

# 研究計画書

研究課題 水素カプセルの血圧/血管内皮機能/心血管疾患マーカーに対する作用に関する  
検討

## 1. 目的

血管内皮機能は高血圧患者、高齢者、糖尿病などの心血管疾患リスクと関連し、その低下は将来の心血管疾患罹患増加をもたらす。水素カプセルは高い抗酸化作用を有し、サプリメントとして広く使用されているが、血管内皮機能や血圧に及ぼす効果はいまだ明らかでない。

本研究では、高血圧患者を対象に、水素カプセルおよびプラセボの二重盲験無作為クロスオーバー比較試験を行う。

## 2. 方法

### ➤ 研究者

所属 循環器科 江崎裕敬

### ➤ 共同臨床研究機関

防衛医科大学校内科学 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、それに沿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高血圧患者 34 名に対して実施する。事前に詳細に問診を行い、選択基準に満たない、あるいは除外基準を満たす対象は除外する。さらに研究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

下記の条件を満たす高血圧患者

選択基準

- 1) 加療中の高血圧患者

- 2) 外来通院可能な患者
- 3) 研究参加に対する文書同意が得られた患者

#### 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究の対象外とする。

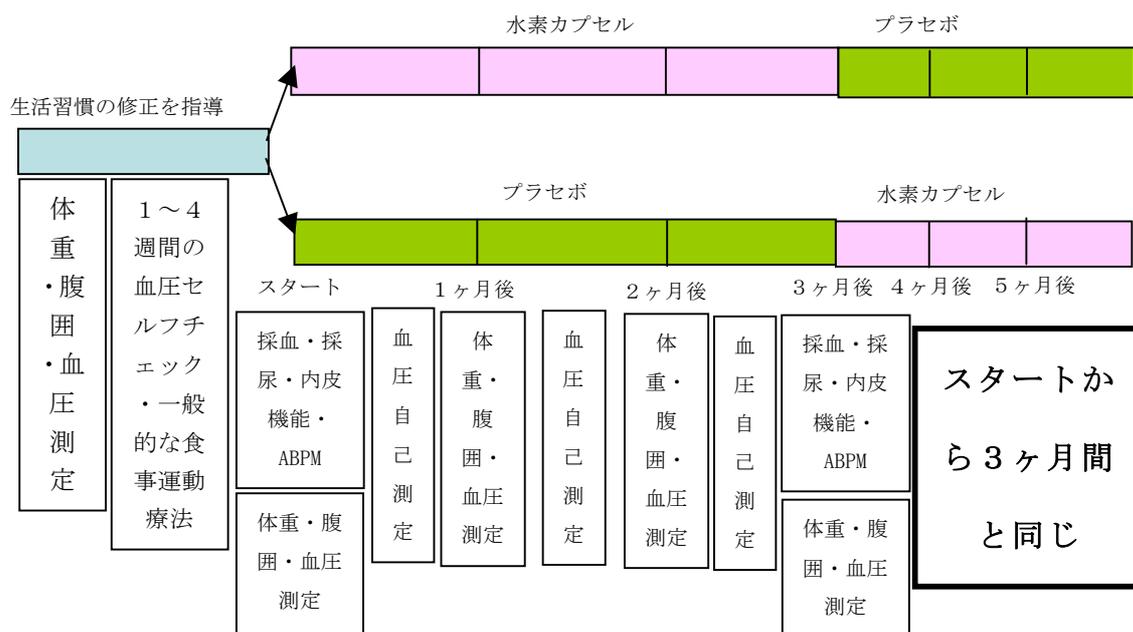
- 1) コントロール不良な高血圧症患者 (DBP $\geq$ 110 mmHg)
- 2) コントロール不良な糖尿病患者 (HbA1c $\geq$ 8.0%)
- 3) 2次性高血圧患者  
両側性または一側性の腎動脈狭窄または腎障害、大動脈縮窄症、褐色細胞腫等
- 4) 過去6ヶ月以内に脳卒中、心筋梗塞及びその他入院を必要とする重篤な血管系疾患を発症した患者
- 5) 肝機能障害 (GOT (AST)、GPT (ALT) が基準値上限 (施設基準) の3倍を越える) 患者
- 6) 末期腎不全患者
- 7) 中等症 (NYHAⅢ度) 以上の心不全患者
- 8) 悪性腫瘍ならびに予後不良な重篤疾患を有する患者
- 9) 主治医が医学的根拠から研究参加に不適切と判断した患者

#### ➤ 研究手続き

各被験者には合計7日間、家庭血圧・脈拍数を記録してもらい、主治医に通知する。外来主治医は複数回の外来受診において複数回の血圧測定を行う。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、水素カプセルを先に投与する群、またはプラセボを先に投与する群に無作為割付を行う (図)。被験者には前日21時以降禁食とし翌日受診していただく。外来で問診した後バイタルサインに異常がないことを確認し、血圧・脈拍測定を3回実施する。測定後、後述の採血・採尿、血管内皮機能検査、その他の測定 (腹囲、身長、体重) を行う。また、これに先んじて、自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring ; ABPM) を行う。その後、割り付けられた薬剤を投与し、被験者には家庭血圧・脈拍を記録していただく。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をしてもらい、必要に応じ受診していただいて必要な処置を行うこととする。4週ごとに外来受診をし、問診、バイタルサイン測定による副作用確認を行い、継続投与を行うか否かを判断する。投与3ヶ月後、後述の採血・採尿、血管内皮機能、その他の測定 (腹囲、身長、体重) を再度行う。この翌日より、水素カプセル先

行投与群はプラセボ、プラセボ先行投与群は水素カプセルの投与を開始する。水素カプセルおよび偽薬は臨床水素研究会から提供されるが、無作為割り付け担当者、血圧/血管内機能などの測定者、医師、患者すべてに対し盲検化を行う。以降、研究開始時から3ヶ月目と同様な観察、検討を行う。

図 研究のスケジュール



➤ 採血・採尿

採血・採尿は空腹時で実施する。

血液（血清、血漿）を使用して検討するものとして、血清脂質、グルコース、HbA1c、腎機能、肝機能、アディポネクチンなど肥満マーカー、高感度CRPなど炎症マーカー、MDA-LDL・EC-SODなど酸化ストレスマーカー、尿を使用して検討するものとして、アルブミン・クレアチニンなど早期腎症のマーカー、8-OHdGなどの酸化ストレスマーカー、MCP-1などの炎症マーカーを計画している。試料の採取は、防衛医科大学校採血室、病棟、内科外来、所沢ハートセンター外来で施行する。試料を匿名化した後、処理・測定・保管は防衛医科大学校内科学講座において実施する。

➤ 血管内皮機能

血管内皮機能は、血流依存性の上腕動脈血管拡張反応を超音波断層法により測定することによ

り行う。一定の安静臥床後、水銀柱血圧計のマンスレットを前腕に巻き、収縮期血圧以上に加圧することにより5分間の駆血を行う。圧を解放したのち、5分間上腕動脈径を連続的に記録する。

➤ 研究に伴う危険

水素カプセルは現在、広くサプリメントとして市場に出回っており有害事象は報告されておらず、安全性が確立されている。もし何らかの不快症状が出現した際は、被験者の希望によりいつでも研究を中断できるものとし、万一重篤な副作用が出現した場合は、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行う。また、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、防衛医大病院は金銭的補償をしない。

➤ 情報の取り扱い

得られた個人情報は、所沢ハートセンター個人情報管理者の指導のもとで、個人情報を厳重に管理し、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。血液・尿検体は、当該研究終了・論文発表後に破棄する。

3. 研究費

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、被験者が速やかに集まれば1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倫理委員会にその進捗状況を報告する。

## 説明文書

### 1 はじめに

本研究は高血圧患者さんを対象として、水素カプセルサプリメント服用が血圧などへ及ぼす影響をみるために計画されたものです。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。



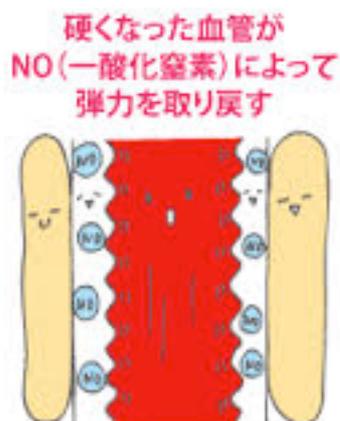
### 2 研究の背景

降圧剤の服用により、脳血管疾患、心臓病を予防できることが、多くの臨床研究により明らかになっています。将来の心血管病の予防には血圧だけでなく、「血管内皮機能」が大切であることが分かってきました。「血管内皮」とは、血管と血液が接するところにある一層の細胞で、これにより血管の中で血液が固まらないようになり、縮まった血管を広げる作用のある一酸化窒素を作り出したり、動脈硬化を防ぐような働きを担っています。「血管内皮機能」はこれらのいい効果を測定する検査で、上腕動脈（肘の上の動脈）を超音波でみることで行います。「血管内皮機能」は血流依存性血管拡張反応（FMD）ということばで表されます。高血圧患者さんではこのFMDが低下していることが分かっています。

水素カプセルはすでに広くサプリメントとして使用されており、美肌効果があることが分かっています。しかし、高血圧患者さんの血圧や血管内皮機能に及ぼす影響はいまだ明らかではありません。

### 3 本研究の目的

高血圧患者を対象に、水素カプセル（とプラセボ（偽薬））を投与し、水素カプセルが優れているかどうかをみるのがこの研究の目的です。そのために、



1) 血圧測定、2) 血管内皮機能 (FMD) を行うとともに、主として血液・尿サンプルを採取させていただきます、1) 肥満により変動する検査値、2) 炎症を反映する検査、4) 酸化ストレスを反映する検査、5) 腎臓病の早期指標について比較検討するものです。本研究は、高血圧の方34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小松が担当することになります。

主任研究者            所沢ハートセンター 循環器科 江崎裕敬

#### 5 共同臨床研究機関

防衛医科大学校内科学    氏名 池脇克則

防衛医科大学校内科学    氏名 小松知広

#### 6 方法及び期間

研究は合計で6ヶ月間実施します。研究を開始する前、2週間はお家庭（あるいは職場）で可能な限り血圧を測定していただき、当方でお渡しする記録紙に結果を記入し、受診の際にお見せいただきます。

また、携帯型の血圧計を終日装着して測定する一日血圧測定（ABPM）を行います。下図のような血圧計を一日中装着していただき、小型のレコーダにより24時間の血圧を一定時間毎測定します。装着した翌日に外しに来院していただく必要があります。結果は次回受診時にお伝えいたします。



受診前日は夜9時以降の食事は控えていただき受診当日、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）。受診の際、血圧・体重・

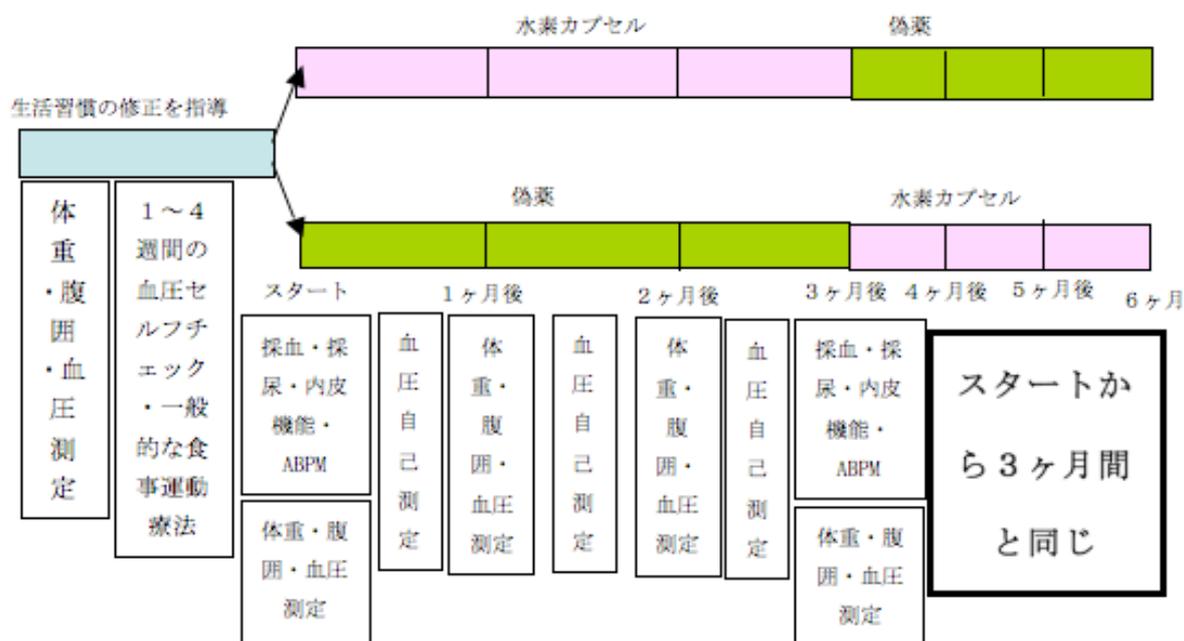
腹囲・採血・採尿を実施させていただきます。また、血管の広がり具合をみる検査は超音波を使って腕の動脈をみます（内皮機能（FMD））。二の腕を血圧計で一定時間巻いた後、超音波で腕の血管をみます。

この日（スタート日）から、水素カプセル（2カプセル/日）、またはプラセボ（偽薬のことです。水素カプセルそっくりの薬理作用のないカプセルです。害はありません）を服用していただきますが、どちらを先に使用するかは、主治医・研究グループの方で決めさせていただきます。最初の受診後、研究期間終了まで、ご家庭（または職場）で毎日1－2回、血圧・脈拍測定を行い、記録していただきます。1ヶ月ごとに受診をしていただきますが、1ヶ月目、2ヶ月目は朝食を食べてきていただいて結構です。ご家庭での血圧の記録を見させていただくとともに、血圧などを測定させていただきます。3ヶ月目には、お薬を始める前に行った検査と同じことを実施します。すなわち、空腹時の採血、採尿などです。この日から、水素カプセルを先に飲んでいただいた方はプラセボへ、プラセボだった方は水素カプセルへ、サプリメントが変更となります。その後の3ヶ月は前の3ヶ月と全く同じ検査、血圧の自己測定などを行っていただきます。調査研究中は、水素カプセルとプラセボ、どちらを服用しているのか、医師などの医療スタッフも知りません。どちらだったかは研究終了後、検査結果とともにお伝えいたしますのでご了承ください。

また、研究にかかる費用については、通常の高血圧患者様における診療（血圧測定などの診察および採血による検査など）のみで、余分な費用負担はございません（ABPM, FMDなどの検査は無料です）。

研究当日に体調が悪いといった不測の事態があれば、全く不利益を被ることなく中断いたしますので、ご遠慮なくお申し出ください。

図 研究のスケジュール



## 7 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、血管機能やその他の動脈硬化関連因子を丁寧に観察することにより、貴方にあったサプリメントを選択することが可能となり、高血圧合併症として重要な冠動脈疾患・脳血管疾患の予防に役立てることができるということです。

水素カプセル服用自体のデメリットはありません。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。また、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。個人情報の保護については、所沢ハートセンター個人情報管理者の指導の下で厳重に管理を行います。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倫理委員会にその進捗状況を報告します。

## 8 研究のサポート体制について

我々は研究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いません。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。

9 本研究に係る資金について

本研究はボランティアでお願いしておりますので、金銭的謝礼はありません。

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

電話：04-2940-8611

# 同意書

所沢ハートセンター院長 殿

件名：水素カプセルの血圧/血管内皮機能/心血管疾患マーカーに対する作用に関する検討

平成 年 月 日

に於いて

防衛医科大学校 内科学講座 官職 氏名 より

所沢ハートセンター 氏名

- 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、「水素カプセルの血圧/血管内皮機能/心血管疾患マーカーに対する作用に関する検討」について研究協力の同意をいただきましたが、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