

5 入力項目の説明

5.1 登録票の各項目

* : 必須入力項目を意味します。この記号がある項目は必ず入力してください。

項目	*	項目の説明
登録票		
登録日	*	初回データ入力時の日付が自動で入力されます。
施設ID	*	ログインしたユーザー名によって、事前に設定した施設IDが自動で入力されます。
施設別被験者番号(3桁)	*	1~998までの任意の番号を入力してください。3桁未満の番号の場合、前に0をつけて3桁で入力していただいても構いません。 *しかし、入力内容保存後には前につけた0は省略されて表示されます。 ※重複して施設別被験者番号を入力された場合、事務局から問合せをさせていただきます。
年齢(CT施行時の満年齢)	*	冠動脈CT施行時の満年齢を入力してください。
性別	*	「男」・「女」を選択してください。
同意取得日	*	同意取得日を選択してください。
選択基準		
(1) 冠動脈疾患の疑いで、冠動脈CT検査(64列またはチャンネル以上)を施行した。	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。
施行日	*	選択基準(1)で「はい」と回答した場合、冠動脈CT検査の施行日を選択してください。
冠動脈疾患の疑いの根拠(少なくとも一つ以上挙げて下さい。複数回答可。)	*	冠動脈疾患の疑いの根拠として、下の「胸痛症状」・「運動負荷心電図検査」・「その他」のうち、あてはまるものすべてに「はい」を選択し、あてはまらないものには「いいえ」を選択してください。 必ず一つ以上「はい」を選択してください。
胸痛症状	*	胸痛症状とは「胸痛」のみを意味します。
運動負荷心電図検査	*	以下のいずれかに該当すれば、「はい」を選択してください。 ・トレッドミル、マスター二階段負荷試験、運動負荷心筋シンチなどの検査で陽性と出たもの ・非典型的な心電図変化であっても、何かしらの変化があるもの また、この検査で陽性と出れば、他の検査で虚血が否定されても「はい」を選択してください。
その他	*	冠動脈疾患の疑いの根拠が「胸痛症状」「運動負荷心電図検査」以外である場合、「はい」を選択し、その他の詳細を入力してください。 *例えば、「その他」とは下記のような内容を含みます。 ・胸痛以外の胸部症状(胸部圧迫感)や虚血を疑わせる自覚症状 ・冠動脈CTを実施するに至った理由 (例:ホルター心電図などで無症候性心筋虚血が疑われる所見があるなど) ※ここでは、冠動脈CTの所見は入力しないでください。
→「はい」の場合は、詳細をご入力下さい。		
(2) 年齢は50~74歳の患者	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。
(3) 患者自身により文書により同意が得られた。	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。
除外基準		
(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。	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。 「心筋梗塞の既往がある」とは、冠動脈CT上所見が乏しくても、心筋梗塞の診断がついている症例も含み、該当すれば除外症例となります。 冠動脈血行再建術を予定している方では、「症例報告書」の検査などを冠動脈血行再建術までに実施してください。
(2) 川崎病の既往	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。
(3) 冠動脈奇形を有する者	*	「はい」・「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。 *「冠動脈奇形」とは、単純に低形成などではなく、評価に影響する奇形かどうかで判断してください。

(4) 家族性高コレステロール血症の患者	*	「はい」「いいえ」のうち、合致するものを選択してください。
(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患者	*	
(7) 重篤な精神・神経疾患で治療中の者	*	

5.2 症例報告書の各項目

人口統計学的データ		
身長	*	小数点以下第一位を四捨五入して、整数で入力してください。
体重	*	
腹囲	*	小数点以下第一位を四捨五入して、整数で入力してください。 腹囲の測定は、日本肥満学会の定義に基づき、 ①立位で ②本来の臍の高さ(腸骨と肋骨下縁との中間点) ③軽吸気時(息を吐ききって軽く吸った時) の値としてください。
血圧・脈拍数	調査日	* 血圧・脈拍数の測定日を選択してください。
	収縮期血圧	* 収縮期血圧・拡張期血圧をそれぞれ入力してください。 ただし、血圧の左右差が大きい患者の場合は、高い方の測定値を入力してください。
	拡張期血圧	* してください。
	脈拍数	* 脈拍数を入力してください。

病歴		
調査日	*	病歴の調査日を選択してください。
高血圧	*	「あり」「なし」「不明」のうち、合致するものを選択してください。
糖尿病	*	「あり」「なし」「不明」のうち、合致するものを選択してください。 ただし、境界型は、糖尿病に含めません。
高脂血症	*	「あり」「なし」「不明」のうち、合致するものを選択してください。 中性脂肪が高いだけなどの脂質異常症は、高脂血症に含めません。

服薬状況		
服薬の有無	*	冠動脈CT撮影時点での使用している薬剤の有無を選択してください。 同意取得時点ではありません。 「あり」の場合は、以下に薬剤名を入力してください。
服薬している薬剤	薬剤名(商品名)	使用している薬剤名を入力してください。 薬剤名が不明のものは入力不要です。 ただし、頓服薬は入力しないでください。

血液学的検査・生化学的検査・尿検査

検体採取日	検体採取日を選択してください。 検体の採取日ごとに、検査データを入力してください。 複数の日にわたって検査を行った場合は、画面下部の「項目の追加」をクリックして、その検査日と検査データを入力してください。
検体採取時の状態	* 検体採取時の状態として、「空腹・食前」「食後」「不明」のうち、いずれかを選択してください。
「食後」の場合は、食後時間をご入力下さい。	検体採取時の状態で「空腹・食前」を選択した場合のみ、食後時間を入力してください。 「1.5」のように小数部分(1時間未満)の場合には、小数点以下を切り上げて、整数値で入力してください。 例: 1.5 → 2 2.5 → 3
白血球数	整数で入力してください。
赤血球数	整数で入力してください。
ヘモグロビン	整数で入力してください。
ヘマトクリット	小数点以下第一位まで入力可能です。
血小板数	小数点以下第一位まで入力可能です。
総蛋白	小数点以下第一位まで入力可能です。
アルブミン	小数点以下第一位まで入力可能です。
総ビリルビン	小数点以下第一位まで入力可能です。
AST(GOT)	整数で入力してください。
ALT(GPT)	整数で入力してください。
γ-GTP	整数で入力してください。
BUN	小数点以下第一位まで入力可能です。
クレアチニン	小数点以下第二位まで入力可能です。
尿酸	小数点以下第一位まで入力可能です。
CK	整数で入力してください。
総コレステロール	整数で入力してください。
トリグリセリド	整数で入力してください。
LDLコレステロール	整数で入力してください。
HDLコレステロール	整数で入力してください。
血糖	整数で入力してください。
HbA1c	小数点以下第一位まで入力可能です。
Na	整数で入力してください。
K	小数点以下第一位まで入力可能です。
Cl	整数で入力してください。
尿タンパク	整数で入力してください。
尿糖	整数で入力してください。

MDCTレポート

LMT #5 有意狭窄	*	「あり」「なし」「判定不能」のうち、合致するものを選択してください。
LAD #6 有意狭窄	*	
LAD #7 有意狭窄	*	
LCx #11 有意狭窄	*	
LCx #13 有意狭窄	*	
RCA #1 有意狭窄	*	
RCA #2 有意狭窄	*	
RCA #3 有意狭窄	*	

改訂履歴

Version	改訂日	改訂内容	改訂者
1.0	2009/1/23	初版制定	株式会社アスクレップ
2.0	2009/2/19	第2版制定	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
3.0	2009/3/3	第3版制定	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
4.0	2009/5/22	第4版制定	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
5.0	2009/9/9	第5版制定 1. 表紙:URL追記 2. P2②:スクリーンショット差し替え	株式会社アスクレップ
6.0	2009/12/24	第6版制定 1. 5.1登録票の各項目の施行日を必須入力項目に変更 2. 5.2症例報告書の各項目の検体採取時の状態を必須入力項目に変更 3.補足を追加	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

補足 入力時の注意事項

補足-1 臨床検査入力時の注意事項

①[症例報告書]-[臨床検査]-[検体採取時の状態]について

[検体採取時の状態]はVer6.0より必須入力項目にしました。

必須入力項目には*マークがついています。必ず入力願います。(未入力のままでは保存できません。)

②入力方法

[検体採取時の状態]のリスト項目は[空腹・食前] [食後] [不明] [採血なし](Ver6.0より追加した項目) [選択なし]です。

リストより選択して入力してください。

※採取時の状態がわからない場合は [不明]、採血をしていない場合は [採血なし] を選択してください。

登録票

登録日	<input type="text"/>
施設ID	<input type="text"/>
施設別被験者番号(3桁) *	<input type="text"/>
年齢(CT施行時の満年齢) *	<input type="text"/> 歳
性別 *	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
同意取得日 *	<input type="text"/>

選択基準

- (1) 冠動脈疾患の疑いで、冠動脈CT検査
(64列またはチャンネル以上)を施行した。 *
- はい いいえ

施行日

冠動脈疾患の疑いの根拠

(少なくとも一つ以上挙げて下さい。複数回答可。)

- 胸痛症状 *
- はい いいえ
- 運動負荷心電図検査 *
- はい いいえ
- その他 *
- はい いいえ

→「はい」の場合は、詳細をご入力下さい。

- (2) 年齢は50～74歳の患者 *
- はい いいえ
- (3) 患者自身により文書により同意を得られた。 *
- はい いいえ

除外基準

- (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。 *
- はい いいえ
- (2) 川崎病の既往 *
- はい いいえ
- (3) 冠動脈奇形を有する者 *
- はい いいえ
- (4) 家族性高コレステロール血症の患者 *
- はい いいえ
- (5) 明らかに予後が制限される担癌患者 *
- はい いいえ
- (6) 現在、透析療法を行っている者 *
- はい いいえ
- (7) 重篤な精神・神経疾患で治療中の者 *
- はい いいえ

* 必須入力項目

人口統計学的データ

※ 小数点以下第一位を四捨五入し、整数で記入してください。

身長 * cm

体重 * kg

腹囲 cm

血圧・脈拍数

調査日 *

収縮期血圧 * mmHg

拡張期血圧 * mmHg

脈拍数 * (拍/分)

病歴

調査日 *

高血圧 * あり なし 不明

糖尿病 * あり なし 不明

高脂血症 * あり なし 不明

* 必須入力項目

服薬状況

服薬の有無 なし あり (「あり」の場合、以下に薬剤名のみ記載してください。)

No.	薬剤名 (商品名)
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

* 必須入力項目

血液学的検査・生化学的検査・尿検査

(複数の日にわたって検査を行った場合、「項目の追加」をクリックして、その検査日と検査データを入力してください。
特に指定のない場合は整数入力して下さい。)

検体採取日		<input type="text"/>	
検体採取時の状態		・ 空腹/食前 ・ 食後 ・ 不明	
	「食後」の場合は、食後時間をご入力下さい。	食後 <input type="text"/> 時間	
白血球数		<input type="text"/>	/mm ³
赤血球数		<input type="text"/>	× 10 ⁴ /mm ³
ヘモグロビン	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	g/dL
ヘマトクリット	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	%
血小板数	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	× 10 ⁴ /mm ³
総蛋白	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	g/dL
アルブミン	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	g/dL
総ビリルビン	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	mg/dL
AST(GOT)		<input type="text"/>	IU/L
ALT(GPT)		<input type="text"/>	IU/L
γ-GTP		<input type="text"/>	IU/L
BUN	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	mg/dL
クレアチニン	(小数点以下第二位まで入力可能)	<input type="text"/>	mg/dL
尿酸	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	mg/dL
CK		<input type="text"/>	IU/L
総コレステロール		<input type="text"/>	mg/dL
トリグリセリド		<input type="text"/>	mg/dL
LDL コレステロール		<input type="text"/>	mg/dL
HDL コレステロール		<input type="text"/>	mg/dL
血糖		<input type="text"/>	mg/dL
HbA1C	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	%
Na		<input type="text"/>	mEq/L
K	(小数点以下第一位まで入力可能)	<input type="text"/>	mEq/L
Cl		<input type="text"/>	mEq/L
尿タンパク		・ - ・ ± ・ + ・ ++ 以上	
尿糖		・ - ・ ± ・ + ・ ++ 以上	

MDCTレポート

MDCTレポートの入力方法

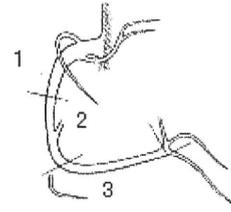
- 1) 表内のAHA分類に該当する冠動脈に>50%の狭窄があれば、“有意狭窄”の「あり」を選択して下さい。
表内のAHA分類以外に狭窄があっても記載する必要はありません。
(例: # 8, 9, 10, 12, 14, 15, 4AV, 4PD)
- 2) 表内のAHA分類に該当する冠動脈の石灰化や、アーチファクト等で判定不能な冠動脈があれば“有意狭窄”の「判定不能」を選択して下さい。

冠動脈の部位と有意狭窄の判定基準

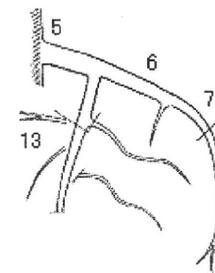
- ・ 冠動脈を左主幹部(LMT)、左前下降枝(LAD)、回旋枝(Cx)、右冠動脈(RCA)の4つに分ける。
- ・ LADは、AHA分類の# 6,7に>50%の狭窄があれば有意狭窄ありとする。
- ・ Cxは、AHA分類の# 11,13に>50%の狭窄があれば有意狭窄ありとする。
- ・ RCAは、AHA分類の# 1,2,3に>50%の狭窄があれば有意狭窄ありとする。

上記AHA分類には有意狭窄がなく、# 8, 9, 10, 12, 14, 15, 4AV, 4PDのみに狭窄がある場合は、当該の冠動脈には有意狭窄なしとみなします。

RCA



LCA



LMT #5 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
LAD #6 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
LAD #7 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
LCx #11 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
LCx #13 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
RCA #1 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
RCA #2 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能
RCA #3 有意狭窄 *	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 判定不能

Ⅱ. 総合分担研究報告書

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

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 男性に比して女性が、心血管疾患の有病率が低く、長寿であり、又、心機能が良好で、左室肥大を呈することが多いことがいくつかの疫学研究で報告されている。その理由はまだ明らかにされてはいないが、性ホルモンによる影響が考えられている。本研究の目的は、内因性性ホルモンと心臓リモデリングの関連を明らかにすることである。血中性ホルモン（テストステロン、エストラジオール）を測定し、Multislice computed tomography (MSCT) から得られた左房、左室容積、心機能との関連を検討した。有意な器質的心疾患を有さない症例において、血中テストステロン、エストラジオールは男性において正規分布していた。男性における血中エストラジオール値は左室駆出率と有意な負の相関を認めたが、左房、左室容積とは関連がなかった。血中テストステロンといずれの指標とも関連はなかった。男性における内因性女性ホルモンは左室収縮能に影響している可能性がある。

A. 研究目的

血中性ホルモンと心臓リモデリングの関連について、MSCT によって得られる volumetry などの形態指標を用いて検討する。

（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

虚血性心疾患が疑われて、MSCT を施行された男性 52 名（平均 66±8 歳）、女性 62 名（平均 65±6 歳）のうち、血中テストステロン値と血中エストラジオール値が正規分布していた男性 47 名を評価対象とした。評価項目は、64 列 MSCT 撮影から得られた左室拡張末期容積 (CT-LVEDVI)、収縮末期容積 (CT-LVESVI)、左室駆出率 (CT-LVEF; %)、左房容積 (CT-LAEDV)、左室壁厚 (CT-WT; mm) とした。また、血中テストステロン、血中エストラジオールは ELISA 法を用いて測定した。

C. 研究結果

女性はほとんど閉経後の症例であったために、テストステロン、エストラジオールいずれも感度以下であった。一方、男性の血中テストステロン、エストラジオールは正規分布していた。CT では有意な冠動脈病変は認めず、心収縮能は正常範囲であった。男性において、CT-LVEF は血中エストラジオールと有意な負の相関 ($n=47$, $r=-0.30$, $p<0.01$) を認めた。CT-LVESVI と血中エストラジオールに正の相関関係を認めた。男性における血中テストステロンと CT 各指標には一定の傾向は認められなかった。

D. 考察

男性に比して女性が、心血管疾患の有病率が低く、長寿であり、又、心機能が良好で、左室肥大を呈することが多いことが、これまで報告されている。その理由として性ホルモンによる影響が考えられているものの、十分に解明されていない。今回の検査結果によって、男性における内因性女性ホルモン(エストラジオール)が心収縮能に関連している可能性が示唆された。内因性性ホルモンが心臓リモデリングに影響しているかどうかは、性差に基づいた新たな治療を検討するうえで重要である。さらに、今後は、虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する症例において、内因性性ホルモンが、その後の心臓リモデリングや予後に影響するか否かを検討していくことを予定している。

E. 結論

男性における内因性女性ホルモンは左室収縮能に影響している可能性がある。しかし、その機序については今後の検討が必要である。

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、コホートを作成した。全期間である 3 年間で症例登録体制の作成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、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受け 14 症例の登録を行った。このうち 9 症例は 1 年間の追跡調査を行い、今年度末時点で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、症例登録を行うことができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

①阿南郁子、佐久間亨、福田国彦：冠動脈疾患患者における 2 管球心臓 CT の診断能に関する検討. 臨床放射線 54(1) : 170-175、2009.

② Ito K, Ogawa T, Yoshimura M : Severe coronary spasm occasionally detected by coronary computed tomography . European Heart Journal 30 (22) : 2768、2009.

③阿南郁子、佐久間亨：Dual-source CT. Rad Fan 7(10) : 20-22, 2009

④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.

⑤ Ota 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

①阿南郁子：2 管球 CT の虚血性疾患への応用. 第 21 回ソニック CT カンファレンス、大宮、6 月、2008 年.

②Ogawa T, et al: Additional evaluation for ischemia is required to perform CAG after

MSCT. The 73rd annual scientific meeting of the Japanese circulation society, Osak, March, 2009.

③Anan 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.

④阿南郁子ほか：5 年の経過で病変部に動脈硬化性狭窄を来した冠攣縮性狭心症の 1 例. 69 回心臓血管放射線研究会、東京、6 月、2009 年.

⑤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）

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－

研究分担者 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、これらを評価するための評価項目、解析方法、症例数など統計的な部分を検討し、設定した。登録開始 1 年後の時点で、登録されたデータを用いて症例数や追跡期間等の妥当性についての検討を行った。登録開始 2 年後、データの収集状況や登録されたデータの概略を把握し、診断に関する評価方法を検討した。

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し、研究計画書に設定する。登録開始 1 年後に症例数について再検討する。登録開始 2 年後にデータの収集状況と登録データの概略を把握し、診断についての評価方法の検討を行う。

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、症例数を検討し、研究計画書に設定する。

登録開始 1 年後に、登録されたデータを用いて症例数や追跡期間等の妥当性についての検討を行う。

登録開始 2 年後に、ベースラインデータの状況を把握するとともに、石灰化スコア (Agatston score) に基づく診断に関する評価・解析方法を検

討する。

(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 1.5%では検出力 89%、女性は石灰化なし群のイベント発生率が 1.5%では検出力 82%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こととした。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。

登録開始1年後、2009年10月末までに登録されたデータは314例（男性161例、女性153例）であった。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。

これをもとに、石灰化ありの割合を男性で75%、女性で50%と仮定する。石灰化ありの場合のイベント発生率を5%、石灰化なしの場合のイベント発生率を変化させ、ログランク検定、 $\alpha=0.05$ の設定においての症例数と検出力を検討した。その結果、男性ではイベント発生率が1.5、1.0、0.5%の場合に検出力69%、86%、97%となり、女性では67%、81%、92%となった。すなわち、石灰化の頻度より1200例以上で心血管イベントへの石灰化の影響が明らかにできることがわかった。

登録開始2年後、2010年12月末までに EDC システムを用いて収集された対象例数は700例（男性383例、女性317例）であった。EDC

(Electronic Data Capturing) システムで収集されるデータ以外では、対象例のうち、テストステロン、エストロゲン等の集中測定を行う検査値データが 665 件、アンケート調査票が 679 件収集されており、EDC データとほぼ同程度の進捗で収集、管理されている。

登録データについて、年齢は男性 66 (60-74) 歳、女性 66 (50-74) 歳であった (中央値、および範囲)。選択基準である冠動脈疾患の疑いの根拠は、胸痛症状が男性で 168 例(43.9%)、女性で 212 例(66.9%)、負荷心電図陽性が男性で 74 例(19.3%)、女性で 55 例(17.4%)、その他に非典型的胸部症状、心筋シンチ等での虚血症状、心電図異常などの理由によるものが男性で 210 例(54.8%)、女性で 114 例(36.0%)であった。

石灰化スコアは一括して独立して定量され、対象例のうち定量された症例は 697 例であった。石灰化スコアの分布は、男性では 70.3(0~5444.5)、女性では 7.7 (0~2552.4) であった。

石灰化ありの症例 (Agatston score=0) は男性では 295 人(77%)、女性では 169 人(53%)であった。性別年齢別の石灰化ありの割合は、表 1 のとおりであり、男女とも年齢が上がるとともに石灰化が増加を示した。

また、石灰化スコアを 300 以上の症例は、男性 82 人(21.4%)、女性 23 人(7.3%)であり、男女の違いが広がる様子を示した。

表 1. 性別年齢別石灰化ありの割合

	男性 石灰化あり n (%)	女性 石灰化あり n (%)
50~59 歳	54 (60)	17 (32)
60~64 歳	56 (76)	28 (39)
65~69 歳	89 (81)	46 (54)
70~74 歳	96 (88)	78 (74)
合計	295 (77)	169 (53)

D. 考察

登録データの状況について、2010 年 12 月末のデータにより検討を行った。石灰化の頻度は女性より男性で高く、男女とも年齢とともに増加した。石灰化の割合は、前年度の症例数検討において設定した割合 (男性で 75%、女性で 50%) とほぼ同様であった。したがって全体で 1200 例は、イベント発生率が石灰化ありで 5%、石灰化なしで 1.0 や 0.5% の場合、検出力 80% 以上で石灰化有無によるイベント発生の違いを検出できる例数と考えられる。

石灰化の分布は男性で高値に分布している特徴があり、年齢による違いがみられた。石灰化におけるより詳細な分析、カットオフ値の検討等においては、性別、年齢、その他の要因をサブグループとした解析、またはモデルに含めた解析が必要と考える。

また、イベントに対する石灰化スコアの診断能力を評価する際には、近年開発されてきている時間依存性の診断法の評価が有用であろう。

データの収集に関して、EDC によるベースラインデータは 700 例であり、石灰化データ、集中測定検査データ、質問票ともほぼ同程度に収集されてきている。今後、これらのベースラインデータとともに年度毎のイベント確認データの管理的確に行い、最終の評価へつなげていきたい。

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。

登録開始 1 年後、登録されたデータを用いて症例数等の妥当性について検討し、症例数が 1200 例でも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。

登録開始 2 年後、データの収集状況と登録データの概略を把握し、診断についての評価方法の検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Kada A. Diagnostic accuracy for binary tests with verification bias. ISCB2009. Prague, 24 Aug 2009.

Kada A, Yonemoto N. Characterizing diagnostic performance with combining several continuous test results. Montpellier, ISCB2010. 1 Sep 2010.

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：

西村邦宏（国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長）

榊原 恵、荒玉江里、高橋佳苗（国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部）

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧