

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 植田 真一郎

平成 27(2015)年 5 月

目 次

. 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

. 発表資料 1 ----- 33

発表資料 2 ----- 39

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 45

. 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

発表資料 1

発表資料 2

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)
平成26年度総括研究報告書

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。観察開始時および経過中のHb A1cと予後(死亡、心筋梗塞、脳卒中)の関連は認められなかった。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。

研究分担者

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

研究全体の背景と目的

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。

血糖値コントロールと予後

2型糖尿病患者に最善の予後を提供できる、適切な血糖値の管理目標を同定するための研究は多く行われているがいまだに明らかではない。多くの前向きコホート研究では死亡率や心血管イベントと血糖値は相関す

ることが報告されているが、ランダム化比較試験の結果には一貫性が認められない。例えば新たに糖尿病と診断された患者では積極的な血糖管理が最小血管障害、そして明確さには劣るが大血管障害のリスクを減少させることが報告されているものの、比較的糖尿病歴の長い患者を対象とした、積極的管理と標準的管理を比較するランダム化比較試験ではむしろ死亡リスクを高める可能性が指摘されている。これらの結果は積極的な血糖管理はかならずしも利益が無く、例えば冠動脈疾患を合併するような進行した動脈硬化性疾患患者にはむしろ有害であることを示唆している。実際メタ解析の結果はこれを裏付けている。われわれのコホートからの解析はこの点の解決に貢献するものである。

B. 研究方法

B.1. 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.2. 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.3. 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. 診断基準

B.4.1. 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.4.2. 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

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

B.5.1. 登録時

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)

B.5.2. 経過観察時

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-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、HbA1)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.7.3. 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.7.4. 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する。

B.7.5. Adjuster の指定

多変量解析の共変量として性別、年齢、喫煙状況、心血管イベントの既往、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.7.6. 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.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.8. 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.9. 倫理面への配慮

本研究は 2013 年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ている。

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26年度は本登録となった6547名の患者において薬剤、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 2013年度以降新たに登録した患者の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、2015年度中頃には約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4248名、年齢は67歳、男性74%、糖尿病罹病期間はおおよそ11年、急性冠症候群既往は43%、脳卒中既往は16%、PCI49%、CABG11%であった。

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.2.1.3.に示すように糖尿病薬はメトフォルミン13%、SU+グリニド39%、ピオグリダゾン16%、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。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%）、ACE阻害薬の使用頻度がARBよりも低いこと（米国では逆）、遮断薬の使用頻度が低いことなどである。

C2.1.4. 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. 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フォルミン13%、SU+グリニド39%、ピオグリダゾン16%、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）、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. 血糖値とアウトカム

（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）の関連

観察開始時の HbA1c とアウトカム

表 C2.2.1a-d.には HbA1c7%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 および表 C.2.2.2.は登録時 HbA1c7%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 C2.2.2aはそのカプランマイヤー曲線である。図 C.2.2.2b 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(HR1.52, 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.2.2.3.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.2.3. 薬剤の使用、非使用とアウトカムの関連

C.2.3.1. メトフォルミンとアウトカム(図 C2.3.1.)

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.2.3.2. ピオグリタゾンとアウトカム(図 C2.3.2.)

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.2.3.3. 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.2.登録時データの考察

D.2.1.患者背景および病歴について

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。また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試験と近い。

D.2.2. 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.2.3. 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）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遮断薬の介入試験は実施されるべきである。

D.2.4. 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.3. 血糖値とアウトカム（死亡、脳卒中、心筋梗塞の複合）の関連についての考察

D.3.1. 血糖値とアウトカム

われわれの研究では観察開始時および経過中のHbA1cと予後の関連は認められなかった。HbA1c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。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。また注意深く結果を解釈する必要はあるものの経過中の平均HbA1cが6%未満の患者群ではむしろ死亡率が上昇していた。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。また最近の大規模コホート研究でも同様の懸念が報告されている。糖尿病歴が長く、多くの心血管危険因子を有する糖尿病患者を対象とした ACCORD 研究では HbA1c 6 %未満を目標とする積極的な血糖管理群の死亡率は 8%未満を目標とした比較的緩やかな血糖管理群と比べ死亡率が高かった。他の 2 つの研究でも積極的な血糖管理が予後を改善することは示されていない。これに対して UKPDS 研究では新たに診断された糖尿病を対象とした研究結果では積極的な血糖管理は予後を改善するとされているし同様に VADT 研究の付随的解析でも積極的な血糖管理は心血管イベントの既往を有さない患者にしか恩恵をもたらさないことも示唆されている。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。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. 薬剤の使用、非使用とアウトカム

D.3.2.1. メトフォルミンとアウトカム

D.3.2.2. 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は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.3.2.3. 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。

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. 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

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1として添付)

G.2. 学会発表

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 clinical research. 第79回日本循環器学会 2015年4月 (発表資料2)

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%
高血压	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%

表C.2.1.3a.
全患者における薬剤 糖尿病薬、脂質低下薬

	All (n=4248)
スタチン	65%
スタチン以外の高脂血症薬	6%
SU	37%
メトホルミン	13%
ピオグリタゾン	16%
グルコシダーゼ阻害薬	26%
グリニド	3%
インスリン	20%
DPP4 阻害薬	1.2%

表C.2.1.3b.
使用薬剤 抗血小板、抗凝固、心血管系薬

アスピリン	90%
アスピリン以外の抗血小板薬	64%
ワルファリン	9%
Ca拮抗薬	42%
遮断薬	39%
遮断薬	3%
アンジオテンシン 受容体拮抗薬	45%
ACE阻害薬	22%
利尿薬	26%
亜硝酸薬	28%
ニコランジル	31%

表 C.2.1.4.
患者登録数と死亡、心血管イベント発生状況

症例数		非致死性心筋梗塞		非致死性脳卒中		死亡	
		件数	%/年	件数	%/年	件数	%/年
沖縄県内12施設	4066	114	1.02%	211	1.93%	520	4.60%
県外11施設	2481	60	0.88%	66	0.97%	169	2.44%
合計	6547	174	1.12%	277	1.81%	689	4.38%

表C2.2.1a
登録時HbA1c7.0%未満、以上の患者の背景,

	ALL	HbA1c <7.0%	HbA1c ≥ 7.0%
年齢 平均(SD)	67(10)	68(10)	66(10)
性別 (男性、%)	74%	77%	71%
BMI 平均(SD)	25 (4)	25(4)	25(4)
糖尿病罹患歴年、平均(SD)	12(10)	10(10)	13(10)
喫煙者	23%	21%	27%
高血圧	80%	82%	78%
脳卒中既往	15%	16%	15%
心筋梗塞既往	37%	39%	37%
透析	10%	12%	6%
PCI	45%	49%	42%
CABG	10%	12%	10%

表C2.2.1b
危険因子管理状況と心腎機能

	All	HbA1c <7.0 %	HbA1c ≥ 7.0 %
収縮期血圧mmHg, 平均 (SD)	134(22)	134(22)	134(3)
拡張期血圧	73(13)	73(13)	73(21)
脈拍 bpm, 平均 (SD)	75(14)	73(13)	76(15)
LDL-c mg/dl,平均(SD)	105(33)	101(32)	109(34)
中性脂肪	160(109)	142(89)	174(119)
HDL-c	46(13)	47(13)	46(13)
Hb A1c %, 平均 (SD)	7.3(1.3)	6.3(0.5)	8.2(1.2)
eGFR , 平均(SD)	59.6(26.5)	56.2(26.2)	63.0(26.0)
EF % 平均(SD)	59(13)	61(12)	60(13)
蛋白尿(%)	31%	28%	34%

表C2.2.1c
高脂血症薬と糖尿病薬

	All	HbA1c <7.0%	HbA1c ≥ 7.0%
スタチン	65%	67%	64%
スタチン以外の高脂血症薬	6%	7%	7%
SU	37%	27%	46%
メトホルミン	13%	9%	18%
ピオグリタゾン	16%	15%	18%
グルコシダーゼ阻害薬	26%	24%	29%
グリニド	3%	4%	3%
インスリン	20%	12%	28%
DPP4 阻害薬	1.2%	1%	1.5%

表C2.2.1d
心血管薬、抗血小板薬等

	All (n=4248)	HbA1c <7.0% (n=)	HbA1c ≥ 7.0% (n=)
アスピリン	90%	90%	90%
アスピリン以外の抗血小板薬	64%	66%	63%
ワルファリン	9%	10%	8%
Ca拮抗薬	42%	44%	41%
遮断薬	39%	41%	38%
遮断薬	3%	4%	2%
アンジオテンシン 受容体拮抗薬	45%	46%	44%
ACE阻害薬	22%	20%	22%
利尿薬	26%	27%	25%
亜硝酸薬	28%	27%	28%
ニコランジル	31%	32%	31%

表C.2.2.1.2

主要評価項目および「個々の評価項目の発症数、率、ハザード比
登録時HbA1c 7.0 %未満と以上の比較

Outcome	All		HbA1c<7.0%		HbA1c \geq 7.0%		Hazard Ratio	95% C.I.	P value
	No. of Events	Event Rate per 1000 patient-year	No. of Events	Event Rate per 100 patients-year	No. of Events	Event Rate per 100 patients-year			
The primary composite outcome	630	49.1	294	50.3	336	48.1	0.95	0.82-1.12	0.5728
All cause death	446	34.8	210	35.9	236	33.8	0.94	0.78-1.13	0.4941
Non-fatal stroke	137	10.7	61	10.4	76	10.9	1.05	0.75-1.48	0.7728
Non-fatal myocardial infarction	91	7.1	40	6.8	51	7.3	1.08	0.71-1.64	0.7279

Abbreviation: C.I., confidence interval;

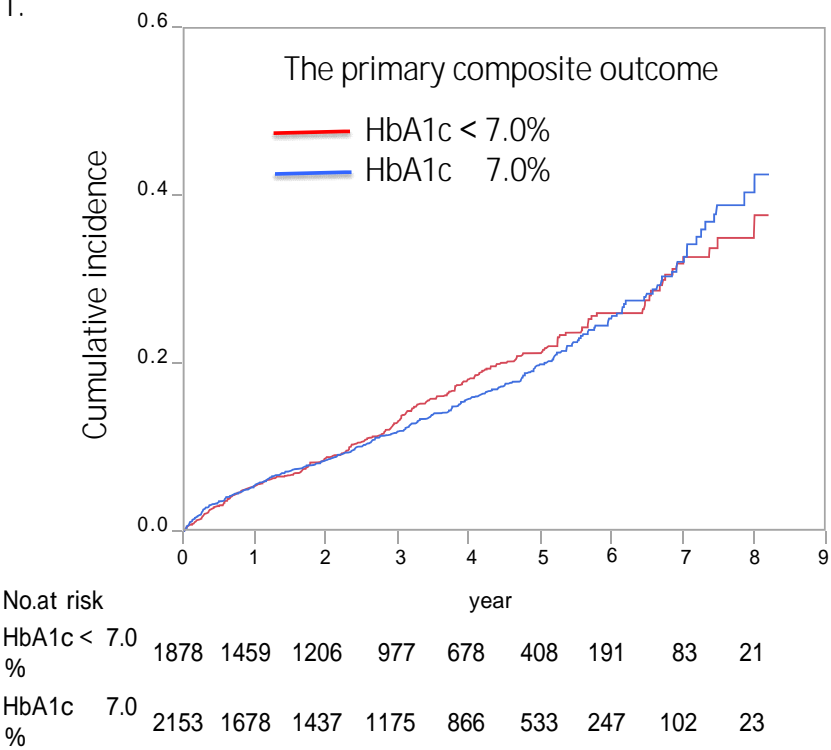
表2.2.1.3.

主要評価項目および「個々の評価項目の発症数、率、ハザード比

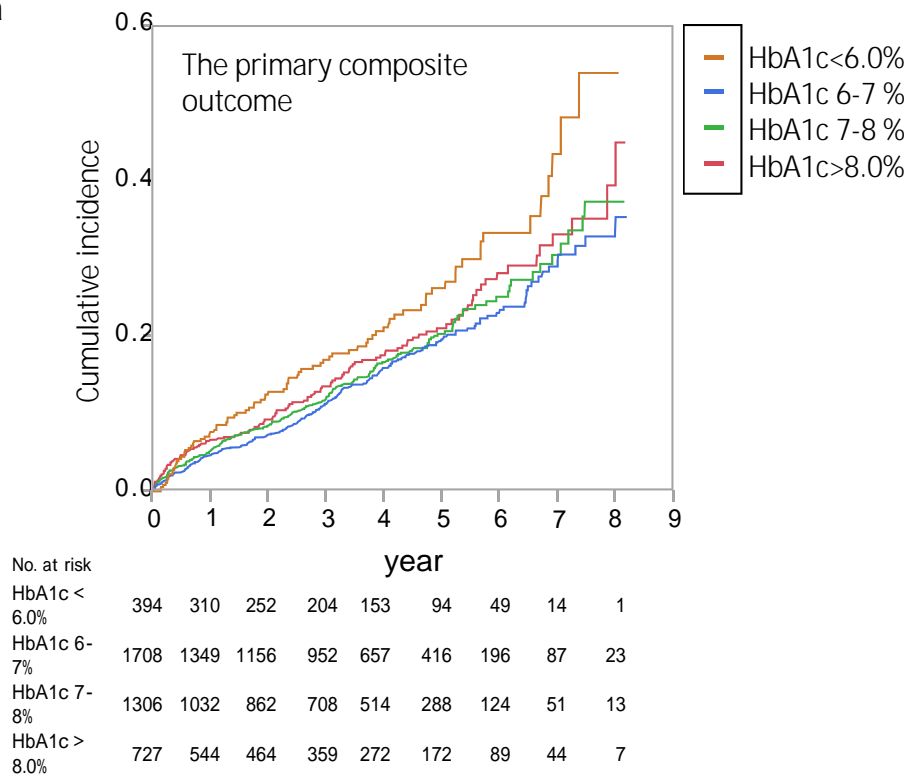
観察期間中の平均HbA1c 6.0 %未満、6.0-7.0%、7.0-8.0%、8.0%以上の比較

	Very intensive control (HbA _{1c} <6.0%)			Intensive control (HbA _{1c} 6.0-7.0%) Reference		Standard (HbA _{1c} 7.0-8.0%)			Uncontrolled (HbA _{1c} >8.0%)		
	No. of Events	Event Rate per 1000 patient- year	Hazard Ratio (95% C.I.)	No. of Events	Event Rate per 100 patient- year	No. of Events	Event Rate per 100 patient- year	Hazard Ratio (95% C.I.)	No. of Events	Event Rate per 100 patient- year	Hazard Ratio (95% C.I.)
The primary composite outcome	84	66.9	1.52 (1.18-1.94)	247	44.2	198	47.7	1.09 (0.90-1.31)	119	52.9	1.19 (0.95-1.48)
All cause death	60	47.8	1.51 (1.12-2.01)	177	31.7	137	33.0	1.05 (0.84-1.32)	83	36.9	1.15 (0.89-1.49)
Non-fatal stroke	20	15.9	1.72 (1.00-2.83)	52	9.3	45	10.8	1.16 (0.78-1.73)	26	11.6	1.24 (0.76-1.97)
Non-fatal myocardial infarction	10	8.0	1.27 (0.60-2.48)	35	6.3	26	6.3	1.00 (0.60-2.48)	21	9.3	1.49 (0.85-2.53)

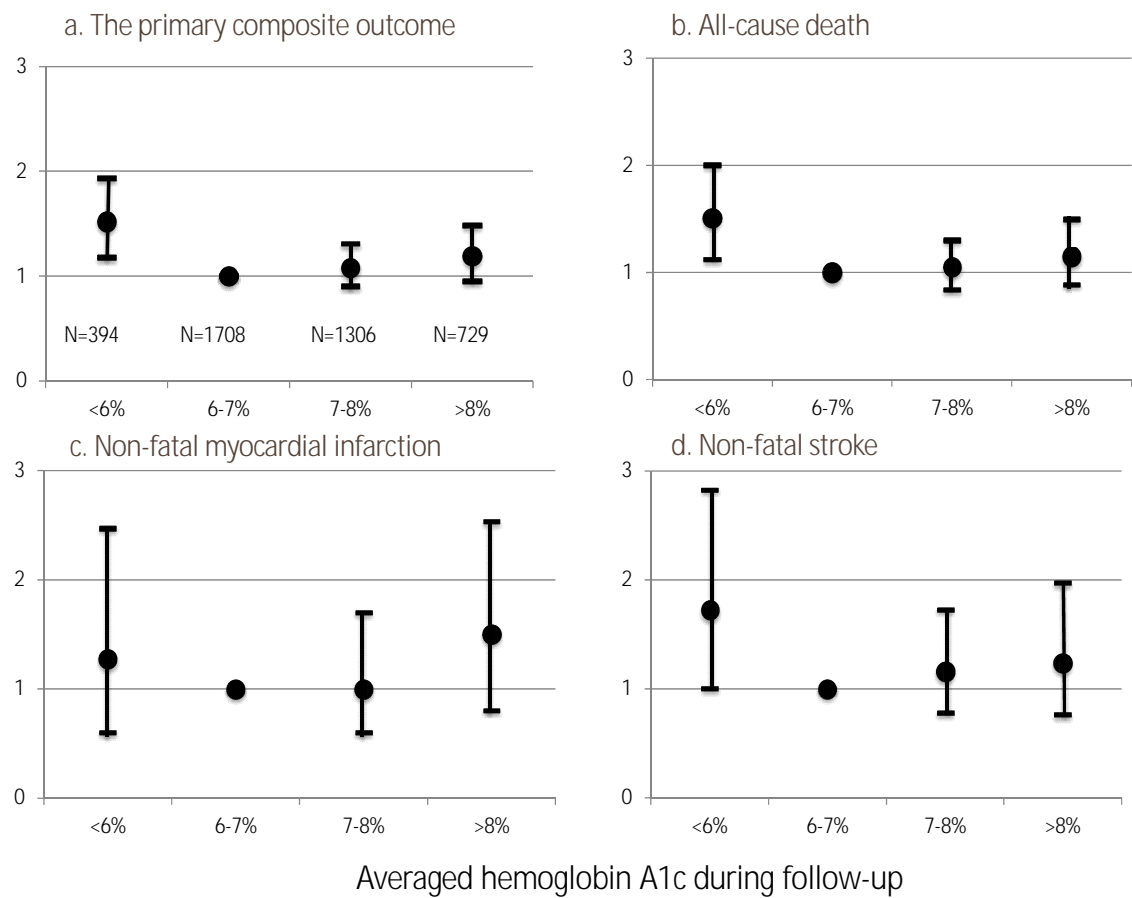
☒ C2.2.1.1.



C2.2.1.2a

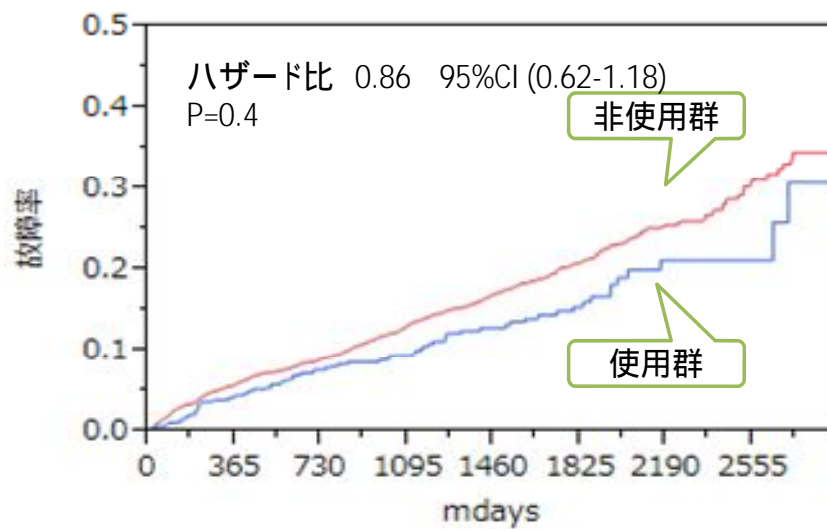


☒C.2.2.1.2b

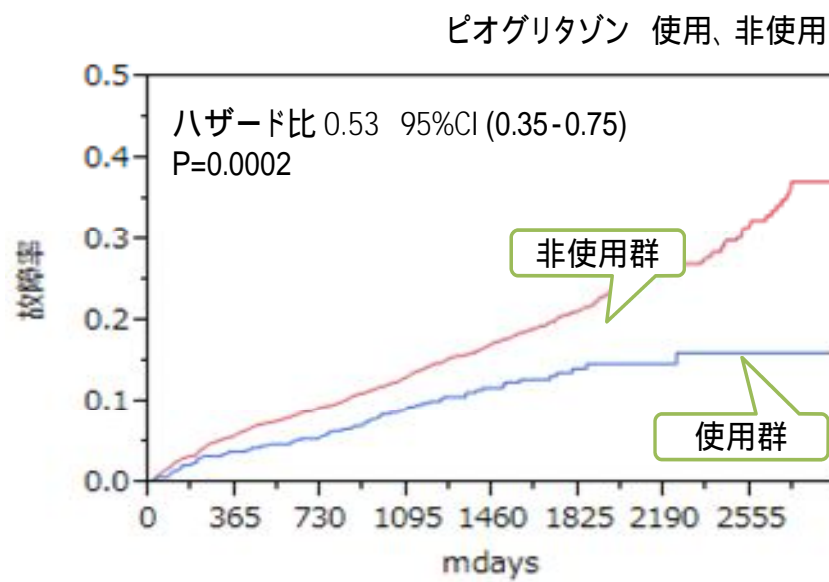


図C.2.3.1 メトフォルミン使用、非使用とアウトカム

死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中



図C.2.3.2
ピオグリタゾン使用、非使用とアウトカム





Non-Statistical Key Issues in Conducting Sensible Observational Studies to Resolve Clinical Questions

Shinichiro Ueda, MD, PhD

"Life Is Not Complex. We Are Complex. Life Is Simple, and the Simple Thing Is the Right Thing." Oscar Wilde

Life is full of questions. Clinical practice is full of clinical questions. Physicians have many questions come across their minds when seeing patients in 3 questions for every 10 patients they see,¹ although most questions, unfortunately, are left unanswered. To resolve such questions as quickly as possible, the best thing for us is to appropriately conduct clinical research. Some physicians think that observational studies are easier to conduct than randomized controlled trials (RCTs). This is true in some aspects but in other aspects, completely wrong. We have to bear in mind some key issues, which does not necessarily mean complicated multivariate analysis, for conducting sensible observational studies.

Article p 2225

In this issue of the Journal, Minakata et al report the possible association of impaired renal function with poor outcome in patients after coronary artery bypass grafting.² I would like to emphasize that their success may be attributed to the registry of patients well constructed by the clinical questions they had, the patients and outcome they defined, and the variables they selected. Clinical studies based on registries have been increasingly published recently.^{3,4} The key issues for registry-based observational studies are discussed in this editorial review.

Purpose of the Study and Clinical Questions

First of all, the most important issue in conducting any clinical research is to have a clear purpose; that is, sensible clinical questions from clinical practice. The quality of clinical research largely depends on the quality of the clinical questions and subsequent research hypotheses. There are roughly 2 types of clinical research (Table). Seeds-driven research examines the efficacy of new drugs for approval by regulatory agencies, whereas needs-driven research is intended to resolve clinical questions. The former needs a very strict study design. Efficacy of drugs should usually be tested in double-blind, RCTs with restrictive criteria for eligible patients and endpoints under the strict regulation and guidance (ICH-GCP⁵) with few exceptions. Observational study design may fit the latter but RCTs also are applicable as pragmatic trials with less restrictive design. Pragmatic RCTs may also be fit for comparisons of strategies of care. For example, intensive control of cardiovas-

cular risk factors such as blood pressure is better to be compared to standard control by a RCT rather than in a cohort study. Therefore, study design should be determined by the purpose of study not by a hierarchical "pyramid of evidence".

Definition of Patients and Outcomes

The target population on which the researchers will focus should be defined clearly according to the purpose of the study. As observational studies usually need a large number of typical clinical practice populations for sufficient statistical power and generalizable results, inclusion and exclusion criteria should be clear, simple but much less restrictive than in a RCT testing the efficacy of new drugs in similar patients. For example, the RELY trial was a phase III trial that the examined efficacy and safety of dabigatran for approval and the exclusion criteria of RELY trial consisted of more than 20 conditions,⁶ whereas the cohort study comparing warfarin and dabigatran by FDA sentinel project had only 3 disease-related conditions as exclusion criteria.⁶ Selected patient subgroups can also be predefined according to clinical questions but the feasibility of dividing patients into subgroups should be assessed. Outcomes are another part of clinical question. Outcomes in observational studies should be more (or equally) objective and severe than those in RCTs. When patients with atherosclerotic cardiovas-

Table. Types of Research

Seeds-driven research

- Evaluation of efficacy of new drugs for approval
- Principally double-blind randomized controlled trials
- Rigid study design
- Restrictive inclusion and exclusion criteria for maximization of efficacy and minimization of adverse event risk

Needs-driven research

- Clinical question based
- Comparison of effectiveness of treatments outside of clinical trial settings
- Comparison of strategies of care
- Evaluation of association between variables and outcomes
- Observational studies and pragmatic randomized controlled trials
- Less restrictive inclusion and exclusion criteria for representativeness of clinical practice

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the Japanese Circulation Society.

Received July 28, 2014; accepted July 28, 2014; released online August 18, 2014

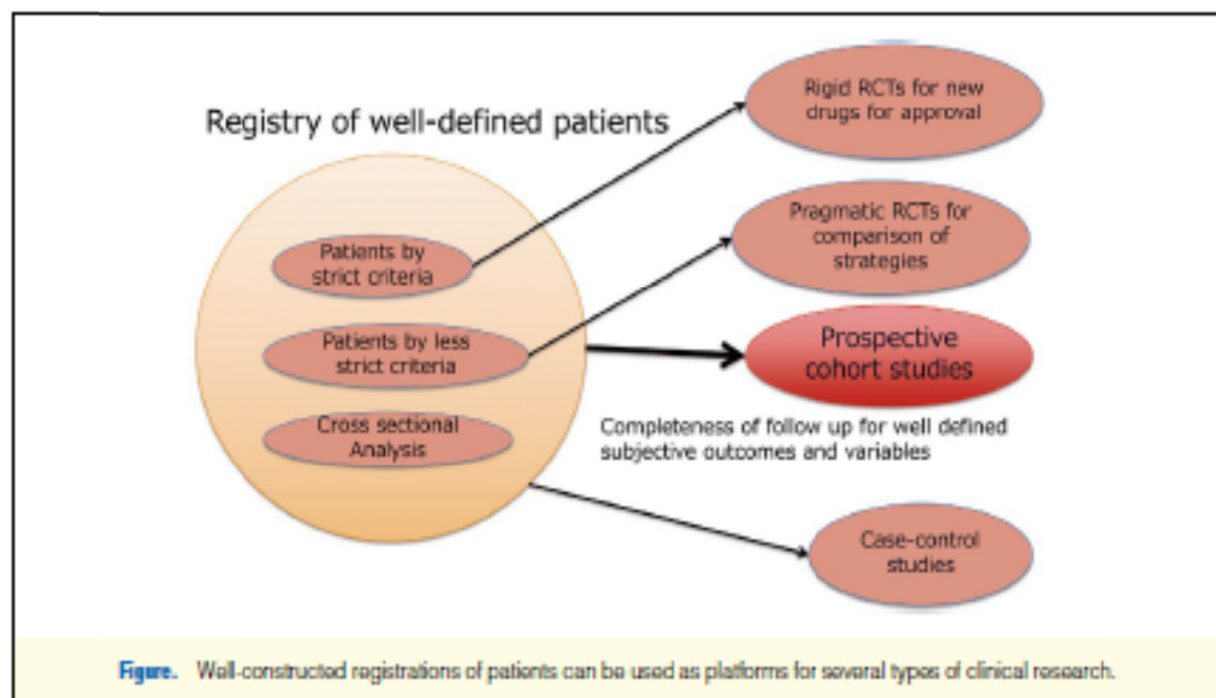
Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus Graduate School of Medicine, Okinawa, Japan

Mailing address: Shinichiro Ueda, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus Graduate

School of Medicine, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan. E-mail: blessyou@med.u-ryukyu.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-14-0826

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



cular diseases are focused on in observational studies, outcomes may be death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, whereas double-blind RCTs are allowed to assess less objective and milder endpoints such as worsening of heart failure or angina. Outcomes in observational studies should also be easier to diagnose than in RCTs. Most diagnostic criteria in clinical trials appear to be unfriendly and cannot be translated for use in large observational studies like as inclusion and exclusion criteria. Improvement of feasibility, usually at lower cost than in pharmaceutical trials, at the expense of the precision of diagnosis may be acceptable traded off. A debate still lives on in terms of accuracy of case-specific mortality even in clinical trials.^{7,8} Because fewer researchers contribute to observational studies than clinical trials and reporting cases with selected information carries unavoidable and unadjustable biases, intensive laboring to determine the cause of death in many cases, which may be more complicated than those in RCTs, may be impractical.

Variables

Because the aim of observational studies may principally be seeking a possible association of target variables with outcomes and confounding is a key threat to the validity of results, logical selection and definition of target variables (independent variables to be tested) and variables confounding results (confounders or adjusters) in accordance with the purpose of the study is necessary.

Registration of Patients and Collection of Their Information

Once the patient group is well defined, patients must be consecutively registered. Either intentional or unintentional exclusion of eligible patients causes a selection bias. Missing patients are usually not missing at random. Logically excluded patients from the registry should also be recorded and reported precisely with the reason of exclusion for validity of the summarized data and sensitivity analysis. An advantage of observational studies is inclusion of a population representative of

clinical practice, so exclusion of patients may reduce this advantage. Recently developed data storage systems may help consecutive registration of patients through automatic data extraction systems. Care is needed, however, because coded diagnosis is not necessarily correct and therefore adequate validation of extraction system is absolutely required.

Registration of 3,000 patients receiving newly approved drugs as typical post-marketing surveillance in Japan has little value in terms of assessment of safety and efficacy because of intentional selection of patients, lack of comparators, and sometimes forced switching from drugs competing new drugs without any sensible clinical reasons. Such studies should not be regarded as proper observational studies but just seeding trials only for promotion of new drugs.

Relevant variables and outcomes also should be collected with similar caution. Reliability of results from prospective cohort studies may depend on completeness of follow-up. As mentioned before, missing variables and outcomes, which are not usually missing at random, may cause biases. Researchers, hopefully with biostatisticians and research coordinators, are advised to discuss which and how many variables and outcomes should be collected. Standard operating procedures for data collection and data management at participating sites and central data centers should be established. Although intensive monitoring of data, such as source document verification, done in the same way as pharmaceutical trials is difficult in observational cohort studies, central quality control of collected data at data centers by a biostatistician may improve the accuracy of results.

Registries of Patients as Platforms for Any Clinical Research (Figure)

Appropriately constructed registries of patients can be platforms for any clinical research. Prospective or even retrospective collection of well-defined outcomes and variables may allow researchers to conduct sensible cohort studies, case-control studies and cross-sectional studies based on one registry. Prop-

er data management and central statistical monitoring of registries by biostatisticians may improve the quality of data at lower cost. From this point of view, registries of patients can also be platforms for RCTs. In fact, the Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE) trial investigators recently successfully conducted a large, clinical question-based RCT at very low cost based on the platform of a well-constructed registry of patients.⁸ Unlike pharmaceutical trials, researchers in academic trials are haunted by concerns about cost, enrolment of patients and quality control. Registry-based RCTs as well as observational studies may help researchers overcome such obstacles.

Disclosures

None.

References

1. Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, Bergus GR, Levy BT, Chablis ML, et al. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999; 319: 358–361.
2. Minakata K, Bando K, Tanaka S, Takazumi S, Konishi H, Miyamoto Y, et al. Preoperative chronic kidney dysfunction as a strong predictor for postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2014; 78: 2225–2231.
3. Daida H, Miyachi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, et al. PACIFIC investigators. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: Prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 2013; 77: 934–943.
4. Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study Group. Chest-compression-only bystander cardiopulmonary resuscitation in the 30:2 compression-to-ventilation ratio era: Nationwide observational study. *Circ J* 2013; 77: 2742–2750.
5. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 815–810.
6. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). A Protocol for Assessment of Dabigatran and Selected Safety Outcomes. http://minisentinel.org/assessments/medical_events/details.aspx?ID=219 (accessed July 25, 2014).
7. Gottlieb SS. Dead is dead: Artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997; 349: 662–663.
8. Hauptman PJ. Does it matter why and how patients with heart failure die? A debate that lives on. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 89–90.
9. Frøbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587–1597.

REGISTRY OF CAD PATIENTS WITH DIABETES PRAGMATIC PLATFORM FOR SENSIBLE CLINICAL RESEARCH

世界の潮流を見据えた日本型臨床研究のあり方を
探る

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
琉球大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
植田真一郎

日本循環器学会 COI 開示

筆頭発表者名： 植田真一郎

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

講演料：日本ベーリンガーインゲルハイム、アステラス、
田邊三菱、MSD、ファイザー、バイエル薬品工業

研究費：バイエル薬品工業、興和創薬、MSD、プリストル
マイヤーズ、アステラス、武田薬品工業、ファイザー

治験と臨床的疑問の解決に向けた研究の違い

新薬、未承認薬の薬効 評価シース育成「治験」

- ・厳密なデザイン、RCT、二重盲検による承認申請を前提とした薬効評価
- ・薬剤そのものの比較
- ・厳しい選択除外基準
- ・申請のための規制(GCP運用通知、ICH-GCPガイダンス)
- ・製薬会社、CRO、SMO、ARO?
- ・比較的潤沢な資金

診療の現場での臨床的疑問、 ニーズに基づいた治験以外の 臨床研究

- ・「薬効」よりも「有用性」や「安全性」
- ・現実的なデザイン、RCTやコホート、しばしば非盲検
- ・治療方針の比較、予後と変数の関連
- ・緩やかな基準
- ・倫理指針
- ・医師、医療従事者、疫学者、臨床疫学者、臨床薬理、ARO?
- ・比較的乏しい資金

Obstacles in “academic” clinical research

研究計画の作成

- ・臨床的疑問から研究仮説の作成はしばしば困難
- ・Big questionになりがち
- ・現実的なスタディデザイン 実現性と内的妥当性のほざま
- ・臨床研究＝承認申請を目的とした臨床試験という誤解

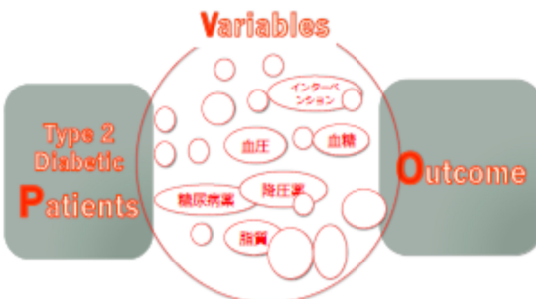
試験実施上の問題

- ・新倫理指針での「モニタリング」や「監査」の負担
- ・患者登録、追跡

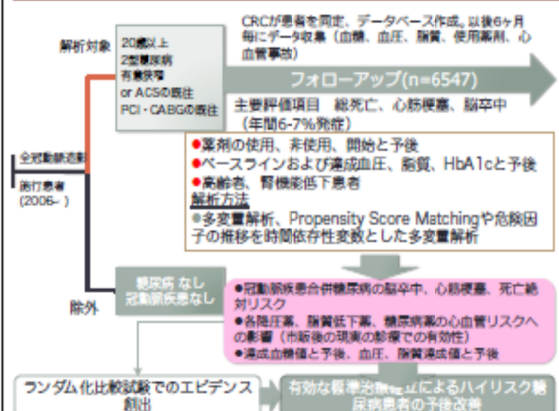
基盤、人材育成、教育に関するもの

- ・研究費
- ・人材育成の場
- ・継続的な臨床研究人材の雇用
- ・アカデミア≠Pharma

リサーチエディションにおけるフラストレーション
ハイリスク糖尿病患者への介入は多くのvariationが存在し、新薬の臨床試験を
はじめとする単独のランダム化比較試験だけではなかなか解決しない



2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリー

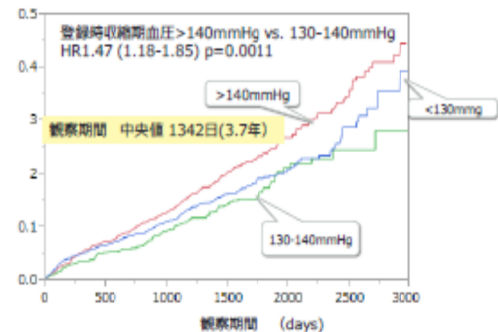


研究の進捗

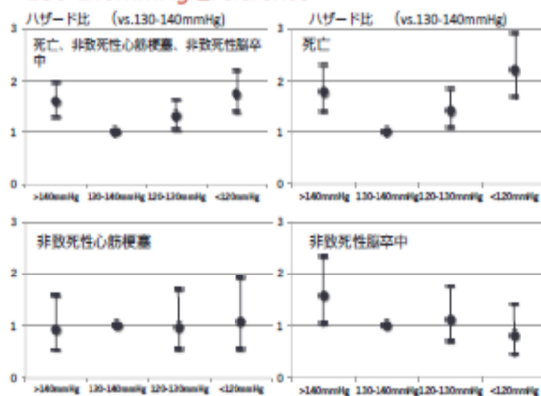
- ・ 22施設
- ・ 昨年度末まで症例数6547
- ・ 死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中1140例発症

症例数	非致死性心筋梗塞		非致死性脳卒中		死亡	
	件数	%/年	件数	%/年	件数	%/年
沖縄県内12施設	4066	114 1.02%	211	1.93%	520	4.60%
県外11施設	2481	60 0.88%	66	0.97%	169	2.44%
合計	6547	174 1.12%	277	1.81%	689	4.38%

登録時収縮期血圧とアウトカム（死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）



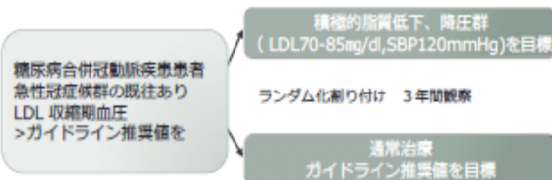
経過中の平均収縮期血圧とアウトカムの関連 130-140mmHgをreference



RCT on Registry



ランダム化比較試験 糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法

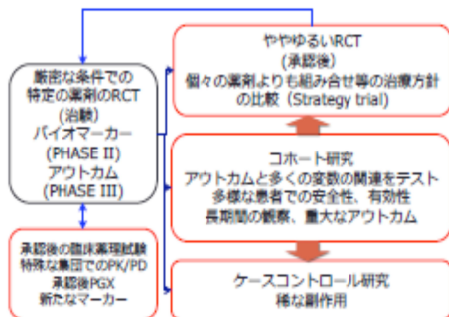


一次エンドポイント 総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合（割り付けをマスクされた委員会が判定）

糖尿病合併CAD患者レジストリーを基盤とした研究の利点

- ・ 大規模コホートの構築が比較的容易で検出力も得やすい
- ・ ハイリスク患者を登録しており、いわゆるハードエンドポイントでの解析が可能となる
- ・ コホートの段階である程度のデータ管理、品質管理が可能
- ・ ベースにしたランダム化比較試験の実施、患者登録しやすい
- ・ さまざまな臨床的疑問についての解析、多くの探索的解析が可能であり人材育成の場としても有用

目的に応じた理想的な臨床研究の枠組み



目的に応じたRCTとコホート研究

	薬効評価型研究	結果	有用性、安全性の評価のためのコホート	結果
B通断薬	Heart Attack Trial (1981)	心筋梗塞患者の生命予後改善	急性期病院でのレジストリ研究	COPD、心不全患者、高齢者での生命予後改善
メトホルミン	UKPDS	肥満糖尿病患者での死亡率、心血管合併症リスク低下	REACH registry	心不全患者、腎機能低下患者での生命予後改善
ダビガトラン	RELY	脳梗塞リスク低下	FDAセンチネルプロジェクト Medicareコホート	Medicare コホートではRELYと一致
スピロノラクトン	RALES	重症心不全生命予後改善	心不全レジストリ研究	高カリウム血症による死亡↑

Obstacles in “academic” clinical research

研究計画の作成

- 臨床的疑問から研究仮説の作成はしばしば困難
- Big questionになりがち
- 現実的なスタディデザイン 実現性と内的妥当性のはざま
- 臨床研究＝承認申請を目的とした臨床試験という誤解

試験実施上の問題

- 新倫理指針での「モニタリング」や「監査」の負担
- 患者登録、追跡

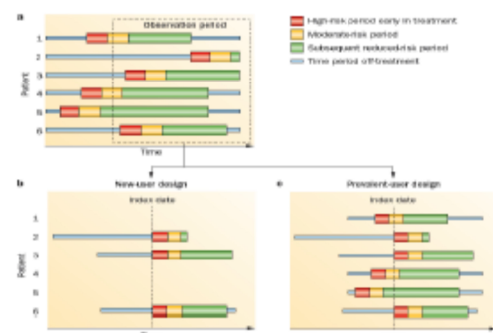
基盤、人材育成、教育に関するもの

- 研究費
- 人材育成の場
- 継続的な臨床研究人材の雇用
- アカデミア≠Pharma

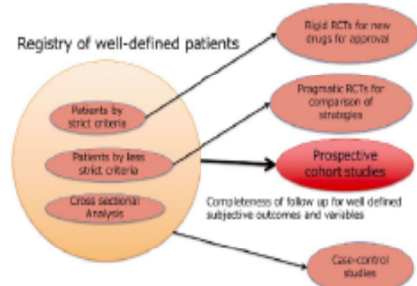
克服すべき問題点

- 患者の定義
- 連続性
- アウトカム評価
- 変数の適切な収集と交絡因子のハンドリング
- 時間依存性変数と予後の関連

薬剤の比較はnew user cohort / active comparatorの方が容易



No Cohort, No RCT, No Development, No Research Training



Ueda S, Circ J 2014

Figure. Well-constructed registrations of patients can be used as platforms for several types of clinical research.

Conclusion

- ・診療の現場からの疑問に基づいた臨床研究は、新薬の承認申請をめざした治験とはちがったデザイン、基盤、質の管理、人材育成を必要とする。
- ・2型糖尿病を合併した冠動脈疾患患者のコホートは糖尿病、冠動脈疾患の診療上の疑問解決の基盤として有用である。
- ・患者レジストリは克服すべき問題は多々あるもののそれ自体大規模なコホート研究となる。
- ・治験も含めたランダム化比較試験実施の基盤、臨床研究トレーニングの基盤となり得る。
- ・データ収集の段階から品質管理を行うことで新倫理指針への対応も可能である。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueda S.	Non-statistical key issues in conducting sensible observational studies to resolve clinical questions.	Circ J	78	2151-3	2014