

厚生労働科学研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の  
HMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松本昌泰  
(広島大学大学院脳神経内科 教授)

平成15(2003)年4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究 .....	1
松本昌泰	
(資料) 研究組織 .....	9
試験プロトコール暫定版 .....	15
重篤な有害事象に関する報告書 .....	38
添付文書 .....	39
患者用説明文書 .....	47
同意書 .....	54
参考資料 (NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、MMSE 評価法) .....	56
研究協力施設 .....	59
予備調査研究 (サブスタディ) .....	65
脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係についての調査 (予備調査) のプロトコール .....	66
予備調査研究：オプションページの項目 .....	69
患者用説明と同意文書 .....	71
予備調査研究協力施設 .....	72
予備調査データベース .....	74
高感度 CRP 検査 (サブスタディ) .....	93
J-STARS における高感度 CRP (hsCRP) 測定プロトコール (暫定版) .....	94
患者用説明文書 (概要版) .....	95
同意書 .....	98
高感度 CRP の測定精度に関する調査と互換性の検討について .....	99

## II. 分担研究報告書

### <分担研究報告書>

脳血管疾患の再発に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬等高脂血症  
治療薬の予防効果の研究プロトコル案策定に関する研究 ..... 106

峰松一夫 他

(資料) 第一次プロトコル案 ..... 109

第一次プロトコル修正案 ..... 111

### <分担研究報告書>

病型別にみた初発脳卒中の長期予後に関する研究 ..... 113

峰松一夫 他

### <分担研究報告書>

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素  
阻害薬の予防効果に関する研究 ..... 118

北 徹 他

### <分担研究報告書>

全国脳梗塞急性期患者の実態、ならびに臨床病型別にみた危険因子  
(とくに高脂血症)に関する予備的調査研究 ..... 123

井林雪郎 他

### <分担研究報告書>

ラクナ梗塞の病型分類とその鑑別予測因子に関する研究 ..... 126

高木 誠 他

### <分担研究報告書>

健常成人における脈波伝播速度 (PWV)、ABI、血液マーカーおよ  
び脂質の加齢変化に関する研究 ..... 128

東儀英夫 他

### <分担研究報告書>

脳梗塞再発の前向き調査における病型分類に関する研究 ..... 131

内山真一郎 他

### <研究報告書>

脳血管疾患の再発に対する高脂血症薬の HMG-CoA 還元酵素阻害  
薬の予防効果に関する研究—高次機能検査の評価と標準化— ..... 134

森 悦朗

<p>&lt;研究報告書&gt;  脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素  阻害薬の予防効果に関する研究—脂質検査の標準化— ..... 139  中村雅一</p>	
<p>&lt;研究報告書&gt;  脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係につ  いての調査 (J-STARS 予備調査) 実施のためのシステム構築に関す  る研究 ..... 142  野村栄一 他</p>	
<p>&lt;分担研究報告書&gt;  脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素  阻害薬の予防効果に関する研究 (J-STARS) における高感度 CRP  検査の意義 ..... 145  北川一夫 他</p>	
<p>&lt;研究報告書&gt;  脳血管疾患の再発に対する高脂血症薬の HMG-CoA 還元酵素阻害  薬の予防効果に関する研究—高感度 CRP 検査の標準化— ..... 148  中村雅一</p>	
<p>&lt;分担研究報告書&gt;  頸動脈超音波検査の評価と標準化に関する研究 ..... 151  峰松一夫 他</p>	
<p>&lt;研究報告書&gt;  脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素  阻害薬の予防効果に関する研究—我が国における頸動脈硬化に関す  る大規模疫学調査— ..... 154  万波俊文</p>	
<p>III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 157</p>	
<p>IV. 研究成果の刊行物・別刷</p>	
<p>・書籍 ..... 189</p>	
<p>・雑誌 (I) ..... 581</p>	
<p>・雑誌 (II) ..... 1017</p>	

# I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
総括研究報告書

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の  
HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究

主任研究者 松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

**研究要旨**

本研究班は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳卒中の既往のある被験者を対象とし、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中 2 次予防、痴呆の発症予防、動脈硬化の進展抑制に対する有効性と安全性を評価するランダム化臨床試験を実施することを目的として組織された。わが国における質の高いエビデンスを確立する目的で、国際的に通用する試験プロトコールの策定を行なった。その結果、対象症例は、発症後 1 ヶ月以降 3 年以内のアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞とし、血清総コレステロール値が 180mg/dl 以上で 240mg/dl 以下、年齢が 60 歳以上 80 歳以下とした。試験デザインは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群はプラバスタチンあるいはアトルバスタチンのいずれかを投与し、対照群は HMG-CoA 還元酵素阻害薬非投与群とし、ランダム化比較試験を実施する。試験開始後 2 年間の症例登録を行い、登録開始後平均 5 年間の経過観察を行う。目標症例数はプラバスタチン群 750 例とアトルバスタチン群 750 例、対照群 1,500 例の合計 3,000 例である。一次評価項目は脳卒中再発で、二次評価項目は、主要な血管性事故、痴呆ならびに認知機能障害、日常生活動作の低下または要介護である。研究組織は、国際標準を踏まえた組織編成とするために、データセンター、データモニタリング委員会、イベント評価委員会を独立して設置した。研究協力施設として全国の脳卒中診療の主要拠点施設のなかから約 200 施設を選出し、本臨床研究への参加の要請を行い、現時点で 89 施設から研究協力施設として参加の応諾が得られている。また、わが国における血清コレステロール値と脳卒中の発症および再発との関連を明らかにする予備調査研究の概要を確定した。この 1 年間の詳細な検討の結果、プロトコールの策定、研究組織の編成、研究協力施設の選定を完了でき、試験開始の準備が整った。次年度は、各研究協力施設における倫理委員会の承認を得た後、予備調査研究を実施するとともに、臨床試験を本格的に開始する予定である。

## 分担研究者

東儀英夫	岩手医科大学医学部神経内科学 教授
北 徹	京都大学大学院医学研究科循環器内科学 教授
内山真一郎	東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授
峰松一夫	国立循環器病センター内科脳血管部門 部長
井林雪郎	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授
高木 誠	東京都済生会中央病院神経内科 医長
北川一夫	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 医学系研究科講師

### A. 研究目的

本研究は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳卒中例を対象として、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の脳卒中の再発防止、痴呆発生の抑制、日常生活能力障害の進行の予防や、動脈硬化の進展の抑制に対する有効性と安全性を多施設共同ランダム化比較試験を組織して評価することを目的とする。

### B. 研究方法・研究結果

#### 1. 試験プロトコルの策定

わが国における質の高いエビデンスを確立する目的で、国際的に通用する試験プロトコルの策定が極めて重要である。そこで、対象症例の適格基準、症例登録と割り付け方法、試験薬として用いるスタチンの選択と投与方法、評価項目、目標症例数の決定、解析手法などにつき班会議、運営委員会およびインターネットを用いた討議を重ね、以下のようなプロトコルの策定を行なった。本臨床試験はJapan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 研究と呼称する。対象症例は、発症後1ヶ月以降3年以内のアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞とし、血清総コレステロール値が180mg/dl以上で240mg/dl以下、年齢が60歳以上80歳以下とした。試験デザインは、スタチン投与群はプラバスタチンあるいはアトルバスタチンのいずれかを投与し、対照群はスタチン非投与群とし、ランダム化

比較試験を実施する。試験開始後2年間の症例登録を行い、登録開始後平均5年間の経過観察を行う。折笠研究協力者らは目標症例数の設定の検討を行ない、スタチン投与群としてプラバスタチン群750例とアトルバスタチン群750例、対照群として1,500例の合計3,000例とした。一次評価項目は脳卒中再発で、二次評価項目は、主要な血管性事故、痴呆ならびに認知機能障害、日常生活動作の低下または要介護である。

#### 1) 第一次プロトコル案

峰松分担研究者、横田研究協力者は実際の研究実施計画立案に際して、これまでのスタチンによる冠動脈硬化性疾患の予防に関するランダム化比較試験および虚血性脳血管障害の再発率に関する研究を検討し、第一次プロトコル案を作成した。さらに班会議にて、対象患者、使用薬剤等につき、討議を重ね、第一次プロトコル修正案を作成した。今後、本プロトコル修正案は、データセンター、生物統計学者などとの討議を重ね、最終試験計画が策定される予定である。

#### 2) 症例選択基準

##### a) 脳卒中発症後の期間と再発率との関係

峰松分担研究者、横田研究協力者は症例選択基準の脳卒中発症後の期間を決定するための参考として、初発脳卒中発症後の期間と再発率との関係を病型別に検討を行なった。その結果、虚血性脳卒中

例での再発率は脳卒中発症後 2 ヶ月以内、とくに 1 カ月以内が多く、その後の再発率は大きな変化がないということが見いだされた。この結果をもとに、症例選択基準を発症後 1 カ月以降 3 年以内とした。

### **b) 血管障害による死亡率と血中脂質レベルとの関係**

北分担研究者は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬のシンバスタチンの投与を受けた高脂血症患者を対象とする大規模コホート研究の結果から、脳及びその他の血管障害による死亡率と血中総コレステロールレベルとの関係の層別解析結果を、本研究の参考資料とした。治療中の血中総コレステロール値により層別化した解析結果では、総コレステロール値が 280mg/dl 以上の高度の高コレステロール血症を呈する群を除くと 280mg/dl 未満の群では、血中コレステロール値と脳血管障害やその他の血管障害による死亡の頻度に差を認めなかった。この結果は、軽症の高コレステロール血症は、重篤な脳血管およびその他の血管障害のリスクをさほど増加させない可能性を示す。本課題で対象となる症例は総コレステロール値 240mg/dl 以下の脳血管疾患例であり、こうした条件下ではコレステロール降下作用によるスタチンの脳血管疾患の予防効果は少ないと予想され、本課題の試験デザインの仮説のように、スタチンのコレステロール降下作用のみでなく、それ以外の多面的効果（pleiotropic effect）が試される事になると考えられる。

### **c) 脳梗塞の臨床病型と高脂血症との関係**

井林分担研究者は、全国 40 数施設において過去 3 年間に蓄積した約 8,000 例の脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究（Japan Standard Stroke Registry Study, JSSRS；主任研究者：小林祥泰）の成績をもとに脳梗塞患者を抽

出し、臨床病型別特徴や基礎疾患、とくに高脂血症の有無につき解析し、本臨床試験の遂行の参考資料を作成した。その結果、動脈硬化を基盤としたアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞には高血圧、糖尿病、高脂血症の合併が多く、高脂血症の合併頻度は両者ともに 25%程度であることを明らかにした。従来、高脂血症は高血圧、糖尿病と同様に動脈硬化の原因として脳梗塞、とくにアテローム血栓性脳梗塞に関連する危険因子と考えられている。一方、ラクナ梗塞への高脂血症の関与は少ないとされているが、今回の成績ではラクナ梗塞における高脂血症の合併頻度も高く 25%前後にみられることが判明した。

ラクナ梗塞と診断される中にも、穿通枝の閉塞部位の違いにより、異なる成因や臨床的特徴を持つタイプがあることが知られている。とくに Caplan によって提唱された branch atheromatous disease（BAD）は、従来ラクナ梗塞の責任血管病変とされた高血圧性血管病変よりも、よりアテローム硬化性病変の色彩が強いラクナ梗塞の一型であることが指摘されている。そこで、高木分担研究者は、外側線条体動脈と傍正中橋動脈領域の急性ラクナ梗塞 70 例を画像所見により穿通枝近位部閉塞型（P 型）25 例と遠位部閉塞型（D 型）45 例に分類し、両者の危険因子を検討した。その結果、D 型は高血圧性血管病変を基盤とするラクナ梗塞、P 型は高脂血症、糖尿病を基盤としたアテローム硬化性血管病変によるラクナ梗塞であることが示唆され、ラクナ梗塞の中にもアテローム血栓性梗塞と同様の背景因子を持つ症例が少なくないことが明らかとなった。

これらの結果を基に、本臨床研究の症例選択基準を、高脂血症の関与がより大きいと考えられる、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に絞ることにした。



#### d) 脈波伝播速度と脂質

動脈硬化は、加齢とともに進行し、脳梗塞、虚血性心疾患および閉塞性動脈硬化症などを発症させる。東儀分担研究者は、血圧脈波装置を用いて、健常成人である検診受診者を対象として検討した。その結果、健常成人では、加齢とともにPWVが増加して動脈壁の硬化が認められ、さらに血管内皮系マーカーが加齢の影響を受けやすいことが示された。なお、脂質は、加齢、PWV、血液マーカーとの相関を認めなかった。

#### 3) 脳梗塞の病型分類

本研究において、一次評価項目である脳卒中、なかでも脳梗塞の病型分類を正確に行うことはスタチンの多面的効果(pleiotropic effect)を解析するためにもきわめて重要であると考えられる。そこで、内山分担研究者は本研究においてどのような病型分類を採用すべきかを検討した。その結果、TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke) 分類では病因別にすべての脳梗塞が論理的に分類されるようになっており、本研究のような学術研究には最もふさわしいと考えられた。ただし、TOAST 分類の病型の名称は一般的ではないため、三大病型に関してはそれぞれに対応する NINDS-III (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-III) の臨床カテゴリーによる脳梗塞の分類であるアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞の臨床カテゴリーを採用するのが妥当であると考えられた。

#### 4) 高次脳機能の評価方法

森研究協力者は、脳血管疾患の再発に対するスタチンの予防効果を検証するために計画された本臨床試験において、スタチンに痴呆の抑制効果があるかどうかを評価するための高次脳機能検査の手法を検討した。痴呆の評価に用いられている方法は、臨床診断基準(criteria)、重症

度分類(classification)、認知機能スケールに大別できる。本研究の特徴や施行上の制約を踏まえると、臨床診断基準として DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R) の痴呆の診断基準、痴呆の重症度分類として Clinical Dementia Rating (CDR)、認知機能スケールとして Mini-Mental State Examination (MMSE)か Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)を併用するのが適切と考えられる。スタチン類に痴呆の抑制効果が特異的にアルツハイマー病の抑制によるものなのか、あるいは脳血管障害の抑制に伴うものなのかを明らかにするためには、臨床上あるいは画像上、明らかな脳血管障害の再発に伴って痴呆が生じたのか、そのような事象がなしに痴呆が生じたのかを便宜的に分類するのが現実的と考えられる。

#### 5) 脂質検査の標準化

欧米における心血管疾患などを対象とした疫学研究や臨床試験を実施する場合、リスクファクターとされる脂質、特に総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールなどの測定値を標準化することは、研究の前提条件として必須である。そこで、中村研究協力者は脂質検査値の正確性と再現性の確保のために、本研究班の研究協力施設における脂質検査の標準化を以下の手順で実施することを確定した。本研究班の研究協力施設において、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) /CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) による国際脂質標準化プログラムを適用し、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールといった脂質の測定精度を標準化することにした。そこで、わが国では唯一の CDC/CRMLN による国際脂質標準化のネットワークに参加する基準分析室である大阪府立健康科学センターが世界に通

用するレベルでの脂質検査の標準化を担当し、本研究班における脂質解析の支援を行うことにした。

## 2. 研究組織の編成

研究組織は、わが国において脳卒中、循環器疾患および高脂血症に関する豊富な臨床経験と研究成果を有している研究者に参加を要請し、編成を行った。国際標準を踏まえた組織編成とするために、データセンター、データモニタリング委員会、イベント評価委員会を独立して設置した。生物統計の専門家がデータモニタリング委員会とデータセンター委員会に加わり、さらに法律・倫理の専門家がデータモニタリング委員会に加わった。また、症例登録の促進と広報の目的で臨床試験推進委員会を地区別に設置した。

## 3. 研究協力施設の選定

本臨床研究は、当該施設が中心となり、全国の約 120 施設を選定し、1 施設あたり 30 症例の症例登録を予定した。そこで、研究協力施設として全国の脳卒中診療の主要拠点施設のなかから約 200 施設を選出し、本臨床研究への参加の要請を行い、現時点で 89 施設から研究協力施設として参加の応諾が得られている。

## 4. 大規模臨床試験実施システムの構築

福島、永井研究協力者は本臨床試験におけるデータセンターの構築を行なった。本臨床試験は症例登録やデータ入力の効率化と正確性を確保する目的で、インターネットを活用することとした。そのために、症例登録や割り付け、入力データの管理や統計解析、臨床試験の進捗状況の管理、双方向の連絡などを行うための大規模臨床試験実施システムの構築を行なった。

## 5. サブスタディ

### 1) 予備調査研究

ランダム化比較試験を実施する際の参考資料とするために、野村、小林研究協力者は、予備調査研究を企画し、その概要を確定した。横断的研究として、虚血性脳卒中発症時における総コレステロール値、スタチンの使用の有無、心血管疾患の合併頻度などの調査を行う。縦断的研究として、さらに 2 年間の追跡調査を行い、脳卒中の再発と総コレステロール値あるいはスタチンの使用の有無などとの関係を検討する。すでに作成されている脳卒中データベースに、必要な新規入力項目を追加したデータベースソフトの作成を行なった。目標症例を 600 症例とし、予備調査の協力施設として脳卒中データベース研究にすでに参加している施設を中心に参加を要請し、30 施設の研究協力施設の選定が完了している。当該施設と研究協力施設の倫理委員会に予備調査研究の申請を行っており、倫理委員会の承認を得られた後に速やかに予備調査を開始する予定である。

### 2) 高感度 CRP 検査とその標準化

#### a) 高感度 CRP 検査の意義

スタチンは脂質低下作用以外にも抗炎症作用を介して動脈硬化進展に抑制効果を有することが示されている。高感度 CRP (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) で測定される生体の低レベルの炎症反応は、他の危険因子とは独立して心血管イベントの発症予測因子である事が報告されており、スタチンには hsCRP レベルを低下させる作用が知られている。

北川分担研究者は本臨床試験において高感度 CRP 検査などの炎症マーカーを導入する事の意義について、頸動脈硬化進展を指標として検証した。頸動脈硬化の重症度は内中膜複合体厚(intima-media thickness, IMT) を指標とし、経時的な

進展度を  $\Delta$ IMT/年で評価した。 $\Delta$ IMT/年に対して、hsCRP、sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) は共に関連を示したが、sP-selectin (soluble P-selectin) は有意な関連を示さなかった。hsCRP、sICAM-1 濃度を高濃度群と低濃度群に二分すると、 $\Delta$ IMT/年は両者とも高濃度群に属する患者群で有意に高値であった。このように hsCRP などの炎症マーカーの測定は動脈硬化進展の予知因子として有用である事が示された。

そこで、北川研究協力者は本研究において、虚血性脳卒中患者における hsCRP 測定を行い、hsCRP レベルの推移、スタチンの hsCRP に及ぼす影響を検討することを企画し、そのプロトコルの確定を行なった。

### b) 高感度 CRP 検査の標準化

心血管イベントの発症予知因子としての hsCRP の測定には、高感度測定法が必須であり、そのためには測定の標準化が求められる。しかしながら、hsCRP の標準化は CDC/CRMLN による脂質の標準化ほど、完成度の高い実施プロトコルが確立した現状ではない。そこで、本臨床試験においては、大阪府立健康科学センターの中村研究協力者が、hsCRP の測定施設における精密度の把握と測定値の互換性の検討を中心課題として、標準化に取り組む方針である。

### 3) 頸動脈超音波検査の評価方法と標準化

頸動脈硬化は脳卒中、とくに虚血性脳卒中の危険因子であることが知られている。スタチンは頸動脈超音波検査で評価される頸動脈硬化の進展を抑制することが報告されており、このことがスタチンの虚血性脳卒中の発症抑制機序の一つと考えられている。そこで、本臨床研究ではスタチンの頸動脈硬化の進展抑制に対する効果を頸動脈超音波検査で評価することを企画し、矢坂、長束研究協力者ら

は以下のようなプロトコルの策定を行った。日本脳神経超音波学会により、2002年に、頸動脈エコーによる頸動脈硬化病変評価のガイドライン案が発表されたので、これに従って計測を行う。測定部位は左右の総頸動脈遠位部と球部も含めて far wall において Max IMT と Mean IMT を測定する。測定方法はビデオテープに各々のデータを収録し、中央事務局で自動計測ソフトウェアを用いて測定する。

内中膜複合体の厚さ (intima-media thickness、IMT) は動脈硬化の各危険因子と関連することから、頸部血管超音波検査によって多くの施設で測定されてきた。しかし、IMT は正常値で 1.0mm を超えず、非常に薄いため、その再現性を高める検討が必要である。そこで、矢坂研究協力者は、頸部血管超音波検査による IMT 測定において専用のソフトウェアを利用した際の再現性を検討した。その結果、専用のソフトウェアを利用した IMT 測定の再現性は極めて良好であり、本法は頸部血管超音波検査による IMT 測定を行う本臨床試験のような前向き臨床試験に有用と考えた。

万波研究協力者は、従来欧米に多いと考えられていた頭蓋外頸動脈硬化病変の実態を明らかにするために、頸部超音波検査を用いて、欧米化が進んでいる我が国の都市部一般住民を対象とした大規模疫学調査を実施した。その結果、頸動脈超音波検査で評価される頸動脈硬化指標と年齢、血圧、喫煙習慣、血清コレステロール値、HDL コレステロールとの間に強い関連性があることを認め、日本の都市部一般住民における 50% 以上の Stenosis を伴う頸動脈硬化病変を有する者の割合が欧米に較べて必ずしも低くないことを示した。主要な冠危険因子(高血圧・高脂血症・喫煙)の集積が、加速度的に頸動脈硬化病変を進めることを認め、特に high-risk の者には積極的に介

入をしていく必要があると結論された。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準、GCP) に準拠して実施する。本研究に参加する被験者の人権を擁護する目的で、個人を特定する情報は一切公表しないなどの配慮を行う。試験参加にあたり、研究対象者に、文書により、スタチンにより期待される効果と副作用のリスクのあること、このような危険性には十分に注意を払い、仮に有害事象が発生した場合は現行の最善の治療法で対処することを説明し、その内容を理解した上で、同意を得る。

### C. 考察

スタチンは、欧米を中心とする大規模臨床試験より、冠動脈疾患の一次予防と再発防止に対して効果があることが証明された。脳卒中に関しては、冠動脈疾患の既往を有する例では、発症率が低下すると報告されている。スタチンには、強力な動脈硬化進展抑制作用に加え、痴呆の発生を抑制する可能性が指摘される。現在、スタチンは、冠動脈疾患発症だけでなく、脳卒中再発に対しても、従来のアスピリンで報告されている効果と同等、あるいはそれを上回る予防効果があるのではないかと期待されている。しかし、従来のスタチンの大規模臨床試験には次に挙げるいくつかの問題点がある。いずれも冠動脈疾患例を対象としており、冠動脈疾患の既往のない例での脳卒中発症率は不明であること、多くの研究において、脳卒中発症例での病型が明らかにされていないこと、日本人と欧米人では、冠動脈疾患や脳卒中の発症率が異なっているため、海外のデータはそのまま日本にあてはまらない可能性があることなどである。

そこで、本臨床研究は、平均的な血清

コレステロール値を有する虚血性脳卒中の既往のある被験者を対象として、スタチンの脳卒中 2 次予防の検証を主な目的とする日本で初めてのランダム化比較試験として組織する。この 1 年間の詳細な検討の結果、プロトコルの策定、研究組織の編成、研究協力施設の選定を完了でき、試験開始の準備が整った意義は大きいと思われる。本研究はわが国の先駆的研究として今後の研究者主導の大規模ランダム化比較試験の推進に大きく寄与することが期待される。

本研究では、スタチンが、脳卒中の再発防止のみならず痴呆発生の低下および日常生活能力低下の進行の予防や、動脈硬化の進展の抑制をもたらさうかを明らかにすることが期待される。急速な高齢化が進行しているわが国において、脳血管疾患は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや痴呆を含む要介護者の原因疾患の第一位でもある。高齢者では痴呆や脳血管疾患、心筋梗塞発症率、および脳卒中再発率はいずれも極めて高い。本研究の目的が達成されれば、わが国の国民福祉の向上のみならず、医療費の軽減化にもつながることが期待される。

### D. 結論

この 1 年間の詳細な検討の結果、プロトコルの策定、研究組織の編成、研究協力施設の選定を完了でき、試験開始の準備が整った。次年度は、各研究協力施設における倫理委員会の承認を得た後に、予備調査研究を実施するとともに、臨床試験を本格的に開始する予定である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

分担研究報告書ならびに研究成果の関する一覧表を参照

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の  
HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究  
*Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)*



研究組織

# J-STARS 研究組織

## 主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科 教授

## 事務局

郡山達男 広島大学医学部附属病院第三内科 講師  
木平健治 広島大学医学部附属病院臨床試験部 副部長  
三宅勝志 広島大学医学部附属病院臨床試験部 臨床試験支援室長  
野村栄一 翠清会梶川病院脳神経内科 部長

## 分担研究者

東儀英夫 岩手医科大学医学部神経内科 教授  
北 徹 京都大学大学院医学研究科循環器内科 教授  
内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授  
峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長  
井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授  
高木 誠 東京都済生会中央病院神経内科 医長  
北川一夫 大阪大学大学院病態情報内科学 医学系研究科講師

## 研究協力者

紺野 衆 岩手医科大学医学部神経内科学 講師  
古川 裕 京都大学大学院医学研究科循環器内科 医員  
中村智実 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 助手  
横田千晶 国立循環器病センター病因部脳血管障害研究室 室員  
山本晴子 国立循環器病センター内科脳血管部門 医員  
北園孝成 九州大学医学部附属病院第二内科（脳血管内科） 助手  
星野晴彦 東京都済生会中央病院内科 医長  
寶學英隆 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 助手

## プロトコール委員

福島雅典 京都大学医学部附属病院探索医療センター 教授  
折笠秀樹 富山医科薬科大学統計/情報科学 教授  
峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長

横田千晶 国立循環器病センター病因部脳血管障害研究室 室員  
内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授  
井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授  
永井洋士 先端医療振興財団臨床研究情報センター 主任研究員

### データモニタリング委員（安全監視委員）

委員長 山口武典 国立循環器病センター 名誉総長  
委員 福内靖男 足利赤十字病院 院長  
委員 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 教授  
委員 齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 教授  
委員 橋本信夫 京都大学大学院医学研究科脳神経外科 教授  
委員 折笠秀樹 富山医科薬科大学統計/情報科学 教授  
委員 甲斐克則 広島大学法学部公法講座 教授

### 臨床試験システム委員

小林祥泰 島根医科大学第三内科 教授

### イベント評価委員

委員長 内山真一郎 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授  
委員 山田和雄 名古屋市立大学大学院脳神経外科 教授  
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部神経内科 講師  
委員 野々木 宏 国立循環器病センター心臓内科 部長  
委員 永田 泉 長崎大学医学部附属病院脳神経外科 教授  
委員 奥田 聡 国立名古屋病院第二神経内科 医長

### 臨床試験推進委員

総括委員長 篠原幸人 東海大学医学部神経内科 教授

#### 東北・北海道地区

東儀英夫 岩手医科大学医学部神経内科 教授  
中川原譲二 中村記念病院脳神経外科 部長  
長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 部長

#### 関東・甲信越地区

内山真一郎 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授  
寺本民生 帝京大学医学部内科 教授  
片山泰朗 日本医科大学第二内科 教授



## 東海・北陸地区

山本絢子 藤田保健衛生大学神経内科 教授  
栗山 勝 福井医科大学第二内科 教授  
山田和雄 名古屋市立大学大学院脳神経外科 教授  
遠藤俊郎 富山医科薬科大学脳神経外科 教授

## 近畿地区

峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長  
山本康正 京都第二赤十字病院神経内科 部長

## 中国・四国地区

小林祥泰 島根医科大学第三内科 教授  
島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長  
永廣信治 徳島大学医学部脳神経外科 教授  
鈴木倫保 山口大学医学部脳神経外科 教授  
江草玄士 江草玄士クリニック 院長

## 九州地区

井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授  
岡田 靖 国立病院九州医療センター脳血管内科・臨床研究部 臨床研究部長  
佐々木 淳 国際医療福祉大学大学院九州サテライトキャンパス保健医療学 教授  
橋本洋一郎 熊本市立病院神経内科 部長

## 高次脳機能検査標準化担当委員

森 悦朗 神戸学院大学人文学部 教授

## 脂質検査標準化担当委員

中村雅一 大阪府立健康科学センター脂質基準分析室 ディレクター

## 予備調査委員（サブスタディ）

委員長 小林祥泰 島根医科大学第三内科 教授  
委員 峰松一夫 国立循環器病センター脳血管内科 部長  
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部神経内科 講師  
委員 井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授  
委員 入江克実 国立療養所福岡東病院脳血管内科 医長  
委員 野村栄一 翠清会梶川病院脳神経内科 部長

### 高感度 CRP 検査標準化担当委員（サブスタディ）

委員長 中村雅一 大阪府立健康科学センター脂質基準分析室 ディレクター  
委員 北川一夫 大阪大学大学院病医学系研究科態情報内科学 医学系研究科講師

### 頸動脈超音波検査標準化担当委員（サブスタディ）

委員長 山崎義光 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 助教授  
委員 長束一行 国立循環器病センター脳卒中集中治療室 医長  
委員 矢坂正弘 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長  
委員 万波俊文 国立循環器病センター集団検診部 医員

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の  
HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究  
*Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARs)*



試験プロトコール暫定版

2002.10.12 初版作成

2003.02.04 一部改定

2003.02.24 一部改定

## 目 次

0.	シエーマ	17
1.	目的	18
2.	背景と根拠	18
3.	臨床試験薬剤	19
4.	適格規準	20
5.	本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準	20
6.	登録・割付	22
7.	治療計画	23
8.	治療中止基準	23
9.	評価項目	24
10.	研究カレンダー	26
11.	エンドポイントの定義	27
12.	統計学的評価	28
13.	研究期間	29
14.	登録方法	29
15.	症例報告書の提出	29
16.	被験者の安全を確保するための事項	29
17.	参考文献	32
18.	臨床試験実施体制	34
19.	結果の発表及び出版	36
20.	試験の中止規準	36
21.	プロトコルの承認	36
22.	プロトコルの変更	37
〔別添資料〕		
	重篤な有害事象に関する報告書	38
	添付文書	39
	患者用説明文書	47
	同意書	54
	参考資料 (NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、MMSE評価法)	56