

令和 3 年 5 月 2 日現在

機関番号：17401
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18K08521
研究課題名（和文）糖尿病患者の腎不全・透析移行抑制のための大規模コホートでの長期血糖・血圧の検討

研究課題名（英文）Examination of long-term blood glucose and blood pressure in a large cohort for prevention of renal failure and dialysis transition in diabetic patients

研究代表者
副島 弘文（Soejima, Hirofumi）
熊本大学・保健センター・准教授

研究者番号：80332881
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：血圧コントロールの状況として、登録時から調査毎に得ているデータの収縮期血圧の平均値によって平均の収縮期血圧 140 mm Hgの患者を血圧高値群とし、140 mm Hg>収縮期血圧 130 mm Hgの患者群を血圧中間群とし、130 mm Hg>収縮期血圧の患者群を血圧低値群と定義した。そしてeGFRを追跡したデータから各血圧群における透析移行あるいはeGFR<30 ml/min/1.73m²の出現をLate stage kidney disease (LSKD)と定義してその発症を各群間で比較した。LSKDの発症は血圧低値群に比較して、血圧中間群および血圧高値群とも有意に高い発症率であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルブミン尿は糖尿病患者の危険因子であることは知られている。しかし尿中アルブミンの測定にはコストがかかり、また多くのクリニックは外注をしているため数日後にしか患者に結果を示すことが出来ない。テストテープの蛋白尿定性では、安価でいつでもどこでもすぐに結果を出すことができる。この蛋白尿定性検査で糖尿病患者のリスク評価が出来るのは大変有意義であると考えられる。また、高血圧診療のガイドラインでは心血管イベント抑制の観点から大部分の患者には130 mm Hg未満が推奨されている。本研究では、高血圧患者において収縮期血圧130 mm Hg未満に抑えることで腎不全および透析移行を抑制できることが証明された。

研究成果の概要（英文）：The Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) trial was a multi-center, randomized, clinical trial done from 2002 to 2008. After completion of the JPAD trial, we followed up the patients until 2019. We defined late-stage kidney disease (LSKD) as eGFR <30 ml min⁻¹ 1.73m⁻² or hemodialysis. Based on the mean value of systolic blood pressure (SBP) obtained average 7 times during the follow-up, we divided the patients into three groups: a high SBP group (SBP ≥140 mm Hg); a moderate SBP group (140>SBP ≥130 mm Hg); or a low SBP group (SBP<130 mm Hg). There was no significant difference in the mean eGFR among the high SBP, moderate SBP, and low SBP groups on registration. The incidence rate of LSKD was significantly higher in the high SBP and moderate SBP groups than in the low SBP group. Cox proportional hazards model analysis revealed that the high SBP and moderate SBP were independent factors after adjustment for confounding factors.

研究分野：循環器内科

キーワード：蛋白尿定性 心血管イベント 危険因子 糖尿病 透析移行

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本透析医学会の報告によると 2004 年 12 月の慢性腎不全から維持透析となっている患者は約 25 万人で 10 年後の 2014 年 12 月では約 32 万人と患者数は増加の一途をたどっている。2004 年は維持透析患者の主要原疾患は第 1 位が慢性糸球体腎炎で第 2 位が糖尿病性腎症であったが、2011 年以降は糖尿病性腎症が第 1 位となっている。新規の透析導入の原因疾患は 1998 年から糖尿病性腎症が第 1 位であり、40%以上を継続し続けている現在において、糖尿病からの腎不全の発症、維持透析への移行を防止するのは喫緊の課題である。

(2) 我々は 2 型糖尿病のみを対象にしたコホートとしては、世界最大規模の研究の 1 つである「2 型糖尿病患者におけるアスピリンの動脈硬化性疾患一次予防効果に関する研究 (Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes :JPAD)」を継続してきた。

2. 研究の目的

(1) 腎不全の発症・進展には蛋白尿、estimated glomerular filtration rate (eGFR) が良い指標であり、主に、血糖コントロールと血圧コントロールが糖尿病患者の蛋白尿発症に関連していると考えられている。アルブミン尿は糖尿病患者の心血管イベントの危険因子となっているが蛋白尿は心血管危険因子となりうるか検討を行う必要がある。また、糖尿病患者の治療において腎不全の発症、維持透析への移行を防止するいくつかのエビデンスがあるが、糖尿病患者の血糖コントロールや血圧コントロールがどのように関係しているのかを検討する必要がある。

(2) JPAD 研究は、2002 年から 2005 年にかけて全国 163 の医療機関で 2536 例の脳・心・血管合併症のない 2 型糖尿病患者を登録したものである。低用量アスピリン群と非アスピリン群に割りつけて prospective, randomized, open-label, blinded end-point (PROBE) 法で低用量アスピリンの動脈硬化性合併症の発症 (脳・心・血管イベント) をプライマリーエンドポイントにして実施したもので、2008 年 4 月まで経過観察され、平均観察期間は 4.37 年であった。JPAD 研究の対象の登録時の臨床的特徴は、糖尿病の罹病期間が平均 7 年、登録時のヘモグロビン A1c レベルが平均 7.5%、高血圧の合併が 58%、顕性糖尿病性腎症が 15% であった。このような集団を対象とする JPAD 研究の対象者 2536 人中 1825 人から、脳・心・腎・血管イベントの予後調査の同意を得て、JPAD コホートを構築して現在フォローしている。JPAD コホートを用いて、糖尿病患者における蛋白尿と心血管イベント発症との関連および血圧コントロールと eGFR の低下・透析移行との関係について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 本研究において日本人におけるヘモグロビン A1c レベルレベル及び血圧レベルと蛋白尿の発症・進展及び eGFR の変化との関連を検討する。熊本大学を中心とした全国の対象施設の調査を熊本大学チームが行い、奈良県立医科大学を中心とした関連施設の調査を奈良医科大学チームが行う。JPAD の統計解析は兵庫医科大学の解析チームが行う。血圧は患者登録時点から経時的に調査し、これまでの各対象患者の血圧の推移は判明している。以前にもクレアチニン値の調査が行われており、2017 年および 2019 年にも調査を行い、eGFR の変化を検討する。

(2) 日本全国の調査対象施設の担当医へ調査表を送り、記載して返却してもらう。返却してもらった調査表を熊本大学及び奈良県立医科大学の担当者が入力を行う。調査内容が漏れている場合及び追加の情報が必要な場合には、再度各施設の担当医へ問い合わせを行う。入力が完了したら、これまでの追跡調査結果と合わせて兵庫医大で解析する。調査の協力が得られにくい場合は関係者を派遣して調査のサポートをしてもらうことでできるだけ多くの対象患者のデータを入手する。

4. 研究成果

(1) JPAD 研究登録時蛋白尿陽性群 (n=446 人) と陰性群 (n=2048 人) に分けて中央値で 10.3 年間心血管イベントを追跡した結果、全体で心血管イベントは 332 人起こった。そのうち、136 人は脳血管障害であり、54 人は急性心筋梗塞であった。蛋白尿陽性群では 84 イベント (19%)、陰性群では 248 イベント (12%) (HR, 1.75; 95% CI, 1.36-2.23; log-rank test, P<0.0001) であり、有意に陽性群で心血管イベントが多かった。冠動脈疾患の既往のある患者では蛋白尿が死亡や心血管イベントの危険因子として報告されていたが、本研究のように糖尿病の患者でありかつ心血管イベントの既往のない患者では初めての報告であると思われる。

(2) 蛋白尿が独立した心血管イベントの危険因子であることは、Cox 比例ハザードモデルで年齢、性、Body mass index、糖尿病罹病期間、ヘモグロビン A1c レベル、eGFR、レニンアンジオテンシン系薬の使用、アスピリンの使用を調整した結果、明らかとなった。蛋白尿同様に eGFR

も心血管イベントの危険因子になり得るが、本研究に含まれている対象者の eGFR はベースラインがきわめて良好であったため独立した因子とはならなかった。これは既報に合致した結果であった。

(3) 心血管イベントのうち脳血管障害は蛋白尿陽性群で 34 イベント(8%)、陰性群で 102 イベント(5%)であり、有意に蛋白尿陽性群が多かった。これは既報で蛋白尿は脳卒中の危険因子であると報告されていることにも合致する。一方、急性心筋梗塞は蛋白尿陽性群で 11 イベント(2%)、陰性群 43 イベント(0.3%)であり、有意な差はなかった(HR, 1.33; 95% CI, 0.65-2.49; log-rank test, $P=0.40$)。

(4) 血圧コントロールの状況として、登録時から調査毎に得ているデータの収縮期血圧の平均値によって収縮期血圧 140 mm Hg の患者を血圧高値群とし、140 mm Hg>収縮期血圧 130 mm Hg の患者群を血圧中間群とし、130 mm Hg>収縮期血圧の患者群を血圧低値群と定義した。そして eGFR を追跡したデータから各血圧群における透析移行あるいは eGFR<30 ml/min/1.73m² の出現を Late stage kidney disease (LSKD) と定義してその発症を各群間で比較した。11.2 年間の観察期間中の血圧高値群の平均収縮期血圧は 147 mm Hg、血圧中間群の平均収縮期血圧は 134 mm Hg、血圧低値群の平均収縮期血圧は 123 mm Hg であった。

(5) LSKD の発症は血圧高値群で 48 人(7.9%)、血圧中間群で 77 人(7.8%)、血圧低値群で 49 人(5.4%)であった。LSKD の発症は血圧低値群に比較して、血圧中間群(HR, 1.54; 95% CI, 1.07-2.20)および血圧高値群(HR, 2.02; 95% CI, 1.36-3.01)とも有意に高い発症率(Log-rank test $P=0.0018$)であった。LSKD のうち透析移行は血圧高値群で 17 人(2.8%)、血圧中間群で 14 人(1.4%)、血圧低値群で 8 人(0.9%)であった。

(6) 収縮期血圧が独立した危険因子であることは Cox 比例ハザードモデルで年齢、性、蛋白尿の有無、Body mass index、糖尿病罹病期間、ヘモグロビン A1c レベル、eGFR、statin の使用、アスピリンの使用を調整した結果、明らかとなった。このことから、糖尿病患者の腎機能低下および透析移行を防ぐためには収縮期血圧は 130 mm Hg 未満が推奨されることになる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Soejima H, Matsumoto C, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Saito Y.	4. 巻 36
2. 論文標題 Association Between Statins and Cancer Incidence in Diabetes: a Cohort Study of Japanese Patients with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gen Intern Med	6. 最初と最後の頁 632-639
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11606-020-06167-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Okada S, Matsumoto C, Nakayama M, Masuda I, Jinnouchi H, Waki M, Saito Y; JPAD Trial Investigators.	4. 巻 75
2. 論文標題 Proteinuria is Independently Associated with the Incidence of Primary Cardiovascular Events in Diabetic Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 387-393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2019.08.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto C, Ogawa H, Saito Y, Okada S, Soejima H, Sakuma M, Masuda I, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Morimoto T; JPAD Trial Investigators.	4. 巻 42
2. 論文標題 Sex Difference in Effects of Low-Dose Aspirin on Prevention of Dementia in Patients With Type 2 Diabetes: A Long-term Follow-up Study of a Randomized Clinical Trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 314-320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2337/dc19-1188.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Masuda I, Doi N, Uemura S, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y; JPAD Trial Investigators.	4. 巻 73
2. 論文標題 One Quarter of Total Myocardial Infarctions are Silent Manifestation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 33-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2018.05.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Soejima H, Morimoto T, Okada S, Matsumoto C, Nakayama M, Masuda I, Jinnouchi H, Waki M, Saito Y, Ogawa H; JPAD Trial Investigators.
2. 発表標題 Proteinuria Decreased the Estimated Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients: 12-Year-Follow-Up Study.
3. 学会等名 American Hear Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Matsumoto C, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Saito Y, Ogawa H; JPAD Trial Investigators.
2. 発表標題 Continuous Blood Pressure Control Inhibits Progression of Proteinuria in 10-year Follow-Up Diabetic Patients: Results From JPAD Cohort Study.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 副島弘文
2. 発表標題 歯周病を介した虚血性心疾患発症のメカニズム
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Soejima H, Morimoto T, Okada S, Matsumoto C, Nakayama M, Masuda I, Jinnouchi H, Waki M, Saito Y, Ogawa H; JPAD Trial Investigators.
2. 発表標題 Proteinuria Decreased the Estimated Glomerular Filtration Rate Speed in Diabetic Patients: 12 Year Follow-Up Study.
3. 学会等名 American Hear Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 副島弘文, 森本剛, 岡田定規, 作間未織, 松本知沙, 中山雅文, 陣内秀昭, 樹田出, 脇昌子, 斉藤能彦, 小川久雄
2. 発表標題 New Emergence of Proteinuria in Diabetic Patients is Related to Continuous Blood Pressure Control: Results From JPAD Cohort Study.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Soejima H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Matsumoto C, Nakayama M, Masuda I, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H; JPAD Trial Investigators.
2. 発表標題 Proteinuria is a Significant Risk Factor for Cardiovascular Events in Diabetic Patients without Atherosclerotic Diseases.
3. 学会等名 America Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------