

200400519 A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

平成16年度 総括・分担研究報告書

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象における

アスピリンの一次予防効果に関する研究

(H16- 循環器(生習)-010)

主任研究者 池田 康夫
慶應義塾大学医学部内科学 教授

平成17 (2005) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象における
アスピリンの一次予防効果に関する研究
(H16- 循環器(生習)-010)

平成 16 年度
総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

・・・・・・・・・・・・・・・・研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部内科（血液・感染・リウマチ科） 教授

(分担研究者)

内山真一郎 東京女子医科大学付属脳神経センター脳神経内科学 教授

自治医科大学内科学医学部循環器内科学 教授 島田和幸

寺本民生 帝京大学医学部内科学 教授

藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科医学部内科学 教授

山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科代謝内分泌・糖尿病内科学 教授

山崎力 東京大学大学院医学系研究科臨床バイオインフォマティクス研究ユニット 教授

(研究協力者)

日本臨床内科医会 会長 後藤由夫

日本臨床内科医会 副会長 川上忠志

日本臨床内科医会 常任理事 菅原正弘

目 次

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象における アスピリンの一次予防効果に関する研究

- | | | |
|------|---------------------------------------|-------|
| I. | 総括研究報告書 | 池田 康夫 |
| II. | 添付資料 | |
| III. | 分担研究報告 | |
| ① | 臨床評価（脳卒中、TIA） | 内山真一郎 |
| ② | 冠動脈病変進行と赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性の関連 | 島田和幸 |
| ③ | 臨床評価（高脂血症） | 寺本 民生 |
| ④ | 臨床評価（高血圧、内分泌） | 藤田 敏郎 |
| ⑤ | 臨床評価（代謝内分泌、糖尿病、高脂血症） | 山田 信博 |
| ⑥ | EBM 推進大規模臨床研究における個人認証および臨床情報解析システムの開発 | 山崎 力 |

総括研究報告書

平成16年度厚生労働科学研究費補助金
循環器病疾患等研究事業
複数の動脈効果性疾患危険因子を有する対象における
アスピリンの一次予防効果に関する研究

主任研究者 池田康夫 慶應義塾大学医学部内科学 教授

研究要旨

高血圧、高脂血症または糖尿病を有する高齢者（60～85才）におけるアスピリン100mg/日投与のリスク／ベネフィットを評価する事を目的とした血栓症一次予防無作為化比較試験（JPPP）実施計画が立案され、1年半の登録期間で予定登録患者数10,000人として、当該患者のエントリーが開始される事となった。

主任研究者：池田康夫 慶應義塾大学医学部内科学 教授

分担研究者：

内山真一郎 東京女子医科大学付属脳神経センター脳神経内科学 教授

島田和幸 自治医科大学内科学医学部循環器内科学 教授

寺本民生 帝京大学医学部内科学 教授

藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科医学部内科学 教授

山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科代謝内分泌・糖尿病内科学 教授

山崎力 東京大学大学院医学系研究科臨床バイオインフォマティクス研究ユニット 教授

研究協力者：

日本臨床内科医会 会長 後藤由夫

日本臨床内科医会 副会長 川上忠志

日本臨床内科医会 常任理事 菅原正弘

事務担当：

村田満・横山健次 慶應義塾大学医学部内科

A 研究目的

① 研究の背景

動脈硬化を基盤にして発症する急性心筋梗塞／不安定狭心症、脳梗塞は、

近年増加の一途を辿っている。これら疾患の病態の理解が進み、動脈硬化プラークの破綻に引き続いて起こる閉塞性血栓形成が重大な臓器障害を起

こす事が明らかになり、この病態はアテローム血栓症 (Atherothrombosis) と呼ばれるようになった。アテローム血栓症には血小板が重要な役割を演じている。プラークの破綻により、露出した血管内皮下組織へ粘着した血小板は活性化して血小板凝集に必須の膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合体の立体構造を変化させ、フィブリノゲン受容体機能を発現すると同時に、その表面に P-セレクチンを発現させる事により、粘着した血小板上に流血中から血小板をリクルートし、血小板凝集塊を形成する。同時に P-セレクチンを介して白血球も巻き込まれる。これらの血小板凝集塊上では、血液凝固が亢進し、フィブリンが形成され、大きな閉塞性血栓へと成長していく。

これらのアテローム血栓症を予防する方法としては、動脈硬化の進展を防ぐことが第一義であり、動脈硬化危険因子として知られる高脂血症、高血圧、糖尿病などに介入して、それぞれをコントロールすることが重要で、それらの対策については、日常臨床で既に生活習慣病対策として国をあげての取り組みが始まっており、効果をあげつつある。更に重要な事は血栓形成過程に介入して、心筋梗塞、脳梗塞などの終末イベントを防ぐ事である。閉塞性血栓形成の分子機構が明らかになった事を受けて、血小板凝集塊の形成を

抑制する事によって、これらのイベント発症を抑制出来るかどうかを検証する事が重要になってきた。血小板機能を抑制する薬剤はアスピリンを筆頭に数多く開発され、抗血小板薬として臨床で繁用されている。

現在、心筋梗塞・脳梗塞等の既往を有する患者での血栓症発症の二次予防に対する抗血小板薬の有用性については、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) の報告でエビデンスとして確立している (Br. J. Med 324: 71, 2002)

一方、アテローム血栓症に対する抗血小板薬による一次予防効果については Physicians' Health Study において 22071 名の男性医師を対象として 5 年間追跡調査した結果、心筋梗塞の発症がアスピリン服用群 (325mg/隔日) で 44% 減少したとの報告がなされた (N. Engl J Med 321: 129-135, 1989)。

英国において行われた 5139 名の男性医師を対象としたオープン無作為比較試験では、500mg/日服用群でのイベント発症は非服用群と統計学的に有意差を認めなかった (Br Med J 296: 313-316, 1988)

2001 年には動脈硬化の危険因子を有する症例を対象とした低用量アスピリン (100mg/日) のイベント抑制効果を検証した試験が行われ、その有用性が明らかとなった (Lancet 357:

89-95)。

残念ながら我が国においては、大規模の血栓症一次予防試験は無く、わずかII型糖尿病を対象として心血管イベント抑制についてのアスピリンの有用性を検証する試験が2000例の登録目標を立て現在進行中である。(JPAD試験、厚生労働科学研究)

② 目的

本臨床研究においては、虚血性心・脳血管障害の既往の無い動脈硬化危険因子を有する60才以上の患者を対象としてアテローム血栓症の一次予防が可能かどうかを検証すると共に低薬価かつ安全に長期連用が可能であるアスピリンを用いる事によって、Risk/Benefit、さらには医療費削減効果なども同時に検証出来る。

本研究は、国際的に通用する試験精度を確保し(中央管理によるランダム割付、ハードエンドポイントによる評価)、国内最大の無作為比較試験を目指している。

B. 研究方法

平成17年3月の患者募集開始を目標にして臨床試験計画書の作成にとりかかった。1) 臨床試験組織の構築
2) 臨床試験プロトコルの作成
3) 患者リクルートの為の諸施策の考案
が、主な作業であり、分担研究者

との会合をSteering Committeeとして、平成16年4月10日を皮切りに計7回開催した。

第1回委員会では、試験の意義を確認した後、分担研究者の役割を決定し、試験計画の骨子を作成した。第2回委員会は8月22日に開催され、研究組織の構想立案、試験計画書作成、関連する各学会への後援依頼を決定した。第3回委員会は10月23日開催され、イベント判定委員会、モニタリング委員会の設立を決定し、海外の大規模臨床試験に関与した専門家をInternational Advisory Boardへ参画してもらう事とした。更にPublication Planを検討した。第4回委員会(11月7日)では、日本臨床内科医会に本臨床試験への協力を打診する事にした。第5回委員会(11月31日)では研究組織の全容を確定すると共に試験計画書の詳細を検討した。協力を打診した日本臨床内科医会にSteering Committeeへの参加を要請した。第6回委員会(12月25日)では試験計画書を更に詳細に検討すると共に試験の広報・広告についてそれぞれ医師・患者を中心に議論した。第7回(平成17年2月11日)では試験計画書の内容、研究組織の全メンバー、試験審査の方針などを確定した。同時にアスピリンを製造しているバイエル薬品の協力範囲についても議

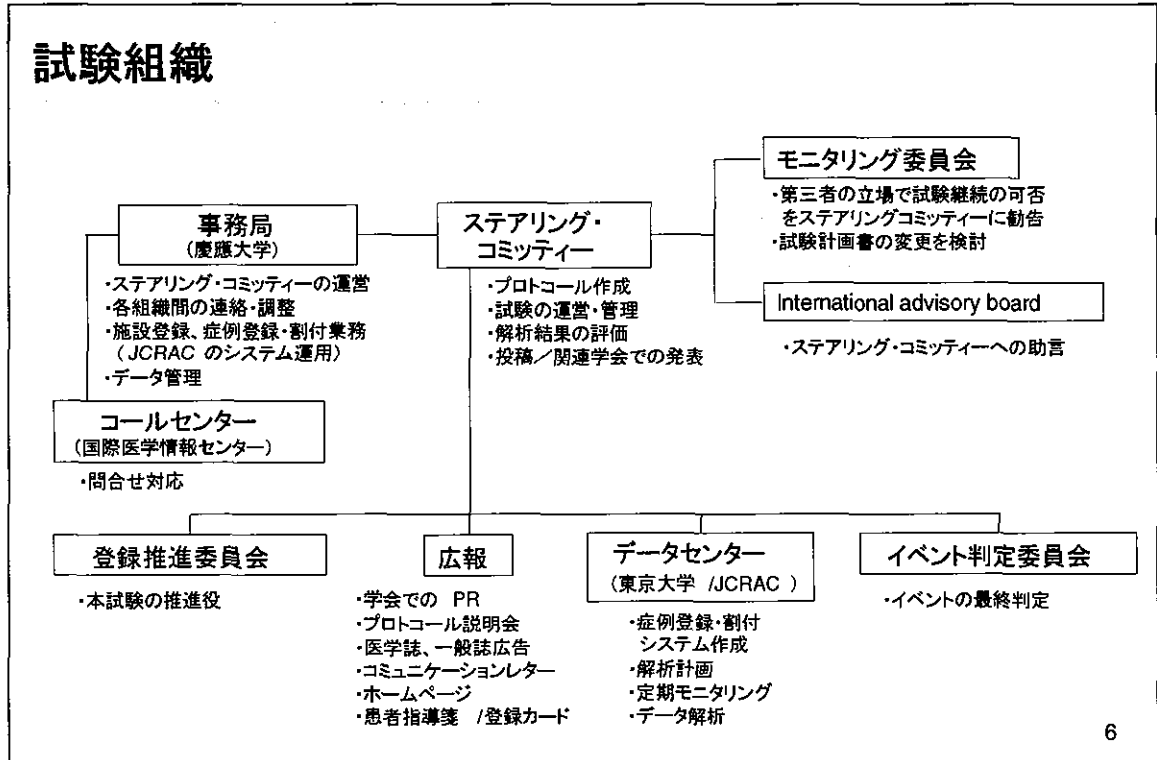
論し、決定した。

①臨床試験組織の構築

試験組織とそれぞれの部署の分担すべき役割を図1に示した。

C. 研究結果

図(1)



表(1)

各委員会メンバー(1)

ステアリング・コミッティー

委員長	慶應義塾大学医学部 内科学 教授	池田康夫
	東京女子医科大学附属脳神経センター 教授	内山真一郎
	日本臨床内科医会 会長	後藤由夫
	日本臨床内科医会 副会長	川上忠志
	自治医科大学 内科学 循環器内科学 教授	島田和幸
	日本臨床内科医会 学術担当 常任理事	菅原正弘
	帝京大学医学部 内科学 教授	寺本民生
	東京大学大学院 医学系研究科 医学部内科学 教授	藤田敏郎
	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 代謝内分泌・糖尿病 内科 教授	山田信博
	東京大学大学院 医学系研究科 クリニカル バイオインフォマティクス研究ユニット 教授	山崎力

各委員会メンバー（2）

モニタリング委員会

富山医科薬科大学 医学部 臨床統計 教授 折笠秀樹
東海大学医学部 内科学系 神経内科学 教授 篠原幸人
日本心臓血圧研究振興会付属榊原記念病院 最高顧問 細田瑛一
箕面市立老人保健施設 施設長 山本章

イベント判定委員会

東京女子医科大学附属脳神経センター 教授 内山真一郎
熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 教授 小川久雄
自治医科大学 内科学 循環器内科学 教授 島田和幸
順天堂大学医学部 循環器内科学 教授 代田浩之
広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻
病態探究医科学 脳神経内科学 教授 松本昌泰
国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長 峰松一夫

各委員会メンバー（3）

データセンター

統計解析責任者

東京大学大学院 医学系研究科 クリニカル
バイオインフォマティクス研究ユニット 教授 山崎力

統計解析実施者

国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部
予防医学研究室 室長 石塚直樹
東京大学大学院 医学系研究科 クリニカル
バイオインフォマティクス研究ユニット 助手 大津洋

International Advisory Board

Freek Verheut, Professor of Cardiology, University of Nijmegen,
Netherlands

Charles H Hennekens, Professor of Medicine and Epidemiology
and Public Health, University of Miami School of Medicine, USA

Carlo Patrono, Professor of Pharmacology, University of Rome
“La Sapienza” School of Medicine in Rome, Italy

製薬企業（バイエル薬品）に研究に対して以下の協力を依頼した。即ち、試験薬剤（バイアスピリン錠、100mg）の無償提供、バイアスピリンに関する薬剤情報の提供、コールセンターと協

力して参加施設への情報提供と患者登録推進、International Advisory Boardとの橋渡しである。事務局は主任研究者の所属する慶應義塾大学に置き、至近距離である財団法人国際医

学情報センター内にコールセンターを設置し、CRCを含めた専任のスタッフを配置して参加医師、患者との対応に当たる事にした。データセンターは東京大学と国立国際医療センター内にある財団法人公定書協会臨床研究データセンター（JCRAC）が担当し、

症例登録、割付システムの作成、データ解析に当たる事になった。

② 臨床試験プロトコルの作成

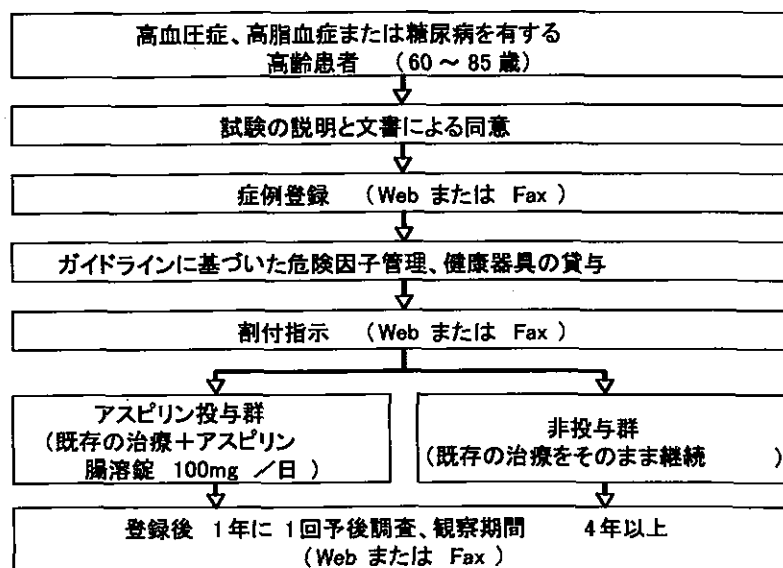
臨床試験の概要と実施の流れを表（2）、図（2）にそれぞれまとめた。

臨床試験の概要

デザイン：	中央登録法による多施設共同無作為化比較試験 アスピリン腸溶錠（100mg/日）投与群 v s 非投与群
対象：	動脈硬化性脳・心血管障害の既往のない、高血圧症、 高脂血症または糖尿病を有する高齢患者（60～85歳）
症例数：	10,000例（各群5,000例）
試験期間：	登録期間 2005年3月～2006年9月 観察期間 2005年3月～2010年9月
一次エンドポイント：	複合エンドポイント（脳・心血管系要因による死亡・ 非致死性脳血管障害（虚血性または出血性）・非致死性心筋梗塞）

（図2）

プロトコルの概略



Steering Committee においてまとめた“動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究”の試験計画書の最終案を添付資料として示した。(添付資料)

この中で予定登録症例数は、アスピリン投与群 5,000 例、非投与群 5,000 例と算出した。その算出根拠は試験計画書にも記載したが、これまでの本邦における疫学調査や介入試験成績よりアスピリン非投与群での脳・心血管イベントの発症率は、1.5~2.0%と予想され、アスピリン投与によるリスク低下を 20%と期待し、log-rank 検定を用いて $2\alpha = 0.05$ (両側)、検出力 80% で検証するには、登録期間 1.5 年、観察期間 4 年として約 10,000 例が必要と考えられた。この臨床試験計画は英訳されて、New Engl. J. Med. の Editorial Office に送られ、Protocol review を受けている。以後、この試験は、“Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly with one or more Risk Factors of Vascular Events” の略として JPPP と呼ぶこととした。

JPPP の試験の実施で期待されることは、アジアで初の国際基準の大規模臨床試験である事その他、その医療経済効果の大きさにある。即ち、現在日本に

において脳血管疾患・虚血性心疾患患者は年間約 230 万人と推定され、それに費やす費用は、約 2 兆 4500 億円と試算されている。即ち、一人当たりの年間医療費は、約 107 万円である。我が国には一次予防の対象とされる患者は現在約 3,000 万人と予想され、それぞれのイベント発症を 20%回避出来たとすると、その人数は年間 12 万人であり、削減される医療費は 12 万人 \times 107 万円 = 1300 億円であり、アスピリンの薬剤費 6.4 円 \times 365 日 \times 3000 万人 = 700 億円と比べてアスピリンによる医療費削減効果は実に 600 億円にのぼる事になる。

③ 患者リクルートの為の諸施策

症例数 10,000 人の大規模臨床試験であり、その成否はいかに短期間にこのような多数症例をこの臨床試験にエントリー出来るかにかかっており、Steering Committee においてこの点についての議論を重ねた。

1) 日本臨床内科医会への参加要請
会員数 18,000 人、主として実地臨床医家で構成される日本臨床内科医会に本試験の主旨を理解して頂き、試験への参加を要請した。まず、臨床内科医会会長以下、副会長、常任理事に Steering Committee のメンバーとして試験計画策定の段階から参加して

もらい、平成16年11月には同学会理事会で JPPP への協力を承認してもらった。試験開始までに Steering Committee のメンバーが日本臨床内科医会各地区の会合に参加し、この臨床試験計画を説明をする事とした。臨床内科医会会員が本試験に参加するに当たって学会で一括して倫理委員会の承認を受ける事により倫理面での配慮をした。平成17年2月19日に

は京都府の臨床内科医会の年次総会に主任研究者が参加し、協力を求めた。

2) 広報活動

症例のエントリーを推進する為に関係学会（循環器学会、動脈硬化学会、糖尿病学会、高血圧学会、等）において試験目的、プロトコルを発表する機会をもうけると共に医師、患者にそれぞれ本試験への参加を呼び掛けるポスターを作成した。(ポスター図案)

広告例

学会誌広告



脳卒中とご家族のために、いま、できることがあります。
 脳卒中・心筋梗塞の予防法を科学的に立証する臨床に、
 参加する医師医師を募集しています。
 脳卒中・心筋梗塞の予防法を科学的に立証する臨床に、
 参加する医師医師を募集しています。

ホームページに研究情報の
 資料をお送りします。
 0120-000-000
 脳卒中・心筋梗塞の予防法を科学的に立証する臨床に、
 参加する医師医師を募集しています。

患者募集用院内ポスター



脳卒中・心筋梗塞の
 予防のために、
 調査にご協力いただける方を
 募集しています。

脳卒中・心筋梗塞は、誰でも予防へ、
 できることなのです。
 予防法を科学的に立証する臨床に、
 参加する医師医師を募集しています。

D. 考察
 2002年のWHOの報告によれば、毎年心
 血管障害で死亡する患者は2000万人

を超えており、死因統計において悪性
 腫瘍を上回りトップを占めており、し
 かも年々増加の一途を辿っていると

いう。更にこの報告では、この傾向は先進国のみならず発展途上国でも顕著に見られており、21世紀に解決すべき重要な課題である事が強調されている。(World Health Report, 2002) 心血管障害は、明らかに動脈硬化を基盤に発症しており、動脈硬化の危険因子に介入して、生活習慣を是正し、適切な薬物療法を行う事により、心血管イベント発症が抑制される事は、これまで多くの疫学研究、大規模臨床介入試験で示されて来ている。最近、動脈硬化学会を中心に8学会が共同して「メタボリックシンドロームの定義と診断基準」をまとめたが、それによればメタボリックシンドロームとは、インスリン抵抗性、リポ蛋白異常、高血圧を合併する心血管病易発症状態であり、その合併は偶然に起こったものではなく、内臓脂肪蓄積を上流因子とするマルチリスクファクター症候群として理解されている。

高トリグリセリド血症、耐糖能異常、高血圧、肥満などの動脈硬化危険因子を持つ患者の心血管イベント発症率が高い事はよく知られているが、それらが3個以上合併した場合の心血管イベントの発症率はコントロールの30倍以上にも達するとの報告もあり (Nakamura T. et al: Circulation 65, 11, 2001)、メタボリックシンドロームが注目される理由である。本臨

床試験においては高齢者(60才以上)でいずれかの動脈硬化危険因子を有するものを対象としたが、10,000人という大規模試験である事から、危険因子ごとの解析あるいはその中に含まれるであろうメタボリックシンドロームと定義される症例の解析も可能になると期待される

本臨床試験は血栓形成過程に介入して抗血小板薬としてのアスピリンの有用性を検証するものであるが、患者の有する危険因子に対する対策は生活習慣是正の指導、適切な薬物療法など Steering Committee の各委員のリーダーシップのもと、標準的治療が日本全国で行われるように企画されており、その意味ではアスピリンの効果が検証し得る体制がとれていると考えて良い。Steering Committee の委員はそれぞれ高脂血症、糖尿病、高血圧、肥満などを専門として我が国での臨床・研究をリードしており、この臨床試験の実施を機会に実地医家と学会をリードする医師との交流を一層深めていくことになる。

現在、抗血小板薬は作用機序の異なる複数のもので日常臨床で用いられている。その中でなぜアスピリンが選択されたのか?については、本臨床試験が血栓症の一次予防試験である事で説明出来る。即ち、これらの試験計画を立案するにあたって、Risk/Benefit

の算出根拠となるデータが豊富にあること、医療経済効果の面から大きなインパクトが得られる可能性があることなどを十分に考慮する必要がある。

アスピリンは100年以上の歴史を刻む薬剤であり、これまでに数多くの臨床試験がアスピリンを用いて行われており、欧米では非致死性消化管出血の頻度は1年間の服用で1000人中3人と言われ、重篤・致命的な出血合併症は見られない。一方、アスピリンと他の抗血小板薬とを比較した大規模臨床試験においてアスピリンを凌ぐ抗血栓効果を示したものはわずか1996年に行われたクロピドグレルとの比較を行ったCAPRIE試験のみである。クロピドグレルはアスピリンと比べ、イベント発症を有意に低下させているが、その差はわずかであり、しかもこの試験は血栓症二次予防試験である(Lancet 348: 1329, 1996)。

ATTの報告でも無作為化比較試験でアスピリンと比べて優れた臨床効果を示したその他の抗血小板薬は無かった。加えてアスピリンは非常に安価であり、既述の如く、医療経済の面からも選択すべき抗血小板薬といえる。

本臨床試験は我が国で最大の無作為化比較試験であり、1年半の期間に10,000人の患者登録が計画されている。スムーズに患者登録が行われる為

には本臨床試験の意義を医師・患者に等しく認識してもらう必要がある。行政、マスメディアとも一体となって国全体でこれに取り組む新しい体制作りが要求されている。そのための方策が現在検討されており、試験開始後も続けられる事になる。我が国独自のエビデンス作りの重要性が呼ばれて久しいが、国際規格の本臨床試験の結果が待たれる。

E. 結論

心血管障害の増加に伴い、国民の健康を預かる医療行政の面からも動脈硬化を基盤にして発症するこれらの心血管イベントを予防する新しい提案を行う事は重要である。生活習慣病とも言える糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症などの動脈硬化危険因子への対策については、これまでその重要性が指摘されて来ているが、終末イベントである閉塞性血栓形成過程に介入して心血管病を予防する試みについては、残念ながら我が国では殆ど行われて来なかった。欧米においてはアスピリンを中心とした抗血栓療法の有用性を検証する臨床試験がこれまで数多く行われ、再発予防については確固たるエビデンスが築かれ、血栓症の一次予防についてもその有用性を示唆する結果が得られている。血栓形成に関与する多くの因子の遺伝子多型が

欧米人と日本人で比較検討された結果、幾つかの明らかな差異が指摘されており、その意味からも抗血栓療法の有用性を検証する我が国独自の臨床試験の必要性が呼ばれている。平成16年度に開始された厚生労働科学研究費補助金による臨床試験である Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more Risk Factors of Vascular Events (JPPP)は重要な意味を持っており、その実施に向けて、臨床試験組織の構築、臨床試験プロトコルの確定、患者リクルートの為の諸施策の考案など諸作業が進み、平成17年度より臨床試験が開始出来る準備が整った。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

添付資料

試験計画書 (最終案)

平成 16 年度厚生労働科学研究補助金による臨床研究

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に 及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究

Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
with one or more Risk Factors of Vascular Events: JPPP

作成日：2004 年 月 日 (第 1 版)

試験総括医師 池田康夫
慶應義塾大学医学部内科学
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 (内線 62421) FAX: 03-3226-6623
E-mail : yikedada@sc.itc.keio.ac.jp

コールセンター (財) 国際医学情報センター
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館
TEL: 03-xxxx-xxxx FAX: 03-xxxx-xxxx

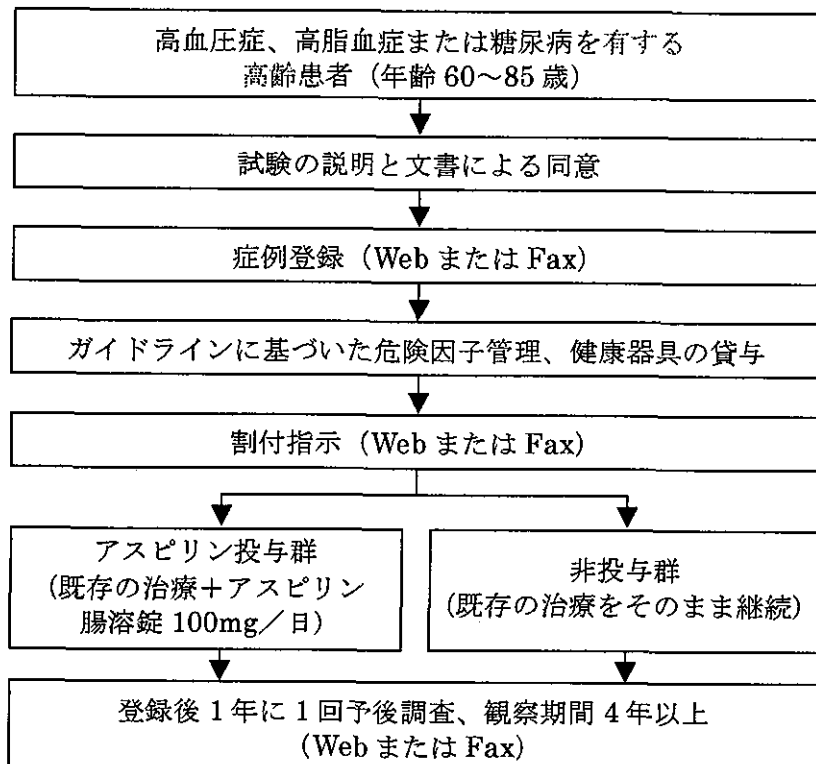
データセンター (財) 日本公定書協会 臨床研究データセンター (JCRAC)
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-3
国立国際医療センター内 情報センター5F
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail :

機密保持に関するお願い

本試験計画書は、本試験のステアリング・コミッティーの知的所有物です。したがって、本ステアリング・コミッティーからの文書による事前の許可なく、第三者に本試験計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者における、アスピリン一次予防投与のリスク／ベネフィットの評価

0.3. 対象

脳血管、冠動脈を含めた動脈硬化性疾患^{注)}を診断されていない、高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者（年齢 60 歳以上 85 歳以下）

注) 脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む）または冠動脈疾患の既往、もしくは外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患

0.4. 治療

中央登録法によりアスピリン投与群（腸溶錠 100mg/日）または非投与群に割付

0.5. 予定登録症例数と予定試験期間

予定登録数：10,000 例

登録期間：2005 年 3 月～2006 年 9 月

観察期間：2005 年 3 月～2010 年 9 月

0.6. 問い合わせ先

コールセンター

（財）国際医学情報センター

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館

TEL: 03-xxxx-xxxx FAX: 03-xxxx-xxxx

目 次

0. 概要	2
1. 研究課題名	4
2. 研究の背景と目的	4
3. 薬物情報	6
4. 対象患者	6
5. 研究方法	7
6. 観察	9
7. 評価項目	10
8. 統計的事項	10
9. 試験期間（予定）	12
10. 倫理的配慮	12
11. モニタリング委員会の役割（試験継続・中止の勧告）	13
12. 診療費用	13
13. 健康被害が起きた場合の対応	13
14. 結果の公表	13
15. 研究組織	13
16. 参加施設の要件	16
17. 参考資料	16

別添

- ・ バイアスピリン錠 100mg の添付文書
- ・ 参考資料
- ・ 同意文書
- ・ 症例登録票、予後調査票

1. 研究課題名

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究 (Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly with one or more Risk Factors of Vascular Events: JPPP)

2. 研究の背景と目的

2.1. 背景

平成 14 年度厚生労働省人口動態によると、虚血性脳血管障害や心疾患などの動脈硬化性疾患は我が国の全死亡原因の約 30% を占める¹⁾。動脈硬化性疾患は、一度発症すると後遺症が残ることも多い上再発のリスクが高く、患者やその家族の QOL を大きく低下させる。さらには、介護が長期にわたることから高額な医療費を要し、我が国全体で毎年脳血管障害に約 1 兆 7 千億円、虚血性心疾患に約 7 千億円が治療や予後改善に使用されると推計されている²⁾。したがって、これらの疾患においては、一度発症した後の治療から、発症をさせない予防策（一次予防策）の確立へと、対策の重要性が移行している。

アスピリンによる動脈硬化性疾患の急性期治療および二次予防については、日本を含め世界 30 カ国以上が参加した国際共同研究 Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) によるメタアナリシスにおいて脳梗塞、心筋梗塞等の脳・心血管系イベント発生率の有意な低下（リスク低下率 19~32%）が認められている³⁾。アスピリンの有用性は ATT を始め、国内外の調査研究により証明され、国内外の各種動脈硬化性疾患ガイドラインでは、アスピリンを全例に使用することが推奨されている⁴⁻¹¹⁾。

一方、一次予防効果に関する調査研究としては、米国で約 2 万人の男性医師を対象として行われ、アスピリンにより心筋梗塞が 44% 減少することが示された Physicians' Health Study¹²⁾ など、1988 年から 2001 年にかけて海外で 5 件の臨床試験が発表されている¹²⁻¹⁶⁾。2002 年にこれらを統合したメタアナリシス（合計約 5.5 万症例、平均 4.5 年追跡）が発表され、アスピリンにより心筋梗塞と血管死が 28% 抑制されることが確認された。また、冠動脈疾患発症リスクが 5 年間で 5% の患者では、ベネフィットとして心筋梗塞および血管死発生率が 5 年あたり 1000 人中 14 人減少、リスクとして脳出血 1 人、消化管出血が 3 人増加し、これらの患者においてアスピリンによる血管イベント予防のベネフィットはリスクを上回ることが示された¹⁷⁾。同年発表された米国心臓協会 (American Heart Association) の循環器疾患・脳卒中一次予防ガイドラインでは、今後 10 年間で 10% 以上の冠動脈疾患発症リスクを有する対象においてアスピリン投与を考慮するよう推奨している¹⁸⁾。

本邦では日本人データの調査研究はないものの、既存の海外データに基づき、合同研究班による虚血性心疾患の一次予防ガイドラインでは、危険因子^{注)}を多数有する患者または危険因子を合わせ持つ糖尿病患者においてアスピリンの投与を考慮するよう推奨している¹⁹⁾。ただし、本ガイドラインは上述の海外における臨床試験及び疫学データ²⁰⁾が根拠となっており、日本人において、アスピリンの有益性を検証

注) 加齢、冠動脈疾患の家族歴、喫煙習慣、高血圧、肥満、耐糖能異常（境界型および糖尿病型）、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、精神的・肉体的ストレス