

比較試験ではこの値から積極的治療の降圧目標を 120mmHg としている。結果として 130mmHg 達成、あるいは 123mmHg 未達成は非達成患者と比べてアウトカムの改善はみられていない。脂質に関してはガイドライン推奨値の 100mg/dl および下四分位点の 88mg/dl の達成、非達成患者でアウトカムを比較したが、やはり差は認められなかった。今回一次評価項目は総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合であるが、それぞれの評価項目についても解析を行った。本研究では死因を特定していないため、致死性の脳卒中と心筋梗塞は総死亡に含まれる。したがって非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中は検出力不足の可能性がある。この解析は積極的治療の目標値としたベースラインデータの下四分位点である 123mmHg および 88mg/dl 達成、非達成群間の差を解析した。収縮期血圧 123mmHg 未達成群では死亡リスクが有意に高く、脂質も 88mg/dl 未達成群では死亡リスクが有意に高いという結果になった。観察研究でかつ探索的な解析であるものの、この結果は積極的な血圧、脂質の管理がかならずしもアウトカムを改善しない可能性を示唆している。これはやはり糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした INVEST 研究で観察を延長して行った解析と同様の結果である。ランダム化比較試験ではなく、達成した血圧と予後を観察した結果収縮期血圧 120mmHg 未達成ではむしろ死亡率を高める可能性があることが報告され

た。ただし、この研究では血圧が低い群に心不全患者が多く含まれる等、かならずしも低い血圧と死亡率増加の因果関係は成立していない。我々も今後詳細な解析を行う予定である。脂質に関しても積極的脂質低下を支持する結果は得られなかった。脂質に関しては観察研究では因果の逆転が起こり易いとされており、交絡因子の除去が完全ではないことから結果は慎重に解釈する必要がある。例えば栄養状態やがんなど、観察研究では詳細な検討は困難である。脂質低下は予後の改善につながらないものの、本研究ではスタチンの使用患者では非使用患者と比較して予後（死亡、心筋梗塞、脳卒中）はよいという結果である。これを一元的に考えるとスタチンの脂質低下そのものには依存しない効果が存在すると考えられるが、一方で TNT などこれまでの欧米の臨床試験では冠動脈疾患二次予防患者ではすくなくとも LDL70mg/dl までは the lower the better が成立する。しかし本研究の結果はそれを支持しない。

コホート研究は、従来内的妥当性はランダム化比較試験に劣るが外的妥当性は優れるとされた。ランダム化比較試験と異なり原則としてあらゆる患者が登録可能である。したがってより現実の診療を反映しているとされ、合併症を持つ患者、併用薬の多い患者も評価の対象となる。今回の結果のひとつの解釈はそのような患者を含めた集団では積極的な脂質低下降圧は集団としては予後を改善しない、

すなわち改善するのはある程度選択された患者である可能性である。死亡リスクの増加も臨床試験では除外される心機能や栄養状態の悪い患者による可能性、すなわち因果の逆転も否定はできない。今後はより症例数を増やし、交絡因子を除去した解析を行い、結果の一貫性を求める必要があるが、やはりランダム化比較試験の結果を待つことが最善であろう。

## 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、一次エンドポイント（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 まで低下させ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。

## D. 3: 付随的研究に関する考察

動脈硬化性疾患の場合、服薬する期間は少なく見積もっても10年以上になる。しかし多くのこの領域の臨床試験期間は3年または5年であり、長期間にわたる介入の妥当性を評価しにくい。短期間で評価するためには本研究のようにエンドポイントとなる心血管イベント（心筋梗塞や脳卒中）を多く発生するハイリスク患者を対象とするか、重篤でない、客観性に乏しいエンドポイント（狭心症での入院）を組み合わせた複合エンドポイントを使用せざるを得ず、低リスクの患者での疑問の解決にはならず、結果の信頼性も落ちることになる。時間軸の問題を解決するための一つの方法はサロゲートバイオマーカーの開発である。動脈硬化性疾患の診療はいわば血圧、コレステロールといったサロゲートマーカーを指標にして行われる。これは再現性があり、比較的容易に測定され、これらの指標と脳卒中や心筋梗塞発症リスクが関連し、指標を改善させることがリスクを減少（正確にはコレステロールの場合スタチン系薬剤でのみ）させることが証明されているからである。そしてこれらの指標をもとに動脈硬化の進展を抑制し、将来の脳卒中や心筋梗塞などの心血管イベント発生リスクを減少させることが本来の降圧薬や高脂血症薬、糖尿病薬投与の目的である。しかしこれらの薬剤の評価はかならずしも動脈硬化そのものを指標として行われているわけではない。現在の医学では動脈硬化そのものを可視化する

ことは日常診療レベルでは不可能であり、一部の間接的に可視化される動脈硬化巢にしてもそれを頻回に実施して、その進行や治療効果を推定することや、将来の心血管イベントを予測することは容易ではない。結局時間軸の問題を解決するためには臨床試験においても診療においても動脈硬化そのものを反映するサロゲートマーカーが必要となってくる。ただしサロゲートマーカーとして満たすべき条件は厳しく、結局そのために（Surrogacyの確立のために）疫学研究や臨床試験が必要になるなど時間がかかる。本付随的研究ではランダム化比較試験で得られるアウトカムと測定したバイオマーカーの関連を解析することにより、妥当性のあるマーカーを選択する探索的研究の意味合いを有する。

## E. 結論

1. 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、欧米の臨床試験結果からのエビデンスが十分に反映されていない。本研究の最終的な結果が待たれる。
2. コホート研究ではスタチンの使用群では死亡、心血管イベントリスクが低かったが、積極的な脂質低下や降圧が予後を改善するという証拠は得られなかった。因果関係の確立は不可能であるが、むしろ LDL の低値や血圧の低値が死亡リスク

の増加と関連する可能性まで示唆された。

3. 結局糖尿病合併冠動脈疾患における積極的脂質低下、降圧療法の妥当性はランダム化比較試験の結果を待つ必要がある。

4. われわれの提唱した RCT on REGISTRY は RCT とコホート研究を同一の母集団で並行して実施するシステムであるが過去に例は無く、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。治療法の effectiveness に関するエビデンスが得られる。

5. 現在の動脈硬化性疾患の治療は多方面からの介入であり、ひとつのランダム化比較試験、特に薬剤の比較試験で解決できる問題は少ない。コホート研究における探索的な解析を行い、必要と考えられる薬剤、治療法に関して効率よくランダム化比較試験を実施する必要がある。そのような視点からも我々の RCT on REGISTRY は有用な手法である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G.1. 論文発表

植田真一郎 未来の臨床研究 大規模ランダム化比較試験の限界と克服 循環制御 2010;31:120-123 (学会誌での総説)

植田真一郎 トランスレーショナルリサーチとしての臨床薬理学研究 日薬理誌 2010;136:107-110 (学会誌での総説)

樋渡敦、野出孝一：バイオマーカー、カレントセラピー. 30(1):36-40, 2012

川崎真由美、野出孝一：脂質異常症 Circulation. 2 (2) :58-64, 2012

坂本佳子、野出孝一：現在までに明らかにされたエビデンス 脂質異常症治療が心血管イベントに及ぼす効果. Medicina. 48(5):760-763, 2011

辻信介、野出孝一：高血圧診療・話題 a la carte 降圧薬 pleiotropic 効果総合臨床 59(1):92-98, 2010

Inoue T, Node K, et al. Potential benefit of statin therapy for dyslipidemia with chronic kidney disease: Fluvastatin Renal Evaluation Trial (FRET).

Intern Med. 50(12):1273-8, 2011

##### G.2. 学会発表

井上卓ほか 治療経過中の心拍数レベルは、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者の全死亡および心血管疾患発症に関連する 第60回日本心臓病学会 2012年9月 金沢(予定)

井上卓ほか 糖尿病合併冠動脈疾患患者における、予後予測因子としての心拍数の意義 第59回日本心臓病学会 2011年9月 神戸

新崎修ほか 治療経過中の LDL-C レベルは、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者のイベント発症に関連しない 第60回日本心臓病学会 2012年9月 金沢(予定)(学会発表資料1として添付)

植田真一郎 シンポジウム 循環器医師主導型臨床研究のあり方 第31回日本臨床

薬理学会 2010年12月 京都

植田真一郎 シンポジウム 今後の生活習慣病の臨床試験のあり方 第32回日本臨床薬理学会 2011年12月 浜松

植田真一郎 現在の高血圧領域の臨床研究、現況と限界、今後の課題について シンポジウム 我が国における大規模臨床試験の発展に向けて 第34回日本高血圧学会総会 2011年10月宇都宮

植田真一郎 Intensive lipid & Blood Pressure Lowering and Cardiovascular Outcome in CAD patients with Type 2 Diabetes : Design and Rationale of RCT ON REGISTRY シンポジウム 日本独自の臨床試験のあり方と評価 第76回日本循環器学会学術集会 2012年3月 福岡(学会発表資料2として添付)

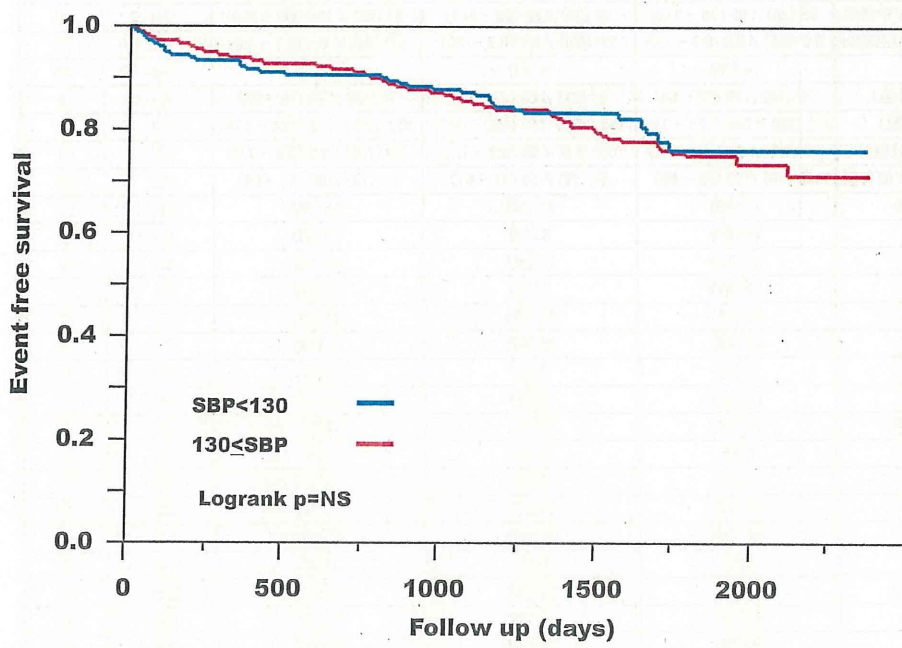
#### H. 知的所有権の取得状況

なし

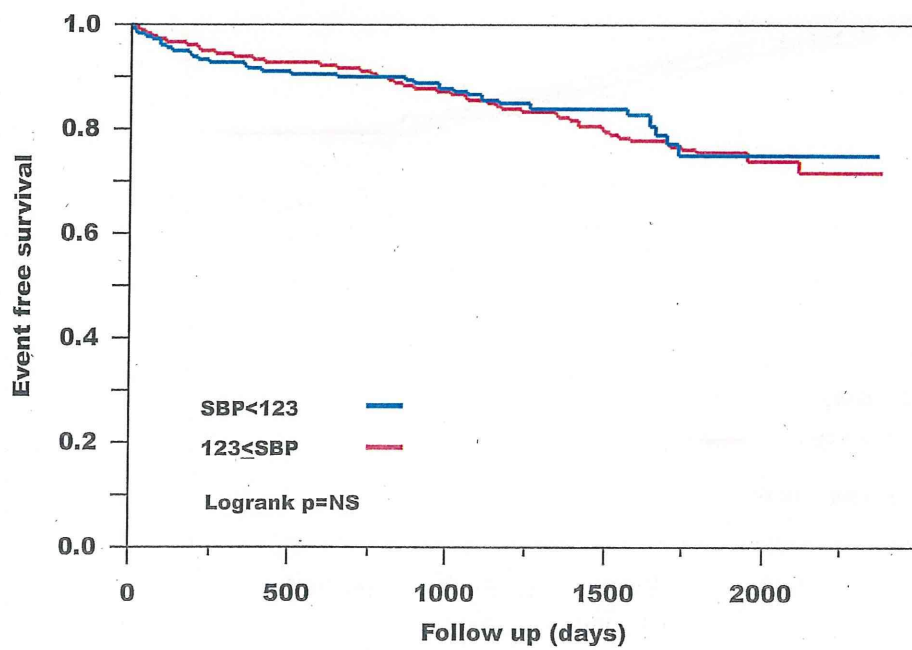
表 1 ランダム化臨床試験登録患者の臨床的背景、投薬内容、危険因子管理状況

	全患者(n=100)	積極的治療群(n=49)	標準治療群(n=51)	P値	欠損値
性別, n (%)	87 (87)	44 (90)	43 (84)	0.4	0
年齢, 平均(SD)	66 (9)	67 (8)	66 (9)	0.7	0
糖尿病歴, 平均(SD)	9 (7)	9 (7)	8 (7)	0.1	0
心筋梗塞既往, n (%)	75 (75)	38 (78)	37 (73)	0.6	0
不安定狭心症既往, n (%)	21 (21)	7 (14)	14 (27)	0.1	0
脳卒中既往, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	0
閉塞性動脈硬化症既往, n (%)	10 (10)	2 (4)	8 (16)	0.09	0
経皮的冠動脈形成術既往, n (%)	56 (56)	27 (55)	29 (57)	0.9	0
冠動脈バイパス術既往, n (%)	15 (15)	7 (14)	8 (16)	0.8	0
喫煙 吸う, n (%)	22 (22)	11 (22)	11 (22)	1.0	0
LDLコレステロール基準, n (%)	52 (52)	22 (45)	30 (59)	0.2	0
血圧基準, n (%)	82 (82)	42 (86)	40 (78)	0.3	0
血圧(収縮期), 平均(SD)／中央値(四分値)	135 (17) / 134 (124 - 146)	135(18) / 133 (123 - 146)	135 (15) / 135 (125 - 144)	1.0	0
血圧(拡張期), 平均(SD)／中央値(四分値)	78 (12) / 78 (70 - 86)	78 (13) / 78 (70 - 86)	77 (10) / 78 (70 - 86)	0.8	0
心拍数, 平均(SD)／中央値(四分値)	77 (12) / 76 (70 - 81)	79 (13) / 78 (72 - 88)	75 (11) / 74 (69 - 80)	0.1	2
総コレステロール, 平均(SD)／中央値(四分値)	174 (31) / 127 (152 - 193)	173 (35) / 171 (147 - 193)	174 (26) / 177 (155 - 190)	0.8	14
トリグリセリド, 平均(SD)／中央値(四分値)	153 (98) / 127 (91 - 190)	170 (119) / 133 (94 - 219)	134 (70) / 120 (89 - 164)	0.2	0
HDLコレステロール, 平均(SD)／中央値(四分値)	51 (12) / 50 (43 - 58)	49 (11) / 48 (42 - 55)	53 (13) / 53 (43 - 63)	0.1	7
LDLコレステロール, 平均(SD)／中央値(四分値)	95 (26) / 99 (75 - 110)	92 (31) / 88 (69 - 111)	97 (21) / 102 (83 - 110)	0.4	0
クレアチニン, 平均(SD)／中央値(四分値)	0.9 (0.5) / 0.8 (0.7 - 1.0)	1.0 (0.4) / 0.9 (0.7 - 1.0)	0.9 (0.5) / 0.8 (0.7 - 1.0)	0.6	0
尿タンパク定性, n (%)	14 (16)	9 (21)	5 (12)	0.2	14
eGFR, 平均(SD)／中央値(四分値)	70 (23) / 70 (57 - 84)	67 (21) / 63 (57 - 76)	74 (25) / 72 (59 - 88)	0.1	0
血糖, 平均(SD)／中央値(四分値)	156 (50) / 143 (123 - 178)	155 (53) / 143 (120 - 180)	157 (48) / 143 (124 - 178)	0.8	0
HbA1c, 平均(SD)／中央値(四分値)	6.9 (1.2) / 6.6 (6.0 - 7.6)	7.0 (1.2) / 6.6 (6.2 - 7.7)	6.9 (1.2) / 6.5 (5.9 - 7.6)	0.7	0
心エコー図 EF, 平均(SD)／中央値(四分値)	56 (14) / 58 (45 - 68)	54 (15) / 56 (41 - 67)	58 (13) / 60 (47 - 69)	0.2	25
HMGCoA還元酵素阻害薬, n (%)	75 (80)	41 (87)	34 (72)	0.07	6
その他の高脂血症薬, n (%)	19 (20)	8 (17)	11 (23)	0.4	6
カルシウム拮抗薬, n (%)	30 (32)	14 (30)	16 (34)	0.7	6
ACE阻害薬, n (%)	20 (21)	7 (15)	13 (28)	0.1	6
ARB, n (%)	51 (54)	27 (57)	24 (51)	0.5	6
β遮断薬, n (%)	40 (43)	22 (47)	18 (38)	0.4	6
α遮断薬, n (%)	2 (2)	2 (4)	0 (0)	0.5	6
ループ利尿薬, n (%)	14 (15)	8 (17)	6 (13)	0.6	6
ループ・サイアザイド利尿薬, n (%)	11 (12)	8 (17)	3 (6)	0.1	6
抗アルドステロン薬, n (%)	5 (5)	4 (9)	1 (2)	0.4	6
Ca拮抗薬/スタチン合剤, n (%)	5 (5)	3 (6)	2 (4)	1.0	7
メトホルミン, n (%)	17 (18)	8 (17)	9 (19)	0.8	6
SU, n (%)	42 (45)	27 (57)	15 (32)	0.01	6
ナテグリニド, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1.0	6
αGI, n (%)	27 (29)	18 (38)	9 (19)	0.04	6
インスリン, n (%)	15 (16)	7 (15)	8 (17)	0.8	6
ピオグリタゾン, n (%)	24 (26)	12 (26)	12 (26)	1.0	6
DPP04阻害薬, n (%)	19 (20)	10 (21)	9 (19)	0.8	6
その他の使用薬剤, n (%)	93 (99)	46 (98)	47 (100)	1.0	6
抗血小板薬(アスピリン), n (%)	81 (86)	41 (87)	40 (85)	0.8	6
抗血小板薬(アスピリン以外), n (%)	53 (56)	24 (51)	29 (62)	0.3	6
抗凝固薬, n (%)	10 (11)	5 (11)	5 (11)	1.0	6
亜硝酸薬, n (%)	14 (15)	7 (15)	7 (15)	1.0	6

図C.1.1.a 観察開始時収縮期血圧 (<130mmHg vs  $\geq$  130mmHg)とアウトカム

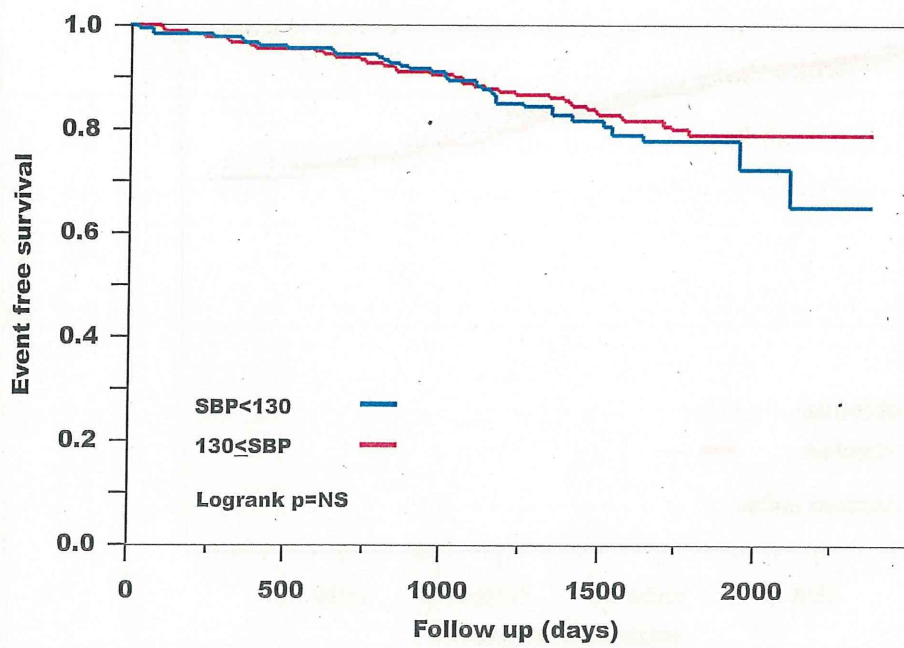


図C.1.1.b 観察開始時収縮期血圧 (<123mmHg vs  $\geq$  123mmHg)とアウトカム

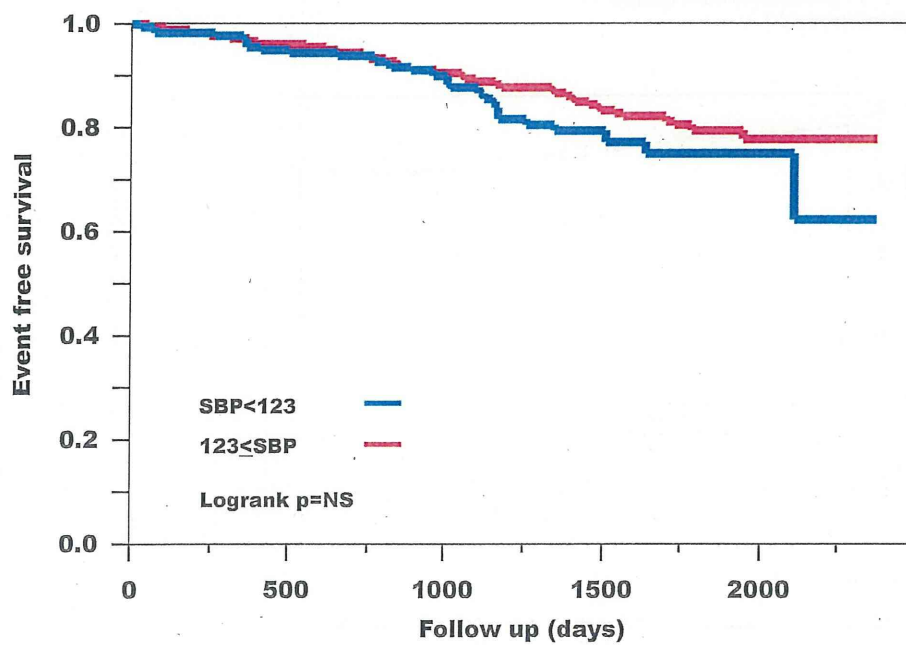




図C.1.2.a 観察期間中の収縮期血圧 (<130mmHg vs  $\geq$  130mmHg)とアウトカム

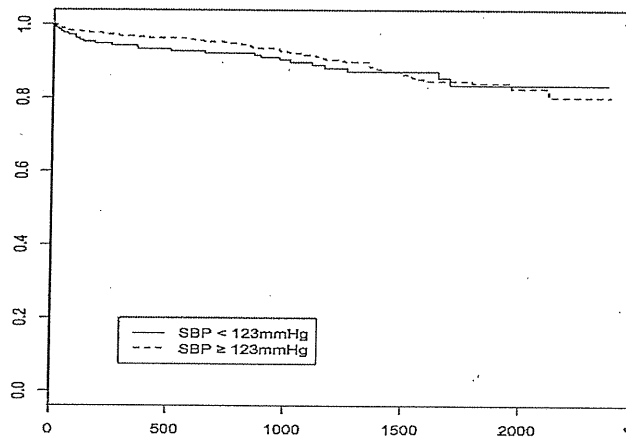


図C.1.2.b 観察期間中の収縮期血圧 (<123mmHg vs  $\geq$  123mmHg)とアウトカム



図C.1.3.a 観察開始時収縮期血圧(<123mmHg vs ≥ 123mmHg)とそれぞれのアウトカム(死亡)

図 C1.2. a  
イベント: 死亡  
グループ化: Baseline SBP first quartile  
Logrank test p= 0.601

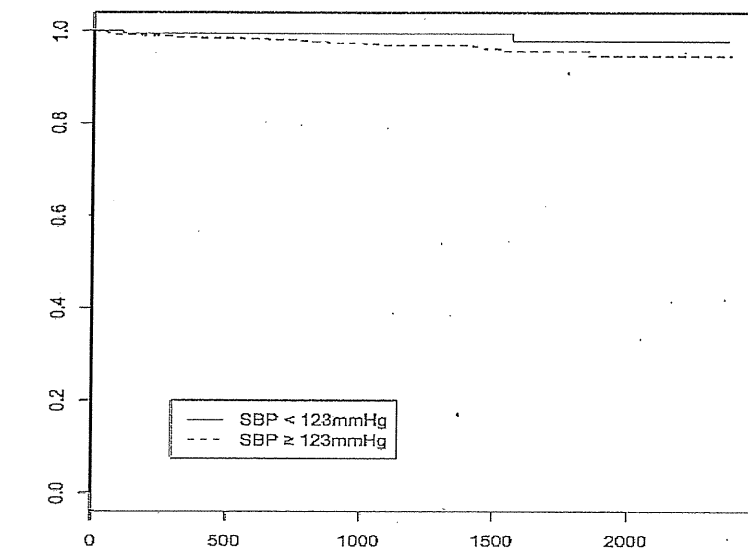


Cox PH Model

HR = 1.3537 (< 123 / ≥ 123) HR = 0.7387 (≥ 123 / < 123) p = 0.234172

図C.1.3.b 観察開始時収縮期血圧 (<123mmHg vs ≥ 123mmHg)とそれぞれのアウトカム (心筋梗塞)

イベント: 心筋梗塞  
グループ化: Baseline SBP first quartile  
Logrank test p= 0.0873

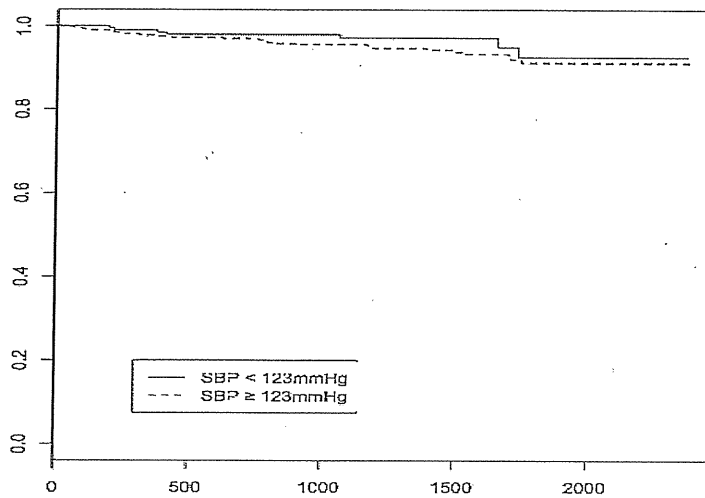


Cox PH Model

HR = 0.1472 (< 123 / ≥ 123) HR = 6,7956 (≥ 123 / < 123) p = 0.0620

図C.1.3.c 観察開始時収縮期血圧 (<123mmHg vs ≥ 123mmHg)とそれぞれのアウトカム (脳卒中)

イベント: 脳卒中  
グループ化: Baseline SBP first quartile  
Logrank test p= 0.278

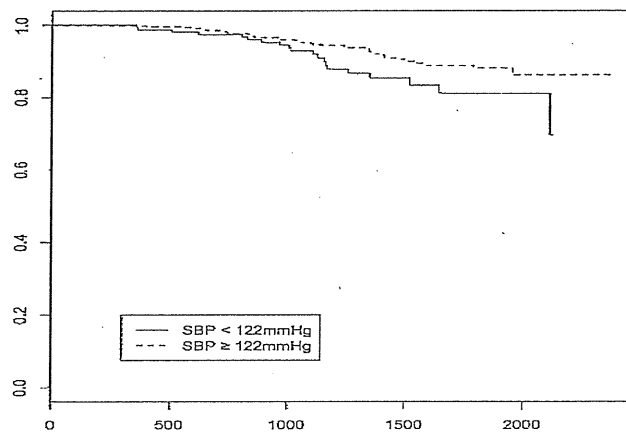


Cox PH Model

HR = 0.5476 (< 123 / ≥ 123) HR = 1.8262 (≥ 123 / < 123) p = 0.215742

図C.1.4.a 観察期間中収縮期血圧 (<122mmHg vs ≥ 122mmHg)とそれぞれのアウトカム(死亡)  
収縮期血圧<122mmHg群で死亡リスク高い

イベント:死亡  
グループ化:1年後 SBP first quartile  
Logrank test p=0.0405

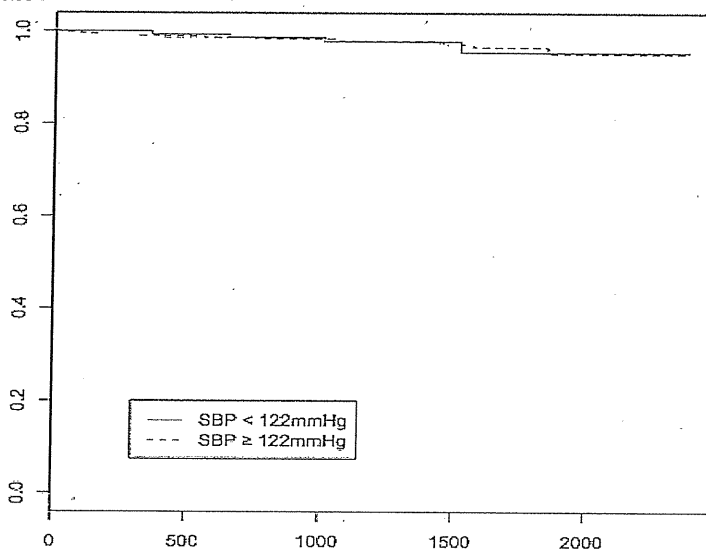


Cox PH Model

HR = 1.8676 (< 122 / ≥ 122) HR = 0.5354 (≥ 123 / < 123) p = 0.03870

図C.1.4.b 観察期間中収縮期血圧 (<122mmHg vs ≥ 122mmHg)とそれぞれのアウトカム (非致死性心筋梗塞)

イベント: 心筋梗塞  
グループ化: 1年後 SBP first quartile  
Logrank test p= 0.992

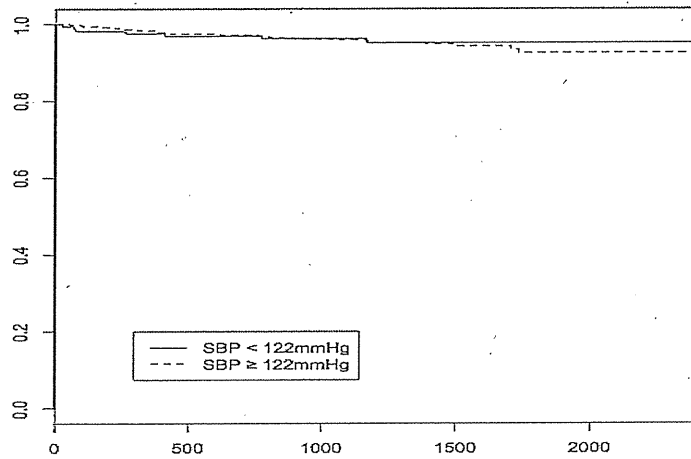


Cox PH Model

HR = 0.9897 (< 122 / ≥ 122) HR = 1.0104 (≥ 123 / < 123) p = 0.9858

図C.1.4.c 観察期間中収縮期血圧(<122mmHg vs ≥ 122mmHg)とそれぞれのアウトカム (非致死性脳卒中)

イベント：脳卒中  
グループ化：1年後 SBP first quartile  
Logrank test p= 0.782

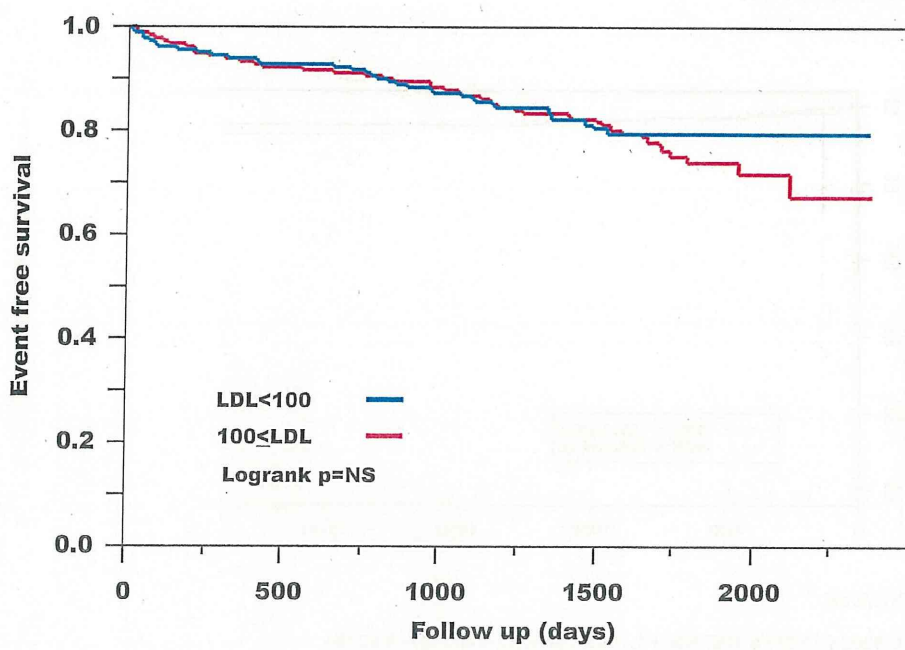


Cox PH Model

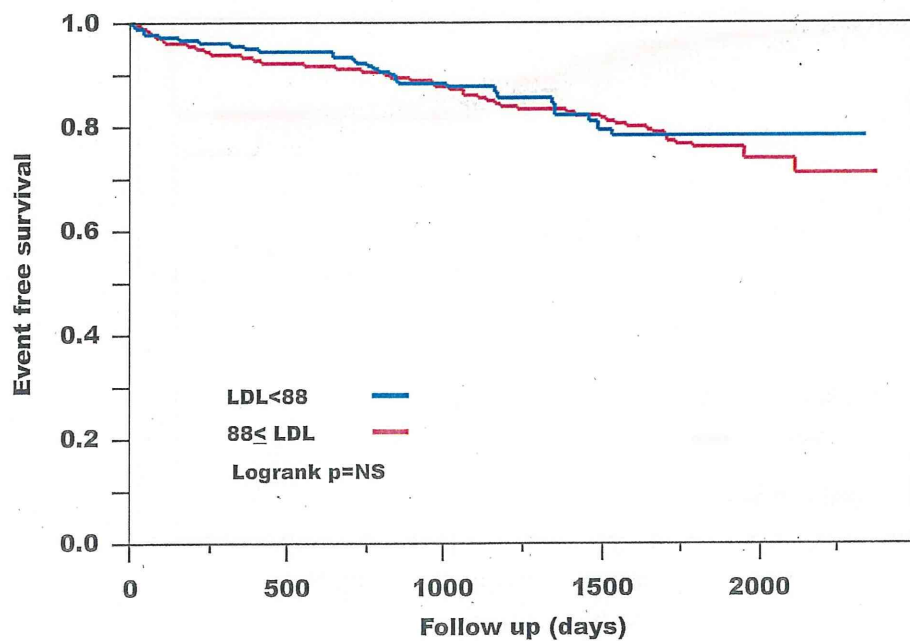
HR = 0.9090 (< 122 / ≥ 122) HR = 1.1001 (≥ 123 / < 123) p = 0.82731



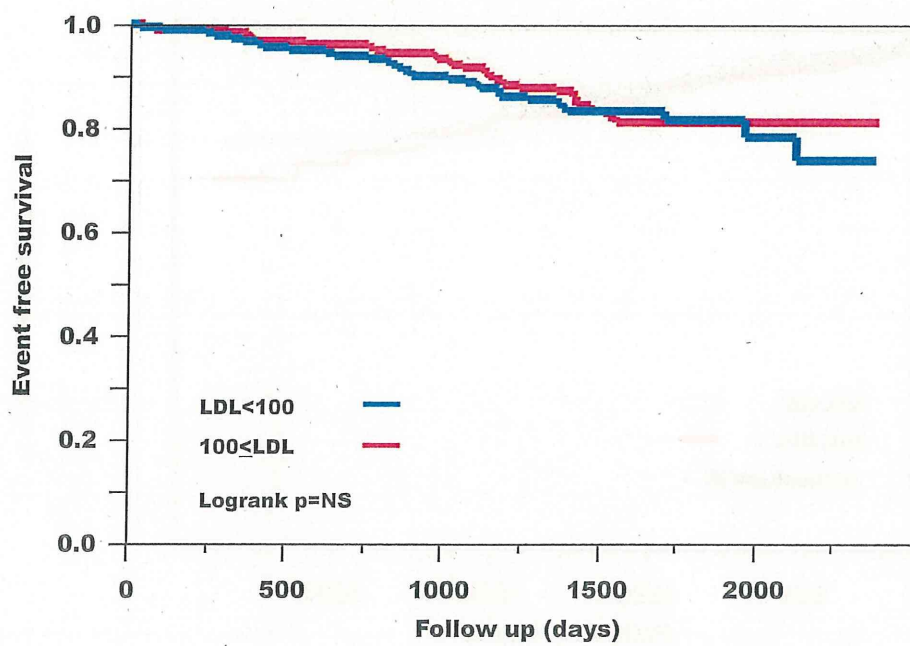
図C.1.5.a 観察開始時LDLコレステロール(<100mg/dl vs ≥ 100 mg/dl)とアウトカム



図C.1.5.b 観察開始時LDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)とアウトカム  
△



図C.1.6.a 観察中LDLコレステロール(<100mg/dl vs ≥ 100 mg/dl)とアウトカム



図C.1.6.b 観察中LDLコレステロール(<88mg/dl vs >= 88 mg/dl)とアウトカム

