

# 研究計画書

研究課題 冠攣縮性狭心症における HDL 機能に関する検討

## 1. 目的

冠攣縮性狭心症は冠動脈における内皮機能の低下などが原因で冠動脈に攣縮が生じ血流障害を起こすことによって狭心症発作が生じる疾患である。内皮機能低下を誘発する因子としては様々な因子が推定されているが、そのなかでも HDL の機能によって血管内皮からの NO の放出能や抗酸化力に差がでることが報告されている。この HDL 機能と冠攣縮の相関を直接検討した報告はなく、今後の治療戦略及び予防に対して新たな標的となりうる。

本研究では、臨床的に冠攣縮性狭心症が疑われた患者のうち、冠動脈造影を施行する患者に対して、HDL 機能を測定し、同時に評価する血清脂質、炎症マーカー、肥満マーカー、酸化ストレスマーカーなどの指標とともに、冠攣縮性狭心症との関連を検討する。また、すでに冠攣縮性狭心症がアセチルコリン負荷試験にて確定している患者に対しても同様の項目を評価する。

## 2. 方法

### \* 研究者

所属 循環器科 職名 医員 氏名 江崎 裕敬

### \* 共同研究者

所属 防衛医大 神経・抗加齢血管内科 氏名 池脇 克則

### \* 被験者

被験者の募集及び説明は江崎が中心となって実施する。まず研究に関する説明文書を手渡し、それにしたがって口頭で詳しく説明した後、書面で同意を得ることのできた冠攣縮性狭心症疑い患者 200 名に対して実施する。事前に詳細に問診を行い、下記の除外基準を満たさないことを確認する。さらに実験当日も被験者には問診及びバイタル測

定を実施し、参加の可否については研究チームでカンファレンスを行い、入念に検討する。

\* 対象

アセチルコリン負荷試験にて冠攣縮性狭心症の確定診断を得ている患者もしくは、冠攣縮性狭心症疑いでアセチルコリン負荷試験施行予定の患者で、文書による本研究への参加の同意が得られた患者 200 名除外基準：

- (1) 20 歳未満、85 歳以上の症例
- (2) 血行再建を必要とする器質的冠動脈病変が残存している患者
- (3) 高度腎機能障害症例(eGFR<30 ml/min) 但し透析患者は可能とする
- (4) 妊娠中もしくはその可能性のある症例
- (5) 入院時ショックを呈している症例
- (6) その他主治医が対象として不適切と判断した患者

\* 実験手続き

冠攣縮性狭心症疑い症例についてはアセチルコリン負荷試験が臨床的に必要とされた例を研究対象とする。また、すでに冠攣縮性狭心症の診断が付いている患者については、外来にて通常の採血を行うタイミングに同時に検体を採取することとし、不要に患者の苦痛をもたらさないように配慮する。所沢ハートセンター循環器科江崎まで、研究対象である被験者の臨床的特徴を通知し、研究チームによる被験者としての適格性について慎重に検討した後、下記検査を実施する。

被験者には前日 21 時以降禁食とし、翌日午前中空腹の状態で検査を行う。外来にて診断の確定している患者については通常の採血を行うと同時に本研究用の検体を採取する。また、アセチルコリン負荷試験予定の患者については、冠動脈造影用のシース挿入直後に、ヘパリンを経動脈投与する前に検体を採取する。副作用など有害事象が生じた場合、被験者には主治医に連絡してもらい、必要に応じて受診してもらうなどの処置を講ずる。

\* アセチルコリン負荷試験

通常の冠動脈造影を施行した後、症状を説明しうる有意狭窄がないと判定された患者に対して引き続きアセチルコリン負荷試験を行う。アセチルコリンは冠動脈造影用のカテーテルから直接冠注を行い、左冠動脈に対しては  $20\mu\text{g}$ 、 $50\mu\text{g}$ 、 $100\mu\text{g}$  の順に負荷を行い、陽性となった時点で負荷を終了する。右冠動脈に関しては  $10\mu\text{g}$ 、 $20\mu\text{g}$ 、 $50\mu\text{g}$  の順に負荷を行う。特に右冠動脈に対するアセチルコリン負荷に関しては検査施行中高率に高度徐脈を呈するため、一時的ペースメーカーの補助下に検査を行う。左冠動脈に関しては **Cough resuscitation** を用いるなどして検査を施行するが、基本的には術者の判断に委ねる。陽性基準は画像上認められる冠攣縮の出現（限局性に出現する 90%以上の過収縮または、びまん性に認める 99%以上の過収縮）、虚血を示唆する心電図変化、胸痛などの胸部症状の 3 点を同時に認めたものを陽性と判定し、どちらか一方の冠動脈で陽性の場合にはそれ以降の検査は省略し冠拡張薬投与を可能とする。

\* 一般採血

外来採血は空腹時に行い、アセチルコリン負荷試験施行者はシース挿入直後に採血を行う。血液（血清、血漿）を使用して検討するものとして、**HDL 機能**（下記）、血清脂質、**HbA1C**、腎機能、肝機能等を計画している。

**HDL 機能**（防衛医科大学校で実施）

- ① コレステロール搬出能（培養マクロファージを放射性コレステロールで標識し、患者 **HDL** によるコレステロール搬出作用を測定する）
- ② 抗酸化作用（**ORAC** 法を用い、無細胞系で評価する）
- ③ 抗炎症作用（ヒト血管内皮細胞への単球接着作用を評価する）
- ④ 血管内皮機能改善作用（ヒト血管内皮細胞における **NO** 合成酵素リン酸化を評価する）

\* 実験に伴う危険

臨床上アセチルコリン負荷試験が必要と認めた患者で実験を行うため、実験に伴う危険度の上昇はない。アセチルコリン負荷試験に伴う危険に関しては一般的な冠動脈造影検査に伴う危険とアセチルコリン負荷試験施行中の薬剤及び冠攣縮による有害事象が考えられるが、臨床上リスク・ベネフィットを患者・主治医が話しあつたうえで計画される臨床検査であり、保険診療でも承認されている手法であることから倫理上の問題はないものと考えられる。もし何らかの不測の事態が出現した場合には被験者の希望によりいつでも実験を中断できるものとし、万一重篤な副作用が出現した際には、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行う。また、本研究に伴い何らかの保障の必要性が生じた場合、金銭的補償はない。

＊ 個人情報の取扱い

本研究は個人情報の保護に細心の注意を払って行う。得られた個人情報は厳重に管理し、公的な発表に際しては匿名化を行い個人が決して特定されないように留意する。

3. 研究費等

本研究にかかる費用は防衛医科大学校および所沢ハートセンターの研究費・研修費で負担する。

4. 研究期間

倫理委員会承認後3年間を予定（ただし、被験者がすみやかに集まれば2年以内に終了すると考える）。尚、研究結果については年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告する。

# 冠<sup>れんしゆく</sup>攣縮性狭心症における HDL 機能に関する検討

## 説明文書

### 1 はじめに

本研究への参加はあくまでも任意であり、参加に同意しなくても全く不利益を被ることはありません。また、一度研究に同意をしたとしても、いつでも不利益を被ることなく撤回することができます。尚、本研究は冠れん縮性狭心症が疑われる患者様で、心臓カテーター検査、アセチルコリン負荷試験目的で入院する方、及び過去にアセチルコリン負荷試験にて冠れん縮性狭心症の診断がなされた方を対象として計画されたものです。

### 2 研究の背景

狭心症には、冠動脈が動脈硬化により狭くなって生じるもの（通常の狭心症、とくに労作性狭心症）と、血管の筋肉がれん縮（痙れんを起こして縮こまること）を起こして発作性に狭くなる冠れん縮性狭心症があります。心臓の血管（冠動脈）は、通常血管の内側の壁（内皮細胞）から一酸化窒素が放出されることによって、冠動脈に何か刺激を受けてもむやみにれん縮を起こさないシステムが有ります。しかし、この内側の壁の機能（内皮機能）が何らかの原因で低下すると、寒冷刺激や自律神経の乱れ等によって突然血管が痙れんを起こし、冠れん縮性狭心症が発症することがあります。内皮機能を低下させるものの中には高血圧や糖尿病な

どによる動脈硬化の他、様々な因子の関与が推定されています。その中で、いわゆる善玉コレステロール（HDL-C）が、血管の内皮機能に重要な働きをすることがわかってきました。しかし、冠れん縮性狭心症の患者様を対象としてHDLの機能を直接測定した報告は今のところありません。

### 3 HDL 機能とは

HDL コレステロール（いわゆる善玉コレステロール）の値自体は多くの人間ドックや健康診断でも測定されるように、動脈硬化のリスクファクターとして重要です。しかし、HDL コレステロールの値が正常（もしくは正常よりも高い）にもかかわらず、善玉としての機能を果たしていない患者様がいることが最近わかってきました。HDL と呼ばれるものは、様々なタンパク質やコレステロールなどからできており、余分なコレステロールを血管から運び去る作用や、抗酸化作用や抗炎症作用など様々な機能を持っていることもわかってきました。ところが、見かけ上のHDL コレステロールの値だけではこの機能についてはわかりません。本研究では、HDL コレステロールの値だけでなく、HDL の機能も詳しく調べます。

### 4 本研究の目的

この研究では、冠れん縮性狭心症と診断された患者様のHDL機能が健康な人と比べて低下しているかどうかを調べます。HDL機能が低下していることと冠れん縮性狭心症を発症することの因果関係が推定できれば、今後生活習慣改善や、HDL機能を改善する新しい薬の開発などにつながり、これまではわからなかった予防法や新しい治療法の発見につながるかもしれません。

本研究は、アセチルコリン負荷試験目的で入院する方、及び過去にアセチルコリン負荷試験にて冠れん縮性狭心症の診断がなされた方200名を対象として、2019年1月まで実施する予定です。

#### 4 研究担当者

研究は以下の者で実施します。池脇は主に研究の安全性や方法に関して管理的な役割を担当します。研究に関する説明や実務的な役割は江崎が担当することになります。塩谷・西田はHDL機能の測定に関わります。

主任研究者	所属	所沢ハートセンター	職名	医員	氏名	江崎 裕敬
分担研究者	所属	防衛医科大学校	神経・抗加齢血管内科	氏名	池脇 克則	
	所属	防衛医科大学校	神経・抗加齢血管内科	氏名	塩谷 一紗	
	所属	防衛医科大学校	神経・抗加齢血管内科	氏名	西田 尚史	

#### 5 方法及び期間

研究は、アセチルコリン負荷試験施行予定の患者様に関しては入院したときのみ1回実施します。また、すでに冠れん縮性狭心症の診断がついており、外来にて通院されている患者様は、定期的な採血を行う際に1回のみ実施します。冠れん縮性狭心症が疑われた患者様に対しては、外来受診時の問診、診察、心電図、心臓機能検査などによりカテーテル検査入院の必要性が決まった後、本研究への参加が適当かを判断いたします。本研究では、カテーテル検査の際に採血をさせていただきます。採血前日は夜9時以降の食事は控えていただき朝食抜きで来ていただきます（糖分の入っていない飲み物でしたら飲んでいただいて構いません）

ん)。入院後の流れは一般のカテーテル検査入院の流れと全く変わりありません。カテーテル検査の際に、動脈にシースという管を挿入しますが、カテーテル検査を行う前にその管から採血をさせていただきます。従って、研究にともなって針をさす回数が増えたり、採血の回数が増えたりすることはありません。

外来にてすでに冠れん縮性狭心症の診断が付いている患者様に関しては、定期的なチェックなどで採血を行う予定があるときに、同時に検体を取らせていただきます。従ってこの場合も研究によって針をさす回数が増えたりするようなことはありませんが、お食事の影響を除外するために、採血前日は夜9時以降の食事は控えていただき朝食抜きで来ていただきます（糖分の入っていない飲み物でしたら飲んでいただいて構いません）。

採取させていただいた血液を用いて、防衛医科大学校において種々のHDL機能測定を行います。HDL機能の採血結果につきましては、すぐにお伝えすることはできませんが、ご希望の方には試験終了後（2019年1月以降の予定です）お伝えできます。

この研究に関する検査は以上で終了となります。もし採血検査を希望されない場合、遠慮なく本研究へのご参加をお断りください。

## 6 本研究のメリット・デメリット等について

本研究のメリットとしては、HDL機能と冠れん縮性狭心症の関連を明らかにすることにより、今後の予防法や治療法の発展に役立てることができるということです。

デメリットとしては、通常の入院検査や外来検査で行う採血の量よりも10cc程度増えることです。



尚、本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けることはありません。

又、同意をした後でもいつでも不利益を受けることなく撤回することが可能です。

本研究の成果により特許権が生み出される可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等が生み出された場合の帰属先は所沢ハートセンターとなります。

本研究から生じた貴重なデータは論文・教科書・学会発表等の形で学術的用途に供されますが、その際は被験者の方の個人情報に留意し、個人を特定できないようにした上（匿名化）で本研究の成果を公表させていただきます。また、本研究の結果については、年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告します。

#### 7 本研究のサポート体制について

我々は試験に伴って突発的な事故が起こらないよう細心の注意を払いますが、万一不測の事故が生じた場合は当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行ないます。尚、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンターが金銭的補償を行うことはありません。

#### 8 本研究に係る資金について

本研究に係る資金については、所沢ハートセンターおよび防衛医科大学校の研究費を使用します。

説明日時 平成 年 月

日

説明者 所沢ハートセンター

印

住所 〒359-1142 埼玉県所沢市上新井 2-61-11

所沢ハートセンター 電話：04-2940-8611

# 同意書

所沢ハートセンター院長 殿

件名： 冠れん縮性狭心症における HDL 機能に関する検討

平成 年 月 日 所沢ハートセンター 医師 氏名

より

- 1 研究の目的・方法
- 2 予想される効果及び副作用
- 3 同意しない場合でも不利益を受けないこと。
- 4 同意を撤回した場合でも不利益を受けないこと。
- 5 人権、その他保護について配慮されていること。
- 6 研究に参加した場合の費用など。

について、説明文書に基づき、十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思でこの研究へ参加することに同意します。

同意年月日 年 月 日

住 所

氏 名

## 研究協力同意の取り消し請求書

研究責任者

電話番号 04-2940-8611

江崎 裕敬 宛

FAX番号 04-2940-8613

郵便番号 359-1142

所沢市上新井2-61-11 所沢ハート

センター

私は、「冠れん縮性狭心症におけるHDL機能に関する検討」について研究協力の同意をいたしました。以下の内容の研究協力の同意を取り消します。なお、提供した調査資料や血液などから収集した生体試料については、速やかに破棄してください。

差し支えなければ、同意を取り消される理由をお書きください。

氏名の欄にご自分でお名前をお書きの上、研究責任者宛てに郵送またはFAX でお送りください。

平成 年 月 日

氏名（自署）

住所