

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 下川 宏明

平成 19 年（2007 年） 3 月

目 次

I.	総括研究報告	1 - 6 ページ
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	7 - 8 ページ
III.	研究成果の刊行物・印刷	9 - 26 ページ

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

主任研究者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

メタボリック症候群は、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が軽度ではあるものの複合した病態として心血管病の成因に深く関係した病態として注目されている。この背景として、心血管病の成因には、高血圧・高脂血症などの個々の重症度よりも、それらの重複が重要であることが広く認識されるようになった経緯がある。このメタボリック症候群の重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは、まだ明らかではない。本研究は、慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義を明らかにし、メタボリック症候群の治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを、明らかにすることを目的とする。

本研究では多施設共同の中央登録方式による大規模調査研究として実施し、参加施設における慢性心不全患者についてメタボリック症候群の頻度やその臨床的特徴について、全国規模で明らかにする。平成18年度には、全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ、東北大学では既に倫理委員会の承認を得て登録を開始している。他施設では倫理委員会申請中もしくは承認直後であり、平成19年度には本格的に登録を開始する。

本研究は、①参加施設とその関連施設の大規模登録データを基に慢性心不全患者におけるメタボリック症候群の役割を明らかにし、さらに②メタボリック症候群における治療介入試験を行う点で独創的である。また、③メタボリック症候群患者が将来慢性心不全を発症するか否かを検討する点でも独創的であり、このような臨床研究は、国内外でまだ行われていない。本研究により、慢性心不全に対するより効果的な治療法を確立し、日本人の特性に留意した真にエビデンスに基づく予防・治療体系の確立が期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・助手

筒井 裕之

北海道大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

友池 仁暢

国立循環器病センター・院長

松崎 益徳

山口大学大学院器官制御医科学・教授

岡松 秀一

麻生飯塚病院循環器科・副院長

A. 研究目的

メタボリック症候群の重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全における意義に関しては、まだ明らかにされていない(図1)。そこで、本研究では、全国各地の第一線の施設の協力を得て、日本人の慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する多施設共同研究を行うことを目的とする。

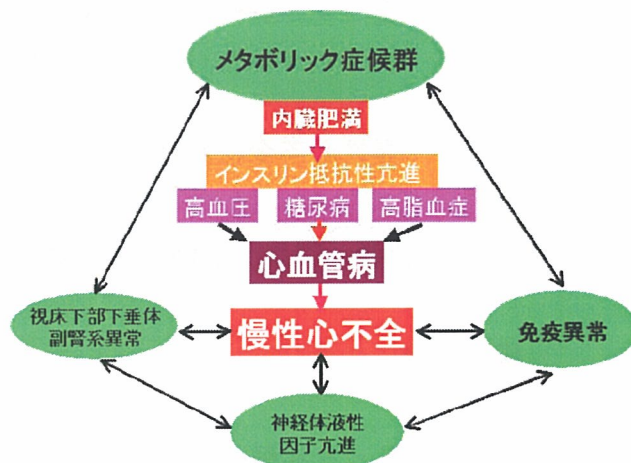


図1. メタボリック症候群と慢性心不全の関連

B. 研究方法および進捗状況

本研究では、以下の3つのアプローチをとる(図2)。

1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究
2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究
3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究

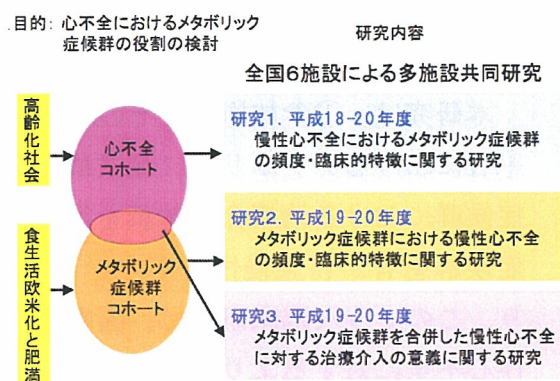


図2. 本研究のフローチャート(目的・方法)

1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究（平成18～20年度）

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage C, D）-図3
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②基礎疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他）、③メタボリック症候群の有無（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、④合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動）、⑤症状の重症度、⑥心機能評価、⑦治療内容（薬剤名、手術（弁手術、冠動脈バイパス術など）の有無）、⑧身体活動能力、社会的支援
- 予後調査（1、2、3、4、5年後）：①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。
- 解析方法：患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリック症候群の有無が、生命予後および心血管イベントに関与してい

るか否かを検討する。

本研究用に既に多額の費用をかけて全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げており、東北大学では既に倫理委員会の承認を得て研究1の登録を開始している（図3）。他施設では倫理委員会に申請もしくは承認直後であり、今後可及的早期に登録を開始する。



図3. 研究1の登録状況（東北大学）

2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究（平成19～20年度）

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全リスク患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, B）-図3
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②メタボリック症候群のデータ（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、③合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、慢性

心房細動)、④治療内容(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイパス術など)の有無)、⑤症状の有無、⑥身体活動能力、社会的支援

- 評価項目: 検診後、毎年以下の項目を評価し、最長5年追跡する。①自覚症状の変化(アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, Bから Stage C, Dへの移行)、②運動能力、③死亡(全死亡、心血管死)、④心不全による入院、⑤投薬内容、⑥身体活動能力、社会的支援の推移。
- 解析方法: 患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリック症候群の合併が生命予後および心血管イベントに関与しているか否か検討する。

研究2に用いる全国共同研究のためのweb-siteを既に立ち上げており、平成19年度より登録を開始する予定である。

3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究(平成19~20年度)

メタボリック症候群を合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。

もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。

- 登録時調査: 観察期、3、6、12、24ヶ月後に以下の項目を評価する。①自覚症状、体重、腹囲、②運動耐容能、③心不全増悪による入院、④採血データ(血清脂質、血糖、BNP、CRP(可能なら高感度CRP))、⑤死亡(全死亡、心血管死)、⑥投薬内容、⑦身体活動能力、社会的支援
- 予後調査(1、2、3、4、5年後): ①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。

研究3に用いる全国共同研究のためのweb-siteを平成19年2月に立ち上げる予定であり、平成19年度より登録を開始する予定である。

(倫理面での配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1)倫理委員会の審査: 研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十

分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設（大学病院など）の倫理委員会に審査を依頼する。（２）対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。（３）匿名性：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

平成20年度に統計解析を行う予定である。

D. 考察

本研究の特色として、第一に、慢性心不全患者を全国規模の多施設で登録したデータベースを用いて解析する点である。第二に、全国多施設で登録したメタボリック症候群を有する検診受診者を長期観察し、心不全の発症を検討する点で特色がある。第三に、メタボリック

症候群の治療介入、すなわち内臓肥満の改善が心不全の治療となり得るか否かを検討する点で特色がある。

本研究により、メタボリック症候群が心不全増悪因子であることが示され、その治療の重要性が明らかになれば、現在、我が国で増加している心不全患者に対する効率的治療法が確立され、大幅な医療費抑制効果が期待される（図4）。

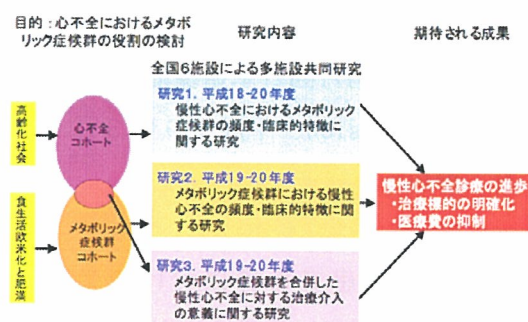


図4. 本研究のフローチャート（目的・方法・期待される効果）

E. 結論

本研究の結果が得られるのは平成20年度末の予定だが、本研究で得られた患者登録データに基づいて、メタボリック症候群が心不全増悪因子であることが示されれば、慢性心不全治療におけるメタボリック症候群の治療の重要性が明らかになる。また、慢性心不全の重症度や予後が、メタボリック症候群の有無で違いがあればその治療目的がより明確になる。その結果、早期より効果的に慢性心不全を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンス

スが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 国内

学会発表 2件

A New Approach with a Combined Cohort Study and Randomized Controlled Trials - Lessons from the CHART Study-
柴 信行 (第71回日本循環器学会総会、Plenary Session、平成19年3月15日、神戸)

慢性心不全患者看護における栄養状態・リスク評価の重要性 大崎静香 (第71回日本循環器学会総会、Plenary Session、平成19年3月15日、神戸)

関連発表 1件

メタボリック症候群と心疾患について
福本義弘 (第6回宮城県薬剤師会定例学術研修会、平成18年10月14日、宮城)

(2) 海外

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

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
下川宏明	ENCORE I	猿田亮男、 植田真一郎	ランダム化臨床試験を読み解く。 -高血圧・冠動脈疾患領域-	メディカルトリビューン社	東京	2006	P97
高橋 潤、 下川宏明	冠動脈疾患を有する高血圧患者	猿田亮男、 植田真一郎	ランダム化臨床試験を読み解く。 -高血圧・冠動脈疾患領域-	メディカルトリビューン社	東京	2006	P198-208

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
下川宏明	日本の臨床医にとって現実味を持って身近に受け止められるMEGA studyの結果	Medical Tribune	39	46	2006
下川宏明、 藤田敏郎	テルミサルタンはNOやEDHFの産生を増加させ、血管内皮機能を改善し、腎不全・心不全などの発症・進展を抑制する可能性が考えられる	Medical Tribune	39	24-25	2006

下川宏明	日本発のEBMについて	心臓	38	767	2006
柴 信行、 下川宏明	心不全における β 遮断薬の使い方	Medicina	43	1517-1519	2006
河盛隆三、 伊藤 裕、 木村健二郎、 下川宏明	糖尿病治療は動脈硬化発症抑制をめざす	Pharma Medica	24	78-83	2006
下川宏明	脳・心血管領域におけるニフェジピンのエビデンス -ACTION study-	Drugs	66 (Special issue 1)	10-12	2006
福本義弘、 下川宏明	高脂血症治療薬	臨床と研究	83	1121-1126	2006

日本発のEBMを考える

下川 宏明 (東北大学大学院医学系研究科循環器病態学)

根拠にもとづく医療 (evidence-based medicine ; EBM) が、現在日本でも普及しつつある。この用語は、1992年に英国オックスフォード大学の Sackett らにより作られた。EBMは、医師個人の経験にもとづく従来の医療に代わり、科学としての医療を実践する上での医師の判断根拠となり、また、それを受け入れる患者側の判断根拠にもなっている。EBMの着想とその実践は、何事も契約社会である欧米において、医師の説明責任を果たすという意味でも必然の流れであった。EBMを可能にした背景には、Sackett がその著書「Evidence-Based Medicine (1997)、日本語版 OCC JAPAN (1999)」で述べているように、医学の進歩に伴う医学文献の増加とそれに対する情報処理技術による迅速な検索データベースの構築、および臨床研究結果の臨床応用のための手法の発達 (例 : number needed to treat ; NNT) が大きく貢献している。

わが国のEBMの基礎作りは欧米に比し大きく遅れていたが、循環器領域においては、昨年2005年は大きな節目の年となった。それは、同年11月にダラスで開催された米国心臓協会 (AHA) の年次学術集会の Late Breaking Trials session で、日本発の本格的なエビデンスが2つ (MEGA study, JELIS) 発表されたためである。MEGA studyは、日本人の高脂血症患者においてもスタチン (pravastatin 10~20mg/日) による現行治療が冠動脈疾患イベントの一次予防効果を有することを明らかにした (33%抑制, $P < 0.010$, NNT = 119)。一方、JELISは、高脂血症患者において、スタチン単独治療に対し、エイコサペン

タエン酸 (EPA) の上乘せに二次予防効果があること (19%抑制, $P = 0.048$, NNT = 50)、およびその予後改善効果がLDL-Cと独立して認められることを示した。また、MEGA studyとJELISのスタチン単独投与群の生命予後曲線がほぼ一致しており、両試験の無作為化がうまくなされたことが示唆される。

EBMは今後日本でも定着し、各種ガイドラインとともに標準的な医療を行う指針として活用されていくと期待されるが、いくつかの問題点もある。第一に、現在得られるエビデンスの多く (ほとんど) が欧米人を対象にしたものであり、遺伝的背景や生活習慣、薬剤投与量も異なる日本人にそのすべてがそのまま当てはまるか否かは不明である。第二に、わが国でEBMを目指した臨床試験を実施する環境が必ずしも整えられていないことである。医師主導の臨床試験制度が発足したが、医師個人の負担は重く、2006年6月現在、まだ12課題が採択されているにすぎない (循環器領域はわずか2課題)。第三に、EBMにばかり目を奪われて、医師個人の臨床的スキル (問診、診察、検査結果の判定など) の習熟をおろそかにしてはならない。これは、とくに若い研修医の先生たちに強調したい点である。EBMを実践するためには、医師一人一人が自分の臨床的スキルを熟達させるために、生涯にわたり、また謙虚に、自己学習を継続することが何より重要である。

今後日本人を対象としたエビデンスが蓄積され、EBMと医師個人の不断の自己学習が両輪となって、日本の医療がさらに発展していくことを期待したい。



a. 冠動脈疾患を有する高血圧患者

はじめに

高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる心臓と血管の障害に基づく心血管病の発症とそれらによる死亡を抑制することである。そして、高血圧患者が充実した日常生活を送れるように支援することである。

わが国における薬物治療中の高血圧患者の追跡調査では、高血圧合併症における心疾患の割合が25%と最も高い¹⁾。特に、生活習慣の欧米化に伴い、冠動脈硬化を基盤にした虚血性心疾患が増加している。高血圧は、糖尿病・高脂血症・喫煙とならぶ重要な虚血性心疾患の危険因子であり、高血圧治療が虚血性心疾患の新規発症・再発予防において重要であることは明らかである。虚血性心疾患患者の血圧管理においては、後負荷軽減による心負荷軽減作用が基本となるが、利尿薬やβ遮断薬を主体とした従来の降圧薬治療では、虚血性心疾患の発症率はわずかな減少に止まっている²⁾。同じ降圧療法により脳卒中の頻度は著しく減少しているため、虚血性心疾患の予防には別の作用機序からのアプローチが必要と考えられてきた。虚血性心疾患と高血圧の治療は重複する部分も多いが、現在虚血性心疾患に対し利用されている主な降圧薬・血管拡張薬は、ACE阻害薬・Ca拮抗薬・β遮断薬である。そのなかでも、前2者について、近年、降圧効果のみでは説明できない心血管イベント抑制効果が明らかとなってきている。

本稿では、虚血性心疾患症例におけるACE阻害薬やCa拮抗薬が有する心血管イベント抑制効果について、新たなエビデンスを示した大規模臨床試験について述べるとともに、冠動脈疾患症例における高血圧治療の実地臨床にどのようにそれらを生かすか概説する。

1) ACE阻害薬

1987年に発表されたCONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)³⁾試験以来、低左心機能・慢性心不全症例におけ

るACE阻害薬の予後改善効果は、数多くの大規模臨床試験により証明されてきた。虚血性心疾患に関しては、急性心筋梗塞に対するACE阻害薬の有用性が、SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial)⁴⁾試験・AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)⁵⁾試験・TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation)⁶⁾試験において次々と報告され、心筋梗塞症においてACE阻害薬は必須の治療薬となった。以下に、SAVE試験の成績について解説するとともに、虚血性心疾患に対するACE阻害薬の有用性を明らかにすることを目的とした大規模臨床試験の実際について述べる。

a) SAVE試験

【目的】

顕性心不全ではないが、左室機能障害を有する心筋梗塞発症後の患者にACE阻害薬カプトプリルを投与し、その延命効果と心機能悪化防止効果ならびに臨床的予後の改善効果を検討する。

【対象症例】

心筋梗塞発症後3～16日で、顕性心不全・虚血症状を認めない左室駆出率 (LVEF) 40%以下の急性心筋梗塞患者2,231例 (平均年齢59.4歳、女性17.5%) を、カプトプリル群1,115例、プラセボ群1,116例にランダムに割付け、平均42か月間追跡。

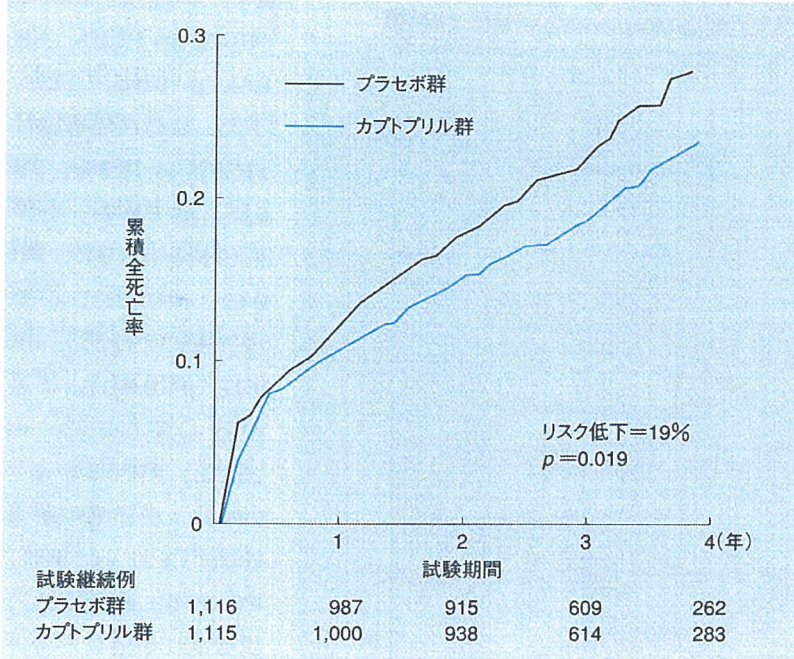
【評価項目】

1) 全死亡率・心血管系死亡率・EF低下、2) 心血管系罹患率 (重症心不全の進展・再梗塞)、心不全による入院。

【結果】

累積全死亡率は、プラセボ群の25% (275例) に比して、カプトプリル群では20% (228例) と19%の低下を認め (95%CI 3～32%, $p=0.019$) (図1)、心血管系死亡率も21%低下した (5～35%, $p=0.014$)。EFによる左室機能の悪化に関してはプラセボ群で16%、カプトプリル群では13%で有意差は認められなかったものの、

図 1 SAVE試験：4 年間にわたる累積全死亡率の比較



(文献4より引用)

カプトプリル群で低い傾向にあり、これを全死亡率と合わせると、プラセボ群の36%に対してカプトプリル群では30%となり、15%低下した(5~25%, $p=0.006$)。そのほか、カプトプリル群ではプラセボ群に比し、重症心不全への進展が37%(20~50%, $p<0.001$)、うっ血性心不全による入院が22%(4~37%, $p=0.019$)、再梗塞率が25%(5~40%, $p=0.015$)とそれぞれ低下を認めた。

【結論】

心筋梗塞発症後の無症候性左室機能不全患者において、カプトプリルの長期投与により、生存期間の延長とともに心血管系合併症の発症率と死亡率が低下した。以上の結果は、血栓溶解薬・アスピリン・ β 遮断薬の併用の有無にかかわらず認められたことから、カプトプリルは心筋梗塞発症後の患者の予後に付加的改善効果を有することが示唆された。

このSAVE試験と低左心機能を呈する慢性心不全症例でのACE阻害薬の効果を検討したSOLVD(Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment Trial)^{7,8)}試験に参加した9,000例以上の左室機能低下症例におけるメタ解析⁹⁾の結果、ACE阻害薬投与後の心筋梗塞発症がプラセボ群

に比べ23%低下することが明らかとなった。この効果は、LVEF・心病変の種類・併用薬剤の種類・糖尿病の有無・高血圧症の有無とは独立して認められ、ACE阻害薬の心筋梗塞予防効果が、低左心機能症例だけではなく、幅広い虚血性心疾患症例においても認められる可能性を示唆するものである。その機序として、血圧低下作用以外に、アンジオテンシンⅡの減少とブラジキニン濃度の増加による心筋への

直接的保護作用の増強や、抗動脈硬化作用としてのACE阻害による内膜増殖抑制作用や内皮機能改善作用が推測される。

以上より、リスクが低く、より心機能が保たれた虚血性心疾患症例におけるACE阻害薬の効果を検討する大規模臨床試験が計画され実施されることになった。主なものに、HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation)¹⁰⁾試験、EUROPA(European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease)¹¹⁾試験、PEACE(Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition)¹²⁾試験が挙げられ、虚血性心疾患におけるACE阻害薬使用の新たな有用性を明らかにした。以下に、この3試験の概要を説明するとともに、どのようなエビデンスが明らかとなったかを示す。

b) HOPE試験

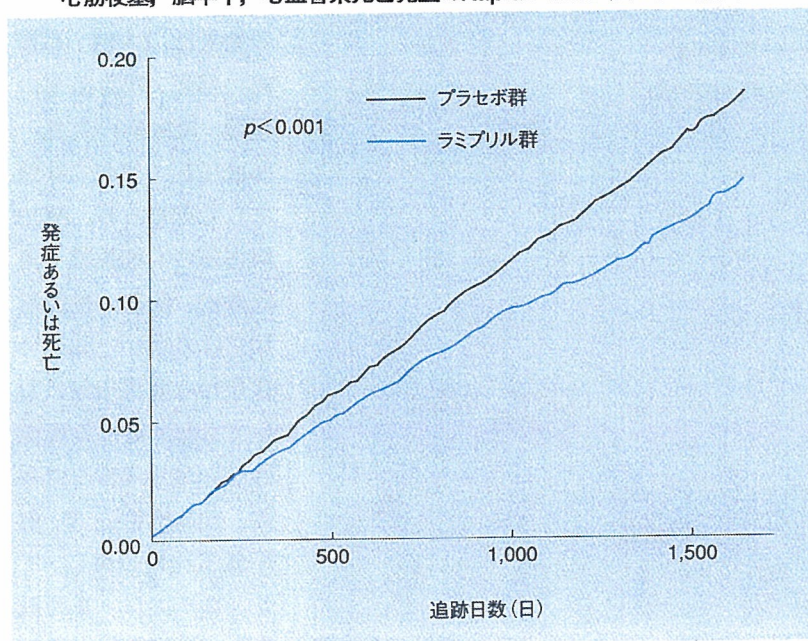
【目的】

左室機能不全あるいは心不全のない心血管イベントの高リスク患者群における、ACE阻害薬ラミプリルの効果を検討する。

【対象症例】

以下の条件を満たす55歳以上で心血管イベン

図 2 HOPE試験：ラミプリル群とプラセボ群における心筋梗塞、脳卒中、心血管系死亡発生のKaplan-Meier法による評価



(文献10より引用)

トの高リスク群と考えられる9,297例。1) 冠動脈疾患・脳卒中・末梢血管障害などの心血管疾患の既往があるか、もしくは、2) 糖尿病とさらにもう1つ危険因子(高血圧・高脂血症・低HDLコレステロール・喫煙・微量アルブミン尿)を有する。EF <math>< 40\%</math>の低駆出機能症例ないしは心不全の合併例は除外。ラミプリル群(10mg /日・分1)4,645例とプラセボ群4,642例に無作為に分け、5年間追跡。

【評価項目】

1) 心血管系死亡率・心筋梗塞・脳卒中、2) 全死亡・血行再建の必要性・不安定狭心症あるいは心不全による入院・糖尿病に関連した合併症、3) さらにサブ解析として、増悪型狭心症・心停止・心不全・心電図異常を伴う不安定狭心症・糖尿病の進行も評価。

【結果】

プラセボ群では826例(17.8%)、ラミプリル群では651例(14.0%)が一次エンドポイントに達したが、相対リスク(RR)0.78(95%CI 0.70~0.86, $p < 0.001$)はプラセボ群に比しラミプリル群で有意に減少(図2)。ラミプリル投与により心血管系死亡は減少し(6.1% vs 8.1%, RR 0.74, $p < 0.001$)、心筋梗塞(9.9% vs 12.3%, RR 0.80, $p < 0.001$)、脳卒中(3.4% vs 4.9%, RR 0.68,

$p < 0.001$)、全死亡(10.4% vs 12.2%, RR 0.84, $p = 0.005$)も減少。また、血行再建術施行(16.0% vs 18.3%, RR 0.85, $p = 0.002$)、心停止(0.8% vs 1.3%, RR 0.62, $p = 0.02$)、心不全(9.0% vs 11.5%, RR 0.77, $p < 0.001$)、増悪型狭心症(23.8% vs 26.2%, RR 0.89, $p = 0.004$)、糖尿病の新規診断(3.6% vs 5.4%, RR 0.66, $p < 0.001$)、糖尿病に関連した合併症(6.4% vs 7.6%, RR 0.84, $p = 0.03$)も有意

に減少した(表1)。

【結論】

ラミプリルの長期投与は、左室機能が保たれ心不全症状を呈さない心血管系イベント高リスク症例群に対して、死亡率・心筋梗塞・脳卒中を有意に減少させた。

c) EUROPA試験

【目的】

症状の安定した低リスクの冠動脈疾患患者において、ACE阻害薬ペリンドプリルが心血管死・心筋梗塞・心停止の発生率を低下させるか否かを検討する。

【対象症例】

心不全のない以下の条件を満たす冠動脈疾患患者(18歳以上)1万2,218例。冠動脈疾患の登録基準：心筋梗塞の既往(3か月以上前)、血行再建術(PTCA, CABG)の施行歴(6か月以上前)、1枝以上の主要冠動脈に70%以上の狭窄。男性の場合には、胸痛の既往があり、心電図・心エコー・核医学検査のいずれかで冠動脈疾患と診断された患者を含む。ペリンドプリル(8mg/日)群6,110例とプラセボ群6,108例に無作為に分け、平均4.2年追跡。

表 1 HOPE試験：各エンドポイント発症率の比較

評価項目	ラミプリル群 (n=4,645)	プラセボ群 (n=4,652)	相対リスク (95%信頼区間)	p 値
一次エンドポイント				
心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死	651 (14.0%)	826 (17.8%)	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
心血管死	282 (6.1%)	377 (8.1%)	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
心筋梗塞	459 (9.9%)	570 (12.3%)	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
脳卒中	156 (3.4%)	226 (4.9%)	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
非心臓死	200 (4.3%)	192 (4.1%)	1.03 (0.85-1.26)	0.74
全死亡	482 (10.4%)	569 (12.2%)	0.84 (0.75-0.95)	0.005
二次エンドポイント				
血行再建	742 (16.0%)	852 (18.3%)	0.85 (0.77-0.94)	0.002
不安定狭心症による入院	554 (11.9%)	565 (12.1%)	0.98 (0.87-1.10)	0.68
糖尿病に関連した合併症	299 (6.4%)	354 (7.6%)	0.84 (0.72-0.98)	0.03
心不全による入院	141 (3.0%)	160 (3.4%)	0.88 (0.70-1.10)	0.25
その他のエンドポイント				
心不全	417 (9.0%)	535 (11.5%)	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
心停止	37 (0.8%)	59 (1.3%)	0.62 (0.41-0.94)	0.02
狭心症増悪	1,107 (23.8%)	1,220 (26.2%)	0.89 (0.82-0.96)	0.004
糖尿病新規診断	102 (3.6%)	155 (5.4%)	0.66 (0.51-0.85)	<0.001
心電図変化を伴う不安定狭心症	175 (3.8%)	180 (3.9%)	0.97 (0.79-1.19)	0.76

(文献10より引用)

【評価項目】

1) 心血管死・非致死的心筋梗塞・心停止からの蘇生, 2) 総死亡・非致死的心筋梗塞・不安定狭心症による入院・心停止からの蘇生。

【結果】

一次エンドポイント(心血管死・非致死的心筋

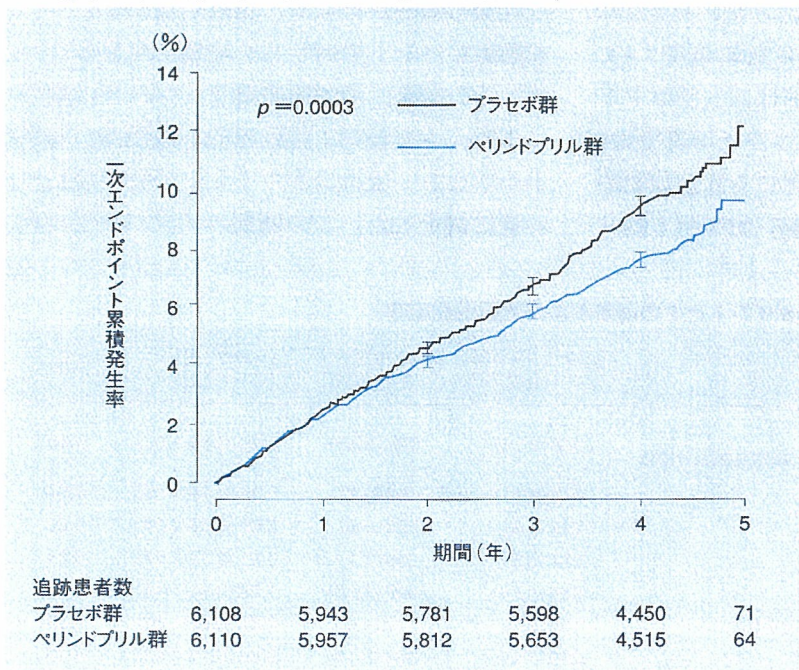
梗塞・心停止からの蘇生の複合)の発症は、ペリンドプリル群488例(8.0%)、プラセボ群603例(9.9%)に認められ、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比してRRは20%(95%CI 9~29)低下($p=0.0003$, 図3)。ペリンドプリル群では非致死的心筋梗塞リスクが22%有意($p=$

0.001)に低下したが、心血管疾患・心停止・全死亡リスクには有意な改善は認められなかった。また、ペリンドプリルの効果は、性別・年齢・心筋梗塞の既往・血行再建術の施行歴・高血圧や糖尿病の合併・脂質低下薬や β 遮断薬、Ca拮抗薬服用の有無にかかわらず認められた。

【結論】

ACE阻害薬ペリンドプリルは、心不全を伴わない低リスクの冠動脈疾患患者の心血

図 3 EUROPA試験：ペリンドプリル群とプラセボ群における心血管死、非致死的心筋梗塞、心停止からの蘇生の複合のKaplan-Meier法による評価



(文献11より引用)

管系イベントを有意に抑制した。冠動脈疾患患者にはペリンドプリルの投与が推奨される。

d) PEACE試験

【目的】

左室機能が正常あるいはやや低下した低リスク安定冠動脈疾患患者を対象に、現行治療にACE阻害薬を追加することによる治療効果を検討する。

【対象症例】

50歳以上の冠動脈疾患患者8,290例(平均年齢64歳)で、以下の1)~3)のうち1つ以上に該当。

1) 3か月以上前の心筋梗塞の既往, 2) 3か月以上前のCABGあるいはPTCAの既往, 3) 冠動脈造影で1枝以上のnative血管径で $\geq 50\%$ の狭窄かつ、造影・心エコーあるいは核医学的に確認された左室駆出率 $> 40\%$ 。トランドラプリル群(2mg/日)4,158例とプラセボ群4,132例に無作為に分け、平均4.8年追跡。

【評価項目】

1) 心血管死・非致死的心筋梗塞・血行再建術施行, 2) 心血管死・非致死的心筋梗塞・血行再建術(CABGあるいはPCI)施行の複合。

【結果】

36か月後の収縮期(SBP)/拡張期(DBP)血圧は、トランドラプリル群では4.4/3.6mmHg、プラセボ群では1.4/2.4mmHg低下し、トランドラプリル群はプラセボ群に比し有意に低下($p < 0.001$)。一次エンドポイントは、トランドラプリル群で909例(21.9%)、プラセボ群で929例(22.5%)に発症し、両群間に有意差は認められなかった(ハザード比0.96, 95%CI 0.88~

1.06, $p=0.43$) (表2)。試験開始前のSBP < 140 mmHgかつDBP < 90 mmHgのサブグループにおいてのみ、トランドラプリル群でわずかに有効性が認められた(ハザード比0.88, 0.78-0.99)。また、二次エンドポイントに関しても両群間に有意差は認められなかった。

【結論】

左室機能が保たれ現行の標準治療を受けている低リスクの安定冠動脈疾患患者では、ACE阻害薬の追加により心血管死、非致死的心筋梗塞あるいは血行再建術施行に関してさらなる有効性は認められない。

心不全には至っていないが冠動脈病変を有する症例において、ACE阻害薬を用いてレニン・アンジオテンシン系を抑制することが動脈硬化に基づくイベント発症(心筋梗塞、脳卒中、心血管死など)を低下させるかを検討するために、HOPE試験・EUROPA試験・PEACE試験が実施された。心不全合併例やEFが低下した心機能低下例におけるACE阻害薬の有効性は以前の大規模臨床試験で明らかであるため、これら3試験では、顕性心不全症例とEF $< 40\%$ の低左心機能症例はあらかじめエントリーの段階で除外されている。

HOPE試験では、冠動脈を含め動脈硬化性血管病の既往があるか、糖尿病症例といった冠動脈イベントの高リスク症例が対象となった。その結果、ACE阻害薬ラミプリルの投与により、心血管死、非致死的心筋梗塞、脳卒中からなる一次エンドポイントの発症は22%有意に減少した。この結果のインパクトは大

表2 PEACE試験：一次エンドポイントとその項目および死因別発症率

評価項目	トランドラプリル群 (4,158例)	プラセボ群 (4,132例)	ハザード比 (95%CI)	p値
一次エンドポイント (心血管死、非致死的心筋梗塞、CABGあるいはPCI)	909 (21.9)	929 (22.5)	0.96 (0.88-1.06)	0.43
心血管死	146 (3.5)	152 (3.7)	0.95 (0.76-1.19)	0.67
非致死的心筋梗塞	222 (5.3)	220 (5.3)	1.00 (0.83-1.20)	1.00
CABG	271 (6.5)	294 (7.1)	0.91 (0.77-1.07)	0.24
PCI	515 (12.4)	497 (12.0)	1.03 (0.91-1.16)	0.65
非心血管死あるいはその他の原因による死亡	153 (3.7)	182 (4.4)	0.83 (0.67-1.03)	0.09
全死亡	299 (7.2)	334 (8.1)	0.89 (0.76-1.04)	0.13

(文献12より引用)

大きく、冠動脈硬化性病変を有する症例における心臓発作と心臓死予防のためのAHA/ACCガイドライン2001年改訂版において、ACE阻害薬は“動脈硬化性血管病を有するすべての症例において投与を考慮すべきである”と推奨されている¹³⁾。

EUROPA試験では、低リスクの安定した冠動脈病変を有する症例を対象にACE阻害薬ペリンドプリルの効果が検討された。HOPE試験とEUROPA試験の対象症例の違いを具体的に検討してみると、HOPE試験では55歳以上の症例が検討されたのに対し(平均年齢66歳)、EUROPA試験ではエントリーされた症例の3分の1以上が55歳以下であった(平均年齢60歳)。また、HOPE試験では全症例の47%が高血圧、38%が糖尿病を合併していたのに対し、EUROPA試験ではそれぞれ27%、12%と低い割合であった。さらに、併用薬に関しては、HOPE試験では試験開始時に抗血小板薬が全症例の76%、 β 遮断薬39%、抗高脂血症薬28%に投与されていたのに対し、EUROPA試験ではそれぞれ92%、62%、57%に投与されていた。このように、EUROPA試験の対象症例はHOPE試験に比し、より若年で、冠危険因子が少なく、二次予防の投薬もより高率に施行されている、より低リスクの集団であったが、ACE阻害薬ペリンドプリル投与群はプラセボ群に比べ、心血管死・非致死的心筋梗塞・心停止からなる一次エンドポイントが20%有意に減少した。EUROPA試験の結果、より低リスクで安定した冠動脈疾患におけるACE阻害薬の動脈硬化イベント抑制効果が実証され、その適応が拡大するものと考えられた。

これら3つの大規模臨床研究のなかで最後に発表されたPEACE試験では、左室機能が維持されている標準的治療を受けている低リスク冠動脈疾患患者を登録し、トランドラプリル群とプラセボ群に無作為に割り付け、最高5年間追跡した。結果的にトランドラプリルによる心血管死・非致死的心筋梗塞・血行再建術の施行からなる一次エンドポイントの抑制効果は認められなかった。この原因として、冠動脈

疾患におけるACE阻害薬の使用に関して肯定的な結果が得られたHOPE、EUROPA両試験に比べ、PEACE試験の対象症例がさらにイベントリスクの低い軽症の症例であったこと、さらに、それらの症例が二次予防の十分な治療を受けていたことが原因と研究者らは考察している。

PEACE試験対象症例のベースラインにおけるEFは58%で血清クレアチニン値、コレステロール値も正常範囲内にあり、平均血圧は133/78mmHgとHOPE、EUROPA両試験におけるACE阻害薬投与後のレベルに相当するほど低いものであった。また、ベースラインにおける脂質低下療法が施行されていた割合はHOPE試験29%、EUROPA試験56%であったのに対し、PEACE試験で70%と最も高く、エントリー前に血行再建療法が過去に施行されていた割合もHOPE試験40%、EUROPA試験54%に対し、PEACE試験で最高の72%であった。このように、すでにベースラインの段階で積極的かつ適切な加療が施され、コントロール良好な症例が占める割合がPEACE試験において3試験中最も高く、結果的にエンドポイントに達する症例が少なかったと思われる。加えて、3件の試験では異なる3種類のACE阻害薬(ラミプリル、ペリンドプリル、トランドラプリル)が使用されている。PEACE試験では、TRACE試験ですでに有効性が証明されている投与方法・投与量を採用していたが、ACE阻害薬による違いが存在していた可能性も否定できない。ACE阻害薬は、その種類に応じて、死亡率への効果が異なる可能性を示唆する後ろ向き試験も存在する¹⁴⁾。直接比較はなされていないものの、トランドラプリルは他のACE阻害薬と薬理学的特性が異なっている可能性もあり、その結果、臨床転帰が異なった可能性も否定できない。

以上をまとめると、心筋梗塞の既往や心機能が低下(EF<40%)している高血圧症例の場合、第一選択としてACE阻害薬が投与されるべきである。また安定した冠動脈疾患症例で心機能が良好(EF \geq 40%)な場合でも糖尿病を合併しているなど、心血管イベント高リスク

症例における高血圧症に対してもACE阻害薬は第一選択となり得ると思われる。しかし、安定した低リスクの冠動脈疾患症例、特に狭心症例における高血圧に対して、PEACE試験の結果などから、果たしてACE阻害薬が第一選択となり得るかは定かではない。

では、リスクのそれほど高くない安定狭心症患者の高血圧治療には何を用いれば、それらの症例の予後を改善するのであろうか？ 近年、狭心症治療薬・降圧薬としてわが国において幅広く使われている長時間作用型Ca拮抗薬の効果を大規模臨床試験がいくつか施行され、興味深い結果が示されてきている。それらのなかには、安定した低リスク狭心症例の降圧療法にも大きく関与するものも認められるので、以下に、虚血性心疾患合併高血圧例におけるCa拮抗薬の有用性に関するいくつかの大規模臨床試験を紹介する。

2) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は、冠動脈を拡張し冠攣縮を抑制する効果を持つ薬剤として開発された。しかし、先行開発された短時間作用型Ca拮抗薬に関して、1995年に用量依存的に心筋梗塞の発症や死亡率を増加させるというメタ解析の結果が報告された^{15,16)}。これを契機にCa拮抗薬に関する安全性をめぐる論争が起きたが、2002年に報告されたALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)¹⁷⁾試験で、長時間作用型Ca拮抗薬投与群の冠動脈疾患発症率は利尿薬群と同等であることが明らかとなり、Ca拮抗薬(少なくとも長時間作用型)の安全性論争は終結した。

現在、安定狭心症に対する薬物療法は、 β 遮断薬・長時間作用型Ca拮抗薬・徐放性硝酸薬の3者が中心となり、狭心症のタイプにより使い分けられていると言える。労作性狭心症の場合、第一選択薬は β 遮断薬である。 β 遮断薬は運動中の心拍数減少・心筋収縮力低下・血圧低下などにより心筋酸素需要を減少させ、抗狭心症作用を有する。また、 β 遮断薬は、心筋梗塞の既往を有する安定労作性狭心症例において予後を有意に改善することが多く

の大規模臨床試験で示されており、欧米では、長時間作用型Ca拮抗薬や徐放性硝酸薬に先んじて β 遮断薬投与が推奨される根拠となっている。しかし、 β 遮断薬は血管収縮反応を亢進させ、日本人に多い冠攣縮性狭心症患者に単剤で用いると増悪させる危険性があるため、欧米に比べわが国ではCa拮抗薬や硝酸薬が好んで使われる傾向にある。安静狭心症の場合は冠攣縮が関与していることを考え、長時間作用型Ca拮抗薬を第一選択とする。近年、長時間作用型Ca拮抗薬が安定狭心症症例において虚血発作と心イベントを減少させることが大規模臨床試験により示されている。その降圧効果も重要であるが、降圧以外の臓器保護効果・抗動脈硬化作用の存在が注目を集めている。

冠動脈疾患症例における長時間作用型Ca拮抗薬の予後改善効果について検討した代表的な大規模臨床試験であるACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS)¹⁸⁾試験、CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)¹⁹⁾試験を紹介し、冠動脈疾患症例における高血圧症に対するCa拮抗薬(長時間作用型)の果たす役割について概説する。

a) ACTION試験

【目的】

一般的な水準の抗狭心症治療を受けている安定狭心症患者に、長時間作用型ニフェジピン(ニフェジピンGITS)の追加投与の心血管イベント抑制効果を検討する。

【対象症例】

1か月以上症状が安定している安定狭心症患者で、1) 心筋梗塞既往、2) 心筋梗塞の所見がなく血管造影により冠動脈疾患の診断を受けたもの、3) 心筋梗塞の所見がなく、運動負荷試験が陽性あるいは血管造影の診断を受けていない灌流不全、LVEF \geq 40%を満たすもの。ニフェジピンGITS(60mg/日)群3,825例とプラセボ群3,840例に無作為に割り付け、平均4.9年追跡。

【評価項目】

1) 主要心血管イベント[全死亡、急性心筋梗塞、治療抵抗性狭心症、心不全(新規発症)、

(後遺症を伴う)脳卒中,末梢血行再建術]の発症を伴わない生存。安全性に関する一次エンドポイント:全死亡,急性心筋梗塞,(後遺症を伴う)脳卒中。2)全心血管イベント,全血管イベント,冠動脈造影および血行再建術の施行。

【結果】

一次エンドポイント発生は両群間で有意差が認められなかった(ハザード比0.97, 95%CI 0.88~1.07, $p=0.54$)。安全性に関する一次エンドポイントも両群間で差が認められなかった(1.01, 0.90~1.14, $p=0.86$)。全死亡・心血管イベント・冠動脈造影・血行再建術施行は,ニフェジピンGITS群にて11%有意に低下し(0.89, 0.83~0.95, $p=0.0012$) (表3),全血管イベントもニフェジピンGITS群で9%有意に低下が認められた(0.91, 0.83~0.99, $p=0.027$)。エンドポイントの構成要素別にみると,ニフェジピンGITSは,心不全の新規発症を29%(0.71, 0.54~0.94, $p=0.015$),冠動脈造影を18%(0.82, 0.75~0.90, $p<0.0001$),CABGを21%(0.79, 0.68~0.92, $p=0.0021$),それぞれ有意に低下させた(表3)。有害事象は,ニフェジピンGITS群で389例,プラセボ群で172例認められ,主に末梢浮腫(ニフェジピンGITS群139例,プラセボ20例)と頭痛(ニフェジピンGITS 43例,プラセボ20例)であった。

【結論】

ニフェジピンGITSは,安定狭心症患者の治療

の際,長期に使用することが可能であり,心血管イベント発生に悪影響を及ぼすことなく,心不全新規発症,冠動脈造影やCABG施行を有意に減少させることが示された。

b) CAMELOT試験

【目的】

血圧値が正常域の冠動脈疾患既往患者におけるCa拮抗薬アムロジピン,ACE阻害薬エナラプリルの心血管イベント再発予防効果ならびにアテローム進展抑制効果をプラセボ群と比較検討する。

【対象症例】

DBP<100mmHg(降圧薬投与の有無にかかわらず)で,胸痛の検査目的あるいはPCI施行のため,冠動脈造影を行う予定の患者1,991例。左冠動脈主幹部の狭窄率>50%,LVEF<40%,中等症から重症のうっ血性心不全のいずれかを呈する症例は除外。アムロジピン10mg/日群663例[血管内超音波法(IVUS)測定91例],エナラプリル20mg/日群673例(IVUS測定88例),プラセボ群655例(IVUS測定95例)に無作為に割り付けし,実薬投与群では2週間のプラセボ投与期間の後に試験薬の投与を開始し,24か月間追跡した。

【評価項目】

1)心血管死,非致死的心筋梗塞,心停止からの蘇生,冠血行再建術,狭心症による入院,

表 3 ACTION試験:イベント発症数

	ニフェジピンGITS群(3,825例)		プラセボ群(3,840例)		ハザード比 (95%CI)	p値
	イベント 総数	イベントの発生患者数 (100患者年あたりの 発生リスク)	イベント 総数	イベントの発生患者数 (100患者年あたりの 発生リスク)		
全死亡	310	310(1.64)	291	291(1.53)	1.07(0.91-1.25)	0.41
非心血管	132	132(0.70)	114	114(0.60)	1.16(0.90-1.49)	0.24
心血管	178	178(0.94)	177	177(0.93)	1.01(0.82-1.24)	0.93
心筋梗塞	320	267(1.46)	296	257(1.39)	1.04(0.88-1.24)	0.62
治療抵抗性狭心症	171	150(0.81)	190	174(0.94)	0.86(0.69-1.07)	0.18
心不全(新規発症)	117	86(0.46)	158	121(0.65)	0.71(0.54-0.94)	0.015
脳卒中(後遺症を伴う)	82	77(0.41)	108	99(0.53)	0.78(0.58-1.05)	0.10
末梢血行再建術	187	146(0.79)	144	118(0.63)	1.25(0.98-1.59)	0.073
冠動脈造影	1,200	895(5.46)	1,357	1,068(6.69)	0.82(0.75-0.90)	<0.0001
PCI	512	385(2.15)	548	417(2.34)	0.92(0.80-1.06)	0.25
CABG	299	294(1.62)	373	371(2.06)	0.79(0.68-0.92)	0.0021

(文献18より引用)

うっ血性心不全による入院，致死のあるいは非致死の脳卒中，一過性脳虚血発作，末梢血管障害の新規発症，2) 有害事象の発現(エナラプリルvs プラセボ，アムロジピンvs エナラプリル)，全死亡，標的病変血行再建の施行。

3) IVUSエンドポイント：アテローム容積の変化率(%)。

【結果】

追跡期間中の平均血圧はベースラインに比べてアムロジピン群で129.5/77.7mmHgから4.8/2.5mmHg，エナラプリル群では128.9/77.2mmHgから4.9/2.4mmHgそれぞれ低下し，プラセボ群では128.9/77.6mmHgから0.7/0.6mmHg上昇した。アムロジピンとプラセボの比較では，追跡期間中に心血管イベントはアムロジピン群では110例(16.6%)，プラセボ群では151例(23.1%)で発症し，アムロジピン群ではプラセボ群と比較し，リスクは31%有意に低下した(ハザード比0.69，95%CI 0.54~0.88， $p=0.003$)。アムロジピンのイベント抑制効果が高かったのは冠血行再建術(0.73，0.54~0.98， $p=0.03$)および狭心症による入院(0.58，0.41~0.82， $p=0.002$)であった(表4)。アムロジピンとエナラプリルの比較では，統計学的有意差は認められなかったものの心血管イベントの発症

はアムロジピン群で低い傾向が認められた。

一次エンドポイントの項目別に検討すると，狭心症による入院はアムロジピン群で有意な抑制が認められた(0.59，0.42~0.84， $p=0.003$ ，表4)。エナラプリルとプラセボの比較では，心血管イベントの発症率はエナラプリル群のほうがわずかに低かったが有意差は認められなかった(0.85，0.67~1.07， $p=0.16$ ，表4)。IVUS測定によるアテローム容積の変化率は，アムロジピン群0.5%($p=0.31$)，エナラプリル群0.8%($p=0.08$)，プラセボ群1.3%($p=0.001$)で，プラセボ群において有意な増大が認められたが，アムロジピン群では増大が認められなかった。アムロジピン群における血圧低下とアテローム容積増大の相関性を検討したところ，相関係数0.19($p=0.07$)で血圧が低いほうがアテロームの進展が抑制される傾向を認めた。試験薬関連の有害事象による脱落率の平均は0.4%で，3群間に有意差は認められなかった。

【結論】

血圧正常域の冠動脈疾患患者において，アムロジピンは心血管イベントを有意に抑制した。エナラプリルにも心血管イベントの抑制傾向は認められたが，その効果は小さかった。ま

表4 CAMELOT試験：心血管イベントの発症率とハザード比

評価項目	心血管イベント発生 例数(%)			アムロジピン vs プラセボ		アムロジピン vs エナラプリル		エナラプリル vs プラセボ	
	アムロ ジピン群	プラセボ 群	エナラ プリル群	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
一次エンドポイント									
心血管イベント	110(16.6)	151(23.1)	136(20.2)	0.69(0.54-0.88)	0.003	0.81(0.63-1.04)	0.10	0.85(0.67-1.07)	0.16
一次エンドポイントの要素									
冠血行再建術	78(11.8)	103(15.7)	95(14.1)	0.73(0.54-0.98)	0.03	0.84(0.62-1.13)	0.24	0.86(0.65-1.14)	0.30
狭心症による入院	51(7.7)	84(12.8)	86(12.8)	0.58(0.41-0.82)	0.002	0.59(0.42-0.84)	0.003	0.98(0.72-1.32)	0.87
非致死的心筋梗塞	14(2.1)	19(2.9)	11(1.6)	0.73(0.37-1.46)	0.37	1.32(0.60-2.90)	0.49	0.55(0.26-1.15)	0.11
脳卒中あるいは 一過性脳虚血発作	6(0.9)	12(1.8)	8(1.2)	0.50(0.19-1.32)	0.15	0.76(0.26-2.20)	0.61	0.66(0.27-1.62)	0.36
心血管死	5(0.8)	2(0.3)	5(0.7)	2.46(0.48-1.27)	0.27	1.07(0.31-3.70)	0.91	2.33(0.45-12.1)	0.30
うっ血性心不全による入院	3(0.5)	5(0.8)	4(0.6)	0.59(0.14-2.47)	0.46	0.78(0.17-3.47)	0.74	0.78(0.21-2.90)	0.71
心停止からの蘇生	0	4(0.6)	1(0.1)	NA	0.04	NA	0.31	0.24(0.03-2.15)	0.17
末梢血管疾患の新規発症	5(0.8)	2(0.3)	8(1.2)	2.6(0.50-13.4)	0.24	0.63(0.21-1.93)	0.41	3.91(0.83-18.4)	0.06
二次エンドポイント									
ステント留置血管における 血行再建術の再施行	27(4.1)	52(7.9)	42(6.2)	0.49(0.31-0.78)	0.002	0.66(0.40-1.06)	0.09	0.75(0.50-1.13)	0.17
全死亡	7(1.1)	6(0.9)	8(1.2)	1.14(0.38-3.40)	0.82	0.92(0.33-2.53)	0.87	1.26(0.44-3.65)	0.67

(文献19より引用)