

目的

- 糖尿病合併冠動脈疾患患者を観察し、血圧値および脂質値に従って心血管疾患発症および死亡に差が生ずるか否かを検討することを目的とする。

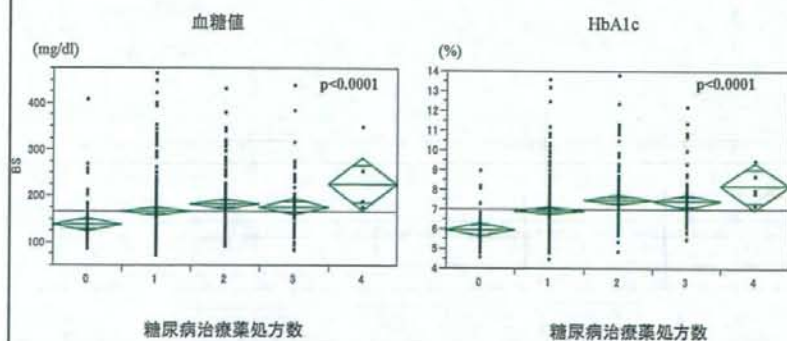
観察・検査・評価項目の詳細

- 基本情報
データ記載日・年齢・性・身長・体重・腹囲・血圧
心拍数・心血管疾患の家族歴・既往歴・糖尿病合併症生活習慣
- 既往歴
心筋梗塞・PCI・CABG・CAG所見
- 生理検査
心電図所見・心エコー図所見
- 血液生化学所見
CBC・BS・HbA1c・TC・HDL-C・LDL-C・TG・OGTT 2hr値・BUN
Cr・尿タンパク所見
- 内服薬情報
抗血小板薬・高脂血症治療薬・DM治療薬・降圧薬
- イベント・イベント発症日

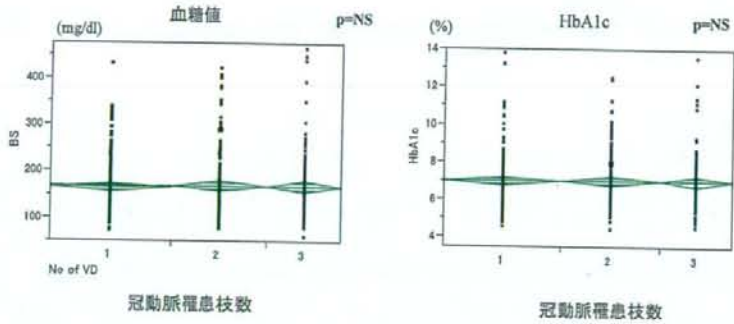
観察・検査・評価項目及び実施時期のまとめ

	承認日 患者登録開始											
	0M	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	54M	60M	
CRCIによるデータ 収集	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
背景	○											
CHDの診断	○											
既往歴など	○											
服薬情報	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
危険因子	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
イベント	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

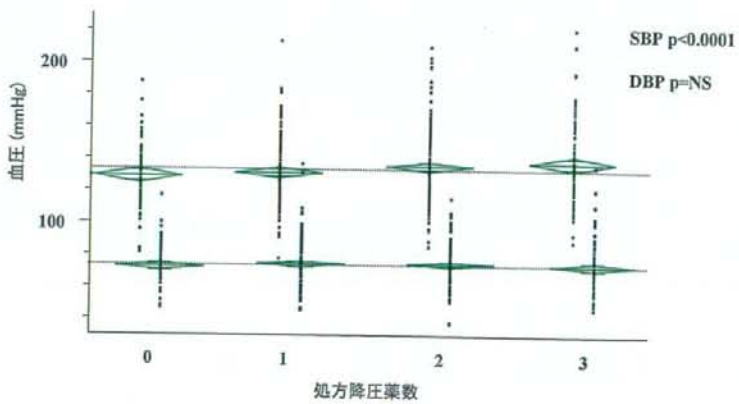
糖尿病治療薬処方数と糖代謝



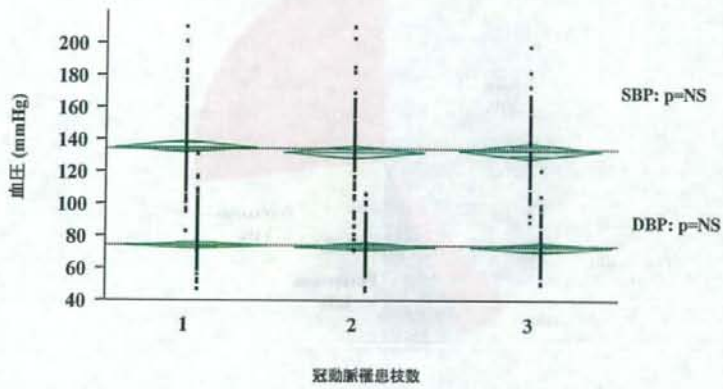
罹患枝数と糖代謝



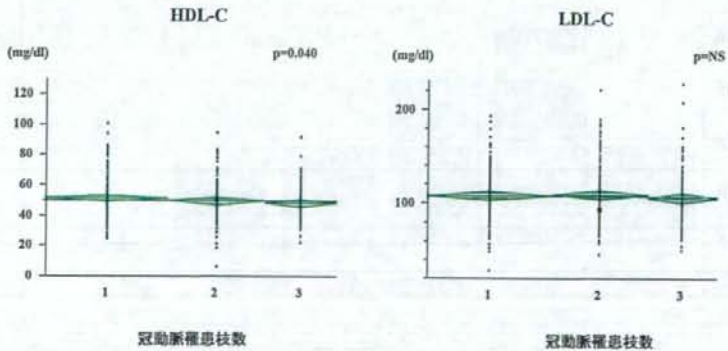
降圧薬処方数と血圧



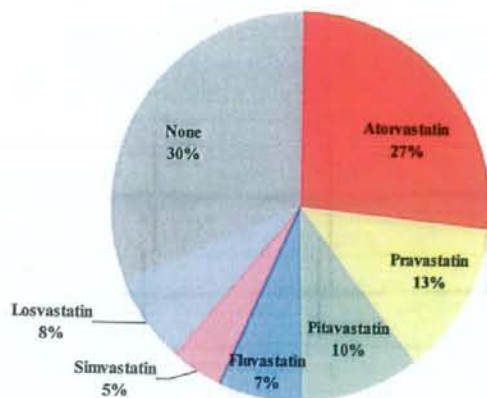
罹患枝数と血圧



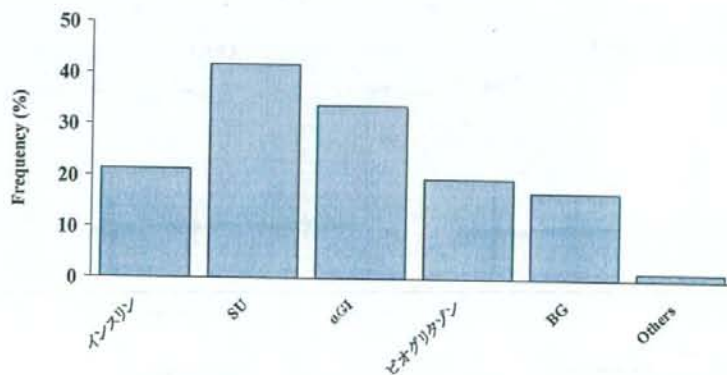
罹患枝数と脂質代謝



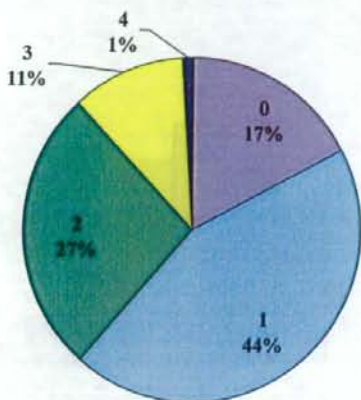
各スタチンの処方頻度



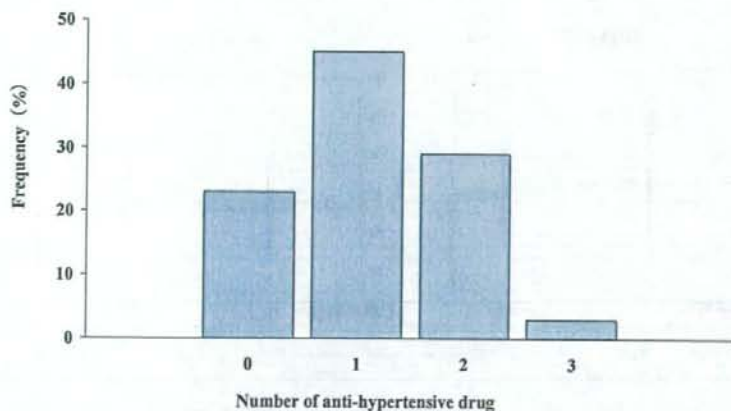
各糖尿病治療薬の使用頻度



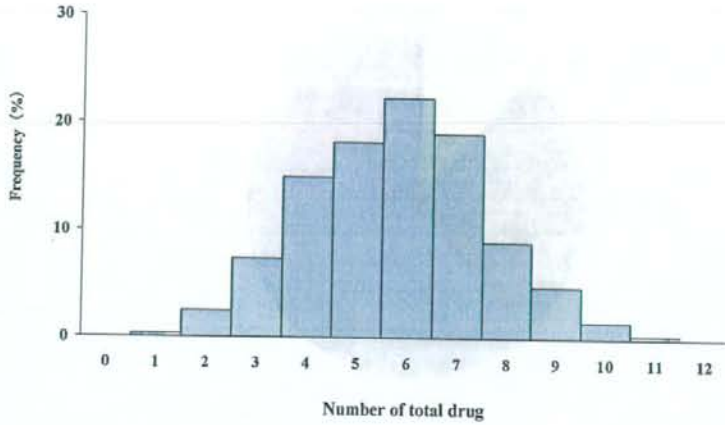
何剤の糖尿病治療薬が処方されているか



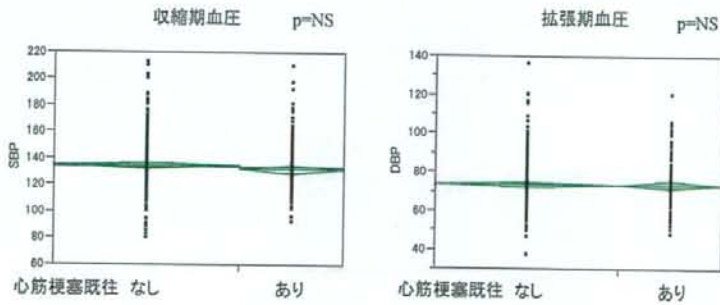
降圧薬の処方および頻度



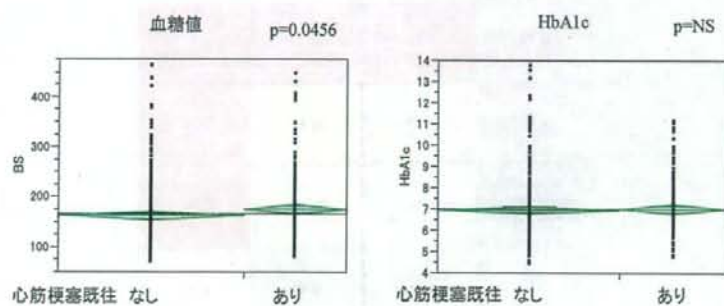
総処方薬剤数



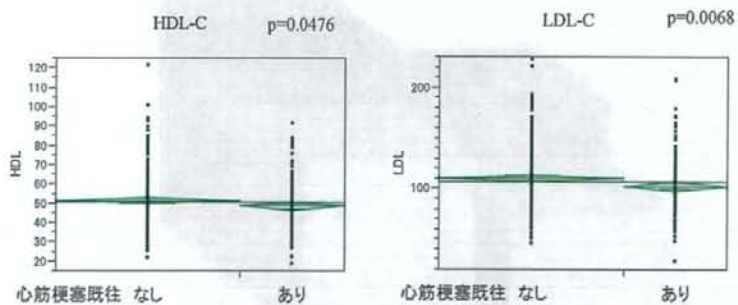
心筋梗塞の既往による血圧の比較



心筋梗塞の既往による糖代謝の比較



心筋梗塞の既往による脂質代謝の比較

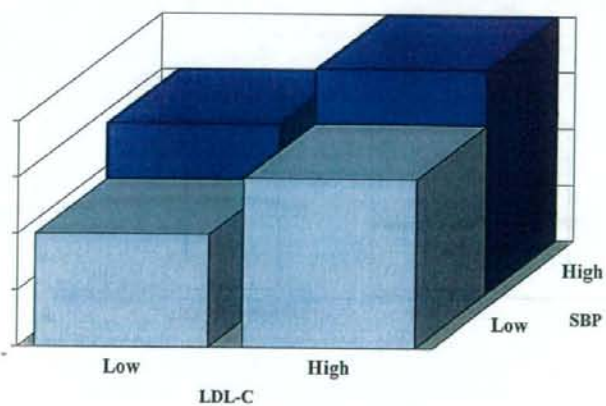


血圧およびLDL-Cによる区分

LDL-C (mg/dl)

	120	130	146	SBP(mmHg)
125	6%	8%	5%	7%
103	6%	4%	8%	7%
87	4%	6%	9%	6%
	5%	5%	9%	6%

血圧およびLDL-Cによる 心血管イベント発症の相対危険度



血圧およびLDL-Cによる 心血管イベント発症の相対危険度

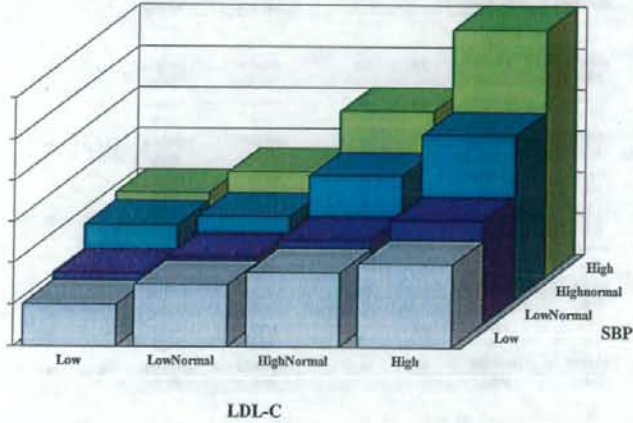


Figure1 大規模臨床試験におけるLDL-Cの下降度

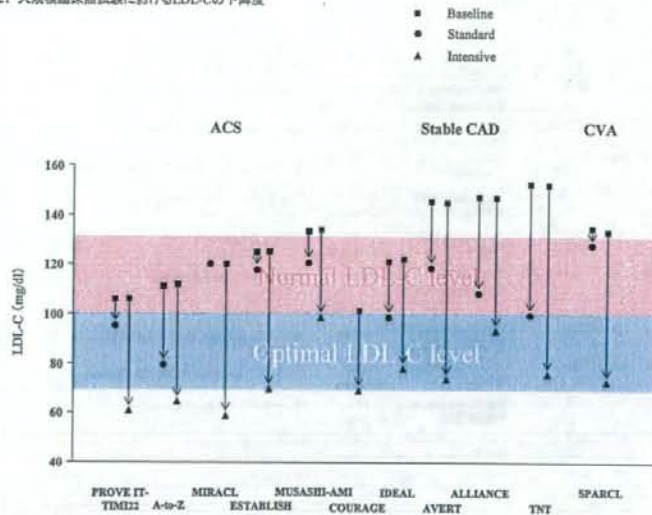


Table2 積極的脂質低下療法に関する大規模臨床試験におけるイベント発症率、ARRおよびNNTの比較

Study name	Coronary death or myocardial infarction				Coronary death or any cardiovascular event			
	Event Rates		ARR	NNT	Event Rates		ARR	NNT
	High Dose	Std Dose			High Dose	Std Dose		
AVERT	3/164 (1.8)	5/177 (2.8)	1.0	100	22/164 (13.4)	37/177 (20.9)	7.5	13.3
MIRACL	155/1548 (10.0)	169/1548 (10.9)	0.8	125	450/1548 (29.3)	475/1548 (30.7)	1.4	71
A-to-Z	205/2265 (9.1)	235/2232 (10.5)	2.3	43	805/2265 (35.5)	844/2232 (37.8)	-1.7	
PROVE IT- TIMI-22	147/2099 (7.0)	172/2063 (8.3)	3.3	26	496/2099 (23.6)	554/2063 (26.9)	3.3	30
ALLIANCE	95/1217 (7.8)	155/1225 (12.7)	4.9	20	408/1217 (33.5)	443/1225 (36.2)	2.7	37
IDEAL	411/4439 (9.3)	463/4419 (10.5)	1.1	91	1170/4439 (26.5)	1370/4419 (30.8)	4.3	23
TNT	334/4995 (6.7)	418/5004 (8.3)	2.2	45	1465/4995 (29.3)	1677/5006 (33.5)	5.4	19
SPARCL	83/2366 (3.5)	121/2366 (5.1)	1.6	63	530/2365 (22.4)	687/2366 (29.0)	6.6	15
MUSASHI- AMI	5/273 (1.8)	1/244 (0.4)	-1.4		24/237 (10.1)	36/244 (14.8)	4.7	21
ALL	1430/15355 (9.3)	1739/19310 (9.0)	1.6	63	5406/19355 (27.9)	6123/19310 (31.7)	3.8	26

ARR: absolute risk reduction, NNT: number need to treat

Table1 積極的脂質低下療法に関する大規模臨床試験

Study name	n	Age	Population	Treatment	Duration	Primary end point
IDEAL	8888	62	OMI	Atorvastatin 80 vs Simvastatin 20-40mg	4.8 years (57.6 months)	Coronary death, non-fatal MI, cardiac arrest
AVERT	341	61	Stable angina	Atorvastatin 80mg vs PCI	18 months	Cardiac death, arrest, nonfatal MI
ALLIANCE	2442	61	CHD	Atorvastatin 10-80 vs Conventional	51.5 months	Cardiac death, nonfatal MI, arrest, revascularization
TNT	10901	61	CHD	Atorvastatin 10 mg vs 80mg	4.9 years (58.8 months)	CHD death, MI, cardiac arrest, stroke
SPARCL	4371	63	Stroke or TIA	Atorvastatin 80mg vs Placebo	4.9 years (58.8 months)	Nonfatal or fatal stroke
COURAGE	2287	62	Stable angina	Simvastatin vs Simvastatin + PCI	4.7 years	All cause death and nonfatal MI
PROVE IT- TIMI-22	4162	58	ACS	Atorvastatin 80 vs Pravastatin 40mg	24 months	Death from any cause, UAF, PCI or CABG, stroke
MIRACL	3086	65	ACS	Atorvastatin 80mg vs Placebo	16 weeks (4 months)	Death and MI, arrest, ischemia with admission
A-to-Z	4497	61	ACS	Simvastatin 40/80 vs Placebo/20mg	721 days (24 months)	CV death, MI, ACS or stroke admission
ESTABLISH II	70	62	ACS	Atorvastatin 20mg vs Placebo	6 months	Plaque volume
MUSASHI- AMI	486	64	ACS	Statins vs Non-statin	24 months	CV death, MI, ischemia

本邦における虚血性心疾患発症に関するデータ

- J-LITサブ解析
冠動脈イベントの発症率は、糖尿病群が1.80/1,000人・年、非糖尿病群が0.76/1,000人・年
DMでは2.3倍高率
- 血清低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)値が10mg/dL増加したときの冠動脈イベントの上昇率は、2型糖尿病の有無に関わらず同様(糖尿病群;17.3%および非糖尿病群;19.4%)で、有意に増加。
Atherosclerosis.2007;191:440-446
- 久山町研究
心筋梗塞発症率は男性1.6/1000人・年、女性0.7/1000人・年
- The numbers of cardiac deaths, non-fatal myocardial infarction, rehospitalizations for angina pectoris or heart failure, and cardiac events such as revascularization procedures were 149 (32.0%) for the non-treatment group and 135 (32.0%) for the treatment group. The mean follow-up period was 5.6 years.
5.6%/年 DM合併が26% Am Heart J.2004; 148: e8
DM調整すると10.8%/年
- The numbers of cardiovascular death (including sudden death), reinfarction, uncontrolled unstable angina requiring admission to the hospital, and nonfatal ischemic stroke were 36 (14%) for Aspirin-treatment group, 22 (9%) for Trapidil group and 42 (18%) for control group. Overall event rate was 14% for mean follow up of 475 days.
10.8%/年 DM合併のデータなし Am J Cardiol 1999;83:1308-1313

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

本邦における冠動脈疾患1次予防のデータ

1. 久山町研究第3集団:一般住民を対象. 久山町における冠動脈心疾患(AMI, silent MI, 突然死)発症率は男性3.5/1000人・年, 女性1.8/1000人・年, 脳卒中(脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血)は男性5.3/1000人・年, 女性3.9/1000人・年 *Stroke* 2003;34:2349-2354
2. JDCS 9年次:2型糖尿病患者 2,000名余りを対象. 冠動脈心疾患(詳細不明)発症率は8.9/1000人・年(男10.7, 女6.8), 脳卒中(詳細不明)は7.8/1000人・年(男8.5, 女7.0) したがって DMでは冠動脈疾患の発症率が3.1~3.8倍高率と推定
JDCS 9年次中間報告 publish 未
3. J-LITのサブ解析では冠動脈イベント(AMI, 突然死)の発症率は, 糖尿病群が1.80/1,000人・年, 非糖尿病群が0.76/1000人・年, DM群では2.4倍高率
Atherosclerosis 191 (2007) 440-446
4. J-LITのサブ解析では, 脳・心血管系疾患の発症例は DM群で26.8/千人・6年(4.47/1000人・年), Non-DM群で15.4/千人・6年(2.57/1000人・年)と, 糖尿病合併高脂血症患者における発症率は非糖尿病合併高脂血症患者よりも約1.7倍高率($p<0.001$).
Hypertens Res 2007; 30: 119-123
5. J-LITのサブ解析によると, LDL-C値が10mg/dl増加したときの冠動脈イベントの上昇率は, 2型糖尿病の合併の有無に関わらず同様(糖尿病群; 17.3%および非糖尿病群; 19.4%)で有意に増加する. *Atherosclerosis*.2007.191.440-446
6. 日本医療データセンターが契約する健康保険組合の2万3,886人のレセプトデータから, 30~59歳の糖尿病・高血圧症・高脂血症のいずれかの診断を受けた患者23,886人を抽出し, これら3つの病気のパターン別に虚血性心疾患の発症率を解析した. 結果は以下の通り.
日本生活習慣病予防協会

病気のパターン 発症率 (パターン別患者数に対する虚血性心疾患患者数)

糖尿病・高血圧症・高脂血症 11.8% (1,734人中205人)

高血圧症・高脂血症 10.6%(3,065人中326人)

糖尿病・高血圧症 9.9% (1,278人中126人)

高血圧症 8.6% (6,342人中543人)

糖尿病・高脂血症 6.3% (2,052人中130人)

高脂血症 4.1% (6,464人中266人)

糖尿病 4.0% (2,951人中119人)

本邦における急性心筋梗塞後の二次予防に関する研究

7. JAMIS : AMI 後にアスピリンと ACE-I の使用が MACE の 2 次予防に有効であるか否かを評価した PLOBE. 追跡期間 15.7 月. N=723. MACE (心血管死亡, 心筋梗塞, 入院を要する狭心症, 非致死性脳梗塞,) の発症率はアスピリン群で 36 人(14%), ACE-I 群で 22 人(9%), コントロール群で 42 人 (18%).

Am J Cardiol 1999;83:1308-1313

全イベント発症率は 14% 10.8%/年 DM 合併のデータなし

8. JAMP study : AMI 後の患者を対象に ACE-I の使用が 2 次予防に有効であるか否かを検討した RCT. 追跡期間 5.8 年. N=888. MACE (心血管死亡, 非心血管死亡, 非致死性心筋梗塞, CABG or PCI, 入院を要する狭心症もしくは心不全)

非治療群 : 149 人 (32.0%) : Non-fMI 18 (3.8%), death 14 (3.0%)

治療群 : 135 人 (32.0%) : Non-fMI 17 (2.6%), death 11 (2.6%)

Am Heart J.2004; 148: e8

MACE の発症率は約 5.5%/年, DM 合併が 26%

DM での CAD の発症率は 2.3 倍高率と仮定すると, DM 合併 OMI 患者における MACE の発症率は約 10.8%/年と推定.

9. MUSASHI-AMI : ST 上昇型急性心筋梗塞で PCI 施行例において, 早期のスタチン治療の心不全を含む心血管イベント抑制効果を検討した PLOBE. N=486. 追跡期間は 24 ヶ月で MACE の発症率はスタチン群で 15 人 (6.3%), 非スタチン群で 29 人 (12%).

Am J Cardiol 2006.97.1165

全イベント発症率 : 9% 4.5%/年 ; DM 合併 : Statin 群は 35% Non-statin 群は 25% DM での CAD の発症率は 2.3 倍高率と仮定すると, DM 患者における MACE の発症率は約 7.6%/年と推定.

10. JCAD study : 有意狭窄病変を有する患者, 13,812 人を対象とした観察研究. 追跡期間は 2.7 年. 単位は/1000 症例・年

全心血管死亡 : 7.6, 全脳血管死亡 : 0.9

全心血管イベント(AMI, UAP, 突然死, CABG, CHF, 心停止回復) : 47.4 AMI : 7.5,
心停止回復 : 0.4, CABG : 4.7 全脳血管イベント (脳梗塞, 脳出血) : 5.7

心筋梗塞の既往ない症例 心血管死亡 : 5.2, 脳血管死亡は 0.9 心血管イベント : 47.1 AMI :

5.7, 心停止回復 : 0.3, CABG : 5.9, CPAOA 2.2 脳血管イベント : 6.4

心筋梗塞の既往を有する症例 心血管死亡 : 10.1, 脳血管死亡 : 0.9 心血管イベント :

47.6 AMI : 9.4, 心停止回復 : 0.5, CABG : 3.5, CPAOA 3.3 脳血管イベント : 5.1

Circ J 2006; 70: 1256

添付資料 4

スタチン系薬剤の二次予防、一次予防試験（動脈硬化縮に関する試験も含む）のまとめ

試験名	使用薬剤	対象	Age	HT BP	DM	DMI	Initial LDL/HDL	Final LDL/HDL	症例数	追跡 期間	追跡 /1000 人年	ARR NNT	一次エントポイント
二次予防試験													
AVERT NEngJMed.1999.341.70	Atorvastatin 80mg vs PCI	Stable angina	59 vs 59	46% vs 65%	17 vs 15%		145/45, 345/45	75/49 120/50	177 vs 164	18 月	7.5%	13	1. Any ischemic event 13.4 vs 20.9%, HR=1.6%, p=0.048 PCIが適切な原因においてLDL-Cの目標値低下によりイベントの発症率が低下し、PCI群より手戻りが多いことを示した。
MIRACL JAMA.2001.285.1711	Atorvastatin 80mg vs Placebo	UAP, nonQMI	65 vs 65	54.8% vs 54.7%	22.2 vs 24.1%		120/47 vs 120/46	60/48 vs 120/46	1538 vs 1548	16 週	2.6%	38	1. Death, MI, arrest, ischemia with admission 14.8 vs 17.4%, (RR=0.84, p=0.048) 虚血による再入院率が有意に抑制 6.3 vs 8.4% (RR=0.74, p=) 2. Fatal stroke 0.8 vs 1.6and nonfatal stroke.
LIPS: Fluvasatin after PCI JAMA.2002.287.3215	Fluvasatin 80mg vs Placebo	PCI後	12875 39.1%	12876 38.1%	14.2 vs 9.8%	26.7 vs 26.4	131/08 vs 132/27	100/7 130/7	844 vs 833 1677	3.9 年	5.3%	19	1. MACE 21.4 vs 26.7% (RR=0.78, p=0.01) 2. MACE other than reinfarction 15 vs 22.5% (RR=0.67, p<0.001)
A to Z JAMA.2004.292.1307	Simvastatin 40/80 vs Placebo/Ching	ACS NonSTEMI	61 vs 61	50 vs 50%	23 vs 24%		112/39 vs 111/39	66/44 vs 81/44	2265 vs 2232	721 日	NS		1. CV death, MI, ACS or stroke admission HR 0.89, p<NS 2. All cause mortality, revascularization with ischemia, CHF, p<NS
PROVE IT-TIMI22 NEngJMed.2004.350.1495	Atorvastatin 80mg vs Pravastatin 40mg	ACS	58.1 vs 58.3	51.3 vs 49.2%	17.8 vs 17.5%	77 vs 88.3g	106/09 106/08	62/42 113/41	2063 2099	24 月	3.9%	26	3. 22.4 vs 26.3% (RR=0.84, p). 強力な治療群でイベント抑制が有意 スタチンの有用性は投与開始後 30 日より出現し、以降変化無し
ALLIANCE JACC.2004.44.1772	Atorvastatin 10-80 vs Rosuvastatin	CHD	61 vs 61	134/79 135/79	23.2 vs 21.1%	88.9g vs 88.5g	147/40 147/41	95/42 110/43	1217 vs 1225	51.5 月	4%	25	1. 23.7 vs 27.7%, HR 0.83, p<0.02, Non-fatal MI 4.3 vs 7.7%, HR 0.52, p<0.0002 安定した二次予防患者において、治療後の LDL-C100未満と以上ではイベント発症率に有意な差が認められ、100mg/d未満 という目標値を推奨
IDEAL JAMA.2005.294.2037	Atorvastatin 80 vs Simvastatin 20-40	MI後	62 vs 62	137/80 33%	12.0 vs 12.1%	27.3 vs 27.3	122/46 121/46	81/49 104/50	4459 4449	4.8 年	1.1%	91	1. MACE 9.3 vs 10.4% (RR=0.89, NS) Non fatal MI 6.0 vs 7.2% (RR=0.83, p=0.02) 2. Any CHD event 20.2 vs 23.8% (RR=0.84, p<0.001)
PROBE Ⅱ			137/81 32%					8888	3.6%	28			
TNT NEngJMed.2005.352.1425	Atorvastatin 10 mg vs 80mg	Stable angina	61 vs 61	131/78 54.4%	15.0 vs 15.0%	28.4 vs 28.6	98/47 97/47	77/47 vs 101/47	5006 vs 4995	4.9 年	2.2%	45	1. MACE 8.7 vs 10.9%, HR 0.78, Non-fatal MI 4.9 vs 6.2%, HR 0.78 p=0.004, Any coronary event 21.6 vs 26.5% HR 0.79, p<0.0001 LDL-C70 まで下げること、100に下げるとよりイベント抑制に効果あり
SPARCL NEngJMed.2006.355.549	Atorvastatin 80mg vs Placebo	Stroke or TIA	63 vs 63	139/82 62.4%	16.7 vs 16.9%	27.3 vs 27.4	133/50 134/50	72/52 129/51	4371	4.9 年	1.9%	53	1. Fatal and nonfatal stroke 11.2 vs 13.1%, HR=0.84, p=0.03 2. Major coronary event 3.4 vs 4.1%, HR=0.65, p=0.003, AAR=1.7, NNT=59, Major cardiovascular event 14.1 vs 17.2%, HR 0.80, p=0.02, AAR=3.1%, NNT=32, Any cardiovascular event 22.4 vs 29%, HR=0.74, p<0.001, AAR=6.6%, NNT=15 Death from cardiovascular disease NS

MUSASHI-AMI AmJCardiol.2006;97:1165	Statins vs Non-statin	AMI	63 vs 65	HT 65% HT58%	35 vs 25%	28.9 vs 28.7	13447 13146	10047 12248	237 vs 244 485	24 月	5.0% 18	1. 2. CV death, AMI, ischemia, CHF, Stroke を有意に抑制 (6.3 vs 11.7%) LDL-C100 にする事でイベントを抑制 MACE, CHF, LAD では有意、PCV/ABG では有意差無し
COURAGE study	Statins vs statin+PCI	Stable angina	62 vs 62	13074 67%	35 vs 32%	28.9 vs 28.7	10209 10029	7241 7141	1138 vs 1149	4.6 年		
動脈硬化治療												
MAAS Lancet.1994.344:633												冠動脈定量的評価を用いた動脈硬化治療試験：心血管イベントの発生低下にもかかわらず、動脈硬化治療抑制効果はごくわずか
PLAC-4 JACC.1995.26:1133	Pravastatin 40 vs Placebo	CAD		HT 47% HT 44%			16441 164417	-24(+7% +1(+2%	408			MI 3.8% vs 8.4% 有意に抑制 Progression rate 50 vs 47%
REGRESS Circulation.1995;91:2528	Pravastatin vs Placebo	CAG 行った 患者		13581 13582			4300.03 4318.03	3.207.01 4.400.01	885			冠動脈プラークの増殖 Event (13.1% vs 21.4%)
MAAS ATVB.1996.16:697												冠動脈定量的評価を用いた動脈硬化治療試験：心血管イベントの発生低下にもかかわらず、動脈硬化治療抑制効果はごくわずか
ASPA Lancet.2001.357:577	Atorvastatin 40mg vs Simvastatin 40mg	FTI		No data			8.097.18 Mean/L		323			1. 冠動脈 IMT を有意に抑制
REVERSAL J.1664.2004.291.1071	Atorvastatin 40mg vs Pravastatin 40mg	CAD	56 vs 57	68% vs 70%	20% vs 18%	30.5 vs 30.5	15043 15042	7043 11045	233 vs 249	18 月		Plaque volume nominal change 0.6 vs 1.7%, p<0.001 Atorvastatin による顕著な治療で LDL-C を 80mg/dL 以下にしてもプラークボリュームは減少せず
ESTABLISH Circulation.2004;110:1061	Atorvastatin 20mg vs Placebo	ACS with PCI	61.3 vs 62.5	54.3% vs 54.3%	34.3 vs 31.4	24.9 vs 24.0	12546 12404	7047 11047	35 vs 35	6 月		1. Plaque volume -8.3 vs -4.2, p<0.0001, % change -13.1 vs 8.7, p<0.0001 2. MACE 8 vs 8, p=NS プラークボリューム減少は LDL 減少に比例 3. LDL-C70mg/dL まで下げた事でプラーク治療を抑制、LDL-C125mg/dL 未満でも治療する意義を示した
ASTERIOD JAMA.2006.295:1556	Rosuvastatin 40mg	IVUS		HT 96%			13043		507			LDL-C 60%, HDL-C 14.7% プラークボリューム -0.8%
MIRACORP HPS LANCET.2002.360.7	Simvastatin+Vit Simvastatin+Placebo Placebo+Vit	CAD, CVD, DM, HT							2036			simvastatin 試験：全死には 12.9 vs 14.7%と、simvastatin 群で有意に低下、simvastatin 群で有意に低下、その他の心血管死は有意差なし、非血管死は有意差なし、 非致死性 MI、冠動脈死は有意に低下 [8.7 vs 11.8%; p<0.0001]、脳卒中は 4.3 vs 5.7%; p<0.0001]、急性冠脈群の横行は 9.1 vs

