

2005.00544A

# 訂正版

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 17 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 18 (2006) 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 17 年度  
総括・分担研究報告書

平成 18 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 東京女子医科大学脳神経センター神経内科学 教授

島田和幸 自治医科大学循環器内科学 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内分泌代謝・糖尿病内科 教授

山崎力 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

(研究協力者)

後藤由夫 日本臨床内科医会 会長

川上忠志 日本臨床内科医会 副会長 \*平成 17 年 8 月逝去

菅原正弘 日本臨床内科医会 常任理事

及川真一 日本医科大学第三内科 教授

安東克之 東京大学保健センター 講師

石塚直樹 国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室長

他 (別添研究協力者リスト参照) \*平成 18 年 3 月 24 日付け症例登録者

(事務局 医学専門家)

村田満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

横山健次 慶應義塾大学医学部内科

## 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. 分担研究報告書                           |                 |
| 1. イベント判定（脳血管障害、心血管障害）                | 内山 真一郎<br>島田 和幸 |
| 2. 臨床評価（高血圧症）                         | 藤田 敏郎           |
| 3. 臨床評価（高脂血症）                         | 寺本 民生           |
| 4. 臨床評価（糖尿病）                          | 山田 信博           |
| 5. システム開発とデータセンター運営                   | 山崎 力            |
| III. 添付資料                             |                 |
| 1. 試験計画書類                             |                 |
| ・ 試験計画書および参考資料                        |                 |
| ・ 同意説明文書                              |                 |
| ・ 症例登録票および追跡調査票                       |                 |
| 2. 手順書                                |                 |
| ・ イベント判定マニュアル（担当医師用および事務局・イベント判定委員用）  |                 |
| ・ 重篤な副作用が発生した際の医療機関から当局への報告に関する手順書    |                 |
| 3. 試験実施に関する補助資料                       |                 |
| ・ JPPP 試験の概略                          |                 |
| ・ 年齢早見票／使用禁止薬一覧表                      |                 |
| ・ 患者説明用資料                             |                 |
| ・ 患者啓発リーフレット                          |                 |
| ・ 座談会（試験の意義、危険因子管理の重要性、イベント判定・症例登録方法） |                 |
| 4. 試験実施協力者リスト                         |                 |
| 5. その他                                |                 |

# 総括研究報告書

平成17年度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歳）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）を平成16年度に着手し、平成17年3月より施設登録および症例登録を開始した。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を実施中である。

（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 東京女子医科大学脳神経センター神経内科学 教授

島田和幸 自治医科大学循環器内科学 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内分泌代謝・糖尿病内科 教授

山崎力 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

（研究協力者）

後藤由夫 日本臨床内科医会 会長

川上忠志 日本臨床内科医会 副会長 \*平成17年8月逝去

菅原正弘 日本臨床内科医会 常任理事

及川眞一 日本医科大学第三内科 教授

安東克之 東京大学保健センター 講師

石塚直樹 国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室長

他（別添研究協力者リスト参照）

（事務局 医学専門家）

村田満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

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-セクレ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、白血球などをリクルートし、血小板凝集塊を形成する。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として多くの抗血小板薬が臨床で汎用されている。

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: 71-86, 2002)。

一方、アテローム血栓症に対する抗血小板薬の一次予防効果については Physicians' Health Study において 22,071 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 5,139 名の男性医師を対象としたオープン無作為化比較試験では、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: 89-85, 2001)。更に、2005 年に発表された Women's Health Study では 39,876 名の健康女性を対象として 10 年間追跡調査した結果、アスピリン服用群 (100 mg/隔日) で脳卒中が 17% (脳梗塞は 24%) 減少し、65 歳以上では脳卒中の 22% (脳梗塞は 30%) 減少に加え、心筋梗塞が 34% した

との報告がなされた (N. Engl. J. Med. 352: 1293-1304, 2005)。現在、海外においては、アスピリンの一次予防効果についてのコンセンサスが得られているものの、どのようなリスクの人にアスピリンが有用なのかという点では議論が続いている。

我が国における血栓症一次予防試験としては、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 (JPAD 試験、厚生労働科学研究) が約 2,500 例の登録を完了し、現在追跡調査中であるが、複数の動脈硬化危険因子を有する患者を対象とし、危険因子を複合的に観察する試みは本試験が初めてである。

## ② 目的

本試験においては、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 歳以上の患者を対象としてアテローム血栓症のアスピリンによる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腸溶錠を用いる事によって、Risk/Benefit、更には医療費削減効果などを同時に検証しようとするものである。

本研究は、国際的に通用する試験制度を確保し (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)、国内最大級の無作為化試験を目指している。

## B. 研究方法

平成 16 年度に開始した本研究は、当初の予定通り、平成 17 年 2 月にプロトコール、同意説明文書および症例登録票・追跡調査票を確定し、同年 2 月 27

日開催の日本臨床内科医会倫理審査委員会においてこれらの承認を得た。3 月にデータセンターによる症例登録・割付システムの完成、試験事務局の開設により施設登録・症例登録の受付が開始され、これらと平行して、イベント判定マニュアル、業務標準手順書 (SOP) の作成が行われた。

本年度は患者リクルートの為の諸施策が主な作業であり、分担研究者・研究協力者との会合を Steering Committee として計 5 回開催した。

4 月 3 日開催の第 6 回委員会では、本試験に起因する健康被害に対して、既存の医薬品副作用被害救済制度を補完する制度の必要性について検討し、現時点で最善と考えられる賠償責任保険に試験組織として加入することを決定した。また、広報・学会発表計画を検討した。5 月 22 日開催の第 7 回委員会では、日本医科大学 第三内科教授 及川眞一氏が新たに Steering Committee に参加した。また、各学会への後援依頼を決定すると共に、日本臨床内科医会以外の施設に関する倫理審査方法を決定した。7 月 31 日開催の第 8 回会合では、Steering Committee メンバー追加に係るプロトコール改訂と、同意説明文書についてアスピリンの副作用に関する記載を追加する改訂を行い、重篤な副作用が発生した際の医療機関から当局への報告に関する手順書について、参画医師への周知徹底を行った。10 月 2 日には海外の Opinion Leader との会合を持ち、海外での一次予防に対する基本的な考え方と、日本における一次予防試験の位置づけが同一であることを確認した。平成 18 年 1 月 22 日開催の第 9 回会

合では、平成 18 年度に予定されている第 1 回目の一斉調査実施時期に関して決定するとともに、さらなる施設登録・症例登録推進策について検討した。

試験進捗状況は、データセンターより 3 カ月に 1 度の割合で、ステアリング・コミッティー、モニタリング委員、イベント判定委員に対して、定期モニタリングレポートを発行することとし、7 月より発行を開始した。一般参画医師に対しては、定期モニタリングレポート内容をもとに、ニュースレターを作成し、試験全体の進捗状況を報告するとともに、各医療機関からの問い合わせ内容について報告し、情報の共有化を図ることとし、9 月より発行を開始した。

試験事務局とデータセンターは、試験

の適正運営のための会合を 5 月 18 日、6 月 17 日、8 月 17 日、9 月 29 日、11 月 30 日に行った。

参画医師と参画患者のコミュニケーション強化、通院・服薬コンプライアンスの維持を目的として、Steering Committee メンバーは、患者啓発リーフレットを作成し、危険因子の管理の重要性について参画医師を通じて参画患者への疾患治療啓発活動を継続して行っている。本リーフレットはシリーズ化するので、第 1 回分 6 種類を 9 月に発刊した(図 1)。

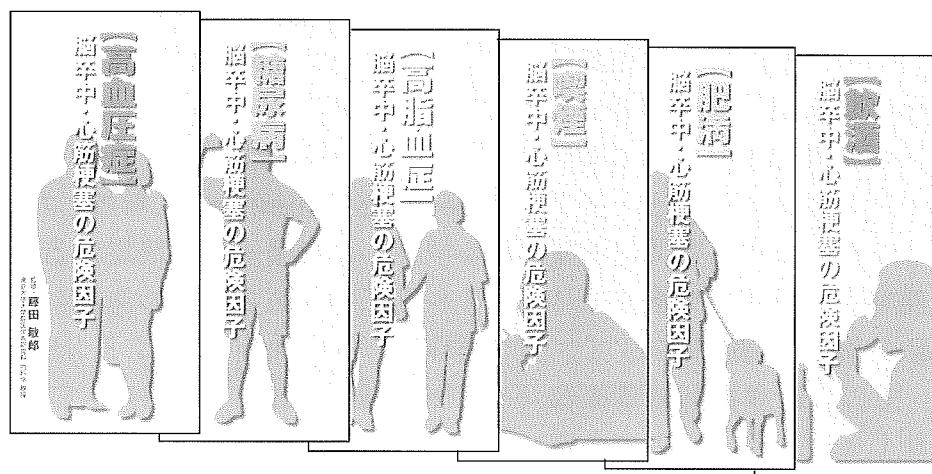


図 1 患者啓発リーフレット(第 1 回分 6 種類)

広報の一環として、6 月 10 日にプレスカンファレンスを開催し、厚生労働省が実施している「健康日本 21」における動脈硬化疾患の危険因子管理の重要性を伝えた。プレスカンファレンスとほぼ同時期にホームページ開設し、一般の方、医療機関関係者に対しても、脳梗塞・心筋梗

塞の発症予防の重要性と本試験実施の意義について伝えている(図 2)。また、各学会誌および医学専門誌を通じて広く参画医師を募集し、Steering Committee メンバーによる、試験の意義、危険因子管理の重要性、症例登録・イベント判定基準等について医学専門誌を通じて多く



の医師に伝えて来た（図3）。

11月には、日本循環器学会後援の大規模臨床試験として認定を受け、会告ならびにホームページを通じて学会員に参画を呼びかけ、参画医療機関に対する認定証の発行および専門医認定更新の単位付与を受けられるようになった。12月には日本臨床内科医会の後援により、指定医の単位付与が受けられるようになった。これらを機会に、循環器専門医及び日本臨床内科医会会員に対し、なお一層の本

試験への協力を呼びかける。

平成18年9月に予定される初回一斉調査及び脳・心血管イベント又は有害事象の随時報告に備えて、現在データセンターにおいて追跡調査情報の入力システムの構築を進めている。

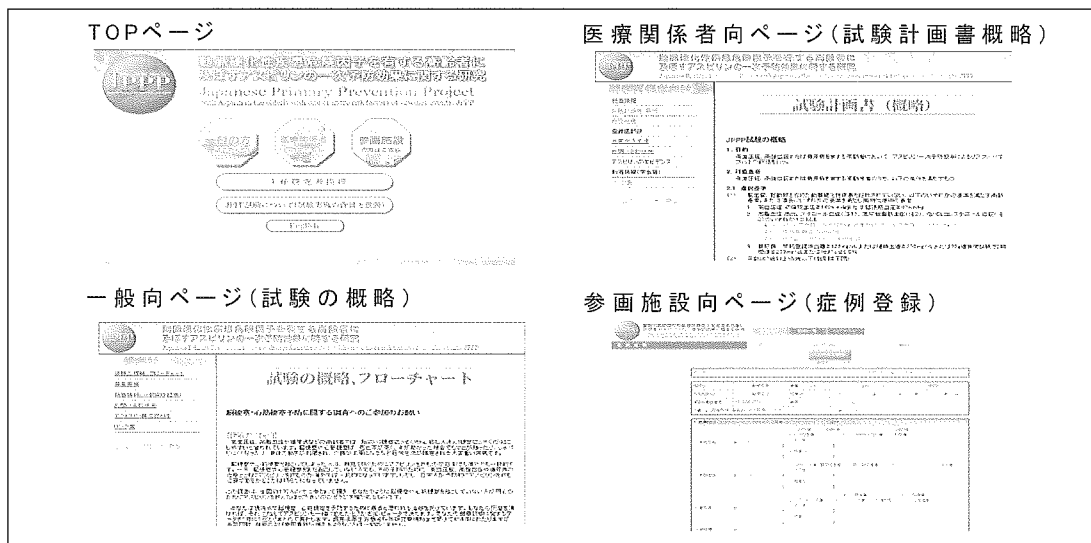


図2 ホームページ例

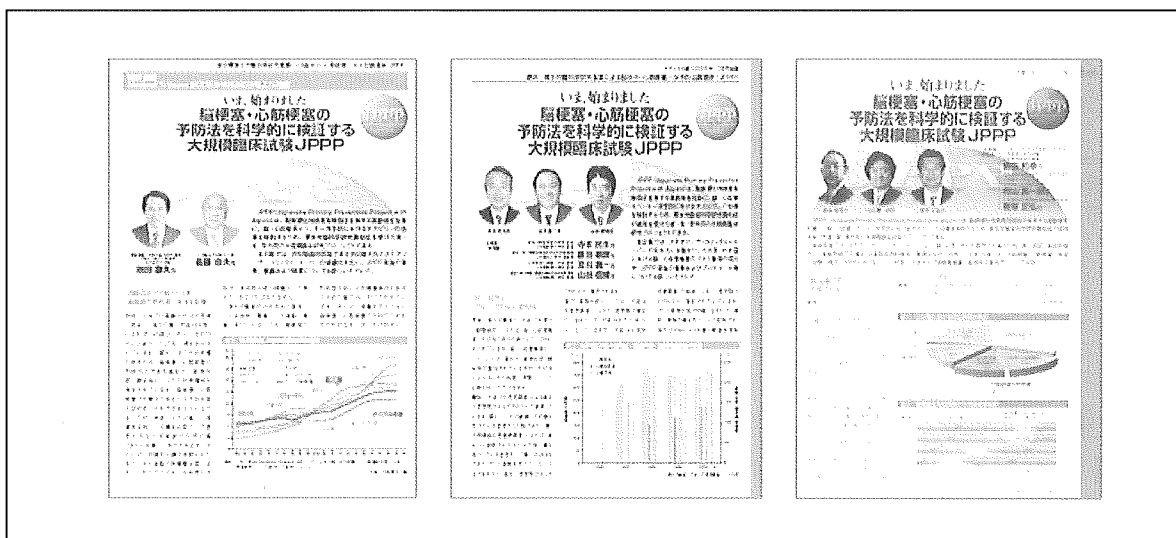


図3 座談会

(倫理面への配慮)

試験計画書、同意説明文書および症例登録票、追跡調査票の作成ならびに改訂については、日本臨床内科医会（日臨内）倫理審査委員会による審査を受けた。

参画施設は医師賠償責任保険への加入と倫理審査委員会による承認を要件とし、自施設に倫理審査委員会がない場合、日臨内会員については日臨内倫理審査委員会による審査を受け、日臨内会員以外の医療機関については Steering Committee による審査を経たのち日臨床内倫理審査委員会による審査を受ける

こととした。

### C. 研究結果

平成 17 年 2 月 27 日の倫理審査委員会において、東京地区 3 施設の参画が承認され、3 月 28 日に最初の症例が登録された。平成 18 年 3 月 3 日時点において、477 施設が参画登録を完了し、約 2,300 例が登録されている（図 4）。

また、International Committee of Medical Journal Editors の提言に従い、平成 17 年 9 月にプロトコルの登録を米国 ClinicalTrials.gov に対して行った (Identifier: NCT00225849)。

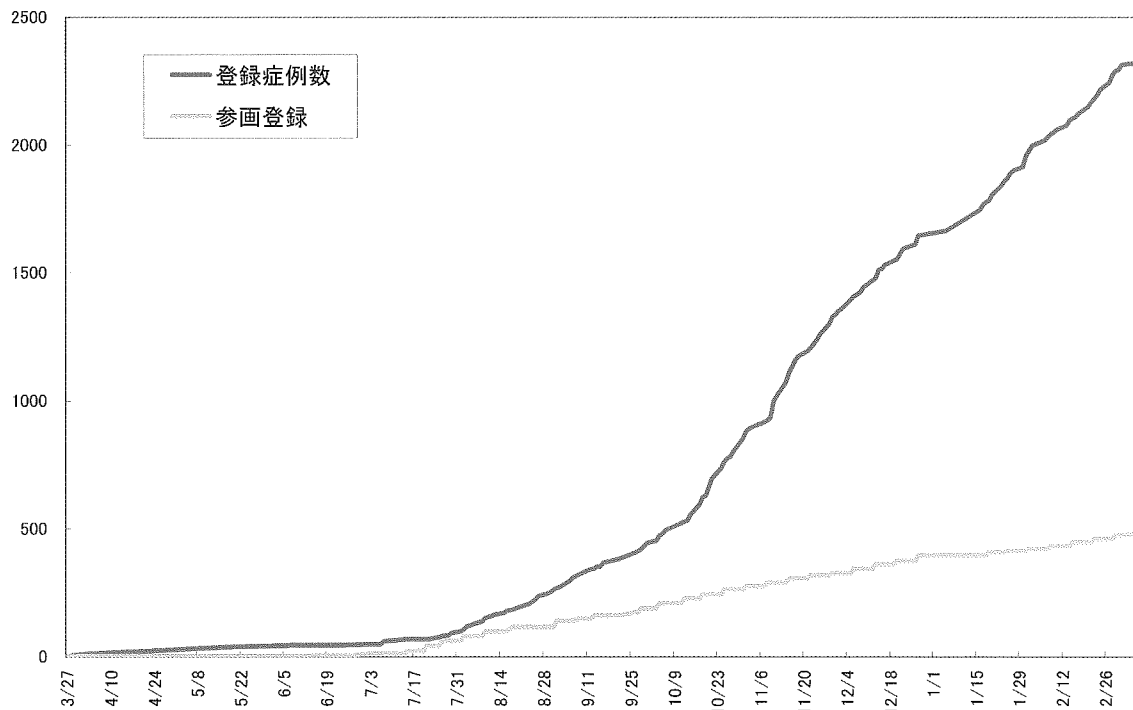


図 4 施設・症例登録の進捗状況(平成 18 年 3 月 3 日現在)

### 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約 1,700 万人であり、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みられており、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、肥満等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 10 倍以上にも達するとの報告もあり (Nakamura T. et al: *Jpn. Circ. J.* 65: 11-17, 2001)、メタボリックシンドロームが注目される理由である。本試験においては高齢者 (60 歳以上 85 歳以下) で高血圧、高脂血症または糖尿病の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。

しかし、現時点では実地医家におけるメタボリックシンドロームに対する意識が十分高まっているとは言えない。例え

ば高血圧で受療中の患者は高脂血症や糖尿病の発症リスクが高いにもかかわらず、血清脂質や血糖値の測定がほとんどなされていないのが実態であり、本試験実施により、定期的な検診の必要性について周知させていきたい。

本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が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、本試験の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に 1996 年に発表された、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: 1329-1339, 1996)。

ATT の報告でも無作為化比較試験において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言える。

本試験は我が国で最大級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試験の意義を医師・患者に等しく認識してもらう事が必要であり、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。そのための方策については試験開始後の現在も常に検討されている。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と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ことは重要である。生活習慣病とも言える糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症等の動脈硬

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小板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えられている。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いる。平成 16 年度中に臨床試験組織の構築、プロトコルの確定、患者リクルートの為の諸施策の考案がなされ、同年度末より症例登録が開始された。平成 17 年度は全国的に参画施設の募集を開始し、目標症例数達成に向けて種々の施策を実施中である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Clinical Trial.gov にプロトコール登

録 (Identifier NCT00225849)

2. 学会発表：

[発表済]

日本臨床内科医会総会（平成 17 年 4 月 9 日、大阪、島田和幸）

日本老年医学会総会（平成 17 年 6 月、東京、島田和幸）

日本動脈硬化学会総会（平成 17 年 7 月、東京、山田信博）

日本高血圧学会総会（平成 17 年 9 月、北海道、島田和幸）

日本心臓病学会学術集会（平成 17 年 9 月、大阪、島田和幸）

日本血栓止血学会学術集会（平成 17 年 11 月、福岡、内山真一郎）

[以下、演題登録済]

International Stroke Conference（平成 18 年 2 月、米国、内山真一郎）

日本脳卒中学会総会（平成 18 年 3 月、横浜、内山真一郎）

日本循環器学会学術集会（平成 18 年 3 月、名古屋、寺本民生）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

## 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
分担研究報告書

複数の動脈硬化性疾患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（イベント判定）

分担研究者 内山真一郎 東京女子医科大学 神経内科学 教授  
島田和幸 自治医科大学 循環器内科学 教授

研究要旨

複数の動脈硬化性疾患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（JPPP）において、エンドポイントとしての脳血管障害および心血管障害のイベント判定マニュアルならびに調査票を作成した。これらは、非専門家による脳血管障害および心血管障害の鑑別診断における教育資料的な要素も兼ね備えている。

A. 研究目的

JPPP におけるエンドポイントとしての脳血管障害および心血管障害のイベント判定マニュアルならびに調査票を作成した。

B. 研究方法

本試験の参画医師の大多数は一般内科医で、非専門家であることから、エンドポイントとしての脳血管障害および心血管障害の診断において、医師間のばらつきを無くす必要がある。このため、以下の統一判定基準に基づくイベント判定マニュアルを作成した。調査票は担当医師の判定根拠を明記する様式とし、判定の妥当性をイベント判定委員が確認できるようにした。

1. 脳血管障害

局所神経症状および頭部 CT/MRI 所見を列挙し、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作の鑑別診断を行え

るようにした。特に一過性脳虚血発作については局所神経症状のみにより判定するため、より詳細な記述を行った。無症候性の脳血管障害は評価の対象外とした。

なお、硬膜下出血等、その他の頭蓋内出血についてはイベントではなく、重篤な有害事象として取り扱うこととした。

2. 心血管障害

心筋梗塞または狭心症の判定根拠として、心筋虚血症状、心電図の異常所見、生化学マーカー異常、冠動脈造影による責任病変の確認およびその他の画像診断による梗塞／虚血病変の確認の各項目について選択肢を設定した。無症候性の心筋虚血は評価の対象外とした。

（倫理面への配慮）

専門医から参画医にイベントに対する指導を行うことによって、わずかな異常も見逃さずに、直ちに適切な処置を行うよう周知徹底している。

### C. 研究結果

脳血管障害、心血管障害とも診断根拠となる症状または検査所見を具体的な選択項目として列挙し、該当項目をチェックする形式とした。担当医師が記入するイベント調査票は、チェック項目およびその他の判定根拠を記入できるものを病型毎に作成し、担当医師の判定の妥当性をイベント判定委員が確認できるようにした。

また、参考資料として脳血管障害および虚血性心疾患に関する診断基準を添付し、非専門家に対する教育資料的な要素も盛り込んだ。

### D. 考察

脳血管障害および心血管障害の診断根拠となる症状と検査所見を具体的な選択項目として列挙し、該当項目をチェックする形式とすることにより、担当医師とイベント判定委員の両者が客観的にエンドポイントである脳血管障害または心血管障害と判定した根拠を明らかにすることができ、正確なイベント調査が可能になると考えられる。

### E. 結論

脳血管障害および心血管障害のイベント判定マニュアルならびに調査票を作成した。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

該当なし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
 分担研究報告書

複数の動脈硬化性疾患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（臨床評価：高血圧症）

分担研究者 藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科内科学 教授  
 研究協力者 安東克之 東京大学保健センター 講師

研究要旨

高血圧患者における血圧管理の重要性およびアスピリン投与群において懸念される頭蓋内出血のリスクについて考察した。降圧療法とアスピリンの併用による脳・心血管イベントの更なる低下が示唆されるものの、JPPP による日本人によるエビデンスの構築が重要であると思われた。

A. 研究目的

厚生労働省の調査によると、高血圧患者数はおよそ3500万人で推移している。高脂血症や糖尿病はライフスタイルの欧米化に伴い増加傾向にあるが、患者数はそれぞれ約2100万人、約740万人と、高血圧と比較すると未だ少数である。このため、JPPP にエントリーされる患者の大多数が高血圧患者であると考えられることから、JPPP にエントリーされた高血圧患者における血圧管理の重要性と、アスピリン投与群において懸念される頭蓋内出血のリスクについて文献的に考察した。

B. 研究方法

久山町研究、Staessen らによるメタアナリシスおよび海外における低用量アスピリン一次予防試験論文を検討した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

久山町研究（図 1～3：血栓止血誌

2004; 15: 171-177) でも示されているように、高血圧は脳卒中と特異的な関連が強く、虚血性心疾患についても脳卒中との関連の強さよりも弱いと同様に関連している。

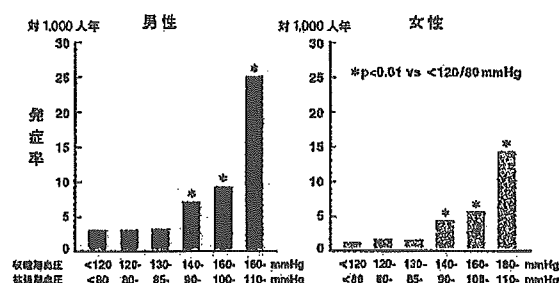


図 1 血圧レベル別にみた脳梗塞発症率  
 (久山町降圧薬非服用者, 年齢調整, 1961~93年)

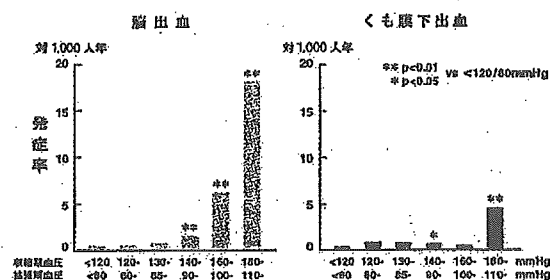


図 2 血圧レベル別にみた出血性脳卒中発症率  
 (久山町降圧薬非服用者, 年齢調整, 1961~93年)

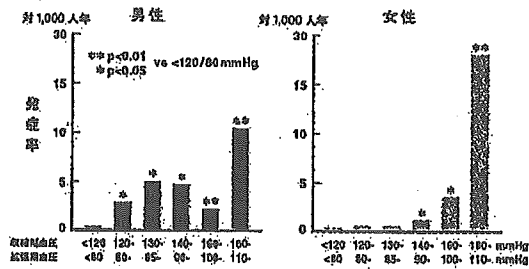


図3 血圧レベル別にみた虚血性心疾患発症率 (久山町降圧薬非服用者, 年齢調整, 1961~93年)

降圧療法による脳・心血管イベント抑制効果は、Staessen らによる 27 試験のメタアナリシス成績 (図 4, Lancet 2001; 358: 1305-1315) 等でも示されているとおり明らかであり、高血圧治療ガイドライン 2004 においては、降圧目標を高年齢者では 140/90mmHg 未満 (糖尿病患者では 130/80mmHg 未満) と設定し、JPPP も同値を管理目標としている。

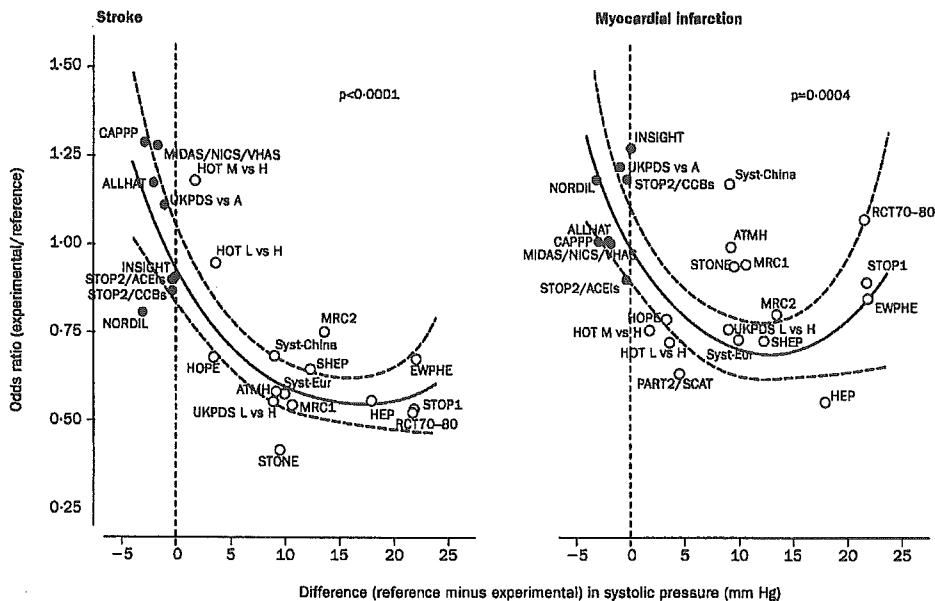


図4 非致死性・致死性の脳卒中および心筋梗塞の発症率と収縮期血圧の関係

また、高血圧患者 18,790 例を対象とした低用量アスピリンの一次予防試験 Hypertension Optimal Treatment (HOT) 試験 (Lancet 1998; 351: 1755-1762) では、降圧療法による脳・心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、血管死) 発症率の低下が認められ、アスピリン 75mg/日投与によってもイベント抑制が認められたことから、降圧療法とアスピリンの併用が推奨されている。

一方、バイアスピリン錠の添付文書によると、重要な基本的注意として、「脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に

注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。」、使用上の注意において、重大な副作用として「脳出血等の頭蓋内出血」が記載されている。この内容は抗血小板薬シロスタゾール製剤の副作用として頭蓋内出血を呈した患者において、アスピリン製剤などを併用した症例が散見されたことから、厚生労働省からの指示に基づいて追記されたものである。しかし、血圧コントロールが不十分な症例においては、アスピリンによる頭蓋内出血のリスク増加が懸念されることに変わりはない。

低用量アスピリンの一次予防投与における脳出血のリスクに関しては、U.S. Preventive Services Task Force の勧告 (Ann Intern Med 2002; 136: 157-160) により 5 年・1,000 人あたり 0~2 人と推定されている。日本人の成績ではないが、前述の HOT 試験における頭蓋内出血 (致死性+非致死性) の発症率は平均 3.8 年の観察期間において、アスピリン群で 2+12/9399 例、プラセボ群で 3+12/9391 例と、Task Force の推定値とほぼ一致しており、両群間に差は認められなかった。

#### D. 考察

高血圧患者における脳・心血管イベントの発症予防には血圧管理が重要であることは論を待たないが、海外の一次予防試験において、降圧療法と低用量アスピリンの併用療法の有用性が示唆されており、エントリー症例の大多数が高血圧患者になると予測される JPPP において、このことが検証されることが期待される。

一方、高血圧ならびにアスピリン投与による頭蓋内出血リスクは否定できないが、高血圧患者に投与することによって、出血リスクが相乗的に増えるものではない可能性が示唆された。しかし、日本人は白人に比べて脳出血の発症頻度が高いことから、血圧のコントロールが不十分な症例においては注意が必要である。

#### E. 結論

いままでの報告を検討すると、高血圧ならびにアスピリン投与による頭蓋内出血リスクは否定できないが、高血圧患者に投与することによって、出血リスクが相乗的に増えるものではない可能性が示唆されている。しかし日本人によるエビ

デンスは十分ではないため、降圧療法と低用量アスピリンの併用による脳・心血管イベントの更なる低下が期待されるものの、JPPP にエントリーされた高血圧患者においては、血圧値を考慮した解析を行い、リスクとベネフィットのバランスを検証する必要があると思われた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
分担研究報告書

複数の動脈硬化性疾患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（臨床評価：高脂血症）

分担研究者 寺本民生 帝京大学医学部 内科学 教授

研究要旨

高脂血症は虚血性心疾患の危険因子であるのみならず、脳梗塞の発症にも関連することが示唆された。JPPP 試験の対象でもある複数の動脈硬化性疾患を有する患者における、危険因子の多角的管理の重要性が再認識された。

高脂血症はライフスタイルの欧米化などにより患者数は増加傾向にある。平成14年国民栄養調査の結果によると、患者数は3,000万人と推計され、今後の心血管イベントの増加が懸念されている。

1990年代に冠イベントの発症がプラークの破綻に引き続いて起こる血栓形成で引き起こされることが明らかにされた。最近では、プラークの形成と共にプラークの破綻のメカニズムとその予防法が注目されている。その予防には、プラーク形成の危険因子の管理と共に、血栓予防のための方策も取られねばならない。高脂血症がプラーク形成の一つの危険因子であることは、多くの疫学的試験を中心に確認されてきた。そして、最近、盛んに発表されている大規模臨床試験の結果は、高脂血症が虚血性心疾患の危険因子であることを不動のものとしているが、2005年に発表されたMEGA Studyでは、冠動脈疾患+脳梗塞発症率の有意な抑制が認められ、高脂血症は虚血性心疾患のみならず脳梗塞の危険因子でもあることが

示唆された。

これまでの多くのデータをまとめると、高脂血症治療の動脈硬化性疾患予防に対するインパクトは極めて大きいことがわかる。それでも、高脂血症治療で予防できる割合は30~40%であり、多くの患者は高脂血症治療を受けてもイベントを発症しているのが現状である。ここに血栓予防というストラテジーが存在する。

本研究は、危険因子の管理の上に、血栓予防としての低用量アスピリンの効果を検証するものであり、高脂血症の管理基準については我が国の動脈硬化性疾患診療ガイドラインに従って、患者の危険因子の数に応じて総コレステロール、LDL-C、HDL-C および中性脂肪の目標値を設定した。

本研究の目的は、多危険因子状態におけるアスピリンの予防効果を見ようとするものである。高脂血症については、スタチンと低用量アスピリンの併用により、それぞれの単独療法に比べて脳・心血管イベント抑制効果が増強されたことが海