

薬物治療における性差に関する研究

～冠動脈心疾患・脳血管疾患予防のための薬物治療における性差～

2003 年

上島 有加里

目次

序論	1
<hr/>	
第1章	
HMG-CoA還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差	5
<hr/>	
背景	5
1-1 HMG-CoA還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患の予防効果における性差の検討	8
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	8
2. データの要約	8
3. 統計学的解析	9
結果	
1. 文献検索	12
2. 血中コレステロール値低下効果	14
3. HMG-CoA還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患死、 致死性あるいは非致死性心筋梗塞発症の予防効果	14
1-2 HMG-CoA還元酵素阻害薬の脳血管疾患の予防効果における性差の検討	18
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	18
2. データの要約	18
3. 統計学的解析	19
結果	
1. 文献検索	21
2. HMG-CoA還元酵素阻害薬の脳卒中発症の予防効果	23
考察	26
小括1	31
<hr/>	
第2章	
aspirinの冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差	33
<hr/>	
背景	33
2-1 aspirinの冠動脈心疾患の予防効果における性差の検討	35
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	35

2. データの要約	35
3. 統計学的解析	36
結果	
1. 文献検索	38
2. aspirin の冠動脈心疾患死、致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症の 予防効果	39
2-2 aspirin の脳血管疾患の予防効果における性差の検討	44
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	44
2. データの要約	44
3. 統計学的解析	45
結果	
1. 文献検索	47
2. aspirin の脳卒中発症の予防効果	48
考察	53
小括2	56
第3章	
warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差	57
<hr/>	
背景	57
3-1 warfarin の冠動脈心疾患の予防効果における性差の検討	59
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	59
2. データの要約	59
3. 統計学的解析	60
結果	
1. 文献検索	62
3-2 warfarin の脳血管疾患の予防効果における性差の検討	64
<hr/>	
方法	
1. 研究の選択	64
2. データの要約	64
3. 統計学的解析	64

結果	
1. 文献検索	67
2. warfarin と aspirin の脳卒中予防効果における性差の比較	68
小括3	69
総括	71
<hr/>	
参考文献	75
<hr/>	
主論文目録	95
<hr/>	
謝辞	97
<hr/>	
主査、副査名	99
<hr/>	

序論

臨床における薬物療法は、経験あるいは直感に頼ったものである場合が多い。しかし、個々の患者に最も適した治療を行うため、科学的根拠(evidence)に基づいて治療方針を決定する方法論として、EBM(Evidence - Based Medicine : 科学的根拠に基づく治療)が注目され、臨床から予防、さらに医療政策やガイドラインの作成まで様々な分野に普及し始めている¹⁾。

医療情報は、医療技術と情報技術の発展とともに集積され、その膨大さと複雑さのために臨床で正しく評価し、生かすことが困難になっている。しかしながら、EBMの発展と共に、膨大な医療情報の中から最良の科学的根拠を見だし、客観的、批判的に評価した上で、個々の患者に特有の臨床症状と価値観に配慮した医療を行うことが求められている。個々の患者に特有の臨床症状にあわせた最良の科学的根拠を得るには、医療情報を様々な群に層別化した患者像のもとにとらえ直す必要がある。患者の層別化の一般的な群としては、年齢、既往歴、リスクファクターの有無、そして「性」などが考えられる。このうち年齢については、高血圧などに対する高齢者の薬物療法ガイドラインなどの例がいくつか存在するが、体内薬物動態や生理的機構に性差があるにもかかわらず、性別の薬物治療ガイドラインは、現在のところ皆無である。生殖器や乳房に関わる疾患(子宮癌、前立腺癌、乳癌など)を除けば、あらゆる疾患における女性に対する治療方針は、男性もしくは男女混合の臨床試験データをもとに決定されている。添付文書においても男女別の用法・用量の記載はない。

性別の薬物療法のガイドラインが存在しない理由として、1) 基礎研究段階(非臨床試験、動物実験)で薬効に性差を認めても臨床試験の段階でその性差が考慮されていないこと、2) 妊娠の可能性があることから、女性の臨床試験参加による胎児や妊娠そのものへの影響が懸念され、ほとんどの臨床試験が男性を対象として行われており、女性における薬剤の効果に関する研究が少ないこと、3) 臨床試験に女性が含まれていてもその割合が全体の過半数に満たないものが多く、一般に性別の治療効果判定を行っていないこと、また、4) 疾患や治療効果における性差に関する医療情報が非常に少ないこと、などが考えられる。

冠動脈心疾患・脳血管疾患は、悪性新生物と並んで先進諸国において男女共に死因の上位を占めている。我が国においては、厚生労働省の人口動態統計の年間推計(2000年度)によると、日本人の死因と死亡数からみると1位が「悪性新生物」で約29万5,500人、2位が「冠動脈心疾患」で約14万6,700人、3位が「脳血管疾患」で約13万2,500人であり、「冠動脈心疾患」と「脳血管疾患」を足すと27万人以上にも及ぶ²。しかし、その病態・罹患には性差が存在することが指摘されている。例えば、冠動脈心疾患による死亡率は、女性と比較して男性で高い³⁻⁵。特に、女性における非虚血性冠動脈心疾患の予後は、男性と比較して冠動脈心疾患の既往歴の有無に関わらず良好である⁴。心筋梗塞の発症は、女性よりも男性で多く、女性における心筋梗塞の発症は、男性よりも約10~20年遅れる⁵⁻¹⁰。さらに、冠動脈心疾患に関わる症状にも性差がある。男性は、中央部あるいは左胸痛、発汗を訴えることが多いのに対して、女性は、背中痛み、顎の痛み、首の痛み、吐き気、嘔吐、呼吸困難、消化不良を訴えることが多い^{11,12}。また、脳卒中の発症率も年齢に関わらず、女性と比較して男性で高く、女性におけるその初発年齢は男性よりも約10年遅れるが¹³⁻¹⁷、女性における脳卒中は重篤である場合が多い^{13,15,18,19}。脳卒中に関してもその症状に性差が存在する。男性は、典型的な脳卒中の症状である失均衡、半身不随が多く観察されるのに対して、女性は、非典型的な症状である痛みや意識レベルの低下が観察されることが多い¹⁹。

冠動脈心疾患・脳血管疾患の成因のひとつとして血中コレステロール、血液凝固系ならびに血小板凝集の関与が注目されており、その予防を目的としたコレステロール低下療法、抗血小板療法、抗凝血療法が行われている。しかしながら、それらの薬物治療効果における性差は明らかにされておらず、他の疾患同様、女性に対する治療方針は、その多くが男性において実施された臨床試験の結果をもとに決定されている。

そこで、本研究では、冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防に効果があるとされ、現在世界各国で広く用いられているHMG-CoA還元酵素阻害薬、aspirin、およびwarfarinについて、これまで行われた臨床試験結果を男女別に統合的に評価することで、薬物治療効果ならびに

冠動脈心疾患・脳血管疾患に対する予防効果における性差、特に女性における効果を明らかにし、性別の薬物治療を検討することとした。

第 1 章

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心血管疾患・脳血管疾患の予防効果における性差

背景

高脂血症は、多くの疫学調査、臨床試験により冠動脈心疾患・脳血管疾患のリスクファクターとして知られている。米国の MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)²⁰ や Framingham Study^{21,22} によれば、高脂血症により血清総コレステロール値(TC : total cholesterol)、LDL コレステロール値(LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol)、血清トリグリセリド値(TG : triglyceride)が高値であれば動脈硬化が進行し、心筋梗塞、脳卒中などの虚血性心・脳血管疾患の発症が増加することが明らかになっている。高脂血症の治療の意義は、これらの虚血性血管疾患の発症をおさえ、冠動脈心疾患・脳血管疾患による死亡率を改善することにある。現在、我が国では 420 万人以上が高脂血症の薬物治療を受けており、そのうち 90%が高コレステロール血症患者であるといわれている。高脂血症診断基準である血清総コレステロールが 220 mg/dL 以上の患者ということになると、高脂血症患者は 2,600 万人に及ぶと推定されている²³。

高脂血症のリスクファクターとして、加齢、高血圧、糖尿病、喫煙などがあげられるが、高脂血症の罹患および血中コレステロール値には性差がみられる。特に女性は若年期では冠動脈疾患のリスクは男性に比べて低い、更年期になると女性ホルモンの分泌が低下し、これに伴って急速にコレステロールが上昇することが明らかになっている²⁴⁻²⁶。そのため、閉経前の女性では動脈硬化性疾患の発症頻度は男性に比べてかなり低く、明らかな性差が認められるが、閉経後しだいに増加し、70 歳以上では性差はほぼ消失する²⁷。また、家族性高コレステロール血症においてさえも、心筋梗塞の累積発症率には明らかな性差が認められ、男性では 30 歳頃から心筋梗塞が発症するのに対して、女性では閉経前の発症はほとんど認め

られず、50歳頃からその発症が増加する。また、女性における血中 HDL コレステロール値 (HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol)は、生涯を通じて、男性と比較して高値である²¹。

バイパス移植などの手術も含めた高脂血症治療効果の性差について検討したメタアナリシスがあるが、これによると総死亡率、冠動脈心疾患死亡率は男性において統計学的に有意に低下したが、女性においては有意差がなかったと報告されている²⁸。しかし、このメタアナリシスでは脂質介入試験全般を対象にしており、高脂血症治療薬の薬理作用別の解析は行われていない。また、これまでに行われてきた HMG-CoA 還元酵素阻害薬による脂質介入試験やメタアナリシスは、ほとんどがより冠動脈硬化発症頻度の高い男性を対象としており、女性を含んだ試験は少なく、女性が含まれていてもその対象患者数は極くわずかで、男性もしくは男女混合の臨床試験データをもとに解析が行われている²⁹⁻³⁶。そのため、女性に関する高脂血症治療についての evidence は明らかになっておらず、女性における高脂血症治療に関する議論が充分なされていないのが現状である。

高脂血症の薬物治療に用いられる薬剤は、血中コレステロール低下効果をもつ HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系薬剤、プロブコールなどがあるが、なかでも HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、現在世界 90 ヶ国以上で販売され、医療用医薬品において 1 兆円を超える世界第 1 位の市場を誇る³⁷。我が国においても年間 2,500 億円以上の市場規模をもつ。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、1973 年に三共株式会社によって微生物代謝産物からコレステロール生合成阻害物質 (ML-236B: モナコリン K) が発見されたのをきっかけに開発が進み、1979 年に同社によってプラバスタチンが、米国メルク社によってシンバスタチンが発見され、1980 年代の終わりにコレステロールおよび LDL-C を低下させる薬剤として登場した。その後、次々とフルバスタチン (ノバルティス社)、セリバスタチン (バイエル社)、アトルバスタチン (ワーナーランバード社) が開発され、現在に至っている³⁸。

本研究では、これまでに行われた HMG-CoA 還元酵素阻害薬による冠動脈心疾患・脳血管

疾患予防効果を評価した無作為化比較試験をもとにメタアナリシスを行うことにより、男女別にその効果を統合的に評価し、性差を明らかにすることを目的とした。

1-1 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966年～2002年5月)を用い、医学的見出し用語(MeSH)である“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”、“simvastatin”、“lovastatin”、“pravastatin”、“coronary heart disease”、“myocardial infarction”と“atorvastatin”、“cerivastatin”、“fluvastatin”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、さらに研究デザインがメタアナリシスまたは無作為化比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に冠動脈血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 冠動脈心疾患死、致死のあるいは非致死的心筋梗塞がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤名と投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖

尿病、11) 男女別の冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数、12) HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後の血中コレステロール値の変化率の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

選択した研究において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後のコレステロール値の平均変化率を性別に解析した。血中コレステロール値が mmol/L で表されている場合は、TC 値、HDL-C 値、LDL-C 値については、

$$\text{mg/dL} = \text{mmol/dL} \times 38.46$$

TG 値については、

$$\text{mg/dL} = \text{mmol/dL} \times 88.46$$

に従って S.I. 単位に換算し、平均変化率を算出した。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数は、intention to treat analysis に従って、各研究ごとに 2×2 分割表を用いて記録した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患死、致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症の予防効果を評価するために、各研究ごとにオッズ比(OR : Odds Ratio)、絶対危険度減少率(ARR : Absolute Risk Reduction)とそれぞれの 95%信頼区間(95%CI : 95% confidence interval)を男女別に算出した。エンドポイントの発症が 1 例も記録されなかった試験においては、2×2 分割表の“0”のますに 0.5 を加えた^{39,40}。各研究の OR_i、ARR_i は以下の式により算出した⁴¹。

$$\text{OR}_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

$$\text{ARR}_i = \frac{b_i}{n_c} - \frac{a_i}{n_e}$$

ただし、a_i、b_i は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群におけるイベント発症数を表し、c_i、d_i は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬

による治療群とプラセボ群におけるイベント非発症数を表す。また、 nc と ne は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel 法を用いて統合 OR と 95%CI を男女別に算出した。統合 OR(OR_{mh})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した⁴²。

$$OR_{mh} = \frac{\sum(W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{ni}{bi \times ci}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{variance} OR_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = ai \times di \times \frac{ai + di}{ni^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 W_i は各研究の OR の分散($\text{variance } i$)の逆数で表される各研究のウェイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR(ARR_s)、統合 ARR の 95%CI を以下の式により算出し

た。

$$ARR_s = \frac{\sum(W_i \times ARR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{g_i \times h_i}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\%CI = ARR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sqrt{\sum W_i}}$$

ただし、 g_i 、 h_i は、それぞれイベント発症総数とイベント非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p 値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[W_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum(W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k-1)] \times \sum W_i}{[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } OR_{dl}}}$$

$$\text{variance}_s = \sum Wdli$$

ただし、 $Wdli$ は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウエイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウエイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索により HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防効果を評価した論文が 143 報検索され、そのうち選択基準を満たした 10 研究⁴⁵⁻⁵⁴をもとにメタアナリシスを行った。メタアナリシスに含んだ 10 研究以外の研究の主な除外理由は、1) 冠動脈心疾患死、致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症がエンドポイントとされていなかった⁵⁵⁻⁵⁸、2) 冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症数についてのデータが、男女別に記載されていなかった^{29-30,56,57,59-62}、3) 他の高脂血症治療薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療を比較した研究であった⁶³、4) 運動療法あるいは食餌療法と HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療を比較した研究であった^{60,61}、などであった。

女性のみを対象とした HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防効果を評価した研究は、皆無であった。

男性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防に関するデータは、10 研究全てに記載されていたが、10 研究中 4 研究^{47,48,50,52}には対象患者に女性は含まれていなかった。そのため、女性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防効果の解析は、残りの 6 研究のデータをもとに行った。対象患者総数は、33,141 名(男性:29,071 名, 女性:4,070 名)、対象患者の平均年齢は 57 歳であった。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の平均

Table 1. Characteristics of 10 studies of HMG-CoA reductase inhibitors for the prevention of death from coronary heart disease and myocardial infarction.

Study	Year	Location	Duration of follow-up (year)	Intervention	Dose (mg/day)	Number of participants		Age		Clinical history of participants	Hypertension (%)	Hyperlipidemia (%)	Smoking (%)	DM [§] (%)
						Men	Women	Mean	Range					
4S ⁴⁵	1994	Scandinavia	5	Simvastatin	20	3617	827	59	35-70	MI* or UA [†]	26	100	26	5
CCAIT ⁴⁶	1994	Canada	2	Lovastatin	20	269	62	53	21-65	CAD [‡]	46	100	30	18
WOSCOPS ⁴⁷	1995	Scotland	5	Pravastatin	40	6595	0	55	45-64	-	16	100	44	1
REGRESS ⁴⁸	1995	Netherlands	2	Pravastatin	40	884	0	56	<70	CAD [‡]	28	-	28	0
PLAC-I ⁴⁹	1995	Canada and USA	3	Pravastatin	40	316	92	57	<75	CAD [‡]	46	100	17	-
KAPS ⁵⁰	1995	Finland	3	Pravastatin	40	447	0	57	44-65	-	33	100	26	2
CARE ⁵¹	1996	Canada and USA	5	Pravastatin	40	3583	576	59	21-75	MI*	43	-	21	15
CIS ⁵²	1997	Germany	2	Simvastatin	40	254	0	49	30-55	CAD [‡]	-	100	85	-
AFCAPS/TextCAPS ⁵³	1998	United States	5	Lovastatin	20	5608	997	58	45-73	Healthy	22	0	13	4
LIPID ⁵⁴	1998	Australia and New Zealand	6	Pravastatin	40	7498	1516	62	31-75	MI* or UA [†]	42	-	10	9
Total			4		33	29071	4070	57						

*MI = myocardial infarction, †UA = unstable angina, ‡CAD = coronary artery disease, §DM = diabetes mellitus

投与量は 33 mg/day、平均介入期間は 4 年であった。10 研究の特徴を Table 1 に示した。

2. 血中コレステロール値低下効果

ベースライン時の血中コレステロール値ならびに HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後の血中コレステロール値が男女別に記載されていた研究は、10 研究中 6 研究^{45-48,50,51} (男性 6 研究^{45-48,50,51}、女性 3 研究^{45,46,51})であった。これら 6 研究におけるベースライン時の平均血中コレステロール値は、男性では TC 246 mg/dL、LDL-C 173 mg / dL、HDL-C 41 mg/dL、TG 165 mg/dL であり、女性では TC 248 mg/dL、LDL-C 172 mg/dL、HDL-C 49 mg/dL、TG 148 mg/dL であった。男性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後の血中コレステロール値の平均変化率は、TC -20.4%、LDL-C -27.7%、HDL-C +5.0%、TG -11.4% であり、女性においては TC -23.5%、LDL-C -32.5%、HDL-C +5.5%、TG -12.3% であった。性別の治療後の血中コレステロール値平均変化率を Figure 1 に示した。

3. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患死、致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症の予防効果

各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群の患者数、冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞の発症数、これらのイベントに対する OR と統合 OR、ARR と統合 ARR を男女別に、それぞれ Table 2、Table 3 に示した。男性における各研究の OR は全て 1 以下であり、10 研究中 3 研究での OR が統計学的に有意であった。女性における各研究の OR は 6 研究中 4 研究で 1 以下であったが、全て統計学的有意差はなかった。男性における冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症に対する統合 ARR は、10.5(95%CI : 6.7~14.4)、女性における統合 ARR は 9.2(95%CI : -1.9~20.2)であり、男女間の統合 ARR には、統計学的に有意な差が認められた($p=0.03$)。HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群における冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症率は、男女とも同程度であったが(男性 : 5.5%、女性 : 5.3%、 $p=0.69$)、プラセボ群における冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症率は、男性と比較して女性で有意に低かつ

た(男性 : 7.7%, 女性 : 6.5%, $p = 0.03$)。

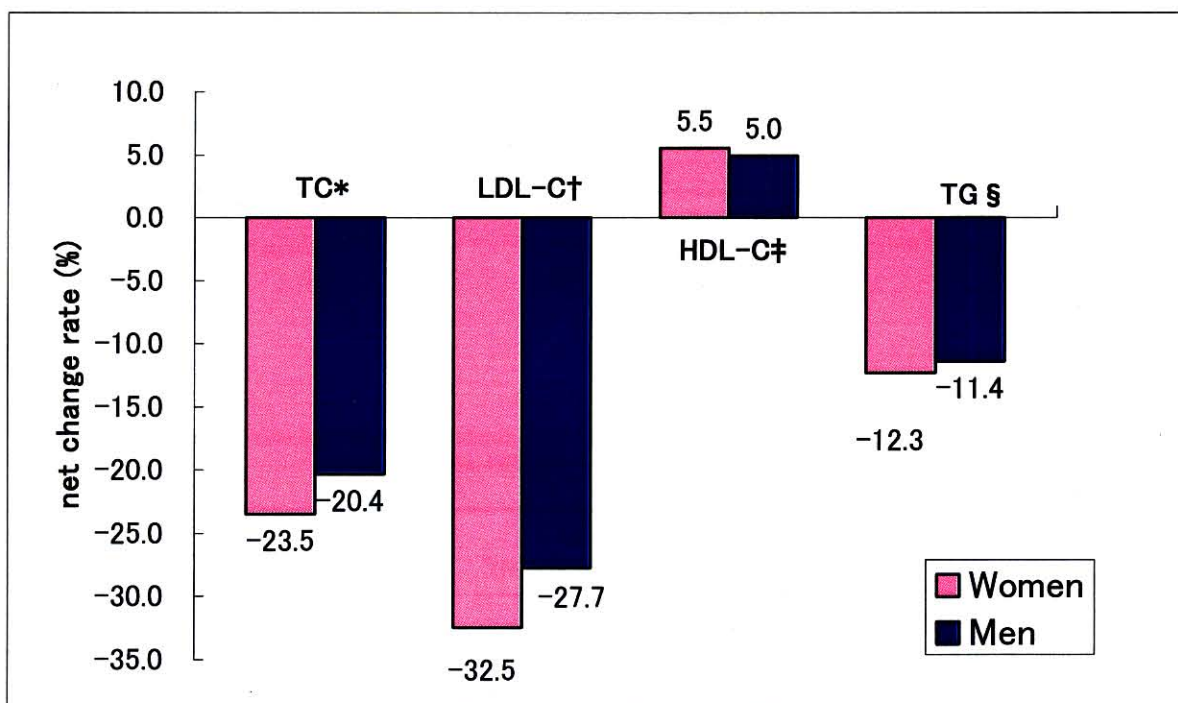


Figure.1 Means of the net change rate of cholesterol levels by gender. These mean values of the net change rate of cholesterol levels in women were calculated with the 4S⁴⁵, CCAIT⁴⁶ and CARE⁵¹. Those in men were calculated with 4S⁴⁵, CCAIT⁴⁶, WOSCOPS⁴⁷, REGRESS⁴⁸ and KAPS⁵⁰ CARE⁵¹. *TC= total cholesterol, †LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, ‡HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, §TG = triglyceride.

Table 2. Results in men of 10 studies of HMG-CoA reductase inhibitors: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and myocardial infarction.

Study	Number of participants		Number of death from CHD* and MI†		OR‡	95% CI§	ARR	95% CI§
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
4S ⁴⁵	1803	1814	97	172	0.54	0.42–0.70	41.0	24.0–58.1
CCAIT ⁴⁶	135	134	2	2	0.99	0.14–7.15	0.1	-28.8–29.0
WOSCOPS ⁴⁷	3302	3293	38	52	0.73	0.48–1.11	4.3	-1.3–9.9
REGRESS ⁴⁸	450	434	2	4	0.48	0.09–2.63	4.8	-6.1–15.7
PLAC-I ⁴⁹	162	154	3	3	0.95	0.19–4.78	10.0	-29.2–31.1
KAPS ⁵⁰	224	223	2	2	0.99	0.14–7.13	0.0	-17.4–17.5
CARE ⁵¹	1795	1788	85	105	0.80	0.59–1.09	11.4	-3.3–26.0
CIS ⁵²	129	125	1	2	0.48	0.04–5.37	8.2	-18.5–34.9
AFCAPS/TexCAPS ⁵³	2805	2803	109	170	0.63	0.49–0.80	21.8	10.4–33.2
LIPID ⁵⁴	3756	3742	467	611	0.73	0.62–0.83	38.9	23.1–54.8
Total	14561	14510	806	1123	0.69	0.63–0.76	10.5	6.7–14.4

*CHD = coronary heart disease, †MI = myocardial infarction, ‡OR = odds ratio, §95%CI = 95 percent confidence interval, ||ARR = absolute risk reduction per 1000.

Table 3. Results in women of 6 studies of HMG-CoA reductase inhibitors: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and myocardial infarction.

Study	Number of participants		Number of death from CHD* and MI†		OR‡	95% CI§	ARR	95% CI§
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
4S ⁴⁵	420	407	14	17	0.79	0.38–1.63	8.4	-17.5–34.5
CCAIT ⁴⁶	30	32	0	0	0.52	0.02–55.5	-1.0	-62.8–60.8
PLAC-I ⁴⁹	44	48	0	10	0.49	0.02–56.2	-0.9	-62.8–60.8
CARE ⁵¹	286	290	11	14	0.79	0.35–1.77	9.8	-23.4–43.1
AFCAPS/TexCAPS ⁵³	499	498	7	13	0.53	0.21–1.34	12.1	-5.3–29.4
LIPID ⁵⁴	756	760	90	104	0.85	0.63–1.15	17.8	-15.8–51.4
Total	2035	2035	108	141	0.79	0.63–1.04	9.2	-1.9–20.2

*CHD = coronary heart disease, †MI = myocardial infarction, ‡OR = odds ratio, §95%CI = 95 percent confidence interval, ||ARR = absolute risk reduction per 1000.

各研究の冠動脈心疾患死、致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症に対する OR と統合 OR を男女別に、それぞれ Figure 2、Figure 3 に示した。男性における冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症に対する統合 OR は、0.69 (95%CI: 0.63~0.76, $p < 0.001$)、女性における統合 OR は、0.81 (95%CI : 0.63~1.03, $p = 0.091$)であった。

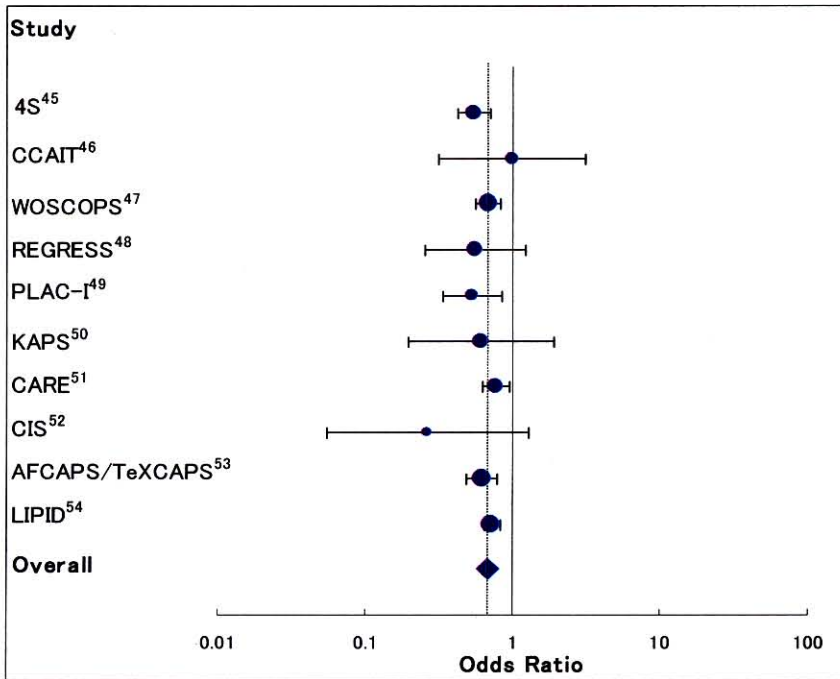


Figure 2. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease or myocardial infarction in men. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from coronary heart disease or myocardial infarction are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

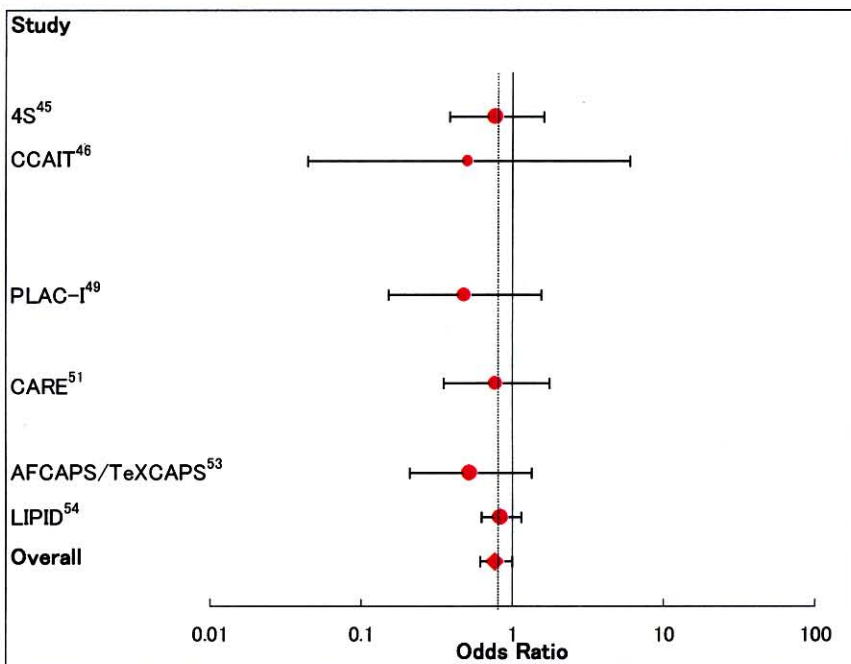


Figure 3. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease or myocardial infarction in women. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from coronary heart disease or myocardial infarction are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

1-2 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966年～2002年12月)を用い、MeSH である“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”、“simvastatin”、“lovastatin”、“pravastatin”、“cerebrovascular attack”と“atorvastatin”、“cerivastatin”、“fluvastatin”、“stroke”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、さらに研究デザインがメタアナリシスまたは無作為化比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に脳血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 脳卒中がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、脳卒中発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤名と投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、11) 男女別の脳卒中発症数の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における脳卒中発症数は、intention to treat analysis に従って、各研究ごとに 2×2 分割表を用いて記録した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中発症の予防効果を評価するために、各研究ごとに OR、ARR とそれぞれの 95%CI を男女別に算出した。脳卒中の発症が 1 例も記録されなかった試験においては、2×2 分割表の“0”のますに 0.5 を加えた^{39,40}。各研究の OR_i 、 ARR_i は以下の式により算出した⁴¹。

$$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

$$ARR_i = \frac{b_i}{n_c} - \frac{a_i}{n_e}$$

ただし、 a_i 、 b_i は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における脳卒中発症数を表し、 c_i 、 d_i は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における脳卒中非発症数を表す。また、 n_c と n_e は、それぞれ各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel 法を用いて統合 OR と 95%CI を男女別に算出した。統合 OR(OR_{mh})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した⁴²。

$$OR_{mh} = \frac{\sum(W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{varianceOR}_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = ai \times di \times \frac{ai + di}{ni^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 W_i は各研究の OR の分散(variance i)の逆数で表される各研究のウエイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR(ARR_s)、統合 ARR の 95%CI を以下の式により算出した。

$$ARR_s = \frac{\sum (W_i \times ARR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{gi \times hi}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\%CI = ARR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sum W_i}$$

ただし、 gi 、 hi は、それぞれ脳卒中発症総数と脳卒中非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p

値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[W_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum (W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k - 1)] \times \sum W_i}{\left[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2 \right]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance}_{OR_{dl}}}}$$

$$\text{variance}_s = \sum W_{dli}$$

ただし、 W_{dli} は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウエイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウエイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索の結果、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防効果を評価した論文が 34 報検索され、そのうちそのうち選択基準を満たした 7 研究^{47-51,54,64}をもとにメタアナリシス

Table 4. Characteristics of 6 randomized controlled studies of statin for the prevention of stroke.

Study	Year	Location	Duration of follow-up (year)	Intervention	Dose (mg/day)	Number of participants		Age Mean Range	Clinical history of participants	Hypertension (%)	Smoking (%)	DM ^s (%)
						Men	Women					
WOSOPS ⁴⁷	1995	Scotland	5	Pravastatin	40	6596	0	55	45-64	Healthy	44	1
REGRESS ⁴⁸	1995	Netherlands	2	Pravastatin	40	884	0	56	18-70	CAD*	28	0
PLAC-I ⁴⁹	1995	USA and Canada	3	Pravastatin	40	316	92	57	33-75	CAD*	17	-
KAPS ⁵⁰	1995	Finland	3	Pravastatin	40	447	0	57	44-65	Healthy	26	2
CARE ⁵¹	1996	USA and Canada	5	Pravastatin	40	3583	576	59	21-75	MI [†] or UA [‡]	21	15
LIPID ⁵⁴	1998	Australia and New Zealand	6	Pravastatin	40	7498	1516	62	31-75	MI [†] or UA [‡]	10	9
PROSPER ⁶⁴	2002	Scotland, Ireland and Netherlands	3	Pravastatin	40	2804	3000	75	70-82	-	27	10
Total			4		40	22128	5184	60				

*CAD = coronary artery disease, [†]MI = myocardial infarction, [‡]UA = unstable angina, ^sDM = diabetes mellitus

を行った。メタアナリシスに含んだ 7 研究以外の研究の主な除外理由は、1) 脳梗塞発症がエンドポイントとされていなかった⁶⁵、2) 脳卒中発症数についてのデータが、男女別に記載されていなかった^{66,67}、などであった。

女性のみを対象とした NMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防効果を評価した研究は、皆無であった。

7 研究全てが一次予防研究であった。男性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防に関するデータは、7 研究全てに記載されていたが、7 研究中 3 研究^{47,48,50}には対象患者に女性は含まれていなかった。そのため、女性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患予防効果の解析は、残りの 4 研究^{49,51,54,64}のデータをもとに行った。対象患者総数は 27,312 名(男性 : 22,128 名, 女性 : 5,184 名)で、平均年齢は、60 歳であった。使用されていた薬剤は全て pravastatin 40 mg/day であり、平均治療期間は 4 年であった。10 研究の特徴を Table 4 に示した。

2. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中発症の予防効果

各研究の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群とプラセボ群の患者数、脳卒中発症数、脳卒中発症に対する OR と統合 OR、ARR と統合 ARR を男女別に、それぞれ Table 5、Table 6 に示した。男性における脳卒中発症に対する統合 ARR は、3.5(95%CI : 0.1~6.8)、女性における統合 ARR は-1.7(95%CI : -12.4~8.9)であり、男女間の統合 ARR には、統計学的に有意な差が認められた ($p \leq 0.001$)。HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療群における女性の脳卒中発症率は、男性に比べて有意に高かったが(男性 : 2.7%, 女性 : 4.3%, $p = 0.0001$)、プラセボ群における脳卒中発症率は、男女間で同程度であった(男性 : 3.3%, 女性 : 4.1%, $p = 0.08$)。

各研究の脳卒中発症に対する OR と統合 OR を男女別に、それぞれ Figure 4、Figure 5 に示した。男性における脳卒中発症に対する統合 OR は、0.81(95%CI : 0.69~0.94, $p < 0.03$)、女性における統合 OR は、1.06(95%CI : 0.81~1.40, $p < 0.1$)であった。

Table 5. Results in men of 7 studies of HMG-CoA reductase inhibitors: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for stroke.

Study	Number of participants		Number of stroke		OR*	95% CI†	ARR‡	95% CI‡
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
WOSCOPS ⁴⁷	3302	3293	46	51	0.90	0.60–1.34	1.6	-4.2–7.4
REGRESS ⁴⁸	450	434	1	1	0.96	0.06–15.5	0.1	-6.2–6.3
PLAC-I ⁴⁹	162	154	0	1	0.47	0.02–14.2	3.4	-11.9–18.7
KAPS ⁵⁰	224	223	2	4	0.49	0.09–2.72	9.0	-12.3–30.3
CARE ⁵¹	1795	1788	47	62	0.75	0.51–1.10	8.5	-2.8–19.7
LIPID ⁵⁴	3756	3742	136	177	0.76	0.60–0.95	11.1	2.0–20.1
PROSPER ⁶⁴	1396	1408	65	70	0.93	0.66–1.32	3.2	-12.7–19.0
Total	11085	11042	297	366	0.81	0.69–0.94	3.5	0.1–6.8

*OR = odds ratio, †95%CI = 95 percent confidence interval, ‡ARR = absolute risk reduction per 1000.

Table 6. Results in women of 4 studies of HMG-CoA reductase inhibitors: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for stroke.

Study	Number of participants		Number of stroke		OR*	95% CI†	ARR‡	95% CI‡
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
PLAC-I ⁴⁹	44	48	0	1	0.54	0.02–16.5	9.5	-4.2–60.6
CARE ⁵¹	286	290	7	16	0.43	0.17–1.06	30.7	-1.1–62.5
LIPID ⁵⁴	756	760	33	27	1.24	0.74–2.08	-8.1	-27.8–11.5
PROSPER ⁶⁴	1495	1505	70	61	1.16	0.82–1.65	-6.3	-20.9–8.3
Total	2581	2603	110	105	1.06	0.81–1.40	-1.7	-12.4–8.9

*OR = odds ratio, †95%CI = 95 percent confidence interval, ‡ARR = absolute risk reduction per 1000.

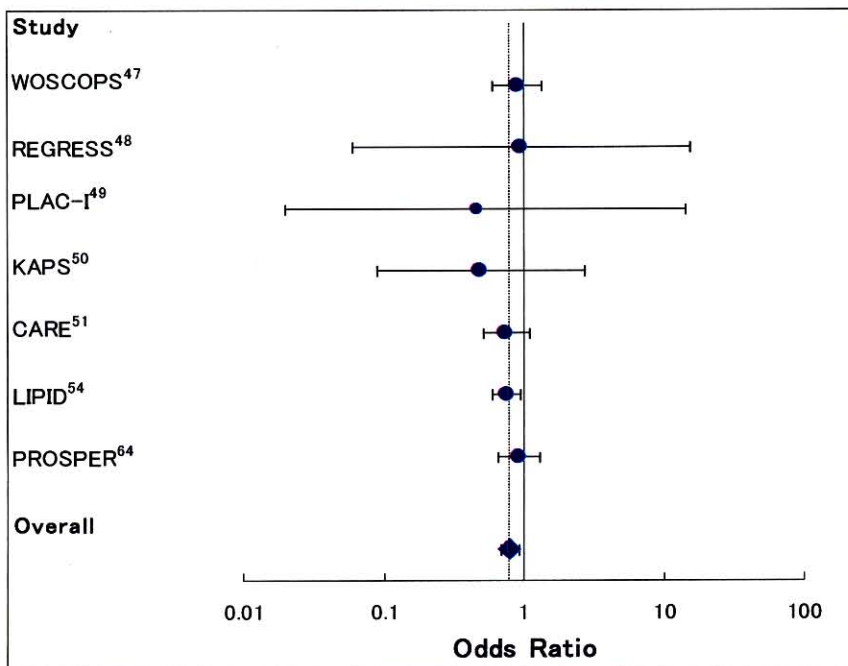


Figure 4. A meta-analysis of the odds ratio for stroke in men. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for stroke are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

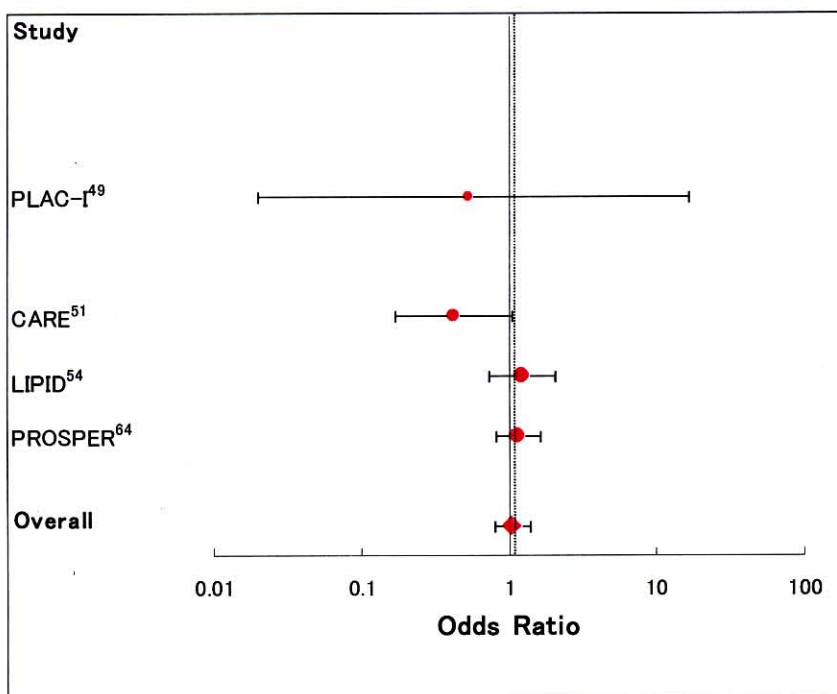


Figure 5. A meta-analysis of the odds ratio for stroke in women. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for stroke are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

考察

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後のコレステロール値の平均変化率を性別に解析した結果、コレステロールの種類に関わらず、男性と比較して女性で大きかった。

また、メタアナリシスの結果、男性における冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症・脳卒中発症に対する統合 OR は、統計学的に有意な効果を認めた。しかしながら、女性における統合 OR は統計学的に有意な効果を認めず、脳卒中発症に対しては危険度が増大する傾向が認められた。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与は、男性において冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症の絶対危険度を 1000 人あたり 10.5 イベント減少させ、統計学的に有意な効果を認めたが、女性においては絶対危険度を 1000 人あたり 9.2 イベント減少させたものの統計学的に有意な効果を認めなかった。また、男性において脳卒中発症の絶対危険度を 1000 人あたり 3.5 イベント減少させ、統計学的に有意な効果を認めたが、逆に女性においては絶対危険度を 1000 人あたり 1.7 イベント増大させた。男女間の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞、脳卒中に対する絶対危険度減少率には、統計学的に有意な差が認められた(それぞれ $p = 0.03$ 、 $p < 0.001$)。

このことから、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血中コレステロール値低下効果と冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果には性差があることが示唆された。血中コレステロール値低下効果は、男性と比較して女性で大きいにも関わらず、冠動脈心疾患予防効果は男性でのみ有意であったことから、男性は、女性に比べて HMG-CoA 還元酵素阻害薬による高脂血症治療の利益をより多く受けていると考えられた。女性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血中コレステロール値低下効果が大きかったのにも関わらず、冠動脈心疾患予防効果に統計学的に有意な効果を認めなかった理由として、1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬の体内動態、コレステロール値低下効果発現に性差が存在すること、2) 冠動脈心疾患・脳血管疾患予防のための至適血中コレステロール値に性差が存在すること、3) アテローム性動脈硬化病変

あるいは冠動脈・脳血管機能に性差が存在すること、4) 脳卒中のサブタイプに性差が存在すること、5) 女性ホルモン自体に、冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果があること、などが考えられた。

TC 値、LDL-C 値の増加、あるいは HDL-C 値の減少は、冠動脈心疾患の罹患率や死亡率の増加に深く関わる^{20,21}。しかしながら、前述したように血中コレステロール値には性差が存在する。また、本研究において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療後のコレステロール値の平均変化率は、コレステロールの種類に関わらず、男性と比較して女性で大きかった。我が国において実施された J-LIT(Japan Lipid Intervention Trial)⁶⁸、S-POLIS(Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study)⁶⁹、あるいは海外で行われた代表的な脂質介入試験であり、本研究のメタアナリシスにも含まれた 4S(Scandinavia Simvastatin Survival Study)⁴⁵ などの大規模臨床試験においても、同様の結果が報告されている。また、NCEP(National Cholesterol Education Program)⁷⁰ は、冠動脈心疾患のリスクを持たない多くの閉経後女性において、食事療法、運動療法が、薬物治療を行わなくても十分なコレステロール低下効果を示したと報告している。Arca ら⁷¹ によれば、中等度高コレステロール血症を罹患した閉経後女性において、lovastatin は低用量(10 mg/day)でも十分に高い血中コレステロール値低下効果を示したと報告している。さらに、atorvastatin の体内動態の性差を調査した研究によれば、その半減期は、男性と比較して女性でより長く、血中濃度も高かった⁷²。これらの報告から、女性では男性と比較して HMG-CoA 還元酵素阻害薬によって、より高いコレステロール低下効果が現れると考えられる。

一方、英国で行われた疫学調査 Renfrew and Paisley Survey⁷³ では、スクリーニング時の平均 TC 値が男性に比べて女性で高かったにも関わらず(男性:226 mg/dL, 女性:247 mg/dL)、男性における冠動脈心疾患による死亡率は女性より有意に高かった。Isles ら⁷⁴、Krumholz ら⁷⁵ は、冠動脈心疾患死の絶対危険度は女性において有意に低く、男性における冠動脈心疾患のリスクが最も低い群よりも、女性におけるリスクが最も高い群の方が冠動脈心疾患によ

る死亡率が低かったと報告している。また、Copenhagen City Heart Study⁷⁶では、TC 値が 307 mg/dL 以上の群では、男性の脳卒中の絶対危険度は、女性の 2 倍であった。これらの報告から、高脂血症は、女性に比べて男性にとって、冠動脈心疾患・脳血管疾患に対するより強いリスクファクターであると考えられる。

さらに、前述の J-LIT(Japan Lipid Intervention Trial)⁶⁸の報告によれば、男性では TC 値、LDL-C 値の増加に伴って心筋梗塞の発症が増加するのに対して、女性では J カーブを描いており、TC 値が 200~219 mg/dL、LDL-C 値が 100~119 mg/dL の時、心筋梗塞の発症率が最も低く、TC 値に関しては 179 mg/dL 以下になるとその発症率は 200~219 mg/dL の時の 2 倍以上であった。また、同研究において、脳血管疾患の発症率は、TC 値の増加に対して J カーブを描いており、TC 値が 180~199 mg/dL の時脳血管疾患の発症率が最も低かった。Copenhagen City Heart Study⁷⁶でも、同様の J カーブが観察されている。これは、血中コレステロール値が高くなりすぎるとアテローム性動脈硬化が進展して虚血性の脳血管疾患を導き、逆に血中コレステロール値が低下しすぎると脳内の血管の血管壁に損傷をきたして出血性の脳血管疾患を導くためと考えられる。これらの報告は、女性においては血中コレステロール値が低すぎても心筋梗塞・脳血管疾患の発症が増えることを示している。

アテローム性動脈硬化病変における性差に関して、Mautner ら⁷⁷は、バイパス術後の生存期間をマッチングさせた男女の冠動脈血管及び伏在静脈のプラークの成分を比較し、男性に比べて女性のプラークには有意に細胞性繊維化組織が多く、逆に繊維化組織塊の割合が少なかったと報告している。Falk、Willerson ら⁷⁸によれば、アテローム性プラークの安定性、繊維性キャップの厚さ、プラークの破裂のしやすさ、プラークに含まれる脂質、コラーゲン、マクロファージの割合に性差があり、男性に比べて女性の方がプラークが破裂しにくい傾向にあると報告している。また、我が国において 1961 年から現在まで続けられている循環器疾患の前向き疫学調査である久山町研究で、連続剖検例を用いて 4 本の冠動脈の最も狭窄の強い部分から、パラフィン切片標本を作製し、動脈内腔の狭窄度の平均値を年齢階級別に検

討したところ、60歳代を除いていずれも男性の狭窄度が高かったことが報告されている⁷⁹。動脈硬化の一形態である動脈石灰化にも性差があることが報告されており、Derisら⁸⁰によると、同程度の冠動脈狭窄病変を有する症例で男女の比較を行ったところ、女性で石灰化が少なかった。さらに、Celermajerら⁸¹は、アセチルコリンに対する冠動脈血管内皮拡張反応を男女で比較したが、血管内皮機能は、どの年齢層でも男性に比べて女性の方が高かった。このような冠動脈血管機能、動脈硬化病変における性差が、動脈硬化形成機構、進展速度、さらにコレステロール低下療法に対する効果発現に深く関わっているものと考えられる。

脳卒中は大きく「脳梗塞」「脳出血」「くも膜下出血」に分類され、さらに「脳梗塞」のサブタイプとして、脳血管にアテローム性の動脈硬化が起きて進行し、これが原因で脳血管が閉塞して発症する「アテローム型梗塞」、常に細い細動脈が閉塞することで起きる「ラクナ型梗塞」、心臓などから血栓が塞栓因子として流れてきて、脳血管を突然閉塞する「心原性脳塞栓症」がある。久山町研究やオーストラリアで行われたPCSS(Perth Community Stroke Study)^{18,82}などの疫学調査によれば、男性では女性に比べて脳出血とアテローム型脳梗塞が多く、女性ではくも膜下出血とラクナ型梗塞が多いと報告されている。また、Caplanら⁸³やPatrickら⁸⁴によれば、男性は、女性に比べて頭蓋外の大動脈、特に頸動脈狭窄を起こすことが多いと報告されている。このことから、アテロームの形成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害薬は女性に比べて男性で効果が高いと考えられる。

女性ホルモンの冠動脈心疾患に対する影響は、これまでに様々な形で研究されている。エストロゲンのコレステロール産生への影響としては、LDL受容体の活性を上昇させ、LDL-Cの血中から肝臓への取り込みを増加させ、コレステロール産生を抑制することが明らかになっている⁸⁵。また、肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL: hepatic triglyceride lipase)活性を抑制させることで、特に抗動脈硬化作用があるとされるHDL₂-Cが蓄積し、HDL-Cの肝臓への取り込みを抑制させ、HDL apo-lipoprotein A-Iの合成を増加させることで、HDL-Cを上昇させることが明らかになっている^{86,87}。逆に、エストロゲン濃度が減少するとLDL-C

受容体の数が減少し LDL の異化が抑制されるため LDL-C は上昇する。エストロゲンの脂質代謝に対するもう 1 つの作用として、抗酸化作用があることが明らかになっている⁸⁸。酸化 LDL は強い動脈硬化促進作用を有することが知られているが、エストロゲンの抗酸化作用により LDL の酸化が抑制される。女性の卵巣機能は 50 歳をはさむ約 10 年間で急激に低下し、女性ホルモンの欠乏状態が起こる。閉経後の女性においては血中 LDL-C が増加、HDL-C が低下し、閉経後女性における高脂血症の頻度は男性の 2 ～ 3 倍に達する²³。こうしたホルモンの影響について、ホルモン補充療法(HRT : hormone replacement therapy)が閉経後女性における冠動脈心疾患・脳血管疾患のリスクを減少させるとした疫学調査、臨床試験が数多く行われている。エストロゲンの脂質代謝に与える影響を simvastatin と比較した Derling ら⁸⁹の研究によると、閉経後の高コレステロール血症を有する女性において、エストロゲンとプロゲステロンの併用療法が simvastatin に匹敵する LDL-C 低下作用と HDL-C 増加作用を有することが示されている。Eriksson ら⁹⁰は、男性においてもエストロゲンを投与すると LDL-C 低下作用を示すと報告している。代表的な HRT の疫学調査である LRCFS(Lipid Research Clinics Follow-up Study)⁹¹や NHS(Nurses' Health Study)⁹²の報告によれば、HRT が冠動脈心疾患発症を有意に減少させたと報告されている。また、NHANES-I(the first National Health and Nutrition Examination Survey)⁹³では、HRT が脳卒中発症、脳卒中による死亡率を有意に減少させたと報告されている。さらに、前述の Celermajer ら⁸¹によれば、男性では加齢と共に内皮依存性拡張反応は低下したが、女性では 50 歳頃まで内皮機能は低下せず、その後加齢と共に直線的に低下し、女性の動脈硬化進展に女性ホルモンが深く関わっていることが示唆されている。これらの報告から、女性ホルモンあるいはその代謝が、抗動脈硬化作用、冠動脈心疾患抑制効果を持っていると考えられる。

小括 1

女性における高脂血症治療ガイドラインは、男性における臨床試験データがそのまま採用されている。しかしながら、本研究におけるメタアナリシスによって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果には性差があることが示唆された。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の体内動態、コレステロール低下効果、動脈硬化病変、冠動脈血管機能に性差が存在することは、冠動脈心疾患・脳血管疾患予防を目的とした高脂血症治療は、男女別にその治療方針を決定すべきであることを示している。また、本研究において、女性における HMG-CoA 還元酵素阻害薬のコレステロール低下効果が男性に比べて大きいにも関わらず有意な冠動脈心疾患予防効果が得られなかったこと、同程度の血中コレステロール値では男性の方が女性よりも冠動脈心疾患・脳血管疾患に対するリスクが高いこと、血中コレステロール値を下げすぎると逆に心筋梗塞・脳血管疾患の発症率が高くなること、女性ホルモんに冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果があると考えられることなどを考慮すると、女性では過度のコレステロール低下により危険度が増加している可能性があり、女性における TC、LDL-C の至適治療目標値は男性に比べて高く設定されるべきであることが示唆された。さらに、女性における高脂血症の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による薬物療法は、危険因子を考慮した上で行うべきであり、その用量は現在よりも低用量でよい可能性がある。現在、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与されている女性は男性の 2 倍以上であり、女性における高脂血症の薬物療法が見直されれば、我が国の医療費削減に与える貢献は大きいと考えられる。

第 2 章

aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防効果における性差

背景

aspirin は 1897 年にドイツ・バイエル社が合成に成功し、1899 年の発売以来、現在世界 80 カ国以上で販売されている長い歴史をもつ薬物である⁹⁴。主にシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1 : cyclooxygenase-1) を不可逆的にアセチル化して不活性化させ、プロスタグランジン類(PGs : prostaglandins)、トロンボキサン A₂(TXA₂)の産生を抑制することで、解熱・鎮痛作用をもつが、少量投与では PGs の産生抑制作用は低く、血小板 TXA₂産生を選択的に抑制することで、抗血小板凝集作用をもつことから⁹⁵⁻⁹⁹、血栓が原因で発症する冠動脈心疾患、脳血管疾患あるいは心房細動・粗動再梗塞の予防にも効果があるとされている。しかし、aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患における治療効果が注目にされるようになったのは、ここわずか 20 年ばかりのことに過ぎない。数々の大規模無作為化臨床試験や疫学調査によって、aspirin の抗血小板療法が様々な冠動脈心疾患・脳血管疾患のリスクファクターを持つ患者群、あるいは健常者において、冠動脈心疾患・脳血管疾患発症の危険性を低減させることが示されている¹⁰⁰⁻¹¹¹。冠動脈心疾患の 1 次予防に関して、健常男性において実施された PHS(Physicians' Health Study)¹¹²で、aspirin 325 mg/day の隔日投与により、心筋梗塞の発症を有意に減少させることが示された。脳血管疾患の 1 次予防に関しては、MRC(Medical Research Council's general practice research framework)¹¹³によると、aspirin 75 mg/day の投与により、血圧のコントロールが良好な群において、脳卒中の発症を有意に減少させたと報告されている。また、冠動脈心疾患の 2 次予防に関しては、急性心筋梗塞患者を対象に行われた ISIS-2(Second International Study of Infarct Survival)¹¹⁴において、aspirin 160 mg/day の投与により 5 週間後の死亡率を 23%減少させることが示された。加えて、心筋梗塞の既往歴のある患者を対象に行われた PARIS(Persantin Aspirin

Reinfarction Study)¹¹⁵、PARIS-II¹¹⁶では、aspirin と dipyridamole の併用療法が、冠動脈心疾患発症を有意に減少させることが示された。脳血管疾患の2次予防に関しては、重症度脳卒中患者を対象に行われたCCS(Canadian Cooperative Study)¹¹⁷で、aspirin 325 mg/dayの投与により、脳卒中発症あるいはその死亡率を31%減少させることが示された。さらに、APT Collaboration(Antiplatelet Trialists' Collaboration)^{118,120}によって冠動脈心疾患予防効果に関する13の無作為化比較試験、ならびに脳血管疾患予防に関する10の無作為化比較試験をもとにメタアナリシスが行われ、双方とも有効であったと報告されている。

aspirin は今や、冠動脈心疾患・脳血管疾患の1次および2次予防のために、世界各国で広く用いられている。例えば、米国の4地域の15,735名の中年男女における前向き研究では、白人の30%とアフリカ米国人の11%が冠動脈心疾患予防のために aspirin を服用していた¹²⁰。現在、我が国においても冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防を目的として、少量の aspirin による抗血小板療法が行われている。1999年の推計によると、抗血小板薬として1日約140万人の患者が服用しているとされている⁹⁴。しかし、これまで述べてきた aspirin の抗血小板療法による冠動脈心疾患・脳血管疾患予防の根拠とされている大規模臨床試験は、そのほとんどが男性のみを対象とした試験であり、無作為化比較試験をもとに行われたメタアナリシスも男女混合のデータ解析であった。そのため、aspirin の抗血小板療法による冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差、特に女性における効果は明らかにされていない。

本研究では、これまでに行われた aspirin の抗血小板療法における冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果を評価した無作為化比較試験をもとにメタアナリシスを行うことにより、男女別にその効果を統合的に評価し、性差を明らかにすることを目的とした。

2-1 aspirin の抗血小板療法による冠動脈心疾患予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966 年～2002 年 10 月)を用い、MeSH である“aspirin”、“coronary heart disease”、“myocardial infarction”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、さらに研究デザインがメタアナリシスまたは無作為化比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が aspirin の治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に冠動脈血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、aspirin 以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 冠動脈心疾患死、致死性的あるいは非致死的心筋梗塞がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) aspirin の投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、11) 男女別の冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症数の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

aspirin による治療群とプラセボ群における冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数は、intention to treat analysis に従って、各研究ごとに 2×2 分割表を用いて記録した。aspirin の冠動脈心疾患死、致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症の予防効果を評価するために、各研究ごとに OR、ARR とそれぞれの 95%CI を男女別に算出した。エンドポイントの発症が 1 例も記録されなかった試験においては、2×2 分割表の“0”のますに 0.5 を加えた^{39,40}。各研究の OR_i 、 ARR_i は以下の式により算出した⁴¹。

$$OR_i = \frac{ai \times di}{bi \times ci}$$

$$ARR_i = \frac{bi}{nc} - \frac{ai}{ne}$$

ただし、 ai 、 bi は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群におけるイベント発症数を表し、 ci 、 di は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群におけるイベント非発症数を表す。また、 nc と ne は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel 法を用いて統合 OR と 95%CI を男女別に算出した。統合 OR(OR_{mh})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$OR_{mh} = \frac{\sum(W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{ni}{bi \times ci}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{varianceOR}_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = ai \times di \times \frac{ai + di}{ni^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 W_i は各研究の OR の分散(variance i)の逆数で表される各研究のウエイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR(ARR_s)、統合 ARR の 95%CI を以下の式により算出した⁴²。

$$ARR_s = \frac{\sum (W_i \times ARR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{g_i \times h_i}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\%CI = ARR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sum W_i}$$

ただし、 g_i 、 h_i は、それぞれイベント発症総数とイベント非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p

値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[W_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum (W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k - 1)] \times \sum W_i}{[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{varianceOR}_{dl}}}$$

$$\text{variance}_s = \sum W_{dli}$$

ただし、 W_{dli} は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウェイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウェイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索により aspirin の冠動脈心疾患予防効果を評価した論文が 160 報検索され、そのうち選択基準を満たした 13 研究^{112,113,121-131}をもとにメタアナリシスを行った。メタアナリ

シスに含んだ 13 研究以外の研究の主な除外理由は、1) 冠動脈心疾患死、致命的あるいは非致命的心筋梗塞発症がエンドポイントとされていなかった¹³²⁻¹³⁴、2) 冠動脈心疾患死と致命的あるいは非致命的心筋梗塞発症数についてのデータが、男女別に記載されていなかった^{101-103,135-141}、3) 研究対象患者が、冠動脈血管再形成手術を経験していた^{142,143}、4) 介入期間が 1 年未満であった^{100,144,145}、5) 対照群の患者がプラセボを服用していなかった¹⁰³、6) 他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬を用いた治療と aspirin による治療を比較した研究であった¹⁴⁶⁻¹⁴⁸、7) aspirin と他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬との併用療法をプラセボ群と比較した研究であった¹⁴⁹、などであった。

女性のみを対象とした aspirin の冠動脈心疾患予防効果を評価した研究は、皆無であった。

男性における aspirin の冠動脈心疾患予防に関するデータは、13 研究全てに記載されていたが、13 研究中 5 研究^{112,113,121,122,128}には対象患者に女性は含まれていなかった。そのため、女性における aspirin の冠動脈心疾患予防効果の解析は、残りの 8 研究^{123,127,129-131}のデータをもとに行った。対象患者総数は、60,548 名(男性：48,329 名、女性：12,219 名)、対象患者の平均年齢は 57 歳であった。また、aspirin の平均投与量は 678 mg/day、平均介入期間は 3 年であった。13 研究の特徴を Table 7 に示した。

2. aspirin の冠動脈心疾患死、致命的あるいは非致命的心筋梗塞発症の予防効果

各研究の aspirin による治療群とプラセボ群の患者数、冠動脈心疾患死と致命的あるいは非致命的心筋梗塞の発症数、これらのイベントに対する OR と統合 OR、ARR と統合 ARR を男女別に、それぞれ Table 8、Table 9 に示した。男性における各研究の OR は全て 1 以下であり、13 研究中 6 研究での OR が統計学的に有意であった。女性における各研究の OR は 8 研究中 5 研究で 1 以下であったが、統計学的に有意であったのは 1 研究のみであった。男性における冠動脈心疾患死と致命的あるいは非致命的心筋梗塞発症に対する統合 ARR は、10.2(95%CI : 6.8~13.6)、女性における統合 ARR は 1.3(95%CI : -4.2~6.7) であり、男女間の統合 ARR には、統計学的に有意な差が認められた($p=0.001$)。aspirin 治療群にお

る脳卒中発症率は、男女間で同程度であったが(男性：5.6%，女性：5.6%， $p = 0.92$)、プラセボ群における女性の冠動脈心疾患死亡と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症率は、男性に比べて低かった(男性：7.0%，女性：6.3%， $p = 0.04$)。

各研究の冠動脈心疾患死、致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症に対する OR と統合 OR を男女別に、それぞれ Figure 6、Figure 7 に示した。男性における冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症に対する統合 OR は、0.75 (95%CI:0.71~0.80, $p \leq 0.001$)、女性における統合 OR は、0.97(95%CI : 0.76~1.24, $p \leq 0.001$)であった。

Table 7. Characteristics of 13 randomized controlled studies of aspirin for the prevention of death from coronary heart disease and myocardial infarction.

Study	Year	Location	Duration of follow-up (year)	Intervention	Dose (mg/day)	Number of participants		Age Mean Range	Clinical history of participants	Hypertension (%)	Hyperlipidemia (%)	Smoking (%)	DM ^{††} (%)
						Men	Women						
Elwood PC et al. ¹²¹	1974	United Kingdom	2	ASA [*] vs Placebo	300	1239	0	55	MI	—	—	—	—
CDPA ¹²²	1976	USA	2	ASA [*] vs Placebo	972	1529	0	55	MI	—	50	31	—
AITIA ¹²²	1977	USA	2	ASA [*] vs Placebo	1300	118	60	55	≥45	47	—	52	14
Elwood PC et al. ¹²⁴	1979	United Kingdom	1	ASA [*] vs Placebo	900	1434	248	56	—	20	—	60	5
AMIS ¹²⁵	1980	USA	3	ASA [*] vs Placebo	1000	4022	502	55	30-69	—	—	27	—
GAAT ¹²⁶	1980	Germany and Australia	2	ASA [*] vs W [†] vs Placebo	1500	486	140	—	45-70	19	28	58	20
PHS ¹¹²	1989	United Kingdom	5	ASA [*] vs Placebo	325	22071	0	53	40-84	—	—	50	—
Chen Z et al. ¹²⁷	1991	China	2	ASA [*] vs Placebo	50	312	115	61	—	—	—	—	—
RISC ¹²⁸	1991	Sweden	1	ASA [*] vs Placebo	75	796	0	58	<70	31	—	37	8
UK-TIA ¹²⁹	1991	United Kingdom	4	HDASA [‡] vs LDASA [§] vs Placebo	1200/300	1779	656	60	—	39	35	53	4
ETDRS ¹³⁰	1992	USA	5	ASA [*] vs Placebo	750	2096	1615	—	18-70	20	36	44	100
HOT ¹³¹	1998	Worldwide	4	ASA [*] vs Placebo	75	9907	8883	62	50-80	100	—	16	8
MRC ¹¹³	1998	United Kingdom	7	.SA [*] vs W [†] vs ASA [*] +W [†] vs Placebo	75	2540	0	58	45-69	14	12	41	—
Total			3		678	48329	12219	57					

* ASA = acetylsalicylic acid (aspirin), [†]W = warfarin, [‡]HDASA = high dose aspirin, [§]LDASA = low dose aspirin, [¶]MI = myocardial infarction, [§]TIA = transient ischaemic attack, ^{**}UA = unstable angina, ^{††}DM = diabetes mellitus

Table 8. Results in men of 13 studies: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction.

Study	Number of participants		Number of death from CHD* and MI [†]		OR [‡]	95% CI [§]	ARR	95% CI [§]
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
Elwood PC et al. ¹²¹	615	624	47	61	0.76	0.53–1.14	21.0	-10.0–52.7
CDPA ¹²²	758	771	61	79	0.77	0.54–1.09	22.0	-6.9–50.9
AITIA ¹²³	60	58	2	3	0.63	0.10–3.93	18.4	-54.5–91.3
Elwood PC et al. ¹²⁴	708	726	107	158	0.64	0.49–0.84	66.5	26.5–106.5
AMIS ¹²⁵	2004	2018	358	373	0.96	0.82–1.13	6.2	-17.6–30.0
GAAT ¹²⁶	248	238	18	25	0.67	0.35–1.26	32.5	-18.1–83.1
PHS ¹¹²	11037	11034	220	322	0.68	0.57–0.80	9.2	5.1–13.3
Chen Z et al. ¹²⁷	175	137	19	34	0.37	0.20–0.68	139.6	53.8–225.4
RISC ¹²⁸	399	397	34	60	0.52	0.33–0.82	65.9	21.3–110.6
UK-TIA ¹²⁹	1204	575	153	88	0.81	0.61–1.07	26.0	-9.0–60.9
ETDRS ¹³⁰	1031	1065	178	237	0.73	0.58–0.91	49.9	15.9–83.9
HOT ¹³¹	4962	4965	138	188	0.73	0.58–0.91	10.1	3.0–17.1
MRC ¹¹³	1268	1272	39	42	0.93	0.60–1.45	2.3	-11.4–15.9
Total	24469	23880	1374	1670	0.75	0.71–0.80	10.2	6.8–13.6

*CHD = coronary heart disease, [†]MI = myocardial infarction, [‡]OR = odds ratio, [§]95%CI = 95 percent confidence interval,

Table 9. Results in women of 8 studies: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction.

Study	Number of participants		Number of death from CHD* and MI [†]		OR [‡]	95% CI [§]	ARR	95% CI [§]
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
AITIA ¹²³	28	32	0	0	1.15	0.02–59.7	-2.2	-67.4–63.0
Elwood PC et al. ¹²⁴	124	124	26	31	0.8	0.44–1.44	40.3	-64.3–144.9
AMIS ¹²⁵	263	239	31	29	0.97	0.56–1.66	3.5	-53.4–60.3
GAAT ¹²⁶	69	71	6	9	0.66	0.22–1.95	39.8	-62.2–141.2
Chen Z et al. ¹²⁷	41	74	7	10	1.32	0.46–3.77	-35.6	-174.6–103.4
UK-TIA ¹²⁹	417	239	32	17	1.09	0.59–2.00	-5.6	-47.0–35.8
ETDRS ¹³⁰	825	790	164	198	0.74	0.59–0.94	51.8	11.6–92.5
HOT ¹³¹	4437	4446	80	82	0.98	0.72–1.33	0.4	-5.2–6.0
Total	6204	6015	346	376	0.91	0.76–1.24	1.3	-4.2–6.7

*CHD = coronary heart disease, [†]MI = myocardial infarction, [‡]OR = odds ratio, [§]95%CI = 95 percent confidence interval,

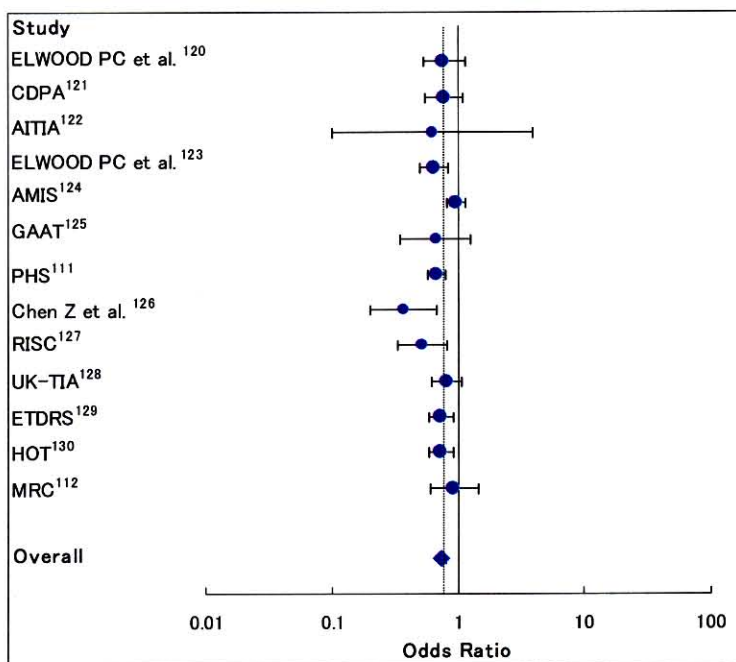


Figure 6. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease or myocardial infarction in men. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

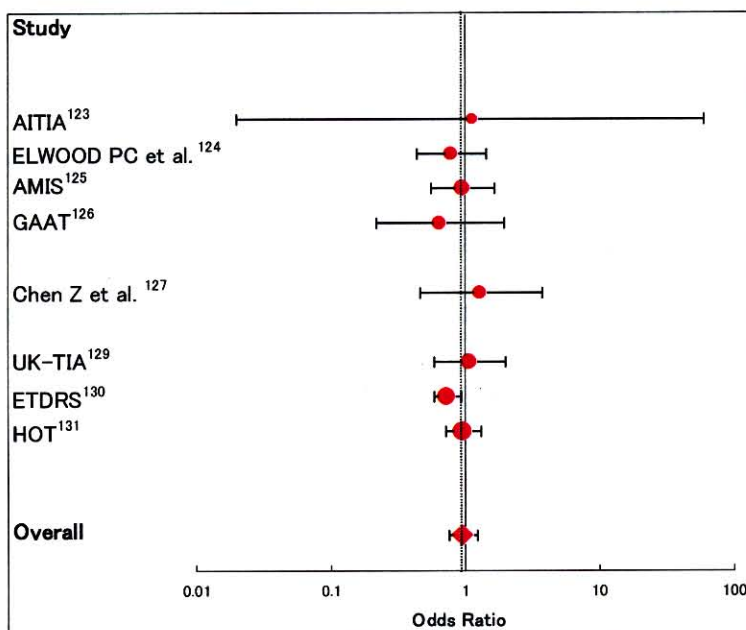


Figure 7. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease or myocardial infarction in women. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

2-2 aspirin の抗血小板療法による脳血管疾患予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966年～2002年10月)を用い、MeSH である“aspirin”、“cerebrovascular attack”と“stroke”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、さらに研究デザインがメタアナリシスまたは無作為比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が aspirin 治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に脳血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、aspirin 以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 脳卒中がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、脳卒中発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。また、aspirin の単剤投与による脳卒中の治療効果を評価した研究で男女の比較ができなかった場合は、他剤との併用療法による治療効果を評価した研究も含めることとした。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) aspirin の投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、11) 男女別の脳卒中発症数の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

aspirin による治療群とプラセボ群における脳卒中発症数は、intention to treat analysis に従って、各研究ごとに 2×2 分割表を用いて記録した。aspirin の脳卒中発症の予防効果を評価するために、各研究ごとに OR、ARR とそれぞれの 95%CI を男女別に算出した。エンドポイントの発症が 1 例も記録されなかった試験においては、2×2 分割表の“0”のますに 0.5 を加えた^{39,40}。各研究の OR_i 、 ARR_i は以下の式により算出した⁴¹。

$$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

$$ARR_i = \frac{b_i}{nc} - \frac{a_i}{ne}$$

ただし、 a_i 、 b_i は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群における脳卒中発症数を表し、 c_i 、 d_i は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群における脳卒中非発症数を表す。また、 nc と ne は、それぞれ各研究の aspirin による治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel 法を用いて統合 OR と 95%CI を男女別に算出した。統合 OR(OR_{mh})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$OR_{mh} = \frac{\sum (W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{variance} OR_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = ai \times di \times \frac{ai + di}{ni^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 Wi は各研究の OR の分散(variance i)の逆数で表される各研究のウェイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR(ARR_s)、統合 ARR の 95%CI を以下の式により算出した⁴²。

$$ARR_s = \frac{\sum(Wi \times ARR_i)}{\sum Wi}$$

$$Wi = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{gi \times hi}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\%CI = ARR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sqrt{\sum Wi}}$$

ただし、 gi 、 hi は、それぞれ脳卒中発症総数と脳卒中非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p 値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[Wi \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum (W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k-1)] \times \sum W_i}{[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{varianceOR}_{dl}}}$$

$$\text{variances} = \sum W_{dli}$$

ただし、 W_{dli} は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウェイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウェイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索により aspirin の脳血管疾患予防効果を評価した論文が 145 報検索され、そのうち選択基準を満たした 11 研究^{112,113,117,122,123,125,129-131,150,151}をもとにメタアナリシスを行った。

メタアナリシスに含んだ 11 研究以外の研究の主な除外理由は、1) 脳卒中がエンドポイントとされていない¹⁵²、2) 脳卒中発症数についてのデータが、男女別に記載されていない

かった^{102,104,106,141,151-161}、3) 介入期間が1年未満であった^{114,162,163}、4) 対照群の患者がプラセボを服用していなかった¹⁰³、5) 他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬を用いた治療と aspirin による治療を比較した研究であった^{145,164}、6) aspirin と他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬との併用療法をプラセボ群と比較した研究であった^{149,152}、などであった。

女性のみを対象とした aspirin の脳血管疾患予防効果を評価した研究は、皆無であった。

男性における aspirin の脳血管疾患予防に関するデータは、11 研究全てに記載されていたが、11 研究中 3 研究^{112,113,122}には対象患者に女性は含まれていなかった。そのため、女性における aspirin の脳血管疾患予防効果の解析は、残りの 8 研究^{123,125,129-131,150,151}のデータをもとに行った。対象患者総数は、56,724 名(男性 44,674 名、女性 12,050 名)、対象患者の平均年齢は 58 歳であった。また、aspirin の平均投与量は 694 mg/day、平均介入期間は 4 年であった。

2. aspirin の脳卒中発症の予防効果

男性における各研究の OR は 11 研究中 7 研究で 1 以下であったが、どの研究においても統計学的に有意な効果を認めなかった。同様に、女性における各研究の OR は 7 研究中 5 研究で 1 以下であったが、どの研究においても統計学的に有意な効果を認めなかった。男性における脳卒中発症に対する統合 ARR は、 $-1.7(95\%CI: -3.9 \sim 0.5)$ 、女性における統合 ARR は $1.6(95\%CI: -3.0 \sim 6.2)$ であり、男女間の統合 ARR には、統計学的に有意な差が認められた($p < 0.001$)。aspirin 治療群における脳卒中発症率は、男女間で同程度であったが(男性: 2.4%, 女性: 2.8%, $p = 0.07$)、プラセボ群における女性の脳卒中発症率は、男性に比べて有意に高かった(男性: 2.1%, 女性: 2.9%, $p = 0.002$)。男性における脳卒中発症に対する統合 OR は、 $0.98(95\%CI: 0.86 \sim 1.11)$, $p \leq 0.001$ 、女性における統合 OR は、 $0.86(95\%CI: 0.70 \sim 1.09)$, $p \leq 0.001$ であった。

Table 10. Characteristics of 13 studies of aspirin for the prevention of stroke.

Study	Year	Location	Duration of follow-up (year)	Intervention	Dose of aspirin (mg/day)	Number of participants		Age Range	Clinical history of participants	Hypertension (%)	Hyperlipidemia (%)	Smoking (%)	DM ^{††} (%)
						Men	Women						
Aspirin-monotherapy													
CDPA ¹²²	1976	USA	2	ASA [*] vs Placebo	972	1529	0	55	MI [‡]	—	50	31	—
AITLA ¹²³	1977	USA	2	ASA [*] vs Placebo	1300	118	0	55	TIA [§]	47	—	52	14
CCS ¹¹⁷	1978	Canada	2	ASA [*] vs SP vs ASA [*] + SP vs Placebo	325	189	60	—	Stroke	—	—	—	—
AMIS ¹²⁵	1980	USA	3	ASA [*] vs Placebo	1000	4022	94	55	MI [‡]	—	—	27	—
AICLA ¹⁵⁰	1983	Paris	3	ASA [*] vs DP vs ASA [*] + DP vs Placebo	1000	274	502	64	TIA [§] or Stroke	64	27	64	—
DCS ¹⁵¹	1983	Denmark	2	ASA [*] vs Placebo	1000	148	128	59	TIA [§] or Stroke	27	31	24	—
PHS ¹¹²	1989	United Kingdom	5	ASA [*] vs Placebo	325	22071	0	53	Healthy	12	8	11	2
UK-TIA ¹²⁹	1991	United Kingdom	4	HDASA [†] vs LDASA [†] vs Placebo	1200/300	1780	112	60	TIA [§] or Stroke	39	35	53	4
ETDRS ¹³⁰	1992	USA	5	ASA [*] vs Placebo	750	2096	656	—	DM ^{††}	20	36	44	100
HOT ¹³¹	1998	Worldwide	4	ASA [*] vs Placebo	75	9907	1615	62	Hypertension	100	—	16	8
MRC ¹¹³	1998	United Kingdom	7	ASA [*] vs W [§] vs ASA [*] + W [§] vs Placebo	75	2540	8883	58	Healthy	14	12	41	—
Subtotal			4		694	44674	12050	58					
Combination therapy with dipyridamole													
VA Cooperative Study ¹⁵²	1986	USA	4	ASA + DP vs Placebo	324	231	0	60	DM ^{††}	42	—	42	100
ESPS ¹⁴⁹	1991	Finland	2	ASA + DP vs Placebo	330	1450	1050	64	TIA [§] or Stroke	37	—	43	—
Total			4		641	46355	13100	59					

* ASA = acetylsalicylic acid (aspirin), [†]HDASA = high dose aspirin, [‡]LDASA = low dose aspirin, [§]W = warfarin, ^{||}MI = myocardial infarction, [¶]TIA = transient ischaemic attack, ^{**}UA = unstable angina, ^{††}DM = diabetes mellitus

aspirin の単剤投与による脳卒中の治療効果を評価した研究をもとに行った解析で、統合 OR が男女とも統計学的に有意な効果を認めなかったため、他剤との併用療法による治療効果を評価した研究の検索を行った。文献検索の結果、dipyridamole との併用療法による治療効果を評価した研究で、男女別の解析が可能な論文が 2 報^{149,152} 検索された。この 2 研究を含めると、対象患者総数は、59,4557 名(男性 46,355 名、女性 13,100 名)、対象患者の平均年齢は 59 歳であった。また、aspirin の平均投与量は 641 mg/day、平均介入期間は 3 年であった。これら 13 研究の特徴を Table 10 に示した。

dipyridamole との併用療法を含めた 13 研究をもとに解析を行ったところ、男性における脳卒中発症に対する統合 ARR は、 $-1.4(95\%CI: -3.6 \sim 0.9)$ 、女性における統合 ARR は $2.3(95\%CI: -2.3 \sim 6.9)$ であり、男女間の統合 ARR には、統計学的に有意な差が認められた($p < 0.001$)。各研究の aspirin による治療群とプラセボ群の患者数、脳卒中発症数、これらのイベントに対する OR と統合 OR、ARR と統合 ARR を男女別に、それぞれ Table 11、Table 12 に示した。aspirin 治療群(男性: 2.6%, 女性: 3.2%, $p = 0.01$)、プラセボ群(男性: 2.6%, 女性: 3.7%, $p \leq 0.00003$)の両群で脳卒中の発症率は男性に比べて女性で有意に高かった。男性における脳卒中発症に対する統合 OR は、 $1.08(95\%CI: 0.88 \sim 1.31, p \leq 0.001)$ 、女性における統合 OR は、 $0.79(95\%CI: 0.66 \sim 0.97, p \leq 0.001)$ であった。各研究の脳卒中発症に対する OR と統合 OR を男女別に、それぞれ Figure 8、Figure 9 に示した。

Table 11. Results in men of 13 studies of aspirin: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for stroke.

Study	Number of participants		Number of stroke		OR*	95% CI‡	ARR†	95% CI‡
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
Aspirin-monotherapy								
CDPA ¹²²	758	771	37	41	0.91	0.58–1.44	4.4	-1.8–26.4
AITIA ¹²³	60	58	6	9	0.60	0.20–1.82	55.2	-65.0–175.4
CCS ¹¹⁷	98	91	14	15	0.84	0.38–1.86	22	-81.0–125.0
AMIS ¹²⁵	2004	2018	20	36	0.56	0.32–0.96	7.9	0.63–15.1
AICLA ¹⁵⁰	131	143	17	27	0.64	0.33–1.24	59	-27.1–145.2
DCS ¹⁵¹	77	71	18	13	1.36	0.61–3.03	-50.7	-181.2–79.8
PHS ¹¹²	11037	11034	119	98	1.22	0.93–1.59	-1.9	-4.5–0.7
UK-TIA ¹²⁹	1205	575	150	83	0.84	0.63–1.12	19.9	-14.4–54.1
ETDRS ¹³⁰	1031	1065	45	42	1.11	0.72–1.71	-4.2	-21.3–12.9
HOT ¹³¹	4962	4945	94	81	1.16	0.86–1.56	-2.6	-7.8–2.6
MRC ¹¹³	1268	1272	22	27	0.81	0.46–1.44	3.9	-6.8–14.6
Subtotal	22631	22043	542	472	0.98	0.86–1.11	-1.7	-3.9–0.5
Combination therapy with dipyridamole								
VA Cooperative Study ¹⁵²	110	121	7	15	0.48	0.19–1.23	60.3	-14.0–134.7
ESPS ¹⁴⁹	735	715	70	113	0.56	0.41–0.77	62.8	28.7–96.9
Total	23476	22879	619	600	1.08	0.88–1.31	-1.4	-3.6–0.9

*OR = odds ratio, †ARR = absolute risk reduction per 1000, ‡95% CI = 95 percent confidence interval,

Table 12. Results in women of 9 studies of aspirin: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for stroke.

Study	Number of participants		Number of stroke		OR*	95% CI‡	ARR†	95% CI‡
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
Aspirin-monotherapy								
CCS ¹¹⁷	28	32	2	2	1.15	0.15–8.78	8.9	-135.9–118.1
AMIS ¹²⁵	46	48	14	15	0.96	0.40–2.31	8.2	-174.9–194.9
AICLA ¹⁵⁰	263	239	7	10	0.62	0.23–1.67	15.2	-16.8–47.2
DCS ¹⁵¹	67	61	4	9	0.37	0.11–1.26	87.8	-17.7–193.4
UK-TIA ¹²⁹	58	54	3	4	0.68	0.15–3.20	22.3	-67.8–112.3
ETDRS ¹³⁰	417	239	51	36	0.79	0.50–1.24	28.3	-26.9–83.5
HOT ¹³¹	825	790	38	30	1.22	0.75–1.99	-8.1	-27.6–11.5
MRC ¹¹³	4437	4446	54	63	0.86	0.59–1.24	2.0	-2.7–6.7
Subtotal	6141	5909	173	169	0.86	0.70–1.09	1.6	-3.0–6.2
Combination therapy with dipyridamole								
ESPS ¹⁴⁹	515	535	42	68	0.61	0.41–0.91	45.5	8.7–82.4
Total	6656	6444	215	237	0.79	0.66–0.97	2.3	-2.3–6.9

*OR = odds ratio, †ARR = absolute risk reduction per 1000, ‡95% CI = 95 percent confidence interval,

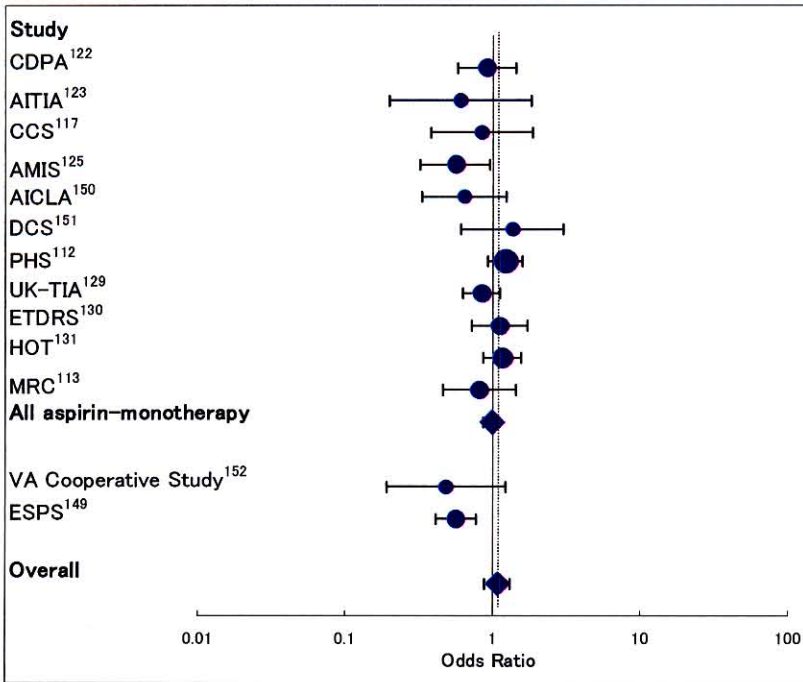


Figure 8. A meta-analysis of the odds ratio for stroke in men. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

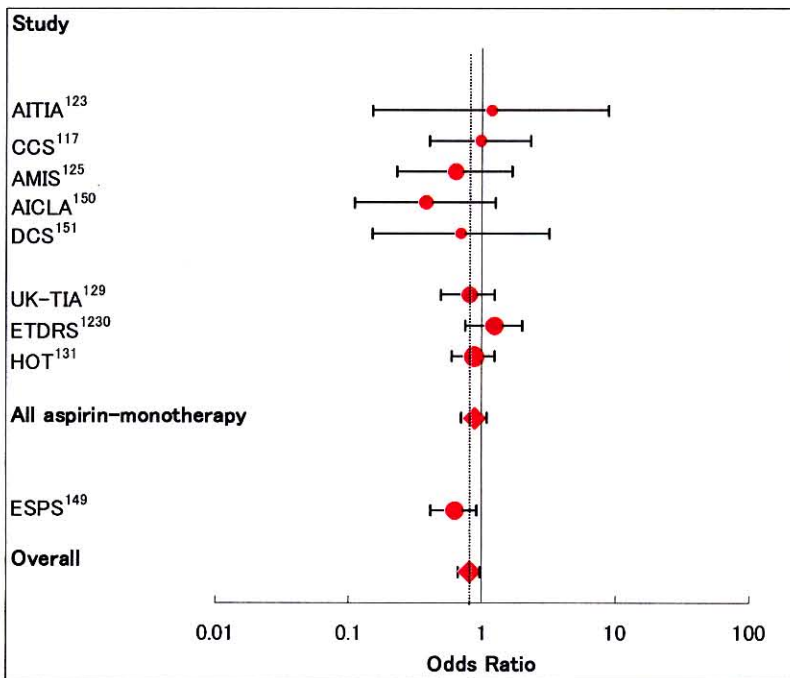


Figure 9. A meta-analysis of the odds ratio for stroke in women. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

考察

メタアナリシスの結果、男性における冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症に対する統合 OR は、統計学的に有意な効果を認めた。しかしながら、女性における統合 OR は統計学的に有意な効果を認めなかった。また、aspirin の投与は、男性において冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症の絶対危険度を 1000 人あたり 10.5 イベント減少させ、統計学的に有意な効果を認めたが、女性においては絶対危険度を 1000 人あたり 1.3 イベント減少させたものの統計学的に有意な効果を認めなかった。男女間の aspirin による冠動脈心疾患に対する危険度減少率には、統計学的に有意な差が認められた。脳卒中発症に対する統合 OR は、aspirin の単剤投与では男女とも統計学的に有意な効果を認めなかったが、dipyridamole との併用療法を加えた場合の統合 OR は女性でのみ統計学的に有意な効果を認めた。また、aspirin の単剤投与は脳卒中発症において男性では 1000 人あたり 1.7 イベントの絶対危険度を増大させたが、逆に女性では 1.6 イベントの絶対危険度を減少させた。さらに、aspirin の dipyridamole との併用療法でも脳血管疾患において男性では 1000 人あたり 1.4 イベントの絶対危険度を増大させたが、女性では 1000 人あたり 2.3 イベントの絶対危険度を減少させた。この ARR は男女とも統計学的有意には至らなかったが、男女間の ARR に有意な差を認めた。

このことから、aspirin による冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果には性差があることが示唆され、冠動脈心疾患予防に対しては、男性は女性に比べて aspirin の抗血小板療法による利益をより多く受けていると考えられた。また、脳血管疾患予防に対しては、aspirin は男女とも単独では効果を示さず、男性では危険度が増大する傾向にあったが、女性では dipyridamole と併用することで効果が現れることから、aspirin は冠動脈心疾患と脳血管疾患ではリスクと利益が逆転することが考えられた。aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果に性差が存在する理由として、1) 血小板凝集能に性差が存在すること、2) aspirin の薬物動態学的あるいは薬理的メカニズムに性差が存在すること、3) 性ホルモンが、血

血小板凝集あるいは aspirin の抗血小板効果に何らかの影響を及ぼしていること、4) HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防で見られた性差と同様に脳卒中のサブタイプにおける性差が影響していること、などが考えられた。

一般に、血中の血小板数は男性に比べて女性の方が多いとされている。また、1972 年から 1978 年にかけて 958 名を対象にイギリスで行われた疫学調査 NPHS(Northwick Park Heart Study) ¹⁶⁵ では、女性における血小板凝集能は男性に比較して、生涯を通して高いことが示されている。健常ヒト血液サンプルを用いた Kelton ら ¹⁶⁶ の in vitro 実験によると、アデノシン二リン酸(ADP: adenosine diphosphate)およびコラーゲンによって血小板凝集を誘発させたところ、ADP およびコラーゲンの濃度依存的に血小板凝集反応が高くなったが、それらの濃度に関わらず、男性に比べて女性の血液サンプルで有意に血小板凝集の反応性が高かった。また、Johnston ら ¹⁶⁷ の研究をはじめとする多くの動物実験、非臨床実験でも女性の血小板は、男性に比べて血小板凝集因子に対してより反応性が強いことが報告されている。

aspirin の体内動態検証に関する動物実験や臨床試験において、aspirin の吸収速度が男性よりも女性で速いこと、分布容積が男性よりも女性で大きいこと、体内での加水分解速度が男性よりも女性で速いことが報告されている ^{168,169}。さらに、Cruz ら ¹⁷⁰ によれば、aspirin による COX のアセチル化誘導が、男性に比べて女性で遅いことも報告されている。

また、外傷性血栓症をおこしたウサギを用いて、aspirin の血栓減少効果をフィブリノーゲンの減少量を指標として評価した Kelton ら ¹⁷¹ の研究によれば、aspirin はオスにおいて有意にフィブリノーゲンを減少させたが、メスにおいてはプラセボ群との差は認められなかった。さらに、Morikawa ら ¹⁷² は、低用量 aspirin ではオスのラットでのみトロンボキサン類の合成が阻害され、メスのラットにおいてオスと同程度の TXs 合成阻害を得るには、オスに対する投与量よりも高用量の aspirin が必要であったと報告している。一方、血小板凝集が起こると個体としての血小板数が減少することを利用して、ヒト血液サンプルに aspirin

を加え、血小板数の減少率を対照群と比較することによって aspirin の抗血小板凝集効果を評価した Spranger ら¹⁷³による in vitro 実験で、対照群の aspirin 添加群に対する血小板数減少率比は女性から採取した血液サンプルに比べて男性から採取した血液サンプルで有意に大きく、女性に比べて男性の方が aspirin の抗血小板凝集効果が高いという結果が得られている。同一の方法で行われた Harrison ら¹⁷⁴の in vitro 実験によれば、コラーゲン誘発の血小板凝集を抑制したのは男性から採取した血液サンプルのみであった。また、Escobar ら¹⁷⁵によれば、aspirin 150 mg/day を健常男女に 15 日間投与したところ、男性においてのみ血小板由来血栓が有意な減少を示したと報告されている。

また、Spranger ら¹⁷³は、精巣摘出手術を行った男性患者から採取した血液サンプルにおける aspirin の抗血小板凝集能の評価も行っており、精巣摘出手術を受けた男性患者の血液サンプルでは血小板数減少率比は女性と同程度であったのに対して、テストステロンを加えると血小板数減少率比が有意に大きくなったが、エストラジオールを加えても変化は見られなかったと報告している。このことから、テストステロンの存在下で aspirin の抗血小板凝集能が高まると考えられる。これらの結果は、aspirin による抗血小板凝集効果が女性に比べて男性でより高いことを示している。

一方、脳卒中のサブタイプにおける性差は、第 1 章で述べた通り、男性では女性に比べて脳出血とアテローム型脳梗塞が多く、女性ではくも膜下出血とラクナ型梗塞が多い^{18, 82}。また、男性は、女性に比べて頭蓋外の大動脈、特に頸動脈狭窄を起こすことが多い^{83, 84}。aspirin は、血液脳関門を通過し、くも膜内腔へ到達することができるとされている¹⁷⁶。従って、脳血管疾患の予防に対しては、そのサブタイプの罹患あるいは病態の性差から、微少血管および、くも膜内の狭窄の多い女性でより効果が高いと考えられる。

小括 2

女性における抗血小板療法の治療ガイドラインは、科学的根拠に基づいて決定されておらず、男性における臨床試験データがそのまま当てはめられている。しかしながら、本研究におけるメタアナリシスによって、**aspirin** の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果には性差があることが示唆された。すなわち、**aspirin** による抗血小板療法は、男性において冠動脈心疾患の危険性を減少させ、逆に脳血管疾患の危険性を増大させた。また、女性においては、冠動脈心疾患の危険性の有意な減少を認めず、脳血管疾患の危険性を **dipyridamole** との併用療法によって減少させた。**aspirin** の薬物動態的あるいは薬理学的メカニズム、血小板凝集能、**aspirin** の抗血小板凝集効果に性差が存在することは、抗血小板療法による冠動脈心疾患・脳血管疾患予防は、男女別に治療方針を決定すべきであることを示している。特に、男性では冠動脈心疾患と脳血管疾患に対するリスクと利益の比を十分に考慮したうえで、**aspirin** による抗血小板療法を行うべきであることが示唆された。また、女性における抗血小板療法は、血小板凝集能が男性に比べて高いこと、**aspirin** による抗血小板凝集効果が男性に比べて低いこと、本研究で **dipyridamole** との併用療法を加えた場合に有意な脳血管疾患予防効果を認めたことなどを考慮すると、他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬を用いるか、これらの薬剤との併用が望ましいと考えられる。

第3章

warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防効果における性差

背景

warfarin は、1942年、米国の生化学者である Link が出血誘導物質である dicoumarol を単離し、その誘導体として合成された。当初は、殺鼠剤として用いられていたが、血液凝固検査の発展と共に Mayer や Butt らによって臨床への応用が進められるようになった。warfarin が臨床応用されたのは 1948 年に米国で報告されたのが最初とされている¹⁷⁷。warfarin は循環血液中の血液凝固因子を直接抑制して効果を示す薬剤ではなく、肝臓でビタミンK依存性凝固因子である第II、VII、IX、X因子の蛋白合成を阻害することにより抗凝血作用、血栓形成の予防作用を示す。血小板に対しては直接的な作用は持たず、血小板の関与が強い動脈血栓の形成初期段階での血栓形成に対しては抑制効果が少ないが、血液のうっ滞や凝固系の関与が強い静脈血栓に対して効果的である。そのため、特に微小血管の梗塞が原因となる疾患に有効とされている。

これまでに、warfarin や heparin などの抗凝血療法に関する大規模無作為化臨床試験が数多く行われ、抗凝血療法が心筋梗塞や脳血管疾患の2次予防に有効であることが示されてきた。非リウマチ性の慢性心房細動患者 1,007 例を対象に行われた Copenhagen AFASAK Study¹⁵⁵ では、warfarin の長期投与によって心筋梗塞再発率、血栓塞栓合併症を対照群と比較して有意に減少したことが報告されている。また、VA Cooperative Study¹⁷⁸ によれば、warfarin の投与により有意に脳血管疾患発症を減少させたと報告されている。これらの大規模臨床試験結果を受けて、冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防を目的とした warfarin による抗凝血薬療法が広く行われている。

本研究でこれまでに述べてきた HMG-CoA 還元酵素阻害薬と aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果の性別の解析から、女性における冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防では血

中コレステロール値よりも血小板機能ならびに血液凝固機能のモニタリングを重視すべきであることが考えられた。また、女性では男性に比べてアテローム性動脈硬化病変の cellular fibrous tissue（細胞性線維化組織）が多く、逆に dense fibrous tissue（緻密な線維化組織）の割合が低いため、破裂の危険性が少ないこと、あるいはその進行速度が男性に比べて約 10 年ほど遅れること、女性における脳梗塞は微小血管の閉塞が原因で発症するラクナ型が多いことなどから、微小血管の梗塞が原因となる疾患に有効とされる warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果は男性に比べて女性で大きいことが予想された。

さらに、他の薬剤同様、これまで行われた臨床試験において warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果についての性差は明らかにされていない。

本研究では、これまでに行われた warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果を評価した無作為化比較試験をもとにメタアナリシスを行うことにより、男女別にその効果を統合的に評価し、性差を明らかにすることを目的とした。

3-1 warfarin の冠動脈心疾患の予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966年～2002年12月)を用い、MeSH である“warfarin”、“coronary heart disease”、“myocardial infarction”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、さらに研究デザインがメタアナリシスまたは無作為化比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が warfarin 治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に冠動脈血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、warfarin 以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) warfarin の投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、11) 男女別のイベント発症数の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

warfarin による治療群とプラセボ群における冠動脈心疾患死と致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症数は、intention to treat analysis に従って、各研究ごとに 2×2 分割表を用いて記録した。warfarin の冠動脈心疾患死、致死性的あるいは非致死的心筋梗塞発症の予防効果を評価するために、各研究ごとに OR、ARR とそれぞれの 95%CI を男女別に算出した。エンドポイントの発症が 1 例も記録されなかった試験においては、2×2 分割表の“0”のますに 0.5 を加えた^{39,40}。各研究の OR_i 、 ARR_i は以下の式により算出した⁴¹。

$$OR_i = \frac{ai \times di}{bi \times ci}$$

$$ARR_i = \frac{bi}{nc} - \frac{ai}{ne}$$

ただし、 ai 、 bi は、それぞれ各研究の warfarin による治療群とプラセボ群におけるイベント発症数を表し、 ci 、 di は、それぞれ各研究の warfarin による治療群とプラセボ群におけるイベント非発症数を表す。また、 nc と ne は、それぞれ各研究の warfarin による治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel 法を用いて統合 OR と 95%CI を男女別に算出した。統合 OR (OR_{mh})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した⁴²。

$$OR_{mh} = \frac{\sum(W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{ni}{bi \times ci}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{varianceOR}_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = ai \times di \times \frac{ai + di}{ni^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 W_i は各研究の OR の分散 (variance i) の逆数で表される各研究のウェイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR (ARR_s)、統合 ARR の 95% CI を以下の式により算出した。

$$ARR_s = \frac{\sum (W_i \times ARR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{g_i \times h_i}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\% \text{CI} = ARR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sum W_i}$$

ただし、 g_i 、 h_i は、それぞれイベント発症総数とイベント非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p

値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[W_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合 OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum (W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k - 1)] \times \sum W_i}{[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance OR}_{dl}}}$$

$$\text{variances} = \sum W_{dli}$$

ただし、 W_{dli} は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウェイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウェイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索により warfarin の冠動脈心疾患予防効果を評価した論文が 38 報検索され、検索された論文の参考文献ならびにその著者の文献リストも検索したが、男女別に評価可能な論

文は皆無であった。主な除外理由は、冠動脈心疾患死と致死のあるいは非致死的心筋梗塞発症数についてのデータが、男女別に記載されていなかったことであった^{155,178,179}。また男性のみを対象とした warfarin の冠動脈心疾患予防効果を評価した研究は、検索されたが^{181,182}、女性のみを対象とした研究は皆無であった。

3-2 warfarin の脳血管疾患の予防効果における性差の検討

方法

1. 研究の選択

MEDLINE データベース(1966年～2002年12月)を用い、MeSH である“warfarin”、“cerebrovascular attack”と“stroke”をキーワードとして文献検索を行った。検索は、言語が英語であり、ヒトを対象とした研究、そして研究デザインがメタアナリシスまたは無作為比較試験に分類される研究に限定した。検索された論文の参考文献、その著者の文献ファイルのハンドリサーチも併せて行った。

メタアナリシスに含める研究の選択基準は、1) 研究対象患者が warfarin 治療群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた二重盲比較試験であること、2) 研究対象患者に脳血管再形成手術の経験がないこと、3) 治療群とプラセボ群とで、warfarin 以外の介入に差異がないこと、4) 介入期間が少なくとも1年以上であること、5) 脳卒中がエンドポイントとされていること、6) 対象患者総数、脳卒中発症数について男女別にデータが記載されていることを条件とした。一つの研究について多数の論文が発表されている場合は、最新の論文あるいは最も多くの情報が記載された論文を選択した。

2. データの要約

全ての研究について、1) 研究名または筆頭著者名、2) 発表年、3) 研究を行った国名、4) 介入期間、5) 介入方法、6) warfarin の投与量、7) 男女別の対象患者総数、8) 対象患者の平均年齢、範囲、9) 既往歴、10) 高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、11) 男女別の脳卒中発症数の要約を行い、記録した。なお、各論文の著者に対して、研究に関する追加情報の請求は行わなかった。

3. 統計学的解析

warfarin による治療群とプラセボ群における脳卒中発症数は、intention to treat analysis

に従って、各研究ごとに2×2分割表を用いて記録した。warfarinの脳卒中発症の予防効果を評価するために、各研究ごとにOR、ARRとそれぞれの95%CIを男女別に算出した。脳卒中発症が1例も記録されなかった試験においては、2×2分割表の“0”のますに0.5を加えた^{39,40}。各研究のOR_i、ARR_iは以下の式により算出した⁴¹。

$$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

$$ARR_i = \frac{b_i}{nc} - \frac{a_i}{ne}$$

ただし、a_i、b_iは、それぞれ各研究のwarfarinによる治療群とプラセボ群における脳卒中発症数を表し、c_i、d_iは、それぞれ各研究のwarfarinによる治療群とプラセボ群における脳卒中非発症数を表す。また、ncとneは、それぞれ各研究のwarfarinによる治療群とプラセボ群における対象患者数を表す。

母数効果モデルを仮定し、Mantel-Haenzel法を用いて統合ORと95%CIを男女別に算出した。統合OR(OR_{mh})、統合ORの95%CIは、以下の式により算出した⁴²。

$$OR_{mh} = \frac{\sum (W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance} OR_{mh}}}$$

$$\text{variance} OR_{mh} = \frac{\sum F}{2 \times \sum R^2} + \frac{\sum G}{2 \times \sum R \times \sum S} + \frac{\sum H}{2 \times \sum S^2}$$

$$F = a_i \times d_i \times \frac{a_i + d_i}{n_i^2}$$

$$G = \frac{[ai \times di \times (bi + ci)] + [bi \times ci \times (ai + di)]}{ni^2}$$

$$H = \frac{bi \times ci \times (bi + ci)}{ni^2}$$

$$R = \frac{ai + di}{ni}$$

$$S = \frac{bi \times ci}{ni}$$

ただし、 W_i は各研究の OR の分散(variance i)の逆数で表される各研究のウエイトを表し、 ni は、各研究の対象患者総数を表す。

また、分散に基づいて、統合 ARR(ARR_s)、統合 ARR の 95%CI を以下の式により算出した。

$$ARR_s = \frac{\sum(W_i \times ARR_i)}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{g_i \times h_i}{nc \times ne \times ni}$$

$$95\%CI = ARR_s \pm 1.96\sqrt{\text{variance } ARR_s}$$

$$\text{variance } ARR_s = \frac{1}{\sqrt{\sum W_i}}$$

ただし、 g_i 、 h_i は、それぞれ脳卒中発症総数と脳卒中非発症総数を表す。

各研究の効果の大きさの均一性の検定を以下の式により行い、統計量 Q が、 χ^2 検定で p 値が 0.05 以下の場合、均一性の仮説を棄却した⁴³。

$$Q = \sum \left[W_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2 \right]$$

各研究の効果の大きさに均一性が認められなかった場合は、DerSimonian-Laird 法を用いて、各研究の分散と全研究の分散の和の逆数により補正を行った⁴⁴。統合 OR(OR_{dl})、統合

OR の 95%CI は、以下の式により算出した。

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum (W_{dli} \times \ln OR_i)}{\sum W_{dli}}$$

$$W_{dli} = \frac{1}{D + \frac{1}{W_i}}$$

$$D = \frac{[Q_{dl} - (k - 1)] \times \sum W_i}{[(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2]}$$

$$Q_{dl} = \sum [W_i \times (\ln OR_i - \ln OR_{mh})]$$

$$95\%CI = e^{\ln OR_{dl} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance}_{OR_{dl}}}}$$

$$\text{variance}_s = \sum W_{dli}$$

ただし、 W_{dli} は、DerSimonian-Laird 法による各研究のウエイト、 k は研究数を表す。また、 W_i 、 OR_{mh} は前述した Mantel-Haenzel 法でのウエイト、統合 OR を表す。

統合 OR、統合 ARR の有意検定は、95%CI に加えて両側検定を行い、統計学的有意水準は p 値が 0.05 以上とした。統合 OR、統合 ARR を算出する際には、年齢、喫煙、血圧、BMI、血中コレステロール値、血糖値などの交絡因子の補正を行った。

結果

1. 文献検索

文献検索の結果、脳血管疾患予防効果を評価した論文が 54 報検索され、検索された論文の参考文献ならびにその著者の文献リストも検索したが、男女別に評価可能な論文は皆無であった。主な除外理由は、脳卒中発症数についてのデータが、男女別に記載されていなかったことであった¹⁸³。また、男性のみを対象とした warfarin の脳血管疾患予防効果を評価した研究は検索されたが¹⁷⁸、女性のみを対象とした研究は皆無であった。

2. warfarin と aspirin の脳卒中予防効果における性差の比較

プラセボを対象とした warfarin の脳卒中予防効果を性別に解析可能な論文は検索されなかったが、warfarin と aspirin の脳血管疾患予防効果を直接比較した研究試験、WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study)¹⁸⁴ が検索され、この研究のデータから性別の脳卒中予防効果の比較が可能であった。OR、ARR をそれぞれ算出した結果、男性における OR は 1.25(95%CI: 0.94~1.67, p = 0.12)、女性における OR は 0.99 (95%CI: 0.70~1.41, p = 0.92) であった。また、男性における ARR は -31.3(95%CI: -72.0~9.8)、女性における ARR は 1.1(95%CI: -47.6~49.8) であった。WARSS¹⁸⁴ における warfarin の脳卒中発症に対する OR、ARR を男女別に Table 13 に示した。

Table 13. Results of the WARSS¹⁸⁴ comparing the effect of warfarin and aspirin : number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for stroke.

	Number of participants		Number of stroke		OR*	95% CI‡	ARR†	95% CI‡	P Value
	warfarin	aspirin	warfarin	aspirin					
men	656	653	122	101	1.25	0.94-1.67	-31.3	-72.0-9.8	0.12
women	447	450	74	75	0.99	0.70-1.41	1.1	-47.6-49.8	0.92

*OR = odds ratio, †ARR = absolute risk reduction per 1000, ‡95% CI = 95 percent confidence interval.

小括 3

warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差を統合的に検討しようと試みたが、男女別に解析可能な無作為化比較試験は皆無であった。しかしながら、warfarin と aspirin の脳血管疾患予防効果を直接比較した研究試験のデータを解析したところ、warfarin は aspirin に対して男性において 1000 人あたり 31.3 イベントの絶対危険度を増加させたが、女性では逆に 1000 人あたり 1.1 イベントの絶対危険度を減少させた。このことから、統計学的有意差を得るには至らなかったものの、男性では warfarin に比べて aspirin が、女性では逆に aspirin に比べて warfarin が有効である傾向にあることが示唆された。この結果は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬と aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差を検討した際に、脳血管疾患のサブタイプの罹患における性差から考えられた予想と一致した。

総括

本研究において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、aspirin、および warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果における性差をメタアナリシスにより統合的に評価した。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果は、男性でのみ有意な効果を示した。しかしながら、女性は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血中コレステロール低下効果が男性よりも高いことが示された。国内外の疫学調査において血中コレステロール値が過度に低下すると冠動脈心疾患・脳血管疾患の発症が増えると報告されていることなどから、女性では HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療が過度の血中コレステロール低下を招き、冠動脈心疾患・脳血管疾患に対する危険度を増加させている可能性がある。このことから、冠動脈心疾患・脳血管疾患予防に対する至適血中コレステロール値には性差があり、女性における TC、LDL-C の治療目標値、および HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与量を再検討する必要があることが示唆された。

aspirin の冠動脈心疾患予防効果は男性でのみ有意な効果を示したが、逆に脳血管疾患の危険性を増大させた。女性においては、脳血管疾患の危険性を dipyridamole との併用療法によって減少させる傾向が示された。このことから、男性における aspirin による抗血小板療法は、冠動脈心疾患予防の利益と脳血管疾患発症のリスクの比を十分に考慮して行うべきであることが示唆された。また、動物実験、臨床試験の双方において、女性では aspirin の抗血小板凝集効果が低いことが示されていることから、女性における aspirin による抗血小板療法は、他の抗血小板薬あるいは抗凝固薬との併用が望ましいと考えられる。

これまで述べてきたように、本研究において HMG-CoA 還元酵素阻害薬と aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果に性差が示された原因として、脳血管疾患のサブタイプの罹患における性差、ならびに性ホルモンによる影響、が共通して考えられた。国内外の疫学調査から、男性では脳出血とアテローム型梗塞が、女性ではくも膜下出血とラクナ型梗塞が多いことが報告されているが、本研究のメタアナリシスに用いた各論文から、脳血管疾患のサ

ブタイプに関する情報が十分に得られなかったため、さらなる検討が必要である。この点に関しては、脳血管疾患のサブタイプ別に性差を考慮した HMG-CoA 還元酵素阻害薬と aspirin の脳血管疾患予防効果を評価するための前向き臨床試験を実施する価値が十分にあると考える。また、HRT と HMG-CoA 還元酵素阻害薬あるいは aspirin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果を比較したメタアナリシスは、現在のところ行われておらず、今後、ホルモンによる影響を統合的に評価するために、メタアナリシスを実施する予定である。

一方、warfarin の冠動脈心疾患・脳血管疾患予防効果について、MEDLINE による検索の結果、性別に解析可能なプラセボ対照、無作為化、二重盲比較試験に関する論文は皆無であり、統合的な評価を実施することができなかった。そこで、warfarin と aspirin の脳血管疾患予防効果を直接比較した研究試験のデータを解析したところ、脳血管疾患のサブタイプの罹患における性差から予想されたとおり、男性では warfarin に比べて aspirin が、女性では逆に aspirin に比べて warfarin が有効である傾向が示された。

以上、本研究を通して薬物治療効果には性差が存在することが確認された。このことから、現在、様々な疾患に対する治療ガイドラインは、男性における臨床試験データがそのまま女性にも適用されているが、臨床試験データを男女別に解析して得られた結果をもとに治療方針を決定する必要性があることが示唆された。特に、女性における冠動脈心疾患・脳血管疾患予防に際しては、血中コレステロール値よりも、血小板凝集能・血液凝固機能をモニタリングしながら薬物治療の選択をすべきであると考えられた。

メタアナリシスは、個々の研究が小規模なために単独では有効な結論が得られない場合に、有効性と有害作用の統計学的評価が同時に可能となる非常に有用な手段である。しかしながら、本研究において、aspirin の dipyridamole との併用による脳血管疾患予防効果を除き、女性が統計学的に有意な薬物治療効果を得られなかった理由の一つに、メタアナリシスに含まれた女性の対象患者数が男性に比べて少なかったことが影響している可能性もある。統計学的有意差ならびに医学的有意差を検討するためには、さらなる検討が必要である。検索デ

データベースとして用いた MEDLINE は、1966 年以降発表された 3,900 誌以上の主要な生物学医学雑誌に掲載された約 900 万件以上の論文や記事の索引と抄録を提供し、毎年 35 ～ 40 万件追加される医学文献データベースであるが、それほど膨大なデータベースを用いた検索でさえ、本研究で対象としたどの薬剤に関しても、女性のみを対象とした冠動脈心疾患・脳血管疾患の予防効果を評価したプラセボ対照、無作為化、二重盲比較試験論文は、皆無であった。そのため、本研究で評価対象とした薬剤以外にもその治療効果に性差が存在すると思われるが、多くの医薬品において、これまで行われた臨床試験から男女別、特に女性における薬物治療効果の評価を実施するのは困難であると考えられる。従って、性差を考慮した適切な薬物治療を実現するためには、現在使用されている薬剤の治療効果における性差を臨床的に証明すること、また、予め性別に治療効果を解析することを目的とした前向き臨床試験をデザインし、実施することが必要である。このような臨床試験から得られた evidence は、性別の薬物治療方針決定のための最良の科学的根拠になりうると思われる。

参考文献

1. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. 久繁哲徳 監訳. *根拠に基づく医療 Evidence-based MEDICINE—EBM の実践と教育の方法—*. OCC 株式会社. 東京. 1998.
2. 厚生労働省大臣官房統計情報部編. *平成 14 年 我が国の人口動態—平成 12 年までの動向—*. 厚生統計協会. 東京. 2002
3. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-390.
4. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-1788.
5. Price JF, Fowkes FG. Risk factors and the sex differential in coronary artery disease. *Epidemiology* 1997;8:584-591.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
7. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12.
8. Wenger NK. Gender, coronary artery disease, and coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1990;112:557-558.
9. Wenger NK. Coronary heart disease in women: 1996. *Semin Repro Endocrinol* 1996;14:5-14.
10. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1998;19:A45-A52.

11. Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J, Bigelow C, Savageau J, Gore JM. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J* 1998;136:189-195.
12. Milner KA, Funk M, Richards S, Wilmes RM, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:396-399.
13. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;28:373-380.
14. Wolf PA. An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 1990;21(suppl II): II 4- II 6.
15. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, et al. Stroke incidence, case-fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *Stroke* 1995; 26:361-367.
16. Ellekjoer H, Holmen J, Indredavik B, et al. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996: Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997;28:2180-2184.
17. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany—The Erlangen Stroke Project (ESPro): Incidence and case-fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke* 1998;29:2501-2506.
18. Stegmayr B, Asplund K, Wester PO. Trends in incidence, case-fatality rate, and severity of stroke in northern Sweden, 1985-1991. *Stroke* 1994;25:1738-1745.
19. Labiche LA, Chan W, Saldin KR, et al. Sex and acute stroke prevention. *Ann Emerg Med* 2000;40:453-460.
20. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial

(MARFIT). *JAMA* 1986;256:2823-2828.

21. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: The Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4:Suppl A:5A-10A.

22. Kannel WB, Gordon T, Dawber TR. Role of lipids in the development of brain infarction: The Framingham Study. *Stroke* 1974;5:679-685.

23. 国民衛生の動向 2001年・厚生指標 臨時増刊. 第48巻第9号・通巻752号. 厚生統計協会. 東京. 2001

24. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413-419.

25. Kannel WB. Nutrition and the occurrence and prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Nutr Rev* 1988;46:68-78.

26. Ettinger WH. Lipid levels and risk of atherosclerotic coronary heart disease in the older person. *Med Clin N Am* 1989;73:1525-1530.

27. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-452.

28. Buchwald H, Campos CT, Boen JR, et al. Gender-based mortality follow-up from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) and meta-analysis of lipid intervention trials: Women in POSCH and other lipid trials. *Ann Surg* 1996;224:486-500.

29. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119:969-76.

30. Keech A, Collins R, MacMahon S, et al. Three-year follow-up of the Oxford cholesterol study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large

mortality study. *Eur Heart J* 1994;15:255-69.

31. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-8.
32. Crouse JR, Byington RP, Hoen HM, et al. Reduse inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305-1310.
33. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Choleaterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-321.
34. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, et al. Stroke, statins, and cholesterol: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blinded trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-950.
35. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95.
36. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14:763-774.
37. *Pharma Future 2002*. No.136. ユート・ブレーション. 東京. 2002.
38. 辻田代史雄. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の開発とその薬効・薬理. *Progress in Medicine* 1998;188:925-933.
39. Breslow N. Odds ratio estimators when the data are sparse. *Biometrika* 1981;68:73-84.
40. Walter SD, Cook RJ. A comparison of several point estimators of the odds ratio in a single 2×2 contingency table. *Biometrics* 1991;47:795-811.
41. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical Methods in Epidemiology*. New York, NY: Oxford

University Press; 1989.

42. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-48.

43. Mantel N, Brown C, Byar DP. Tests for homogeneity of effect in an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol* 1977;106:125-9.

44. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.

45. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96:4211-4218.

46. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lesperance J. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women: A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. *Circulation* 1995;92:2404-2410.

47. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.

48. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-2540.

49. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1133-1139.

50. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.
51. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
52. Bestehorn HP, Rensing UF, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter Coronary Intervention Study (CIS). *Eur Heart J* 1997;18:226-234.
53. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
54. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
55. Shear CL, Franklin FA, Stinnett S, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin-induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation* 1992;85:1293-1303.
56. Chylack LT Jr, Mantell G, Wolfe JK, Friend J, Rosner B. Lovastatin and the human lens: results of a two year study. The MSDRL Study Group. *Optom Vis Sci* 1993;70:937-943.
57. Keech AC, Armitage JM, Wallendszus KR, et al. Absence of effects of prolonged

- simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study. Oxford Cholesterol Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:483-490.
58. Byington RP, Evans GW, Espeland MA, et al. Effects of lovastatin and warfarin on early carotid atherosclerosis: sex-specific analyses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1999;100:e14-e17.
59. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations: Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS). *Am J Cardiol* 1997;80:278-286.
60. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-1402.
61. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-1754.
62. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
63. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
64. Shepherd J, Biau G, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
65. Probstfield JL, Margitic SE, Byington RP, et al. Results of the primary outcome

measure and clinical events from the asymptomatic carotid artery progression study. *Am J Cardiol* 1995; 76:47C-53C.

66. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibitor on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-1754.

67. Heart protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22

68. 板倉弘重. 日本脂質介入試験 (J-LIT) についての調査報告 (第 6 報); 登録された高脂血症患者 5 万例の 5 年間追跡結果の分析. *Medical Tribune* 1999;Aug 19:16-17.

69. Nakajima K. Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group. *Clin Ther* 1999;21:2047-2057.

70. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-3023.

71. Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women: Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 1994;271:453-459.

72. Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 1996;36:242-246.

73. Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley Survey: comparison with men.

Lancet 1992;339:702-706.

74. Isles CG, Hole DJ, Lever AF, Hawthorne VM. Risk factors for coronary disease and stroke in men and women. *Q J Med* 1996;89:343-349.

75. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994;272:1335-1340.

76. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglyceride on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994;309:11-15.

77. Mautner SL, Lin F, Mautner GC, Roberts WC. Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaque in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1312-1318.

78. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E.

79. Okuyama N, Tanaka K, Ueda K, et al. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: Pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am J Cardiol* 1985;56:62-6.

80. Devries S, Wolfkiel C, Fusman B, et al. Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:76-82.

81. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.

82. Anderson CS, Jamrozik KD, Burvill PW, et al. Determining the incidence of different

subtype of stroke: results from the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Med J Aust* 1993;158:85-89.

83. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: A review. *Stroke* 1986;17:648-655.

84. Patrick SJ, Concato PB, Hier DB, et al. Sex differences in the management of patients hospitalized with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995;26:577-580.

85. Parini P, Angelin B, Rudling M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1800-1805.

86. Urabe M, Yamamoto T, Kashiwagi T, et al. Effect of estrogen replacement therapy on hepatic triglyceride lipase, lipoprotein lipase and lipids including apolipoprotein E in climacteric and elderly women. *Endor J* 1996;43:737-742.

87. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Lysophosphatidylcholine, a competent of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992;90:1138-1144.

88. Sack MN Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70.

89. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997;337:595-601.

90. Eriksson M, Berglund L, Rudling M, Henriksson P, Angelin B. Effects of estrogen on low density lipoprotein metabolism in male: short-term and long-term studies during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989;84:802-810.

91. Bush TL, Barret-Commor E, Cowan LD. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics

- Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102-1109.
92. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
93. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, et al. Decrease risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Intern Med* 1993;153:73-79.
94. バイアスピリン錠 100 mg インタビューフォーム 2002年6月作成 (第5版)
95. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 1971;231:235-237.
96. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975;72:3073-3076.
97. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978;61:314-319.
98. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983;71:676-688.
99. Kyrle PA, Eichler HG, Jager U, et al. Inhibition of prostacyclin and thromboxane A₂ generation by low-dose aspirin at site of plug formation in man in vivo. *Circulation* 1987;75:1025-1029.
100. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
101. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both unstable angina: Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-1375.

102. Britton M, Helmers C, Samuelsson K. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction: A Swedish Cooperative Study. *Stroke* 1987;18:325-334.
103. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-316.
104. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1345-1349.
105. Silagy CA, McNeil JJ, Bulpitt CJ, et al. Rationale for a primary prevention study using low-dose aspirin to prevent coronary and cerebrovascular disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:484-491.
106. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
107. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1308-1313.
108. Hebert PR, Hennekens CH. An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000;160:3123-3127.
109. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-1240.
110. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth III CE, et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-1253.
111. Patrono C, Roth GJ. Aspirin ischemic cerebrovascular disease: How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 1996;27:756-760.

112. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
113. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
114. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-360.
115. The persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980;62:449-461.
116. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, et al. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II: Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:251-269.
117. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *New Engl J Med* 1978; 299:53-59.
118. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-331.
119. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
120. Reeves MJ, McGee H, Rafferty AP, Remington P, Cautley E. Prevalence of aspirin use to prevent heart disease: Wisconsin, 1991, and Michigan, 1994. *MMWR Morb Mortal*

Wkly Rep 1997;46:498-502.

121. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the prevention of myocardial infarction. *BMJ* 1974;1:436-440.

122. The Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976;29:625-642.

123. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, et al. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977;8:301-315.

124. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979;2:1313-1315.

125. The Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. The Aspirin Myocardial Infarction Study: Final results. *Circulation* 1980;62:V79-V84.

126. Breddin K, Loew D, Lechner K, et al. The German-Austrian Aspirin Trial: A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:V63-V72.

127. Chen Z, Xu Y, Yu Q, et al. Secondary prevention of myocardial reinfarction with low dose aspirin. *Chin Med Sci J* 1991;6:141-144.

128. Wallentin LC and the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1587-1593.

129. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.

130. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*

1992;268:1292-1300.

131. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid.

The HOT study. *J Hypertension* 2000;18:629-643.

132. Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101-111.

133. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984;310:209-214.

134. Brown BG, Cukingnan RA, DeRouen T, et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;72:138-146.

135. Heikinheimo R, Jarvinen K. Acetylsalicylic acid and arteriosclerotic-thromboembolic diseases in the aged. *J Am Geriatric Soc* 1971;19:403-405.

136. Uberla K. Multicenter two-years prospective study on the prevention of secondary myocardial infarction by ASA in comparison with phenprocoumon and placebo. In : Breddin K, editor. *Acetylsalicylic acid in cerebral ischaemia and coronary heart disease*. Stuttgart Schattauer, 1978;159-169.

137. Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. *Lancet* 1985;1:415-419.

138. Satiani B. A prospective randomized trial of aspirin in femoral popliteal and tibial bypass grafts. *Angiology* 1985;36:608-616.

139. Kretschmer G, Pratschner T, Prager M, et al. Antiplatelet treatment prolongs

survival after carotid bifurcation endarterectomy: Analysis of the clinical series followed by a controlled trial. *Ann Surg* 1990;211:317-322.

140. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-655.

141. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

142. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, et al. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Part II: Surgical Group. *Stroke* 1978;9:309-319.

143. Boysen G, Sorensen PS, Juhler M, et al. Danish Very-Low-Dose Aspirin after carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1988;19:1211-1215.

144. Elwood PC, Williams WO. A randomized controlled trial of aspirin in the prevention of early mortality in myocardial infarction. *J R Coll Gen Pract* 1979;29:413-416.

145. Candelise L, Landi G, Perrone P, et al. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in patients with TIA. *Stroke* 1982;13:175-179.

146. The American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. Part II: Endpoint results. *Stroke* 1985;16:406-415.

147. Huynh T, Theroux P, Bogaty P, et al. Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2001;103:3069-3074.

148. Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE Trial). *Am J Cardiol* 2002;90:760-762.

149. Sivenius J, Riekkinen PJ, Lowenthal A, et al. Antiplatelet therapy is effective in primary prevention of myocardial infarction in patients with a previous cerebrovascular ischemic event. *Arch Neurol* 1993;50:710-713.
150. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5-14.
151. Sorensen PS, Pedersen H, Marquarden J, et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks: A Danish Cooperative Study. *Stroke* 1983;14:15-22.
152. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190-1197.
153. Reuther R, Dorndorf W. Aspirin patients with cerebral ischemia and normal angiograms or non-surgical lesions: The results of a double-blind trial. *Acetylsalicylic acid in cerebral ischemia and coronary heart disease*. Stuttgart Schattauer Verlag, 1978:97-106.
154. Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-1179.
155. Lee TK, Lien IN, Ryu SJ, et al. Secondary prevention of ischemic stroke with low dose acetylsalicylic acid. *J Formosan Med Assoc* 1990;89:635-644.
156. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
157. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in

- patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF study. *Am Heart J* 1992;124:1567-1573.
158. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Dose low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1125-1128.
159. Verheugt FW, Meijer A. Failure of antithrombotic therapy to prevent reocclusion after successful thrombolysis. *Cardiol Board Rev* 1994;11:16-22.
160. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-1514.
161. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, et al. Anticoagulant (FLUINDIONE)-Aspirin Combination in Patients with High-Risk Atrial Fibrillation: A Randomized Trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane; FFAACS). *Cerebrovasc Dis* 2001;12:245-252.
162. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 200000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
163. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
164. Biller J, Bruno A, Adams Jr. HP, et al. A randomized trial of aspirin or heparin in hospitalized patients with recent transient ischemic attacks: A pilot study. *Stroke* 1989;20:441-447.
165. Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, et al. Epidemiological characteristics of

- platelet aggregability. *BMJ* 1985;290:428-32
166. Kelton JG, Powers P, Julian J, et al. Sex-related differences in platelet aggregation: influence of the hematocrit. *Blood* 1980;56:38-41.
167. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975;253:355.
168. Buchanan MR, Rischke JA, Butt R, et al. The sex-related difference in aspirin pharmacokinetics in rabbits and man and its relationship to antiplatelet effects. *Thromb Res* 1983;29:125-139.
169. Kelton JG, Carter CJ, Rosenfeld J, et al. Sex-related differences in the efficacy of acetylsalicylic acid (ASA): The absorption of ASA and its effect on collagen-induced thromboxane B₂ generation. *Thromb Res* 1981;24:163-168.
170. Kelton JG, Hirsh J, Carter CJ, et al. Sex differences in the antithrombotic effects of aspirin. *Blood* 1978;52:1073-1076.
171. De La Cruz JP, Bellido I, Camara F, et al. Effects of acetylsalicylic acid on platelet aggregation in male and female whole blood: An in vitro study. *Scand J Haematol* 1986;36:394-7.
172. Morikawa M, Kojima T, Inoue M, et al. Sex difference in the effect of aspirin on rat platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. *Jpn J Pharmacol* 1985;37:317-23.
173. Spranger M, Aspey BS, Harrison MJG. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989;20:34-37.
174. Harrison MJG, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemostas* 1983;50:773-774.
175. Escolar G, Bastida E, Garrido M, et al. A. Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res*

1986;44:837-847.

176. Hill JB. Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 1973;288:1110-1113.

177. マックスウェル・M・ウイントローブ 柴田昭監訳. *血液学の源流 II*. 西村書店. 東京.

1982

178. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *New Engl J Med* 1992;327:1406-1412.

179. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1990;323:147-152.

180. Knatterud G, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation* 2000;102:157-165.

181. Anticoagulants in acute myocardial infarction:Results of a Cooperative Clinical Trial. *JAMA* 1973;255:724-729.

182. Knottenbelt C, Brennan PJ, Meade TW. Antithrombotic treatment and the incidence of angina pectoris. *Arch Intern Med* 2002;162:881-886.

183. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.

184. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001;345:1444-1451.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Y. Kamijima, I. Ishii, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, S. Ueda. A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials using HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Gender-Specific Medicine*. (submitted)
2. Y. Kamijima, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, T. Uruno, S. Ueda. Sex difference in the effect of aspirin on the prevention of coronary heart disease: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Japan Journal of Drug Informatics*. (accepted)
3. Y. Kamijima, I. Ishii, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, S. Ueda. Sex difference in the effect of HMG-CoA reductase inhibitors on the prevention of stroke: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Clin Pharmacol Ther*. (submitted)
4. Y. Kamijima, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, T. Ohta, T. Uruno, S. Ueda. Sex difference in the effect of aspirin on the prevention of stroke: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. (in preparation)
5. Y. Kamijima, I. Ishii, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, T. Ohta, T. Uruno, S. Ueda. Gender-difference in the effect of aspirin on the prevention of myocardial infarction: Meta-analysis of aspirin antiplatelet therapy trials. (in preparation)

謝辞

本研究にあたり、終始御終焉な御指導と御鞭撻を賜りました、恩師 千葉大学大学院薬学
研究院薬物作用研究部門高齢薬物学講座医薬品情報学研究室 上田志朗教授に心より感謝、
御礼申しあげます。

本論文審査にあたり、御指導と御校閲を賜りました 千葉大学大学院薬学研究院 矢野眞
吾教授（薬物治療学）、堀江利治教授（生物薬剤学）、北田光一教授（病院薬学）、細川正清助
教授（薬物学）に厚く感謝申し上げます。

本論文の御校閲を賜りました千葉大学大学院薬学研究院薬物作用研究部門高齢薬物学講座
医薬品情報学研究室 佐藤信範助教授ならびに山形真一助手に深く感謝申し上げます。

本研究にあたり、有益な御助言、御校閲を賜りました北里大学薬学部臨床薬学研究センタ
ー医薬品情報部門 望月眞弓教授、東京理科大学薬学部臨床薬学研究室 宇留野強教授、砂
金信義講師、太田隆文講師、石坂隆史講師に心から厚くお礼申し上げます。

本研究ならびに公私にわたり有益な御助言、御指導を賜りました千葉大学大学院薬学研究
院薬物作用研究部門高齢薬物学講座病院薬学研究室 石井伊都子助教授に心から深く感謝申
しあげます。

本研究を遂行するにあたり、貴重な御助言と御協力を頂きました千葉大学大学院薬学研究
院薬物作用学部門高齢薬物学講座医薬品情報学研究室の皆様ならびに多くの友人達に厚くお
礼申し上げます。

最後に、博士号取得にあたり、私の学生生活を支え、常に変わらぬ愛情で見守ってくれた
父 上島勝彦、母 上島多起子に心から深く感謝いたします。

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学教授	(薬学研究院)	医学博士	上田志朗
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	矢野眞吾
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	堀江利治
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	北田光一
副査	千葉大学助教授	(薬学研究院)	薬学博士	細川正清