

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）

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

齋藤能彦・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

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

[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

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%で二群にわけて解析を行うと 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 140mmHg または拡張期血圧 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。

E. 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