

研究計画書

研究課題 肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連についての検討

1. 目的

インスリン抵抗性と虚血性心疾患発症との因果関係は想定されてはいるが、まだ十分な検討がなされていない。その理由の一つとしてインスリン抵抗性自体を如何にして評価しうるかという問題がある。従来の評価法である HOMA-IR は空腹時の血中ブドウ糖濃度とインスリン値から算出されるが、血糖値が 140mg/dl 以上では信頼性が低下する。また、日本人に多いインスリン分泌不全状態では過小評価となる可能性がある。血中のブドウ糖濃度を持続的に測定しながらインスリンを静脈内投与しておこなうグルコースクランプ法は人工膵臓が必要であり、侵襲的な検査法であり、非常に煩雑な検査法である上、インスリン抵抗性の検出感度も必ずしも良好とはいえない。一方、 ^{13}C ブドウ糖呼気試験は、ごく少量の ^{13}C を含有するブドウ糖を摂取し、2 時間後に呼気を採集するのみでインスリン抵抗性を評価しうる簡便で非侵襲的検査法であり、感度/特異度共に優れている (Translational Research 2013, 162(3):191-200)。 ^{13}C は自然界にも存在する安定同位体であり、健康被害がないことが証明されている。また、HOMA-IR で問題となる FBG>140 の病態や、インスリン分泌不全の合併も考慮する必要が少なく、グルコースクランプのような煩雑さや侵襲性もない。さらに、HOMA-IR では検出し得ない極初期のインスリン抵抗性も検出できる可能性がある。しかし、 ^{13}C ブドウ糖呼気試験と虚血性心疾患の関連を調べた検討はいまだなされておらず、今後の虚血性心疾患の治療・予防に対して新たな標的となりうる。

本研究では、カテーテル治療が必要な虚血性心疾患患者に対して ^{13}C ブドウ糖呼気試験を行い、インスリン抵抗性を測定する。同時に評価する HOMA-IR、血清脂質、HbA1C、炎症マーカー、酸化ストレスマーカーなどの指標とともに虚血性心疾患との関連を検討する。

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 東京慈恵医大 臨床検査医学講座 職名 教授 氏名 松浦 知和

所属 防衛医大 神経・抗加齢血管内科 職名 教授 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虚血性心疾患患者 100 名、虚血性心疾患以外の循環器疾患患者 50 名、および虚血性心疾患のない健常人 50 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

虚血性心疾患のためカテーテル治療を過去に施行した患者もしくはこれから施行する患者で、文書による本研究への参加の同意が得られた虚血性心疾患患者 100 名、虚血性心疾患以外の循環器疾患患者 50 名、および虚血性心疾患のない健常人 50 名

除外基準：

- (1) 20 歳未満、85 歳以上
- (2) 急性冠症候群
- (3) 透析患者を含む高度腎機能障害(eGFR<30 ml/min)
- (4) 1 型糖尿病患者
- (5) 妊娠中もしくはその可能性のある女性
- (6) 入院時ショックを呈している症例
- (7) 3 ヶ月以内に抗血小板薬の休薬を必要とする外科手術や内視鏡治療が予定されている症例
- (8) 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

臨床的に各種検査によって診断された虚血性心疾患患者及び、非虚血性の心

疾患患者、心疾患を有しない対象群を研究対象とする。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。

被験者のうち、同意取得後にカテーテル検査を施行する患者については、入院前に一度自宅にて ^{13}C ブドウ糖呼気試験を施行してもらい、入院後はカテーテル検査、もしくはカテーテル治療施行後、21 時以降禁食とし、翌朝 6 時に ^{13}C ブドウ糖呼気試験を開始する。以後 2 時間は安静とする。ただし病棟内の移動やテレビの鑑賞・読書などに制限は加えない。午前 8 時に呼気バックに呼気を収集する。朝食摂取はそれ以降とする。また、一般採血に関しては外来での術前採血時、もしくは入院時に行い、前日 21 時以降は禁食とする。カテーテル検査を要しない非虚血性の心疾患患者、心疾患を有しない対象群に関しては自宅での FGBT 測定を上記と同様に行い、採血は外来にて必要な際に空腹時採血を施行させて頂く。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おうなどの処置を講ずる。

* ^{13}C ブドウ糖呼気試験

前日 21 時以降禁食の状態で行う。ただし、水やお茶などカロリーの含まれない飲料については摂取可能とする。試験当日は午前 6 時に「グルコース服用前」と書かれた大きい呼気バックに、息を吸って 10 秒止めた後呼気を吹き込んでもらう。コントロールの呼気採集後、 ^{13}C ブドウ糖 100mg の入ったチューブに約 50ml の水を注ぎ、完全に溶かしてから一気に服用してもらう。食道内の残存を防ぐため、さらに 50ml の水をチューブに入れ服用してもらう。口腔内の残存を防ぐため完全に服用が終わった後はすぐに数回口腔内をうがいしてもらう。完全に飲み終わった時間を記載し、その 2 時間後に「2 時間後」と記載されている小さい呼気バックに呼気を採集してもらう。採集した検体は東京慈恵医科大学臨床検査医学講座に解析を依頼する。

* 一般採血

採血はカテーテル治療翌日朝空腹時に行う。血液（血清、血漿）を使用して検討するものとして、HOMA-IR、HDL 機能（下記）、血清脂質、HbA1C、腎機能、肝機能等を計画している。HOMA-IR の計算式は通常用いられる空腹時インスリン値 ($\mu\text{U/ml}$) \times 空腹時血糖値 (mg/dl) $\div 405$ を用いる。

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）

* 研究に伴う危険

カテーテル施行患者においては臨床上カテーテル治療が必要と判断された患者で研究を行うため、実験に伴う危険度の上昇はない。臨床上リスク・ベネフィットを患者・主治医が話しあったうえで計画される治療法であり、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。また、¹³C ブドウ糖を 100mg 内服することによる有害事象は考えにくいですが、検査に伴う絶食により低血糖を誘発する可能性があるため、低血糖が疑われる症例に対しては随時血糖測定を行い、必要があれば検査を中断してブドウ糖の投与を行う。その他、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

本研究に係る資金については、所沢ハートセンター、防衛医科大学校の研究費、東京慈恵会医科大学の研究費を使用する。

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思う）。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。

肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連についての検

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、本研究はカテーテル治療を必要とする虚血性心疾患の患者様で、心臓カテーテル検査、経皮的冠動脈インターベンション（カテーテル治療）目的で入院する方、及び対照群として虚血性心疾患のない方を対象として計画されたものです。

2 研究の背景

虚血性心疾患の危険因子

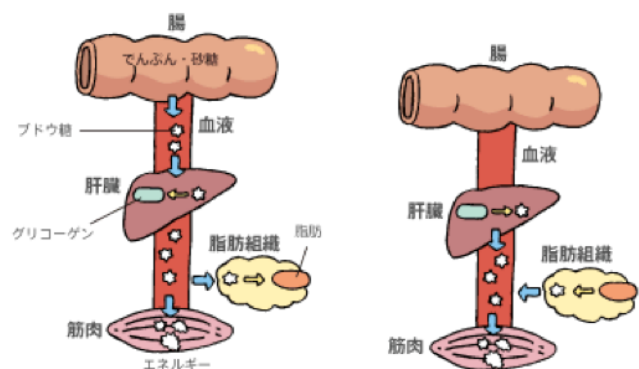
虚血性心疾患とは、その殆どが冠動脈（心臓の筋肉を栄養する血管）にコレステロールのカスがたまって、血管が狭くなることによって起こる病気です。冠動脈に動脈硬化が生じるメカニズムは様々な研究によって次第に明らかにされておりますが、代表的なリスク因子の一つである LDL コレステロール（悪玉コレステロール）を低下させる治療を行っても、虚血性心疾患の 30%程度しか発症を予防することはできません。残り 70%のリスク因子

の中には高血圧や糖尿病など様々なものが含まれますが、例えば糖尿病を治療しても、虚血性心疾患を予防することができるという研究は今のところ存在しないのが現状です。逆に、虚血性心疾患を発症される患者様を検討してみても、一般的な採血では何も異常のない方もいらっしゃいます。このような患者様の中には、「インスリン抵抗性」を基盤とするメタボリック症候群の患者様が少なくありません。

「インスリン抵抗性」とは？ 一肥満との密接な関連

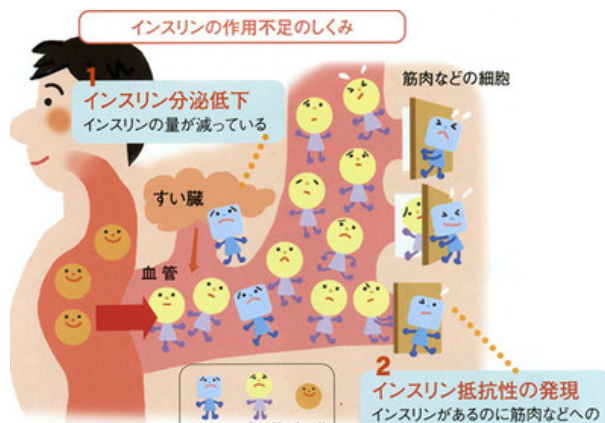
インスリン抵抗性とは、インスリンというホルモンが効きにくくなっている状態を言います。食べすぎは「過剰なエネルギー摂取」につながります。余ったエネルギーはすべて脂肪に変換され、脂肪細胞に蓄えられます。これが肥満のメカニズムです。逆に飢餓状態のときは、血糖を上げようとして脂肪組織の脂肪が燃え、血糖に変換されます。そうするとやせることになります。

エネルギーは、①炭水化物、②脂質、③タンパク質、すべての栄養素に存在します。これらの栄養素すべてが脂肪として貯蔵可能なので、どれを制限すればやせられる、というわけではなく、やせるためにはバランス良く食事を減らす必要があります。



筋肉で使われないエネルギーが脂肪として蓄えられる

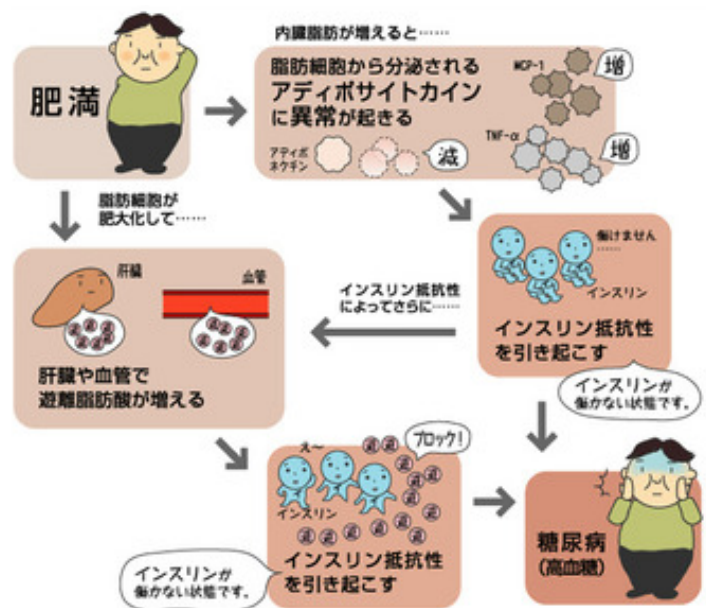
インスリンは血液中のブドウ糖を筋肉などに取り込ませ、体にエネルギーを供給するために必須なホルモンで、



膵臓から血液中に出されます。食べ物が消化吸収されると血糖値があがり、インスリンが放出されます。インスリンは筋肉の動きを助けますが、筋肉が動かない（運動しない）と、脂肪組織に脂としてエネルギーをためようとしします。脂肪がたまり、肥満をきたすと、「インスリン抵抗性」という、インスリンが効きづらい状況となります。

ではなぜ肥満が「インスリン抵抗性」を招くのでしょうか？

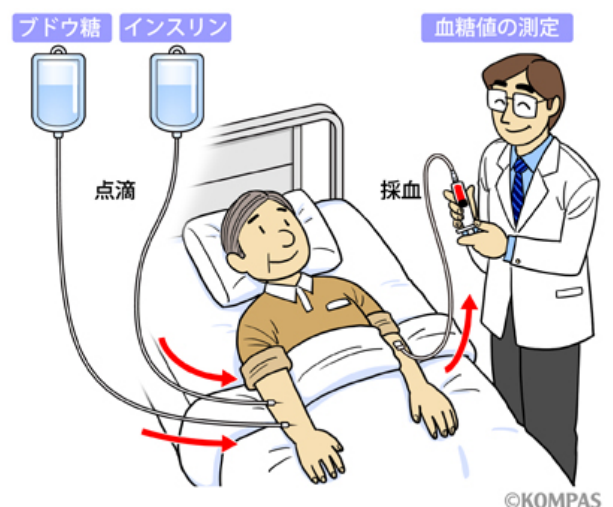
肥満になると、善玉のアディポサイトカインといわれる、脂肪そのものから出るホルモンが低下し血糖が上がります。内臓脂肪から出た脂が肝臓にたまり、肝臓におけるインスリンの効き具合を弱めてしまいます。



このように、肥満自体が高血糖、高脂血症の原因となっていくのです。

「インスリン抵抗性」を測るには？

このように、インスリン抵抗性はいろいろな病気の原因となるので、既に虚血性心疾患にかかってしまった方には今後の予防にとって大切な要素なのですが、これまでインスリン抵抗性を簡便に測定する方法がありませんでした。唯一信頼できる方法は、右図のように糖尿病患者様が治療薬と



して注射するインスリン製剤とブドウ糖を点滴しながら測定する方法で、インスリン注射を必要としない患者様にとって抵抗のある検査しかありませんでした。

この研究では簡単に「インスリン抵抗性」を測ることができます

しかし我々の研究グループ（東京慈恵会医科大学 松浦知和教授）は、最近、吐いた息を測定・解析することで「インスリン抵抗性」を測定することに成功しました。その検査法は ^{13}C グルコース呼気試験といい、以下に実際の検査の過程を記します。

まず、袋に呼気を吹き込んでいただきます。その後、 ^{13}C ブドウ糖（これは非放射性の安定同位元素と呼ばれるもので、自然界には微量に存在し、人体に害がないことが証明されています）



を含んだ水を飲んでいただきます。2時間後、別の袋に呼気を吹き込んで終了です。検査法の詳細は別紙「空腹時 ^{13}C グルコース呼気試験手順（2時間法）」に写真入りで詳しく記載させていただきましたので、自宅で行う際は手順を読んで実施して下さい。

3 本研究の目的

この研究では、虚血性心疾患の患者様のインスリン抵抗性が健康な人と比べて差があるかどうかを調べます。血液検査による従来からの「インスリン抵抗性」検査、その他の一般的な採血も行います。もし、従来の方法では検出できなかったインスリン抵抗性を ^{13}C グルコース呼気試験で検出でき、さらにはインスリン抵抗性と虚血性心疾患発症との因果関係が推定できれば、今後生活習慣改善や、インスリン抵抗性を改善する薬での虚血性心疾患発症予防などにつながり、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、カテーテル治療を必要とする虚血性心疾患の患者様、虚血性心疾患以外の心不全などの患者様、及び対照群として虚血性心疾患を認めない方合わせて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。池脇はコレステロールの異常などを調べる測定を担当します。また、松浦は¹³C グルコース呼気試験の開発者であり、その測定を担当します。

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 東京慈恵医科大学 臨床検査医学講座 職名 教授 氏名 松浦
知和

所属 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科 職名 教授 氏名 池脇
克則

5 方法及び期間

研究において¹³C グルコース呼気試験は、カテーテル治療または検査を受ける方は、入院前にご自宅で1回、また入院中に1回実施していただきます。対象となる健常者の方は、ご自宅で1回のみ実施します。採血検査は針をさす回数が増えないように、入院する患者様は入院時点滴針を入れる時に一緒に採血します。健常者の方は、外来にて採血検査の必要がある時に一緒に採血させていただきます。その際、研究用に10mlほど多く採血をさせ

ていただきます。また、カテーテル検査・治療が必要な患者様に対しては、外来受診時の問診、診察、心電図、冠動脈CT、トレッドミル検査、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・治療が終わった翌日の朝に検査を行います。検査前日は夜21時以降の食事は控えていただきます（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）。早朝空腹時に上記の¹³Cグルコース呼気試験を行います。呼気を収集する間の2時間は激しい運動等はせずに楽にしてください。トイレへの移動やテレビの鑑賞などは、カテーテル治療後の状態が落ち着いていれば差し支えありません。

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、インスリン抵抗性と虚血性心疾患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、採血の回数が1回増えることです。外来患者様については、普段の診療に必要な採血時に10ml程度、多めに採血します（針を刺す回数は1回ですので、増えません）。

この研究に協力するかどうかは、患者様の自由意思です。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。

¹³Cグルコース呼気試験自体はすでに論文発表されており、特許の対象ではありません。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、本研

究から新規性のある発見がなされた場合は、所沢ハートセンターと慈恵医科大学、防衛医科大学校で協議し、特許申請を行うか決めます。

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、東京慈恵会医科大学、防衛医科大学校、所沢ハートセンター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：肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連についての検討

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、「肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連についての検討」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