

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790538

研究課題名(和文) 虚血性心疾患二次予防の至適薬剤を検証する前向き無作為化研究

研究課題名(英文) Prospective Randomized Trial to Evaluate Secondary Prevention with Optimized Medical Therapy for Patients with Ischemic Heart Disease

研究代表者

遠藤 彩佳 (ENDO, AYAKA)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：50464821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：日本人に対する虚血性心疾患の至適薬剤を検証するために前向き無作為化研究を企画した。現在運営しているJCD-KICS事務局と連動した本研究事務局を大学内に設立。インターネット上での登録システムを構築し、関東圏内の関連多施設と連携し倫理委員会承認を経て平成24年度より各施設で症例登録を開始した。また、研究内容及び登録システムについて議論すべく情報交換会を年に数回、定期的を開催した。また、連動しているJCD-KICSデータベースより今回のテーマと関連した内容の解析を行い、その結果を国内外の学術集会で発表、論文作成を施行した。今後も引き続き目標症例数を目指し症例登録を継続しデータ解析に努めていく。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we planned a multicenter, prospective, randomized study to evaluate secondary prevention with optimized medical therapy for patients with ischemic heart disease in Japan. We founded the secretariat of this study that was related with the secretariat of JCD-KICS in our university. University and participating hospital were started to register onto the Internet-based database system after study protocol was approved by the IRB committee at each site. In addition, several times a year, we were currently providing meeting to each participating sites and try to discuss the registration system and research. We analyzed data that was related with this theme from JCD-KICS database that was linked. The results of these studies have been presented in the Scientific Sessions of the national and international and manuscripts are submitted to journals. We continue to register patients in this study and analyze to quantify its long-term contribution to improved outcome.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：虚血性心疾患 至適薬剤 臨床薬理学

1. 研究開始当初の背景

かつて東洋人の虚血性心疾患は、欧米の白人や黒人患者に比べ予後が良好で単純病変が多いと考えられていた。しかし、高齢化や食生活欧米化に伴った生活習慣病を背景として欧米並みに複雑な冠動脈病変の罹患率が増加してきている。一方、日本人では欧米人とは異なり冠攣縮性狭心症の発症が多く、日本人の虚血性心疾患の実に約40%に冠攣縮が関与していると考えられ、これは欧米人に比べ数倍以上高い頻度である。冠攣縮が難治性である場合には重症不整脈や突然死のリスクを合併し予後を増悪させる。日本循環器学会ガイドラインでは、冠攣縮性狭心症が関与する場合、遮断薬は冠攣縮を増悪させる可能性があるためと勧告し、Ca拮抗薬による治療を第一選択薬として推奨している。しかし、この冠攣縮に対する遮断薬勧告のエビデンスもカテーテル治療が開発されたばかりの1980年代の数少ないデータから成り立っているというのも事実である。

欧米では、器質的冠動脈狭窄を伴う虚血性心疾患において遮断薬の予後改善効果及び二次予防効果は既に多くの大規模臨床研究によって確立されており、AHA/ACCによる虚血性心疾患のガイドライン上も遮断薬の使用が全てのレベルの虚血性心疾患(安定狭心症から急性心筋梗塞まで)の二次予防に強く推奨されている。しかし、Ca拮抗薬については心血管イベント発症の点で否定的な意見が多く、推奨されていない。日本では虚血性心疾患に対する薬物治療を導入する際、欧米のガイドラインで推奨されている遮断薬の有効性は十分に理解しつつも冠攣縮性狭心症の関与を考慮してCa拮抗薬も臨床の現場で多く使用されているのが現状である。この薬剤選択の傾向は、これまでの日本と欧米で行われてきた冠動脈疾患での大規模研究結果を比較しても明らかである。我々が手掛けている日本心臓血管データベース(JCD-KICS)からも(後述)虚血性心疾患に関し日米の違いは明らかである。現在までのデータ解析結果より、欧米と比較し日本では高齢での発症が多く、喫煙、糖尿病が多いといった冠危険因子の分布の違いなどの他に、今回問題としているCa拮抗薬と遮断薬を含め至適薬剤の使用頻度の差も歴然としている。

近年カテーテル治療に再狭窄を予防するために導入された薬剤溶出性ステント(DES)も新たな問題を提示している。すなわち、DESに使用されている抗癌剤や免疫抑制剤が内皮機能障害の直接的原因となり、冠動脈平滑筋の過剰収縮をきたしている可能性があるというものである。日本と韓国で行なわれた研究ではDES留置後有意に冠攣縮が誘発されているとの報告もあり(Kim.J.W.et al. JACC Intv 2008)。当院でもすでにDES留置後に冠攣縮が問題となっている症例を複数経験している。このようにDES導入後より日本にお

いて虚血性心疾患に対し欧米のガイドラインで推奨されている遮断薬よりもCa拮抗薬が選択される頻度がさらに増加している。

ここで問題となるのは、我々が日々選択しているCa拮抗薬には遮断薬のように予後と二次予防の点で有効性が証明されたエビデンスが未だないという事実である。日本では、DESの認可以前の多施設共同オープンラベル無作為比較試験でCa拮抗薬と遮断薬では心血管イベント抑制効果に差はないとの報告は既になされている(JBCMI Am J Cardiol. 2004)が、近年広く使用されるようになったDESによるカテーテル治療においてCa拮抗薬の有効性を実証する臨床研究は未だ存在しない。このように虚血性心疾患の臨床像において日本と西洋諸国での違いが明らかである現在、日本の虚血性心疾患の臨床像を十分に理解し難治性冠攣縮を含め虚血性心疾患の予後改善と二次予防に適切な治療が提供される必要がある。今までのように欧米のガイドラインに従う治療だけでなく我々が日々選択している薬物治療に疑問を持ち、日本人による日本人のための有効な治療方針とその安全性を正しく検証し、日々の臨床現場に還元していくことは重要であると考え、この研究を提案した。

2. 研究の目的

虚血性心疾患の治療としてカテーテル治療は広く行なわれているが、西洋諸国と日本ではカテーテル治療後の二次予防に大きな相違が見受けられる。欧米のガイドラインでは抗血小板薬とスタチンに加え遮断薬の使用が強く推奨されているのに対し、日本では冠動脈疾患に冠攣縮の関与が多く見受けられることから、欧米に比べ遮断薬の使用率が低く、Ca拮抗薬の使用率が高いのが現状である。しかし、臨床の現場で頻用されている薬剤にも関わらずCa拮抗薬の虚血性心疾患に対する明確なエビデンスは未だ存在しない。カテーテル治療を受けた虚血性心疾患の予後改善及び二次予防において、日本人ではCa拮抗薬と遮断薬のどちらにより有効性が高いかを前向きな多施設無作為比較研究を用いて検証することがこの研究の目的である。

3. 研究の方法

我々の研究結果からは、PCI後2年間の平均追跡調査期間において心血管イベント率は13.2%であった。これまでの無作為比較試験より遮断薬が心血管イベント率を40%減少させると推定し、ブロッカーの心イベント率を9%、カルシウム拮抗薬の心イベント率を15%と予測した。標本サイズの算出は有意水準5%の両側検定で治療差を検出するため検出力80%以上とする。必要な患者数は登録期間を1ヶ月、追跡期間を24ヶ月、生存中央値を72ヶ月、ドロップアウト率を10%とすると835人となる。よって、年間約

400 例を目標とする。

研究計画を作成し、慶應義塾大学倫理委員会及び関連した各病院も倫理委員会申請を計画。申請承認後より本研究登録を開始する。平成 21 年より我々が稼働している「冠動脈インターベンションの国際比較と質的向上を目指したデータベース構築」(平成 21 年度科学研究費補助金、平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金)により実施されている慶應義塾大学と関東圏内の関連多施設におけるカテーテル治療と冠攣縮性狭心症を含めた JCD-KICS データベースの研究会にて本研究の委員会を定期的に開催し、現在運営している JCD-KICS 事務局と連動した本研究の事務局を立ち上げ参加施設での選出臨床コーディネーターと精密なデータ登録を施行していく。平成 23 年度時点で JCD-KICS の登録件数は 5000 例を超えており解析データは、日本循環器学会、アメリカ心臓病学会、ヨーロッパカテーテル治療学会で発表している。平成 24-25 年度も JCD-KICS のデータ収集継続とともに本研究の登録継続を進めて行く。年間約 400 例登録を目標とし、最終目標である約 800 例に到達した時点で本研究を一旦終了とする。症例数が目標値に到達するまで参加施設の拡大とデータ収集を継続し、全てのデータ収集終了後速やかに本研究事務局と JCD-KICS 事務局にてそれぞれ各データを解析する。

データ解析は、人口統計学的特性の比較は離散変数にピアソンの²検定、連続変数にスチューデントの t 検定を用いる。イベント曲線はカプラン・マイヤー法で、未調整の生存率の有意差識別にはログランク検定を用いる。長期アウトカムに関してはコックス比例ハザードモデルで人口統計学的特性と臨床的特性の違いを検証する。さらに、別統計モデルを設けて高リスク患者(65 歳以上、男性、肥満、慢性腎臓病、糖尿病、多数の血管病変)でサブグループ解析を行う。さらに詳細な解析が必要と考えた場合は、積極的にサブ解析を実施し研究の目的解明を目指すことを目標とする。なお、JCD-KICS データベースは、ACC-NCDR と共通フォーマットを使用し、登録項目には 150 を超える患者背景、処置適応、院内アウトカムの詳細な記録が保管され、生存と合併疾患の有無を確認すべく一年毎に追跡調査が実施されている。

4. 研究成果

平成24年度の慶應義塾大学倫理委員会承認完了に続き、24年度内に関連した各病院の倫理委員会提出も順調に進み、共通の説明書、同意書を作成し研究会にて再度本研究の趣旨を説明、倫理委員会承認完了施設より本研究登録を開始した。また、本研究の事務局に関しては、慶應義塾大学と関東圏内の関連施設で現在運営しているJCD-KICS事務局と連動した事務局を立ち上げ、同参加施設での選出臨床コーディネーターと精密な連携をはかった。

24年度前半期に事務局を設置した慶應義塾大学病院にてデータ登録を開始、登録が安定したところで、25年度より関連施設での登録を開始した。各施設での情報交換に関しては、JCD-KICSデータベース研究会以外にも本研究のための独立した委員会を24、25年度ともに年2回以上開催し研究内容、登録システムについての議論及び情報交換を開催した。フォローアップのデータ登録に関しては、JCD-KICSシステムと関連してインターネット上でのシステムを構築、委員会を経て24年度より稼働開始した。

今回の研究課題をサポートするべく、JCD-KICSデータベースにおいて今回のテーマに関連した研究内容の解析も同時に実行し、24年度より国際学会での発表、論文発表も実行し実績を構築。また、国際学会の場を通じて、関連施設以外からも本研究の内容をより改善するべく研究内容の議論及び情報収集を率先して実行した。

現在、最初の関連した5施設で登録を開始し、32症例の登録が完了している。引き続き倫理委員会承認が終了した新たな施設での登録も開始していく。各施設での情報交換に関しては、JCD-KICSデータベース研究会以外にも日本循環器学会総会等で本研究のための独立した委員会を24年度に引き続き25年度も開催し研究内容、登録システムについての議論及び情報交換を開催した。フォローアップのデータ登録に関しては、現在新たなシステムを構築中であり、委員会を経て26年度に向けて作成準備中である。今回の研究課題をサポートするべくJCD-KICSデータベースにおいて今回のテーマに関連した研究内容の解析も同時に実行し、26年度に向け発表していく予定。また、国際学会の場を通じて、関連施設以外からも本研究の内容をより改善するべく研究内容の議論及び情報収集を率先して実行していく。26年度も引き続き登録を継続するとともに、登録者のフォローアップデータ収集及びデータ解析に全力を尽くす所存である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

Numasawa Y, Kawamura A, Kohsaka S, Takahashi M, Endo A, Arai T, Ohno Y, Yuasa S, Maekawa Y, Fukuda K. Anatomical variations affect radial artery spasm and procedural achievement of transradial cardiac catheterization. *Heart Vessels*. 2014 Jan;29(1):49-57. doi: 10.1007/s00380-013-0324-3. Epub 2013 Feb 21.

Endo A, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A,

Noma S, Suzuki M, Koyama T, Ishikawa S, Momiyama Y, Nakagawa S, Sueyoshi K, Takagi S, Takahashi T, Sato Y, Ogawa S, Fukuda K. Disparity in the application of guideline-based medical therapy after percutaneous coronary intervention: analysis from the Japanese prospective multicenter registry. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Apr;13(2):103-12. doi: 10.1007/s40256-013-0021-8.

Mogi S, Endo A, Kawamura A. "Left main trunk perforation sealed by 90 second perfusion balloon inflation. *J Invasive Cardiol*. 2012 Jun;24(6):E115-8.

Jinzaki M, Okabe T, Endo A, Kawamura A, Koga S, Yamada M, Fukuda K, Kuribayashi S. Detection of attenuated plaque in stable angina with 64-multidetector computed tomography: a comparison with intravascular ultrasound. *Circ J*. 2012;76(5):1182-9. Epub 2012 Mar 3.

Numasawa Y, Kawamura A, Hashimoto S, Endo A, Yuasa S, Maekawa Y, Kuribayashi S, Fukuda K. Successful percutaneous coil embolization of coronary-pulmonary, -carotid, and -internal mammary artery fistulas. *Heart Vessels*. 2012 May;27(3):331-6.

〔学会発表〕(計4件)

Ayaka Endo, Kenki Ashida, Yu Yamasaki, Naoki Hirata, Tasuku Hasegawa, Toshiyuki Takahashi, Susumu Nakagawa. When the size really matters. *Endovascular Cardiac Complications Conference*. 20, June 2013. Lausanne, Switzerland.

Ayaka Endo, Kenki Ashida, Yu Yamasaki, Naoki Hirata, Tasuku Hasegawa, Toshiyuki Takahashi, Susumu Nakagawa. Complication of Aortocoronary Dissection During PCI Resolved by Coronary Stenting. *Euro PCR*. 23 May 2013, Paris, France.

Ayaka Endo, Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Akio Kawamura, Shigetaka Noma, Masahiro Suzuki, Takashi Koyama, Shiro Ishikawa, Yukihiko Momiyama, Susumu Nakagawa, Koichiro Sueyoshi, Shunsuke Takagi, Toshiyuki Takahashi, Yuji Sato, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda, for the JCD-KICS

Investigators. Impact of Angiographical Lesion Complexity Score and In-Hospital Outcome after Percutaneous Coronary Intervention: Analysis from Japanese Multicenter Registry. *TCT Conference*. 23 October 2012, Florida, USA.

Ayaka Endo, Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Akio Kawamura, Shigetaka Noma, Masahiro Suzuki, Takashi Koyama, Shiro Ishikawa, Yukihiko Momiyama, Susumu Nakagawa, Koichiro Sueyoshi, Shunsuke Takagi, Toshiyuki Takahashi, Yuji Sato, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda, for the JCD-KICS Investigators. Angiographical Lesion Complexity Score and In-Hospital Outcome after Percutaneous Coronary Intervention: Analysis from JCD-KICS Multicenter Registry. *Euro PCR*. 18 May 2012. Paris, France.

〔図書〕(計1件)

遠藤 彩佳, 総合医学社, 救急・集中治療: 循環器薬の知識と使い方, 2013年25巻3・4号, 8ページ(291-298).

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 彩佳 (ENDO AYAKA)
慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号: 50464821