201015038A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
ー消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討

平成22年度　研究報告書

研究代表者　池田　康夫

平成23（2011）年　3月

目　次

I. 総括研究報告書 ---------- 3

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
ー消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討
池田康夫

II. 添付資料

１．平成２２年度 ---------- 13

２．平成２１年度 ---------- 37

Ⅰ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
総括研究報告書

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
―消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討

研究代表者
池田康夫　早稲田大学理工学術院先進理工学研究科生命医科学科専攻　教授

研究要旨

高血圧、高脂血症、または糖尿病を有し、アテローム血栓症を診断されていない高齢者（60 ～ 85 歳）を対象として低用量アスピリン 100mg ／日の一次予防効果を検証する大規模臨床研究（JPPP:Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly）が平成 17 年 3 月より開始され、平成 19 年 6 月には 14,659 症例が登録されて、現在追跡調査中である。患者啓発活動ならびに 984 名の参画医師の協力によって追跡率は 98% 以上と、極めて良好であり、最終解析を平成 24 年に行うこととして、臨床研究は順調に推移している。本調査研究は、平成 20 年 10 月に米国 ACCF ／ ACG ／ AHA が非ステロイド系消炎鎮痛剤の消化管障害に関する提言を発出した事を受けて、JPPP 試験の cohort を対象として日本人の低用量アスピリンによる消化管障害の実態の大規模かつ詳細な調査を行うものであり、初年度に当たる平成 21 年度は、平成 21 年 7 月に行った JPPP 試験の年次追跡調査として記入を依頼した消化管障害の有無、服薬歴についてまとめ、その一次調査に基づき詳細な二次調査委実施の為の調査票の作成と参画医師への発送を行った。
二年次に当たる平成 22 年度は以下についての研究事業を実施した。

(1) 二次調査の詳細な解析を行い、興味深い知見を得た。
(2) 参画医師向けの啓発活動として、アスピリン・非ステロイド系消炎鎮痛剤などの消化管粘膜傷害に関する最新の情報をまとめたリーフレットを作成した。
(3) 本調査に参加する医師、患者、その他健康に関心のある人を対象とした市民公開講座を開催した。

研究代表者	池田　康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学研究科 生命医科学科専攻教授
研究分担者	上村　直実	国立国際医療研究センター国府台病院　病院長
	平石　秀幸	獨協医科大学消化器内科　主任教授
	横山　健次	慶應義塾大学医学部内科　講師
	内山　真一郎	東京女子医科大学神経内科　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　医学部長
	山田　信博	筑波大学　学長
	山崎　力	東京大学大学院医学系研究科臨床疫学 システム講座　教授
	及川　眞一	日本医科大学第三内科　教授
	安東　克之	東京大学大学院医学系研究科 分子循環代謝病学講座　准教授
研究協力者	石塚　直樹	独立行政法人 国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター医療情報解析研究部 医療情報研究室　室長
	後藤　由夫	日本臨床内科医会　会長
	菅原　正弘	日本臨床内科医会　常任理事
	JPPP 試験事務局	大規模臨床試験（JPPP:Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly）
	その他	JPPP 参画医師

A. 研究目的

脳血管、冠動脈を含めたアテローム血栓症を診断されていない高血圧、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化危険因子を有する高齢者を対象に低用量アスピリンによる血栓症に対する一次予防効果を検証する大規模臨床試験（JPPP: Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly）が平成17年より開始され、登録された14,659症例の追跡調査を現在、実施中である。本調査研究の目的は、平成20年10月に米国ACCF／ACG／AHAより発出された非ステロイド系消炎鎮痛剤の消化管障害に関する提言を受けて、JPPP試験における、日本人の低用量アスピリンによる消化管障害の実態を明らかにし、低用量アスピリンのアテローム血栓症の一次予防に関するリスク・ベネフィットの検証に資することである。

B. 研究方法

本研究では、既に平成17年3月より症例登録を開始し、平成19年6月に14,659症例の登録が完了している低用量アスピリンのアテローム血栓症の一次予防試験（JPPP試験）のエントリー症例を対象としてアスピリンの消化管障害の種類、頻度ならびにその対処などについて併用薬の詳細を含め、実態調査を行う。

（1）JPPP試験の概略

・選択症例：年齢60～85歳のアテローム血栓症の既往の無い高血圧、高脂血症または糖尿病患者

・試験方法：多施設共同無作為割付（中央管理）比較試験（アスピリン100mg／日　投与群　対　非投与群）

・一次エンドポイント：複合エンドポイント（脳・心血管傷害による死亡、非致死性脳血管障害、非致死性心筋梗塞）

・追跡期間：4年以上、平成21年より1年1回追跡調査を実施し、追跡率は98%以上

・研究組織：

試験総括医師：早稲田大学理工学術院生命医科学科　池田康夫

ステアリングコミッティ：内科系各分野専門家

データセンター：独立行政法人国立国際医療研究センター国際臨床研究センター

モニタリング委員会、イベント判定委員会、試験事務局

（2）研究計画

平成21年度に参画医師に発送した二次調査を集計し、消化管に関する有害事象（消化管出血、消化性潰瘍、びらん性胃炎、胃部・腹部不快感）等についての解析を行う。本研究のようなコホート研究では参画医師、患者さんの協力

による精度の高い追跡調査が必須であり、協力者のモチベーション維持の為に本研究の目的を十分に理解してもらうために、リーフレット作成、市民公開講座の開催等を企画する。

（倫理面への配慮）

JPPP 試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針に基づき、患者の人権、福祉を守り、実施している。患者への説明、同意については、JPPP 試験症例登録時に文書にて行っている。また、平成 20 年 10 月に ACCF ／ ACG ／ AHA からの提言が出された際には、参画医師を通じ、患者に提言の詳細を伝え、同時にモニタリング委員会に JPPP 試験続行またはプロトコール変更等について諮問し、試験はそのまま続行することになった。

今回の調査研究については、新たな介入、検査項目の追加は無く、詳細な実態調査のみにとどまる事から、プロトコール変更をせずに実施することとした。

C. 研究結果

（1）二次調査の結果

今年度は、さらに全ての JPPP に参加している担当医に消化管合併症の発現に関する詳細な問診票を送付して回答の得られた 13,018 症例についての解析を行った（第2次調査）。

1．消化管出血症例について

担当医師からの回答結果から消化管出血症例は 120 例（0.9%）であった。出血の原因疾患、性別、入院症例数、輸血症例数、死亡者数を表1に示す。このうち、出血の原因が不明であった 15 例を除いた 105 例の出血原因としては、上部消化管病変による出血例が 60 例（57%）と過半数を占めていた。

上部消化管出血 60 例の内訳では、胃潰瘍と十二指腸潰瘍（消化性潰瘍）が 41 例（68%）であった。一般人口を対象にすると、上部消化管出血の原因として消化性潰瘍が占める割合は 50%前後であり、アスピリンによる消化性潰瘍からの出血例が多い可能性が示唆された。

下部消化管からの出血例は 45 例で、大腸憩室を原因とする症例が 11 例(24%)と多く、次いで大腸癌 9 例、虚血性腸炎 8 例、大腸ポリープの 5 例となっていた。

以上，消化管出血の集計結果はやはり、アスピリンの影響が示唆される消化性潰瘍と大腸憩室からの出血が多かったが、1次調査に比べると、詳細な調査を行った結果，JPPP 参加者の約 1% に消化管出血が発現しているため、今後も注意深い調査が必要である。

表1．消化管出血症例のまとめ（n=13,018 中）

原因疾患	症例数	男性	女性	入院例数	輸血例数	死亡
食道癌	2	2	0	2	1	1
逆流性食道炎	4	1	3	1	0	0
胃癌	3	2	1	2	1	1
胃ポリープ	1	1	0	1	1	0
消化性潰瘍	41	25	16	19	5	0
出血性胃炎	9	4	5	2	0	0
大腸癌	9	5	4	7	0	0
大腸ポリープ	5	2	3	2	0	0
大腸憩室	11	7	4	7	0	0
虚血性大腸炎	8	2	6	5	0	0
大腸潰瘍	2	0	2	1	0	0
潰瘍性大腸炎	1	1	0	0	0	0
大腸炎／直腸炎	4	2	2	0	0	0
痔核	5	2	3	0	0	0
原因不明	15	11	4	1	0	0
合計	120	67	53	50	8	2

2．発見された消化性潰瘍症例について

データベースより重篤な頭蓋外出血と消化管出血および消化性潰瘍の資料より胃潰瘍と十二指腸潰瘍を抽出した1次調査においては 147 例であったが、今回の2次調査で得られた詳細な調査票による結果、161 例（1.2%）の消化性潰瘍を認めた。161 例の性別、入院症例数、輸血症例数、死亡者数を表2に示す。JPPP-GI は、対象の全例に内視鏡検査を行う研究ではないので調査の集計にとどまるものの、実地臨床で経験される消化性潰瘍の男女比3対1前後と比較して、本研究で認められた消化性潰瘍 161 例の男女比は 79 対 82 と女性に多く、アスピリンの影響が示唆された。

表2．発見された消化性潰瘍症例のまとめ（n=13,018 中）

	症例数	男性	女性	入院例数	輸血例数	死亡
消化性潰瘍	161	79	82	32	6	0

3．発見された消化管癌症例について

消化器癌と判明した107症例の背景を含めた結果を表3に示している。胃癌の症例が多くを占めており、発見された消化器癌107例のうち約半数の50例（47%）を占めていた。胃癌の有病者50例は全対象の13.018例の0.38%であり、胃がん集団検診で発見率とほぼ同様であった。もちろん、内視鏡を全例に行う研究ではないので，症状などにより偶然に発見されたものであり、平均年齢が高齢であることが原因と思われるが，決して低い割合ではないと思われた。その他，大腸癌29例（0,22%）や膵臓がん10例（0.08%）なども発見されていた（表3）。

表3．発見された消化管癌症例のまとめ（n=13,018中）

発見された消化管癌のまとめ	症例数	男性	女性	入院例数	輸血例数	死亡
食道癌	5	5	0	5	1	2
胃癌	50	32	18	38	5	11
大腸癌	29	22	7	25	1	5
膵臓癌	10	7	3	2	0	8
胆管癌	5	1	4	2	0	3
小腸癌	3	2	1	0	0	3
咽頭癌	2	1	1	1	0	2
肝臓癌	2	2	0	0	0	1
肛門管癌	1	0	1	1	1	0
合計	107	72	35	74	8	35

（2）患者啓発・参画医師のモチベーション維持

1．リーフレット作成

21年度に作成したリーフレット「低用量アスピリンによる消化管粘膜傷害」の続版として、同タイトルVol.2を研究分担者　平石秀幸、上村直実を中心として作成し、配布した。

2．市民公開講座の開催

以下のとおり市民公開講座を企画し、全国の本研究に参加する医師、患者、また健康に関心のある一般の方々へ案内した。

＜概要＞

■主題　脳卒中・心筋梗塞の予防をめざして　～抗血栓療法と消化器障害～

■日程　2011 年 2 月 26 日（土） 13:00 ～ 15:00

■会場　東京大学医学部附属病院　入院棟 A　15 階大会議室
（東京都文京区本郷 7-3-1）

■プログラム

13:00 - 13:10　開会挨拶
池田　康夫
「高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
－消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討（JPPPGI）」
研究班主任研究者
早稲田大学理工学術院生命医科学科教授
慶應義塾大学名誉教授

13:10 - 13:40　講演1「抗血栓療法の消化管傷害のリスク」
座長：上村　直実（国立国際医療研究センター国府台病院長）
演者：溝上　裕士（筑波大学病院光学医療診療部准教授）

13:40 - 14:10　講演2「心血管イベント抑制に対するアスピリンのベネフィット」
座長：平石　秀幸（獨協医科大学消化器内科主任教授）
演者：山崎　力（東京大学大学院医学研究科臨床疫学システム講座教授）

14:10 - 14:55　パネルディスカッション
モデレーター：平石　秀幸
パネリスト：溝上　裕士　山崎　力　上村　直実

14:55 - 15:00　閉会挨拶
上村　直実（国立国際医療研究センター国府台病院長）

■主催　平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 臨床研究推進研究事業
「高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
－消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討（JPPPGI）」研究班

■後援　日本臨床内科医会

■問合せ先　JPPPGI 市民公開講座事務局
〒 102-0084　東京都千代田区二番町 1-2-422　エリアワークス（株）内
TEL & FAX：03-6380-8306　E-mail：i-jpppgi@areaworks.jp

本研究代表者・池田康夫による開会の挨拶、本研究の概要説明がなされた。その後、溝上裕士（筑波大学病院光学医療診療部准教授）による講演「抗血栓療法の消化管傷害のリスク」、山崎　力（東京大学大学院医学研究科臨床疫学システム講座教授・本研究班員）による講演「心血管イベント抑制に対するアスピリンのベネフィット」が行われた。続いて、平石秀幸（獨協医科大学消化器内科主任教授・本研究班員）のコーディネートによるパネルディスカッションが行われた。パネリストとして、溝上裕士、山崎努、上村直実（国立国際医療研究センター国府台病院長・本研究班員）が参加した。

本研究に協力する全国各地の医師や患者が受講した。高齢にもかかわらず遠くは大分県、新潟県などからの参加者もあった。またその他、首都圏の健康に関心のある40歳代～60歳代を中心とした一般の方々を含め、約60名ほどが集まった。好天に恵まれ、会場である東京大学医学部附属病院からは、建設中のスカイツリーも見え、受講者には大変好評であった。

テーマを絞った、アスピリンという身近な薬を対象とした、一般人にも分かりやすい講師の丁寧な講演への評価は大変高く、パネルディスカッションでは、受講者自身が抱えている問題、疑問点からの質問が次々と出され、それに対してパネリストは誠実に回答を行った。会場は熱気溢れる雰囲気であった。

受講者からの今後の公開講座開催への期待度は高く、本研究班は引き続き啓蒙活動に努める。また今回の市民公開講座の模様をDVDに納め、出席出来なかった全国の参画施設等に配布し、本研究へのさらなる理解と協力を深めていただくこととした。

（添付資料参照：講座アジェンダ、市民公開講座アンケート結果）

D．考察

最近、厚生労働省や学会より発表されたガイドラインが出版されているが、消化性潰瘍の要因としてはHelicobacter pylori（H. pylori）感染とアスピリンを含む非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）があげられている。若年者におけるH. pylori感染率の低下や除菌治療の普及による再発性潰瘍の減少に伴ってH. pylori感染に由来する潰瘍患者が減少している一方、依然としてH. pylori感染率の高い高齢者では、とくに心疾患や脳血管疾患の予防薬として頻用されている低用量アスピリン（LDA）をはじめとする抗血栓薬による消化性潰瘍が増加している。

すなわち、全体の消化性潰瘍患者が減少しているにもかかわらず潰瘍による

死亡者数は減少していないのは、合併症を有する高齢者の潰瘍患者が増加していることが原因とされている。アスピリンは周知のごとく低用量では血小板凝集抑制作用を有するため、重篤な副作用としての消化管粘膜障害の中でも消化管出血のリスクが危惧される。したがって、低用量アスピリンによる出血や死亡のリスクの高い合併症の病態を知ることは重要である。

本年度の消化管有害事象報告に於いては、JPPP 試験での key open がなされていない為に、アスピリン投与の影響について述べる事は現時点では出来ないが、JPPPGI 研究により消化管障害の実態がこの二次調査により明らかにされたことは意義深い。

E．結論

JPPP で行った年次調査を下に、より詳細な消化管障害関する二次調査をおこない、それを解析し重要な情報が得られた。

F．健康危惧情報

なし

G．研究発表

学会発表：なし

論文発表：なし

(参考)

Tamio Teramoto, MD, Kazuyuki Shimada, MD, Shinichiro Uchiyama, MD, Masahiro Sugawara MD, Yoshio Goto MD, Nobuhiro Yamada, MD, Shinichi Oikawa, MD, Katsuyuki Ando, MD, Naoki Ishizuka,PhD, Tsutomu Yamazaki, MD, Kenji Yokoyama, MD, Mitsuru Murata, MD, and Yasuo Ikeda, MD. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP) - A randomized, open-level, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. Am Heart J, 361-369, March 2010.

H．知的財産権の出願・登録状況

該当無し

Ⅱ．添 付 資 料

１．平成２２年度

JPPPGI
Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
-risk assessment of gastrointestinal events-

平成22年　　月　　日

参画機関名
担当医師　名　先生

厚生労働科学研究費補助金　医療技術実用化総合研究事業
（臨床研究推進研究事業）
高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
−消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討(JPPPGI)

拝啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。日頃はJPPP試験、JPPPGI試験にご協力頂き、心より感謝申し上げます。

平成２２年度JPPP試験一斉調査にてご報告いただきました消化器系有害事象について、JPPPGIによる詳細調査を行っております。先生にはご多忙のところ更なるご負担をおかけ致し誠に申し訳ございませんが、同封の調査票にご記入いただき、ご返送下さいますようお願い申し上げます。なお本調査へのご協力に心より感謝し、調査票ご返送後、図書カードを贈呈させていただきます。

ご記入に際しご不明の点がありましたら、事務局まで何なりとご連絡お問い合せください。また、ご報告いただきました内容について確認させていただく場合がありますことを、予めご了承下さい。何らかのご事情によりご提出いただけない場合には、お手数ですが現状を事務局までご一報下さいますようお願い申し上げます。

末筆ながら先生のご健康と益々のご活躍をお祈りし、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

敬具

研究代表者　池田　康夫
早稲田大学理工学術院教授
慶應義塾大学名誉教授

送付物

1. **平成22年度　消化管有害事象調査票**
2. **返送用封筒**

調査票の返送について

締切期日：平成22年　　月　　日(　)
返 送 先：JPPPGI試験事務局
返送方法：返送用封筒　または　FAX：0800-8008235　にてご返送ください

本件に関するお問い合せ先

厚生労働科学研究事業　JPPPGI試験事務局（コールセンター）
〒101-0021　東京都千代田区外神田3-4-1-402　エリアワークス株式会社内
電話：0800-8008158　ファックス：0800-8008235

様式 J-12h

平成22年度消化管有害事象調査票

（消化器系有害事象のみ）

症例登録番号

施設名:	患者イニシャル:
担当医師名:	割付日（登録日）: 平成　年　月　日（　　）
電話番号:	追跡調査日:　平成　年　月　日

ご報告いただいた事象の情報を、各事象名の右にご記入下さい

事象名	出現日	検査の有無	検査方法（検査ありの場合）
事象1	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　　】
事象2	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　　】
事象3	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　　】
事象4	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　　】

上記のご報告いただいた事象について、下記の質問にお答え下さい。

1. 上記事象に伴う、消化管出血の症状はありましたか？

□ なし　　□ あり

「出血あり」の場合、該当する根拠全てに✔をお付けいただき、出現又は確認日をご記入ください。

□吐血（　年　月）　□下血（　年　月）

□血便（　年　月）　□貧血からの推測（　年　月）

□その他:［　　］（　年　月）

消化管出血の原因となった事象をお書きください［　　］

2. 上記事象の治療のために、「入院」または「輸血」をされましたか？

□ 入院なし　□ 入院あり（　年　月　日）

□ 輸血なし　□ 輸血あり（　年　月　日）

3. 上記事象に対する措置およびその後の経過をご記入下さい

厚生労働科学研究事業

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究

—消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討（JPPPGI）

様式 J-12h

平成22年度消化管有害事象調査票

（消化器系有害事象のみ・「消化管出血」ありの場合）

症例登録番号

施設名:	患者イニシャル:
担当医師名:	割付日（登録日）: 平成　年　月　日
電話番号:	追跡調査日:　平成　年　月　日

ご報告いただいた事象の情報を、各事象名の右にご記入下さい

事象名	出現日	検査の有無	検査方法（検査ありの場合）
事象1	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　】
事象2	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　】
事象3	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　】
事象4	年　月　日	□ あり　□ なし	□ MRI/CT　□ 内視鏡　□ 透視 □ エコー　□ その他【　】

上記のご報告いただいた事象について、下記の質問にお答え下さい。

1.「消化管出血」を確認された、該当する根拠全てに✔をお付けいただき、出現又は確認日をご記入ください。

□吐血（　年　月）　□下血（　年　月）

□血便（　年　月）　□貧血からの推測（　年　月）

□その他:［　］（　年　月）

消化管出血の原因となった事象をお書きください　［　］

2. 上記事象の治療のために、「入院」または「輸血」をされましたか？

□ 入院なし　□ 入院あり（　年　月　日）

□ 輸血なし　□ 輸血あり（　年　月　日）

3. 上記事象に対する措置およびその後の経過をご記入下さい

厚生労働科学研究事業

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究

—消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討（JPPPGI）

JPPPGI
Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
-risk assessment of gastrointestinal events-

平成 22 年　　月　　日

参画機関名
担当医師名　先生

厚生労働科学研究費補助金　臨床研究推進研究事業
高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討
(JPPPGI)

拝啓　時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。日頃は JPPP 試験、JPPPGI 試験にご協力頂き、心より感謝申し上げます。

この度は平成２２年度 JPPPGI 消化管有害事象調査にご回答いただきまして、誠にありがとうございました。先生の本調査へのご協力に心より感謝し、図書カードを贈呈いたしますので、どうぞお納めください。

末筆ながら先生のご健康と益々のご活躍をお祈りし、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

敬具

研究代表者　池田　康夫
早稲田大学理工学術院生命医科学科教授
慶應義塾大学名誉教授

＜送付物＞
図書カード（1000円券　　枚）

本件に関するお問い合せ先

JPPPGI 試験事務局(コールセンター)
※2011 年より下記の住所に移転いたしました。電話、FAX は従来と同じで変更はありません。
〒102-0084　東京都千代田区二番町 1-2-422　エリアワークス(株)内
電話:0800-8008158　ファックス:0800-8008235

JPPPGI
Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
-risk assessment of gastrointestinal events-

平成 22 年 11 月吉日

JPPPGI 試験参加医師各位

厚生労働科学研究費補助金　医療技術実用化総合研究事業
（臨床研究推進研究事業）
高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
−消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討（JPPPGI）

拝啓　紅葉の候、先生には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃は JPPP 試験、JPPPGI 試験にご協力頂き、誠にありがとうございます。JPPPGI は昨年度より、標記の通り、厚生労働省の研究事業として新たに開始された臨床研究で、我が国の消化器内科領域のリーダーである国立国際医療研究センター国府台病院院長 上村直実先生、獨協医科大学内科学（消化器）主任教授 平石秀幸先生に参加頂き、JPPP 試験のサブ研究と位置づけ、アスピリンのリスク・ベネフィットを明確にし、JPPP 試験を安全に遂行する為にも、重要な研究と考えております。

先生方には、日常診療で多忙を極めておられますところに、更なるご負担をおかけする事になり、誠に恐縮に存じますが、何卒、これまで通りご協力下さいますようお願い申し上げます。

昨年度に引き続き、「低用量アスピリンによる消化管粘膜傷害 vol.2」を作成いたしましたので、ここにお届けいたします。本冊子を JPPP に参加されている患者さんを始め、他の方々の健康のためにお役立ていただければ幸いです。

今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

敬具

研究代表者　池田　康夫
早稲田大学理工学術院教授
慶應義塾大学名誉教授

＜送付内容＞

低用量アスピリンによる消化管粘膜傷害　Vol.2

＜本件に関するお問い合せ先＞

厚生労働科学研究事業　JPPPGI 試験事務局（コールセンター）
〒101-0021　東京都千代田区外神田 3-4-1-402　エリアワークス株式会社内
電話：0800-8008158　ファックス：0800-8008235

JPPPGI

Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
-risk assessment of gastrointestinal events-

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
（臨床研究推進研究事業）

高齢者におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究
ー消化管障害に注目したリスク＆ベネフィットの検討
（JPPPGI）

主任研究者　池田 康夫

早稲田大学理工学術院教授
慶應義塾大学名誉教授

▼ お問合せ先 ▼

JPPPGI 試験事務局（コールセンター）

<TEL> フリーアクセス 0800-8008158
月～金 9:00～17:00（祝日を除く）

<FAX> フリーアクセス 0800-8008235

本リーフレットは、厚生労働省医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）の助成を受けて発行されています

Vol. 2

低用量アスピリンによる 消化管粘膜傷害

監修

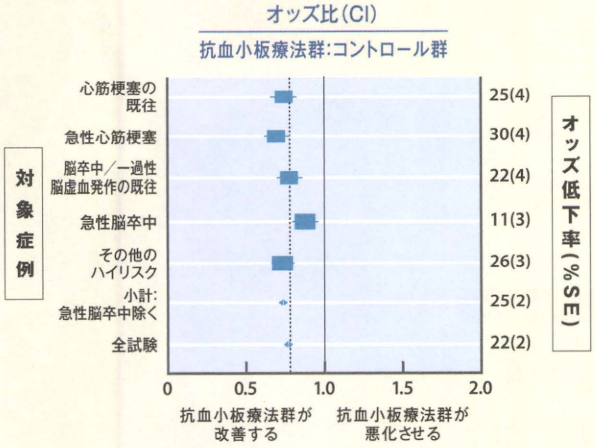
獨協医科大学内科学（消化器）主任教授
平石 秀幸

国立国際医療研究センター国府台病院 院長
上村 直実

抗血小板療法による再発予防

低用量のアスピリン(75-325mg/日)は体内で血小板の凝集を抑える働きがあり、抗血小板作用と呼ばれます。日本では、医薬品としてアスピリン81mgと100mgの製剤が用いられています。低用量アスピリンを含む抗血小板療法は、心筋梗塞や脳梗塞などのアテローム性血栓症の再発を有効に予防(二次予防)することが証明されています。図1は、多くの論文のデータをまとめて分析したメタ解析の結果を示していますが、過去に心筋梗塞に罹ったり、あるいは新たに心筋梗塞を起こした患者さんに低用量アスピリンなどの抗血小板療法を行うと、再発のリスク(オッズ比)がそれぞれ25%、30%減少することが明らかになっています。同様に脳卒中の再発のリスクも低下します(図1)。こうした研究の結果を受けて、低用量アスピリンは、主に心筋梗塞や脳梗塞などのアテローム性血栓症の再発予防のために投与される機会が増えており、患者さんにとって大きな福音となっています。

図1 抗血小板療法によるイベントの二次予防効果

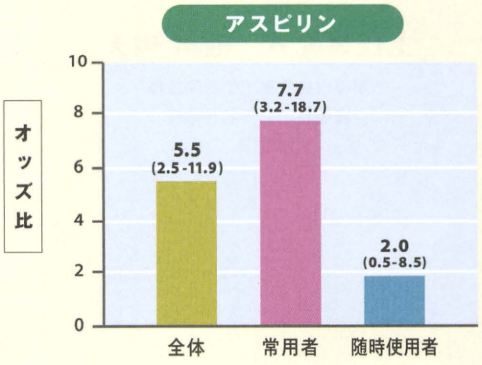


Antithrombotic Traialists' Collaboration:BMJ 2002; 324: 71-86

アスピリンによる消化管傷害

しかし、アスピリンの効能は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍や消化管出血などの消化管合併症のリスクのためにその使用が制限されます。欧米のデータでは、潰瘍に罹ったことがなく、ほかのお薬の内服もない中年の患者さんがアスピリンを内服すると、潰瘍などの消化管合併症のリスクは約2倍に増加します。しかし、アスピリンによるリスクは、60歳以上の高齢者で潰瘍や出血の既往歴やピロリ菌の感染があったり、非ステロイド鎮痛解熱薬(NSAID)や複数の抗血小板薬、抗凝固薬(ワルファリン)、ステロイド薬などの併用薬のある患者さんでは劇的に増加します(表1)。日本でも、上部消化管出血に与えるアスピリンの影響について、潰瘍出血または出血性胃炎を起こした患者さんを対象とした研究(ケースコントロール研究)が報告されています。それによると、アスピリンを内服している方では、上部消化管出血のリスクはアスピリンの内服者全体では5.5倍、常用している患者さんでは7.7倍に増加します(図2)。日本人でも、アスピリンが胃潰瘍や十二指腸潰瘍、出血性胃炎を高率に引き起こすことを示す重要な知見です。

図2 アスピリン内服による上部消化管出血のリスク



Sakamoto C, et al: Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 765-772

表2 低用量アスピリンの上部消化管傷害に関するステートメント (日本消化器病学会編:消化性潰瘍診療ガイドライン2009から抜粋引用)

1	2	3	4
低用量アスピリンを内服する患者は消化性潰瘍発症率、有病率が高い。	低用量アスピリンを服用する患者では上部消化管出血のリスク、頻度が高い。	低用量アスピリンによる上部消化管出血の発症率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効である。	低用量アスピリンによる上部消化管出血の再発抑制には、ピロリ菌の除菌単独療法に比べ、除菌に加えてプロトンポンプ阻害薬を投与するほうが有効である。