

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 小川久雄

平成17(2005)年4月

目 次

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	2
平成 14 年度研究成果.....	3
研究デザインの検討	3
本研究の方法についての検討（プロトコールの作成）	3
倫理面への配慮	4
2001 年発症急性心筋梗塞患者の解析	4
(1994 年から 1996 年発症の急性心筋梗塞患者との比較)	
2 型糖尿病患者における死因の検討	5
平成 14 年度の研究成果における考察	5
平成 15、16 年度研究成果	5
症例登録開始	5
第一回予後調査結果報告	5
第一回予後調査における結語と考察	5
第二回予後調査結果報告	6
JPAD 登録症例の臨床的特徴	6
JPAD 登録症例の治療状況・糖尿病治療薬	6
JPAD 登録症例の治療状況・循環器系薬剤	7
JPAD 登録症例の治療状況・その他の併用薬	7
JPAD 登録症例における微小血管障害による合併症	7
総動脈硬化性疾患イベントの発生症例	8
アスピリンによる副作用の発生頻度	8
平成 16 年度の研究における結語と考察	8
参考文献	9
研究成果の刊行に関する一覧表	10
資料 1	18
資料 2	21
資料 3	24
資料 4	25
資料 5	28
資料 6	29

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た⁸⁾(図1)。これらの臨床研究により、今日では

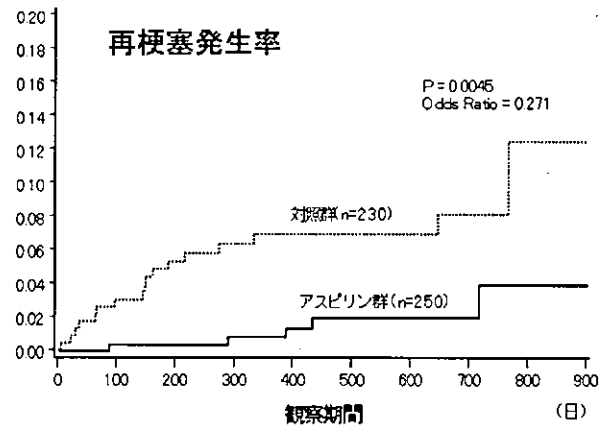


図1

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 Study¹⁵⁾、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、末梢血管障害まで上げた場合、PPP Study¹⁸⁾、HOT Study¹⁹⁾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 Trial¹¹⁾、PPP Study¹⁸⁾、Anti-platelet Trial²⁰⁾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) 資料1、2 参照: 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127mg/dlを越えることによる。End pointは、1: 心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: 非致死の狭心症(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 (同意書：資料 3、倫理委員会提出書類：資料 4 参照)

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) 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 2)。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。

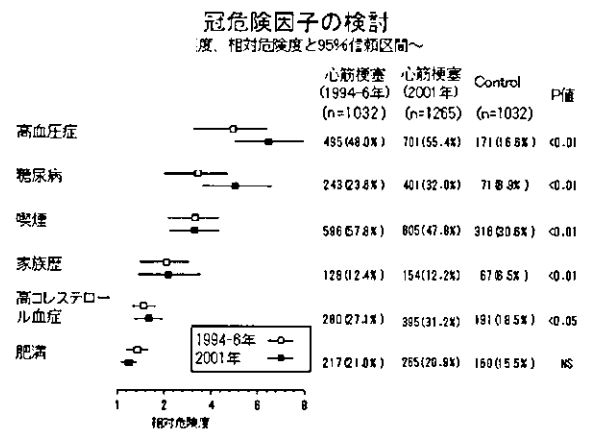


図 2

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%)	—	—
ACD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3)。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 ± 12.7歳、女性: 68.9 ± 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。

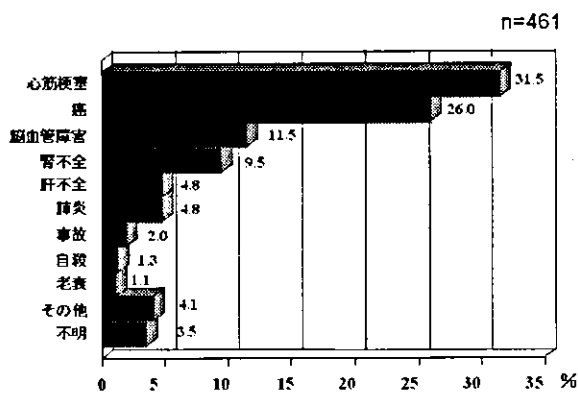


図3 2型糖尿病患者における死因分布

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て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。

平成15、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。登録時調査票を資料5に示す。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。資料6に予後調査票を示す。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。

第一回予後調査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。
- 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。
 - 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。
 - アスピリンによる重篤な合併症は認められなかった。

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 2) : 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 (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 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、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%

表 2 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)

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 (n=1,001)	アスピリン非投与 (n=1,002)
インスリン治	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%)

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。

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。

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 5): 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 %)

表5 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6): 全ての心血管系事故における解析は経過中の致死性急性心筋梗塞2例(非アスピリン群)、非致死性心筋梗塞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)、致死性脳出血1名(アスピリン非投与群)、非致死性脳出血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5に示す(Log-Lank test: p=0.10)。心事故における Kaplan-Meier 曲線を図6

表6 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			
致死性心筋梗塞	0	2	
非致死性心筋梗塞	1	4	
不安定狭心症	0	1	
脳血管障害			
致死性脳出血	0	1	
非致死性脳梗塞	4	6	
非致死性脳出血	1	1	
TIA	2	3	
その他の血管障害	3	3	
総数	11	21	p=0.102

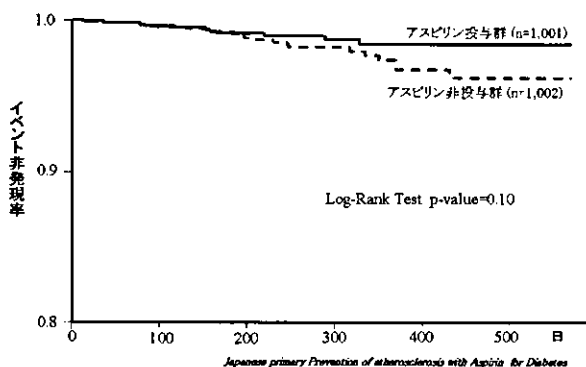


図5 総心血管系事故(心事故、脳血管障害、治療を要する動脈硬化性疾患)(Kaplan-Meier 曲線)

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7(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。

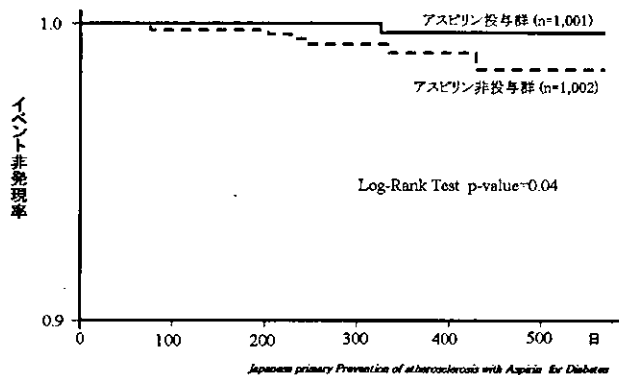


図6 心事故(心事故による死亡および急性冠症候群)(Kaplan-Meier 曲線)

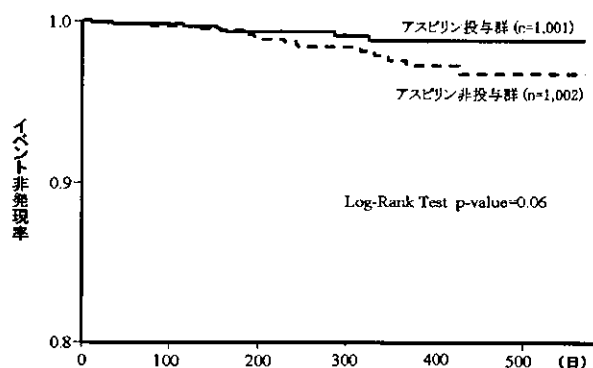


図7 心事故および脳血管障害(Kaplan-Meier 曲線)

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、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

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 (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	
筋肉出血	1	
めま	3	1
その他	4	
Total	40 (4.0 %)	2 (0.2 %)

が登録された。

- 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。
- 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。
- 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 Trapidilon 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) Shimomura H, Ogawa H, Takazoe K, Soejima H, Miyamoto S, Sakamoto T, Kawano H, Suefuji H, Nishikawa H, Arai H, Hokamaki J, Kajiwara I, Kugiyama K, Yoshimura M. Comparison of urinary biopyrrins levels in acute myocardial infarction (after reperfusion therapy)-vs- stable angina pectoris and their usefulness in predicting subsequent cardiac events. *The American Journal of Cardiology* **90**: 108-111 2002
- 2) Nakamura S, Kugiyama K, Sugiyama S, Miyamoto S, Koide S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Polymorphism in the 5' -flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation* **105**: 2968-2973 2002
- 3) Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Association of polymorphism in the glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* **41**: 539-545 2003
- 4) Kojima S, Funahashi T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H. The variation of plasma level of a novel, adipocyte-derived protein, adiponectin, in the patients with acute myocardial infarction. *Heart* **89**: 667 2003
- 5) Miyamoto S, Kawano H, Sakamoto T, Soejima H, Kajiwara I, Shimomura H, Kojima S, Hokamaki J, Sugiyama S, Hirai N, Yoshimura

- M, Ozaki Y, Ogawa H. Formation of platelet microaggregates correlates with adverse clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 89: 681-686 2003
- 6) Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, Harada E, Mizuno Y, Yamamuro M, Harada M, Saito Y, Nakao K, Kurihara H, Yasue H, Ogawa H. Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 107: 807-810 2003
- 7) Soejima H, Irie A, Miyamoto S, Kajiwara I, Kojima S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Nishimura Y, Ogawa H. Preference toward a T-helper type 1 response in patients with coronary spastic angina. *Circulation* 107: 2196-2200 2003
- 8) Miyamoto S, Sakamoto T, Soejima H, Shimomura H, Kajiwara I, Kojima S, Hokamaki J, Sugiyama S, Yoshimura M, Ozaki Y, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H. Plasma thioredoxin levels and platelet aggregability in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 146: 465-71 2003
- 9) Kosuge M, Kimura K, Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi Y, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, and Ogawa H on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS). Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 92: 840-843 2003
- 10) Sakamoto T, Ogawa H, Takazoe K, Yoshimura M, Shimomura H, Moriyama Y, Arai H, Okajima K. Effect of activated protein C on plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with acute myocardial infarction treated with Aateplase: Comparison with unfractionated heparin. *Journal of the American College of Cardiology* 42: 1390-1394 2003
- 11) Hirai N, Kawano H, Yasue H, Shimomura H, Miyamoto S, Soejima H, Kajiwara I, Sakamoto T, Yoshimura M, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. *Circulation* 108: 1446-1450 2003
- 12) Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, Kawabata K, Ogawa H, Kugiyama K. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of no-mediated coronary vasomotor function. *Circulation* 108: 1425-1427 2003
- 13) Soejima H, Suefuji H, Miyamoto S, Kajiwaram I, Kojima S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H. Increased plasma thioredoxin in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 26 (12) : 583-7 2003
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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)
 - 27) 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)
- 28) 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
- 29) 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)
- 30) 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).
- 31) 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 抗血小板療法 今日の治療指針 (山口徹、北原光夫 編) 医学書院 p228-229 2002 (分担)
- 2) 副島弘文、小川久雄 急性冠症候群における組織因子と組織因子経路インヒビター 心筋傷害と心筋/血管マーカー (清野精彦 編) メジカルビュー社 p197-202 2002 (分担)
- 3) 副島弘文、小川久雄 ACSを疑ったときに行う検査 診断と治療 90 (1): 24-30 2002
- 4) 小川久雄 糖尿病からの急性冠症候群; 内皮機能と線溶系から考える セラピューティックリサーチ Vol. 23 no. 9 14-27 2002
- 5) 吉村道博、小川久雄 SNPsと虚血性心疾患 分子心血管病 3 (2): 91-95 2002
- 6) 副島弘文、小川久雄 プラーク破綻と安定化のメカニズム 治療学 36 (4): 13-16 2002
- 7) 坂本知浩、小川久雄 抗血栓薬の最新情報 医学書院 medicina Vol. 39 no. 9 1575-1578 2002
- 8) 小川久雄 冠攣縮と急性冠症候群 血管医学 3 (2): 31-37 2002
- 9) 平井信孝、小川久雄 心筋梗塞後のリスク層別化に関する米国内科専門医会 (ACP) ガイドライン 血栓と循環 Thrombosis and Circulation 10 (2): 213-217 2002
- 10) 坂本知浩、小川久雄 心筋梗塞既往および安定型狭心症 メディカルレビュー社 別冊 血栓と循環 Thrombosis and Circulation 10 26-29 2002
- 11) 副島弘文、小川久雄 冠動脈硬化と炎症 血管新生と炎症 循環器科 51 (2): 127-131 2002
- 12) 副島弘文、小川久雄、岸川英雄 抗血小板薬 (バファリン、バイアスピリン、パナルジン、プレタール、アンブラーグ) medicina 増刊号 39 (11): 48-50 2002
- 13) 副島弘文、小川久雄、岸川英雄 抗凝固薬 (ワーファリン、ヘパリン、フラグミン、ノバスタン、スロンノン) medicina 増刊号 39 (11): 51-53 2002
- 14) 坂本知浩、小川久雄 病態からみる冠動脈疾患の分類 カレントセラピー (別刊)

- 15) 小川久雄 Symposium: 第18回循環器疾患の成因に関する研究会 I. 急性冠症候群の成因と病態 2 急性冠症候群の病態と対策 Therapeutic Research 23 (11): 25-67 2002
- 16) 吉村道博、小川久雄 わが国における虚血性心疾患の頻度とリスク因子 2) 冠動脈攣縮 動脈硬化予防 1: 18-23 2003
- 17) 河野宏明、小川久雄 高血圧: エビデンスからみた診療 II. 治療 5. 虚血性心疾患合併高血圧の治療 日本内科学会雑誌 92: 250-257 2003
- 18) 副島弘文、小川久雄、岸川秀樹 Thrombosis 循環器 New Trends シリーズ5 虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略 93-101 2003
- 19) 坂本知浩、小川久雄 急性冠症候群の抗血栓療法 Medical Practice 20: 487-490 2003
- 20) 小川久雄 第25回日本血栓止血学会学術集会ランチョンセミナー記録集 急性冠症候群の凝固線溶動態 Angiology Frontier 2: 89-92 2003
- 21) 副島弘文、小川久雄 急性冠症候群とスタチン 医学のあゆみ 204: 434-438 2003
- 22) 小川久雄 急性冠症候群の病態と治療 循環制御 24: 29-38 2003
- 23) 平井信孝、小川久雄 虚血性心疾患を理解する/狭心症とは 虚血性心疾患診療ガイドランス 41-42 2003
- 24) 副島弘文、小川久雄 冠動脈の血栓形成、進展の病理形態学 日本臨床 61: 96-100 2003
- 25) 宮本信三、小川久雄 急性冠症候群と凝固線溶系および血小板凝集能 Pharma Medica 5: 27-32 2003
- 26) 副島弘文、小川久雄 急性冠症候群と凝固線溶系・血小板 CURRENT THERAPY 21: 87-90 2003
- 27) 宮本信三、小川久雄 冠動脈の臨床(下) IX. 急性冠症候群 血栓形成と血小板 日本臨床 61: 292-296 2003
- 28) 小島淳、小川久雄 冠動脈の臨床(下) X. 心筋梗塞の臨床 Non-Q-wave infarctionとQ-wave infarction 日本臨床 61: 371-375 2003
- 29) 副島弘文、小川久雄 冠動脈の臨床(下) IX. 急性冠症候群 血栓形成と組織因子 日本臨床 61: 297-302 2003
- 30) 宮尾雄治、小川久雄 サイトカインと心筋虚血 麻酔科診療プラクティス 10. 麻酔科医に必要な冠動脈疾患の知識 253-255 2003
- 31) 坂本知浩、小川久雄 凝固・線溶系の制御と心血管イベント 脈管学 43 167-171 2003
- 32) 小川久雄 急性冠症候群 日本職業・災害医学学会誌 別冊 51: 115-120 2003
- 33) 坂本知浩、小川久雄 急性冠症候群の抗血栓療法 Medical Practice 20: 487-490 2003
- 34) 副島弘文、岸川秀樹、小川久雄 虚血性心疾患 内科 92 (6): 1000-1007 2003
- 35) 宮本信三、小川久雄 冠動脈疾患の薬物療法/狭心症と心筋梗塞の予防と治療 - 薬物療法の実際 抗血小板薬 Modern Physician 23 (12): 1377-1379 2003
- 36) 小川久雄 急性冠症候群の病態と治療 心臓 36: 75-80 2004
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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 Medicine 25 (2): 39-42 2005

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 Edoxaban 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) Li Y, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Izumi T, Takahashi N, Kawakami R, Tanimoto K, Nakagawa Y, Nakanishi M, Adachi Y, Garbers DL, Fukamizu A, Nakao K Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 1A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart. Circulation 106 (13): 1722-1728, 2002.

2) Inoue F, Tohma Y, Shiono S, Tabuse H, Hashimoto T, Fujimoto S, Saito Y Myocardial ultrasonic tissue characterization in a case of myocardial contusion. JJAAM 14 (6): 307-314, 2003.

3) Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakanishi M, Nakagawa Y, Tanimoto K, Saito Y, Yasuno S, Usami S, Iwai M, Horiuchi M, Nakao K Angiotensin II type 2 receptor

- deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice *Circulation* 107 (19): 2406-2408, 2003.
- 4) Kanauchi M, Nakajima M, Saito Y, Kanauchi K Medical Center for Employer' s Health, SHARP Corporation Pancreatic beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 52(4): 476-481, 2003.
- 5) Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K, Saito Y, Homeostasis model assessment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 88(7) : 3444-3446, 2003.
- 6) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, Nakao K. NRSF regulates fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J* 22 (23): 6310-6321, 2003.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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) 斎藤能彦 心臓からみた血管病対策 ハイリスク患者の治療戦略 血圧 (先端医学社), vol.10 No.8, pp912-915, 2003.
- 2) 大塚雅人、廣橋伸治、上村史朗、渡邊眞言、石神賢一、前倉拓也、伊藤 彰、土師一夫、斎藤能彦、吉川公彦 4列検出器型マルチスライスコンピューター断層撮影による冠動脈評価:狭窄病変診断能と限界 *J Cardiol* 41 (5) : 225-234, 2003.
- 3) 井上文隆、橋本俊雄、田伏久之、斎藤能彦 急性心筋梗塞時の冠動脈インターベンションにおける血中ヘマトクリット値の意義 *J Coll Cardiol* 42 (6): 241-247, 2003.
- 4) 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) Kuwahara M., Sugimoto M., Tsuji S., Matsui H., Mizuno T., Miyata S., Yoshioka A. Platelet shape changes and adhesion under high shear flow. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 22: 329-334, 2002.
- 2) Sugimoto M., Miyata S. Functional property of von Willebrand factor under flowing blood. *Int. J. Hematol.*, 75: 19-24, 2002.
- 3) Matsui H., Sugimoto M., Mizuno T., Tsuji S., Miyata S., Matsuda M., Yoshioka A. Distinct and concerted functions of von Willebrand factor and fibrinogen in mural thrombus growth under high shear flow. *Blood*, 100: 3604-3610, 2002.
- 4) Sugimoto M., Matsui H., Mizuno T., Tsuji S., Miyata S., Matsumoto M., Matsuda M., Fujimura Y., Yoshioka A. Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood*, 101: 915-920, 2003.
- 5) 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、松井英人 生理的血流状況下における血栓形成機構。血小板血栓形成の分子機構(関西血栓フォーラム2002、編)アイプリコム、奈良、pp 9-14, 2002.
- 2) 松井英人、杉本充彦 生理的血流下における壁血栓の3次元成長の解析。血栓止血誌, 13: 339-342, 2002.

- 3) 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.
- 4) 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)、メデイカルレビュー社、東京、pp 385-394, 2004.
- 5) 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.

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

(*Japanese Primary prevention of Atherosclerosis*

with Aspirin for Diabetes: JPAD)

【試験背景と目的】

欧米でのアスピリンの冠動脈疾患に対する予防効果に関する検討の結果、二次予防に關してのエビデンスは広く知られている (Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT), *BMJ* 2002;324:71-86)。冠動脈疾患の二次予防に關する 2001 年の AHA/ACC のガイドラインでも 75-325mg/日のアスピリン投与が推奨されている、また、2002 年 American Diabetes Association は、冠動脈疾患を診断された糖尿病患者では、禁忌でない限りアスピリンを服用することを勧告している。一方、日本では、ようやく 2000 年末に血栓症に対する予防薬として認可された。

欧米人と日本人では、血栓止血学的背景の人種差があると考えられていることから、上記の欧米でのエビデンスを、そのまま本邦でのアスピリン使用の根拠とするには危険がある。

我々は、本邦での急性心筋梗塞発症患者における心筋梗塞再発の二次予防に對してアスピリンが有効であることを JAMIS Trial (*Am J Cardiol* 1999;83:1308-1313) で示している。しかし、糖尿病患者におけるアスピリンの一次予防効果に關する本邦でのエビデンスは皆無であり、わが国における本課題の検討が急務である。本研究においては、冠動脈疾患患者のリスクが高いと判断される糖尿病患者で、アスピリンの一次予防効果のエビデンスを構築することを目的とする。

【対象】

冠動脈、脳血管を含めた動脈硬化性疾患を診断されていない 2 型糖尿病患者

- 『選択基準』
1. 年齢 30 歳以上 85 歳以下、性別は問わない
 2. 標準 12 誘導心電図で陳急性心筋梗塞を示す異常 Q 波及び、虚血性心疾患を示唆する ST-T 変化を認めない
 3. 十分な同意が得られた患者

- 『除外基準』
1. 冠動脈疾患の既往のある症例
 2. 脳血管障害の既往(一過性脳虚血発作 : TIA を含む)のある症例
 3. 内科的、外科的治療を要する脳血管、冠動脈以外の動脈硬化性疾患のある症例
 4. 既に抗血小板剤を投与している症例で中止あるいはアスピリンへの変更が不可能と判断された症例 (非ステロイド系消炎鎮痛剤については、これを常用している症例は除外する)
 5. 重篤な消化性胃潰瘍を有する症例
 6. 重篤な肝・腎障害を有する症例