

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

総括研究報告書

ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害
発症に関する Comparative effectiveness Research に関する研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 25(2013)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書

ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症に関する
Comparative effectiveness Research に関する研究

琉球大学 植田 真一郎

----- 1

II. 添付資料

25

I. 総括研究報告書

ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症
に関する Comparative effectiveness Research に関する研究

琉球大学 植田 真一郎

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症に
関するComparative Effectiveness Research

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 本研究の目的は冠動脈疾患合併糖尿病患者においてさまざまな治療法の比較を、大規模患者レジストリをベースにした、新たな解析方法を取り入れたコホート研究で実施し、日本人での大血管障害の予防にとって最善の危険因子管理を探索的に見いだすことである。およそ 4000 名の冠動脈疾患を合併した患者を連続登録し、その後前向きに危険因子介入状況、薬剤、心血管イベントについて経過を診療録から収集した。観察期間中の血圧 (<130mmHg および<123mmHg) および LDL (<100 および 88mg/dl) は複合アウトカム (死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) のリスクと関連しなかった。しかし死亡のみ解析すると LDL88mg/dl 未満(HR2.12, p=0.027)、また収縮期血圧 123mmHg 未満(HR1.87, p=0.038)でむしろリスクが高かった。

研究分担者

野出孝一 佐賀大学医学部 教授

井上卓 琉球大学医学部附属病院 特命助教

東幸仁 広島大学原爆放射線医科学研究所
ゲノム障害病理研究センター 教授

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

佐田政隆 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

仲田清剛 社会医療法人敬愛会ちばなクリニック 院長

島田健永 大阪市立大学医学部 准教授

石橋豊 島根大学医学部 教授

植田育子 慶應大学医学部 特任助教

安藤真一 九州大学病院睡眠時無呼吸センター センター長

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 特任講師

安隆則 獨協医科大学日光医療センター 教授

今西政仁 大阪市立総合医療センター

腎センター/臨床研究センター 部長

田口晴之 大阪掖済会病院 心臓血管内科部長

門上俊明 福岡県済生会二日市病院 循環器主任部長
 森本 剛 兵庫医科大学 准教授
 島袋充生 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 特任教授

A. 研究目的

本研究の目的は糖尿病患者における大血管障害予防に有効な最善の危険因子管理を見いだすことである。心血管ハイリスク糖尿病患者に焦点をあて、大規模コホート研究で、プロペンシティスコアマッチングなどにより探索的にさまざまな治療法（各種糖尿病薬使用、非使用等や達成された血糖、血圧、脂質）の効果の比較を行う（Comparative effectiveness research）。質の高い観察研究からエビデンスを創出し、ハイリスク糖尿病患者の予後の改善を図る。

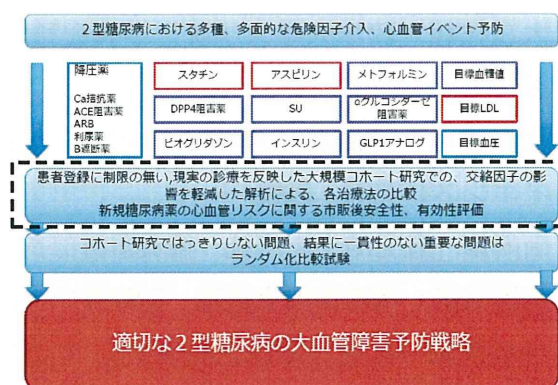
糖尿病患者の大血管障害を予防し予後を改善するための最善の治療については一定の見解が得られていない。われわれはこれまで冠動脈疾患を合併した糖尿病患者約 4000 例のレジストリを構築し、一部後ろ向きコホート研究による解析を実施した。これらの患者の死亡、脳卒中、心筋梗塞の発症率は年間 7% に達し、早急な標準治療確立が必要である。しかし糖尿病の治療には血糖管理ひとつとっても様々なバリエーションがあり、全ての治療法比較にランダム化比較試験を適用することは困難である。本研究のように外的妥当性が高く、ハイリスク患者を対象とするため十分な検出力を有し、弱点である交絡因子混入を最小限にする解析を用いた質の高いコホート研究による薬剤や治療法の比較を実施すべきである。REACH レジストリで

はメトフォルミンが従来禁忌とされていた心不全患者の予後を改善することを見だし、FDA の添付文書も改訂された。

本研究はありがちな地域コホート研究や薬剤の観察研究とは一線を画す。それは連続登録による恣意性の排除、探索的な段階ではあるが、糖尿病治療における達成された血糖値や各種糖尿病薬の使用、非使用などの比較が可能であること、ハイリスク糖尿病患者を対象としており治療法の比較をするのに十分な検出力を有すること、新薬や適応拡大のためのランダム化比較試験と異なり、基本的に患者を除外せず、投薬などに制限のないコホート研究は実現しやすく得られた結果の外的妥当性が高いことなどである。また本研究では通常の変量解析に加えて、プロペンシティスコアマッチングを用いた解析を行う。例えば DPP4 阻害薬を使用した治療と使用しない治療といった治療法の効果の比較が可能である。また観察期間中の新薬の使用開始や血糖の変化を時間依存性変数として解析する。観察研究はランダム化比較試験と比べアウトカム評価の精度が劣るが、本研究では CRC を派遣し、登録およびフォローアップを行うことでデータの精度をあげる。

流れ図2

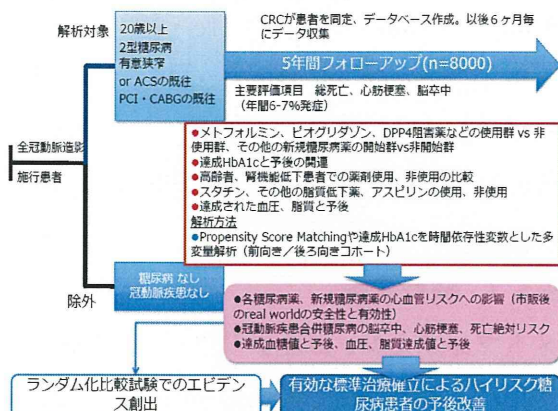
研究の背景と本研究の目的



B. 研究方法

B.1. 後ろ向き／前向きコホート研究

研究計画 さまざまな治療法を propensity matching など で解析するコホート研究 Comparative Effectiveness Research (流れ図3)



B.1.1 対象患者

20歳以上の冠動脈疾患合併糖尿病患者。冠動脈疾患の定義は 1)冠動脈にAHA分類75%以上の狭窄を一枝以上に有する、2)急性冠症候群の既往、3)過去のPCI, CABGの既往)である。無病期間3年未満の悪性新生物に罹患している患者は対象としない。

本年度は preliminary analysis として沖縄県分担施設の患者1516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

多施設共同後ろ向き／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年以上(できる限り継続)

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

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・糖尿病治療薬・降圧薬、抗

狭心症薬、抗凝固薬)

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・内服薬情報 (DM 治療薬)・イベント発症日・イベント内容

B.1.7. 統計解析

メトフォルミン、ピオグリタゾンそれぞれの使用群、非使用群での心血管アウトカムの解析、DPP4 阻害薬の使用開始、非使用を時間依存性変数とした解析、HbA1c 基礎値および達成値 (例 HbA1c7%以下達成、非達成を時間依存性変数) と予後の関連解析、血圧、脂質の目標値達成、非達成を時間依存性変数とした解析などを実施する。 Kaplan-Meier 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、多変量解析としては 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

B.1.7.1 主解析

ベースライン時における血圧 LDL コレステロール、HbA1c 低位群 (以下、低位群とする) その他の群 (中位群、高位群) に比べて、あるいはメトフォルミン使用群、ピオグリタゾン使用群が非使用群と比較し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、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 LDL コレステロール、HbA1c 低位群とその他の群、あるいはメトフォルミン使用群、ピオグリタゾン使用群と非使用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、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、HbA1C 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、これらの危険因子は時間依存性変数として扱う。メトフォルミン、ピオグリタゾンは開始時の使用、非使用、DPP4 阻害薬については使用開始を時間依存性変数とする。

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 を用いて危険因子低下群あるいは薬剤師使用群 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。また本年度は preliminary analysis として経過中の血圧とイベント発症に関する解析

を沖縄県の患者において行った。

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危険因子低位群や薬剤使用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。日本人糖尿病患者（冠動脈疾患合併）での心筋梗塞、脳卒中、死亡リスクはわれわれの後ろ向きコホート研究の解析では 60-70/1000 patients year と推定される。JCAD 研究からは冠動脈疾患患者全体で 20-25/1000 patients year と推定されるが、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、死亡リスクはやはり年間 6-7% と推定される。ある治療の使用による心血管リスク減少を 30% とすると年間イベント発生率 5% として 5400 人の対象者では 80%、8000 人では 90% の検出力を有する。

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、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。

C. 結果および進捗状況

C. 1. 研究の進捗

平成24年度は冠動脈造影をおこなった患者の全例予備登録(約4000)ののち、研究の対象となる患者を基準(糖尿病、AHA基準の有意狭窄、PCI, CABG)にそって選択し本登録とした。その後以下の薬剤、危険因子、心血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)についての情報収集を行った。

薬剤疫学的情報

登録時の糖尿病薬の使用状況を全例記録し、その後 6 ヶ月おきの薬剤の処方状況を CRC が施設に訪問して病院データベースから収集した。同時に従来の降圧薬、高脂血症薬、アスピリンや抗凝固薬、亜硝酸薬などの情報も半年おきに収集した。

危険因子

血圧、腎機能(eGFR)、蛋白尿、LDLコレステロール、HbA1c、白血球などのデータを半年おきに施設訪問したCRCあるいは分担研究者が収集した。

心血管イベント情報

分担施設あるいは琉球大学のCRC、分担研究者が診療録から心血管イベントに関する情報を収集した。研究計画書に記載されている基準に則り診断、分類して登録した。記録したイベントは死亡（原因問わず）、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中である。

今後の予定

糖尿病薬、心血管イベント、危険因子に関する情報収集を進め、年度末には約4000名のフォローアップを終える（もちろんその後も継続）予定である。年度末から血糖、LDL-C、血圧の変化とアウトカム、糖尿病薬、特にメトフォルミンとアウトカム、ピオグリダゾンとアウトカムに関する解析を行う予定である。結果は来年度の糖尿病、循環器系の学会で発表予定である。また新規の施設や新たな患者の登録も継続しており（現在総計約5600）、来年度末までに総計8000の登録を目標にしている。また心血管イベントに関してはイベント評価委員のレビューを受ける予定である。本報告書ではデータクリーニングの終了した4224例について報告する。

C. 2. 結果

C. 2. 1. ベースラインデータ

C. 2. 1. 1. 登録時の患者背景について

表C. 2. 1. 1. に示すように年齢は67歳、男性74%、心筋梗塞既往は35%、脳卒中既往は14.4%、PCI44.3%、CABG7.3%であった。米国のCOURAGE研究（積極的な薬物治療とインターベンションのランダム化比較試験）と比べると本研究は連続登録による観察研究であり、年齢は高めであり、男女比もCOURAGEと比較すると女性が多い。

C. 2. 1. 2. 登録時薬剤について

糖尿病薬はメトフォルミン12.7%、SU+グリニド38.9%、ピオグリダゾン14.7%、 α グルコシダーゼ阻害薬21.3%、インスリン19.7%。本レジストリは2006年から2010年の冠動脈造影の結果に基づいた連続登録であり、登録時にDPP-4阻害薬が使用されていた割合は0.2%であった。これは比較的心血管リスクの高い糖尿病患者を対象としたACCORD研究（積極的血糖降下と標準的降下のランダム化比較試験）と比較した。（表C2.1.2）我々のレジストリは全般に糖尿病薬の使用頻度が低い、とりわけメトフォルミンの使用がSU剤に比べても低いことが特徴である。糖尿病薬以外では我々のレジストリではスタチン系薬剤の使用頻度が米国よりも低いこと（米国がほぼ100%、我々のレジストリでは62%）、ACE阻害薬の使用頻度がARBよりも低いこと（米国では逆）、 β 遮断薬の使用頻度が低いことなどである（表2.1.3）。

C2. 1. 3. 登録時の危険因子について

HbA1cは6.9%(JDS)、血圧は134/73mmHg、LDLコレステロールは106mg/dlであった。COURAGE試験において積極的薬物治療を行った群の危険因子管理状況は収縮期血圧120mmHg、LDLコレステロール72mg/dlと脂質は特に欧米の臨床試験の結果に沿ったものとなっている。我々のレジストリでは血糖は米国と同等であるが脂質や血圧はいずれも上回っている。

C2. 1. 4. 心血管イベント発生について

死亡（年率3.8%）、非致死性心筋梗塞（0.9%）、非致死性脳卒中（1.5%）をあわせた発症率は年間6.5%程度であり、3年間でおおよそ20%である。冠動脈疾患患者でありながら脳卒中の発症が多いことはおそらく米国と異なる

点である。

C. 2. 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（表 C. 2. 2.）

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 C2. 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 C2. 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。しかし観察開始後 1 年の収縮期血圧が 123mmHg 未満の群では死亡リスク（図 C2. 2. c）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、 $p=0.038$ ）。

表 C2. 2 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. 2. 3. 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 C2. 3. 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 C2. 3. 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。しかし観察開始後 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 C2. 3. c）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、 $p=0.027$ ）。

	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. 2. 4. 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。また LDL コレステロールがガイドラインの推奨値である 100mg/dl 未満を達成している患者において更なる LDL の低下（四分位点である 88mg/dl 未満）は予後（死亡、心筋梗塞、脳卒中）の改善と関連しなかった。またガイドラインを達成した患者において予後と関連したのは

スタチンの使用であった。(図 2.4.)

C. 2. 5. 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。

D. 考察

D. 2. ベースラインデータの考察

D. 2. 1. 1. 登録時の患者背景について

米国の COURAGE 研究（積極的な薬物治療とインターベンションのランダム化比較試験）と比べると本研究は連続登録による観察研究であり、年齢は高めであり、男女比も COURAGE と比較すると女性が多い。また PCI をおこなった患者が米国の 3 倍、逆に CABG を行った患者は米国よりも少ないという特徴もある。

D. 2. 1. 2. 登録時薬剤について

本レジストリは 2006 年から 2010 年の冠動脈造影の結果に基づいた連続登録であり、登録時に DPP-4 阻害薬が使用されていた割合は 0.2% であった。したがって本レジストリ（後ろ向きおよび前向き）DPP-4 阻害薬の使用非

使用を時間依存性変数とし、同薬の開始と心血管アウトカムのような解析を進めることが今後可能であろう。比較的心血管リスクの高い糖尿病患者を対象とした ACCORD 研究（積極的血糖降下と標準的降下のランダム化比較試験）と比較すると我々のレジストリは全般に糖尿病薬の使用頻度が低いが、とりわけメトフォルミンの使用が SU 剤に比べても低いことが特徴である。したがって今後メトフォルミン使用、非使用患者を比較する解析やメトフォルミン介入によるランダム化比較試験の実施が可能である。ピオグリタゾン近年同クラスのロシグリタゾンがむしろ心血管イベントを増加させること糖尿病薬以外では我々のレジストリではスタチン系薬剤の使用頻度が米国よりも低いことが特徴である。平均 LDL が 106mg/dl であることから、結局主治医が目標値を 100 程度に設定している可能性がある。ACE 阻害薬の使用頻度が ARB よりも低いことは本邦での ARB の過剰な宣伝によるもので本来冠動脈疾患ハイリスクは HOPE 研究や EUROPA 研究など ACE 阻害薬のエビデンスが多く漸く ARB テルミサルタンが ACE 阻害薬 ラミプリルとの同等性を証明したに過ぎない。（心筋梗塞リスクそのものは同等性を証明できなかったとは言えない）β 遮断薬の使用頻度が米国と比べ低く、これは虚血におけるスパズムの関与がより重要視された可能性がある。たしかに一次予防では β 遮断薬の有効性は明らかではないが二次予防では一貫して生命予後の改善が認められるので今後本邦においても β 遮断薬の介入試験は実施されるべきである。

D2. 1. 3. 登録時の危険因子について

我々のレジストリでは血糖は米国と同等で

あるが脂質や血圧はいずれも上回っている。脂質については欧米での臨床試験についてエビデンスが十分に浸透していないとも言えるが、日本人においてそのまま適用することに懐疑的であるとも考えられる。いずれにせよこの問題はランダム化比較試験で積極的脂質低下、あるいは血圧降下の妥当性を検証する必要がある。血圧については、これまでのガイドラインでは積極的降圧が推奨されているものの、実際のエビデンスは少なく、特に心筋梗塞のリスクは積極的降圧による減少を証明したものはない。EUROPA研究で血圧のレベルにかかわらずACE阻害薬が予後を改善したという報告のみである。本邦では残念ながらACE阻害薬の使用頻度が低い。

D. 2. 1. 4. 心血管イベント発生について

死亡(年率3.8%)、非致死性心筋梗塞(0.9%)、非致死性脳卒中(1.5%)をあわせた発症率は年間6.5%程度であり、3年間でおおよそ20%である。冠動脈疾患患者でありながら脳卒中の発症が多いことはおそらく米国と異なる点である。この集団においてランダム化比較試験を実施する際、エンドポイントを同様に設定すると、3年間で20%リスクが減少することを有意差として検出するにはおおよそ4000人の患者が必要である。

D. 2. 観察開始後の血圧、脂質の経過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もある。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 未満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。

E. 結論

1. 日本人ハイリスク糖尿病患者では欧米の患者に比べ血糖のコントロールは同程度であるが、脂質や血圧値は上回る。現行のガイドラインの基準を満たしている患者は半数以下である。
2. メトフォルミンの使用頻度が低いなど糖尿病薬の使用頻度も欧米と異なる。また降圧薬では本邦では ARB の使用頻度が高く、スタチンの費用頻度が低い。
3. 観察研究では観察期間中の血圧や脂質の低値はかならずしもアウトカムの改善と関連しない。しかしスタチンの使用、非使用は関連する。
4. 3年間で 20%の患者に死亡、心筋梗塞、脳卒中が生じる。ハイリスクであり、早急な介入が望まれる。介入試験の候補としてはメトフォルミンの使用、非使用などが考えられる。

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

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

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

植田真一郎 患者レジストリに基づいた治
療法の効果比較 pragmatic trial と新規抗
凝固薬の観察研究 2012 年 11 月 29 日 沖
縄(発表資料 1 として添付)

植田真一郎 循環器領域の pragmatic trial
立案, 実施, RCT on registry 第 33 回日本
臨床薬理学会学術総会 2012 年 11 月 29 日
沖縄 (発表資料 2 として添付)

Arasaki O, et al Prognostic significance
of statin use for coronary artery disease
patients who achieved the guideline
recommended LDL-C level

Featured Research Session, 77th Annual
meeting of Japanese Circulation Society,
Yokohama, Japan. (発表資料 3 として添付)

H. 知的所有権の取得状況

なし

表2.1.1. 患者背景 COURAGE 研究との比較

	COURAGE trial	Japanese High risk DM Registry n=4224
平均年齢	62	67
男性	85%	74%
病歴		
高血圧	66%	41%
糖尿病	32%	100%
心筋梗塞既往	38%	35%
脳卒中既往	9%	14.4%
PCI	15%	44.3%
CABG	11%	7.3%

表2.1.2 糖尿病薬の使用頻度 ACCORD研究との比較

	ACCORD Standard Glucose Control HbA1c 7.5%	Japanese High risk DM registry HbA1c 7.2%
Metformin	86.4	12.7
SU	67.6	35.9
glinide	17.7	3
α GI	5.1	21.3
Glitazone	57.5	14.7
Insulin	55.4	19.7
DPP4	4.9	0.2

表2.1.3 米国と日本の冠動脈疾患患者における使用薬剤の比較(糖尿病薬以外)

Medication	COURAGE study USA		Japanese High risk DM Registry
	Medical Therapy (N=1138)		N=4224
	Baseline	5 Yr	
ACE 阻害薬 - %	60	62	21
ARB - %	5	16	44
スタチン - %	89	93	63
他の高脂血症薬 - %	8	54	6
アスピリン - %	95	94	88
β遮断薬 - %	89	86	39
Ca拮抗薬 - %	43	52	41
Nitrate - %	72	27	29
Nicorandil			32
利尿薬 - %			24
α遮断薬 - %			3

表2.1.4. 危険因子管理状況 米国のCOURAGE研究との比較

	COURAGE研究		Japanese High risk DM (N=4224)
	Intensive Medical Therapy (N=1138)		
	Baseline	5 Yr	
血圧 - mmHg			
収縮期血圧	130	122	134
拡張期血圧	74	70	73
SBP < 130 DBP < 80 - %			41
脂質 - mg/dl			
総コレステロール	177	140	183
HDLコレステロール	39	41	46
LDLコレステロール	102	72	106
中性脂肪 - mg/dl	149	131	160
HbA1c - %	7.1	7.1	7.2
Body mass index	29	30	25

図C.2.2.a 観察期間中の収縮期血圧 (<130mmHg vs \geq 130mmHg)とアウトカム (死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)

