

201021021B

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 20 年度～22 年度 総合研究報告書

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 20 年度～22 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告書	
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	
質問表	
説明文書	
EDC操作マニュアル	
II. 総合分担研究報告書	
1. 心臓リモデリングにおける内因性性ホルモンの意義に関する研究 久保田功 二藤部丈司	67
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の関東地域での症例 登録体制の作成と運用 吉村道博	69
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研究 －研究計画と実施における統計的事項－ 嘉田晃子	71
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
IV. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋）	99

I. 総合研究報告書

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、女性が医療機関を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)、造影剤の使用方法、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)、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

初年度に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受け、拠点施設を含める16施設で登録を行なった。

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

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

②横断研究

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)について、冠リスク因子(肥満(BMI≥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。(右図)

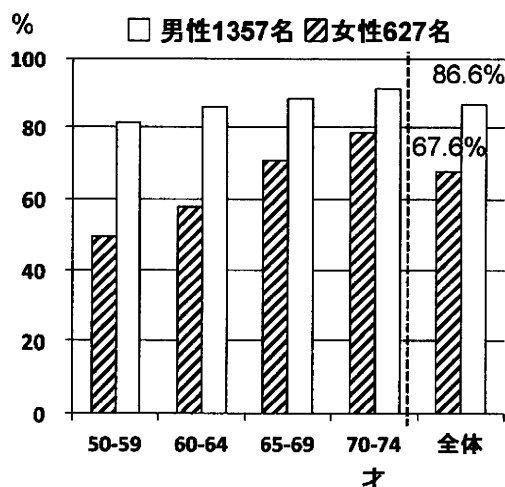
さらに、冠動脈の石灰化と、年齢、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙の6つのリスク

P<0.1の因子	OR	95%CI	
男性			
年齢	1.05	1.03	1.08
肥満(BMI≥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

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。(下表)

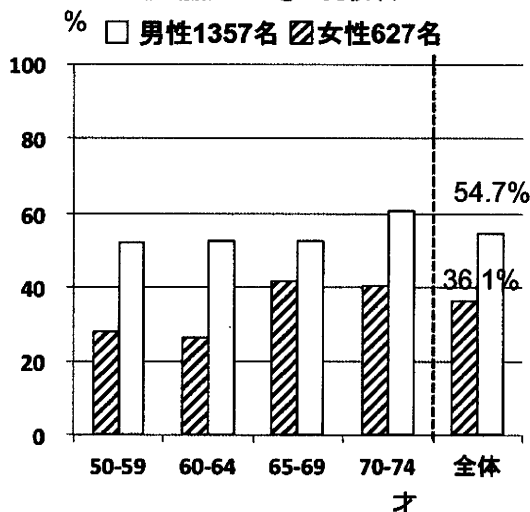
(表) 冠動脈石灰化と関連する危険因子

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

(資料)

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 2.3.3

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

NADESICO Study Protocol

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(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らず、“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 600 人以上と男性 600 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 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

の為の血液 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

本研究における追跡期間は、2020 年 3 月末日までとする。通院中の患者については各施設の担当医師が登録開始後、一年ごと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追跡期間の延長をおこなう。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。