

201508013A

# 厚生労働科学研究費補助金

## 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病 対策総合研究事業

2500人の糖尿病患者集団の10年予後  
からみた治療戦略に対する検討

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 小川 久雄

平成28（2016）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する検討--1

小川久雄

(資料) JPAD3研究予後調査票

## II. 分担研究報告

1. 2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する

検討---5

斎藤能彦

2. 2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する

検討---7

森本剛

3. 2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する

検討---12

副島弘文

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----15

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----16

総括研究報告書

2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する検討

研究代表者 小川 久雄 熊本大学大学院生命科学研究部客員教授

JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes)  
研究の対象者 2536人中 1825人から同意を得て脳・心・腎・血管イベントに関するコホートを構築しており、2015年度の調査では1620人の調査が可能であった。心血管イベントの既往のない2型糖尿病患者の10年間に起こる脳・心・血管イベントは15.3%と判明した。

研究分担者

斎藤能彦・奈良県立医科大学・教授

森本剛・兵庫医科大学・教授

副島弘文・熊本大学・准教授

[JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes) 研究]を実施した。JPAD研究の対象者2536人中1825人から同意を得て脳・心・腎・血管イベントに関するJPAD 2コホートを構築して現在フォローしている。2008年以降も脳・心・腎・血管イベント発症調査に加え、継続的にHbA1cや血圧および蛋白尿の測定結果および降圧薬や血糖降下薬の使用状況の調査も続けてきている。2015年度からは厚生労働科学研究費採択にともない、JPAD3コホートとして、追跡調査を継続している。2015年から2016年にかけて再調査を行い、1620人の調査が可能であった。

(倫理面への配慮)

JPAD研究において、熊本大学、奈良県立医科大学における倫理委員会で本研究の承認を得て、各協力医療機関との本研究に関する検討会を開き、患者への倫理面、医療面への配慮についてこれまでに充分検討した上で、試験に参加する各施設において、施設内の臨床試験評価委員会(開設可能な範囲で)での倫理的評価を受け承認されることを原則とし、試験に参加する患者本

A. 研究の目的

本研究では、糖尿病患者に対するアスピリンの心血管イベント一次予防効果をより長期の観点から確認する。併発合併症として脳・心・血管疾患だけでなく癌の発症を調べることにより糖尿病患者の主要な併発合併症の実態把握をする。ヘモグロビン(Hb)A1cと糖尿病併発疾患との関連性を明らかにし、新たなHbA1cコントロール目標値を提案する。血糖降下薬および降圧薬の使用状況とイベント発症の観点からより糖尿病患者に有効な血糖降下薬および降圧薬を明らかにする。

B. 研究の方法

我々は、全国163施設から登録頂いた2型糖尿病症例2536例を対象に(中央値4.37年観察)、低用量アスピリンの脳・心・血管イベントに対する1次予防効果を検討する医師主導大規模試験

人すべてからの文書によるインフォームド・コンセントを得ている。本研究は観察研究であり治療法等について不利益を被ることはなく、特殊な血中マーカーを測定するものではなく、あるがままの患者データと併発症の発症を調査するのみで患者の負担は少ないと考えられる。コホート研究に変更する際にも熊本大学および奈良県立医科大学における倫理委員会にて本研究の承認を得ている。

### C. 研究結果

JPAD3 コホートでは糖尿病患者における動脈硬化性合併症の危険因子に着目して解析を行っている。血糖コントロールの指標である対象集団のHbA1c中央値については、登録時7.2%、2009年7.0%、2013年6.9%であり、半数が糖尿病合併症予防の目標値(HbA1c<7%)を達成している。JPAD3コホートでは、2015年時点で324人にイベント発症を確認しており、追跡10年時点におけるイベント発症率は15.3%であることが明らかとなった。登録時のHbA1cの中央値7.2%で二群に分けて解析を行うとHbA1c<7.2%群において有意にイベント発症率の減少を認めた。また、各患者における登録時から2011年までの平均HbA1c(中央値7.2%)を用いた同様の解析においても、平均HbA1c<7.2%群において有意にイベント発症率の減少を認めた。また、血圧については、高血圧群(収縮期血圧 $\geq$ 140mmHg または拡張期血圧 $\geq$ 90mmHg)と正常血圧群(収縮期血圧<140mmHgかつ拡張期血圧<90mmHg)に群わけして解析を実施したところ、登録時の血圧を用いた解析では、正常血圧群において有意にイベント発症率の減少を認めた。各患者における登録時から2011年

までの平均の血圧を用いた解析においても、正常血圧群において有意にイベント発症率の減少を認めた。2013年までに判明している悪性新生物発症患者数は247人である。大腸癌(40人)、胃癌(38人)、肺癌(27人)、肝癌(22人)、膵臓癌(17人)が多く認められている。

### D. 考察

2015年までの追跡データから心血管イベントの既往のない日本人2型糖尿病患者の10年間に起こる脳・心・血管イベントは15.3%と判明した。このようなデータはこれまでになく、大きな意義があると考えられる。これらのイベントについてHbA1cの中央値で2群に分けた場合、明らかにHbA1c低値群でイベントは少ない。当然の結果であるが、HbA1cをコントロールするにあたって脳・心・血管イベントの発生率はHbA1cの値でU字カーブを描いてHbA1cがある程度以下では脳・心・血管イベントの発生率が高くなるのか今後検討が待たれる。また、高血圧群と正常血圧群に分けた場合も同様でU字カーブがあるのかが興味深い注目点となる。

### E. 結論

2015年までの追跡データから心血管イベントの既往のない日本人2型糖尿病患者の10年間に起こる脳・心・血管イベントは15.3%である。2015年度の調査結果に関する解析はこれから多くのことが可能である。調査結果を確認する再問い合わせを行っている途中であり、データ固定がまもなく完了し、詳細な解析が可能となる。

### F. 健康危険情報

特になし

なし

## G. 研究発表

## 2. 実用新案登録

### 1. 論文発表

なし

Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial. Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. PLoS One 2016;11(1):e0147635.

## 3. その他

なし

### 2. 学会発表

1) American Heart Association Scientific Sessions 2015 2015.11.7~11. Orlando, USA  
Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Blood Pressure Control in Diabetic Patients is Most Effective Between Ages 65 to 75 for Prevention of Atherosclerotic Events.

2) American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.6.5~9. Boston, USA  
Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y Does Long-Term Use of Low-Dose Aspirin Develop Proteinuria in Diabetic Patients?

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

JPAD3研究 予後調査票 2015年7月1日

施設名		担当医	
患者ID		患者氏名カナ 患者氏名	
JPAD登録番号		<input type="radio"/> 生存	死亡日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
現在の状況 (通院中断の場合は最終受診日近辺の状況をご記入ください)		<input type="radio"/> 死亡	死因 _____
最終受診日 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
心血管イベント (2013年7月以降の冠動脈疾患・脳血管疾患・大動脈瘤・インターベンションを要した末梢動脈疾患 突然死 等をご記入ください)			
<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 発症日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
詳細 _____			
出血イベント (2013年7月以降の消化管出血・頭蓋内出血 等をご記入ください)			
<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 発症日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
詳細 _____			
癌の発症 (2013年7月以降に癌の発症があれば、診断名(肺癌・子宮癌 等)、診断日、組織型(腺癌 等)をご記入ください)			
<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 診断日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
診断名 _____ 組織型 _____			
認知症の発症 (認知症は薬物療法(アリセプト・レミニール・リバスタッチ・イクセロン・メマリー)の開始 あるいは認知症による入院と定義します 発症の時期をご記入ください)			
<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 診断日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
心電図 (判断が難しい場合は心電図を添付していただいても結構です)			
直近の検査日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 異常Q波の有無 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 異常Q波確認日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
心房細動の有無 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 確認された日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 → <input type="radio"/> 発作性心房細動 <input type="radio"/> 持続性心房細動			
抗凝固療法の有無 <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有 → 服用開始日 _____ 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 → <input type="checkbox"/> ワーファリン <input type="checkbox"/> イグザレルト <input type="checkbox"/> リクシアナ (選択してください) <input type="checkbox"/> プラザキサ <input type="checkbox"/> エリキュース			
血圧:	/	mmHg (直近のデータ)	身長: _____ cm 体重: _____ kg 腹囲: _____ cm
治療薬	アスピリン	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
糖尿病薬	インスリン	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	スルホニル尿素(SU)薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	アマリール・グリミクロン・オイグルコン・ダオニール 等
	速効型インスリン分泌促進薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	シュアポスト・グルファスト・スターシス・ファスティック
	αグルコシダーゼ阻害薬(αGI)	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	ベイスン・セイブル・グルコバイ 等
	ビッグアナイド薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	メトグルコ・グリコラン・メデット・ジベトス 等
	チアゾリジン誘導体	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	アクトス・ソニアス配合錠・リオベル配合錠 等
	GLP-1アナログ	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	ビクトーザ・バイエッタ・ビデュリオン・リクシミア
	DPP4阻害薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与 →	<input type="checkbox"/> ジャズビア <input type="checkbox"/> ネシーナ <input type="checkbox"/> スイニー <input type="checkbox"/> グラクティブ <input type="checkbox"/> トラゼンタ <input type="checkbox"/> オングリザ <input type="checkbox"/> エクア <input type="checkbox"/> テネリア <input type="checkbox"/> リオベル配合錠 (選択してください)
	SGLT2阻害薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与 →	<input type="checkbox"/> スーグラ <input type="checkbox"/> ルセフィ <input type="checkbox"/> アブルウェイ <input type="checkbox"/> ジャディアンス <input type="checkbox"/> フォシーガ <input type="checkbox"/> デベルザ <input type="checkbox"/> カナグル (選択してください)
降圧薬	Ca拮抗薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	β遮断薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	ACE阻害薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	ARB	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
その他	スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	エゼチミブ(ゼチーア)	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	
	フィbrate	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	リピディル・ベザトールSR 等
	EPA製剤	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与	エパデール・ロトリガ 等
	抗潰瘍薬	<input type="radio"/> 非投与 <input type="radio"/> 投与 →	<input type="checkbox"/> プロトンポンプ阻害薬 <input type="checkbox"/> その他(名称 _____ ) (選択してください) <input type="checkbox"/> H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬
検査結果	検査年月日	20 _____ 年 _____ 月 _____ 日	
血色素量(ヘモグロビン)	g/dl	中性脂肪	mg/dl <input type="radio"/> 空腹時 <input type="radio"/> 食後 (どちらかにチェックをしてください)
総コレステロール	mg/dl	HDLコレステロール	mg/dl 尿酸窒素 mg/dl
クレアチニン	mg/dl	HbA <sub>1c</sub> (NGSP)	% 尿蛋白 <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> ± <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

2,500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する検討

研究分担者 斎藤 能彦 奈良県立医科大学第1内科学講座教授

### 研究要旨

JPAD研究は2型糖尿病患者2536人に対する低用量アスピリン療法の動脈硬化性疾患一次予防効果を評価したランダム化比較対照試験である。JPAD研究終了後は糖尿病患者コホート(JPAD3コホート)として現在まで追跡している。日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患・腎機能・悪性新生物・認知症と危険因子の関連について解析を行うために、2015年7月に追跡調査を実施した。奈良県立医科大学では450人(追跡率71%)の追跡が可能であった。JPAD3コホート登録患者全体の観察期間は中央値10.3年になった。

#### A. 研究目的

日本人2型糖尿病患者の動脈硬化性疾患発症と合併症の危険因子の関連について評価を行うために、JPAD3コホート登録患者の追跡調査を行う。

#### B. 研究方法

JPAD研究は2002年から開始された心血管合併症の無い2型糖尿病患者2536人に対する低用量アスピリン療法の動脈硬化性疾患一次予防効果を評価したランダム化比較対照試験である。2008年のJPAD研究終了後、低用量アスピリン療法の投与は主治医判断とし糖尿病患者コホート(JPAD3コホート)として現在に至るまで追跡を行っている。追跡調査では動脈硬化性疾患の発症(脳・心・血管イベント)だけでなく腎機能の変化、悪性新生物の発生、認知症の発症を評価することで、糖尿病やその他の危険因子の治療状況が合併症に及ぼす影響を検

討する。

(倫理面への配慮)

本研究はランダム化比較対照試験終了後の観察研究であり、研究に関して新たな侵襲・介入は伴わない。研究実施に際しては奈良県立医科大学における倫理委員会での承認を得ている。

#### C. 研究結果

2015年7月にJPAD3コホートの追跡調査を実施した。奈良県立医科大学ではJPAD研究に登録された2536人中630人の追跡調査を担当している。630名のうち2015年調査時点で追跡可能例450人(死亡例を含む)、追跡不能例205名で、追跡率は71%であった(JPAD3コホート全体の追跡率は63.8%)。JPAD研究期間を含むJPAD3コホート登録患者全体の観察期間は中央値10.3年となった。

#### D. 考察

JPAD3コホートはJPAD研究開始後14年が経過しているにも関わらず高い追跡率を有し、登録患者全体の観察期間は10年を超えている。今後、10年を超える日本人糖尿病患者コホートを用いて、糖尿病等の治療状況と動脈硬化性疾患・腎機能・悪性新生物・認知症の発症についての解析が待たれる。

#### E. 結論

JPAD3コホートは観察期間10年を超える日本人糖尿病患者コホートとして高い追跡率を維持していた。今後、集計された結果に基づいて解析を行う予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial. Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. PLoS One 2016;11(1):e0147635.

##### 2. 学会発表

1) American Heart Association Scientific Sessions 2015 2015.11.7~11. Orlando, USA  
Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N,

Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Blood Pressure Control in Diabetic Patients is Most Effective Between Ages 65 to 75 for Prevention of Atherosclerotic Events.

2) American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.6.5~9. Boston, USA  
Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y  
Does Long-Term Use of Low-Dose Aspirin Develop Proteinuria in Diabetic Patients?

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

2,500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する検討

研究分担者 森本 剛 兵庫医科大学臨床疫学教授

研究要旨

JPAD 2 study のデータセンターと協力して、予後調査のデザインやフォローアップデータのロジカルチェック、データベースの管理、予備統計解析を実施した。JPAD 2 study は JPAD trial の登録患者のうち、JPAD trial 終了後に患者から承諾を得ることができた 2536 人を対象とした前向きコホート研究である。2015 年の予後調査で 1619 人のフォローができており、フォローアップ率は 63.8% である。観察期間の中央値は 10.3 [95% 信頼区間 10.2-10.4] 年であった。10 年で 15% 程度の患者に心血管イベントもしくは癌が発生しており、また新しい抗糖尿病薬の導入で変わりつつある糖尿病治療に関する情報も収集しており、リアルワールドにおける様々な発信が期待される。これらの臨床的に重要な情報を、研究デザイン、データセンターおよび統計解析を通じて科学的に堅牢な情報発信ができるように、引き続き研究を継続していきたい。

A. 研究目的

我が国の糖尿病患者は年々増加傾向にあり、糖尿病の可能性を否定できない患者も含めると患者数 2000 万人程度に達すると試算されており、コモンディジーズと考えられる。コモンディジーズである糖尿病患者は心筋梗塞、脳梗塞、末梢血管疾患などの大血管合併症や、腎不全などの微小血管合併症のハイリスク集団であり、血糖管理のみならず、高血圧や脂質異常症などの併存疾患の管理や癌や認知症などの最近注目浴びつつある併存疾患に対するトータルの管理が求められている。そこで、わが国の糖尿病患者の代表的集団である JPAD trial の登録患者をコホート集団として、長期フォローし、日常診療における薬物治療や患者の背景因子と心血管イベントのみならず、日常的に発

生する様々な併存疾患の状況を把握し、解析を行うことは我が国のみならず、世界的にも重要な研究である。

当分担研究者は、臨床医統計家として本研究のデザイン、データ管理、統計解析を主に担当し、本研究の実務を担当し、同時に科学的堅牢性を担保する役割である。

B. 研究方法

JPAD 2 study のデータセンターと協力して、予後調査のデザインやフォローアップデータのロジカルチェック、データベースの管理、予備統計解析を実施した。JPAD trial は 2002 年 12 月から 2005 年 5 月に全国 163 施設で糖尿病患者 2539 人を低用量アスピリンで無作為割付けたランダム化比較対照試験である。JPAD 2

study は JPAD trial の登録患者のうち、JPAD trial 終了後に患者から承諾を得ることができた 2536 人を対象とした前向きコホート研究である。

初回登録から2015年予後調査までに最大10回のフォローアップを行い、HbA1cや血糖降下薬情報、その他の心血管イベントに関する治療情報を収集している。心血管イベントは虚血性心疾患、脳血管障害、大動脈及び末梢動脈疾患、突然死と定義した。2015年の予後調査では、以下の項目について調査を行った。

- 心血管イベント
  - 心疾患
  - 脳卒中
  - 大動脈・末梢動脈疾患
  - 突然死
- 出血イベント
- 癌の発症
  - 組織型
- 認知症の発症
- 心電図による異常 Q 波の発現
- 心房細動の発症
- 薬剤使用状況
  - 低用量アスピリン
  - 抗糖尿病薬
    - ◇ インスリン
    - ◇ スルホニル尿素薬
    - ◇ 速効型インスリン分泌促進薬
    - ◇  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬
    - ◇ ビグアナイド薬
    - ◇ チアゾリジン誘導体
    - ◇ GLP-1 アナログ
    - ◇ DPP4 阻害薬

- ◇ SGLT2 阻害薬
- 降圧薬
  - ◇ Ca 拮抗薬
  - ◇  $\beta$  遮断薬
  - ◇ ACE 阻害薬
  - ◇ ARB
- 抗凝固薬
  - ◇ ワーファリン
  - ◇ NOACs
- その他
  - ◇ スタチン
  - ◇ エゼチミブ
  - ◇ フィブラート
  - ◇ EPA 製剤
  - ◇ 抗潰瘍薬
- 患者状態
  - 血圧・身長・体重・腹囲
  - 血液検査
    - ◇ ヘモグロビン
    - ◇ 総コレステロール
    - ◇ HDL コレステロール
    - ◇ 中性脂肪
    - ◇ BUN
    - ◇ CRE
    - ◇ HbA1c
  - 尿蛋白

(倫理面への配慮)

JPAD データセンターは研究に参加した患者の個人情報扱うため、個人情報の保護には十分な準備を行っている。全ての個人情報を含む資料は外付けハードディスクで管理し、外付けハードディスクは常時鍵のかかるロッカーに保

存し、管理者を定めて管理する万全の体制を整えた。

### C. 研究結果

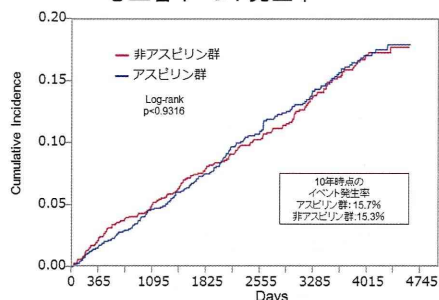
2015年の予後調査で1619人のフォローができており、フォローアップ率は63.8%である。観察期間の中央値は10.3 [95%信頼区間10.2-10.4]年であった。

集積された予後調査を元に、データクリーニング、ロジカルチェックを行い、1患者あたり数回の再調査を行うなどして、データの堅牢性を担保している。一旦調査が完了した患者については、全てのイベント（心血管、癌、有害事象、その他）について、イベント評価委員会を開催し、イベント固定作業を行った。

累積心血管イベント数は339件、死亡イベント数が327件、累積癌発生数は317件であった。最初の低用量アスピリン投与の有無で群分けした解析においては、アスピリンの有無で、心血管イベント（図1）、癌の発症（図2）に有意差は認められなかった。

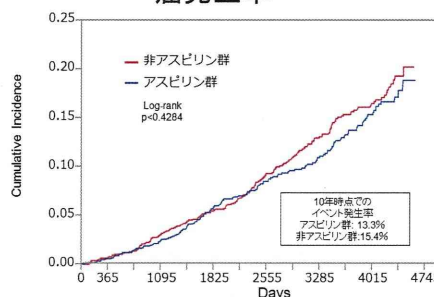
現在、その他のデータのクリーニング作業及びデータベースの構築を行っているところである。2015年調査のデータベースが固定され次第、詳細な解析を実施する予定である。

心血管イベント発生率



群	年	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ASA	リスク割合	1259	1219	1174	1121	1072	940	842	740	674	617	547	396	109
	累積イベント数	0	20	37	57	75	89	110	119	134	146	156	164	167
Non-ASA	リスク割合	1277	1224	1181	1139	1084	977	901	793	723	665	590	430	128
	累積イベント数	0	27	49	62	79	96	108	119	130	147	159	170	172

癌発生率



群	年	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ASA	リスク割合	1259	1227	1187	1147	1096	959	877	767	704	649	574	416	118
	累積イベント数	0	7	18	29	46	68	79	92	101	111	127	159	147
Non-ASA	リスク割合	1277	1241	1207	1160	1103	1004	925	806	731	679	604	441	136
	累積イベント数	0	9	17	37	54	66	79	102	116	133	150	157	167

### D. 考察

2002年の初回登録から計算して、現在中央値で10年を超えるフォローアップがなされ、それでも63.8%の患者について、予後情報がフォローできている大型長期コホート研究となってきている。心血管イベントが339件、累積癌発生数が317件と、10年で15%程度の患者にいずれかのイベントが発生していることが明らかとなってきており、詳細な解析を行うことで至適治療について探索を行うことが可能となってきている。一方で、今後問題となるような認知症や心房細動の発症、無症候性心筋梗塞（異常Q波）などは、イベント数が少なく、さらなる長期フォローが必要である。

JPADが始まって15年が経過しつつあり、DPP4阻害薬やSGLT2阻害薬などの新しい抗糖尿病薬が次々と上市され、糖尿病治療も大きく変遷しつつある。本コホートは薬剤治療の変遷と患者の管理状況などのヘルスサービス研究としても多くの発信が可能であり、また臨床試験では分からないリアルワールドにおける新しい治療の有効性に関する Comparative Effectiveness Researchとしても大きく期待される。

これらの情報を元に、引き続き現代の糖尿病患者に対する適切な治療法を提案することに繋がると考えられる。

#### E. 結論

中央値で10年を超える大型長期コホート研究を実施している。10年で15%程度の患者に心血管イベントもしくは癌が発生しており、また新しい抗糖尿病薬の導入で変わりつつある糖尿病治療に関する情報も収集しており、リアルワールドにおける様々な発信が期待される。これらの臨床的に重要な情報を、研究デザイン、データセンターおよび統計解析を通じて科学的に堅牢な情報発信ができるように、引き続き研究を継続していきたい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H,

Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; Investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial. Is long-term low-dose aspirin therapy associated with renal dysfunction in patients with type 2 diabetes? JPAD2 cohort study. PLoS One 2016;11:e0147635.

2) Naito R, Miyauchi K, Daida H, Morimoto T, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Impact of total risk management on coronary plaque regression in diabetic patients with acute coronary syndrome -sub-analysis of JAPAN-ACS study. J Atheroscler Thromb 2016 (in press).

3) Morimoto T. Investigating the quality of care in cardiovascular medicine. Circ J 2015;79:966-8.

4) Yamano S, Horii M, Takami T, Sakuma M, Morimoto T, Okada S, Taoka T, Kichikawa K, Sasamura H, Itoh H, Furuya Y, Ueno S, Imamura T, Sugiyama S, Ogawa H, Saito Y. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of stroke recurrence and longitudinal progression of white matter lesions and silent brain infarcts on MRI (CEREBRAL study): rationale, design, and methodology. Int J Stroke 2015;10:452-6.

##### 2. 学会発表

1) Morimoto T. Increasing importance of data management in clinical studies. 第79回日本

循環器学会学術集会. 2015年4月24-26日. 大阪国際会議場, 大阪 なし

2) Ueda S, Morimoto T, Node K. Lack of association between HbA1c and cardiovascular outcome in Japanese type 2 diabetic patients with coronary artery disease. European Society of Cardiology Congress 2015, London, UK. August 29-September 2, 2015.

3) Ueda S, Node K, Morimoto T, Inoue T, CHD Cohort Collaboration Group. Glycemic control and cardiovascular outcome: prospective cohort study in CAD patients with type 2 diabetes. 第79回日本循環器学会学術集会. 2015年4月24-26日. 大阪国際会議場, 大阪

4) Soejima H, Morimoto T, Okada S, Nakayama M, Sakuma M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Does dipeptidyl peptidase IV inhibitors modify blood pressure in diabetic patients?: JPAD 2 trial. 第79回日本循環器学会学術集会. 2015年4月24-26日. 大阪国際会議場, 大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

2500人の糖尿病患者集団の10年予後からみた治療戦略に対する検討

研究分担者 副島 弘文 熊本大学保健センター准教授

JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes)  
研究は低用量アスピリン療法の動脈硬化性疾患一次予防効果について検討した無作為比較試験である。その対象者2536人中1825人から同意を得て脳・心・腎・血管イベントに関するコホートを構築しており、2015年度の調査では1619人の調査が可能であった。熊本大学担当症例はこのうち1169人であった。

A. 研究の目的

本研究の目的は、新たなヘモグロビンA1cコントロール目標値を提案すること、糖尿病患者に対するアスピリンの心血管イベント一次予防効果を再検討すること、糖尿病患者の脳・心・血管疾患・癌の発症を調べること、治療薬の中で糖尿病患者に有効な血糖降下薬および降圧薬を明らかにすることである。

B. 研究の方法

JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes)  
研究は、全国163施設から登録頂いた2型糖尿病症例2536例を対象に、低用量アスピリンの脳・心・血管イベントに対する1次予防効果を検討する医師主導大規模試験であり、2008年にその結果を論文発表している。2008年以降もJPAD研究の対象者2536人中1825人から同意を得て脳・心・腎・血管イベントに関するJPAD2コホートを構築して現在フォローしている。イベント発症調査に加え、継続的にHbA1cや血圧およ

び蛋白尿の測定結果および降圧薬や血糖降下薬の使用状況の調査も続けてきている。2015年度からは厚生労働科学研究費採択にともない、JPAD3コホートとして、追跡調査を継続している。熊本大学の担当患者は1825人中1344人であり、2015年度はそのうち1169人から調査結果を得ることができた。

(倫理面への配慮)

JPAD研究は熊本大学における倫理委員会で承認を得て、インフォームド・コンセントを得て開始された。2015年度にも熊本大学における倫理委員会にて本研究の承認を得ている。

C. 研究結果

熊本大学で得た調査表を兵庫医科大学へ送った。予定していた調査を行うことができた。現在、詳細な点に関して再度問い合わせをしているところである。JPAD3コホートでは糖尿病患者における動脈硬化性疾患の危険因子に着目して解析を行っている。今回は、2013年までの調査結果について検討した結果について記載する。動脈硬化

性疾患の危険因子に血圧と年齢がある。登録時の年齢で65歳以上と未満に分けて血圧高値（収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ ）の動脈硬化性合併症発症に及ぼす影響を検討した。65歳未満では血圧高値の有無で動脈硬化性疾患の発症に差はなかった。65歳以上では有意に血圧高値群で発症が多かった。75歳未満では有意に血圧高値群で発症が多く、75歳以上では有意な差はなかった。これらの差は性、喫煙の有無、body mass indexレベル、脂質異常症の有無、蛋白尿の有無、HbA1cレベルで調整しても有意のままであった。

#### D. 考察

年齢65歳から75歳において血圧の高さが動脈硬化性疾患発症に関連性が高い。65歳未満では全体としても疾患発症が少なく、血圧高値の期間がまだ短いため疾患発症に与える影響が低いと考えられる。75歳以上で差がないのは血圧高値の有無にかかわらず疾患発症が多く、血圧以外で発症に強く関連している因子があるためと考えられる。

#### E. 結論

年齢65歳から75歳において血圧の高さが動脈硬化性疾患発症に関連性が高い。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima

H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial. Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. PLoS One 2016;11(1):e0147635.

#### 2. 学会発表

1) American Heart Association Scientific Sessions 2015 2015.11.7~11. Orlando, USA  
Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Blood Pressure Control in Diabetic Patients is Most Effective Between Ages 65 to 75 for Prevention of Atherosclerotic Events.

2) American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015. 6. 5~9. Boston, USA  
Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y, Does Long-Term Use of Low-Dose Aspirin Develop Proteinuria in Diabetic Patients?

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

3. その他  
なし



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; Investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial.	Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study.	PLoS One	11・1	e0147635	2016
Naito R, Miyauchi K, Daida H, Morimoto T, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators.	Impact of total risk management on coronary plaque regression in diabetic patients with acute coronary syndrome -sub-analysis of JAPAN-ACS study.	J Atheroscler Thromb		In press	2016
Morimoto T.	Investigating the quality of care in cardiovascular medicine.	Circ J	79・5	966-968	2015
Yamano S, Horii M, Takami T, Sakuma M, Morimoto T, Okada S, Taoka T, Kichikawa K, Sasamura H, Itoh H, Furuya Y, Ueno S, Imamura T, Sugiyama S, Ogawa H, Saito Y.	Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of stroke recurrence and longitudinal progression of white matter lesions and silent brain infarcts on MRI (CEREBRAL study): rationale, design, and methodology.	Int J Stroke	10・3	452-456	2015

RESEARCH ARTICLE

# Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study

Sadanori Okada<sup>1,2</sup>, Takeshi Morimoto<sup>3</sup>, Hisao Ogawa<sup>4</sup>, Mio Sakuma<sup>3</sup>, Hirofumi Soejima<sup>4</sup>, Masafumi Nakayama<sup>4</sup>, Hideaki Jinnouchi<sup>5</sup>, Masako Waki<sup>6</sup>, Yasuhiro Akai<sup>1</sup>, Hitoshi Ishii<sup>1</sup>, Yoshihiko Saito<sup>2,7\*</sup>, investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial<sup>†</sup>

**1** Department of Diabetology, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan, **2** First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan, **3** Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan, **4** Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, **5** Diabetes Care Center, Jinnouchi Hospital, Kumamoto, Japan, **6** Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shizuoka City Hospital, Shizuoka, Japan, **7** Department of Regulatory Medicine of Blood Pressure, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan

<sup>†</sup> Membership of the JPAD trial is listed in the Acknowledgments.

\* [yssaito@naramed-u.ac.jp](mailto:yssaito@naramed-u.ac.jp)



CrossMark  
click for updates

 OPEN ACCESS

**Citation:** Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. (2016) Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. PLoS ONE 11(1): e0147635. doi:10.1371/journal.pone.0147635

**Editor:** Paolo Cravedi, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, UNITED STATES

**Received:** September 14, 2015

**Accepted:** January 4, 2016

**Published:** January 25, 2016

**Copyright:** © 2016 Okada et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper.

**Funding:** This study was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (HO). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** Dr. TM reports receiving research grants from Bayer HealthCare and lecturer's fees from Daiichi-Sankyo, Eisai, Kowa Pharmaceutical, Kyorin Pharmaceutical, and Pfizer

## Abstract

### Background

Low-dose aspirin is widely recommended for patients at high risk for cardiovascular disease (CVD); however, it remains uncertain whether long-term treatment adversely affects renal function in patients with diabetes.

We investigated whether long-term low-dose aspirin affects renal dysfunction in patients with diabetes.

### Methods

We conducted a randomized controlled trial (RCT), the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial, to evaluate low-dose aspirin as primary prevention for CVD in patients with type 2 diabetes. We followed the patients with negative urine dipstick albumin of the JPAD trial in a cohort study after the RCT period was completed. Patients were randomly allocated to receive aspirin (81 mg or 100 mg daily, aspirin group) or no aspirin (no aspirin group). After the RCT, the treating physician decided whether to administer aspirin. We evaluated the incidence of positive urine dipstick albumin and annual changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR).

### Results

Positive urine dipstick albumin developed in 297 patients in the aspirin group (n = 1,075) and 270 patients in the no aspirin group (n = 1,098) during follow-up (median, 8.5 years). Intention-to-treat analysis showed low-dose aspirin did not increase the incidence of

Japan for the past three years. Dr. HO reports receiving research grants from AstraZeneca Pharmaceutical, Astellas Pharma, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Bristol-Myers, Chugai Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Sumitomo Dainippon Pharma, Kowa Pharmaceutical, MSD, Novartis, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer Japan, Sanofi, and Takeda Pharmaceutical and lecturer's fees from AstraZeneca Pharmaceutical, Bayer HealthCare, Daiichi-Sankyo, MSD, Pfizer Japan, Sanofi, and Taisho Pharmaceutical for the past three years. Dr. HI reports receiving research grant support from Novo Nordisk and Mitsubishi Tanabe Pharma and lecturer's fees from AstraZeneca Pharmaceutical, Eli Lilly Japan, Sanofi, Daiichi Sankyo, Sumitomo Dainippon Pharma, Takeda Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis Pharma, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, and MSD. Dr. YS reports receiving research grant support from Ono Pharmaceutical, MSD, Mitsubishi Tanabe Pharma, Daiichi Sankyo, Takeda Pharmaceutical, Novartis Pharma, Shionogi, Astellas Pharma, Otsuka Pharmaceutical, St. Jude Medical Japan, and Kyowa Hakko Kirin; lecturer's fees from MSD, Mitsubishi Tanabe Pharma, Takeda Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Otsuka Pharmaceutical, and Pfizer Japan; and consulting fees from Ono Pharmaceutical for the past three years. The rest of the authors have declared that no competing interests exist. Our competing interests do not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials

positive urine dipstick albumin (hazard ratio [HR], 1.17; 95% confidence interval [CI], 0.995–1.38). On-treatment analysis yielded similar results (HR, 1.08; 95% CI, 0.92–1.28). Multivariable analysis showed the incidence of positive urine dipstick albumin was higher among the elderly and those with elevated serum creatinine, high hemoglobin A1c, or high blood pressure; however, low-dose aspirin did not increase the risk of positive urine dipstick albumin. There were no significant differences in annual changes in eGFR between the groups (aspirin,  $-0.8 \pm 2.9$ ; no aspirin,  $-0.9 \pm 2.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year).

## Conclusion

Long-term low-dose aspirin does not affect eGFR and positive urine dipstick albumin in patients with type 2 diabetes.

## Introduction

Low-dose aspirin therapy is widely recommended for preventing cardiovascular disease (CVD) [1]. Individuals who are at high risk for CVD may take low-dose aspirin for life. However, it remains uncertain whether long-term treatment is safe with respect to renal function because aspirin belongs to a class of cyclooxygenase inhibitors. The inhibition of cyclooxygenase decreases production of prostaglandin in the kidney, and reduces renal blood flow and glomerular filtration rate. In patients with reduced renal function, this may result in retention of water, hypertension and, in some case, to renal failure [2]. Previous clinical studies have yielded conflicting results about aspirin and the risk of chronic kidney disease (CKD) or end-stage renal disease (ESRD) [3–13]. There have been very few studies on the relationship between aspirin and CKD in patients with diabetes.

Low-dose aspirin therapy is also recommended for CVD prevention in high-risk diabetic patients with a history of CVD [14] or CVD risk factors [15]. Patients with diabetes are at high risk not only for CVD, but also CKD secondary to diabetic nephropathy [16, 17]. Albuminuria or proteinuria occur early in the course of diabetic nephropathy, before an appreciable decline in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) [18]. However, renal function in previous studies was evaluated based on serum creatinine levels, creatinine clearance, or eGFR, not the presence of albuminuria or proteinuria. Therefore, we thought it was necessary to assess the long-term risk of low-dose aspirin therapy based on the incidence of albuminuria or proteinuria in patients with diabetes.

The Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial was a randomized controlled trial (RCT) evaluating whether low-dose aspirin prevents CVD in patients with type 2 diabetes and no history of CVD [19]. We followed the patients of the JPAD trial in a cohort study (JPAD2 cohort study) after the RCT was completed. In the JPAD2 cohort study, we analyzed whether long-term low-dose aspirin therapy affects eGFR and the incidence of positive urine dipstick albumin in patients with type 2 diabetes.

## Methods

The original JPAD trial was a multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint trial conducted at 163 institutions throughout Japan. This trial was performed according to the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of each participating hospital (Nara Medical University Ethics Committee and Graduate School of Medical Science, Kumamoto University Ethics Committee). Written informed consent was obtained from each

participant before participation in the original JPAD trial. In the JPAD2 cohort study, the revised study protocol was approved by the ethics committees (Nara Medical University Ethics Committee and Graduate School of Medical Science, Kumamoto University Ethics Committee). Verbal informed consent was obtained at the start of the JPAD2 cohort study, according to the approval by the ethics committees. The study protocol of the JPAD trial was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) with the identifier NCT00110448.

Details on the design of the JPAD trial have been previously described [19]. In brief, patient enrollment started in December 2002 and was completed in May 2005. We enrolled 2,536 Japanese patients with type 2 diabetes between 30 and 85 years of age without a history of CVD, who were randomly allocated to receive aspirin (81 mg or 100 mg daily, aspirin group) or no aspirin (no aspirin group). All patients were allowed to undergo all concurrent treatments. After the JPAD trial was completed in May 2008, we started the JPAD2 cohort study. In the JPAD2 cohort study, the decision on whether to administer low-dose aspirin depended on the treating physician's clinical judgment (Fig 1).

In the present analysis, we defined newly developed positive urine dipstick albumin as the primary endpoint. The positive urine dipstick albumin was defined as '1+' and over. We assessed the annual incidence of positive urine dipstick albumin to July 2013. We followed patients with negative urine dipstick albumin at baseline of the original JPAD trial, and assessed the effect of low-dose aspirin on the incidence of positive urine dipstick albumin.

We also evaluated annual changes in eGFR in each group. eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup> of body surface area) was calculated using the new three-variable Japanese equation for estimating glomerular filtration rate:  $eGFR = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.739$  (if female) [20]. Annual changes in eGFR were calculated as eGFR divided by time between baseline and follow-up (years). We analyzed differences in the annual change in eGFR between the aspirin and no aspirin groups. Patients whose follow-up period was less than 1 year were excluded from the analysis.

## Statistical analyses

Categorical variables were expressed as numbers and percentages. Continuous variables were expressed as means  $\pm$  SD or medians (interquartile range [IQR]). Based on their distribution, continuous variables were compared using the Student's t-test or Wilcoxon rank sum test as appropriate. Efficacy comparisons were made on the basis of time to the first event according to the intention-to-treat principle. Patients lost to follow-up were censored on the day of their last visit. We used Cox proportional hazards models to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). The cumulative incidence of each endpoint was estimated using the Kaplan-Meier method in each group, and differences between groups were assessed with the log-rank test. Next, we performed an on-treatment analysis, based on whether patients were actually taking aspirin during the follow-up period, using Cox proportional hazards modeling and the Kaplan-Meier method.

We developed multivariable Cox proportional hazards models to assess the effect of aspirin on the incidence of positive urine dipstick albumin in both intention-to-treat and on-treatment analyses. We employed the following variables in the multivariable models: age ( $\geq 65$  years at baseline), sex, baseline serum creatinine level (continuous variable), hemoglobin A1c (HbA1c) (binary variable divided by a median value), blood pressure (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg), and treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs). The mean HbA1c and blood pressure values at baseline and each annual follow-up were used. Treatment with ACE inhibitors or ARBs was found to be associated with renal function in previous studies [21, 22].