

旅行記録書〔海外渡航用〕  
(実績報告書添付用)

研究課題名	MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究			
渡航者・所属研究機関名	京都大学大学院医学研究科 医学教育推進センター 講師 森本 剛			
研究代表者名・所属研究機関名	公立大学法人奈良県立医科大学 内科学第一講座 教授 斎藤能彦			
用務種別	学会・国際会議 <u>打ち合わせ</u> ・調査・その他 ( )			
渡航目的及び成果 (全体)				
<p>本研究課題において、研究デザイン及び統計解析を担当しており、渡航者が臨床疫学・統計学を習得したハーバード大学公衆衛生大学院において、本研究課題で採用予定の臨床疫学デザイン、統計解析計画について担当教授と意見交換を行った。</p> <p>シカゴで開催されている米国心臓協会学術集会に出席し、米国で実施されている本研究課題に関連した研究結果の概要やその解析に関する情報を収集し、本研究課題に関連した解析結果の発表を行った。</p>				
日程 (実績)	出発地	到着地 (宿泊地)	訪問機関名等 訪問者名等	用務の概要 (個別欄)
11/11	伊丹	羽田		
	羽田	成田		
〃	成田	デトロイト		
〃	デトロイト	ボストン	Radisson Hotel Boston E. Francis Cook 教授	School of Public HealthのProfessor E. Francis Cookと疫学・統計についての研究打合せを行うことにより科学的な解析手法を得ることができた。
11/12 ～ 11/13	ボストン	〃	Harvard Medical School Brigham Women's Hospital Partners Health Care System David W Bates教授	Harvard Medical School Brigham and Women's Hospital 及び、Partners Health care Systemの医療情報部を訪問し、Professor David W Batesと研究打合せを行い、データベース構築についての知見を得た。
11/13	ボストン	シカゴ	Courtyard Magnificent Mile downtown	
11/14 ～ 11/17	シカゴ	〃	2010 The American Heart Association Scientific Sessions	AHA学会に出席し、当該研究に関する情報収集を行い、熊本大学・小川久雄教授、奈良県立医科大学の斎藤能彦教授と研究会議にて本研究の解析計画の妥当性を検討することができた。
11/18	シアトル	シアトル		
11/18	シアトル	機中泊		
11/19	機中泊	関西空港		
役割分担	(同一の用務で複数の者が渡航した場合に記載すること。)			

## 2010年度分担研究報告書

### MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療の エビデンスの創出に関する研究

分担研究者 山野 繁 奈良県総合リハビリテーションセンター 診療部長

#### 研究要旨

本研究は、脳卒中発症・再発予防のためのより有効なエビデンスを創出するために、脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）1000例を対象にMR I を実施し、アンジオテンシンII受容体ブロッカー（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）と比べ、2年後の再MR I 診断を含めた脳血管イベント発症抑制効果に優れていることを前向き無作為オープン結果遮蔽試験法で検討するものである。平成22年度は、当センターにおける2年を経過した症例の2年後調査と、他施設を含めた症例のMRI 所見を担当した。

#### A. 研究目的

わが国では、脳卒中による死亡が総死亡の約15%を占めるとともに、脳卒中は寝たきりの最も大きな原因となっている。従って、脳卒中の発症、再発予防は重要な課題である。脳卒中発症進展には血圧が深く関与していることが明らかとなり、降圧療法の重要性が注目されている。

最近の大規模臨床試験の結果では、レニン・アンジオテンシン系（RAS）抑制薬である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）とアンジオテンシン受容体ブロッカー（ARB）が、脳卒中の発症を抑制することが明らかとなり、欧米の高血圧治療ガイドライン、わが国のJSH2009でも、脳卒中合併高血圧症例の治療にはRASブロッカーが積極的適応と推奨されている。

しかし、これまで脳血管障害を合併した高血圧症例を対象にACEI とARB の効果を直接

比較した臨床試験はなく、この両者の有意性に関しては不明である。実験的には、2型アンジオテンシンII受容体(AT2)遺伝子欠損マウスに作成した脳梗塞サイズは野生型マウスより大きかったことから、AT2の脳保護効果が証明されている(Circulation 2004)ことより、脳保護効果はARBに優位性が認められる可能性が強いがまだ推定の域を出ていない。

本研究ではMR I にて虚血性の変化あるいは脳梗塞が認められた高血圧症例を対象に、ARBとACEIのいずれが脳梗塞の発症、再発抑効果が勝るかを検討するものである。

#### B. 研究方法

症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、65歳以上の高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で、脳血管障害を疑われる症例にMR I を実施し、症候性脳卒中既往例、無

症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例、1000例を対象に、中央管理方式でARB群とACEI群に割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MRIで診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントとして、クラス効果としてのARBの方がACEIより優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

必要症例数の計算は、過去の、①脳ドックの無症候性脳梗塞を2年間追跡した場合のMRI画像上での増悪率が8.8%（脳卒中2000;22,77）、症候性脳梗塞発症率が5.6%（Stroke1997;28:1932）であること、②脳梗塞の2次予防へのACEIの効果を調べたPROGRESS研究や、ARBとCCBの2次予防効果を調べたMOSES研究の結果から類推すると、1年間の再梗塞の発症率が欧米人で2-3%であること、③本研究が欧米人より2倍脳血管障害の発症頻度の高い邦人のみを対象にしていること、臨床症状より感度が高いことが想像されるMRIで再発や増悪を診断することを考え合わせると、1年間での本研究でのイベント発症数は少なくとも10%以上であると思われる。従って、観察期間を2年としてトータルのイベント数150以上を確保するためには、750例を2年間経過観察することが必要である。また、動物実験等からARBの脳血管障害抑制効果がACEIより5%以上優性であると仮設すると、両側で有意水準を0.05、検出力を0.80、同数調査と指定するとARB群またはACEI群はそれぞれ300例が必要と概算された。脱落を20%と仮定し、安全率も加味しAR

B群500例、ACEI群500例を2年間フォローすることにした。なお、当センターでの目標症例数は、100例である。

（倫理面への配慮）

本研究は、奈良県総合リハビリテーションセンターの「医の倫理委員会」による承認を受け、参加者全員から文書による同意書を得る。疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）および臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）に厳正に則り施行する。

## C. 研究結果

### 1) 症例登録と2年後調査

当センターでは昨年度までに66例を登録することができた。本年度のこれらのうち、2年を経過した症例15例に対して2年後調査を行った。

### 2) MRI所見のスコア化

班会議で確認されたMRI所見の評価法（無症候性脳梗塞の診断は日本脳ドッグ学会のガイドラインに従うこと、MRIの経年変化はFazekasらの方法とScheltenらの方法を併用して判定する）に則りMRI所見のスコア化を奈良医大放射線科と共同で行いつつある。本年度は奈良医大付属病院で新規に登録された症例のスコア化、および2回目のMRI実施例についてMRI所見の経年変化を評価した。本年度にMRIの経年変化を評価し得た症例数は226例であった。

## D. 考察

本研究の最終登録数は926例となった。本年度に第2回MRIを実施し、経年変化を

観察し得た症例は226例であり、全体の約24%である。1回目のMRIを終了している症例は700例あり、このうち374例(53%)の経年変化を観察できれば当初の必須目標数である600例には十分達成可能と思われる。また、当センターの登録症例に対しても2年を経過した症例の2年後調査を継続して行っていく。

#### E. 結論

本年度に第2回MRIを実施し、経年変化を観察し得た症例は226例であった。また、当センターでの登録症例のうち本年度

中に2年後調査が完了したのは15例であった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## MR Iを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な 降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

研究分担者 堀井 学 講師 奈良県立医科大学医学部内科学第一講座

研究要旨：脳卒中発症・再発予防のためのより有効なエビデンスを創出するために、心房細動を除く高齢者高血圧症例に頭部MRIを実施し、症候性脳梗塞、ラクナ梗塞、および白質病変などの虚血性脳血管障害所見の診断が確定した1000例を対象に、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）に比して、2年後のMRI所見増悪を含めた脳血管イベント発症抑制効果に優れていることを前向き無作為オープン結果遮断法で検討する試験である。平成20年度から22年度にかけて分担研究者合わせて合計926例の症例を登録し、エントリーを終了した。

### A. 研究目的

健康日本21では、平均血圧2 mmHg低下で脳卒中死亡は約1万人の減少が、発症は3500人の減少が見込まれている。脳卒中の予防には降圧薬療法が最も重要であるが、なかでもRAA系抑制薬は、降圧効果以外に脳保護効果が想定されている降圧薬である。脳卒中再発予防に対するACEIの効果は、PROGRESS試験（Lancet 2001）で証明され、ARBではMOSES試験（Stroke 2005）でカルシウム拮抗薬に比して有意に抑制することが報告された。現在まで、脳血管障害を対象としてACEIとARBの効果を直接比較した臨床試験はなく、科学的根拠に基づいて両者の臨床効果を比較できない。しかし、2型アンジオテンシンII受容体（AT2）遺伝子欠損マウスに作成した脳梗塞サイズは野生型マウスより大きかったことから、AT2の脳保護効果が証明されている（Circulation 2004）。また、脳血管のAT2の発現は、胎生期のみならず成人期にも高発現している。これらの事実から、脳保護効果はARBに優位性が認められる可能性が強い。

### B. 研究方法

以上の観点から、本研究は、脳梗塞の発症・再発抑制にARBの方が優れていることを証明するために、症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で脳血管障害を疑われた症例に、MRIを実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が決定した症例350例を対象として、ARB群またはACEI群に中央管理方式で割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MRIで診断した脳血管障害の悪化を

複合一次エンドポイントにした、多施設前向き無作為オープン結果遮断試験である。さらに、ランダム化研究を補強する意味で、ARBとACEIをすでに服用中の症例に薬剤を変更することなく登録する観察研究も同時に開始した。観察研究は薬剤の割付以外のプロトコールは無作為割付け研究と全く同様にしており、ARB群、ACEI群各325例合わせて650例の登録を目標とする。

### C. 研究結果

本研究は、平成20年に奈良県立医科大学、熊本大学、慶應義塾大学および各大学の関連病院の臨床研究審査委員会の承認を得て、既に症例の組み入れを開始した。平成20年度から症例の登録を開始し、平成23年1月末にランダム化研究において目標症例数を達成したことから症例のエントリーを終了した。ランダム化研究には平成23年1月末までに奈良県立医科大学およびその関連病院が352例、慶應義塾大学およびその関連病院で30例、熊本大学およびその関連病院で13例の症例が、計395例がエントリーされた。ランダム化研究を補強する目的で観察研究も開始し、奈良県立医科大学およびその関連病院が510例、熊本大学およびその関連病院が21例であり、総計531例のエントリーがなされた。ランダム化研究と観察研究合わせて926例が本研究に登録され、症例の登録は平成23年1月末をもって終了した。以下に登録されたランダム化研究395例の患者背景について検討した。

#### (1) ACEI と ARB の群分け

ランダム化研究では、ACEI 群が 196 例で ARB 群が 199 例であり、両群で 395 例であった。また、観察研究では、ACEI 群が 186 例で ARB 群が 345 例であり、両群で 531 例であった。

#### (2) 登録患者の背景

表に登録患者の背景を示した。平成 23 年 3 月末までの登録時調査票を基に解析した。ランダム化研究では、年齢は ACEI 群が平均（以下同）76.1 歳で ARB 群が 75.2 歳と両群間で有意差は認めなかった。男女比も両群ともに女性の割合が 57.7%、57.8%と差がなかった。登録時の血圧は、ACEI 群が 140.4 / 76.2 mmHg であり、ARB 群が 142.0 / 77.1 mmHg と両群間で有意差はなく、脈拍数は ACEI 群が 73/分であり、ARB 群が 71/分であり両群間に差はなかった。

#### (3) 登録患者のリスクファクターと既往症

ランダム化研究での年齢、性別、登録時血圧、登録時脈拍数、および高血圧歴の年数には ACEI 群と ARB 群で差がなかった。また、脳動脈硬化に関連すると思われる各因子や合併疾患、すなわち肥満度、喫煙の有無、習慣的飲酒の有無、高血圧家族歴、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、尿蛋白、症候性脳梗塞既往、心筋梗塞既往、狭心症既往、心不全、末梢血管疾患、大血管疾患に関して、ACEI 群と ARB 群に有意な差はなかった。

一方、血液検査データでは、ヘモグロビン値、尿酸値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、血糖値、および血清クレアチニン値は、ACEI 群と ARB 群の両群間に差はなかった。

#### D. 考察

今回、ランダム化研究において目標症例数の 350 例を達成し、平成 23 年 1 月末で本研究のエントリーを終了した。本稿ではランダム化研究にエントリーされた 395 例の登録時の患者背景につき解析した。年齢、性別、登録時血圧、リスクファクター、既往症などの各指標で ACEI 群と ARB 群で差は認めず、両群の臨床的背景は均質化されていると考えられる。観察研究のエントリーも平成 23 年 1 月でランダム化研究と同時に終了し、ACEI 群 186 例、ARB 群 345 例のエントリーがあり、目標の 650 例には少し及ばなかったが 531 例の登録がなされた。ランダム化研究と観察研究を合わせて 926 例のエントリーがあった。

#### E. 結論

平成 20 年から平成 23 年 1 月までに本試験に 926 例の登録があり、ランダム化研究において目標症例数を達成した。ランダム化研究における ACEI 群と ARB 群の臨床背景の差は認めず、適切にランダム化されていると考えられた。

#### F. 健康危惧情報

特になし

#### G. 研究発表

別紙参照。

#### H. 知的所有権の取得状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他    | 無し |

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高藤 能彦・堀井 学	Saito Y, Kishimoto I, Nakao K.	Roles of Guanylyl Cyclase-A Signaling in Cardiovascular System.	Canadian J Physiology and Pharmacology.	in press		2011
	Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sakuma M, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators.	Differential Effect of Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Diabetic Management: A Subanalysis of the JPAD Trial.	Diabetes Care.	in press		2011
	Okayama S, Soeda T, Seno A, Watanabe M, Nakajima T, Uemura S, Saito Y.	Rare Concurrence of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy and Effusive Constrictive Pericarditis.	The Open Cardiovascular Medicine Journal.	in press		2011
	Okayama S, Seno A, Soeda T, Takami Y, Horii M, Uemura S, Saito Y.	Myocardial hypoperfusion detected by cardiac computed tomography in an adult patient with heart failure after classic repair for corrected transposition of the great arteries.	Acta Cardiologica.	in press		2011
	Sakan H, Okayama S, Uemura S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Fujimoto S, Saito Y.	Atrial right-to-left shunt without pulmonary hypertension in a patient with biventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by ventricular and atrial septal defects.	Internal Medicine.	in press		2011
	Okayama S, Somekawa S, Uemura S, Kubota Y, Saito Y.	Feasibility of evaluating epicardial fat using dual gradient-echo in-phase and opposed-phase magnetic resonance imaging.	Acta Radiologica.	in press		2011
	Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y.	Low-dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Reduced Glomerular Filtration Rate: Subanalysis from the JPAD Trial.	Diabetes Care.	34	280-285	2011
	Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Horiuchi M, Murray M, Nakao K.	Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A.	Br J Pharmacol.	159	1133-42	2010
	Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K.	Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity.	Metabolism.	59	1241-51	2010
	Uesugi Y, Kawata H, Jo J, Saito Y, Tabata Y.	An ultrasound-responsive nano delivery system of tissue-type plasminogen activator for thrombolytic therapy.	J Control Release.	15	269-77	2010
Uemura S, Onoue K, Saito Y.	Letter by Di Marco and Brand regarding article, "Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis".	Circulation.	122	e416	2010	

齋藤能彦・堀井学	Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, <u>Saito Y.</u>	Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation.	Clin Nephrol.	74	384-8	2010
	<u>Saito Y.</u>	Still Searching for a New Therapeutic Strategy for Acute Myocardial Infarction.	Circ J.	25	2290-2	2010
	Soejima H, Morimoto T, <u>Saito Y.</u> , Ogawa H.	Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD	Thromb Haemost.	104	1085-8	2010
	<u>Saito Y.</u>	Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use.	J Cardiol.	56	262-70	2010
	Soeda T, Okayama S, Seno A, Kawakami R, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, <u>Saito Y.</u>	Contrast-enhanced computed tomographic and echocardiographic detection of intra-aortic free floating thrombus causing acute myocardial infarction	J Cardiovasc Comput Tomogr.	25-Sep		2010
	Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, <u>Saito Y.</u> , Okamoto N, Kurumatani N, Namba N, Kitaoka T, Ozono K, Sakai T, Hataya H, Ichikawa S, Imel EA, Econs MJ, Nabeshima Y.	Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects.	Biochem Biophys Res Commun.	30	513-8	2010
	Onoue K, Zaima N, Sugiura Y, Isojima T, Okayama S, <u>Horii M.</u> , Akai Y, Uemura S, Takemura G, Sakuraba H, Sakaguchi Y, Setou M, <u>Saito Y.</u>	Imaging Mass Spectrometry to Accurately Diagnose Fabry's Disease.	Circ J.	24	221-3	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, Onoue K, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Fujimoto S, <u>Saito Y.</u>	Clinical significance of papillary muscle late enhancement detected via cardiac magnetic resonance imaging in patients with single old myocardial infarction.	Int J Cardiol.	7	73-9	2010
	Okayama S, Uemura S, Sugimoto H, Enomoto S, Onoue K, Omori S, Soeda T, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Kubota Y, <u>Saito Y.</u>	Dual Gradient-echo In-phase and Opposed-phase Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Lipomatous Metaplasia in Patients with Old Myocardial Infarction.	Magn Reson Med Sci.	9	85-9	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, Seno A, Onoue K, Ishigami K, <u>Horii M.</u> , <u>Saito Y.</u>	Congenital isolated biventricular diverticula evaluated by cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging.	Heart Lung Circ.	19	630-2	2010
Okayama S, Fujimoto S, Tsutsumi T, Onoue K, <u>Horii M.</u> , Uemura S, Sakaguchi Y, <u>Saito Y.</u>	A pediatric case of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction incidentally detected by electrocardiography.	Journal of Cardiology Cases.	in press		2010	
Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M, Asai O, Samejima K, Sakan H, Terada M, Hasegawa H, Nose M, <u>Saito Y.</u>	Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models.	Am J Physiol Renal Physiol.	299	F207-16	2010	



斎藤能彦・堀井学	Kubo A, Kim Y. H, Irion S, Kasuda S, Takeuchi M, Ohashi K, Iwano M, Dohi Y, <u>Saito Y</u> , Snodgrass R, Keller G.	The Homeobox Gene HEX Regulates Hepatocyte Differentiation from ES cell-Derived Endoderm.	Hepatology.	51	633-41	2010
	Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okamura T, <u>Saito Y</u> , Yoshimasa Y, Morisaki T.	A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia.	J Atheroscler Thromb.	26	131-40	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, <u>Horii M</u> , <u>Saito Y</u> .	Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	J Cardiovasc Comput Tomogr.	4	62-5	2010
	Okayama S, Uemura S, Watanabe M, Morikawa Y, Onoue K, Soeda T, Iwama H, Somekawa S, Takeda Y, Uramoto H, Kobayashi Y, <u>Saito Y</u> .	Novel application of black-blood echo-planar imaging to the assessment of myocardial infarction.	Heart and Vessel.	25	104-12	2010
	Okayama S, Kawata H, Sung JH, Okada S, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Uemura S, <u>Saito Y</u> .	Dual-single photon emission computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate dissimilar features of apical hypertrophic cardiomyopathy.	Cardiol J.	17	306-11	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上野 聡	Kataoka H et al	Infarction limited to both middle cerebellar	J Neuroimaging	21(2)	e171-2	2011
	Saito K et al	Artery-to-artery embolism with a mobile mural thrombus due to rotational vertebral artery occlusion.	J Neuroimaging	20(3)	284-6	2010
	Saito K et al	Initial experience of transcranial contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in the evaluation of microvascular brain anatomy.	J Medical Ultrasonics	36(3)	137-143	2009

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤裕	Hayashi K, Itoh H et al.	Regression of glomerulosclerosis in response to transient treatment with angiotensin II blockers is attenuated by blockade of matrix metalloproteinase-2.	Kidney Int	78	69-78	2010
	Sakamaki Y, Itoh H et al.	Absence of gelatinase (MMP-9) or collagenase (MMP-13) attenuates Adriamycin-induced albuminuria and glomerulosclerosis.	Nephron	115	22-32	2010
	Homma K, Itoh H et al.	Sir1 plays an important role in mediating greater functionality of human ES/iPS-derived vascular endothelial cells	Atherosclerosis	212	42-47	2010
	Saisho Y, Itoh H et al.	Usefulness of C-Reactive Protein to High-Molecular-Weight Adiponectin Ratio to Predict Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Japanese Men	J Atheroscler Thromb	17	944-952	2010
	Saisho Y, Itoh H et al.	Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes	Endocrine J	57	973-980	2010
	Baur JA, Itoh H et al.	Dietary restriction: standing up for sirtuins	Science	329	1012-1013	2010
	Murai-Takeda A, Itoh H et al.	NF- $\kappa$ B functions as a corepressor of agonist-bound mineralocorticoid receptor	J Biol Chem	285	8084-8093	2010
	Hasegawa K, Itoh H et al.	Kidney-specific Overexpression of Sirt1 Protects against Acute Kidney Injury by Retaining Peroxisome Function	J Biol Chem	285	13045-13054	2010
	Kinouchi K, Itoh H et al.	The (Pro)renin Receptor/ATP6AP2 is Essential for Vasculature H <sup>+</sup> -ATPase Assembly in Murine Cardiomyocytes	Circ Res	107	30-34	2010

伊藤裕	Nishimoto K, Itoh H et al.	Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions	J Clin Endocrinol Metab	95	2296-2305	2010
	Sakoda M, Itoh H et al.	Aliskiren Inhibits Intracellular Angiotensin II Levels Without Affecting (Pro)renin Receptor Signals in Human Podocytes	Am J Hypertens	23	575-580	2010
	Ichihara A, Itoh H et al.	Possible roles of human (pro)renin receptor suggested by recent clinical and experimental findings	Hypertens Res	33	177-180	2010
	Kimura A, Itoh H et al.	Runx1 and Runx2 cooperate during sternal morphogenesis	Development	137	1159-1167	2010
	Miyakoshi K, Itoh H et al.	Pancreatic beta-cell function and fetal growth in gestational impaired glucose tolerance	Acta Obstet Gynecol Scand	89	769-775	2010
	Kinouchi K, Itoh H et al.	Effects of Telmisartan on Arterial Stiffness Assessed by the Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients	Kidney Blood Pressure Res	33	304-312	2010
	Oikawa Y, Itoh H et al.	CXC Chemokine Ligand 10 DNA Vaccination Plus Complete Freund's Adjuvant Reverses Hyperglycemia in Non-Obese Diabetic Mice	Rev Diabet Stud	7	209-224	2010
	Hara Y, Itoh H et al.	Rho/Rho-kinase activity in adipocytes contributes to a vicious cycle in obesity that may involve mechanical stretch	Science Signal	4	101-11	2011
	Liu G, Itoh H et al.	Prorenin induces vascular smooth muscle cell proliferation and hypertrophy via epidermal growth factor receptor-mediated extracellular signal-regulated kinase and Akt activation pathway	J Hypertens	29	696-705	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉山正悟	Matsuzawa Y, Sugiyama S, et al.	Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women.	J Am Coll Cardiol.	55	1688-1696	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森 本 剛	Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sakuma M, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators.	Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetic management: A subanalysis of the JPAD trial.	Diabetes Care		(in press)	2011
	Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial Investigators.	Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial Investigators. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial.	Diabetes Care	34	280-5	2011
	Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Tamura T, Shirotani M, Miki S, Matsuda M, Takahashi M, Ishii K, Tanaka M, Aoyama T, Doi O, Hattori R, Tatami R, Suwa S, Takizawa A, Takatsu Y, Takahashi M, Kato H, Takeda T, Lee J, Nohara R, Tei C, Horie M, Kambara H, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators.	Association of the use of proton pump inhibitors with adverse cardiovascular and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention in the Japanese real world clinical practice.	Cardiovasc Interv Ther		(in press)	2011
	Doi T, Makiyama T, Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, Horie M.	A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of Andersen-Tawil syndrome.	Circ Cardiovasc Genet		(in press)	2011

森 本 剛	Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Hinohara T, Tanaka H, Mitsudo K; J-CTO Registry Investigators.	Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool.	JACC Cardiovasc Interv	4	213-21	2011
	Tada T, Kimura T, Morimoto T, Koh Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakashima H, Ito A, Shiode N, Namura M, Inoue N, Nishikawa H, Nakao K, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic and non-diabetic patients from the j-Cypher registry.	Am J Cardiol		(in press)	2011
	Tamura T, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Tatami R, Kawai K, Sone T, Miyazaki S, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Three-year outcome of sirolimus-eluting stent implantation in coronary bifurcation lesions: provisional side-branch stenting approach versus elective two-stent approach.	EuroIntervention		(in press)	2011
	Imai M, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Tanaka H, Tada T, Morimoto T, Shiomi H, Kozuma K, Inoue K, Suzuki N, Kimura T, Mitsudo K.	Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation.	Circulation		(in press)	2011
	Funakoshi S, Furukawa Y, Ehara N, Morimoto T, Kaji S, Yamamuro A, Kinoshita M, Kitai T, Kim K, Tani T, Kobori A, Nasu M, Okada Y, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto Investigators.	Clinical characteristics and outcomes of Japanese women undergoing coronary revascularization therapy.	Circ J		(in press)	2011
	Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Nakagawa Y, Akao M, Ono K, Shioi T, Shizuta S, Sakata R, Okabayashi H, Nishiwaki N, Komiya T, Suwa S, Kimura T.	Impact of diabetes on cardiovascular outcomes in hemodialysis patients undergoing coronary Revascularization.	Circ J		(in press)	2011

森 本 剛	Shiomi H, Tamura T, Niki S, Tada T, Tazaki J, Toma M, Ono K, Shioi T, Morimoto T, Akao M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T.	Inter- and intra-observer variability for assessment of the SYNTAX score and association of the SYNTAX score with clinical outcome in patients undergoing unprotected left main stenting in the real	Circ J		(in press)	2011
	Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H.	Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD	Thromb Haemost	104	1085-8	2010
	Ozasa N, Morimoto T, Furukawa Y, Hamazaki H, Kita T, Kimura T.	Six-minute walk distance in Japanese healthy adults.	Gen Med	11	23-30	2010
	Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Hiyoshi E, Nishimura E, Isshiki T; RESTART Investigators.	Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART)	Circulation	122	52-61	2010
	Abe M, Kimura T, Morimoto T, Taniguchi T, Yamanaka F, Nakao K, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S, Nakao K, Horiuchi K, Ito A, Hoshizaki H, Kawaguchi R, Setoguchi M, Inada T, Kishi K, Sakamoto H, Morioka N, Imai M, Shiomi H, Nonogi H, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from the j-Cypher Registry.	Circulation	122	42-51	2010
	Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Inoue K, Soga Y, Arita T, Shirai S, Ando K, Kondo K, Sakai K, Goya M, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Nobuyoshi M.	Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation.	Circ Cardiovasc Interv	3	468-75	2010



森 本 剛	Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, Nakagawa Y, Furukawa Y, Hayashi Y, Nakao K, Matsuzaki M, Nobuyoshi M, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention.	Am J Cardiol	106	1225-33	2010
	Kawaguchi R, Kimura T, Morimoto T, Oshima S, Hoshizaki H, Kawai K, Shiode N, Hiasa Y, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Safety and efficacy of sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndrome in the real world.	Am J Cardiol	106	1550-60	2010
	Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Nomura M, Saku K, Haruta S, Muramatsu T, Nobuyoshi M, Kadota K, Fujita H, Tatami R, Shiode N, Nishikawa H, Shibata Y, Miyazaki S, Murata Y, Honda T, Kawasaki T, Doi O, Hiasa Y, Hayashi Y, Matsuzaki M, Mitsudo K; j-Cypher Registry	Incidence and risk factors of late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (3-year follow-up of the j-Cypher Registry).	Am J Cardiol	106	329-36	2010
	Ohashi T, Shibata R, Morimoto T, Kanashiro M, Ishii H, Ichimiya S, Hiro T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura T, Daida H, Murohara T, Matsuzaki M.	Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: Subgroup analysis of JAPAN-ACS study.	Atherosclerosis	212	237-42	2010
	Arai H, Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators.	More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome--sub-analysis of JAPAN-ACS study.	J Atheroscler Thromb	17	1096-107	2010
	Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Touma M, Tamura T, Haruna Y, Shizuta S, Doi T, Fukushima M, Kita T, Kimura T.	Chronic obstructive pulmonary disease-An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease.	Int J Cardiol	143	178-83	2010

森 本 剛	Nishiyama K, Shizuta S, Doi T, Morimoto T, Kimura T.	Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors.	Int J Cardiol	144	263-6	2010
	Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, Shizuta S, Taniguchi R, Nakagawa Y, Hoshino K, Saito N, Doi T, Haruna Y, Ozasa N, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T.	Effect of baseline glycemic level on long-term cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents.	Am J Cardiol	105	960-6	2010
	Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, Morimoto T, Ando K, Soga Y, Yamaji K, Kondo K, Sakai K, Arita T, Goya M, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators.	Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher Registry.	JACC Cardiovasc Interv	3	180-8	2010
	Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K; J-CTO Registry Investigators.	In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan).	JACC Cardiovasc Interv	3	143-51	2010
	Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators.	Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome--serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome	Circ J	74	1165-74	2010
	Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M.	Reply: Noninferiority of pitavastatin in intravascular ultrasound findings.	J Am Coll Cardiol	55	263	2010
	森本剛, 木村剛, 植田真一郎.	日本での臨床研究を進めるために何が必要か.	TransBEAT	8	4-9	2010

# Low-Dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Reduced Glomerular Filtration Rate

Subanalysis from the JPAD trial

YOSHIHIKO SAITO, MD, PHD<sup>1</sup>  
TAKESHI MORIMOTO, MD, PHD<sup>2</sup>  
HISAO OGAWA, MD, PHD<sup>3</sup>  
MASAFUMI NAKAYAMA, MD, PHD<sup>3</sup>  
SHIRO UEMURA, MD, PHD<sup>1</sup>  
NAOFUMI DOI, MD, PHD<sup>1</sup>  
HIDEAKI JINNOUCHI, MD, PHD<sup>4</sup>  
MASAKO WAKI, MD, PHD<sup>5</sup>

HIROFUMI SOEJIMA, MD, PHD<sup>3</sup>  
SEIGO SUGIYAMA, MD, PHD<sup>3</sup>  
SADANORI OKADA, MD<sup>1</sup>  
YASUHIRO AKAI, MD, PHD<sup>1</sup>  
ON BEHALF OF THE JAPANESE PRIMARY  
PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS WITH  
ASPIRIN FOR DIABETES (JPAD) TRIAL  
INVESTIGATORS\*

**OBJECTIVE**—Type 2 diabetes accompanied by renal damage is a strong risk factor for atherosclerotic events. The purpose of this study was to investigate the efficacy of low-dose aspirin therapy on primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes and coexisting renal dysfunction.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS**—The Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) trial was a prospective, randomized, open-label trial conducted throughout Japan that enrolled 2,539 type 2 diabetic patients without a history of atherosclerotic diseases. Patients were assigned to the aspirin group (81 mg/day or 100 mg/day) or the nonaspirin group and followed for a median of 4.37 years. The primary end points were atherosclerotic events of fatal and nonfatal ischemic heart disease, stroke, and peripheral arterial disease.

**RESULTS**—The analysis included 2,523 patients who had serum creatinine measured. In 1,373 patients with baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) 60–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, the incidence of primary end points was significantly lower in the aspirin group than in the nonaspirin group (aspirin, 30/661; nonaspirin, 55/712; hazard ratio 0.57 [95% CI 0.36–0.88]; *P* = 0.011). Low-dose aspirin therapy did not reduce primary end points in patients with eGFR ≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (aspirin, 9/248; nonaspirin, 11/270; 0.94 [0.38–2.3]) or those with eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (aspirin, 29/342; nonaspirin, 19/290; 1.3 [0.76–2.4]). The Cox proportional hazard model demonstrated a significant interaction between mild renal dysfunction (eGFR 60–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and aspirin (*P* = 0.02).

**CONCLUSIONS**—These results suggest a differential effect of low-dose aspirin therapy in diabetic patients with eGFR 60–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*Diabetes Care* 34:280–285, 2011

**D** diabetes is a strong risk factor for cardiovascular (CV) events. However, the primary prevention strategy for CV events remains to be established (1). In patients with type 2 diabetes, the presence of coexisting renal damage is associated with an increased incidence of CV events (2–4). Although diabetic

nephropathy is diagnosed by pathological examination, the presence of albuminuria is clinically adopted as pathognomonic manifestation of diabetic nephropathy.

Recently, the National Kidney Foundation (5) defines chronic kidney disease as persistent kidney damage of any underlying cause, as reflected by estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for more than 3 months. eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> is the cutoff because it has been identified as a predictor of CV events in the general population (6), in patients with diabetes (3,4), and in patients with other CV risk factors (6,7). Given that nearly two thirds of diabetic patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> have normal albuminuria (8), American Diabetes Association (ADA) guidelines (9) recommend that serum creatinine should be measured at least annually and used to calculate eGFR in all diabetic patients, regardless of the degree of albuminuria (8,9). Thus, to establish the primary prevention strategy for diabetic patients with renal damage, a GFR-based approach might be helpful.

Low-dose aspirin therapy has previously been recommended by several key guidelines for primary prevention of CV events in patients with diabetes, although with some inconsistencies (1,9). In 2010, the ADA, the American Heart Association, and the American College of Cardiology Foundation convened a group of experts to create updated recommendations for the primary prevention strategy of low-dose aspirin use in patients with diabetes (1). They performed a new meta-analysis that included two recent randomized controlled trials of aspirin, the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) trial (10), and the Prevention of Progression of Arterial Diseases and Diabetes (POPADAD) trial (11). Both trials enrolled only patients with diabetes and neither showed any significant effect of aspirin to prevent atherosclerotic events.

Based on the currently available evidence (12,13), aspirin appears to have a

From the <sup>1</sup>First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan; the <sup>2</sup>Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; the <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Graduate Medical School of Medical Science, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; <sup>4</sup>Jinnouchi Hospital, Kumamoto, Japan; and the <sup>5</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shizuoka City Hospital, Shizuoka, Japan.

Corresponding author: Yoshihiko Saito, yssaito@naramed-u.ac.jp.

Received 20 August 2010 and accepted 6 November 2010.

DOI: 10.2337/dc10-1615. Clinical trial reg. no. NCT00110448, clinicaltrials.gov.

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc10-1615/-/DC1>.

\*A complete list of the JPAD Investigators is available in the Supplementary Data.

© 2011 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

modest effect on CV events, with an absolute decrease in events depending on the underlying CV disease risk. They jointly stated the recommendation that low-dose aspirin use for prevention is reasonable for adults with diabetes and no previous history of vascular disease who are at increased CV disease risk, but not for adults with low risk. Those adults with diabetes at increased CV disease risk include most of men over age 50 years and women over age 60 years who have one or more of following additional risk factors: smoking, hypertension, dyslipidemia, family history of premature CV disease, and albuminuria (1). Probably because there are sufficient data concerning eGFR, they did not mention eGFR as an additional risk.

The aim of this study was to determine whether GFR-dependent risk stratification affects the efficacy of low-dose aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients with diabetes in the JPAD trial.

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

The objectives and methods of the JPAD trial have been described previously (10). In brief, the JPAD trial randomly assigned 2,539 patients with type 2 diabetes without any history of atherosclerotic diseases between the ages of 30 and 85 years to the aspirin or nonaspirin group. Patients in the aspirin group were assigned to take 81 mg or 100 mg of aspirin once daily. The dosage of aspirin (81 mg or 100 mg) was chosen by each physician. JPAD was a prospective, nonblinded, randomized clinical trial; event adjudication was done by an independent end point committee blinded to treatment assignment. Japanese Pharmaceutical Affairs Law prohibits the use of placebo in large physician-conducted studies.

The primary end point was any atherosclerotic event, which was a composite of sudden death: death from coronary, cerebrovascular, and aortic causes; nonfatal acute myocardial infarction; unstable angina; newly developed exertional angina; nonfatal ischemic and hemorrhagic stroke; transient ischemic attack; or nonfatal aortic and peripheral vascular disease (arteriosclerosis obliterans, aortic dissection, and mesenteric arterial thrombosis) during the follow-up period. Secondary end points were combinations of events: atherosclerotic/ischemic (death from coronary, cerebrovascular causes; nonfatal acute myocardial infarction; unstable angina, newly developed exertional angina;

nonfatal ischemic stroke; transient ischemic attack; or nonfatal peripheral vascular disease), structural (aortic dissection), and hemorrhagic events (hemorrhagic stroke). Adverse events analyzed included gastrointestinal events and hemorrhagic stroke.

We performed a post hoc subgroup analysis to analyze the relationship between renal function and atherosclerotic events and the effect of aspirin in patients with normal and reduced renal function; eGFR was calculated for patients whose serum creatinine was available. The baseline eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  of body surface area) was calculated by the new three-variable Japanese equation for GFR ( $\text{eGFR} = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.739$  [if female]) instead of the Modification of Diet in Renal Disease equation, because in a Japanese population this equation is more accurate than the other equations when compared with measured GFR computed from inulin clearance (14). Those patients without creatinine values at baseline were excluded from this analysis.

## Statistical analysis

Efficacy comparisons were performed based on the time to the first event, according to the intention-to-treat principle, including patients lost to follow-up who were censored at the time of the last visit. We first divided all patients into three groups based on eGFR ( $\geq 90$ , 60–89,  $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), according to the guidelines of the National Kidney Foundation (5). We assessed the difference in baseline characteristics among eGFR groups by *t* test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables and  $\chi^2$  test for categorical variables. We evaluated the effects of the baseline eGFR groups on the cumulative incidences of the primary end point by the Kaplan-Meier method, and differences between groups were assessed with the log-rank test. We used the Cox proportional hazards model to estimate hazard ratios (HRs) and their CIs. We also assessed the effects of aspirin on primary end points stratified by combinations of eGFR groups and age at baseline.

Stratified by eGFR groups, the study population was assessed for the effects of aspirin on atherosclerotic events. We developed Cox proportional hazard models in each stratum of eGFR groups. On the basis of the hypothesis that mild renal dysfunction ( $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) has an interaction with aspirin, we developed

a Cox proportional hazard model with the interaction variable between aspirin and  $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  variable. The included variables were aspirin, dummy variable for  $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  (relative to  $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), dummy variable for  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  (relative to  $\text{eGFR} \geq 90$ ), interaction variable between  $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  and aspirin. We also developed multivariable Cox proportional hazard models to assess the effects of aspirin on primary end points adjusting for age, hypertension, dyslipidemia, and history of smoking to see the robustness.

Differences in adverse events, including any hemorrhagic events and gastrointestinal bleeding according to eGFR, were assessed by  $\chi^2$  test or Fisher exact test. Patients with missing values for any selected variable were excluded from the analyses that used the variable. All statistical analyses were performed using SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). *P* values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

Because 16 patients were excluded from the analysis as a result of the lack of availability of the baseline serum creatinine level, 2,523 of the 2,539 patients originally enrolled in the JPAD trial were included in the current study, as shown in Supplementary Fig. 1. The baseline demographics by eGFR are shown in Supplementary Table 1. The mean (SD) serum creatinine level at baseline was 0.8 (0.3) mg/dL and the mean eGFR was 74 (21)  $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ .

As shown in Table 1, there were no significant differences in baseline demographics between the aspirin group and the nonaspirin group. There were also no significant differences in each category of patients stratified by eGFR, except in the group with  $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  patients, who were significantly older in the aspirin group than in the nonaspirin group, and in the group with  $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ , whose diastolic blood pressure was slightly but significantly higher in the aspirin group than in the nonaspirin group and whose incidence of history of smoking was significantly higher in the aspirin group than in the nonaspirin group.

## Relation between eGFR and primary end points

Incidence of primary end points significantly increased with declining eGFR