

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 に不適当な患者
  - 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 カ月間とする

### 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、患者に治療法を通達する。
- 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)

- ・ 非致死性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

iii) 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  $\beta$  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が、または両者ともが投与されていることを（ $\beta$  遮断剤 + Ca 拮抗剤、または  $\beta$  遮断剤 + 亜硝酸剤、または  $\beta$  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。100~200 m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。

- i) 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。
  - ii) 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。
  - iii) 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
- i) 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）
  - ii)  $\beta$ 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）
  - iii) 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、ニソルジピン、ベラパミル、ニトレンシピン）
  - iv) Kチャンネルオープナー（ニコランジル）
  - v) 亜硝酸剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド）
  - vi) その他（トラピジル、塩酸ジラゼプ、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)）
- i)  $\alpha$ 遮断薬（ドキサゾシン、ブナゾシン、ウラピシル、プラゾシン）
  - ii)  $\beta$ 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

- iii) ローレル、プロプラノロール、メトプロロール、ベタキソロール)  
Ca 拮抗剤 (アムロジピン、ニフェジピン、ベニジピン、シルチアゼム、エホニジピン、ニルバジピン、シルニシピン、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)
  - iv) 利尿剤 (フロセマイド、スピロノラクトン、アソセミド、アセタソラミド、トラセミド、トリクロルメチアジド)
  - v) ACE 阻害剤 (エナラプリル、テモカプリル、イミダプリル、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)
    - i) 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)
    - ii) 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)
    - iii) 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 グリベンクラミド、グリクラシド、グリメピリド
    - ii) 食後過血糖改善剤 アカルボース、ボグリボース
    - 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、ベンズプロマロン
- 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。
- i) 禁煙 完全禁煙
  - ii) 運動 毎週 3~4 回、30 分づつ以上
  - iii) ストレス ストレス減少
  - iv) 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れの限りではない。

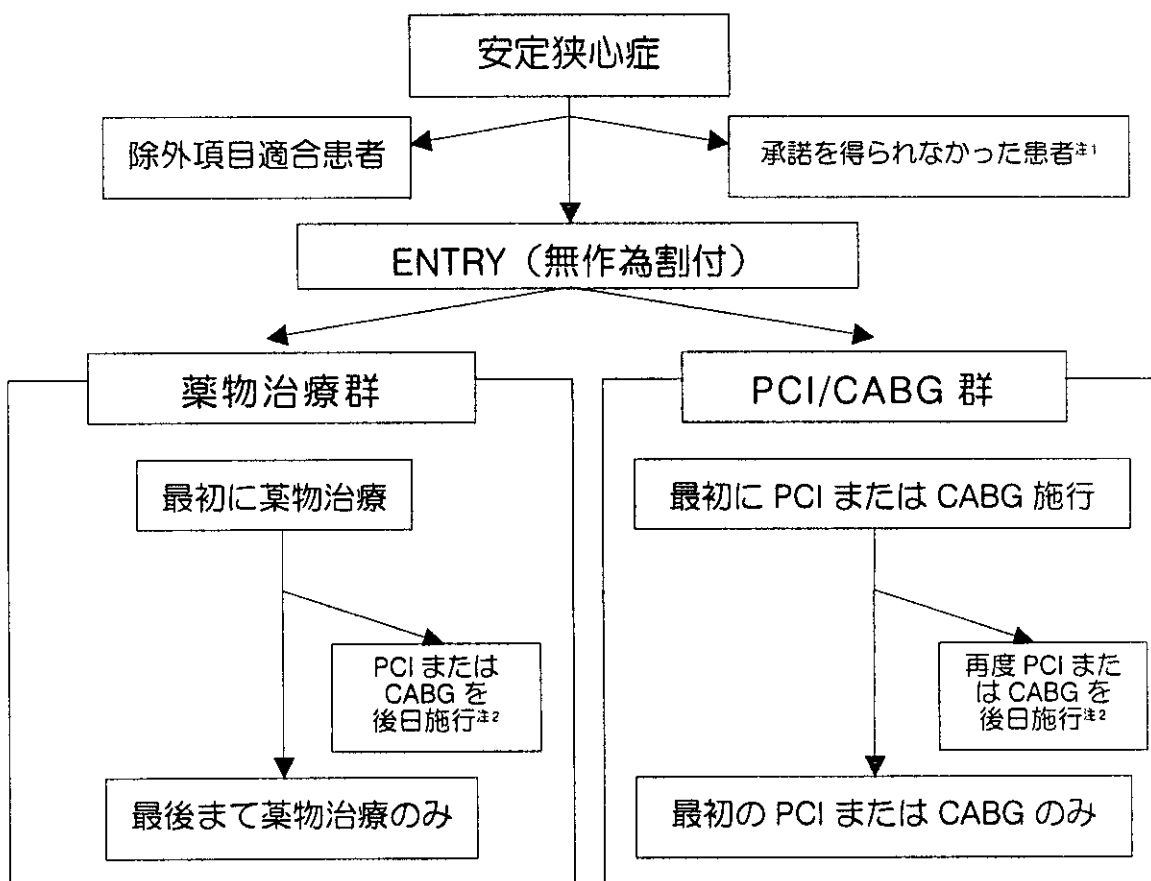
<<参考 Bruce 変法 (国立循環器病センター方式) >>

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 年後に調査させていただきます。



注1 これらの患者の総数も把握。 注2 これらの症例も2年間追跡

	登録時	1Mo	6Mo	1Yr
自覚症状	○	○	○	○
HR, BP	○		○	○
血液検査	○	○	○	○
トレッドミル心電図	○			○ <sup>#</sup>
マスター負荷心電図 ホルター心電図、心筋シンチ	○ <sup>#</sup>		○ <sup>#</sup>	○ <sup>#</sup>
心カテ	薬物療法群 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。

\* 必須ではないが、施行が望ましい。

なお、2年後、3年後の“長期予後”に関しては、JL-SAP Protocol 参照。

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](mailto: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  
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

北陸

金沢医科大学循環器内科 竹越 襄

東海

岐阜大学医学部第2内科 藤原 久義

関西

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 清水 弘之  
東京大学大学院医学系研究科  
薬剤疫学講座 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）

## 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1 Shihara M, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Tada H, Kono S, Takeshita A, Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group In-hospital and one-year outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction *Am J Cardiol* 2002 Nov 1,90(9) 932-6
- 2 Tsuchihashi M, Tsutsui H, Shihara M, Tada H, Kono S, Takeshita A, Japanese Coronary Intervention Study Comparison of outcomes for patients undergoing balloon angioplasty vs coronary stenting for acute myocardial infarction *Circ J* 2003 May,67(5) 369-74
- 3 西垣和彦、藤原久義 狭心症 特集 10 『狭心症に対する薬物治療と PCI』  
治療学 2002,36(4).52-56
- 4 西垣和彦、藤原久義 循環器疾患の治療と予防 ー日本人のエビデンスはとれたかあるのかー 冠動脈疾患 1・『冠動脈カテーテル治療と CABG』循環器科  
2002, 52(2) 117-122
- 5 西垣和彦、藤原久義 インターベンション New Trends 【識 る】5 カイ  
ドラインに基づいた冠インターベンション治療 *Heart View* 2003,7(2) 31-36
- 6 西垣和彦『心筋虚血』 suggestion 『我が国の狭心症に対する初期治療選  
択の問題点』 治療学 2003,37(2):22.
- 7 西垣和彦、藤原久義 特集 最新の診断・治療ガイドライン 循環器ー虚血性  
心疾患 月刊「臨床と研究」 2003 80(4).66-70
- 8 西垣和彦、藤原久義 『最新の Mega Trial』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"短期予後とコスト"および"長期予後"  
に関する無作為介入試験 (J-SAP Study) *Coronary Intervention* 2003  
2(1) 101-105



20020535

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P 67の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。