

# 2型糖尿病患者に対するシタグリプチン投与による

## 血糖コントロールへの影響に関する調査

# SPIRITS-J

*Sitagliptin Registration Type2 Diabetes-Juntendo Collaborating Project*

## 臨床試験実施計画書

(UMIN 試験 ID : UMIN000004121)

### ■ 研究代表者

順天堂大学 医学部

循環器内科 代田 浩之

糖尿病内分泌内科 綿田 裕孝

### ■ 連絡窓口・事務局

〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1番1号

TEL: 03-3813-3111

FAX: 03-5802-1715

臨床研究支援センター

松岡 淨 岩崎 昭夫 野尻 宗子 菅 利奈子

若菜 恵子 藤盛 鐘子 兼広裕美子 (内線 3832)

順天堂大学 循環器内科

准教授 大村 寛敏 (PHS 70150)

順天堂大学 糖尿病内分泌内科

准教授 三田 智也 (PHS 70525)

GCP センター

白鳥 敦子 新田 由香里

### ■ 臨床研究実施予定期間

2010年1月4日 ~ 2016年3月31日

(登録期間: 2010年1月4日~2012年3月31日)

改定第16版 (平成27年10月27日作成)

## 1. 研究の背景

糖尿病は心血管疾患リスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質ならびに社会的経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、20歳以上の日本国民のうち糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」は合わせて2,210万人と推定され、過去10年間で840万人増加していることから、国家的な糖尿病対策が急務となっている。一方、本邦で市販されている既存の糖尿病治療薬は、投与方法や効果などの問題も存在する。その為、糖尿病治療に対する効果・安全性ならびに忍容性を向上させるための作用機序の異なる新たな薬剤の登場が待たれてきた。

DPP-IV阻害薬（シタグリプチン）は、今までの血糖降下薬とは異なる作用機序で効果を発揮し、有効性や安全性に優れていることが海外で認められおり、2009年、本邦で初めて承認された。シタグリプチンの作用機序は以下の通りである。食物が消化器官に取り込まれると、ブドウ糖や脂質等の刺激により、消化管から膵β細胞のインスリン分泌を促進する因子が放出されることが知られており、そのような作用を有する因子をインクレチン（incretin）という。このインクレチンには、消化管ホルモン GLP-1（Glucagon-like peptide1）と、GIP（Gastric inhibitory polypeptide）の2種類があり、共に蛋白分解酵素の一種 DPP-IV（dipeptidyl peptidase-IV）により速やかに分解される。GLP-1に関しては、血糖依存的なインスリンの生合成及び分泌に重要な役割を果たしていることがわかっている。シタグリプチンは、このインクレチンすなわち GLP-1 及び GIP を不活化する酵素である DPP-IV を高選択的に阻害することで、インクレチンの作用を介してインスリン分泌を促進し、過剰なグルカゴン分泌を抑制することにより効果を発揮する新たな薬物療法である。

今回我々は、新しい糖尿病治療薬である DPP-IV阻害薬（シタグリプチン）の登場が、新規2型糖尿病患者やコントロール不十分な2型糖尿病患者における血糖管理状況を改善させるものと考え本研究を企画した。

## 2. 研究の目的

新規発症2型糖尿病患者及び、従来治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、日本人における DPP-IV阻害薬（シタグリプチン）による HbA1c 変化量などの血糖管理に対する有効性ならびに安全性、患者 QOL に与える影響について前向き調査を実施する。同時に調査期間終了後、単剤・併用療法別、年齢別などの層別解析を実施することによりシタグリプチンを用いた血糖低下療法の有用性が高い患者群を検索する。また、心血管イベントの発症率が高い糖尿病患者において、血糖管理状況や薬剤介入手段が、どのように心血管イベントの発症に影響を及ぼすかを、本試験に参加した症例を母集団として長期に渡って前向きに調査する（疫学的研究）。

本研究は、従来、製薬会社主導で実施されてきた新規開発（販売）薬剤の市販後調査（有

効性および安全性)を日常診療範囲内で医師主導のもとに行う新たな試みで、順天堂大学“臨床研究支援センター”が初めて主催する研究として実施する。

### 3. 対象患者

対象： 新規2型糖尿病患者及び血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者

#### (1) 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。また、選択基準を満たす患者であれば、既にシタグリプチンの投与を開始している患者も本試験の調査対象とする。また、その際の採血データは最低 HbA1c があれば良いとする。他の観察項目データに関しても同様。

- 1) 1ヶ月以上、食事療法・運動療法のみ、もしくは食事療法・運動療法と糖尿病治療薬※1での治療中にも関わらず、血糖コントロール不十分※2な2型糖尿病患者

(※1 SU 剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、グリニド系薬剤、インスリン)

(※2 HbA1c 6.9% (NGSP 値) 以上、もしくは空腹時血糖 130mg/dL 以上：糖尿病学会・糖尿病治療ガイド 2010 に準拠)

- 2) 20 歳以上
- 3) 性別不問
- 4) 外来患者
- 5) データ使用に対する同意が得られた患者

#### (2) 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) 過去6ヶ月以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の既往のある患者
- 2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の患者
- 4) 中程度腎機能障害を有する患者 (sCr1.5mg/dl 以上の患者)
- 5) グリニド系薬剤処方中の患者 (※)
- 5) 研究薬の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 6) 主治医が医学的根拠から研究参画に不適切とした患者

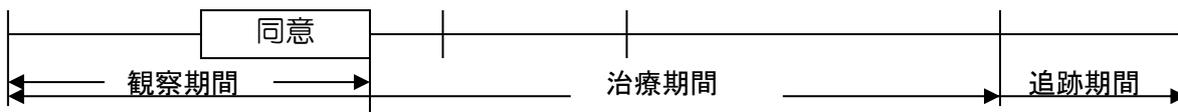
※内服中止後の切り替症例は登録可 (wash-out の時期は必ずしも設けなくてもよいが、wash-out をしてからの投薬切り替を実施する際には2カ月の期間を設定する)。

#### 4. 研究の方法

(1) 試験デザイン：多施設共同オープン・前向き観察研究

(2) 研究のアウトラインと期間の定義

		シタグリプチン減量 (25mg)、増量 (100mg) または糖尿病治療薬※の処方変更も可
① 食事・運動療法のみ	① + シタグリプチン 50mg (新規処方)	
② 食事・運動療法+ 糖尿病治療薬※1 処方	② + シタグリプチン 50mg (追加処方)	



(1ヶ月以上)

※1 SU 剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、グリニド系薬剤、インスリン

(3) 投与方法

1) 観察期間 (1ヶ月以上)

主治医は過去の診療記録から、①食事療法・運動療法のみ、②食事療法・運動療法+糖尿病治療薬※1での血糖降下治療中にも関わらず、コントロール不十分な2型糖尿病患者に対し、治療強化の一環として DPP-IV 阻害薬 (シタグリプチン) の処方を予定している対象患者を抽出し、データ使用に関する同意を得る。

2) 治療期間 (6ヶ月まで)

対象患者に対しデータ使用に関する同意を取得する。同意が取れた患者に対し、

- ① 新規処方 (単独投与)：食事療法・運動療法のみ → シタグリプチン を投与
- ② 追加処方 (併用療法)：食事療法・運動療法+糖尿病治療薬※1 → シタグリプチンを追加投与

を開始し、当研究の対象として追跡を行う。研究開始より3ヶ月間はシタグリプチンを含む切り替え時の治療を継続し、3ヶ月目以降は効果・安全性を加味した主治医判断により、シタグリプチンの減量 (50→25mg)、増量 (50→100mg) または、糖尿病治療薬※1の処方変更 (新規追加・減量・中止など) を可とする。

※1 SU 剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、グリニド系薬剤、インスリン

### 3) 追跡期間

期間は、登録開始時から追跡期間最終日までの最長で約5年。

12か月毎と追跡期間満期時における症例報告書の作成・提出を実施する。

追跡期間内における治療変更、継続の有無に制限はないが、糖尿病治療薬をはじめとする薬物治療の内容に変更があった場合には、症例報告書に変更内容と理由を記載する。

### (4) 研究薬の用法・用量

シタグリプチンリン酸塩水和物錠 50mg

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mgまで増量することが出来る

### (5) 併用薬に関する規定

1) 併用糖尿病薬： SU剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、グリニド系薬剤、インスリン

2) 併用禁止薬： 無

3) 併用制限薬

合併症治療薬（降圧薬、抗血小板薬、脂質異常症薬等）は制限しないが、研究期間中は、可能な限り薬剤の用量変更・新規追加は行わない。

## 5. 評価項目

### (1) 主要評価項目

治療開始時と6ヵ月後におけるHbA1cの変化量

### (2) 副次評価項目

1) 治療開始時と1、3、6ヵ月目における下記項目

- HbA1c正常化率（「良」6.9%（NGSP値）未満）
- 空腹時血糖正常化率（「良」130mg/dL未満）

2) 治療開始時と1、3、6ヵ月目における下記項目の変化量

- HbA1c（6ヵ月後を除く）
- 空腹時血糖
- HOMA- $\beta$ （インスリン分泌能）  
$$\text{HOMA-}\beta = 360 \times \text{空腹時インスリン値} \div (\text{空腹時血糖値} - 63)$$
- 脂質値（LDL-C、TG、HDL-C）

3) 研究期間内における安全性評価

- 副作用発現率

### (3) 探索的解析

治療期間終了後、単剤・併用療法別、年齢別などの層別解析を実施することにより、シタグリプチンを用いた血糖低下療法の有用性が高い患者群を検索する。

### (4) 総死亡・心血管イベント等の重篤なイベント解析

研究期間内における総死亡および心血管イベント等の重篤なイベントの発症状況の調査を行う。イベント発生率を計算し、血糖管理状況、薬剤介入状況、その相互作用など、予後因子について解析する。

イベントは別添：イベント評価基準に従う。

#### イベント解析での主要評価項目

##### a. 心脳血管イベント

- ① 虚血性心疾患（突然死，急性心筋梗塞，不安定狭心症，冠血行再建術の実施）
- ② 脳血管障害（脳梗塞，脳出血，クモ膜下出血，一過性脳虚血発作，血行再建術）
- ③ 動脈性疾患（大動脈瘤，急性大動脈解離，末梢動脈疾患，血行再建術，下肢切断）
- ④ 静脈性疾患（深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症）
- ⑤ 心不全による入院
- ⑥ 新規に発症した心房細動

##### b. 総死亡

##### c. 新規発生の悪性腫瘍

#### イベント解析での副次的評価項目

##### a. 糖尿病合併症

- ① 糖尿病網膜症（光凝固，硝子体手術，失明）
- ② 糖尿病神経障害（潰瘍あるいは壊疽の出現）
- ③ 糖尿病腎症（血清クレアチニン倍加，透析導入，腎移植）

## 6. 観察及び検査項目

### (1) 患者背景

性別、年齢、身長、体重、腹囲、喫煙・飲酒有無、合併症、既往歴、生活習慣病関連の治療薬

### (2) 血圧、脈拍数

(3) 血液一般検査

白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値

(4) 生化学検査

総コレステロール、TG、HDL-C、(LDL-C※1)、AST、ALT、hsCRP (※2)、  
γ-GT、LD、ALP、アルブミン、総ビリルビン、CK、BUN、尿酸、血清クレアチニン、  
Na、Cl、K、HbA1c、空腹時血糖、空腹時インスリン、血清アミラーゼ、  
RLP-C (レムナントリポ蛋白様コレステロール) (※2)

- 原則、空腹時採血とするが、随時採血となった場合にはその旨を症例報告書に記載する。
- 空腹時採血の定義としては、『採血時まで、起床後より食事摂取をしていないこと』と定めるものとする。

※1 原則、LDL-C 値は空腹時採血の総コレステロール値より Friedewald の式を用いて算出するが、LDL-C 直接法による測定値も可とする。

(5) 尿検査

尿蛋白、尿糖、尿ケトン体、(随時) 尿中アルブミン排泄量 (※2)

※2 保険適用範囲内で実施 (必須検査ではありません)

検査スケジュール

	登録時	研究期間			
		治療期間			追跡期間
		1M	3M	6M	12, 24, 36, 48, 60M
同意	○				
患者背景	○				
体重	○	○	○	○	○
血圧・脈拍	○	○	○	○	○
血液一般検査※	○	○	○	○	
生化学検査※	○	○	○	○	○
尿検査※	○	○	○	○	○
有害事象		←○→			

※投薬開始直前の血液・尿検査で、かつ空腹時が望ましいが、投薬開始1ヵ月以内の検査結果まで有効。

## 7. 中止基準

- (1) シタグリプチンの処方開始後も、血糖コントロールが不良な場合 (HbA1c : 10%以上)
- (2) 低血糖症状が見られた場合
- (3) 有害事象により研究の継続が困難な場合
- (4) 著しくコンプライアンス不良の場合
- (5) その他の理由により、医師が調査を中止することが適当と判断した場合

## 8. 有害事象発生時の取り扱い

- 1) 有害事象が発生した場合は、有害事象名、発現日、程度・重症度・転帰を症例報告書に記載する (有害事象には、各種検査値異常も含める)。
- 2) 重篤な有害事象と判断した場合は、関係製薬会社に有害事象発生を連絡し、症例報告書にも、その旨を記載する。
- 3) 緊急時の対応は、研究分担者の当該施設および順天堂大学医学部附属順天堂医院で行う。患者説明書に施設の連絡先を明記し、時間外の対応に関する情報提供を事前に行っておく。

程度については、

- |     |   |                    |        |
|-----|---|--------------------|--------|
| 軽度  | : | 無処置で投与継続可能な状態      |        |
| 中等度 | : | 何らかの処置により投与継続可能な状態 |        |
| 重度  | : | 投与を中止あるいは中止すべき状態など | と定義する。 |

〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1番1号

TEL : 03-3813-3111 (代表)

順天堂大学医学部	糖尿病内分泌内科	三田智也 (PHS 70525)
	循環器内科	大村寛敏 (PHS 70150)

(夜間・休日の対応)

糖尿病内分泌内科救急担当医	PHS 70018
循環器内科救急担当医	PHS 70011

## 9. 患者の同意

担当医師は、本調査に際して患者本人から文書同意を取得する。

## 10. 費用負担について

本研究における投薬および検査項目は、通常の保険診療範囲内にて実施する。

また、データ事務局の活動は、臨床研究支援センターの研究費により賄われる。

## 11. 症例の登録

- (1) 担当医師は、患者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認した後、試験の内容を説明し、理解が得られたことを確認して、文書により同意を取得する（医師カルテ保管用の同意書は、各施設で保管する）。
- (2) 患者個人を匿名化するため、各施設の症例登録リストにより研究者番号を決定し、症例登録票を研究事務局に Fax する。
- (3) 症例報告書は研究期間が終了するまで各施設で保管し、研究期間終了後に事務局が回収するか、事務局スタッフが適宜、データが必要な際に直接回収に訪問する。
- (4) 症例登録および症例報告書の作成は、paper CRF (Case Report Form) または EDC (Electrical Data Capturing) のいずれも選択可能である。また、途中での切替変更も可能である。但し、EDC を利用する場合には、管理会社における施設登録と利用者 ID とパスワード発行が必要である。

## 12. 目標症例数

研究全体 3,300 例（当院 300 例）

## 13. 研究期間

2010 年 1 月 4 日 ～ 2016 年 3 月 31 日

（登録期間：2010 年 1 月 4 日～2012 年 3 月 31 日）

（追跡期間：2010 年 1 月 4 日～2015 年 9 月 30 日）

## 14. 連絡窓口・事務局

〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号

TEL: 03-3813-3111 FAX: 03-5802-1715

臨床研究支援センター事務局内

松岡 淨, 岩崎 昭夫, 野尻 宗子, 菅 利奈子,  
若菜 恵子, 藤盛 鐘子, 兼広裕美子 (内線 3832)

GCP センター

白鳥 敦子, 新田 由香里 (内線 5155)

順天堂大学 循環器内科

准教授 大村 寛敏 (PHS 70150)

順天堂大学 糖尿病内分泌内科

准教授 三田 智也 (PHS 70525)

15. 研究参加施設および代表者 (敬称略)

お茶の水相互クリニック	森近 浩	菅原医院	菅原 正弘
船山内科	船山 秀昭	セイメイ内科	韋 晴明
大場診療所	渡辺 茂・渡辺 仁	たねだ内科クリニック	種田 嘉信
江東病院	小出 輝	東部地域病院	二川 俊二
医療法人盛翔会浜松北病院	澤田 健	緑が丘駅前クリニック	小川 理
小川内科	小川 雅博	和田外科医院	和田 明珠
安倍内科医院	安倍 千之	和田内科医院	和田 利彦
稲見内科医院	稲見 晃一	四日市羽津医療センター	松本 好市
IHI 東京病院	石田 成伸	佐々木内科循環器科	佐々木玲聡
あびこ診療所	内田 博	及川医院	及川 皓伸
中村内科循環器科クリニック	中村 泰	小原医院	小原 共雄
大野内科小児科医院	大野 安彦	高井医院	高井 修平
江戸川中央医院	久米 淳美	大谷医院	大谷 一郎
たまき青空病院	田蒔 基行	五味渚医院	五味渚秀幸
望月内科医院	望月健太郎	林内科クリニック	林 克尚
しらひげ西クリニック	金口 忠彦	十全病院	参木 保至
おざき内科循環器クリニック	尾崎 治夫	小野クリニック	小野 陽二
おだやかライフ内科クリニック	西澤 寛人	吉祥寺南病院	秋元 芳典
水戸うちはら内科クリニック	松永 肇	上田診療所	上田 晃
宮川病院	宮川 政久	おぎわら医院	荻原 牧夫
こころとからだの元気プラザ	栗原由美子	佐倉順天堂医院	佐藤 仁
二宮内科クリニック	高崎 千穂	はとり内科クリニック	羽鳥 浩
花輪病院附属駅前クリニック	田中 幹夫	平野医院	平野 圭
くりや内科医院	厨 平	横井内科小児科	横井 尚
中島内科循環器科メンタルクリニック		松翁会診療所	海老原良典
	中島 滋夫	千梨クリニック	関 江里子
上野クリニック	上野 雅清	鈴木医院	鈴木 荘一

水道橋メディカルクリニック	砂山 聡	タナハシ医院	棚橋 尉行
溝口医院	溝口 雅康	牟呂診療所	杵野 浩司
安田医院	安田 正之	吉井医院	吉井 治
穴澤病院	佐藤 育子	上尾メディカルクリニック	内野 泰
那珂記念クリニック	遅野井 健	ハイランドクリニック	工藤 房子
板橋中央総合病院	太田 洋	エイティークリニック	倉本 孝雄
池辺クリニック	池邊紳一郎	井上クリニック	早川貴美子
城西神経内科クリニック	石垣 泰則	山口内科循環器科	山口 康夫
森本神経内科クリニック	森本 啓介	松本クリニック	松本 佳久
弥生病院	渡辺 嘉郎	村山医院	村山 憲
横井内科クリニック	横井 幸男	山下クリニック	山下 秀光
田村胃腸科外科	田村 順二	日本橋循環器科クリニック	岩間 義孝
市川医院	市川 尚一	仁整形外科内科クリニック	松林 保智
島田医院	島田 聡	丸の内トラストワーククリニック	濱本 恒男
杏雲堂病院	海老原 敏	大室医院	大室 博之
北習志野花輪病院	根本 昌幸	飯田橋メディカルクリニック	丹羽 正孝
もくぼ内科クリニック	杵保 敦子	住友生命診療所	
あすかクリニック	浅野浩・近藤清志	深川ギャザリアクリニック	横山 貴之
中村医院	中村由美子	愛育苑診療所	富田 貴
行徳総合病院	中村 哲也	牧野クリニック	牧野 毅
堀川篁外科内科医院	鈴木 伸治	佐々木病院	佐々木優至
赤坂おだやかクリニック	西澤 寛人	安藤医院	安藤総一郎
東京臨海病院	松本 孝夫	国際親善総合病院	村井 勝
高田クリニック	高田 良久	南大塚クリニック	岡本 完
塩沢クリニック	塩沢 克史	谷口内科	谷口 修
松本医院	松本 圭二	長沢医院	長沢 義久
リハビリテーション中伊豆温泉病院		岡本内科クリニック	岡本 亜紀
	安田勝彦	島田総合病院	嶋田 賢
横山医院	横山 真和	宮山医院	宮山 龍雄
安間医院	安間美津彦	戸叶医院	戸叶 嘉明
片山内科	片山 覚	星川内科外科クリニック	大島 規子
千葉社会保険病院	西島 浩	いそベクリニック	磯部 幸雄
村田内科クリニック	村田大一郎	新井病院	関谷 栄
大野医院	大野 英仁	けやき医院	川口里江子
とうみょう内科クリニック	東名 正幸	イアソクリニック	山路 千春
とよひら公園内科クリニック	藤本 晶子	山路医院	山路 健
横浜鶴ヶ峰病院	島田 峻介	オーククリニック	小川 重樹

たかはしクリニック	高橋 浩文	牛山医院	牛山 千冬
大沢医院	大沢秀樹	高橋内科クリニック	高橋 俊光
沼津リハビリテーション病院	塚本 哲朗	京王八王子駅前診療所	田中 光彦
松崎医院	辻村 道将	斎藤内科クリニック	齋藤 潔
嶋田医院	嶋田 哲二	八木崎診療所	菱川 隆史
尾崎クリニック	石塚 修悟	坂本病院	坂本 光隆
セコメディック病院	景山 雄介	森谷医院	森谷 泰和
みつわ台総合病院	浜田 良機	浅野医院	浅野 嘉雄
渡辺整形外科内科医院	渡辺 幸雄	同友会春日クリニック	高谷 典秀
三島東海病院	淵上 知昭	新宿御苑しょうクリニック	彰 一祐
浅草寺病院	黒田 忠英	熊谷福島病院	福島 一也
越谷市立病院	津村 秀憲		

#### 16. 研究代表者

順天堂大学医学部	循環器内科	代田浩之
	糖尿病内分泌内科	綿田裕孝

#### 17. 共同研究者

順天堂大学医学部	循環器内科	大村寛敏
	糖尿病内分泌内科	三田智也

#### 18. 研究分担者

順天堂大学医学部	総合診療科	三橋和則
	総合診療科	横川博英

#### 19. イベント判定委員会（順不同）

順天堂大学医学部	生理学第二講座	家崎貴文
	神経学講座	卜部貴夫
	呼吸器内科学講座	瀬山邦明
	消化器内科学講座	鈴木聡子
	腎臓内科学講座	堀越 哲

## 別添 1：イベント評価基準

### 1. 虚血性心疾患

#### 1-1. 心突然死

症状発現後 24 時間以内の死亡で、心血管系疾患以外の明確な原因が認められない。

#### 1-2. 心筋梗塞

以下の症状、血液学的基準、心電図所見の 3 項目のうち、2 項目以上を満たすもの。

##### ①症状（いずれか 1 つ以上該当）

- ・ 30 分以上継続する胸痛
- ・ 肺水腫
- ・ 他に理由が考えられない心原性ショック

##### ②血液学的基準（以下のいずれかの心筋由来マーカーの上昇）

- ・ CK または CK-MB が正常上限値の 2 倍以上
- ・ Troponin-T または H-FABP の迅速検査が陽性

##### ③心電図所見・冠動脈造影（心筋梗塞の所見）（いずれか 1 つ以上該当）

- ・ 2 つ以上の誘導において、新規 Q 波の出現、ST 上昇
- ・ 左脚ブロック、虚血性 ST-T 異常
- ・ 冠動脈造影により冠動脈の有意な狭窄または閉塞が認められる。

#### 1-3. 不安定狭心症

下記 4 項目のうち①と②を必須とし、③または④のいずれかを満たす場合とする。

- ① 胸痛\*
- ② 画像診断（冠動脈造影または MDCT）による急性冠症候群の責任冠動脈病変の確認
- ③ 心電図による新たな ST-T 変化
- ④ 心臓超音波エコーによる新たな壁運動の低下

\* 胸痛とは、下記の①～③の徴候を 1 つ以上伴う胸痛とする。

- ① 持続時間が長い（通常 20 分以上）
- ② 2 か月以内に発症した新規の CCS 分類Ⅲ度またはⅣ度に相当するもの
- ③ 痛みが増強あるいは頻度が増加し、CCS 分類が 1 上昇またはⅢ度以上に進展したもの

#### 1-4. 冠血行再建術

経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術

### 2. 脳血管障害

#### 2-1. 脳梗塞

臨床所見に一致する梗塞巣が CT, MRI, 剖検にて確認されたもの。MRI は拡散強調画像による確認が必要。

#### 2-2. 脳出血

出血が CT, MRI, 剖検にて確認されたもの。但し、出血性梗塞や腫瘍内出血は脳出血には含めず、出血性梗塞は脳梗塞に分類する。MRI は T2 スター画像による確認が必要。

#### 2-3. くも膜下出血

CT, MRI にて、くも膜下腔に新たな血腫が確認される。または、髄液検査で血性髄液が確認される。MRI は T2 スター画像による確認が必要。

#### 2-4. 一過性脳虚血発作

局所神経症状が突然発症し、24 時間未満で消失し、臨床所見に一致する梗塞巣が CT, MRI にて確認されなかったもの。MRI は拡散強調画像による確認が必要。

### 3. 大動脈瘤

CT, MRI で大動脈壁の一部が局所的に拡張して瘤を形成、または直径が正常径の 1.5 倍（胸部で 4.5cm, 腹部で 3cm）を超えて拡張していることが確認された場合。

### 4. 閉塞性動脈硬化症

臨床的に間歇性跛行の訴えがあり、明らかに  $ABI \leq 0.9$  が確認されているか、CT または MRI など画像診断で症状に一致する動脈狭窄病変が確認されている場合。または、血行再建術の治療歴がある場合。

### 5. 腎イベント

透析の導入、血清クレアチニン値倍化、腎移植

### 6. 低血糖

血糖 60mg/dL 以下または、血糖値に関わらず、低血糖に起因すると判断される自覚症状の訴えがある場合。

## 7. 急性膵炎

急性膵炎臨床診断基準に準ずる。すなわち、①上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある、②血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある、③画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある、の3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎とする。

## 8. 薬剤性肺障害

呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状が出現し、胸部X線写真で異常陰影が認められた場合、薬剤性肺障害を疑って以下の検討を行う。

①同様の臨床症状を示す以下の疾患を除外する

肺炎、心不全（による肺水腫）、癌性リンパ管症、放射線肺臓炎、特発性間質性肺炎、慢性過敏性肺炎、膠原病、など

②診断に有用な検査：胸部高分解能CT所見（専門医による診断）

③参考となる血液検査結果

KL-6、SP-D、SP-A、LDH などの上昇

リンパ球刺激試験（LST）陽性