

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

研究要旨

JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes) 研究は、2 型糖尿病症例 2536 例を対象に、2002 年に開始され、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大規模試験であり、2008 年にその結果を論文発表している。その対象者から同意を得てイベントに関するコホートを構築し、継続している。今年度の研究では、心電図検査により糖尿病患者に比較的多いとされている無症候性心筋梗塞の発症率を検討した。その結果、1648 人の心電図の中、無症候性心筋梗塞の患者は 22 人と心筋梗塞患者の 25%が無症候性であることがわかった。

A. 研究の目的

糖尿病患者では心筋虚血が生じて胸痛を感じない患者さんが多く認められることが知られている。自覚症状のないままに心筋梗塞を発症し、心電図では新規に異常 Q 波の出現が認められる場合がある。無症候性心筋梗塞の出現頻度についてはほとんど報告がない。本研究では、心血管イベントの既往のない 2500 人の糖尿病患者集団からどのくらいの無症候性心筋梗塞が発症しているかを検討する。

B. 研究の方法

JPAD (Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes) 研究は、2002 年に開始され、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 JPAD コホートを構築して現在フォローしている。2013 年と 2015 年の調査をあわせて 1648 人の対象者の心電図の追跡調査を行うことができた。調査結果はデータセンターへ送られ再問い合わせなどをして不明点を解決しながらデータを確定していった。

(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にて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

異常 Q 波の診断は判断が難しい症例もある。心電図のコピーを取り寄せイベント評価委員会にて審査されて確定された。その結果、1648 人の心電図の中、無症候性心筋梗塞の患者は 22 人であった。症候性心筋梗塞は 64 人であった。無症候性心筋梗塞群と症候性心筋梗塞群と非心筋梗塞群とで比較すると、年齢と喫煙率は非心筋梗塞群で有意に低かった。蛋白尿保有率は症候性心筋梗塞群で高い傾向にあった。薬剤の使用では、カルシウム拮抗薬の使用率が非心筋梗塞群で有意に低かった。経時的な変化を考えると症候性心筋梗塞は一定の発症率を維持していたが、無症候性心筋梗塞は調査を行ってその発症が明らかとなるため症候性心筋梗塞に比べて後年に急増している形となった。患者背景で各群間に差があった因子について Cox Proportional Hazards Model 解析を行った。その結果、症候性心筋梗塞には 65 歳以上の年齢とヘモグロビン A1c 7.2%以上が独立した危険因子であった。一方、無症候性心筋梗塞では独立した危険因子はなかった。

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。糖尿病患者では心筋梗塞の発症が多いとされているが、無症候性心筋梗塞がそのうちの 25%を占めることが明らかとなった。症候性心筋梗塞の危険因子は見いだされたが、無症候性心筋梗塞の危険因子は見いだせなかった。今後の追跡により無症候性心筋梗塞発症者数が増えれば見いだせると考える。心電図の調査を今後もすすめていく必要がある。

E. 結論

無症候性心筋梗塞が比較的多いことがわかり、糖尿病患者においては心疾患の既往がなくとも定期的に心電図検査を行うべきであると考えられる。

## 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(1):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(7):659-670.

### 2. 学会発表

1) America Heart Association Scientific Sessions 2016  
November 12-16, 2016 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.

2) 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