

心筋梗塞症例の薬物による二次予防に関する研究 —多施設共同前向きコホート研究による解析から—

小柳 亮, 小川 洋司, 高木 厚, 山口 淳一
長嶋 道貴, 山内 貴雄, 萩原 誠久

【目的】日本人の心筋梗塞患者に用いられている代表的薬物である硝酸薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬, Ca拮抗薬, スタチンの冠動脈疾患二次予防効果に関して有用性を明らかにする。【方法】東京女子医科大学循環器内科学教室, 関連18施設において, 1999年1月以降に入院した心筋梗塞症例4075例の予後調査を行い, 硝酸薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬, Ca拮抗薬, スタチンのそれぞれに二次予防効果に関する有用性を評価した。【結果】スタチンは日本人の心筋梗塞症例における遠隔期死亡を有意に減少させた。アンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬にも遠隔期の予後改善に関連が認められたが有意ではなかった。硝酸薬には予後改善の効果は見られなかったが予後の悪化と関連はしなかった。【結論】日本人の心筋梗塞における二次予防薬においてはスタチンの有用性が示唆された。

KEY WORDS: acute myocardial infarction, secondary prevention, propensity score matching, observational cohort study

Koyanagi R, Ogawa H, Takagi A, Yamaguchi J, Nagashima M, Yamauchi T, Hagiwara N: **The impact of contemporary medical treatment in myocardial infarction patients on secondary prevention of coronary artery disease in Japan.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 189-196

I. はじめに

欧米では, 冠動脈疾患患者に対する薬物療法の有効性はランダム化比較対照試験(RCT)の手法を用いて評価されている。一方, 日本人の冠動脈疾患患者はその患者背景, 病態, 予後が欧米人のそれとは明らかに異なっているものの, 倫理的, 医療経済的な見地から, 多くの薬物療法は日本人を対象とした臨床試験から得られたエビデンスに拠らずに臨床の場に供されている。昨今日本人を対象としたエビデンスが蓄積されつつあるが, 欧米と比較していまだ少数と言わざるを得ない。

本研究では, 日本人の冠動脈疾患患者に用いられている代表的薬物である, 硝酸薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬, カルシウム拮抗薬, スタチンの冠動脈疾患二次予防効果に関して有用性を明らかにする。

なおアスピリンは大部分の症例に投与されていたため, 今回行った解析手法であるマッチングを行うことで

著しく解析対象症例数が少なくなり, 評価に堪える解析が行えないことが明らかであったため, 検証しなかった。

II. 対象と方法

1999年から2004年に冠動脈疾患(心筋梗塞, 安定・不安定狭心症)症例を対象として東京女子医大循環器内科学教室とその関連18施設において4つの前向きコホート研究を開始し, 8001症例が登録された。そのうち心筋梗塞4075例を抽出し, 本研究の対象とした。患者背景, 入院時所見, 治療法から抽出した31項目を共通項目として, 新たにデータベースを構築した。治療薬を目的変数, 交絡因子[性別, 年齢, 左室駆出分画(LVEF), 血液生化学的検査値(血清クレアチニンキナーゼ, 総コレステロール, 中性脂肪, HDLコレステロール, CRP, 血清クレアチニン), 冠危険因子(高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙)の有無, 血液透析の有無, 心筋梗塞の既往, 冠血行再建術の既往, CABGの既往, Killip分類, ST上昇型心筋梗塞の既往, 梗塞部位, 冠動脈病変枝数, 冠動脈病変部位(左前下行枝病変, 左主幹部病変の有無), 急性期再灌流療法(primary PCI, CABG)の有無]を説明変数として薬剤選択嗜好スコア(propensity score; PS)を算出した。各薬物においてPSが近似する症例を当該薬物投与の有無で1:1のマッチングを行った。全死亡, 冠動脈疾患による死亡や狭心症の増悪を主要エンドポイントとし, その

東京女子医科大学循環器内科学講座(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

(本論文の要旨は第20回日本冠疾患学会学術集会, 2006年12月・東京にて発表した。)

硝酸薬, スタチンに関してはすでに引用文献1), 2)の通り英文にて発表済みであり, 著作権には転載の承諾を得ている。

(2008.3.31 受付, 2010.6.14 受理)

表1 解析対象症例 4075 例の患者背景について

Variable	n
Demographics	
Age, mean (SD), y	65 (11)
Men, No. (%)	3020 (74)
Clinical history	
Hypertension, No. (%)	2306 (57)
Hyperlipidemia, No. (%)	1739 (43)
Diabetes, No. (%)	1420 (35)
Smoking, No. (%)	2377 (58)
Family history, No. (%)	656 (16)
Cerebrovascular disease, No. (%)	397 (10)
Dialysis, No. (%)	45 (1)
Prior myocardial infarction, No. (%)	546 (13)
Prior PCI, No. (%)	352 (9)
Prior CABG, No. (%)	68 (2)
Revascularization during hospitalization	
PCI, No. (%)	3204 (79)
CABG, No. (%)	137 (3)
Medication use	
Nirate use, No. (%)	2217 (54)
Aspirin use, No. (%)	3720 (91)
ACE inhibitors or ARB use, No. (%)	2774 (68)
Calcium channel brocker use, No. (%)	1113 (27)
Beta-blocker use, No. (%)	1499 (37)
Statin use, No. (%)	1090 (27)

観察期間は平均 27 カ月，追跡率は 98.4% であった。

回避率を log-rank test により検討した。相対危険度は Cox model を用いて算出した。P<0.05 を有意差ありとした。解析は SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

III. 結 果

1. 患者背景(表 1)

対象 4075 例のうち男性は 74% (3020 人)，年齢の中央値は 65 歳であった。高血圧患者が 57% (2306 例)，脂質異常症患者が 43% (1739 人)，糖尿病患者が 35% (1420 例) に認められた。何らかの心血管疾患の既往を有する患者は 16% (656 人) に認められ，特に心筋梗塞の既往を有する症例が 13% (546 例)，PCI および CABG の治療歴を有する患者はそれぞれ 9%，2% であった。退院時に，硝酸薬は 54%，アスピリンは 91%，カルシウム拮抗薬は 27%，アンジオテンシン変換酵素阻害薬 / 同受容体拮抗薬は 68%，スタチンは 27% に投与されていた。

観察期間は平均 27 カ月，追跡率は 98.4% であった。

2. 硝酸薬

退院時に硝酸薬が投与されていたかどうかで二群分類し，各群で全死亡をエンドポイントとして解析すると，相対危険度は 1.70 (95% 信頼区間 1.38–2.10, p<0.001) と，硝酸薬の投与はその後の死亡率の上昇と関連があると考

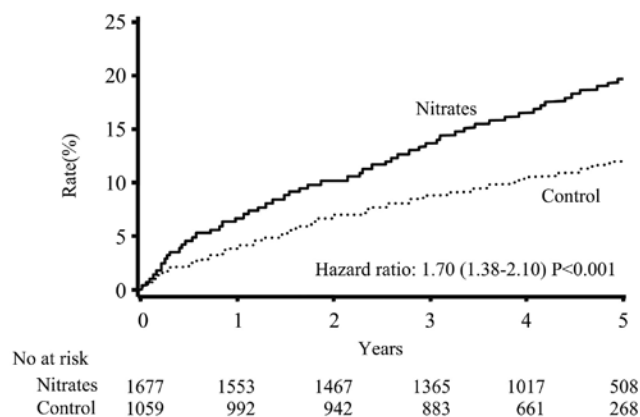


図1 プロベンシテイスコアマッチング前の Kaplan-Meier 曲線
海外での先行研究 (GISSI-3, ISIS-4) と同様に硝酸薬投与群は有意に予後不良となった。

えられた。また MACE [major adverse cardiac event : 心臓死，非致死性心筋梗塞，狭心症の増悪，冠血行再建術 (PCI, CABG) の施行] をエンドポイントとした評価でも，相対危険度は 1.33 (95% 信頼区間 1.15–1.55, p<0.001) となり，過去の研究と同じく硝酸薬投与は心血管イベントの増加と関連があると考えられた (図 1)。

表2 プロペンシテイスコアマッチング前の患者背景

Variables	Control (n=1,059)	Nitrate (n=1,677)	P value
Women	254 (24.0%)	520 (31.0%)	<0.001
Age	65±12	69±12	<0.001
-69 years	663 (62.6%)	821 (49.0%)	
70-79 years	291 (27.5%)	539 (32.1%)	<0.001
80+ years	105 (9.9%)	317 (18.9%)	
Left ventricular ejection fraction (%)	53±13	52±13	0.109
Peak creatine kinase (IU/ml) ^a	2,506 [1,237-4,380]	1,816 [912-3,551]	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	195±42	194±41	0.25
Triglyceride (mg/dl) ^a	104 [71-152]	102 [70-146]	0.475
HDL cholesterol (mg/dl)	48±15	48±13	0.832
C-reactive protein (mg/dl) ^a	0.3 [0.1-0.8]	0.3 [0.1-0.8]	0.237
Serum creatinine (mg/dl) ^a	0.8 [0.7-1.0]	0.9 [0.7-1.1]	<0.001
Hypertension	509 (48.1%)	983 (58.6%)	<0.001
Hyperlipidemia ^b	422 (39.8%)	674 (40.2%)	0.859
Diabetes mellitus	331 (31.3%)	669 (39.9%)	<0.001
Current smoker	618 (58.4%)	888 (53.0%)	0.006
Hemodialysis	9 (0.8%)	25 (1.5%)	0.14
Prior myocardial infarction	108 (10.2%)	306 (18.2%)	<0.001
Prior PCI	73 (6.9%)	156 (9.3%)	0.027
Prior CABG	16 (1.5%)	41 (2.4%)	0.096
Killip functional class			
I	930 (87.8%)	1,391 (82.9%)	<0.001
II	67 (6.3%)	124 (7.4%)	
III	33 (3.1%)	119 (7.1%)	
IV	29 (2.7%)	43 (2.6%)	
ST-elevation myocardial infarction	904 (85.4%)	1,283 (76.5%)	<0.001
Anterior myocardial infarction	512 (48.3%)	708 (42.2%)	0.002
Number of narrowed coronary arteries			
≤1	628 (59.3%)	608 (36.3%)	
≥2	248 (23.4%)	555 (33.1%)	<0.001
Non-coronary angiography	183 (17.3%)	514 (30.6%)	
Left main coronary artery lesion	11 (1.0%)	13 (0.8%)	0.472
Primary PCI	751 (70.9%)	887 (52.9%)	<0.001
PCI during hospitalization	891 (84.1%)	1,096 (65.4%)	<0.001
CABG during hospitalization	31 (2.9%)	88 (5.2%)	0.004
Medications at discharge			
ACEIs or ARBs	724 (68.4%)	1,005 (59.9%)	<0.001
Beta blockers	340 (32.1%)	540 (32.2%)	0.959
Calcium channel blockers	23.0 (21.7%)	615 (36.7%)	<0.001
Aspirin	962 (90.8%)	1,469 (87.6%)	0.009
Statins	257 (24.3%)	371 (22.1%)	0.194

硝酸薬投与群には、高齢者、高血圧、糖尿病、有意に予後不良症例が集積されている事が解った。

しかしながら、硝酸薬の投与群の患者背景を非投与群のそれと比較すると、硝酸薬投与群で、有意に年齢が高く、高血圧や糖尿病を合併した患者の割合が高かった。

つまり、硝酸薬を投与された患者は予後不良因子を多く有する可能性があることが明らかとなった(表2)。そこで硝酸薬の投与群、非投与群の患者それぞれにおいて propensity score を算出し、症例ごとに1:1のマッチングを行って症例を抽出し、改めて硝酸薬投与群と非投与群の2群を作成した。その結果、群間で患者背景に有意差

のない解析対象集団を得た(表3)。

マッチング後の解析対象集団で解析を行うと全死亡では相対危険度は1.06(95%信頼区間 0.82-1.36, p=0.67)と生命予後に有意差はなく、MACE(major adverse cardiac event:心臓死、非致死性心筋梗塞、狭心症の増悪、PCI or CABGの施行を含む)でも相対危険度は0.97(95%信頼区間 0.80-1.17, p=0.725)とやはり予後に有意な差は認められなくなった。また、脳血管疾患による死亡でも相対危険度は1.12(95%信頼区間 0.73-1.42, p=0.90)、冠動脈

表3 プロペンシティスコアマッチング後の患者背景

Variables	Control (n=883)	Nitrate (n=883)	P value
Women	227 (25.7%)	215 (24.3%)	NS (P=0.510)
Age	66±12	66±12	NS (P=0.868)
-69 years	520 (58.9%)	514 (58.2%)	
70-79 years	260 (29.4%)	268 (30.4%)	NS (P=0.834)
80+ years	103 (11.7%)	101 (11.4%)	
Left ventricular ejection fraction (%)	53±13	53±13	NS (P=0.426)
Peak creatine kinase (IU/ml) ^a	2.365 [1.160-4.300]	2.205 [1.078-4.026]	NS (P=0.088)
Total cholesterol (mg/dl)	194±41	195±41	NS (P=0.547)
Triglyceride (mg/dl) ^a	102 [69-148]	104 [70-150]	NS (P=0.617)
HDL cholesterol (mg/dl)	48±16	48±14	NS (P=0.790)
C-reactive protein (mg/dl) ^a	0.3 [0.1-0.8]	0.3 [0.1-0.7]	NS (P=0.279)
Serum creatinine (mg/dl) ^a	0.8 [0.7-1.0]	0.9 [0.7-1.0]	NS (P=0.226)
Hypertension	452 (51.2%)	453 (51.3%)	NS (P=0.962)
Hyperlipidemia ^b	339 (38.4%)	335 (37.9%)	NS (P=0.845)
Diabetes mellitus	293 (33.2%)	282 (31.9%)	NS (P=0.576)
Current smoker	504 (57.1%)	527 (59.7%)	NS (P=0.267)
Hemodialysis	7 (0.8%)	9 (1.0%)	NS (P=0.615)
Prior myocardial infarction	103 (11.7%)	94 (10.6%)	NS (P=0.496)
Prior PCI	68 (7.7%)	57 (6.5%)	NS (P=0.307)
Prior CABG	15 (1.7%)	12 (1.4%)	NS (P=0.561)
Killip functional class			
I	763 (86.4%)	782 (88.6%)	NS (P=0.210)
II	64 (7.2%)	42 (4.8%)	
III	31 (3.5%)	34 (3.9%)	
IV	25 (2.8%)	25 (2.8%)	
ST-elevation myocardial infarction	739 (83.7%)	734 (83.1%)	NS (P=0.749)
Anterior myocardial infarction	420 (47.6%)	394 (44.6%)	NS (P=0.215)
Number of narrowed coronary arteries			
≤1	465 (52.7%)	470 (53.2%)	NS (P=0.890)
≥2	242 (27.4%)	235 (26.6%)	
Non-coronary angiography	176 (19.9%)	178 (20.2%)	
Left main coronary artery lesion	11 (1.2%)	7 (0.8%)	NS (P=0.343)
Primary PCI	592 (67.0%)	579 (65.6%)	NS (P=0.513)
PCI during hospitalization	720 (81.5%)	694 (78.6%)	NS (P=0.121)
CABG during hospitalization	30 (3.4%)	34 (3.9%)	NS (P=0.611)
Medications at discharge			
ACEIs or ARBs	577 (65.3%)	581 (65.8%)	NS (P=0.841)
Beta blockers	287 (32.5%)	277 (31.4%)	NS (P=0.610)
Calcium channel blockers	213 (24.1%)	233 (26.4%)	NS (P=0.273)
Aspirin	803 (90.9%)	797 (90.3%)	NS (P=0.625)
Statins	206 (23.3%)	194 (22.0%)	NS (P=0.495)

硝酸薬投与群と非投与群間の患者間で冠危険因子やその他予後不良となるものについて差がない解析対象集団を得た。

疾患による死亡と心筋梗塞の発症でも相対危険度は1.07 (95%信頼区間 0.78-1.47, p=0.67)とすべての予後について予後に有意な差は認めなかった¹⁾(図2, 3)。

3. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 / 同受容体拮抗薬

同様の手法を用いてマッチング後の解析対象集団に対して予後解析を行ったが、全死亡は相対危険度が0.75 (95%信頼区間 0.56-1.00, p=0.056)と改善の傾向が見られたが有意な差ではなかった。また、脳血管疾患による死亡は相対危険度が0.90 (95%信頼区間 0.60-1.35, p=0.61)

や虚血性心疾患による死亡では相対危険度が0.94 (95%信頼区間 0.70-1.39, p=0.94)およびMACEでも相対危険度が1.16 (95%信頼区間 0.92-1.46, p=0.22)と全死亡では改善の傾向が見られたものの、その他のエンドポイントでは予後に有意な差は見られなかった(図4)。

4. カルシウム拮抗薬

同様にマッチング後に解析を行ったが、全死亡は相対危険度が1.06 (95%信頼区間 0.79-1.44, p=0.69)、脳血管疾患による死亡は相対危険度が1.17 (95%信頼区間 0.78-

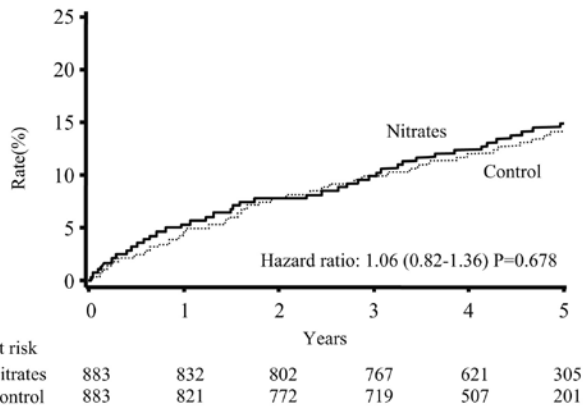


図2 プロベンシテスコアマッチング後の Kaplan-Meier 曲線
硝酸薬投与群と非投与群間の患者間では予後に差がないという結果を得た。

1.77, $p=0.44$)や虚血性心疾患による死亡では相対危険度が1.22(95%信頼区間 0.86-1.71, $p=0.26$)およびMACEでも相対危険度が1.04(95%信頼区間 0.82-1.31, $p=0.76$)とすべてのエンドポイントにおいて予後に有意な改善は見られなかった(図5)。

5. スタチン

われわれのデータにおいては既にさらなる追跡調査の上、他誌に発表したところであるが²⁾、その後も行方不明症例について検索を行ったところ、全死亡は相対危険度が0.63(95%信頼区間 0.44-0.90)、脳血管疾患による死亡では相対危険度が0.54(95%信頼区間 0.29-0.72)、冠動脈病変および心筋梗塞による死亡は相対危険度が0.58(95%信頼区間 0.33-0.64)、MACEでも相対危険度が0.71(95%信頼区間 0.59-0.85)とすべてのエンドポイントにおいて有意に予後の改善に関連していることがわかった(図6)。

更に6カ月後の総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロールの値を計測すると、スタチン投与群が総コレステロール、LDLコレステロールを有意に減少させ、HDLコレステロールの値は変化がないという結果が得られた(図7)。

IV. 考 察

今回の検討で、欧米では多くのランダム化比較試験の結果から、冠動脈疾患例において長期予後を改善する薬物であるといわれているスタチンは、日本人の心筋梗塞症例でもその有用性が示唆された。過去の観察研究の結果とは異なり、硝酸薬の投与と心筋梗塞患者の予後との間には関連は認められなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬は遠隔期の予後改善の傾向が認められたが有意ではなかった。またカルシウム拮抗薬の投与と予後との間にも関連は認められなかった。

Nitrate
(After PS Matching, n=1766)

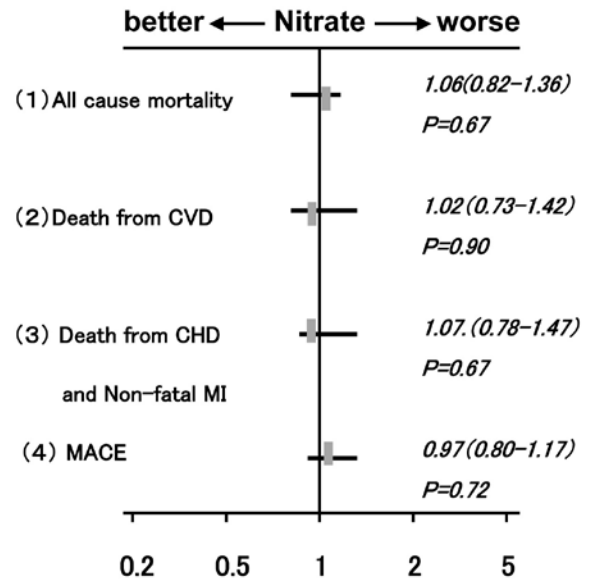


図3 マッチング後の硝酸薬における他のエンドポイントの結果
全死亡、脳血管死、心血管死と非致死性心筋梗塞の発症、主要心血管イベント(MACE)の発症においても硝酸薬投与が予後不良因子と関連がない事が示唆された。

ACEI/ARB
(After PS Matching, n=1748)

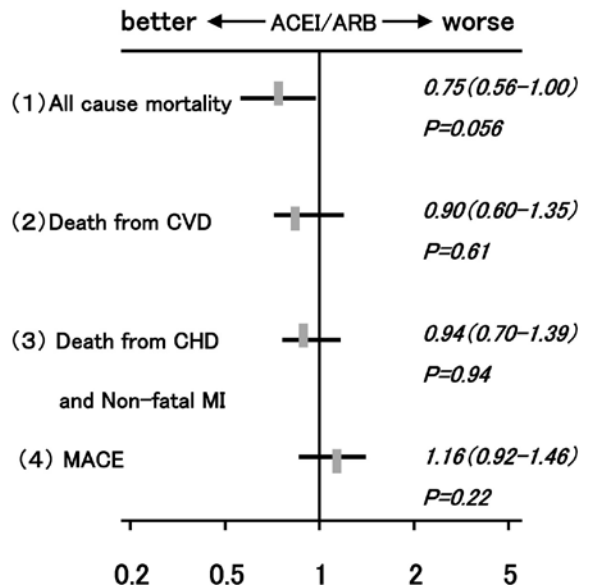


図4 マッチング後のアンジオテンシン変換酵素阻害薬/同受容体拮抗薬における予後解析
全死亡、脳血管死、心血管死と非致死性心筋梗塞の発症、主要心血管イベント(MACE)の発症において今回の解析では予後改善因子とはならなかった。

CCB (After PS Matching, n=1674)

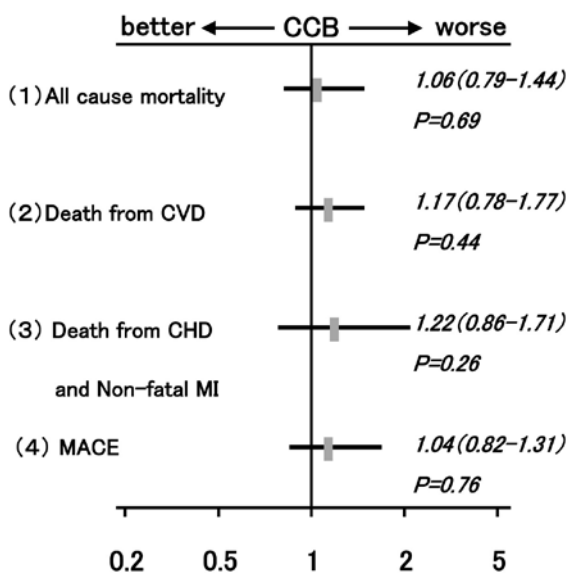


図5 マッチング後のカルシウム受容体拮抗薬における予後解析
全死亡、脳血管死、心血管死と非致死性心筋梗塞の発症、主要
心血管イベント(MACE)の発症において今回の解析では予後
改善因子とはならなかった。

Statin (After PS Matching, n=1304)

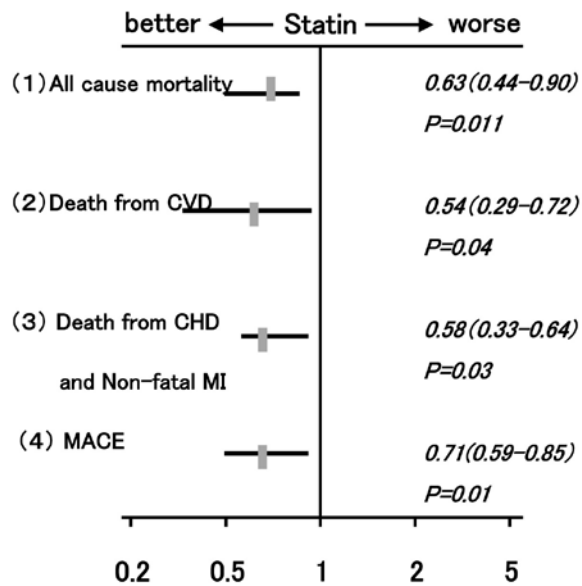


図6 マッチング後のスタチンにおける予後解析
全死亡、脳血管死、心血管死と非致死性心筋梗塞の発症、主要
心血管イベント(MACE)のどのエンドポイントにおいても予
後改善に関連することが示唆された。

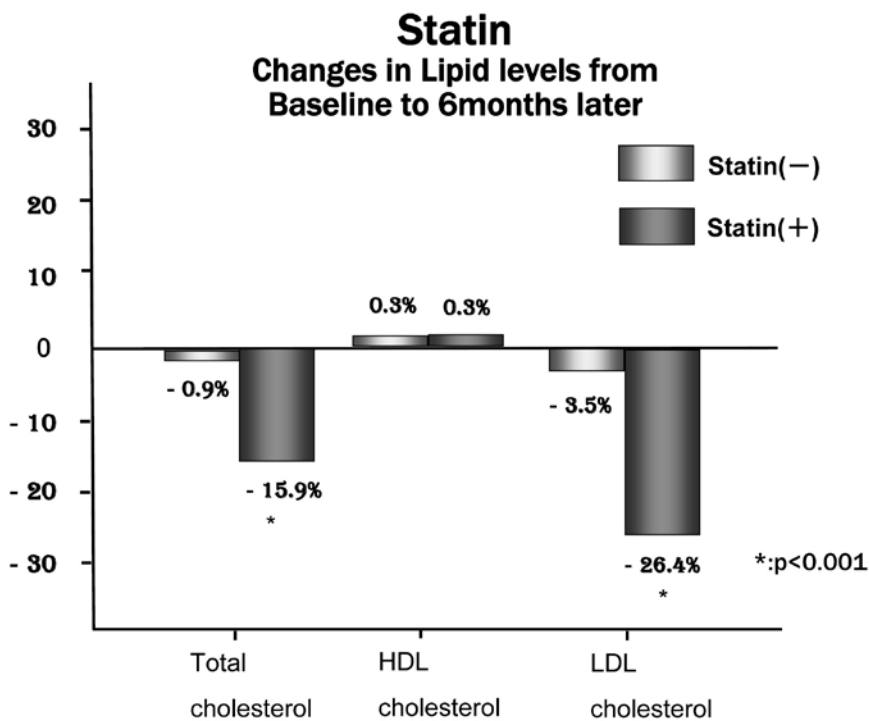


図7 スタチン投与、非投与群間のコレステロールレベルの差
投与群では総コレステロール、LDLコレステロールを有意に減少させ、HDLコレステ
ロールの値は変化がないという結果が得られた。

1. 硝酸薬

心筋梗塞の臨床において永く使われている硝酸薬は1990年代に海外において現在まで影響を及ぼす無作為化対照試験である GISSI-3³⁾, ISIS-4⁴⁾が行われており、硝酸薬の投与は心筋梗塞患者の予後を改善しないと結論づけられている。しかしながら GISSI-3 は6週間、ISIS-4 においては12カ月と本研究と比較して比較的短い観察期間にとどまっている。

一方本邦においては同時期に、Ishikawa ら⁵⁾は無作為割り付け試験の結果、二次予防に有効でないばかりか、心事故を増加させると報告している。また、日本・米国を含む無作為研究において Nakamura ら⁶⁾が観察研究の結果から、心筋梗塞患者に硝酸薬を投与することで、その後の心事故発生率が高まると報告している。

しかしながら今回われわれは、観察研究で得られた症例の患者背景をマッチングし、そのマッチングした解析対象集団から解析を行うことで、心筋梗塞患者に硝酸薬を投与してもその予後を増悪させることはないことが示唆された。近年発表された研究では Kojima ら⁷⁾が、JACS study において2年間の観察研究で本研究と同様にプロペンシテスコアマッチングを行い、全死亡、心事故、心血管事故いずれのエンドポイントにおいても硝酸薬投与群非投与群間に有意差はなかったと結論づけている。また、Kohro ら⁸⁾も JCAD study において、13812名の冠動脈疾患患者で単変量解析を行うと、硝酸薬は予後を増悪させる因子となるが、プロペンシテスコアマッチングを行うと予後改善したと論じている。

2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 / 同受容体拮抗薬

欧米では冠動脈疾患患者に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 / 同受容体拮抗薬に関する大規模臨床試験は数多くあるが、PEACE⁹⁾試験が代表的なものとしてあげられる。本試験ではハードエンドポイントにおいて有意な差はなかったと結論づけられているが、原因としては対象群の72%が血行再建術をすでに受けていることなど、リスクが相対的にすくなくなっているために予後に有意な差が出なかった可能性があることが論じられている。

また、本邦では上島らが JAMP study¹⁰⁾を行い、日本人の心筋梗塞患者に ACE 阻害薬を投与しても、その後の全死亡、心臓死、心筋梗塞の再発、心血管イベントを減少させることはなかったと結論している。本研究においても同様の結果を得ており、本研究の結果は先述の PEACE および JAMP study を支持するものとなった。

3. カルシウム拮抗薬

一方、カルシウム拮抗薬について海外における大規模臨床試験においては CAMELOT¹¹⁾試験がある。一次エンドポイントである amlodipine 群とプラセボ群の有害心血管イベントの比較においてカルシウム拮抗薬が予後を改善したという結論を得ている。また、INTERCEP trial¹²⁾

では874例のうっ血性心不全のない心筋梗塞患者を対象にして、一次エンドポイントでは有意差なし、しかし非致死性心筋梗塞と血行再建術を低下させている。

また、日本においては先述の Kohro ら⁸⁾が患者背景のマッチングを行い心筋梗塞症例におけるカルシウム拮抗薬については予後を悪化させる要因として結論づけている。また JIMIC-B¹³⁾ではカルシウム拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬よりも強い降圧効果を持つものの、一次エンドポイントでも二次エンドポイントでも有意差がなかったと結論づけられている。

相反する結果の日欧米の結果であったが、今回のわれわれの結果からはカルシウム拮抗薬は上記大規模臨床試験の一次エンドポイントにあたる心血管イベントについては関連がないという結論であった。

4. スタチン

今までのスタチンに関するエビデンスは海外においては LIPID¹⁴⁾や RIKS-HIA¹⁵⁾など数多くのエビデンスがあり、それら研究からスタチンが心筋梗塞患者を含む虚血性心疾患患者の予後を改善するという結論が出ている。

日本で吉田ら¹⁶⁾が行った研究によれば、心筋梗塞患者においてスタチン投与群 1597例と非投与群 2643例を比較し、心事故発生率を比較したところ、有意に予後を改善する因子であることが示唆されるとしている。また MUSASHI-AMI¹⁷⁾においても一次エンドポイントを有意に低下させたという報告がなされている。

今回われわれのデータにおいても同様に各エンドポイントにおいて有意差をもって予後改善に関連することが示唆された。理由としてはコレステロールレベルが心筋梗塞の二次予防効果に大きな因子であるのと同時に、pleiotropic effects が関与している事も考えられる。

総じて、本邦は心血管イベントが欧米諸国と比較して少なく、予後も良いとされており、イベント発生率が低い事から、有意差の出なかった硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 / 同受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬でも更なる症例の集積や、長期の経過観察で有意差が出てくる可能性はあると思われる。

欧米での臨床試験の結果を基に本邦でも広く投与されている薬物の効果の人種、患者背景、病態などが欧米人とは異なる日本人で検証することは臨床的に極めて意義深いことである。またより real world に近い観察研究で精度の高い解析結果を得るために、マッチングという手法を用いて結果を得ることは内的妥当性において優れる方法と考えている。

今後この手法を用いて日本人の心筋梗塞における二次予防薬のエビデンスの構築が期待される。

V. Study limitations

本研究の主要な限界は観察研究であるということである。本研究は元来、心筋梗塞患者の長期予後への各薬物

の影響を決定するように設計されたものではない。すなわち、薬物投与群と非投与群は無作為に割り付けられたものではなく、プロペンシテスコアマッチングの前の薬物投与群と非投与群の間の共変量の著しい違いがある。

マッチングの因子として調査されなかった潜在的な交絡因子のため、検索結果が不十分である可能性があり、かつ無作為化臨床試験と比べて私たちの研究は正当性で明らかに劣っている。

また、追跡期間や初回量に関する正確な情報などの情報を得ることができなかった。

本研究においてはこれらの制限を認めるが、無作為化臨床試験の実施が困難な本邦において次善の策としての結論を導き出す可能性が、先行研究との比較より示唆されると考える。

文 献

- 1) Yamauchi T, Hagiwara N, Kasanuki H, Koyanagi R, Ogawa H: Long-term nitrate use in acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology nitrate evaluation program). *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; **22**: 177-184
- 2) Nagashima M, Koyanagi R, Kasanuki H, Hagiwara N, Yamaguchi J, Atsuchi N, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Urashima M, Ogawa H; Heart Institute of Japan, Department of Cardiology (HIJC) Investigators: Effect of early statin treatment at standard doses on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program). *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1523-1528
- 3) Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico: GISSI-3; effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115-1122
- 4) ISIS-4 (fourth international study of infarct survival) collaborative group: ISIS-4; a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-685
- 5) 石川欽司, 金政 健, 浜 純吉, 小川 巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 中井章至, 山本忠彦, 小柳津美樹, 木村彰男, 山本健太郎, 香取 瞭: 薬剤による心筋梗塞再発予防効果. *Jpn Circ J* 1994; **58**: 1288-1292
- 6) Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C: Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; **138**: 577-585
- 7) Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007; **71**: 301-307
- 8) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R; JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; **71**: 1835-1840
- 9) Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2058-2068
- 10) Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, Fujita T, Tsutani K, Sakuma A; Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective study group: Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am heart J* 2004; **148**: e8
- 11) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**: 2217-2226
- 12) Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, Whitehead A, Bertrand ME, Col JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM: Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents; a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; **355**: 1751-1756
- 13) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group: Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan multicenter investigation for cardiovascular diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; **27**: 181-191
- 14) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1349-1357
- 15) Stenestrand U, Wallentin L; Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; **285**: 430-436
- 16) 吉田浩樹, 木村彰男, 宮高 昌, 石川欽司: HMG-CoA還元酵素阻害薬の心筋梗塞二次予防効果. *近畿大医誌* 2002; **27**: 17-26
- 17) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A; Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction Investigators: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1165-1171