Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial

小川 久雄

〔日内会誌 100 : 218~223, 2011〕

Key words 糖尿病, アスピリン, 一次予防

1. はじめに

循環器領域では, 1980年代から欧米において臨床研究が盛んに行われ, 心筋梗塞の二次予防としてのアスピリンの有効性は, The Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) trial¹⁾において確立し, β 遮断薬も心筋梗塞の死亡を減少させるという結果²⁾より心筋梗塞二次予防における重要性が認められる事となった. さらに, 急性心筋梗塞後の心不全ならびに左心機能低下例を対象としたSAVE試験³⁾にてACE阻害薬の有用性が示された. また, 冠動脈疾患を有する患者の二次予防としてのスタチンによる心血管イベントの減少に関しては多くのエビデンスが得られた^{4, 5)}.

我々は1994年から心筋梗塞二次予防のエビデンスの創出を目指して臨床研究に取り組んできた. この頃は臨床研究の評価が低く全く評価されなかった. しかし, 近年その機運が急速に盛

り上がりつつある. まず行ったのがアスピリンの再梗塞予防に関するエビデンスであるJapanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS)⁶⁾, 次に欧米の心筋梗塞の二次予防ガイドラインにおいて β 遮断薬の使用が記載されているにも関わらず日本ではJAMISにおいて β 遮断薬の使用頻度は少なくCa拮抗薬が多い点を批判されたため, 1998年から行ったのがCa拮抗薬と β 遮断薬の比較試験Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study⁷⁾である. 前述のように, この頃欧米においては冠動脈疾患二次予防におけるスタチン療法の効果は確立していたが日本では未だ十分なエビデンスが揃っているとは言い難く, JBCMI Studyでもスタチンの使用は25%であった. そのため2002年から行ったのがスタチン療法の効果をみたMulticenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)⁸⁾であった.

熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学

Series, Clinical Study from Japan and its Reflections ; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial.

Hisao Ogawa : Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences Kumamoto University, Japan.

図 1. JPAD Trial 対象患者のフローチャート（文献 9 より引用）

そして糖尿病の心筋梗塞や脳梗塞における重要性を認識し一次が重要であると考え、2002 年 12 月から一次予防試験である Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial⁹⁾に取り組んだ。本稿では JPAD Trial について解説し、その意義や問題点について述べる。

2. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial

本研究は、日本人の糖尿病患者にアスピリンの一次予防効果はあるかという事を検証する目的で行われた一次予防の成績である。2 型糖尿病で、年齢は 30～85 歳、虚血性心疾患や脳卒中など動脈硬化性疾患の既往のない男女 2,539 人を対象とした。低用量アスピリン (81 mg/日または 100 mg/日) 投与群と非アスピリン投与群に無作

為に割りつけて検討した。追跡期間中に起こった動脈硬化性複合イベント (突然死、冠動脈/脳血管/大動脈が原因の死亡、非致死性急性心筋梗塞、不安定狭心症、新たに起こった労作性狭心症、非致死性脳卒中、一過性脳虚血発作、非致死性大動脈/末梢血管疾患) の発生を一次エンドポイントとした。日本国内の 163 施設が参加した、多施設共同ランダム化比較試験 (RCT) で、PROBE (prospective, randomized, open-label, controlled trial with blinded end-point assessment) 法で行った。2,539 人が、低用量アスピリン群 1,262 人とコントロール群 1,277 人にランダムに割り付けられた。追跡期間の中央値は 4.37 年であった (図 1)。

追跡期間中に、アスピリン群で 68 人 (68/1,262 = 5.4%)、コントロール群で 86 人 (86/1,277 = 6.7%) にイベントが発生した。アスピリン群で少ない傾向にあったが、ハザード比は 0.80 (95% 信頼区間 0.58～1.10, $p=0.16$) で、両群間に有意差は

図 2. 総動脈硬化性イベントの累積発生率 (Kaplan-Meier 曲線) (文献 9 より引用)

図 3. 65 歳以上の糖尿病患者の総動脈硬化性イベントの累積発生率 (Kaplan-Meier 曲線) (文献 9 より)

みられなかった (図 2)。二次評価項目のうち、致死性心筋梗塞と致死性脳卒中の合計を求めたところ、アスピリン群 1 人 (脳卒中)、コントロール群 10 人 (5 人が心筋梗塞、5 人が脳卒中) に起こり、ハザード比は 0.10 (95% 信頼区間 0.01～

0.79, $p=0.0037$) で、アスピリン群で有意に少ないという結果であった。サブグループ解析の結果、65 歳以上だけに限った場合に、ハザード比が 0.68 (95% 信頼区間 0.46～0.99, $p=0.047$) となり、アスピリン群に有意に少なかった (図 3)。

一方、死亡は、アスピリン群 34 人、コントロール群 38 人に起こり、ハザード比は 0.90 (95% 信頼区間 0.57~1.14, $p=0.67$) で有意差はなかった。追跡期間中に見られた有害事象に関しては、脳出血および重症の消化管出血は、アスピリン群 10 人、コントロール群 7 人に起こったが有意差はなかった。今回の試験で発生したイベント数は、久山町研究や舟形町研究といった疫学研究を基に予想されたイベント数の 3 分の 1 で、予想を大きく下回った。アスピリンが全体的な心血管イベントを有意差こそ出なかったが減少させたこと、冠動脈死および脳血管死を減少させたこと、また 65 歳以上の患者には効果があることが示せたことは意義深い。

最近報告された Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration のメタ解析では心血管疾患一次予防に対するアスピリン療法は重篤な心血管イベントの抑制には有用という結果であった¹⁰⁾。しかし、the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD)¹¹⁾ と the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) trial¹²⁾ ではアスピリンの効果はなかった。我々の見解としてはこれらの 2 つのトライアルは ankle brachial index (ABI) がそれぞれ 0.99 以下と 0.95 以下であり、登録患者は既に心血管疾患を有している症例であり真に一次予防のトライアルであったかどうか疑問が残る¹³⁾。どのような症例にベネフィットがリスクを上回るかを検討していく必要があるが、JPAD trial から日本人において 65 歳以上の糖尿病患者は 1 つのアスピリン投与の基準となり得ると思われる。JPAD Trial は糖尿病の一次予防に関する代表的な研究となり、2010 年の American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation からステートメントの中に引用されるに至った^{14~16)}。すなわち共同声明をまとめると次のような結論になる、と考える。

男性 50 歳以上、女性 60 歳以上で 1 つ以上 major risk factor (喫煙、高血圧、脂質代謝異常症、心疾患家族歴、高血圧、微量アルブミン尿) を持つものは一次予防薬としてアスピリン服用が推奨される。当然ながら出血リスクのある患者や低リスク患者には推奨されず、中間リスクのものに関しては考慮にとどまる。

3. JPAD Trial の特徴

Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS), Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study, Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) は二次予防試験であり、関連病院や全国の知り合いの先生の御協力で完成できた。しかし (JPAD) Trial は一次予防試験なので公立病院の糖尿病専門医や開業医の先生にお願いするしかなく、途方に暮れていた。しかし、本研究の発案者である奈良県立医大の斎藤能彦教授、当時大学にいて現在は天草で開業されている中山雅文先生、熊本で開業されている糖尿病専門医の陣内富男先生、原口義邦先生、坂本安弘先生、国立循環器病センターレジデント時代の同級生で静岡市立病院の脇昌子先生、大学時代の先輩で福岡の開業医である花岡陽一先生、玉名で開業されている菅弘文先生、大学の同級生でもある、杏尾修一先生、20 年以上前から親しくさせていただいていた旭川の横田裕光先生らの励ましでスタートし、北海道から沖縄まで全国の開業医の先生方の御協力で完成できた。また、論文作成の統計や構成では京都大学医学教育推進センターの森本剛先生に非常に御世話になった。そして、本研究は 2008 年では糖尿病患者におけるアスピリンの一次予防試験としては世界最大の試験となり、

2008年11月9日循環器では世界最大の学会であるAmerican Heart Association (AHA) 2008の会場となったNew Orleans Convention CenterでLate-breaking Clinical Trialの第一日目に発表出来た。JPADは同日JAMA-EXPRESSに同時掲載された。AHA初日での発表さらに論文の同時掲載は日本人で初めての事だった。会場には一万人の聴衆が詰めかけ立錫の余地もなかった。

思い返せば、MUSASHI Studyの結果、日本人の心筋梗塞にもアメリカ人と同じようにスタチンは有効であることを証明し、JAMIS、JBCMI studyは日本のガイドラインに引用された。前述のようにJAMISの頃は日本における臨床研究の評価は低く、実際日本循環器学会のポスター会場で聴衆は4人という事もあった。JAMISは登録から論文作成までほとんど一人でやった。平日は登録を秘書の女性が手伝ってくれたが、土、日曜日は休み無く全国の循環器内科医からの対応、乱数表を用いての割付を行った。連絡はファックスを用いて手書きで行った。あまりにもアカデミックでない仕事に嫌気もさしたが、誰かがやらないといけないという義務感のみであった。ところがJBCMI studyの頃になると、全国から注目を浴び出し、MUSASHIでは臨床研究では日本の第一人者の一人と評価されるに至った。しかし、基礎研究の先生方が目標とし掲載されると本当に喜ばれるNature, Cell, Scienceに負けない雑誌にいつかはアクセプトされたいと常々思っていた。そのレベルの臨床雑誌はNew England Journal of Medicine, Lancet, JAMA (The Journal of the American Medical Association) しかなく未だ遠い存在であった。前述の基礎の雑誌は日本からの採択は稀ではないが、臨床の3大雑誌には日本からはほとんど採択されていない。しかし、大規模臨床研究を始めて14年目の2008年にそのチャンスが巡ってきたのであった。これは、AHAのLate-breaking Clinical Trialに採択されたので巡ってきたチャンスと考え、一カ月

間は診療が終わって毎日午前3時くらいまで必死で論文を書き、Reviewerへの回答もほぼ完璧に行えた。夢の中でも論文を書いていたほどであった。午前2~3時くらいに睡魔に襲われた時はCCUにおいて徹夜で患者管理をしていた頃は走馬燈のように想い浮かび頑張ることができた。やはりこの点でも長い臨床経験が生かされたと思う。

4. 今後の展望

我々は日本における抗血小板療法のエビデンスとしてのJapanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS)、心筋梗塞後のイベント抑制に対するCa拮抗薬と β 遮断薬の比較試験であるJapanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study、急性心筋梗塞に対するスタチン療法の効果を検討したMulticenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)を行ってきた。また、一次予防試験であるTrial Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trialを行い本稿で解説した。日本人と欧米人では環境や病態が異なるので治療についても日本人独自のエビデンスが必要になってくる。今後も様々な治療法に関して多施設共同大規模無作為試験による日本でのエビデンス出現が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：小川久雄：講演料 (エーザイ、サノフィ・アベンティス、第一三共、バイエル薬品)、研究費・助成金 (喫煙科学研究財団、第一三共)、寄付金 (エーザイ、サノフィ・アベンティス、第一三共、バイエル薬品)

文 献

- 1) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Sur-

- vival) Collaborative Group : Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet* 2 : 349-360, 1988.
- 2) β -blocker Heart Attack Trial Research Group : A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 247 : 1707-1714, 1982.
 - 3) Pfeffer MA, et al : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction Results of the survival and ventricular enlargement trial. The Save investigators. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992.
 - 4) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 : 1383-1389, 1994.
 - 5) Schwartz GG, et al. for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators : Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 285 : 1711-1718, 2001.
 - 6) Yasue H, et al., on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators : Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83 : 1308-1313, 1999.
 - 7) The Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators : Comparison of the effects of beta-blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 93 : 969-973, 2004.
 - 8) Sakamoto T, et al. on behalf of the Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) : Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 97 : 1165-1171, 2006.
 - 9) Ogawa H, et al, for the 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.
 - 10) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, et al : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373 : 1849-1860, 2009.
 - 11) Belch J, et al : 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.
 - 12) Fowkes FG, et al : Aspirin for asymptomatic atherosclerosis trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index : a randomized controlled trial. *JAMA* 303 : 841-848, 2010.
 - 13) Soejima H, et al : Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. *Thrombosis and Haemostasis* 104 : 1085-1088, 2010.
 - 14) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Diabetes Care* 33 : 1395-1402, 2010.
 - 15) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *JACC* 55 : 2878-2886, 2010.
 - 16) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Circulation* 121 : 2694-2701, 2010.