

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解析計画

分担研究者 琉球大学大学院医学研究科 保健医学 勝亦百合子

主解析

○血圧および LDL コレステロール低位群とその他の群との比較

ベースライン時における血圧および LDL コレステロール低位群（以下、低位群とする）がその他の群に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までの期間が有意に長いことを検証する。つまり、帰無仮説および対立仮説は以下ようになる。

帰無仮説 H₀：低位群とその他の群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間は等しい

対立仮説 H₁：低位群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間はその他の群に比べて長い

低位群は血圧および LDL コレステロールにおける第 1 四分位値を基準とする。ベースライン変数における群間比較は、離散変数については χ^2 検定、連続変数については t 検定または Mann-Whitney U 検定により行う。

「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」をイベントとし、カプラン・マイヤー法によりイベントフリー期間を推定し、ログランク検定を用いて血圧および LDL コレステロール低位群とその他の群におけるイベントフリー期間に差があるかどうかの検定を行う。

ベースライン調査における性別、年齢、生活習慣（運動習慣、喫煙状況、アルコール飲酒）、既往歴、家族歴、HbA1c 値およびその他イベント発生に関連する要因（交絡因子）を共変量とし、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% 信頼区間を算出することで、血圧および LDL コレステロールがイベント発症率に有意な影響を与えるかどうかを検討する。その際、LDL コレステロールおよび血圧は時間依存性変数として扱う。つまり、LDL コレステロールおよび血圧が第 1 四分位値より高い（その他の群）時点では Group=0 とし、第 1 四分位値以下である時点では Group=1 とすることで、その他の群に対する低位群のハザード比を算出する。

標本サイズとその根拠

本研究の目的は、ベースライン時における血圧および LDL コレステロール低位群がその他の群に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までの期間が有意に長いことを検証することである。群分けは血圧および LDL コレステロールの四分位値によって行うため、血圧低位群とその他の群、LDL コレステロール低位群とその他の群における標本数比は 1 対 4 となる (25% : 75%)。さらに、血圧および LDL コレステロールとも低位群とその他の群における標本数比は 1 対 10 となることが見込まれる。以下はその他の群の 1 年後の生存(イベントフリー)率に対して、発症抑制効果を 30%として

低位群の生存率から本文中の条件下でのサンプルサイズを年間の発症率が変わらないという指数分布に基づいて計算したもの。

その他の群	低位群	power=0.9	power=0.8
0.99	0.993	21120	15785
0.98	0.986	10692	7986
0.97	0.979	6963	5390
0.96	0.972	5247	4092
0.95	0.965	7205	5390
0.94	0.958	3729	2783

副解析

擬似ランダム化

○血圧および LDL コレステロール積極的低下治療群と通常治療群との比較

2 型糖尿病を合併する急性心筋梗塞患者に対して、血圧および LDL コレステロールの積極的低下治療を受けている群（以下、積極的低下治療群とする）が通常治療を受けている群（以下、通常治療群とする）に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までの期間が有意に長いことを検証する。つまり、帰無仮説および対立仮説は以下ようになる。

帰無仮説 H0：積極的低下治療群と通常治療群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間は等しい

対立仮説 H1：積極的低下治療群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間は通常治療群に比べて長い

2 群を比較するにあたり、共変量を調整するために傾向スコア (propensity score) によるマッチングを行う。ロジスティック回帰分析を用いて傾向スコアを算出し、Greedy 5-to-1 digit-matching algorithm を用いて積極的低下治療群 1 人に対して通常治療群 1 人をマッチさせる。1:1 にマッチさせたグループに対して、「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」をイベントとし、カプラン・マイヤー法によりイベントフリー期間を推定し、ログランク検定を用いて積極的低下治療群と通常治療群におけるイベントフリー期間に差があるかどうかの検定を行う。

データベース設計

データベースには大きく分けて三種類のテーブルを作成する。一つはベースライン時のみに調査からのデータを格納するテーブル（以下、基本テーブルとする）、6 ヶ月ごとの検査データを格納するテーブル（以下、検査テーブルとする）、生存率解析に必要なイベント発

生の有無や発生日、打ち切りの有無などのデータを格納するテーブルである（解析テーブル）。基本テーブルのフィールドは主に個人を表す ID フィールドと施設 ID、基本属性、生活習慣のフィールドで構成され、検査テーブルは ID フィールドと検査日、検査項目のフィールドで構成される。各テーブルのデータは ID によって連結し、ID が等しいレコードの値を抽出することが可能である。

基本テーブル

ID	施設 ID	生年月日	年齢	性別	生活習慣	その他
重複なし			登録日における年齢	1: male 2: female	喫煙状況 など	既往歴 家族歴 など

検査テーブル

ID	検査回数	検査日	検査項目
重複あり	何回目の検査か		HbA1c LDLc 血圧 など

解析テーブル

ID	生存時間	イベント発生の有無	イベントの種類	イベント発生日
重複なし		0: censored 1: failures	1: 死亡 2: 脳卒中発症 3: 心筋梗塞発症	

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解析
分担研究者 琉球大学大学院医学研究科 保健医学 勝亦百合子

○血圧および LDL コレステロール積極的低下治療群と通常治療群との比較

2型糖尿病を合併する急性心筋梗塞患者に対して、血圧および LDL コレステロールの積極的低下治療を受けている群（以下、積極的低下治療群とする）が通常治療を受けている群（以下、通常治療群とする）に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までの期間が有意に長いことを検証する。つまり、帰無仮説および対立仮説は以下のようになる。

帰無仮説 H0：積極的低下治療群と通常治療群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間は等しい

対立仮説 H1：積極的低下治療群の「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」までのイベントフリー期間は通常治療群に比べて長い

ランダム割付は最小化法を用いた動的無作為割付とし、割付調整因子として性別、年齢、LDL コレステロール値、血圧を用いる（連続変数はカテゴリー化を行う）。「死亡」「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」をイベントとし、カプラン・マイヤー法によりイベントフリー期間を推定し、ログランク検定を用いて積極的低下治療群と通常治療群におけるイベントフリー期間に差があるかどうかの検定を行う。

標本サイズとその根拠

本研究の目的は、2型糖尿病を合併する急性心筋梗塞患者における血圧および LDL コレステロール積極的低下治療群が通常治療群に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」「不安定狭心症による入院」までの期間が有意に長いことを検証することである。積極的低下治療群と通常治療群への割付け比率は 1:1 とする。通常治療群におけるこれらの複合エンドポイントの発症を年 12%、積極的治療群での死亡および発症抑制効果を 30%と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 80%、登録期間 1 年、追跡期間 3 年としたとき、各群の標本サイズは以下のように算出される。

通常治療群	積極的低下治療群	登録期間	全体	各群
0.88	0.916	6ヶ月	746	373
		1年	704	352
		1年6ヶ月	666	333
		2年	634	317

通常治療群	積極的低下治療群	登録期間	全体	各群
0.92	0.936	6ヶ月	2666	1333
		1年	2504	1252
		1年6ヶ月	2364	1182
		2年	2242	1121