

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

糖尿病冠動脈疾患患者における、積極的脂質低下療法、
降圧療法に関する臨床試験計画作成に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告		
糖尿病冠動脈疾患患者における、積極的脂質低下療法、 降圧療法に関する臨床試験計画作成に関する研究	—————	1
II. 添付資料 1 調査用スクリーニングシート	—————	15
III. 添付資料 2 調査結果（総合研究報告の表、図を除く）	—————	21
IV. 添付資料 3 本邦で実施された前向きコホート研究および ランダム化臨床試験で報告された冠動脈疾患患者での心血管イベント	—————	37
V. 添付資料 4 スタチン系薬剤の二次予防、一次予防試験 （動脈硬化費縮縮に関する試験も含む）のまとめ	—————	43
VI. 添付資料 5 糖尿病合併冠動脈疾患患者における 前向きコホート研究の症例数設定と解析計画	—————	49
VII. 添付資料 6 積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を 比較するランダム化臨床試験の症例数設定と解析	—————	55

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

糖尿病冠動脈疾患患者における、積極的脂質低下療法、降圧療法に関する臨床試験計画作成

研究代表者 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学分野 教授

研究要旨 欧米の臨床試験の結果は、冠動脈疾患患者において積極的な脂質低下・降圧療法が予後を改善することが示唆され、標準的な治療となっている。しかし本邦においての妥当性は確立しておらず、エビデンスの浸透も不明である。本研究では積極的脂質低下・降圧療法の日本における臨床試験実施のために、糖尿病合併冠動脈疾患患者の治療。危険因子管理状況を調査し、結果に基づいたランダム化臨床試験および前向きコホート試験の研究計画を作成した。

研究分担者

野出孝一 佐賀大学医学部循環器内科
教授
東幸仁 広島大学大学院医学研究科
心臓血管生理医学 准教授
勝亦百合子 琉球大学大学院医学研究科
保健医学 助教
森本剛 京都大学大学院医学研究科
医学教育推進センター 講師
具志堅清明 沖縄県企画部科学技術振興課
科学技術振興班長
平良秀春 沖縄県企画部科学技術振興課
主任技師

A 研究目的

欧米の冠動脈疾患 (CHD) 患者における臨床試験の結果は、脂質値や血圧値によらないスタチン系薬剤や降圧薬の使用が予後を改善することを示唆しており、ガイドラインにも記載されている。米国の調査でも CHD 患者における平均 LDL 値は 70 程度である。しかし本邦ではこれらの治療法は適応外使用となるし、日本人患者ではかならずしも欧米のエビデンスが適用できる保証はない。医療経済学的な視点も含めた、ランダム化臨床試験による検証が必要である。日本の場合、心筋梗塞リスクが低いため、欧米のような選択基準で対象患者を決定しても、検出力は低い。そこでより高リスクの患者を絞り込んだ研究計画を実施する必要がある。この観点から、糖尿病合併 CHD 患者を対象とした。スタチン系薬剤の臨床試験は、製薬会社による助成で実施され、ほぼ全ての研究で試験薬が優れるとの

結果が得られている。この原因として臨床試験の Clinical equivalence/uncertainty principle の原則を外れた、介入方法が考えられている (Ridker P, et al JAMA 2005)。本来はどちらの群にも不利益をもたらさない、倫理的な介入方法による、公的資金でサポートされた医師主導型臨床試験が必要である。介入試験を実施するとして、適切な目標 LDL 値や目標血圧値、患者選択、除外基準の設定、臨床的意義の高く、現実的、倫理的な試験および対照治療計画の作成には、pre-study screening として、患者背景と薬物療法の現況、脂質や血圧の管理状況の把握が必要であるが、本邦において適切なデータベースは存在しない。本研究ではまず糖尿病合併 CHD 患者のデータベースを作成し、横断的研究の結果を反映させた研究計画を作成する。単なるアンケート収集ではなく、訓練された CRC やリサーチナースを施設に派遣してデータの収集、データの品質管理を実施する。このような正確な調査に基づいた臨床試験計画作成はこれまでに例を見ない。

本研究は沖縄県と県医師会、琉球大学臨床研究支援センターの連携による沖縄県臨床研究連携基盤構築事業 (平成 20 年度より開始予定) および本年度文部科学省医療人養成 GP に選定された琉球大学「臨床試験専門医と上級 CRC 育成プログラム」とリンクして実施される。すなわち沖縄県全体としての取り組みが可能になる。

B.研究方法

糖尿病合併冠動脈疾患患者における治療状況の調査臨床研究コーディネーター (CRC) を各施設に派遣することにより実施した。

2005 年以降冠動脈造影を実施し、糖尿病かつカテーテルで 75%以上の狭窄と診断された患者を対象とし

た。施設の許可を得た上で CRC が診察記録にアクセスし、上記の患者を対象として、病歴、検査所見、服用している降圧薬、スタチン系、非スタチン系抗高脂血症薬、血糖降下薬、血圧、脂質、血糖値のコントロール状況についての情報をスクリーニングシートに記載した (添付書類 1)。記載するにあたって連結できる匿名化を行った。また欧米の臨床試験で得られたエビデンスの浸透状況についても、欧米の臨床試験における患者背景や危険因子管理状況と比較し考察した。研究施設は循環器専門医、糖尿病専門医が在籍し、急性心筋梗塞の診断治療、安定狭心症の外来フォローをおこなっている基幹病院とした。

倫理的配慮

本研究計画の主体は介入を伴わない横断的調査による研究計画の作成であり、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。

これまでの臨床研究、臨床試験のレビュー

これまで本邦で実施された臨床研究、臨床試験の結果から、予想される死亡および心血管イベント (心血管死亡、脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症による入院) を推定した。これまでの積極的脂質低下、降圧 (血圧によらない ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬の介入) に関する臨床試験から相対的リスクの減少を推定した。

研究計画書の作成

本調査の結果に基づいて、糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした積極的降圧・脂質低下療法と通常の治療を比較するランダム化臨床試験および前向きコホート研究の研究計画を作成した。

研究組織の構築とCRCやデータマネージャーなど支援人材育成

研究実施にあたって沖縄県基幹病院間のネットワークを作成した。琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センターにおいて、本研究への参加をOJTとする他、臨床試験一般、冠動脈疾患の病態、治療学、生物統計等に関する教育を、文部科学省医療人GPのカリキュラムに即して実施し、今後の臨床試験やコホート研究のための人材育成を実施した。

C. 研究結果

本文に対応して表1~4、図1を添付した。その他の調査の結果は添付資料2として添付した。

これまでの臨床研究のレビューの結果は添付資料3および4として添付した。

1. 患者背景(添付表1)

米国のCOURAGE研究における対象患者(非糖尿病も含む冠動脈疾患患者であり、選択基準は本研究と同じ)との比較を行った。米国と比較するとPCIの実施率が高く、心筋梗塞の合併患者の割合は本研究は糖尿病合併患者を対象としたためかほぼ同等であった。

2. 心血管リスクおよび生活習慣(添付表2)

血圧の平均値は本研究では133/73mmHgであり、米国ではCOURAGE試験開始時は130/74であったが、5年後は積極的降圧療法のエビデンスを反映して122/70まで下がっている。LDLコレステロールも米国では積極的脂質低下療法のエビデンスを反映して現在の平均値は70mg/dlであるが本研究では107mg/dlである。これらの数値はガイドラインの推奨値を上回っている。糖尿病のコントロール状況は日米間で差が無く、米

国においても5年間で変化は認められなかった。

3. 内服薬(添付表3)

米国ではHOPE研究、EUROPA研究のエビデンスを反映してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の使用頻度が高いが、本邦ではアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の使用頻度が高い。米国ではこれまでのエビデンスから β 遮断薬の使用頻度が高いが本邦では米国の1/3程度である。スタチンに関しても米国がほぼ100%なのに対し、本邦では66%と低い。また米国と比較して本邦ではスタチン以外の高脂血症薬はほとんど使用されていない。アスピリンやカルシウム拮抗薬に関しては日米間に差は認めなかった。

4. スタチンの使用、非使用とLDLコレステロール(添付図1)

本調査の対象となった患者の34%はスタチンを服用していなかったが、LDLコレステロールレベルには、服用者、非服用者間で差を認めなかった。

5. 脂質、血圧値の分布(添付表4)

表4には本調査における脂質および血圧の中央値、下及び上四分位点、最大値、最小値を記載した。中央値がほぼガイドライン推奨値の上限である。

6. 研究計画の作成(概要)

1) コホート研究 糖尿病合併CHD患者レジストリによる脂質・血圧と予後との関連解析

研究仮説 日本人糖尿病CHD患者において心筋梗塞、脳梗塞、死亡リスクは、達成、維持できた血圧およびLDLコレステロールが低いほど低い

対象 冠動脈に75%以上の狭窄を一枝以上に有する糖尿病合併安定狭心症患者

研究デザイン 多施設共同前向きコホート研究

データの収集 2006年以降の研究分担施設の連続冠動脈造影(CAG)実施患者から、CRCがCAG記録、診療録をもとに糖尿病合併CHD患者を同定、必要なデータを収集し、データベースを作成。以後6ヶ月おきに施設を訪問し、データを収集。心血管イベントは主治医がCRCを介して試験事務局に報告し、その後イベント評価委員会で判定

主要アウトカム 総死亡、心筋梗塞、脳卒中

予定登録症例数 8000

主解析 カプランマイヤー法、ログランク検定によるイベントフリー期間の推定と比較、観察期間中の血圧、LDL-Cの、事前サーベイの下四分位点値(LDL-C85 収縮期血圧120) 達成、を時間依存性変数とし、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比およびその95%信頼区間を算出

2) ランダム化臨床試験 糖尿病合併ハイリスクCHD患者における積極的脂質低下・降圧療法に関するRCT

研究仮説 積極的脂質低下・降圧療法は、日本人糖尿病合併ハイリスクCHD患者の心筋梗塞、脳梗塞、死亡リスクを減少させる。

研究デザイン ランダム化割付(最小化法)、非盲検並行群間比較

選択基準 20才以上80才未満で糖尿病を合併し、心

筋梗塞の既往を有する、安定狭心症患者でLDLまたは血圧が現行ガイドラインの目標値以上。

除外基準 主治医が積極的脂質低下、降圧が適切でないと判断した患者、スタチン系薬剤が禁忌、心筋梗塞発症後3ヶ月以内、妊娠あるいは授乳中など

以下の2治療群へランダム化割付を実施

介入治療群 LDL-Cの目標値85mg/dl。承認用量内のスタチンで目標に達しない場合、他剤を併用。血圧目標値収縮期血圧120mmHg。薬剤の選択は主治医の裁量。これらは今回のサーベイでの、本RCT対象患者における下四分位点であり、承認用量を超えること無く達成可能と考えられる。

対照治療群 各種学会ガイドラインに従って、主治医の判断で治療を行う。血圧は130/80mmHg、LDL-Cは100mg/dl未満を目標とする。これらはサーベイでの、対象となる患者の中央値である。

一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症の複合

二次エンドポイント 一次エンドポイントの構成イベント、心不全、冠動脈血行再建、心血管死亡、糖尿病合併症

割り付けをマスクしてイベント判定委員会が判定

観察期間 3年間

中間解析 登録終了後一年で実施

症例数と根拠 年間心血管イベント発症数を12%、積極的治療による相対リスク低下を30%としたとき、登録期間1年、観察期間3年、検出力80%、 α 0.05、離脱率10%として必要症例数は一群400

解析 全ての患者を解析対象集団とし

(intension-to-treat)、割付どおりにカプランマイヤー法、ログランク検定を用いて解析

D. 考察

観察研究とランダム化臨床試験の両方を実施する必要性

これまでの冠動脈疾患領域（二次予防）の臨床試験では、スタチン系薬剤の高用量と低用量の比較または異なるスタチン系薬剤の比較が実施され、より高用量のアトロバスタチンにより LDL コレステロールを 70mg/dl まで低下させれば予後が改善することが示唆されている。血圧においても ACE 阻害薬が Ca 拮抗薬の血圧によらない投与が予後を改善することを示唆する報告がなされている。しかしこのような積極的脂質低下、降圧療法のエビデンスが日本人に適用出来るか否かあきらかではない。これまでのエビデンスは一部を除き、特定の製薬会社により研究資金が提供された形で実施された試験で得られたものであり、公的な資金により運営された研究がエビデンスの浸透には必要である。またランダム化臨床試験の弱点として、薬物の効能(efficacy)を厳格に評価することが目的であり、実験的な環境で実施されるために、外的妥当性が低いことがあげられる。治療が開発され、それが患者に適切に提供されるには、efficacy のみならずその治療法の現実的な環境での効果(effectiveness)を証明する研究が必要である。その観点からわれわれはより現実的な、薬剤そのものではなく治療法を比較するランダム化臨床試験と、より外的妥当性の高い、観察研究（前向きコホート研究）の計画を作成した。

介入試験での血圧、LDL コレステロールの目標値

臨床研究の計画作成のために日本人糖尿病合併冠動

脈疾患患者の患者背景、脂質および血圧の管理状況、治療薬の使用状況を調査した。米国の現況と比較すると血圧、LDL コレステロールは高値であり、ガイドライン推奨値を達成していない患者が約半数であった。積極的治療と標準治療の比較を実施する介入試験を行うとすればこのガイドライン推奨値未達成患者を対象にすべきと考えられる。それらの患者はガイドライン上高脂血症、高血圧と診断されるからである。米国では LDL コレステロール 70mg/dl が平均値であるが、これは最近のスタチン系薬剤の臨床試験の結果を反映していると言える。しかし本邦では 107mg/dl であり、ガイドライン推奨値(100mg/dl)も上回っている。スタチンの使用率も 7割程度であり、主治医は 100mg/dl あたりを目安として治療をおこなっていることがわかる。下四分位点は 85mg/dl であるから、介入試験における積極的脂質低下治療の目標としては 85、標準的治療の目標としてはガイドライン推奨値(100)未満、という設定が適切である。70mg/dl を目標値とすることは実現性の点で問題が生じる。TNT 試験などではアトロバスタチン 80mg を使用しており、承認用量内のスタチンではおそらく達成率は低い。従って安全性の面で観察をより厳密に行う必要が生じるし、保険診療内で研究を実施することも困難になる。血圧は米国の平均値は 120/70 である。血圧に関して積極的治療のエビデンスはこれまで HOT 研究の糖尿病群での解析と UKPDS 研究の解析から、糖尿病合併高血圧患者の一次予防として推奨されてきた。冠動脈疾患患者で血圧そのものの目標値を割り付けたランダム化臨床試験は存在しないが、HOPE 試験、EUROPA 試験で血圧によらない ACE 阻害薬の投与、あるいは CAMELOT 試験、ACTION 試験での血圧によらない Ca 拮抗薬の投与がいずれも予後を改善してい

ることや、COURAGE 試験での達成血圧が 120/70 であることから、積極的降圧の妥当性は寿分あると考える。本邦においても下四分位点から考察して収縮期血圧 120 は安全に達成可能な、積極的治療の目標値として設定できると考えられる。血圧でも標準治療群においてはガイドライン推奨値を目標にすべきであろう。

前向きコホート研究の解析

観察研究で、は極力交絡因子の影響を排除し、因果関係を明らかにする必要がある。通常多変量解析を実施して補正と言う形で行われるが、近年プロベンシテスコアを用いたマッチングによる共変量の調節なども行われている。本研究においても血圧および LDL コレステロールを時間依存性変数とした解析、プロベンシテスコアを用いた解析を実施し、結果をランダム化臨床試験の結果と統合して考察する予定である。

予想されるリスク低下

これまでの論文では血圧および LDL コレステロール両方に介入をおこなった例はなく、リスク低下の推定は困難である。LDL コレステロールの積極的治療においては相対リスク低下は約 20%、前述した EUROPA 試験では心筋梗塞 24%減、心血管死亡 14%減、ACTION 試験では心筋梗塞は減少していないが、脳卒中 30%減、治療抵抗性狭心症 12%減、心不全 30%減、CAMELOT 試験で治療抵抗性狭心症約 30%減である。これらから積極的降圧、脂質低下によるリスク減少を 30%と推定した。

ランダム化臨床試験の対象患者

本研究のランダム化臨床試験では心筋梗塞の既往を

もつ糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした。その理由は本邦ではやはり心筋梗塞、心血管死亡リスクが欧米よりも低く、広範な患者を対象とした一次予防試験では心血管イベントが少ないため、より大規模の研究を実施するか、エンドポイントを増やし、重篤でない例えば「狭心症による入院」「冠動脈血行再建」などを複合エンドポイントとして評価するしかない。しかし客観性や患者にとっての重要性等から考えて本来心筋梗塞、脳卒中、死亡といったはっきりしてかつ重要度が比較的均一なエンドポイントで評価すべきである。この点から本研究ではよりリスクの高い糖尿病合併患者でかつランダム化臨床試験では二次予防に焦点をあて、客観性の高いエンドポイントを設定した。本研究での対象患者は本邦で最も心血管リスクの高い患者であり、得られた明確な結果を徐々にリスクに低い患者に外挿することが可能である。

E. 結論

糖尿病合併冠動脈疾患患者の患者背景、治療薬の服用状況、危険因子管理状況から、積極的脂質低下療法、降圧療法に関する臨床研究計画を作成した。薬剤そのものの効能(efficacy)を問うようなこれまでの試験ではなく、治療法の効果(effectiveness)の妥当性を問うランダム化臨床試験とより外的妥当性の高い観察研究が必要である。介入試験における、積極的治療群の目標値は本研究から LDL コレステロール 85mg/dl 血圧 120/70mmHg が適切であると考えられる。標準治療はガイドライン推奨値を目標とする。観察研究においては LDL コレステロール値および血圧を時間依存性変数として解析すれば、ランダム化臨床試験の結果との一致を考察可能である。プロベンシテスコアなども検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

現時点ではなし（平成 21 年度投稿予定）

2. 学会発表

現時点ではなし（平成 21 年度発表予定）

G. 知的所有権の取得状況

現時点では無し

表1 対象者の背景

COURAGE trial		Present data
Demographic	Medical Therapy Group	
Male sex - %	85	71
Age - yr	61.8±9.7	67.8±10.2
History - %		
Diabetes	35	100
Hypertension	67	84
Congestive heart failure	4	No data
Cerebrovascular disease	9	13
Myocardial infarction	39	36
Previous PCI	16	75
CABG	11	8
Angiographic		
Vessel with disease - %		
1	30	42
2	39	34
3	31	24
Ejection fraction	60.9±10.3	59±13

表2 心血管リスクおよび生活習慣

Clinical status	COURAGE trial		Present data
	Medical Therapy Group	5 Yr	
Blood pressure - mmHg			
Systolic	130±0.66	122±0.92	133±21
Diastolic	74±0.33	70±0.65	73±12
SBP < 130 and DBP < 80 - %			38
Heart rate - bpm			75±14
Cholesterol - mg/dl			
Total	177±1.41	140±1.64	184.0±35.1
HDL	39±0.37	41±0.75	50.5±14.2
LDL	102±1.22	72±1.21	106.8±29.8
Triglycerides - mg/dl	149±3.03	131±4.70	146.6±90.6
HbA1c - %	7.1±0.1	7.1±0.1	7.0±1.5
Body mass index	28.9±0.17	29.5±0.31	24.6±3.4
Risk or Lifestyle factor			
Current smoker - %	23	20	42

表3 内服薬

COURAGE trial			Present data
Medication	Medical Therapy Group		
	Baseline	5 Yr	
ACE inhibitor - %	60	62	18
ARB - %	5	16	48
Statin - %	89	93	66
Other antilipid - %	8	54	7
Aspirin - no.(%)	95	94	92
β - blocker - %	89	86	27
Calcium-channel blocker - %	43	52	45
Nitrates - %	72	57	29
Diuretics - %			23
α - blocker - %			2
K channel opener			44

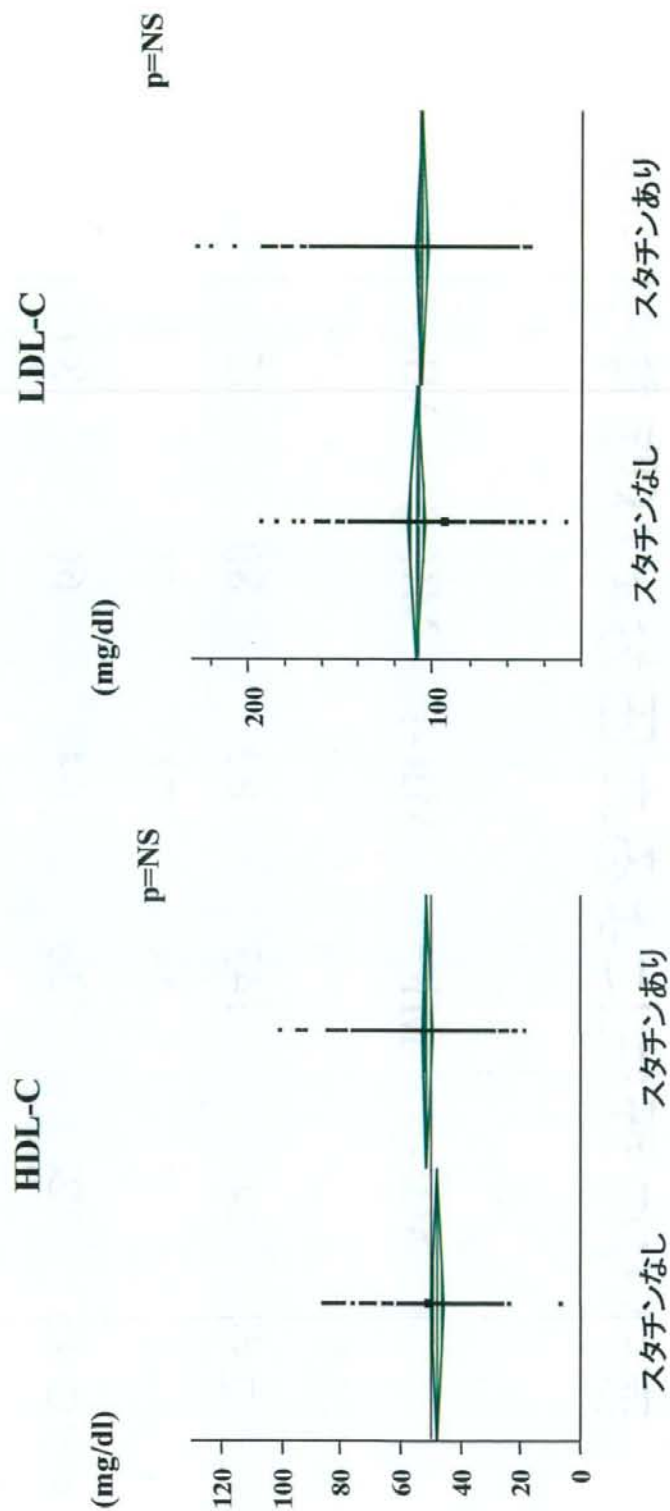
表4全対象者の血圧および脂質データ

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	LDL-C (mg/dl)
最大値	212	136	227
4分位点	146	80	125
中央値	130	71	103
4分位点	120	64	87
最小値	80	37	27.2

表5MIの既往による血圧および脂質データ

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	LDL-C (mg/dl)
	MI(+)	MI(-)	MI(+)
	MI(+)	MI(-)	MI(+)
最大値	212	136	227
4分位点	146	80	129
中央値	132	71	105
4分位点	120	64	89
最小値	80	37	45
			27

図1スタチンの使用と脂質



添付資料 1 調査用スクリーニングシート

『糖尿病合併高血圧、糖尿病合併冠動脈疾患患者の治療に関する現況調査』

作成日 年 月 日 記入者

医療機関名 主治医 生年月日 年 月

イニシャル 匿名化番号 年齢 才 性別

M, F 身長 cm 体重 kg

家族歴: DM, HT, MI, CVA

合併症: neuropathy (+ / - / ?), retinopathy (+ / - / ?), nephropathy (+ / - / ?)

脳卒中既往歴: 年前 脳梗塞 ・ 脳出血 ・ くも膜下出血 ・ なし

喫煙: 吸う ・ 吸わない アルコール: 飲む ・ 飲まない

SBP/DBP/HR / /

治療薬

糖尿病治療薬	インスリン、SU薬、 α GI、ピオグリタゾン、ビッグアナイド系	
	抗血小板薬 (アスピリン、アスピリン以外) 抗凝固薬	
狭心症・心筋梗塞治療	β -blockers、硝酸・亜硝酸薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、 α 遮断薬、降圧利尿薬、ニコランジル、 α agonist	
HMG-CoA阻害薬	薬品名	用量
HMG-CoA阻害薬以外の高脂血症薬		

冠動脈所見

生理検査	実施日	所見	
心電図	年 月	異常 有 ・ 無	未実施
心エコー	年 月	EF %	未実施
C-XP	年 月		未実施
CAG	年 月	<input type="checkbox"/> 1枝病変 <input type="checkbox"/> 2枝病変 <input type="checkbox"/> 3枝病変	
		LVG asynergy (+, -) EF %	未実施
PCI	年 月		未実施
CABG	年 月		未実施

MIの既往歴	有 ・ 無			
心筋シンチ	年	月	+ ・ -	未実施
トレッドミル	年	月	+ ・ -	未実施
症状				

生化学検査

実施日 年 月

T-CH	mg / dl	HDL	mg / dl	75gOGTT	(2hr 値)
LDL-CH	mg / dl	FBS or BS	mg / dl		
TG	mg / dl	HbA1c	%		

添付資料 2

調査結果（総合研究報告の表、図を除く）

研究背景1

- ・ 脂質および血圧低下療法の心血管疾患予防における有効性が多数報告され、脂質および血圧の低下度が高度であるほど治療効果が上がるという、いわゆるThe Lower, the betterの概念が確立されつつある。
- ・ 冠動脈疾患患者における、積極的脂質低下療法や血圧を指標としない降圧薬の投与は、欧米では標準とされている。
- ・ 本邦における心血管疾患の発症率は欧米の1/4程度と低く、また生活習慣の違い等もあり、欧米の試験結果をそのまま本邦に適用するには無理がある。

研究背景2

- ・ 本邦においてもこれらの治療法の妥当性を問うランダム化臨床試験が望まれている。
- ・ RCTを計画するに際し、ハイリスク患者の 血圧・脂質・糖尿病管理など、リスクの現状を把握する必要がある。