

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K18278

研究課題名（和文）糖尿病患者における血糖変動性及び血圧変動性と認知症発症リスクの検討

研究課題名（英文）Glycemic and blood pressure variability and risk of developing dementia in diabetic patients

研究代表者

松本 知沙（MATSUMOTO, CHISA）

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：30433923

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（収縮期血圧、拡張期血圧）・血糖(HbA1c)の変動性を標準偏差と変動係数にて評価し、それぞれと認知症発症リスクをCoxハザードモデルにて検証したところ、収縮期血圧変動性は各種交絡因子で調整後も認知症リスク上昇と有意な関連を呈したが、拡張期血圧の変動性は有意な関連を示さなかった。一方、血糖変動性については、単回帰分析においては認知症発症リスクと有意な関連を認めなかったが、年齢、性別等による調整を行ったところ血糖変動性が大きいほど認知症リスクの上昇を認めた。また薬物と認知症リスクの関連については、女性2型糖尿病患者で低用量アスピリンによる認知症予防効果の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において急増している認知症は、健康寿命の延伸を阻害し国民医療費を圧迫しており、その発症予防は喫緊の課題である。一方、認知症と同様に糖尿病は増加傾向を認めているが、糖尿病患者では認知症発症リスクが高いことから、ハイリスク集団である糖尿病患者における認知症予防は極めて重要である。2型糖尿病患者の認知症予防では、血糖管理および血圧管理が有効であると考えられるが、血糖及び血圧の実値そのものだけではなく、その変動性管理が認知症予防において有用かを検証した報告はなかった。また低用量アスピリンによる認知症予防効果を示唆した報告もなかった。本研究成果は認知症予防に極めて有用なエビデンスを提供したと考える。

研究成果の概要（英文）：The variability in glycemic control (HbA1c) and blood pressure (BP, systolic and diastolic) were examined by calculating the standard deviation and the coefficient of variation for each metric. Cox proportional hazards model was used to evaluate the association of BP / glycemic variability and risk of dementia. The variability in systolic BP was significantly associated with increased risk of dementia, even after adjustment for conventional dementia risk factors. Conversely, the variability in diastolic BP was not significantly associated with risk of dementia. As for the glycemic variability, the univariate analysis did not show any significant association. However, multivariate model revealed the significant association of glycemic variability and increased risk of dementia. For the association of medication and risk of dementia, low-dose aspirin was significantly associated with lower risk of dementia only in female patients with type 2 diabetes.

研究分野：予防医学、疫学、循環器内科学

キーワード：認知症 血圧変動性 血糖変動性 アスピリン

## 1. 研究開始当初の背景

世界有数の超高齢社会である日本において認知症患者の増加は著しく、2025年には700万人に上ると予測され、認知症予防は急務である。認知症の約8割は脳血管性認知症またはアルツハイマー型認知症に分類されるが、本邦で急速に増大している2型糖尿病はアルツハイマー型認知症の重要な危険因子のひとつである。また糖尿病患者の約60%が高血圧を合併しているが、高血圧は脳血管性認知症の重要な危険因子であることから、認知症のハイリスク集団である2型糖尿病患者を対象にした認知症予防は極めて重要であると考えられる。2型糖尿病患者の認知症予防では、介入により修正可能な危険因子である血糖管理および血圧管理が有効であると考えられるが、血糖及び血圧の実値そのものだけでなく、その変動性(visit-to-visit)が注目されている。これは血圧変動性は血管機能障害や交感神経活性を反映しており、また血糖変動性は微小血管障害と関連していることから、両変動性の心血管疾患との関連 (Asayama K, et al. Hypertension. 2013;61:61-9) が指摘されている為である。また両変動性は各種糖尿病治療薬および降圧薬の影響を受けると考えられ、各種治療薬が両変動性に与える影響を検証した報告もある(Nagai M, et al. Current pharmaceutical design. 2016;22:383-9)。認知症と血圧変動性の関連については前向き研究がいくつかあるが (Qin B, et al. Hypertension 2016 ;68:106-13)、血糖変動性と認知症の関連を検討した報告は研究開始当初は横断研究がわずかにあるのみであり (Kim C, et al. PloS one. 2015;10:e0132118)、両変動性を同時に前向きに検証した報告はなく、また各種薬剤の認知症発症の関連を検証した報告も少なかった。ハイリスク集団である2型糖尿病患者を対象にした血糖変動性及び血圧変動性と各種治療薬の認知症発症リスクとの関連について検証することは、本邦の認知症予防において極めて有意義であると考えられる。

## 2. 研究の目的

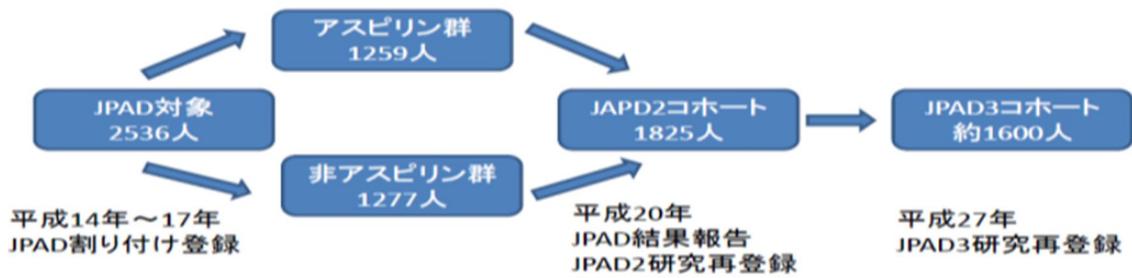
本研究では糖尿病患者の大規模研究である JPAD (Japanese Primary prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes)を基に糖尿病患者における、血糖変動性及び血圧変動性と認知症発症との関連、同関連や認知症発症リスクに各種治療薬が与える影響について検証する。

## 3. 研究の方法

### 【研究デザイン】前向きコホート研究

【データベース】本研究に用いる前向き研究の JPAD 研究は、全国 163 施設から登録された 2 型糖尿病患者 2536 人を対象に、平成 14 年から開始した低用量アスピリンの脳・心血管疾患イベントに対する一次予防効果を検証した大規模臨床試験であり、低用量アスピリンの 2 型糖尿病患者での致死性脳卒中並びに心筋梗塞発症抑制効果を報告し、その結果は米国糖尿病学会のガイドラインにも収載された。JPAD 研究は平成 20 年に終了したが、同臨床試験終了後も平成 20 年から糖尿病患者の予後と危険因子を解析する目的で JPAD2 コホートを構築し追跡調査を行っており、更に平成 27 年からは厚生労働科学研究費補助金採択に伴い、10 年を超えた評価可能な糖尿病患者の長期予後及び危険因子の解析を目的とした JPAD3 コホートとして追跡が継続されている。本研究ではこの一連の JPAD データを用いる (図 1)。

【図1 JPAD コホート流れ図】



【研究対象】JPAD 研究～JPAD3 コホートに登録の2型糖尿病患者 2536 人（研究開始時）

血圧変動性・血糖変動性と認知症のリスクの検証については、血圧および血糖測定が追跡期間中に3回以上ある患者 2252 人を対象とした。

後述の低用量アスピリンと認知症発症リスクの検証については、JPAD 研究開始時に組入れられた全 2536 人を対象とした。

（JPAD 研究組入れ基準）30～85 歳の2型糖尿病患者で、脳心血管疾患既往、認知症既往のないもの、インフォームドコンセントの取得が可能な者。

【追跡期間】平成 14 年から平成 29 年の計 16 年間

【アウトカム】新規の認知症発症。定義は認知症治療薬の開始、認知症による入院、及び各 JPAD 登録施設からの調査票による認知症の診断とする。

【血糖変動性及び血圧変動性】各患者における visit-to-visit での変動性をその標準偏差(SD)および変動係数(CV)を用い定義する。

【治療薬】糖尿病治療薬、降圧剤、低用量アスピリン

【その他の調査項目】年齢、性別、喫煙歴、BMI、糖尿病罹患期間、脳・心血管疾患発症

【解析方法】Cox ハザードモデルを用い、血糖変動性及び血圧変動性と認知症発症の関連を検証すると共に両者の交互作用を検討する。また、同関連への各種治療薬の影響を同モデルを用い検証する。

#### 4. 研究成果

##### 血圧変動性、血糖変動性と認知症発症リスクの関連について

JPAD コホートのうち、血圧・血糖ともに3回以上の測定がある 2252 人を 2017 年まで追跡調査した結果（追跡期間中央値:11.5 年）、123 人が認知症を発症した(4.9/1000 人年)。認知症発症の有無による患者背景を表に示す。認知症発症患者は認知症非発症患者と比較して、高齢であり、糖尿病罹患期間も長かった（表 1）。

【表 1：JAPD コホート血圧・血糖変動性研究対象患者背景\*】

	認知症発症 (-)	認知症発症 (+)
N	2129	123
年齢, 歳	64 (10)	72 (6)
男性	1180 (55)	56 (46)
測定回数	8 (5-10), 7 (2)	9 (8-10), 8 (2)
喫煙 (現在, 過去)	494 (39)	563 (45)
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	24 (4)	24 (4)
収縮期血圧, mmHg	135 (15)	136 (13)

SD_収縮期血圧	11 (5)	12 (5)
CV_収縮期血圧	0.08 (0.04)	0.1 (0.06)
拡張期血圧, mmHg	77 (9)	74 (10)
SD_拡張期血圧	7 (3)	8 (3)
CV_拡張期血圧	0.1 (0.04)	0.1 (0.04)
糖尿病罹患期間, 年	6.9 (3.0-12.3), 8.6 (7.3)	10.4 (4.0-15.3), 11.2 (8.4)
HbA1c, %	7.3 (1.0)	7.5 (1.5)
SD_HbA1c	0.7 (0.5)	0.7 (0.5)
CV_HbA1c	0.09 (0.05)	0.1 (0.06)
空腹時血糖, mg/dl	147 (48)	140 (44)
総コレステロール, mg/dl	201 (34)	198 (30)
HDL-コレステロール, mg/dl	55 (15)	57 (19)
中性脂肪, mg/dl	134 (88)	116 (61)
低用量アスピリン	1064 (50)	58 (47)
高血圧治療薬	1471 (69))	86 (70)
脂質異常症	1127 (53)	62 (50)

\*連続変数は平均(標準偏差)または中央値(四分位)、二項変数は人数(%)で表記

血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)・血糖(HbA1c)の変動性を標準偏差(SD)と変動係数(CV)にて評価し、それぞれと認知症発症リスクを Cox ハザードモデルにて検証したところ、収縮期血圧変動性は各種交絡因子で調整後も認知症リスク上昇と有意な関連を呈したが、拡張期血圧の変動性は有意な関連を示さなかった。一方、HbA1cによる血糖変動性については、単回帰分析においては認知症発症リスクと有意な関連を認めなかったが、強力な交絡因子である年齢、性別、ならびに JPAD 研究で割り付けされていた低用量アスピリンによる調整を行ったところ血糖変動性が大きいほど認知症リスクの上昇を認め、この関連は更なる交絡因子で調整後も変化しなかった(表)。これらの結果から 2 型の糖尿病患者においては、血圧値および血糖値そのものだけでなく、両因子の安定した管理が認知症予防において重要である可能性が示唆された。

【表 2 血圧変動性・血糖変動性と認知症発症リスクの関連】

	単回帰分析 HR (95%CI)	P 値	重回帰分析 1* HR (95%CI)	P 値	重回帰分析 2 ‡ HR (95%CI)	P 値
SD_収縮期血圧	1.39 (1.17-1.66)	<0.001	1.25 (1.04-1.50)	0.02	1.26 (1.03-1.54)* <sup>1</sup>	0.03
CV_収縮期血圧	1.46 (1.22-1.75)	<0.001	1.32 (1.10-1.58)	0.004	1.28 (1.01-1.56)* <sup>1</sup>	0.01
SD_拡張期血圧	1.15 (0.96-1.34)	0.14	1.07 (0.89-1.28)	0.49	1.09 (0.90-1.32)* <sup>2</sup>	0.37
CV_拡張期血圧	1.26 (1.06-1.51)	0.009	1.08 (0.91-1.28)	0.40	1.10 (0.91-1.32)* <sup>2</sup>	0.33
SD_HbA1c	1.07 (0.89-1.29)	0.48	1.24 (1.04-1.49)	0.02	1.37 (1.10-1.69)* <sup>3</sup>	0.005
CV_HbA1c	1.13 (0.94-1.35)	0.18	1.24 (1.04-1.47)	0.02	1.32 (1.10-1.60)* <sup>3</sup>	0.004

各変数の 1 SD 増加毎のハザード比(HR), 95%信頼区間(95%CI)を提示

\*調整因子: 年齢、低用量アスピリン、男性、BMI、 ‡調整因子: \*の調整因子 + 喫煙、脂質異常症、高血圧治療、糖尿病治療、糖尿病罹患期間および\*1:time-weighted- average -収縮期血圧、\*2:time-weighted- average -拡張期血圧、\*3:time-weighted- average -HbA1c

## 治療薬と認知症発症リスクの関連について

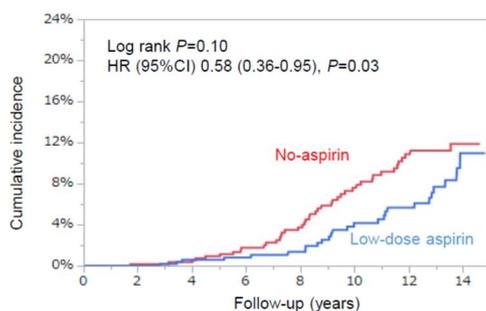
低用量アスピリンは動脈硬化性を首座にした脳心血管疾患の二次予防効果が示されているが、動脈硬化と病態生理を一部共有する脳血管性認知症およびアルツハイマー型認知症予防に対する長期の低用量アスピリン内服の効果は不明だった。JPAD 研究では、研究開始時に低用量アスピリン投与群(アスピリン群：アスピリン 81mg または 100mg/日)と非投与群(非アスピリン群)の無作為割り付け(1:1)が実施され、JPAD 研究が終了後の低用量アスピリン投与については担当医の判断に委ねられていたが、2017年6月時点において、2121人(84%)の患者が研究開始当時の割り付けを継続していたことから、低用量アスピリンの認知症発症予防に関する効果を JPAD 研究のアドホック解析として実施した。

### (結果)

JPAD 研究に組み入れられた 2536 人を 2017 年まで追跡調査した結果(追跡期間中央値:11.4 年)、128 人が認知症を発症した(5.4/1000 人年)。アスピリン群、非アスピリン群の割り付けは 1259 人、1277 人ずつであり、両群の患者背景には顕著な相違は認められなかった。

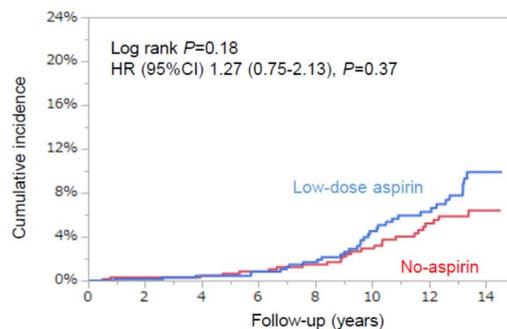
Intention-to-treat 解析(ITT 解析)にて、低用量アスピリンと認知症発症リスクの関連を Kaplan-Meier 曲線、ログランク検定、および各種関連因子にて調整した Cox ハザードモデルにて検証したところ、低用量アスピリンと認知症リスクは有意な関連を認めなかった(図2、調整ハザード比、95%信頼区間：0.82、0.58-1.16)。一方、認知症の罹患率は JPAD 研究集団においては男性よりも女性で有意に多かったことから(女性:6.5/1000 人年、男性：4.5/1000 人年)、性別による層別化解析を行ったところ、女性においてのみ低用量アスピリンは認知症リスクの低下と有意に関連することが認められたが、(図2、調整ハザード比、95%信頼区間：0.58、0.75-2.13)男性ではこれを認めなかった(図3、調整ハザード比、95%信頼区間：1.27、0.46-1.06)。更に、性別による低用量アスピリンの認知症リスクに対する交互作用は統計学的にも有意であった(交互作用 P 値:0.03)。またこれらの関係は研究開始時のアスピリン割り付けを遵守している 2121 人のみを対象におこなった感度分析(per-protocol-analysis)においても同様の結果であり、対象患者全体では低用量アスピリンと認知症リスクは有意な関連を認めなかったが(調整ハザード比、95%信頼区間：0.70、0.46-1.06)女性においてのみ有意な関連を認めた(調整ハザード比、95%信頼区間：0.47、0.25-0.86)。これらの結果から、高齢 2 型糖尿病女性患者において、低用量アスピリンは認知症発症予防効果を有する可能性が示唆された。

【図2:低用量アスピリンと認知症リスク-女性、



Number at risk	
Low-dose aspirin	554 524 495 411 342 279 230 41
No-aspirin	596 569 533 449 371 306 258 54
Number of cumulative dementia events	
Low-dose aspirin	0 0 3 4 6 15 19 26
No-aspirin	0 1 2 9 17 31 41 43

【図3:同 -男性】



Number at risk	
Low-dose aspirin	705 678 634 521 428 345 282 63
No-aspirin	681 648 601 518 430 370 304 63
Number of cumulative dementia events	
Low-dose aspirin	0 1 3 5 9 20 26 34
No-aspirin	0 2 3 5 8 14 22 25

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 1件）

1. 著者名 Matsumoto Chisa, Ogawa Hisao, Saito Yoshihiko, Okada Sadanori, Soejima Hirofumi, Sakuma Mio, Masuda Izuru, Nakayama Masafumi, Doi Naofumi, Jinnouchi Hideaki, Waki Masako, Morimoto Takeshi, the JPAD Trial Investigators	4. 巻 43
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Chisa Matsumoto, Hisao Ogawa, Yoshihiko Saito, Sadanori Okada, Hirofumi Soejima, Mio Sakuma, Izuru Masuda, Masafumi Nakayama, Naofumi Doi, Hideaki Jinnouchi, Masako Waki, Takeshi Morimoto and the JPAD trial investigators
2. 発表標題 The association of visit-to-visit blood pressure and blood glucose variability and incidence of dementia among patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the JPAD2 cohort study
3. 学会等名 American 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〕

特記事項なし
--------

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
---------	---------