

17.8. 登録・解析センター (Administration and Monitoring Office)

登録・解析センターは、本試験の試験薬の割り付けおよび試験薬割付表の保管を担当、本試験に参加する症例（候補）の適格性の確認、割り付け（適格症例について）、登録可否および割り付け結果の担当医師への連絡、固定期登録の受け付け、本試験で得られたデータの登録・管理等のデータマネジメント業務ならびに以上の作業に伴う資料の保管等の業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当する。また、本試験では解析計画の立案、解析計画書の作成、有効性および安全性データの解析、血漿中カルベジロール未変化体濃度の薬物動態解析ならびに別途得られた遺伝子解析データと背景因子、有効性および安全性データとの関連性等についての統計学的な解析・検討を行うため、登録・解析センターを設置する。

(財)日本公定書協会の「臨床研究データセンター」に本試験の登録・解析センターをおく。

責任者 山崎 力

住所：〒162-0052

東京都新宿区戸山1-21-3 国立国際医療センター内

東京大学医学部バイオインフォマティクス教授

(財)日本公定書協会 臨床研究データセンター戸山分室

電話：03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126

17.9. 遺伝子解析実施施設

責任者 東 純一

住所：〒565-0871

吹田市山田丘1-6

大阪大学大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学教授

電話：06-6879-8252 FAX：06-6879-8253

東 純一は、本試験計画書に定めた遺伝子解析業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当し、報告書として中央委員会委員長に報告する。

17.10. 血漿中カルベジロール未変化体濃度測定実施施設

責任者 菅原 満

住所：〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目

北海道大学医学部附属病院薬剤部

電話：011-706-5754 FAX：011-756-1505

e-mail: msuga@med.hokudai.ac.jp

菅原 満は、本試験計画書に定めた血漿中カルベジロール未変化体濃度測定業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当し、報告書として中央委員会委員長に報告する。

17.11. 治験施設支援機関 (SMO)

ハイクリップス株式会社

責任者 佐藤 喬俊

住所：〒104-0033 東京都中央区新川 1-11-11 新川東邦ビル 6 階

電話：03-3297-8381 FAX：03-3297-8383

治験施設支援機関は、CRC 業務補助、事務管理および会議準備等の業務を行う。

17.12. 監査

監査実施者は、本試験が、本試験実施計画書等を遵守のうえ実施されたことを、標準業務手順書にしたがい評価し中央委員会に報告する。

17.13. 検体の回収・輸送

検体回収・輸送責任者は、血漿中カルベジロール未変化体濃度測定用検体、遺伝子多型性解析用検体、心筋炎症・線維化マーカー測定用検体等を実施医療機関から回収し、所定の測定実施施設に輸送する。

責任者 (株) エスアールエル

住所：〒190-8567 東京都立川市曙町二丁目 41 番 19 号

電話：042-526-7111 (大代表) FAX：

17.14. 後援

本試験は以下の組織の後援のもとに実施される。

社団法人 日本循環器学会

住所：〒606-8305 京都市左京区吉田河原町 14 近畿発明センター内

電話：075-751-8643 FAX：075-771-3060

財団法人 日本心臓財団

住所：〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-4-1 新国際ビル 835 区一A

電話：03-3201-0810 FAX：03-3213-3920

18. 引用文献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J. 37(10):1022-36, 1975
- 2) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet ;353:2001-2007, 1999
- 3) CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet ;353: 9-13, 1999

- 4) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 344: 1651-1658, 2001
- 5) Hunt SA, Baker DW, Chin MH. Et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation.* 104 (24) :2996-3007, 2001
- 6) Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J.* 66 (2) :149-57, 2002
- 7) MUCHA 試験 第 5 回日本心不全学会総会 2000 年 10 月
- 8) ARCH 試験 第 65 回日本循環器学会総会 2001 年 3 月
- 9) Bristow MR et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 94 (11) :2807-16, 1996
- 10) Packer M et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 22;106 (17) :2194-9, 2002
- 11) Borjesson M et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* (22) :1853-8, 2000
- 12) Brodde OE, et al. Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile beta(2)-adrenoceptors. *Circulation.* 103 (8) :1048-50, 2001
- 13) Huang J, et al. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 65 (4) :402-7, 1999
- 14) Johnson JA et al. Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 in ethnic populations. *Drug Metab Dispos.* 24 (3) :350-5, 1996

緊急連絡先 : J-CHF 事務局

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
実務連絡先・担当者名 : (所属) (氏名) 岡本 洋
住所 : 〒060-8638
札幌市北区北 15 条西 7 丁目
北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 (循環器科)
電話 : 011-706-6973 FAX : 011-706-7874
E-mail: okamotoh@hucc.hokudai.ac.jp

V. サブスタディー

試験計画書.

資料 7

慢性心不全における β 遮断薬による 治療法確立のための大規模臨床試験

ーサブスタディ資料ー

1. 遺伝子多型性解析
2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度
3. 心筋炎症・障害・線維化マーカー
4. β 1 アドレナリン受容体自己抗体
5. 心電図：経口ブドウ糖負荷試験による QT 時間の変動
6. 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態指標
7. 核医学的検査 (MIBG シンチ)

1. 遺伝子多型性解析

背景：β遮断薬の投与量には著しい個体差がみられる。これには原疾患の病態や重症度だけでなく、遺伝的素因に基づく薬物動態的あるいは薬力学的な個体差の関与が想定される。

薬剤に対する反応に個体差がある原因の一つは薬物動態的な理由によると考えられる。β遮断薬の多くはチトクローム P450 の分子種 CYP2D6 で代謝を受け、不活性な代謝物に変換される。CYP2D6 遺伝子は 22 染色体上にあり 50 以上の遺伝子多型が存在する。CYP2D6 多型では、代謝活性が個人間で大きく異なり、基質となる薬物の血漿中濃度を左右する。すでに、日本人で活性低下を認める集団が約 20% 存在し、その原因が CYP2D6*10 遺伝子にあることが確認されている。また、日本人において、全く活性を示さない遺伝子 (CYP2D6*5) のみならず、高度に活性が低下する多型 (CYP2D6*36) の存在も確認されている。これら遺伝子を有するヒトでは常用量のβ遮断薬でも血漿中濃度が有意に高値となる。

薬剤に対する反応に個体差を生ずる原因の一つは薬力学的理由による。β遮断薬の標的となるβアドレナリン受容体の中で、β1受容体では 145 番目の塩基置換 (Ser49Gly) において塩基置換のない心不全患者で予後が短縮することが報告されている。β2受容体では、Thr164Ile、Arg16Gly、Glu27Gln などが運動耐容能改善 (Circulation 2001 ;103 (8) :1048-1050) や心不全の経過 (J Clin Invest 15;102:1534-1539、1998) に影響を及ぼすことが報告されている。

1) 遺伝子解析のための説明および同意書の取得

担当医師は、本試験の患者 (候補) に対し文書による説明および同意を取得した後、所定の検査を実施する。

2) 遺伝子解析用検体の調製

担当医師は、患者末梢血静脈血を前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血する (1 回あたりの採血量は 10ml)。 (株) エスアールエルに回収の連絡をする。回収まで、採血管は室温ないし 4 度 C で保存する。連絡表に識別コードを記載し、連絡表と採血管を (株) エスアールエル担当者に渡す。

3) 遺伝子多型性解析項目

以下の項目について、遺伝子多型性の解析を行う。(背景、目的、方法実施手順書・統計解析方法等々の詳細については、サブスタディ資料 (別添資料 7) 参照。)

3)-1 CYP2D6 および CYP2C9 遺伝子多型性

CYP2D6*5 (deletion type), CYP2D6*10 および CYP2D6*36 を中心に日本人で出現する CYP2D6 (CYP2D6*4, *14, *18, *21) および CYP2C9*3 (基質結合性の変化) について、解析する。

3)-2 β1受容体およびβ2受容体遺伝子多型性

β1受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換) およびβ2受容体 (Arg16Gly, Thr164Ile, Glu27Gln) 遺伝子多型性について解析する。

3)-3 レニン・アンジオテンシン系遺伝子 (ACE 遺伝子、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型性等)

ACE 遺伝子、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型性等について解析する。

3)-4 マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) 遺伝子多型性

心筋リモデリング過程に関与するMMP- 1, MMP- 3, MMP- 9 およびMMP- 12 遺伝子多型性について解析する。

3)-5 ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性

ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性について解析する。

3)-6 その他の遺伝子多型性解析項目

文書による説明および同意が得られている場合には、上記に記載した項目以外の新たな探索的な遺伝子解析のため、遺伝子解析用検体を実施医療機関において保存することができる。

4) 記録の保管・管理・責任者

検査・解析結果は北海道大学医学部附属病院・循環器科（責任者：北嶋 顕）および大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学（責任者：東 純一）で厳重に保管・管理する。各施設の個人情報管理者は遺伝子解析に関する情報の管理を行う。また、遺伝子解析に関する情報管理は北海道大学医学部附属病院・循環器科と大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学とが責任をもって行う。

5) 遺伝子解析実施施設

大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学教授東 純一は、本試験計画書に定めた遺伝子解析業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当し、報告書として中央委員会委員長に報告する

解析した結果は、解析実施施設から担当医に連絡される。担当医は解析した結果を患者の希望に応じて患者本人に伝える。患者の同意がない限り、個人の検査結果を決して他の人には伝えない。また、電話などによる外部からの問い合わせにも応じない。

遺伝子の分析結果や疾患に関する情報は基礎資料として利用され、学会や医学雑誌などで公表される。この場合、個人情報はずべて匿名化し、個人が特定されることがないように格別の配慮を要する。また、研究により生じた知的財産権や経済的利益は、資料提供者や代諾者には属さない。

検査・解析後に残った試料は原則として匿名化して破棄する。また、検査の結果、診断に至らなかった場合においては、5年を限度として保管した上で破棄する。ただし、同意が得られれば、試料を今後の遺伝子解析研究のために保管・管理する。この場合は、北海道大学医学研究科の「医の倫理委員会」の承認を得た場合のみに使用する。

遺伝子解析：患者末梢血から DNA を抽出、解析後インフォ・ムド・コンセントが得られている場合には、既知及び新規の遺伝子解析のため保存する。

2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度

カルベジロールの未変化体血漿中濃度を経時的に測定し、臨床効果および安全性との関係について検討する。採血時期は定常状態に入ってから、すなわち同じ投与量で3から4日以上経過した後とする。採血は、外来患者では原則として投与直前（トラフ）とし、やむを得ず服用後に採血する場合には服用後の経過時間が明らかな場合のみとする。

入院患者では投与直前に加え、投与1、2、4、6、10時間後にも採血する。末梢から2 mL ずつ採血する。採血管の抗凝固剤の種類は問わないが、採血後は速やかに遠心分離し、血漿を濃度測定まで-20℃で凍結保存する。定量は、蛍光を用いた HPLC 法により行う。薬物動態

カルベジロールの未変化体血漿中濃度を経時的に測定し、臨床効果および安全性との関係について検討する。採血時期は定常状態に入ってから、すなわち同じ投与量で3から4日以上経過した後とする。

採血は、外来患者では原則として投与直前（トラフ）とし、やむを得ず服用後に採血する場合には服用後の経過時間が明らかな場合のみとする。

入院患者では投与直前に加え、投与1、2、4、6、10時間後にも採血する。末梢から2 mL ずつ採血する。採血管の抗凝固剤の種類は問わないが、採血後は速やかに遠心分離し、血漿を濃度測定まで-20℃で凍結保存する。定量は、蛍光を用いた HPLC 法により行う。得られた血中濃度データより、血中濃度と臨床効果、副作用との関係を考察するとともに、母集団薬物動態パラメータを算出する。経時的採血が可能であった症例での薬物動態の解析は、MULTI I を用いて1コンパートメントモデルに当てはめた後、患者個々の吸収速度定数 (k_a)、消失速度定数 (k_e)、分布容積 (V_d)、消失半減期 ($t_{1/2}$) 等を算出する。また、モーメント解析を行い、血中濃度下面積 (AUC)、平均滞留時間 (MRT)、体内滞留時間の分散 (VRT) もあわせて算出する。これらのパラメータと臨床効果や副作用の発現状況から、有効血中濃度範囲や副作用発現域の設定を検討する。

採血検査

遺伝子多型性解析：CYC2D6・CYC2C9 遺伝子多型性、 α 受容体・ β 受容体遺伝子多型性、ACE 遺伝子多型性、MMP 遺伝子多型性、ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性等

方法1) 遺伝子多型性解析のみの場合、観察期、用量設定期、固定期いずれかの時期に遺伝子多型性解析、血漿中カルベジロール未変化体濃度を合わせゲノム解析用として、固定期で、当日朝のカルベジロール服用を中止、来院直後に通常の採血以外に10m l 採血—S R Lに回収連絡

方法2) 遺伝子多型性解析のみの場合、観察期、用量設定期、固定期いずれかの時期に通常の採血以外に5m l 採血—S R Lに回収連絡

方法3) 血漿中カルベジロール未変化体濃度の場合、固定期で、当日朝のカルベジロール服用中止を指示、来院直後に通常の採血以外に5 m l 採血—S R Lに回収連絡

方法4) 心筋炎症マーカー、心筋障害マーカー、線維化マーカーの場合、観察期、用量設定期、固定期の通常採血時に通常の採血以外に10m l 採血—S R Lに回収連絡

方法4) β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する自己抗体の場合、観察期、用量設定期、固定期いずれかの通常採血時に通常の採血以外に10m l 採血—S R Lに回収連絡

3. 心筋炎症・障害・線維化マーカー

3-1. 心筋炎症マーカー

心筋炎症・酸化ストレスに及ぼす効果に関する研究

背景：

慢性心不全の形成進展において、酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現など心筋におけるいわゆる「炎症機転」の活性化が重要な役割を担っている。心筋における炎症は、心筋線維化やアポトシスを引き起こし、心筋リモデリング・心不全の形成・進展に密接に関与するものと考えられる。

目的：

本研究は、慢性心不全患者において心筋炎症・線維化マーカーを測定し、心不全の重症度との相関をあきらかにする。さらにβ遮断薬治療におけるこれらの変動を検討することによって、β遮断薬の有効性における心筋炎症・線維化の関与についてあきらかにする。

方法：

1) 対象患者：「慢性心不全におけるβ遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」の対象患者のうち研究に同意の得られた患者（目標4群計1000例）

2) 検査項目

以下の項目を一般的臨床検査およびBNP採血と同時に採取した血液および随時尿を用いて測定する。

心筋炎症マーカー

酸化ストレス

過酸化脂質 (MDA)	血清 0.5mL	
尿中 8-iso-PGF2α	尿 1.5mL	ELISA
8-iso-PGF2α	血漿 1.5mL	ELISA
尿中 8-OH-dG	尿 0.5mL	ELISA

2) 炎症性サイトカイン

TNFα	血清 0.3mL	
STNF-R1	血清 0.5mL	
STNF-R2	血清 0.5mL	
IL-6	血清 0.5mL	
MCP-1	血清 1.0mL	
高感度 CRP (hsCRP)	血清 1.0mL	

心筋障害マーカー

トロポニン T	血清 1.0mL	
---------	----------	--

心筋線維化マーカー

procollagen type I carboxy-terminal peptide (PICP)	血清 0.3mL
procollagen type I amino-terminal peptide (PINP)	血清 0.3mL
procollagen type III amino-terminal peptide (PIIINP)	血清 0.3mL
MMP-1	血清 0.3mL
MMP-2	血清 0.3mL
MMP-3	血清 0.3mL
MMP-9	血清 0.3mL
TIMP-1	血清 0.3mL
TIMP-2	血清 0.3mL

サンプル全体では血清 8mL、血漿 1.5mL、尿 2mL

(全採血量が 10mL くらいにできるようにさらに検討する)

3) 検査スケジュール

一般的臨床検査および BNP 採血と同時に行う。

すなわち、観察期、用量設定終了時、固定期 24 週、固定期 48 週（中止時）の 4 回

4) 検査体制

SRL に検体の回収および測定を受託する。

3-2. 心筋障害・酸化ストレス関連遺伝子多型解析

背景：

我々は、心不全に陥った心筋では活性酸素種が、過剰に産生されること、さらに、その産生源は心筋細胞ミトコンドリア電子伝達系であることを明らかにしてきた。ミトコンドリアで産生された活性酸素種は、ミトコンドリア DNA を障害し、さらなるミトコンドリアでの酸化ストレスを亢進させる。したがって、ミトコンドリア酸化ストレスは心不全の形成・進展に密接に関与する。

ミトコンドリア酸化ストレスには、ミトコンドリア転写因子 (Tfam) によるミトコンドリア電子伝達の制御や Mn-SOD や Peroxiredoxin (Prx-3) による活性酸素消去系が関与すると考えられる。現在までこれらの遺伝子の遺伝子多型が報告されているが、その詳細は不明である。慢性心不全の発症や重症度との関連についても知られていない。

目的：

本研究は、慢性心不全患者においてミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型解析を行い、心不全の重症度や予後との相関をあきらかにする。さらに、 β 遮断薬による有効性との関連についてもあきらかにする。

方法：

1) 対象患者：「慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」の対象患者のうちミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型解析に同意の得られた患者(目標4群計 1000 例)

2) 検査項目

観察期の一般的臨床検査および BNP 採血と同時に採取した末梢血より DNA を抽出し、ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型解析を行う。

3-3. 線維化マーカー

マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) 遺伝子多型解析

背景：

MMP は、コラゲナーゼ (MMP-1, 8, 13)、ゲラチナーゼ (MMP-2, 9)、ストロメリシン (MMP-3, 10, 11)、膜型 MMP など細胞外マトリックスの分解に関与する酵素群である。心臓では、炎症細胞、線維芽細胞、心筋細胞において産生される。MMP の発現は転写レベルで調節されており、TNF α などのサイトカインや bFGF などの増殖因子は MMP 発現を誘導する。さらに、MMP 活性は潜在型の活性化と内因性阻害因子 (TIMP) によって制御されている。

心不全患者や心不全モデル動物より得られた心筋で MMP の活性化が認められ、さらに MMP 阻害剤の慢性投与によりの左室リモデリングが抑制されることが報告されている。したがって、MMP は左室リモデリングおよび心不全の形成進展において、重要な役割を担っていると考えられる。

現在まで MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-12 遺伝子プロモーターの遺伝子多型が報告されており、冠動脈病変の形成・進展に関与することが報告されている。しかしながら、慢性心不全の発症や重症度と MMP 遺伝子多型との関連については知られていない。

目的：

本研究は、慢性心不全患者において MMP 遺伝子多型解析を行い、心不全の重症度や予後との相関をあきらかにする。さらに、 β 遮断薬による有効性との関連につきもあきらかにする。

方法：

1) 対象患者：「慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」の対象患者のうち MMP 遺伝子多型解析に同意の得られた患者 (目標 4 群計 1000 例)

2) 検査項目

観察期の一般的臨床検査および BNP 採血と同時に採取した血液より DNA を抽出し、以下の MMP 遺伝子多型解析を行う。

遺伝子	多型
MMP-1	1G/2G
MMP-3	5A/6A
MMP-9	C-1562T
MMP-12	A-82G

4. β 1 受容体自己抗体

慢性心不全患者に対する β 遮断薬治療の効果予測における抗心筋自己抗体の意義

〔背景〕 拡張型心筋症患者の 8 割以上に何らかの抗心筋自己抗体が検出される。これらの自己抗体は急性心筋炎罹患後の単なる遺残物と考えられてきたが、最近の研究成果によりいくつかの自己抗体は生物学的活性を有し、拡張型心筋症の病態を修飾していることが報告されるようになった (Magnusson, 1994)。その中でも、 β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する抗体は持続性アゴニスト様作用を有し、遷延性心筋障害や致死的心室性不整脈の発生素地となることが明らかとなった (Iwata, 2001)。本自己抗体は拡張型心筋症以外の心不全例でも検出され、心筋リモデリングと関連する (Liu, 2002)。われわれは、本自己抗体によるアゴニスト様作用は β 遮断薬ピソプロロールにより遮断されることを明らかにした。さらに、本自己抗体を有する拡張型心筋症患者において、 β 遮断薬の使用が致死的心室性不整脈の負の予測因子となることを見出した (Iwata, 2001)。

〔目的〕 β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する自己抗体の存在が、 β 遮断薬治療の効果予測因子になるか否かを明らかにする。

〔方法〕 原因の如何を問わず、慢性心不全患者を対象として治療開始前に採血し、血漿ノルエピネフリン濃度、BNP 濃度を測定する。残る血清を用いて、ELISA 法により、 β 受容体抗体を測定する。全例に心エコー検査、心プールシンチを行う。16 週後と 48 週後にも同様に採血と心プールシンチを行う。 β 遮断薬の最終投与量、左室駆出率、左室拡張末期径、血漿ノルエピネフリン濃度、BNP 濃度、抗心筋自己抗体を含めた多変量解析を行い、responder/nonresponder (心プールシンチによる左室駆出率 5% 以上の改善の有無)、有害事象 (死亡あるいは心不全の増悪) の予測因子としての意義を検討する。

〔参考文献〕

- Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al: Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2860-7
- Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoimmunity against the second extracellular loop of β 1-adrenergic receptors induces β -adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy in vivo. *Circ Res* 2001;88:578-86
- Liu H, Zhao R, Jiao X, et al: Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1866-73
- Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:418-24

5. 糖負荷 12 誘導心電図

OGTT 負荷による慢性心不全患者の QT 時間の変動、およびその β 遮断薬治療による影響

〔背景〕近年慢性心不全の実験モデル動物でのパッチクランプ法で、 I_{to} や I_{ks} をなどの K 電流の低下が報告され、このイオンチャネルの異常が当該患者での致死性心室性不整脈発生の温床となっている可能性を示唆している。再分極電流である K 電流の多くは細胞外 K 濃度に依存して電流量が増加する性質を持っていることから (I_{kr} , I_{K1})、これら心不全患者においては、心筋間質の K イオン濃度の低下により、代償的に働いていたそのほかの正常な再分極電流が減少し、心電図上 QT 時間が延長する事が予想される。OGTT 検査により、分泌された insulin は細胞外の Glucose を細胞内へ取り込む際に K イオンを細胞内に取り込むため、細胞間質の K イオン濃度を減少させるのではないかと考えられる。それゆえ心不全患者における、OGTT 施行前後の QT 時間を測定する事によって臨床患者においてこれらのチャネル異常を明らかにできる可能性がある。また β 遮断薬治療後にそれらの電氣的なりモデリングが改善したかどうかを判定することが可能になる。

〔目的〕心不全患者における、OGTT 前後の QT 時間を比較し、その変化が治療によってどのように改善したかを観察し、電氣的リモデリングがどの程度改善したかを推測する。

〔方法〕原因の如何を問わず、慢性心不全患者を対象とする。FBS 140mg/dl 以上、HbA1c 6%以上の患者を対象からはずす。また経過中の K チャネル阻害薬内服患者も同様に対象から外す。治療開始前に採血 (Glucose, Insulin, Serum-K, Mg, Ca などの検査施行する) および安静時 12 誘導心電図を施行。OGTT 後 1 時間の時点での、12 誘導心電図、および同様の採血を行う。また治療後 48 週後に同様の検討を行う。

6. 心エコー・ドプラ法による左室拡張動態

試験項目・時期および方法

1) ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価

本試験において心エコー・ドプラ検査を行う際に同時に評価する。

肺静脈血流速波形、僧帽弁輪運動速波形については、計測可能な場合に測定することとする。

(1) 左室流入血流速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出し、2~5mmの大きさ（探さ方向）のパルスドプラ・サンプルボリューム（計測部位）を僧帽弁尖レベルに設定する。計測は紙送り速度10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。なお、心房細動を合併している場合には7心拍以上測定することとし、徐脈の場合には紙送り速度5cm/秒にて計測してもよいこととする。

指標の計測：定量的な指標としては拡張早期ピーク血流速（E）、心房収縮期ピーク血流速（A）、それらの比（E/A）にくわえ、等容性弛緩時間（IVRT）、拡張早期波減速時間（Deceleration time, DT）を計測する。また、計測時の心拍数も測る。血流速の計測は波形の最高速（エンベロープ）で行う。

等容性弛緩時間は大動脈弁閉鎖から拡張早期血流開始までの時間とする。この計測に大動脈弁閉鎖時の同定が必要であるが、第II心音の記録が不鮮明な時には、連続波ドプラあるいはパルスドプラ法にて左室流入血流速波形の記録に大動脈弁閉鎖信号が含まれたものを記録する。

減速時間は拡張早期波の流速がピークからゼロになるまでの時間とし、減速脚を直線で外挿することにより計測する。

補足：計測はカラードプラ・ガイド下に行い、流入血流方向とドプラビーム方向が平行または30度以下であることを確認する。定量的な計測のためフィルターの設定は可能な限り低い方が望ましい。

(2) 肺静脈血流速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出、カラードプラモードにすれば、右上肺静脈からの流入が左房の奥からの心房中隔に沿った赤色信号として観察される。その赤色信号の最下端に2~5mmの大きさ（探さ方向）のパルスドプラ・サンプルボリューム（計測部位）を設定し、肺静脈血流を記録する。計測は紙送り速度10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。

指標の計測：定量的な指標としては収縮期順行性ピーク血流速（S）、拡張期順行性ピーク血流速（D）、それらの比（S/D）にくわえ、心房収縮期逆行性ピーク血流速（A-PV）を計測する。なお、心房細動を合併している場合には7心拍以上計測することとし、徐脈の場合には紙送り速度5cm/秒にて計測してもよいこととする。

補足：定量的な計測のためフィルターの設定は可能な限り低い方が望ましい。

(3) 組織ドプラ法にて記録する僧帽弁輪運動速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出。組織ドプラモードにし、心室中隔側の僧帽弁輪部に2~5mmの大きさ（探さ方向）のパルスドプラ・サンプルボリュームを設定し、紙送り速度10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。

指標の計測：定量的な指標としては拡張早期ピーク速（E'）、心房収縮期ピーク速（A'）を記録する。

7. MIBG・シンチグラフィー核医学的手法を用いた検討一

【目的】

本研究に核医学検査を追加することによって、治療効果判定の精度を高めること、および核医学的手法によって治療効果の予測が可能かどうかを明らかにすることを目的とする。

【方法】

重要：施設ごとに、本研究における撮像は、装置、コリメータ、収集条件、再構成条件を治療前、治療後すべてにおいて統一しておこなうこと。

検査は、心プールシンチグラフィ、I-123-MIBG および心筋血流スキャンを施行する。検査の優先順位は、以下の順番とする。

- 1) 心プールスキャンは治療開始前および治療後（1年後）に施行する。
- 2) I-123-MIBG スキャンは、治療開始前に施行する。
- 3) 心筋血流スキャンは、治療開始前に施行する。可能であれば、治療後にも施行する。

多施設における共同研究のデータを活用するために、各検査方法および提出データの統一をはかる。下記のような基準を提案する。

【心プールスキャン】

薬剤は、Tc-99m 標識赤血球またはアルブミン製剤を使用。

平衡時マルチゲート法にて

- ・ LAO (best septal position) および
- ・ ANT

以上2方向からデータ収集を行う。

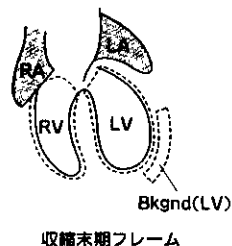
64×64 マトリクス

心周期を 24～32 分割

300-600 心拍程度を加算して収集する。

その他は、各施設のルーチン検査と同様にする。

バックグラウンドは、左室後外側に設定した ROI を用いて補正する。



(心電図同期 SPECT の理論と実際 27 頁)

左室機能指標として、LVEF, PER および PFR を算出する。

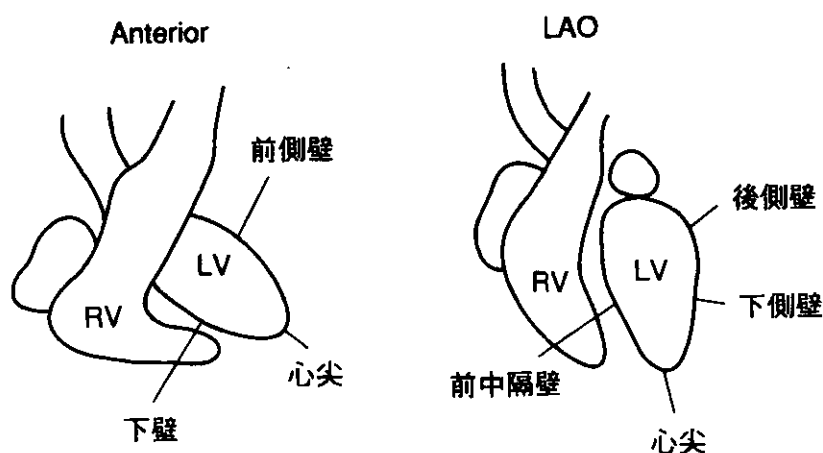
治療前後の左室機能指標を症例記録用紙に記入する。

局所機能評価を追加する

ANT, LAO からの収集を行い、cine-mode 表示を用いて局所機能を視覚的にスコア化する。ANT, LAO の左室心筋をそれぞれ3領域の計6領域に分割して、cine-mode 表示から各領域の壁運動を 4-grading system で視覚的に判定する。

- 0: normal
- 1: mild hypokinesis
- 2: severe hypokinesis
- 3: akinesis, dyskinesis

6 領域のスコアを症例記録用紙に記入する。



(最新臨床核医学 250 頁)

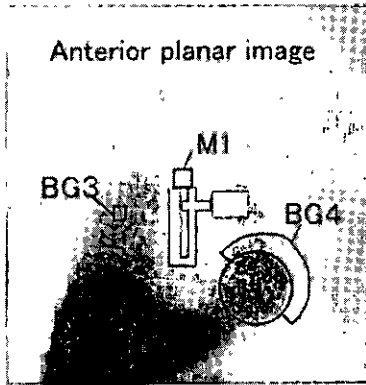
【I-123-MIBG】

治療前の安静時に I-123-MIBG を静注する。三環系抗うつ薬およびレセルピンは休薬して検査を行う。静注 15 分および4 時間後に正面 planar 像を撮像する。

コリメータは I-123 用を推奨する。しかしLEGPとLEHRしか所有していない場合、孔の鉛厚の厚いほうを採用する。通常、LEGPのほうが孔の鉛厚は厚い。

256×256 マトリクス（もしくは512×512）、収集時間は5～10分

H/Mおよびwashout rateを算出する。心筋全体と上縦隔に関心領域を設定し、H/Mおよびwashout rateを算出する。上縦隔のROIは、甲状腺の影響を受けない部位で、できるだけ縦隔上部に設定する。縦隔上位(M1)とバックグラウンド(BG3)のほうの大きさは、256×256の場合では20×20ピクセル(512×512では40×40ピクセル)とする。BG4は心筋周囲とする。



(核医学 37:217-228, 2000.)

各ROIの総カウント、総ピクセル数、平均カウントを記録する。

washout rateの算出には、時間減衰補正は行わない。

バックグラウンド補正も行わない。バックグラウンドのROIは、あくまで参考値とするので解析には使用しない。

SPECTは今回の検討では用いない。

治療前のH/Mおよびwashout rateを症例記録用紙に記入する。15分および4時間後の関心領域を設定した画像のフィルムまたはハードコピーを添付する。

【心筋血流スキャン】

血流製剤には、Tc-99m標識心筋血流製剤が望ましい。Tl-201も可とする。

安静時にTc-99m標識心筋血流製剤またはTl-201を静注し、適宜SPECTを撮像する。心電図同期が可能な症例は、心電図同期収集を行う。

64×64マトリクス

R-R間隔を16分割とする。

180あるいは360度収集を行う。詳細は各施設のルーチン検査と同様にする。

再構成をFBP（フィルタ補正逆投影）で行う場合、心電図同期SPECTの前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数0.3~0.4 cycles/cm（可能であれば0.38 cycles/cmとする。ただし単位に注意）を目安とする。非同期SPECTの前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数0.54 cycles/cm（単位に注意）を目安とする。

不整脈により心電図同期収集が不可能な症例は、非同期でSPECT撮像を行う。

心電図同期SPECTはQGSを用いて解析し、そのハードコピーを添付する。また、非同期SPECTはQPSを用いて解析し、ハードコピーを添付する。さらに、非同期SPECT画像のフィルムまたはハードコピーを提出する。

非同期SPECTの集積は、領域ごとに視覚的にスコア化する。領域数はAHAの17領域で、4-grading systemで判定する。

0: normal

1: mild hypoperfusion

2: severe hypoperfusion

3: defect

VI. 臨床試験・患者同意説明文と患者同意文書

患者さんへ

まんせいしんふぜん
慢性心不全の患者さんを対象とした
β（ベータ）遮断薬の臨床試験について

この文書は、あなたの担当医師が「慢性心不全の患者さんを対象としたβ（ベータ）遮断薬の臨床試験」の内容を説明するための資料です。以下の内容を良くお読みになり、担当医師からの説明を聞かれた後、十分に理解・納得された上で試験に参加することに同意するかどうかをご自身の意思で判断してください。同意される場合は、この説明書の最後に承諾書に署名し、日付を記入し担当医師にお渡し下さい。

北海道大学医学部附属病院