

# Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease

安定冠動脈疾患に対する侵襲的または保存的治療後の生存率

Judith S. Hochman, MD; Rebecca Anthonopolos, DrPH; Harmony R. Reynolds, MD; Sripal Bangalore, MD, MHA et al.;  
on behalf of the ISCHEMIA-EXTEND Research Group\*

Circulation. 2023;147:8-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714.

## EDITORIAL

### If the Fates Allow: The Zero-Sum Game of ISCHEMIA-EXTEND

Steven M. Bradley, MD, MPH; Ty J. Gluckman, MD, MHA

Circulation. 2023;147:20-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063033

#### 背景：

ISCHEMIA 試験 (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) では、慢性冠動脈疾患で中等度または重度の虚血患者を対象に、初期侵襲的治療戦略と初期保存的治療戦略が比較され、中央値 3.2 年間でほとんどの転帰に大きな差はみられなかった。死亡率に関しては追跡調査が継続中である。

#### 方法：

ISCHEMIA 試験の参加者は、ガイドラインに従った内科的療法に最初の侵襲的戦略を追加する群と保存的戦略群に無作為に割り付けられた。中等度または重度の虚血、駆出率 35% 以上、最近の急性冠症候群のない患者を対象とした。また許容できないレベルの狭心症患者は除外された。バイタルステータスを追跡する延長フォローアップは施設ごとに、あるいは中央死亡インデックス検索によって行われ、2021 年 12 月までのデータがこの中間報告に含まれている。ノンパラメトリック累積罹患率推定因子、Cox 回帰モデル、ベイジ法を用いて、ランダム化戦略別に全死因死亡率、心血管死亡率、非心血管死亡率を解析した。未確定の死亡は、試験プロトコルで事前に規定されたように心血管系に分類された。

#### 結果：

当初の ISCHEMIA 試験参加者 5179 例のベースライン特性は、年齢中央値 65 歳、女性 23%、ヒスパニック 16%、黒人 4%、糖尿病 42%、駆出率中央値 0.60 であった。追跡期間中央値 5.7 年の間に合計 557 人が死亡し、このうち 268 人は延長追跡期間中に追加された。その内訳は心血管死 343 例、非心血管死 192 例、分類不能 22 例であった。全死因死亡率は治療群間で差はなかった (7 年率、侵襲的戦略 12.7%、保存的戦略 13.4%；補正後ハザード比、1.00 [95% CI、0.85-1.18])。初回侵襲的戦略では保存的戦略と比較して 7 年心血管死率が低かった (6.4% 対 8.6%；調整ハザード比、0.78 [95% CI、0.63-0.96]) が、7 年非心血管死率が高かった (5.6% 対 4.4%；調整ハザード比、1.44 [95% CI、1.08-1.91])。多枝冠動脈疾患を含む事前に規定されたサブグループにおいては、治療効果の異質性は認められなかった。

#### 結論：

初期の侵襲的戦略では、初期の保存的戦略と比較して全死因死亡率に差はみられなかったが、追跡期間中央値 5.7 年の間、初期の侵襲的戦略では心血管死リスクが低く、非心血管死リスクが高かった。

## コメント：

言わずと知れた ISCHEMIA-EXTEND 試験の中間解析論文である。米国 NIH がその威信を賭け 8,400 万ドルという研究資金を提供し進められている本試験は、この数年間、米国心臓協会、欧州心臓病学会、日本循環器学会の各学術集会はもとより、幾多の学会・研究会・講演会においてセッションテーマに取り上げられてきた。そして今後も、オプションの ISCHEMIA-CKD 試験や CHAO-ISCHEMIA 試験、さらにサブ解析の結果などを題材に、様々なストーリーが展開されるのだろう（すでに精緻な仕掛けがプロットされているものと私は推測します）。

本論文を取り上げたのは、循環器内科医ならだれもが知るこの結果を今さら紹介したかった訳ではない。私が気になっている「あること」についてこの機会に考えてみたかったからであり、そのために Supplemental Material はもちろん、EDITORIAL と下記 URL の protocol paper を併せて引用する。  
[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1915922/suppl\\_file/nejmoa1915922\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1915922/suppl_file/nejmoa1915922_protocol.pdf)

心血管疾患を対象とした試験の大半は、MACE (major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント) を臨床評価項目としている。MACE と言ってもそこに何を含めるかは試験により様々であり、本試験の主要評価項目は、「心血管死または非致死的心筋梗塞が最初に発生するまでの期間」であった。しかしながら論文の結論は、「全死因死亡率に差はみられなかったが、初期の侵襲的戦略では心血管死リスクが低く、非心血管死リスクが高かった。」となっている。

上述のように、全死因死亡率や非心血管死は主要評価項目とはなっていない。にもかかわらず、なぜ結論に入れたのか。それは、これら 2 項目無くしては語れない事情、EDITORIAL のタイトルにあるように、結果がゼロサムゲームを示していたからだ。

EDITORIAL の冒頭に、「医学・医療の目標の一つは、死を回避することによって運命の意思を変えることである。」という一文がある。これは、医療行為の正当性を主張する何よりの理由であり、広く世の中に受け入れられている。だが残念ながら、中間報告においてはそれが得られなかった。

protocol paper の統計的考察の項には、「無作為化された約 8,000 人のサンプルサイズにより、侵襲的戦略群の主要複合イベント発生率が保存的戦略群と比較して 15%低下したことを検出する、90%以上の検出力が期待される。」とあることから、本試験は当初より、(全死亡率低下も含む) 侵襲的戦略の有用性を証明することが目的であったと言えよう。ところが、ゼロサムゲームとなってしまったが故に、主要評価項目にある MACE のみを記載するのは片手落ち (片落ち) と判断し、ごらんのような結論記載になったのではと推測する。

冒頭で触れた「あること」とは、「全死亡はどのように分類されたか、そして、心血管死と非心血管死をどのように区別したか」である。これについて EDITORIAL では、「ISCHEMIA と ISCHEMIA-EXTEND における死因分類のニュアンスには注意が必要である。原因不明の死亡は、最初の試験でも延長フォローアップでも心血管死として分類された。このため、非心血管死を心血管死として誤分類する可能性があり、心血管死に対する侵襲的戦略の治療効果を無効の方に偏らせる可能性がある。」と解説されている。しかし、果たしてそれで全てだろうか。私は、そこにより深い意味が隠れている気がしてならない。それが意図されたものなのか、この試験の最終結果が教えてくれることを期待したい。