

1. 目的:

全国の国立病院機構施設のメタボリックシンドローム及びその予備軍患者において、small dense LDL、酸化LDL、レムナントなどの脂質プロファイル異常に焦点をあて、危険因子重積度、アディポサイトカインや炎症サイトカインの分泌異常、動脈硬化進展度や従来の心血管疾患発症リスクとの関連性を検討し、さらに禁煙、食事療法や運動療法などの生活習慣改善/減量治療、ならびスタチン系薬剤、アンジオテンシン拮抗薬やn-3系多価不飽和脂肪酸:エイコサペンタエン酸などの薬物療法により、脂質の量のみならずそのプロファイル異常、すなわち脂質の質の異常が改善するか、またその改善が動脈硬化指標改善を伴うかどうかを検討する。

2. 背景と根拠

我が国でも急増しつつある内臓肥満を基盤としたメタボリックシンドロームの最も重篤な合併症は脳卒中、心筋梗塞などの動脈硬化による心血管疾患であるが¹⁾、これら心血管疾患発症リスクに関する評価法や至適マーカーについてはまだ確立されていない。内臓脂肪蓄積から脂質代謝異常を経て心血管疾患を発症するメタボリックシンドロームの臨床成績やEBMを蓄積することは社会的急務である。これまで高脂血症診療は、高LDL-Cに対する介入が軸であり、その有益性に関し多くのエビデンスも構築されてきた。2005年に我が国のメタボリックシンドロームの診断基準が発表され²⁾、高 triglyceride (TG)血症と低 high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C)血症が診断基準の1項目として扱われているが²⁾、その診断基準において高LDL-C血症は含まれていない。心血管疾患発症の基盤となる粥状動脈硬化の形成には、TGやHDL-Cより、むしろレムナントリポ蛋白や酸化LDLの上昇などリポ蛋白異常の方が関連する可能性が分子生物学的にも証明されている³⁾⁴⁾。LDL粒子が小型であるsmall dense LDLは変性を受け酸化LDLとなりやすいため、血管壁やマクロファージに取り込まれ動脈硬化を進展しやすく⁵⁾、またこれら動脈硬化惹起性リポ蛋白は高TG血症や内臓肥満に伴いやすい⁶⁾⁷⁾。京都医療センター外来通院患者で同意の得られた167名(男性71名、女性96名)において、small dense LDLを測定し解析したところ、メタボリックシンドロームにおいてはLDL-Cに対するsmall dense LDLの割合が高く、また多変量解析でsmall dense LDL/LDL-C比はアディポネクチンの低下と密接な関連があることが判明した(平成19年3月、日本循環器学会 Featured Research Sessionにて口述発表予定)。すなわちメタボリックシンドロームにおいてはLDL-Cの量よりも質が変化していることがその本態であることが明らかとなった。現在、日常診療におけるメタボリックシンドロームの高脂血症治療は、日本動脈硬化学会の発表している基準などを基に脂質の量的異常に関して薬物療法が施行されているのが現状である。しかしながらメタボリックシンドロームの本態並びに心血管リスクと密接に関係している脂質の質的異常、すなわちレムナントリポ蛋白、small dense LDL、酸化LDLなどのリポ蛋白異常を標的とした治療法は未だ確立していない。

メタボリックシンドロームに対する生活習慣改善による減量治療は血管機能を改善することが知られており欠かせないものである⁸⁾。また薬物療法としてスタチン系薬剤、エイコサペンタエン酸製剤などの高脂血症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)、アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬(ARB)、長時間作用型Ca拮抗薬などの降圧薬、が使用されている。これら生活習慣改善療法や薬物療法により脂質の量、血圧の数値が低下することは明らかであるが、その低下が脂質の質的異常の改善を伴っているかどうかは明らかでない。我々は京都医療センターにおけるメタボリックシンドローム患者の小規模臨床研究にてエイコサペンタエン酸製剤がLDL-Cの量の改善はごくわずかであるが、レムナントリポ蛋白、small dense LDLなどのLDL-Cの質の異常と動脈硬化指標を有意に改善することを示した⁹⁾。このように脂質の量の改善と質の改善は必ずしも並行しているものではなく、メタボリックシンドロームの最も重篤な合併症である心血管疾患を予防するためには、脂質の質の改善と動脈硬化指標の改善を目標とした治療法を是非、確立する必要がある。本研究により、現在3000万人に近いといわれるわが国のメタボリックシンドロームの心血管疾患リスクに対する新しい評価法を確立することができ、現在日本人の死亡原因の第1位である動脈硬化性疾患の早期診断・早期予防が可能となれば、国民の健康寿命の延伸、高齢化社会のQOLの改善と急増する医療費抑制に貢献する事ができ、社会的意義は極めて大きいと考えられる。

3. 研究仮説

【仮説1】メタボリックシンドローム及びその予備群の患者群において脂質プロファイルの質的異常(レムナントリポ蛋白、small dense LDL、酸化LDL)の有無はメタボリックシンドローム各構成因子(BMI、腹囲、血圧、糖脂質代謝異常、アディポサイトカイン)及びメタボリックシンドロームの重症度と有意な相互関連を持つ。

【仮説2】メタボリックシンドローム及び予備群の患者群に対する治療介入がおこなわれ、治療目標を達成した群は目標未達成群に比較し、脂質プロファイルの量的、質的異常の改善、及び動脈硬化指標の改善に差がある。

【仮説3】メタボリックシンドローム及び予備群の患者群に対する治療介入がおこなわれ、治療目標を達成した群のうち、①目標達成群A:生活習慣改善治療群は②目標達成群B:薬物療法併用群に比較し、脂質プロファイルの量的、質的異常の改善、及び動脈硬化指標の改善に差がある可能性がある

【仮説4】メタボリックシンドローム及び予備群の患者群に対する治療介入がおこなわれ、薬物療法にて治療目標を達成した群(目標達成群B)において、使用薬剤の種類(スタチン系薬剤、アンジオテンシン拮抗薬、エイコサペンタエン酸製剤、インスリン抵抗性改善薬など)は脂質プロファイルの量的、質的異常の改善、及び動脈硬化指標の改善の差に寄与する可能性がある。

4. 研究デザイン

前向きコホート研究

5. 研究セッティング

国立病院機構傘下の病院(多施設)

6. 対象患者(選択基準、除外基準)

6-1 選択基準

下記の1)~4)の条件を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 登録時 満20歳以上80歳未満、性別は問わない。
- 2) メタボリックシンドローム及びその予備軍である。

診断基準:メタボリックシンドロームの定義と診断基準(日本内科学会雑誌 94:794-809,2005)に基づく。

メタボリックシンドローム:腹部肥満(腹囲:男性85cm以上、女性90cm以上)に加え
高血圧、耐糖能異常、高脂血症のうち2項目以上

予備軍:腹部肥満に加え高血圧、耐糖能異常、高脂血症のうち1項目に該当

- 3) 下記治療目標のうち、いずれか一つ以上を達成できていない。

治療目標:①血圧:収縮期血圧< 130mmHg かつ 拡張期血圧< 80 mmHg
②脂質:中性脂肪<150mg/dl かつ LDLコレステロール<120mg/dl
③血糖:HbA1c<6.5%

- 4) 下記除外項目に当てはまらない。

除外項目:

- i) インスリン療法中のI型及びII型糖尿病、あるいは二次性糖尿病患者
- ii) 重篤な肝機能障害・肝硬変を有する者
- iii) 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上)を有する者、または透析中の者
- iv) 同意日前3ヶ月以内に脳血管障害(脳出血、脳梗塞、くも膜下出血など)の既往のある患者
- v) 不安定狭心症、急性心筋梗塞、重症の冠動脈疾患(左主幹部または3枝病変)を有する者
- vi) 心収縮機能不全(左室駆出率 35 % 未満)を有する者
- vii) コントロール不良の高血圧(降圧薬服用中で収縮時血圧 180 mmHg 以上)を有する者
- viii) コントロール不良の高脂血症(抗高脂血症薬服用中で血清 LDL コレステロール値が 180 mg/dl 以上)を有する者
- ix) 悪性腫瘍に罹患している者
- x) ステロイドを定期的に内服または注射している者
- xi) 妊婦および授乳中の患者、または同意日以後1年以内に妊娠を希望している患者
- xii) その他、主治医が不適当と判断した者

6-2 参考図書

肥満症治療ガイドライン 2006(日本肥満学会 第12巻 臨時増刊号, 2006)

高血圧治療ガイドライン(JSH 2004)

日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版」

7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

7-1 評価項目: small dense LDL、脈波検査による脈派伝播速度(PWV)

7-2 観察および検査項目

- ① 生活習慣アンケート
- ② 身体組成(身長、体重、腹囲)、血圧
- ③ 一般血液・生化学・尿検査 インスリン抵抗性含む
- ④ アディポサイトカイン^{※2}:レプチン、アディポネクチンなど
- ⑤ 炎症マーカー^{※2}:高感度CRP、MCP-1 など

- ⑥ リポ蛋白代謝^{※2}:酸化 LDL、レムナントリポ蛋白など
- ⑦ 頸動脈エコーによる内膜肥厚 (IMT)

7-3 スケジュール

登録時

メタボリックシンドローム及びその予備軍で 4-1 選択基準に該当する患者がいれば、担当医師はインフォームドコンセントの上、同意を取得する。同意を得られた症例について下記の観察項目を検査し評価する。その後、すべての患者において禁煙、食事療法(医師または管理栄養士による 25kcal/体重kgの栄養指導)、運動療法(1日8000歩以上の歩行またはそれと同等レベルの運動)による生活習慣改善プログラムを3ヶ月間施行する。

登録3ヶ月後

登録3ヶ月後に上記治療目標を達成した場合は投薬を新規または追加・変更投与せず引き続き生活習慣改善プログラムを施行する。上記目標に到達しなかった場合は以下の薬剤を新規または追加・変更投与する。

- 1) 血圧:アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、長時間作用型Ca拮抗薬
- 2) 脂質:スタチン系薬剤、エイコサペンタエン酸(EPA)製剤
- 3) 血糖:αグルコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬

登録12ヶ月後

再度、登録時の観察項目を検査し、

- 1) 目標達成群A:生活習慣改善治療群 登録3ヶ月後に既に治療目標を達成した群
- 2) 目標達成群B:薬物療法併用群

登録3ヶ月後には目標未達成であったが、その後薬剤投与により目標を達成した群

- 3) 目標未達成群: 登録12ヶ月後でも目標未達成である群に分類する。

なお、登録時に薬物(降圧剤、高脂血症、経口糖尿病薬)を既に投与されている患者でも登録3ヶ月後に薬剤のさらなる追加・変更なく生活習慣改善のみで目標を達成した場合は目標達成群A:生活習慣改善治療群に分類する。

本研究は登録全症例でリポ蛋白異常を中心とした脂質プロファイルを検討し、メタボリックシンドロームにおける心血管疾患リスク評価法を確立すると同時に、生活習慣改善あるいは薬物治療によるリスク改善効果を検討するという多施設共同の前向きコホート研究である。

7-4 スケジュール表

調査項目	登録時	3M	12 M
身体組成 ^{注1} 、血圧 ^{注2}	○	○	○
一般血液・生化学・尿検査 ^{注3} インスリン抵抗性含む	○	○	○
アディポサイトカイン、炎症マーカー、リポ蛋白代謝 ^{注4}	○	○	○
脈波(PWV ^{注5})、頸動脈エコー(IMT ^{注6})検査	○	(○)	○
薬物治療状況調査	○	○	○
生活習慣アンケート ^{注7}	○	(○)	○

調査項目の測定時期は、スケジュールの前後1ヶ月以内とする
() は可能な限り施行するが必須ではない

注1 体重・BMI・腹囲

注2 座位安静時血圧と脈拍

注3 早朝空腹時(12時間以上絶食)採血・採尿とする

AST、ALT、尿酸、BUN、血清クレアチニン、Na、K、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビン A1c 値、空腹時血中インスリン値、

尿検査(蛋白、糖、潜血の定性)、尿中アルブミン値、尿中クレアチニン値

注4 詳細な内容は患者説明書の別紙参照。血清を各施設において保存し、測定は京都医療センターで行う。

注5 Pulse wave velocity:血管壁の硬さを示す非侵襲的な検査で動脈硬化の指標である。必須検査とする。

注6 Intima-media thickness: 頸部超音波検査により、動脈内膜と中膜の厚さから動脈硬化の程度を診断する。

検査が可能な施設においては必須検査とする。

注7 付表の生活習慣アンケート調査票参照

8. 目標症例数

8-1 目標症例数 600 例

設定根拠

本臨床試験では、メタボリックシンドロームとその予備軍患者における減量治療と薬物療法の LDL-コレステロールの質(特に small dense LDL)と動脈硬化指標(特に脈波検査における PWV)に対する影響に注目したが、症例数設定においては、京都医療センターの予備臨床試験におけるデータからの類推で行った。

京都医療センター外来通院患者で同意の得られた174名(男性71名、女性96名)において、small dense LDL を測定したところ、メタボリックシンドロームに該当する患者76名においては 36.3 ± 14.8 mg/dl、その予備軍に相当すると考えられる91名においては 29.8 ± 13.9 mg/dl と前者で有意に ($p < 0.005$) 高値であった(平成19年3月、日本循環器学会 Featured Research Session にて口述発表予定)。これに基づき、small dense LDL の群間平均差を 6.5 mg/dl と見込み、SD を 14.8 mg/dl で計算すると、アルファレベル両側 5%、検出力90%で1群につき109名の登録が必要となる。また当センター肥満外来通院患者66名で本臨床試験と同様のプロトコールで1年間追跡したところ、目標達成群Aが27%(17名)、目標達成群B 22%(14名)、目標達成群C 51%(35名)。国立病院機構における本臨床試験においても同様の割合であると仮定すると、496名の登録が必要と見積もられる。さらに、類推・見積りの誤りを考えて、また本試験で予定している期間における追跡不能者の割合を10%としても、試験全体として600名を登録できれば90%の検出力を確保できる。

以上より、本試験では登録期間1年半で600名の対象者を登録することを目標とする。

8-2 予定登録見込み 600 例

9. 研究期間(登録期間、追跡期間)

9-1 登録期間:2007年4月~2009年3月 追跡期間:2009年4月~2010年3月

2009年3月以前に目標数に達した場合は登録を打ち切り、2009年3月においても登録数600未満の場合は、評価委員にて検討し、登録期間を延長するか否かを決定する。

10. 統計学的事項(解析対象集団、解析項目・方法、中間解析)

データの取得方法

各施設の研究参加者は対象症例について電子媒体による登録を行う。

データの管理方法

データは国立病院機構にて個人情報管理者のもと管理する。

データの解析方法

【仮説1】登録時のデータにより、脂質の質的異常(レムナトリポ蛋白、small dense LDL、酸化LDL)とメタボリックシンドローム各構成因子(BMI、腹囲、血圧、糖脂質代謝異常、アディポサイトカイン)との相関をピアソンの相関係数解析(Pearson's correlation coefficients test)を用いて検討する。その内、有意な相関が認められたものに関して何が最も脂質の質的異常と関係するかをステップワイズ多変量回帰分析(stepwise multivariate regression analysis)を用いて検討する。脂質質的異常や動脈脈波伝播速度に関して、男 vs. 女、予備群 vs. メタボリックシンドローム群などの2群比較についてはスチューデントの両側t検定(Student's two-tailed t test)を用いる。メタボリックシンドロームの重症度・危険因子の保有数別の脂質の質的異常については、年齢・性別・降圧薬の有無などの補正による共分散分析(ANCOVA)を施行する。

【仮説2及び3】登録1年後のデータを取得後、目標達成群A:生活習慣改善治療群、目標達成群B:薬物療法併用群、目標未達成群に分類し、脂質の量的異常(総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール)、脂質の質的異常(small dense LDL、酸化LDL、レムナトリポ蛋白)及び動脈硬化指標(脈派伝播速度(PWV)並びに頸動脈内膜肥厚(IMT))の改善度を反復測定分散分析(Repeated measures ANOVA、群間比較と前後比較の相互作用を分析)を用いて、比較検討する。各群における治療前後の比較については対応のある両側t検定(two-tailed, paired t test)を用いて検討する。

【仮説4】薬物療法併用群の中で各薬剤(スタチン系薬剤、アンジオテンシン拮抗薬、エイコサペンタエン酸製剤、インスリン抵抗性改善薬など)による脂質の量的異常、脂質の質的異常及び動脈硬化指標の改善度を反復測定分散分析(Repeated measures ANOVA)を用いて、比較検討する。各薬剤における治療前後の比較については対応のある両側t検定(two-tailed, paired t test)を用いて検討する。また登録後 vs. 1年後の群間の比較は、スチューデントの両側t検定(Student's two-tailed t test)を用いて検討する。

すべての解析においてアルファレベルは両側5%、信頼区間は両側95%信頼区間を用いる。

11. 倫理的事項

10-1 インフォームドコンセント:

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年厚生労働省告示第255号)を遵守して実施する。患者登録よりも前に同意説明文書を含む研究計画書について国立病院機構中央倫理委員会の承認を経て適正に進める。被験者の人権を尊重し、各施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し必要事項の説明を行う研究への参加同意を文書により被験者本人より得るものとする。

11-2 プライバシーの保護と患者識別

個人情報保護法に基づき患者データは匿名化番号などによる管理とし対応表は個人情報管理者が保存する。

11-3 診療費用

本研究の診療費用は日常診療の範囲内であることから保険診療とする。ただし、保存血清において京都医療センターで測定するアディポサイトカイン、炎症マーカー、リポ蛋白代謝の測定に関わる費用は研究費とする。

12. 研究組織(研究責任者、事務局、参加施設、統計解析責任者、登録センター、データセンター)

12-1 研究組織

(独)国立病院機構 京都医療センター 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1 代表 TEL: 075-641-9161
研究責任者: 展開医療研究部長 長谷川 浩二 FAX: 075-641-9252
事務局長: 臨床代謝栄養研究室長 佐藤 哲子 FAX: 075-645-2781

登録センター:

12-2 参加全施設名 施設研究責任者名を記載する。

12-3 多施設共同研究の場合には研究代表者および共同研究者(各施設の研究責任医師)とし、施設での研究実施にあたり、施設長の許可が必要である。

12-4 研究事務局、データマネジメントセンター(患者登録・割付を含む)、統計解析者、独立データモニタリング委員会の名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等を記載する。

13. 研究結果の発表

本研究の成果は日本循環器学会、日本糖尿病学会、American Heart Association などの学術集会で発表し、論文は peer review journal に投稿する。

14. 参考文献

- 1) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689, 2001
- 2) Metabolic syndrome Criteria Study Group. Definition and criteria for metabolic syndrome. *Jpn J Intern Med* 4:188-203, 2005[in Japanese]
- 3) Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:2140-2147, 2000
- 4) Hamilton CA. Low-density lipoprotein and oxidised low-density lipoprotein: their role in the development of atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 74:55-72, 1997 Review.
- 5) Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 109 (23 Suppl 1):III2-7, 2004
- 6) Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest.* 92:141-146, 1993
- 7) Kawakami A, Yoshida M. Remnant lipoproteins and atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 12:73-6, 2005 Review.
- 8) Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 289: 1799-1804, 2003
- 9) N. Satoh, A. Shimatsu, K. Kotani K, N. Sakane, K. Yamada, T. Suganami, h. Kuzuya, Y. Ogawa. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and CRP in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 27:144-146, 2007

15. 付表(APPENDIX)

15-1 説明文書・同意書

15-2 患者登録票

15-3 生活習慣アンケート調査票

この研究にご参加いただきます患者様へ

この調査の題目

メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善を目標とした治療法の確立に関する研究

この調査の目的について

近年わが国では食生活の欧米化に伴い、糖尿病・高血圧・高脂血症という生活習慣病が複合したメタボリックシンドロームの患者さんが増えており、その合併症である心血管疾患による死亡のリスクが急増しています。しかし、急増しつつあるメタボリックシンドロームの心血管合併症発症に関し、その至適なリスク評価法は確立されていません。近年、肥満や糖尿病に関連するホルモンが多数同定され、内臓肥満から生活習慣病の発症・動脈硬化症の進展に至るまでのメカニズムの解明が最重要の課題となっています。また、単なるコレステロールの全体量以上に、悪玉であるLDLコレステロール、中でも粒子サイズの小型である「超悪玉コレステロール (small dense LDL)」の増加が、心血管疾患発症の原因となる粥状動脈硬化の形成に大きな影響を及ぼすことがわかってきました。しかし、この脂質代謝の異常が、メタボリックシンドロームや生活習慣病の将来をうらなう重要なマーカーとなるか否かについては未だわかりません。この研究は、生活習慣病、メタボリック症候群と診断された方々の詳しい病態を解明し、より良い治療法を確立することを目的としています。

調査の内容について

研究へのご参加についてご同意いただくことができた場合、以下のように研究が進むことになります。

1. 治療の内容や方法に関しては、研究を目的として何かが変わることはありません。あくまで、あなたの主治医があなたと、ご家族と相談のうえあなたにとって一番よいと思われる医療行為を行います。本研究は、日常における医療行為を観察することを目的とするものですから、あなたに対する医療の内容が、研究を目的として変わることはありません。
2. 日常的に診療録に記入している体重や身体の見、および血液データなどを、研究目的に使用させていただきます。
3. 研究参加後から研究終了(参加後1年間を予定しています)までの診療録に記録されているデータは、研究終了後数ヶ月くらい研究データとして記録されます。
4. 研究に使用されるデータは、全て匿名的に処理され、平均値や頻度などの分布として発表されます。あなたの個人情報が特定されるものとして公表されることは絶対にありません。

この調査によってわが国の医療が得る利益について

研究の結果によって、我が国で急増するメタボリックシンドロームの心血管疾患発症に関する良質な知見が得られ、最適な評価法・予防法が構築できれば、心血管イベント軽減による死亡率減少が可能となります。

あなたやあなたのご家族が得る利益について

個人的な利益は特にありません。

あなたやあなたのご家族が得る不利益について

血液を研究に利用させていただきたく、別紙の生理活性物質測定のため、通常の保険診療に加えて治療開始前、3ヶ月後と1年後に、血液 約10m lの提供をお願いしたく存じます。今後、メタボリック症候群の心血管合併症に係る別紙に記載以外の物質が発見された場合、保存した検体でその物質の測定に使用されることもあります。その手続きは、すべて医療者が行いますので、あなたが特別に何かをする必要はありません。これら保険診療外の検査の費用につきましては研究費でまかさないますので、その分に関する患者様のご負担はありません。

秘密の保持について

本研究で得られた全てのデータは、匿名的に処理され、秘密が厳守されます。上記の血液検体も本研究で割り当てられた患者番号のみを記載し、あなたのお名前や性別、生年月日など個人の特典できる情報は記さないようにした上で測定します。また、研究以外の目的でこのデータが使用されることはありませんし、この研究に参加したという事実も秘密にされます。

質問について

研究に関して疑問に感じたことについては、当院研究担当者の_____に連絡することができます。

参加の拒否、もしくは随時撤回について

研究に参加するのは全くの自由意思に基づくものであり、参加するかどうかは自由です。参加した場合でもいつでもこれを撤回することができます。研究参加者の方と不参加の方、もしくは途中での参加撤回をなされた方に対する医療の内容は全く変化せず、不利益を受けることはありません。

連絡先について

もし、この調査に対して疑問がある場合や、不安なこと、もっと詳しく知りたいことなどがある場合には、下記の者まで、遠慮なく何でもおたずねください。

研究担当者

施設名：独立行政法人国立病院機構 _____

担当者名： _____

連絡先

住所： _____

電話番号： _____

研究責任者：

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター（臨床研究センター）

長谷川 浩二（はせがわ こうじ）

研究責任者連絡先：〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町 1-1

TEL : 075-641-9161

Fax : 075-641-9252

別紙

対象とする生理活性物質

<アディポネクチン>

脂肪組織より特異的に分泌される蛋白質であり、インスリン感受性亢進作用及び抗動脈硬化作用を有する。

<レプチン>

脂肪細胞により分泌され、脳視床下部に作用し、摂食・肥満に関連するホルモンであり、糖脂質代謝に関与する。

<酸化ストレスマーカー（8 OHdG, 8-iso-PGF2 α ）>

生活習慣病において血管の炎症や動脈硬化の進展と関連する。

<MCP-1>

単球の特異的な遊走活性化因子であり、動脈硬化の発生・進展に関与する。

<sd-LDL>

LDL 分画のなかでもサイズの小さい分画で酸化 LDL になりやすく、動脈硬化を惹起しやすい。

<レムナントリポ蛋白>

TG-rich リポ蛋白の中間代謝産物で動脈硬化を惹起しやすい。

<TNF α >

脂肪細胞・マクロファージなどから産生されるサイトカインで肥満に伴うインスリン抵抗性のメディエーターと考えられている。

<TLR ファミリー>

自然免疫に中心的役割を有し単球に発現する。

<PPAR ファミリー>

脂肪細胞、単球に発現し、インスリン抵抗性や動脈硬化に関連する。

<VEGF>

血管内皮増殖因子。血管新生に中心的な役割を果たし内皮機能維持にも関与。

<可溶性 VEGF レセプター（sFlk-1）>

内因性の VEGF 阻害物質。

<Angiopoietin-1, 2>

内皮特異的な増殖因子で血管新生に重要な役割を果たす。

<可溶性 Angiopoietin レセプター(sTie-2)>

内因性の Angiopoietin 阻害物質。

同意書（患者様用）

独立行政法人国立病院機構

_____ 病院長 殿

私は、「メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善を目標とした治療法の確立に関する研究」に参加するにあたり、研究担当者である _____ 医師より、調査の目的と方法、利益と不利益を含む下記の事項について十分に説明を受け、理解しました。また、同意をしたあとも、いつでも同意を撤回できること、同意を撤回したことによっていかなる不利益も生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け理解しました。その上で、私は、この調査に参加することに同意します。いつでも読み返すことができるように、この同意書を保持いたします。

- ・ 研究の目的と内容
- ・ 研究のために医療行為が変わることがないこと
- ・ 自分にもたらされる利益と不利益
- ・ 秘密の保持
- ・ 調査への協力の任意性と随時撤回の自由
- ・ 質問があった場合の連絡先

同意年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

ご本人のサイン： _____ (署名または記名捺印)
(未成年者の場合)

代諾者のサイン： _____ (署名または記名捺印)

ご本人との関係： _____

説明者：職名 _____ 氏名 _____ (署名または記名捺印)

説明日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意書（病院用）

独立行政法人国立病院機構

病院長 殿

私は、「メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善を目標とした治療法の確立に関する研究」に参加するにあたり、研究担当者である _____ 医師より、調査の目的と方法、利益と不利益を含む下記の事項について十分に説明を受け、理解しました。また、同意をしたあとも、いつでも同意を撤回できること、同意を撤回したことによっていかなる不利益も生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け理解しました。その上で、私は、この調査に参加することに同意します。いつでも読み返すことができるように、この同意書を保持いたします。

- ・ 研究の目的と内容
- ・ 研究のために医療行為が変わることがないこと
- ・ 自分にもたらされる利益と不利益
- ・ 秘密の保持
- ・ 調査への協力の任意性と随時撤回の自由
- ・ 質問があった場合の連絡先

同意年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

ご本人のサイン： _____ (署名または記名捺印)

(未成年者の場合)

代諾者のサイン： _____ (署名または記名捺印)

ご本人との関係： _____

説明者：職名 _____ 氏名 _____ (署名または記名捺印)

説明日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構

_____ 病院長 殿

記

この度、私は「メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常と動脈硬化指標改善を目標とした治療法の確立に関する研究」に参加することに同意しましたことを撤回いたします。

以上

(署名欄)

平成 年 月 日

〒 _____

住所 _____

氏名： _____ (署名)

EBM臨床共同研究

～メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常を標的とした心血管リスク評価法と減量・薬物療法の確立～

患者登録番号

必須項目

登録時

記載日		年 月 日				
1.施設名			2.担当医氏名			
3.体組成	性別	○男性 ○女性		年齢		
	身長	cm		体重	kg	
	座位安静時血圧	/	mmHg	脈拍数	拍/分	
4.既往歴	虚血性心疾患	○無 ○有	(その詳細:)			
	脳血管疾患	○無 ○有	(その詳細:)			
	閉塞性動脈硬化症	○無 ○有	(その詳細:)			
	腎疾患	○無 ○有	(その詳細:)			
	閉経の有無	○無 ○有	(その詳細:)			
5.家族歴	高血圧	○無 ○有	高血圧症	○無 ○有	糖尿病	○無 ○有
	心筋梗塞	○無 ○有				
6.喫煙歴(現在及び過去含め)	○今まで吸ったことがない		○今まで吸ったことがあるが()年前に禁煙			
	○現在吸っている()本/日()年前から					
7.飲酒の習慣	ビール 本/日 日本酒 本/日		○付き合い程度 Dほとんど飲まない			
9.一日の平均的な歩	平均 分/日					
10.生活活動強度	○活動強度Ⅰ (座位が主、散歩程度)		○活動強度Ⅱ (2h程度の歩行、立位)			
	○活動強度Ⅲ (立位が主、毎日運動)		○活動強度Ⅳ (重労働、強いトレーニング)			
11.栄養指導	施行年月日	平成 年 月 日				
		kcal/日	蛋白質	脂質	炭水化物 g 塩分 g	
12.登録時の投薬内容	経口糖尿病薬					
	SU剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	その他の糖尿病薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	高脂血症薬					
	スタチン系薬剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	その他の高脂血症	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	降圧薬					
	アンギオテンシン受	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	アンギオテンシン変	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	カルシウム拮抗薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
	その他の降圧薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日	
その他の薬剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量 mg/日		
血液および尿検査	検査日時	平成 年 月 日				
	AST	IU/l	ALT	IU/l	LDH IU/l	
	ALP	IU/l	CPK	IU/l	尿酸 mg/dl	
	クレアチニン	mg/dl	BUN	mg/dl	Na mEq/l	
	K	mEq/l	総コレステロール	mg/dl	中性脂肪 mEq/l	
	HDLコレステロール	mg/dl	空腹時血糖値	mg/dl	ヘモグロビンA1c %	
	空腹時血中インス	μU/dl				
	尿検査(定性)	蛋白	糖	潜血		
	尿中アルブミン値	mg/g・Cr	尿中クレアチニン	mg/dl		
	脈波検査	検査日時	平成 年 月 日			
血圧		右: / mmHg 左: / mmHg				
上肢下肢血圧比		(ABI: ankle-brachial index): 右 、 左				
脈波伝播速度		(PWV: pulse wave velocity): 右下肢 cm/sec、左下肢 cm/sec				

EBM臨床共同研究

～メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常を標的とした心血管リスク評価法と減量・薬物療法の確立～

患者登録番号

非必須項目

登録時

記載日		年		月		日	
生活習慣アンケート	①夜食、間食をすることが多い			○Yes ○No			
	②塩辛い味付けが好き			○Yes ○No			
	③肉が好きで、よく食べる			○Yes ○No			
	④魚をあまり食べない			○Yes ○No			
	⑤コーヒーを良く飲む			○Yes ○No		(量:1日 杯)	
体組成	体脂肪率	%		臀囲		cm	
	生下時体重	g		20歳時の体重		kg	
	太りだした年齢	歳		最高体重		kg	
血液検査および尿検査	検査日時	平成 年 月 日					
	赤血球数	×10 ⁴ /μl		白血球数		/μl	
	ヘモグロビン	%		ヘマトクリット値		%	
	血液像			血小板数		×10 ⁴ /μl	
	好中球	%		好酸球		%	
	リンパ球	%		単球		%	
	LDLコレステロール実測	mg/dl		網赤血球		‰	
腹部CTおよび体脂肪検査	検査日時	平成 年 月 日					
	皮下脂肪断面積	cm ²		内臓脂肪断面積		cm ²	
	体脂肪率	%		腹囲		cm	
75gOGTT検査	検査日時	平成 年 月 日					
	血糖値(mg/dl):前値			30分値		60分値	
	血中インスリン値(μU/ml):前値			30分値		60分値	
心電図検査	検査日時	平成 年 月 日					
	安静時	心拍数		pbm			
	調律	○洞調律 ○心房細動					
正面胸部X線	検査日時	平成 年 月 日					
	肺野	異常陰影		○無 ○有		心胸郭比	
	大動脈の石灰化や蛇行像	○無 ○有					
心エコー検査	検査日時	平成 年 月 日					
	左室拡張末期径	mm		左室収縮末期径		mm	
	心中隔壁厚	mm		左室壁運動異常		○無 ○有	
	Dopplar						
	E波	cm/sec		A波		cm/sec	
頸動脈エコー検査	検査日時	平成 年 月 日					
	max IMT: max intima-media thickness: 右総頸動脈	mm		左総頸動脈		mm	
	壁不整	○無 ○有		プラーク像		○無 ○有	

EBM臨床共同研究

～メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常を標的とした心血管リスク評価法と減量・薬物療法の確立～

患者登録番号

必須項目

3ヵ月後

記載日		年 月 日			
1.施設名			2.担当医氏名		
3.体組成	体重	kg	腹囲	cm	
	座位安静時血圧	/	mmHg	脈拍数	拍/分 ○整 ○不整
血液および尿検査	検査日時	平成	年	月	日
	AST	IU/l	ALT	IU/l	LDH IU/l
	ALP	IU/l	CPK	IU/l	尿酸 mg/dl
	クレアチニン	mg/dl	BUN	mg/dl	Na mEq/l
	K	mEq/l	総コレステロール	mg/dl	中性脂肪 mEq/l
	HDLコレステロール	mg/dl	空腹時血糖値	mg/dl	ヘモグロビンA1c %
	空腹時血中インスリン	μU/dl			
	尿検査(定性)	蛋白	糖	潜血	
3ヶ月間に新たに発症した心、腎、血管系合併症やイベント	○無 ○有		有の場合は具体的内容 ()		
3ヶ月間に新たに発症したその他の疾患	○無 ○有		有の場合は具体的内容 ()		
生活習慣	過去3ヶ月間の喫煙習慣の変化	○無 ○有			
	過去3ヶ月間の飲酒習慣の変化	○無 ○有			
	過去3ヶ月間の運動習慣	一日の平均的な歩行時間: 平均 分/日			
食事指導の遵守	○ほぼ完全に指導を守りきれた				
	○だいたい指導どおりできた				
	○あまり指導通りできていない				
	○ほとんど指導は守られていない				
3ヵ月後の投薬内容	○登録時から変わらない				
	○登録時から追加した		○無 ○有		(薬剤名)
	○登録時から削除した		○無 ○有		(薬剤名)

EBM臨床共同研究

～メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常を標的とした心血管リスク評価法と減量・薬物療法の確立～

患者登録番号

非必須項目

3カ月後

記載日		年	月	日
体組成	体脂肪率	%	臀囲	cm
血液検査および尿検査	検査日時	平成	年	月 日
	LDLコレステロール実測	mg/dl	血中BNP値	pg/ml
腹部CTおよび体脂肪	検査日時	平成	年	月 日
	皮下脂肪断面積	cm ²	内臓脂肪断面積	cm ²
	体脂肪率	%	腹囲	cm
脈波検査	検査日時	平成	年	月 日
	血圧	右: / mmHg	左: / mmHg	
	上肢下肢血圧比	(ABI: ankle-brachial index):	右	、左
	脈波伝播速度	(PWV: pulse wave velocity):	右下肢	cm/sec、左下肢 cm/sec
頸動脈エコー検査	検査日時	平成	年	月 日
	max IMT: max intima-media thickness:	右総頸動脈	mm、左総頸動脈	mm
	壁不整	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	プラーク像	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有

EBM臨床共同研究

～メタボリックシンドロームにおけるリポ蛋白異常を標的とした心血管リスク評価法と減量・薬物療法の確立～

患者登録番号

必須項目

1年後

記載日		年		月		日	
1.施設名				2.担当医氏名			
3.体組成	体重	kg		腹囲	cm		
	座位安静時血圧	/	mmHg	脈拍数	拍/分	○整 ○不整	
経過中に新たに発症した心、腎、血管系合併症やイベント	○無 ○有		有の場合は具体的内容 ()				
経過中に新たに発症したその他の疾患	○無 ○有		有の場合は具体的内容 ()				
生活習慣	過去3ヶ月間の喫煙習慣の変化	○無 ○有					
	過去3ヶ月間の飲酒習慣の変化	○無 ○有					
	過去3ヶ月間の運動習慣			一日の平均的な歩行時間: 平均 分/日			
食事指導の遵守	○ほぼ完全に指導を守りきれた						
	○だいたい指導どおりできた						
	○あまり指導通りできていない						
	○ほとんど指導は守られていない						
1年後の投薬内容	経口糖尿病薬						
	SU剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	その他の糖尿病薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	高脂血症薬						
	スタチン系薬剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	その他の高脂血症	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	降圧薬						
	アンギオテンシン受容体拮抗薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	アンギオテンシン変換酵素阻害薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
	カルシウム拮抗薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)	
その他の降圧薬	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)		
その他の薬剤	○無 ○有	(薬剤名)	錠	一日投与量	mg/日)		
血液および尿検査	検査日時	平成 年 月 日					
	AST	IU/l	ALT	IU/l	LDH	IU/l	
	ALP	IU/l	CPK	IU/l	尿酸	mg/dl	
	クレアチニン	mg/dl	BUN	mg/dl	Na	mEq/l	
	K	mEq/l	総コレステロール	mg/dl	中性脂肪	mEq/l	
	HDLコレステロール	mg/dl	空腹時血糖値	mg/dl	ヘモグロビンA1c	%	
	空腹時血中インスリン	μU/dl					
	尿検査(定性)	蛋白	糖	潜血			
	尿中アルブミン値	mg/g・Cr	尿中クレアチニン	mg/dl			
	検査日時	平成 年 月 日					
脈波検査	血圧	右: / mmHg 左: / mmHg					
	上肢下肢血圧比	(ABI: ankle-brachial index): 右 、 左					
	脈波伝播速度	(PWV: pulse wave velocity): 右下肢		cm/sec、	左下肢		cm/sec