

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

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤能彦

平成29(2017)年3月

目 次

I.	総括研究報告	
	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	
	斎藤 能彦	----- 7
II.	分担研究報告	
1.	森本 剛	----- 9
2.	副島 弘文	----- 11
	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13

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

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) 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) 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) 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

2) 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.

3) 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

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、データクリーニング及び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、コモンドイジーズと考えられる。コモンドイ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年に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た。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。これらのデータクリーニングの後、統計解析を行った。

統計解析は、対象集団の設定（per-protocol 集団及びintention-to-treat 手段）を行い、各集団について、登録時の記述統計を行った。その後心血管イベントや出血イベントについて生存解析を行い、事前に設定されたサブグループについても解析を行った。

研究期間に運営委員会を1回、イベント評価委員会を2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。

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.

2. 学会発表

なし

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

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、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。

A. 研究の目的

糖尿病患者では心筋虚血が生じても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。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、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。

(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

異常 Q 波の診断は判断が難しい症例もあり、独立し

た委員会で検討してもらった。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。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

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もっと増えれば見いだせると考える。

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Saito Y</u> , Okada S, Ogawa H, <u>Soejima H</u> , Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, <u>Morimoto T</u>	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	135	659-670	2017
<u>Saito Y</u> , Ogawa H, <u>Morimoto T</u>	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	135	e1010-e1011	2017
Okada S, <u>Morimoto T</u> , Ogawa H, Sakuma M, <u>Soejima H</u> , Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, <u>Saito Y</u>	Is long-term low-dose aspirin therapy associated with renal dysfunction in patients with type 2 diabetes? JPAD2 cohort study.	PLoS One	11	e0147635	2016