

201015024A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症
との関連についての多施設・前向き追跡調査

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 木原 康樹

平成23(2011)年3月

目 次

I.	総括研究報告	
	多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と 冠動脈イベント発症との関連についての多施設・ 前向き追跡調査	1
	木原 康樹	
II.	分担研究報告書	
	1. 多列CTを用いた冠動脈造影法の有用性に関する研究	7
	栗林 幸夫	
	2. 多列CTを用いた冠動脈造影法の被爆線量と画像誤差に 関する研究	9
	粟井 和夫	
	3. 多列CTを用いた冠動脈石灰化と肥満との関係に 関する研究	11
	山本 秀也	
III.	資料	
	1. 第4回PREDICT研究会議 資料	13
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	20
V.	研究成果の刊行物・別冊	23

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連に
ついての多施設・前向き追跡調査に関する研究

研究代表者 木原 康樹 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

研究分担者氏名・所属研究機関・職名

栗林 幸夫 慶應義塾大学・
放射線診断学・教授
栗井 和夫 広島大学大学院・
放射線診断学・教授
山本 秀也 広島大学病院・
循環器内科学・講師

人規模で統計解析するとともに、② CT画像取得後2年間の観察期間に急性冠症候群・不安定狭心症を発症した患者における責任病変と非石灰化冠動脈プラーク形成との関係を評価することからCT冠動脈造影によるプラーク進展・破裂の予測因子を明らかとする。更には、③ 非石灰化冠動脈プラークの性状変化を2年後に再検・解析して患者背景や治療介入との関係を解明し、冠動脈プラークモニタリングにおけるCT冠動脈造影の有用性を示すとともに、④ 無症候性心血管リスク重積患者におけるCT冠動脈造影の適応基準やガイドライン作成の基礎となる本邦データベースを構築する。

A. 研究目的

本研究は、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同調査研究であり、① CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000

B. 研究方法

【対象】 臨床症状、心電図、カテーテル検査等にて虚血性心疾患の疑いがある、または既に診断された患者、または冠危険因子重積患者（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患家族歴、脳梗塞、末梢動脈硬化症のうち2項目以上を有する）で非石灰化プラークが検出された症例。

【試験期間と目標症例数】 本研究は試験開始後平成21年9月から22年12月の2年間で症例を登録し、平成23-24年に2年後の追跡検査（イベント調査および冠動脈CT再検）を行い、25年に結果報告を行う。

2年間で全国40施設より6,000例の登録を目標とする。

【試験方法】 登録時調査内容：患者背景（年齢、身長、体重、腹囲、血圧など）、臨床症状、血液検査（白血球数、LDL-chol, HDL-chol, TG, Cr, HbA1c、血糖値、CRP）・尿検査、投薬内容（降圧薬、抗血小板薬、脂質低下薬、糖尿病治療薬）。

観察項目：2年後にCT冠動脈造影検査（詳細下記）、血液検査・尿検査を再検し、投薬内容を確認する。冠イベントの発生（心臓死、急性冠症候群、カテーテル冠動脈造影・PCI・CABGの施行）を随時記録する。

CT冠動脈造影検査：造影検査の前に単純撮像を行い、冠動脈カルシウムスコアを算出する（ステント留置例を除く）とともに石灰化病変の分布・形態を評価する。造影撮像前後の心拍数、

ピッチ、撮像時間を記録する。対照冠動脈の内径2mm以上で良好な画像の得られた部位を解析対象として、狭窄病変やプラークについてはModified AHA分類に従って部位を同定する。非石灰化冠動脈プラークについては個数、CT値、血管径増大度（remodeling index）、付随する石灰化病変の有無と形態について解析評価を行う。同解析は広島大学に設置するコアラボにおいて患者背景をブラインドとして一括して施行する。コアラボ解析の客観的評価は慶応大学放射線科が担当する。

【臨床評価項目】 主要評価項目：冠イベントの発生、二次評価項目：登録2年後のCT冠動脈造影検査、血液生化学・尿検査および投薬内容の登録時に対する変化。

【CT冠動脈造影の実施と評価】

撮像方法：64列CTあるいはその上位機種にて撮像を行う。各施設のプロトコールに準じるが、以下の項目を満たす方法とする。1. 造影前に単純撮像を行い石灰化の評価を行う。2. 後向き心電図同期法を用いる。3. ヨード含非イオン性造影剤を用い、使用造影剤量を80ml以下とする。4. 推定被曝線量を15mSv以下とする。5. 再構成フィルタは各ベンダーが提供のものを用いる。6. 撮像前の前投薬（βブロッカー、硝酸薬）使用については各施設の基準に沿うが、2回の撮像において統一する。

画像解析：得られたaxial画像データは各施設よりDICOM形式でコアラボに

送り、画像再構成と解析を行う。非石灰化冠動脈プラークは『対照血管の内腔2mm以上の冠動脈血管壁に描出され、ヨード造影剤で満たされた冠動脈内腔および血管周囲組織と区別可能な低濃度陰影でし、大きさ $\geq 1\text{mm}^2$ 以上かつCT値 ≤ 120 HUのもの』と定義し、以下の項目について評価する。1. プラーク陰影内において5個所のROI (1mm^2)のCT値を計測し、そのうち最小値をプラークCT値と定義する。2. 非石灰化冠動脈プラークが存在する病変部の最大血管断面積をトレースし、Remodeling Index (病変部血管断面積/正常部血管断面積)とする。3. 非石灰化冠動脈プラークに付随する石灰化病変の形態を、'spotty' (長さが血管径の3/2未満幅が血管径の2/3未満の軽度石灰化)、'diffuse' (長さが血管径の3/2以上かつ幅が血管径の2/3以上の重度石灰化)、'medium' (上記のいずれでもない中等度の石灰化)の3群に分類する (Kitagawa T et al, Am Heart J 2007;154:1191-8.)。

(倫理面への配慮)

【対象者に対するインフォームドコンセントと倫理指針の遵守】 本臨床研究はそのすべてにおいて「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年度文部科学省・厚生労働省告示第1号)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年度厚生労働省告示第459号)、ならびに参加各施設の倫理指針を遵守して遂行される。対象者には研究方法による不利益、危険性の排除や自由意志の

尊重、個人情報の保護について口頭ならびに文書で説明を行うが、その内容については各施設の倫理委員会等の審議を経て認可されたのもであることを必須とする。

【対象者の安全性の担保】 本研究は急性冠症候群・心筋梗塞などの致死性病態に至る可能性の高いハイリスク患者を対象とするため、研究の遂行、とりわけCT冠動脈造影検査の施行にあたっては患者の病態を事前に十分に評価し、検査の遂行が必要処置・治療に優先されることのないよう最大限の留意を行う。造影検査に先立ち単純撮影を行うが、石灰化病変と造影領域との厳密な判別のために欠かせない過程と考える。それに伴う追加的被曝線量は 1mSv 以下と推定している (Horiguchi et al., 2009)。

【個人情報の保護】 個人情報を保護するとともに解析の公平性・中立性を確保するため、患者背景や臨床所見の登録は診療番号など個人を同定しうる情報と連結できないIDを割り振って担当主治医が行う。一方コアラボに送られるDICOMデータは上記IDと連結できない別なID下に管理し、コアラボ解析者が臨床所見に対してブラインドであることを担保する。

C. 研究結果

平成20年12月に本事業の許可が厚生労働省より得られたため直ちにコア委員会を組織し、研究名をPlaque Rejistration, Evaluation, and Detection In Computed Tomography

(略称：PREDICT)と決定、NIH臨床研究に登録した。同時に研究協力者を含めて平成21年3月に第1回全体会議を開催した。そこにおいてプロトコルの詳細を協議、改定を行った。また広島大学にコア解析ラボを設置することについての同意を得たため、そこに画像解析用のワークステーションを1台追加配置した。並行して患者背景因子の登録を行うWEB上のデータベースの構築を業者に委託し、登録準備作業を開始し、平成21年7月に稼働した。また広島大学病院の倫理委員会への研究申請を行い受理された。

並行して、REDICT研究への参加機関を募り、全国から総計34施設の賛同を得た。それら施設を集め、平成21年9月に日本心臓病学会（札幌）を期に第2回全体会議を開催し、更なるプロトコルの改訂と基盤の確認を行った。平成21年8月からは実際の患者登録を開始することができた。登録の進捗、各施設の倫理委員会等の承認を進め、平成22年3月には、日本循環器学会（東京）に合わせて第3回全体会議を開催した。そこにおいては、施設間モダリティ差、撮像条件の変動許容範囲などについて議論を深め、統一を進めた。現在患者登録が順調に推移して、2000例を超えんとしている。

D. 考察

研究施設の選定、モダリティ（CT機種）の拡大、撮像条件とプロトコルの決定と施設間での統一が終了しプロトコルの固定ができた。参加施

設の倫理委員会承認なども順調に推移しており、今後平成22年夏に向けて患者登録の飛躍的な増加が見込める。平成22年度に関しては、厚生労働省より臨床データ入力をサポートするCRC雇用に対しての研究費増額支給が認められており、登録の環境も十分整った。ごく最近公表されたAHA/ACCのPosition PaperにおいてもCT冠動脈造影におけるプラーク評価は未だコントロールバーシカルな領域とされており、本他施設前向き研究のもたらす臨床上のインパクトが大いに期待できる。

E. 結論

世界初の多列CTを用いた冠動脈プラークのアウトカムを前向きに調査する他施設研究を開始し、実行している。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照。
2. 学会発表
別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連に
ついての多施設・前向き追跡調査に関する研究

研究分担者 栗林 幸夫 慶應義塾大学・放射線診断学・教授

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

- | | |
|---|---|
| A. 研究目的
研究分担者は循環器領域における放射線診断学の第一人者として、本研究のプロトコール作成、技術的側面の評価に関わっている。同時に、Society of Cardiovascular CT, Japan Chapter のプレジデントとして、本研究への参加施設の選択、リクルートを担当している。 | D. 考察
前述の総括研究報告に同じ。 |
| B. 研究方法
前述の総括研究報告に同じ。 | E. 結論
前述の総括研究報告に同じ。 |
| C. 研究結果
前述の総括研究報告に同じ。 | F. 健康危険情報
研究が開始に至っておらず報告事項はない。 |
| | G. 研究発表
1. 論文発表
別紙参照。
2. 学会発表
別紙参照。 |
| | H. 知的財産権の出願・登録状況 |

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈造影法の被曝線量と画像誤差に
関する研究

研究分担者 栗井 和夫 広島大学大学院・放射線診断学・教授

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

B. 研究目的

研究分担者は循環器領域における放射線診断学とりわけ多列CTを用いた画像診断の第一人者として、本研究のプロトコール作成、技術的側面の評価に関わっている。本研究の技術的側面と広島大学におけるコア解析ラボの運営・指導を担当する。

B. 研究方法

前述の総括研究報告に同じ。

C. 研究結果

前述の総括研究報告に同じ。

D. 考察

前述の総括研究報告に同じ。

E. 結論

前述の総括研究報告に同じ。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照。

2. 学会発表

別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈石灰化と肥満との関係に関する研究

研究分担者 山本 秀也 広島大学病院・循環器内科学・講師

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

C. 研究目的

研究分担者は広島大学循環器領内科学教室にて大学院生を指導しており、同時に多列CTを用いたプラーク評価について実績を挙げている。本研究の遂行に際して、研究代表者を補佐し、実務面を支える。

B. 研究方法

前述の総括研究報告に同じ。

C. 研究結果

前述の総括研究報告に同じ。

D. 考察

前述の総括研究報告に同じ。

E. 結論

前述の総括研究報告に同じ。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照。

2. 学会発表

別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連について
の多施設・前向き追跡調査
PREDICT全体会議

開催場所 G605(東京国際フォーラム ガラス棟6F)

開催日時 平成 22 年 9 月 18 日(土) 時間 18 時 30 分-19 時 30 分

1. 挨拶 (広島大学循環器内科学 木原 康樹)
2. CRC 派遣について (資料 3)
3. 登録状況について (資料 4)
4. 1 年後の患者追跡について
5. その他

(資料 1) PREDICT 全体会議出席者リスト

(資料 2) 前回会議の議事録(2010 年 3 月 6 日)

(資料 3) CRC 派遣について

(資料 4) 登録状況について

(資料 5) PREDICT ホームページ

資料 3

治験コーディネーター(CRC)派遣

平成 22 年度厚生労働科学研究費において専門の CRC の雇用・派遣を目的とした研究費の大幅な増額が認められた。これにより参加各施設の必要に応じてデータ入力のための CRC を雇用する目処が立った。

全国にて業務を展開しているサイトサポート・インスティテュート(株)に依頼。

業務内容

①データ入力業務と②患者説明業務の 2 本立てを検討している。

①データ入力業務

○会社から CRC をフルタイムで派遣する (通常 9 時から 5 時まで)。

○CRC の業務への慣れもあるが、1 日当たり 20 件の入力を予定している。

○その際、院内で WEB 入力すると WEB 環境に左右される事も含め、時間がかかることが予想されるので、一旦、紙媒体でデータ収集を行い、会社に持ち帰ってまとめて入力するという流れを想定中である。

○各施設において CRC との契約が必要になるが、費用はすべて厚生労働科学研究費から負担する。

○入力データが 20-50 件溜まったら、CRC をまとめて派遣することを予定している。

②患者説明業務

○患者登録時に先生方に代わって患者への説明を行う。

○CT 検査や外来に合わせて曜日を決めて派遣することを検討中である。

○患者説明のない空いた時間には①のデータ入力も合わせて行うことも可能である。

○説明患者数はあらかじめ 100 名とか 200 名とか決めておく。

○費用はすべて厚生労働科学研究費から負担する。

以上、貴院の実情にあった CRC の運用を行うには一度会社の担当者と詰めておく必要がある。

CRC 業務に関する質問、要望

○検査の同意・説明

○CRC が患者に電話連絡して生死の確認、および患者の来院を促していただくなどの仕事をして欲しい。

資料 5

PREDICT Home page

<http://www.predict-study.jp/>

- 参加施設専用ページ (ID;plaque, パスワード;mdct)、
Q &A, 登録情報、お知らせ、計画書・問診票などダウンロード可
- データ入力ページ(各施設固有のログインID、パスワード)

資料4-3

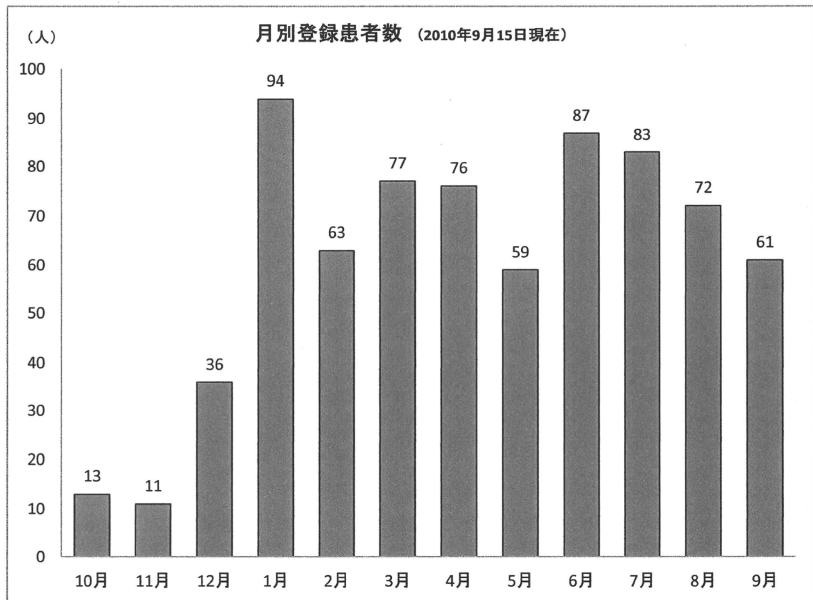
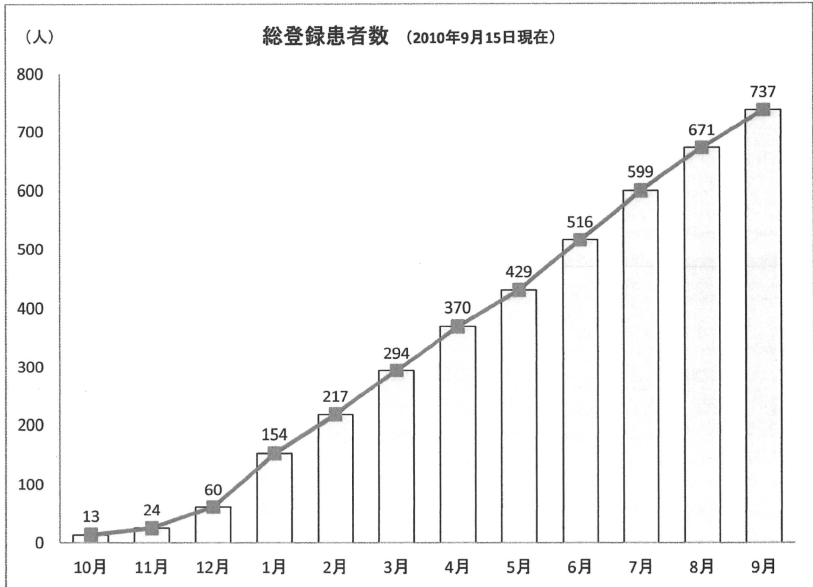
PREDICT途中解析 (2010年9月15日現在<N=740>)

患者背景:	入力データ数	
年齢	734	66.3 ± 9.9
性別 (男/女)	734	502 (68%) / 232 (32%)
BMI	695	24.2 ± 3.4
腹囲 (cm)	651	86.3 ± 9.7
最高血圧 (mmHg)	687	138 ± 19
最低血圧	686	80 ± 27
既往歴		
ECG異常	557	233 (42%)
狭心症	573	146 (25%)
OMI	553	71 (13%)
PCI 既往	573	110 (19%)
stentあり		14 (2%)
脳血管疾患	548	53 (10%)
大動脈疾患	570	13 (2%)
末梢血管病	552	31 (6%)
CTを施行する理由に至った胸部症状		
非典型的な狭心症状	564	145 (26%)
典型的な狭心症状		102 (19%)
異型狭心症疑		23 (4%)
ACS疑		5 (0.8%)
なし		173 (31%)
その他		118 (21%)
危険因子		
高血圧	577	70%
脂質異常症	577	68%
糖尿病	578	29%
危険因子:喫煙, 禁煙	563	15%, 29%
家族歴	548	33%
血液検査		
WBC (X10 ³) (μl)	530	6.1 ± 1.8
Plt (X10 ⁴) (μl)	530	21.5 ± 5.2
BS(mg/dl)	548	122 ± 53
HbA1c (%)	541	5.9 ± 1.1
T-Chol (mg/dl)	517	196 ± 36
TG (mg/dl)	554	144 ± 8.7
HDL-C (mg/dl)	548	57.8 ± 16.2
LDL-C (mg/dl)	548	115 ± 33.5
UA (mg/dl)	522	6.2 ± 6.2
Cr (mg/dl)	558	0.82 ± 0.43
CRP (mg/dl)	320	0.18 ± 0.54
hs-CRP (mg/dl)	163	0.17 ± 0.39
eGFR	558	68.9 ± 33.1
Framingham risk score	431	7.1 ± 3.4

資料4-4

PREDICT途中解析 (2010年9月15日現在<N=740>)

登録前服薬状況		
ACE阻害薬	545	44 (8%)
ARB	546	195 (36%)
カルシウム拮抗薬	549	238 (43%)
β遮断薬	542	95 (43%)
スタチン (Intensive/その他)	546	183 (34%) / 61 (11%)
フィブレート系	543	22 (4%)
EPA その他	543	32 (6%)
α ¹ ルシタ ¹ セ ¹ 阻害薬	547	44 (8%)
インスリン 服薬	547	23 (4%)
ワーファリン	544	30 (6%)
アスピリン	547	194 (35%)
その他の抗血栓薬	547	89 (16%)
CT撮影条件:		
撮影時心拍数	502	58 ± 14
ECG同期法 prospective	484	347 (61%)
retrospective		137 (39%)
β遮断薬使用	416	333 (80%)
造影剤ヨード含有量	327	
370 mg/ml / 350 / 300		140 (43%) / 113 (35%) / 68 (21%)
320 / 240		4 (1%) / 2 (0.6%)
造影剤量(ml)	524	45.0 ± 23.6
CT撮影プロトコール DLP	309	774 ± 556
(mSV)		13.2 ± 9.6
prospective DLP		611 ± 574
(mSV)		10.4 ± 9.8
retrospective		1075 ± 388
(mSV)		18.2 ± 6.6
CTの合併症内容と重要度:合併症有無	563	4 (0.7)
造影剤アレルギー		4、すべて軽症
腎機能悪化		0
血管外皮下漏出、静脈炎		0
初回CT後の介入:		
CT後の方針		
2年後CTA予定	58	47
経過観察		11
ACS発生	37	
AMI		1 (3%)
CAG	40	16 (40%)
PCI	38	6 (16%)
CABG	34	1 (3%)



資料4-2

3) 施設・月別登録件数(2010年9月15日現在)

2010年9月15日現在

施設名	登録件数													合計
	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月		
広島大学	12	5	13	38	11	12	21	26	25	18	8	11	200	
JA広島総合病院	1	6	15	8	3	7	7	5	10	17	5		84	
藤沢市民病院 循環器科				1		12					19	41	73	
四日市社会保険病院循環器科			1	5	15	14	16	6	4			2	63	
土谷総合病院心臓血管センター循環器内科			7	11	14	11	9			4			56	
日本大学 循環器内科学				8	11	5	6	4	6	4		2	46	
市立宇和島病院 循環器科				9	3	8	4	6	1	4	4	6	45	
東京医科大学						7	9	9	4	8	1		38	
高瀬クリニック 循環器科				5					30				35	
順天堂大学				6	5	1	3	3	4	4	3		29	
近畿大学医学部 循環器内科学教室									2	11	4		17	
広島原爆障害対策協議会										10	3		13	
小倉記念病院										1	9		10	
杏林大学 第二内科											6	2	8	
愛媛大学 放射線科											6		6	
大阪掖済会病院 循環器科				3	1		1						5	
静岡総合病院										2	1	2	5	
山口大学大学院器官病態内科学											3	1	4	
黒沢病院画像センター									1				1	
新古賀病院													1	
合計	13	11	36	94	63	77	76	59	87	83	72	67	739	

4) CD-R回収率(9/13時点): 55% (402枚)