

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 森本 剛 兵庫医科大学 医学部 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、データクリーニング、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 1621 人のフォローができており、フォローアップ率は 63.9% である。観察期間の中央値は 10.3 [95% 信頼区間 10.2-10.5] 年であった。低用量アスピリン投与群は、intention-to-treat 集団においても、per-protocol 集団においても心血管イベントを有意に低下させなかった（per-protocol 集団におけるハザード比：1.14、95%信頼区間 0.91-1.42）。年齢、性別、血糖コントロール、腎機能、喫煙歴、高血圧の有無、脂質異常症の有無で補正しても結果は同様であった。また、これらの因子で層別化したサブ解析集団において同等の結果であった。一方で、消化管出血は有意に低用量アスピリン投与群で多いことが明らかとなった（2% vs 0.9%、 $p=0.03$ ）。

10年を越える長期間の2型糖尿病患者コホートである本研究は、これまで海外で報告されてきた心血管イベント一次予防における低用量アスピリンの位置づけを改めて、高いレベルで検証するエビデンスとなった。

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、コモンドイーズと考えられる。コモンドイ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を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においてだけでなく、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、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

研究期間に運営委員会を 2 回、イベント評価委員会を 3 回それぞれ開催し、データセンターとして、会議資料の作成、議事進行、記録などを実施した。

(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データを扱うため、データの保護には十分な準備を行った。なお、JPAD データセンターでは患者の特定が可能な情報は保有しない。全ての情報は Electronic Data Capture (EDC) システムで管理され、EDC は暗号化通信に対応し、関係者の ID、パスワードは専任のデータマネージャーが発行・管理を行っている。専任のデータマネージャーは常時アクセス状況をモニタリングしており、情報の漏えい、盗難、本研究とは関係ない者のアクセスを防ぐ。

C. 研究結果

2015 年の予後調査で 1621 人のフォローができており、フォローアップ率は 63.9% である。観察期間の中央値は 10.3 [95% 信頼区間 10.2-10.5] 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 317 件、死亡イベント数が 331 件、累積癌発生数は 318 件であった。最初の

低用量アスピリンの割り付けを継続した集団 (per-protocol 集団) 2160 人において、低用量アスピリン投与は複合心血管イベントを有意に低下させなかった (per-protocol 集団におけるハザード比: 1.14、95% 信頼区間 0.91-1.42)。年齢、性別、血糖コントロール、腎機能、喫煙歴、高血圧の有無、脂質異常症の有無で補正しても結果は同様であった。また、これらの因子で層別化したサブ解析集団において同等の結果であった。

D. 考察

2002 年の初回登録から計算して、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 63.9% 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 331 件、累積癌発生数が 318 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 年が経過しようとしており、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、研究を進めることによって、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、引き続き研究を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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) 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: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Circulation 2017;135: 659-670.

3) 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.

4) 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;23:922-31.

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

6) 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

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

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし