

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、コモディジーズと考えられる。コモ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し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
    - ◇ 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
  - ◇ 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人情報を扱うため、個人情報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。

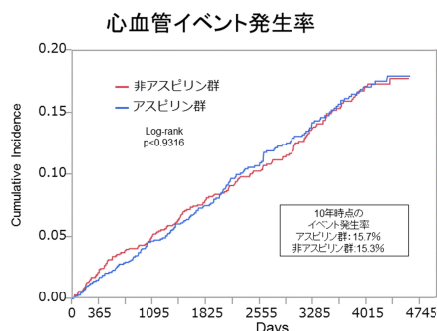
### C. 研究結果

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。

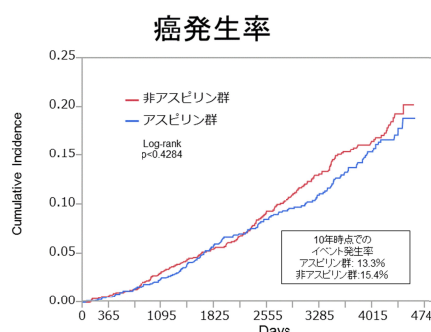
集積された予後調査を元に、データクリーニング、ロジカルチェックを行い、1患者あたり数回の再調査を行うなどして、データの堅牢性を担保している。一旦調査が完了した患者については、全てのイベント（心血管、癌、有害事象、その他）について、イベント評価委員会を開催し、イベント固定作業を行った。

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。



| 群       | 年       | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  |
|---------|---------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ASA     | リスク集合   | 1259 | 1219 | 1174 | 1121 | 1072 | 940 | 842 | 740 | 674 | 617 | 547 | 396 | 109 |
|         | 積算イベント数 | 0    | 20   | 37   | 57   | 78   | 89  | 110 | 119 | 134 | 146 | 156 | 164 | 167 |
| Non-ASA | リスク集合   | 1277 | 1224 | 1181 | 1139 | 1084 | 977 | 901 | 793 | 723 | 665 | 590 | 430 | 138 |
|         | 積算イベント数 | 0    | 27   | 49   | 62   | 79   | 96  | 108 | 119 | 130 | 147 | 159 | 170 | 172 |



| 群       | 年       | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  |
|---------|---------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ASA     | リスク集合   | 1259 | 1227 | 1187 | 1147 | 1096 | 959  | 877 | 767 | 704 | 649 | 574 | 416 | 118 |
|         | 積算イベント数 | 0    | 7    | 18   | 29   | 46   | 68   | 79  | 92  | 101 | 111 | 127 | 139 | 147 |
| Non-ASA | リスク集合   | 1277 | 1241 | 1207 | 1160 | 1103 | 1004 | 925 | 806 | 731 | 679 | 604 | 441 | 136 |
|         | 積算イベント数 | 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た。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た。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