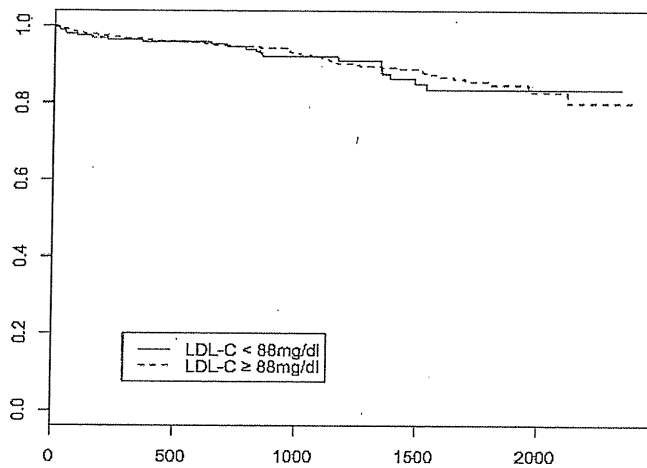


図C.1.7.a 観察開始時LDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88 mg/dl)とそれぞれのアウトカム(死亡)

イベント：死亡
グループ化：Baseline LDL-C first quartile
Logrank test p= 0.719

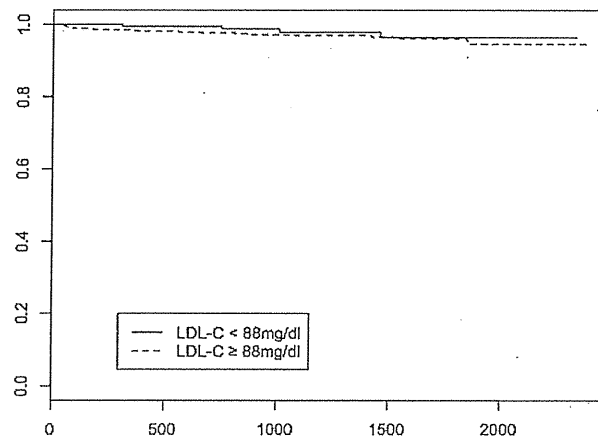


Cox PH Model

HR = 1.2371 (< 88 / ≥ 88) · HR = 0.8083 (≥ 88 / < 88) p = 0.414088

図C.1.7.b 観察開始時LDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)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：Baseline LDL-C first quartile
Logrank test p= 0.439

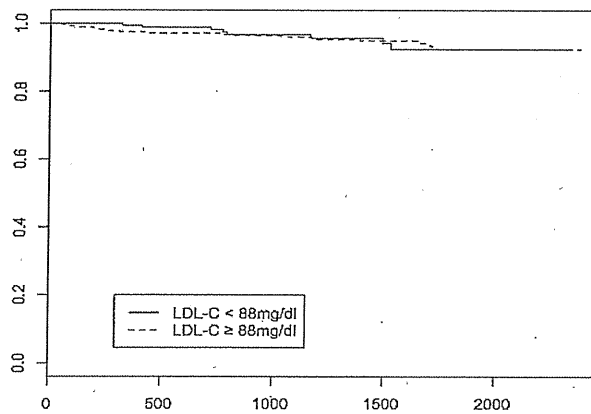


Cox PH Model

HR = 0.6969 (< 88 / ≥ 88) HR = 1.4349 (≥ 88 / < 88) p = 0.5201

図C.1.7.b 観察開始時LDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)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：Baseline LDL-C first quartile
Logrank test p= 0.829

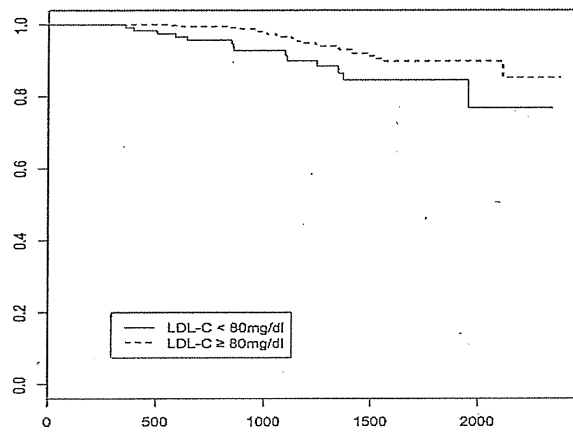


Cox PH Model

HR = 0.9764 (< 88 / ≥ 88) HR = 1.0242 (≥ 88 / < 88) p = 0.953296

図C.1.8.a 観察期間中のLDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)とそれぞれのアウトカム(死亡)
低LDL群で死亡リスクが高い

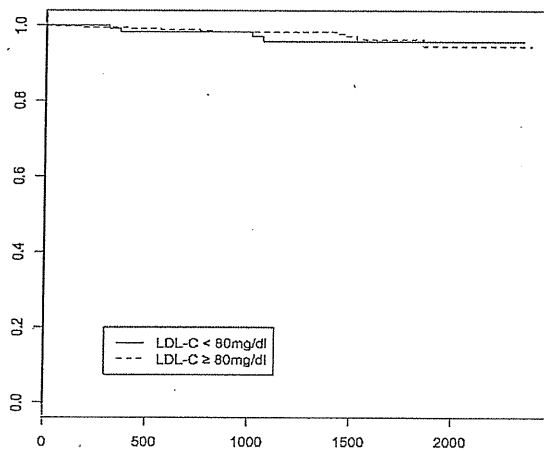
イベント：死亡
グループ化：1年後 LDL-C.first quartile
Logrank test p= 0.032



Cox PH Model
HR = 2.1161 (< 88 / ≥ 88) HR = 0.4726 (≥ 88 / < 88) p = 0.02732

図C.1.8.b 観察期間中のLDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)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 LDL-C first quartile
Logrank test p= 0.594

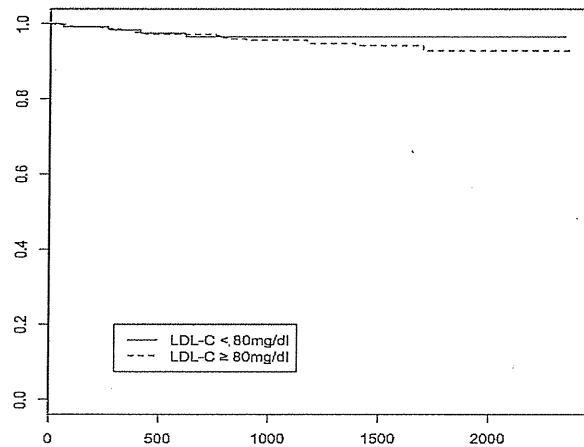


Cox PH Model

HR = 1.5093 (< 80 / ≥ 80) HR = 0.6625 (≥ 88 / < 88) p = 0.49758

図C.1.8.c 観察期間中のLDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88mg/dl)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 LDL-C first quartile
Logrank test p= 0.433



Cox PH Model

HR = 0.6476 (< 80 / ≥ 80) HR = 1.5443 (≥ 88 / < 88) p = 0.4336

添付資料 1

観察研究 研究計画書

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

Version 1.2 (案) 2010年6月30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または各施設の担当医師が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充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 (無病期間 3 年未満)

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

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・血糖・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

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

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

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 となることが見込まれる。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 0%、0%、0%、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 00000 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 00000 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

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