

よりさまざまで、全ての患者に共通するベースラインハザード $\lambda_0(t)$ の開始時点として観察開始時、入院時、通院開始時のいずれかを用いることの妥当性には疑問が残る。

【iii】糖尿病の診断時を「時刻 0」とする場合：少なくとも糖尿病患者については妥当な定義である。この定義を用いた解析は試みる価値があるかも知れないが、有用な結果が得られるほど大量のデータが本研究で得られるかどうかは疑問である。たとえば、糖尿病の診断後 11 年目 (Year11)の始まりから 13 年目 (Year13)の終わりまでの 3 年間、本研究で観察され、心血管イベントを発生しなかった患者は、Year11 において解析対象の集団に入り (“Late Entry” と呼ばれる)、Year 13 まで “at risk” の (心血管イベントの発生のリスクを有している) 状態にあったとして扱われる。糖尿病の診断を受けた時点を「時刻 0」と定義した場合、観察期間は糖尿病の診断から長期間 (20 年間あるいはそれ以上) 経過後にまで及ぶ可能性があり、各患者はそのうちのいずれかの最大 3 年程度の期間に関するハザードの推定に貢献するにすぎない。検討する価値はあるが、この定義が有用な解析結果を与えるかどうかは必ずしも明らかではない。

②本研究におけるイベント発生率の推定と Poisson 回帰の有用性について：

本研究では、薬の使用などに関する条件が一定の時間間隔については、それぞれの対象者の「単位時間あたりのイベント発生率 (rate、またはハザード) は一定」、すなわち、特定の期間におけるハザード $\lambda(t)$ は t によらない定数として解析することが適切と考えられる。一定時間間隔については時間とともに変化しないと仮定したイベント発生率は以下のように求めることができる¹⁾。たとえば、観察期間 3 年の研究で、5 人の患者 (患者 A、B、C、D、E) について次のような高脂血症治療薬使用の有無 (薬 Y/薬 N) と心

血管イベントの有無を仮定する：

- A: Year 1 で薬 N、Year2-3 で薬 Y、イベントなし
- B: Year 1-3 で薬 Y、イベントなし
- C: Year 1-3 で薬 N、観察開始後 2 年の時点でイベントあり
- D: Year 1-2 で薬 Y、Year3 で薬 N、イベントなし
- E: Year 1-3 で薬 Y、観察開始後 1 年の時点でイベントあり。

この場合、薬 N の期間におけるイベント発生率 λ_0 と薬 Y の期間における発生率 λ_1 はそれぞれ

$$\lambda_0 = 1/(1+0+2+1+0) \quad (2)$$

$$\lambda_1 = 1/(2+3+0+2+1) \quad (3)$$

として求めることができる¹⁾。分母の 5 つの数字は、患者 A、B、C、D、E それぞれの薬 N と薬 Y の期間 (イベントが発生した場合はイベント発生までの期間) であり、各人は薬 N の期間と薬 Y の期間、それぞれ別人であるかのように扱われる。式(2)と(3)の分子はそれぞれ薬 N と薬 Y の期間において発生したイベントの数である。

上記の例では、薬以外の因子については考慮されていないが、Cox 回帰と同様に、性、年齢、高脂血症の有無、その他の因子について調整することが可能である。薬 (曝露) 以外の因子の影響を調整する古典的方法としては、Mantel-Haenszel 法が知られており、現在も多用されるが、複雑な統計解析が統計解析パッケージで容易に実施可能となった現在、最終的な解析は Poisson 回帰を使うのが一般的である¹⁾。Poisson 回帰により、性、年齢、観察開始時における血清脂質の値、その他の因子について調整後の薬 Y の期間、薬 N の期間の (期間の間一定と仮定された) 発生率を推定することができる。このアプローチは以下の点で有用である。

[i] 薬 Y の期間、薬 N の期間の発生率そのものを求めることができる: Cox 回帰と同様に、薬 Y の期間の発生率 (λ_1) と薬 N の期間の発生率 (λ_0) の比 (λ_1/λ_0) を求めることができるだけでなく、それぞれの期間における発生率の大きさ (λ_0 と λ_1) として最も妥当な値を推定可能である (たとえば、薬 N の期間の発生率 λ_0 は 1000 人・年あたり 30 イベントであるのに対し、薬 Y の期間の発生率 λ_1 は 1000 人・年あたり 15 イベントなど)。この情報は臨床的に有用と考えられる。

[ii] 薬による直接効果と間接効果の大きさを示すことが可能: 薬の臨床試験、特に薬の承認申請のために行う治験では、興味の内容は薬の有効性であり、そのメカニズムの解明は二義的である。これに対し、本研究では、「血清脂質管理値達成によるイベント発症予防」が重要な研究課題である。即ち、薬自体の効果だけではなく、「治療開始後の血清脂質をどのように管理するか」あるいは「どのように治療するか」を明らかにすることが研究目的の 1 つであるが、このためには薬のイベント発症予防効果のうち血清脂質が低下 (正常化) することを介したイベント発症予防効果 (間接効果) と血清脂質を介さない (血管壁などへの直接的な) 作用 ω によるイベント発症予防効果 (直接効果) を別々に評価することが有用である。後に記述する通り、直接効果と間接効果の正しい推定は容易ではなく、通常の観察研究で求めることができる値が直接効果と間接効果の正しい推定値とみなすことができるのは、いくつかの条件が満たされた場合のみであるが、条件つきであれ、直接効果と間接効果の推定値を示しておくことは、治療中の血清脂質の管理に関する有用な情報を与える。具体的には、以下に示す通り、血清脂質が正常で薬を使用しない期間におけるイベント発生率、血清脂質が高く薬を使用しない期間におけるイベント発生率、高脂血症治療薬を使用しているが血清

脂質が正常化していない期間のイベント発生率、高脂血症治療薬を使用して血清脂質が正常化した期間のイベント発生率を推定する。この場合も単にハザード比を得るだけではなくそれぞれの発生率の大きさを示すことは臨床的に有用な情報を与える。従って、薬の使用や血清脂質の値などに関する条件が一定の時間間隔については、「単位時間あたりのイベント発生率 (rate) は一定」とする仮定のもとに行う、Poisson 回帰分析が有用と考えられる。

2. 直接効果と間接効果の推定について

① 血清脂質管理値達成によるイベント発症予防の推定

Poisson 回帰分析により求めた、観察開始後の血清脂質の値を含めないモデルにおける高脂血症患者の薬 N の期間におけるイベント発生率と薬 Y の期間におけるイベント発生率をそれぞれ λ_0 および λ_1 と定義すると、以下の式

$$\text{Overall effect} = \lambda_0 - \lambda_1 \quad (4)$$

により、薬の血清脂質正常化を介したイベント発症予防効果 (間接効果) と血清脂質を介さない血管壁などへの作用 ω によるイベント発症予防効果 (直接効果) の和である “overall effect” を求めることができる。

この “overall effect” から間接効果と直接効果を分離する最も単純な方法は、観察期間を薬の使用の有無だけでなく、血清脂質の値によっても区別し、観察期間を薬の使用の有無と血清脂質の値の両方を指標として分割する方法である。単純化のために、血清脂質の値を高値/正常の 2 つに区分し、観察期間を高脂血症治療薬の有無と高脂血症の有無で分け、それぞれの期間でのイベント発生率を λ_{ij} ($i=0/1$ の時薬 N/Y、 $j=0/1$ の時血清脂質上昇「なし」/「あり」) とする。観察開始

時において血清脂質が高値であった患者について（高脂血症治療薬による治療が行われなくても（食事療法などだけで）血清脂質が正常化する可能性も含めると）以下の4つのイベント発生率を考えることができる。

[a]無治療だが血清脂質が正常化：

薬使用 N だが血清脂質が（観察開始後に）正常化。総人・年： Y_{00} 、イベント発生率： λ_{00}

[b]無治療で血清脂質高値：

薬使用 N で血清脂質が高値。総人・年： Y_{01} 、イベント発生率： λ_{01}

[c]治療が有効：

薬使用 Y で血清脂質が正常化。総人・年： Y_{10} 、イベント発生率： λ_{10}

[d]治療が無効：

血清脂質が高値で薬使用 Y。総人・年： Y_{11} 、イベント発生率： λ_{11}

ここで、

$$I_{01} = Y_{01} / (Y_{01} + Y_{00}) \quad (5)$$

$$I_{11} = Y_{11} / (Y_{11} + Y_{10}) \quad (6)$$

と定義する。

以上の4つの時間間隔に関する（性・年齢などについて補正した後の）推定値から「直接効果」(λ_{direct})と「間接効果」($\lambda_{indirect}$)は

$$\lambda_{indirect} = I_{01} * (\lambda_{01} - \lambda_{00}) - I_{11} * (\lambda_{11} - \lambda_{10}) \quad (7)$$

$$\lambda_{direct} = \lambda_0 - \lambda_1 - \lambda_{indirect} \quad (8)$$

として求められる（詳細については、「C.研究結果」の「3. 付録」参照）。上記のうち λ_{00} （薬使用 N だが血清脂質が観察開始後に正常化した期間におけるイベント発生率）については、このような症例（期間）はほとんど観察されないと考えられ、この場合、もともと高脂血症を有しない者におけるイベント発生率を代用することが実際的かも知れない。

②上記推定が妥当であるための条件

上記により直接効果と間接効果が推定されたと考えることが妥当であるためには、いくつかの条件が満たされていなければならない。その中には条件が満たされているかどうかの確認が通常不可能なものが含まれる。また、条件が満たされていない場合には、 λ_{direct} と $\lambda_{indirect}$ として計算される値は適切な解釈ができないものとなる可能性がある。

“Overall effect”の直接効果と間接効果への区分については、Robins & Greenlandの論文²⁾が重要である（Robinsは直接効果と間接効果について多数の論文を発表しており、そのうちの一部は文献2のReferencesなどに与えられている）。

Robins & Greenlandは直接効果と間接効果の推定が必ずしも容易でないことを、禁煙による心血管イベント予防効果を例にとり説明している²⁾。喫煙による血清コレステロール値が上がるが²⁾、禁煙により心血管イベント発生予防効果が認められると仮定する。この予防効果は、血清コレステロール値上昇を防ぐことによる「間接効果」とコレステロール上昇を介さない「直接効果」に分けて評価することが可能である。結果として、喫煙が確かに血清脂質値を増加させる作用をもっているとしても、観察されたイベント発生率の上昇は全て喫煙の心血管イベントによる（血清脂質値の変化からは独立した）直接作用によって説明され、血清脂質上昇自体はイベント発生の増加に直接は寄与していないというメカニズムも理論的には成立可能である。

Robins & Greenland²⁾は、当初正常だった血清脂質値が喫煙により増加することに伴う心血管イベント発生と禁煙の効果について論じているが、本研究については、当初高値だった血清脂質が高脂血症治療薬により正常化することによって得られる心血管イベント発生抑制というメカニズムに関して同様の検討を行う必要がある。また、Robins & Greenlandは、イ

イベント発生率 (λ) ではなく、イベント発生の割合 (p) を用いて論じているので、本研究に関してより適切と考えられるイベント発生率 (λ) に関して同様の検討を行う。式(7)と(8)による直接効果(λ_{direct})と間接効果($\lambda_{\text{indirect}}$)の推定方法は、理論的にはより正しい

$$\lambda_{\text{indirect}} = I_{01} * (\lambda_{01} - \lambda_{01B}) - I_{11} * (\lambda_{11} - \lambda_{11B}) \quad (9)$$

の λ_{11B} を λ_{10} で、 λ_{01B} を λ_{00} で置き換えたものである(式(9)の導出については「3. 付録」参照)。したがって、 $\lambda_{11B} = \lambda_{10}$ および $\lambda_{01B} = \lambda_{00}$ が成立するとき式(7)と(8)による直接効果(λ_{direct})と間接効果($\lambda_{\text{indirect}}$)の推定方法は、完全に正しい値を与える。ここで λ_{11B} は高脂血症治療薬で治療したにもかかわらず血清脂質が正常化せず高値のままである患者の血清脂質を(事実を反して何らかの手段で)正常化しえた場合に得られていたであろうイベント発生率であり、したがって、 λ_{11} との唯一の差は血清脂質が正常化しているか否かだけなので、血清脂質の正常化というメカニズムを介した間接効果を示すと考えられる。同様に λ_{01B} は高脂血症治療薬で治療していない血清脂質が高い患者の血清脂質を(高脂血症治療薬以外の方法で)正常化させたという(事実を反した)仮定をした時に得られるであろうイベント発生率であり、 λ_{01} との唯一の差は血清脂質が正常化しているか否かだけなので、こちらについても血清脂質の正常化というメカニズムを介した間接効果を示すと考えられる。 λ_{11B} も λ_{01B} もいずれも、実際には測定不可能であり、これをそれぞれ測定可能な λ_{10} と λ_{00} とによって置き換えた式(7)で $\lambda_{\text{indirect}}$ を推定する。この置き換えによって正しい値が得られるための条件のうち $\lambda_{11B} = \lambda_{10}$ は「高脂血症治療薬で治療したにもかかわらず血清脂質が高いままの患者が(事実を反して)正常化しえたとしたら得られていたであろうイベント発生率が高脂血症治療薬で治療し血清脂質が正常化した場合に得られたイベント発生率に等しい」ことを意味し、 $\lambda_{01B} =$

λ_{00} は「高脂血症治療薬で治療していない血清脂質が高い患者の血清脂質を(高脂血症治療薬以外の方法で)正常化させたという(事実を反した)仮定をした時に得られていたであろうイベント発生率が高脂血症治療薬で治療しておらず血清脂質が正常である場合のイベント発生率と等しい」ことを意味する。

Robins & Greenland²⁾の議論に沿って整理すると推定値が妥当であるためには以下の条件が満たされなければならない。

- [a]高脂血症患者のうち薬使用 Y の患者群と薬使用 N の患者群を比較すると、血清脂質が正常化している期間(正常化した期間をもつ患者)についても血清脂質が高い期間(高い期間をもつ患者)いずれについても性、年齢、その他イベント発生に関係する因子の分布は同じであるか、性、年齢などに関する情報を用いてモデルによって補正することが完全に可能である。
 - [b]血清脂質のレベル(血清脂質が高いか正常か)は薬の直接効果に影響しない(血清脂質のレベルと薬の直接効果との間に交互作用がない)。
 - [c]高脂血症治療薬で治療したにもかかわらず血清脂質が高いままの患者の血清脂質を(事実を反して)正常化することができた場合に得られるであろうイベント発生率が高脂血症治療薬で治療し血清脂質が正常化した場合に得られるイベント発生率に等しい。
 - [d]高脂血症治療薬で治療していない血清脂質が高い患者の血清脂質を(高脂血症治療薬以外の方法で)正常化させたという(事実を反した)仮定をした時に得られるであろうイベント発生率が高脂血症治療薬で治療していないが、血清脂質が正常である患者(時期)のイベント発生率と等しい。
- そのほか、以下の条件が満たされていることも当然必要である。
- [e]高脂血症治療薬を使用した期間を通して、血清脂質が低下していたか否かによらず、患者

は高脂血症治療薬を指示通り服薬していた。

3. 付録：式(9)の導出

Robins & Greenland の論文²⁾と同様、曝露（本研究では高脂血症治療薬）の有無に対する曝露とイベントとの因果関係の線上にある因子（血清脂質値）の反応と、曝露（あり/なし）と血清脂質（高値/正常）の組み合わせに対するイベント発生の有無について対象者と観察期間を区分する。ここで、曝露（あり/なし）と血清脂質（高値/正常）の組み合わせに対するイベント発生の有無は、その対象者の曝露（あり/なし）に対する血清脂質の反応とは独立に考察される。たとえば、曝露「あり」だが（高脂血症治療薬で治療したにもかかわらず）、血清脂質が正常化しない対象者についても、高脂血症治療薬以外の何らかの方法で血清脂質を正常化させることが可能であると仮定する。即ち、高脂血症治療薬使用時または非使用時に見られる実際の反応とは独立に、全ての対象者に曝露（あり/なし）と血清脂質（高値/正常）の可能な組み合わせの $2 \times 2 = 4$ 通りを実現させることが可能であると仮定する。この仮定に基づき、観察対象者を「1. 高脂血症治療薬使用後の血清脂質の反応（高値のまま/正常化）」「2. 高脂血症治療薬を使用しない場合の血清脂質の反応（高値のまま/正常化）」「3. 血清脂質が高値で高脂血症治療薬を使用した場合のイベント発生（あり/なし）」「4. 血清脂質が高値で高脂血症治療薬を使用しない場合のイベント発生（あり/なし）」「5. 血清脂質が正常で高脂血症治療薬を使用した場合のイベント発生（あり/なし）」「6. 血清脂質が正常で高脂血症治療薬を使用しない場合のイベント発生（あり/なし）」の組み合わせによってそれぞれ異なる 64(2⁶)のタイプに分けることができる。逆にいうと、全ての対象者を、これら6つの状況における反応がどうであるかで区分できると仮定する。

Robins & Greenland に従うと、たとえば「高脂血症治療薬を使用しても血清脂質は高値のま

まだが、（同じ対象者に対して）高脂血症治療薬を使用しない場合に血清脂質が正常化する」などの常識に反する組み合わせに該当する者がいないと仮定すると、論理的に可能な 64 タイプのうち、最終的に 12 のタイプが考察対象になる。この 12 のタイプのうち、「1」の高脂血症治療薬を使用した場合に達成される血清脂質の反応（高値のまま/正常化）と「高脂血症治療薬使用」の組み合わせ（「3」または「5」）ではイベントが発生せず、「2」の高脂血症治療薬を使用しない場合に達成される血清脂質の反応（高値のまま/正常化）と「高脂血症治療薬非使用」に関する組み合わせ（「4」または「6」）でイベントが発生する4つのタイプについて高脂血症治療薬使用は（使用しない場合おこるイベント発生を防ぐ）「効果がある」と判断される。逆にいうと、薬の効果が認められるのは対象者集団にこれらのタイプの（いずれかの）人が含まれるためであると考えられる。

Robins & Greenland の論文²⁾では、薬の効果が認められるこれら4通りのタイプ（以下に示す Type3、Type 4、Type5、Type7、それぞれ Robins & Greenland の論文²⁾の同名のタイプに対応）の対象者が全対象者に占める「割合」を考察しているが、本研究では以下のように、「イベント発生率」（単位時間に発生するイベント数）を検討する。Type3、Type 4、Type5、Type7それぞれのメカニズムで薬を使用しない時に発生するイベント数を D3、D4、D5、D7 と定義する（薬を使用した場合には Type3、Type 4、Type5、Type7 ではイベントはおこらない（発生数ゼロ））。以下の検討では Robins & Greenland の論文²⁾の「禁煙」を「高脂血症治療薬で治療」、「喫煙」を「高脂血症治療薬を使用せず」におきかえ、また、薬使用群における総人年($Y_{11}+Y_{10}$)は、非使用群における総人年($Y_{01}+Y_{00}$)の k 倍であり、したがって、イベント発生数も非使用群と同じサイズであれば発生するであろうイベント数の k 倍であると仮定する。

Type 3 (直接効果) : 高脂血症治療薬を使用してもしなくても血清脂質は高値のままだが、薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。また、仮に (事実に反して) 高脂血症治療薬の治療の有無にかかわらず、血清脂質が正常化しても薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。(非使用群で観察期間 Y3、イベント数 D3 ; 使用群で観察期間 k Y3、イベント数 0)

Type 4 (間接効果) : 高脂血症治療薬を使用すると血清脂質は正常化するが、高脂血症治療薬を使わないと、血清脂質は高値のままである。薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生するが、仮に (事実に反して) 高脂血症治療薬を使用後、血清脂質が正常化せず高値のままならイベントは発生し、また、仮に (事実に反して) 高脂血症治療薬を使用していなくても血清脂質が正常化すればイベントは発生しない。(非使用群で観察期間 Y4、イベント数 D4 ; 使用群で観察期間 k Y4、イベント数 0)

Type 5 (直接効果) : 高脂血症治療薬を使用すると血清脂質は正常化するが、高脂血症治療薬を使わないと、血清脂質は高値のままである。薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。高脂血症治療薬を使用しても仮に (事実に反して) 血清脂質が正常化せず、高値のままであってもイベントは発生せず、また、高脂血症治療薬を使用していなければ仮に (事実に反して) 血清脂質が正常化してもイベントは発生する。(非使用群で観察期間 Y5、イベント数 D5 ; 使用群で観察期間 k Y5、イベント数 0)

Type 7 (直接効果) : 高脂血症治療薬を使用

してもしなくても血清脂質は正常化するが、薬を使った場合にはイベントが発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。また、仮に (事実に反して) 高脂血症治療薬の治療の有無にかかわらず、血清脂質が正常化せず、高値のままであっても、薬を使った場合にはイベントは発生せず、使用しない場合にはイベントが発生する。(非使用群で観察期間 Y7、イベント数 D7 ; 使用群で観察期間 k Y7、イベント数 0)

全く同一の患者集団に薬を投与しない場合と投与する場合に (この場合についても Robins & Greenland の論文²⁾では、「異なる時期に 2 回観察する」との仮定ではなく、「事実に反して」同一の集団に対して薬を投与した場合と投与しない場合の 2 通りが全く独立に観察できると仮定されていることに注意)、(あるいは、その代替として、ランダム化により得た 12 タイプの対象者の構成比率が全く同一の薬を投与しない集団と薬を投与する集団の二つの集団に分けて) 観察されるイベント発生率をそれぞれ λ_0 と λ_1 とすると、

$$\text{Overall effect} = \lambda_0 - \lambda_1 = (D3 + D4 + D5 + D7) / Y \quad (10)$$

$$\text{Indirect effect} = D4 / Y \quad (11)$$

が得られる。ただし $Y = Y_{01} + Y_{00}$ と定義する。薬使用群のサイズは非使用群の k 倍と仮定されているので $Y = (Y_{11} + Y_{10}) / k$ である。

その他の以下の 8 タイプの対象者はいずれも、治療の有無によらず、イベント発生の有無については同一の結果をとるものであり、治療効果には寄与しない対象者である。

Type 0 (非使用群で観察期間 Y0、イベント数 D0 ; 使用群で観察期間 k Y0、イベント数 k D0) : 治療の有無によらず、血清

脂質高値のまま。いずれもイベント発生。仮に（事実に対して）血清脂質が正常化してもイベント発生。

Type1（非使用群で観察期間 Y1、イベント数 D1；使用群で観察期間 k Y1、イベント数 k D1）：治療によらず、血清脂質高値のままである。いずれもイベント発生。仮に（事実に対して）血清脂質が正常化した場合にはイベントは発生しない。

Type2（非使用群で観察期間 Y2、イベント数 D2；使用群で観察期間 k Y2、イベント数 k D2）：治療により血清脂質正常化、治療しないと高値のままである。血清脂質の値によらず、いずれもイベント発生。仮に（事実に対して）治療後も血清脂質が高値のままでもイベント発生、また、仮に（事実に対して）治療しないが血清脂質が正常化する場合もイベントが発生する。

Type6（非使用群で観察期間 Y6、イベント数 D6；使用群で観察期間 k Y6、イベント数 k D6）：治療の有無によらず、血清脂質は正常化する。血清脂質正常化しても、治療の有無によらずイベントは発生する。仮に（事実に対して）治療の有無によらず、血清脂質が高値のままでもイベントは発生する。

Type8（非使用群で観察期間 Y8、イベント数 D8=0；使用群で観察期間 k Y8、イベント数 0）：治療の有無によらず、血清脂質は高値のまま。いずれもイベント発生せず。仮に（事実に対して）治療の有無によらず、血清脂質が正常化してもイベント発生せず。

Type9（非使用群で観察期間 Y9、イベント数 D9=0；使用群で観察期間 k Y9、イベント数 0）：治療により血清脂質は正常化するが、治療しないと高値のまま。いずれもイベント発生せず。仮に（事実に対して）治療によっても血清脂質が高値の

ままでもイベント発生せず、あるいは仮に（事実に対して）非治療後に血清脂質が正常化してもイベント発生せず。

Type10（非使用群で観察期間 Y10、イベント数 D10=0；使用群で観察期間 k Y10、イベント数 0）：治療の有無によらず、血清脂質は正常化。いずれもイベントは発生しない。仮に（事実に対して）血清脂質が正常化せず高値のままなら治療の有無によらずイベントは発生する。

Type11（非使用群で観察期間 Y11、イベント数 D11=0；使用群で観察期間 k Y11、イベント数 0）：治療の有無によらず、血清脂質は正常化。いずれもイベントは発生しない。仮に（事実に対して）血清脂質が正常化せず高値のままでもイベント発生しない。

高脂血症治療薬による治療をしないと血清脂質が高値のままであるのは、Type0、Type1、Type2、Type3、Type4、Type5、Type8、Type9 であり

$$Y_{01}=Y_0+Y_1+Y_2+Y_3+Y_4+Y_5+Y_8+Y_9 \quad (12)$$

一方、高脂血症治療薬なしで血清脂質が正常化するの、Type6 と Type7 であり

$$Y_{00}=Y_6+Y_7 \quad (13)$$

また高脂血症治療薬による治療をしても血清脂質が高値のままであるのは、Type0、Type1、Type3、Type8 であり

$$Y_{11}=k(Y_0+Y_1+Y_3+Y_8) \quad (14)$$

一方高脂血症治療薬による治療をして血清脂質が正常化するの、Type2、Type4、Type5、Type6、Type7、Type9、Type10、Type11 であり

$$Y_{10} = k (Y_2 + Y_4 + Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_9 + Y_{10} + Y_{11}) \quad (15)$$

高脂血症治療薬による治療をせず、血清脂質が高値のままの期間におけるイベント発生率 λ_{01} は

$$\lambda_{01} = (D_0 + D_1 + D_2 + D_3 + D_4 + D_5) / Y_{01} \quad (16)$$

これに対し、高脂血症治療薬による治療をせず、血清脂質が高値のままであるはずの期間において、(事実反して)血清脂質を正常化させた時にみられるであろうイベント発生率 λ_{01B} は

$$\lambda_{01B} = (D_0 + D_2 + D_3 + D_5) / Y_{01} \quad (17)$$

また、高脂血症治療薬による治療後も、血清脂質が高値のままの期間におけるイベント発生率 λ_{11} は

$$\lambda_{11} = (kD_0 + kD_1) / Y_{11} = (D_0 + D_1) / (Y_0 + Y_1 + Y_3 + Y_8) \quad (18)$$

これに対し、高脂血症治療薬による治療後も、血清脂質が高値のままであるはずの期間において、(事実反して)血清脂質を正常化させた時にみられるであろうイベント発生率 λ_{11B} は

$$\lambda_{11B} = kD_0 / Y_{11} = D_0 / (Y_0 + Y_1 + Y_3 + Y_8) \quad (19)$$

以上から式(9)の $\lambda_{\text{indirect}}$ は

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{indirect}} &= I_{01} * (\lambda_{01} - \lambda_{01B}) - I_{11} * (\lambda_{11} - \lambda_{11B}) \\ &= I_{01} * (D_1 + D_4) / Y_{01} - I_{11} * D_1 / (Y_0 + Y_1 + Y_3 + Y_8) \\ &= Y_{01} / (Y_{01} + Y_{00}) * (D_1 + D_4) / Y_{01} \\ &\quad - k (Y_0 + Y_1 + Y_3 + Y_8) / (k Y) \\ &\quad * D_1 / (Y_0 + Y_1 + Y_3 + Y_8) \\ &= (D_1 + D_4) / (Y_{01} + Y_{00}) \cdot D_1 / Y \\ &= D_4 / Y \end{aligned}$$

であり、式(11)で定義される Indirect Effect に一致することが示される。

D. 考察

本研究がかかげる「血清脂質管理値達成によるイベント発症予防」の効果を明らかにすることは、臨床的には重要であるが、データ解析上は相当の困難を伴う。高脂血症治療薬を「曝露」とし、心血管イベントを「アウトカム」とした場合、治療開始後の血清脂質の値は「曝露とアウトカムの因果関係の線上にある因子」である。薬の(“overall”)効果を明らかにすることが目的の研究では、原則として「因果関係の線上にある因子で調整してはならない」とされている⁵⁾。また、「因果関係の線上にある因子」は真の関係を導くために統計モデルで調整されるべき「交絡因子」とはみなされない(ただし、同じ血清脂質でも、治療開始前の血清脂質は因果関係の線上にはないので、交絡因子とみなすことができる)。

「因果関係の線上にある因子」で「誤って」調整をしてしまうと、「真の」(“overall”)効果が過小評価されてしまうとされている。その理由は、調整をした因子(本研究では治療開始後の血清脂質値)を介した「間接効果」が薬以外の効果と扱われてしまうためである⁵⁾。

しかし、本研究では「血清脂質管理値達成によるイベント発症予防」が目的であり、薬の(“overall”)効果を明らかにすることが目的の研究では実施してはならないとされている「曝露とアウトカムの因果関係の線上にある因子」により観察期間を区分し、「間接効果」と「直接効果」を分離することが試みられるべきであろう。たとえば、薬による効果のほとんどが「間接効果」で説明されるのなら、血清脂質値を適正に管理することが、高脂血症治療薬による効果を得るために最も重要であるとの結論になるし、逆に「直接効果」が相当大きければ、血清脂質値が十分適正に管理されなくても、高脂血症治療薬の使用である程度の効果が期待できる

との結論が得られる。ただし、結果に示されている通り、「間接効果」と「直接効果」の分離は一般に容易ではなく、實際上得られる値は、いくつかの仮定が満たされた場合にのみ妥当な値である。しかし、推定された「間接効果」と「直接効果」の大きさが妥当な値であると判断されれば「解釈には慎重であるべきだが」との条件つきで、その値を示すことは有用と考えられる。

また、薬 N の期間におけるイベント発生率 λ_0 と薬 Y の期間における発生率 λ_1 、高脂血症治療薬の有無と血清脂質の値で分けた期間におけるイベント発生率、 λ_{00} 、 λ_{01} 、 λ_{10} 、 λ_{11} 、直接効果(λ_{direct})、間接効果($\lambda_{\text{indirect}}$)を 1000 人・年あたり何件というような絶対値で与えることは臨床的に有用な情報を与えると考えられる。この意味では、ハザード比の推定が第一義的な Cox モデルではなく (あるいはこれに加えて) Poisson モデルを用いた解析が有用である。

E. 結論

血清脂質管理値達成によるイベント発症予防方法を明らかにすることは、容易ではないが解析方法は存在する。ただし、得られた値が妥当であるためにはいくつかの条件が満たされている必要があり、解釈には慎重でなければならない。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願、登録状況：なし

I. 参考文献

1. Clayton D, Hills M. Statistical models in epidemiology. Oxford University Press, Oxford, 1993.

2. Robins JM, Greenland S (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effect. *Epidemiology*, 3: 143-55.
3. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Chapman & Hall, London, 1984.
4. Miller RG. Survival analysis. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1981.
5. 大橋靖雄、浜田知久馬. 生存時間解析. 東京大学出版会, 1995.
6. Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, Davey PG, Sullivan FM, MacDonald TM. (2005). Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomized trials. *BMJ* 330: 821-5.
7. John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE (2005). Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J* 149:473.e1-473.e10.
8. Glueck CJ, Gordon DJ, Nelson JJ, Davis CE, Tyroler HA (1986) Dietary and other correlates of changes in total and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic men: the lipid research clinics coronary primary prevention trial. *Am J Clin Nutr* 44: 489-500.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---------------|---------|------------|--------------|-----------|-----|------|-------|
| 高谷具史 川嶋成乃亮 | 一酸化窒素 | 倉林正彦 監修 | 酸化ストレスナビゲーター | メディカルレビュー | 東京 | 2005 | 30-31 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------------------|----|-----------|------|
| Toshitsugu Ishikawa, Hideki Ito, Yasuyoshi Ouchi, Yasuo Ohashi, Yasushi Saito, Haruo Nakamura, Hajime Orimo | Increased Risk for Cardiovascular Outcomes and Effects of Cholesterol-Lowering Pravastatin Therapy in Patients with Diabetes Mellitus in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly(PATE) | Current Therapeutic Research | 66 | 48-65 | 2005 |
| 曾根博仁、山田信博、JDCS グループ | 日本人の血糖コントロールの現状 JDCS のデータに見る日本の糖尿病患者の姿は？ | 糖尿病診療マスター | 4 | 21-25 | 2006 |
| 曾根博仁、山田信博、JDCS グループ | 日本人の糖尿病治療の前向き研究 Japan Diabetes Complications Study | 内科 | 97 | 16-21 | 2006 |
| 曾根博仁 | 高脂血症治療による糖尿病の発症ならびに動脈硬化合併症への効果 | 最新医学 | 60 | 46-56 | 2005 |
| Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, The JDCS Group | Is the Diagnosis of Metabolic Syndrome Useful for Predicting Cardiovascular Disease in Asian Diabetic Patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study | Diabetes Care | 28 | 1463-1471 | 2005 |
| Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, The JDCS Group | The New Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Is Not a Better Diagnostic Predictor of Cardiovascular Disease in Japanese Diabetic Patients Than the Existing Definition | Diabetes Care | 29 | 145-147 | 2006 |
| 川嶋成乃亮 | メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能 | 内分泌・糖尿病科 | 21 | 427-433 | 2005 |
| 川嶋成乃亮 | 特集－動脈硬化研究の最前線を探る：一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る | Vascular Medicine | 2 | 26-32 | 2006 |
| 川嶋成乃亮 | 動脈硬化、動脈硬化疾患の薬物治療の今後の展開 | Atherothrombosis | 8 | 9-14 | 2005 |
| Bendall JK, Alp NJ, Warriik N, Cai S, Adlam D, rocket K, Yokoyama M, Kawashima S, Channon KM | Stoichiometric relationships between endothelial tetrahydrobiopterin, endothelial NO synthase (eNOS) activity, and eNOS coupling in vivo: insights from transgenic mice with endothelial-targeted GTP cyclohydrolase 1 and eNOS over expression | Circ Res | 97 | 864-867 | 2005 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------------------|--------|------------|---------------|
| Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M | Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease | Circulation | 112 | 12114-2121 | 2005 |
| Shinohara M, Kawashima S, Yamashita T, Takaya T, Toh R, Ishida T, Ueyama T, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M | Xenogenic smooth muscle cell immunization reduces neointimal formation in balloon-injured rabbit carotid arteries | Cardiovasc Res | 68 | 249-258 | 2005 |
| Nishio S, Watanabe H, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K | Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension | Hypertension Research | 28 | 223-227 | 2005 |
| 内田信也、渡邊裕司、後藤満寿美、前田利夫、橋本久邦、中野眞汎、大橋京一 | HMG-CoA 還元酵素阻害薬 Pravastatin 服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査 | 臨床薬理 | 36 | 81-87 | 2005 |
| Kase H, Hashikabe Y, Uchida K, Nakanishi N, Hattori Y | Supplementation with tetrahydrobiopterin prevents the cardiovascular effects of angiotensinII-induced oxidative and nitrosative stress | J Hypertense | 23 | 1375-1382 | 2005 |
| Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, Hattori S, Kasai K | AngiotensinII-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats | Diabetologia | 48 | 1066-1074 | 2005 |
| Xi W, Sato H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y | Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production; Vasorelaxation in response to globular adiponectin | Biochem Biophys Res Comm | 23 | 200-205 | 2005 |
| Hattori S, Hattori Y, Kasai K | Hypoadiponectinemia is caused by chronic blockade of nitric oxide synthesis in rats | Metabolism | 54 | 482-487 | 2005 |
| Noma K, Goto C, Nishioka K, Hara K, Kimura M, Umemura T, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y | Smoking, endothelial function, and Rho-kinase in humans | Arterioscler Thromb Vasc Biol. | 25(12) | 2630-5 | 2005 |
| Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Jitsuiki D, Goto c, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M | Tetrahydrobiopterin improves aging-related impairment of endothelium-dependent vasodilation through increase in nitric oxide production | Atherosclerosis | | | 2005 in press |
| Miho N, Ishida T, Kuwaba N, Ishida M, Shimote-Abe K, Tabuchi K, Oshima T, Yoshizumi M | Role of the JNK pathway in thrombin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells | Cardiovasc Res | 68(2) | 289-98 | 2005 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------|----------|---------|------|
| Chayama K | | | | | |
| Ueda K, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Kimura M, Noma K, Nakagawa K, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y | The nicorandil-induced vasodilation in humans is inhibited by miconazole | J Cardiovasc Pharmacol. | 45(4) | 290-4 | 2005 |
| Yoshida M, Yoneyama T, Matsui T, Ohru T, et al. | Dental status and mortality in the institutionalized elderly people | Geriatr Gerontol Internat | in press | | |
| Yasuda H, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, et al. | Association of susceptibility to the development of pneumonia in older Japanese population with haem oxygenase-1 gene promoter polymorphism | J Med Genet | in press | | |
| Ohru T, He M, Tomita N, et al. | Homicides of disabled older persons by their caregivers in Japan | J Am Geriatr Soc | 53 | 553-554 | 2005 |
| Arai T, Sekizawa K, Ohru T, et al. | Angiotensin-converting enzyme inhibitors and protection against pneumonia in elderly stroke patients | Neurology | 64 | 573-574 | 2005 |
| Adeli-Rankouhi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani S, Ieda S, Iguchi A | The entorhinal cortex regulates blood glucose level in responses to microinjection of neostigmine into the hippocampus | Neuroendocrinol lett | 26 | 225-230 | 2005 |
| Thanos PK, Rivera SN, Weaver K, Grandy DK, Rubinstein M, Umegaki H, Wang GJ, Hitzemann R, Volkow ND | Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: Effects on ethanol drinking | Life Sciences | 77 | 130-139 | 2005 |
| Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Oohara-Kurotani S, Yamaguchi Y, Iguchi A | Dopamine D ₂ receptor has a role in memory function. Implications for dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus | Psychopharmacology | 16 | 1-9 | 2005 |
| Oishi J, Suzuki Y, Umegaki H, Nakamura A, Endo H, Iguchi A | Influence of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and environment of care on caregivers' burden | Arch Gerontol Geriatr | 41(2) | 159-68 | 2005 |
| Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K | Depletion of cholinergic neurons in nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies | Acta Neuropathol | 19 | 1-6 | 2006 |

IV. 研究成果の刊行物・別冊



CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH

CLINICAL AND EXPERIMENTAL

Volume 66 Number 1

January/February 2005

Increased Risk for Cardiovascular Outcomes and Effect of Cholesterol-Lowering Pravastatin Therapy in Patients with Diabetes Mellitus in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE)

Toshitsugu Ishikawa, MD, PhD, Hideki Ito, MD, PhD, Yasuyoshi Ouchi, MD, PhD, Yasuo Ohashi, PhD, Yasushi Saito, MD, PhD, Haruo Nakamura, MD, PhD, and Hajime Orimo, MD, PhD, for the PATE Investigators

Increased Risk for Cardiovascular Outcomes and Effect of Cholesterol-Lowering Pravastatin Therapy in Patients with Diabetes Mellitus in the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE)

Toshitsugu Ishikawa, MD, PhD,¹ Hideki Ito, MD, PhD,² Yasuyoshi Ouchi, MD, PhD,³ Yasuo Ohashi, PhD,⁴ Yasushi Saito, MD, PhD,⁵ Haruo Nakamura, MD, PhD,⁶ and Hajime Orimo, MD, PhD,⁷ for the PATE Investigators*

¹Wellness Center, Sony Corporation, Tokyo, Japan; ²Tokyo Metropolitan Tamã Geriatric Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁵Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ⁶Mitsukoshi Health and Welfare Foundation, Tokyo, Japan; and ⁷Health Science University, Yamanashi, Japan

ABSTRACT

Background: The Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE) was the first large-scale, prospective clinical trial to show that cholesterol-lowering therapy with pravastatin is effective in reducing the risk for cardiovascular events (CVEs) in elderly (aged ≥ 60 years) patients with hypercholesterolemia. PATE also included a subgroup of patients with diabetes mellitus (DM).

Objective: The aim of this post hoc analysis was to assess the effects of long-term pravastatin therapy on cardiovascular outcomes in the subgroup of patients with DM compared with a subgroup without it.

Methods: PATE was conducted at 50 hospitals, universities, and clinics across Japan. Patients were randomly allocated to 1 of 2 treatment groups: low-dose pravastatin (5 mg PO QD; L group) or standard-dose pravastatin (in Japan, 10 mg PO QD; S group). Treatment was given for 3 to 5 years. Serum cholesterol levels were measured and the prevalence of CVEs was determined. The primary end point of the study was the S:L risk ratio for fatal or nonfatal CVEs. The secondary end point was the effect of diabetic patients' glycemic control on CVEs.

Results: A total of 665 patients (527 women, 138 men; mean [SD] age, 72.8 [5.7] years) were followed up for a mean of 3.9 years (range, 3–5 years). Among these, 199 patients had DM; 104 patients with DM were allocated to the L group and

*The PATE Investigators are listed in Appendix I.

95 to the S group. Four hundred sixty-six patients did not have DM (L group, 230 patients; S group, 236 patients). Overall, between 3 months and 3 years after the initiation of treatment, patients in the L group (mean dose, 4.5 mg/d) experienced reductions from baseline total cholesterol level of 11% to 13%. Those in the S group (mean dose, 8.3 mg/d) experienced reductions from baseline of 15% to 17%. Decreases in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were 17% to 20% and 23% to 26% in the L and S groups, respectively. Statistically similar reductions were noted between patients with DM and those without it in response to either dose. The DM subgroup experienced 32 CVEs (L group, 17; S group, 15) compared with 39 CVEs (L group, 25; S group, 14) in the subgroup without DM. The S:L CVE risk ratio (primary end point) was 0.94 (95% CI, 0.46–1.92) in patients with DM and 0.54 (95% CI, 0.28–1.05) in those without DM; the differences between the treatment groups were not statistically significant. The risk for CVEs in patients with DM whose glycosylated hemoglobin concentrations were <8.0% and ≥8.0% were, respectively, 1.87-fold (95% CI, 1.09–3.20; $P = 0.02$) and 3.79-fold (95% CI, 1.92–7.48; $P < 0.01$) higher than that in patients without DM.

Conclusions: In this post hoc analysis of the effects of long-term cholesterol-lowering therapy (low- and standard-dose pravastatin) on cardiovascular outcomes in elderly patients with DM, dose had no effect on the risk for CVEs in these patients as it did in those without DM. Poorer glycemic control in patients with DM was related to a higher risk for CVEs. The lack of pravastatin efficacy found in the subgroup with DM may have been attributable to the small differences in LDL-C levels found between the 2 treatment groups and/or the small sample size of the study. (*Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66:48–65) Copyright © 2005 Excerpta Medica, Inc.

Key words: PATE study, elderly patients, pravastatin, hyperlipidemia, diabetes mellitus, prospective interventional trial.

INTRODUCTION

The Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE)¹ was the first large-scale, prospective clinical trial specifically designed to investigate the effects of lowering serum levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on the risk for cardiovascular events (CVEs) in elderly patients with hypercholesterolemia. Based on a MEDLINE search (key terms: *hypercholesterolemia*, *intervention*, and *elderly people*; years, 1980–2000), PATE was the first such study.

Briefly, the study included male and female Japanese patients aged ≥60 years with and without cardiovascular disease (CVD) and with hypercholesterolemia. Patients were randomly allocated to 1 of 2 treatment groups: low-dose pravastatin (5 mg PO QD; L group) or standard-dose pravastatin (in Japan, 10 mg PO QD; S group). Treatment was given for 3 to 5 years. The primary end point of PATE was the prevalence of CVEs, including ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disorder, and sudden cardiac death.

Because all of the patients in the study were at risk for CVEs due to their age and TC levels, no placebo group was included. The hypothesis of the study was that pravastatin would lower patients' TC and LDL-C levels. Because elderly patients commonly have reduced drug tolerance and their physicians often prescribe lower drug doses compared with younger patients, the rationale behind the study design was assessment of the effects of low- versus standard-dose therapy on clinical outcome.

A total of 665 patients were enrolled (527 women, 138 men; mean [SD] age, 72.8 [5.7] years; mean [SD] serum TC level, 253 [15] mg/dL; mean [SD] serum LDL-C level, 165 [24] mg/dL; L group, 334 patients; S group, 331 patients). Mean follow-up was 3.9 years. The mean pravastatin doses in the L and S groups were 4.5 and 8.3 mg/d, respectively.

Overall, between 3 months and 3 years after the initiation of treatment, the mean (SD) serum TC levels decreased 11% to 13% (from 253 [15] to 218 [28] mg/dL) in the L group and 15% to 17% (from 253 [15] to 211 [27] mg/dL) in the S group (both, $P < 0.01$). In the same period, the mean (SD) LDL-C levels decreased 17% to 20% (from 164 [23] to 131 [27] mg/dL) in the L group and 23% to 26% (from 166 [25] to 127 [27] mg/dL) in the S group (both, $P < 0.01$). Forty-two CVEs occurred in the L group and 29 in the S group; the difference was statistically significant ($P = 0.046$).

In addition to cholesterol lowering in reducing cardiovascular risk, evidence shows that diabetes mellitus (DM) may be associated with a markedly increased risk for CVEs,²⁻⁶ and it is widely recognized that established risk factors for CVEs (eg, dyslipidemia, hypertension, obesity) are common in patients with DM.⁷ Diabetic dyslipidemia in particular appears to be strongly linked to CVD.⁸ Impaired glucose tolerance—an independent risk factor for CVD and an intermediate stage in the pathogenesis of type 2 DM^{9,10}—has been associated with the insulin resistance syndrome, which includes hypertension, a low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level, and an elevated serum triglyceride (TG) level.^{11,12} An elevated TG level has been shown to decrease LDL-C particle size¹³ (which, in turn, has been shown to increase the atherogenicity of LDL-C^{14,15}) and to increase platelet release of plasminogen activator inhibitor 1¹⁶ (which has been shown to contribute to enhanced thrombosis¹⁷). Thus, it is of considerable interest to ascertain the effects of lowering TC and LDL-C on the occurrence of macrovascular abnormalities in DM.

In a subanalysis¹⁸ of 586 patients aged 21 to 75 years with DM and impaired glucose tolerance included in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial,¹⁹ pravastatin therapy was associated with a lower prevalence of recurrent CVEs after myocardial infarction (MI) in this population compared with placebo ($P = 0.05$). The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)²⁰ showed a similarly reduced risk in patients with elevated fasting plasma glucose levels or DM after cholesterol-lowering therapy in the setting of secondary prevention compared with placebo ($P < 0.01$).²¹ The Heart Protection Study²² also showed a decreased prevalence of CVEs in patients with DM with and without a history

of coronary heart disease or MI after cholesterol-lowering therapy with simvastatin compared with placebo ($P < 0.05$).

PATE included 199 patients with DM. The present report is a post hoc analysis of the effects of long-term (at least 3 years) pravastatin therapy on cardiovascular outcomes in this subgroup of patients compared with a subgroup without it.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

The design and major findings of PATE have been reported elsewhere.¹ PATE was conducted at 50 hospitals, universities, and clinics across Japan. Patients were randomly allocated to the L or S group using an adaptive balancing method (biased coin minimization). History of CVD (MI, angina pectoris [AP], cerebrovascular disease, or arteriosclerosis obliterans), TC level, and study site were balancing factors.

Because the study was conducted before the International Conference on Harmonisation, Good Clinical Practice guidelines were established, verbal informed consent was obtained from eligible patients and was recorded in the medical records, and institutional review board approval of the study protocol was not sought at all of the study sites. However, the ethical aspects of the study were continually examined by the Monitoring Committee of the PATE Investigators. Although this trial was open-label, assessment of the end points was performed under investigator-blinded conditions.

Patients with familial or secondary hypercholesterolemia and/or malignant neoplasia were excluded from the study.

Patients who had confirmed DM or were receiving antidiabetic drugs at enrollment constituted the subgroup with DM; DM was diagnosed according to the criteria of the Japan Diabetes Society (**Appendix II**²³). Primary care physicians' patient interviews and clinical examination of results were used to determine whether the patients met the criteria for inclusion in the DM subgroup. All other patients recruited in PATE constituted the subgroup without DM. Registration forms and records from follow-up indicated that patients with types 1 and 2 DM were included in the study, although all but 3 of these patients had type 2 DM.

All antihyperlipidemic drugs, except for the study agent, were to be discontinued at least 3 months before the study. Other concomitant drugs (eg, antidiabetic drugs) were allowed. Twelve-hour fasting serum lipid levels (TC, HDL-C, and TG), blood pressure, and body weight were measured at baseline (month 0); at 1, 3, and 6 months of pravastatin therapy; and every 6 months thereafter until study end. LDL-C levels were calculated using the Friedewald formula²⁴ unless the TG level was ≥ 400 mg/dL. *Hypertension* was defined as systolic/diastolic blood pressure $\geq 160/\geq 90$ mm Hg²⁵ and/or the use of antihypertensive drugs. Routine physical examinations and laboratory analyses, including peripheral blood cell count, and biochemistry (including hepatic and renal func-

tion tests and creatine kinase activity), were conducted by primary care physicians at intervals of no more than 6 months.

During the follow-up period, physicians contacted patients by mail every 3 months to determine compliance with pravastatin therapy. If a patient had discontinued therapy, his or her physician was to record the discontinuation date and the reason(s) for it.

Primary care physicians provided general instructions for diet and exercise before the study. However, no further detailed instructions were given after the start of the study, and patients' diet and exercise habits were not investigated.

The primary end point of PATE was the S:L risk ratio for fatal or nonfatal CVEs, including cerebrovascular disease, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, and sudden cardiac death. Cerebrovascular disease included cerebral infarction, cerebral hemorrhage, transient ischemic attack, and subarachnoid hemorrhage. Ischemic heart disease included MI, AP, congestive heart failure due to ischemic heart disease, and arrhythmia requiring pharmacologic treatment. A patient was diagnosed with AP if he or she had chest pain or discomfort with all of the following characteristics: (1) it included any level of the sternum; (2) it occurred during exertion or stress and usually lasted at least 30 seconds; (3) on most occasions it resolved within 10 minutes of stopping or decreasing the intensity of exertion; and (4) it was usually relieved within 2 to 5 minutes after receiving nitroglycerine, if nitroglycerine was used. All outcome variables were assessed based on the end point defined in the appendix of the original PATE study.¹

The effect of the extent of glycemic control on the risk for CVEs (secondary end point) was assessed by measuring the prevalence of CVEs in patients with DM whose glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) concentration was $\geq 8.0\%$ versus that in patients whose concentration was $< 8.0\%$. HbA_{1c} concentration 8.0% was selected as the cutoff point because it is generally considered indicative of uncontrolled DM.

Potential end points were reviewed and classified by the members of a Case/Event Evaluation Committee of the study investigators. Members of this committee were blinded to the identities and treatment assignments of the patients. In cases in which the first reporting by the physicians of a CVE was inadequate, additional information required to determine whether an event was a CVE (eg, electrocardiography, brain computed tomography, coronary angiography) was requested by the Case/Event Evaluation Committee.

Statistical Analysis

Analyses were performed on an intent-to-treat basis. Baseline characteristics were compared between groups using the Wilcoxon, Kruskal-Wallis, or chi-square test. Changes in serum lipid levels before and after the initiation of pravastatin therapy were assessed with the least squares means calculated using general linear models. Differences between patients with and without DM and between the 2 treatment groups were assessed using repeated-measures analysis of variance.