

20030474

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

2型糖尿病患者におけるアスピリンの
冠動脈疾患一次予防効果に関する研究

(課題番号 H15-効果(生活)021)

平成15年度総括研究報告書

主任研究者 小川久雄

平成16(2004)年4月

目 次

I. 総括研究報告

2 型糖尿病患者におけるアスピリンの冠動脈疾患一次予防効果に関する研究.....	1
小川久雄	
・研究要旨.....	1
・はじめに.....	1
・これまでに報告された動脈硬化性疾患に対するアスピリンの予防効果.....	1
アスピリンの抗血小板作用機序.....	2
・平成 14 年度研究成果.....	2
研究デザインの検討.....	2
本研究の方法についての検討 (プロトコールの作成).....	3
アスピリンの血栓形成に対する影響についての研究計画.....	3
倫理面への配慮.....	3
2001 年発症急性心筋梗塞患者の解析 (1994 年から 1996 年発症の急性心筋梗塞患者との比較).....	3
2 型糖尿病患者における死因の検討.....	4
平成 14 年度の研究成果における考察.....	4
・平成 15 年度研究成果.....	5
症例登録開始.....	5
JPAD 登録症例の臨床的特徴.....	5
JPAD 登録症例の治療状況・糖尿病治療薬.....	5
JPAD 登録症例の治療状況・循環器系薬剤.....	5
JPAD 登録症例の治療状況・その他の併用薬.....	5
JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症.....	6
JPAD 登録症例における諸検査成績.....	6
第一回予後調査結果報告.....	6
心血管系事故の発生症例とカプランマイヤー曲線.....	6
アスピリンによる副作用の発生頻度.....	7
平成 15 年度の研究における結語と考察.....	7
・参考文献.....	8

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

2型糖尿病患者におけるアスピリンの冠動脈疾患一次予防効果に関する研究 (課題番号 H15-効果(生活)-021)

主任研究者 小川 久雄 熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学

研究要旨

2型糖尿病患者における冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患の一次予防に対するアスピリンの効果に関する検討は、近年欧米でなされており、American Diabetes Association は、冠動脈疾患の一次予防目的にアスピリンの投与を推奨している。しかし、日本人では、血栓止血学的背景に人種差があると考えられており、欧米でのエビデンスをそのままわが国で適用することは危険な面もあると考えられている。現在、日本人における2型糖尿病患者における冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患の一次予防に対するアスピリンの効果に関する明確なエビデンスはない。そこで、2型糖尿病患者で、冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患発症に対するアスピリンの一次予防効果を検討することを目的として本研究を開始した。本研究により、わが国の2型糖尿病患者の冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患に対する予防医療におけるアスピリンによる抗血小板療法の位置づけが明確になると考えられる。

本研究主任研究者は、これまで心血管疾患における病的血栓形成機序の解明に関する研究を精力的に進めており、日本人における心筋梗塞患者における再梗塞発症の二次予防にアスピリンが効果を示すことを、JAMIS Trial で初めて報告している。

本研究は、結果の客観性を高めるために、我が国の2地域においてそれぞれ独立した多施設合同のオープン試験を行い、疫学的解析を行う予定としている。明らかな冠動脈疾患または脳血管障害と診断されていない2型糖尿病患者を対象にして、アスピリン投与群と非投与群に無作為に割り付け、2年間追跡する。この結果を解析することにより、アスピリンの動脈硬化性疾患に対する一次予防効果を判定する。また、他の危険因子がどの程度合併しているときに、アスピリンの効果が大きくなるかをサブグループの調査から解析する。

はじめに

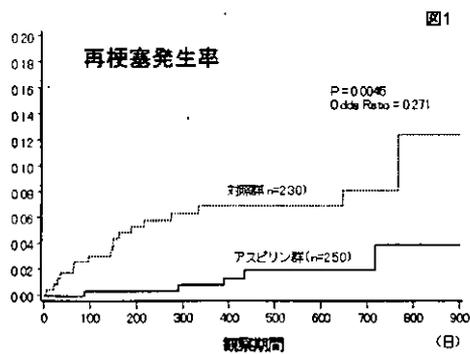
糖尿病患者において、冠動脈疾患の合併率は高く、重篤であることが多い。心血管系疾患が糖尿病患者の死因となる率は、非糖尿病患者の死因の3倍以上とされている⁽¹⁾。さらに、心筋梗塞の既往のない糖尿病患者でも、非糖尿病患者の心筋梗塞症例と同等の心血管系イベントの危険率があることが示唆されている⁽²⁾。2型糖尿病患者の血小板の活性、血小板凝集能は非糖尿病患者に比べ明らかに亢進しており⁽³⁾、心血管イベントの危険率の増加の一因と考えられている。

近年、日本人の糖尿病罹患率は急速に伸びてき

ており、糖尿病患者における心血管イベントの予防は現在の日本の最重要課題のひとつと考えられる。

これまでに報告された動脈硬化性疾患に対するアスピリンの予防効果

アスピリンは広く循環器疾患に対して用いられている薬剤であり、1997年American Heart Association は、心筋梗塞のリスクを有する患者に対する一次予防にアスピリンを投与することは妥当であると報告した⁽⁴⁾。2003年 American Diabetes Association (ADA) は、アスピリンに対して禁忌でない限り、以下の1)、2)に該当する30才以上の糖尿病患者に



アスピリンを投与することを推奨した⁽⁵⁾。1) 心筋梗塞、血管バイパス、脳梗塞、一過性脳虚血発作、狭心症などの大血管障害の再発予防（2次予防）。2) ひとつ以上の冠危険因子（家族歴、喫煙、高血圧、肥満、脂質代謝異常、蛋白尿）を有するものに対する一次予防。

アスピリンの臨床効果については、今日まで多くの臨床研究が行われている。RISC研究やISIS-2研究では心筋梗塞再発症数を抑制できたことが報告された^(6,7)。本邦におけるアスピリンを用いた臨床研究としては、我々の行った、JAMIS研究により、アスピリンによる心血管イベントの再発抑制効果が日本人でも確認された⁽⁸⁾（図1）。これらの臨床研究により、今日ではアスピリンは2次予防として、糖尿病の有無に関係なく国内外で広く投与されている。

一方、アスピリンの一次予防効果としては、1989年のUS Physicians' Health Studyで、アスピリンにより心筋梗塞初発のリスクが減少することが報告され⁽⁹⁾、冠危険因子を有する症例を対象にした臨床試験では、アスピリンが冠動脈疾患の発症を有意に抑制したことが示された^(10,11)。これらの臨床研究により既述したADAの、アスピリンの一次予防効果を目的とした投与の勧告が出された。しかし、2003年PPP trialにて糖尿病患者におけるアスピリンの一次予防効果についての検討がなされ、アスピリンの一次予防効果は少ないとの報告がなされた⁽¹²⁾。その他にも一次予防効果については否定的な結果を報告している臨床研究もあり、アスピリンの大血管障害一次予防効果については未だ世界的に議論がなされている。また、凝固線溶系やアスピリンの効果には人種による差があることが示されており、大血管障害一次予防効果について、日本人の研究が必要であると考えられる。

アスピリンの抗血小板作用機序

アスピリンは cyclo-oxygenase (COX)-1 の 529 番目、COX-2 の 516 番目のセリンの非可逆的なアセチル化により、プロスタグランジン G₂ (PGG₂) の産生を阻害し、COX 以下のアラキドン酸代謝経路を阻害する^(13,14)。血小板内のアラキドン酸代謝では主に COX-1 の反応からトロンボキサン A₂ (thromboxane A₂: TXA₂) が産生される。TXA₂ は血小板活性化作用、血管収縮作用を有している。一方、血管内皮では、COX-1/2 の反応からプロスタグランジン I₂ (prostaglandin I₂: PGI₂) が産生される。PGI₂ は抗血小板凝集効果を持ち、血管拡張効果を有している。また、炎症細胞により誘導される血管内 COX-1/2 は動脈硬化と関連していることが示唆されている。

アスピリンの半減期は 15 ~ 20 分と短い、COX 阻害作用は血小板の COX-1 を強力に阻害する（単核球の COX-2 阻害作用の 30 ~ 60 倍）。アスピリンの一回投与により、血小板では、その life span に依存して COX 阻害作用は 8 ~ 10 日持続する。一方、内皮では COX が新たに合成されるため、また、その turn over により、アスピリンによる COX 阻害作用は血中濃度の減少により可逆的な特徴を有する。

平成 14 年度の研究成果

研究デザインの検討：本研究調査を実施するにあたり、熊本大学及び奈良県立医科大学との研究調査チームを結成し、2型糖尿病患者における冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患の一次予防に対するアスピリンの効果についての研究に関する重要性を認識し、その方法と準備に十分な検討を重ねた。解析対象例数については、日本で行われた、Hisayama-cho Study⁽¹⁵⁾、Funagata Study (1999 日老医誌) より、心筋梗塞発生数：年間 7.5/1,000 例、脳血管障害発生数：年間 7.5/1,000 例、心血管イベントによる死亡発生数：年間 8.0/1,000 例、と予測した。欧米における ETDRS 等の研究による発生数はその 3 倍程度である^(16,17)。End point を狭心症、一過性脳虚血発作、末梢血管障害まで広げた場合、PPP Study⁽¹⁸⁾、HOT Study⁽¹⁹⁾ 等の研究報告により、その発生頻度は上記合計 23.0/1,000 例の約 3 倍程度になると推定され

たため、日本における冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患の発生頻度を年間 60/1000 例と想定した。2 型糖尿病患者を平均 2 年間観察した場合、アスピリンによる動脈硬化性疾患の発症抑制率を 30% (Thrombosis Prevention Trial⁽¹¹⁾、PPP Study⁽¹⁸⁾、Antiplatelet Trial⁽²⁰⁾ より推定) と推定し、統計学的有意性をもつための十分な症例数を算出した。その結果、解析対象例として各群 1,225 例程が必要と推定し、目標とする症例数を各群 1,225 例の計 2,450 例とした。

本研究の方法についての検討 (プロトコールの作成)：多施設合同でのオープン試験であり、全国における、糖尿病患者の加療を行っている医療機関にて実施する。結果の客観性を高めるためにそれぞれの地域で独立して同じ基準で検討を行い、その後、各グループあるいは統合的なグループの結果を、京都大学臨床疫学講座 (福井次矢教授ら) に解析を依頼した。対象症例に対して、文書によるインフォームド・コンセントを得た後、低容量アスピリン (81mg/日あるいは、100mg/日) の投与群と非投与群に無作為に割り付け (封筒法)、2 年間追跡する。他の抗血小板能および抗凝固能を有する薬剤を服用している患者は、本試験から除外した。糖尿病の診断は、過去に 75g ブドウ糖負荷試験で、糖尿病と判定されているか、早朝空腹時血糖が 127 mg/dl を越えることによる。End point は、1：血管系要因による死亡。2：非心血管系要因による死亡。3：非致死的心筋梗塞の発生。4：非致死的心絞痛 (安定、不安定を含む) の発生。5：非致死の無症候性心筋虚血の発生。6：非致死の脳血管障害の発生 (明らかな一過性脳虚血発作：TIA を含む)。7：内科的あるいは外科的治療を要する動脈硬化性疾患 (大動脈、頸動脈、腎動脈腸間膜動脈、末梢動脈等) の発生。8：脱落：アスピリンの副作用等により同剤の中止、とした。割り付け時における糖尿病治療薬服用状況、循環器系治療薬服用状況、糖尿病性腎症、網膜症、および神経症の重症度分類、糖尿病歴、空腹時血糖及びインスリン値、白血球数、赤血球数、血色素量、CRP、HbA1c、冠動脈疾患の家族歴、喫煙歴、血中総コレステロール値、中性脂肪値、HDL コレステロール値、および BMI 値を評価する。また、追跡中の 1) 出血性合

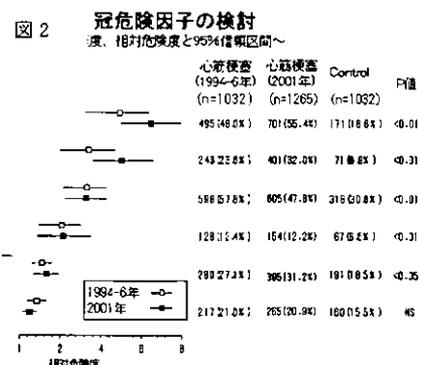
併症すなわち頭蓋内出血、消化管出血、およびその他の重大な出血、2) 消化性潰瘍、3) アスピリン喘息について解析し、アスピリンの副作用についても評価した。

本研究の結果を解析することにより、アスピリンの一次予防効果を判定した。また、他の危険因子である喫煙、高脂血症、冠動脈疾患の家族歴、肥満の因子のうちどの因子がどれだけ合併しているときに、アスピリンの効果が大きくなるかをサブグループの調査から解析する。

倫理面への配慮

熊本大学、奈良県立医科大学における倫理委員会にて本研究の承認を得て、各協力医療機関との本研究に関する検討会を開き、患者への倫理面、医療面への配慮について充分検討した。その結果、本研究においては試験に参加する各施設において、施設内の臨床試験評価委員会 (開設可能な範囲で) の倫理的評価を受け承認されることを原則とし、試験に参加する患者本人すべてからの文書によるインフォームド・コンセントを得ることを前提とした。本研究は熊本大学、奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得て、倫理面への配慮の上、熊本大学では平成 14 年 12 月より、奈良県立医科大学では平成 15 年 2 月より患者登録を開始した。

2001 年発症急性心筋梗塞患者の解析 (1994 年から 1996 年発症の急性心筋梗塞患者との比較)：2001 年に発症した急性心筋梗塞患者 1,265 例 (男性 854 例、女性 411 例。平均年齢 66.7 ± 12.0 歳 (29 ~ 95 歳)) について、その危険因子を検討した (図 1)。検診受診者 1032 例 (男性 752 例、女性 280 例。平均年齢 66.7 ± 12.0 歳 (29 ~ 95 歳)) を対照とした。



心筋梗塞における最も強力な危険因子は高血圧症であった(心筋梗塞患者:701例(55.4%)、対照:171例(16.6%)、 $p < 0.01$)。ついで、糖尿病が強力な危険因子であった(心筋梗塞患者:401例(30.2%)、対照:71例(6.9%)、 $p < 0.01$)。喫煙(心筋梗塞患者:605例(47.8%)、対照:316例(30.6%)、 $p < 0.01$)、家族歴(心筋梗塞患者:154例(12.2%)、対照:67例(6.5%)、 $p < 0.01$)、高コレステロール血症(心筋梗塞患者:395例(30.2%)、対照:191例(18.5%)、 $p < 0.05$)と続いた。肥満は有意な危険因子ではなかった。

1994年から1996年発症の心筋梗塞患者1,032例(男性752例、女性280例。平均年齢 64.6 ± 11.4 歳(22~90歳))の解析では、糖尿病の罹患率は243例、23.6%であり、2001年における心筋梗塞患者の糖尿病罹患率が30.2%であったことから、心筋梗塞における糖尿病患者の占める割合が大きくなってきていることが示唆された。

さらに、多枝病変を有する心筋梗塞患者では、糖尿病が最も強力な危険因子であった。また、2001年に発症した急性心筋梗塞患者957例の検討では冠動脈疾患の既往のない糖尿病患者216例のアスピリン服用率は4.1%であった(表1)。

表1 心筋梗塞症例(2001年1月~12月入院)における急性心筋梗塞発症前の内服状況(n=957)

薬剤	全体 957症例	冠動脈疾患既往(-) 754症例	冠動脈疾患既往(+) 糖尿病216症例
アスピリン	127/957 (13.2%)	27/754 (3.6%)	9/216 (4.1%)
チクロピジン	48/957 (5.0%)	18/754 (2.4%)	6/216 (2.8%)
Ca拮抗剤	248/957 (25.9%)	170/754 (22.5%)	50/216 (23.1%)
β 阻害薬	57/957 (6.0%)	34/754 (4.5%)	8/216 (3.7%)
硝酸剤	132/957 (13.8%)	—	—
ACE阻害剤	74/957 (7.8%)	44/754 (5.8%)	25/216 (11.6%)
ARB	28/957 (2.9%)	17/754 (2.3%)	9/216 (4.2%)
K channel 開口薬	37/957 (3.9%)	—	—
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	86/957 (9.0%)	51/754 (6.8%)	21/216 (9.7%)

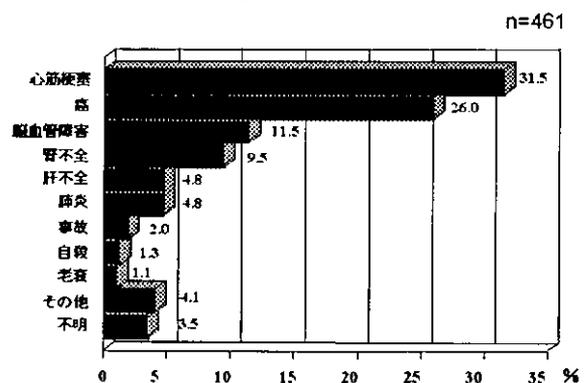
2型糖尿病患者における死因の検討:1977年から1999年に熊本市内の糖尿病専門病院にて比較的良好に血糖コントロールされていた2型糖尿病患者の死亡例、461例について、その死因を検討した

(図2)。死亡時の治療は、食事・運動療法:12.4%、内服治療:48.8%、インスリン治療:38.8%であった。死亡年齢は男性:66.3 \pm 12.7歳、女性:68.9 \pm 13.3歳であった。死因の一位は心筋梗塞で、31.5%、二位は癌で26.0%、三位は脳血管障害で、11.5%であり。腎不全(9.5%)、肝不全(4.8%)、肺炎(4.8%)、事故(2.0%)、自殺(1.3%)、老衰(1.1%)と続いた。

平成14年度の研究成果における考察

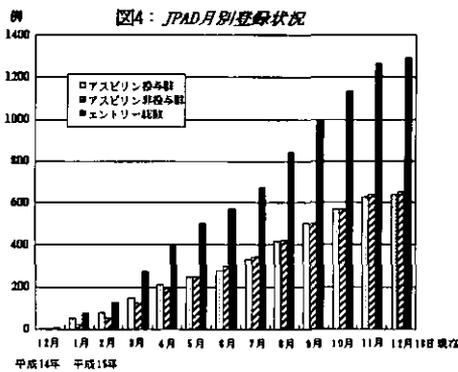
平成14年度行った、本邦における急性心筋梗塞の危険因子についての検討により、糖尿病は日本人における急性心筋梗塞発症や動脈硬化の進展に大きく関与していることが明らかとなった。また、比較的良好にコントロールされていた2型糖尿病患者においても急性心筋梗塞、動脈硬化性疾患は、予後に大きく関与しており、2型糖尿病患者における死因の一位は心筋梗塞であり、糖尿病患者における動脈硬化の進展や急性心筋梗塞の予防には、血糖コントロールに加えて他の病因、病態を考慮した薬剤による予防の必要性が考えられた。糖尿病患者における粥状硬化の原因の一つに、血小板凝集能の亢進の存在が知られており、アスピリンの有効性が予想される。しかし、2001年発症の心筋梗塞患者におけるアスピリンの服用率は4.1%と低頻度であった。これらの結果をふまえ血小板凝集阻害剤であるアスピリンの冠動脈疾患を含む動脈硬化性疾患における一次予防効果についての検討が急務であると考えられた。

2型糖尿病患者における死因分布



平成 15 年度研究成果

症例登録開始：本研究を JPAD (Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) と名付け、平成 14 年 12 月より症例登録を開始した。平成 16 年 2 月 1 日現在までの登録症例数は 1,430 例に達しており、全国 89 の医療機関から登録していただいている。本研究における登録症例数の累計推移は図 3 のように順調に伸びており、さらに今後も登録数を重ねていく予定である。



JPAD 登録症例の臨床的特徴 (表 2) : アスピリン投与群と非投与群間において、臨床背景については、男女比、喫煙歴に有意差が存在した。これらの差は、今後の症例の蓄積と共に消失していくであろうと考えている。その他の臨床的特徴としては、平均年齢は 65 歳であり、高血圧症の合併例が 57%、高脂血症の合併例が 55% に認められた。脂質代謝異常の症例についても、本研究症例では、後述する治療薬を参照して頂くとわかる様に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が比較的多くの症例で用いられており、この臨床的特徴にあるように、総コレステロール値は 200mg/dl 前後にコントロールされていた。

表 2: JPAD 登録症例の臨床的特徴

	アスピリン投与群 (n=722)	アスピリン非投与群 (n=736)	p Value
年齢 (歳)	65 ± 10	64 ± 10	NS
男性/女性 (男性%)	416/306 (58%)	375/361 (51%)	<0.03
高血圧	415/722 (57%)	430/736 (58%)	NS
喫煙歴	195/722 (27%)	148/736 (20%)	<0.01
過去喫煙	347/722 (48%)	258/736 (35%)	<0.01
高脂血症	390/722 (54%)	404/736 (55%)	NS
総コレステロール (mg/dl)	205 ± 91 (n=690)	200 ± 35 (n=716)	NS
中性脂肪 (mg/dl)	136 ± 97 (n=651)	135 ± 90 (n=692)	NS
HDLコレステロール (mg/dl)	55 ± 15 (n=647)	56 ± 22 (n=679)	NS
Body Mass Index	24.2 ± 3.5 (n=700)	24.2 ± 3.7 (n=726)	NS

Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

JPAD 登録症例の治療状況・糖尿病治療薬 (表 3) : 糖尿病治療薬としては、スルフォニルウレア剤が最も多く使用されており、57% を占めていた。ついで、α グルコシダーゼ阻害薬 (30%)、ビグアナイド系薬剤 (15%)、インスリン治療 (13%)、チアゾリジン系薬剤 (3%) となっていた。これらの治療状況について、アスピリン群、非アスピリン群の両群間に有意差は認められなかった。

表 3: JPAD 登録症例の治療状況 (糖尿病治療薬)

	アスピリン投与群 (n=722)	アスピリン非投与群 (n=736)	p Value
インスリン治療	91/722 (13%)	93/736 (13%)	NS
スルフォニルウレア剤	413/722 (57%)	417/736 (57%)	NS
α グルコシダーゼ阻害薬	216/722 (30%)	225/736 (31%)	NS
ビグアナイド系薬剤	101/722 (14%)	109/736 (15%)	NS
チアゾリジン系薬剤	23/722 (3%)	26/736 (4%)	NS

Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

JPAD 登録症例の治療状況・循環器系薬剤 (表 4) : 本研究における登録症例においても過去の日本における統計解析と同様に多くの高血圧合併症例を認めている。ADA (American Diabetes Association) からの勧告にあるように糖尿病合併の高血圧治療には厳格な管理が必要とされている。本研究の登録症例において高血圧治療薬として最も多く使用されていたのは Ca 拮抗剤の 64% (全降圧剤内服症例に対する割合) であった。ついで、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤 (35%)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (27%)、β 遮断剤 (14%)、α 遮断剤 (5%) と続いている。欧米に比し Ca 拮抗剤が多く使用されている傾向にあり、本研究においてはこの点にも注目して解析する予定である。

表 4: JPAD 登録症例の治療状況 (循環器系薬剤)

	アスピリン投与群 (n=722)	アスピリン非投与群 (n=736)	p Value
Ca 拮抗剤	248/722 (34%)	273/736 (37%)	NS
β 遮断剤	47/722 (7%)	63/736 (9%)	NS
α 遮断剤	27/722 (4%)	18/736 (2%)	NS
ACE 阻害薬	99/722 (14%)	117/736 (16%)	NS
アンギオテンシン II 受容体拮抗剤	142/722 (20%)	150/736 (20%)	NS

Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

JPAD 登録症例の治療状況・その他の併用薬 (表 5) : その他の併用薬剤として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が本研究登録症例の 27% に投与されている。2 型糖尿病症例は高脂血症を合併することが

多く、JPAD 登録症例においても、56%が高脂血症を合併しており、その、半数程度に HMG-CoA 還元酵素阻害剤が投与されている。その結果、本研究登録症例の平均総コレステロール値は 200mg/dl 程度と比較的良好にコントロールされていると考えられる。脂質代謝と糖代謝には密接な関係があることから、本研究における脂質代謝に対する解析についても注目している。

表5: JPAD登録症例の治療状況(その他の併用薬)

	アスピリン投与群 (n=722)	アスピリン非投与群 (n=736)	p Value
アルドース還元酵素阻害薬	16/ 722 (2%)	8/ 736 (1%)	NS
HMG-CoA還元酵素阻害薬	185/ 722 (26%)	200/ 736 (27%)	NS
抗潰瘍薬	73/ 722 (10%)	75/ 736 (10%)	NS
ステロイド/免疫抑制剤	1/ 722 (0.1%)	5/ 736 (0.7%)	NS
消炎鎮痛剤の服用	7/ 722 (1%)	14/ 736 (2%)	NS

Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症(表 6):本研究登録症例における微小血管障害による合併症については、糖尿病性網膜症:18%、神経障害:12%、皮膚潰瘍:8%、腎障害 12% (尿素窒素:17 ± 10.0mg/dl、クレアチニン:0.8 ± 0.5mg/dl) と全体として JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症は比較的少なかった。これは、本症例の登録基準が「明らかな動脈硬化性疾患を有さない」とするところに起因すると考えられる。これらの微小血管性合併症についてもアスピリン群、非アスピリン群の両群間に有意差はなく、これらの合併症に対するアスピリンの効果についても観察を続ける予定である。

表6: JPAD登録症例における合併症

	アスピリン投与群 (n=722)	アスピリン非投与群 (n=736)	p Value
糖尿病性網膜症	129/ 722 (18%)	131/ 736 (18%)	NS
神経障害	96/ 722 (13%)	80/ 736 (11%)	NS
皮膚潰瘍	58/ 722 (8%)	56/ 736 (8%)	NS
腎障害	90/ 722 (12%)	85/ 736 (12%)	NS
尿素窒素 (mg/dl)	17 ± 9 (n=641)	17 ± 11 (n=685)	NS
クレアチニン (mg/dl)	0.8 ± 0.6 (n=674)	0.8 ± 0.4 (n=713)	NS
尿蛋白 (≥ ±)	109/ 665 (16%)	127/ 690 (18%)	NS

Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

JPAD 登録症例における諸検査成績(表 7):本研究登録症例におけるヘモグロビン A1c 値は 7.0 ±

1.3%、空腹時血糖値は 145 ± 47mg/dl、空腹時インスリン値は 11.7 ± 15.6U/l、HOMA-R (n=533) は 3.5 ± 6.1 であった。血糖コントロールについては、ある程度のコントロールはされているものの、良好なコントロールの症例からコントロール不良の症例まで幅広く登録されていた。また、HOMA-R の値から、インスリン抵抗性を認める症例が多く認められた。糖尿病治療による血糖コントロール、そして、動脈硬化性疾患に対する治療効果、インスリン抵抗性と動脈硬化性疾患との関連についても今後観察していく予定である。

表7: JPAD登録症例における諸検査成績

	アスピリン投与群	アスピリン非投与群	p Value
白血球数 (×10 ⁹ /mm ³)	6.2 ± 1.6 (n=613)	6.2 ± 1.7 (n=641)	NS
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	455 ± 46 (n=614)	450 ± 48 (n=642)	NS
ヘモグロビン (g/dl)	15 ± 8 (n=612)	15 ± 10 (n=640)	NS
HbA1c (%)	7.0 ± 1.4 (n=716)	7.0 ± 1.2 (n=730)	NS
空腹時血糖 (mg/dl)	144 ± 48 (n=654)	145 ± 45 (n=664)	NS
空腹時インスリン (μU/ml)	13 ± 34 (n=289)	10 ± 11 (n=307)	NS
CRP (mg/dl)	0.2 ± 0.3 (n=398)	0.4 ± 1.0 (n=414)	NS

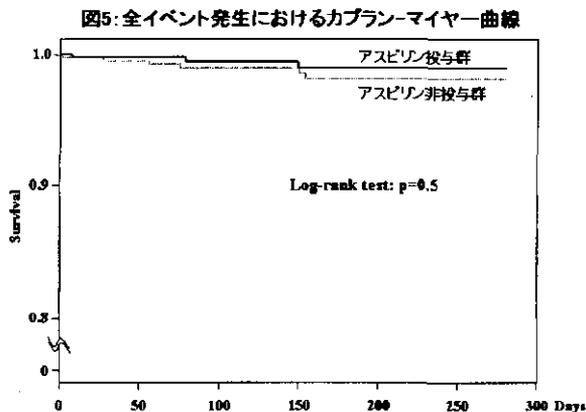
Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

第一回予後調査結果報告

第一回予後観察終了日を平成 15 年 11 月 1 日とし、予後調査を施行した。対象は平成 15 年 11 月 1 日現在、予後を調査し得た 841 例(アスピリン投与群 413 例、アスピリン非投与群 428 例)とした。イベントのない症例の観察期間は 141 日(中央値)[95%信頼区間 121 ~ 155]であった。

心血管系事故の発生症例と Kaplan-Meier 曲線:全ての心血管系事故における解析は経過中の急性心筋梗塞 1 例(非アスピリン群)、脳出血 2 例(アスピリン群 1 例、非アスピリン群 1 例)、脳梗塞 3 例(アスピリン群 1 例、非アスピリン群 2 例)、一過性脳虚血発作 2 例(アスピリン群 1 例、非アスピリン群 1 例)、治療を要する動脈硬化性疾患の発生 2 例(アスピリン群 1 例、非アスピリン群 1 例)の計 10 例のイベントが発生していた。両群間のイベント発生率に有意差は認められなかったが、心血管系事故の発生はアスピリン群が非アスピリン群に比し 2 例少なかった(p=0.5)(図 5)。両群間における、285 日時点での心血管事故の発生率は

3.7% [95%信頼区間 1.2 ~ 11.1%]であった。我々は、本研究開始時、心血管事故の発生を年間 60/1000 例と予測していたが、その値より低い傾向にあった。



アスピリンによる副作用の発生頻度(表 8):経過中のアスピリンによると考えられる副作用発生は 12 件、発生率は 2.9%であった。副作用の内訳としては、腹痛等の消化器症状が 5 例、頭痛、ふらつきが 2 例、薬疹が 2 例、黒色便が 1 例、血尿 1 例、息切れが 1 例であった。入院が必要となるような重篤な副作用は出現しなかった。

今回の予後調査から、アスピリンの安全性を確認することができた。

表8:アスピリンによる副作用の発生頻度

アスピリン投与群 (n=413)	
腹痛等の消化器症状	5例
頭痛、ふらつき	2例
薬疹	2例
黒色便	1例
血尿	1例
息切れ	1例
合計	12例 (2.9%)

平成 15 年度の研究における結語と考察

1. アスピリン投与群 722 例 (男性 416 例、女性 306 例、平均年齢 65 歳)、アスピリン非投与群 736 例 (男性 375 例、女性 361 例、平均年齢 64 歳)、合計 1,458 例が登録された。
2. 平成 15 年 11 月 1 日までの予後調査を行った 841 例 (アスピリン投与群 413 例、アスピリン

非投与群 428 例) について検討した。

3. 予後調査の結果、心血管系事故発生は 10 症例であり (アスピリン投与群 4 例、アスピリン非投与群 6 例)、アスピリン投与群に心血管系事故が少ない傾向にあった。
4. アスピリンによる重篤な合併症は認められなかった。

今回の予後調査から、アスピリンの安全性を確認することができた。心血管事故の発生はまだ少なく有意性はないものの、今後の研究を進める中で明らかにしていく。本年度の予後調査結果を踏まえて、来年度以降の症例登録、予後調査を進めていく予定である。

参考文献

- 1) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD and Wentworth D, Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444, 1993.
- 2) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K and Laakso M, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998.
- 3) Iwase E, Tawata M, Aida K et al., A cross-sectional evaluation of spontaneous platelet aggregation in relation to complications in patients with type II diabetes mellitus. *Metabolism* 47:699-705, 1998.
- 4) Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V: Aspirin as a Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 96:2751-2753, 1997.
- 5) American Diabetes Association: Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 26: suppl 1, 587-588, 2003.
- 6) The RISC Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 336: 827-830, 1990.
- 7) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 12 (6 Suppl A) :3A-13A, 1988.
- 8) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al, Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators: Effects of Aspirin and Trapidil on Cardiovascular Events After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 83:1308-1313, 1999.
- 9) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 321:129-135, 1989.
- 10) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) : Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 357: 89-95, 2001.
- 11) The Medical Research Council's General Practice Research Framework: Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 351: 233-241, 1998.
- 12) PPP Collaborative Group: Primary prevention of cardiovascular events With low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3264-3272, 2003.
- 13) Bjorkman DJ: The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* 105: 8S-12S, 1998.
- 14) Williams CS and DuBois. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol*. 270:G393-G400.
- 15) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 5: Suppl 3:S14-16.1996.
- 16) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 339:229-234. 1998.
- 17) Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*. 268:1292-1300. 1992.
- 18) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 357: 89-95. 2001.
- 19) HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762. 1998.
- 20) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86. 2002.