

JAS Cohort Study

観察研究 実施計画書

Japan Atherosclerosis Society Cohort Study

脂質異常症を合併した一次予防患者における動脈硬化性疾患発症に関する観察研究

研究番号	:	JAS COHORT_0001
第1.0版	:	2015年 4月 8日
第1.1版	:	2015年 8月 17日
第1.2版	:	2015年 9月 10日
第1.3版	:	2015年 9月 29日
第1.4版	:	2016年 4月 23日
第1.5版	:	2016年 10月 13日
第1.6版	:	2017年 3月 1日
第1.6版	:	2017年 4月 25日
第2.0版	:	2017年 9月 15日
第2.0版	:	2018年 2月 27日
第2.0版	:	2019年 2月 27日
第2.0版	:	2019年 10月 30日
第2.1版	:	2021年 1月 30日
第2.1版	:	2020年 7月 28日
第2.2版	:	2021年 4月 20日
第2.3版	:	2021年 7月 20日
第3.0版	:	2022年 4月 1日
第3.1版	:	2023年 4月 1日
第4.0版	:	2024年 10月 1日

研究依頼者

一般社団法人 日本動脈硬化学会

「この資料に示されている情報は一部またはすべてが未公表の資料で、日本動脈硬化学会の機密事項として処理しなければならない。このような情報または資料の使用は、合意した目的のために受領者に限定し、日本動脈硬化学会 JAS Cohort Study 調査研究班の書面による同意なしに出版物および発表などのいかなる形でも権限のない人物に開示してはならない。」

名前および住所

研究依頼者および連絡先

名前：一般社団法人 日本動脈硬化学会
JAS Cohort Study 調査研究班

住所：〒113-0033

東京都文京区本郷 3-28-8
日内会館 B1

TEL：03-5802-7711

FAX：03-5802-7712

E-mail：jascohort@j-athero.or.jp

<http://www.j-athero.org/>

その他の連絡先

名前：DOT ワールド株式会社

住所：〒105-0021

東京都港区東新橋二丁目 14 番 1 号

NBF コモディオ汐留 4 階

TEL：03-3433-6060

FAX：03-3433-6161

<http://www.crodot.jp>

(2023年12月まで)

目次

観察研究概要.....	3
1. 研究の背景と目的.....	8
2. 対象患者.....	9
3. 研究の方法.....	9
4. 観察・検査項目とスケジュール.....	10
5. 有害事象の評価・報告.....	11
6. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益.....	11
7. 研究の終了、中止、中断.....	11
8. 目標症例数と研究期間.....	11
9. エンドポイントの定義.....	12
10. 統計的事項.....	13
11. 倫理的事項.....	13
12. 研究の費用負担.....	15
13. 既存情報等の保存及び使用方法並びに保存期間.....	16
14. 研究の登録と進捗状況の報告.....	17
15. 研究成果の帰属と結果の公表.....	17
16. 研究組織.....	17
17. 参考文献リスト・参考資料.....	18
（研究参加機関名）で診療を受けられる皆様へ.....	20
JAS Cohort Study 研究対象者仮名加工情報対照表.....	22
JAS Cohort Study：ベースライン登録票.....	23
JAS Cohort Study：アウトカム登録票.....	25
別紙1. JAS Cohort Study 調査用（循環器病発症調査用コード）：.....	27
別紙2. 狭心症（I20）、その他の急性虚血性心疾患（I24）登録用処置コード（Kコードで例示）.....	29

観察研究概要

表題	Japan Atherosclerosis Society Cohort Study 脂質異常症を合併した一次予防患者における動脈硬化性疾患発症に関する観察研究
目的	<p>•主目的</p> <p>冠動脈疾患の既往がない脂質異常症の患者に対する治療薬剤と動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版リスク区分別脂質管理目標値達成度の現状を調査し、心血管疾患イベントの新規発症、脂質異常に対する薬剤と動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版 およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドライン のリスク区分別脂質管理目標値における一次予防の管理区分との関係性を評価するため、少なくとも 5 年間の追跡調査期間を通して前向きに明らかにする。</p>
研究デザイン	長期（少なくとも 5 年間）の生体試料を用いない前向き観察調査
研究集団 選択基準	<p>日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版 に基づいて脂質異常症と診断され、現在外来にて定期的に食事療法を含む加療を受けている患者で、</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 40 歳以上 74 歳以下の外来患者 <input type="checkbox"/> 性別を問わない <input type="checkbox"/> 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のリスク区分別脂質管理目標値における治療方針の原則において一次予防である患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 家族性高コレステロール血症、家族性 III 型高脂血症、原発性高カイロミクロン血症の患者 (原発性高脂血症研究班による調査研究の調査対象となっているため) <input type="checkbox"/> 非心原性脳梗塞を含む脳血管疾患の既往患者 <input type="checkbox"/> 妊娠女性または授乳中の女性、または妊娠する予定のある女性 <input type="checkbox"/> 肝硬変がある患者 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症があることが分かっている患者 (注；チロキシンの用量がベースライン来院前少なくとも 3 ヶ月間安定している場合には、甲状腺機能が正常で代償療法を受けている患者を組み入れることができる) <input type="checkbox"/> 過去 30 日以内に大手術を受けた患者 <input type="checkbox"/> 現在経口レチノイド剤による治療を受けている患者（ざ瘡・乾癬）現在全身性コルチコステロイド剤、サイクロスポリンによる治療を受けている患者 <input type="checkbox"/> 過去 3 ヶ月以内に抗肥満薬による治療を受けている患者 <input type="checkbox"/> 過去 3 ヶ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた、あるいは医療機器を用いた治験に参加した患者 <input type="checkbox"/> 減量のための肥満手術を受けたことがある、またはその予定がある患者（胃バイパス等） <input type="checkbox"/> HIV 血清反応陽性であることがわかっている患者 <input type="checkbox"/> 適切な治療を受けた限局性の基底細胞皮膚癌または粘膜内子宮頸癌を除く癌の患者、あるいは過去 5 年以内に癌の既往を有する患者 <input type="checkbox"/> 研究期間中の患者の参加を制限する地理的要素または社会的要素（通勤を含む）が実際にあるか、またはあることが予想される患者

	<p>□ その他、研究担当医師が不適当と判断した患者</p>
<p>予定される総患者数</p>	<p>少なくとも 1500 例以上</p>
<p>予定される研究実施機関数</p>	<p>100~300 研究参加機関</p>
<p>参加医師</p> <p>登録規則</p>	<p>本研究に参加することについて同意した日本動脈硬化学会会員（原則は評議員）および日本動脈硬化学会会員が本研究に参加することについて推薦した医師で外来において診療を行っている医師</p> <p>各研究担当医師は、1 研究参加機関につき少なくとも患者 30 例を目標とする。各研究担当医師別の登録期間は倫理審査委員会承認後から 2018 年 6 月 30 日まで。</p>
<p>治療</p>	<p>この観察研究実施中は、治療には介入しない。</p>
<p>評価スケジュール</p>	<p>▶ベースライン時</p> <p>研究登録日から 6 ヶ月前までの以下の情報を用いる。</p> <p>年齢・性別</p> <p>閉経状況</p> <p>家族の病歴／冠動脈疾患の病歴</p> <p>生活習慣</p> <p>合併症</p> <p>体重および身長</p> <p>座位血圧、ウエスト周囲長（必須ではない）</p> <p>臨床検査パラメータ</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>脂質パラメータ（空腹時）</u> 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（直接法：非空腹時でも可） • <u>血糖パラメータ</u> 空腹時血漿グルコース ヘモグロビン A1c • <u>血清生化学検査</u> アルブミン、ヘモグロビン、 GOT (AST)、GPT (ALT)、ガンマ GTP (γ-GTP) 血清クレアチニン、尿酸 <p>生理検査：Anckle Brachial Index (ABI)</p> <p>併用薬剤</p> <p>脂質異常症に対する薬剤</p> <p>栄養指導</p>

	<p>▶6±3 ヶ月（アローワンス）ごとの来院時および研究終了時 新たな冠動脈疾患と脳血管疾患に関する診断の記録。 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、経皮的冠動脈血栓溶解療法、冠動脈バイパス術（CABG）、冠動脈 CT/MRI 検査、頭部 CT/MRI 検査の有無 心房細動の有無 その他の心血管死 心血管死以外の死亡</p>
<p>統計解析</p>	<p>いずれの統計解析も両側検定または両側 95%信頼区間を用いて行う。</p> <p>ベースライン時の各パラメータは、その統計量の分布に応じて、平均値、中央値、標準偏差、連続するデータおよび度数についての範囲、類別データ別の割合（%）を用いてまとめる。また性別や年齢、脂質項目のカテゴリー（連続変数を4分位等でカテゴライズ化した場合も含む）ごとの各パラメータの差異についても明らかにする。この場合、多群の比較に適した統計解析を行う。</p> <p>動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患およびそれぞれのサブタイプ）の発症率を人年法により性別、年齢区分別に求める。また直接法による調整発症率を求める。</p> <p>ベースラインの各脂質パラメータのレベル（カテゴリー化データ含む）やその治療状況と動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患およびそれぞれのサブタイプ）の発症の関連を、Cox の比例ハザードモデルによる相対危険度（ハザード比）で検証する。調整変数としては古典的危険因子（喫煙、高血圧、糖尿病）を中心とし、関連があり一定の有病率を持つパラメータをベースライン項目から抽出して用いる。また統計モデルが収束すればポワソン回帰による調整発症率の推計も考慮する。</p> <p>動脈硬化性疾患の発症を 5 年間評価するが、発症数が統計学的検討に不十分である場合、追跡調査の延長を検討する（3 年目に中間評価を行う）。</p>
<p>症例数の決定</p>	<p>コホート研究のサンプルサイズの推定は、Schlesselman JJ¹⁾に基づき、$\alpha=5\%$、$\beta=20\%$（検出力 80%）で行った。</p> <p>これは関西の X 市の 2007 年度国保の基本健康診査データ（対象 40-74 歳）のうち、必要な変数の欠損のない 6,657 名の中で、1) 糖尿病（「空腹時 126mg/dL 以上 / 随時血糖 200mg/dL 以上 かつ HbA1c 6.1%以上 (JDS)」 もしくは「糖尿病の病歴があるもの」）2) 慢性腎臓病（CKD、クレアチニンベースの eGFR が 60ml/分/1.73m² 未満か否かで判断）を除いた 5,197 名を NIPPON DATA リスクチャートの回帰式にあてはめて 10 年あたりの冠動脈疾患死亡率を推定した。糖尿病と CKD は日本動脈硬化学会のガイドラインでは自動的にカテゴリーⅢとなるが、糖尿病のリスクは他のカテゴリーⅢと比べて NIPPON DATA リスクチャートでは低く出ること、CKD はリスクチャートに含まれていないことから今回の推定からは除外した。</p>

<p>症例数の決定 (続き)</p>	<p>表 1. カテゴリー別の推定値 (中央値)</p> <table border="1" data-bbox="411 286 1457 638"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th colspan="2">A</th> <th>B*</th> </tr> <tr> <th></th> <th>平均年齢、 男性割合</th> <th>冠動脈疾患死 亡率 (10 年 間)</th> <th>冠動脈疾患死亡率 (1 年あたり)</th> <th>動脈硬化性疾患 発症率 (× 3.75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カテゴリー I</td> <td>55±7 歳、19%</td> <td>0.25%</td> <td>0.03%</td> <td>0.09%</td> </tr> <tr> <td>カテゴリー II</td> <td>66±4 歳、33%</td> <td>0.99%</td> <td>0.10%</td> <td>0.37%</td> </tr> <tr> <td>カテゴリー III</td> <td>70±4 歳、59%</td> <td>2.45%</td> <td>0.25%</td> <td>0.92%</td> </tr> </tbody> </table> <p>B*: SCORE では動脈硬化性疾患の発症/死亡比は男性で 3、女性で 4 であり、本研究では冠動脈疾患死亡の 3 倍の発症があるとした。国内でも高島研究など地域レジストリの発症率と人口動態統計の死亡率の比を取ると、2.5 から 3.0 の間である。症候性の脳梗塞は冠動脈疾患 (心筋梗塞+PCI+CABG+内因性急性死) の 0.75 倍²⁾の発症数であり、うち LDL コレステロールと関連が強いアテローム血栓型は 25~30%³⁾である。そこでアテローム血栓型脳梗塞の発症率を冠動脈疾患の 0.25 倍と仮定した。したがって冠動脈疾患死亡の 3 倍+ (3×0.25) = 3.75 倍の冠動脈性心疾患+アテローム血栓型梗塞の発症があるとした。</p> <p>カテゴリー II と III の動脈硬化性疾患の発症率の差 (イベントを動脈硬化性疾患=冠動脈疾患+アテローム血栓性脳梗塞とした場合) を検出するためには 3,321 人年 (各カテゴリー) が必要となる。すなわち約 1,328 人を 5 年間追跡する必要がある。したがって 1,500 人×5 年間としてサンプルサイズの推計を行った。</p>			A		B*		平均年齢、 男性割合	冠動脈疾患死 亡率 (10 年 間)	冠動脈疾患死亡率 (1 年あたり)	動脈硬化性疾患 発症率 (× 3.75)	カテゴリー I	55±7 歳、19%	0.25%	0.03%	0.09%	カテゴリー II	66±4 歳、33%	0.99%	0.10%	0.37%	カテゴリー III	70±4 歳、59%	2.45%	0.25%	0.92%
		A		B*																						
	平均年齢、 男性割合	冠動脈疾患死 亡率 (10 年 間)	冠動脈疾患死亡率 (1 年あたり)	動脈硬化性疾患 発症率 (× 3.75)																						
カテゴリー I	55±7 歳、19%	0.25%	0.03%	0.09%																						
カテゴリー II	66±4 歳、33%	0.99%	0.10%	0.37%																						
カテゴリー III	70±4 歳、59%	2.45%	0.25%	0.92%																						
<p>患者 1 例あたりの研究期間</p>	<p>登録後少なくとも 5 年間</p>																									
<p>総登録期間</p>	<p>研究全体では、2015 年 7 月 6 日より 2018 年 6 月 30 日まで 各研究参加機関の倫理審査委員会承認後から 2018 年 6 月 30 日まで</p>																									
<p>開始日</p>	<p>2015 年 7 月 6 日</p>																									

研究フローチャート

評価			
	ベースライン (登録時)	6ヶ月 (±3ヶ月) 来院ごと	研究終了時
選択基準、除外基準	X		
患者背景			
閉経状況 (必須ではない)	(X)		
冠動脈疾患の家族病歴	X		
喫煙・飲酒・運動習慣の状況 (必須ではない)	(X)		
合併症 (必須ではない)	(X)		
栄養指導 (必須ではない)	(X)		
バイタルサイン			
座位血圧	X		
生化学検査			
総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、グルコース、血清クレアチニン (空腹時, 必須)	X		
アルブミン、LDL コレステロール*、GOT (AST)、GPT (ALT)、ガンマGTP (γ-GTP)、ヘモグロビンA1c、血色素量 (ヘモグロビン)、尿酸 (必須ではない)	(X)		
生理検査			
ABI (必須ではない)	(X)		
投薬			
脂質異常症に対する薬剤	X		
併用薬	X		
臨床上のイベントと介入			
冠動脈疾患および脳血管病変に関連する新規イベント		X	X
その他の心血管死		X	X
生命状態 (生存または心血管死以外の死亡)		X	X

() は必ずしも必須ではない測定項目。(±3ヶ月) はアローワンスを示す。*総コレステロール値の代わりにLDLコレステロールを直接法で測定している場合に取得する(非空腹時でも可)。

1. 研究の背景と目的

1.1. 研究の背景

Japan Atherosclerosis (JAS) Cohort Study の根拠

わが国では総コレステロール値は上昇しているが、観察研究の結果では、冠動脈疾患の発症率・死亡率は 5-6 千人・年と未だ上昇しておらず、欧米に比べて依然低く、およそ米国の 1/4 である。したがって絶対リスクに基づいたリスク評価をする場合は、欧米のガイドラインをそのままわが国に適用することはできない。日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版は欧米に比べて低いわが国の冠動脈疾患の発症率・死亡率を増やさないことを主な目的として、欧米に比べ厳しい LDL コレステロールの診断・管理基準になっている⁴⁾。治療の原則は、一次予防では生活習慣の改善が主体となり、伝統的な日本食「The Japan Diet」を推奨している。一方、すでに冠動脈疾患を有している二次予防では、生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する。脂質管理目標値は、一次予防では絶対リスクに基づき高、中、低リスクにカテゴリー区分して LDL コレステロール目標値を設定している。但し、これらの値にエビデンスはなく到達努力目標値である。スタチンを用いたランダム化比較試験のメタ解析からおおよそ 30%の冠動脈疾患発症予防効果が示されており、LDL コレステロール低下率 20~30%を目標とすることも推奨されている。

2013 年 11 月新しい ACC/AHA ガイドラインが、動脈硬化性疾患のリスク減少のためのコレステロール管理ガイドラインとして管理基準も大きく変更された⁵⁾。このガイドラインでは、エビデンスが確立されているスタチンを用いて LDL コレステロールを治療すべきとされており、スタチンとの併用で脂質レベルの改善はみられても、動脈硬化性疾患の発症リスクをスタチン単独療法よりさらに低下させるエビデンスがないため非スタチン製剤（フィブラート、コレステロール吸収阻害剤、ナイアシンなど）の使用は推奨していない。非スタチン製剤は、スタチン投与や増量が副作用、忍容性のため支障があるときに投与、併用を検討するよう勧告されている。一方、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版では、エビデンスは十分ではないが、わが国の臨床研究や欧米で実施された臨床研究のサブ解析結果を踏まえた対応として、冠動脈疾患リスクが高い高 LDL コレステロール血症患者では病態に応じてコレステロール吸収阻害剤や EPA を併用すること、低 HDL コレステロール血症を伴う高トリグリセリド血症患者ではフィブラート系薬剤を投与することも選択肢に入れている。2013 ACC/AHA ガイドラインはエビデンス重視で科学的であるが、柔軟性に欠ける面もある。わが国のガイドラインはエビデンスを重視しつつ、これまでの臨床研究の成果も考慮しており、臨床現場では使いやすいものといえる。

以上から、脂質異常症をもつ一次予防患者についてエビデンスが十分とはいえない現状におけるスタチンおよびスタチン以外の薬剤による脂質異常症の治療の現状、脂質管理状況と動脈硬化性疾患の発症との関連について、日本動脈硬化学会会員による脂質異常症の治療実態を調査するとともに、動脈硬化性疾患の新規発症について前向きに観察する。

1.2. 研究の目的と必要性

JAS Cohort Study の目的

心血管疾患イベント発症と動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドラインで示された脂質異常症に対する薬剤とリスク区分別脂質管理目標値における一次予防のカテゴリー別管理区分との間の相関を評価するため、5 年間の追跡調査期間を通して前向きに明らかにする。

多くの疫学研究は脂質異常症治療中の患者を除外しており、治療中の脂質異常症の患者における投与薬剤や脂質レベルと動脈硬化性疾患イベント発症との関係を詳細に検討することができない。JAS Cohort Study は、日本動脈硬化学会会員による脂質異常症に対する治療の現状を把握するだけでなく、少なくとも 5 年間の追跡調査期間中に発生する心血管イベントを前向きに捕捉するものとなる。本研究を実施することで、わが国における一次予防患者における脂質異常症と投与薬剤ならびに心血管疾患の発症との相関に関する科学的根拠を提示し、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける一次予防のリスク区分別脂質管理目標値のカテゴリー管理区分を検証し、今後の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおけるエビデンスを構築することが期待される。

2. 対象患者

日本動脈硬化学会会員が所属する研究参加機関における外来患者で以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を研究対象者とする。

2.1. 選択基準

日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づいて脂質異常症と診断され、現在外来にて定期的に食事療法を含む加療を受けている患者で、

- 40 歳以上 74 歳以下の外来患者
- 性別を問わない
- 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のリスク区分脂質管理目標値における治療方針の原則において一次予防である患者

2.2. 除外基準

以下の除外基準に1つでも該当した場合は対象としないこととする

- 家族性高コレステロール血症、家族性Ⅲ型高脂血症、原発性高カイロミクロン血症の患者（**原発性高脂血症研究班による調査研究の調査対象となっているため**）
- 非心原性脳梗塞を含む脳血管疾患の既往患者
- 妊娠女性または授乳中の女性、または妊娠する予定のある女性
- 肝硬変がある患者
- 甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症があることが分かっている患者（注；チロキシンの用量がベースライン来院前少なくとも3ヶ月間安定している場合には、甲状腺機能が正常で代償療法を受けている患者を組み入れることができる）
- 過去 30 日以内に大手術を受けた患者
- 現在経口レチノイド剤による治療を受けている患者（ざ瘡・乾癬）、全身性コルチコステロイド剤、サイクロスポリンによる治療を受けている患者
- 過去 3 ヶ月以内に抗肥満薬による治療を受けている患者
- 過去 3 ヶ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた、あるいは医療機器を用いた治験に参加した患者
- 減量のための肥満手術を受けたことがある、またはその予定がある患者（胃バイパス等）
- HIV 血清反応陽性であることがわかっている患者
- 適切な治療を受けた限局性の基底細胞皮膚癌または粘膜内子宮頸癌を除く癌の患者、あるいは過去 5 年以内に癌の既往を有する患者
- 研究期間中の患者の参加を制限する地理的要素または社会的要素（転勤を含む）が実際にあるか、またはあることが予想される患者
- その他、前各号に準じる事由があって研究担当医師が不相当と判断した患者

3. 研究の方法

3.1. 研究の種類・デザイン

侵襲ならびに介入を伴わない、生体試料を用いない前向き観察研究

3.2. 個々の研究対象者に関する中止基準

研究参加機関の研究責任者または研究担当 医師は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

3) 研究全体が中止された場合

4) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

3.3. 研究対象者の研究参加予定期間

症例の登録期間：各研究参加機関の倫理審査委員会承認後から2018年6月30日まで
(研究全体では、2015年7月6日から2018年6月30日まで)

症例観察期間：研究登録後少なくとも5年間

症例観察期間：2015年7月6日から2023年6月30日まで

全研究期間：2015年7月6日から2026年6月30日(観察終了後データ固定期間6ヶ月を含む)

4. 観察・検査項目とスケジュール

日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版に基づく臨床検査パラメータはできる限り、登録ベースライン時の過去6ヶ月以内に空腹状態で測定した検査値を用い、最低でもベースライン時の来院後3週間以内に評価・登録する。

ベースライン時の評価

- 識別コード
- 選択基準、除外基準
- 年齢および性別
- 閉経状況(必須ではない)
- 家族の病歴：冠状動脈疾患の病歴(第1度近親者 かつ 男性 55歳未満、女性 65歳未満)
- 喫煙・飲酒・運動習慣の状況(必須ではない)
- 合併症(耐糖能異常*・糖尿病*、慢性腎臓病*、末梢動脈疾患) (*必須ではない)
- 体重および身長(BMI計算用)
- ウエスト周囲長(必須ではない)

メタボリックシンドロームの診断基準に基づき測定する。

患者に腹部に装着している衣服、アクセサリ類を全てとってもらう。

患者は肩幅に脚を開いて立ち、腕は胸の前で交差させる。

測定者が患者の横に立って行うことが望ましい。

測定テープを腹部周囲に水平に巻く。

テープが皮膚に食い込まない程度にフィットしていることを確認する。

ウエスト周囲長は臍レベルでセンチメートル(cm)単位で測定する。

脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は第12肋骨下縁と腸骨稜前上腸骨棘の中間点で測定する。

患者にリラックスして普通に息をするよう指示する。普通に息を吐き終わった時に測定するが、その間患者が腹部筋を収縮させていないことを確認する。

- 座位血圧(収縮期：SBP および拡張期：DBP)ならびに座位心拍数

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2014 に基づき測定する。

血圧(収縮期：SBP および拡張期：DBP)を来院日に3分間安静にした後にカフを心臓の高さに保ち、精度管理された血圧計を用いてカフ排気速度2-3mmHg/拍あるいは秒で1-2分の間隔をあけて少なくとも2回測定する。この2回の測定が大きく異なっている場合には、追加測定を行ない、その測定値のうち安定した2回を登録に用いる。

- 患者は血圧測定のために座らせる。聴診法ではコロトコフ第I相の開始を収縮期血圧、第V相を拡張期血圧とする。

- **臨床検査パラメータ**

- **空腹状態での臨床検査パラメータ(必須項目)**

総コレステロール

HDLコレステロール

トリグリセリド(ただし、トリグリセリド400mg/dL未満の場合、トリグリセリド400mg/dL

以上の場合は家族性LPL欠損症やアポC-II欠損症を除外できる場合)
空腹時グルコース、血清クレアチニン

➤ **ある場合のみ（必須ではない）**

アルブミン、LDL コレステロール*、GOT (AST)、GPT (ALT)、ガンマ GTP (γ -GTP)、ヘモグロビン A1c、血色素量（ヘモグロビン）、尿酸

*総コレステロール値の代わりに LDL コレステロールを直接法で測定している場合に取得する。
（非空腹時でも可）

- 生理検査：Ankle Brachial Index（必須ではない）

- 併用薬

- 栄養指導（必須ではない）

• **6ヶ月±3ヶ月（アローワンス）目ごとの来院時の追跡評価**

生命状態（生存または死亡）

新たな冠動脈疾患、脳血管疾患の診断

新たな外科的処置の発生：

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、経皮的冠動脈血栓溶解療法、冠動脈バイパス術（CABG）、冠動脈 CT/MRI 検査、頭部 CT/MRI 検査の有無

心房細動の有無

その他の心血管死

生存または心血管死以外の死亡

5. 有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

6. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益

6.1. 臨床研究に参加することによる利益

臨床研究に参加することで結果として研究対象者に期待される直接的利益はないが、将来の日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012の改定ならびに脂質異常症患者に対する医療の進歩に貢献できる。

6.2. 臨床研究に参加することによる不利益

本研究は、侵襲はなく、介入もない日常診療を受けている患者集団の観察研究であり、本研究に参加することで結果として研究対象者に起こる不利益、起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態はない。

7. 研究の終了、中止、中断

7.1. 研究の終了

研究の終了時に各研究参加機関の研究責任者は、速やかに研究終了報告書を各研究参加機関の長に提出する。

7.2. 研究の中止、中断

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究対象者のリクルートが困難で、予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 2) 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- 3) 倫理審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

8. 目標症例数と研究期間

8.1. 目標症例数と設定根拠

本研究は観察研究で、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版のリスク分類で、カテゴリーⅡとカテゴリーⅢの動脈硬化性疾患の発症率の差を検出できる症例数の設定を行うこととした。以下の目標症例数の設定根拠から少なくとも6,642人年のサンプルサイズが必要と算出されるが、データの欠落及び所在不明による追跡調査不能例の割合を10~15%とすると、7,500人年が必要になる。これは1,500人で5年間、2,500人では3年間の追跡が必要になる。

(設定根拠)

コホート研究のサンプルサイズの推定は、Schlesselman JJ¹⁾に基づき、 $\alpha=5\%$ 、 $\beta=20\%$ (検出力 80%)で行った。これは関西のXH市の2007年度国保の基本健康診査データ(対象40-74歳)のうち、必要な変数の欠損のない6,657名の中で、1)糖尿病(「空腹時126mg/dL以上/随時血糖200mg/dL以上かつHbA1c6.1%以上(日本糖尿病学会)」もしくは「糖尿病の病歴があるもの」)2)慢性腎臓病(CKD、クレアチニンベースのeGFRが60ml/分/1.73m²未満か否かで判断)を除いた5,197名をNIPPON DATA リスクチャートの回帰式にあてはめて10年あたりの冠動脈疾患死亡率を推定した。糖尿病とCKDは日本動脈硬化学会のガイドラインでは自動的にカテゴリーⅢとなるが、糖尿病のリスクは他のカテゴリーⅢと比べてNIPPON DATA リスクチャートでは低く出ること、CKDはリスクチャートに含まれていないことから今回の推定からは除外した。

表1. カテゴリー別の推定値(中央値)

	平均年齢、男性割合	A		B*
		冠動脈疾患死亡率(10年間)	冠動脈疾患死亡率(1年あたり)	動脈硬化性疾患発症率(×3.75)
カテゴリーⅠ	55±7歳、19%	0.25%	0.03%	0.09%
カテゴリーⅡ	66±4歳、33%	0.99%	0.10%	0.37%
カテゴリーⅢ	70±4歳、59%	2.45%	0.25%	0.92%

B*: SCOREだと動脈硬化性疾患の発症/死亡比は男性で3、女性で4であり、本研究では冠動脈疾患死亡の3倍の発症があるとした。国内でも高島研究など地域レジストリの発症率と人口動態統計の死亡率の比を取ると、2.5から3.0の間である。症候性の脳梗塞は冠動脈疾患(心筋梗塞+PCI+CABG+内因性急性死)の0.75倍²⁾の発症数であり、うちLDLコレステロールと関連が強いアテローム血栓型は25~30%³⁾である。そこでアテローム血栓型脳梗塞の発症率を冠動脈疾患の0.25倍と仮定した。したがって冠動脈疾患死亡の3倍+(3×0.25)=3.75倍の冠動脈性心疾患+アテローム血栓型梗塞の発症があるとした。カテゴリーⅡとⅢの動脈硬化性疾患の発症率の差(イベントを動脈硬化性疾患=冠動脈疾患+アテローム血栓性脳梗塞とした場合)を検出するためには各群3,321人年の計6,642人年が必要となる。すなわち5年間の追跡を想定すると約1,328人が必要であり、脱落等を見込むと1,500人×5年間(7500人年)が必要である。

8.2. 研究期間

①登録期間：各研究参加機関の倫理審査委員会承認後から2018年6月30日まで

(研究全体では、2015年7月6日から2018年6月30日まで)

②研究期間：各研究参加機関の倫理審査委員会承認後研究対象者が登録された最終登録日から少なくとも5年間

9. エンドポイントの定義

主要評価項目：

- ベースラインにおける脂質異常症に対する薬剤の処方と日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドラインに基づくリスク区分別脂質管理基準達成度の関係
- 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版に基づくリスク区分と冠動脈疾患イベントの関係

副次的評価項目：安全性

- 主な結果は以下のとおりである：
 - 以下の複合評価項目：
 - ✓ 心血管死（致命的な脳卒中、致命的な心筋梗塞およびその他の心血管死*）
 - ✓ 致命的でない心筋梗塞
 - ✓ 血管インターベンション（血管形成術±ステント、バイパス移植、虚血のための切断）
 - ✓ 一過性脳虚血発作および／もしくは不安定狭心症による入院
 - ✓ 致命的でない脳卒中
- その他の解析では以下の結果を個々に評価する：
 - ✓ 心血管死
 - ✓ 致命的な心筋梗塞または致命的でない心筋梗塞
 - ✓ 致命的な脳卒中または致命的でない脳卒中
 - ✓ 心血管インターベンション
 - ✓ 一過性脳虚血発作および／もしくは不安定狭心症による入院
 - ✓ その他の心血管死
 - ✓ 心血管死以外の死亡

心血管死には、致命的な脳卒中、致命的な心筋梗塞およびその他の心臓血管死が含まれる。

***その他の心血管死**とは、心臓起源のその他の死亡、肺塞栓症、特に検死を行わない限り証明されない、気づかれない予想外の死亡（例えば、就寝中）を含む突然死、血管手術、血管処置または切断（外傷または悪性疾患以外）後の死亡、心不全に起因する死亡、内臓または四肢の梗塞後の死亡とする。血管以外の原因または出血に起因すると確定できないその他の死亡はその他の血管死として分類する。

心筋梗塞または脳卒中後 28 日以内の死亡は、原因が何であれ致命的な心筋梗塞または致命的な脳卒中とみなす。

10. 統計的事項

いずれの統計解析も両側検定または両側 95%信頼区間を用いて行う。

ベースライン時の各パラメータは、その統計量の分布に応じて、平均値、中央値、標準偏差、連続するデータおよび度数についての範囲、類別データ別の割合（%）を用いてまとめる。また性別や年齢、脂質項目のカテゴリー（連続変数を 4 分位等でカテゴライズ化した場合も含む）ごとの各パラメータの差異についても明らかにする。この場合、多群の比較に適した統計解析を行う。

動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患およびそれぞれのサブタイプ）の発症率を人年法により性別、年齢区分別に求める。また直接法による調整発症率を求める。

ベースラインの各脂質パラメータのレベル（カテゴリー化データ含む）やその治療状況と動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患およびそれぞれのサブタイプ）の発症の関連を、Cox の比例ハザードモデルによる相対危険度（ハザード比）で検証する。調整変数としては古典的危険因子（喫煙、高血圧、糖尿病）を中心とし、関連があり一定の有病率を持つパラメータをベースライン項目から抽出して用いる。また統計モデルが収束すればポワソン回帰による調整発症率の推計も考慮する。

動脈硬化性疾患の発症を 5 年間評価するが、発症数が統計学的検討に不十分である場合、追跡調査の延長を検討する（3 年目に中間評価を行う）。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき諸規則

本研究は以下に示すものに従って行う：

- 世界医師会議 (World Medical Assembly、ヘルシンキ、1964 年) によって構築された原則およびその後のすべての修正

法律および規則／ガイドライン：

- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、公布通知 平成 26 年 12 月 22 日)」
- 平成 29 年 5 月 30 日以降は、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日 (平成 29 年 2 月 28 日一部改正))」を遵守して実施する。
- 令和 4 年 4 月 1 日以降は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 令和 3 年 3 月 23 日 (令和 4 年 3 月 10 日一部改正)」の第 10 章 第 20 経過措置 を遵守して実施する。
- 令和 5 年 7 月 1 日以降は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 令和 3 年 3 月 23 日 (令和 5 年 3 月 27 日一部改正)」の第 10 章 その他 第 20 経過措置 を遵守して実施する。

11.2. 実施計画書等の変更

実施計画書や情報公開文書の変更を行う場合はあらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

11.3. 説明と同意 (インフォームド・コンセント)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、公布通知 (平成 29 年 2 月 28 日一部改正))」の 第 5 章 第 12 1 (1) イ (イ) ② (ii) の、侵襲および介入を伴わない観察研究であって、人体から取得された試料を用いない研究に該当し、研究対象者に対して危険を含まず、データは各研究参加機関以外では特定の個人を識別できない状態にして取り扱われるため、研究対象者の不利益とはならないことから、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないと判断される。しかし、当該研究の実施について、第 5 章 第 12 4 ①から⑥までの研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障するため、本研究では、研究対象者が含まれる集団に対し、既存情報の収集・利用の目的および内容を、その方法も含めて、倫理審査委員会で承認の得られた文書を日本動脈硬化学会および各研究参加機関のホームページで広報、あるいはポスターを診療室等に掲示することにより情報公開を行う。

ただし、各研究参加機関の倫理審査委員会からの指示がある場合はこの限りではない。

11.4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究の対象者に該当する可能性のある方で、情報を研究目的に利用されることを希望されない場合あるいは本研究に関する相談等については、問合せ先を情報公開される倫理審査委員会で承認の得られた文書に個別の研究対象者についてデータの修正・同意撤回等について手順を明示し、日本動脈硬化学会 JAS Cohort Study 調査研究班あるいは研究参加機関において誠実に対応する。

11.5. 倫理審査

本研究は、研究の開始に先立ち多施設共同研究として当該研究の全体について、日本動脈硬化学会の倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の承認を得る。

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、公布通知（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）」の第 4 章第 11 3 迅速審査 の ① 他の研究参加機関と共同して 2015 年 7 月 6 日 日本動脈硬化学会倫理審査委員会の承認を受け実施中の研究であって、既に当該研究の全体について共同研究参加機関において倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査に該当し、最新の個人情報関連法令及びガイドラインの規定を遵守して実施することから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 令和 5 年 3 月 27 日（令和 5 年 3 月 27 日一部改正）」の第 10 章 第 20 経過措置 に該当し、各研究参加機関において迅速審査を受けることが可能である。各研究参加機関の研究責任者は当該の倫理審査委員会の承認および各研究参加機関の長の許可を得た場合は速やかにその旨を研究事務局に報告することとする。

11.6. 個人情報の保護

各研究参加機関の研究責任者は、データベースに組み入れられる研究対象者の個人データについて、研究実施に係る既存情報等を取扱う際は、各研究参加機関の規定ならびに手順に従い研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して対照表を作成し、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別できない状態にして取り扱い、研究対象者の秘密保護に十分配慮し安全に保管・管理する。また、対照表についても各研究参加機関の研究責任者が研究参加機関の手順に従い安全に保管・管理する。各研究参加機関の研究担当医師がデータを国立循環器病研究センター 研究所 予防医学・疫学情報部へ送付する場合は特定の個人を識別できない状態にして取り扱い、研究対象者の個人情報に院外に漏れないよう十分配慮し、適用されるすべての法律および規則に準拠して処理する。また、研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。本研究では、研究対象者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報は収集せず、電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、対照表を用いて個人を識別する。診療録番号や氏名等は用いてはならない。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の既存情報等を使用しない。

11.7. データ収集

データは、REDCap™ を用いて Web 登録にて実施する。データ収集と Web 登録サイトへの送信のために従うべき手順を示す操作マニュアルを各研究参加機関に提供する。

11.8. データの品質管理

無作為に選択した研究参加機関の 10%において、または特定の問題点が認められる研究参加機関がある場合に現場でデータの品質管理を行う場合がある（実地による品質管理のための来院）。これらの品質管理は研究事務局で指定された資格のある人物が行う。

11.9. 時間および頻度

データはベースライン時、および 6±3 ヶ月（アローワンス）目の追跡調査時ごとにそれぞれ収集する。データの欠落及び所在不明による追跡調査不能例の割合をできるだけ減らすため、研究担当医師は研究対象者から追跡調査情報を得るよう努力する。

12. 研究の費用負担

12.1. 資金源及び財政上の関係

本研究は日本動脈硬化学会 JAS Cohort Study 調査研究班による研究であり、製薬企業等から依頼された研究ではない。本研究は日本動脈硬化学会の自己資金を用いて実施する。自己資金には、動脈硬化学会が賛助会員（法人会員であり、製薬企業も含まれる）から集めた資金が含まれるが、本研究のために集められた資金ではない。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることはない。本研究に関わる者の利益相反の取り扱いについては、各研究参加機関の規定に従う。

12.2. 研究対象者の費用負担

本研究期間内に行われる診断・治療（投薬を含む）および実施する検査はすべて通常の健康保険による診療内で実施されるため、研究に参加することによって研究対象者の費用負担が増加することはない。

12.3. 健康被害に対する補償

本研究は侵襲および介入を伴わない前向き観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の既存情報等を利用するものである。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

13. 既存情報等の保存及び使用方法並びに保存期間

13.1. 既存情報等の保存等について

各研究参加機関の研究責任者は、研究の完了または中止後に研究等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、研究参加機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者仮名加工情報対照表、情報公開文書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を研究参加機関内の鍵のかかるロッカーに厳重に保存し、研究発表後5年に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては適切な方法で廃棄する。

13.2.1. 守秘義務

本研究実施計画書および症例報告書など、あらゆる資料、情報（口頭または書面による）および研究担当医師に提供される未発表文書（または研究担当医師に代わって日本動脈硬化学会によって行われるあらゆる活動）は日本動脈硬化学会に帰属する。

これらの資料または情報は、日本動脈硬化学会の事前の書面による同意がなければ研究担当医師またはそのグループのいずれかの人物が許可されていない人に提供したり開示したりすることはできない。

研究担当医師は、研究中に受領、取得または推定したすべての情報を機密とみなし、法律によって開示される情報以外に守秘義務を破棄することはないということを保証するのに必要なあらゆる方策を講じる。

13.2.2. データの所有および研究結果の使用

日本動脈硬化学会は、本研究中に収集したすべてのデータ、結果、所見、発見およびその他の情報の独占的な所有権を保持する。そのため、日本動脈硬化学会は、コメントの有無にかかわらず、解析を行うか否かにかかわらず、症例報告書（またはこれらのコピー）の形態、または報告書のいずれかの形態で、これらの資料を倫理審査委員会あるいは厚生労働省等に提出するために今回の研究から得たデータを使用する権利を保持する。

ただし日本動脈硬化学会は、この研究から得たデータに基づく公表についての権利をすべて有し、研究結果の適切な学術解析および報告を可能にする最終的なデータベースを入手する権利を有する。

13.2.3. 倫理審査委員会あるいは厚生労働省等による調査

研究担当医師は、倫理審査委員会あるいは厚生労働省の査察官等は職業上の守秘義務を負っているため個人の身元または医療情報を開示しないという理解の上で、研究記録の調査のために研究記録を直接閲覧することに同意する。また、研究担当医師は、必要なすべての研究参加機関、データおよび文書を閲覧させ、調査の実施に役立つようあらゆる努力をする。

倫理審査委員会あるいは厚生労働省等から研究担当医師に対して将来の調査についての通知があった場合、研究担当医師は日本動脈硬化学会に知らせる。

検証したデータの機密保持および研究対象者の保護はこれらの査察中も尊重しなければならない。

倫理審査委員会あるいは厚生労働省等による調査から生じる結果および情報は、直ちに研究担当医師が日本動脈硬化学会に連絡する。

研究担当医師は、調査中に確認されたすべての問題点については是正措置を講じるために日本動脈硬化学会によって求められた適切な措置を講じる。

13.3. 既存情報等の二次利用について

本研究で得られた既存情報等については、改めて研究計画書を作成し倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、本研究と現在進行中の「原発性高脂血症研究班によるコホート研究」ならびに「家族性高コレステロール血症に対する脂質低下療法の有効性および安全性に関する調査 (FAME Forum)」等を統合し、解析を実施するため、個人識別情報とリンクしない形で試料等を二次利用する予定である。また、国内外の研究者等からデータ・シェアリングの依頼があった場合は、わが国と同等の水準と基準に適合する体制を整備していることが確認できるデータ移転先である場合であって、JAS Cohort Study 調査研究班で審議し、日本動脈硬化学会理事会で承認と理事長の許可を得た上で提供する。

14. 研究の登録と進捗状況の報告

本臨床研究は研究実施に先立ち事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR : <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に臨床研究の登録を行う (UMIN 試験 ID : UMIN000018747)。

各研究参加機関の研究責任者は 1 年に 1 回研究の進捗状況を各研究参加機関の倫理審査委員会に報告するとともに、本研究を終了したときは、研究参加機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

15. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた知的財産権の帰属先は日本動脈硬化学会である。

結果の精度を保証するため、欠点のない、チェックおよびバリデーション済みのデータのみを用いて研究結果の発表および/または公表する。

すべての研究参加者は協力者全員の名前で結果の一次提示および/または一次公表のための全面的な権限を日本動脈硬化学会に与える。一次公表の前には、これ以外の公表は認められない。研究参加者によるその後の提示または公表 (サブスタディについてのものを含む) は日本動脈硬化学会によって承認され、研究および一次公表について言及しなければならない。こうしたその後の論文およびその内容を公表するかどうかの最終的な決定は日本動脈硬化学会が行い、すべての原稿の見直しおよびコメントを可能にする。

16. 研究組織

日本動脈硬化学会 JAS Cohort Study 調査研究班 (研究事務局)

- 梅本誠治 医療法人 光恵会 光山医院 内科 医師
- 宮本恵宏 国立循環器病研究センター オープンイノベーションセンター 医師
- △ 荒井秀典 国立長寿医療研究センター 医師
- 石垣 泰 岩手医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 医師
- 石橋 俊 自治医科大学 内分泌代謝内科 医師
- 岡村智教 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学 医師
- 木庭新治 昭和大学 医学部 内科学講座・循環器内科学部門 医師
- 横手幸太郎 千葉大学 医師
- 吉田 博 東京慈恵会医科大学附属柏病院 中央検査部 医師
- ◎ 村上義孝 東邦大学 医学部 社会医学講座医療統計学 生物統計家
- 山下静也 りんくう総合医療センター 医師

(○ : 研究代表者、△ : データセンター責任者、◎ : 統計専門家、● : 顧問)

研究代表者の主な役割 :

梅本誠治 研究実施計画書の責任者・研究の統括

宮本恵宏 研究マネージメントの統括

JAS Cohort Study 調査研究班

役割 : JAS Cohort Study 調査研究班の役割は、本研究を実施・運営するため、1) 研究の進捗状況と心血管イベントの発症について適宜確認を行ない、研究の継続に関して合議の上決定する、2) 適宜データの公表に関して合議の上決定し、日本動脈硬化学会理事会の承認と理事長の許可を得て公表する。

国立循環器病研究センター 研究所 予防医学・疫学情報部

役割 : EDCの開発、データの保管とサーバーのメンテナンス、研究実施の助言。

DOTワールド株式会社 :

研究について構築する Web 登録サイト、報告書等について、日本動脈硬化学会が当該構築費用を負担し、当該データ、報告書等を取得する業務委託契約を守秘義務を含めて日本動脈硬化学会との間で有しているが、DOT ワールド株式会社は本研究の計画の策定には一切関与しない。日本動脈硬化学会は、業務が基準に適合しているかについて監督する。

役割 : 症例進捗管理等の中央事務局業務、定期的なデータクリーニング等のデータ管理業務、中央モニタリングによるモニタリング業務

16.1. 研究参加機関

本研究に参加する各研究参加機関は当該の倫理審査委員会に申請し承認を得るとともに、日本動脈硬化学会の倫理審査委員会に承認を得た旨を速やかに報告する。研究参加機関の追加や登録可能機関の変更、研究責任者の変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の研究参加機関一覧・研究責任者および登録症例数は日本動脈硬化学会の本研究ホームページ (http://www.j-athero.org/other/jas_cohort_study.html) で 1か月に1度更新されているので、確認可能である。

16.2. 研究者の教育・研修

なお、本研究者等は、研究の実施に先立ち、研究に関する倫理並びに当該研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を受けなければならない。また、研究期間中も少なくとも1年に1回継続して、教育・研修を受けなければならない。

17. 参考文献リスト・参考資料

参考文献

- 1) Schlesselman JJ: Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. American journal of epidemiology, 1974; 99:381-384
- 2) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, Okayama A and Miyamoto Y: A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. Atherosclerosis, 2011; 217:201-206
- 3) Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M and Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke: a journal of cerebral circulation, 2009; 40:382-388
- 4) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版, 株式会社杏林舎,

東京, 2012

- 5) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr., Tomaselli GF and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129:S1-45

(研究参加機関名) で診療を受けられる皆様へ

当院では、以下の研究を実施しておりますのでお知らせいたします。
本研究の対象者に該当する可能性のある方で、情報を研究目的に利用されることを希望されない場合は、以下の問合せ先にご連絡下さい。

① 研究課題名	脂質異常症を合併した一次予防患者における動脈硬化性疾患発症に関する観察研究		
② 実施予定期間	2015年7月6日(倫理審査委員会承認日)～2026年6月30日		
③ 対象患者	冠動脈疾患の既往がない脂質異常症を合併した患者さん		
④ 対象患者観察期間	2015年7月6日(倫理審査委員会承認日)～2023年6月30日		
⑤ 研究参加機関の名称			
⑥ 対象診療科			
⑦ 研究責任者	氏名		所属
⑧ 使用する資料等	診療録情報(身長、体重、年齢、性別、冠動脈疾患の家族歴、投与薬剤、脂質値、血糖値、腎機能、冠動脈疾患および脳血管疾患の新規発症に関するデータ等)		
⑨ 研究の概要	脂質異常症に対する治療の現状を把握するとともに、心血管疾患イベント発症と動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける一次予防のリスク区分別脂質管理目標値におけるカテゴリー管理区分との間の相関を評価するため、少なくとも5年間追跡調査を前向きに実施します。本研究にて、わが国における冠動脈疾患のない患者さんにおける脂質異常症に対する治療の現状を把握するとともに、心血管疾患の発症に関するデータを得ることで、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版およびそれ以降の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける冠動脈疾患を発症していない患者さんに対する脂質管理目標値を検証し、今後の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおけるエビデンスを構築することが期待されます。		
⑩ 倫理審査	倫理審査委員会承認日	年	月 日
⑪ 研究計画書等の閲覧等	研究計画書及び研究の方法に関する資料を他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で入手又は閲覧、修正できます。すでに発表・論文など公表されている場合は対応できない場合があります。詳細な方法に関しては⑰の問い合わせ先にご連絡ください。		
⑫ 結果の公表	本研究の成果は、学会で発表するとともに、論文としても公表する予定です。		
⑬ 個人情報の保護	患者さんの個人データは Web 登録にて実施し、国立循環器病研究センター 研究所 予防医学・疫学情報部で安全に保管・管理されます。研究実施に係る既存情報等を取扱う際は、患者さんの個人情報とは無関係の番号を付して対照表を作成し、仮名加工情報を作成し秘密保護に十分配慮し安全に保管・管理します。対照表は研究に参加している研究責任者が各研究参加機関において安全に保管・管理し、研究の結果を公表する際は、患者さんを特定できる情報を含まないように留意します。研究の目的以外に、研究で得られた患者さんのデータは使用しません。本研究で得られたデータについては、改めて研究計画書を作成し倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で既存情報等を国内外の研究者等に JAS Cohort Study 調査研究班で審議し、日本動脈硬化学会理事会で承認、理事長の許可を得た上で提供する場合があります。		

⑭ 知的財産権	日本動脈硬化学会に帰属します。
⑮ 研究の資金源	日本動脈硬化学会の自己資金を用いて実施します。
⑯ 利益相反	本研究の実施に当たり、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起りえる利益の衝突」は存在しません。また、研究の実施が患者さんの権利・利益をそこねることはありません。
⑰ 問い合わせ先・苦情・相談窓口	<p>本研究についてご相談等がある場合は以下までお問い合わせください。</p> <p>研究参加機関・責任者の情報 研究責任者名： 研究参加機関名・診療科名： TEL（受付対応時間）&FAX： E-mail： 研究参加機関における情報公開サイト http://www.</p> <p>または、 一般社団法人 日本動脈硬化学会 JAS Cohort Study 調査研究班研究代表者 梅本誠治</p> <p>本研究参加機関の一覧は以下のサイトで公開しています。 http://www.j-athero.org/other/jas_cohort_study.html</p> <p>〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 B1 平日・昼間（土日・祝日を除く）9:00～17:00 TEL: 03-5802-7711 FAX: 03-5802-7712 E-mail: jascohort@j-athero.or.jp</p>

JAS Cohort Study 研究对象者仮名加工情報対照表

No	氏名	性別	生年月日	診療録番号	識別コード	登録番号	登録日	登録担当医師
1		男 女	年 月 日				年 月 日	
2		男 女	年 月 日				年 月 日	
3		男 女	年 月 日				年 月 日	
4		男 女	年 月 日				年 月 日	
5		男 女	年 月 日				年 月 日	
6		男 女	年 月 日				年 月 日	
7		男 女	年 月 日				年 月 日	
8		男 女	年 月 日				年 月 日	
9		男 女	年 月 日				年 月 日	
10		男 女	年 月 日				年 月 日	
11		男 女	年 月 日				年 月 日	
12		男 女	年 月 日				年 月 日	
13		男 女	年 月 日				年 月 日	
14		男 女	年 月 日				年 月 日	
15		男 女	年 月 日				年 月 日	
16		男 女	年 月 日				年 月 日	
17		男 女	年 月 日				年 月 日	
18		男 女	年 月 日				年 月 日	
19		男 女	年 月 日				年 月 日	
20		男 女	年 月 日				年 月 日	

JAS Cohort Study : ベースライン登録票

研究参加機関名	本調査票記入日 (西暦 例: 2014 年 8 月 5 日)
	年 月 日
研究対象者登録番号	

登録時点で別紙 1 に記載されている既往歴がない患者さんが登録対象です。登録日は任意ですが、記載する検査所見は登録日 6 ヶ月前以内の直近のデータをご記入ください。

1. 登録時年齢 ____ 歳 (整数、四捨五入)

2. 性別 男性 女性 (いずれかをチェック)
閉経 あり なし (データがあればいずれかをチェック)

3. 家族歴

冠動脈疾患家族歴あり (ただし第 1 度近親者 かつ 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)
 なし 不明 聴取せず

4. 生活習慣

① 喫煙

現在喫煙 やめた (禁煙した) 習慣的に吸ったことはない なし 聴取せず

↓
1 日に吸う本数 () 本 喫煙継続年数 () 年

↓
喫煙習慣継続年数 () 年

② 飲酒

日常的に飲む やめた (禁酒した) ほとんど飲まない (飲めない) (データがあればいずれかをチェック)

③ 運動習慣 (データがあれば入力)

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

5. 合併症

(あるものすべてをチェック)

耐糖能異常* 糖尿病* 慢性腎臓病 (CKD) * 末梢動脈疾患 (PAD)
 なし 聴取せず

*必須ではない。

6. 身体計測 (靴なし、下着程度の軽装で実施)

身長 _____ cm 体重 _____ kg ウエスト周囲長 _____ cm (臍周囲; データがあれば入力)

7. 血圧 (外来血圧、上腕): 複数回測定している場合は最初の 2 回を記録 (1 回しか測定していない場合は 1 回のみ)

1 回目 SBP _____ mmHg、 DBP _____ mmHg

2 回目 SBP _____ mmHg、 DBP _____ mmHg

8. 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)

その他 → 最後の食事から採血までの時間 _____ 時間 不明

9. 血液検査

(必須、空腹時)

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
 血糖値 _____ mg/dl クレアチニン _____ mg/dl

LDL-C 直接法による LDL-C 値があればフリードワルド式を用いて総コレステロール値を求める。

(データがあれば入力)

GOT (AST) _____ U/l γ -GTP _____ U/l アルブミン _____ g/dl
 HbA1c _____ % 血色素量 (ヘモグロビン) _____ g/dl 尿酸 _____ mg/dl
 GPT (ALT) _____ U/l LDL コレステロール _____ mg/dl

10. ABI 検査あり (ABI の値 : 右 _____、左 _____) 検査未実施

11. 現在の投薬状況 (あるものすべてをチェック)

- 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 _____

その他の脂質異常症治療薬 (治療ガイド 2013 の 19 種類からプルダウン)

処方 薬剤名 (一般名) _____ 一日量 _____

その他 (新規治療薬)

12. 栄養士による栄養指導 (食事指導) について (データがあればいずれかをチェック)

全く行っていない 医師による指導を行った 栄養士による指導を行った

JAS Cohort Study : アウトカム登録票

研究参加機関名	本調査票記入日 (西暦 例 : 2014 年 8 月 5 日)
	年 月 日
研究対象者登録番号	

半年に一度登録をお願いします。該当する項目全てにチェックを入れてください。対象者は既往歴として今まで以下のアウトカムがない人 (初発) を対象にしています (ICD-10 コードでは別紙 1 の疾患を対象としています)。観察期間中に何らかのアウトカムで一度登録された方を再登録する必要はありません。

冠動脈疾患

- 冠動脈疾患の有無 (発症がない場合も、 下記発症なしを必ずチェックください)
 - 下記発症なし
 - 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 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」を伴っているものだけ登録してください

→ 以下は発症ありの場合に記載ください。
 - 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
 - 上記疾患による入院年月日 : 年 月 日 → 入院なし
 - 心筋梗塞の場合は下記にご記入ください
 - 胸部症状
 - 典型的胸痛 (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 (.....) * 具体的な臨床症状などご記載ください
 - 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
- 心筋逸脱酵素 (CK またはトロポニン T) の上昇 :
 有 なし 不明
- 冠動脈 CT/MRI 検査の有無 : なし あり (異常所見あり) あり (異常所見なし) 不明
- 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

脳血管疾患

- 脳卒中の病型 (発症がない場合も、 下記発症なしを必ずチェックください)
 - 下記発症なし
 - 脳梗塞 → 病型 : ラクナ梗塞 アテローム血栓性 心原性塞栓 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

→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. 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 (.....) *具体的な臨床症状などご記載ください

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

● 塞栓原の有無： 不明 あり →

● (.....) *具体的な塞栓原をご記載ください

7. その他の心血管死

心臓起源のその他の死亡

肺塞栓症

特に検死を行わない限り証明されない、気づかれない予想外の死亡 (例えば、就寝中) を含む突然死

血管手術、血管処置または切断 (外傷または悪性疾患以外) 後の死亡

心不全に起因する死亡

内臓または四肢の梗塞後の死亡

血管以外の原因または出血に起因すると確定できないその他の死亡

上記以外の心血管死 (病名.....)

8. 心血管死以外の死亡 あり (病名.....) 、 詳細不明

別紙 1. JAS Cohort Study 調査用 (循環器病発症調査用コード) :

以下の病名の初発患者を登録

I 20 狭心症

ただし別紙処置コード (K コードで例示) が付随するもののみ

- I 20.0 不安定狭心症
- I 20.1 記録されたれんく攣縮を伴う狭心症
- I 20.8 その他の型の狭心症
- I 20.9 狭心症、詳細不明

I 21 急性心筋梗塞

- I 21.0 前壁の急性貫壁性心筋梗塞
- I 21.1 下壁の急性貫壁性心筋梗塞
- I 21.2 その他の部位の急性貫壁性心筋梗塞
- I 21.3 急性貫壁性心筋梗塞、部位不明
- I 21.4 急性心内膜下心筋梗塞
- I 21.9 急性心筋梗塞、詳細不明

I 24 その他の急性虚血性心疾患

ただし別紙処置コード (K コードで例示) が付随するもののみ

- I 24.0 冠(状) (動脈) 血栓症、心筋梗塞に至らなかったもの
- I 24.8 その他の型の急性虚血性心疾患
- I 24.9 急性虚血性心疾患、詳細不明

I 46 心停止

- I 46.1 心臓性突然死<急死>と記載されたもの
- I 46.9 心停止、詳細不明

I 60 くも膜下出血

- I 60.0 頸動脈サイフォン及び頸動脈分岐部からのくも膜下出血
- I 60.1 中大脳動脈からのくも膜下出血
- I 60.2 前交通動脈からのくも膜下出血
- I 60.3 後交通動脈からのくも膜下出血
- I 60.4 脳底動脈からのくも膜下出血
- I 60.5 椎骨動脈からのくも膜下出血
- I 60.6 その他の頭蓋内動脈からのくも膜下出血
- I 60.7 頭蓋内動脈からのくも膜下出血、詳細不明
- I 60.8 その他のくも膜下出血
- I 60.9 くも膜下出血、詳細不明

I 61 脳内出血

- I 61.0 (大脳) 半球の脳内出血、皮質下
- I 61.1 (大脳) 半球の脳内出血、皮質
- I 61.2 (大脳) 半球の脳内出血、詳細不明
- I 61.3 脳幹の脳内出血
- I 61.4 小脳の脳内出血
- I 61.5 脳内出血、脳室内
- I 61.6 脳内出血、多発限局性
- I 61.8 その他の脳内出血
- I 61.9 脳内出血、詳細不明

I 63 脳梗塞

- I 63.0 脳実質外動脈の血栓症による脳梗塞
- I 63.1 脳実質外動脈の塞栓症による脳梗塞
- I 63.2 脳実質外動脈の詳細不明の閉塞又は狭窄による脳梗塞
- I 63.3 脳動脈の血栓症による脳梗塞
- I 63.4 脳動脈の塞栓症による脳梗塞
- I 63.5 脳動脈の詳細不明の閉塞又は狭窄による脳梗塞
- I 63.6 脳静脈血栓症による脳梗塞、非化膿性
- I 63.8 その他の脳梗塞
- I 63.9 脳梗塞、詳細不明

I 67.8 その他の明示された脳血管疾患

I 67.9 脳血管疾患, 詳細不明

I 68.8 他に分類される疾患におけるその他の脳血管障害

別紙2. 狭心症（I20）、その他の急性虚血性心疾患（I24）登録用処置コード（Kコードで例示）

狭心症とその他の急性虚血性心疾患は以下の処置を伴う者だけを登録

K	546	0	0	経皮的冠動脈形成術
K	547	0	0	経皮的冠動脈粥腫切除術
K	548	0	0	経皮的冠動脈形成術（高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル）
K	549	0	0	経皮的冠動脈ステント留置術
K	550	0	0	冠動脈内血栓溶解療法
K	550	2	0	経皮的冠動脈血栓吸引術
K	551	0	1	冠動脈形成術（血栓内膜摘除）（1箇所）
K	551	0	2	冠動脈形成術（血栓内膜摘除）（2箇所以上）
K	552	0	1	冠動脈、大動脈バイパス移植術（1吻合）
K	552	0	2	冠動脈、大動脈バイパス移植術（2吻合以上）
K	552	0	3	冠動脈形成術（血栓内膜摘除）併施加算
K	552	2	1	冠動脈、大動脈バイパス移植術（人工心肺不使用）（1吻合）
K	552	2	2	冠動脈、大動脈バイパス移植術（人工心肺不使用）（2吻合以上）