

20114026A

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  
－消化管障害に注目したリスク&ベネフィットの検討

平成23年度 研究報告書

研究代表者 池田 康夫

平成24(2012)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  
—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

平成23年度参画医師向け配付資料等 ----- 17

# I . 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 年にセットして、臨床研究は順調に推移している。本調査研究（JPPPGI : Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly - risk assessment of GastroIntestinal events、以下「JPPPGI 調査研究」という）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る。

本研究の最終年次に当たる平成 23 年度に実施した事は以下の通りである。

- (1) JPPP 試験の平成 22 年度、23 年度の年次調査で報告された消化管有害事象について、更なる詳細調査を実施し、その結果を検証した。
- (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配布した。
- (3) 参画医師向けの啓発活動として、アスピリン消化管障害に関する推奨英文献紹介冊子を作成し配布した。
- (4) 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企画し開催した。



..... 研究組織 .....

<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学 主任教授  
内山 真一郎 東京女子医科大学神経内科学分野 主任教授  
島田 和幸 自治医科大学循環器内科学 教授 病院長  
寺本 民生 帝京大学医学部内科学 教授 医学部長  
山田 信博 筑波大学 学長  
及川 眞一 日本医科大学内科学講座（血液・消化器・内分泌代謝部門）教授  
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  
溝上 裕士 筑波大学附属病院光学医療診療部 病院教授  
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  
横山 健次 慶應義塾大学医学部内科学血液内科 講師

<研究協力者>

新保 卓郎 (独) 国立国際医療研究センター医療情報解析研究部長  
後藤 由夫 日本臨床内科医会 名誉会長  
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)

JPPP 参画医師

(平成 23 年 3 月 1 日付け症例登録施設数 : 960)

<データセンター>

(独) 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター (JCRAC データセンター)

< JPPPGI 事務局・コールセンター >

エリアワークス株式会社

## 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）JPPPGI 調査研究計画

本研究の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を全症例を対象として実施する。それを受けて、平成22年度、平成23年度はJPPP試験の年次調査で報告され

た消化管有害事象の更なる詳細調査を実施、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、消化管粘膜傷害に関する最新版のリーフレット製作、アスピリン消化管障害に関する文献紹介冊子を製作し、配布する。また市民公開講座を開催する。

### （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、2008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 JPPPGI 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ことから、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）消化管有害事象詳細調査の結果

平成 21 年から 22 年度にかけ、JPPP にエントリーした対象患者のデータベースから得られた消化管合併症について集計がなされた。22 年度、23 年度には、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た。この報告では、回答の得られた症例について、23 年度までの累積された消化管合併症について要約した。また、平成 22 年度の第 2 次調査までで、治療群を分けない登録患者全体での累積罹患率曲線を作成し、消化管合併症に影響する要因についてポアソン回帰で検討した。

なお JPPP は、2005 年 3 月から患者登録が開始され、2012 年 3 月 1 日までで全登録患者数は 1007 施設から 14,658 例であった。2011 年 9 月の時点の調査対象患者は、13,924 名であった。

#### 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累積で 144 例 (1.0%) 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 20 例を除いた 124 例の出血原因としては、上部消化管病変による出血例が 70 例 (56%) と過半数を占めていた。

上部消化管出血 70 例の内訳では、

胃潰瘍と十二指腸潰瘍（消化性潰瘍）が46例（66％）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が、最終的に症例が固定され、Key Openされて始めて結果が明らかとなる。

下部消化管からの出血例は54例で、

大腸癌を原因とする症例が13例（24％）と多く、次いで、大腸憩室12例、虚血性腸炎8例、大腸炎・直腸炎7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癌からの出血が多かったが、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（累計）

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	4	3	1	3	1	1
胃ポリープ	1	1	0	1	1	0
消化性潰瘍	46	27	19	22	6	1
出血性胃炎	13	5	8	2	0	0
大腸癌	13	8	5	11	0	0
大腸ポリープ	6	3	3	2	0	0
大腸憩室	12	8	4	8	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	7	2	4	0	0	0
痔核	5	2	3	0	0	0
原因不明	20	15	5	3	0	0
合計	144	80	63	61	9	3

2) 発見された消化性潰瘍症例について  
 今回の23年度までに得られた詳細な調査票による結果、212例（1.5％）の

消化性潰瘍を認めた。212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 212 例の男女比は 106 対 106 と男女同数であり、アスピリンの影響が示唆されたが、同様に最終的に Key Open されて結果が明らかとなる。

表 2：消化性潰瘍症例のまとめ（累計）

	症例数	男性	女性	入院例数	輸血例数	死亡
消化性潰瘍	212	106	106	45	8	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 171 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 171 例のうち約半数の 73 例 (43%) を占めていた。胃癌の有病者 73 例は全対象の 14,658 例の 0.50% であり、胃癌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 53 例 (0.36%) や膵臓がん 15 例 (0.10%) なども発見されていた (表 3)。

表 3：消化器癌症例のまとめ（累計）

	症例数	男性	女性	入院例数	輸血例数	死亡
胃癌	73	47	26	53	7	11
食道癌	8	7	1	7	1	3
大腸癌	53	41	12	47	2	6
膵臓癌	15	11	4	4	0	8
胆嚢・胆管癌	10	3	7	4	0	4
小腸癌	4	3	1	1	0	3
咽頭癌	2	1	1	1	0	2
肝臓癌	5	5	0	2	0	1
肛門管癌	1	0	1	1	1	0
合計	171	118	53	120	11	38

#### 4) 消化管出血や消化性潰瘍に関連する要因

平成 22 年度の第 2 次調査までで、消化管出血の罹患率は 0.00233/ 人年であった。男性では相対危険度は 1.72、潰瘍の既往があれば 3.48 であった（表

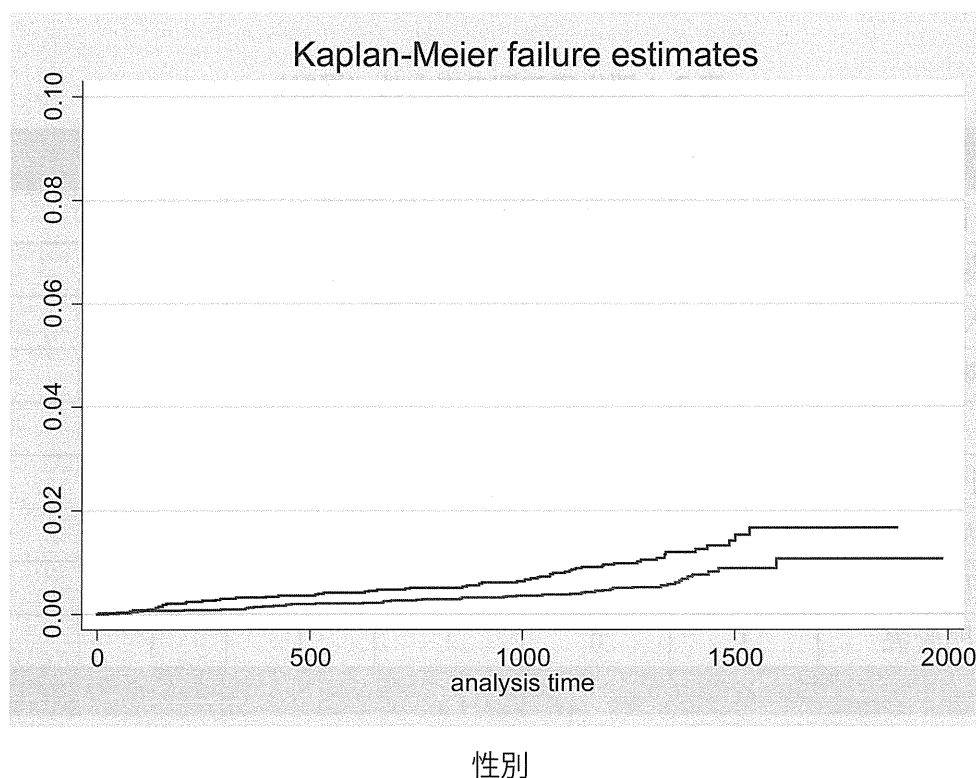
4、図1）。

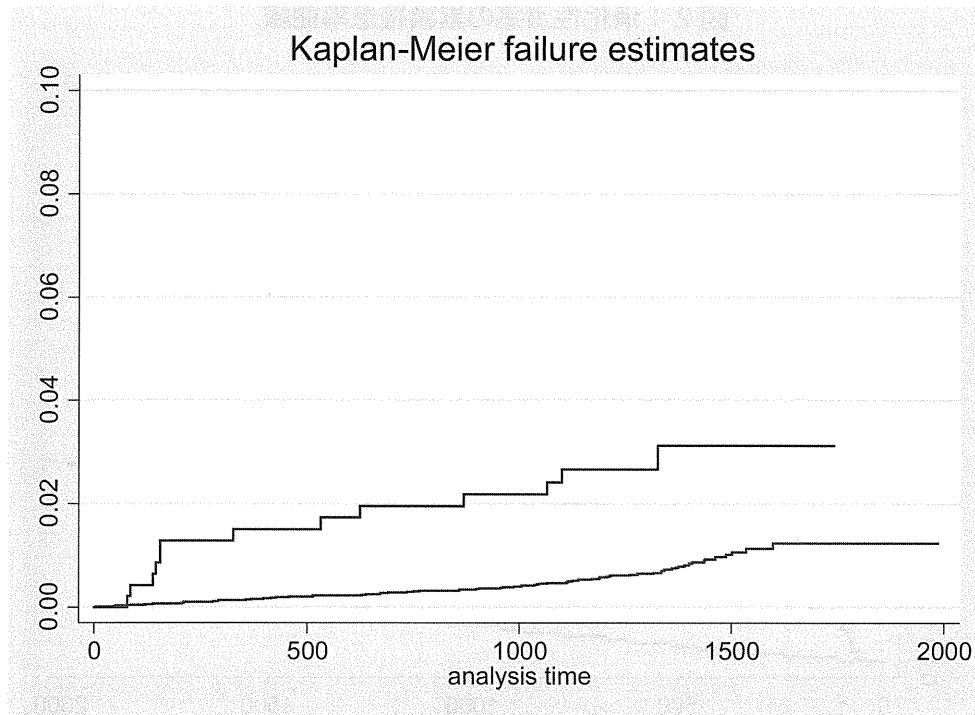
消化性潰瘍の罹患率は 0.00390/ 人年（95%信頼区間 0.00337 ~ 0.00453）であった。潰瘍の既往がある場合の相対危険度は 5.07 であった（表 5、図2）。

表 4：消化管出血に関連する要因

		IRR (相対危険度)	標準誤差	P	IRR の 95%信頼区間	
性別 (男性)		1.72	0.35	0.01	1.16	2.56
年 齢	60-69 歳	1		0.80		
	70-79 歳	0.88	0.18		0.59	1.31
	80 歳以上	1.05	0.38		0.42	1.87
潰瘍の既往あり		3.48	1.04	< 0.01	1.94	6.26

図 1：消化管出血の累積罹患率曲線



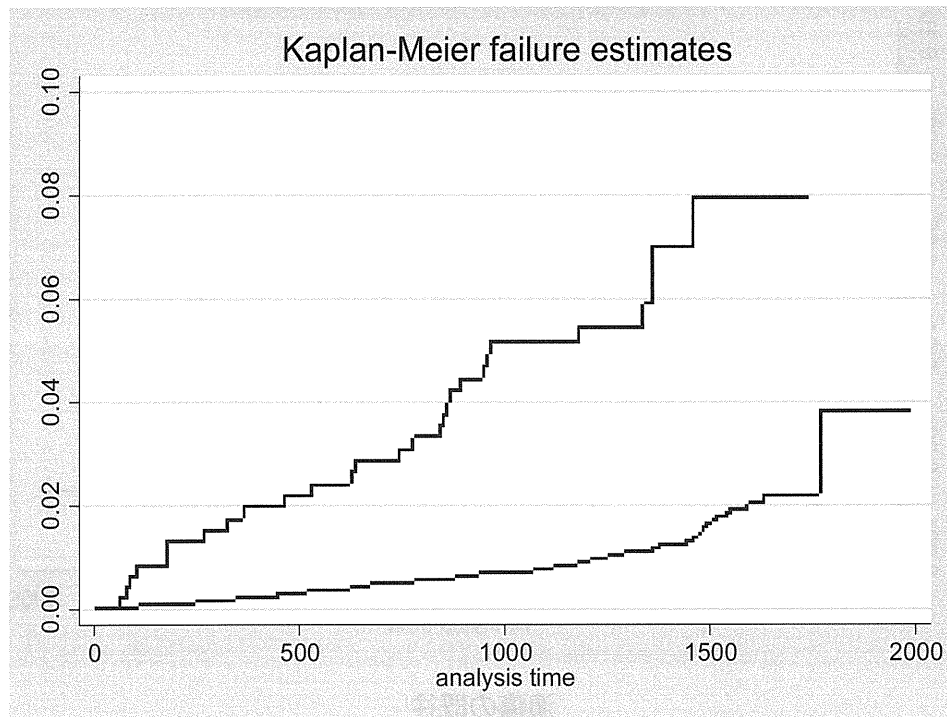


潰瘍の既往

表5：消化性潰瘍に関連する要因

		IRR (相対危険度)	標準誤差	P	IRR の 95%信頼区間	
性別 (男性)		1.22	0.19	0.20	0.90	1.65
年齢	60-69 歳	1		0.16		
	70-79 歳	0.82	0.13		0.60	1.11
	80 歳以上	0.56	0.20		0.28	1.12
潰瘍の既往		5.07	1.06	< 0.01	3.36	7.63

図2：消化性潰瘍の累積罹患率曲線



(2) 患者啓発・参画医師のモチベーション維持

1. 消化管粘膜傷害リーフレット作成

今年度は Vol.3 として、「低用量アスピリンなどの抗血栓薬による消化管粘膜傷害」リーフレットを作成し配布した。抗血小板療法によるアテローム性血栓症の再発予防、アスピリンによる消化管障害、低用量アスピリンによる潰瘍と合併症の予防について詳しく説明されている。

2. アスピリン消化管障害に関する推奨英文文献紹介冊子作成

JPPPGI 研究班では 2001 年から 2011 年までに発行されたアスピリン消化管障害に関する推奨英文文献を抽出し一部文献には抄訳を付けた冊子を作成し配布した。

3. 市民公開講座の開催

健康に関心の深い一般の方々を対象とした本市民公開講座は、曇混じる悪天候にもかかわらず、当日は大勢の受講者で会場は埋め尽くされた。

平石秀幸（獨協医科大学 JPPPGI 研究班）による開会の挨拶では本試験の概要、研究の意義と期待される効果について説明がなされた。引き続き内山真一郎（東京女子医科大学 JPPPGI 研究班）による基調講演「血栓症の予防と管理」では、世界の死因 3 割を占める血栓症の概要、予防対策などについて説明がなされた。血液をさらさらにし血栓症を予防するために、低用量のアスピリンが効果あることはすでに証明されているが、その服用の際の注意点や、

## <概要>

■主題	平成 23 年度 JPPPGI 市民公開講座 「脳卒中・心筋梗塞の予防をめざして」
■日程	平成 24 年 1 月 21 日（土） 13:00 ～ 15:00
■会場	慶應義塾大学医学部 北里講堂（東京都新宿区信濃町 35）
■プログラム	<p>開会挨拶 平石 秀幸（獨協医科大学）</p> <p>基調講演「血栓症の予防と管理」 内山 真一郎（東京女子医科大学）</p> <p>パネルセッション「チャレンジし続ける人生のために」 司 会：山崎 力（東京大学） パネリスト：三浦 雄一郎（プロスキーヤー、冒険家、クラーク記念国際高等学校） 及川 眞一（日本医科大学） 溝上 裕士（筑波大学附属病院） 横山 健次（慶應義塾大学）</p> <p>※三浦雄一郎氏はクラーク記念国際高等学校（北海道深川市）から ネット中継による参加</p> <p>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）</p>
■主催	平成 23 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
■講座事務局	エリアワークス株式会社 〒102-0084 東京都千代田区二番町 1-2-422

食事・運動などの日常の基本的な生活の注意点も説明された。また脳梗塞の前触れとなる一過性虚血発作について、その治療法、再発予防の重要性が説明され、受講者からの質問も相次いだ。

後半のパネルセッション「チャレンジし続ける人生のために」は、山崎 力（東京大学 JPPPGI 研究班）による司会、パネリストとして及川眞一（日本医科大学 JPPPGI 研究班）、溝上裕士（筑波

大学 JPPPGI 研究班)、横山健次(慶應義塾大学 JPPPGI 研究班)、そしてゲストパネリストとして冒険家、プロスキーヤーとして世界的に有名な三浦雄一郎氏を迎え、同氏が学校長を務める北海道深川市のクラーク記念国際高等学校と東京都新宿区の慶應義塾大学医学部北里講堂をネットによる中継で繋ぎ行われた。三浦雄一郎氏からは不整脈、心臓バイパス手術経験、高血圧などの病気からの脱却についての話しや2013年5月に予定している三度目のエベレスト挑戦などの話しがされた。及川眞一からは生活習慣病の予防として具体的に運動方法や食事の取り方について説明された。溝上裕士からは、薬の観点からアスピリンなどの抗血小板薬について説明され、専門医、薬剤師と連携を取り、患者自身が使用している薬について識ることの重要性が話された。横山健次からは、低用量アスピリンを服用している患者が他の病気による手術を受ける場合についての注意点について話しがされた。また会場の受講者からは、受講者自身が抱える病気についてパネリストへの質問が次々とだされ、また三浦雄一郎氏へは日頃の運動や登山への取り組みについて質問が相次ぎ、各パネリストは真摯な対応を行った。

最後に上村直実(国立国際医療研究センター JPPPGI 研究班)による閉会の辞として、ゲストパネリストの三浦雄一

郎氏への謝意が述べられ、また受講者へは豊かな老後を健康に過ごすために食生活に気を配るだけではなく、適度な運動をして自身が目標・目的を持って過ごすこと、そして病気を予防するために、自分自身でできる健康管理をしっかりと行い、飲んでいる薬を正しく理解し、専門医に診療を受けることを話した。

※市民公開講座アンケート回答は添付資料を参照のこと。

#### 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血栓予防効果と共に考え得るリスクとしての消化管出血など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もとに、より詳細な消化管有害事象調査を行い、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

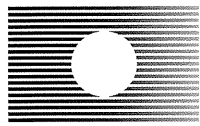
## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当無し

## II. 添付資料







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

平成 年 月 日

先生 御机下

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。

平成23年度 JPPP 試験最終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等がありましたら、事務局までお問い合わせ下さい。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。また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23年度 消化管有害事象調査票 .....枚
2. 返送用封筒

**調査票の返送締切日**

平成 年 月 日 ( )

(返送用封筒 または FAX : 0800-8008235 でご返送ください)

**本件に関するお問合せ先**

JPPPGI 試験事務局 (コールセンター)

〒102-0084 東京都千代田区二番町 1-2-422 エリアワークス株式会社内

Tel : 0800-8008158 Fax : 0800-8008235



# JPPPGI

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

平成 年 月 日

先生 御机下

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。

御多忙のところを消化器系有害事象詳細調査へのご回答いただきまして誠にありがとうございました。ご協力に心より感謝し図書カードを贈呈させていただきます。

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>

図書カード .....枚

<本件に関するお問合せ先>

JPPPGI 試験事務局（コールセンター）

〒102-0084 東京都千代田区二番町1-2-422 エリアワークス株式会社内

Tel : 0800-8008158 Fax : 0800-8008235