



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

糖尿病における動脈硬化性イベントの1次予防: JPAD 研究より学んだこと

斎藤能彦*



斎藤能彦

1981年 奈良県立医科大学卒業
1981年 京都大学医学部附属病院研修医
1982年 浜松労災病院内科医員
1985年 京都大学医学部附属病院第二内科
1992年 国立循環器病センター研究所病因部高血圧研究室室長
1995年 京都大学医学部附属病院第二内科助手
2002年 現職

Primary prevention of atherosclerotic events in patients with diabetes mellitus: Lesson from the JPAD trial

Yoshihiko SAITO

Key words: アスピリン, 2型糖尿病, 1次予防

はじめに

2型糖尿病は疑いのある人を加えると実に有病者が2000万人をこえ、今や国民病といっても過言ではない。2型糖尿病の管理を実施する上で最も重要な問題は、2型糖尿病症例が動脈硬化性心血管イベントを発症し、糖尿病を罹患していない国民の平均寿命より約10年短いことである。したがって、糖尿病症例において動脈硬化性心血管イベントの1次予防法の確立は極めて重要な意味をもつ。

糖尿病の脳心血管イベント予防戦略としては、糖尿病の血糖コントロール、血圧コントロール、脂質コントロール等が重要であるが、血管イベントの1次予防として、その有効性に関して永らく議論されてきた低用量アスピリンによる効果(表1)をわれわれが実施したJapanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)研究¹⁾をもとに考えてみたい。

1. JPAD 研究の背景

JPAD 研究が企画された2002年当時は、糖尿病

における低用量アスピリンの脳心血管の2次予防効果は認められていたが、1次予防に関するエビデンスは全く構築されていなかった。しかし、おそらく2次予防で有効である方法は1次予防にも有効であろうとの考えから、2003年に米国糖尿病学会(ADA)は1型あるいは2型糖尿病症例における脳心血管イベント1次予防目的で、高リスクの糖尿病症例には低用量アスピリンの使用を考慮すべきである勧告していた²⁾。

2. JPAD 研究

JPAD 研究は、熊本大学循環器内科小川久雄教授を主任研究者として奈良県立医科大学第一内科、京都大学教育研究センターが中心になり、全国163カ所の病院あるいは診療所に勤務されている先生方のご協力を得て、2539例の心血管病の既往のない2型糖尿病症例が登録され、低用量アスピリン(81 mgあるいは100 mg/日)群と投与されない群にランダムに割り付けられ、平均4.6年フォローされた。アスピリン群の平均年齢は65歳、糖尿病歴は7.3年、非アスピリン群の平均年齢は64歳、糖尿病歴は6.7年であった。1次エンドポイントはすべての動脈硬化性イベントの複合エンドポイント(致死性・非致死性脳卒中、致死性・非致死性心筋梗塞、新規不安定狭心症、新規狭心症、大動脈・抹消血管傷害)とした。2次エンドポイントは1次エンドポイントの

*責任者連絡先:

奈良県立医科大学 第一内科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
Tel: 0744-22-3051, Fax: 0744-22-9726
E-mail: yssaito@nmu-gw.naramed-u.ac.jp

表1 低用量アスピリンの心血管イベントの1次予防効果を検討した大規模試験

	PHS	BMS	WHS	HOT	PPP	JPAD	POPADAD
報告年	1989	1988	2005	1998	2003	2008	2008
対象	Healthy men	Healthy men	Healthy women	HT	≥1 CVD risk, >50 yo	2型DM	>40 yo, DM ABI<0.99
対象数	22071	5139	39876	18790	4498	2539	1276
糖尿病症例の数(%)	533(2.4)	101(2.0)	1027(2.6)	8%の記載のみ	1031(23)	2539(100)	1276(100)
1次エンドポイント	CV mortality	All cause mortality	MI, stroke, CV death	MI, stroke, CV death	CE of CV death, MI stroke	All atherosclerotic events	CV death, MI, stroke, amputation
1次エンドポイントHR	0.96	0.9	0.91	0.85*	0.77*	0.8	0.98
2次エンドポイントHR	AMIに対しでは0.6*	AMIに対しでは0.65*	卒中に対しでは0.83*		DMでは0.9	0.68* 65歳以上のみ	

*p<0.05

それぞれのイベントと死亡とした。

JPAD研究では、動脈硬化性のイベント数は全てで154であり、これは予想の3分の1であった。非アスピリン群のイベント数は86(17.0/1000人・年)であるのに対してアスピリン群ではイベント数が68(13.6/1000人・年)であり、約20%の減少が認められたが、統計的に有意差は認められなかった(p=0.16)(図1)。65歳以上の症例(1363例)のサブ解析では、動脈硬化性イベント数はアスピリン群ではHRが0.68であり統計的に有意(p=0.046)に非アスピリン群と減少していた。その他脳内出血や重篤な消化管出血はアスピリン群と非アスピリン群でも同等であった。

3. JPAD研究の危険因子によるサブ解析

われわれは、JPAD研究の対象を用いて、どのような糖尿病症例で低用量アスピリンのイベント抑制効果が観察されるのかを検討してきた。

先に述べたように、JPADを最初に報告した時には65歳以上のサブグループでは低用量アスピリンの心血管イベント抑制効果が有意に認められたが、その他、高血圧合併症例、脂質異常症合併症例、喫煙者とうの危険因子を併せ有しているサブグループ

では低用量アスピリンの効果は認められなかった。

その他、CKDとの関係を解析したサブ解析では、eGFRが90 ml/min/1.73 m²以上の腎機能正常症例と、eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満の慢性腎臓病症例では低用量アスピリンの効果は認められず、認められたのはeGFRが60 ml/min/1.73 m²以上90 ml/min/1.73 m²未満の軽度に腎機能が低下しているサブグループであった³⁾。

4. 糖尿病の治療方法別のサブ解析

次にわれわれは、糖尿病症例において治療方法別のサブ解析を実施した。一般的に、食事療法のみ症例は軽症であり、血糖コントロールが不良になるに従って経口血糖降下薬療法、インスリン療法へと変化するとともに糖尿病の合併症の頻度が増加することが知られている(表2)。

このサブ解析において、低用量アスピリンのイベント抑制効果が認められたのは、意外なことに、最も危険因子の合併の少なく糖尿病の罹病歴の最も短い食事療法群のみであった⁴⁾。

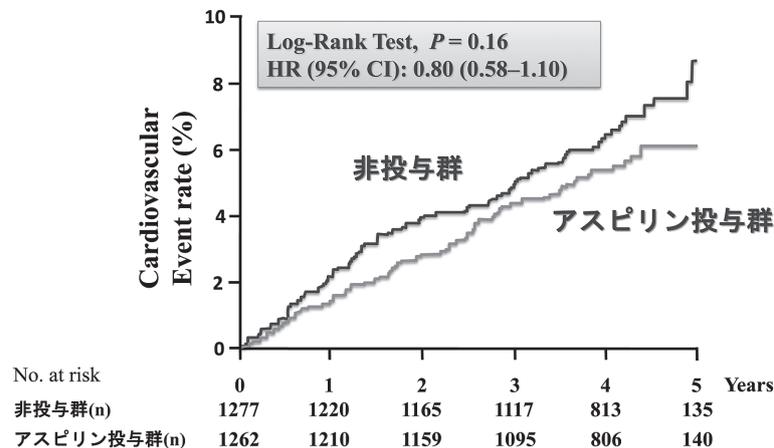


図1 JPAD 研究の主要結果

表2 糖尿病治療別グループの特徴

	Insulin	OHA	Diet alone	P value
症例数, n(%)	326(13)	1,750(69)	463(18)	—
年齢, y(SD)	62(10)	65(10)	65(10)	<0.0001
男性, n(%)	184(56)	952(54)	251(54)	0.8
BMI, kg/m ² (SD)	23(4)	24(4)	25(4)	<0.0001
罹病歴, y, median(IQR)	13(7.7-19.1)	7.2(3.3-12.1)	3.5(1.0-7.6)	<0.0001
HbA _{1c} (JDS), %(SD)	7.7(1.5)	7.2(1.3)	6.3(0.8)	<0.0001
FPG, mg/dL(SD)	158(57)	149(50)	130(32)	<0.0001
Retinopathy, n(%)	140(43)	205(12)	20(4)	<0.0001
Nephropathy, n(%)	66(20)	220(13)	36(8)	<0.0001
Neuropathy, n(%)	104(32)	176(10)	20(4)	<0.0001
Hypertension, n(%)	156(48)	983(56)	334(72)	<0.0001
Dyslipidemia, n(%)	132(40)	953(54)	260(56)	<0.0001

5. 考察

JPAD が開始された後いくつか低用量アスピリンの糖尿病症例における1次予防効果に関して重要な研究が報告された。PPP 研究では、1031 例の糖尿病症例を対象にしたサブ解析では、1次エンドポイントである心血管死亡と急性心筋梗塞と脳卒中の発症の複合エンドポイントを減少させることは認められなかった。2008年に報告されたPOPADA 研究⁵⁾はJPAD 研究より重症の糖尿病症例で高リスクの糖尿病症例のみを対象にした研究であるが低用量ア

スピリン療法による心血管イベントの抑制効果は全く認められなかった。これらの研究を受けて、2010年に発表されたADA/AHA/ACCF 共同ステートメント⁶⁾では、2003年のガイドラインよりは随分低用量アスピリンに効果に関してトーンダウンしているが、まだ、高リスクの糖尿病症例において低用量アスピリンの心血管イベント1次予防効果はより期待できるという立場は継続されている。

JPAD 研究の結果から低用量アスピリンの心血管イベントの1次予防効果は糖尿病症例では認められず、サブ解析からの結果からも、65歳以上のサブ

解析以外では全てリスクの低いサブグループで低用量アスピリンの1次予防効果が観察されていることは、今後アスピリンに効果を考える上で重要な所見と考えている。

糖尿病症例での心血管イベントの1次予防戦略は少なくともアスピリンだけに頼るのではなく、総合的な管理が必要であると思われる。

著者の利益相反(COI)の開示：

臨床研究(治験)(小野薬品(株), 田辺三菱製薬(株), 興和創薬(株), 塩野義製薬, ノバルティスファーマ(株), ファイザー(株), 研究費(受託研究, 共同研究, 寄付金等)(MSD(株), 武田薬品工業(株), 田辺三菱製薬(株), 塩野義製薬(株), ノバルティスファーマ(株), 第一三共(株), 協和発酵キリン(株), アストラゼネカ(株), アステラス製薬(株), 大塚製薬(株), 帝人ファーマ(株)), その他報酬(小野薬品工業(株)(アドバイザーとして))

文献

- 1) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* **300**: 2134–2141, 2008.
- 2) Colwell JA; American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* **26** (Suppl 1): S87–S88, 2003.
- 3) 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: Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care* **34**: 280–285, 2011.
- 4) 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 Trial Investigators: Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. *Diabetes Care* **34**: 1277–1283, 2011.
- 5) Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh: The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* **337**: a1840, 2008.
- 6) Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* **33**: 1395–1402, 2010.