

7. 観察・検査・評価項目及び実施時期

7.1. 観察・検査・評価項目及び実施時期のまとめ

(検査の強制ではなく、目安。本研究ではLDLと血圧を時間依存性変数とするため半年ごとの測定が理想的)

	症例登録	六ヶ月後	一年後	一年半後	二年後	二年半後	三年後	三年半後	四年後	四年半後	五年後
身長	●										
体重	●										
血圧	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
脈拍	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
既往歴(糖尿病歴を含む)	●										
生活習慣	●										
スタチン服用の有無	●		●		●		●		●		●
心エコー図	●										
血液検査											
クレアチニン	●		●		●		●		●		●
尿タンパク	●										
T-Cho	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●
HDL-C	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●
TG	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●
LDL-C	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HbA1c	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●
血糖	●		●		●		●		●		●
白血球数	●										

● 必須検査 ○ 検査可能施設のみ

7.2. 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

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

8. 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。

8.1. 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。

8.2. 診断基準

8.2.1. 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

8.2.2. 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、血腫による低吸収域を認め、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

8.3. 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

8.3.1. 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）

8.3.2. 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

8.3.3. 心血管死亡

心筋梗塞、脳卒中による死亡、突然死

8.3.4. 末期腎疾患

透析導入あるいは腎移植

9. 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。

9.1. 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（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。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 H_0 : 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 H_1 : 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

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、 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。

○2群に分けた場合の解析（中位および高位群 vs. 低位群）

LDL コレステロールまたは血圧の群を表す変数を $X(t)$ とし、中位または高位群である時点では $X(t)=1$ 、低位群である時点では $X(t)=0$ とする。観察開始時点で中位または高位群であった人がある時点 $t=t_0$ で低位群に変わった場合、 $X(t)$ を

$$X(t) = \begin{cases} 1 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases}$$

とすることで、低位群に対する中位または高位群のハザード比を算出する。

○3群に分けた場合の解析（中位群 vs. 低位群、高位群 vs. 低位群）

LDL コレステロールまたは血圧の3群を表すダミー変数を $X_1(t)$ 、 $X_2(t)$ とし、高位群である時点では $X_1(t)=0$ 、 $X_2(t)=1$ 、中位群である時点では $X_1(t)=1$ 、 $X_2(t)=0$ 、低位群である時点では $X_1(t)=0$ 、 $X_2(t)=0$ とする。観察開始時点で高位群であった人がある時点 $t=t_0$ で低位群に変わった場合、 $X_1(t)$ 、 $X_2(t)$ はそれぞれ、

$$X_1(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases} \quad X_2(t) = \begin{cases} 1 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases}$$

中位群であった人がある時点 $t=t_0$ で低位群に変わった場合、 $X_1(t)$ 、 $X_2(t)$ はそれぞれ、

$$X_1(t) = \begin{cases} 1 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases} \quad X_2(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases}$$

高位群であった人がある時点 $t=t_0$ で中位群に変わった場合、 $X_1(t)$ 、 $X_2(t)$ はそれぞれ、

$$X_1(t) = \begin{cases} 0 & (t < t_0) \\ 1 & (t \geq t_0) \end{cases} \quad X_2(t) = \begin{cases} 1 & (t < t_0) \\ 0 & (t \geq t_0) \end{cases}$$

といったダミー変数を導入することによって中位群 vs.低位群、高位群 vs.低位群に対するハザード比を算出する。

9.2. 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 JDACS 研究(JDACS 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

9.3. 副解析

擬似ランダム化

○血圧および LDL コレステロール低下群とその他の群（中位群および高位群）との比較

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。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 H_0 : 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 H_1 : 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

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、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。

9.4. データベース設計

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。

ID	施設名	生年月日	年齢	性別	身長	その他
重複なし			登録日における年齢	1: male 2: female		登録時から変更がない変数

○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。

ID	施設名	測定日	測定項目
重複あり			検査 服薬 既往 など

○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。

ID	施設名	生存時間	イベント発生の有無	イベントの種類
重複あり		登録日と イベント 発生日か ら計算	0: censored 1: failures	1: 死亡 2: 脳卒中発症 3: 心筋梗塞発症

10. 被験者の同意に関する項目

本研究は純粋な観察研究であり、いかなる介入および研究のための特別な検査は一切行わない。このような研究では、厚生労働省の臨床研究の倫理指針改訂版でも明記されているように、文書による同意取得は必要とされていない。しかし、研究を実施していることは、ポスター等で公開する。

11. 試験における倫理的配慮について

11.1. 被験者の人権保護に関する事項

登録された患者は本研究における患者番号(登録番号)をつけることで匿名化を行なう。また、データシートには患者イニシャル及び生年月が含まれるが、名前、カルテ番号など個人を特定できる情報は記載しない(連結可能匿名化)。またデータセンターでは、琉球大学臨床研究支援センターに匿名化された状態で調査票が送付され、患者番号で対応する。データの管理及び患者番号とカルテ番号との対応表は各施設の個人情報管理者により厳重に管理される。

11.2. 被験者の理解と同意

本研究は純粋な観察研究であり、いかなる介入および研究のための特別な検査は一切行わない。このような研究では、厚生労働省の臨床研究の倫理指針改訂版でも明記されているように、文書による同意取得は必要とされていない。しかし、研究を実施していることは、ポスター等で公開する。

11.3. 被験者に生じる危険性と不利益に関する事項

本研究は純粋な観察研究であり、日常診療の範囲内で生ずる危険および不利益は診療の範囲内で対処する。

12. 研究の終了又は中止・中断

責任者が本試験を終了または中止・中断した場合には、3ヵ月以内にその旨とその理由を文書で本試験の承認を得た倫理審査委員会へ報告する。

13. 記録等の保存

記録の保管責任者は主任研究者である植田真一郎(琉球大学)およびデータ管理責任者、生物統計勝亦百合子(琉球大学)が、試験の中止又は終了後3年の間、本試験に係わる必須文書を保存する。

14. 健康被害補償

本研究は純粋な観察研究であり、日常診療を超えた危険は生じない。したがって有害事象が生じた際は通常の診療と同様に病院で対処する。

15. 公表に関する取り決め

本試験の未発表データ等の情報及び本試験の結果の一部又は全部を学会、雑誌等外部

に発表する場合には，責任者の責任のもと取り扱うこととする。

16. 研究費

平成 21 年度 厚生労働省科学研究費補助金（主任研究者 植田真一郎）による

17. 研究実施体制

17.1 患者登録およびデータマネジメントセンター

特定非営利活動法人 臨床評価研究所
責任者 理事長 森本剛
電話 075 751 4247/FAX 075 751 4250

17.2 試験事務局

責任者 植田 真一郎
琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センター
担当者：小波津睦代
TEL：098-895-1195 FAX：098-895-1447

17.3 研究運営

主任研究者 植田真一郎 (研究統括者)
主任研究者 野出孝一 (ランダム化比較試験, 観察研究担当)
主任研究者 井上卓 (観察研究担当)

17.4 運営およびプロトコル作成委員会

植田真一郎	琉球大学
野出孝一	佐賀大学
島田建永	大阪掖済会病院
井上卓	琉球大学
勝亦百合子	琉球大学
松島雅人	東京慈恵会医科大学
佐田政隆	徳島大学
東幸仁	広島大学
石橋豊	島根大学
新崎修	豊見城中央病院

17.5. 生物統計委員会

松島雅人	東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室 准教授
勝亦百合子	琉球大学医学部医学科 衛生学・公衆衛生学分野 助教

17.6 生物統計コンサルテーション

森本剛 特定非営利活動法人 臨床評価研究所

17.7 イベント評価委員会

川副信行 医療法人社団 新日鐵八幡記念病院

18. 參考資料

18. 1. 引用文献

1. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
2. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 ;294:2437-45.
3. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al.: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 438-445.
4. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 ;362:782-8.
5. Turnbull F: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362**: 1527-1535.
6. Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ*. 2005;330:821.
7. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, et al.: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431-1439.
8. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al.: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; **51**: 393-398.
9. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*. 2009 ;30:2461-9.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
11. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 ;336:601-5.

12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008 ;337:a2423.
13. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA*. 2007 ;297:278-85.

18.2. 研究協力施設一覧

平成 21 年 12 月現在

琉球大学病院
豊見城中央病院
南部徳洲会病院
沖縄赤十字病院
ちばなクリニック
与那原中央病院
南部医療センター
大道中央病院
広島大学医学部附属病院
徳島大学医学部附属病院
島根大学医学部附属病院
自治医科大学さいたま医療センター
大阪掖済会病院
済生会二日市病院
唐津赤十字病院
佐賀県立病院好生館
嬉野医療センター

Ⅲ. 添付資料 2

前向きコホート研究の患者登録における横断的解析

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・ 降圧療法と標準治療の観察研究

対象者の背景

	JCAD (N=13812)	CHD研究 (N=622)
男性 - %	77	68
年齢 - 歳	65.5±9.8	68.0±4.4
既往歴 - %		
糖尿病	40.3 (IGT)	100
高血圧	58	83
肥満	39	55
高脂血症	57	54
喫煙歴	39	20
脳卒中	-	15
心筋梗塞	28	27
PCIの既往	-	34
CABG	-	7

身体所見, 心血管リスクおよび生活習慣

	CHD研究 (N=622)
血圧 - mmHg	
収縮期血圧	137±21
拡張期血圧	75±13
心拍数 - bpm	76±15
脂質 - mg/dl	
総コレステロール	190.6±44.3
HDLコレステロール	53.6±33.9
LDLコレステロール	114.4±39.3
中性脂肪 - mg/dl	163.3±127.1
HbA1c - %	7.1±1.6
Body mass index	25.9±4.4

身体所見, 心血管リスクおよび生活習慣

	JCAD (N=13812)	CHD研究 (N=622)
冠動脈造影所見		
LMT病変 - %	5	9
病変枝数	1.78±0.80	1.69±0.98
0枝		12
1枝		33
2枝		29
3枝		26
左室駆出率 - %		61±13

血圧および脂質の管理状況

血圧および脂質の管理状況	(N=622)
SBP < 130 and DBP < 80	30
LDL < 100	39
SBP < 130 and LDL < 100	11
SBP < 120	17
LDL < 85 -%	18
SBP < 120 and LDL < 85	3

内服薬

	JCAD (N=1,3812)	CHD研究 (N=622)
ACE阻害薬 - %	32	26
ARB - %	14	46
スタチン - %	37	61
Other antilipid - %	3	7
アスピリン - %	87	87
β遮断薬 - %	30	30
カルシウム拮抗薬 - %	50	49
亜硝酸薬 - %	60	32
利尿薬 - %	-	29
α遮断薬 - %	2	3

イベント

イベント内容	N=339
総イベント数	55
総死亡	28
急性心筋梗塞	3
脳卒中	12
脳梗塞	8
脳出血	4
不安定狭心症	14
心不全	23
冠動脈バイパス術	19

IV. 添付資料 3

研究計画書 ランダム化比較試験