

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18022

研究課題名(和文)日本人糖尿病患者における低用量アスピリン療法の発癌抑制効果に関する研究

研究課題名(英文)Effect of low-dose aspirin on cancer chemoprevention in Japanese patients with diabetes

研究代表者

岡田 定規 (Okada, Sadanori)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：50624780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病は心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患だけでなく各種の癌を増加させることが報告されている。低用量アスピリン療法は従来心血管疾患予防のために使用されてきたが、最近では大腸癌などの予防効果についても注目されている。

本研究では糖尿病患者において低用量アスピリン療法が発癌抑制効果を有しているかを検証するために、日本人2型糖尿病患者2,536名を対象としたJPAD研究コホートをを用いて解析した。観察期間12.3年(中央値)の追跡調査において、358名に癌の発症を認めたと、低用量アスピリン療法は癌の発症を減らさなかった。本コホートをを用いて、引き続き調査解析を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では2人に1人が癌に罹患し、3人に1人が癌で死亡している。本研究において、糖尿病患者が癌のハイリスク集団であることが改めて示された。残念ながら、本研究では日本人2型糖尿病において低用量アスピリン療法の発癌抑制効果は示すことができなかったが、発癌に関する12年を超える糖尿病コホートを構築することができた。今後もJPAD研究コホートをを用いて、糖尿病患者における薬剤や合併症と発癌に関する研究・報告を行っていく予定である。

研究成果の概要(英文)： It has been reported that diabetes increases not only cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and stroke, but also various cancers. Low-dose aspirin therapy has been conventionally used to prevent cardiovascular disease, but recently, attention has also been paid to the effect of aspirin on cancer chemoprevention, especially colorectal cancer.

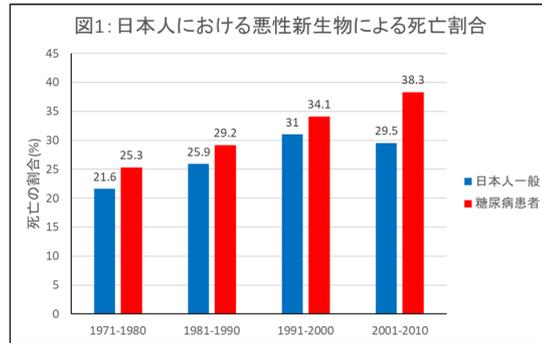
In this study, we analyzed whether low-dose aspirin could reduce cancer incidence in patients with diabetes. We employed the JPAD study cohort, which include 2,536 Japanese patients with type 2 diabetes. During the median follow-up period of 12.3 years, 358 patients developed cancer. But low-dose aspirin therapy did not reduce cancer development. We plan to continue research and analysis using this cohort.

研究分野：糖尿病

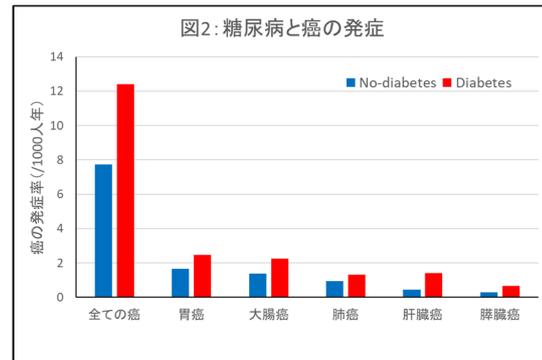
キーワード：糖尿病 癌 低用量アスピリン

1. 研究開始当初の背景

悪性新生物は昭和 56 年以降日本人の死因の第 1 位である。死因に占める悪性新生物の割合は、日本人一般では 2000 年以降 30%前後で推移する一方で、糖尿病患者では従来死因の第 1 位であった血管障害を超え、1991-2000 年調査において 34.1%、2001-2010 年調査において 38.3%と現在も増加傾向を認めている(図 1: 参考文献 1 から作図)。また、近年糖尿病患者における発癌リスクの増加が国内外で注目されており、日本における大規模コホートのプール解析において、糖尿病患者においては様々な癌の発症率が上昇していることが報告されている(図 2: 参考文献 2 から作図)。



低用量アスピリン療法は動脈硬化性疾患二次予防およびハイリスク患者における一次予防薬として、国内外のガイドラインで推奨されているが、近年、アスピリン療法が発癌を抑制する可能性が報告されており、複数のメタ解析において 5 年以上の低用量アスピリン療法がアスピリン投与開始 10 年以降の発癌、癌死亡を抑制しうることが報告されている(参考文献 3)。



近年の研究成果により、糖尿病患者は心血管疾患のハイリスク患者であるだけでなく、発癌リスクも高い患者集団であることが分かってきた。しかしながら、低用量アスピリン療法による発癌抑制効果に関する研究は非糖尿病患者を中心とした臨床研究によって実施されており、糖尿病患者において低用量アスピリン療法が発癌抑制に有効であるかは確証が得られていない。わが国と欧米においては癌の発症頻度の違いや発癌リスクとなりうる生活習慣に違いが存在することを考えると、日本人糖尿病患者における低用量アスピリン療法の発癌抑制効果に関するエビデンス構築が求められている。

2. 研究の目的

本研究は、日本人 2 型糖尿病コホート(JPAD 研究コホート)を用いて、糖尿病患者における低用量アスピリン療法による発癌抑制効果について日本人のエビデンスを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

JPAD 研究コホートは、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした低用量アスピリン療法による心血管疾患一次予防を目的としたランダム化比較対照試験(JPAD 研究: 参考文献 4)のフォローアップ研究である。JPAD 研究では、2002 年～2005 年に心血管疾患の既往の無い 2 型糖尿病患者を募集し、無作為に低用量アスピリン投与群と非投与群に割付を行った。2008 年の JPAD 研究終了後、低用量アスピリン療法は各主治医の判断で継続・中止を判断しているが、2015 年の追跡調査時において、アスピリン投与群の 79%が低用量アスピリン療法を継続しており、非投与群の 91%がアスピリンを投与されることなく経過観察が行われた。本研究では JPAD 研究コホートの 2015 年/2017 年追跡調査において癌の発症・癌による死亡を調査し、低用量アスピリン療法による癌抑制効果について解析した。

これらの調査は奈良県立医科大学附属病院 循環器・腎臓・代謝内科(現: 循環器内科)と熊本大学附属病院 循環器内科および研究協力施設において実施した。データ管理は匿名化の上で NPO 法人 臨床評価研究所(京都市、主任研究者 兵庫医科大学臨床疫学講座 森本剛教授)で行ない、研究代表者が解析を行なった。研究実施に関して、奈良県立医科大学および熊本大学において、医の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

対象患者: JPAD 研究に参加した日本人 2 型糖尿病患者(2536 人)
年齢: 30 - 85 歳 (JPAD 研究登録時)
心血管疾患の既往歴がないことが条件。

介入: 低用量アスピリン (81mg ないし 100mg / 日)
2008 年以降は各主治医判断で継続・中止を決定

主要評価項目：観察期間中の癌の発症（初発の癌を対象とする）

副次評価項目：観察期間中の癌による死亡

調査・解析計画：

(1) 2015年追跡調査（基準日2015年7月1日）において、癌の発症/癌の死亡について調査を実施し、低用量アスピリン療法による発癌抑制効果、癌種別の抑制効果、癌死亡抑制効果を評価した。また、副次的な解析として、研究登録時のスタチン（高コレステロール血症治療薬）の服用有無と発癌抑制効果、癌死亡抑制効果を評価した。

(2) 2017年追跡調査（基準日2017年7月1日）を計画し、癌の発症について調査を行ない、低用量アスピリン療法の効果を評価した。

4. 研究成果

(1) 登録患者の背景

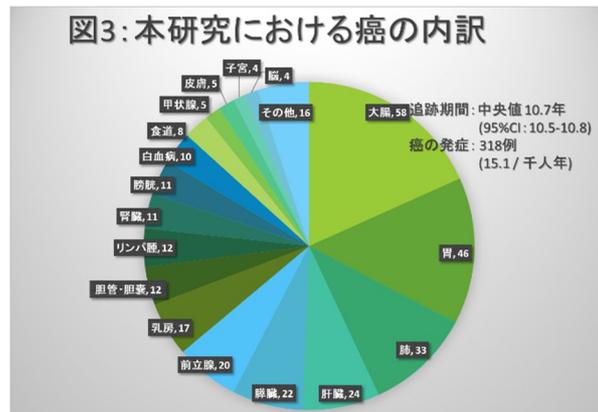
登録された患者総数2536人のうち男性1386人(55%)、女性1150人(45%)で、平均年齢(JPAD研究登録時)は65±10歳であった。糖尿病歴は中央値7.0年(四分位範囲:2.9-12.3年)で、365人(14%)に糖尿病網膜症、322人(13%)に糖尿病腎症、300人(12%)に糖尿病神経障害の合併を認めていた。

喫煙者は、研究登録時に喫煙習慣のある者が537人(21%)、過去に喫煙歴がある者が520人(21%)であった。1470人(58%)に高血圧症の合併、1344人(53%)に脂質異常症の合併を認めた。糖尿病治療内容については、1445人(57%)にスルホニル尿素薬の内服、353人(14%)にピグアナイド薬の内服、127人(5%)にチアゾリジン誘導体の内服、326人(13%)にインスリン注射が用いられていた。なお、低用量アスピリン療法はこれらの患者に無作為に割り付けられたため、アスピリン投与群(1259人)・非投与群(1277人)における患者背景の群間差は認められていない。

(2) 癌の内訳(2015年7月データ)

追跡期間は2015年7月1日時点で10.7年(中央値)であった。観察期間中に318人の癌の発症を認めた。JPAD研究コホートにおける癌の内訳を図3に示す。

最も発症頻度が高い癌種は大腸癌58人(発症率2.76/千人年)、次いで胃癌46人(2.19/千人年)、肺癌33人(1.57/千人年)、肝臓癌24人(1.14/千人年)、膵臓癌22人(1.05/千人年)、前立腺癌20人(1.75/千人年:男性のみ)、乳癌17人(1.77/千人年:女性のみ)であった。

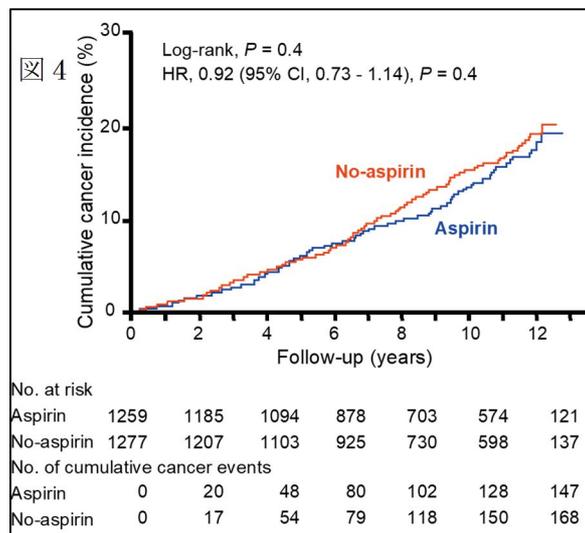


(3) 低用量アスピリン療法による発癌抑制効果(2015年7月データ)

観察期間中、癌の発症はアスピリン投与群149人(発症率14.4/千人年)、非投与群169人(15.9/千人年)において認められた。生存曲線を図4に示す。2群間の癌発症に統計学的な有意差は認められず(ログランク検定: P=0.4、ハザード比[HR]: 0.92、95%信頼区間[CI]: 0.73-1.14)、低用量アスピリンの投与による癌の発症抑制効果は認められなかった。

また、男女別の解析においては、男性201人、女性117人に癌の発症を認めたが、男女ともに、低用量アスピリン療法による癌の発症抑制効果は認められなかった(男性: ログランク検定: P=0.5、HR: 0.92、95%CI: 0.69-1.21; 女性: ログランク検定: P=0.5、HR: 0.89、95%CI: 0.61-1.28)。

年齢別の解析(登録時年齢65歳で層別解析)では、65歳以上の患者で217人、65歳未満の患者で101人の癌の発症を認めた。65歳以上の患者では、低用量アスピリン療法による癌の発症抑制効果は認められなかったが(ログランク検定: P=0.9、HR: 0.98、95%CI: 0.75-1.28)、



65 歳未満の患者では、癌を抑制する傾向を認めた(ログランク検定：P=0.05、HR:0.67、95% CI:0.44-0.99)。

(4) 低用量アスピリン療法による癌死亡抑制効果(2015年7月データ)

観察期間中に 331 人の死亡を認め、うち癌死亡は 123 人(37%)と最多であった。その他の死亡内訳は、感染症死亡 44 人(13%)、心血管死亡 42 人(13%)、突然死 20 人(6%)であった。

癌による死亡者はアスピリン投与群 63 人(発症率 5.9/千人年)、非投与群 60 人(5.4/千人年)であり、低用量アスピリン療法による癌死亡の抑制効果は認められなかった(ログランク検定：P=0.6、HR:1.10、95%CI:0.77-1.57)。

これら(1)~(4)の解析結果の詳細は、2018年8月のDiabetes Care(参考文献5)に掲載されている。

(5) スタチン服用と発癌/癌死亡の関連(2015年7月データ：副次的解析)

上記の研究過程において、スタチン服用と発癌/癌死亡に関連性が存在する可能性が示された。そこで、研究登録時のスタチンの服用と発癌/癌死亡の関連について副次的に調査・解析を行った。

研究登録時において、650 人がいずれかのスタチンを服用していた。スタチン服用の有無と癌の発症の関連を解析すると、スタチン服用患者 650 人のうち 58 人(発症率 10.5/千人年)、スタチン非服用患者 1886 人のうち 260 人(16.8/千人年)において癌の発症を認めた。登録時の患者背景を用いて調整解析を実施したところ、スタチン服用と癌の発症率低下に有意な関連を認めた(調整 HR:0.67、95%CI:0.49-0.90)。

癌死亡については、スタチン服用患者の 21 人(発症率 3.7/千人年)、スタチン非服用患者の 102 人(6.3/千人年)において認められた。調整解析において、スタチン服用と癌死亡率低下に有意な関連を認めた(調整 HR:0.60、95%CI:0.35-0.90)。

これらの解析結果は、2020年5月時点で論文投稿中である。

(6) 2017年7月データの解析

上記データの解析と併行して、2017年追跡調査を実施しデータベース化した。JPAD 研究開始後通算 15 年と長期のコホートとなっているため、登録患者の高齢化に伴い癌の発症数は増加した。一方で、癌以外の事由による追跡中断も増加したため、データの収集には当初想定以上に時間を要した。そのため、研究期間の延長を余儀なくされた。

2017年追跡調査において、観察期間は 12.3 年(中央値)、フォローアップ率は 61%であった。癌の発症は総数で 358 人(発症率 15.4/千人年)、癌死亡は 140 人(5.76/千人年)であった。発症した癌の内訳は、大腸癌 63 人、胃癌 53 人、肺癌 39 人、前立腺癌 31 人、膵臓癌 26 人、肝臓癌 25 人、乳癌 19 人であった。

低用量アスピリン療法による発癌抑制効果については、アスピリン投与群 165 人(14.4/千人年)、非投与群 193 人(16.3/千人年)に癌の発症を認めたが、両群間に統計学的な有意差を認めなかった(ログランク検定：P=0.3、HR:0.89、95%CI:0.72-1.09)。

男女別の解析では、男性(ログランク検定：P=0.3、HR:0.87、95%CI:0.67-1.13)、女性(ログランク検定：P=0.5、HR:0.88、95%CI:0.62-1.25)と、性別による低用量アスピリン療法の発癌抑制効果に差は認められなかった。

<参考文献>

- 1) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al.: Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig 2017;8:397-410
- 2) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, et al.: Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. Cancer Sci 2013;104:1499-1507
- 3) Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al.: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376:1741-1750
- 4) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141
- 5) Okada S, Morimoto T, Ogawa H, et al.: Effect of Aspirin on Cancer Chemoprevention in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: 10-Year Observational Follow-up of a Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2018;41:1757-1764

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sadanori, Morimoto Takeshi, Ogawa Hisao, Sakuma Mio, Matsumoto Chisa, Soejima Hirofumi, Nakayama Masafumi, Doi Naofumi, Jinnouchi Hideaki, Waki Masako, Masuda Izuru, Saito Yoshihiko	4. 巻 41
2. 論文標題 Effect of Aspirin on Cancer Chemoprevention in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: 10-Year Observational Follow-up of a Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1757 ~ 1764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2337/dc18-0368	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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田 定規, 森本 剛, 小川 久雄, 副島 弘文, 陣内 秀昭, 脇 昌子, 榎田 出, 石井 均, 齋藤 能彦
2. 発表標題 日本人2型糖尿病患者における低用量アスピリン療法の発癌抑制効果JPAD研究10年解析の結果から
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田定規
2. 発表標題 Aspirin is not indicated in most patients for primary prevention: Opening lecture
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020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
研究協力者	斎藤 能彦 (Saito Yoshihiko)	奈良県立医科大学・循環器内科学・教授 (24601)	
研究協力者	森本 剛 (Morimoto Takeshi)	兵庫医科大学・臨床疫学・教授 (34519)	
研究協力者	副島 弘文 (Soejima Hirofumi)	熊本大学・保健センター・准教授 (17401)	
研究協力者	小川 久雄 (Ogawa Hisao)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・理事長 (84404)	