

201021021A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 内藤 博昭

国立循環器病研究センター

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 内藤 博昭

国立循環器病研究センター

平成 23 (2011) 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. 分担研究報告書

1. 動脈硬化性疾患危険因子の性差と予防に関する研究
筒井裕之・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
2. マルチスライスCTによる心機能評価の有用性に関する研究
久保田功 二藤部丈司・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
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関東地域での症例
登録体制の作成と運用
吉村道博・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
4. 血管内皮機能と虚血性心疾患における危険因子の性差に関する研究
鄭 忠和・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
5. 家族性高コレステロール血症における主要リスク因子数とCADリスク
斯波真理子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 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研究
—登録データの状況および評価方法—
嘉田晃子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

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 国立循環器病研究センター 病院長

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値など）用の血清サンプルも収集した。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し、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することを目的とした。冠動脈 CT を受けた 1984 名のデータを収集し横断的に解析したところ、女性の冠動脈石灰化は 50 歳から狭窄の頻度は 60 歳代から年齢とともに高くなり、男性に近づくことが CT でも確認された。また、冠リスクの集積が石灰化や狭窄に寄与する割合は女性の方が男性より大きいことが明らかとなった。特に糖尿病や喫煙が強く影響し、その対策が必要であると考えられる。冠動脈の高度石灰化は男女ともに狭窄と強い関連を示しましたが、男女での関連の強さの違いは今後の検討課題とした。今後追跡コホート研究により冠動脈の石灰化、狭窄、および新しい指標である壁肥厚が、心筋梗塞や脳卒中の予測因子となりえるかどうかを検証する。

分担研究者

友池仁暢	榊原記念病院	病院長
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
岡村智教	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学 教授
宮本恵宏	国立循環器病研究センター	予防健診部、予防医学疫学情報部 部長
後藤葉一	国立循環器病研究センター	心臓内科部門 部長
池田智明	国立循環器病研究センター	周産期治療部 部長
河野雄平	国立循環器病研究センター	内科高血圧・腎臓病部門 部長
東 将浩	国立循環器病研究センター	放射線診療部 医長
野口 輝夫	国立循環器病研究センター	心臓内科部門 医長

斯波真理子	国立循環器病研究センター	研究所 室長
嘉田晃子	国立循環器病研究センター	先進医療・治験推進部 室員

研究協力者

西村 邦宏	国立循環器病研究センター	後藤大祐	北海道大学医学研究科
浅島弘志	函館中央病院	町田正晴	苫小牧市立病院
岡本 洋	国病機構北海道医療センター	柿木滋夫	小樽協会病院
米谷圭史	北斗病院	松尾尚志	溪和会江別病院
森田英晃	大阪医科大学	古川 裕	神戸市立医療センター
北井 豪	神戸市立医療センター	二藤部丈司	山形大学医学部
宮本卓也	山形大学医学部	岩山忠照	山形大学医学部
屋代祥典	山形大学医学部	本田晋太郎	山形大学医学部
長谷川寛真	山形大学医学部	川井 真	東京慈恵会医科大学
阿南郁子	東京慈恵会医科大学	福田国彦	東京慈恵会医科大学
佐久間 亨	東京慈恵会医科大学	川崎友裕	医療法人天神会新古賀病院
宮田昌明	鹿児島大学医学研究科	李 相崎	鹿児島市立病院
佐々木雄一	鹿児島市立病院	皆越真一	鹿児島医療センター
中島 均	鹿児島医療センター	片岡哲郎	鹿児島医療センター
入来泰久	鹿児島医療センター	瀬戸口 学	鹿児島医療センター

A. 研究目的

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。

そこで、本研究は以下を目的とした。

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。

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。

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ュンを行う。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

ポで一括算出する。

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研究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

横断研究として、2008年12月から2010年11月にCT検査を実施した1984名 (女性627名) のデータを集計した。心筋梗塞や脳卒中の発症との関連を調べる前向き追跡コホートの目標は1200名以上で、700名 (女性317名) を登録した。

①冠動脈壁厚の評価法の開発

冠動脈壁のプラークの有無と大きさの指標となる冠動脈壁厚の評価法として、冠動脈の平均壁厚を測定する方法を開発した。

冠動脈の平均壁厚は、外部体積と冠動脈の長さから冠動脈を円柱と仮定して算出した平均血管外径と、同じく内腔容積と冠動脈の長さから算出した平均血管内径より求めた。

33名で算出した右冠動脈、左主幹から前下行枝、左回旋枝の冠動脈壁厚の平均値はいずれも1mm強で、従来の報告とほぼ同じ結果となっていた。(下表)

(表) 冠動脈壁厚の算出

②横断研究

2008年12月から2010年11月にCT検査を実施

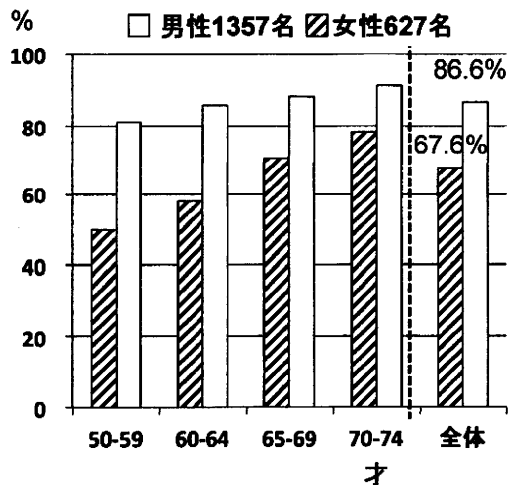
n=33	血管径	壁容積	平均壁容積	平均壁厚
	(mm)	(mm ³)	(mm ³)	(mm)
右冠動脈	3.3±0.7	1719±609	15.3±3.1	1.1±0.1
左主幹+前下行枝	3.1±0.6	1256±299	14.1±2.3	1.1±0.1
左回旋枝	2.7±0.5	761±344	13.8±3.2	1.1±0.2

した1984名 (女性627名) について、冠リスク因子 (肥満 (BMI \geq 25)、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙) と冠動脈石灰化、冠動脈狭窄について検討した。

冠動脈に石灰化を有した男性は全体で87%、女性は68%であり、左右冠動脈主要部に50%を越える狭窄を有する者は男性で55%、女性で36%であった。

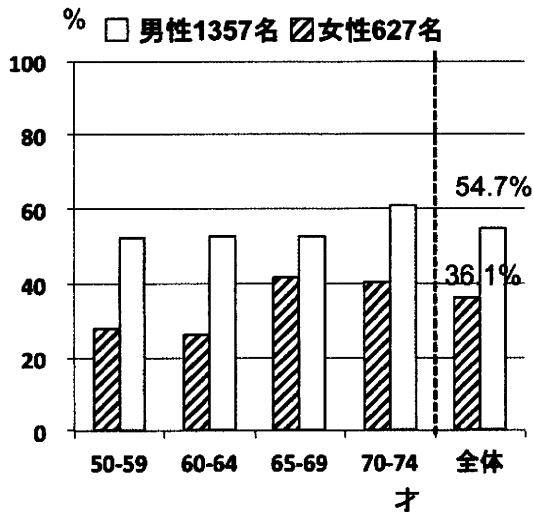
男性は50歳以上74歳まで、年齢による変化は少ないが、女性では石灰化、狭窄とも年齢とともに進行し、動脈硬化性変化が男性に追いついた。(下図)

石灰化有りの割合



狭窄有りの割合

(冠動脈に50%をこえる狭窄)



さらに。冠動脈の石灰化と、年齢、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙の6つのリスク因子の関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、男女とも高血圧、糖尿病、高脂血症が有意な関連を示し、女性では糖尿病、高血圧、喫煙のオッズ比が男性に比べて高く、加えて男性では肥満、女性では喫煙が有意な関連を示した。(右表)

(表) 冠動脈石灰化と関連する危険因子

P<0.1の因子	OR	95%CI	
男性			
年齢	1.05	1.03	1.08
肥満(BMI \geq 25)	1.48	1.03	2.11
高血圧	1.48	1.05	2.09
糖尿病	2.08	1.4	3.1
高脂血症	1.54	1.09	2.17
女性			
年齢	1.1	1.06	1.13
喫煙	2.42	1.34	4.42
高血圧	2.3	1.53	3.44
糖尿病	3.52	1.94	6.37
高脂血症	1.85	1.23	2.79

さらに年齢を調整して、冠リスク因子数と石灰化との関連をみると、保有因子数の増加により男女とも石灰化のオッズ比は高くなり、男性でのリスクの寄与度の合計が41%であるのに対し、女性では61%と、石灰化病変への寄与割合は女性の方が高いと考えられた。

冠動脈狭窄についての検討では、男性では高血圧、糖尿病が、女性では年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症が有意な正の関連を示した。男女とも糖尿病のオッズ比が高く、冠リスク因子数の増加により男女とも狭窄のオッズ比は高くなり、男性でのリスクの寄与度の合計は40%、女性では61%と、石灰化と同じように、女性は男性より狭窄病変へのリスクの寄与割合が高かった。(下表)

(表) 冠動脈狭窄と関連する危険因子

P<0.1の因子	OR	95%CI	
男性			
年齢	1.02	1	1.04
喫煙	0.79	0.62	1
高血圧	1.42	1.12	1.82
糖尿病	2.32	1.81	2.97
高脂血症	1.24	0.97	1.57
女性			
年齢	1.05	1.01	1.08
喫煙	1.56	0.95	2.56
高血圧	1.55	1.04	2.3
糖尿病	2.33	1.53	3.55
高脂血症	1.65	1.12	2.43

③追跡コホート700例の登録状況

ベースラインの背景では、女性の方が胸痛を理由にCT検査を受けた者が多く、また88%は出産経験ありで92%の方が閉経後であった。(下表)
(表) 追跡コホートのベースラインデータ (n=700)

	男性	女性	P
n	383	317	
年齢	64.5±6.7	65.5±6.3	0.0449
CT検査理由=胸痛症状	168 (43.9)	212 (66.9)	<0.0001
CT検査理由=負荷心電図陽性	74 (19.3)	55 (17.4)	0.5032
CT検査理由=その他	210 (54.8)	114 (36.0)	
高血圧, n(%)	238 (62.1)	188 (59.3)	0.4752
高脂血症, n(%)	182 (47.5)	167 (52.7)	0.1711
糖尿病, n(%)	119 (31.1)	60 (18.9)	0.0003
肥満(BMI>25), n(%)	149 (38.9)	92 (29.0)	0.008
喫煙, n(%)	320 (83.6)	60 (18.9)	<0.0001
現在喫煙, n(%)	79 (20.6)	23 (7.3)	<0.0001
出産あり, n(%)	-	278 (87.7)	-
閉経, n(%)	-	292 (92.1)	-

平均(SE)

追跡コホートの必要症例数について、横断研究の結果をもとに石灰化ありの割合が男性75%、女性50%とし、石灰化ありでのイベント発生率を5%、なしでの発生率を1%程度と仮定すると、男女各600例、合計1200症例で、石灰化の有無によるイベント発生率の違いを捉えられることがわった。1200例以上を目標に2年間の登録期間延長を行う予定とした。

冠動脈狭窄の関連因子の検討では、Agatstonスコア300超を冠動脈の高度石灰化指標として、多変量解析を行なうと、男女とも冠動脈狭窄と高度石灰化は強い関連を示した。

D. 考察

冠動脈動脈硬化症の性差を調べるために冠動脈CTを受けた1984名のデータを収集し横断的に解析した。女性の冠動脈石灰化は50歳から狭窄の頻度は60歳代から年齢とともに高くなり、男

性に近づくことがCTでも確認された。

冠リスクの集積が石灰化や狭窄に寄与する割合は女性の方が男性より大きいことが明らかとなった。特に糖尿病や喫煙が強く影響し、その対策が必要であると考えられる。

また冠動脈の高度石灰化は男女ともに狭窄と強い関連を示しましたが、男女での関連の強さの違いは今後の検討課題とした。

今後コホート研究により冠動脈の石灰化、狭窄、および新しい指標である壁肥厚が、心筋梗塞や脳卒中の予測因子となりえるかどうかを検証する。

E. 結論

女性の冠動脈石灰化と狭窄の頻度は年齢とともに高くなり、男性に近づいた。

冠リスクの集積が石灰化や狭窄に寄与する割合は女性の方が男性より大きく、特に女性においては糖尿病や喫煙が強く影響し、女性の冠動脈疾患の予防としてその対策が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

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

Ⅱ. 分担研究報告書

動脈硬化性疾患危険因子の性差と予防に関する研究

研究分担者 筒井裕之 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学 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。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た。

（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、国立病院機構北海道医療センター、函館中央病院に北海道大学病院自体を合わせて84例の症例登録が行われ、現在追跡調査を行っている。

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、前向きコホート研究を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

①Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H: Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(2): 193-199, 2010

Arterioscler Thromb Vasc Biol 30(2): 193-199, 2010

②Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators: Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2010 Jun 12. [Epub ahead of print]

③Oyama N, Goto D, Sasaki T, Tsutsui H, Tamaki N, Terae S, Shirato H: 64-Slice MDCT imaging of endocardial cushion defect associated with other cardiac and extracardiac abnormalities. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 4(3): 218-220, 2010

④Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Yokota T, Goto K, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators: Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients

hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 74(12): 2605-2611, 2010

⑤Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H: Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 160(6): 1156-1162, 2010

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

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（国立病院機構北海道医療センター）

浅島弘志（函館中央病院）

マルチスライス CT による心機能評価の有用性に関する研究

研究分担者 久保田功 山形大学医学部第一内科

研究協力者 二藤部丈司 山形大学医学部第一内科

研究要旨 最近、冠動脈疾患患者あるいはそれを疑う症例に対してマルチスライス computed tomography (MSCT) を施行し、冠動脈狭窄やプラークの程度と性状を評価することが可能になった。同時に、左室、左房造影から心機能評価もできるため、心疾患の包括的評価が可能である。しかし、MSCT による心機能評価の有用性については報告が少なく、確立されていない。今回、心疾患患者に対して施行した心臓 CT から心機能を評価した。心臓カテーテル検査から得られた肺動脈喫入圧と血中 BNP 値は、左室駆出率 (LV-EF) と有意な負の相関関係、また、左房最大容積 (LA-MAX) とは有意な正の相関関係が認められた。LVEF<40%かつ LA-MAX>60ml/m² の群は他の群と比較し有意に心イベントが大きいことが示された。MSCT から得られた左室駆出率と左房容積によって、心機能評価とその予後を推定することが可能である。

A. 研究目的

器質的心疾患を有する患者において、MSCT による心機能評価の有用性について検討する。

(倫理面への配慮)

書面による患者の同意のもと、得られたデータは匿名化し使用した。

B. 研究方法

MSCT を施行された男性 138 名、女性 70 名 (平均 66_±12 歳) で、基礎疾患は虚血性心疾患 153 名 (74%)、拡張型心筋症 25 名 (12%)、弁膜症 21 名 (10%)、その他 9 名 (4%)。心エコーによる平均左室駆出率は 56.6_±16%。評価項目は MSCT による左室拡張末期容積 (LVEDVI; ml/m²)、収縮末期容積 (LVESVI; ml/m²)、左室駆出率 (LVEF; %)、左房容積 (LA-MAX; ml/m²)。また、スワンガンツカテーテルによって心内圧を測定した。心イベントは心不全入院、心臓死とし、予後に関する因子について Cox ハザード解析、Kaplan-Meier 解析を行った。

C. 研究結果

MSCT から得られた LVEF は心臓カテーテル検査から得られた肺動脈喫入圧 (PCWP)、および血中 BNP 値とそれぞれ有意な負の相関を認めた ($r=0.23, P<0.05$, $r=0.29, p<0.01$)。また、LA-MAX は PCWP、および血中 BNP 値とそれぞれ有意な正の相関関係を認めた ($r=0.23, P<0.05$, $r=0.36, p<0.01$)。Cox ハザード多変量解析によって、心イベントを予測できる因子は、LVEF (HR 8.7, $p=0.045$) と LA-MAX (HR 6.6, $p=0.025$) であった。LVEF と LA-MAX の中央値で分けた 4 群間において、LVEF <40% かつ LA-MAX >60ml/m² の群は他の群と比較し有意に心イベントが多いことが示された。

D. 考察

心臓 CT は、冠動脈狭窄の評価やプラーク性状を評価することと同時に、左心室と左心房が造影されるため、それらをもとに volumetry が可能である。そのデータをもとに LVEDVI, LVESVI, EF, LA-MAX を測定し、心機能の指標とし、その有用性を検討した。LV-EF と LA-MAX は PCWP、血中 BNP 値との有意な相関が得られたことから、MSCT による volumetry は、血行動態を評価できる可能性が示唆された。また、LVEF<40%かつ LA-MAX>60ml/m² の指標によって、予後の推定も可能であった。以上より、MSCT によって冠動脈評価のみならず、心機能やリスク層別化も含めた包括的評価が可能であると考えられる。

E. 結論

MSCT から得られた左室駆出率と左房容積によって、心機能評価とその予後を推定することが可能である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Yashiro N et al: Endogenous Sex hormones are associated with Cardiac Function measured by Multi Detector Computed Tomography (MDCT) in older men.

The 75th annual scientific meeting of the Japanese circulation society, Yokohama, March, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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 関東地域での症例登録体制の作成と運用

研究分担者 吉村道博 東京慈恵会医科大学 循環器内科学 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。本研究では関東地域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症例登録体制を作成し、コホートを作成する。本年度は昨年度に引き続き症例登録体制の確立と症例登録を行った。

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、関東地域の 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

関東地域の 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している登録参加施設として、東京慈恵会医科大学において参加を得ることができた。すでに、拠点病院となる東京慈恵会医科大学では倫理委員会の承認をうけ 14 症例の登録を行っている。このうち 9 症例は 1 年間の追跡調査を行い、イベントの発生は認めなかった。

D. 考察

関東地域は日本全体の中で最も多くの人口を有し、特に東京都は全国から人口が集積し、世界でも最も人口の多い都市圏である。特に女性の生活スタイルは日本の他の地域と比べて異なっていることが予想される。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

関東地域で 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を実施している施設が参加する症例登録体制を作成することができ、症例登録を行った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

①佐久間亨、阿南郁子、福田国彦：Beyond 64-slice MDCT Dual Source CT. 日獨医報 55：36-42、2010.

②Ota M, Anan I, et al：Severe lasting coronary spasm detected by multi-detector row computed tomography. International Journal of Cardiology in press, 2010.

2. 学会発表

①Anan I, et al：A Relationship between Assessment of Coronary Stenosis Using Computed Tomography Angiography and

Fractional Flow Reserve in Patients with Coronary Artery Disease. The 74th annual scientific meeting of the Japanese circulation society. Kyoto, March, 2010.

②太田正人、吉村道博ほか：64 列 MDCT により冠動脈トーマス亢進を捕らえた冠攣縮性狭心症の 1 例. 第 218 回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、12 月、2010 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

福田国彦（東京慈恵会医科大学 放射線医学教授）

佐久間亨（東京慈恵会医科大学 放射線医学）

川井真（東京慈恵会医科大学 循環器内科学）

阿南郁子（東京慈恵会医科大学 放射線医学）

血管内皮機能と虚血性心疾患における危険因子の性差に関する研究

研究分担者 鄭 忠和 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 教授

研究要旨 正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、内皮依存性血管拡張反応（%FMD）と、冠血管危険因子との関連性について検討し、HDL コレステロールが%FMD に最も強い影響を及ぼすことが明らかになった。次に、なぜ女性においてのみ HDL コレステロールが%FMD に影響を及ぼすのか、より詳細なメカニズム解明のために、酸化 LDL との関連を検討した。代表的な酸化 LDL である MDA-LDL は、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めることを明らかにし、女性では、HDL コレステロールが抗酸化作用を介して酸化 LDL を減弱させ、冠動脈血管内皮を改善することが示唆された。さらに、慢性腎臓病と虚血性心疾患の関連に及ぼす性差の影響についても検討し、女性においては、HDL コレステロールが、慢性腎臓病の抑制を介して虚血性心疾患発症予防に寄与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年の性差に注目した研究により、虚血性心疾患の成因、出現症状、危険因子などに性差のあることが明らかになりつつある。本研究の目的は、①閉経後女性における冠動脈内皮機能に及ぼす危険因子について検討することと、②虚血性心疾患と慢性腎臓病との関与における性差を検討することである。

B. 研究方法

①冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変（狭窄率>30%）を認めない閉経後女性 50 名（平均年齢 68±8 歳）、男性 93 名（平均年齢 66±8 歳）において、内皮依存性血管拡張反応（%FMD）を測定した。②当科にて冠動脈造影検査を施行された連続 2595 名（女性 832、男性 1763 名、平均年齢 65 歳）におい

て、虚血性心疾患における慢性腎臓病の関与の性差を検討した。虚血性心疾患は冠動脈造影で冠血管狭窄率 50%以上の有意狭窄病変を有する症例と定義した。慢性腎臓病は eGFR < 60 mL/min/m² と定義した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコールは、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、それぞれの症例には、書面にて研究参加への承諾を得た。

C. 研究結果

①冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変を認めない閉経後女性群では、単回帰分析で %FMD と中性脂肪は有意な負の相関を認め、%FMD と HDL コレステロールは有意な正の相関を認めた。男性群では上記因子と %FMD との間に相関を認めなかった。

閉経後女性群における中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールを用いた重回帰分析では HDL コレステロールのみが%FMD と有意な正の相関を示した。さらに、MDA-LDL の平均値は男女で有意差認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めた。

②冠動脈造影検査を施行された連続 2595 名において、ロジスティック回帰分析で虚血性心疾患の有無と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL コレステロール、年齢、eGFR であり、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった。また、ロジスティック回帰分析で慢性腎臓病の有無と有意な関連を認めたのは、女性では HDL コレステロールであり、男性では年齢であった。

D. 考察

HDL コレステロールの心血管死亡率に及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されているが、女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことが本研究により明らかにされた。

さらに、女性においては、HDL コレステロールが、慢性腎臓病の抑制を介して虚血性心疾患の発症予防に寄与している可能性が考えられる。

E. 結論

冠動脈内皮機能、さらに虚血性心疾患と慢性腎臓病との関連における危険因子の性差を検討した結果、女性では、HDL コレステロールが重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1. Yoshikawa A, Tei C, et al. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. 3rd International Congress in Gender Medicine, September, 2008, Stockholm.

2. Yoshikawa A, Tei C, et al. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、平成 20 年 3 月、大阪

3. Yoshikawa A, Tei C, et al. HDL-cholesterol as a mediator to inhibit the uptake of oxidized LDL and a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. American College of Cardiology, March, 2009, Orland

4. 嘉川亜希子、鄭 忠和、他. 冠動脈造影症例 2595 例から検討した慢性腎臓病と虚血性心疾患の関連における性差. 日本性差医学・医療学会第三回学術集会（平成 22 年 2 月、東京

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。

分担研究報告

家族性高コレステロール血症における主要リスク因子数と CAD リスク

研究分担者 斯波真理子 国立循環器病研究センター研究所・室長

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体関連遺伝子の変異による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FH ヘテロ接合体は、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症(CAD)を主徴とし、動脈硬化症による冠動脈疾患がその予後を規定している。当院代謝内科受診歴のあるFH ヘテロ接合体329例のうち、当院初診時にCADを発症していなかった276例について、CAD発症リスクの後ろ向き調査を行った。経過中にCAD発症を認めた群(CAD(+))は53例、認めなかった群(CAD(-))は223例であった。CAD(+群)は、CAD(-群)に比し高齢であり、男性が多く、未治療時の総コレステロール値やLDLコレステロール値が高値、HDLコレステロール値が低値、アキレス腱厚が厚く、喫煙者が多く、高血圧、糖尿病を合併している人が多く、冠動脈疾患の家族歴を有する人が多かった。LDL以外のCADリスク因子(加齢、高血圧、糖尿病、喫煙、CADの家族歴、低HDL-C血症)の数によるCADリスクを解析し、2つ以上のリスクを有することで、CADリスクは著増することが示された。

研究協力者
国立循環器病研究センター
糖尿病・代謝内科

岩本 紀之
榎野 久士
岸本 一郎

国立循環器病研究センター
予防健診部

宮本 恵宏
渡邊 至

国立循環器病研究センター研究所
分子薬理部

山本 剛史
和田 俊輔
中谷 萌夏
柴田 栄子
井上 麻衣
湯浅 由美子
森本 恵
浦田 由美子

接合体は、高LDLコレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患(CAD)を示す。本研究においては、FH診療ガイドライン作成の基礎データとするために、FHのCADリスクを正確に把握してカテゴリー分類を行うことを目的とする。

危険因子動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007においては、LDL-C以外の主要危険因子として、加齢(男性 ≥ 45 歳、女性 ≥ 55 歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、CADの家族歴、低HDL-C血症(< 40 mg/dl)が挙げられており、これらの危険因子の数によって、リスクのカテゴリー分類がされ、それぞれについて、脂質管理目標値が定められている。

本研究においては、国立循環器病センター糖尿病・代謝内科に受診歴のあるFHヘテロ接合体329例のうち、当院初診時にCADを発症していなかった276例について、CAD発症リスクの後ろ向き調査を行った。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体関連遺伝子の変異による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。FHヘテロ

B. 研究方法

国立循環器病センター糖尿病・代謝内科を