋病院 第3内科学	山口 徹
北陸	日本大学医学部内科学（内科2） 駿河台日本大学病院第2内科	上松瀬 勝男
東海	金沢医科大学循環器内科	竹越 襄
関西	岐阜大学医学部第2内科	藤原 久義
	大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学	堀 正二
	国立循環器病センター	友池 仁暢
中国・四国	山口大学医学部器官制御医科学 （内科学第2）	松崎 益徳
九州	九州大学大学院医学研究院 循環器内科	竹下 彰
疫学統計専門家	岐阜大学医学部公衆衛生学 東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座	清水 弘之 山崎 力

外部評価委員

東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学 （循環器内科）	永井 良三
浜松医科大学第3内科	林 秀晴

（敬称略）

実施経過

さらに上述の実態調査から1歩踏み込んでガイドライン作成のためのエビデンスを得るためにⅡ-3として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を開始した。

全国を北海道、東北／関東、東海、北陸、近畿、中四国、九州の7地区に分け、それぞれに中央委員を1～2名選定した。各中央委員より、PCIを年間100以上施行しており、CABGも30以上施行している協力施設を推薦してもらい、最終的にこの無作為試験に協力し、各施設の倫理委員会の許可が得られた78施設を協力施設とした。この試験プロトコールは、第1回全体会議にて詳細を検討し、さらに各地区で行った地区会議にて最終的な合意を得た。この本邦初の大規模無作為試験における無作為割付は、全てコンピューターによる最小ロジック法で行うこととし、日本公定書協会データセンターの協力を受けて、これもまた本邦初のインターネットによる24時間フルタイムでの無作為割付を可能とするホームページを開発した。現在、順調に登録症例数が増加しており、現在、約50%の達成率である。年末には各群400例ずつ、計800例の登録が完了する予定である。

倫理面への配慮

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は、無作為介入試験であり、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あるいはCABG施行順位と患者イニシャルで登録することとした。薬物療法、PCIあるいはCABG施行順位は、病院の患者登録番号と異なり、治療を実施して

いる医師のみが把握しているものであって、プライバシー侵害の恐れがないこと、および本試験の内容についての説明書を患者に見せ、1人1人に文書で同意を得るものである。すでに、全施設で本研究について個別に倫理委員会の承認を得た上で、本試験をスタートしている。

厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業（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』

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プロトコール

(JS-SAP Study Protocol)

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てき
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ヵ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) 1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（某