

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

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 H16-循環器(生習)-004)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 小川久雄

平成17(2005)年4月

目 次

I. 総括研究報告ページ

研究要旨	1
はじめに	2
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	2
アスピリンの抗血小板作用機序	3
平成 16 年度研究成果	3
症例登録開始	3
第二回予後調査結果報告	3
JPAD 登録症例の臨床的特徴	3
JPAD 登録症例の治療状況・糖尿病治療薬	4
JPAD 登録症例の治療状況・循環器系薬剤	4
JPAD 登録症例の治療状況・その他の併用薬	4
JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症	4
総動脈硬化性疾患イベント発生症例	5
アスピリンによる副作用の発生頻度	5
平成 16 年度の研究における結語と考察	6
参考文献	6
研究成果の刊行に関する一覧表	7

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

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 H16-循環器(生習)-004)

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

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。2004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。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。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(Am J Cardiol 1999; 83:1308-1313.)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。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、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。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。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。

本研究は、結果の客観性を高めるために、我が国の、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⁾。2004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

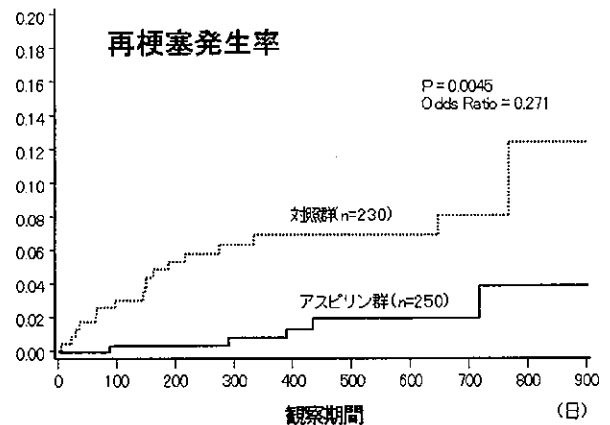


図1

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いる。最近、我々は、急性心筋梗塞の2次予防に、欧米人における臨床研究と違い、カルシウムチャンネル拮抗剤がβ遮断剤と同等もしくはそれ以上に有効であることを報告した(JBCM 研究:13)。今回の JBCMI の結果からも、糖尿病患者における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 16 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 17 年 3 月 31 日現在までの登録症例数は 2,509 例 (アスピリン投与群：1,251 例、アスピリン非投与群：1,258 例) に達しており、全国 167 の医療機関から登録していただいている。

第二回予後調査結果報告

第二回予後観察終了日を平成 16 年 9 月 30 日とし、予後調査を施行した。対象は平成 16 年 9 月 30 日現在、予後を調査し得た 2,003 例 (アスピリン投与群 1,001 例、アスピリン非投与群 1,002

例) とした。イベントのない症例の観察期間は 274 日 (中央値) [95% 信頼区間 266 ~ 281] であった。

JPAD 登録症例の臨床的特徴 (表 1)：アスピリン投与群と非投与群間における、臨床背景については、平均年齢はアスピリン投与群：65 ± 10 歳、アスピリン非投与群：64 ± 10 歳。両群ともに男性が多い傾向にあった。肥満度は BMI がアスピリン群：24 ± 3kg/m²、アスピリン非投与群：24 ± 4kg/m² と同等であった。高血圧症の合併例はアスピリン投与群：67%、アスピリン非投与群：65% に認められたが登録時血圧は平均でアスピリン群：136/78mmHg、アスピリン非投与群：134/76mmHg と比較的血压コントロールを受けた集団であることが推測される。また、高脂血症の合併例が 54% 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、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 (全症例の 26%)、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。本研究登録症例におけるヘモグロビン A1c 値はアスピリン投与群：7.1 ± 1.4%、アスピリン非投与群：7.0 ± 1.2% であった。空腹時血糖値はアスピリン投与群：146 ± 50mg/dl、アスピリン非投与群：145 ± 47mg/dl 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。糖尿病治

表 1 JPAD 登録症例の臨床的特徴

	アスピリン投与群 (n=1,001)	アスピリン非投与群 (n=1,002)
年齢 (歳)	65 ± 10	64 ± 10
男性 / 女性 (男性 %)	571/1,001 (57 %)	521/1,002 (52 %)
Body Mass Index (kg/m ²)	24 ± 3	24 ± 4
高血圧症 (medication or SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg)	67 %	65 %
登録時収縮期血圧	136 ± 15 (n=993)	134 ± 15 (n=998)
登録時拡張期血圧	78 ± 9 (n=993)	76 ± 9 (n=998)
喫煙者	25 %	20 %
高脂血症	54 %	54 %
Total-Cholesterol (mg/dl)	202 ± 34 (n=965)	201 ± 35 (n=975)
Triglyceride (mg/dl)	135 ± 93 (n=917)	134 ± 90 (n=943)
HDL-Cholesterol (mg/dl)	55 ± 16 (n=913)	56 ± 21 (n=925)
HbA1c (%)	7.1 ± 1.4 (n=994)	7.0 ± 1.2 (n=996)
空腹時血糖 (mg/dl)	146 ± 50 (n=911)	145 ± 47 (n=907)

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。

JPAD 登録症例の治療状況・糖尿病治療薬 (表 2) : 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、アスピリン投与群で 56%、アスピリン非投与群で 55% を占めていた。ついで、 α グルコシダーゼ阻害薬 (アスピリン投与群 : 32%、アスピリン非投与群 : 31%)、ついで、ビグアナイド系薬剤、インスリン治療、チアゾリジン系薬剤となっていた。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。アスピリン投与群、アスピリン非投与群ともに 13% の症例でインスリン治療を受けており、インスリン治療を受けている症例の予後が不良であるとの報告もあり、インスリン治療症例の予後についても注意深く観察する予定である。

表 2 JPAD 登録症例の治療状況 (糖尿病治療薬)

	アスピリン投与 (n=1,001)	アスピリン非投与 (n=1,002)
インスリン投	135 (13 %)	127 (13 %)
スルフォニルウレア	562 (56 %)	551 (55 %)
α -グルコシダーゼ阻害剤	317 (32%)	312 (31%)
ビグアナイド系薬	136 (14 %)	157 (16 %)
チアゾリジン系薬	42 (4 %)	46 (5%)

JPAD 登録症例の治療状況・循環器系薬剤 (表 3) : 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) からの勧告にも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 チャンネル拮抗剤 (CCB) であった。その投与率はアスピリン投与群 : 35% (全症例に対する割合)、アスピリン非投与群 : 36% であった。ついで、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) (アスピリン投

与群 : 20%、アスピリン非投与群 : 21%)、アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) (アスピリン投与群 : 15%、アスピリン非投与群 : 17%)、 β 遮断剤 (7%)、 α 遮断剤 (4%) 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った。また、各薬剤の併用により血圧をコントロールされている症例もあり、血圧の管理と薬剤による視点からも、本研究では解析する予定である。

表 3 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=1,001)	アスピリン非投与群 (n=1,002)
Calcium Channel Blocker (CCB)	348 (35 %)	357 (36 %)
Angiotensin-II Receptor Antagonist (ARB)	202 (20 %)	210 (21 %)
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)	150 (15 %)	168 (17 %)
CCB + ARB	90 (9 %)	115 (11 %)
CCB + ACEI	88 (9 %)	97 (10 %)
β -遮断剤	63 (6 %)	78 (8 %)
α -遮断剤	44 (4 %)	25 (3 %)

JPAD 登録症例の治療状況・その他の併用薬 : その他の併用薬剤として、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が本研究登録症例の 26% に投与されている (アスピリン投与群 : 25%、アスピリン非投与群 : 27%)。2 型糖尿病症例は高脂血症を合併することが多く、本研究症例においても、54% 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。その他にも本研究では抗炎症薬、抗潰瘍薬、ステロイド剤などの薬剤などの併用についても解析する。

JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症 (表 4) : 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、糖尿病性網膜症がアスピリン投与群 : 19%、アスピリン非投与群 : 18% であった。糖尿病性神経症はアスピリン投

与群: 14%、アスピリン非投与群: 11%であり、糖尿病性腎症はアスピリン投与群: 14%、アスピリン非投与群: 12%であった。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4 JPAD登録症例における糖尿病罹患歴と合併症

	アスピリン投与 (n=1,001)	アスピリン非投与 (n=1,002)
糖尿病罹患歴(月):中央値(25~75%)	87(36-145)	81(35-145)
糖尿病性網膜症	191(19%)	176(18%)
糖尿病性神経症	136(14%)	110(11%)
糖尿病性腎症	138(14%)	121(12%)
BUN(mg/dl)	16 ± 7 (n=907)	16 ± 10 (n=927)
Creatinine(mg/dl)	0.8 ± 0.6 (n=947)	0.8 ± 0.4 (n=970)
蛋白尿	161(17%) (n=933)	168(18%) (n=944)

総動脈硬化性疾患イベントの発生症例(表5): 全ての心血管系事故における解析は経過中の致死性的急性心筋梗塞2例(非アスピリン群)、非致死性的心筋梗塞5例(アスピリン投与群: 1例、アスピリン非投与群: 4例)、不安定狭心症1例(アスピリン非投与群1例)、致死性的脳出血1名(アスピリン非投与群)、非致死性的脳出血2例(アスピリン投与群1例、アスピリン非投与群1例)、非致死性的脳梗塞10例(アスピリン投与群4例、アスピリン非投与群6例)、一過性脳虚血発作5例(アスピリン投与群2例、アスピリン非投与群

表5 総動脈硬化性疾患イベント

	アスピリン投与群	アスピリン非投与群
心血管イベント		
致死性的心筋梗塞	0	2
非致死性的心筋梗塞	1	4
不安定狭心症	0	1
脳血管障害		
致死性的脳出血	0	1
非致死性的脳梗塞	4	6
非致死性的脳出血	1	1
TIA	2	3
その他の血管障害	3	3
総数	11	21

p=0.102

3例)、治療を要するその他の動脈硬化性疾患の発生6例(アスピリン投与群3例、アスピリン非投与群3例)の計32例(アスピリン投与群11例、アスピリン非投与群21例)のイベントが発生した。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、アスピリン投与群に動脈硬化性疾患のイベントが少ない傾向であった(p=0.102)。Kaplan-Meier曲線を図2に示す(Log-Lank test: p=0.10)。心事故におけるKaplan-Meier曲線を図3に(Log-Lank test: p=0.04)、心事故及び脳血管障害におけるKaplan-Meier曲線を図4(Log-Lank test: p=0.06)に示す。いずれの結果においてもイベントはアスピリン投与群に少ない傾向であった。

アスピリンによる副作用の発生頻度(表6): 経過中のアスピリンによると考えられる副作用発生は40件、発生率はアスピリン投与群の4.0%であった。副作用の内訳としては、心窩部痛、むねやけ等の消化器症状が25例、発疹、網膜出血、

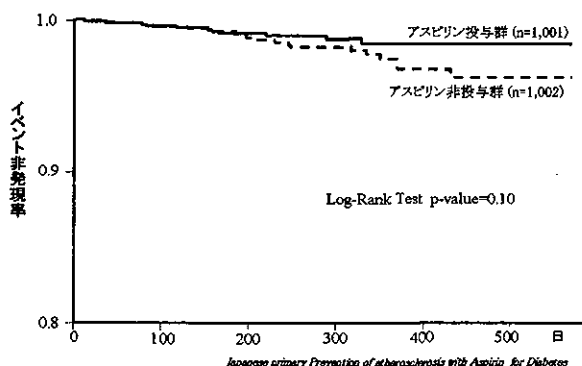


図2 総心血管系事故(心事故、脳血管障害、治療を要する動脈硬化性疾患)(Kaplan-Meier曲線)

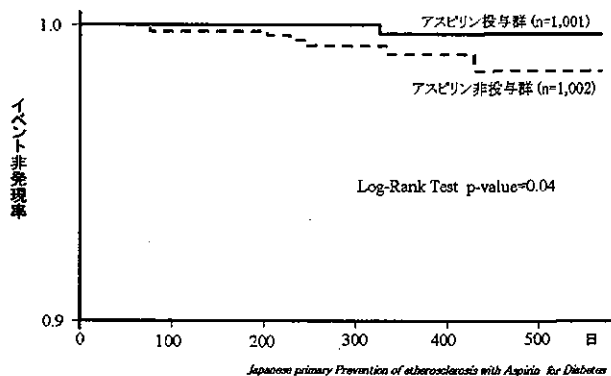


図3 心事故(心事故による死亡および急性冠症候群)(Kaplan-Meier曲線)

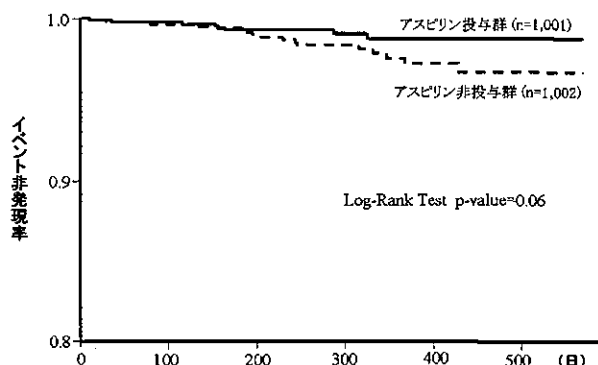


図4 心事故および脳血管障害 (Kaplan-Meier 曲線)

表6 アスピリンによる副作用の発生頻度

	アスピリン投与 (n=1,001)	アスピリン非投与 (n=1,002)
消化器系副作用		
胃潰瘍	6	1
急性胃	3	
心窩部痛・むねや	14	
下	1	
下	1	
発疹	3	
網膜出血	3	
血	1	
盲腸出血	1	
めま	3	1
その他	4	
Total	40 (4.0%)	2 (0.2%)

めまいがそれぞれ3例認められた。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。

平成16年度の研究における結語と考察

1. 平成17年3月31日までに、アスピリン投与群1,251例(平均年齢65歳)、アスピリン非投与群1,258例(平均年齢64歳)、合計2,506例が登録された。
2. 平成16年9月1日までの予後調査を行った2,003例(アスピリン投与群1,001例、アスピリン非投与群1,002例)について臨床的特徴及び予後を検討した。
3. 予後調査の結果、心血管系事故発生は32症例であり(アスピリン投与群11例、アスピリン非投与群21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、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* 27: suppl 1, S72-S73, 2004.
- 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) JBCMI Researchers:
- 14) Bjorkman DJ: The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* **105**: 8S-12S, 1998.
- 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.

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者 (小川久雄) 業績

英文論文

- 1) Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Inoue T, Asada Y, Ikeda Y, Shirai M, Ogawa H. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Annals of Medicine* **36**:153-160 2004
- 2) Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S, Kojima S, Sugiyama S, Yoshimura M, Ogawa H. Effects of Nicorandil on Endogenous Fibrinolytic Capacity in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* **68**: 232-235 2004
- 3) The Japanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI).

- Investigators Comparison of the Effects of β -blockers and Calcium Antagonists on Cardiovascular Events After Acute Myocardial Infarction in Japanese. *The American Journal of Cardiology* 93 (8): 1017-1021 2004
- 4) Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai N, Kawano H, Soejima H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 43 (43): 1177-1184 2004
- 5) Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H, Fujioka D, Kugiyama K. Prognostic value of remnant-like lipoprotein particles levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 43 (13): 2219-24 2004
- 6) Kaikita K, Hayasaki T, Okuma T, Kuziel WA, Ogawa H, and Takeya M. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. *American Journal of Pathology* 165 (2): 439-447 2004
- 7) Tsujita K, Shimomura H, Kawano H, Hokamaki J, Fukuda M, Yamashita T, Hida S, Nakamura Y, Nagayoshi Y, Sakamoto T, Yoshimura M, Arai H, Ogawa H. Effects of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 94 481-484 2004
- 8) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Nakamura S, Abe K, Yamamuro M, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Plasma levels of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 110 1387-1391 2004
- 9) Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24: 1309-1314 2004
- 10) Nakamura S, Yoshimura M, Nakayama M, Ito T, Mizuno Y, Harada E, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Possible association of heart failure status with synthetic balance between aldosterone and dehydroepiandrosterone in human heart. *Circulation* 110: 1787-1793 2004
- 11) Nagayoshi Y, Kawano H, Hokamaki J, Miyamoto S, Kojima S, Shimomura H, Tsujita K, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *The American Journal of Cardiology* 95 (4): 514-517 2005
- 12) Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thrombosis Research* 115:483-490 2005
- 13) Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Yujiro A, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *American Heart Journal* 2005 (in press)
- 14) Abe K, Nakayama M, Yoshimura M,

- Nakamura S, Ito T, Yamamuro M, Sakamoto T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Increase in the Transcriptional Activity of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene With Fluvastatin: A Relation With the -786T/C Polymorphism. *Pharmacogenetics* 2005 (in press)
- 15) Miyata K, Oike Y, Hoshii T, Maekawa H, Ogawa H, Suda T, Araki K, Yamamura K. Increase of Smooth Muscle Cell Migration and of Intimal Hyperplasia in Mice Lacking the Abhydrolase Domain Containing 2 Gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 329 (1): 296-304 2005
- 16) Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Jinnouchi H, Ogawa H. Elevated Levels of VE-Cadherin-Positive Endothelial Microparticles in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2005 (in press)
- 17) Miyamoto S, Kawano H, Kudoh T, Soejima H, Kojima S, Hokamaki J, Maruyoshi H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ozaki Y, Ogawa H. Usefulness of preprocedural platelet aggregation to predict restenosis after percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology* 2005 (in press).
- 18) Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Matsui K, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic Usefulness of Serum Uric Acid After Acute Myocardial Infarction. (The Japanese Acute Coronary Syndrome Study) *The American Journal of Cardiology* 2005 (in press)
- 邦文書籍
- 1) 小川久雄 急性冠症候群の病態と治療 心臓 36: 75-80 2004
- 2) 小川久雄 慢性安定狭心症患者・心筋梗塞二次予防における抗血小板の使い方 日医雑誌 131 KH II 1-4 2004
- 3) 坂本知浩、小川久雄 心筋梗塞の大規模臨床試験とエビデンス 最新医学 59: 572-583 2004
- 4) 副島弘文、小川久雄 血栓症の病態生理 臨床婦人科産科 58 (5): 642-645 2004
- 5) 副島弘文、小川久雄 抗凝固療法・抗血小板療法に用いられる新薬 医薬ジャーナル 40 増刊号別冊 473-479 2004
- 6) 中山雅文、小川久雄 抗血栓・抗血小板療法 循環器医が治療する糖尿病と大血管障害 (代田浩之, 野出孝一 編) 266-269 2004
- 7) 片山直之、中尾浩一、堀内賢二、小川久雄、本田喬 経皮的冠動脈形成術に成功した急性心筋梗塞に対する早期スタチン治療導入の効果 *Journal of Cardiology* 44 (4): 131-140 2004
- 8) 小島淳、丸吉秀朋、大塚文之、小川久雄 虚血性心疾患：動脈硬化疾患 *BIO Clinica* 19 (13): 18-22 2004
- 9) 小川久雄 危険なプラークその病態と安定化 心臓 37 (2) 111 2005
- 10) 杉山正悟、古賀英信、小川久雄 血管生物学からみた危険なプラーク 心臓 37 (2) 117-121 2005
- 11) 海北幸一、小川久雄 エビデンスに基づいた急性冠症候群治療の進め方 *Medical Practice* 22 (1) 2005
- 12) 副島弘文、岸川秀樹、小川久雄 冠動脈内血栓形成とその機序 *血管医学* 6 (2) 23-30 2005
- 13) 小川久雄 急性冠症候群の概念はどう生まれたか 急性冠症候群の臨床 (山口徹 編) 2-6 2005
- 14) 坂本知浩、小川久雄 狭心症・心筋梗塞におけるアスピリンの二次予防 *Progress in*

学会発表

第 69 回日本循環器学会総会・学術集会 2005.

3. 19-21 横浜

<プレナリーセッション>

1) Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome

急性冠症候群の診断－治療の最前線

Shimomura H, Tsujita K, Hokamaki J, Nagayoshi Y, Ogawa H.

Effects of Edaravone on Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction -new therapy for AMI-.

<シンポジウム>

5) Inflammatory Heart Disease – Update and Future Perspective –

炎症性心疾患－最近の進歩と今後の展望

Kaikita K, Hayasaki T, Takeya M, Ogawa H. Monocytic Inflammatory Response and Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: Effect of Deficiency in CC Chemokine Receptor-2.

9) Cardiovascular Disease Risk in Diabetes and Glucose Intolerance

循環器疾患の成因としての糖尿病／耐糖能異常

Nakayama M, Saito Yoshihiko, Morimoto T, Ogawa H.

Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial

11) How to Make Japanese Original Evidence in Cardiology.

わが国独自のエビデンスを構築するためには

Kojima S, Sakamoto T, Ogawa H.

Establishment of Evidences for the Japanese Secondary Prevention of Acute Myocardial Infarction.

分担研究者(齊藤能彦)業績集

- 1) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephritic syndrome in Japan. *Kidney Int* 65 (4): 1400-1407, 2004.
- 2) Adachi Y, Imagawa J, Suzuki Y, Yogo K, Fukazawa M, Kuromaru O, Saito Y. G-CSF treatment increases side population cell infiltration after myocardial infarction in mice. *J Mol Cell Cardiol* 36 (5): 707-710, 2004.
- 3) Kanauchi M, Kimura K, Akai Y, Saito Y. Insulin resistance and pancreatic beta-cell function in patients with hypertensive kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 19 (8): 2025-2029, 2004.
- 4) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Nakamura S, Abe K, Yamamuro M, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 110 (11): 1387-1391, 2004.
- 5) Kawakami R, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Nakagawa Y, Nakanishi M, Tanimoto K, Usami S, Yasuno S, Kinoshita H, Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Nakao K. Overexpression of brain natriuretic peptide facilitates neutrophil infiltration and cardiac matrix metalloproteinase-9 expression after acute myocardial infarction. *Circulation* 110 (21): 3306-3312, 2004.

邦文書籍

- 1) 上村史朗、斎藤能彦 虚血性心疾患診療における心臓カテーテル・冠動脈造影の進歩
Radiology Frontier (メディカルレビュー社)
Vol.7 No.3, pp33-37, 2004.

分担研究者(杉本充彦)業績集

英文論文

- 1) Okada H, Yakagi A, Murate T, Adachi T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Sujita K, Sugimoto M, Yoshioka A, Yamazaki T, Saito H, Kojima T Identification of protein S α gene mutations including four novel mutations in eight unrelated patients with protein S deficiency. *Brit. J. Haematol*, 126: 219-225, 2004.

邦文書籍

- 1) 杉本充彦、水野智寛 高ずり速度下における血小板 - von Willebrand 因子相互作用
Molecular Medicine 41: 1501-1509, 2004
- 2) 杉本充彦 血小板粘着 血小板生物学 (池田康夫、丸山征郎、編集)、メディカルレビュー社、東京、pp 385-394, 2004.
- 3) 杉本充彦、吉岡章 抗血栓薬 (抗血小板薬、抗凝固薬)・特集 (小児によく使う薬、重要な薬) 小児科臨床、57: 793-800, 2004

分担研究者(森本 剛)業績集

- 1) Morimoto T, Fukui T, Lee TH, Matsui K. Application of U. S. Guidelines in Other Countries: Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japan *Am J Med.* 2004; 117: 459-468.
- 2) Hayashino Y, Nagata-Kobayashi S, Morimoto T, Maeda K, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness of Screening for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes and Additional Atherogenic Risk Factors. *J GEN INTERN MED* 2004; 19: 1181-1191.