

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

1年後

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		
血液検査および尿検査	検査日時	平成 年 月 日						
	赤血球数	$\times 10^4 / \mu\text{l}$		白血球数	/ $\mu\text{l}$		血小板数	$\times 10^4 / \mu\text{l}$
	ヘモグロビン	%		ヘマトクリット値	%		網赤血球	%
	血液像							
	好中球	%		好酸球	%		好塩基球	%
	リンパ球	%		単球	%		フィブリノーゲン	mg/dl
	LDLコレステロール実測	mg/dl						
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	$\text{cm}^2$		内臓脂肪断面積	$\text{cm}^2$			
	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	120分値
	血中インスリン値( $\mu\text{U/ml}$ ): 前値			30分値			60分値	120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						
	左室肥大	○無 ○有		その他異常所見	○無 ○有			
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		左室後壁	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		E/A値	
	Deceleration time	msec						
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			

# アンケート

ID \_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_

(登録時)

①	夜食を食べたり、間食したりすることが多い。 1. Yes 2. No
②	塩辛い味付けが好き。 1. Yes 2. No
③	肉が好きで、よく食べる。 1. Yes 2. No
④	アルコールをどれくらい飲みますか？ 1. 付き合い程度 2. ほとんど飲まない 3. ほぼ毎日飲む 3.に○をつけた方 (ビール: _____ 本/日) (日本酒: _____ 本/日)
⑤	タバコを吸いますか？ 1. 今まで吸ったことがない 2. 今まで吸ったことがあるが( _____ )年前に禁煙 3. 現在吸っている( _____ )本/日 ( _____ )年前から
⑥	魚をあまり食べない。 1. Yes 2. No
⑦	コーヒーを良く飲む。 1. Yes 2. No (量:1日 _____ 杯)
⑧	一日の平均的な歩行時間はどれくらいですか？ 平均( _____ )分/日
⑨	職業は何ですか？ ( _____ )
⑩	現在の生活強度はどれくらいですか？ 1. 座位が主、散歩程度 2. 二時間程度の歩行、立位 3. 立位が主、毎日運動 4. 重労働、毎日トレーニング
⑪	生下時体重は？ ( _____ g)
⑫	20歳時の体重は？ ( _____ kg)
⑬	太りだした年齢は？ ( _____ 歳)
⑭	最高体重は？ ( _____ 歳時、 _____ kg)

# アンケート

ID \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_

(1年後)

①	夜食を食べたり、間食したりすることが多い。 1. Yes 2. No
②	塩辛い味付けが好き。 1. Yes 2. No
③	肉が好きで、よく食べる。 1. Yes 2. No
④	アルコールをどれくらい飲みますか？ 1. 付き合い程度 2. ほとんど飲まない 3. ほぼ毎日飲む 3.に○をつけた方 (ビール: _____ 本/日) (日本酒: _____ 本/日)
⑤	タバコを吸いますか？ 1. 今まで吸ったことがない 2. 今まで吸ったことがあるが( _____ )年前に禁煙 3. 現在吸っている( _____ )本/日 ( _____ )年前から
⑥	魚をあまり食べない。 1. Yes 2. No
⑦	コーヒーを良く飲む。 1. Yes 2. No (量:1日 _____ 杯)
⑧	一日の平均的な歩行時間はどれくらいですか？ 平均( _____ )分/日
⑨	現在の生活強度はどれくらいですか？ 1. 座位が主、散歩程度 2. 二時間程度の歩行、立位 3. 立位が主、毎日運動 4. 重労働、毎日トレーニング

5. わが国における下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）発症の  
実態と患肢予後

京都医療センター 稲葉 雅史

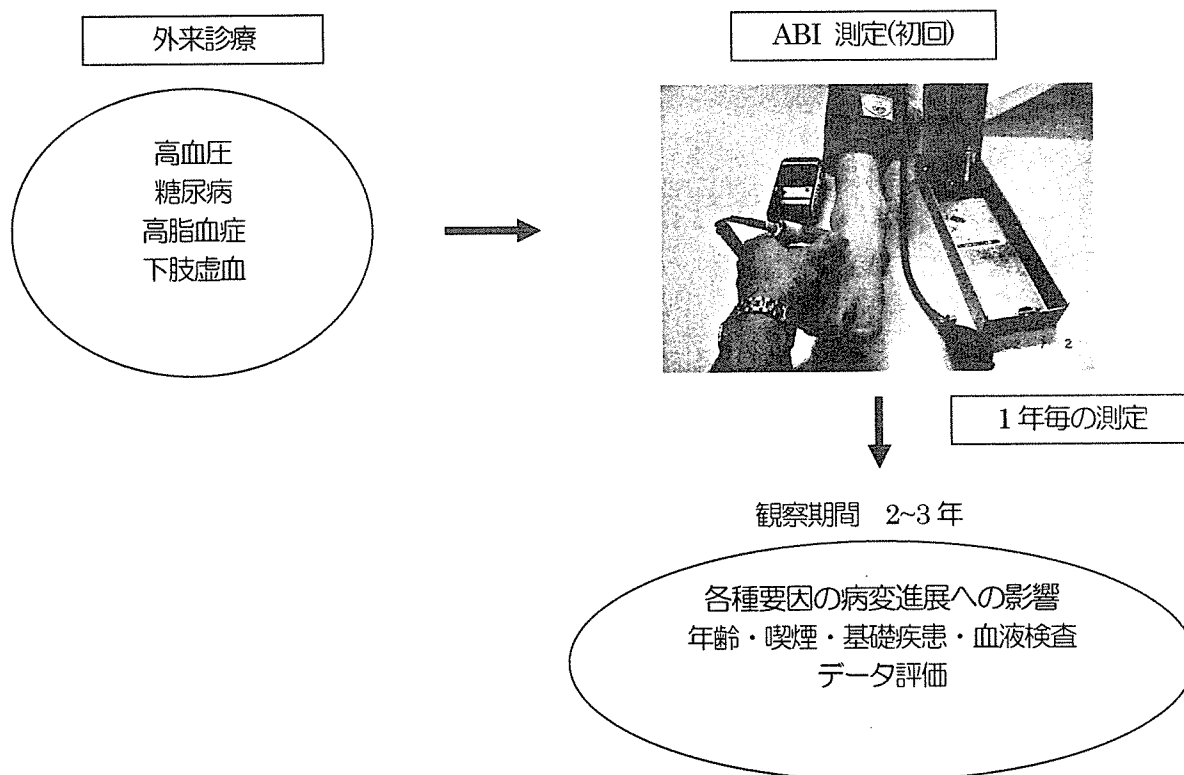
# わが国における下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）発症 の実態と患肢予後

プロトコル ver. 1.0 平成19年3月5日

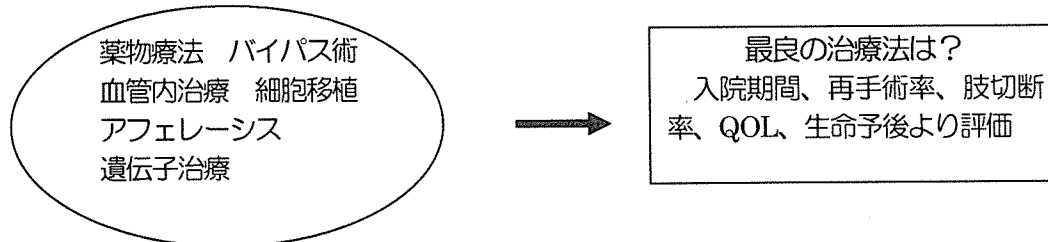
0. 概要 : 2 ページ以内で研究の概要を記載する。

0-1 シェーマ

● ASO 発症と進展の要因



● 重症虚血肢に対する治療法の選択と患肢予後



0-2 目的

下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 重症虚血肢 (安静時痛、虚血潰瘍・壊死) に対する治療法の違いによる患肢、生命予後、QOL 改善をさぐる。また、早期 ASO の病態にも目を向け、日常診療で遭遇する高血圧、糖尿病、高脂血症に罹患した患者の中に ASO 症例がどのくらいの割合で存在するかを足関節動脈圧 / 上肢血圧 (ABI) 測定により把握する。また、観察期間中の患肢 ABI の変化、動脈硬化性病変進行に関わる要因を見出すことを目的とする。

0-3 対象

高血圧、糖尿病、高脂血症の診断で外来受診されている患者および下肢虚血症状を有する患者で、外来受診が可能な 50~89 歳までを対象とする。また、重症虚血例では、同年齢層の安静時痛、虚血潰瘍・壊死を有する何らかの治療が必須な症例を対象とした。

#### 0-4 治療

「ABI 測定によるASO発生頻度と病変進行の要因」では、高血圧、糖尿病、高脂血症の診断で外来受診されている患者および下肢虚血症状を有する患者にまず、足関節動脈圧 / 上肢血圧 (ABI) 測定を行った。ABI  $\leq$  0.9 またはABI  $\geq$  1.4 を示すASO群とABIが正常 (0.9 -1.4) であった非ASO群を比較検討し、ABI低下つまり病変進行をもたらす要因は何かを検討する。また、比較的早期ASOの状態での全身動脈硬化進展程度を同時に測定する。一方、「重症虚血肢 (CLI) に対する治療と患肢予後」では、現在本邦ではさまざまな治療が施設の判断で行われているのが現状である。バイパス手術は特に糖尿病合併ASOのCLIでは基本とされる手術術式であるが、PTAIに代表される、血管内治療や細胞移植治療に頼っているのが現実である。このため肢切断となる例もかなり多いものと予測されるが、このような血管治療に関する全国規模の検討は、retrospectiveな検討ではあるものの初めての試みと考える。これら各種治療選択後の再手術率、肢切断を含む患肢予後、QOL、生命予後を観察期間内で検討する。

#### 0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数：重症虚血肢に対する治療と予後 50 例

ABI 測定による ASO 発生頻度と病変進行の要因 1000 例。

登録期間 (1 年) + 追跡期間 (登録終了後 2 年) = 総研究期間 (3 年)

#### 0-6 問い合わせ先:

研究内容、臨床的判断を要するもの：研究責任者：稲葉 雅史

独立行政法人国立病院機構

京都医療センター心臓血管外科

〒612-0862

京都市伏見区深草向畑町 1-1

電話：075-641-9161

データセンター：

目次：「0. 概要」と「1. 目的」の間に設ける。

## 1. 目的：

下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 重症虚血肢 (安静時痛、虚血潰瘍・壊死) に対する治療法の違いによる患肢、生命予後をさぐる。また、早期 ASO の病態にも目を向け、日常診療で遭遇する高血圧、糖尿病、高脂血症に罹患した患者の中に ASO 症例がどのくらいの割合で存在するかを足関節動脈圧 / 上肢血圧 (ABI) 測定により把握する。また、観察期間中の患肢 ABI の変化、動脈硬化性病変進行に関わる要因を見出すことを目的とする。

## 2. 背景と根拠

高齢者人口の増加、生活様式の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患で外来診療の対象となる患者は増加の一途をたどっている。また、近年の糖尿病やこれに伴う糖尿病腎症の増加により、下肢ASO症例では潰瘍・壊死を有する重症虚血 (CLI) 例が本邦においても急増しているのが特徴である<sup>1-5)</sup>。ASOは全身動脈硬化症の一分症であり、冠動脈疾患、脳血管疾患などとの合併が40-60%に認められると言われており、生命予後も下肢虚血の進行に伴い低下することが指摘されている。また、特に糖尿病合併ASOでは病変が下腿動脈に好発し、神経障害や感染合併から肢切断率が高くなり、治療期間も長期にわたる傾向がある。国立病院機構政策医療ネットワーク研究による、「糖尿病性足病変疫学調査」の平成18年度までの317例の研究結果では、足切断患者におけるASO合併頻度は55%であり、特に大切断では76%を占めていることが示されている。また、入院日数もASO合併例で平均76.4日 (非ASO合併54.4日) と長期におよんでいる。このことは患者のQOL低下や医療費増大の面からも大きな問題であり、これらを早期に治療し社会復帰可能とする確実な治療手段が必要である。また、一方でより早期からASO発生に着目することは予防医学の点からも極めて意義があるものとする。近年TASC (II)<sup>6)</sup> と呼ばれるASOの疫学、診断、治療に関する国際的コンセンサスが誕生、普及し、EBMIに基づいた診療指針が示されたといえる。しかし、これらはいくまでも欧米を中心とした集積データや治療経験を踏まえて提示されたもので、必ずしもわが国の実情を反映しているとは言えない。加えてわが国においては、ASOに主眼を置いた疫学に関する、前向きでの全国レベルでの検討はこれまでほとんど行われていないのが実情である。本検討では、重症虚血肢に対する治療手段に目を向け、特に本邦では普及の遅れている、下肢末梢バイパス術の高い有効性 (救肢、生命予後、患肢機能) を確認することを重要なポイントとした。一方、ASO発生の実態を自覚症状のないより早期のASO症例を含み調査する目的から、外来診療を受けている高血圧、糖尿病、高脂血症患者とともに下肢症状では痺れ、冷感、跛行を訴える例を主な対象に設定しASO発症と予後に関する検討をABI測定<sup>7-9)</sup> により行う研究であることが特徴である。本研究の実績により合わせて今後の本邦におけるASO疫学研究のデータベース確立も合わせて期待できるものとする。

## 3. 研究仮説

- 重症虚血肢 (安静時痛：足関節動脈圧<50mmHg、虚血潰瘍・壊死：足関節動脈圧<70mmHg) に対する治療法ではバイパス術が他の治療法に比較し、救肢率、生命予後、患肢機能回復の面で優れている。
- ABI ≤0.9 ABI ≥1.4 の群ではABI 0.9 - 1.4 の群との比較で観察期間 (2~3年間) における冠動脈病変合併、頸動脈病変進行に有意な差がある。
- 糖尿病合併群では非糖尿病合併群に比較し観察期間 (2~3年間) におけるASO病変進行 (0.2以上のABI変化) が有意に高率である。
- 重症虚血肢の進展はわが国においても糖尿病、喫煙が主要な要因である。

## 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

#### 1) 重症虚血肢に対する治療と患肢予後

- ・ 重症虚血肢（CLI）（安静時痛：足関節動脈圧<50mmHg、虚血潰瘍・壊死：足関節動脈圧<70mmHg）を有する50歳～90歳の患者
- ・ 本研究の目的、内容に関する同意が本人から文書で得られていること
- ・ 心臓、頸動脈超音波検査、安静時心電図、下肢動脈MRA（または下肢動脈造影）が他施設での対応も含め実施可能であること
- ・ 足関節動脈圧（AP）または足趾血圧測定（TP）が可能であること
- ・ 下肢血行再建既往例
- ・ 肢趾切断既往例

#### 除外基準

- ・ 50歳未満、90歳以上の症例
- ・ 本研究への参加の同意が得られない場合
- ・ 他の試験にすでに参加されている場合
- ・ 寝たきり症例
- ・ 合併症などの影響で主治医の判断により本研究参加が不相当と判断された場合
- ・ APまたはTP測定、心臓・頸動脈超音波検査、安静時心電図、下肢動脈MRA（または下肢動脈造影）が種々の理由で不可能である場合

#### 2) ABI 測定によるASO発生頻度と病変進行の要因

#### 選択基準

- ・ 50歳～90歳の患者で高血圧、糖尿病、高脂血症、下肢虚血症状（冷感、しびれ、間歇性跛行など）のいずれか一つを少なくとも有すること
- ・ 下肢の症状の有無は問わない
- ・ 過去に実施したABIのデータが保存されている患者で、引き続き観察期間内の外来受診、ABI測定が可能で登録に必要なデータがそろっている場合
- ・ 本研究の目的、内容に関する同意が本人から文書で得られていること
- ・ 外来通院が介助による場合を含め可能であること
- ・ いずれか一方の下肢でのABI測定が可能であること
- ・ 頸動脈超音波検査、負荷心電図、MRA検査施行が他施設での対応も含め実施可能であること

#### 除外基準

- ・ 50歳未満、90歳以上の症例
- ・ 本研究への参加の同意が得られない場合
- ・ 下肢重症虚血例（安静時痛、虚血潰瘍・壊死）
- ・ 下肢血行再建の既往のある例
- ・ 下肢虚血による肢趾切断例
- ・ 他の試験にすでに参加されている場合
- ・ 外来通院が不可能な場合
- ・ ABI測定、頸動脈超音波検査、負荷心電図、MRA検査施行が種々の理由で不可能である場合

6-2 学会等で標準的に用いられている評価基準を用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。

6-3 選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも抵触しない患者を研究登録適格例とする。

6-4 数値等をできるだけ用いて客観的な基準により対象患者の基準を記載する。

- |        |  |
|--------|--|
| 高血圧    | 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン(2004)に準拠する。(付表参照)                        |
| 糖尿病    | 日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド(2006-2007)に準拠する。(付表参照)                      |
| 高脂血症   | 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002)に準拠する。(付表参照)                   |
| 下肢虚血症状 | 下肢の冷感、しびれ、間歇性跛行、安静時痛の訴えや潰瘍・壊死を伴う症例でABI判定はTASC II 2006 に準拠する。 |

## 7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

### 7-1 評価項目

#### 1) 重症虚血肢に対する治療と患肢予後

TASC II 2006 にそってASOに伴うCLI を判定する(安静時痛:足関節動脈圧<50mmHg、虚血潰瘍・壊死:足関節動脈圧<70mmHg)。CLIと診断されれば治療は必須となるので、MRA、血管造影により閉塞、狭窄病変の局在、程度を腹部大動脈～足部動脈まで確認する。薬物療法、血行再建術(血管内治療(PTA)、バイパス術)、アフェレーシス、血管細胞移植、血行再建後の補助療法の選択は各施設の試験責任者の判断にゆだねる。観血的治療ではTASC II 2006で示される適応に準拠して実施する。各治療実施後早期および2～3年の観察期間における合併症、在院日数、救肢率、血行再建部の開存率、再血行再建率、患肢予後(肢趾切断、ADL)に加え生命予後、死亡原因などを調査する。

#### 2) ABI 測定によるASO発生頻度と病変進行の要因

##### ・一次スクリーニング

4-1 2) の条件を満たす症例に対し足関節動脈圧 / 体血圧 (ABI) 測定を行いABI $\leq$ 0.9 またはABI $\geq$ 1.4を示す例を対象としASO群と定義する。また、ABIが正常(0.9 - 1.4)であった症例は非ASO群と定義され、それぞれ京都医療センター臨床研究センター内の専用コンピューターに匿名化されて症例登録される。ASO群と判定されれば二次スクリーニングに進むが、非ASO群も登録後は1年ごとにABIによる経過観察を継続する。両下肢ASOでは両下肢の登録を行い、一側ASO、対側非ASO症例はASO群に登録される。なお、一次スクリーニングを行ったすべての症例の病名に「下肢閉塞性動脈硬化症(疑い)」を明記する。また、すでに過去にABI測定を行っている症例群は、試験参加の同意が得られた後に、上記症例群とは分けて同様に専用コンピューター内に症例登録される。その後は上記二群と同様なプロトコールで1年ごとのABI測定を行う。

##### ・二次スクリーニング

一次スクリーニングでASO群に含まれる症例については、引き続き頸動脈超音波検査による内膜・中膜厚(IMT)測定、運動負荷心電図、ASO病変の存在部位とその程度の客観的評価のため下肢MRAを患者検査費用負担で行う。ASO群では、ABI測定、IMT測定、運動負荷心電図は1年後および最終観察時(2～3年)に実施する。なお、下肢MRAは初回および経過観察中にABI $\leq$ 0.7 ABI $\geq$ 1.4となった症例に限って実施する。二次スクリーニングの対象となった症例の病名に「虚血性心疾患(疑い)」「脳血管障害(疑い)」を明記する。

### 7-2 観察および検査項目

- 「重症虚血肢に対する治療と患肢予後」「ABI測定によるASO発生頻度と病変進行要因の検討」ともに登録時には匿名化された番号、年齢、性別、身長、体重、BMI、血圧、脈拍、ABI(足関節動脈圧)とともに喫煙歴、併存症(高血圧、糖尿病、高脂血症など)に対する治療歴・治療薬、既往歴、自覚症状などの患者本人からのインタビューによる確認とともに定期的な検査を実施する。過去のABIを利用する群では、過去の病歴からこれらの項目が判明している症例を選択する。また、「重症虚血肢に対する治療と患肢予後」では、患肢虚血の治療歴、病脳期間なども明記する。登録後の下肢や併存症に関する転帰(薬物療法の開始、観血的治療、下肢切断、全身状態の悪化、死亡日時、死亡原因、研究対象からの脱落など)についても逐次報告する。「ABI測定によるASO発生頻度と病変進行の要因」では研究参加時の基礎疾患の専門領域の各種検査に加え、下肢症状の変化に関係なく、少なくともABI測

定は1回 / 1年、頸動脈超音波検査による内膜・中膜厚 (IMT) 測定、運動負荷心電図、下肢 MRA は1年後および最終観察時 (2-3年) に実施するが、観察期間が最低2年間は含まれるように参加登録を計画する。非 ASO 群においても最終観察時点では頸動脈超音波検査、運動負荷心電図を実施する。また、この時点の ABI が  $ABI \leq 0.7$   $ABI \geq 1.4$  を満たす場合は下肢 MRA を追加する。

・ 血液検査

下記項目を含む血液検査を各診療科で施行される血液検査に加え実施し、少なくとも1回 / 年は測定する。

・ 検査項目

末梢血 赤血球、白血球、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

検尿一般

血液凝固検査 PT APTT フィブリノーゲン (FDP)

生化学 総蛋白 アルブミン T-Bil D-Bil GOT GPT LHD LAP ALP UA BUN CRE NA K CL  
CRP 空腹時血糖  $HbA_{1c}$

血清脂質 T-CHO LDL-C LP(a) TG

・ 頸動脈超音波検査

総頸動脈分岐・膨隆部より中枢側で血管径が一定の場所で内・中膜厚 (IMT) を計測する。正常では0.7~0.8mmで1.0mmを超えることはない<sup>10)</sup>。本検査では内頸動脈狭窄率 (NASCET 法)、plaque の性状、IMT をmmで記載する。

・ 運動負荷心電図

Master による判定基準 (Double Two Step Test) に準拠し陽性所見の有無を評価する

1. ST の0.5mm以上の降下
2. ST の junctional depression で  $QX/QT \geq 50\%$ 、 $QT \text{ ratio} \geq 1.07$
3. ST 下降の型に関係なく2mm以上のST降下
4. ST 上昇、一過性のQ波出現、一過性左脚ブロック、U波逆転、重い不整脈 (一過性VT、2度または3度AV Block、PAT、Af、多源性または連続性の心室性期外収縮)
5. T波逆転  
少なくとも1.5mmの凸型T波 1.5mm以上の凹型T波  
凹型T波 少なくとも1.5mm以上の凸型T波

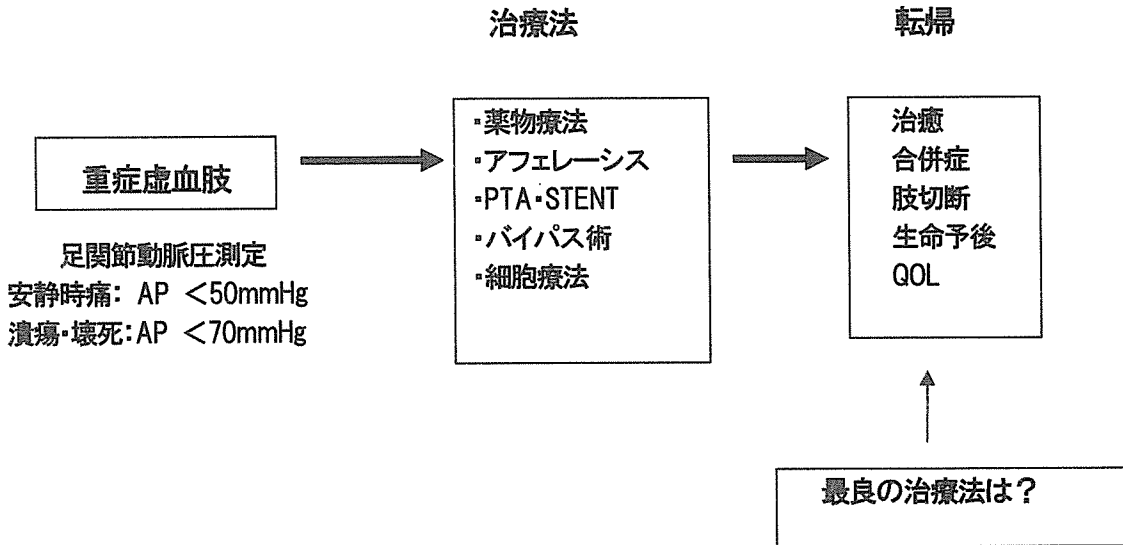
- ・ ASO 群は下肢虚血に関して無症状、有症状群に分けられるが、原則的に  $ABI \geq 0.8$  で併存症の軽度な下肢無症状群では観血的治療はもちろん薬物療法 (抗凝固、抗血小板、血管拡張剤など) は実施しない。
- ・ 生活指導は標準的なもの (禁煙、運動推奨、体重減量、併存症に対する指導) にとどめ、強制はせず本人の自覚にまかせる。下肢 ASO 以外の疾患ですでに上記薬物を開始している場合は継続する。
- ・  $ABI < 0.8$ 、 $ABI > 1.4$  または有症状の ASO に対する薬物治療を含む保存療法は標準的な推奨治療スケールを提示する (TASC II 2006) が、最終的には主治医の判断に任せる。また、血管内治療、外科治療についてもその適応を充分考慮し各種ガイドラインをもとにした治療法の選択を主治医の自主的な選択にゆだねるがその判断基準をカルテ、調査票に明記する。
- ・ 観察中止項目  
死亡、イベント発生 (心筋梗塞、脳梗塞、脳出血)、下肢切断、全身状態の変化により4-1の条件を満たさなくなった場合、患者の研究参加辞退の申し出があった場合、その他 ASO 以外の疾患 (腎不全、悪性腫瘍など) で積極的治療が必要になった場合 (研究遂行の可能性の判断は各診療科の専門医の判断に任せる)。

### 7-3 スケジュール

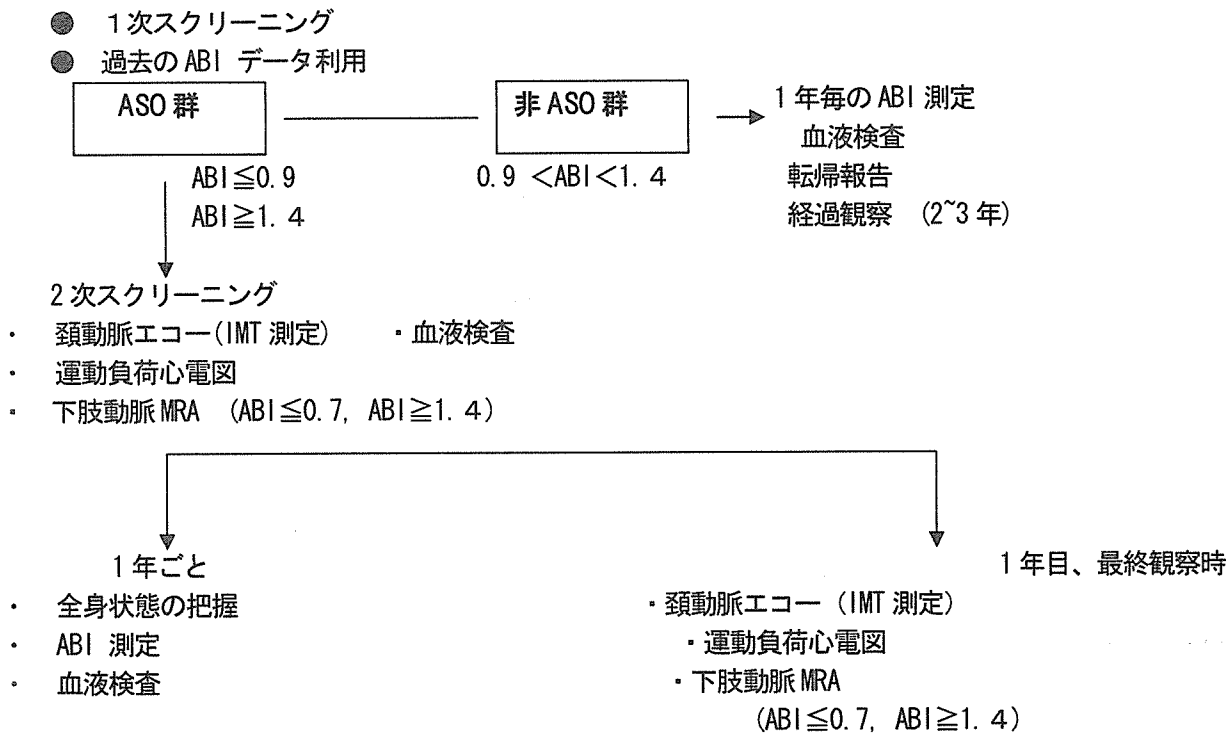
症例の登録期間は研究開始後1年間とし、最短2年から最長3年間の経過観察を行う。観察期間中は上記検査項目に提示したスケジュールに沿って検討を行う。

・研究プロセスのアルゴリズム

1) 「重症虚血肢に対する治療と患肢予後」



2) 「ABI 測定による ASO 発生頻度と病変進行要因の検討」



7-4 スケジュール表

1) 「重症虚血肢に対する治療と患肢予後」

	初回	1 2 M	2 4 ~ 3 6 M
研究参加同意書	○		
患者の病態(併存症)	○	○	○
虚血重症度	○	○	○
AP または TP 測定	○	○	○
潰瘍・壊死部位と状態	○	(○)	(○)
血液検査	○	○	○
初回選択治療法(変遷)	○	○	○
MRA または動脈造影	○	(○)	(○)
患肢の状態(救肢、切断)	○	○	○
薬物療法	○	○	○
転帰		○	

(○) 治癒が得られていない場合

2) 「ABI 測定による ASO 発生頻度と病変進行要因の検討」

ASO 群

	初回	1 2 M	2 4 M ~ 3 6 M
研究参加同意書	○		
併存症の把握	○	○	○
ABI 測定	○	○	○
血液検査	○	○	○
頸動脈エコー	○	○	○
運動負荷心電図	○	○	○
下肢 MRA (ABI ≤ 0.7, ABI ≥ 1.4)	○	○	○
ASO 治療状況	○	○	○
転帰		○	

非 ASO 群

	初回	1 2 M	2 4 M ~ 3 6 M
研究参加同意書	○		
併存症の把握	○	○	○
ABI 測定	○	○	○
血液検査	○	○	○
頸動脈エコー			○
負荷心電図			○
下肢 MRA			○*
ASO 治療			
転帰		○	

\*最終観察時点で ABI ≤ 0.7, ABI ≥ 1.4 を満たす場合。

8. 目標症例数

8-1

- 重症虚血肢に対する治療と患肢予後  
 目標症例数 50 例
- ABI 測定による ASO 発生頻度と病変進行要因の検討

ASO 群 1000 例、非 ASO 群 200 例、両群で 1200 例を目標とする。全国国立病院機構医療センター規模の 20 施設で各施設 40 例、全体で 800 例、その他の参加施設 50 施設で各施設 8 例、全体で 400 例 全研究症例数 1200 例を目標とする。

過去に ABI 測定を行っており、そのデータ解析が可能で引き続き外来で ABI 測定継続可能な例は全国で 200 例

8-2 予定登録見込み 重症虚血例 50 例 ABI 変化追跡例 1000 例

## 9. 研究期間 (登録期間、追跡期間)

9-1 登録期間 1 年 追跡期間 2 年~3 年

## 10. 統計学的事項 (解析対象集団、解析項目・方法、中間解析)

### 解析集団

#### 10-1 重症虚血肢に対する治療と患肢予後

- ・バイパスグラフト開存率と血管内治療 (PTA) 累積開存率・救肢率の比較

log rank test

- ・合併症発生率、肢切断率、潰瘍治癒に要した時間

t-検定

#### 10-2 ABI 測定による ASO 発生頻度と病変進行要因の検討

##### 1) ASO 群

- ・ABI で 0.2 以上の病変進行の割合と各要因 (糖尿病、高脂血症、高血圧症) の関係  
単変量、多変量解析

- ・各要因 (糖尿病、高脂血症、高血圧症) と頸動脈内膜厚・負荷心電図異常発生率、  
および脳梗塞・心筋梗塞発生・死亡率の比較

カイ二乗検定

- ・各要因における肢切断率の比較

カイ二乗検定

- ・糖尿病、高脂血症、高血圧のない群と何らかのこれら合併症を有する群の ASO 病変進行 (ABI 0.2 以上) の発生率  
の比較

t-検定

- ・ABI  $\leq 0.7$  および ABI  $> 0.7$  の群の ASO 病変進行 (ABI 0.2 以上) 発生率の比較

t-検定

- ・ABI  $\leq 0.7$  および ABI  $> 0.7$  の群の脳梗塞・心筋梗塞発生・死亡率の比較 (event free ratio) の比較

log rank test

##### 2) 非 ASO 群

- ・ASO 群の合併症 (糖尿病、高脂血症、高血圧) 保有率と非 ASO 群の比較

カイ二乗検定

## 11. 倫理的事項

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に基づいて行われる。

### 11-1 インフォームドコンセント

- ・患者への説明：登録に先立って、担当医は患者本人に各施設の 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。

貼付資料参照 (研究参加説明書、同意書)

### 11-2 プライバシー保護と患者識別

- ・研究への参加に同意された患者は研究分担施設で匿名化され、コンピューターに登録される。  
 このため患者は番号とイニシャルで識別される。

## 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 研究組織構成者の 氏名、所属機関、診療科 (部)、職名、連絡先 (内線番号を含む電話番号、Fax、メールアドレス) を記載する。

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。

研究事務局 京都医療センター

データマネジメントセンター 京都医療センター臨床研究センター

研究組織構成者	責任者	葉稲雅史	京都医療センター	血管外科医長
	共同研究者	河野茂夫	京都医療センター	糖尿病内科医長
		中島康代	京都医療センター	心臓内科医師
		中久木 卓也	京都医療センター	脳神経外科医師
		遠藤将光	金沢医療センター	心臓血管外科医長
研究アドバイザー		笹嶋唯博	旭川医科大学	循環器・呼吸・腫瘍
		岡山 明	国立循環器病センター	循環器予防検診部部長
		宮本恵宏	国立循環器病センター	動脈硬化・代謝内科医長
		竹下 聡	国立循環器病センター	心臓血管内科医長

## 13. 研究結果の発表

研究成果は日本脈管学会、日本糖尿病学会、日本血管外科学会で口演にて発表予定である。また、一部の成果は外国雑誌に投稿予定である。

## 14. 参考文献

14-1 実施計画書に引用された参考資料・文献は引用された順にリストを作成する。

14-2 引用の記載方法；学術雑誌の場合には全員の著者名、論文、タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含むこと。

- 1) 稲葉雅史、笹嶋唯博. 糖尿病足病変の診断と治療. 外科 ; 64:1171-1175, 2002
- 2) 稲葉雅史. 糖尿病をめぐる最近の諸問題 4. 血行再建術. 血管外科;23:32-35, 2004
- 3) M. Inaba, H. Uchida, A. Iritani, M. Haga, T. Kadohama, A. Nagamine, T. Kokubo, N. Azuma, N. Akasaka, T. Sasajima, K. Goh. A case of successful limb salvage completed by combined bypass and free tissue musculocutaneous tissue transfer. Berakthrouh in the treatment for limb ischemia in Japan. ed. T Iwai: 89-92, Tokyo, 2004
- 4) 稲葉雅史、東 信良、笹嶋唯博. 透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に対する外科治療. 日本透析医会雑誌;20:35-39, 2005
- 5) 稲葉雅史. 血管内治療と観血的治療 2. 大腿動脈領域閉塞性疾患 外科治療. Angiology Frontier ; 5:23-28, 2006
- 6) L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris, F. G. R. Fowkes. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg ;33: S1-S75, 2007
- 7) Cleven AH, Kester AD, Hooi JD, Knottnerus JA, van den Brandt PA, Stoffers HE. Cardiovascular outcome stratification using the ankle-brachial pressure index. Eur J Gen Pract ;11:107-112, 2005
- 8) Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care; 29: 575-80, 2006
- 9) Lane JS, Vittinghoff E, Lane KT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factor for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. J Vasc Surg;44:319-324, 2006.

10) 佐藤 洋. 入門編: 撮り方の実際. 9-3 超音波: 頸動脈. 血管無侵襲診断の実際. 血管無侵襲診断法研究会将来構想委員会編: 72-79 文光堂、東京、2001

15. 付表 (APPENDIX)

- 15-1 説明文書・同意書
- 15-2 研究組織の用語の定義
- 15-3 各組織の役割
- 15-1 診断基準

- ・ 高血圧 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン(2004)に準拠する。

分類	収縮期血圧 (mmHg)		拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ	< 80
正常血圧	<130	かつ	< 85
正常高値血圧	130~139	または	85~89
軽症高血圧	140~159	または	90~99
中等症高血圧	160~179	または	100~109
重症高血圧	≥180	または	≥110
収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

が高血圧

- ・ 糖尿病 日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド(2004-2005)に準拠する。
- ・ 早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上
- ・ 75gOGTTで2時間値 200mg/dl 以上
- ・ 随時血糖値 200mg/dl 以上
- 1) ~ 3) のいずれかの血糖値が確認された場合には「糖尿病型」と判定する。
- ・ 別の日に行った検査で上記 1) ~ 3) のいずれかで「糖尿病型」が再確認できれば糖尿病と診断できる。
- ・ ただし、以下の 1) ~ 4) のいずれかの場合は1回の検査が「糖尿病型」であれば糖尿病と診断してよい。
- 1) 口渇、多飲、多尿、体重減少など、糖尿病の典型的な症状がある場合
- 2) 同時に測定したHbA<sub>1c</sub> 値が6.5%以上の場合
- 3) 確実な糖尿病網膜症が認められた場合
- 4) 過去に「糖尿病型」を示した資料(検査データ)がある場合
- ・ 検査した血糖値が現在、糖尿病の判定基準以下であっても、上記の条件が満たされた記録がある場合は糖尿病の疑いをもって対応する。

- ・ 高脂血症 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002)に準拠する。
- 高脂血症の診断基準(血清脂質値: 空腹時採血)

高コレステロール血症	総コレステロール	≥ 220mg/dl
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥ 140mg/dl
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	< 40mg/dl
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥ 150mg/dl

が高脂血症



15-1 説明文書・同意書

説明書

研究参加のお願い

課題名 「わが国における下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 発症の実態と患肢予後」

1) 研究の目的

近年、高齢人口の増加に伴い動脈硬化が原因とされる心筋梗塞、脳梗塞などによる死亡率が高くなっており、また、下肢の高度な動脈硬化では足部の虚血潰瘍、壊死により下肢切断に到ることもあります。これらの疾患は皆様の日常生活に大きな弊害となり、ご家族への負担も増加し大きな問題となります。このように動脈硬化は全身の動脈に問題を与えることが特徴です。このため、動脈硬化病変を早期に発見しその進展を食い止めていくことが重要となります。この研究では、特に下肢動脈硬化症 (ASO) が動脈硬化病変を高血圧、高脂血症、糖尿病などで日常通院されている患者様にどの程度の頻度で発生し、どのように進行していくのかという問題に焦点をあて実施されます。

2) 研究の内容

本研究は追跡期間を含め最長3年間皆様のご健康の状況を観察いたします。研究参加のご同意がいただけましたら、まずその時点で足部の血流がどの程度低下しているかを判定するため、足関節動脈圧と上肢血圧比の測定 (ABI 測定) を行い、ASO が存在するか否かを判断いたします。この方法は通常の血圧測定のように足首に駆血帯を巻いて行う検査でほとんど痛みを伴うことはありません。この検査で ASO と判定された患者様には頸動脈の超音波検査 (脳動脈硬化の検討)、負荷心電図 (冠動脈硬化の検討) を行い、ASO の程度によっては下肢動脈 MRA (下肢動脈病変部位、程度の確認のため) 検査を担当医が説明の上、実施させていただきます。また、一般的な血液、尿検査もこれと平行して行います。なお、上記のすべての検査は保険適応となっておりますので、患者様のご負担で実施させていただくことになります。

3) 研究中のスケジュール

これらの検査はご同意が得られた初回以後1年目と最終観察期間の2または3年目にも実施させていただく予定です。詳しい外来受診日は担当医が患者様と相談の上指定いたします。受診日には患者様の健康状態、他疾患での通院、治療状況、薬物療法についても確認させていただきます。また、初回 ABI 測定で ASO と判定されなかった患者様も研究期間中は同様のスケジュールで ABI 測定は実施し、観察期間の最終段階では頸動脈の超音波検査、負荷心電図を実施させていただきます。観察期間中に心臓や脳血管疾患、下肢 ASO が重症化し入院、手術などを実施した場合やその他の原因で入院した場合、外来通院が不可能になった場合などは担当医にご連絡をお願いいたします。その後のスケジュールをあらためて調整させていただきます。

4) 研究によつての成果がどのように医療に貢献するか

研究期間中に高血圧、高脂血症、糖尿病などの疾患で ABI がどの程度変化するか、また ABI が特に悪化する患者様にはどのような原因があるのか、比較的簡便な ABI 測定でどの程度、より生命に影響する心筋梗塞や脳卒中の発生が予測されるのかなどが示される可能性があります。本研究によりこれら動脈硬化性疾患が重症化する以前の予防策や治療につながることを期待されます。

5) 研究によつて参加患者様およびご家族に与える利益

本研究では下肢動脈硬化に伴う症状を有している場合はもちろん、まだ明らかな症状のない動脈硬化性変化が軽度の患

者様も研究に参加いただける可能性があります。その段階で全身動脈硬化の検索、またこれらのより綿密な経過観察がなされることが健康管理の上で有利となると考えます。

6) 研究によって参加患者様およびご家族に与える不利益

実施される検査は動脈硬化性疾患の場合には通常行われているもので、採血以外は痛みを伴うものはなく、すべて保険適応の検査となります。しかし、明らかな症状がない場合も実施される可能性があり、本研究の利益であるとともに検査が増えるという意味では不利益と捉えることもできます。

7) 人権・プライバシーの保護について

本研究への参加、不参加はご自身の自由意思で決定いただきます。個人のデータは個人のお名前が特定されぬように、番号化など匿名化して管理されます。また、患者様の情報は研究参加施設、およびデータ登録センターの特定のコンピューターでデータ責任者が厳重に管理し部外へのデータ流出が起きないように配慮いたしております。

8) 不同意・同意撤回について

本研究への参加の同意が得られない場合でも、その後の患者様の治療に不利益になることは一切ありません。また、一度参加に同意された後も、いつでも参加撤回は可能であり研究責任者にお申し付け下さい。

9) 研究にかかる患者の費用負担・謝礼について

検査にかかる費用は保険適応内の患者様ご自身の負担となり、本研究参加への謝礼の供出はございません。また、将来本研究の成果が公表され何らかの利益を生じる場合もこれらは国立病院機構に帰属するものと致します。

10) 研究にかかる問い合わせ・連絡先

本研究に関するご質問、ご不明な点は下記研究代表医師 稲葉雅史 にお問い合わせ下さい。

研究代表者連絡先

〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1  
独立行政法人国立病院機構京都医療センター 心臓血管外科 稲葉雅史 印  
TEL 075-641-9161 FAX 075-641-4325

## 研究参加同意書

課題名「わが国における下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）発症の実態と患肢予後」

私は本研究の担当責任医師 \_\_\_\_\_氏より

- ・ 研究の目的、内容
- ・ 研究実施方法
- ・ 研究成果の医療貢献
- ・ 研究参加による利益・不利益
- ・ プライバシー保護
- ・ 同意撤回
- ・ 費用負担、謝礼
- ・ 研究の問い合わせ先

などにつき十分な説明を受けました。その結果私の自由意志で

本研究への参加に同意いたします。

平成 年 月 日

患者様氏名 \_\_\_\_\_ 印

研究参加同意撤回書

課題名「わが国における下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）発症の実態と患肢予後」

私は上記研究への参加に同意いたしておりましたが、諸般の理由により、私の自由意志  
で本研究参加への同意撤回を申請いたします。

平成 年 月 日

患者様氏名 \_\_\_\_\_ 印