

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

研究分担者	岡村 智教	国立循環器病センター予防検診部 部長
研究協力者	小久保 喜弘	国立循環器病センター予防検診部 医長
	渡邊 至	国立循環器病センター予防検診部 医師

研究要旨 古くはFramingham 研究から性差の問題は重要な冠危険因子として知られてきた。しかし制御不能の危険因子であるため、循環器疾患の予防という分野ではあまり正面から取りあげられてこなかった。NADESICO 研究は、何らかの理由によって冠動脈CT 検査を撮影した集団を対象として、男性と比較して女性の虚血性心疾患発症イベントを追跡することとなっている。追跡研究のプロトコール作成にあたり、本研究に該当するような先行研究がないため、既存の J-CAD 研究、J-LIT 研究などを参考にして研究デザインの設定を行った。その結果、登録時に石灰化を有する者と有さない者が混在していることを前提とし、石灰化を有する場合の発症率は J-CAD 研究を参照して石灰化によるイベント発症リスクの増大を推定し、男女差を検出することとした。そのために、冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化などの冠動脈病変、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のうち、心筋梗塞、脳梗塞発症、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に関連する因子を追跡の過程で明らかにしていくこととした。またイベントに影響を与える危険因子については、吹田研究の結果から、女性は男性に比し相対的に耐糖能異常の影響が大きく、高血圧と高 LDL コレステロール血症の影響が弱いことが示唆され、これが本研究でもあてはまるかどうかを検証する必要がある。J-LIT 研究（二次予防）の年間イベント発生リスクは、保有する危険因子の数によって大きく変わっていたため、危険因子と冠動脈病変を相互に考慮しながら解析を行う必要がある。

A. 研究目的

循環器疾患の予防対策を考える際に性差の問題は避けて通ることができない。古くはFramingham 研究で、年齢、高血圧、高コレステロール症、喫煙と並んで性差（男性であること）は虚血性心疾患の危険因子であることが示されている。しかし「制御できない危険因子」であるという考えがあるため、予防医学の領域ではあまり正面から取りあげられてこなかった。

地域集団における女性の虚血性心疾患発症率は男性よりも低く、おそらく閉経前の日本人女性の発症率は世界で最も低い範疇に属する。しかしな

がらハイリスクの女性における虚血性心疾患発症リスクが、男性と比し高いかどうかについては疫学的な知見が乏しい。またハイリスクの領域には生活の質には何の支障もない単なる危険因子保有者から冠動脈狭窄を有する者まで幅が広く、その程度によって性差も異なる可能性がある。

本研究班全体のプロトコール作成にあたり、性差のリスクの評価方法について既存の研究報告等から検討を行った。また今後のリスク評価の参考にするために、一次予防領域における危険因子と循環器疾患の関連について性別に差異があるかどうかを吹田コホートで検証した。

B. 研究方法

1) NADESICO 研究におけるプロトコール作成

本班研究は、医療機関で何らかの理由によって冠動脈 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、男性と比較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目的としている。さらに対象者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。そこでこの課題を検証するための仮説を設定する必要がある。仮説設定の前提として日本人集団における性別のイベント発症率についての知見をまとめる必要がある。なお本研究班では冠動脈 CT 検査の対象者を一定の基準で選定しているわけではないため、設定根拠となる先行研究がない。そのためできるだけ近い条件の先行研究からイベント発症率を推計する。

2) 吹田研究

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 6,485 名が一次コホート集団として設定されている。わが国の地域ベースの循環器疾患の疫学研究のほとんどは、人の異動が少ない、研究への協力が得やすい、発症等の追跡調査が行いやすい等の理由でほとんどが非都市部に集中している。本研究は本邦唯一の都市部における循環器コホート研究である。ベースライン調査（初回健診）：1989 年から 2 年ごとに対象者の循環器健診を老人保健法に基づく基本健康診査として実施している。現在、初期の 1989～1993 年の初回受診日をベースラインとしたコホートの解析を実施中である（一次コホート）。このコホートの 12 年追跡のデータを用いて一次予防領域における危険因子と循環器疾患発症の関連に性差が見られるかどうかを検証した。

C. 研究結果

1) プロトコール作成

まず本研究における追跡研究では「冠動脈石灰化による複合心血管イベント（心筋梗塞、脳梗塞発症、その他の心血管イベント）の発症リスクの増大が、男女で異なる。」という仮説を明らかにすることとした。

本研究の対象者は何らかの事情で冠動脈 CT 検査を受けた者であるため、虚血性心疾患発症率の発症率について吹田研究[1]や久山町研究[2]のような一般集団を当てはめることはできない。そこで文献レビューを行い性差に関する過去の国内からの代表的な報告として、J-LIT 研究（二次予防）[3]と J-CAD 研究[4]を選定した。前者は高コレステロールの治療を受けている虚血性心疾患発症者、後者は 1 枝以上の冠動脈狭窄保有者を対象とした追跡研究である。J-LIT 研究では男性の方が女性よりイベント発症率が高く、J-CAD 研究では女性の方が男性よりイベント発症率が高いとされ、両者の結果に乖離が見られている。しかしこの乖離の機序については、年齢や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。

討議の結果、本研究においては、参加登録時に男女ともに石灰化を有する者と有さない者が混在していることを前提とし、石灰化を有する場合の発症率は J-CAD 研究を参照して石灰化によるイベント発症リスクの増大を推定し（年 5%）、その男女差を検出することとした（詳細はサンプルサイズの項を参照）。なお非石灰化群については男女とも年 2%ないし 3%という発症率を想定した。なお J-LIT 研究（二次予防）では年間イベント発症リスクは、最もリスクが低い場合（危険因子 0 個）で 0.4%、高い場合（危険因子 6 個）で 2.3%であり、保有する危険因子の数によって大きく変動していた。

次に追跡研究の主目的は、冠動脈狭窄、冠動脈壁石灰化などの冠動脈病変、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のうち、心筋梗塞、脳梗塞発症、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に関連する因子を明らかにすることとした。一定の除外基準を満たした者を除いた後、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行い、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こととした。

なお、(1)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はイベントに入れない。(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。)、(2)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、二次エンドポイントとし、イベント報告書には「再狭窄」、「新規病変」の区別を明示する。これらに基づいて最終的なプロトコルを確定させた。

2) 吹田研究

本研究ではイベント発生に伴う主要な危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などを想定している。吹田研究においてこれらの危険因子と心血管イベントとの関連をみると、高血圧と高LDLコレステロール血症については、女性よりも男性でより発症危険性を高めることが示されている[1,5]。血糖値について解析したところ、空腹時血糖100mg/dl未満を正常型、100mg/dl以上126mg/dl未満を境界型、126mg/dl以上または糖尿病治療歴ありを糖尿病型と定義すると、正常型に対する糖尿病型の循環器疾患発症の多変量調整後の女性のハザード比は約2.5であり、男性の約1.5より高かった(小久保喜弘、他。J Epidemiol 19 (Suppl):166, 2009)。今後、危険因

子とイベントとの関連を検討する際には、女性の耐糖能異常は高血圧や高LDLコレステロール血症の比し相対的に個人の発症リスクへの影響が大きい点に留意すべきであると考えられた。

D. 考察

本研究は、この研究の目的で新たに冠動脈CTを撮影するのではなく、既にCTを撮影した受診者を追跡するデザインであり、これは研究班の申請当初から予算規模や倫理的な問題から設定された前提条件である。そのため本研究の対象となっているような集団での国内における先行研究が存在しないため、プロトコルの確定に多大の議論を要することとなった。今回示したように何とか確定をみたが、追跡開始1年後にイベント発症率等を再評価し、一部のプロトコルについては修正していく必要があると考えられる。

またイベントに影響を与える危険因子について関連を明らかにすることはリスク評価の際に必要である。吹田研究の結果から、女性は男性に比し相対的に耐糖能異常の影響が大きく、高血圧と高LDLコレステロール血症の影響が弱いことが示唆されたが、これが本研究でもあてはまるかどうかを注意深く観察していく必要がある。J-LIT研究(二次予防)の年間イベント発生リスクは、保有する危険因子の数によって大きく変わっていたため、その意味でも危険因子の評価は重要である。なおハザード比はあくまで個人のリスク推計であるため、集団全体の予防という観点からはそれぞれの危険因子の人口寄与危険度を比較する必要もある。さらに喫煙の問題、高感度CRPや酸化LDLなど非古典的な危険因子についても評価していくべきであろう。

E. 結論

循環器疾患診療における性差の問題は漠然とした重要性は認識されつつも、本邦における知見は乏しい。本研究は、一般集団と患者集団の中間的なリスク集団での追跡研究となり、特に虚血性心疾患の1.5次予防的な分野のエビデンスとして新しい地平を切り開くものとする。

(参考文献)

- 1) Kokubo Y, et al. Hypertension 2008; 52: 652-9.
- 2) Imamura T, et al. Stroke 2009; 40: 382-8.
- 3) Mabuchi H, et al. Circ J 2002; 66: 1096-1100
- 4) JCAD study investigators. Circ J 2006; 70: 1256-1262
- 5) Okamura T, et al. Atherosclerosis, in press

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡邊 至、岡村智教. 糖尿病の疫学：循環器疾患の危険因子としての糖尿病. 糖尿病の療法指導 43 (印刷中).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 河野雄平 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 部長

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本年度はプロトコールの作成のなかで高血圧の評価基準の検討を行った。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国規模で多施設病院において冠動脈マルチスライス CT 検査を受けた患者 2,000 名（男性；1,000 名、女性；1,000 名）を登録し、循環器疾患発症とその関連死亡の発症を追跡するコホート研究である。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈 CT 検査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

プロトコールの作成に際し、高血圧の評価基準を作成し、臨床評価体制を整備した。

D. 考察

高血圧は強力な冠動脈疾患の発症リスクであるが、女性においては特に高血圧は予後を悪くすることが知られている。

E. 結論

高血圧を評価基準の一つに加えたプロトコールを作成することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K.

A Randomized Trial of the Effect of an Angiotensin II Receptor Blocker SR47436 (Irbesartan) on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. Hypertens Res. 2008 Sep;31(9):1753-63.

2. Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T,

- Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res.* 2008 Aug;31(8):1549-57.
3. Niizuma S, Nakahama H, Kamide K, Fukuchi K, Iwanaga Y, Nakata H, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Oct;30(7):
 4. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension.* 2008 Oct;52(4):652-9.
 5. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res.* 2008 May;31(5):931-40.
 6. Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M. Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008 Jun;21(6):650-6.
 7. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation.* 2008 May6;117(18):2329-
 8. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Apr;30(3):289-96. Review.
 9. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens.* 2008 Apr;26(4):798-805.
 10. Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, Horio T, Kamide K, Nakata H, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Iwanaga Y, Nakatani S. Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jul;23(7):2324-8. Epub 2008 Jan 30.
 11. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides.* 2008 Apr;29(4):599-605.

12. Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H.
High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet.* 2008 Feb 15;17(4):617
13. Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function. *Am J Nephrol.* 2008;28(1):122-7. Epub 2007
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
研究協力者
中村敏子（国立循環器病センター
高血圧腎臓内科 医長）

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

研究分担者 吉政康直 国立循環器病センター 動脈硬化代謝部門 部長

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライスCT検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本年度はプロトコールの作成のなかで糖尿病の評価基準の検討を行った。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国規模で多施設病院において冠動脈マルチスライスCT検査を受けた患者2,000名（男性；1,000名、女性；1,000名）を登録し、循環器疾患発症とその関連死亡の発症を追跡するコホート研究である。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈CT検査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

プロトコールの作成に際し、糖尿病の評価基準を作成し、臨床評価体制を整備した。

D. 考察

糖尿病は強力な冠動脈疾患の発症リスクであるが、女性においては特に糖尿病は予後を悪くすることが知られている。

E. 結論

糖尿病を評価基準の一つに加えたプロトコールを作成することができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2008 Jul 26.

2. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res.* 2008 Jun;31(6):1069-77
 3. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie TK, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Sep;81(3):327-30
 4. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):157-8.
 5. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Jan;79(1):177
2. 学会発表
なし。
 - H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
 1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特になし。

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

研究分担者 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

研究要旨 本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。そのため、全国の多施設病院で冠動脈マルチスライスCT検査を受けた男性と女性からなる追跡コホートを作成し、冠動脈病変に関する所見と、その患者の危険因子を調査登録し循環器疾患発症を追跡し、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、予後を明らかにする。本年度はプロトコールの作成のなかで高脂血症の評価基準の検討を行った。

A. 研究目的

本研究は男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国規模で多施設病院において冠動脈マルチスライスCT検査を受けた患者2,000名（男性；1,000名、女性；1,000名）を登録し、循環器疾患発症とその関連死亡の発症を追跡するコホート研究である。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈CT検査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

プロトコールの作成に際し、高脂血症の評価基準を作成し、臨床評価体制を整備した。

D. 考察

高脂血症は強力な冠動脈疾患の発症リスクであり、女性においては閉経後のコレステロール値の上昇は重要な危険因子である。

E. 結論

高脂血症を評価基準の一つに加えたプロトコールを作成することができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 杉沢貴子、斯波真理子 「高コレステロール血症」内科 Vol. 103 No. 1
2009年1月発行
2. 斯波真理子「家族性高コレステロール血症はどう治療するのか？」レジデント Vol.1 No.10
2009年1月発行
3. 斯波真理子「家族性高コレステロール血症」

ゲノム医学 Vol.8 No.2(2008-6)59-62(143-146)

4. 斯波真理子「脂質異常症の薬物療法および非薬物療法」呼吸と循環 第56巻 第11号 2008年11月発行

5. 斯波真理子「家族性高コレステロール血症」ゲノム医学 Vol.8 No.2 2008年発行

6. 南雲彩子、斯波真理子「脂質異常症(高脂血症) LDL アフェレーシス」最新医学 新しい診断と治療のABC13 2008年発行

7. 杉沢貴子、斯波真理子「脂質異常症(高脂血症) 病態生理：(3) ARH, PCSK9 とリポタンパク代謝 最新医学 新しい診断と治療の ABC13 2008年発行

8. Hisashi Makino, mariko Harada-Shiba 「Safety Aspects OF Statins : Which Factors Create The Adverse Effects of Statins」Immun, Endoc, & Metab. Agents in Med. Chem, 2008年8月発行

9. 木下誠、芳野原、田中朗、庄司哲雄、斯波真理子「small, dense LDL コレステロール測定試薬を用いた家族性複合型高脂血症診断における臨

床評価」医療と検査機器・試薬 第31巻 第2号 2008年4月発行

10. 南雲彩子、斯波真理子「性差と脂質管理」Modern Physician Vol.28 No.3 2008年3月発行

11. 杉沢貴子、斯波真理子「家族性高コレステロール血症と類縁疾患」ホルモンと臨床 Vol.56 No. 3 2008

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

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

研究分担者 東 将浩 国立循環器病センター 放射線診療部 医長

研究要旨 NADESICO 研究における冠動脈 CT の指標である石灰化指数の標準化を検討した。
また、冠動脈壁情報を得るための手法を考案した。

A. 研究目的

本研究の主要な目的は女性の冠動脈疾患発症リスクの危険因子の意義を冠動脈 CT 検査での冠動脈石灰化所見、冠動脈壁情報を加えて明らかにすることである。

B. 研究方法

今年度については、石灰化指数標準化に向けての調査、冠動脈壁容積計測の手法を開発した。

本研究は多施設共同研究であり、施設により使用する CT 装置が異なる。64 列マルチスライス CT のメーカーとして GE、フィリップス、シーメンス、東芝があり、本研究の協力施設もいずれかのメーカーの CT 装置を使用している。撮影条件のみならず使用機器メーカーの差異によっても、石灰化指数は変化する。メーカー間の標準化も試みられているが、本年度、この標準化が実施可能となったのは二社にとどまり、他のメーカーの標準化は来年度の課題となった。

冠動脈壁容積の計測については、ワークステーション ZIO STATION (ZIOSOFT、日本) を用いた。

まず、冠動脈をその内腔と壁を含むような 3 次元ボリュームデータを抽出し、更に内腔のボリュームデータをもとめた。この二者の差分により、冠動脈壁のボリュームデータを求めることがで

きる。また、ワークステーションに搭載されている機能を用いて、冠動脈の直線表示もおこなえるため、冠動脈微も計測できる。本計測法により求められる指標は、冠動脈の壁容積、単位長さあたりの壁容積、平均壁厚である。

しかし、画像処理の設定によりこれらの値は変動し、処理の際の閾値設定に関してはファントムを用いた基礎的研究が必要であり、次年度行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈 CT 検査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

今年度については、石灰化指数標準化に向けての調査、冠動脈壁容積計測の手法を開発した。

D. 考察

冠動脈 CT においては、内腔情報のみならず、壁の情報も得られる。冠動脈の石灰化については、予後も含め欧米より多くの報告がされているが、日本からの報告は限られる。

また、プラークなどの冠動脈壁の情報については、研究が始まった段階とあって良い。個々のプラークについてそのサイズの計測や CT 値を計測する方法もあるが、vulnerable plaque のみならず、vulnerable patient という概念も生み出されており、冠動脈についても局所のみならず、全体を評価する方法の検討が必要となる。

E. 結論

石灰化指数標準化に向けての調査、冠動脈壁容積計測の手法を開発した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H.

Dual-energy direct bone removal CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Eur Radiol.* 2008 Nov 11.

2. Takigawa M, Akutsu K, Kasai S, Tamori Y, Yoshimuta T, Higashi M, Takeshita S.

Angiographic documentation of aortoiliac occlusion in Leriche's syndrome.

Can J Cardiol. 2008 Jul;24(7):568. No abstract available.

3. Kamiya C, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Higashi M, Tanaka R, Akutsu K, Takeshita S.

Long-term outcome after percutaneous peripheral intervention vs medical treatment for patients with superficial femoral artery occlusive disease. *Circ J.* 2008 May;72(5):734-9.

4. 東 将浩、堀 祐郎、中澤哲郎、神崎 歩、福田哲也、山田直明、魚谷健祐、木曾啓祐、内藤博昭、坪 宏一
Dual Source CT を用いた冠動脈 CTA
臨床放射線 2009 54:163-169

2. 学会発表

①堀 祐郎、中澤哲郎、東 将浩、渡辺直史、河野 淳、神崎 歩、福田哲也、山田直明、内藤博昭

Dual Energy を用いた lung perfused blood Volume image と lung perfusion scintigraphy の比較、不整脈患者に対する冠動脈 CT : 画像再構成のコツ、第 44 回日本医学放射線学会秋季臨床大会(ビッグパレットふくしま)、10月21日~23日、2008年

②東 将浩、堀 祐郎、魚谷健祐、神崎 歩、中澤哲郎、福田哲也、渡邊嘉之、山田直明、内藤博昭、坪 宏一

Dual-Source CT を用いた冠動脈 CTA、第 67 回日本医学放射線学会総会 (パフィニコ横浜)、4月4日~6日、2008年

③東 将浩

Dual-Source CT を用いた冠動脈 CT Angiography、第 8 回国際 MDCT シンポジウム (グランドプリンスホテル赤坂)

10月11日、2008年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

(資料)

- ・ 冠動脈壁情報の算出方法

方法

冠動脈全体



1810mm³

内腔



1340mm³

壁



470mm³



平均血管径=4.4mm

平均壁厚=0.3mm

算出できる壁情報

冠動脈の壁容積

470mm³

単位長さあたりの壁容積

4.1mm³/cm

平均壁厚

0.3mm

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－

研究分担者 嘉田 晃子 国立循環器病センター研究所病因部 室員

研究要旨 冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標を用いた多施設共同 NADESICO 研究では、性差に注目し、冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標と要因の関係や、予後の複合心血管イベントと要因の関係等を明らかにしていく。そのために、本研究は横断研究と縦断研究から成るデザインとし、これら进行评估するための評価項目、解析方法、症例数など統計的な部分についての検討を行った。

A. 研究目的

冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標を用いた多施設共同 NADESICO 研究において、目的に適した評価項目、解析方法、症例数など統計的な部分についての検討を行う。

B. 研究方法

横断研究と縦断研究を含むデザインに対応した評価項目や解析方法の詳細、症例数に対する検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

C. 研究結果

研究計画は、下記のように設定された。

1) 主要目的

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。

2) 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。

3) 評価項目

- ・冠動脈狭窄の有無
- ・冠動脈壁石灰化スコア
- ・冠動脈壁プラークおよび含有脂質量
- ・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（複合心血管イベント）

4) 解析方法

- a) 登録調査時の情報に基づく解析
- ・男女別の冠動脈狭窄、および冠動脈石灰化の発生割合の推定

・女性の男性に対する冠動脈狭窄および冠動脈石灰化の発生リスク比の推定

・冠動脈狭窄、および冠動脈石灰化の発生、冠動脈壁厚、冠動脈壁含有脂質量に対する要因分析

b) 経年データに基づく解析

・男女別の複合心血管イベントの発生率の推定

・男女別に、冠動脈石灰化による複合心血管イベント発生に関するハザード比の推定

・複合心血管イベント発生に対する要因の影響の分析

5) 症例数設定の根拠

本研究は冠動脈 CT 検査をうけた男女を対象としている。

横断研究においては冠動脈病変（狭窄、石灰化、冠動脈プラークの有無とサイズ、壁含有脂質量）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との関連を検討するものであり、狭窄病変数については十分な頻度が予想され、壁情報は全例で評価可能であるが、これらの情報を考慮した症例数の設定は困難である。

そこで、追跡研究において男女別に石灰化によるイベント発生リスクの増大を評価することを考える。Old Order Amish Study (Circulation. 2007;115:717-724) をもとに石灰化ありの割合を男性で 55%、女性で 40% とし、JCAD 研究 (Circ J 2006; 70: 1256-1262) をもとに、石灰化あり群の 3 年後のイベント発生率を 5% と仮定し、サンプルサイズ各群 1000 例での検出力を算出した。ログランク検定、 $\alpha=0.05$ の設定において、男性は石灰化なし群のイベント発生率が 3% では検出力 59%、2% では 94%、女性は石灰化なし群のイベント発生率が 3% では検出力 68%、2% では 97% となる。

ただし、本研究対象となっているような集団での国内における先行研究が存在しないため、上記

の仮定でサンプルサイズを設定したが、登録開始 1 年後にサンプルサイズ、追跡期間等の妥当性について検討を行う。なお、検証を目的とした研究でないため、 α の調整は行わない。

D. 考察

本研究で積極的に検討する冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標について、本邦および海外における先行研究の状況も鑑みながら、上記のとおり設定した。症例数や追跡期間等の妥当性については、登録開始 1 年後に検討を行う予定である。

E. 結論

本研究は横断研究と縦断研究を含んだデザインとし、目的に適した評価項目、解析方法、症例数など統計的な部分についての検討を行い、研究計画として確定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

研究協力者：

田中淳子 (国立循環器病センター 臨床研究開発部)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧