

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
研究代表者 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)として同意の得られた2536人を対象として現在まで追跡を行い、観察期間は2015年7月時点で10.3年となった。低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患予防効果は認められず(ハザード比:1.14 [95%信頼区間:0.91-1.42])、消化管出血の有意な増加を認めた。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、今後も癌の発症や認知症の発症について解析を継続していく予定である。

平成27年度 研究代表者

小川久雄(国立循環器病研究センター理事長)

平成27年度 分担研究者

斎藤能彦(奈良県立医科大学 第1内科学教授)

森本剛(兵庫医科大学 臨床疫学教室教授)

副島弘文(熊本大学 保健センター准教授)

平成28年度 研究代表者

斎藤能彦(奈良県立医科大学 第1内科学教授)

平成28年度 分担研究者

森本剛(兵庫医科大学 臨床疫学教室教授)

副島弘文(熊本大学 保健センター准教授)

A. 研究目的

糖尿病診療において動脈硬化性疾患の予防は重要な治療目標の一つである。本研究では、JPAD3コホートを用いて日本人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ことを目的とする。また、JPAD3コホートの前身であるJPAD研究(低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患一次予防のランダム化比較対照試験[RCT])の特性を活かし、長期間の低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患一次予防について日本人エビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

JPAD研究は2002年から開始された日本人2型糖尿病患者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RCT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、同意の得られた2536人を対象に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、出血性疾患の発症、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RCT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、熊本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、フォローアップ率は64%(1621人)、観察期間は中央値10.3年であった。観察期間中、動脈硬化性疾患は317人において発症を認めた。また、JPAD研究時にアスピリン投与群に割り付けられた1262人のうち270人が低用量アスピリンを中止しており、アスピリン非投与群であ

った109人が低用量アスピリンを投与されていた。

低用量アスピリンによる動脈硬化性疾患の予防効果を検証するために、最初の低用量アスピリンの割り付けを継続した(Per-protocol)群における解析を行った。Per-protocol群には2160人(85%)が該当し、低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患予防効果は認められなかった(ハザード比：1.14 [95%信頼区間：0.91-1.42])であった。この結果は、年齢、性別、高血圧症の合併、脂質異常症の合併、喫煙歴、血糖コントロール(HbA1c)、腎機能(eGFR)で補正後も同等であった(ハザード比：1.04 [95%信頼区間：0.83-1.30])。

出血性疾患の発症は147人において認められた。出血性疾患については、最初の低用量アスピリンの割り付けのままで解析を行った。出血性疾患のうち、消化管出血の発症はアスピリン投与群において有意に高率であった。

D. 考察

JPAD研究では統計学的有意差はつかないもののアスピリン投与群で動脈硬化性疾患の発症が20%減少した。JPAD研究における動脈硬化性疾患の発症率が当初の想定よりも少なく、統計学的な検出力不足が想定されていた。

JPAD3コホートでは、長期間の追跡調査により統計学的な検出力不足を補完することを期待したが、本研究の結果からは低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患予防効果は認められなかった。一方で、低用量アスピリン療法による消化管出血は有意に増加を認めた。

我が国においては、2014年に高血圧症・脂質

異常症・糖尿病といった心血管疾患リスク因子を有する患者を対象とした低用量アスピリン療法のRCT(JPPP研究)が報告されている。

JPPP研究においても、低用量アスピリン療法による動脈硬化性疾患発症一次予防効果は認められず、対象を糖尿病患者に限定したサブグループ解析においても同様の結果であった。

これらの結果から、日本人2型糖尿病患者において動脈硬化性疾患一次予防としての低用量アスピリン療法は有効性が乏しいと考えられる。一方で、低用量アスピリン療法には大腸癌予防効果が期待されている。米国においては、大腸癌予防目的としての低用量アスピリン療法が条件付きで推奨されている。JPAD3コホートにおいては2015年7月時点で318人に癌の発症を認め、そのうち57人が大腸癌(癌腫別のなかで最多)であった。今後、低用量アスピリン療法の癌の発症予防効果についての解析を行う予定である。

E. 結論

JPAD3コホートにおいて、JPAD研究時のアスピリン割り付けに基づいて動脈硬化性疾患・出血性疾患を評価した結果、低用量アスピリン療法は動脈硬化性疾患一次予防効果を認めず、消化管出血を増加させることが明らかとなった。

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、今後も癌の発症や認知症の発症について解析を継続していく予定である。

F. 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) Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. Circulation. 2017;135:659-670.
- 3) Saito Y, Ogawa H, Morimoto T. Response to letter regarding article ' Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial '. Circulation 2017;135:e1010-e1011.

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
- 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?
- 3) America Heart Association Scientific Sessions 2016 2016.11-12-16. New Orleans, Louisiana, USA
The Long-term Therapy With Low-dose Aspirin Did Not Reduce Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Prevention Setting: 10-year Follow-up of a Randomized Controlled Trial
Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Morimoto T
- 4) America Heart Association Scientific Sessions 2016 2016.11-12-16. New Orleans, Louisiana, USA
44 % of Patients with Myocardial Infarction are Silent Manifestation in Diabetics.
Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H.
- 5) 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017 年 3 月 17 日- 3 月 19 日 金沢
Does good blood pressure control inhibit

bleeding complications during low-dose aspirin therapy in diabetic patients?
Hirofumi Soejima, Takeshi Morimoto,
Sadanori Okada, Masafumi Nakayama, Mio Sakuma, Naofumi Doi, Hideaki Jinnouchi, Seigo Sugiyama, Masako Waki, Yoshihiko Saito, Hisao Ogawa.

G. 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