

201412024B

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)
総合研究報告書

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24~26年度 総合研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 27(2015)年 5 月

目 次

I. 総合研究報告書

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. 発表資料 1 ----- 47

発表資料 2 ----- 53

発表資料 3 ----- 59

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 65

I. 総合研究報告書

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研究事業業)
総合研究報告書

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と予後との関連を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。6547名の冠動脈疾患を合併した2型糖尿病患者を連続登録し、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。血圧、血糖、LDLコレステロールの登録時および観察期間中の低値はかならずしもよい予後と関連せず、血糖値低値群(6%未満)はむしろ死亡リスクが高かった。血圧は140mmHg以上と120mmHg未満での予後の悪化が認められた。管理薬剤ではスタチンおよびピオグリタゾン使用、非使用は予後との関連が認められた。

野出孝一 佐賀大学医学部 教授

井上卓 社会医療法人友愛会南部病院

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 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 循環器内科部長

川満克紀 医療法人沖縄徳州会南部徳洲会

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 大阪市立大学大学院医学研究科

准教授

石橋豊 島根大学医学部 教授

植田育子 慶應義塾大学医学部 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(特別教員)

百村伸一 自治医科大学さいたま医療セン

ター 教授

香坂俊 慶應義塾大学医学部 特任講師

安隆則 獨協医科大学日光医療センター

心臓・血管内科主任教授

小松龍士 大阪市立総合医療センター 副

部長

田口晴之 大阪掖済会病院 内科系診療局

長

門上俊明 福岡県済生会二日市病院 循環器内科主任部長

森本剛 兵庫医科大学 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、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有り、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

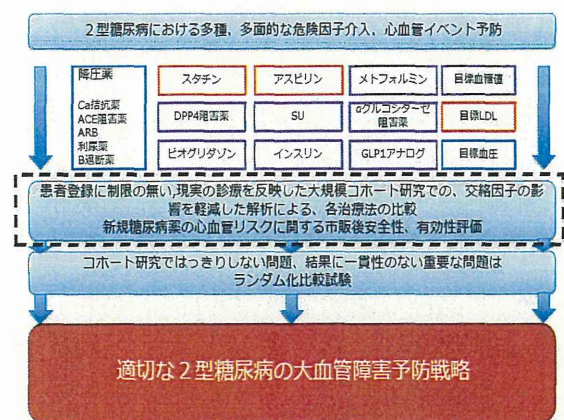
る解析を用いた質の高いコホート研究による薬剤や治療法の比較を実施すべきである。REACH レジストリではメトフォルミンが従来禁忌とされていた心不全患者の予後を改善することを見いだし、FDAの添付文書も改訂された。

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。

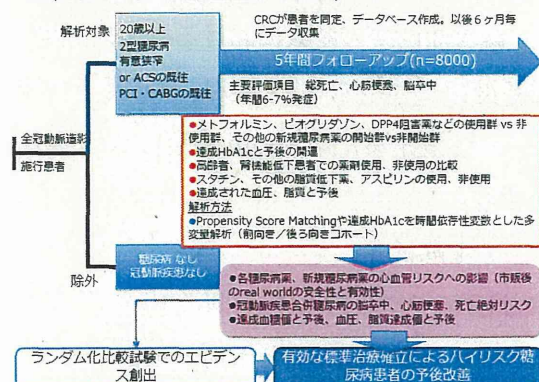
B. 研究方法

流れ図2

研究の背景と本研究の目的



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. 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。無病気間 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。

B. 2. 研究デザイン

多施設共同後ろ向き（ヒストリカル）コホート研究である。

日常の診療を超えた検査、薬物、非薬物の介入はない。

B. 3. 研究実施期間

本研究は 2005 年以降、冠動脈造影で同定された冠動脈疾患患者を連続登録し、患者レ

ジストリを構築し、経過を観察するが、研究の終了は規定しておらず継続的に登録、観察を行う。

B. 4. 主要評価項目

主要評価項目は死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合とする。

B. 4. 1. 診断基準

B. 4. 1. 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. 4. 1. 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 ヶ月以内に寛解する

B. 5. 観察・検査・評価項目の詳細

登録時には以下の情報を収集した。

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）には以下の情報を
収集した。

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. 6. データマネジメント

各分担施設の臨床研究コーディネーター
（CRC）あるいは琉球大学医学部附属病院臨
床研究支援センターCRC が上記のデータ収
集を行った。データ収集に関しては研究者、
CRC、ローカルおよびセントラルのデータマ
ネジャー、生物統計家の合議の上 CRF を作
成し、データベースを構築した。収集され
たデータ（CRF に記入）はローカルデータ
マネジャーによりデータベースに打ち込ま
れ、一次データクリーニングを受けた。選

択基準を満たさない、誤記載などその時点
で問題が生じれば各施設にクエリーをかけ、
解決したのち一次データ固定とした。次に
中央データセンターに送付し、生物統計家
の指導のもと解析に向けたデータ固定を行
った。

B. 7. 統計解析

B. 7. 1 記述統計

記述統計として登録患者の臨床的背景や使
用薬剤、危険因子の管理状況を明らかにす
る。観察開始時の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。

B. 7. 2 主解析

危険因子（収縮期血圧、LDL コレステロー
ル、HbA1c）の管理状況と予後、薬剤の使用、
非使用と予後の関連を解析した。危険因子
の管理状況の変数としては登録時、経過観
察中の平均値を用いた。これらの変数の層
別に関しては臨床的判断により行った。危
険因子の目標値達成、非達成を時間依存性
変数とした解析も実施した。薬剤に関して
は登録時の使用、非使用を変数として用い、
本研究ではメトフォルミン、ピオグリダゾ
ン、スタチンをその対象とした。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、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%信頼区間を算出した。

B. 7. 2. 1. 血糖コントロール（HbA1c）と予後 との関連解析

観察開始時における HbA1c がガイドライ

ン推奨値である 7%未満を達成している群と 7%以上の群との比較を実施した。また経過中の平均 HbA1c が 6%未満、6-7%、7-8%、8%以上の 4 群に分け、予後との関連を解析した。また観察開始時 HbA1c7%以上であった患者を対象に、HbA1c を時間依存性変数とし、7%未満を達成できた群と達成できなかった群の予後の差を解析した。

B. 7. 2. 2. 収縮期血圧と予後との関連解析

観察開始時の収縮期血圧が 130mmHg 未満、130-140mmHg、140mmHg 以上と予後の関連を解析した。HbA1c と同様に観察開始時収縮期血圧 130mmHg 以上であった患者を対象に、収縮期血圧を時間依存性変数とし、130mmHg 未満を達成できた群と達成できなかった群の予後の差を解析した。登録時収縮期血圧 140mmHg 以上の患者においても同様の解析を実施した。

B. 7. 2. 3. LDL コレステロールと予後との関連解析

観察開始時における血清 LDL-コレステロール値がガイドライン推奨値である 100mg/dl 未満を達成している群と 100mg/dl 以上の群との比較を実施した。また全体を 80mg/dl 未満、80-100mg/dl、100-120mg/dl、120mg/dl 以上の 4 群に分け、予後との関連を解析した。また観察開始時 100mg/dl 以上であった患者を対象に、LDL コレステロールを時間依存性変数とし、100mg/dl を達成できた群と達成できなかった群の予後の差を解析した。

B. 7. 2. 4. 薬剤の使用、非使用と予後との関連解析

観察開始時のメトフォルミン、スタチン、ピオグリタゾンの使用、非使用と予後との関連解析を行った。また本研究の登開始時には DPP4 阻害薬は殆ど使用されておらず、観察期間内での使用開始、非使用を時間依存性変数として予後との関連を評価した。

B. 7. 2. 5. Adjuster の指定

多変量解析の共変量として性別、年齢、喫煙状況、血糖値 (HbA1c 以上、未満)、血圧 (130mmHg 以上、未満)、血清 LDL コレステロール値 (100mg/dl 以上、未満)、スタチン、メトフォルミン、レニンアンジオテンシン系抑制薬の使用、非使用、eGFR (60ml/min 以上、未満)、左室駆出率 (40%未満、以上) とした。

B. 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(積極的に治療された可能性がある群、例えば HbA1c7%未満、LDL コレステロール 100mg/dl 未満、あるいは 80mg/dl 未満、収縮期血圧 130mmHg 未満)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. 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. 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. 10. 倫理面への配慮

本研究は 2013 年ブラジ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した。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れることはない。

C. 結果および進捗

C. 1. 研究の進捗

平成24年度から26年度にかけて6547名の患者を登録し、薬剤、危険因子、心血管イベント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）などについての情報収集を2015年2月まで行った。この時点で一旦データを固定することにし、琉球大学のデータセンターでクエリーをかけまず一次固定をおこなった。

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。

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8000名の登録と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。

C. 2. 結果

C. 2. 1. 登録時データ

C. 2. 1. 1. 患者背景および病歴

表C. 2. 1. 1. に示すように患者は6547名、平均年齢は67歳、男性74%、糖尿病罹病期間はおおよそ12年、急性冠症候群既往は43%、脳卒中既往は16%、PCI49%、CABG11%であった。80%は高血圧を合併している。既に透析導入となった患者も10%に達している。

C. 2. 1. 2. 登録時危険因子管理状況および心腎機能について

表のC. 2. 1. 2. に示すようにHbA1cの平均値は7.3%、収縮期血圧は134mmHg、血清LDLコレステロール値は106mg/dlといずれもガイドライン推奨値をやや上回る程度であった。eGFRは約60ml/minであり、既に軽度低下している。尿タンパクも1/4で陽性である。左室の駆出率は59%であった。

C. 2. 1. 3. 使用薬剤 表C. 2. 1. 3a. に示すように糖尿病薬はメトホルミン13%、SU+グリニド39%、ピオグリダゾン16%、αグルコシダーゼ阻害薬26%、インスリン20%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1%であった。我々のレジストリは全般

に糖尿病薬の使用頻度が低い、とりわけメトホルミンの使用が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65%）、また心血管薬では表C. 2. 1. 3bに示すように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。

C2. 1. 4. 死亡、心血管イベント発生について

表C. 2. 1. 4. に示すように平成24年度から26年度にかけて沖縄県内感慨で22施設6547名の患者を登録し、中央値で3.7年間観察し、死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中が1140例生じた(15%)。

C. 2. 2. 危険因子管理状況とアウトカム

（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）の関連

C. 2. 2. 1. 血糖値とアウトカム

観察開始時の HbA1c とアウトカム

表 C2. 2. 1. 1a-d. には HbA1c 7%未満、以上の患者背景、危険因子コントロール状況、使用薬剤を示している。Hb a1c 7 %以上の群では患者背景については差が無いが、各糖尿病薬の使用頻度が 7%未満の群と比較して多い。図 C2. 2. 1. 1 および表 C. 2. 2. 1. 2. は登録時 HbA1c 7%以上の群と未満の群における死亡、脳卒中、心筋梗塞の発生である。それぞれの評価項目において両群間に差は認められなかった（補正したハザード比 0. 990, 95%信頼区間 0. 796, 1. 235, p=0. 9）。観察期間中の平均 HbA1c とアウトカム

観察期間中の測定した HbA1c の平均値とアウトカムの関連についても解析した。登録した患者を経過中の HbA1c 平均値に基づき、6%未満、6-7%, 7-8%, 8%以上の 4 群に分け、それぞれのリスクを解析した。図 C2. 2. 1. 2a はその Kaplan-Meier 曲線である。図 C. 2. 2. 1. 2b は HbA1c 6 - 7 % の患者を reference として他の群の複合主要評価項目、それぞれの評価項目のリスク比を表している。複合評価項目 (HR 1. 52, p=0. 0014) および死亡 (HR 1. 51, p=0. 0077)、非致死性脳卒中のリスク (HR 1. 72, p=0. 048) は 6 % 未満の群で有意に高かった。経過中の平均 HbA1c が 7-8%以上の群、8%以上の群ではいずれの評価項目でもリスクの上昇は認められなかった。表 C. 2. 2. 1. 3. には群別にそれぞれの評価項目の発症数、率、ハザード比を示している。

時間依存性変数としての HbA1c とアウトカム

観察期間中の HbA1c を時間依存性変数とした解析で、登録時の HbA1c が 7%以上の患者のうち経過中も 7 %以上であった患者は 7 %未満であった患者と比べ死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが高いとは言えなかった。（補正後のハザード比 1. 172, 95%信頼区間 0. 747, 1. 434）。

C. 2. 2. 2. 血圧とアウトカム

血圧に関する解析は初回データ固定時の n=4248 で実施している。

登録時収縮期血圧とアウトカム

表 C. 2. 2. 2a-d は登録時の収縮期血圧で 3

群に分けた患者の臨床的背景、危険因子管理状況、使用薬剤である。収縮期血圧 140mmHg 以上の群での特徴はより低値の群と比較して透析患者、脳卒中既往患者が多いこと、eGFR がやや低値であること、薬剤では Ca 拮抗薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用頻度が高いことであった。

図 C.2.2.2.1 はそれぞれの群の複合主要評価項目（死亡、心筋梗塞、脳卒中）の発症を表したものである。登録時 140mmHg 以上の群では登録時 130mmHg 未満の群と比べ、複合評価項目発症のリスクが 21%高い（補正したハザード比 1.211 95%信頼区間 1.016, 1.446, $p=0.03$ ）。130mmHg 未満の群と 130-140mmHg

の群の間には差を認めなかった。血圧とそれぞれの評価項目との関連を解析すると（図 C2.2.2.2.）収縮期血圧 140mmHg 以上の群では死亡リスクが増加していたが（HR 1.61, $p=0.0012$ ）、心筋梗塞リスクとの関連は認められなかった。脳卒中リスクに関しては 140mmHg 以上の群で高かったが検出力の問題で統計学的には有意ではなかった（HR 1.49 (0.96-2.42)）。

観察期間中の平均収縮期血圧とアウトカム

観察期間中の収縮期血圧の平均値を算出し、120mmHg 未満、120-130mmHg、130-140mmHg、140mmHg 以上の 4 群に分け、130-140mmHg の患者に対しての他の群の主要評価項目およびそれぞれの評価項目におけるハザード比を算出した（図 C2.2.2.3.）。主要複合評価項目発症リスクは 140mmHg 以上および

120mmHg 未満で上昇しており、死亡についても同様であった。非致死性脳卒中に関しては血圧と相関し 120mmHg 未満でのリスクの上昇は認められなかった。非致死性心筋梗塞リスクは血圧との関連は認められなかった。

時間依存性変数としての血圧とアウトカム
血圧を時間依存性変数とした解析で、登録時の血圧が 130mmHg 以上の患者のうち経過中 130mmHg 以上であった患者は 130mmHg 未満であった患者と比べ死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが高いとは言えなかった。（補正後のハザード比 0.911, 95%信頼区間 0.747, 1.111）同様に登録時収縮期血圧 140mmHg 以上の患者のうち経過中 140mmHg 以上であった患者は 140mmHg 未満であった患者と比べ死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが高いとは言えなかった（補正後のハザード比 0.831, 95%信頼区間 0.670, 1.047）。

C.2.2.3. LDL コレステロールとアウトカム
登録時 LDL コレステロールとアウトカム
図 C.2.2.3.1. は患者を登録時の血清 LDL コレステロール値 100mg/dl 未満と以上の群における死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症率を表したものである。両群間に死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクの差は認められなかった（LDL<100mg/dl 以上の群の未満群に対する補正したハザード比 0.927 95%信頼区間 0.754, 1.141, $p=0.5$ ）。

経過中 LDL コレステロールとアウトカム
患者を観察期間中の LDL コレステロール値の平均値が 80mg/dl 未満、80-100mg/dl、100-120mg/dl、120mg/dl 以上の 4 群に分け、

80mg/dl 未満に対するハザード比を算出した。いずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった(図 C.2.2.3.2.)。(80-100mg/dl, ハザード比 0.94, $p=0.7$, 100-120mg/dl, ハザード比 0.93, $p=0.6$, 120mg/dl 以上, ハザード比 0.87, $p=0.4$)

時間依存性変数としての LDL コレステロール値とアウトカム

LDL コレステロール値を時間依存性変数とした解析で、登録時の LDL コレステロールが 100mg/dl 以上の患者のうち経過中も 100mg/dl 以上が持続した患者は

100mg/dl 未満であった患者と比べ死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが高いとは言えなかった。(補正後のハザード比 0.963, 95%信頼区間 0.790, 1.171)

C.2.3. 薬剤の使用、非使用とアウトカムの関連

C.2.3.1. スタチンとアウトカム

登録時のスタチンの使用、非使用群でのアウトカムを比較すると単変量解析ではハザード比 0.529 (95%信頼区間 0.452, 0.618, $p<0.0001$)、補正した多変量解析ではハザード比 0.72 (95%信頼区間 0.584, 0.893, $p=0.003$) と 28%のリスク減少が認められた。(図 C.2.3.1)

C.2.3.2. メトフォルミンとアウトカム(図 C2.3.2.)

登録時のメトフォルミンの使用、非使用群でのアウトカムを比較すると単変量解析ではハザード比 0.76 (95%信頼区間 0.594-0.974, $p=0.03$) と有意なリスクの減

少が認められたが、補正後リスク減少はハザード比 0.86 となり統計学的には有意ではなかった。(95%信頼区間 0.615-1.183)。

C.2.3.3. ピオグリタゾンとアウトカム(図 C2.3.3.)

登録時のピオグリタゾンの使用、非使用群でのアウトカムを比較すると単変量解析ではハザード比 0.59 (95%信頼区間 0.458-0.755, $p<0.0001$)、多変量解析による補正後もハザード比 0.53(95%信頼区間:0.354, 0.751 $p=0.0002$) と統計学的に有意なリスクの減少が認められた。

C.2.3.4. DPP4 阻害薬開始とアウトカム

本研究の登録開始時は DPP4 阻害薬の発売開始直後であり服用している患者は1%未満であった。DPP4 阻害薬の開始を時間依存性変数とし、使用、非使用群でイベント発症リスクを比較した。DPP4 阻害薬開始による統計学的に有意なイベント減少は認められなかった。(ハザード比 0.80, 95%信頼区間 0.466, 1.383)

D. 考察

D.1. 登録時データの考察

D.1.1. 患者背景および病歴について

米国のCOURAGE試験(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)の患者背景と比べると年齢は高めであり、男女比もCOURAGEと比較すると女性が多い。これはランダム化比較試験と連続登録による観察研究の違いとも考えられる。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。糖尿病の罹病期間は

ほぼ10年であり、積極的な血糖管理のランダム化比較試験である ADVANCE, ACCORD試験に近い。

D.1.2. 登録時の危険因子管理状況および心腎機能について

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。

D.1.3. 登録時使用薬剤について

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、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。

D.1.4. 心血管イベント発生について

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。また将来の臨床試験の実施を考えると、およそ3000-4000名の患者で介入による20-30%のリスク減少を同定できる可能性がある。

D.2. 危険因子管理状況とアウトカム（死亡、

脳卒中、心筋梗塞の複合)の関連についての考察

D.2.1. 血糖値とアウトカム

観察開始時の HbA1c と予後の関連は認められなかった。Hb A1c の目標値について日本糖尿病学会ガイドラインでは7%が提唱されており糖尿病合併症抑制のために推奨される治療目標としている。しかし2 糖尿病患者の達成した血糖値 (HbA1c) と予後との関連については不明な点が多い。コホート研究では死亡率と HbA1c の関連が報告されているが、ランダム化比較試験では積極的な血糖降下と予後の因果関係について一貫性のある結果は得られていない。新たに糖尿病と診断された患者では積極的な血糖管理は予後を改善すると報告されているが (UKPDS), 長い病歴をもつ患者ではかならずしもそうではなく、積極的な血糖管理は冠動脈疾患患者、進行した動脈硬化性疾患患者ではむしろ有害である可能性も示唆されている (ACCORD, VADT)。細小血管障害の予防という観点や UKPDS 研究のように新たに糖尿病と診断された、罹病期間の短い患者では適切である可能性が高いが、本研究で対象としたようなすでに動脈硬化性疾患を有し、罹病期間も10年前後の患者においては HbA1c を7%未満とする妥当性は得られなかった。さらに経過中の HbA1c に関してはむしろ死亡率は6%未満の患者で高く、また経過中に7%未満となったことも7%以上が継続した群と比較しても予後の改善はなかった。この結果は ACCORD 研究のように大血管障害の予防にはあまり積極的な血糖管

理は関連せず、生命予後にはむしろ有害であることを示唆する報告と矛盾しない。厳重な血糖管理に伴う低血糖がさまざまな機序を介して心血管イベントの発症に関与している可能性はあるが、われわれは低血糖に関する調査を行っていないので議論はできない。当然この結果は交絡因子をすべて適切にハンドリングしているわけではなく、因果の逆転も否定できてはいない。しかし本研究の結果は日本人糖尿病患者で既に確立した動脈硬化を有する患者において血糖コントロールの目標値についての議論に一石を投じることになる。

D.3.2. 血圧とアウトカム

開始時血圧と心血管イベントの関連に関する解析では収縮期血圧 140mmHg 以上の群では死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが高かったが 130mmHg 未満の群と 130-140mmHg の群とでは予後に差がなかった。これは以前報告された INVEST 研究の結果と同様である。また収縮期血圧を時間依存性変数とした解析でも、観察期間中 130mmHg 以上を維持した患者と 130mmHg 未満となった患者の間に予後の差は認められなかった。糖尿病患者では積極的な降圧が推奨され、日本高血圧学会 JSH2009、前回の ESC や JNCVII では収縮期血圧 130mmHg 未満が降圧目標とされた。しかし最近発表されたガイドラインでは日本高血圧学会の JSH2014 をのぞき、より緩やかな基準、すなわち 140mmHg となっている。日本は脳卒中リスクを重視した結果であるが、本研究の結果は積極的な降圧を支持するものではない。本研究は観察研究

であり、因果の逆転を完全には除去できておらず、積極的降圧と標準的降圧を比較するランダム化比較試験の結果が待たれる。

D.3.3. LDL コレステロールとアウトカム

脂質に関してはガイドライン推奨値の 100mg/dl の達成、非達成患者でアウトカムを比較したが、差は認められなかった。また血糖値や血圧と同様に LDL コレステロール値を時間依存性変数とし、登録時 100mg/dl 以上の患者で経過中に 100mg/dl 未満となった患者と 100mg/dl 以上を維持した患者の比較を行ったが差を認めなかった。LDL のレベルと予後は関連しないと結論づけられる。近年の報告では LDL のレベルよりもむしろスタチン使用の有無が問われており、本研究の結果もそれを裏付けると言える。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。

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.3.4. 薬剤の使用、非使用とアウトカム

D.3.4.1. スタチンとアウトカム

LDL コレステロール値と予後に関する議論の焦点は、スタチンは LDL コレステロールを低下させることによって予後を改善するのか、コレステロール値に依存しない作用を有するかという点である。これはこの薬

剤が LDL 低下作用を持つ以上、正答を得るのは難しい問題で、TNT のように予後と用量依存が証明されていても LDL の低下そのものが原因とは言えない。本研究からは LDL の絶対値は予後と関連するものではなく、スタチンの使用、非使用がもっとも予後と関連する可能性が高いことが示唆された。

D.3.4.2. メトフォルミンとアウトカム

D.3.4.3. ピオグリタゾンとアウトカム

血糖値と予後との関連は認められなかったが薬剤の使用、非使用との関連が認められた。メトフォルミンは UKPDS や reach registry などの成績から 2 型糖尿病における第一選択薬とされている。日本人での臨床試験はなく、インスリン分泌等病態生理学的な視点から否定する意見もあるが、現時点での生命予後と大血管障害に関するエビデンスはメトフォルミン以外にはなく、第一選択薬とすることを否定はできない。

しかし本研究での予後の改善はやや modest であった。多変量解析では有意差は消失している。逆にピオグリタゾンは PROACTIVE 試験の結果は明確でないこと、類似薬の Rosiglitazone がむしろ心血管リスクを増やす可能性があること、ぼうこうがん等の問題で処方減少しているが本研究は多変量解析で補正しても 40% のリスク減少が得られた。これらの結果は今後の糖尿病診療、特にすでに動脈硬化が確立した、罹病歴の長い患者において重要である。しかし本来観察研究はこのような薬剤の評価に適しているとは言えず、また両薬剤とも服用患者は 20% 弱である。検出力も低いし、ランダ

ムハイの可能性も生じる。今後患者数を増やし、propensity scoreを用いた解析を実施する予定である。

D. 3. 4. 4. DPP4 阻害薬とアウトカム

DPP4 阻害薬は発売が 2009 年 12 月であり本研究の登録時(2006-2010 年のカテ台帳から)には殆ど服用されていない。その後の観察期間中に DPP4 阻害薬を開始した群の予後は開始しなかった群と比較して差は無かった。これもまだ服用患者がすくなく、期間も短いので今後患者を集積して再解析を行う。

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り、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. 3. 7 年間でおよそ 15%の患者に死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中が生じる。ハイリスクであり、早急な介入が望まれる。
3. 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。
4. 登録時、観察期間中の HbA1c 7 %未満、以上と予後は関連しない。経過中の平均 HbA1c 6 %未満では死亡率の上昇等予後が悪い可能性がある。経過中に 7 %未満を達成した群でも予後の改善は認められていない。
5. 登録時の収縮期血圧は、140mmHg 以上はイベント発症リスクが増加するが、130mmHg

未満でもリスクの減少はない。また観察期間中の血圧が 120mmHg 未満では死亡リスクがむしろ高い。経過中 140mmHg 以上でも死亡および脳卒中のリスクは高い。血圧の場合は死亡率に関しては U カーブを呈し、脳卒中に関してはいわゆる the lower the better である。心筋梗塞と収縮期血圧の関連は認められていない。収縮期血圧 140mmHg 以上あるいは 130mmHg 以上の患者で血圧が経過中 140mmHg あるいは 130mmHg 未満に低下した患者と低下しなかった患者では予後は違わなかった。

6. 登録時、観察期間中 LDL 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。
7. 積極的な血糖、血圧、脂質の管理は予後に影響しない可能性がある。
8. ピオグリタゾンやメトフォルミンなどの糖尿病薬の使用、非使用は予後と関連する可能性がある。しかしこれらの薬剤の使用頻度が低いこともあり、検出力は不足している。

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、景山茂 臨床試験、観察研究におけるデータストレージシステムの活用
Jpn. J. Pharmacoepidemiol 2013.13.31-33
(発表資料 1 として添付)

Ueda S. Non-statistical key issues in conducting sensible observational studies to

resolve clinical questions. *Circ J.* 2014; 78: 2151-3. (発表資料 2 として添付)

clinical research. 第 79 回日本循環器学会
2015 年 4 月 (発表資料 3)

G.2. 学会発表

植田真一郎 糖尿病合併冠動脈疾患患者レジストリに基づいたコホート研究とランダム化比較試験 積極的脂質低下降圧と標準的治療の比較 第 61 回日本心臓病学会シンポジウム：糖尿病患者の心疾患治療の evidence 2013 年 9 月

植田真一郎 循環器領域の Comparative effectiveness research 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 2012 年 12 月 2 日 東京

植田真一郎 Academic trials: For what and how they should be done. シンポジウム 日本における大規模研究の進め方 第 18 回日本心不全学会学術集会 2014 年 10 月 11 日 大阪

植田真一郎 研究デザインと研究プロトコル作成 会長特別企画 臨床研究の実施の基本 第 62 回日本心臓病学会学術集会 2014 年 9 月 26 日 仙台

植田真一郎 Late breaking cohort 2 型糖尿病合併冠動脈疾患患者における血圧とアウトカムの関連 第 37 回日本高血圧学会総会 2014 年 10 月 23 日 横浜

植田真一郎 観察研究の意義とその結果の使い方 ワークショップ 最近の高血圧関連大規模臨床試験の読み方 第 37 回日本高血圧学会総会 2014 年 10 月 23 日 横浜

植田真一郎 プレナリーセッション 世界の潮流を見据えた日本型臨床研究のあり方を探る Registry of CAD patients with type 2 diabetes: Pragmatic platform for sensible

H. 知的所有権の取得状況

なし

表C.2.1.1.
全患者背景

	All (n=6547)
年齡 平均(SD)	67(10)
性別 (男性、%)	74%
BMI 平均(SD)	25 (4)
糖尿病罹患歷年、平均(SD)	12(10)
喫煙者	23%
高血壓	80%
腦卒中既往	15%
心筋梗塞既往	37%
透析	10%
PCI	45%
CABG	10%

表C.2.1.2.
全患者における危険因子管理状況、心腎機能

収縮期血圧mmHg, 平均(SD)	134(22)
拡張期血圧	73(13)
脈拍 bpm, 平均 (SD)	75(14)
LDL-c mg/dl,平均(SD)	105(33)
中性脂肪	160(109)
HDL-c	46(13)
Hb A1c %, 平均 (SD)	7.3(1.3)
eGFR, 平均(SD)	59.6(26.5)
EF % 平均(SD)	59(13)
蛋白尿(%)	31%