

20082507/A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する
コホート研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 内藤 博昭
国立循環器病センター

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する
コホート研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 内藤 博昭
国立循環器病センター

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究 内藤博昭	1
(資料)	
・研究計画書	
・症例報告書	
・質問表	
・倫理委員会審査判定通知書	

II. 分担研究報告

1. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの研究計画および分析 友池仁暢	41
2. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究 後藤葉一	44
3. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートのデータマネージメント 宮本恵宏	46
(資料)	
・データマネージメント計画書	
4. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの北海道地域での 症例登録体制の作成と運用 筒井裕之	65
5. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究 -心外膜脂肪容積は非肥満患者における虚血生心疾患の危険因子である- 久保田 功	67
6. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの関東地域での 症例登録体制の作成と運用 吉村道博	69
7. 冠動脈内皮機能に及ぼす危険因子の性差に関する研究 鄭 忠和	71
8. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究 : 女性ホルモン動態の評価 池田智明	73
9. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究 : 追跡研究デザインの設定と吹田コホートにおける性差の検討 岡村智教	75
10. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの高血圧症評価 河野雄平	79

11. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの糖尿病評価 吉政康直	82
12. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの高脂血症評価 斯波真理子	84
13. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究 MDCTA 画像解析・評価 東 将浩	86
(資料) ・冠動脈壁情報の算出方法	
14. 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究 - 研究計画における統計的事項に関する検討 - 嘉田晃子	92
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	95
IV. 研究成果の刊行物・別刷	107

I. 総括研究報告書

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究

研究代表者 内藤博昭 国立循環器病センター 放射線診療部 部長

研究要旨 多施設研究 NADESICO 研究 (Nationwide Gender-based Atherosclerosis Determinants Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease Prospective Cohort Study) は冠動脈マルチスライスCT検査を行った女性と男性を合わせて2000人からなる全国規模の前向きコホート研究である。本研究の主要な目的は冠動脈CT検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）と関連する危険因子を明らかにすることである。さらに、コホートを追跡することにより冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。登録時に収集する項目はCT検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）と冠危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙など）と危険因子の交絡因子（年齢、食事、運動量など）をふくむ臨床情報であり、中央検査測定項目（エストロゲンやテストステロンなど）用の血清サンプルも収集する。本研究により女性の冠危険因子の冠動脈狭窄及び冠動脈壁病変に対する寄与度とその管理目標に関するエビデンスを男性と対比した形で創出する。本研究は女性の生活習慣病の診断・治療に役立つのみならず、循環器診療のなかで性を配慮した個別医療を推進する上で必要なエビデンスとなる。

分担研究者

友池仁暢	国立循環器病センター	病院長
後藤葉一	国立循環器病センター	心臓内科部門 部長
宮本恵宏	国立循環器病センター	臨床研究開発部 動脈硬化代謝部門 医長
筒井裕之	北海道大学大学院医学研究科	循環器病態内科学 教授
久保田功	山形大学医学部	器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野 教授
吉村道博	東京慈恵会医科大学	循環器内科学 教授
鄭 忠和	鹿児島大学大学院	循環器・呼吸器・代謝内科学 教授
池田智明	国立循環器病センター	周産期治療部 部長
岡村智教	国立循環器病センター	予防検診部 部長
河野雄平	国立循環器病センター	内科高血圧・腎臓病部門 部長
吉政康直	国立循環器病センター	動脈硬化代謝内科部門 部長
斯波真理子	国立循環器病センター	研究所 バイオサイエンス部門 室長
東 将浩	国立循環器病センター	放射線診療部 医長
嘉田兒子	国立循環器病センター研究所	病因部 室員

A. 研究目的

多施設研究 NADESICO 研究は、冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）の関連因子を明らかにすることを主要目的としている。さらにそのコホートを追跡することにより冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は全国の少なくとも 5 つの地域の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた女性 1,000 人以上と男性 1,000 人以上からなる冠動脈疾患を疑われた患者を対象とする前向きコホート研究である。登録方法と評価項目は以下の通りである。

1) 登録方法

各試験実施医療機関の倫理委員会承認後、登録を開始する。選択基準を満たし、除外基準を満たさない連続症例を目標症例数に達するまで登録する。冠動脈 CT 検査施行が予定された後に、文書にてインフォームドコンセントを行い、同意を取得できた患者を登録する。

各試験実施医療機関の担当医師は患者の以下の項目を症例登録票に記入し、データセンター（国立循環器病センター臨床研究センター）に送付することで登録する。

2) 登録時評価項目と追跡方法

1. 冠動脈 CT 検査

冠動脈 CT 検査の概要は以下の通りである。

・64 列または 64 チャンネル以上の装置を使用する。

・心電図同期による単純および造影スキャンを行う。前者の画像は石灰化スコア算出、後者は狭窄や壁性状からプラーク評価に用いる。

・検査前投薬（β遮断薬、冠拡張薬）、造影剤の使用法、画像再構成心時相などは各施設の裁量に任せる。

・上記 CT 画像は匿名化させた DICOM データとして国立循環器病センター放射線診療部内

に設ける「画像コアラボ」に集積する。（三次元処理用の元画像、三次元再構成像）冠動脈狭窄（病変部位、数、狭窄度等）の評価、冠動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等）の算出を行う。このうち狭窄については各施設で評価する。

石灰化はいわゆる石灰化スコアを指標とし、これは国立循環器病センター内の画像コアラボで一括算出する。

2. 臨床情報

性別、身長、体重、腹囲、既往症、現症、血圧、脈拍、高血圧症の有無、降圧剤内服内容、糖尿病の有無、糖尿病治療薬内服内容、脂質異常症の有無、高脂血症治療薬内服内容、登録時の併用薬剤、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖、HbA1C、Na、K、Cl、尿所見（蛋白、糖）。

3. 血清サンプルの収集

酸化 LDL、血清エストロゲン、テストステロン、hsCRP および動脈硬化関連バイオマーカー測定のための血液 10ml を収集する。

4. 喫煙、食事内容、運動量に関する評価

喫煙、飲酒、食生活（頻度法または量・頻度法）、身体活動量、勤務形態、既往歴、家族歴、炎症関連病変の有無を自記式アンケートにより調査する。

5. 女性に特有な因子に関する評価

妊娠・出産の有無・閉経の時期など女性に特有な因子に関する自記式アンケートにより調査する。

6. 追跡方法

通院中の患者については各施設の担当医師が 1 年後、2 年後、3 年後の発症イベントの有無を確認する。ただし、中間解析により追跡期間の延長が必要と判断された場合は 6 年後までの追跡をおこなう。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とした疫学であり、ヘルシ

ンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意・説明文書を含む研究実施計画書について、各施設の倫理委員会（HEC: Hospital Ethical Committee）から文書による承認を得る。データは国立循環器病センター臨床研究センターデータセンターが作成するデータベース管理システムによって連結可能匿名化を行い中央管理される。個人情報と症例報告書やデータベースに残さない。集積するデータは症例報告書に示す項目とし、使用者を制限し利用者認証を施す。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断される場合には、再同意を取得することとする。

C. 研究結果

初年度の目標はコホート作成の研究計画書を作成し、冠動脈マルチスライスCT検査をうけた患者の登録システムを作成し、コホートを作成することである。そのため、まず本研究の妥当性と前調査を目的として冠動脈CT検査を受けた患者約500名の後ろ向き観察研究のデータセットを作成し、検査の精度に関する性差を検討した。さらに、冠動脈CTA画像からの冠動脈内腔狭窄・壁性状（プラークの有無、サイズ、石灰化、含有脂質量等）の評価指標を確定し、各指標の定量評価法開発を開始するとともに新規指標の精度と有用性の初期検討を行った。

それらをもとに研究計画書を作成し、調査項目（CTでの冠動脈病変の指標と高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満・喫煙などの冠動脈危険因子、年齢や食事内容、運動量などの交絡因子、妊娠・出産などの女性に特有の情報、およびエストロゲン値、テストステロン値などの性ホルモン、高感度CRP値などの循環器疾患代用マーカー）の抽出、症例報告書およびデータマネージメント計画書を作成した。

登録拠点施設は北海道大学、山形大学、東京慈恵会医科大学、国立循環器病センター、鹿児島大学の5施設であり、4カ所の拠点病院では倫理委員会の承認をうけた他の1カ所も実施関連病

院での倫理委員会の承認を受けた。拠点施設に関連病院を含める全18病院における過去1年間の冠動脈CT検査施行者の総数は4600名を超える。すでにUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR）への登録も終了し（試験ID UMIN000001577）、登録を開始している。データマネージメントセンターは、データの収集のためのEDC（electrical data management）システムをすでに国立循環器病センター臨床研究センターで開発した。

D. 考察

初年度の目標に照らし、まだ目標症例数2000名の登録を完了していない。初年度の目標である追跡コホートが作成できなかった理由としては、まず、研究目的を達成できる研究計画書の作成とその研究システムの作成に時間を要したことがその理由である。

しかし、すでに各施設の倫理委員会の申請・承認を済ませており、登録も開始している。2年度の目標である横断研究の達成のための対策として、EDCにより症例報告書データを収集し、登録終了時からデータのクリーニングとデータ固定までの時間は短縮できることを想定している。また、過去1年間において4600名の冠動脈CT検査を行っている施設・病院での病院コホートであり、目標症例数の達成は可能であると考えられるが、さらに参加施設の増数とリクルート体制の強化によりコホート作成達成とその時間の短縮を目指す。

E. 結論

コホート作成の研究計画書を作成し、冠動脈マルチスライスCT検査をうけた患者の登録システムを作成し、コホートの作成を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Kashiwagi N, Yamada N, Higashi M, Fukuda T, Morikawa S, Onishi Y, Iihara K, Miyamoto S, Naito H. Subtraction 3D CT Angiography with the Orbital Synchronized

Helical Scan Technique for the Evaluation of Postoperative Cerebral Aneurysms Treated with Cobalt-Alloy Chips. Am J Neuroradiol 2008 ; 29 : 1071-1075

2. Tsuda E, Yasuda T, Naito H. Vasospastic angina in Kawasaki disease. Journal of Cardiology 2008 ; 51 : 65-69

3. Uotani K, Yamada N, Kono A.K, Taniguchi T, Sugimoto K, Fijii M, Kitagawa A, Okita Y, Naito H, Sugimura K. Preoperative Visualization of the Artery of Adamkiewicz by Intra-Arterial CT Angiography. AJNR 2008 ; 29(2) : 314-318

4. 東 将浩、福田哲也、魚谷健祐、神崎 歩、河野忠文、渡邊嘉之、山田直明、木曾啓祐、内藤博昭. 血栓閉鎖型大動脈解離の偽腔外膜側の遅延造影. 臨床放射線 2008 ; 53(1) : 217-222

5. 東 将浩、内藤博昭. 代表的心疾患の最新画像診断: 心臓疾患. 心血管疾患診療のエクセレンス 監修: 矢崎義雄 (日本医師会 東京) 2008 ; 137 特別号(1) : S10

6. 原口 亮、堀尾秀之、黒田嘉宏、増田 泰、黒田知宏、大城 理、内藤博昭、東 将浩、中沢一雄. MR 位相コントラスト法による左室心筋の局所ひずみ速度解析. 電子情報通信学会論文誌 2008 ; J91-D(7) : 1818-1828

2. 学会発表

① 堀祐郎、中澤哲郎、東将浩、渡部直史、河野淳、神崎歩、福田哲也、山田直明、内藤博昭 Af 患者の冠動脈 CT, 第 67 回心臓血管放射線研究会、北海道札幌市 札幌全日空ホテル、7 月 5 日、2008 年

②内藤博昭、鎌田照哲、宮地和明、田中伸、西内孝一、米田真衣、梅崎大輔、吉田純一、小松誠、児玉和久、清水義信、64 列 CT における冠動脈 CT の際の使用造影剤の低減への試み、第

56 回日本心臓病学会、東京国際フォーラム、9 月 8 日、2008 年

③Naito H, Hori Y, Watabe T, Nakazawa T, Kohno A, Kanzaki S, Fukuda T, Higashi M, Yamada N, Yoneyama S.

Growth characteristics of the aortic aneurysms: Three-dimensional CT assessment European Congress of Radiology 2009, Austria Center Vienna, Vienna/Austria, March 6, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

研究協力者

野口輝夫 (国立循環器病センター)

吉田一郎 (北斗病院)

松尾尚志 (溪和会江別病院)

柿木滋夫 (小樽協会病院)

町田正晴 (苫小牧市立総合病院)

岡本洋 (国立病院機構西札幌病院)

浅島弘志 (函館中央病院)

森田英晃 (大阪医科大学)

古川裕 (神戸市立医療センター中央市民病院)

北井豪 (神戸市立医療センター中央市民病院)

川崎友裕 (医療法人天神会 新古賀病院)

皆越眞一 (国立病院機構鹿児島医療センター)

瀬戸口学 (国立病院機構鹿児島医療センター)

李相崎 (鹿児島市立病院)

鳥居博行 (鹿児島市医師会病院)

(資料)

- 研究計画書
- 症例報告書
- 質問表
- 倫理委員会審査判定通知書

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する

多施設共同前向きコホート研究

NADESICO study

(Nationwide Gender-specific Atherosclerosis Determinants

Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease

Prospective Cohort Study)

研究代表者：内藤 博昭

version 2.2

目次

1. 研究の概要
2. 研究の背景
3. 目的
 - 3.1 主要目的
 - 3.2 個別的目的
4. 対象患者
 - 4.1 選択基準
 - 4.2 除外基準
5. 研究デザインと方法
 - 5.1 デザイン
 - 5.2 登録方法
 - 5.3 登録時評価項目
 - 5.3.1 冠動脈 CT 検査
 - 5.3.2 臨床情報
 - 5.3.3 血清サンプルの収集
 - 5.3.4 喫煙、食事内容、運動量に関する評価
 - 5.3.5 女性に特有な因子に関する評価
 - 5.4 追跡方法
6. 倫理的配慮
 - 6.1 本研究の実施に際しての倫理的配慮
 - 6.1.1 ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査
 - 6.1.2 被験者へのプライバシー保護
 - 6.1.3 予想される臨床上の利益と不利益について
 - 6.2 患者への説明と同意
7. イベントの評価および調査項目
 - 7.1. 心血管イベントの評価および検査項目
 - 7.1.1. 心筋梗塞の評価
 - 7.1.2. 脳卒中の評価
 - 7.1.3. その他の心血管イベントの評価
8. データの品質保証
 - 8.1. 症例報告書の作成と報告
 - 8.2. データマネージメント
9. 統計学的事項

9. 1. 症例の取り扱いと解析対象集団
9. 2. 統計解析
 9. 2. 1 評価項目
 9. 2. 2 交絡因子
 9. 2. 3 解析方法
 9. 2. 4 統計解析計画の作成
9. 3. 症例数設定の根拠
10. 試験実施計画書の改訂
11. 研究実施期間
12. 結果の公表
13. 研究実施体制
 13. 1. 運営委員会 (Steering Committee)
 13. 2. 研究実施医療機関
 13. 3. 臨床評価委員会
 13. 4. データセンター
 13. 5. 統計解析
 13. 6. 中央事務局
 13. 7. 研究者一覧
14. 費用負担に関する事項
15. 知的所有権に関する事項

1. 研究の概要

多施設研究 NADESICO 研究 (Nationwide Gender-based Atherosclerosis Determinants Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease Prospective Cohort Study) は冠動脈マルチスライス CT 検査を行った女性と男性を合わせて 2000 人からなる全国規模の前向きコホート研究である。本研究の主要な目的は冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)と関連する危険因子を明らかにすることである。さらに、コホートを追跡することにより冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。登録時に収集する項目は CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)と冠危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙など)と危険因子の交絡因子(年齢、食事、運動量など)をふくむ臨床情報であり、中央検査測定項目(卵胞刺激ホルモン(FSH)やテストステロン値など)用の血清サンプルも収集する。本研究により女性の冠危険因子の冠動脈狭窄及び冠動脈壁病変に対する寄与度とその管理目標に関するエビデンスを男性と対比した形で創出する。本研究は女性の生活習慣病の診断・治療に役立つのみならず、循環器診療のなかで性を配慮した個別医療を推進する上で必要なエビデンスとなる。本研究の費用は厚生労働科学研究費補助金によってまかなわれる。

2. 研究の背景

欧米においては 20 年前から生物学的、医学的、社会的な性差に基づく医療を推進する体制作りが開始され、女性のための心血管疾患予防ガイドライン(米国心臓病学会)なども公表されている。しかし、我が国の医療において性差に関するエビデンスは乏しく海外のデータやコンセプトがそのまま流用されるという安直さが散見される。このような状況を脱却するための調査研究は緒についたばかりである。平成 18-19 年度の厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業 H18-子ども一般-003)「循環器病発症と重症化に及ぼす性差と最適治療法の探索に関する研究」において性差に関するエビデンスは集積しつつあるがまだ十分ではないことが明らかとなった。日本における性差医療への取り組みは、女性が医療機関に受診しやすい環境を作るなど、外形の導入にとどまっており、“性差に基づく疾病の差異に関するエビデンスの集積”はほとんど実績がない。わが国における循環器病対策を推進するために、性差が循環器病の発症、進展、予後に与える影響を医学的、社会的な側面から包括的に検討しエビデンスを作成することの意義と必要性は大きい。

また、近年のマルチスライス CT 装置の普及に伴い冠動脈 CT 検査をうけた患者や検診受診者が激増し、ルーチン検査として定着の傾向も窺えるが、十分なエビデンスに基づき臨床応用さ

れているとはいえない。

3. 目的

3. 1. 主要目的(General Primary Aim)

多施設研究 NADESICO 研究は、冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)の関連因子を明らかにすることを主要目的としている。さらにそのコホートを追跡することにより冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。

第一に横断研究により「女性の冠動脈石灰化と冠動脈危険因子との関連は男性と比較してその寄与度が異なる。」という仮説を明らかにする。

第二に追跡研究により、冠動脈石灰化による複合心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中発症、その他の心血管イベント、およびそれらによる死亡)の発症リスクの増大が、男女で異なることを明らかにする。

第二の目的の補足

冠動脈疾患発生率の性差に関する過去の報告として、高コレステロール血症患者を対象とした J-LIT 研究(Circ J 2002; 66: 1096-1100)では男性の方が女性よりイベント発生率が高く、冠動脈疾患患者を対象とした J-CAD 研究(Circ J 2006; 70: 1256-1262)では女性の方が男性よりイベント発生率が高いとされ、乖離が見られる。しかしこの乖離の機序については、年齢・冠危険因子などの差によるものか、冠動脈石灰化で表現される動脈硬化進行度の差によるものか、あるいは冠動脈内腔狭窄度の差によるものか、未確定である。そこで本研究においては、冠動脈石灰化および冠動脈内腔狭窄度を MDCT により評価することにより、過去の報告における乖離の機序を解明することを目的とする。

3. 2. 個別的副目的(Specific Secondary Aim)

主要目的以外に以下の個別の仮説を証明する。

- 1) 女性の冠動脈狭窄、冠動脈プラークの有無とサイズ、冠動脈壁含有脂質量などの冠動脈病変と冠動脈危険因子との関連は男性と比較してその危険因子の寄与度が異なる。
- 2) 冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化スコア、冠動脈プラークの有無とサイズ、冠動脈壁含有脂質量などの冠動脈病変と年齢調整した血清エストロゲン値は関連する。
- 3) 冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化スコア、冠動脈プラークの有無とサイズ、冠動脈壁含有脂質量などの冠動脈病変と年齢調整した血清テストステロン値は関連する。

- 4) 女性および男性の冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化スコア、冠動脈プラークの有無とサイズ、冠動脈壁含有脂質量などの冠動脈病変は酸化 LDL、高感度 CRP とそれぞれ関連する。
- 5) 冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化、冠動脈プラークの有無とサイズ、冠動脈壁含有脂質量などの冠動脈病変、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などの冠動脈危険因子、酸化 LDL、高感度 CRP のうち、複合心血管イベントの発症に関連する因子を男女別に明らかにする。

4. 対象患者

4. 1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす症例

- (1) 冠動脈疾患(CAD)の疑いで冠動脈単純 CT スキャン及び冠動脈造影 CT検査(64 列またはチャンネル以上)を施行したもの。
- (2) 年齢 50 歳以上 75 歳未満の患者。
- (3) 患者自身により文書により同意を得られるもの。

4. 2. 除外基準

以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする

- (1) 心筋梗塞、冠動脈血行再建術(PCI、CABG)の既往がある者。
ただし、これから冠動脈血行再建術を予定しているものは除外しない。
- (2) 川崎病の既往
- (3) 冠動脈奇形を有する者
- (4) 家族性高コレステロール血症の患者
- (5) 明らかに予後が制限される担癌患者
- (6) 現在 透析療法を行っている者
- (7) 重篤な精神・神経疾患で治療中の者

5. 研究デザインと方法

5. 1. デザイン

本研究は全国の少なくとも5つの地域の多施設病院で冠動脈マルチスライスCT検査を受けた女性 1,000 人以上と男性 1,000 人以上からなる冠動脈疾患を疑われた患者を対象とする前向きコホート研究である。

5. 2. 登録方法

各試験実施医療機関の倫理委員会承認後、登録を開始する。選択基準を満たし、除外基準を

満たさない連続症例を目標症例数に達するまで登録する。冠動脈CT検査施行が予定された後に、文書にてインフォームドコンセントを行い、同意を取得できた患者を登録する。

各試験実施医療機関の担当医師は患者の以下の項目を症例登録票(別紙1)に記入し、データセンター(国立循環器病センター 臨床研究センター)に送付することで登録する。

- (1) 登録時の患者の背景(年齢、性別、冠動脈CT検査実施日・実施施設)
- (2) 選択基準のチェック(冠動脈疾患疑いの根拠を含む)
- (3) 除外基準のチェック

5.3. 登録時評価項目

5.3.1 冠動脈CT検査

冠動脈CT検査の概要は以下の通りである。

- ・ 64列または64チャンネル以上の装置を使用する。
- ・ 心電図同期による単純および造影スキャンを行う。前者の画像は石灰化スコア算出、後者は狭窄や壁性状からプラーク評価に用いる。
- ・ 検査前投薬(β 遮断薬、冠拡張薬)、造影剤の使用法、画像再構成心時相などは各施設の裁量に任せる。
- ・ 上記CT画像はDICOMデータとして国立循環器病センター放射線診療部内に設ける「画像コアラボ」に集積する。(三次元処理用の元画像、三次元再構成像)

冠動脈狭窄(病変部位、数、狭窄度等)の評価、冠動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)の算出を行う。このうち狭窄については各施設で評価する。(別紙2 M DCTレポート)

石灰化はいわゆる石灰化スコアを指標とし、これは国立循環器病センター内の画像コアラボで一括算出する。プラークと含有脂質量については、初年度にコアラボにて指標と算出方法を開発のうえで、次年度以降に一括算出する。

5.3.2 臨床情報

性別、身長、体重、腹囲、既往症、現症、血圧、脈拍、高血圧症の有無、降圧剤内服内容、糖尿病の有無、糖尿病治療薬内服内容、脂質異常症の有無、高脂血症治療薬内服内容、登録時の併用薬剤、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖、HbA1C、Na、K、Cl、尿所見(蛋白、糖)。(別紙3 症例報告書)

5. 3. 3 血清サンプルの収集

酸化LDL、血清エストロゲン、テストステロン、hsCRP および動脈硬化関連バイオマーカー測定のための血液 10ml を収集する。

5. 3. 4 喫煙、食事内容、運動量に関する評価

喫煙、飲酒、食生活(頻度法または量・頻度法)、身体活動量、勤務形態、既往歴、家族歴、炎症関連病変の有無を自記式アンケートにより調査する。(別紙 4 質問表)

5. 3. 5 女性に特有な因子に関する評価

妊娠・出産の有無・閉経の時期など女性に特有な因子に関する自記式アンケートにより調査する。(別紙 4 質問表)

5. 4. 追跡方法

通院中の患者については各施設の担当医師が1年後、2年後、3年後の発症イベントの有無を確認する。ただし、中間解析により追跡期間の延長が必要と判断された場合は6年後までの追跡をおこなう。年1回以上通院していない患者に対しても、各登録施設担当医師が循環器疾患の発症イベントの有無を調査して報告する。その場合、本人または連絡先として登録している者(可能であれば2名までの住所を登録)に郵便または電話にて問い合わせる。循環器疾患の発症イベントが疑われ、かつ本研究参加施設以外の医療機関に受診していた場合は、各登録施設担当医師が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

6. 倫理的配慮

6. 1. 本研究の実施に際しての倫理的配慮

6. 1. 1. ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査

本研究はヒトを対象とした疫学であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意・説明文書を含む研究実施計画書について、各施設の倫理委員会(HEC: Hospital Ethical Committee)から文書による承認を得る。

6. 1. 2. 被験者へのプライバシー保護

データは国立循環器病センター 臨床研究センターデータセンターが作成するデータベース管理システムによって連結可能匿名化を行い中央管理される。個人情報や症例報告書やデータベースに残さない。集積するデータは症例報告書に示す項目とし、使用者を制限し使用者認証を施す。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断される場

合には、再同意を取得することとする。

6. 1. 3. 予想される臨床上の利益と不利益について

本試験は、診断目的で既に冠動脈CTを撮影した患者を対象とする観察研究であり、個人に対する特定の予想される利益はない。しかし、本研究は動脈硬化性疾患の冠動脈CT所見および危険因子バイオマーカーの評価に関する研究である。本研究の対象者に係る医学の進歩による利益が予想される。不利益については、本研究による費用負担はないが、血清収集のための採血を要する。

6. 2. 患者への説明と同意

Informed Consent: 担当医師は、登録までに、本研究について以下の内容を患者本人に説明し、参加について文書による同意を患者本人より得るものとする。また実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。

説明・同意文書には少なくとも次の事項が含まれていなければならない。

- (1) 本試験は研究を目的としたものであること
- (2) 試験の目的: 本試験は女性の冠動脈狭窄および冠動脈壁の性状に関連する因子を明らかにすることを主要目的としている。さらに追跡研究により冠動脈狭窄や冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。
- (3) 試験担当医師の氏名、職名、および連絡先
- (4) 試験の方法: 登録後に採血と血圧測定、質問表による調査があり、その後の経過(予後)の調査を行うこと、試験に参加する予定の被験者数
- (5) 予想される臨床上の利益、不利益
- (6) 試験に参加する期間
- (7) 試験の参加を何時でも取りやめることができること
- (8) 試験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利な扱いを受けないこと
- (9) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (11) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報がほしい場合に照会すべきまたは連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (12) その他、被験者の人権保護に関し重要な事項
- (13) 被験者の費用負担に関する内容

7. イベントの評価および調査項目

7. 1. 心血管イベントの評価および検査項目

心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント(入院を要する不安定狭心症、入院を要する心不全、入院を要する大動脈疾患)の発症およびそれらによる死亡のイベントの評価は各施設の責任者がおこない、イベントであるかどうかの評価が困難な場合は臨床評価委員会で評価を受ける。

なお、冠動脈 CT 検査の結果によって予定された撮影後 3 ヶ月以内の PCI または CABG はイベントに含めない。(ただし、イベント報告書により「予定された血行再建術」として報告する。) また、PCI 6 ヶ月後、1 年後などのフォローアップ CAG 目的の入院そのものはイベントとしないが、フォローアップ CAG の結果で再狭窄または新規病変が発見されて PCI・CABG を実施した場合は、その PCI・CABG をイベントとして扱う。ただし、再狭窄に対する血行再建術施行は主要エンドポイントには含めず、副次的に評価する。(イベント報告書には「再狭窄」、「新規病変」の区別を明示する。)

7. 1. 1. 心筋梗塞の評価

心筋梗塞は、下記の項目のうち 2 項目以上あてはまる場合をいう。

- (1) 急性心筋梗塞に典型的な胸痛が 20 分以上継続する
- (2) 急性心筋梗塞に典型的な変動を示す心電図
- (3) 心筋由来酵素上昇(CK が施設基準値の 2 倍以上)

7. 1. 2. 脳卒中の評価

脳卒中は、下記の項目のうち 2 項目以上あてはまる場合をいう。

- (1) 麻痺や感覚障害などの単症状や意識障害などの神経学的所見をみとめる
- (2) CT や MRI などの画像所見にて病変が確認される
- (3) 低血糖や肝性脳症などの他の意識障害の原因によらない

7. 1. 3. その他の心血管イベントの評価

下記の項目のうち(1)を満たし、(2)~(4)のうち 1 項目以上あてはまる場合をいう。

- (1) 不安定狭心症、心不全、または大動脈疾患の発症または増悪のため入院を要した
- (2) 不安定狭心症は Braunwald の分類(1989)の Class I 以上の重症度である
- (3) 心不全は急性心不全に伴う自覚症状と検査所見がある
- (4) 大動脈疾患は CT 検査または MR 検査にて診断されている

8. データの品質保証

8. 1. 症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は、各実施医療機関の施設責任医師の責務である。施設責任医師