

イベント詳細調査票
末梢動脈疾患【動脈硬化性末梢動脈閉塞症】

登録番号

記載日 20__年__月__日 担当医師名

施設名・診療科名 .

匿名化番号 患者イニシャル (姓) . (名)

記載者氏名

診断名(基礎疾患) 閉塞性動脈硬化症 閉塞性血栓血管炎 その他

イベントの分類 新規発症 増悪

発症年月日 20__年__月__日

検査 API 血管造影 エコー サーモグラフィ
 その他

症状

しびれ あり なし 不明

冷感 あり なし 不明

間歇性跛行 あり なし 不明

安静時疼痛 あり なし 不明

所見

潰瘍形成 あり なし 不明

壊疽 あり なし 不明

血管雑音 あり なし 不明

動脈拍動の減弱 あり なし 不明

検査日とともにAPI値、画像所見等について記載して下さい。また、発症前の状態および発症後の症状、所見、検査値、使用薬剤等の経過につきカルテから転載をお願いします。

有害事象調査票

登録番号

記載日 20__年__月__日

担当医師名

施設名

匿名化番号

患者イニシャル

(姓)

(名)

記載者氏名

事象内容

発現時期 異常値

発現に起因すると考えられる薬剤・コメント

| | | | |
|--|----------------|--|--|
| 1.横紋筋融解症 ミオパシーの症状に加え、血中、尿中のミオグロビン上昇、急性腎不全など | 20 年 月 日 | | |
| 1.ミオパシー 広範な筋肉痛、筋肉の圧痛などの症状とCPKの上昇(正常の5倍以上) | 20 年 月 日 | | |
| 3.肝機能障害 AST、ALTの著しい上昇(正常の3倍以上) | 20 年 月 日 | | |
| 4.失神 | 20 年 月 日 | | |
| 5.低血圧(収縮期血圧90mmHg以下)および起立時の非回転性めまい | 20 年 月 日 | | |
| 6.腎機能低下 eGFR <30ml/min/1.73m ² | 20 年 月 日 | | |
| 7.低または高カリウム 血清カリウム値が3.2 mmol/L未満または6.0 mmol/L以上 | 20 年 月 日 | | |

※臨床検査値異常変動が発現した場合、異常と判断された測定値(単位も含めて)を記入して下さい。

※重篤な有害事象が認められた場合は、重篤な有害事象(CRF_16)に内容を記載して下さい。

重篤な有害事象調査票
(緊急有害事象)

登録番号

記載日 20__年__月__日 担当医師名

施設名

匿名化番号 患者イニシャル (姓) (名)

記載者氏名

有害事象名

有害事象発現日 20__年__月__日

処置 経過観察のみ
 外来における投薬または処置
 入院または入院の延長(他院への入院を含む)

記載時の転帰 回復(軽快を含む)
 回復したが後遺症あり
 未回復
 死亡(20__年__月__日)

発現に起因すると考えられる薬剤・コメント

【重篤な有害事象の定義】

以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象で、割付治療との因果関係は問わない。

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのあるもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながる恐れのあるもの
6. 1~5に準ずる重篤なもの

最終転帰確認票

登録番号

記載日 20__年__月__日

担当医師名

施設名

匿名化番号

患者イニシャル

(姓)

(名)

調査日

20__年__月__日

記載者氏名

試験中に発現したイベント

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |

(発現日: 20__年__月__日)

(発現日: 20__年__月__日)

(発現日: 20__年__月__日)

(発現日: 20__年__月__日)

(発現日: 20__年__月__日)

現在の転帰

健在

死亡 20__年__月__日

消息不明

転院 20__年__月__日

転院先施設名

特記事項

※患者さんが転院された場合でも、電話等により健在あるいは死亡の調査をお願いいたします。

添付資料 3

バイオマーカーに関する付随的研究 研究計画書

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法
と標準治療のランダム化比較試験

バイオマーカーに関する付随的研究
研究計画書

Version1.0 平成 23 年 2 月 10 日

Version1.1 平成 23 年 6 月 3 日

Version1.2 平成 23 年 9 月 15 日

Version1.3 平成 23 年 11 月 16 日

【目的】

本研究は、心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群の既往を有する日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において、血液サンプルで動脈硬化、冠動脈疾患に関するバイオマーカー測定や IMT、FMD 検査を行い積極的脂質低下・降圧療法とバイオマーカー・動脈硬化の関連、心血管イベントとバイオマーカー・動脈硬化の関連を目的とした、「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」の付随的研究である。

【方法】

1) 対象患者：「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」の対象患者のうちこの付随的研究に同意を得られた患者

2) 特殊血液検査の検体採取方法（一般的臨床検査と同時に採取する）

採血量 約 1 2 mL（1 回あたり）

3) 検査項目：

〔必須〕

特殊血液検査：NT-proBNP、高感度 CRP、高分子アディポネクチン、RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE

〔任意：実施可能施設にて行う〕

内膜中膜複合体厚（IMT）の測定

血流依存性血管拡張反応検査（FMD）

4) 検査スケジュール

特殊血液検査・・・症例登録時・試験開始 6 月後、1 年後の 3 回行う。

IMT・FMD・・・実施可能施設にて症例登録時・試験開始 1 年後、2 年後、3 年後の 4 回行う。

5) 検査体制

佐賀大学医学部 循環器内科が行う。一部の項目は外部に測定を委託する。

6) 採集した検体の取り扱いについて

この研究のために集められた検体は医学的研究に利用されることを目的とし、採取した検体は匿名化した上で、外部の臨床検査機関、佐賀大学医学部循環器内科にて測定する。測定済み検体について患者の同意の下で佐賀大学医学部循環器内科にて責任もって保管、研究終了後に廃棄する。検体は再検査やその他の検査のために二次利用する可能性があり、二次利用を行う場合は倫理審査委員会での審査を受け承認を得た上で実施する。保管及び二次利用に関して患者の同意が得られない時は、測定後速やかに廃棄する。

7) スケジュール

| 時期 | 症例登録 | 6 ヶ月後 | 1 年後 | 1 年半後 | 2 年後 | 2 年半後 | 3 年後 |
|-------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| 特殊血液検査 | ○ | ● | ● | | | | |
| IMT・FMD(任意) | ○ | | ● | | ● | | ● |

○印は試験開始前に行う測定、●印は試験開始後に行う測定

8) 本付随的研究に関する問い合わせ先

佐賀大学医学部 循環器内科 教授 野出 孝一

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1-1

TEL：0952-34-2364 FAX：0952-34-2089

患者さまへ

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療のランダム化比較試験
バイオマーカーに関する付随的研究

血液中バイオマーカー測定のための追加の血液サンプル採取、IMT, FMD 検査実施についてのお願い

1. 付随的研究（追加の検査）の目的

今回、「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」に参加することの同意をいただきました。この試験に追加する研究としてわれわれは下記のようなバイオマーカー（薬の効果を評価や病気の様子を評価するための血液中のタンパク質など）測定を計画しています。これらは通常の検査に比べ、感度良く、より詳細に病気の経過、薬剤の効果や安全性を検討できると考えられます。しかし、新しい項目のため、まだ保険で実施することはできません。担当の先生と試験に参加された患者さまのご判断をおおぎ、ご了解を得た場合に限り追加の血液サンプルをいただいて実施することと致しました。通常の検査の際 12ml 多く採血させていただければ検査は可能です。

また、動脈硬化に関連した早期血管障害を反映する検査方法であります IMT, FMD 検査も一部施設にて実施いたします。こちらは通常の診療範囲内で行う検査です。

特殊血液検査（NT-proBNP、高感度 CRP、高分子アディポネクチン、RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE）

内膜中膜複合体厚（IMT）の測定・・・一部の施設にて実施いたします。

血流依存性血管拡張反応検査（FMD）・・・一部の施設にて実施いたします。

2. 付随的研究の方法

採血を登録時、6 ヶ月後、1 年後の 3 回行います。1 回あたり約 12ml の血液で検査が可能です。以上の採血検査は、健康保険は適応されませんが、費用は担当施設の研究費にて賄うので、患者さまに費用は一切かかりません。通常の検査の際、12ml 多く採血させていただきます。

また、IMT, FMD 検査を一部の施設にて登録時、1 年後、2 年後、3 年後の 4 回行います。IMT, FMD 検査は通常の診療の範囲内で行う医療行為です。治療にかかる費用は、患者さまが加入する健康保険が適応されることとなりますので、通常の診療時と同様にその一部は自己負担となります。

このため、この研究に参加することにより通常の診察費用と比べ、負担が増えることはありません。詳しい検査の説明については、担当の先生にお聞き下さい。

3. この研究（追加の検査）への同意と撤回は自由です。研究に参加しなくても不利益は受けません。また、参加した場合でもプライバシーは保護されます。

この試験で集めた患者さまの特殊血液検査の検体は個人情報保護のもと臨床検査機関（株式会社 エスアールエル等）、佐賀大学医学部循環器内科で測定します。測定した検体は、佐賀大学医学部循環器内科で研究終了後まであなたのお名前を匿名化し厳重に保管いたします。検体は将来、再検査やその他の検査の為に、二次利用する可能性があります。保管および二次利用に協力いただけない場合は測定後速やかに廃棄いたしますので、担当医師にその旨をお伝えいただくとともに、同意書の所定の欄にも記載下さい。二次利用を行う場合は、倫理審査委員会での審査を受け、承認を得たうえで実施します。この研究への参加の同意を撤回した場合、検体は廃棄いたします。

検体保管管理責任者：野出孝一 佐賀大学医学部附属病院循環器内科教授

バイオマーカーに関する付随的研究に関する同意文書

試験題目：日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療のランダム化比較試験 バイオマーカーに関する付随的研究

私は、この研究に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、下記付随的研究に参加することに同意します。

1. 付随的研究の目的
2. 付随的研究の方法
3. 参加への同意と撤回は自由であること。
4. プライバシーは保護されること。
5. あらたな費用負担は生じないこと

◆検体の保管並びに二次利用について

(①同意します・②同意しません、速やかに廃棄して下さい。) いずれかに○印

(本人)

同意年月日：_____年 月 日

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(本人が同意できない状態にある場合)

同意年月日：_____年 月 日

法定代理人(患者さまとの続柄)：_____

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(担当医師)

説明年月日：_____年 月 日

診療科：_____

担当医師名(身分)：_____):

バイオマーカーに関する付随的研究に関する同意文書

試験題目：日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療のランダム化比較試験 バイオマーカーに関する付随的研究

私は、この研究に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、下記付随的研究に参加することに同意します。

1. 付随的研究の目的
2. 付随的研究の方法
3. 参加への同意と撤回は自由であること。
4. プライバシーは保護されること。
5. あらたな費用負担は生じないこと

◆検体の保管並びに二次利用について

(①同意します・②同意しません、速やかに廃棄して下さい。) いずれかに○印

(本人)

同意年月日：_____年 月 日

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(本人が同意できない状態にある場合)

同意年月日：_____年 月 日

法定代理人(患者さまとの続柄)：_____

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(担当医師)

説明年月日：_____年 月 日

診療科：_____

担当医師名(身分)：_____):

別紙1) IMT 測定手順マニュアル

測定条件

測定時間：午前・午後のいずれでも可能であるが、病院到着後最低30分経過後に測定開始

測定機器は原則、施設内で研究期間中同じ機種で実施する。

室温は原則23-26度とする。

飲食および服薬の制限はなしとする。

測定：仰臥位；心電図同期：原則R波にて同期するが、なしでも可

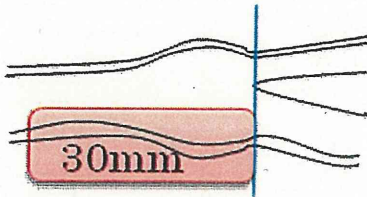
測定部位：左右の総頸動脈： 観察ビーム深度は3(4も可)cmとする。

測定方法

A：最大IMT

・総頸動脈洞—総頸動脈（頸動脈分岐部から3cm心臓側までの範囲）における最大IMT厚を計測する。

・プローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度とするが、測定部位にプラークを認めた場合にはプラークが最大となる角度で測定する。

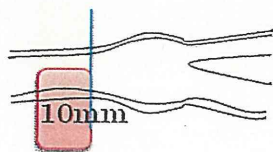


B：総頸動脈平均IMT

・頸動脈洞—総頸動脈移行部より概ね1cm心臓側の範囲での平均IMT厚を測定する。オートレースでの平均値、もしくは約3mm間隔で3箇所での平均値とする。

・プローベの角度を頭部矢状軸上最大IMT厚測定と同様にプローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度として

・プローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度とする。(プラークの有無問わず、角度補正は行わない。)



別紙2) FMD 測定手順マニュアル

1. 測定条件：

測定時間：午前中、病院到着後最低30分経過後に測定開始

条件：空腹、タバコ起床時より中止、水飲み可（コーヒー、紅茶、緑茶も禁止）

薬剤：朝のみ中止

来院後30分以上経過してから実施（15分は待合室での安静）

仰臥位にて最低5分の経過後に血圧（聴診、オシロメトリいずれでも可）最低一回測定および安静時血管径測定開始

測定機器は原則、UNEXEF（ユネクス社）を用いる。他の機種を用いる場合は施設内で研究期間中同じ機種で実施する。

2. チェックリスト

絶食

タバコ起床時より中止、

水飲み可（コーヒー、紅茶、緑茶も禁止）

薬剤：朝のみ中止

女性について現在、生理中は中止

チェックリスト条件を満たさない場合、可能であれば別日に再度実施

3. 測定方法

カフは前腕に装着

血管径は遠位側は内腔縁として近位側は intima-media と adventitia の境界とする。

（遠位端の IMT が鮮明でない症例は除外）

加圧は収縮期血圧 + 50 mmHg

加圧時間は5分間とする。

FMD 測定終了後記録画面をプリントアウトする。

4. NMD

TNG はニトロペン 1/4 錠 (0.75mg) の舌下服用（タブレットカッターで1錠を1/4に）

舌下後3分間記録（可能なら5分間）

原則、実施とするが、実施できない施設はFMDのみでも可。

5. 調査項目

測定開始時血圧、心拍数

FMD

安静時径、最大拡張径、最大拡張時間、
測定可能な場合

カフ解放直後 15 秒血管径、Doppler での血流増加率

NMD

TNG服用前径、最大拡張径、最大拡張時間

Ⅱ. 学会発表に関する資料

添付資料 4

日本心臓病学会 抄録

JCC2012

治療経過中の LDL-C レベルは、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者のイベント発症に関連しない

Statin use but not LDL cholesterol level influences the prognosis of Japanese coronary artery disease patients with type II diabetes

新崎修¹、梶原光嗣²、川満克己³、新里讓⁴、石川直樹⁵、砂川長彦⁶、山本明⁷、上地洋一⁸、大屋祐輔⁹、井上卓¹⁰、野出孝一¹¹、植田真一郎¹²

1 豊見城中央病院循環器内科、2 ちばなクリニック循環器内科、3 南部徳洲会病院循環器内科、4 沖縄赤十字病院循環器内科、5 与那原中央病院循環器科、6 南部医療センター循環器内科、7 大道中央病院循環器科、8 牧港中央病院循環器内科、9 琉球大学医学部循環器腎臓神経内科、10 琉球大学医学部附属病院専門研修センター、11 佐賀大学医学部循環器内科 12 琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座

【背景】 西欧のエビデンスは、動脈硬化性疾患の発症予防に対し、積極的脂質低下療法を推奨している。しかし、わが国で積極的脂質低下療法を示唆するエビデンスは少ない。

【目的】 糖尿病合併安定冠動脈疾患患者において、脂質レベルと予後の関連を評価すること。

【方法】 2005 年以降に心臓カテーテル検査を受けた患者で、心筋梗塞、PCI、CABG の既往または冠動脈有意狭窄病変を有する症例で、糖尿病を合併した安定冠動脈疾患患者連続 922 症例（男性 65%、年齢 67.5±10.3 歳）を対象とした。観察開始時 LDL-C の 4 分位点である 88mg/dl を、積極的脂質低下療法と判断するカットオフ値として用いた。Cox 解析を用い、積極的脂質低下療法の全死亡、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中の複合に対する、ハザード比を算出した。

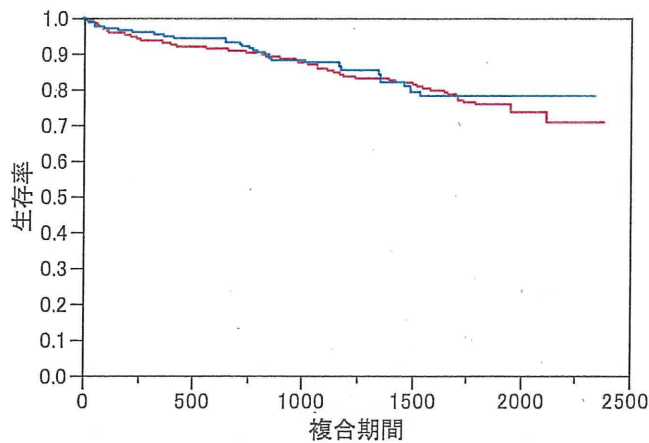
【結果】 平均観察期間 3.0±1.7 年で、複合イベントが 151 (16.4%) 件認められた。内訳は、全死亡 100 (10.8%) 症例、心血管死亡 45 (4.9%) 症例、非心血管疾患死亡 55 (6.0%) 症例、非致死性心筋梗塞 24 (2.6%)、非致死性脳卒中 43 (4.7%) 症例であった。複合イベントの発生率は、観察開始時および追跡中の LDL-C 値により以下の通りであった; LDL-C < 88 mg/dl 4.8/100 人年、4.4/100 人年 : 88 mg/dl ≤ LDL-C 5.3/100 人年、3.5/100 人年。 Kaplan-Meier 曲線では、観察開始時および 1 年後のいずれにおいても、LDL-C 値により予後に有意差は認められなかった。年齢、性、肥満、心筋梗塞、脳卒中、収縮期血圧、スタチンで補正した COX 解析の結果、観察開始時および観察開始 1 年後の LDL-C < 88 mg/dl の対象者のイベント発症のハザード比は 0.98 (95%CI; 0.63 – 1.49) および 1.25 (95%CI; 0.76 – 2.05) であり、有意差は認められなかった。一方スタチンの使用はイベント発症に対して抑制的に作用した (ハザード比 0.46、95%CI; 0.28 – 0.75)。

【結論】糖尿病合併冠動脈疾患患者においては、LDL-C レベルは総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症に関連しなかった一方で、スタチンの使用はイベントに対して抑制的に作用した。
以上 756 文字

青 : LDL-C < 88mg/dl

赤 : 88mg/dl ≤ LDL-C

観察開始時LDL-C



| 検定 | カイ2乗 | 自由度 | p値(Prob>ChiSq) |
|----------|--------|-----|----------------|
| ログランク | 0.1405 | 1 | 0.7078 |
| Wilcoxon | 0.1680 | 1 | 0.6819 |

モデル全体

| | |
|--------|-----|
| イベントの数 | 122 |
| 打ち切りの数 | 670 |
| 合計数 | 792 |

| モデル | (-1)*対数尤度 | カイ2乗 | 自由度 | p値(Prob>Chisq) |
|-----|-----------|---------|-----|----------------|
| 差分 | 25.4482 | 50.8964 | 8 | <.0001 |
| 完全 | 728.6568 | | | |
| 縮小 | 754.1050 | | | |

単位リスク比

連続変数が1単位だけ変化した場合

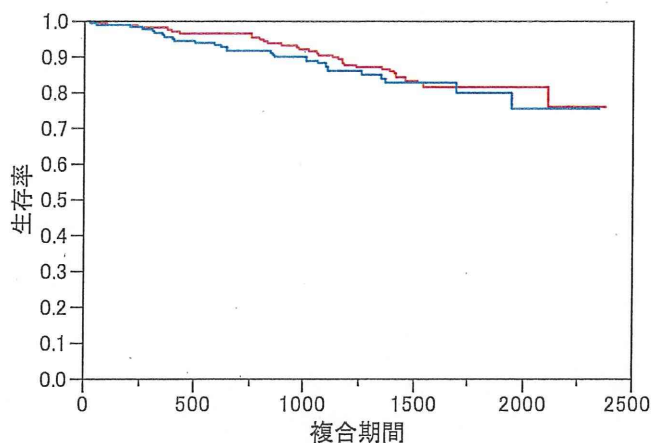
| 項 | リスク比 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 | p値(Prob>ChiSq) |
|-------|----------|----------|----------|----------------|
| 性 | 1.312311 | 0.872669 | 2.020543 | 0.1952 |
| 年齢 | 0.997907 | 0.98011 | 1.01641 | 0.8214 |
| 肥満 | 0.611466 | 0.421839 | 0.880265 | 0.0081 |
| 心筋梗塞 | 0.789382 | 0.51102 | 1.185739 | 0.2603 |
| 脳卒中 | 2.109242 | 1.41059 | 3.099859 | 0.0004 |
| 収縮期血圧 | 1.000334 | 0.991393 | 1.009355 | 0.9419 |
| スタチン | 0.418956 | 0.288728 | 0.60364 | <.0001 |

| 項 | リスク比 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 | p値(Prob>ChiSq) |
|-------|----------|----------|----------|----------------|
| LDL88 | 0.984285 | 0.631616 | 1.486089 | 0.9418 |

青 : LDL-C < 88mg/dl

赤 : 88mg/dl ≤ LDL-C

観察開始1年後LDL-C



| 検定 | カイ2乗 | 自由度 | p値(Prob>ChiSq) |
|----------|--------|-----|----------------|
| ログランク | 0.5273 | 1 | 0.4677 |
| Wilcoxon | 1.2261 | 1 | 0.2682 |

モデル全体

| | |
|--------|-----|
| イベントの数 | 67 |
| 打ち切りの数 | 440 |
| 合計数 | 507 |

| モデル | (-1)*対数尤度 | カイ2乗 | 自由度 | p値(Prob>Chisq) |
|-----|-----------|---------|-----|----------------|
| 差分 | 15.7681 | 31.5363 | 8 | 0.0001 |
| 完全 | 368.9652 | | | |
| 縮小 | 384.7334 | | | |

単位リスク比 連続変数が1単位だけ変化した場合

| 項 | リスク比 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 | p値(Prob>ChiSq) |
|-------|----------|----------|----------|----------------|
| 性 | 2.139865 | 1.170464 | 4.238609 | 0.0123 |
| 年齢 | 0.987479 | 0.963223 | 1.013035 | 0.3299 |
| 肥満 | 0.644984 | 0.386178 | 1.071789 | 0.0905 |
| 心筋梗塞 | 0.89284 | 0.506748 | 1.520639 | 0.6825 |
| 脳卒中 | 1.926816 | 1.101764 | 3.266445 | 0.0223 |
| 収縮期血圧 | 1.010564 | 0.998771 | 1.022312 | 0.0791 |
| スタチン | 0.456877 | 0.276821 | 0.752142 | 0.0022 |

| 項 | リスク比 | 下側信頼限界 | 上側信頼限界 | p値(Prob>ChiSq) |
|----------|----------|----------|----------|----------------|
| LDLQ 1Yr | 1.254982 | 0.755193 | 2.049214 | 0.3744 |