

201415091A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
(資料) 班会議議事録	7
新規策定診断基準	28
「家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」に関する資料	
疫学研究申請書	48
同調査票	66
REDCap について	74
DOT インターナショナル契約書	80
II. 分担研究報告	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

上記 II. III. IV. については該当する内容なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

研究要旨

本研究年度は、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査である「家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」研究の立ち上げを行った。本研究は、患者登録後より前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的としている。

概要としては、研究参加に同意した研究協力施設で診療中の上記 3 疾患の患者を登録し、治療実態調査を行う。その後、冠動脈疾患や脳血管疾患、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎、死亡といったアウトカムを 1 年毎に確認し前向きに予後を調査する。登録は Web 上から行い、Electric Data Capture システム（REDCap）を用いる。

登録開始を平成 27 年 4 月と予定しており、来年度以降に登録症例の実態調査を開始していく予定である。

また、「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い、原発性高脂血症に含まれる稀少な先天性脂質代謝異常疾患を新規指定難病に申請した。申請には明確な診断基準の整備が必要であったことから、研究班の自験例をもとに、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病、レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、無ベータリポタンパク血症、脳髄黄色腫症の診断基準を策定し、厚生労働省へと申請を行った。新規に策定した診断基準は今後日本動脈硬化学会とも協議の上、診療ガイドラインへ反映させていく予定である。

分担研究者

寺本 民生	帝京大学臨床研究センター 特任教授
山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 教授
太田 孝男	琉球大学医学部育成医学 教授
武城 英明	千葉大学大学院医学部研究院 教授
荒井 秀典	京都大学大学院医学研究科 教授
林 登志雄	名古屋大学医学部附属病院 老年内科 講師
島野 仁	筑波大学大学院人間総合科学 研究科 教授
後藤田貴也	杏林大学 生化学 教授
斯波真理子	国立循環器病研究センター 病態代謝部 部長
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 予防健診部 部長
石垣 泰	東北大学大学院医学系研究科 准教授
野原 淳	金沢大学大学院医学系研究科 特任教授
稲垣 恭子	日本医科大学内科学講座 助教
倉科 智行	自治医科大学内科学講座 病院助教

A. 研究目的

1. 家族性高コレステロール血症・家族性III型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後

実態調査

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL)受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高LDLコレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的なLDLアフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の500人に1人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性III型高脂血症 (Familial type III hypelipoproteinemia, broad β disease) の背景には、アポリポ蛋白 (アポ)E (apolipoprotein E, apoE) の異常、すなわちアポE2/E2あるいはアポE欠損が存在する。アポEには野生型のE3とアイソフォームであるE2, E4が存在し、E3/E3が大半である。E2/E2はLDL受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレ

ムナントやVLDLレムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2 は我が国で 0.2%程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01-0.02%と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多いとされ、迅速な診断と治療介入が必要となる。総コレステロール値、LDL コレステロール(LDL-C) 値や中性脂肪(TG) 値は必ずしも高くない場合もあり、特に LDL-C 値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broad β pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポ E phenotype の確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班(垂井班) で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での I 型およびV型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ(LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起

こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性III型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

本研究班が研究対象としてきた疾患のうち、現在指定難病になっている「家族性高コレステロール血症ホモ接合体」が最も予後不良で更なる治療の開発も望まれる疾患である。しかし、原発性高脂血症の中には稀少ではあるが他にも治療法が存在せず、長期にわたり療養が必要な疾患が多く存在する。平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、本研究班では以下の疾患について新たに診断基準・重症度分類の策定を行った。

高カイロミクロン血症は繰り返す急性膵炎発作をきたし、発作予防のために脂肪制

限が生涯必要である。シトステロール血症は植物ステロール蓄積により高率に早発性心血管疾患を惹起する。タンジール病は低 HDL-コレステロール血症や角膜混濁、末梢神経障害などをきたし、早発性心血管疾患を惹起する。レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症(LCAT 欠損症)は、低 HDL-コレステロール血症のほか、幼少時より進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。無ベータリポタンパク血症は低 LDL-コレステロール血症を脂溶性ビタミン吸収障害の結果、早発性認知症や錐体外路症状などの進行性神経障害をきたし日常生活への支障をきたす。脳腱黄色腫症では血清コレスタノール蓄積によって、組織への黄色腫の沈着をきたし認知症、錐体路症状、精神症状などの神経症状をきたす。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い新規指定難病としてこれらの疾患の診断基準を策定し、厚生労働省へ申請を行った。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

本研究の参加に同意した各研究協力施設

は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム (以下、EDC) の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap) を用いる。(REDCap: 米国で NIH の援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。) REDCap 上には個人情報に含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目 (後述) を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究 ID のみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師が REDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報入れる。

登録終了後、1 年毎にアウトカム調査を

行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、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。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に（4年に1度）患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関（保健所、都道府県・市町村等）に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き（閲覧、転記、写しの交付等：例、住民票請求、死亡小票請求）を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

1) ベースライン調査…患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール（総コレステロールがない場合のみ）、血糖値、インスリン、BUN、

クレアチニン、GOT(AST)、（以降はデータがあれば入力）GPT(ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ(LPL)（ヘパリン前後）、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA比）、リポ蛋白分画HPLC法（HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他）、生理学的検査（PWV、ABI検査値、12誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無）、血族結婚の有無、2親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無（耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病(CKD)、末梢動脈疾患(PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患）、現在の投薬状況（降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬）、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDLアフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣）、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査（LDL-R遺伝子変異、PCSK9遺伝子変異、ARH遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポE遺伝型、アポE表現型、その他の遺伝子検査）、リポ蛋白電気泳動パターン、アポE表現型）、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱

厚

2) アウトカム調査…冠動脈疾患の有無(急性心筋梗塞、狭心症)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目(発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈CT/MRI検査の有無。)脳血管疾患の有無(脳梗塞・脳出血)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目(発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見)、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

(倫理面への配慮)

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき個人情報収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範疇内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

国内外の文献や確定診断患者の情報をもとに、原発性高脂血症に関する調査研究班での協議を経て本邦での各疾患の診断基準を策定した。

C&D. 研究結果と考察

1. 家族性高コレステロール血症・家族性III型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

本研究年度は、研究班全体での会合を重ねて上記研究の計画・準備を行った。主管となる自治医科大学で、平成26年12月9日付で疫学研究倫理審査委員会の研究許可を得ている。平成27年4月からの開始を予定している。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

策定した各疾患の診断基準を添付資料に示す。指定難病への新規指定に向けて申請を行っている。また、日本動脈硬化学会とも協議の上、診療ガイドラインへ反映させていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

日時 : 2014 年 4 月 12 日 16 時~18 時

場所 : 日内会館 4 階 日本内科学会会議室

出席者: 石橋先生、寺本先生(帝京大学)、武城先生(千葉大学、東邦大学)、荒井先生(京都大学)、林先生(名古屋大学)、島野先生(筑波大学)、斯波先生(国立循環器病研究センター)、宮本先生(国立循環器病研究センター)、岡崎先生(東京大学)、倉科(自治医科大学)

同伴出席者: 黒田先生(千葉大学)、竹上先生(国立循環器病研究センター)、鈴木先生(筑波大学)

議案

1. 本研究班の現況

- ・単年度ごとの承認: 来年度以降の継続には「成果」が必要
- ・臨床研究への特化(日本版 NIH とのすみわけ)、難病研究班に対する疫学研究の義務化

2. 予算配分

- 1) 交付基準額: 1060 万円 (昨年度比マイナス 46%)
- 2) 今年度立ち上げ予定の疫学研究のデータベース作成にかかる費用 (国循 EDC システム利用)
 - ・初年度予算 総計 362 万円 (人件費 200 万、EDC 利用費 12 万、追跡システム構築費 150 万)

3. コホート研究立ち上げ

- 1) 対象疾患 … FH ホモ、FH ヘテロ、家族性 III 型、高カイロミクロン血症 (I・V 型)
- 2) 症例数アンケート結果
- 3) 調査項目 (別添資料)

決定事項

- ・動脈硬化学会との協調の促進 … 合同会議、共同事業・研究、総会でのジョイントシンポジウム開催
診断基準の作成・周知、原発性高脂血症レジストリコホートの共同での立ち上げ
- ・FH ヘテロのコホート登録対象は現在進行している FAME 研究から移行して登録していく
- ・外部資金の獲得の必要性
- ・評価委員の一部に「FH はもう研究しなくてもよい」との誤解→データに基づく理解の促進
- ・診断のための遺伝子診断が保険適応なし→診断患者数の減少
…費用が診断のボトルネック: 斯波先生の遺伝子診断研究班 (結果は 4 月中)
- ・対象者が少ない場合の方法論を、学会・宮本先生と検討する必要あり
例: 日常診療データからなる診断基準の作成 → 健診データの活用 (頻度調査)
→ 数施設で悉皆調査し、遺伝子診断で診断基準の感度・特異度を検討
- ・各研究で、ベースライン調査の項目は共通のものを使用していく

今後の予定

→健診データの活用(頻度調査)→数施設で悉皆調査し、遺伝子診断で診断基準の感度・特異度を検討

3) 調査項目

- ・各研究で、ベースライン調査の項目は共通のものを使用
- ・把握すべきアウトカムの多い高カイトミクロン血症は、別コホートとするか
- ・日本動脈硬化学会で生活習慣病としての高脂血症コホートを予定→合わせて行うか検討
- ・調査項目、方法についてのブラッシュアップ会合を5月10日あたりに行う

議事詳細：

0. 班長挨拶

・厳しい評価を頂いている。本研究班の存続可能かどうか問われる年度となるため、皆さんにご協力を頂きたい。特に今年度は予後・治療効果の評価が可能なコホート・レジストリの構築が予定されている。(石橋先生)

1. 本研究の現況と今後の方針

事務局倉科からパワーポイント資料に基づき説明

1-1 難病研究班の置かれた現況

- ・単位年度が3年から1年となり、評価によっては次年度以降の承認が下りない可能性がある。
- ・日本版 NIH とのすみわけ：動物・細胞実験は含まない。(別添資料 1-1：各班長への通達で再確認された)
- ・疫学研究の義務化：(未確認)頻度・危険因子・予後のいずれかの調査を義務付けられる可能性。

1-2 国立保健医療科学院からの評価 別添資料 1-2、1-3

- ・平成 25 年までの事後評価 (別添資料 1-2)
6.8 点 (平均 7.3) 「コホート研究が不可欠」
- ・平成 25 年までの事後評価 (別添資料 1-3)
5.5 点 (平均 5.2) 「1 年間での成果を厳正に評価したうえで 2 年目以降の継続を検討」
(ここまで倉科)

・もっとも原発性高脂血症を扱っている動脈硬化学会では 2 年前の理事会で研究班と学会とで協調してやっていくことを確認している。まず学会員からの症例数を確認し、どの程度の規模になるか確認をすべき。コホートを作成して予後を見るのは大変で、1 年目は方法論の確立に費やすことになるのではないかと。(寺本先生)

1-3 単年度ごとの年次計画および初年度の計画案

事務局倉科から説明：パワーポイント資料 5, 6

○向こう 3 年間の流れ

- ・1 年目：各病型のコホート立ち上げおよび登録の開始。
- ・2 年目：初回断面調査を施行

・3年目には断面調査に基づく診断・治療ガイドラインを策定することを目指す

○今年度の計画案： 5月 研究計画書を確定
6月 各施設で倫理委員会へ提出
7~9月 協力可能施設へ症例登録依頼および調査票送付・回収
10~12月 データベース登録

各節目となる6月、9月に倫理委員会提出状況や協力依頼発送・返信状況の進捗確認報告も検討。

(ここまで倉科)

・学会から各施設へ送ったアンケートはどうなっているか。(寺本先生)

ー協力可能施設・症例数はまとめてあり、コホート登録依頼の際に情報をお渡しする予定。(事務局倉科)

・学会の原発性高脂血症委員会と共同で活動しているという「成果」が必要なので、7月の動脈硬化学会総会で研究班と学会の合同企画をすることが望ましい。

ーシンポジウムを予定しているが「合同」を前面に押し出しているわけではない。「ジョイントシンポジウム」という形で開催するよう要請していきたい。また学会の疫学委員会は山下先生が委員長であるため、「合同会議」も開催していきたい。(石橋先生)

・3年間経過した800例程度のFAME研究のデータを宮本先生のデータベースに乗せてコホート化して使う必要がある。心血管イベントをアウトカムとした予後調査では3年間では結果が出ないのではないか。(荒井先生)

・原発性高脂血症全般でコホートを作成するのか。高カイルロミクロン血症はアウトカムが異なるので、EDCの登録内容も変わってくると考えられるがどうか。(寺本先生)

ーレジストリの登録内容、イベントなどの項目については、学会・班員で決定していただく。それをシステムとしてEDC組み立て、データマネジメントを行っていくことは国循で行っていく。(宮本先生)

・ジョイントシンポジウム・合同会議の開催が学会誌に残るような形にしていく必要がある。学会開催まで期間がなく、時間がタイトであり、早めに設定する必要がある。(島野先生)

・共同シンポジウムの題名は「外面的」だが形に残るため、厚労省に対するアピールになる。(寺本先生)

ーシンポジウムの題名は「原発性高脂血症の研究の展開(仮題)」である。山下先生に相談する。(石橋先生)

・学会との共同事業の開催は厚労省にとっては非常に大事で、とても評価される。11月に出す次年度計画書で点数含めほとんどのすべての評価が決まる。2月の中間評価には既に評価が終わっている。(斯波先生)

ー計画書提出の時点で結果を出すには、FAME研究をうまく活用してコホートへの移行をしていくことがとても重要。(石橋先生)

・評価委員会の中で「FHにはスタチンもアフェレーシスもあるのだから、これ以上研究班は必要ないのでは？」という議論になったと。FHホモ患者は現在も30代で死亡するため現治療では不十分である。これらの誤解の原因はFHホモやヘテロの全国調査のような実態調査が出せていないことによる。その評価委員の先生は、「患者さんの「戸籍」を作ってフォローアップをするシステムを作りなさい」と。今回のレジストリコホートがそれにあたる。(斯波先生)

・2003年と2010年のFHの診断率が格段に落ちている。FHは克服されておらず、むしろ野放しの状態。班会

議主導の全国レベルでの診断率調査を希望する。(寺本先生)

- ・一部に「FH ヘテロは生活習慣病」という誤解もある。(島野先生)
 - 一厚労省の方の中には「原発性高脂血症」＝「FH ホモ」という意識が強いように思う。(石橋先生)
 - 一特定疾患受給との関連による印象だろう。FH ヘテロも原発性高脂血症班で扱う疾患であることは今後も発信していく必要がある。ヘテロを含めると破綻するためホモに限定したというだけ。(斯波先生)

2. 予算配分

事務局倉科よりパワーポイント資料 7

- ・交付基準額通知書(別添資料 1-8) 1060 万円であり昨年比約 3 分の 2 となった。
- ・コホート研究のデータベースを設置していただくに当たり必要な経費が初年度 362 万円

(ここまで事務局倉科)

宮本先生より国循の概説 (以下宮本先生)

- ・今回は全体の交付基準額を度外視した見積もりで、362 万円は概算であり全体でどうするかは検討となる。
- ・循環器病センターの現状：4 月 1 日から「循環器病統合情報センター(以下情報センター)」が設置された。
 - ※費用的裏打ち…循環器の予防と情報に関するセンター機能の拡充(昨年度補正予算)
 - データベースに最低限必要なサーバー費用、研究員・データマネジャーの人件費はついている。
- ・現在情報センターで進んでいるプロジェクト
 - 1)日本循環器学会が 2004 年から行っている「循環器病実態調査(JROAD)」(循環器病学会の委員会主導)
 - 一昨年サーバー・データベース・データマネージメントを J クラックから循環器病センターに移行した。
 - 2)脳卒中協会の脳卒中データベース (2 月に移行が決定。現在移行手続き中)
 - ※厚労科研の班研究で脳卒中レジストリー登録(個票に基づくデータベース)を集めて現在 10 万以上
- ・プロジェクト推進のための 4 部署：疫学的サポート、統計解析、臨床データ利用推進、データ統合
 - 各部署は業務で分担 ※プロジェクトごとには分けていない。
- 情報センターの役割…学会・研究班主導の「調査・コホートの受け皿」となりデータを集約統合する施設
 - 学会・研究班の行う調査研究・レジストリコホートの支援、データベース確保
- ・動脈硬化学会と研究班の共同歩調が重要。全国から集めてコホートするには強い求心力が必要。
- ・アウトプット：学会・研究班主導で研究結果の出し方やガイドライン作成の方向性を決定してほしい。
- ・今回研究班として予算がついているため、研究費から予算を組んでほしい。
 - ※国循でも一部予算がついているのである程度カバーはできるかもしれないが、現時点では不明。

(ここまで宮本先生)

具体的な国循でのデータマネージメントの方法について (別添資料 2-1~2-5 に沿って説明) (以下竹上先生)

- ・国循の役割はデータマネージメント、データ収集システム開発、進捗管理である。

- ・ EDC システムを用いる予定である。(ウェブで入力)
- ・ 患者さんが漏れた場合の院外追跡調査システムも作成していく。

具体例：住民票からの転居先確認や死亡原因の確認。

調査の流れ(資料 2-2)：

- ・ 頻度を重視する場合には、大きな施設での悉皆調査(例：資料 2-5 すべての症例と該当疾患の数を見る)
- ・ 同意取得は最初にすべての同意をとる(住民票請求(本人・死亡時に連絡がいく方)、転院先問い合わせ)
- ・ 患者登録、1年毎のフォローアップを基本とする。

○受診しなくなった場合 → まずは各施設の調査担当者から確認(郵送または電話)

連絡がつかない場合に、国循の院外追跡調査システムを利用する。

※住民票は5年で破棄されるので3~4年に一度院外調査をしていくのが理想的。

補足(宮本先生)：現在進行中の登録研究を継続するかたちで悉皆を広げること可能。FAMEの継続がよいと思う。対象人数が多い場合追跡業務負担が大きくなるため、初年度は追跡システム構築にお金をかけたい。

データ管理方法：

対象施設で、「個人情報管理者」と「研究担当医師」で別々に登録してもらい、お互いにはリンクさせない。

- 国循…1) ID・臨床データをモニタリング → 不足している場合：国循の個人情報管理者に連絡
- 対象施設の個人情報管理者
 - 研究担当医師へ入力督促

2) 追跡業務

費用見積もり： EDC 利用料 … 1万円/月

※NIH 予算によって、バンダービルト大学が臨床研究・登録研究を行うために開発したライセンスフリーの EDC システム「Red Cap」。世界 70 以上国以上で利用されている。

(バンダーの運営する EDC は収益性が悪いため継続可能性が疑わしく高額)

人件費 … 200 万円/年 一人分

1 年目 … 追跡システムの開発 150 万円

2 年目以降 … 住民票取得費用、郵送費

※EDC を用いない場合、入力票の回収および入力のため約 30 万円かかる。

EDC を用いると、症例数が増えてもほとんど費用は変化しない。経費は追跡必要数にのみ依存する。

もし 1000 例から 2000 例になっても経費はあまり変わらないと考えられる。

(ここまで竹上先生)

- ・ 循環器学会からサーバーを移行したとき、サーバー構築、データベース作成で 1000 万円くらいかかった。しかし今回はそこまでかからない。現在は循環器学会から 300~500 万円/年くらい。(宮本先生)

- ・ JROAD は最初の施設数、登録数はどのくらいだったのか?(島野先生)

— JROAD は施設ごとのアンケート調査のみ。全国 2500 病院のうち、循環器病研修関連病院 1700 病院から集める。サーバーを作るのにお金がかかったが、今回はセンターで予算化されているので個別の研究に対してサ

ーバー構築費用は掛からないと思う。(宮本先生)

・ FAME を引き継ぐと考えると安い、全体予算が少ないため外部資金を獲得する必要がある。(石橋先生)

・ 難治性疾患班研究の下部組織として遺伝子解析班を、厚労科研難治性疾患に申請中。採択結果は今月中に出る。採択されればそこからある程度出せるかもしれない。(斯波先生)

・ 国循内の研究開発費(内部)を申請中である。3年間のみであるが、通れば3年間はそちらからも可能。厚労省情報で、疫学調査義務化に関連して新規の監督機関を設ける予定はないとのことであった。(宮本先生)

・ 生活習慣病としての高脂血症のイベント調査を学会で計画していたが、費用の面で保留している。本研究と学会の調査を合わせることで、学会員施設中での FH 頻度を明らかにできるのではないかと。(寺本先生)

ー循環器学会では JROAD 委員会からの委託の形をとっている。本研究では動脈硬化学会と研究班が協力して主導する形にしてほしい。(宮本先生)

・ 研究班のほうは、難病・厚生省と関連するのでまとまった形で、生活習慣病としてのコホートは学会主導でやっていく形がいいのではないかと。(島野先生)

・ 学会の予算では単独で作るときには数千万円を見込んでいた。(寺本先生)

ー類似疾患で二つのプロジェクトを建てることもセンターでは「データ統合室」でリンケージが可能になる。最初別々に始まったものが一つになるのもありうる。データベースが一か所にあることのメリット。研究班と学会で並行して行うこともできる。(宮本先生)

・ サンプルサイズは 3000~5000 程度ある。値段だけが問題だったので安くなれば実現性が高くなる。(荒井先生)

・ 学会では循環器の先生もいる。循環器で JROAD に参加して、こちらにも参加できるだろうか?(島野先生)

ー追跡は国民背番号制がないと困難でありコホート研究は数が限られる。JROAD では AMI カテの数データを集めているが、今後 DPC 情報の個票形式としていく。対象データ数に応じて方法は変えていく。(宮本先生)

3-3 予算配分について

配分額の決定方法 … 労力に応じた配分をかけていくことも検討している。

コホート登録数、研究プロトコル作成などの労力

班会議出席のための参加費用 など

・ 前年度までは、ランニングコスト(報告書作成、通信費)を除くと班員の数に応じて均分していた。今年は交付基準額が約 3 分の 2、中央費用が掛かるため、均分しても 20~30 万円程度となってしまうかもしれない。これまでとは違う予算措置を検討している。そのため外部資金の獲得が必要。初年度の登録数はわからないので初年度は水平配分、2 年目以降は登録数に応じた傾斜配分などを検討している。(石橋先生)

・ 成果が出れば予算は増えるのか?(荒井先生)

ーおそらく、増えるのではないかとと思われる。(石橋先生)

・ 事後評価からは、FH 以外の型については、頻度調査や診断基準そのものの検討も必要ではないか。I 型・V 型と絞るのではなく、診断基準の見直しから考えるべきではないか。(武城先生)

— 予後を明らかにするために前向き研究が足りなかったため立ち上げを考えた。断面調査を行って、頻度・診断基準について検討したい。(石橋先生)

- ・各疾患の症例数からみて、どの疾患をコホートとするのか(宮本先生)

頻度が少ない

宮本先生：

- ・検診データを活用して、どの程度の頻度があるかを出すことができる。
- ・先の 362 万円について、人件費は国循に、開発費用は中央から、という形など流動的にできる。

3-1. アンケート結果説明

事務局倉科：集計結果 別添資料 1-9~10

- ・アンケート最終結果 … 2970 通送付、返信率 15%
協力可能施設 81 施設
- ・高カヒロミクロン血症について LPL 欠損症以外はほぼなし
- ・FH ヘテロは数が多い。ホモについてはアフェレーシス学会を經由して協力を求めていく予定。
- ・家族性Ⅲ型 50 例
- ・CETP 欠損症は全体で 200 例近くあるが、コホート対象とはしていない。
- ・その他は 0~3 例ずつで、疫学的研究は困難かと考えられる。
- ・症例を持っている施設、および施設責任者の連絡先を持っているので、研究責任者へ提供する予定。

・動脈硬化学会会員以外はかなり難しい。費用対効果からも班員施設がコアとなり行っていくのが現実的と考える。診断ができていないのが問題。特にⅢ型は予想される数よりかなり少ない。斯波先生の遺伝子検査班が採択されれば遺伝子検査を行い、診断をつけていくことが可能になる。(石橋先生)

- ・アポ E フェノタイプなど保険外診療となる検査を何とかできないと、診断は進まない。(武城先生)
- ・遺伝子診断ができないため高 HDL-C 血症がいても、CETP 欠損症と診断できない。(荒井先生)
- ・数はいるが、まず拾い上げられない、次に診断のための検査ができないという両面がある。(武城先生)
- ・いくつかの施設で遺伝子検査を用いない診断基準を使って拾い上げた症例を、遺伝子検査で確認して感度特異度を高めていく必要がある。(竹上先生)
- ・オランダが FH の診断率が最高。カスケードスクリーニングシステムで追跡し遺伝子診断している。(石橋先生)
- ・厚労科研は「インハウス研究」と位置付けられている。NIH の予算「研究開発」とは全く別研究をしなくてはならないわけではないので、遺伝子解析データをインハウス研究と連結することは可能であると思う。(宮本先生)
- ・診断可能な班員施設は、大阪大学の山下先生が多数の疾患、金沢大学の野原先生は FH が可能とお返事いただいていた。予算は度外視したもので、遺伝子解析研究班ができればまたやりやすくなるだろう。(石橋先生)

3-2. 予後調査研究の立ち上げ予定

事務局倉科より

- ・国立循環器病センターにデータベースを置いた研究 … 予後(循環器病、脳卒中など)を追うことが可能
→ 研究計画の共通するデザイン(個人情報保護・データ管理法など) … 国循で作成をお願いしたい。
各疾患の調査項目 … 班員で相談
—こちらでひな形を作成していくことは可能。(宮本先生)

各疾患の調査票の説明 (別添資料 FH ヘテロ、ホモ、家族性Ⅲ型、高カイロミクロン血症の調査票)

斯波先生より FH ヘテロ調査票

- ・ホモ接合体の調査票を一部改変追加して作成。
頸動脈エコー・心エコー・アキレス腱肥厚・黄色腫(皮膚・腱)・角膜輪、FH の家族歴 を追加。
- ・いくつくらいが適当なのか。FAME のときはこれより少なかった。
項目の多すぎによる欠落増加による解析不能とならないようにご助言を頂きたい。
- ・冠動脈疾患など共通するアウトカムについては、共通の登録票としたほうがよいのではないか。

岡崎先生より高カイロミクロン血症

- ・Ⅰ型Ⅴ型高脂血症、Ⅱ型の原案に加えていった。
- ・アウトカムとして急性膵炎を加えた。今後消化器内科の意見も聞く必要あり。(別紙 3)
- ・糖尿病：DM 関連項目
- ・アルコール：飲酒量の評価(別紙 1)、アルコール依存スクリーニング(別紙 2)
- ・動脈硬化についてベースラインで高 TG 血症家族歴、発心性黄色腫、高 TG 血症となる合併症のチェック

事務局倉科より家族性Ⅲ型高脂血症 (代理説明)

- ・FH ホモに比較して追加となった項目として
検査：PAG 電気泳動パターン、アポ E フェノタイプ、アポ E 遺伝子検査結果
合併症：TIA、脳出血、PAD
薬剤：フィブラート薬

・実際に入力するのは各施設の担当者であり、実施可能なレベルまで項目数を絞ることも検討。これまでの調査の項目も踏まえて、決定していったほうがよいのではないか。(宮本先生)

・項目が多いのではないか。ベースラインを共通のものにしないといけない。アウトカム入力では、イベントがないときには入力がほとんどなくなるような工夫が必要。(荒井先生)

—EDC システムなら、「なし」ならその後の入力欄が出ないようにできる。ベースラインは全項目を入力すると考えると、絞ったほうが良いと思う。(宮本先生)

- ・共通の部分を決めていくために持ち帰っていただいて、ブラッシュアップの会合を持ちたい。説明同意書の作成も必要。問題はⅢ型が 50 例程度しかない点。まずは断面調査になるか。(石橋先生)

- ・LPL 欠損症は班員以外施設で計上されているのが意外に多いが、どの程度の確度かの確認が必要か。
 - －LPL 欠損症の診断つけるのは大変。(武城先生)
 - －国循の診断例では小児科が多い。(斯波先生)
 - －かなり白井先生が多いのではないか。(石橋先生)
 - －I型は持っているが遺伝子診断ができていない人は多いだろう。(荒井先生)
- ・その他の高トリグリセリド血症を持っている施設はどうか。
 - 班員予備調査でのみで「その他の高トリグリセリド血症」はわかっているのでそこに聞いていく。

-
- ・心筋梗塞・脳卒中の場合、病院(2500施設)、研修病院(1700施設)にかかると思われ、調査対象としている。高脂血症一般ではクリニックも含むとすると膨大な数になる。そこまで含むべきか。(宮本先生)
 - －クリニックも含め動脈硬化学会の会員に限定して依頼することになる。(荒井先生)
 - ・動脈硬化学会以外の施設では診断できている確率は低そう。またあまり調査効率がよくない。ただし頻度調査のためには動脈硬化学会以外の施設に対する調査も重要かもしれない。
 - ・確定診断が難しければ、通常検査する項目で疑い例を集めて調査して、何例かの施設で全例遺伝子診断し確定診断できた例から感度・特異度を算出して、全体例から逆算することができる。いくつかの病院で検査精度を高めていければ可能ではないか。(山上先生)
 - ・母集団の把握はどうするか。健診なら簡略して拾えるかもしれないが、各施設での高脂血症症例を集めようとするとバイアスがかかる。また各施設で患者数をどのように把握しているのかも不明である。(石橋先生)
 - ・国循にあるナショナルデータベースの健診情報から脂質異常症の有病率の算出が可能かもしれない。今回の施設調査とのかい離から、潜在的患者数の推定も可能かもしれない。(宮本先生)
 - ・LCAT 欠損症は3例しかなかった(石橋先生)
 - －LCAT 欠損症は診断つけることが困難。診断基準がないため、遺伝子検査しかない。(武城先生)

4. 次回の予定

石橋先生：

- ・学会の時期にガイドライン委員会と一緒にやる
- ・その前に調査票の項目についてブラッシュアップする会合を持ちたい。以前都合がよい先生が多かった5月10日土曜日に再度集まって具体的な内容を詰めたい。その流れで動脈硬化学会シンポジウムに臨む方向でいきたい。今年はコホート立ち上げで各班員の先生には御労力をお願いすることになるが、班の存亡の危機であり、頑張っていたきたいと思う。中央でフォーマットを統一して、5月10日にたたき台として議論していきたい。

-
- ・もし可能なら、複数人の先生に何回か集まっていたきたいたたき台作成を続けていきたい。データ項目を決めていただく必要がある。(宮本先生)
 - ・大阪で集まることができないか。(斯波先生)
 - ・動脈硬化学会の「ガイドライン委員会」があり5月22日にある。22か23日が皆さんの都合はいいのではな

いか。日程調整を今後させていただきたい。関西でやるほうが集まりやすいか。5月中には調査項目を確定、倫理委員会提出を6月頃にはしていただき、動脈硬化学会のところには一段落しているくらいの流れで行きたい。班長施設からの原発性高脂血症についての論文が少なく恐縮であるが、未発表データを発表していきたいと考えている。各施設からも引き続き論文発表をお願いしたい。(石橋先生)

・厚労省の先生からアクリジメントに「研究班の成果である」と書いた論文をたくさん出すよう。(斯波先生)

日時： 平成 26 年 5 月 10 日 15 時~17 時 30 分

場所： 東京大学教育研究棟 2F 鉄門講堂下 セミナー室 2

出席者：石橋先生、増田先生(大阪大学、代理：山下先生)、太田先生(琉球大学)、武城先生(千葉大学、東邦大学)、荒井先生(京都大学)、林先生(名古屋大学)、鈴木先生(筑波大学、代理：島野先生)、斯波先生(国立循環器病研究センター)、宮本先生(国立循環器病研究センター)、岡崎先生(東京大学)、野原先生(金沢大学)、稲垣先生(日本医科大学)、倉科(自治医科大学)

同伴出席者：黒田先生、村野先生(千葉大学)、竹上先生(国立循環器病研究センター)

I. 第一回班会議後の報告事項

1. 基準交付額の分配について

間接経費の計上が避けられず、**班員施設で「815 万 4000 円」を配分することになった。**(事務局倉科)

2. 動脈硬化学会との協働 (合同会議・合同シンポジウム開催について)

・合同シンポジウム…今年度の学会での実施は不可能。

→ 動脈硬化学会「合同シンポジウム開催の要件整備」の提案を総会で諮り来年度の開催を目指す。

・合同会議…「診療・疫学委員会での趣旨説明(5/22)、その後学術委員会、理事会審議で了承」の流れ

・動脈硬化学会岡村教授主導の「脂質異常症調査」の共同事業化

→ 合同会議で共同事業化を提案する方針。5月中旬に慶応大学岡村先生に連絡予定(石橋先生)。

3. アンケート調査結果について

・家族性Ⅲ型高脂血症の登録数が、予想されるよりきわめて少ない

ご意見：

○Ⅲ型は投薬でよくなってしまいうので、診断しても他院に移ってしまうなどフォローできない。疑い例は多いが、複合型高脂血症のうちどの程度がⅢ型かどうかの統計はとられていない。方法論として「複合型高脂血症を登録する」ところから探し、合致症例のアポ E 表現型・遺伝型を検査して確定診断していくのはどうか。(石橋先生)

→複合型の中からⅢ型を探すとすると、アポ E 検査を多数行う必要があるが、アポ E フェノタイプを多数扱うことは現在の体制では困難(増田先生)。

→斯波先生の遺伝子研究の申請が通れば費用はねん出可能かもしれない(石橋先生)

○Ⅲ型初診時のカットオフをどうするか。「TC>300, TG>300」のような基準が作れないか。(石橋先生)

→ 初診時未介入例は極めて少ない。8通りの診断基準のどれも、治療介入されると感度が極端に落ちる。

方法論としては費用・労力の面から検討が必要(増田先生)

○疑いの人が多いが確定に至らない。確定することが現状では困難。(荒井先生)

→ Ⅲ型がハイリスクならしっかりデータをとるべきだが、一般の脂質異常症と大きくリスクが変わらな

いなら、コホートが必要かどうかとも検討すべきかもしれない。(石橋先生)

II. 厚労省のナショナルデータベース(健診データ)を用いた研究について

特徴：

- ・厚労省の定めた環境整備が必要だが、研究区画にある施設可能な部屋であれば問題ない。
- ・あらかじめ研究計画が定まっている必要あり。
- ・申し出からデータ受け取りまでに数か月かかる。(審査が年数回のみ、事前の現場環境確認の視察など)
- ・匿名化された断面データであり、各年度での個人の経時推移は見ることができない。
- ・項目に TC はなく、LDL-C、HDL-C、TG のみである。

ご意見：

- 後から解析項目を追加したり、多変量解析が認められなかった例があったりと、制限がある。(宮本先生)
- LDL-C 直接測定は標準化されておらず、LDL-C を用いた研究では論文化は不可能。Ⅲ型の研究には用いられない。(荒井先生)
- 問題点として家族歴なし、空腹時採血でない可能性がある。「高脂血症薬」の有無のみで薬剤は特定困難。治療なし症例を検討することは可能。(石橋先生)
- レセプトデータと突合できればいいのだが、現状はできない。(宮本先生)
- ビッグデータを扱いたれた研究者が解析をすることが望ましい。(宮本先生)
- 低 α 、低 β 、無 β などの低脂血症、高 TG 血症には利用可能と考えられるため、それぞれカットオフ値を設定できれば全体に対する頻度を見ることはできるか。利用申出をする方向で研究計画を立てるように。低 α は武城先生とよく相談するように。(石橋先生)
- ・低 α : HDL10 以下なら低 α らしい、20 以下は二次性もありうる。ApoA1 異常症との比較はわからない。
- ・低 β : LDL30 以下くらいか、50 以下くらいか。軽症のものまで含めると高めだが、肝硬変を除外できるような形でまとめられるように。
- ・isolated hypoalpha :
- 小児については環境省のエコチル調査というのがあるが、結果を外に出すことはできない。(太田先生)

III. レジストリコホートでの検討事項

宮本先生よりご説明 資料「疫学研究に関して」

「発生頻度」・「予後」・「危険因子」に関する疫学研究が厚労省より求められている。

- A. 頻度調査… サンプルの「悉皆性」と「代表性」が問題。アンケート回答率 15%前後であり悉皆性は問題。悉皆性(登録率)をあげるには動脈硬化学会との協働が必要。

「数のみ」の報告調査・・・個人情報扱わないため、同意取得は不要。(施設アンケートで施行)

中央施設で許可された疫学研究であれば、各施設の倫理委員会で迅速審査可能。

- ・対象の選別 … 発生頻度調査には返信率が重要になる。