

201114024B

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

総合研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 24(2012)年 5 月

目 次

I. 総合研究報告書

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

琉球大学 植田 真一郎 ----- 1

(添付資料 1) 観察研究 研究計画書 ----- 47

(添付資料 2) ランダム化比較試験 研究計画書
ランダム化比較試験 調査票 ----- 69

(添付資料 3) バイオマーカーに関する付随的研究 研究計画書 ----- 127

II. 学会に関する資料

(添付資料 4) 日本心臓病学会 抄録 ----- 137

(添付資料 5) 日本循環器学会シンポジウム ----- 145

III. 班会議に関する資料

(添付資料 6)

開催日時:平成 22 年 3 月 5 日(金) 午前 7:00-8:30
場 所:国立京都国際会館 6F(Room663) ----- 151

(添付資料 7)

開催日時:平成 22 年 9 月 18 日(土) 午前 7:15-8:30
場 所:東京国際フォーラム ガラス棟 6F G605 ----- 159

(添付資料 8)

開催日時:平成 23 年 9 月 23 日(金) 午後 12:00-13:00
場 所:神戸国際会議場 404 会議室 ----- 169

(添付資料 9)

開催日時:平成 24 年 3 月 16 日(金) 午前 7:00-8:20
場 所:福岡サンパレスホテル 4 階 第 5 会議室 ----- 195

IV. 研究支援に関する資料

(添付資料 10) ランダム化比較試験 研究支援 ----- 211

I. 総合研究報告書

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

琉球大学 植田 真一郎

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）
総合研究報告書

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急性冠症候群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(RCT)の研究計画の作成、試験実施支援体制の構築、患者登録および経過観察を開始した。コホート研究では開始時および観察期間中の血圧および脂質管理状況と心血管イベントに関する preliminary analysis をおこなったが、積極的管理と心血管イベントのリスク低下は関連しなかった。

研究分担者

野出孝一 佐賀大学医学部 教授	島田健永 大阪市立大学医学部 循環器
井上卓 琉球大学大学院医学研究科 特	内科
命助教	石橋豊 島根大学医学部附属病院 准教
東幸仁 広島大学大学院医学研究科 准	授
教授	植田育子 琉球大学大学院医学研究科
勝亦百合子 琉球大学大学院医学研究科	特命助教
助教	村田京子 琉球大学大学院医学研究科
松島雅人 東京慈恵会医科大学 准教授	特命助教
大屋祐輔 琉球大学大学院医学研究科	安藤真一 済生会二日市病院 副院長
教授	百村伸一 自治医大さいたま医療センタ
佐田正隆 徳島大学大学院ヘルスバイオ	ー 教授
サイエンス研究部 教授	香坂俊 慶応大学医学部 助教
新崎修 豊見城中央病院 循環器科部長	安隆則 琉球大学大学院医学研究科 准
川満克紀 南部徳洲会病院 副院長	教授
仲田正剛 社会医療法人敬愛会ちばなク	今西政仁 大阪市立総合医療センター
リニック 院長	腎センター/臨床研究センター部長

古堅勝也 沖縄県企画部 科学技術振興課 班長
 寺本美幸 沖縄県企画部 科学技術振興課 主任技師
 田口晴之 大阪掖済会 心臓血管内科部長
 門上俊明 福岡県済生会二日市病院 循環器部長

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。

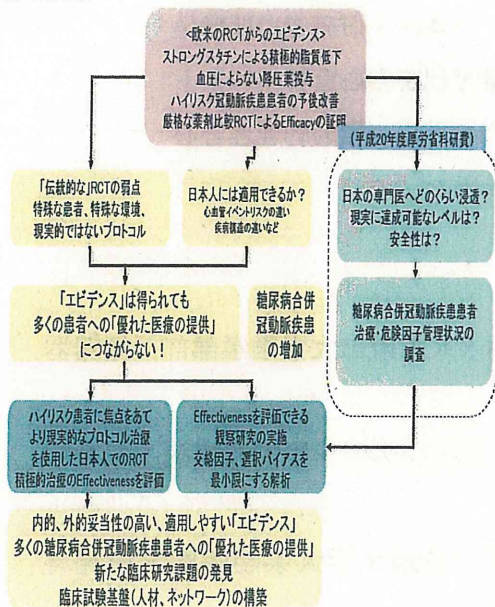
A. 1. 本研究の必要性

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、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。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 試験や IDEAL 試

A. 研究目的 (図1)

研究の目的、必要性



本研究の目的は、日本人の糖尿病合併冠動脈疾患(CHD)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てeffectivenessを評価できる観察研究を並行して実施し、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

験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、降圧目標によってランダム化した試験は少なく、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。最近発表された ACCORD 試験は糖尿病合併高血圧患者を対象としたものであるが、積極的降圧は脳卒中のリスクを軽減させたものの、心筋梗塞リスクに関しては明瞭な結果を得られなかった。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。

これまでのこの領域の臨床試験は製薬会社による資金提供のもと特定の薬剤について行われてきたが、診療に必要なのはむしろ血圧や脂質のコントロール目標値の設定であり、どのスタチンや降圧薬が最も優れているかに関しては、医師は製薬会社ほどの関心を持たない。したがって薬剤よりも標準的治療と積極的治療というような治療法、治療方針の比較試験が必要になる。このような治療方針の比較試験は、盲検化は不可能でオープン試験になるため、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 (急性冠症候群) の既往がある糖尿病合併 CHD 患者を対象とする。

A.2 医師主導型臨床研究における支援体制の必要性

省令 GCP が適用されない医師主導型研究ではランダム化比較試験にせよ、観察試験研究にせよ自律的なデータの信頼性の担保が必要とされる。厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針では被験者保護に関しては十分な記載があるものの、結果の信頼性確保に関しては規制がない。厚生労働省は今後治験以外の臨床試験に関して ICH-GCP を適用することを検討している。そうすると少なくとも標準治療を確立するための市販後ランダム化比較試験ではモニタリング

や監査に対応できる体制が必要とされる可能性がある。しかしかといって未承認薬の臨床試験である治験と同じ規制を適用させることも問題がある。医師主導型といいつつ実は企業の seeding trial でしかない研究も多いが、真の中立的な試験においてはスタッフを雇用するのに十分な研究費が得られないことも多く、研究コーディネーター（CRC）の数も限られている。本研究を通して、将来の研究体制を見据え、被験者保護と信頼性確保を適切なレベルで行える研究支援体制を構築していくことが必要である。本研究では CRC による支援体制計画と実施状況を報告し、考察を加えた。

本研究は「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」と「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、降圧に関するランダム化比較試験」からなり、前者においても半年おきに血圧、LDL コレステロール値、心血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)を記録し、それらを時間依存性変数として解析を行うため、通常のコホート研究よりも研究支援の必要性が高い。後者はランダム化比較試験としての支援が必要であるが、薬剤ではなく、治療方針の割り付けに関する被験者への説明と同意や開始後のアドヒアランスのチェック、オープン試験であるが故のイベント報告の難しさなど課題も多い。

A.3. これまでの経緯

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

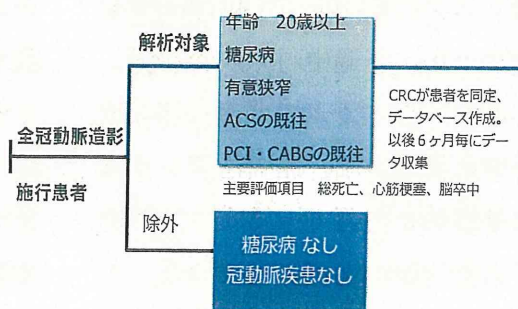
成 20 年度厚労省科研費で、CRC 派遣による対象患者のレジストリ作成を実施し、結果を観察研究の解析計画作成、データベース、RCT の患者選択除外基準、治療計画作成、pre-study screening として活用している。従来の RCT の問題点の一つが「欧米に追従した現実離れした研究計画」であるがこの点を 20 年度の研究で克服し、かつ迅速な研究の実施に資する。

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。

平成 21 年度は実質 4 ヶ月間の研究期間であった。平成 22 年度および 23 年度はひきつづき研究計画の完成、観察研究の登録とランダム化比較試験のための患者プレスクリーニング、ランダム化臨床試験への登録を実施した。

B. 研究方法

B.1. 後ろ向き／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）



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

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。探索的に可能な施設は冠動脈CTによる冠動脈病変の評価を実施する。悪性腫瘍に罹患している患者(無病期間3年未満)は除外する。本年度はpreliminary analysisとして沖縄県分担施設の患者786名について観察開始時の血圧と心血管イベントの関連を解析した。

B.1.2. 研究デザイン

後ろ向き/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 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

が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、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。

また本年度は preliminary analysis として観察開始時の血圧とイベント発症に関する解析を行った。

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. 研究支援体制

B.1.9.1. CRC によるデータ収集

まず分担研究施設の 2006 年以降の心臓カテーテル検査レポートをデータベース化し、あるいはデータベース化されたレポートにアクセスし、糖尿病合併冠動脈疾患患者を選択した。その後診療録にアクセスして登録基準に合致するかを CRC が確認して、必要な情報（冠動脈造影の結果、既往歴、患者背景、使用薬剤、危険因子管理状況など）を得た。データマネージャーとの共同作業でベースラインデータベースを構築した。その後半年毎の血圧や脂質、血糖値、イベント発生状況を施設訪問により記録した。登録時に記録する情報はデータ記載日・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(BF)・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)であり、経過観察時(6ヶ月おき)にはデータ記載日・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・イベント内容である。

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、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。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

平成20年度の横断研究の結果(添付資料1)に基づいて、班会議を重ね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。特に最近積極的降圧がむしろ有害とする報告があり、プロトコルの決定は慎重に行った。(詳細は添付の研究計画書参照。研究計画書およびCRFを添付資料2として添付)



一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合(割り付けをマスクされた委員会が判定)

B.2.1 対象患者

20歳以上の2型糖尿病で、急性冠症候群(心筋梗塞、不安定狭心症)の既往を持つ患者1000名を対象とする。同意取得前、あるいは登録前1年間の血圧またはLDLコレステロールが、ガイドライン目標値(外来収縮期血圧130mmHg未満、LDLコレステロール100mg/dl未満)を達成していないもの、血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものを対象とする。

(1) 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者、(2) 慢性腎不全により維持透析中の患者、(3) スタチン系薬剤が禁忌、(4) 心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群とみなされる不安定狭心症発症3ヶ月以内、(5) 妊娠あるいは授乳中(6) その他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、試験参加が不可能と考えた患者は除外する。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。

B.2.2. 研究デザイン

積極的脂質低下・降圧治療群と標準治療群の非盲検無作為化群間比較による多施設共同試験。エンドポイントのエンドポイント判定は割付治療薬剤をマスクして独立した委員会が行なう。(PROBE法) 割付は年齢(65才以上、未満)、性別、ヘモグロビンA1C(7.0%以上、未満)、収縮期血圧(140mmHg以上、未満)、LDLコレステロール(120mg/dl以上、未満)eGFR(60ml/min以上、未満)、喫煙、非喫煙を層とした最小化法とする。割り付けはWEBあるいはFAXを用いて実施する。

B.2.3. 研究実施期間

登録期間は1.5年、観察期間3年。イベント発症数、中間解析の結果によっては延長または短縮となる可能性がある。プロトコル治療終了後さらに7年間の観察を行う。

B.2.4. エンドポイント

一次エンドポイントは死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中(TIAを除く)、

不安定狭心症の複合エンドポイント(ファーストイベントの複合とする)である。二次エンドポイントは一次複合エンドポイントの各々の構成イベント、心血管死亡 心不全の新規発症、増悪による入院、末期腎臓疾患(移植、透析導入)、末梢動脈疾患である。死亡以外のエンドポイントでは観察を継続する。

B.2.5 プロトコル治療(介入内容)

積極的脂質低下・降圧群ではLDLコレステロール70mg/dlから85mg/dlまで、収縮期血圧120mmHg未満を目標とする。用いる薬剤の制限、指定はないが、投与量は承認用量内とする。標準治療群では現行のガイドラインに沿ってLDLコレステロールを100mg/dl未満、収縮期血圧130mmHg未満を目標とする。

B.2.6 心血管イベントの診断基準

B.2.6.1. 急性心筋梗塞

典型的な胸痛発作時に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)および血清学的異常:心筋逸脱酵素が正常の2倍以上まで上昇、もしくはその他マーカー(トロポニンTなど)の上昇が認められるものとする。PCI後のCPK上昇については5倍以上の上昇が認められた場合、心筋梗塞と診断する。

B.2.6.2. 脳卒中(脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)

脳梗塞は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

を有する症例とする。脳出血は 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とする。くも膜下出血は 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 ヶ月以内に寛解する

B. 2. 6. 3. 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. 2. 7. 統計解析

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」「不安定狭心症の発症」の複合 (いずれかの発症) 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」および「脳卒中の発症」「心

筋梗塞の発症」「不安定狭心症の発症」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」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」「不安定狭心症の発症」までのイベントフリー期間は通常治療群に比べて長い

B. 2. 7. 2. サンプルサイズ

これまでに報告されている本邦の冠動脈疾患の研究より、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% と仮定すると、登録期間 1 年 6 ヶ月半、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 と見積もられる。

通常治療群 イベントフ リー/年	積極的低下治 療群イベント フリー/年	登録 期間	全体	各群
0.88	0.916	6ヶ月	746	373
		1年	704	352
		1.5年	666	333
		2年	634	317

通常治療群 イベントフ リー/年	積極的低下治 療群イベント フリー/年	登録 期間	全体	各群
0.92	0.936	6ヶ月	2666	1333
		1年	2504	1252
		1.5年	2364	1182
		2年	2242	1121

B. 2. 7. 3. ランダム化割り付け

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年齢(65才以上、未満)、性別、ヘモグロビンA1C(7.0%以上、未満)、収縮期血圧(140mmHg以上、未満)、LDLコレステロール(120mg/dl以上、未満) eGFR(60ml/min以上、未満)、喫煙、非喫煙を用いる(連続変数はカテゴリー化を行う)。

B.2.7.4. 解析

intension-to-treat の原則に基づき、プロトコルによる治療に参加した全ての被験者を解析対象として割付通りに解析を行う。

B.2.7.4.1 一次エンドポイントの主要解析

一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症の複合エンドポイント発症が治療群間で違いが認められるかどうか調べる。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。

B.2.7.4.2 二次エンドポイントの主要解析

死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、新たな心不全発症、末期腎疾患(透析導入、移植)の各々のエンドポイント発症が治療群間で違いが認められるかどうか調べる。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。

B.2.7.4.3 副次的解析

複合エンドポイント発症と被験者の背景因子との関連について検討するため、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析を実施する。また、複合一次エンドポイント発症に関与する因子について積極的治療群と標準治療群で比較を行なう。また、経時的な血圧、LDL、クレアチニンの変化についても、治療群での違いについて解析を行なう。

B.2.7.4.4 サブグループ解析

サブグループ解析としてはあらかじめ割り付け因子として設定した年齢、性、血圧、LDLコレステロール値について、一次複合エンドポイントについて実施する。

B.2.7.4.5 有害事象に関する解析

各治療群で発現した有害事象の項目ごとに集計を行い、 χ^2 検定により両群間の発生率に違いが認められるかどうか調べる。

B.2.7.4.6 付随研究による探索的な解析

本研究のデータを有効に活用するために、本研究の関係者(諸委員会委員、研究協力医師など)にデータを公開し、付随研究(サブスタディ)を実施する。ただし、本研究のデータから結論を強く主張できる項目は主要評価項目に限られるため、全ての付随的研究は探索的なものと位置付けられる。

B.2.7.4.6. 中間解析

予想されるイベント数(一次エンドポイントとして300)の50%が発症した時点で一次複合エンドポイント(死亡、非致

死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症)について、中間解析を実施する。中間解析を行った時点での早期中止は、Petoの方法に則り2群間において上記のエンドポイントの著しい違い($p < 0.001$)が認められた場合に限られる。中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会のみで報告する。独立データモニタリング委員会では中間解析の結果に基づいて、試験運営組織に試験の継続、計画の変更または中止に関する勧告を行なう。

B. 2. 8. 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、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。

B. 2. 9. CRC による研究支援体制

観察研究で登録した患者から、ランダム化比較試験の選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を選択し(pre screening)、この患者に関して、主治医に登録可能であることを知らせ、さらに詳細な、最新の情報に基づいて登録を検討、主治医が登録可能と判断すれば、外来日に待機し、主治医の説明の後、別室で詳細な説明を行い、同意を取得した。その後半年おきに検査の依頼、イベント発症時には報告書の作成を行った。

B. 2. 10. モニタリングと監査

CRC が施設を訪問して行うオンサイトモニタリングとデータセンター(NPO 臨床評価研究所)が行うセントラルモニタリングを併用する。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. ランダム化比較試験における付随的研究(添付資料 3)

B. 3. 1 対象患者

「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を比較するランダム化比較試験」の

対象患者のうちこの付随的研究に同意を得られた患者

B. 3. 2 研究目的

本研究は、心筋梗塞既往を有する日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において、血液サンプルで動脈硬化、冠動脈疾患に関するバイオマーカー測定を行い積極的脂質低下・降圧療法とバイオマーカーの関連、心血管イベントとバイオマーカーの関連を目的とした、「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を比較するランダム化比較試験」の付随的研究である。

B. 3. 3. 方法

同意を得られた患者より一般的臨床検査のための採血時に追加で約 10ml (1 回あたり) 採血する。採血は症例登録時・試験開始 6 月後、1 年後の 3 回行う。

B. 3. 4 測定

NT proBNP、高感度 CRP、高分子アディポネクチン、RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE を佐賀大学医学部 循環器内科において測定する。一部の項目は外部に測定を委託する。

C. 結果および進捗状況

C. 1. 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 24 年 1 月までに登録可能であった症例は 4406 症例 (平均年齢 68 ± 10 歳、男性 66%) 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 $138 \pm 12/75 \pm 10$ mmHg、 110 ± 25 mg/dl であった。

C. 1. 1. 観察開始時血圧とアウトカム (死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合) の関連
観察開始時の収縮期血圧が 130mmHg 未満の群と以上の群間には死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合エンドポイントの発生リスクは差がなかった (図 C1. 1. a)。また下四分位点にあたる 123mmHg 未満、以上の群間でも差を認めなかった (図 C1. 1. b)。年齢、性、肥満、脳卒中、心筋梗塞、LDL、HbA1c、スタチンで補正を行っている。

C. 1. 2. 観察期間中の血圧のコントロール状況とアウトカム (死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合) の関連

観察開始後 12 ヶ月の平均収縮期血圧が 130mmHg 未満の群と以上の群間には死亡、脳卒中、心筋梗塞の発生リスクは差がなかった (図 C1. 2. a)。また下四分位点にあたる 123mmHg 未満、以上の群間でも差を認めなかった (図 C1. 2. b)。年齢、性、肥満、脳卒中、心筋梗塞、LDL、HbA1c、スタチンで補正を行っている。

C. 1. 3 観察開始時血圧 (下四分位点) とそれぞれのアウトカム (死亡、脳卒中、心筋梗塞) の関連
死亡リスク (図 C1. 3. a) 心筋梗塞リスク (図 C1.3. b)、脳卒中リスク (図 C1.3. c)、それぞれに関して 123mmHg 未満と以上の群間には差を認めなかった。

C. 1. 4. 観察期間中血圧（下四分位点）とそれぞれのアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞）の関連

観察開始後 1 年の収縮期血圧が 123mmHg 未満の群では死亡リスク（図 C1. 4. a）が有意に高かった（Log Rank Test $p=0.0405$ 、年齢、性、脳卒中既往、心筋梗塞既往、ベースライン時スタチンの使用、ベースライン時連続変数としての LDL-C で調整した Cox の比例ハザードモデルでは HR1.87, $p=0.038$ ）。心筋梗塞リスク（図 C1. 4. b）、脳卒中リスク（図 C1. 4. c）、それぞれに関しては観察開始後 1 年の収縮期血圧 123mmHg 未満と以上の群間には差を認めなかった。

表 C1 収縮期血圧とアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）

Variables	ハザード比	95%信頼区間	
観察開始時SBP			
vs 130 mmHg ≤	0.96	0.62 - 1.47	NS
vs 123 mmHg ≤	0.99	0.61 - 1.56	NS
観察開始12ヶ月後SBP			
vs 130 mmHg ≤	1.06	0.65 - 1.69	NS
vs 123 mmHg ≤	1.12	0.67 - 1.84	NS

C. 1. 5. 観察開始時の LDL コレステロールレベルとアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）の関連

観察開始時の LDL コレステロールが 100mg/dl 未満の群と以上の群間には死亡、脳卒中、心筋梗塞の発生リスクは差がなかった（図 C1. 5. a）。また下四分位点にあたる 123mmHg 未満、以上の群間でも差を

認めなかった（図 C1. 5. b）。年齢、性、脳卒中既往、心筋梗塞既往、ベースライン時スタチンの使用、ベースライン時収縮期血圧（連続変数として）で補正を行っている。

C. 1. 6. 観察期間中の LDL コレステロールレベルとアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）の関連

観察開始後 12 ヶ月の平均 LDL コレステロールが 100mg/dl 未満の群と以上の群間には死亡、脳卒中、心筋梗塞の発生リスクは差がなかった（図 C1. 6. a）。また下四分位点にあたる 88mg/dl 未満、以上の群間でも差を認めなかった（図 C1. 6. b）。年齢、性、肥満、脳卒中、心筋梗塞、収縮期血圧（連続変数）、HbA1c、スタチンで補正を行っている。

C. 1. 7. 観察開始時 LDL コレステロール（下四分位点）とそれぞれのアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞）の関連

死亡リスク（図 C1. 6. a）心筋梗塞リスク（図 C1. 6. b）、脳卒中リスク（図 C1. 6. c）、それぞれに関して 88mg/dl 未満と以上の群間には差を認めなかった。

C. 1. 8. 観察期間中の LDL コレステロールレベルとそれぞれのアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞）の関連

観察開始後 1 年の LDL コレステロールが 88mg/dl 未満の群では死亡リスク（図 C1. 8. a）が有意に高かった（Log Rank Test $p=0.032$ 、年齢、性、脳卒中既往、心筋梗塞既往、ベースライン時スタチンの使用、ベースライン時連続変数としての収縮期

血圧、HbA1c で調整した Cox の比例ハザードモデルでは HR2.12, p=0.027)。心筋梗塞リスク (図 C1.8. b)、脳卒中リスク (図 C1.8. c)、それぞれに関しては観察開始後1年の LDL コレステロールが 88mg/dl 未満と以上の群間には差を認めなかった。

	ハザード比	95%信頼区間	
観察開始時LDL			
vs 100 mg/dl ≤	0.96	0.63-1.44	NS
vs 88 mg/dl ≤	0.89	0.53-1.41	NS
観察開始12ヶ月後LDL			
vs 100 mg/dl ≤	0.97	0.56-1.71	NS
vs 88 mg/dl ≤	1.22	0.68-2.12	NS

C.1.9. 観察開始時のスタチンの使用、非使用とアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞）の関連

スタチン使用患者群はスタチン非使用患者と比べ、LDL コレステロール値、血圧は差がないが、死亡、脳卒中、心筋梗塞のリスクが 62%低く (HR 0.38, p<0.0001) 総死亡も 57% (HR 0.43, p=0.0009) 低かった。

C1.10. 観察期間中の心拍数とアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞）の関連

追跡中の HR レベルによる複合イベントの発生率は以下の通りであった：HR<85bpm、4.8/100 人年；HR≥85bpm、5.3/100 人年。単変量 COX 解析の結果、HR が 10bpm 上昇毎に、複合イベントの発症リスクは 29% (95%CI: 10—49%) 増加した一方、HR≥85bpm の対象者は、複合イベント発症リスクが 67% (95%CI: 15—138%) 増加した。年齢、性、心筋梗塞、脳卒中、BMI、収縮期血圧、HbA1c、スタチン、β遮断薬で補

正したところ、HR の 10bpm の上昇は、複合イベント発症リスクを 35% (95%CI: 11—65%) 増加させ、HR≥85bpm の対象者は、複合イベント発症リスクが 91% (95%CI: 19—198%) 増加した。

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、研究支援体制が構築された。(承認された最終の研究計画書は添付資料参照) 個々の施設での研究実施支援体制の確認の後 WEB での登録が開始された。また WEB での登録ののちの WEB データ管理、進捗管理に関するプログラムや手順書は外部委託により作成された。

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 (70-85mg/dl) および収縮期血圧 (120mmHg) 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。平成23年度はPCIに関連した心筋梗塞の診断基準を追加し、プロトコルを固定した上でCRFを固定。その後登録を開始した。表1に現在100名の患者が登録された時点で行った欠損値の程度、ランダム化による群間の同等性の確認とそれぞれの群の臨床的背景を示す。収縮期血圧130mmHg以上かLDL100mg/dl以上のどちらかを満たせば登録できるとしたので、LDLコレステロールの平均値は100mg/dlを下回っている。

研究支援体制についてはプロトコルが数回改訂された後、WEBによる登録割り付けシステムが完成し患者登録が開始された。登録にあたってはCRCが主任研究者と共に分担研究施設に出向き、医師に登録手順について説明を行う等のキックオフミーティングを開催、その後CRCが定期的に訪問しコホート研究に登録された患者のスクリーニング、説明と同意取得を行った。ランダム化比較試験研究支援に関する資料を添付資料4として添付する。

C.3. 付随的研究

研究計画書が作成、承認され、主要施設の倫理審査委員会で承認された。現在佐賀大学を中心に登録が開始されている。

D. 考察

D.1. 後ろ向き／前向きコホート研究に関する考察

D.1.1. ベースラインデータの考察

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はガイドライン遵守という視点からは十分とは言えない事が明らかになった。欧米のエビデンスも治療内容に十分反映されているとは言えない。しかし少なくとも日本のエビデンスが存在しない以上、ガイドラインの遵守を求める根拠は強固ではなく、本研究(観察研究、ランダム化比較試験)によるエビデンスの創出が求められている。

D.1.2. 開始後の血圧、脂質と心血管イベントに関する考察

開始時血圧と心血管イベントの関連に関する解析では関連が認められなかった。しかし本研究では経過中の血圧を時間依存性変数として解析することを本来の目標としているので、次に、観察開始後1年間の血圧と脂質とアウトカムの関連を解析した。血圧に関してはJSH2009ガイドラインなどで糖尿病合併高血圧患者あるいは心筋梗塞既往患者の目標血圧とされている収縮期血圧130mmHg達成患者と非達成患者、また本研究の患者レジストリにおける下四分位点である123mmHg達成、非達成患者におけるアウトカムを解析した。本研究プロジェクトのランダム化比