

同意書

私は脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究における高感度 CRP 測定検査について、下記の項目について担当医師より十分な説明を受け、理解しました。そこで、今回、この研究に参加することに同意し、研究のためにそれぞれの治療群に振り分けられることに同意します。

ただし、今回の同意は私の申し出でにより、いつでも取り止めることができることを確認したうえで、この同意書に署名します。

記

1. 研究の目的及び方法
2. 本法において予期される副作用
3. 私が同意しない場合であっても、特に不利益は受けないこと。
4. 私が同意した場合でも随時これを撤回できること
5. その他、人権の保護に関し必要な事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名

印（又は自署名）

説明年月日 平成 年 月 日

担当医： 所属

氏名

印（又は自署名）

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

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 中村 雅一

厚生労働科学研究費補助金「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGC_oA 阻害剤の予防効果に関する研究（松本班）」では、動脈硬化の予知因子の一つと期待される高感度 CRP(hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein)が、班研究の重要測定項目とされています。CRP の測定は、世界的に標準化の対象とされているので、測定法間や施設間での測定値のバラツキは少ないと推測されます。しかし、これはあくまでも予測であります。本研究班で収集された測定値の解析を円滑に推進させるためには、各分析施設で測定される hsCRP の測定精度を明らかにして、エビデンスを残す必要があります。

ご多忙中のところ誠に申し訳ありませんが、以下の質問にお応え頂き、品質管理成績(質問の⑧)を、FAXにてご回答いただければ幸甚に存じます。

その後に、互換性の検討試料(質問の⑨)を配布しますので、それを測定して頂きたく存じます。

ご理解とご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

質問 A 貴施設における hsCRP の測定環境を下記からご選択ください。

1. hsCRP を自施設にて測定していない。 → 質問 B へ
2. hsCRP を自施設にて測定している。 → 質問 C へ

質問 B hsCRP を自施設にて測定されていないご施設へご質問いたします。

下記の質問にご解答ください。

- ① 貴施設では hsCRP を提出されたご経験がありますか？ (はい・いいえ)
- ② hsCRP はどの施設に依頼していますか？もしくは、今後依頼されるとすればどの施設を予定していますか？

1. 外注 (検査会社名：)
(担当者：)
(連絡先 tel：)
2. 大学病院 (大学名：)
(担当者：)
(連絡先 tel：)
3. その他 ()

質問 C hsCRP を自施設にて測定されている施設への質問です。

貴施設の hsCRP 測定について下記の項目にご回答ください。

- ① 分析施設名 _____
- ② 精度管理担当者 _____

③ 連絡方法 Tel _____
Fax _____
Email _____

④ hsCRP の検査機器 _____

⑤ hsCRP の測定試薬 _____
キット名 _____
現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限
ロット番号 _____
有効期限 _____
キットメーカー _____

キット名 _____
現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限
ロット番号 _____
有効期限 _____
キットメーカー _____

⑥ 校正用血清 (キャリブレーター)
血清の名称 _____
製造メーカー _____
現在使用中のロット番号 _____
現在校正中の濃度 _____

⑦ 品質管理血清
血清の名称 _____
製造メーカー _____
現在使用中のロット番号/有効期限 _____
メーカー記載濃度 _____

血清の名称 _____
製造メーカー _____
現在使用のロット番号/有効期限 _____
メーカー記載濃度 _____

⑧ 品質管理血清の最近1年間の全測定値をご報告下さい。書式はどんな様式でも結構です。FAX(082-505-0490)にて返信してください。

⑨ hsCRP の施設間における互換性を検討するために、年に2回程度、5濃度の脱脂処理血清を各施設に配布し、測定して頂く計画です。後日、改めてご連絡を差し上げます。よろしくお願い申し上げます。

<回答先> 主任研究者 松本昌泰
広島大学大学院脳神経内科
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
TEL 082-257-5201
FAX 082-505-0490
E-mail tatsuo@hiroshima-u.ac.jp

<ご質問等のお問い合わせはこちらにお願いします>
高感度 CRP 標準化委員会 中村 雅一
大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室
Tel: 06-6973-5582
Fax: 06-6973-3574
Email: xnakamura@kenkoukagaku.jp

大阪府立健康科学センターにおける回答例を別紙に示しました。

高感度 CRP の測定精度に関する調査と互換性の検討の回答例

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 中村 雅一

厚生労働科学研究費補助金「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGC_oA 阻害剤の予防効果に関する研究（松本班）」では、動脈硬化の予知因子の一つと期待される高感度 CRP(hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein)が、本研究の重要測定項目とされています。CRP の測定は、世界的に標準化の対象とされていますので、測定法間や施設間での測定値のバラツキは少ないと推測されます。しかし、これはあくまでも予測であります。本研究班で収集された測定値の解析を円滑に推進させるためには、各分析施設で測定される hsCRP の測定精度を明らかにして、エビデンスを残す必要があります。

ご多忙中のところ誠に申し訳ありませんが、以下の質問にお応え頂き、品質管理成績(質問の⑧)を、FAXにてご回答いただければ幸甚に存じます。

その後に、互換性の検討試料(質問の⑨)を配布しますので、それを測定して頂きたく存じます。

ご理解とご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

質問 A 貴施設における hsCRP の測定環境を下記からご選択ください。

1. hsCRP を自施設にて測定していない。 → 質問 B へ
2. hsCRP を自施設にて測定している。 → 質問 C へ

質問 B hsCRP を自施設にて測定されていないご施設へご質問いたします。

下記の質問にご解答ください。

- ① 貴施設では hsCRP を提出されたご経験がありますか?(はい・いいえ)
- ② hsCRP はどの施設に依頼していますか?もしくは、今後依頼されるとすればどの施設を予定していますか?
 1. 外注 (検査会社名:)
(担当者:)
(連絡先 tel:)
 2. 大学病院 (大学名:)
(担当者:)
(連絡先 tel:)
 3. その他 ()

質問 C hsCRP を自施設にて測定されている施設への質問です。

貴施設の hsCRP 測定について下記の項目にご回答ください。

① 分析施設名 大阪府立健康科学センター

② 精度管理担当者 中村 雅一

③ 連絡方法 Tel 06-6973-5582

Fax 06-6973-3574

Email xnakamura@kenkoukagaku.jp

④ hsCRP の検査機器 BN ProSpec

⑤ hsCRP の測定試薬

キット名 N High Sensitivity CRP

現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限

ロット番号 16753426

有効期限 01 Sep 2003

キットメーカー Dade Behring

キット名 N Supplement Reagent

現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限

ロット番号 11536024

有効期限 04 Jan 2004

キットメーカー Dade Behring

⑥ 校正用血清 (キャリブレーター)

血清の名称 N Rheumatology Standard SL for Nephelometry

製造メーカー Dade Behring

現在使用中のロット番号/有効期限 183822/11 Jul 2003

現在校正中の濃度 1.97 mg/dL(19.7 mg/l)

⑦ 品質管理血清

血清の名称 Apolipoprotein Control Serum(low)

製造メーカー Dade Behring

現在使用中のロット番号/有効期限 063637C/23 Aug 2004

メーカー記載濃度 0.177 mg/dL

血清の名称 N/T Rheumatology Control SL/1(high)

製造メーカー Dade Behring

現在使用のロット番号/有効期限 199437/12 Jun 2003

メーカー記載濃度 1.19 mg/dL

⑧ 品質管理血清の最近1年間の全測定値をご報告下さい。書式はどんな様式でも結構です。FAX(082-505-0490)にて返信してください。

| 測定日 | Cont Low(± 1 5 %) | Cont High(± 1 5 %) | 備考 |
|-----|--|---|----|
| | Apolipoprotein Lot=063637 Mean=0.177 | N/T Rheumatology Lot=199437 Mean=1.19 | |

| | | | |
|------------|-------------|------------|--|
| 2003.02.26 | 0.184 mg/dL | 1.23 mg/dL | |
| 2003.02.27 | 0.183 | 1.20 | |
| 2003.02.28 | 0.187 | 1.21 | |
| | | | |
| | | | |

⑨ hsCRP の施設間における互換性を検討するために、年に2回程度、5濃度の脱脂処理血清を各施設に配布し、測定して頂く計画です。後日、改めてご連絡を差し上げます。よろしくお願い申し上げます。

回答先 主任研究者 松本昌泰
 広島大学大学院脳神経内科
 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
 TEL 082-257-5201
 FAX 082-505-0490
 E-mail tatsuo@hiroshima-u.ac.jp

Ⅱ 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

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)



分担研究報告書

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)
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ール案策定に関する研究

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門
研究協力者 横田 千晶 同 研究所脳血管障害研究室

研究要旨

これまでのHMG-CoA還元酵素阻害薬による、冠動脈硬化性疾患予防を中心としたランダム化比較試験を検討し、第一次プロトコール案を作成した。さらに、班会議にて討議を重ね、次の様なプロトコール修正案を作成した。対象者は、虚血性脳血管障害発症後3年以内で、年齢45-80歳、血清コレステロール値180-240mg/dlの患者である。HMG-CoA還元酵素阻害薬には、プラバスタチン、アトルバスタチンをランダム化して用いる。主要評価項目は、非致死性または致死性の脳卒中再発で、主な副次的評価項目は、頸部血管エコー図検査による動脈硬化性変化、無症候性脳梗塞発生、高次機能評価である。目標例数は、実薬群2000例 (プラバスタチン1000例、アトルバスタチン1000例)、対照群2000例である。試験実施期間は5年間とし、その間、定期的に中間解析を行い、その結果にもとづいて試験の継続・中止、プロトコール変更の必要性について検討した。

A. 研究目的

虚血性脳血管障害発症例に対して、HMG-CoA還元酵素阻害薬非投与例を対照群として、本薬剤の有効性を多施設共同ランダム化比較試験で検討することとなった。本研究は、実際の研究実施計画立案に際して、一定の根拠に基づくプロトコール試案を作成することを目的とした。

B. 方法

これまでのHMG-CoA還元酵素阻害薬

による冠動脈硬化性疾患予防に関するランダム化比較試験、及び、虚血性脳血管障害の再発率に関する研究を検討し、プロトコール案のたたき台を作成した。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、プロトコール修正案を作成した。

C. 結果

第一次プロトコール案の概要を資料1に、修正案の概要を資料2に示す。なお、試験実施期間中、定期的に中間解析を行

い、その結果にもとづいて試験の継続・中止、プロトコル変更の必要性について検討することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は研究対象者の自発的同意と協力によりおこない、どの段階でも同意を撤回でき、拒否による不利益はない。全ての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみおこなわれる。インフォームド・コンセントは研究対象者本人から文書にて得る。心身への負担・侵襲・危険性に対しては、最大限軽減ないし回避する努力と工夫がなされる。個人情報・秘密は守られる。得られた結果は、医学的な目的以外には用いない。

D. 考察

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、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^{1)~3)}。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¹²⁾⁴⁾。HMG-CoA 還元酵素阻害薬には、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一方⁵⁾、高齢者を対象とした研究 (PROSPER)⁶⁾より、3年間の HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与は、認知機能に影響を与えなかったという報告もある。但し、PROSPER 研究でも、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群では、冠動脈疾患の発症および冠動脈疾患による死亡が有意に低かった。現在、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬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かにされていないこと、現在、欧米を中心として、本研究と同様な例を対象とした HMG-CoA 還元酵素阻害薬の二重盲検ランダム化比較試験が施行されているが (SPARCL 試験)、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。

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。

本プロトコル修正案は、今後、データマネージングセンター、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。

E. 文献

- 1) Sacks FM, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001, 1996.
- 2) LIPID Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349, 1998.
- 3) Shepherd J, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of*

- Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 16: 1301, 1995.
- 4) Byington RP, et al: Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 103: 387, 2001.
 - 5) Jick H, et al: Statin and the risk of dementia. *Lancet* 356: 1627, 2000.
 - 6) Shepherd J, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 360: 1623, 2002.

資料 1 第一次プロトコル案

1. 対象患者

- 1) 発症後 1 年以内の虚血性脳血管障害患者（TIA を含む）で、現在までの経過が明確な例
- 2) 血清コレステロール値が 180mg/dl 以上で 240mg/dl 以下
- 3) 年齢：20 歳以上 80 歳以下
- 4) 性別：問わない
- 5) 入院・外来：問わない

2. 除外基準

- 1) 患者本人からの文書による同意が困難な例
- 2) 過去 1 年以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を 6 カ月以上服薬していたことが明らかな例
- 3) 過去 6 カ月以内に他の臨床試験に参加したことがある例
- 4) 障害が重篤であり新たな虚血性事故の発見が困難と考えられる例（寝たきり、全面介助、痴呆など）
- 5) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患（脳出血、くも膜下出血、活動性消化性潰瘍、眼底出血、痔出血など）を合併している例
- 6) 血小板減少症($<100,000/\text{mm}^3$)の合併または過去 1 年以内の既往を有する例
- 7) 薬剤アレルギーの既往を有する例
- 8) 肝機能障害例
- 9) 重篤な腎疾患を合併している例
- 10) 臨床試験期間内に手術の予定がある例
- 11) 悪性新生物を有しているかまたその既往があり完全寛解から 5 年以上経過していない例
- 12) 妊婦、授乳婦

3. 試験デザイン

多施設共同ランダム化比較試験

- 1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群（1 日 1-2 回）
- 2) 対照群：HMG-CoA 還元酵素阻害薬非投与群

4. 投与方法・投与量・投与期間

試験薬：試験薬投与群に対しては、各臨床試験責任医師または担当医師の判断にて、次の 4 種類の試験薬より 1 種類を選択する。

- プラバスタチン（pravastatin sodium）
- シンバスタチン（simvastatin）
- フルバスタチン（fluvastatin sodium）
- アトルバスタチン（atorvastatin calcium hydrate）

投与方法：1 日 1-2 回食後に経口投与する（夕食後が望ましい）。

投与量：各患者の年齢、症状、検査値等により適宜増減する。

- プラバスタチン（pravastatin sodium）：10mg-20mg
- シンバスタチン（simvastatin）：5mg-20mg
- フルバスタチン（fluvastatin sodium）：20mg-30mg
- アトルバスタチン（atorvastatin calcium hydrate）：10mg-20mg

投与期間：2年間の連日投与を行う。

5. 有効性の主要評価項目

以下ののうちいずれかを発現した症例の割合に基づき有効性の評価を行う。

- 1) 非致死性または致死性の脳卒中再発
- 2) 非致死性または致死性の心筋梗塞症
- 3) その他の血管死
- 4) その他の血管性事故

6. 副次的評価項目

- 1) 頭頸部画像診断（CT、MRI）より、無症候性脳梗塞の発現の有無
- 2) 頸部血管エコー図検査より、動脈硬化性変化の有無
- 3) National Institute of Health Stroke Scale の変化
- 4) modified Rankin Scale の変化
- 5) Barthel Index の変化
- 6) Mini-mental-state examination の変化
- 7) 心電図上の変化（虚血性変化、心房細動の有無）

7. 目標例数

6,000 例（HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群 3,000 例、対照群 3,000 例）

例数設定の根拠：脳卒中発症率 4.36%/year、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与により見込まれる脳卒中再発率の低下 20%とし、両側（片側）検定で 5%の有意差を検出力 80%で検出、追跡不能率 20%と見込むと、5825（4771）例が必要となる。

資料2 第一次プロトコール修正案（下線部が修正事項）

1. 対象患者

- 1) 発症後 1 カ月以上 3 年以内の虚血性脳血管障害患者（TIA を含む）で、現在までの経過が明確な例
- 2) 血清コレステロール値が 180mg/dl 以上で 240mg/dl 以下
- 3) 年齢：45 歳以上 80 歳以下
- 4) 性別：問わない
- 5) 入院・外来：問わない

2. 除外基準

- 1) 患者本人からの文書による同意が困難な例
- 2) 過去 30 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服薬していたことが明らか
な例
- 3) 過去 6 カ月以内に他の臨床試験に参加したことがある例
- 4) 障害が重篤であり新たな虚血性事故の発見が困難と考えられる例（寝たきり、
全面介助、痴呆など）
- 5) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患（脳出血、くも膜下出血、活
動性消化性潰瘍、眼底出血、痔出血など）を合併している例
- 6) 血小板減少症($<100,000/\text{mm}^3$)の合併または過去 1 年以内の既往を有する例
- 7) 薬剤アレルギーの既往を有する例
- 8) 肝機能障害例
- 9) 重篤な腎疾患を合併している例
- 10) 臨床試験期間内に手術の予定がある例
- 11) 悪性新生物を有しているかまたその既往があり完全寛解から 5 年以上経過し
ていない例
- 12) 妊婦、授乳婦
- 13) 冠動脈硬化性疾患の既往があり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が必要と
判断される例

3. 試験デザイン

多施設共同ランダム化比較試験

- 1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群（1 日 1-2 回）
- 2) 対照群：HMG-CoA 還元酵素阻害薬非投与群

4. 投与方法・投与量・投与期間

試験薬：試験薬投与群に対しては、次の 2 種類の試験薬よりランダム化割り付
けを行う。

- プラバスタチン (pravastatin sodium)
- アトルバスタチン (atorvastatin calcium hydrate)

投与方法：1 日 1-2 回食後に経口投与する（夕食後が望ましい）。

投与量：各患者の年齢、症状、検査値等により適宜増減する。

- プラバスタチン (pravastatin sodium) : 10mg-20mg
- アトルバスタチン (atorvastatin calcium hydrate) : 10mg-20mg

投与期間 : 5年間の連日投与を行う。

注釈 : 第一次プロトコル案での 4 剤を任意に選択する方法では、施設の違
いによる選択薬剤のバイアスが生じる可能性が高いため、使用薬剤は 2
剤に限定し、ランダム割り付けを行うこととした。プラバスタチンと
アトルバスタチンを選択した理由は、前者が水溶性、後者が脂溶性薬
剤であり、肝臓での代謝機構も両者で異なるためである。今まで、異
なる種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬による脳卒中予防効果をみた研
究はない。

5. 有効性の主要評価項目

非致死性または致死性の脳卒中再発

(非致死性または致死性の心筋梗塞症、その他の血管死、その他の血管性事故に
関しては除外)

6. 副次的評価項目

- 1) 頭頸部画像診断 (CT,MRI) より、無症候性脳梗塞の発現の有無
- 2) 頸部血管エコー図検査より、動脈硬化性変化の有無
- 3) National Institute of Health Stroke Scale の変化
- 4) modified Rankin Scale の変化
- 5) Barthel Index の変化
- 6) Mini-mental-state examination, DSM III-R, CDRによる痴呆の有無の評価
- 7) 心電図上の変化 (虚血性変化、心房細動の有無)

7. 目標例数

4,000 例 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群 2,000 例、対照群 2,000 例)

例数設定の根拠 : 脳卒中発症率 4.0%/year、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与により
見込まれる脳卒中再発率の低下 20%、平均経過観察期間は 5 年間、検出力 80%と
見込んで計算した。この場合、プラバスタチン、アトルバスタチンによる効果に
は差がないと仮定している。

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)
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

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門
研究協力者 横田 千晶 同 研究所脳血管障害研究室

研究要旨

対象は、過去20年間（1978-1997年）に、発症後7日以内に当院に入院した初発脳卒中連続1,732例（男/女 1,134/598,平均65歳）である。観察終了点を脳卒中再発および死亡とし、発症日より最低3年間、脳卒中病型別に経過観察を行った（追跡率90%）。退院時死亡は99例で、うち73例が脳卒中による直接死亡であった。平均5.7年間の観察期間中に再発は304例、死亡は431例であった。発症後1年間の再発率は、心原性脳塞栓症9.0%、その他の脳梗塞9.1%であり、他の3病型に比べて有意に高率であった。発症後1年以降の再発率には、病型間の違いはなかった。再発、死亡と有意に関連する因子は、男性（RR=1.25）、TIAの既往（1.33）、心房細動（1.52）、虚血性心疾患合併（1.47）、退院時機能予後不良（Rankin scale 2.26）であった。合併心疾患への対応と急性期治療による退院時機能予後の改善が、脳卒中再発および死亡率を改善させる可能性がある。

A. 研究目的

当院における初発脳卒中患者の長期予後（脳卒中再発および死亡）とその関連因子を調べる。

B. 研究方法

対象は、過去20年間（1978-1997年）に、発症後7日以内に当院に入院した初発脳卒中連続1,732例（男/女 1,134/598,平均65歳）である。脳卒中病型別（アテローム血栓性脳梗塞ABI:287例、ラクナ梗塞LI:556例、心原性脳塞栓症CEI:371例、その他の脳梗塞OTI:168例、脳出血BH:350例）に、観察終了点を脳卒中再発および死亡とし、発症日より最低3年間、経過観察を行った。頸動脈内膜剥離

術（CEA）、浅側頭動脈中大脳動脈（STA-MCA）吻合術施行例は、手術日にて観察打ち切りとした。病型別の再発率を求め、再発・死亡に関連する因子をCox proportional hazards modelを用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存資料等のみを用いた単一施設内の観察研究であるため、研究対象者からのインフォームド・コンセントを取ることが必ずしも必要とされていない（「疫学研究に関する倫理指針」平成14年6月17日に文部科学省、厚生労働省より告示）。よって、本研究の施行にあたり、研究対象者からのインフォームド・コンセントは取得していない。研究

結果は、英文雑誌に投稿中であり、公開される予定である。

C. 研究結果

退院時死亡（平均入院期間 61 日）は 99 例（5.7%）で、うち 73 例が脳卒中による直接死亡、10 例が心疾患、16 例がその他の合併症による死亡であった。退院時 Rankin Scale score が 2 以下の転帰良好例は、全体の 62%に見られた。発症後 3 年以上追跡しえたのは 1,565 例であり、追跡率は 90%であった。CEA は 9 例、STA-MCA 吻合術は 11 例に施行された。平均 5.7 年間の追跡期間中、再発は 304 例、死亡は 431 例であった。発症

1 年以内の再発率は、CEI 9.0%、OTI 9.1% であり、他の 3 病型に比べて有意に高率であった（ABI 5.2%、LI 5.2%、BH 3.7%）。LI を除く虚血性脳卒中例での再発率は、特に発症後 2 カ月以内が高かった。発症 1 年以降では、病型間に再発率の差はなかった（図 1）。脳卒中再発と有意に関連する因子は、TIA の既往（1.62）、心房細動（1.50）であった（表 1）。退院時死亡例を除いた生存者 1,466 例の検討より、再発、死亡と有意に関連する因子は、男性（RR=1.25）、TIA の既往（1.33）、心房細動（1.52）、虚血性心疾患合併（1.47）、退院時機能予後不良（Rankin scale, 2.26）であった（表 2）

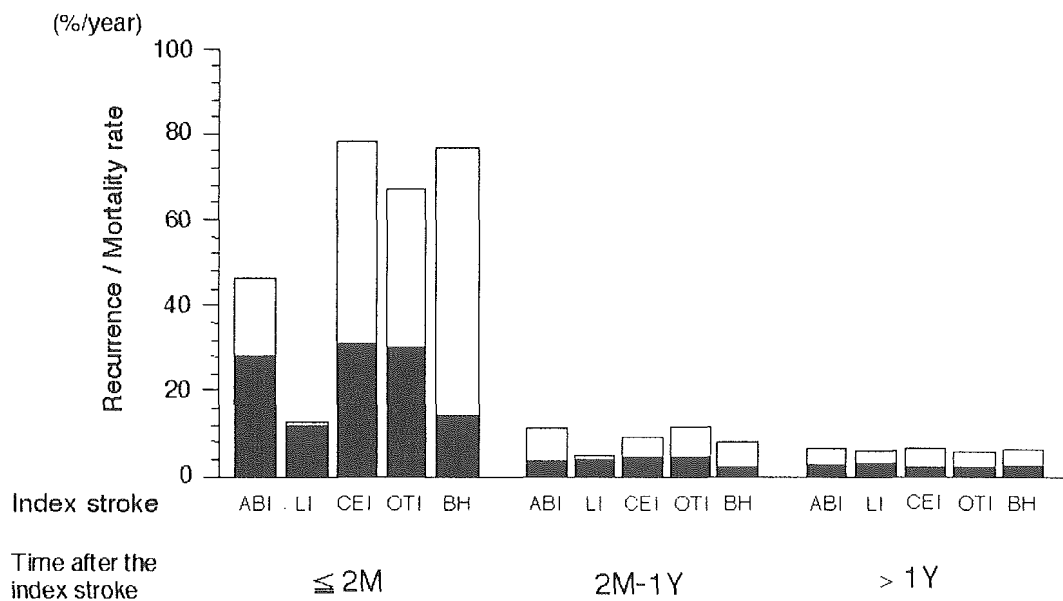


図 発症後2カ月以内、2カ月-1年、1年以降における、各病型の再発・死亡率を示す。黒ぬきは再発率、白ぬきは死亡率を表す。ラクナ梗塞を除く各病型において、発症後2カ月以内の再発・死亡率が特に高かった。

ABI: アテローム血栓性脳梗塞、LI: ラクナ梗塞、CEI: 心原性脳塞栓症、OTI: その他の脳梗塞、BH: 脳出血、2M: 2カ月、1Y: 1年

表1：初発脳卒中例（n=1,565）の再発に関連する因子

| | <u>Age-Adjusted</u> | | | <u>Multivariate Risk-Adjusted</u> | | |
|----------------------------|---------------------|-----------|-------|-----------------------------------|-----------|-------|
| | RR | 95%CI | P | RR | 95%CI | P |
| Sex (female/ male) | 1.23 | 0.94-1.61 | 0.13 | 1.22 | 0.93-1.59 | 0.16 |
| History of TIA (no/yes) | 1.66 | 1.17-2.33 | 0.004 | 1.62 | 1.15-2.29 | 0.006 |
| HT (no/yes) | 1.05 | 0.80-1.38 | 0.72 | 1.18 | 0.89-1.58 | 0.25 |
| DM (no/yes) | 1.04 | 0.78-1.38 | 0.79 | 1.02 | 0.76-1.36 | 0.92 |
| HLP (no/yes) | 0.98 | 0.75-1.28 | 0.87 | 0.99 | 0.75-1.29 | 0.93 |
| IHD (no/yes) | 0.91 | 0.60-1.37 | 0.64 | 0.92 | 0.61-1.39 | 0.69 |
| AF (no/yes) | 1.39 | 1.05-1.86 | 0.024 | 1.50 | 1.10-2.04 | 0.009 |

表2：初発脳卒中生存例（n=1,466）の再発・死亡に関連する因子

| | Age-Adjusted | | | Multivariate Risk-Adjusted | | |
|----------------------------------|--------------|-----------|---------|----------------------------|-----------|---------|
| | RR | 95%CI | P | RR | 95%CI | P |
| Sex (female/ male) | 1.18 | 0.99-1.41 | 0.059 | 1.25 | 1.05-1.50 | 0.034 |
| History of TIA (no/yes) | 1.32 | 1.03-1.68 | 0.027 | 1.33 | 1.04-1.70 | 0.024 |
| HT (no/yes) | 0.99 | 0.83-1.19 | 0.93 | 1.08 | 0.89-1.31 | 0.45 |
| DM (no/yes) | 1.23 | 1.02-1.48 | 0.028 | 1.12 | 0.93-1.35 | 0.24 |
| HLP (no/yes) | 1.13 | 0.95-1.37 | 0.17 | 1.13 | 0.94-1.36 | 0.20 |
| IHD (no/yes) | 1.47 | 1.17-1.86 | 0.0011 | 1.47 | 1.16-1.86 | 0.0015 |
| AF (no/yes) | 1.60 | 1.32-1.93 | <0.0001 | 1.52 | 1.24-1.87 | 0.0001 |
| Rankin scale (<6) (good/poor) | 2.31 | 1.89-2.82 | <0.0001 | 2.26 | 1.84-2.78 | <0.0001 |

Multivariate risk-adjusted: adjusted for all other risk factors, RR: relative risk, CI: confidence intervals, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, HLP: hyperlipidemia, IHD: ischemic heart disease, AF: atrial fibrillation

D. 考察

本研究は、最長 20 年にわたり、脳卒中病型別の長期予後を検討した、日本で初めての臨床研究である。本研究の脳卒中病型別頻度は、北米や欧州と異なり¹⁾³⁾、ラクナ梗塞の頻度が最も高かった。但し、病型別の患者背景（危険因子合併

率）には、海外の報告と大きな違いは見られなかった。今回の研究より、平均 61 日間入院による退院時転帰や死亡率は、北欧での Stroke Unit における発症後 3 カ月でのそれとほぼ同様であった⁴⁾。長期予後に関しては、心房細動と TIA の既往が、脳卒中再発だけでなく、死亡率に