

受付番号	2018 - 32
受付日	平成30年11月1日

西暦 2018年11月1日

臨床研究倫理新規審査申請書

川口市立医療センター 院長

殿

(研究責任者)

診療科 (部署) 名 : 循環器科

職 名 : 医師

氏 名 : 黒沼圭一郎



下記について審査を申請します。

記

研究計画概略

1. 研究課題名	SGLT-2 阻害薬の心臓周囲脂肪および血管内皮機能への影響の検討	
2. 研究の目的及び実施計画の概要	<p>心臓周囲脂肪 (EAT; Epicardial adipose tissue) は心外膜と臓側心膜の間に存在する脂肪であり、心房細動や心血管イベントなどに関与する。また、血管内皮機能障害も将来の心血管イベントに関与する。ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は 2 型糖尿病 (T2DM) 患者に対する血糖改善薬であり、EMPA-REG OUTCOME 試験や CANVAS Program など大規模臨床試験において心血管イベントを減少させることが報告されている。SGLT2 阻害薬は血糖降下作用以外にも体重減少や脂質改善効果、尿酸低下作用など多面的効果を示す。SGLT2 阻害薬の血管内皮機能や心臓周囲脂肪への影響は報告があるもののまだ少ない。</p> <p>目的：T2DM 患者に対して新規に SGLT2 阻害薬を処方し、NIRS で得られる内皮機能、心臓 CT で得られる EAT、血液検査 (脂質、腎機能)、体重、腹囲の変化を投与前と投与 16 週間後で比較検討すること。</p> <p>対象：SGLT2 阻害薬が投与された既往がない T2DM 患者で目標症例数は 70 例とする。 ※スタチン投与例と心房細動患者は除く</p> <p>方法：内皮機能の評価は浜松ホトニクス社製 NIRO-200NX を用いる。冠動脈 CT 施行前に NIRO-200NX のプローブを右もしくは左拇指球に装着し、3 分間の上腕駆血後の再灌流刺激に対する反応を測定し血管内皮機能の評価を行う。冠動脈 CT の撮影はシーメンス社製 SOMATOM Definition Flash を用いる。撮影はすべて非造影、心電図同期法を用いて拡張末期の時相で心臓全体の撮影を施行し、EAT ボリュームの計測を行う。</p>	
研究者名・所属	循環器科医師 黒沼圭一郎	
4. 連絡先	責任者氏名 : 黒沼圭一郎 PHS 番号 : 1041	内線番号 : 院内 mail :

研究の分類

項目	小項目	説明
研究の種類 (1)	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 <input type="checkbox"/> その他 ()	<p>臨床研究は疾病予防，診断方法の改善，疾病原因，病態理解，副作用，患者生活質向上を目的とした医学系研究のこと。</p> <p>疫学研究は特定人間集団のなかで出現する健康事象の頻度・分布・作用要因を明らかにする研究のこと。</p>
研究の種類 (2)	<input checked="" type="checkbox"/> 介入研究 <input type="checkbox"/> 侵襲性（リスク）を有する行為あり ※UMIN, JAPIC, その他いずれかの登録サイトへ登録必要 <input checked="" type="checkbox"/> 侵襲性を有する行為が含まれない	<p>研究を目的として実験的・計画的に治療などの介入を行うもの（前向き研究）。</p> <p>通常診療を超えており，かつ研究目的で行われるもの（2）通常の診療と同等であっても割り付けて群間比較を行うもの</p> <p>介入研究で侵襲性を有するものは左記のいずれかのデータベースへの登録が必要になる。</p>
	<input type="checkbox"/> 観察研究 <input type="checkbox"/> 人体試料（血液等）あり <input type="checkbox"/> 研究目的の採取あり <input type="checkbox"/> 診療の一環での採取あり <input type="checkbox"/> 人体試料（尿・体液）あり <input type="checkbox"/> 人体試料なし（負荷苦痛・危険なし）	<p>介入研究以外の研究。すでに行われている治療の効果やその予後を観察する研究形態が含まれる（後ろ向き研究）。症例報告が含まれる。またアンケート，ヒアリング調査による研究が含まれる。</p>
3. 研究の規模	<input checked="" type="checkbox"/> 川口市立医療センター内のみで行われる研究 <input type="checkbox"/> 多施設共同研究（具体名；) <input type="checkbox"/> 当院研究者が代表研究者 <input type="checkbox"/> 当院研究者が分担研究者	研究の規模，解析の程度，データの種類
4. 使用症例数	合計約 (70) 例	
5. 解析	<input checked="" type="checkbox"/> 単純 <input type="checkbox"/> 複雑（多変量解析等）	
6. 発表予定	<input type="checkbox"/> 自施設内 () <input type="checkbox"/> 学会 () <input type="checkbox"/> 論文投稿 ()	

医学研究、医療行為における倫理的配慮

項目	小項目	説明
個人情報保護	<input checked="" type="checkbox"/> 匿名化実施 <input type="checkbox"/> 連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> 連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> その他 ()	研究対象者の情報を適切に取り扱い、その個人情報を保護する。匿名化：符号／番号を付す。連結可能匿名化：必要なとき対応表で個人識別可能。連結不可能匿名化；対応表を残さない。
2. 同意取得	<input checked="" type="checkbox"/> 同意必要 <input checked="" type="checkbox"/> 文書同意 ※臨床研究参加同意書提出 <input type="checkbox"/> 同意記録 <input type="checkbox"/> 同意不要	介入研究で侵襲性を有する場合はインフォームドコンセントを要する（文書同意）。介入研究でも侵襲性がない場合は同意記録でも可。観察研究では同意不要。
研究資金提供	<input type="checkbox"/> 有り <input checked="" type="checkbox"/> なし ・資金源（出資者） () ・金額概算 () 円	共同研究，受託研究，依頼出張，研究助成金，依頼試験・分析等

侵襲性を有する介入研究の場合は登録サイトへ登録

項目	小項目	説明
登録	<input type="checkbox"/> 登録予定 <input type="checkbox"/> 国立大学付属病院長会議(UMIN) <input type="checkbox"/> 日本医療情報センター(JAMIC) <input type="checkbox"/> その他 () <input checked="" type="checkbox"/> 登録しない理由 ()	登録該当研究は登録予定サイトをチェック

注意：本書類は臨床研究委員会事務局（庶務課）へ提出する。臨床研究倫理審査委員会委員長により ①通常審査 ② 通常審査扱いであるが迅速審査 ③審査対象外のいずれかに該当するか判断される。迅速審査は臨床研究予備審査をもって通常審査にかえる。審査結果は事務局より代表者あて連絡される。「臨床研究申請・審査フローチャート」参照のこと。

臨床研究参加同意書

川口市立医療センター院長殿

研究名称：糖尿病薬(SGLT-2 阻害薬)の心臓周囲脂肪および血管内皮機能への影響の検討

私、(研究対象者氏名) は上記の研究に参加するにあたり、担当医から以下の項目について説明文書および口頭にて説明を受け、内容を理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

説明内容

1. 臨床研究への参加・協力は任意であり、参加しなくても不利益な対応を受けないこと
2. 一度参加した後でもいつでも参加を撤回することができ、不利益な対応を受けないこと
3. 当該臨床研究の目的と意義
4. 被験者として選定された理由
5. 予測される参加者の利益、不利益または危険性
6. 資料あるいは試料の保存方法、使用方法、保存期間、研究終了後処分方法
7. 共同研究で資料を他施設に提供する場合、臨床研究の成果を公表する場合は研究参加者が特定出来ないように処理されること（個人情報守秘義務）。
8. 当該臨床研究の資金源及び研究者等の関連組織との関わりが適切に管理されていること（利益相反）
9. 臨床研究による被害が生じる可能性と生じた場合の補償の有無
10. 問い合わせ、参加の撤回などの窓口の連絡先

本人署名： _____ 印

代諾者署名（続柄）： _____ () 印

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

私（医師）は今回の研究の研究者として、上記項目に沿ってインフォームドコンセントを実施しました。

担当医署名： _____ 印

署名年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

SGLT-2 阻害薬の心臓周囲脂肪および血管内皮機能への影響の検討

研究の背景

心臓周囲脂肪 (EAT; Epicardial adipose tissue) は心外膜と臓側心膜の間に存在する脂肪であり、心房細動や心血管イベントなどに関与する。EATは超音波やCT, MRIで計測することができる。超音波でEATを簡便に測定することができるが検者間誤差があることやEATの厚さのみしか計測することができないなど制限が多い。CTやMRIの場合は心臓全体のEATの体積をより正確に計測することができる。MRIの場合は被ばくがないものの心臓全体のボリューム計測が煩雑であることが欠点である。CTの場合は被ばくの欠点があるもの推定被ばく量は1回撮影あたり0.48 mSv程度と非常に少ない。

血管内皮細胞は心血管恒常性維持に重要な役割を果たしており、血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期段階であるとされている。以前の報告から血管内皮機能障害は将来の心血管イベントの独立した関連因子であることが示されている[1]。臨床において血管内皮機能を評価することは隠れた血管機能障害を検出し、より早期に心血管疾患に対して生活指導、栄養指導を含めた治療介入を行うことで心血管疾患を未然に防ぐことができる可能性がある。血管内皮機能は近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いて非侵襲的に評価できることが報告されている [2, 3]。

ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬は2型糖尿病 (T2DM) 患者に対する血糖改善薬であり、EMPA-REG OUTCOME試験やCANVAS Programなど大規模臨床試験において心血管イベントを減少させることが報告されている。SGLT2阻害薬は近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することで血糖降下作用を発揮するが、血糖降下作用以外にも体重減少や脂質改善効果、尿酸低下作用など多面的効果を示す。SGLT2阻害薬の血管内皮機能や心臓周囲脂肪への影響は報告があるものの、その報告はまだ少ない。

脂質異常症治療薬のスタチンがEATやNIRSを用いた内皮機能検査に影響を与えることを我々は報告しており[4]、本研究からはスタチンが投与されている患者は除外する。また、心房細動は心拍が安定せず、CT画像の乱れを認めること、内皮機能にも影響を与えることから心房細動患者は除外する。

本研究は当院通院中の2型糖尿病患者に対して新規にSGLT2阻害薬を追加もしくは新規処方し、SGLT2阻害薬の心臓周囲脂肪、血管内皮機能、脂質代謝、腎機能への影響を検討する前向き観察研究である。

研究の目的

T2DM患者に対して新規にSGLT2阻害薬を処方し、NIRSで得られる内皮機能の変化と心臓CTで得られるEATの変化を検討すること。

方法

SGLT2 阻害薬は当院にて採用となっているカナグリフロジン（カナグル）もしくはダパグリフロジン（フォシーガ）を用いる。内皮機能評価に用いる NIRS は浜松ホトニクス社製 NIRO-200NX を用いる。CT 施行前に臥位の状態で NIRO-200NX のプローブを右もしくは左拇指球に装着し、安静時の組織酸素化指標（TOI）を測定する。上腕に駆血帯を巻き、収縮期血圧+50mmHg に加圧し 3 分間駆血する。3 分間の駆血時間が経過したら直ちに駆血帯を開放し、得られるデータを収集する。得られたデータはソフトウェアを用いて半自動的に解析し血管内皮機能の評価を行う。

冠動脈 CT の撮影はシーメンス社製 SOMATOM Definition Flash を用いる。撮影はすべて非造影、心電図同期法を用いて拡張末期の時相で心臓全体の撮影を施行し、EAT ボリュームの計測を行う。

SGLT2 阻害薬投与開始前に内皮機能と EAT の計測を行い、投与 16 週間後に再度 NIRS と CT を用いて内皮機能と EAT の計測を行う。

また、SGLT2 阻害薬は体重、脂質代謝、腎機能にも影響を与えるため、身長、体重、腹囲、血液検査、尿検査も施行し、その変化を比較する。

評価項目

主要評価項目：SGLT2 阻害薬投与前、投与 16 週間後の内皮機能と EAT の変化を比較検討する。

副次的評価項目：SGLT2 阻害薬投与前後での体重、腹囲、脂質代謝、腎機能の変化を比較検討する。

目標症例数

先行研究では 50 例で内皮機能の改善を示した報告があり精度を高めるために 70 例とした。

適格条件

対象：SGLT2 阻害薬が投与された既往がない T2DM 患者

年齢：20 歳以上

性別：男女両性

除外条件

下記の基準のいずれかに該当する場合は本研究の対象より除外する。

- 1) 心房細動患者
- 2) スタチンが投与されている患者

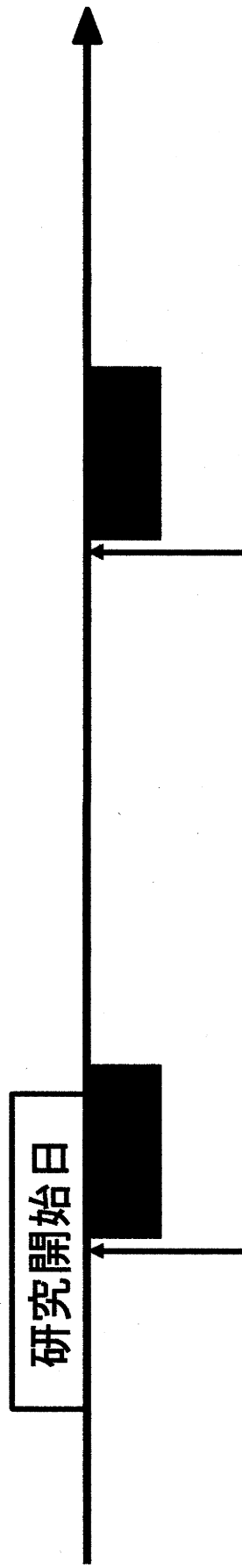
- 3) 本研究に対する同意が得られない患者
- 4) 担当医師により不相当と考えられる患者

参考文献

1. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23:222-31.
2. Soga T, Sakatani K, Yagi T et al. The relationship between hyperlactatemia and microcirculation in the thenar eminence as measured using near-infrared spectroscopy in patients with sepsis. *Emerg Med J.* 2014; 31:654-8.
3. Butler E, Chin M, Aneman A, et al. Peripheral Near-Infrared Spectroscopy: Methodologic Aspects and a Systematic Review in Post-Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31:1407-16.
4. Kuroshima K, Kawamorita T, Yagi T, et al. Application of Peripheral Near Infrared Spectroscopy to Assess Risk Factors in Patient with Coronary Artery Disease: Part 2. *Adv Exp Med Biol.* 2018; (In press).

SGLT-2阻害薬の心臓周囲脂肪および血管内皮機能への影響の検討 プロトコール表

※同意取得時にセット指示から胸部、その他のオーダーで”石灰化スコアのみ”
の予約をお願いします。『予約枠は月曜から木曜の15時です』



★月-木の15時に内科外来へ

- 身長、体重、腹囲
- 血管内皮機能検査 (約10分)
- 血液尿検査

➤ 検査施行医師が文書同意書取得
➤ 次回外来までSGLT2阻害薬を処方
[カナグル100mgまたはフォシーガ5mg]

★開始16週後

初回と同様の検査

- 心臓CTは造影剤をしません
- 推定被ばく量は0.48mSvと低いです
- 対象はSGLT2阻害薬処方歴がない方
- 心房細動とスタチン内服されている方は対象外です