

200918044A

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

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・  
降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究に  
関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 22(2010)年 5 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・ 降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究	----- 3
II. 添付資料 1	
研究計画書 前向きコホート研究	----- 15
III. 添付資料 2	
前向きコホート研究の登録患者における横断的解析	----- 37
IV. 添付資料 3	
研究計画書 ランダム化比較試験	----- 43

# I. 総括研究報告書

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

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を  
問うランダム化臨床試験および観察研究

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

研究要旨 本邦における冠動脈疾患患者における積極的脂質低下および降圧治療の妥当性を評価するために糖尿病合併冠動脈疾患の前向きコホート研究および心筋梗塞既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的治療と標準的治療を比較するランダム化比較試験の研究計画を作成し、試験実施体制を構築し、コホート研究は患者登録および経過観察を開始した。

研究分担者

野出孝一 佐賀大学医学部 教授

井上卓 琉球大学大学院医学研究科  
特命助教

東幸仁 広島大学大学院医学研究科  
准教授

勝亦百合子 琉球大学大学院医学研究科  
助教

松島雅人 東京慈恵会医科大学 准教授

大屋祐輔 琉球大学大学院医学研究科  
教授

佐田正隆 徳島大学大学院ヘルスバイオ  
サイエンス研究部 教授

新崎修 豊見城中央病院 循環器科部長

川満克紀 南部徳洲会病院 副院長

仲田正剛 社会医療法人敬愛会ちばなク  
リニック 院長

島田健永 大阪掖済会病院 診療局長

石橋豊 島根大学医学部附属病院  
准教授

植田育子 琉球大学大学院医学研究科  
特命助教

村田京子 琉球大学大学院医学研究科  
特命助教

安藤真一 済生会二日市病院 副院長  
百村伸一 自治医大さいたま医療センター  
教授

香坂俊 慶応大学医学部 助教

安隆則 琉球大学大学院医学研究科  
准教授

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

本研究の目的は、日本人の糖尿病合併冠動脈疾患患者における妥当な治療に関するエビデンスを創出することである。内的妥当性が高く、かつ現実的なランダム化比較試験(RCT)と、外的妥当性が高く、かつ交絡因子の影響を最小限にした観察研究を並行して実施し、積極的脂質低下および降圧の effectiveness を評価できる、現実世界の患者に適用可能で、信頼性の高い結果を得る。あわせて地域での質の高い臨床研究ネットワーク構築、臨床研究ができる医師、支援人材の育成を目指す。将来は米国など他の冠動脈疾患レジストリとの共同研究の実施も視野に入れている。

日本人冠動脈疾患患者の予後は欧米よりもよいとされているが、糖尿病合併の増加は、積極的なリスク減少を図る必要を示唆している。欧米の冠動脈疾患患者の RCT は、積極的脂質低下・降圧療法が予後を改善することを示しているが、日本人に必ずしも欧米のエビデンスは適用できず、時に適応外であり、平成 20 年度の厚生労働省科学研究費補助金による横断研究の結果からは、エビデンスの日本の専門医への浸透も充分でなかった。日本人にとって適切な薬物療法を確立するには、薬剤の厳密な比較より、現実的な積極的治療と標準治療を比較する RCT と弱点である交絡因子と選択バイアスを最小限にする解析を用いた、観察研究の両方による effectiveness の評価が必要で

ある。これらは薬剤の efficacy の評価に重きを置いた欧米の RCT の結果を、より広い範囲の患者に、治療として提供するための Translational research として必須である。この両者を実施することが本研究の特色である。またオープン試験のため、客観性の高いエンドポイントを使用し、検出力の点から、ハイリスクの心筋梗塞の既往がある糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とする。

これまでに、冠動脈疾患における危険因子管理に関するエビデンスの専門医への浸透度の把握と安全で現実的な研究計画作成のため、平成 20 年度厚労省科研費で、CRC 派遣による対象患者のレジストリ作成を実施し、結果を観察研究の解析計画作成、データベース、RCT の患者選択除外基準、治療計画作成、pre-study screening として活用している。従来の RCT の問題点の一つが「現実離れた研究計画」であるがこの点を 20 年度の研究で克服し、かつ迅速な研究の実施に資する。大学院カリキュラムや OJT で、臨床試験を支援できる CRC 育成を実施しており、既に施設を訪問してデータ収集を行っている。患者登録やフォロー、イベント発生時の対処も学んでおり、速やかに本研究の支援体制を組める。

## B. 研究方法

B.1. 前向きコホート研究（研究計画書を添付資料 1 として添付）

### B.1.1 対象患者

20歳以上の2型糖尿病で、冠動脈疾患を持つ患者8000名を対象とする。冠動脈疾患の定義は1)2005年1月以降に冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄(AHA分類で75%以上の狭窄病変)が確認されている患者 2)急性冠症候群の既往 3)PCIやCABG実施の既往である。悪性腫瘍に罹患している患者は対象としない。可能な施設では探索的に冠動脈CTによる冠動脈病変の評価を実施する。

### B.1.2. 研究デザイン

前向きコホート研究

日常の診療を超えた検査、薬物、非薬物の介入なし

### B.1.3. 研究実施期間

登録期間は2年、観察期間5年

### B.1.4. エンドポイント

主要評価項目として死亡、心筋梗塞、脳卒中

### B.1.5 心血管イベントの評価

死亡、研究の終了までフォローを継続する。しかし主要評価項目は最初のイベントの複合とする。

#### B.1.5.1 主要評価・判定項目(一次エンドポイント)

死亡、心筋梗塞、脳卒中(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)

最終的な判断は担当医師からの詳細な報告の後にイベント評価委員会で判定する。

#### B.1.5.2. 診断基準

##### B.1.5.2.1. 急性心筋梗塞

典型的な胸痛発作時に以下の2項目を満たすもの

ECG異常:1mm以上のST部分の上昇,T波、U波の異常、もしくは2誘導以上に新たな異常Q波が出現

血清学的異常 心筋逸脱酵素が正常の2倍以上まで上昇、もしくはその他のマーカー(トロポニンTなど)の上昇

##### B.1.5.2.2. 脳卒中(脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)

脳梗塞: CTで低吸収域もしくはMRIT2もしくは拡散強調画像で異常な高信号を示し、支配領域に一致した神経脱落症状を有する症例

脳出血: CTおよびMRI T1強調画像で、血腫による高吸収域を認め、支配領域に一致した神経脱落症状を有する症例

くも膜下出血:A.突然発症の重度の頭痛で、CおよびDを満たす B.非外傷性くも膜下出血の画像診断(CT,MRI-T2またはFLAIR),または髄液による証拠が存在する。その他の臨床徴候を伴うことも伴わないこともある。 C.頭痛が出血と同時に出現する

D.頭痛は1ヵ月以内に寛解する

### B. 1. 5. 2. 副次的評価・判定項目（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・不安定狭心症・心血管死亡・新たな心不全、または心不全症状増悪・末期腎疾患

#### B. 1. 5. 2. 1. 不安定狭心症

心筋虚血由来の典型的な胸痛発作が認められ、症状のコントロールのために亜硝酸剤もしくは同等薬剤の静注を必要としかつ一週間以内に冠動脈造影上 AHA90%以上の狭窄病変を有するもの、または ECG での ST 低下または上昇を認めたもの（1mm 以上）

#### B. 1. 5. 2. 2. 新たな心不全、または心不全症状増悪

発作性夜間呼吸困難または起座呼吸などの入院治療を要する心不全症状の新たな出現で、その他の原因が除外できるもの、かつ胸部 X P および呼吸音（ラ音）で客観的に肺水腫が確認できるもの

#### B. 1. 5. 2. 3. 心血管死亡

心筋梗塞、脳卒中による死亡、突然死

#### B. 1. 5. 2. 4. 末期腎疾患

透析導入あるいは腎移植

### B. 1. 6. 観察・検査・評価項目の詳細

登録時

データ記載日・年齢・性・身長・体重・血圧・心拍数・既往歴（糖尿病歴・高血

圧・高脂血症・心筋梗塞・冠動脈バイパス術・冠動脈インターベンション・その他）・生活習慣（喫煙）・心エコー図所見（EF）・空腹時あるいは随時血糖・HbA1c・総コレステロール・HDL-コレステロール・LDL-コレステロール・中性脂肪・クレアチニン・尿タンパク定性・冠動脈造影所見・内服薬情報（抗血小板薬・高脂血症治療薬・DM 治療薬・降圧薬、抗狭心症薬）

経過観察時（6 ヶ月おき）

データ記載日・体重・血圧・心拍数・空腹時あるいは随時血糖・HbA1c・総コレステロール・HDL-コレステロール・LDL-コレステロール・中性脂肪・クレアチニン・スタチン服用の有無・イベント発症日・イベント内容

### B. 1. 7. 統計解析

2 型糖尿病を合併する冠動脈疾患患者に対して、血圧および LDL コレステロールが低い群がその他の群に比べて、主要評価イベントである死亡・心筋梗塞・脳卒中（いずれかの発症）までの期間が有意に長いことを観察研究にて検証する。

#### B. 1. 7. 1 主解析

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（中位群、高位群）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。 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 $\chi^2$ 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、 Kaplan-Meier 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。

#### B.1.7.2. 副解析

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 を用いて低下群 1 人に対しその他の群 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、 Kaplan-Meier 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低下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。

#### B.1.7.3. 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 となることを見込まれる。その他の群における死亡率、脳卒中発症率、心筋梗塞発症率をそれぞれ年〇%、〇%、〇%、低位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 3 年、追跡期間 5 年としたとき、最大な標本サイズは全体で〇〇〇〇人となる。5 年間で脱落者が 10%程度出ると考えると、標本サイズは〇〇〇〇人必要であると考えられる。

以下はその他の群の 1 年後の生存率に対して、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計算したもの。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されている(ハザードが5年間一定)。本邦で行われた JCAD 研究からは日本人冠動脈疾患患者における心筋梗塞、脳卒中、死亡リスクは 20-25/1000 patients year と推定される。一方 J-LIT 研究(Atherosclerosis 2007)や久山町研究(Stroke 2003)と JDCS 研究(JDCS 9年次中間報告)の比較から、糖尿病合併による冠動脈疾患リスクを非糖尿病患者のほぼ 2.5 倍とすると糖尿病合併冠動脈疾患患者の心筋梗塞、脳卒中、死亡リスクは年間 5-6%と推定される。

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

#### B. 1. 8. データベースの設計

データベースには大きく分けて 2 種類のテーブルを作成する。一つは登録時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ヶ月ごとのデータを格納するテーブル(以下、データテーブルとする)である。さらに、2種類のテーブ

ルから生存時間解析に必要なデータを SQL 文によって抽出する。

#### ○基本テーブル

基本テーブルのフィールドは主に個人を表す ID フィールドと施設名、基本属性フィールドで構成され、ID と施設名によってデータの識別を行う。データ行は一人一行であるため、登録人数を把握できる。

#### データテーブル

データテーブルはさらに検査データ、服薬データ、カテデータ、既往データ、生理データ、血圧データ、イベントデータに分類される。個人が複数回にわたって測定される項目の場合は、ID および施設名、測定日によってデータの識別を行う。

#### 解析データ

解析に必要なデータシートは、基本テーブルとデータテーブルから SQL 文により抽出することによって生成する。

#### B. 1. 9. CRC によるデータ収集

2005 年 1 月以降の研究分担施設の連続冠動脈造影(CAG)実施患者から、臨床研究コーディネーター(CRC)が CAG 記録、診療録をもとに糖尿病合併冠動脈疾患患者を同定、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する。

### B.1.10. 倫理面への配慮

本研究は2008年ソウルで修正されたヘルシンキ宣言、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針(平成20年度改訂版)、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受ける。本研究は介入を伴わない観察研究であり、個々の同意書は取得しないが、研究の実施を患者に周知させる。プライバシーは完全に保護され、試験からの離脱の自由については説明書中に明記され、いかなる診療上の不利益も試験参加への拒否および試験からの離脱により被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設からデータセンターへ知らされることはない。

## B.2. ランダム化比較試験

### B.2.1 研究プロトコルの作成

前向きコホート研究で登録した患者において横断的解析の結果(添付資料2)に基づいてランダム化比較試験のプロトコルを最終決定した。特に積極的脂質低下・降圧治療における目標 LDL コレステロール値および血圧値、患者の選択、除外基準、観察期間、割り付け因子などについて、横断研究の結果をもとに班会議などで議論を重ね決定した(添付資料3の研究計画書参照)

### B.2.2. 倫理面への配慮

本研究では本研究は2008年ソウルで修正されたヘルシンキ宣言、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針(平成20年度改訂版)、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後文書での同意を得る。プライバシーは完全に保護され、試験からの離脱の自由については説明書中に明記され、いかなる診療上の不利益も試験参加への拒否および試験からの離脱により被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設からデータセンターへ知らされることはない。

本研究では、独立データモニタリング安全性委員会が設置される。委員会は定期的に進捗状況、イベント発生、安全性などについてモニタリングを行い、場合によっては試験中止を勧告できる。施設の倫理委員会へも試験の進捗状況、安全性に関する報告が定期的になされる。有害事象は定期的に施設の倫理委員会、施設長、および独立データモニタリング安全性委員会に、事務局やCRCを介して報告される。重篤な有害事象は厚生労働省、上記の委員会に逐次報告され、試験継続の是非を審議される。またデータ収集システムや安全性確保体制につき外部監査を受ける。

### B.3. その他

研究分担者の香坂、植田（育子）は将来の共同研究を視野に入れて ACC-NCDR の日本側研究者として合同会議に出席した。

## C. 結果および進捗状況

### C.1. 前向きコホート研究

平成 21 年 11 月より、まず沖縄県下 7 施設の協力を得て登録作業を開始した。平成 22 年 1 月までに登録可能であった症例は 622 症例（平均年齢  $68.0 \pm 4.4$  歳、男性 68%）であった。登録時における対象者の収縮期血圧・拡張期血圧・LDL コレステロール値はそれぞれ  $137 \pm 21$ mmHg,  $75 \pm 13$ mmHg,  $114.4 \pm 33.9$ mg/dl であった。今回登録可能であった 622 症例中、339 症例においては後ろ向きに追跡まで行うことができた。平均追跡期間は 734 日。生じたイベントは 43 例あり、その詳細は死亡 28 例、急性心筋梗塞 3 例、脳卒中 12 例であった。現在沖縄県下で約 1000 名、県外で約 400 名の患者登録が進行している。

### C.2. ランダム化比較試験

研究計画書が作成され、同時に現在分担研究者の施設、研究協力者の施設で研究体制が構築されつつある。（承認された最終の研究計画書は添付資料参照）8 月ころより WEB での登録が開始できる予定である。

対象となる患者に関してランダム化比

較試験の除外基準は活動性の悪性腫瘍に罹患している患者、維持透析中の患者、スタチン系薬剤が禁忌、心血管イベント発症 3 ヶ月以内、妊娠あるいは授乳中、その他主治医が試験参加が不可能あるいは適切でないと考えた患者とした。心不全に関しては基準を設けず、主治医の判断により適否を決定する。すなわち(6)が適用される。腎機能に関しても同様である。

平成 20 年度の横断研究の結果に基づいて議論を重ね、積極的脂質低下および降圧療法における目標 LDL コレステロール値 ( $70-85$ mg/dl) および収縮期血圧 ( $120$ mmHg) を設定した。

一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中に加え、厳密な診断基準のもとで判定された不安定狭心症を加えた。

## D. 考察

### D.1. 前向きコホート研究に関する考察

本研究今回の登録時データの一部の結果は、pre-study screening の際の結果とほぼ同様であり、日本の専門医へのエビデンスの浸透が充分でない現状が再確認された。また血圧値・LDL コレステロール値においてガイドラインを満たしている対象者の割合も、それぞれ 30%および 39%であり、本邦におけるハイリスク冠動脈疾患患者に対する薬物治療が十分ではない事が明らかになった。

## D. 2. ランダム化比較試験に関する考察

### D. 2. 1. 除外基準に関する考察

例えばスタチンの高用量を割り付けるような試験の場合、安全性を担保するためにクレアチニンの基準を設けることがあると思われる。しかし本試験では積極的治療群においても必ずしも高用量スタチンの治療を義務づける訳ではなく、医師の判断に委ねる。本来やや腎機能が低下した患者はリスクが高く、安全に試験を実施することは必要であるが、一方でこのような患者での治療方針に根拠を与えるような試験であるべきと考える。

### D. 2. 2. 目標血圧値に関する考察

本研究に先んじて実施された、冠動脈疾患患者の危険因子管理状況から、血圧および LDL コレステロール値の下四分位点を求め、実現可能な積極的治療の目標値とした。最近発表された ACCORD 研究では糖尿病合併高血圧患者の血圧を 140mmHg 未満を目標とした治療と 120mmHg 未満を目標とした治療では、一次えんどポイント（心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合）は有意差なし（HR=0.88）。しかし脳卒中は 41%減少しており、血圧差に見合ったリスク減少と解釈される。安全性に関して言えば、積極的降圧群において低血圧、失神、不整脈、高カリウム血症をおこした例が多いと報告されており、eGFR も有意な群間差が生じている。しかしこれらの重篤な有害事象の絶対数が少ない事（全体で 3.3%）

利尿薬が基礎薬であり、積極的治療群においてより多く使用されていることから（利尿薬使用によるクレアチニンの軽度上昇は腎機能の進行性の悪化をかならずしも意味しない）、個々の患者における腎機能、家庭血圧、自覚症状を含めた十分な観察を実施することで有害事象発生のリスクは高くないと考えられる。これらの考察から本研究において積極的な降圧目標を 120mmHg 未満と設定することは妥当であると考えられる。

### D. 2. 3. 目標 LDL コレステロール値に関する考察

LDL コレステロールに関して言えば欧米の研究では現在一次予防、二次予防と共に 70mg/dl まで低下されることが心筋梗塞リスクを低下させることが報告されている。しかし我々の調査では下四分位点が 85-90mg/dl であることを考慮すると、まず 85 未満を目標とし、有害事象がなく達成可能であれば（承認用量内のスタチンで達成可能であれば）70 を目標とすることが現実的であると考えられる。

E. 結論 本邦において糖尿病合併冠動脈疾患患者における脂質低下・降圧療法は、エビデンスが十分に反映されていない。観察研究及び介入研究による、積極治療の予後改善の結果が待たれる。

RCT に関しては安全性、信頼性を維持しつつ実現性と一般化可能性を高めたプロトコルが完成した。また本研究のような RCT

とコホート研究を同一の母集団で並行して実施した例は過去に無く、外的妥当性、内的妥当性の高いデータが得られ、結果の一貫性の検討により真に有効な治療法について評価が可能である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G. 1. 論文発表

なし

##### G. 2. 学会発表

植田真一郎 動脈硬化性疾患のバイオマーカー 第 30 回日本臨床薬理学会シンポジウム 横浜、12 月 3 日、2009

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## Ⅱ. 添付資料 1

### 研究計画書 前向きコホート研究

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・  
降圧に関する観察研究

Aggressive Lipid and Blood Pressure Lowering and Cardiovascular Outcome  
Prospective, Cohort Study in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease

実施計画書

Version 1.0 (案) 2009年12月25日

Version 1.1 (案) 2010年2月24日

## 0. 研究の概要

本研究は厚生労働省科学研究費補助金（平成 21 年 11 月より平成 23 年度まで）による、日本人の糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした、脂質および血圧の低下とアウトカム（心筋梗塞、脳卒中、死亡）の関連をみる前向き観察研究である。

0.1. 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

0.2. 対象 糖尿病合併冠動脈疾患患者

冠動脈疾患とは以下のうち少なくともいずれか一つを満たすもの

冠動脈にAHA分類75%以上の狭窄を一枝以上に有する

急性冠症候群の既往

過去のPCI, CABGの既往

0.2. 研究デザイン 多施設共同前向きコホート研究

0.3. データの収集

2005年1月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

0.4. 主要アウトカム 総死亡、心筋梗塞、脳卒中

0.5. 予定登録症例数 8000

0.6. 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



## 1. 研究の仮説

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者では心筋梗塞、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

## 2. 研究の背景

本邦において動脈硬化性心血管疾患は悪性新生物に次ぐ主要な死亡原因のひとつであり、またその医療費は主要疾患中で最大であり、心血管疾患の予防は国民的な関心事である。日本人の冠動脈疾患患者の予後は欧米よりもよいとされているが、本邦における糖尿病患者の増加は、積極的なリスク減少を図る必要を示唆している。欧米での臨床試験で得られたエビデンスは、冠動脈疾患患者における積極的脂質低下療法および降圧療法が予後を改善する事を示しているが(1, 2, 3, 4, 5)、これら欧米のエビデンスは必ずしも遺伝、環境因子の異なる日本人には適用できず、現時点では適応外使用となる場合がある。我々が平成20年度厚労省科研費により行なった対象患者の調査結果によると、積極治療に関するエビデンスは、専門医を含めた臨床医には十分に反映されているとは言えなかった(添付資料1)。したがって日本人におけるエビデンスが必要であることは論を待たない。本邦においても、これら治療法の妥当性を問うランダム化比較試験と、より広い範囲の患者に適用できる、真のeffectivenessを証明する観察研究の両方が必要である。

しかし、欧米のようなランダム化比較試験を繰り返すことは賢明ではない。スタチン系薬剤に関してTNT試験(1)やIDEAL試験(2)で用いられたような承認用量を超えた高用量での治験実施は容易ではないし、外的妥当性の問題が生じる。承認用量内でも、厳密な薬剤の比較試験や用量の比較試験では二重盲検採用の是非や利益相反の問題、また治験ほどではないにしろ外的妥当性の問題が生じる。現実には高用量スタチンの薬効(LDLコレステロールの低下作用と随伴するアウトカムの改善)は内的妥当性の高い研究で証明されていると考え、薬剤ではなく積極的脂質低下という治療法が現実の診療にも適用できるかどうか、よいアウトカムと関連するかどうか、そして最終的にはアウトカムを改善できるかどうかを評価すべきである。降圧に関しては降圧薬のアウトカム改善も含む薬効は、冠動脈疾患においてACE阻害薬の二重盲検ランダム化比較試験である程度は証明されているものの(4)、降圧目標によってランダム化した試験はなく、やはり現実の診療における指標を支えるエビデンスはない。経過中得られた脂質、血圧レベルとアウトカムの関連を評価する観察研究と目標血圧、脂質をランダム化して因果関係を検討できるより現実的なランダム化比較試験が必要である。この視点から、より広い範囲の患者に結果を適用できる、真の治療法(積極的脂質低下と血圧降下)のeffectivenessを証明する観察研究を計画した。最近英国でも冠動脈疾患二次予防に関する観察研究が報告され(6)、ランダム化比較試験の成績を裏付ける結果となっている。

またしばしば我が国の心血管薬臨床試験において問題となるのは、特に心筋梗塞の発症が欧米に比して少なく(7, 8, 9)、心筋梗塞をエンドポイントとした場合十分な検出力を持つには膨大な患者数が必要なことである。MEGA試験では冠動脈疾患が30%減少したと報告されているが、心筋梗塞の発症はわずか0.8%であり、「冠動脈疾患」には「狭心症」や「PCI/CABG」なども含まれる(10)。これらのエンドポイントは死亡あるいは心筋梗塞といったエンドポイントと異なり、重篤度が低く、客観性も低い。しかし実際の試験ではこのようなエンドポイントがむしろ多く発症し、特に二重盲検法を採用していない場合、過大評価につながる

ると示唆されている(11)。従ってより多くのリスクの高い患者を登録し、重篤で客観性の高いエンドポイント、すなわち心筋梗塞、脳卒中、死亡で評価する必要がある。観察研究は日常診療を超えた検査等を必要としない場合、個々の患者からの同意取得は不必要であり、介入がないため治験のような多くの除外基準を設ける必要がない。糖尿病患者では心血管リスクが高く、適切な介入を早期に確立する必要がある上、これまでの研究では積極的な降圧のメリット、コレステロール正常の患者におけるスタチンのメリットが明らかである。これらの点から糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした観察研究を実施することには十分な妥当性があると考ええる。

通常、コホート研究は「入り口」の曝露因子とアウトカムの関連を検討する。しかしエビデンスの報告やガイドラインの改訂などにより観察期間中にLDLコレステロールや血圧がより低下する場合もある。これらの変化を時間依存性変数として解析したコホート研究もあり(13)、また近年ではpropensity score など疑似ランダム化などの手法もあるため(14)、適切なレジストリの構築とフォローアップを実施すればより交絡因子を排した研究が可能となる。さらに同一の母集団で心筋梗塞の既往を有する、よりリスクの高い患者において積極的脂質低下、降圧と標準的治療を比較するランダム化比較試験を実施し、本観察研究との結果の一貫性が認められれば内的妥当性、外的妥当性の高い結果が得られたことになる。

### 3. 研究の対象患者

3.1. 対象症例数           8000 例

#### 3.2. 患者選択基準

20 歳以上の 2 型糖尿病で、冠動脈疾患を持つ患者。冠動脈疾患の定義は

1) 2005 年 1 月以降に冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄 (AHA 分類で 75%以上の狭窄病変) が確認されている患者

2) 急性冠症候群の既往

3) PCI や CABG 実施の既往

3.3. 除外基準    悪性新生物に罹患している患者

#### 4. 研究のデザイン

前向きコホート研究

日常の診療を超えた検査、薬物、非薬物の介入なし

#### 5. 研究実施期間

登録期間は2年、観察期間5年

#### 6. エンドポイント

主要評価項目として死亡、心筋梗塞、脳卒中