

200926044A

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21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22（2010）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21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22 (2010) 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
--	---

### 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 .....	5
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 野口輝夫 .....	8
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ジメント 宮本恵宏 .....	10
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 .....	12
5. 慢性閉塞性肺疾患患者における Multi-slice computed tomography (MSCT) を用いた 冠動脈病変の検討 久保田 功 .....	15
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 .....	17
7. 冠動脈内皮機能に及ぼす HDL と酸化 LDL の性差に関する研究 鄭 忠和 .....	19
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 .....	21
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 .....	23
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 .....	28

11. 家族性高コレステロール血症の性差 斯波真理子 .....	30
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研究 MDCTA 画像解析・評価 東 将浩 .....	37
(資料) ・Acrylic cube	
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 - 研究計画における統計的事項に関する検討 - 嘉田晃子 .....	41
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	51

# 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	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
嘉田晃子	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)、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）。

### 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為の血液 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。個人情報を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。

C. 研究結果

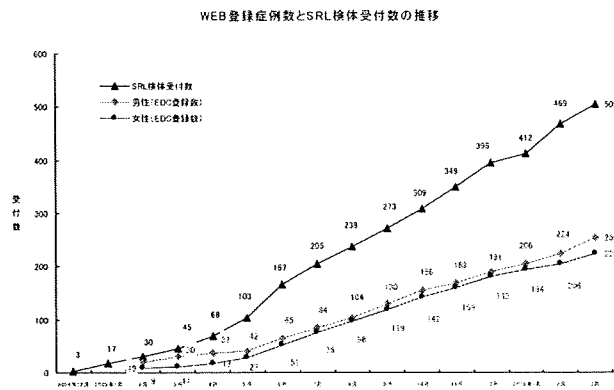
初年度の目標はコホート作成の研究計画書を作成し、冠動脈マルチスライスCT検査をうけた患者の登録システムを作成し、コホートを作成することである。そのため、まず本研究の妥当性と前調査を目的として冠動脈CT検査を受けた患者約500名の後ろ向き観察研究のデータセットを作成し、検査の精度に関する性差を検討した。さらに、冠動脈CTA画像からの冠動脈内腔狭窄・壁性状(プラークの有無、サイズ、石灰化、含有脂質量等)の評価指標を確定し、各指標の定量評価法開発を開始するとともに新規指標の精度と有用性の初期検討を行った。

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、倫理委員会の承認をうけ、拠点施設を含める11施設で登録を開始した。

2010年3月24日時点で505名の登録を行っている。(下図)



本年度は研究の進捗を把握し、症例数や追跡期間の妥当性などについての検討もおこなった。2009年10月末での被験者背景は表1のごとくであり、ほぼ同数の男女が登録され、冠動脈疾患が疑われる症例が登録されていた。

性別 男	161	51%
性別 女	153	49%
冠動脈疾患の疑い根拠		
胸痛症状	177	56%
運動負荷心電図検査	61	19%
その他	141	45%

石灰化スコアの分布は、男性65歳以上で60.6(0-5444.5) [中央値(範囲)]と高く、女性64歳未満では0(0-464.3)と低く、石灰化ありの症例(Agatston score=0)は男性では100人(76%)、女性では64人(52%)であった。(表2)

表2. 石灰化スコアの分布

性別/年齢	n	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
男性/～64	59	0	0	15.7	284.4	1870
男性/65～	73	0	9.2	60.6	497.1	5444.5
女性/～64	46	0	0	0	11.9	464.3
女性/65～	78	0	0	21.4	135.1	2552.4



#### D. 考察

まだ目標症例数 2000 名の登録を完了していない。しかし、すでに各施設で登録も開始して 2010 年 3 月 24 日時点で 505 名の登録を行っており、1200 名前後の症例数は見込まれる。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も確認できている。

#### 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。現在の進捗状況では症例数が 1200 例前後となることも予想されるが、心血管イベントの発症率により十分な検出力が得られることがわかった。しかし、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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 内藤博昭.血管を画像で診る-ここまでの血管撮影法-. 知っておきたい循環器病あれこれ 76, 1-16,2009.
- 2) 内藤博昭. 高安病: 診断と治療の現状; 放射線科. 高安病発見から 1 世紀-記念公開講座の記録-23-31,2009.
- 3) 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. 54(1),163-169,2009.
- 4) Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H. Dual-energy direct bone removed CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or

stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. Eur Radiol 19, 1019-1024, 2009.

- 5) Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono KA, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H. Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. Eur Radiol. 19, 2060-2065, 2009.

##### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

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)

## Ⅱ. 分担研究報告書

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホートの  
研究計画および分析、ガイドライン作成に参画して

研究分担者 友池仁暢 国立循環器病センター 病院長

研究要旨 現在、我が国でも性差医療は大きく取り上げられているが、残念ながら性差に関するエビデンスはまだ十分ではない。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 検査をうける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考えられない。そこで、日本における動脈硬化性疾患の性差医療に役立つエビデンスの創出ということを目的に研究立案を行った。本年度は女性の循環器疾患のガイドラインの作成に関わり、心臓血管症のエビデンスを集約した。

A. 研究目的

性差医療の重要性が指摘されるようになって久しい。米国では 1970 年代の後半からマイノリティー対策の一つとして性差が取り上げられ、2000 年になり NHLBI(National Heart, Lung, and Blood Institute) は WHI(Women's Health Initiative)という単行本を刊行した。2002 年に国立循環器病センターが中心になって同書の日本語訳を行った。また、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）「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」(H18-子ども一般-003)においては性差に関するエビデンスを検討したが、我が国でのエビデンスの集積は質と量の面で十分でないことが明らかとなった。そこで、日本における循環器病の性差に関するエビデンスの創出が、医療の質を上げる上で急務と思われたので上に掲げた研究を実施し、本年度は「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」の作成にも参

画した。

B. 研究方法

冠動脈危険因子保有率と予後および、冠動脈疾患罹患者の性差に関するエビデンス論文を収集し研究立案の根拠とした。ガイドライン作成は心不全外科治療、大動脈瘤治療、2 次性心筋症、たこつぼ型心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症における女性の循環器治療について参画した。

（倫理面への配慮）

ガイドラインに叶うエビデンスを創出するには詳細な文献の吟味が先行する。それに基づいてコホート研究が観察研究として実施される。これらのプロセスは倫理委員会の承認を受けることが前提となる。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。また、疫学情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処が必要となる。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確認した後、倫理委員会承認を得て行った。

### C. 研究結果

ガイドラインで扱った中で、例えば、たこつぼ型心筋症について「1.その有病率は閉経後の女性に多い（クラス I、レベル A）。2. たこつぼ型心筋症の誘因として精神的・肉体的苦痛が前駆することが多いが、女性では精神的ストレスの関与が高く、肉体的ストレスの関与は男性に比べ低い傾向にあった（クラス IIb、レベル C）。3. たこつぼ心筋障害の急性期における心内血栓形成の予防には早期からヘパリン投与が必要と考えられる（クラス IIa、レベル C）。急性期および慢性期治療における性差の存在は不明である。」という要約を行ったが、これらの知見は新しい提案事項であると思われる。

渉猟した論文総説は英文 7 編、和文 3 編と非常に少数であったが、いずれの論文も性差の特徴を明らかに記述している。男性と比べて閉経後の女性に圧倒的に多く、なんらかの精神的・肉体的ストレスが前駆している症例が多かった。欧米でも Broken heart syndrome, Stress-induced cardiomyopathy との名称で報告され、日本人以外にも起こりうる病態として認知されつつある。しかし、予後については性差があるかどうかは不明であり、たこつぼ心筋障害の急性期および慢性期治療や生活管理についての介入試験はなく、経験的治療が主である。このようにガイドラインを作成するにはエビデンスに乏しく、また未解決な点も少なくなく、これからのコホート研究でこれらの問題点を明らかにすることも

可能と考えられる。したがって、本研究は医療の進歩に寄与することができる。

### D. 考察

我が国における循環器医療の性差に関するガイドライン作成に加わり、本研究の重要性を確認することができた。

### E. 結論

NADESICO 研究 (Nationwide Gender-based Atherosclerosis Determinants Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease Prospective Cohort Study) の性差に関する研究の重要性を確認した。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Hirata Y, Sata M, Makiuchi Y, Morikane K, Wada A, Okabe N, Tomoike H. Comparative analysis of *Micrococcus luteus* isolates from blood cultures of patients with pulmonary hypertension receiving epoprostenol continuous infusion. *J Infect Chemother.* 15 (6) ; 424-425, 2009.
- 2) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K,

- Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H. for the Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2; 495-503, 2009.
- 3) Hiura Y, Shen CS, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population. - the Suita study- Circ J. 73; 1119-1126, 2009.
- 4) Miyamoto Y, Morisaki H, Kokubo Y, Yamanaka I, Tomoike H, Okayama A, Yoshimasa Y, Morisaki T. Resistin gene variations are associated with the metabolic syndrome in Japanese men. Obesity Research & Clinical Practice. 3; 65-74, 2009.
- 5) Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M.
- Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 53(22); 2070-2077, 2009.
2. 学会発表  
特になし。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
特になし。
2. 実用新案登録  
特になし。
3. その他  
特になし。
- 研究協力者
- 荻野 均（国立循環器病センター 心臓外科）  
戸田 宏一（国立循環器病センター 心臓外科）  
神埼 秀明（国立循環器病センター 心臓内科）  
橋村 一彦（国立循環器病センター 心臓内科）  
大原 貴裕（国立循環器病センター 心臓内科）  
野口 輝夫（国立循環器病センター 心臓内科）

## 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

研究分担者 後藤葉一 国立循環器病センター 心臓血管内科 部長  
野口輝夫 国立循環器病センター 心臓血管内科 医長

**研究要旨** 前年度は、後ろ向き臨床研究として女性の冠動脈疾患患者は高齢で冠動脈石灰化の比率が高く冠動脈径が男性より細いことから MDCT の診断精度が劣ることを報告した。本年度は、MDCT と冠動脈造影検査を連続して行った男女を対象に MDCT の診断精度を前向きに評価し、MDCT の診断精度に性差が存在することを証明した。

### A. 研究目的

冠動脈 MDCT 検査の感度・特異度に性差が存在するかを前向きに検討した。

### B. 研究方法

虚血性心疾患を疑われスクリーニング検査として 64 列 MDCT 検査を受け、その後 3 ヶ月以内に冠動脈造影検査を施行された男性 80 例、女性 80 例を対象とした。冠動脈造影検査を標準検査(gold standard)として、冠動脈 MDCT によって冠動脈有意狭窄の診断精度を検討した。

### C. 研究結果

年齢補正した結果、50 歳から 79 歳の間では MDCT の冠動脈枝別の診断精度は、左冠動脈主幹部 (LMT) では男女ともに特異度は 98%と 100% 陰性的中率は男性 100%、女性 99%であり有意差は認めなかった。一方、左前下降枝 (LAD) では、男性の感度 98%、特異度 90%、陰性的中率は 98%であるが、女性では感度 86%、特異度 86%、

陰性的中率は 86%であり、男性と比べて有意に診断精度が低下していた。同様の男女差が左回旋枝、右冠動脈でも認められた。

MDCT の精度に男女差が存在することは、女性が男性よりも石灰化病変が多いことがわかった。

### D. 考察

冠動脈 MDCT は冠動脈有意狭窄スクリーニングとして極めて高い陰性適中率を誇るが、女性では男性より石灰化の程度が強いこと、血管系が細いことから MDCT 検査の陰性適中率が男性より低いと考えられた。

### E. 結論

女性は男性よりも冠動脈有意狭窄スクリーニング検査としての MDCT の有用性が劣る。

### F. 研究発表

なし

## 1.論文発表

- 1) 後藤葉一,上月正博,上嶋健治,牧田茂,安達仁,横井宏佳,大宮一人,三河内弘,横山広行,代田浩之,岩坂壽二,齋藤宗靖: 急性心筋梗塞全国実態調査に基づく心臓リハビリテーション1セッションあたり参加患者数の検討: 施設基準および採算性を念頭に. 心臓リハビリテーション (JJCR) 14(2): 336-344, 2009.
- 2) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション: エビデンスと展望. J Cardiol Jpn Ed 3: 195-215, 2009.
- 3) 後藤葉一,野口輝夫,川上利香,中西道郎,伊吹宗晃,大塚頼陸,野々木宏: 心臓リハビリテーションを組み込んだ急性心筋梗塞地域連携パスの試み: 全国実態調査結果を踏まえた将来展望. 心臓 41: 1205-1215, 2009.
- 4) Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Goto Y, Kita T, Miyazaki S, Nakahama H: Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 24: 597-603, 2009.
- 5) Hiura Y, Shen S, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Identification of Genetic Markers Associated With High-Density Lipoprotein-Cholesterol by Genome-Wide Screening in a Japanese Population - The Suita Study. Circulation Journal . 73: 1119-1126, 2009.
- 6) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Koga S, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N. Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging Leading to Acute Coronary Syndrome. Circulation. 8;120(23):2400-2401, 2009.
- 7) Kawasaki T, Koga S, Koga N, Noguchi T, Tanaka H, Koga H, Serikawa T, Orita Y, Ikeda S, Mito T, Goto Y, Shintani Y, Tanaka A, Fukuyama T. Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T1-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging. Jun;2(6):720-728, 2009.

## G. 知的所有権の出願・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

川崎友裕 (医療法人天神会 新古賀病院  
循環器科 副センター長)

## 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 データマネジメント

研究分担者 宮本恵宏 国立循環器病センター 臨床研究開発部 医長

**研究要旨** 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）は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こと、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ことを目的とする。本研究の一連のデータ処理の方法、手順、記録などの規定および担当者の役割、責務などを明確にし、データマネジメントの一貫性を保証する。データの収集は EDC (electrical data capturing) システム「MARVIN2.2」（株式会社 アスクレップ）にて本研究のための EDC システムを作成し行う。本年度は EDC による登録状況を報告する。

### A. 研究目的

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）の一連のデータのデータマネジメントを行うことを目的とする。

### B. 研究方法

「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）」の登録時の臨床情報収集するシステムを EDC システム「MARVIN2.2」を用いて作成する。また、一連のデータ処理の方法、手順、記録などの規定および担当者の役割、責務などを明確にし、データマネジメントの一貫性を保証するためのデータマネジメント計画書を作成した。EDC システム「MARVIN2.2」により臨床データと冠動脈 CT の狭窄データを収集した。

（倫理面への配慮）

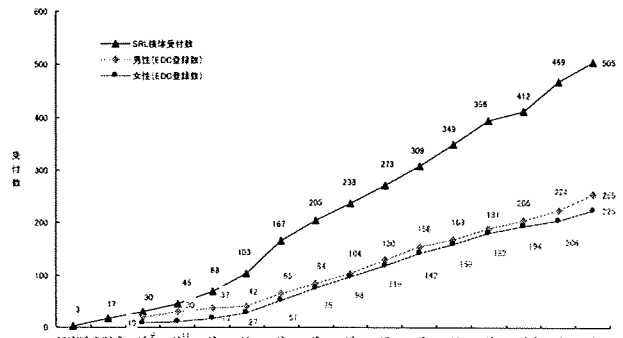
本研究は、観察研究であり、倫理委員会の

承認を受けた臨床データを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。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倫理委員会で承認をえて実施する。

### C. 研究結果

NADESICO Study の一連のデータ処理の方法、手順、記録などの規定および担当者の役割、責務などを明確にし、データマネジメントの一貫性を保証するためのデータマネジメント計画書を作成し、登録時の臨床情報収集する EDC システムを作成した。本年度の EDC システムでのデータを収集は以下のような進行状況であった。

WEB登録症例数とSRL検体受付数の推移





#### D. 考察

検体登録数は3月26日現在で505検体であったが、EDC登録数は480人であった。このことからEDCにより迅速にデータが収集されていることがわかる。EDCを利用することにより、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と考えられる。

#### E. 結論

EDCシステムによりNADESICO Studyの登録情報を収集し、迅速な運用が可能になっている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyamoto Y, Morisaki H, Kokubo Y, Yamanaka I, Tomoike H, Okayama A, Yoshimasa Y, Morisaki T. Resistin gene variations are associated with the metabolic syndrome in Japanese men. *Obesity Research & Clinical Practice* 3; 65-74, 2009.
- 2) Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T.: Association study of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice* 85; 132-128, 2009.
- 3) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides

and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis*. 209(1); 290-294, 2010.

##### 2. 学会発表

- 1) 嘉田晃子, 土井香, 宮本恵宏, 朝倉正紀, 山本晴子, 北風政史. 臨床研究の計画、実施における機能的な活動の試み. 第63回国立病院総合医学会; 仙台, 2009年10月24日. ベストポスター賞
- 2) 嘉田晃子, 土井香, 宮本恵宏, 朝倉正紀, 山本晴子, 北風政史. 多様な臨床研究を円滑に進めるための機能的な活動. 日本臨床試験研究会第1回学術集会; 東京, 2010年1月22日.

#### 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

榊原 恵、荒玉江里

（国立循環器病センター臨床 研究開発部  
データマネジメント部門）

土井香、平瀬佳苗、魚谷美保子

（国立循環器病センター臨床研究開発部  
コーディネーター部門）

## 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

研究分担者 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

**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。研究分担者は北海道における冠動脈マルチスライス CT 検査実施施設において本研究に関する症例登録体制を整備し、コホートを作成する。本年度は症例登録体制の整備を終了し、症例登録を開始した。

### 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 検査をうけた患者 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。我々は、北海道地域の 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している施設で登録体制を作成し運用する。

#### （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、施設内倫理委員会で承認を得る。

### C. 研究結果

北海道地域の 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している施設である北斗病院、溪和会江別病院、小樽協会病院、苫小牧市立総合病院、国立病院機構西札幌病院（北海道医療センター）、函館中央病院において施設内倫理審査は終了した。

また、北海道大学病院、国立病院機構西札

幌病院（北海道医療センター）、小樽協会病院、溪和会江別病院において、症例登録が開始された。

#### D. 考察

北海道地域は日本全体の中で、その気候や生活習慣において他の地域と異なる点も少なくない。本地域において多くの症例が登録され他の地域の結果と比較されることは本研究の日本の医療における普遍性を確立する上でも重要な意義を有すると考える。

#### E. 結論

北海道地域で 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している 7 施設が参加する症例登録体制が整備され、実際の症例登録が開始された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kishimoto N, Okita K, Takada S, Sakuma I, Saijo Y, Chiba H, Ishii K, Kishi R, Tsutsui H: Lipoprotein metabolism, insulin resistance, and adipocytokine levels in Japanese female adolescents with a normal body mass index and high body fat mass. *Circ J.* 73(3):534-539, 2009.
- 2) Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Nishijima K, Komatsu H, Yamada S, Kuge Y, Tamaki N, Tsutsui H: Myocardial beta-adrenergic receptor density assessed by <sup>11</sup>C-CGP12177 PET predicts improvement of cardiac function after

carvedilol treatment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

*J Nucl Med.* 50(2):220-225, 2009.

- 3) Suga T, Okita K, Morita N, Yokota T, Hirabayashi K, Horiuchi M, Takada S, Takahashi T, Omokawa M, Kinugawa S, Tsutsui H. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol.* 106:1119-1124, 2009.
- 4) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H, JCARE-CARD Investigators: Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 73(10):1893-1900, 2009.
- 5) Satoh H, Kishi R, Tsutsui H: Metabolic syndrome is a significant and independent in Japanese Subjects. *Hypertens Res.* 32: 1067-1071, 2009.

##### 2. 学会発表

後藤大祐: 冠動脈イベント発症リスク層別化における冠動脈 MDCT の役割の検討~ 負荷心筋血流シンチグラフィとの比較~. 第 57 回日本心臓病学会学術集会 札幌 9 月 18 日~20 日 平成 21 年

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

後藤大祐（北海道大学病院）

古本智夫（北海道大学病院）

金子壮朗（北海道大学病院）

大山徳子（北海道大学病院）

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）