報　道　資　料

奈良県立医科大学

日本人糖尿病患者の心血管疾患一次予防法における低用量アスピリン療法の位置づけを発表

糖尿病は心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患発症の重要な危険因子であり，その予防対策は重要な医療上の課題です．糖尿病患者の心血管疾患一次予防法として，従来から低用量アスピリン療法が推奨されていましたが，最近ではその効果に疑問が持たれていました．

奈良県立医科大学　斎藤能彦教授らの研究グループは，平成 28 年 11 月 15 日に米国ニューオリンズで開催された米国心臓学会議において，日本人の糖尿病患者の心血管疾患一次予防法としての低用量アスピリン療法の有効性を 10 年にわたり追跡調査した JPAD2 研究を発表しました．この研究では，低用量アスピリン療法は心血管疾患を予防する効果が認められず，むしろ消化管出血の危険性が増加することが示されました．この発表内容は，循環器学領域のトップジャーナルの一つである米国科学誌「Circulation」に同日掲載されました．

【研究の背景と目的】

糖尿病患者においては，心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患が高率に発症することが知られており，その予防対策は重要な医療上の課題です．糖尿病患者における心血管疾患予防法には，従来から血糖や血圧，脂質などの危険因子の管理が重要と考えられており，薬物療法として低用量アスピリン療法が推奨されてきました．奈良県立医科大学　斎藤能彦教授，国立循環器病研究センター　小川久雄理事長，兵庫医科大学　森本剛教授らの研究グループは，2008 年に「日本人 2 型糖尿病患者における低用量アスピリン療法の心血管疾患一次予防」に関する研究報告(JPAD 研究)を行いました(JAMA. 2008;300:2134-2141)．JPAD 研究では 4.4 年の観察期間において，低用量アスピリン療法による心血管疾患予防効果は認められませんでした．同様の報告が同時期に英国からも報告されたこともあり，糖尿病患者への心血管疾患一次予防法としての低用量アスピリン療法には疑問が持たれるようになりました．しかしながら，JPAD 研究には観察期間中に予め想定された心血管疾患の発症が認められなかったことなど，解決すべき問題点もありました．

この度，斎藤教授らの研究グループは JPAD 研究に参加した 2539 名の日本人 2 型糖尿病患者を対象に，JPAD 研究終了後 8 年間の追跡調査(JPAD2 研究)を行いました．より長期間にわたる追跡調査により，糖尿病患者における低用量アスピリン療法の心血管疾患予防効果を検証することが研究の目的です．

【研究の方法】

JPAD 研究は，2002 年から 2005 年にかけて心血管疾患の既往のない 2 型糖尿病患者 2539 名を募集し，無作為に低用量アスピリン投与群，非投与群に割付を行いました．JPAD 研究は 2008 年 4 月に終了しましたが，その後も 2015 年 7 月まで追跡調査を行い，心血管疾患の発症，出血性疾患の発症について調査を継続しました(JPAD2 研究：図 1 A)．JPAD 研究終了後の低用量アスピリン療法の継続要否については，対象患者の各主治医の判断に委ねられました．

【研究の成果】

2015 年 7 月の追跡調査時点で観察期間は 10.3 年(中央値)となり，観察期間中に低用量アスピリン投与群では 270 名が低用量アスピリン療法を中断し，非投与群では 109 名が低用量アスピリン療法を開始していました(図 1B)．低用量アスピリン療法の効果を検証するにあたり，これらの低用量アスピリン療法割付から逸脱した患者を除外した解析(Per-protocol 解析)を行いました．

心血管疾患の発症は，低用量アスピリン療法群 151 名(15.2%)，非投与群 166 名(14.2%)において認められました．心血管疾患の発症に及ぼす低用量アスピリン療法の効果を検証した解析では，低用量アスピリン療法による心血管疾患予防効果は認められませんでした(ハザード比[HR] 1.14, 95%信頼区間[CI] 0.91– 1.42 ; 図 2)．この結果は，年齢や性別，血糖コントロール状況，腎機能，喫煙の有無，高血圧症，脂質異常症の合併で補正解析を行った後も同様の結果でした(HR 1.04, 95% CI 0.83 – 1.30).

出血性疾患は低用量アスピリン療法を中断する主たる原因となると考えられたことから，出血性疾患を解析するにあたり，元の割付に準じて全員を対象に解析(Intention-to-treat 解析)を行いました．出血性疾患は低用量アスピリン療法群 80 名(6%)，非投与群(5%)において認められましたが，そのうち消化管出血では低用量アスピリン療法群 25 名(2%)，非投与群 12 名(0.9%)と出血の危険性が増加することがわかりました．

【研究結果の意義】

本研究の結果からは，心血管疾患既往の無い日本人 2 型糖尿病患者において低用量アスピリン療法は心血管イベントに対する一次予防目的では勧められないことが示唆されます．しかしながら，本研究の結果が民族・人種を超えて普遍的な結果であるかどうかは，現在進行中の国際研究の結果を待つ必要があると考えられます．

【論文情報】

掲載誌： Circulation 誌 2016 年 11 月 15 日付（米国中部標準時午前 10 時）

論文タイトル：Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial

（2 型糖尿病患者における心血管疾患予防法としての低用量アスピリン療法：無作為比較対照試験の 10 年追跡調査から）

論文著者：斎藤能彦[1]，岡田定規[1,2]，小川久雄[3]，副島弘文[4]，作間未織[5]，中山雅文[6]，土肥直文[7]，陣内秀昭[8]，脇昌子[9]，桝田出[10]，森本剛[5]

1: 奈良県立医科大学 第 1 内科学
2: 奈良県立医科大学 糖尿病学講座
3: 国立循環器病研究センター
4: 熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学
5: 兵庫医科大学 臨床疫学
6: 中山内科・循環器内科クリニック

7:　奈良県西和医療センター　循環器内科
8:　陣内病院
9:　静岡市立静岡病院　内分泌・代謝内科
10:　武田病院　健診センター

【問い合わせ先】

岡田　定規
奈良県立医科大学　糖尿病学講座　助教　（第一内科兼任）
Tel:　0744-22-3051（内線 6106）　Fax: 0744-22-9726
E-mail: saokada@naramed-u.ac.jp

図 1

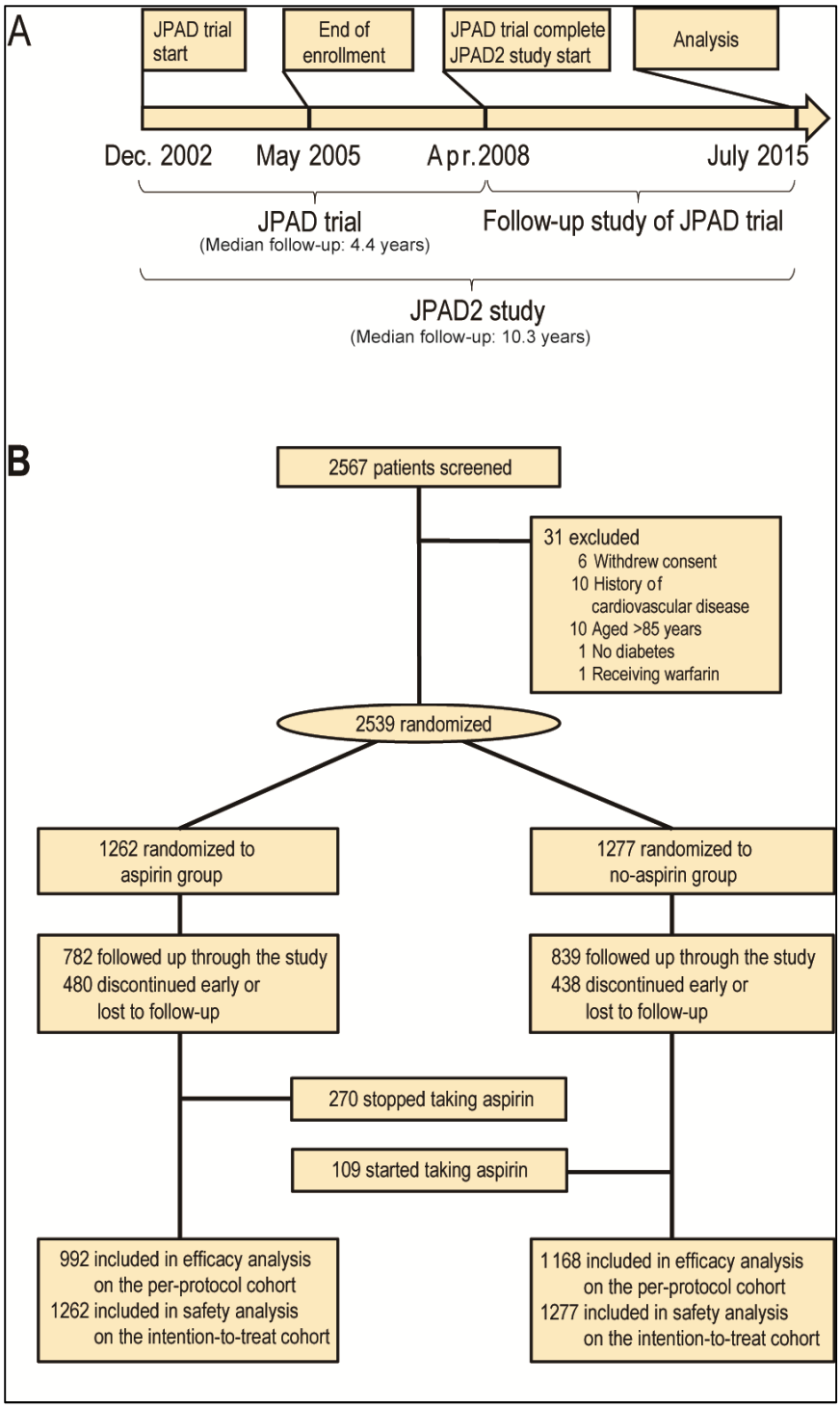
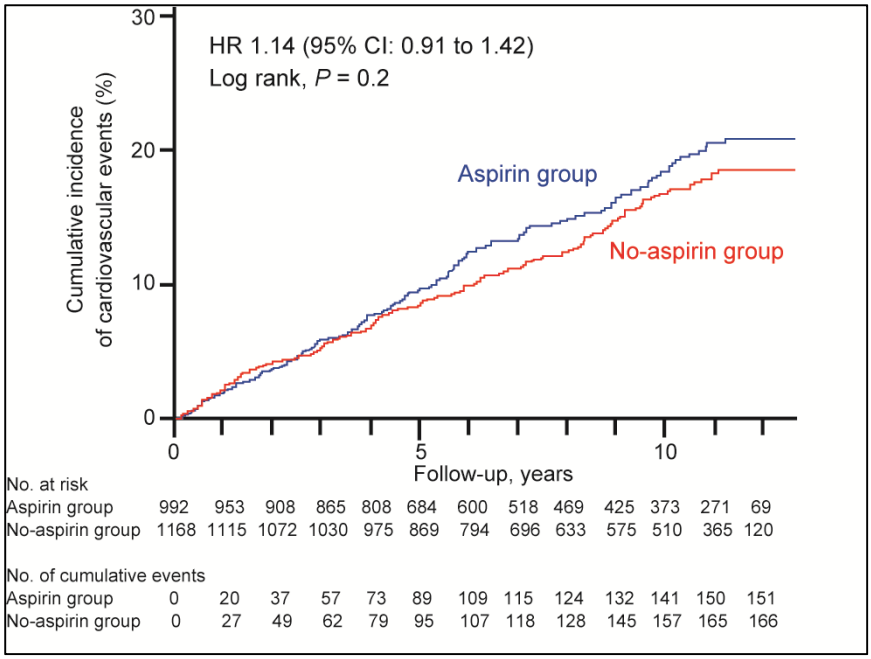

A
JPAD trial start
End of enrollment
JPAD trial complete JPAD2 study start
Analysis
Dec. 2002
May 2005
Apr.2008
July 2015
JPAD trial
(Median follow-up: 4.4 years)
Follow-up study of JPAD trial
JPAD2 study
(Median follow-up: 10.3 years)
B
2567 patients screened
31 excluded
6 Withdrew consent
10 History of cardiovascular disease
10 Aged >85 years
1 No diabetes
1 Receiving warfarin
2539 randomized
1262 randomized to aspirin group
1277 randomized to no-aspirin group
782 followed up through the study
480 discontinued early or lost to follow-up
839 followed up through the study
438 discontinued early or lost to follow-up
270 stopped taking aspirin
109 started taking aspirin
992 included in efficacy analysis on the per-protocol cohort
1262 included in safety analysis on the intention-to-treat cohort
1 168 included in efficacy analysis on the per-protocol cohort
1277 included in safety analysis on the intention-to-treat cohort

図 2


HR 1.14 (95% CI: 0.91 to 1.42)
Log rank, P = 0.2
Cumulative incidence of cardiovascular events (%)
30
20
10
0
Aspirin group
No-aspirin group
0
5
10
Follow-up, years
No. at risk
Aspirin group 992 953 908 865 808 684 600 518 469 425 373 271 69
No-aspirin group 1168 1115 1072 1030 975 869 794 696 633 575 510 365 120
No. of cumulative events
Aspirin group 0 20 37 57 73 89 109 115 124 132 141 150 151
No-aspirin group 0 27 49 62 79 95 107 118 128 145 157 165 166