

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

・ 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Ⅰ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
・ 分担研究報告	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	
・ 研究成果の刊行物・別刷	
上記 . . . . . 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 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 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、脳腱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 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 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 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Ⅲ型およびⅣ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あり、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。脳髄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、錐体外路症状、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)、 $\gamma$ -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



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

## 原発性高脂血症研究班 平成 26 年度 第 1 回班会議 議事録

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 型、高カイロミクロン血症( 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ルミクロン血症は、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)
  - 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。
  - 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と。(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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
    - 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。



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ですが、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、厚生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。厚生省情報で、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)

- 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)

- 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)

- 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)

- 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と。(寺本先生)  
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と。(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
- ・高カイ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 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 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なので、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 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

- ・ 型 型高脂血症、 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 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 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)
- 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)

・動脈硬化学会員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員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たたき台作成を続けていただきたい。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月頃にはさせていただき、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 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：

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 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 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)

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診に至らない。確診することが現状では困難。(荒井先生)

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文化は不可能。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、低、無などの低脂血症、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。

低は武城先生とよく相談するように。(石橋先生)

- ・低：HDL10以下なら低らしい、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：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りますが、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。

回収が高率に見込めて症例数の多い対象(中規模以上の病院)を選別する必要がある。(目標70%以上)  
回収率が100%に近づくほど、未回収施設へのプレッシャーとなり回収率が上がる(!)(宮本先生)

・診断率の問題 診断基準を明確にする必要がある。調査の基準を明確化

ゴールドスタンダード検査が保険収載されておらず、遺伝子検査を全例で施行できない場合、mildな基準とstrictな基準の2段階で基準を作り、それぞれの基準での結果が出せる。(宮本先生)

本研究班で作成された診断基準に合致した例を登録し頻度算出。さらに確定検査を施行検討。

## B. 予後調査

「追跡が必要」・・・個人情報扱うため各施設で同意取得が必要。

サンプルの代表性は問題とされず、むしろサンプル数が多すぎると追跡業務が膨大となるおそれあり。同意を取得できた対象のみ登録するという方法になると思われる。

解析する項目数に応じた症例数が必要 少数例ではほとんど解析にならない。

稀少疾患に対しては、定義を明確にさせた確定症例のみを対象とした「記述統計」的な方法論も意味がある。

一般性の高いFHヘテロなどでは、HL以外のリスク(DM・HT)なども含めてリスク評価する必要あり。

資料：バイオバンク同意書...追跡許可の同意書となっている。追跡のための「問合わせ・行政への請求手続き」に同意していただく

認定施設や学会専門医の要件とするなど、ある程度「縛り」をかけることも方法ではないか(石橋先生)

循環器学会では専門医要件をかけて「専門医施設・教育関連施設は100%」を達成している。学会員以外の施設からの返信がなかったことから、学会員対象としていくべきかもしれない。(宮本先生)

以上の点を踏まえて、**対象疾患および対象施設の決定が必要**である。(Methodの部分)

「どの施設に」「どのような調査を」依頼するか。「どんな患者を」対象とするか。

## 0. 実施主体について

・「動脈硬化学会との共同事業」として行う。

### 1. 同意書、研究計画書について

・研究計画書の作成業務：個人情報保護の方法、同意取得の内容など、宮本先生にご指導いただく。

・中央施設としての申請施設：班長施設の自治医大での提出を目指す方向で。

各施設への依頼する「頻度アンケート調査」...倫理委員会のみで、公知すれば患者同意書は不要。

個人を追跡する「予後調査」...各施設で同意書を取っていただく必要があり、患者さんがいる施設すべてで共同研究施設になっていただく必要がある。

遺伝子情報は「診療情報」ではないが、遺伝子研究のガイドラインにのっとって同意をとって情報を集めることが原則。通常の診療で検査した遺伝子結果を、アンケートで数のみ報告なら問題ない。

すべての病院で倫理委員会の許可が必要なのか。(太田先生)

必要だが、ガイドラインでは通常迅速審査が可能。(宮本先生)

遺伝子検査をしたら対象はどうするか。(斯波先生)

新しくとるのはレジストリコホートの対象とし、同意書には「遺伝子検査を追加する可能性がある」として、採取した検体を保存しておき後日施行できるような同意書を作成する。(宮本先生)

## 2. ベースライン調査票について 「別添資料2」

・「共通ベースライン調査票」

: FH(ヘテロ・ホモ)、家族性 型高脂血症、高カイロミクロン血症の共通項目を確定する。

別紙 「共通ベースライン調査票修正案」をご参照ください。

**入力の最初に、未治療でのデータ入力を行い「エントリークライテリア」を満たすことを確認する。**エントリークライテリアは、各病型の診断基準(検査値、アキレス腱肥厚など)とする等検討を。(石橋先生)  
データの必要度に応じて【必須項目】【努力項目】などに分けてはどうか。(野原先生)

**FAME 研究のベースライン調査票も参考にすべき。**(荒井先生)

生活習慣については同意取得の用紙の裏面に問診票をつけて、細かい内容も記入してもらおう。(荒井先生)

**IMT 計測は標準化されておらず厚さの比較は困難。**75%以上の狭窄率の有無などで判定か。(荒井先生)

I/V 型ではアルコールに関連した症例の予後も明らかにしたい。飲酒のアルコール換算については、「何を」「どの程度」で入力すれば自動算出されるようにできれば。(岡崎先生)

FAME 研究は企業ベースの研究であり、そのままスライドして移転するのは倫理的に弱点になりうる。あと2年の間に慎重に検討していく必要がある。(斯波先生)

各施設に電子媒体としてデータを返却してもらい、施設から再度登録とする方向で。(荒井先生)

国循のデータセンターに集積したデータは、各施設で他の個別の研究に使用したい場合に引き出すことができるようにしていきたいと考えている。(宮本先生)

## 3. 高カイロミクロン血症のベースライン調査票での追加項目の扱いについて

・EDC 入力時に「高カイロミクロン血症」の場合、追加の入力画面で入力可能。

追加分の内容については「**I・V 型高脂血症ベースライン調査票**」の黄色、緑部分で、プルダウンメニューでの入力とする予定。(岡崎先生)

アンケートではLPL欠損症が多いが、診断確実性に疑問が残る。またアポA-V欠損症の例も多いが、「遺伝子変異あり」でも「欠損症」ではないかもしれない。(武城先生)

今回のアンケートデータは慎重にみる必要がある。(石橋先生)

## 4. アウトカム調査票について 「別添資料3」

・アウトカム登録項目: 急性膵炎以外のアウトカム登録項目は、動脈硬化学会の研究に合わせる。冠動脈疾患・脳疾患以外について検討すべき。(荒井先生)

急性膵炎については、頻度が低くイベント数が少ないとすると、項目数をイベントの有無、診断根拠、重

症度指標(入院期間、ICU入室の有無など)など少数にとどめることも検討すべきではないか。(荒井先生)

#### IV. 今後の予定 (倉科)

- ・次回班会議：7月総会期間中に進捗報告を主とした班会議をもつ予定とする。スカイプ参加も検討。
- ・合同会議・合同シンポジウムの開催に向けて動脈硬化学会と調整していく。
- ・レセプトデータを用いた研究の申請は随時していく。

研究計画書策定にあたって決定すべきこと：参入基準

研究の目的：予後調査 エントリーを対象疾患に絞る(症例数よりも診断の確実性)

エントリー基準を決定：マイルドな基準(検査値)、厳格な基準(遺伝子検査など)

対象施設：どの施設に調査を依頼するか(班員か、規模、専門医在籍、など)

JAS Cohort Study では評議員施設のみを対象とする予定。



出席者：石橋 俊先生、寺本 民生先生、山下 静也先生、太田 孝男先生、荒井 秀典先生  
林 登志雄先生、島野 仁先生、斯波 真理子先生、小倉 正恒先生、宮本 恵宏先生  
石垣 泰先生、野原 淳先生、稲垣 恭子先生、岡崎 啓明先生、倉科 智行、野口 清美(事務局)  
欠席者：武城 英明先生、後藤田 貴也先生

## 議事要旨

1. 原発性高脂血症前向き調査研究のプロトコル確定
  - ・ JAS Cohort Study との連携について
  - ・ 各疾患の参入基準について
  - ・ アウトカムを「市町村の死亡個票」まで追うかどうかについて
  - ・ FH ヘテロ・家族性 型・I/V 型を1つのプロトコルの研究とする件について
2. 学会との合同シンポジウム
  - ・ 動脈硬化学会 診療・疫学委員会（ガイドライン委員会）での決定事項
3. 遺伝子変異データベース化への参加の是非について
  - ・ 経緯の概要
4. 今後の予定

---

## 議事録

### 1. 原発性高脂血症前向き調査研究のプロトコル確定

#### 1) JAS Cohort Study との連携について

7月1日の日本動脈硬化学会ガイドライン委員会での決定事項のご報告

- ・ JAS Cohort Study とベースライン・アウトカムの共通部分を共有することが決定。別添資料に1階部分（両研究共通）と2階部分（原発性のみ）を記載。

調査票について、修正点を訂正（項目の不足、変更点など反映してお送りします）

- ・ 原発性国循の REDCap にデータベースを構築する方針。
- ・ 両研究の同意書に「データの二次利用をする」という旨記載 研究でデータの相互利用が可能。

JAS Cohort Study より先に IRB にかかることになり、相互利用の件は大丈夫か？

JAS Cohort Study とは、資金の出所が異なるため、同一の研究とすることは困難。開始は来年度になることから、そこまで原発性を待っていることはできない。

相互利用については、「行政・大学・学会など公共性の高い機関の主導する研究」に限定するなど、自治

医大 IRB の先生の理解を得られるよう協議していく方針。

アウトカム評価委員会のようなものを組織する必要があるのでは？

基本的に虚血性心疾患、脳血管疾患は JAS Cohort Study の範疇に入る。原発性のみでみるアウトカム(動脈・弁疾患、急性膵炎)については、本研究班で組織する必要があるか。

FAME からの症例移行について

FAME 研究はあと 2 年程度。再同意をとる必要がある。

製薬会社主導の研究で、データベースごと提供を受けるのは NG であり、移行方法を検討する必要あり。

本研究は「疫学研究」であり、FAME から移行を待たなくともメタ解析することは可能。

その場合には重複登録症例の判別必要(宮本先生)

原発性のエントリー基準の部分に「FAME 研究に登録している症例である」というチェックボックスをつけることで判別可能かもしれない。

## 2)各疾患の登録基準について

「20~74 歳」という年齢制限の緩和・撤廃について(林先生)

JAS Cohort Study の参入基準は 40~74 歳。

理由：高齢患者ほど他の要因によるイベント(ノイズ)が増加することを考慮したため。

原発性レジストリコホートの立場としては、「実態調査」的な意味合いもあり、**年齢制限は上限下限とも設けないこととする**。高齢患者がどの程度いるかも情報となるため。また、小児例は FH・I/V 型が対象となるが、早期から診断がついている症例は極力早期からフォロー開始できメリットがある。特に FH ホモ。

FH の「アキレス腱肥厚」について、施設間測定誤差がでないよう、測定基準を設けるべき。(岡崎先生)

近日中に基準案を作成し、ご意見を伺う方針。

## 3)アウトカムを「市町村の死亡個票」まで追うかどうかについて

- ・原発性高脂血症レジストリコホートとしては、住民票・死亡診断書までの追跡を用いて死亡まで予後をおう、という研究デザインを考えていた。しかし追跡を中央部門が追跡を行うことでコスト高となりうる(当初の予算として「追跡システムの構築」に 150 万円を本部予算として取ってある)。医療機関レベルでの追跡率が高ければ、死亡については副次的エンドポイントとしての登録でも欠損値になりにくく、データとして用いることができ、コストを削減できる。その結果、継続可能性も高まると思われる。

イベントをアウトカムに設定した場合

- ・メリット：

JAS Cohort Study と同様のデザインとなることで参加医療機関の理解がしやすくなる

死亡まで行政を利用しないことでコスト削減

(通信費・個票請求費用は追跡必要例数に依存。母数は FH ヘテロで 2000 例以上)

・デメリット:

二回目以降のイベントは登録されない

確定的な死亡率(数)調査にならない(死亡の確認は担当医療機関での追跡力に依存するため)

同意文書に抵抗を持たれる参加症例が減少

担当していた医療機関で死亡を確認できない可能性(他の病院に入院・転院して死亡など)

死亡はある程度確度を持って調べていきたい。今日この場では決定しにくい。(石橋先生)

**「当初は死亡まで追跡する方針として、不要であれば修正申請で対応」としてはどうか?**

4)FH ヘテロ・家族性 型・I/V 型を 1 つのプロトコルの研究とする件について

参入基準を個別に設定すれば、すべて共通したプロトコルであることから、一つの研究として申請・遂行していくことで検討中。**FH ホモまで含める(ヘテロに限らず)**

2. 学会との合同シンポジウム

今年度の学術集会では開催できず。

来年度以降については、「プログラム委員会」の先生方の承認が得られれば(ガイドライン委員会を中心に?)開催に向けたワーキンググループを発足していくことになった。(5月22日ガイドライン委員会会合にて)

JAS Cohort Study も、来年の学術集会で周知する予定。周知の意味でもシンポジウム開催を推し進めるべきと思う。(荒井先生)

3. 遺伝子変異データベース化への参加の是非について

1)経緯: 原発性高脂血症研究班に以前名を連ねていらした横山先生が、遺伝子変異データベースの作成を提案したことがあったが、研究班では実行されなかった。そのため動脈硬化学会脂質代謝部会と脂質生化学会の共同事業として、「遺伝子変異データベース」を作成され、現在もインターネット上に公開されている。原発性高脂血症研究班の業績となるものが必要となったことを聞かれた横山先生から、成果を主張してもよいのではないか、とご提案頂いた(2014年6月上旬の時点)

斯波先生・荒井先生をはじめ、研究班の先生方の最近の研究成果も含まれる。脂質生化学会の和泉理事長は、研究班と共同事業としていくことには賛成のお立場。

ただ、研究班の成果も事業年度(直近は平成23~25年度)で区切られることから、過去に行われた事業を後から班の業績と主張するのも不自然な面が否めない。(当該ウェブサイトには研究班のコントリビューションの記載はない。)

10月の次年度申請においては業績が反映されていることを記載するのは問題ない。有田先生とまったく連絡がつかないので話が進められていない。(荒井先生)

日本人の遺伝子異常についてはJATへ投稿し、謝辞に研究班を入れて英文にしてほしい。(山下先生)

JCBLは文科省の情報公開助成からウェブサイト運営していた。財政面で期待されている可能性もあるかもしれない。サーバーメンテナンス費用など今後研究班が出す必要があるのかなど確認が必要。十分検討のうえで、各方面との協働という面で前向きに検討したい。(石橋先生)

#### 4. 今後の予定

##### 1) レジストリコホートについて

プロトコル確定を受け自治医大で計画書を申請。事前に中村先生と相談をしたほうがよい。

参加可能施設へメールにて依頼(アンケートで参加可能の返信のあった学会員あて)

参加可能が確認できた施設へREDCapの登録依頼、個人情報管理者の選定依頼

完了次第、症例登録

##### 2) 合同シンポジウムについて... 随時進めていく。

プログラム委員会に諮っていただき、ガイドライン委員会?と共同でプロジェクトチーム結成。

次回班会議は、緊急の用件ができなければ1~2月の成果報告会になる。(石橋先生)

# 原発性高脂血症に関する調査研究 第4回研究班会議 議事録

日時：2015年1月23日

15時～17時

場所：日本糖尿病学会 会議室

出席者：石橋 俊先生、山下 静也先生、武城 英明先生、黒田 正幸先生、村野 武義先生、太田 孝男先生  
荒井 秀典先生、林 登志雄先生、島野 仁先生、鈴木 浩明先生、斯波 真理子先生  
宮本 恵宏先生、竹上 未紗先生、石垣 泰先生、野原 淳先生、稲垣 恭子先生、原田 太郎先生  
岡崎 啓明先生、倉科 智行、野口 清美(事務局)

国立医療保健科学院より：武村 真治様

欠席者：寺本 民生先生、後藤田 貴也先生

要旨：

## 1. 本年度の研究成果報告

### 1) 「家族性高コレステロール血症・家族性 型高脂血症・高カイルロミクロン血症の予後実態調査」

委託先との契約が済み、EDC システムもほぼ完成版に近づいている。

班員による操作テストを3月中旬までに行い、4月からの入力開始を目指している。

### 2) 厚労省難病指定のための診断基準策定

添付資料からの修正をおこなった。学会での承認手続きについては学会の委員会と相談し承認に向けて努力していく。

## 2. 来年度以降の研究計画

### 1) FH コホートの拡充

- ・参加施設の募集：事前アンケートでの協力可能施設へメールで直接依頼

他に学会 HP からコホートの HP へのリンク、学会シンポジウムでの募集

FAME 研究登録施設情報が得られればデータセットの提供依頼をしていく。

FAME 研究登録症例のデータは、参加施設に戻されたデータから流し込みを可能とする予定。

- ・海外 FH データベースとの連携について 斯波先生より

7月に FH 患者会（ホモとヘテロ両方を含む）を立ち上げ、疾患啓発活動を行っていく予定。

海外からの FH データベースへの症例提供依頼があるが、当研究班のレジストリコホートが立ち上げ段階であり、現有の断面データの提供のみにとどめ当面積極的な参画は行わない。

### 2) 来年度以降の新規活動案

- A) 稀少な遺伝性脂質異常疾患のコホート研究：コホート維持困難が予想され、目指さない方向。

難病指定されれば登録情報の活用が可能となるため、新規難病の指定を目指す方向で。

## B) 国民向け 難病情報の発信

- ・難病情報センターの Web ページ...現在特定疾患である「家族性高コレステロール血症」を掲載  
今後は稀少な遺伝性脂質異常疾患についても情報発信を行っていく。(今回の「疾患概要」を掲載)
- ・その他の方法:  
患者から要望の多い市民公開講座を東西 2 か所くらいでの開催を検討  
(2015 年 7 月の FH 患者会結成時に開催したい?)  
研究班独自のホームページ作成

## C) 非専門医向けの情報発信

- すでに動脈硬化学会の HP で「ガイドラインのエッセンス」を閲覧可能。
- FH については「難病指定医研修テキスト」「リピッドネット」に詳細あり。
- 「行すべき検査」や「専門医へ送るタイミング」などの内容も含めたものは新しい。
- 冊子媒体にする場合にはかなり費用がかかるため、Web ベース、PDF 化などで対応。

## D) 動脈硬化学会との協調

- ・来年度の学会での原発性高脂血症シンポジウムを共同開催とできるか  
来年度の学術集會会頭の佐藤先生と、石垣先生を通じて学術委員会、あり方委員会に諮る。
- ・原発性レジストリコホートと「動脈硬化性疾患実態調査 (JAS Cohort Study)」との共同推進
- ・研究班として各疾患の診療ガイドラインを作成し、承認を得て次回の脂質異常症ガイドライン改訂時に掲載できるようにしていく。

## 3. 予算配分について (武村推進官より)

政策研究事業は年々縮小方向とすることが、国立保健医療科学院で既定となっている。

そのため、分野のシーズを実用化研究事業で申請して予算を獲得し、その予算内でコホート委託費を出しても構わない。政策研究事業は実用化研究事業の結果をもとにガイドライン改訂などを行うという、車の両輪のように並行して運営をしていくべき。

今後も原発性高脂血症の分野において「実用化研究事業」に申請可能なシーズ、治験推進可能な施設の検討を行っていく必要がある。

## 4. 次回の班会議検討事項・日程について 日程は未定

FH コホートの集計および解析内容・方法について

非専門医向けの情報作成について

稀少疾患の難病情報センター HP への登録について

# 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

## 概要

### 1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン(フォスファチジルコリン)が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したりポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

### 2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの極端な低下をきたす。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎系球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

### 3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。

赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。

LCAT 欠損症には古典型(LCAT 活性 10%未満)と部分欠損型(LCAT 活性 15~40%)がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

### 4. 治療法

古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省より認定されている。

### 5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40~50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

## 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明 (LCAT 遺伝子異常が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立 (LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された)

4. 長期の療養

必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊



## < 診断基準 >

### LCAT 欠損症の診断基準

#### 必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

#### A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 貧血 (ヘモグロビン値 < 11g/dl)
  - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
  - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A- 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

#### D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

## < 診断のカテゴリー >

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probable を対象とする。

# シトステロール血症

## 概要

### 1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

### 2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター (ABC) G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールは ABCG5/8 を介して腸管内へと排泄される。本症では ABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

### 3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

### 4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレスチミド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

### 5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

## 要件の判定に必要な事項

### 7. 患者数

100 人未満（「システロール血症」医中誌検索で 1987 年以降 35 例、世界的にも報告例は 80 から 100 例とされている (Kidambi and Patel, 2008)）

#### 8. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている）

#### 9. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステリド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）

#### 10. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

#### 11. 診断基準

あり（研究班の提案する暫定的診断基準。症候から疑われた例に遺伝子検査で確定）

#### 12. 重症度分類

あり（研究班提案の重症度分類）

### 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## < 診断基準 >

### シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

3. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
4. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

#### B 検査所見

2. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)

血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上 (本症患者では通常 10~65mg/dL)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

#### D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異

## < 診断のカテゴリー >

Definite: A-1 および B-1 を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A-1 および B-1 を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

# タンジール病

## 概要

### 1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A- 濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A- による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

### 2. 原因

血中の遊離アポ A- が ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A- と結合することでコレステロールを付加して pre-HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

### 3. 症状

#### 臓器腫大

オレンジ扁桃:扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫:軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大:約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積:リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁をきたす)

末梢神経障害:軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

#### 心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。

ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

#### 血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは  $3 \pm 3$ mg/dl と正常の約 6%に低下しており、アポ A- 値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度

のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A- 値は正常者の約 50%である。

#### 4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病(耐糖能異常)を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

#### 5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 100 人未満

##### 2. 発病の機構

不明 (ABCA1 遺伝子変異が関与する)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立 (併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である)

##### 4. 長期の療養

必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

##### 5. 診断基準

なし

##### 6. 重症度分類

血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満を対象とする。

#### 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## < 診断基準 >

### タンジール病の診断基準

#### A 必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満
- 2) 血中アポ A- 濃度 10mg/dl 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

#### B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大または脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

#### C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

# 原発性高カイロミクロン血症

## 概要

### 1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類ではⅢ型(カイロミクロンの増加)およびⅣ型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-Ⅲ欠損症、アポリポタンパク A-Ⅰ欠損症、GPIHBP1欠損症、LMF1欠損症、原発性Ⅲ型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

### 2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C-Ⅲ、GPIHBP1、LMF1の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-Ⅰの遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性Ⅲ型高脂血症は原因不明である。

LPL欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約50~100万人に1人とされる。アポリポタンパク C-Ⅲ、GPIHBP1、LMF1およびA-Ⅰ欠損症はさらに頻度が低いとされている。

### 3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が1,000mg/dlを超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが2,000mg/dlを超えているとされる。そのため、食後でも1,500mg/dlを超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が4,000mg/dlをこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える)を呈する。

### 4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1日の脂肪を15~20g以下、または総カロリーの15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL欠損症、アポリポタンパク C-Ⅲ欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDLも上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性Ⅲ型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび



-3系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

## 5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

### 要件の判定に必要な事項

#### 13. 患者数

約 300 人

#### 14. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-<sub>2</sub>、GPIIb/IIIa、LMF1 およびアポリポタンパク A-<sub>2</sub> の関与が考えられている）

#### 15. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、3系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある）

#### 16. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため）

#### 17. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による）

#### 18. 重症度分類

研究班提案の、空腹時血清トリグリセリド値、急性膵炎の既往による分類で判定する。

### 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

### 原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件: (1)および(2)を認め、鑑別診断(下記 D)が除外される。

- (1) 血清トリグリセリド値 1,000 mg/dl 以上 (空腹時採血 (食後12時間以上))
- (2) カイロミクロンの証明 (血清静置試験<sup>\*1</sup>、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による)  
(<sup>\*1</sup>: 血清を 4 で 24 ~ 48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常 (疾患関連あり) が確認された場合

臨床的診断(Probable): 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合

疑い例 (Possible): 必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合

#### A. 症状

##### <主症状>

5. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
6. 発疹性黄色腫
7. 網膜脂血症の存在
8. 肝腫大 AND/OR 脾腫大

##### <副症状>

9. 呼吸困難感
10. 神経精神症状 (認知症、うつ病、記憶障害)

#### B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下 (正常の10%以下)  
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下 (正常の10%以下)
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下 (正常の10%以下)
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明

#### C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C- 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異

4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A- 遺伝子の変異

#### D. 鑑別診断

1. III 型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症 (FCHL)
3. 二次性高脂血症 (アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian 病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤 (エストロゲン、ステロイド、利尿薬、β ブロッカー、SSRI など抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤など)、その他高 TG 血症を来す疾患 (多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

# 脳腱黄色腫症 (27-ヒドロキシラーゼ欠損症)

## 概要

### 1. 概要

脳腱黄色腫症は、シトクロム P-450 (CYP) 遺伝子異常により CYP 蛋白である 27-ヒドロキシラーゼ (CYP27) 活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール (コレステロールに類似した構造を示す物質) であったことから、先天性ステロイド蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錘体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

### 2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロイド側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

### 3. 症状

進行性の神経障害 (知能低下・錘体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

### 4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錘体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

### 5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満 (Kuriyama M et al. Journal of Neuroscience 102: 225-232, 1991)
2. 発病の機構  
不明 (CYP27 遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている)
4. 長期の療養  
必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)
5. 診断基準  
あり (研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
あり

## 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## < 診断基準 >

Definite、Probableを対象とする。

### 脳腱黄色腫症の診断基準

#### A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状  
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 血清コレステロール濃度  $5 \mu\text{g/ml}$  以上、または血清コレステロール: コレステロール比 0.3% 以上  
参考... 血清コレステロール濃度正常値  $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$
  - (2) 正常～低コレステロール血症
  - (3) ケノデオキシコール酸低値
  - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見  
頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

#### D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

## < 診断のカテゴリー >

Definite: Aの2項目以上 + Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの2項目以上 + Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち2項目以上 + Bのうち1項目以上

Definite、Probableを対象とする。

# 無 リポタンパク血症

## 概要

### 1. 概要

無 リポ蛋白血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症をきたす、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポ B 含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、患者血中にアポ B はアポ B-48、アポ B-100 とともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993 年に本疾患において MTP の遺伝子異常が同定され、MTP 欠損症とも呼ばれる。

### 2. 原因

MTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTP は肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL およびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTP の欠損によりトリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

### 3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミン E 欠乏)。

脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

### 4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみ。

脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミン E が重要である。幼児には1日 1,000~2,000mg、成人には5,000~10,000mg の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)を投与することもある。

### 5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害をきたすこともある。

19. 患者数

100人未満（わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ）

20. 発病の機構

不明（MTP 遺伝子異常が関与している）

21. 効果的な治療方法

未確立（ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法）

22. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

23. 診断基準

あり（研究班提案）

24. 重症度分類

血中総コレステロール 50mg/dl 未満 または、  
血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満 を満たす場合を対象とする。

情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊



## < 診断基準 >

無 リポタンパク血症の診断基準

### 必須項目

血中総コレステロール 50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満

### A 症状

11. 脂肪便または慢性下痢
12. 神経症状 (運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
13. 網膜色素変性症 (夜盲、視野狭窄、視力低下など)

### B 検査所見

#### 3. 血液・生化学的検査所見

血中アポ B 濃度 5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (Anderson 病)、甲状腺機能亢進症

家族性低 リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・1~2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1親等親族(ヘテロ接合体)に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

### D 遺伝学的検査

#### 1. MTP 遺伝子の変異

## < 診断のカテゴリー >

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の各 1 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上(Bの1項目を含む)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite, Probable を対象とする。

# 疫学研究変更許可申請書

申請日：平成26年 9月24日

改訂日：平成26年10月01日

平成26年11月17日

平成26年12月19日

(改訂日は、改訂履歴を残し、改訂のたびに追加すること)

受付番号： 疫14-65

自治医科大学学長 殿

さきの実施の許可を得た疫学研究について研究計画の内容を変更したいので、自治医科大学疫学研究に関する規程第15条の規定により、変更した内容が判別できるように記載した新たな研究計画書等を添えて申請します。

研究責任者：所属 内分泌代謝科

職名 病院助教

氏名 倉科 智行 印

研究倫理講習会受講日 平成25年11月13日

所属長：職名 教授

氏名 石橋 俊 印

研究倫理講習会受講日 平成25年1月21日

## 1. 研究課題名

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

- 自治医科大学単独での研究  
自治医科大学を主管とする多施設共同研究  
他施設を主管とする多施設共同研究

1 許可履歴	受付番号	許可年月日
	第 疫14-65 号	平成 26年 12月 9日
	第 号	平成 年 月 日
	第 号	平成 年 月 日

## 2 変更する理由

参加施設の研究担当者の理解を得られるよう研究実施計画書をより詳細な記述への改訂があつたため、また共同研究者の追加があったため

## 3 変更内容の概要（変更内容を簡潔に箇条書きし、詳細は研究計画書に記入すること）

- ・研究実施計画書の章立ての変更、本文の修正、図の配置変更
- ・共同研究者の追加

## 2 . 研究分担者（上記の研究責任者の氏名は記載する必要はありません。学外の共同研究者は「9 . 共同研究機関」に記載してください。）

所属： 内分泌代謝科		研究倫理講習会受講日
職名： 准教授	氏名： 長坂 昌一郎	平成 25 年 1 月 21 日
所属： 内分泌代謝科		研究倫理講習会受講日
職名： 助教	氏名： 永島 秀一	平成 25 年 1 月 21 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 助教	氏名： 安藤 明彦	平成 25 年 1 月 21 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 病院助教	氏名： 高橋 学	平成 25 年 5 月 27 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 病院助教	氏名： 斎藤 新介	平成 26 年 3 月 18 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 臨床助教	氏名： 岡野 義英	平成 26 年 3 月 18 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 大学院生	氏名： 山崎 久隆	平成 26 年 3 月 18 日
所属： 内分泌代謝科		
職名： 教授	氏名： 石橋 俊	平成 25 年 1 月 21 日

## 3 . 添付書類

被験者への説明文書

同意書（様式）

多施設共同研究の場合： 全国等共通プロトコール

主管施設（本学以外）の倫理委員会承認通知書（写）

調査票（名称： ベースライン調査票、アウトカム調査票）

その他（名称： エンドポイント登録疾患、共同研究者一覧表）

## 4. 研究実施計画

### (1) 研究の背景

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 アフェレーシスが行われ、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 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。通常の脂質採血では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) 値は必ずしも多くない場合もあり、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 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 Ⅲ型およびⅣ型を指し、カイロミクロン代謝に関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-Ⅲ 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。

### (2) 研究の目的

本研究は厚生労働省難治性疾患研究事業の中での原発性高脂血症調査研究班の調査研究の一環として、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 Ⅱ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う。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。

### **(3)研究の内容, 方法**

#### **1)研究のデザイン**

本研究は、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。

#### **2)研究のアウトライン**

##### **2-1) 対象者の登録**

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、それぞれの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、所属長の許可を得る。また、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 は、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である REDCap を用いる。REDCap 上には個人情報含まれず、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については、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。

##### **2-2) 追跡方法**

登録終了後、1年毎にイベント調査を行う。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。イベント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、もしくは、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

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、ウエスト周囲径、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)、 $\gamma$ -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の有無）、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 アフェレー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

### 3)治療に関する規定

本研究は観察研究であり被験者に対する治療に制約を設けない。

#### (4) 評価項目

##### 1) 主要評価項目

心血管および脳血管イベント、急性膵炎

(具体的な疾患は添付の表「エンドポイント登録疾患」参照)

##### 2) 副次的評価項目

全死亡

#### (5) 予想される医学上の貢献

日本における原発性高脂血症の病態および予後についてのエビデンスにない。本研究において、原発性高脂血症の病態や治療実態を記述することにより、日本における FH の自然史、診療の現状を把握することが可能である。本研究は、原発性高脂血症の患者の予後や診療実態を把握することにより、今後、原発性高脂血症患者に対する診療や医療政策に関する基礎的な情報を得ることができ、ひいては当該疾患の診療の質の向上や患者の予後改善に貢献に寄与する。

#### (6) 研究の対象者(被験者)

##### 1) 対象者種別および人数

健常者 (約.....人[そのうち本学の対象健常者 約.....人])

具体的に対象とする者: .....

患者 (約 1000~1500 人[そのうち本学の対象患者 約 30 人])

具体的疾患名:

FH ホモ接合体

特定疾患に認定されている患者

FH ヘテロ

遺伝子検査にて LDL 受容体遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異を認めた症例(遺伝子診断) または「日本動脈硬化学会家族性高コレステロール血症診断基準」に該当する症例(臨床診断)

家族性 III 型高脂血症

未治療時 TG>150mg/dl 以上であり、以下のどちらかを満たす。「アポ E 表現型で E2/E2 またはアポ E 欠損を証明された脂質異常症の症例(確診)」または「未治療時リポ蛋白電気泳動にて broad パターンを呈する症例(疑診)」

高カイロミクロン血症

TG>1000mg/dl を満たす症例

自治医科大学附属病院の外来患者

自治医科大学附属病院の入院患者

上記以外の施設(施設名: 全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会の会員が所属する複数の医療機関および該当患者診療中で協力可能な医療機関)の外来患者



上記以外の施設（施設名：全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会の会員が所属する複数の医療機関および該当患者診療中で協力可能な医療機関）の入院患者

その他（約.....人[そのうち本学の対象者 約.....人]）

具体的に対象とする者： .....

## 2)対象者年齢

限定なし 限定あり（.....歳 ~.....歳）

## 3)性別

男 女 両者

## 4)対象者の募集方法

対象候補となる者に直接依頼

インターネットへの情報公開またはポスター掲示による募集

（ポスター掲示場所：.....）

その他（...該当患者を診療している医療機関より対象患者を抽出し、登録する。前向きに追跡する患者に関しては個別に依頼する...）

対象者の募集は行わない 注）診療録のみを用いる研究が該当します

## (7)研究実施場所

全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会会員が所属する医療機関およびその他の協力可能施設のうち、登録該当疾患の患者の診療をしており、かつ本調査の参加の同意が得られた施設で研究を実施する。共同研究施設である国立循環器病研究センターが EDC を活用し、各研究実施機関より症例データを電子的に収集・管理する。

## (8)研究実施期間

承認されてから平成...32...年...3...月...31...日 まで

注）研究実施期間には、学会発表や論文公表が終了するまでの期間を含みます。

## (9)研究資金

講座研究費

委託研究費（委託元 [具体的に]：.....）

科学研究費補助金（種目 [具体的に]：...厚生労働科学研究/難治性疾患克服研究...原発性高脂血症に関する調査研究(11-64)事業(主任研究者 石橋俊)の研究目的に沿った調査であり、その研究費を使用する。...)

その他（.....）

## 5 . インフォームド・コンセント

### (1)説明

- 説明文書を用いて口頭で説明する。
- 口頭のみで説明する。
- 口頭で説明はせず，説明文書のみを渡す。
- 口頭で説明はせず，説明文書も渡さない。

その理由と対応策：研究開始時に登録し、前向きに追跡する患者については、説明文書を用い文書による同意を得るが、症例を過去にさかのぼり、症例を登録する際は一度に多くの患者が登録されるため、登録前に患者に説明することが困難である。そのため、研究の説明についてはホームページに記載するとともに、研究についての説明文と拒否できることを明記したポスターを対象施設に掲示する。ただし、過去にさかのぼって登録した患者も追跡する際には、改めて説明文書を用いて説明し、文書による同意を得る。

### (2)同意

- 文書による同意を得る。
- 口頭の同意を得る。
- 調査票などの提出をもって同意とみなす。
- 文書による同意も，口頭の同意も得ない。

その理由と対応策：説明理由と同様

### (3)代諾者の選定

- 代諾者をおく。

代諾者をおく理由： .....

被代諾者の種類

- 未成年（16 歳未満    16 歳以上 20 歳未満）
- 未成年であっても 16 歳以上の場合は代諾者とともに本人の承諾も得る。
- 認知症等で本人の意思が確認できない成人
- 死者
- その他（.....）

代諾者の種類

- 親権者    配偶者    成人の子    成人の兄弟姉妹または孫    父母

- 祖父母    同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者  
後見人    保佐人    その他（.....）

代諾者をおかない。

## 6. 研究に使用する資料・試料等

### (1) 資料・試料等の収集

#### 1) 既存の資料等

既存の資料等を使用する。

病歴書：医師用    看護師用    その他（.....）

血液検査：末梢血    生化学    その他（.....）

画像診断：X線    CT    MRI    その他（.....）

生理学検査：心電図    脳波    肺機能    その他（PWV・ABI検査、頸動脈超音波検査、心臓超音波検査.....）

手術の記録：術者用    麻酔医用    看護師用    その他（.....）

病理学検査：細胞    組織    その他（.....）

感染症検査：細菌    ウイルス    その他（.....）

質問紙調査：測定尺度名（.....）

染色体検査：生殖細胞    腫瘍細胞    その他（.....）

その他（.....）

既存の資料等は使用しない。

#### 2) 新たな資料等

新たな資料等を収集する。

病歴書：医師用    看護師用    その他（.....）

血液検査：末梢血    生化学    その他（.....）

画像診断：X線    CT    MRI    その他（.....）

生理学検査：心電図    脳波    肺機能    その他（.....）

手術の記録：術者用    麻酔医用    看護師用    その他（.....）

病理学検査：細胞    組織    その他（.....）

感染症検査：細菌    ウイルス    その他（.....）

質問紙調査：測定尺度名（.....）

染色体検査：生殖細胞    腫瘍細胞    その他（.....）

その他 ( イベントの発生、死亡 )

新たな資料等は収集しない。

### 3) 既存の試料等 ( ヒト組織等 )

既存の試料等を使用する。

使用する試料等の種類 : .....

被験者の同意の有無

同意あり ( 同意を得た時の説明文書等を添付 )

同意なし (  承認後新たに同意を得る  新たに同意を得る予定はない )

新たに同意を得ない理由 : .....

既存の試料等は使用しない。

### 4) 新たな試料等 ( ヒト組織等 )

新たに試料等を採取する。  健常者  患者

血液 採取回数 : 期間中 ..... 回 1 回当たりの量 : ..... ml

骨髄 採取回数 : 期間中 ..... 回 1 回当たりの量 : ..... ml

その他 ( ..... ) 採取回数 : 期間中 ..... 回 1 回当たりの量 : ..... ml

試料等の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。

試料等の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う。

新たに試料等を採取しない。

## (2) 資料・試料等の匿名化

資料・試料等を匿名化する。

連結不可能匿名化 資料・試料等の種類 : .....

匿名化の時期 :  研究開始時  研究期間中の一定の時期  研究終了時

匿名化の方法 : ( 必ず記載すること )

.....

連結可能匿名化 資料・試料等の種類 : ...臨床情報 ( 病歴、血液検査、遺伝子検査など )

匿名化の時期 :  研究開始時  研究期間中の一定の時期  研究終了時

匿名化の方法 : ( 必ず記載すること )

登録は EDC を用いて行う。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。研究 ID を用いて中央事務局業務は行われる。患者の氏名、住所は各研究協力施設の個人情報担当者と中央の個人情報管理室が保有し、データの問い合わせや対象者の追跡に利用する。

連結不可能にしない理由：解析結果を提供者に通知する 提供後の臨床データが必要  
その他（対象者の追跡やデータの問い合わせに必要となるため）

資料・試料等を匿名化しない。 資料・試料等の種類：.....  
匿名化しない理由：.....

### (3)資料・試料等の保存と破棄・廃棄

#### 1)保存と破棄・廃棄の基本方針

研究終了後、本申請の研究目的以外の目的に使用することを想定して資料・試料等を保存する。

資料・試料等の種類：...連結不可能匿名化された診療情報とイベント情報...

保存が必要な理由：日本動脈硬化学会は、2015 年より脂質異常症患者を対象として予後を明らかにすることを目的とした「動脈硬化性疾患実態調査（JAS Cohort Study）」を計画しており、原発性脂質異常症患者と原発性でない患者との比較を行う可能性があるため。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際は、倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際に、改めて被験者の同意を得る。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際に、改めて被験者の同意を得ない。

改めて同意を得ない理由：.....

保存場所：.....

自治医科大学（具体的な場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

共同研究施設（具体的な保存場所：...国立循環器病研究センター...予防医学疫学情報部内  
施錠可能 施錠不可能）

研究終了後、一定期間（.....か月）保存した後に破棄・廃棄する。本申請の研究目的以外の目的では使用しない。

資料・試料等の種類：.....

保存場所：.....

自治医科大学（具体的な場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

共同研究施設（具体的な保存場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

研究終了後、資料・試料等を破棄・廃棄する。



匿名化しない（被験者の同意が得られている。）

試料等を組織・細胞・遺伝子バンク等へ登録しない。

## 7. 被験者の保護等

### (1) 被験者の自由な選択の保証

何ら不利益を受けることなく自由意思で、研究への参加・不参加を選択できること、また、その研究参加の意思表示を撤回できることを保証する（同意を取得する場合）。

（その方法を具体的に記載すること）

被験者は自由意思で研究への参加・不参加を選択することができる。また、参加の同意後どの時点でも、理由のいかんを問わず参加の意思表示を撤回することができる。

文書または口頭による同意を得ないで、本研究に関する情報を公開する。

本申請書と承認通知書を.....のホームページに公開する。

本研究についてのお知らせを.....に掲示する。

（掲示する書類を添付、必要事項は「疫学研究に関する倫理指針」を参照のこと）

その他（その方法を具体的に記載すること）

### (2) 被験者のプライバシーおよび個人情報の保護

被験者のプライバシーおよび個人情報の保護に努める。

（その方法を具体的に記載すること。連結対応表、同意書等の個人情報の含まれた書類、研究資料・試料等の保管方法と廃棄・破棄方法については詳細に記載すること）

ベースライン調査票およびアウトカム調査は、共同研究施設に設置されたサーバー上に構築された EDC システムを用いて実施される。対象者のデータは各研究協力施設の研究担当医が暗号化通信によるインターネット経由で入力する。EDC には、氏名、住所といった個人を特定できる情報は含まない。そのため、事務局機能とデータマネジメントを委託する DOT インターナショナル株式会社は対象患者の個人情報に触れることはない。各研究協力施設にそれぞれ「個人情報管理者」を研究担当医と別に定め、本研究における ID 番号と、個人情報（氏名、生年月日など個人を特定する情報のみで、診療情報は含まない）とを結びつける連結対応表を適切に管理する。EDC システムへの入力漏れやアウトカム調査票入力漏れがみられた場合には、追跡を担当する EDC システム管理施設から各共同研究施設の「個人情報管理者」へ当該患者の ID 番号と必要入力項目の連絡を行い、

「個人情報管理者」から「担当医」へ入力を促す。この方法により、EDC システム管理施設および共同研究施設のいかなる研究者、データマネジメント担当者も、個人情報と診療情報を同時に得ることがなく、データからの個人の特定はなしえない。

取得した同意書は各協力施設の「個人情報管理者」が施錠されたキャビネットに適切に保管・管理する。各協力施設で対象者の追跡が不可能である場合、追跡できない対象者の氏名、連絡先を中央の個人情報管理室（国立循環器病研究センター内に設置予定）に送り、追跡をする。追跡結果は研究 ID で再び EDC に入力され、データマネジメント担当者や解析担当者、研究者が個人情報をみることはない。

追跡のために閲覧、転記、写しの交付などを行った資料（住民票など）またはその転記物については、研究中は鍵がかかる場所に保管し、研究終了時にシュレッダーにて廃棄する。

### (3)被験者の費用負担

研究に参加した場合，被験者の費用負担がある。

保険診療の範囲内       全額自己負担（負担額：.....円）

一部自己負担（負担額：.....円）      その他（.....）

研究に参加した場合，被験者の費用負担はない。

### (4)研究に参加した場合に被験者が受ける利益・不利益，危険性，不快な点

利益       あり      内容：.....

なし

不利益       あり      内容：.....

なし

危険性       あり      内容：.....

なし

不快な点       あり      内容：.....

なし

### (5)対象者への謝礼

あり（具体的に：.....）

なし

### (6)損失補償

本研究の実施によって発生する損失に対する補償がある。

補償の内容：.....



本研究の実施によって発生する損失に対する補償はない。

## 8 . 研究結果・成果

### (1)研究で新たに得られる個人データ（検査結果など）の開示

- 本研究で新たに得られる個人データがある  
本研究で新たに得られる個人データはない

注)ここでいう「新たに得られる個人データ」とは、研究のために行った採血や画像撮影などによって得られた検査結果や所見などを指す。既存の資料のみを用いる研究では、新たな個人データは得られない。解析結果などの開示を対象者に個人的に行う場合には、次の「(2)研究成果の公開」の「公開方法 その他」で具体的に記載すること。

以下は新たに得られる個人データがある場合のみ記載すること

新たに得られる個人データを本人に開示する。

原則として開示 希望者に開示

新たに得られる個人データを本人に開示しない。

開示しない理由： .....

新たに得られる個人データを代諾者に開示する。

原則として開示 本人の同意を条件として開示 希望者に開示

新たに得られる個人データを代諾者に開示しない。

開示しない理由： .....

本研究では代諾者はいない。

新たに得られる個人データを家族等（遺族を含む）に開示する。

原則として開示 本人の同意を条件として開示 希望者に開示

新たに得られる個人データを家族等（遺族を含む）に開示しない。

開示しない理由： .....

### (2)研究成果の公開

研究成果を公開する。

公開の方法：論文発表    学会発表    インターネット掲載

その他（.....）

研究成果は公開しない。

理由：.....

### (3)特許権等

特許権等が発生する可能性がある。

その特許権等の帰属先：

自治医科大学    研究者個人    その他（.....）

特許権等が発生する可能性はない。

### (4)研究によって得られる利益

研究の完成によって得られる企業からの寄付金等の経済的利益（特許によるものを除く）の有無

あり    その経済的利益の拠出機関（企業名等）：.....

その経済的利益の帰属先：

研究者個人    （.....分野<科，部等>）    その他（.....）

なし

## 9. 共同研究機関（「1. 研究課題名」の記載内容と一致させること）

自治医科大学単独での研究

自治医科大学を主管とする多施設共同研究

共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し，添付）：.....別紙に記載.....

共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し，添付）：.....別紙に記載.....

本研究における自治医科大学の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括    検査    資料・試料等の収集・採取

その他：具体的に記入（.....）

他の機関を主管とする多施設共同研究

主管となる機関の名称：.....

主管となる機関の共同研究者

所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し，添付）：

本研究における主管となる機関の役割（該当する項目はすべて記入）

- 研究の総括    検査    資料・試料等の収集・採取  
その他：具体的に記入（.....）

他の機関が主管となる場合の当該機関における倫理審査委員会の承認

- あり（承認通知書のコピーを添付）  
なし

主管となる機関以外の共同研究機関の共同研究者

機関の名称・所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し，添付）：.....

本研究における自治医科大学の役割（該当する項目はすべて記入）

- 研究の総括    検査    資料・試料等の収集・採取  
その他：具体的に記入（.....）

外国の機関と共同研究を行う場合に適用する倫理指針の種類

- 日本の倫理指針  
相手国の倫理指針（国名：.....相手国の指針を添付（訳文添付））  
相手国の倫理指針を適用する理由：.....  
以下のすべての条件（a~d）を満たす。  
a. 相手国において日本の指針の適用が困難である。  
b. インフォームド・コンセントが得られている。  
c. 個人情報保護されている。  
d. 相手国において科学的・倫理的妥当性について承認されている。  
相手国の基準が日本の指針よりも厳格である。

## 10 . 本研究の問い合わせ先

研究実施担当者

所属： 内分泌代謝科.....

職名： 病院助教..... 氏名： 倉科 智行.....

電話番号： 0285-58-7355.....

学内内線番号： 3459..... PHS（所有している場合）： 6589.....

e-mail： tomkura0801@jichi.ac.jp.....

本研究についての苦情の申出先：自治医科大学大学事務部研究支援課（電話：0285-58-7550）

【第 1 版 2010.07.05】

【第 11 版 2014.03.03】

【第 12 版 2014.06.02】



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

4. 登録時血液検査      検査日 \_\_\_\_\_ 年 月 日

採血条件(いずれかをチェック)      早朝空腹時(前日の食事から 10 時間以上)  
最後の食事から採血までの時間 \_\_\_\_\_ 時間      不明

総コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl      HDL コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl      トリグリセライド \_\_\_\_\_ mg/dl  
(総コレステロールがない場合 LDL コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl)

血糖値 \_\_\_\_\_ mg/dl      インスリン \_\_\_\_\_ IU/I(血糖同時測定)      HbA1c \_\_\_\_\_ %

尿素窒素(BUN) \_\_\_\_\_ mg/dl      クレアチニン \_\_\_\_\_ mg/dl      GPT(ALT) \_\_\_\_\_ IU

(データがあれば入力)

GOT(AST) \_\_\_\_\_ IU      -GTP \_\_\_\_\_ IU      アルブミン \_\_\_\_\_ g/dl      血色素量(ヘモグロビン) \_\_\_\_\_ g/dl

アミラーゼ \_\_\_\_\_ IU/ml      膵型アミラーゼ \_\_\_\_\_ IU/ml      リパーゼ \_\_\_\_\_ IU/ml      尿酸値 \_\_\_\_\_ mg/dl

apoB \_\_\_\_\_ mg/dl      apoC-II \_\_\_\_\_ mg/dl      apoC-III \_\_\_\_\_ mg/dl      apoE \_\_\_\_\_ mg/dl      apoA-I \_\_\_\_\_ mg/dl

apoA-II \_\_\_\_\_ mg/dl      Lp(a) \_\_\_\_\_ mg/dl      RLP-C \_\_\_\_\_ mg/dl      リポ蛋白電気泳動(PAG)      (broad pattern (- / +))

LPL(ヘパリン前) \_\_\_\_\_ ng/ml      LPL(ヘパリン後) \_\_\_\_\_ ng/ml

血中脂肪酸分画: EPA \_\_\_\_\_ μg/ml      AA \_\_\_\_\_ μg/ml      EPA/AA 比 \_\_\_\_\_

リポ蛋白分画(HPLC): HDL \_\_\_\_\_ mg/dl      LDL \_\_\_\_\_ mg/dl      IDL \_\_\_\_\_ mg/dl      VLDL \_\_\_\_\_ mg/dl

Other コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl      未知ピーク \_\_\_\_\_ mg/dl

5. 家族歴 (2 親等以内の親族に限る)      血族結婚:      あり      なし      不明

冠動脈疾患家族歴あり(ただし男性では 55 歳未満、女性では 65 歳未満で発症した場合のみ)

家族性高コレステロール血症の家族歴あり      高 TG 血症の家族歴あり      なし      不明      聴取せず

6. 生活習慣

(ア) 喫煙

現在喫煙      1 日に吸う本数 ( ) 本      喫煙習慣継続年数 ( ) 年

やめた(禁煙した)      禁煙年齢 ( ) 歳、1 日に吸っていた本数 ( ) 本      喫煙継続年数 ( ) 年

習慣的に吸ったことはない

(イ) 飲酒

日常的に飲む      1 回に種類 ( ) × 量 ( ) 本・ml・杯      (アルコール量換算の計算可能なテーブル)

やめた(禁酒した)

ほとんど飲まない(飲めない)

(ウ) 運動習慣

1 週間の運動日数 \_\_\_\_\_ 日      運動を行う日の平均運動時間 \_\_\_\_\_ 分      運動の継続年数 \_\_\_\_\_ 年

7. 合併症・既往症の有無(ありをすべてをチェック)

耐糖能異常      糖尿病 (1 型・2 型・その他)      慢性腎臓病(CKD)      末梢動脈疾患(PAD)

冠動脈疾患      (発症年齢 ( ) 歳、( PCI 後、CABG 後))

**高血圧**      **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(解離性は除く)**      **最大径** \_\_\_\_\_ mm      **甲状腺機能低下症**  
**急性膵炎**      **肝腫大**      **脾腫**      **血液疾患**      **自己免疫性疾患**

8. 登録時の投薬状況

降圧薬

経口糖尿病薬

糖尿病注射薬 (      **インスリン**、 **GLP-1 受容体作動薬**)

抗血小板薬・抗凝固薬

脂質異常症治療薬

スタチン系薬剤	処方 薬剤名(一般名)	一日量	投与開始時期
---------	-------------	-----	--------

フィbrate系薬剤	処方 薬剤名(一般名)	一日量	投与開始時期
------------	-------------	-----	--------

-3PUFA 製剤	処方 薬剤名(一般名)	一日量	投与開始時期
-----------	-------------	-----	--------

その他の脂質異常症治療薬

処方 薬剤名(一般名)	一日量	投与開始時期
-------------	-----	--------

LDL アフェレシス	開始時期	施行頻度
	西暦      年	回 / 月

9. 生理学的検査

(ア) ABI      検査あり (ABI 右 \_\_\_\_\_ 左 \_\_\_\_\_ )      検査未実施

(イ) 12 誘導心電図      検査あり (異常所見 なし あり \_\_\_\_\_)      検査未実施

(ウ) 頸動脈エコー      検査あり (NASCET 法で 70%以上の狭窄 : なし あり)      検査未実施

(エ) 心エコー      検査あり (所見 弁膜症あり その他 \_\_\_\_\_)      検査未実施

10. 診断的検査      FH 遺伝子変異      なし      あり      LDL-R      PCSK9      ARH      その他

アポ E 遺伝型      検査未施行      あり      ( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ) (プルダウンで選択)

Apo E 表現型      検査未施行      あり      (E \_\_\_\_\_ / E \_\_\_\_\_ ) (プルダウンで選択)

その他の遺伝子検査      (項目 \_\_\_\_\_、結果 変異なし・変異あり)

11. アキレス腱軟線撮影      検査あり (厚さ 右 \_\_\_\_\_ mm、左 \_\_\_\_\_ mm)      検査未実施

### 資料3.アウトカム調査票：各疾患での登録項目まとめ、各疾患アウトカム調査票

#### JAS Cohort Study 用(全患者対象)アウトカム入力

#### 冠動脈疾患

1. 冠動脈疾患の有無(発症がない場合も、上記発症なしを必ずチェックください)

急性心筋梗塞(内膜下梗塞を含む) → 梗塞部位: 前壁・中隔 側壁 下壁・後壁 分類不能

狭心症 \* → 病型: 労作性狭心症 安静時狭心症 冠れん縮性狭心症

その他(.....)

その他の急性虚血性心疾患 \* (.....)

\*「狭心症」、「その他の急性虚血性心疾患」は別紙2「処置(治療措置):Kコードで表示」を伴うものだけ登録  
上記発症なし

#### 以下は発症ありの場合に記載ください。

2. 上記疾患の発症年月日:           年    月    日    推定

3. 上記疾患による入院年月日:    年    月    日    入院なし

4. 心筋梗塞の場合は下記にご記入ください

#### ● 胸部症状

典型的共通(20分以上続く胸痛)

非典型的胸痛(上記以外の胸痛)

急性左心不全、ショック、失神

その他 (.....)

● 心電図変化の有無:    なし    あり →    ST上昇    異常Q波の出現    T波異常

誘導部位【を付けてください】:                    aVr aVI aVf V1 V2 V3 V4 V5 V6

(心電図変化の所見が複数の場合は、ST上昇 異常Q波 T波異常(増高、陰性)の優先順位で部位記載)

● 心筋逸脱酵素(CPKまたはトロポニンT)の上昇:

有    なし    不明

5. 下記の治療をされた場合は下記にご記入ください

● 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の有無:    なし    あり → 施行年月日:    年 月 日

● 経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無:    なし    あり → 施行年月日:    年 月 日

● 冠動脈バイパス術(CABG)の有無:    なし    あり → 施行年月日:    年 月 日

● 冠動脈CT/MRI検査の有無:    なし    あり → 施行年月日:    年 月 日



## 脳血管疾患

1. 脳卒中の病型 (発症がない場合も、上記発症なしを必ずチェックください)

脳梗塞 → 病型: ラクナ梗塞 アテローム血栓性 心原性脳塞栓 分類不能

脳出血 くも膜下出血 病型不明

その他 (.....) \* 具体的な臨床症状、病名などご記載ください

上記発症なし

### 以下は発症ありの場合に記載ください。

2. 上記疾患の発症年月日:            年    月    日    推定

3. 上記疾患による入院年月日:    年    月    日    入院なし

4. 症状について

意識障害

突然の顔面・上肢・下肢の麻痺、感覚障害

構音障害

めまい・ふらつき・平衡感覚障害

皮質機能障害 (失語・失認・失行・半盲等)

その他 (.....)

5. 画像診断について

● 画像検査の有無:    なし    あり →    CT    MRI    その他(.....)

● 病巣等:

皮質・皮質下    基底核(尾状核・内包・被核等)    視床    小脳    脳幹    多発性    不明

その他(.....)

6. 心房細動の有無:    なし    あり    不明

● 塞栓源の有無:    不明    なし    あり → (.....) \* 具体的な事象をご記載ください

## 原発性高脂血症レジストリコホート患者向け: (2 階部分)

### 弁疾患

1. 弁疾患の有無 (発症がない場合も、上記発症なしを必ずチェックください)

大動脈弁疾患                       狭窄            閉鎖不全

僧房弁疾患                       狭窄            閉鎖不全

三尖弁疾患                       狭窄            閉鎖不全

上記発症なし

2. 下記の治療をされた場合は下記にご記入ください

● 経カテーテル大動脈弁留置術 TAVI      なし      あり      →      施行年月日:      年      月      日

● 弁置換術            なし      あり      →      施行年月日:      年      月      日

### 大動脈疾患

1. 大動脈疾患の有無 (発症がない場合も、上記発症なしを必ずチェックください)

胸部大動脈瘤            弓部大動脈瘤            腹部大動脈瘤

上記発症なし

2. 下記の治療をされた場合は下記にご記入ください

● スtent留置術            なし      あり      →      施行年月日:      年      月      日

● 人工血管置換術            なし      あり      →      施行年月日:      年      月      日

### 末梢血管疾患

1. 末梢血管疾患の有無

閉塞性動脈硬化症

腎血管性高血圧

その他の末梢血管疾患 \* (.....).

上記発症なし

**以下は発症ありの場合に記載ください。**

2. 画像診断について

- 画像検査の有無:   なし       あり →   CT   MRI   その他(.....).
- 病巣等:   下肢動脈   腎動脈   大動脈   その他(.....).

## 急性膵炎

1. 急性膵炎の有無(発症がない場合も、上記発症なしを必ずチェックください)

急性膵炎 → 厚生労働省の「急性膵炎臨床診断基準(別紙3)による診断    あり    なし    不明  
上記発症なし

### 以下は発症ありの場合に記載ください。

2. 上記疾患の発症年月日:            年    月    日 (日時不詳の場合は推定日を記載)

推定日の場合はチェック

3. 上記疾患による入院年月日:        年    月    日    入院なし

4. 発症時の症状について

背部痛    腹痛    腹部圧痛    悪心・嘔吐    食思不振    発熱・悪寒

血圧低下    呼吸困難    意識障害    出血傾向

その他 (.....) \*具体的な臨床症状などご記載ください

5. 発症時の膵炎の危険因子について

胆石症    膵嚢胞    膵癌    膵臓の解剖学的異常    ERCP 検査歴    自己免疫性疾患(.....)

糖尿病    飲酒量: 1回当たり(アルコール摂取量(別紙1)) \_\_\_\_\_g、休肝日 \_\_\_\_\_日/週、新久里浜式アルコール症スクリーニングテスト(KAST-M(男性)、KAST-F(女性)): \_\_\_\_\_群(別紙2)

6. 発症時の投薬について

降圧薬(利尿剤    遮断薬    その他)    糖尿病治療薬(経口糖尿病薬    糖尿病注射薬(インスリン、GLP-1受容体作動薬))    抗血小板薬・抗凝固薬    免疫抑制薬(アザチオプリン    シクロスポリン    その他(.....))    抗がん剤(メルカプトプリン    その他(.....))    抗感染症薬(サルファ剤    テトラサイクリン    抗HIV薬    その他(.....))    ホルモン製剤(エストロゲン    コルチコステロイド    経口避妊薬    その他(.....))    神経疾患治療薬(バルプロ酸    SSRI    その他(.....))    尋常性ざ瘡治療薬    その他膵炎の原因となりうる薬剤(.....)    その他高TG血症の原因となりうる薬剤(.....)

7. 発症時の検査所見について(最後の食事から採血までの時間:    12時間以上、    その他(.....時間))

総コレステロール \_\_\_\_\_mg/dl    HDL-C \_\_\_\_\_mg/dl    トリグリセライド \_\_\_\_\_mg/dl    LDL-C(直接法) \_\_\_\_\_mg/dl  
血糖値 \_\_\_\_\_mg/dl    HbA1c \_\_\_\_\_%

アミラーゼ \_\_\_\_\_U/L    P型アミラーゼ \_\_\_\_\_U/L    リパーゼ \_\_\_\_\_U/L    尿中アミラーゼ \_\_\_\_\_U/L    尿中Amy/cre 比 \_\_\_\_\_

8. 発症時の画像検査:    なし    あり    →    超音波    CT    MRI    その他(.....)

9. 膵炎の重症度評価: 厚生労働省の「急性膵炎の重症度判定基準」(別紙3)による判定

なし    あり    →    予後因子    合計    点

造影CT Grade    合計    点

10. 治療について

蛋白分解酵素阻害剤    なし    あり    →    内服    静注    動注

血液浄化療法    なし    あり    →    持続的血液ろ過透析(CHDF)、    血漿交換、    その他(.....)

内視鏡的治療(ERCP+ES(乳頭括約筋切開術)    その他(.....))    外科的治療(.....)