

然的に伴うことがあるということで、認知障害とは直接関係しているわけではない。また皮質下虚血型血管性痴呆でも内嗅皮質および海馬の萎縮はみられるが、アルツハイマー病に比べると萎縮は軽く、PET や SPECT で示される局所脳循環・代謝は損傷局所に加えて、前頭葉で低下しているといった画像上の鑑別点も指摘できる。しかし脳血管障害が存在している場合に、アルツハイマー病が発症したと診断するのは極めて困難なことである。

血管障害の再発と痴呆の発症が確実に時間的結びつきを有するときのみ血管性痴呆と明確に診断可能である。時間的關係が明らかでない場合、血管性病変が認知障害を生じさせ得る部位を損傷しているのなら血管性痴呆あるいは混合型痴呆のどちらかであろうが、そうでないならアルツハイマー病の合併であるとは言いきれない。現存する診断基準には、血管障害を有するアルツハイマー病に特異的に言及し、作成されているものはない。このことは、たとえスタチン類に痴呆の抑制効果があると示されたとしても、それが特異的にアルツハイマー病の抑制によるものなのか、あるいは単に脳血管障害の抑制に伴う副次的なものなのかを明らかにすることは困難であることを意味する。そこでここで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。

#### D. 結論

脳血管疾患の二次予防研究において副次的にスタチンにアルツハイマー病を含む痴呆の抑制効果があるかどうかを検討するにはいくつかの研究上の制約が生じる。本研究の特徴や施行上の制約を踏まえると、outcome measure として DSM-III-R の痴呆の診断基準、痴呆重症度分

類である CDR、認知機能スケールである MMSE か ADAS を併用するのが適切と考えられる。脳血管障害が存在している場合のアルツハイマー病を診断するのは極めて困難であり、そのようなことを特異的に配慮した診断基準もない。そこで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、あるいは単に脳血管障害の抑制に伴う副次的な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。

#### E. 文献

- 1) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol 57: 1439-1443, 2000.
- 2) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al: Statins and the risk of dementia. Lancet 356: 1627-1631, 2000.
- 3) Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al: Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. Arch Neurol 59: 223-227, 2002.
- 4) Vaughan CJ, Delanty N: Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. Stroke 30: 1969-1973, 1999.
- 5) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 98: 5856-5861, 2001.
- 6) Mori E: Impact of subcortical ischemic lesions on behavior and cognition. Ann

- NY Acad Sci 977: 141-148, 2002.
- 7) 橋本衛, 森悦朗: アルツハイマー型痴呆の診断に必要な高次機能検査・画像検査. 臨床と研究 79: 913-918, 2002.
  - 8) Mori E: Functional brain imaging. Vascular Cognitive Impairment, Erkinjuntti T, Gauthier S, eds. pp417-432, Martin Dunitz Publisher, London, 2002.
  - 9) 森悦朗: EBM と医療統計: 1. 臨床研究のすすめ. 分子脳血管病 1: 91-95, 2002.
  - 10) 森悦朗, 博野信次: EBM と医療統計: 2. 研究方法の質. 分子脳血管病 1: 205-210, 2002.
  - 11) 博野信次, 森悦朗: EBM と医療統計: 3. データ分析の方法-統計学的手法. 分子脳血管病 1: 311-316, 2002.
  - 12) 博野信次, 森悦朗: EBM と医療統計: 4. アウトカムの尺度とエンドポイントの評価法. 分子脳血管病 1: 443-448, 2002.
  - 13) American Psychiat Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
  - 14) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 12: 189-198, 1975.
  - 15) Morris JC : The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology 43: 2412-2414, 1993.
  - 16) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacol Bull 19: 448-450, 1983.
- F. 健康危険情報**  
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得  
なし
  1. 実用新案登録  
なし

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)  
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—脂質検査の標準化—

研究協力者 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

### 研究要旨

本研究班では、約 120 の医療施設を対象に高脂血症治療薬投与による臨床試験が実施される。血液化学検査項目の中でも脳血管疾患等の危険因子とされる項目、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脂質測定値の信頼性は、米国の国立研究機関である CDC が、WHO の協力施設として主宰する国際的な標準化を受けることによって精度保証される。かかる精度保証は、欧米では研究実施上の前提条件と合意されている。疫学研究や臨床試験においては、CDC に由来する脂質の信頼性は、世界標準と理解されている。大阪府立健康科学センターは、わが国では唯一 CDC による国際脂質標準化のネットワーク (CRMLN) に参加する基準分析室であり、1992 年の正式登録以来 10 年に達し、今日では世界中の試薬メーカーや臨床検査室を対象とした脂質標準化に関する認証 (標準化) 資格を有する。このような認証資格を背景として、世界に通用するレベルでの脂質の標準化を担当し、本研究班における測定成績の解析を支援する。

#### A. 研究目的

本班の約 120 の研究協力施設を対象に CDC/CRMLN 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 コレステロールなどの脂質の測定精度を標準化して、測定成績解析上の基礎資料とすることを目的とする。

#### B. 研究方法

CDC/CRMLN では、臨床検査室を対象とした総コレステロールの標準化プログ

ラムとして、Certification Protocol for Clinical Laboratories (June 1994) が開発され、世界に公開し、その利用を呼びかけている。このプログラムを運用できるのは、資格試験を経て CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) に登録することにより、認証資格を有する世界 8 カ国から成る計 11 施設 (2003 年 3 月現在) の脂質基準分析室に限定される。総コレステロールの標準化プログラムでは、原則として標準化を希望する臨床検査室で規定濃度を持

つ 6 濃度 (100~200mg/dL の濃度域で 2 種類、200~240mg/dL の濃度域で 2 種類、240mg/dL 以上の濃度域で 2 種類の計 6 濃度) の新鮮ヒト血清を準備し、この血清を臨床検査室では 1 濃度につき 2 重測定を日常分析法で 3 日間測定、また、基準分析室 (大阪府立健康科学センター) では CRMLN の基準分析法である Abell-Kendall 法により単一測定をして目標値を確定し、臨床検査室で測定された成績と目標値の両者を比較検定ソフトに入力・解析することによって、臨床検査室の測定精度を判定する。世界的に認容されている総コレステロールの判定基準は、米国の NCEP (National Cholesterol Education Program) に準拠する。それに依れば、正確度は目標値の±3%以内、精密度が変動係数で 3%以下に収まることが求められる。この判定基準を満たした場合、CDC は標準化されたとみなし、精度保証の裏づけとしての認証書が交付される。認証書の有効期限は、6 ヶ月間である。一方、CDC/CRMLN は試薬メーカーを対象とした HDL コレステロールの標準化プログラムは開発運用しているが、臨床検査室を対象としたプロトコルは存在しない。HDL コレステロールと LDL コレステロールについては、各基準分析室の自主的な運用に依存することとされる。この信託を受けて、大阪府立健康科学センターは独自に臨床検査室向けの HDL コレステロールの標準化プロトコルとして HDL-Cholesterol Evaluation Protocol for Clinical Laboratories (October 2001) を開発した。それによれば、標準化に用いられる非凍結検体は、臨床検査室の便宜性を考慮して、健康科学センターで準備されて臨床検査室に保冷配送され、標準化参加検査室が同一日に一斉に測定を行うことを特徴とする。HDL コレステロールでは、規定濃度を持つ 6 濃度 (39mg/dL 以下の濃度域で 2

種類、40~59mg/dL の濃度域で 2 種類、60~75mg/dL 以上の濃度域で 2 種類の計 6 濃度) の新鮮ヒト血清を、臨床検査室では日常分析法で 1 回に各濃度につき 4 重測定をし、また、基準分析室では CRMLN の比較対照法により目標値が確定され、比較検定ソフトに入力・解析されて測定精度が判定される。HDL コレステロールの判定基準は、総コレステロールと同様に NCEP に準拠する。それに依れば、正確度は目標値の±5%以内、精密度が変動係数で 4%以下に収まることが求められる。この判定基準を満たした時、標準化されたとみなされ、大阪府立健康科学センターから 1 年間有効の認証書が発行される。

(倫理面への配慮)

脂質の標準化の実施に当たって、倫理面への問題は無い。

### C. 研究結果

本班における脂質の標準化を実施するための運用プロトコルの整備は完了しており、要請があればいつでも運用が可能な状況にある。しかしながら、約 120 という多くの協力施設を対象に整然と標準化を実施するためには、協力施設に対する十分な説明と理解を得ることが肝要である。初期の目標を貫徹するに当たって、万全の協力体制を整備することは不可欠であると認識している。120 施設の中には、これまでに本格的な標準化を受けた経験のない分析施設が含まれるだけに、協力体制の確立に若干の時間が必要な状況にある。よって、標準化に関する成績はいまだ収集されていない。

### D. 考察

欧米の先進諸国では、心・血管疾患等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慣例化している。その際に適用される基準が、WHO を背景として CDC 及び CRMLN が主宰する脂質標準化プログラムであり、これが世界標準とみなされる。CDC の判定基準を満たした測定結果は、正確度と精密度が数値で直接明らかにされていることにより、複数の施設間、あるいは、研究成績間で相互比較性（互換性）があると理解されている。

大阪府立健康科学センターは、1992 年 7 月以来今日まで国際脂質標準化のネットワークである CRMLN の正式メンバーであり、2 ヶ月に 1 回の割合で CDC が実施する認証資格試験に合格することによって、2003 年 3 月現在、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールに対する認証資格を保有し、世界中の試薬メーカーや臨床検査室の標準化を実施することが出来る。このような認証資格を背景として、CRMLN を構成する基準分析室の中では、これまでに REGRESS、WOSCOPS、CARE、LIPID 等の著名な臨床試験において、脂質の標準化を担当してきた施設が存在する。本班においても、厳正に脂質標準化を実施することにより、これまでに公表された疫学研究成績や臨床試験にも比肩し得る水準の測定精度が確保されるものと期待される。

## E. 結論

CDC による世界標準の元に、国際的な比較に耐えられる水準で脂質の標準化を実施するための体制の整備が、ほぼ完了した。次年度以降においては、その運

用を図り、初期の目標を達成したい。

## F. 文献

- 1) Myers GL et al : A Reference Method Laboratory Network for Cholesterol: A Model for Standardization and Improvement of Clinical Laboratory Measurements. *Clinical Chemistry* 46, No.11, 2000.

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Cooper GR (中村雅一 訳) : CDC-NHLBI 脂質標準化プログラムの設立の歴史的経緯について. *臨床病理* 第 50 巻第 10 号(平成 14 年 10 月).
  - 2) Nakamura M, Sato S and Shimamoto T: Improvement in Clinical Laboratory Measurements of Total Cholesterol and HDL-cholesterol in Japan by US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. 掲載号未定 *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*.
2. 学会発表  
なし

## I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
研究報告書

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

研究協力者 野村栄一 翠清会梶川病院脳神経内科部長  
同 小林祥泰 島根医科大学第三内科教授

### 研究要旨

J-STAR (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) 研究の開始に際して、J-STARS のサブスタディとして虚血性脳血管障害発症時における高脂血症の既往、治療の有無等のデータを得るため予備調査 (横断的研究) を実施することとし、そのための効率的なシステム作りについて検討した。その結果、既存の脳卒中データバンクと連携し、そのデータを解析することが有用であると考えた。また、そのデータベースソフトを一部追加改訂して一定期間の前向き調査 (縦断的研究) を行うことで、脳卒中再発におけるスタチンの果たす役割の一部を推定できる可能性があると考えた。

### 予備調査委員会研究組織

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

### A. 研究目的

虚血性脳血管障害症例に対してスタチンの有効性と安全性を検討する多施設共同ランダム化試験を行うに当たり、横断

的研究として、虚血性脳血管障害発症時における高脂血症の既往、治療の有無、心疾患の合併頻度等を調査する。縦断的研究として、さらに前向き調査を行い、

脳卒中の再発と高脂血症の既往、総コレステロール値あるいはスタチンの使用の有無等の関係を調査し、多施設共同ランダム化試験を行う際の参考とする。本調査を J-STARS の予備調査と位置づけ、今回はまず効率的な調査のシステムを構築することを目的とした。

## B. 研究方法

虚血性脳血管障害症例に対してスタチンの有効性と安全性を検討する多施設共同ランダム化試験を行うに当たり、横断的研究として、虚血性脳血管障害発症時における高脂血症の既往、治療の有無、心疾患の合併頻度等を調査する。縦断的研究として、さらに前向き調査を行い、脳卒中の再発と高脂血症の既往、総コレステロール値あるいはスタチンの使用の有無等の関係を調査し、多施設共同ランダム化試験を行う際の参考とする。本調査を J-STARS の予備調査と位置づけ、今回はまず効率的な調査のシステムを構築することを目的とした。

(倫理面への配慮)

脳卒中データバンクは、データベース化の際に個人情報が消去され、個人を特定する情報は一切公表されないシステムが確立している。また今回の前向き新たに行う前向き調査は治療に不介入の追跡調査であるが、登録にあたって患者本人あるいはそれが不可能な場合は家族より同意書を頂く。

## C. 研究結果

具体的な方法

- 1) 脳卒中データベースにリンクさせる入力用オプションページを作成する。
- 2) 脳卒中データベースから基本情報は自動的に持ってくる。このページに入力するとデータベース追跡結果などの同じ項目があれば元台帳に同時に入力される。
- 3) 入力用オプションページの新規項目

として調査プロトコールに合わせて頸動脈超音波、コレステロールなどの血液検査、高脂血症治療薬剤名等を追加する。

- 4) 必要項目のみを集めた提出用データを作成するソフトを作成する。
- 5) 脳卒中データバンクホームページ会員用に実施状況確認ページを追加する。

以上を決定し、現在新しいソフトを作成中である。完成し次第、本予備調査に参加していただける脳卒中データバンク参加施設に配布する予定である。

## D. 考察

今回我々は、J-STARS の予備調査の概要を策定し、そのためのシステムを考案した。J-STARS において本調査を必要とする理由としては、1) 現段階において、虚血性脳血管障害例のスタチン投与例の割合が不明であること、2) 脳卒中の発症、とくに虚血性脳卒中の既往のある患者における脳卒中の再発と総コレステロール値との関連が明らかにされていないこと、3) 治療に介入しない調査で限界はあるものの、この調査により脳卒中予防におけるスタチンの果たす役割の一端が推定できる可能性があることが挙げられる。

本調査は、脳卒中データバンクと協同行うこととした。その理由として、脳卒中データバンクは既に全国 50 施設が参加し稼働中であること、これらの施設に J-STARS への参加を依頼しており、引き続き J-STARS への症例登録が可能であることといった長所がある。一方短所として、脳卒中データバンクの使用するデータベースソフトには、我々が必要とする項目は網羅されていない。したがって今回、協議によりオプションページの内容を決定し、現在作成中である。

## E. 結論

今後、ソフトの完成を待って、調査を

開始し、データを解析することで、J-STARS に対し有益な情報を提供できると考えている。

#### **F. 文献**

- 2) 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 厚生科学研究費補助金、健康科学総合研究事業、(平成 12 年度報告書).
- 3) 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 厚生科学研究費補助金、健康科学総合研究事業、(平成 13 年度報告書).

#### **G. 健康危険情報**

なし

#### **H. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **I. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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

分担研究者 北川 一夫 大阪大学大学院病態情報内科学助手兼医学系研究科  
講師  
研究協力者 寶學 英隆 大阪大学大学院病態情報内科学助手

### 研究要旨

虚血性脳血管障害再発予防におけるスタチンの効果を検証するJ-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) 研究において高感度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。対象は当科外来通院患者220例で、頸動脈超音波検査による頸動脈硬化重症度、各種動脈硬化危険因子、高感度CRP (hsCRP)、可溶性ICAM-1 (sICAM-1)、P-selectin (sP-selectin) の測定を行い平均50ヶ月の頸動脈硬化進展に関する追跡調査を行った。頸動脈硬化重症度は内中膜複合体厚 (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は共に関連を示したが、sP-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し、 $\Delta$ 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。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。

### A. 研究目的

高感度CRP (hsCRP) をはじめとした各種炎症マーカーは従来の動脈硬化危険因子とは独立して、心血管合併症発症の予測因子になることが報告されている<sup>1)</sup>。一方、スタチン製剤は虚血性心疾患患者での再発予防に有効であるばかりか、脳卒中再発予防にも効果があることが、臨床大規模試験で明らかになっている<sup>2)</sup>。虚血性脳血管障害再発予防におけるスタ

チン製剤の有効性を検証するJ-STARS研究においても、スタチン製剤の脂質低下作用以外に炎症マーカーへの影響も考慮に入れる必要があると考えられる。本研究では、虚血性脳血管障害に多く合併する頸動脈硬化を対象として、その進展を予測する上での炎症マーカーの測定意義を検証することを目的とした。測定する炎症マーカーとしては、心血管イベント発症予測因子として臨床疫学的にすでに

報告されているhsCRP、可溶性細胞間接着因子（sICAM-1）、可溶性P-セレクトリン（sP-selectin）を取り上げた<sup>3)</sup>。

## B. 研究方法

対象は少なくとも一つの動脈硬化危険因子を有する当科外来通院患者で文書での同意を得た 220 例（平均 63.0 歳）である。頸動脈超音波検査を施行し、頸動脈重症度を最大内中膜肥厚度（IMT）で評価した。観察開始時に炎症に関連するマーカーとして hsCRP をラテックス凝集法、sICAM-1、sP-セレクトリンを ELISA 法で測定した。初回評価後、最低 24 ヶ月以上経過した後、再度頸動脈超音波検査を施行し、動脈硬化重症度を評価した。経年的動脈硬化進展の指標には、IMT の年間変化率（ $\Delta$ IMT/年）を用い、各マーカーとの関連を検討した。動脈硬化危険因子としては、年齢、性別、高血圧症、高脂血症、糖尿病、喫煙習慣を考慮した。（倫理面への配慮）

本研究では、遺伝子多型、遺伝子診断を行う予定はない。対象症例には初回の頸動脈超音波検査施行後、血清を保存し臨床疫学研究に用いることに対する書面での同意を得ている。

## C. 研究結果

$\Delta$ IMT/年は、hsCRP ( $r=0.14$ ,  $P=0.034$ )、および sICAM-1 ( $r=0.27$ ,  $P<0.001$ ) と有意な相関を示したが、sP-selectin との間には関連を認めなかった ( $r=0.12$ ,  $P=N.S.$ )。従来の危険因子で補正すると、sICAM-1 は独立して関連を示したが、hsCRP との関連は消失した。hsCRP、sICAM-1 濃度を高濃度群と低濃度群に二分し、 $\Delta$ IMT/年を比較すると、両者とも高濃度群に属する患者群での  $\Delta$ IMT/年は  $0.11\text{mm/y}$  であり、両者とも低濃度群に属する患者群の  $0.02\text{mm/y}$  に比し有意に高値であった。

## D. 考察

近年、炎症機転の動脈硬化進展、心血管イベント発症への関与が、基礎的検討、臨床疫学的検討から明らかになり、スタチン製剤が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を示す知見が多く得られている。J-STARS 研究においても、スタチンの脂質低下作用以外の効果が脳卒中再発予防に寄与する事が考えられる。しかし、各種炎症マーカーが動脈硬化進展の寄与にどの程度寄与しているかを明らかにした報告は少ない。われわれは、早期動脈硬化病変を有する患者を対象とした縦断研究を行い、頸動脈硬化の指標プラークスコアの経年的な増加に、hsCRP が他の動脈硬化危険因子とは独立して寄与していることを既に明らかにしている<sup>4)</sup>。さらに本研究では、動脈硬化の早期病変から進展した病変までを、最大内中膜肥厚度で評価し、炎症マーカーとしては hsCRP 以外に、臨床疫学研究で心血管イベントの予知因子である事が報告されている sICAM-1、sP-selectin についても測定し動脈硬化進展との関連を検討した。hsCRP については従来の報告と一致して、動脈硬化進展との関連を認めたが、sICAM-1、sP-selectin については対照的な結果であった。sICAM-1 は動脈硬化進展度と中等度の相関を示したが、sP-selectin は関連を示さなかった。sICAM-1、sP-selectin のヒトでの代謝過程は明らかでないが、sP-selectin の中には血管内皮由来以外に血小板由来の成分が多く含まれていることが今回、sP-selectin と動脈硬化進展との間に関連を認めなかった理由の一つと推察される。また、hsCRP、sICAM-1 濃度ともに高濃度群では、動脈硬化の進展が有意に早く、これら炎症マーカーを測定することが、J-STARS でスタチンの抗炎症効果を介する脳梗塞再発

予防効果を検証する上で肝要と考えられる。

#### E. 結論

hsCRP、sICAM-1 はともに頸動脈硬化進展に関連を示し、特に両者とも高濃度を示す事は動脈硬化進展の予測に有用である事が示唆された。

#### F. 文献

- 1) Ridker PM et al: N Eng J Med 342: 836-843, 2000.
- 2) Byington RP et al: Circulation 103: 387-392, 2001.
- 3) Ballantyne CM et al: Circulation 106: 766-767, 2002.
- 4) Hashimoto H et al. Circulation 104: 63-67, 2001.

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto H, Kitagawa K, et al: Circulating adhesion molecules are correlated with ultrasonoic assessment of carotid plaques. Clin Sci (Lond) 2003 Feb.

##### 1. 学会発表

- 1) 金藤公人、北川一夫、他：動脈硬化進展の予測因子としての血中可溶性細胞接着因子濃度。第28回日本脳卒中学会、東京、2003年3月。

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 1. 実用新案登録

なし

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)  
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—高感度 CRP 検査の標準化—

研究者協力者 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

### 研究要旨

CRP は、急性炎症時のモニタリング以外に、動脈硬化症などの慢性炎症時のマーカーとしても測定対象とされてきた。特に、CRP の高値傾向は、虚血性心疾患の新しい独立した危険因子として最近注目されているところであり、本研究のテーマからみても高感度 CRP の測定は避けられない。本研究班では、約 120 の医療機関を対象に高脂血症治療薬投与による臨床試験が実施される予定であり、その中から標準化に参加できる複数の分析施設を選定して、高感度 CRP を測定する計画である。CRP の予知因子としての測定には、低濃度域を高精度に測定できる高感度測定法が必須であり、そのためにはかなり厳密な標準化が求められる。しかしながら、高感度 CRP 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、限定的な条件下で分析施設の①精密度の把握と②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。

#### A. 研究目的

本班の約120の研究協力施設の中から数施設を選定して、高感度CRPの測定を行う。これらの測定施設を対象に高感度CRPの測定値を標準化して、測定成績解析上の基礎資料とすることを目的とする。

#### B. 研究方法

CRP の測定は、脂質と違って血清中の蛋白質が測定の対象である。中でも、高感度 CRP は、CRP の濃度で 0.1~0.2mg/dL 付近の低濃度域を高い精度で測定するこ

とを目標とする。加えて、高感度 CRP の標準化は、いまだ基準分析法も一次標準物質 (Primary Standard) も確立していない状況下で進めることにならざるを得ない。したがって、現状では、脂質の標準化ほど、厳密な標準化は期待し難い。世界的にみても、確立した標準化プログラムは存在しない。そこで、高感度 CRP の測定をする他の研究班 (都島班: 循環器疾患の予防に向けての炎症反応指標の応用、住民および患者集団の炎症指標と動脈硬化に関する研究) と共同して、2

班に共通した標準化を進めることにした。標準化の中心課題は、高感度 CRP の測定精度に関する実態調査と複数の施設間の互換性となる。先ず、実態調査では、hsCRP の検査機器、測定試薬、校正用血清（キャリブレーター）、品質管理血清の使用状況を調査する。実態調査では、hsCRP の測定施設がどの程度のバラツキを示すかを把握するために、過去 1 年間の品質管理血清（検査機器として Dade Behring 社の Nephrometer を使用している施設では、品質管理血清として Apolipoprotein Control Serum、あるいは、N/T Rheumatology Control Serum を使用するケースが多い）の測定値を回収し、その成績から施設毎の測定値のバラツキの指標として、変動係数を統一条件下で計算する。施設の変動係数は、その施設の測定値の再現性を表現するので、今後の標準化の方向付けとなる。次に、施設間の互換性を検討するために、0.1mg/dL、0.25mg/dL、及び、0.4mg/dL 程度の 3 濃度血清を配布する。その際、配布すべき検体数は、各施設の標準偏差の大きさに依存するだけに、品質管理血清の回収と計算が前提となる。互換性の検討血清は、Dade Behring 社から入手した脱脂処理剤（Aerosil）と血清を処理して必要量を確保する。また、互換性の検討回数は、1 回目の成績を検討してから判断することになるが、当初の目標としては、年に 1～3 回程度になると予測している。互換性の検討と並行して、各種の免疫化学的測定法における校正条件の設定原器ともなる CRP など血漿蛋白個別成分 14 成分を含有した国際標準品（CRM470/RPPHS）の入手を試み、互換性と併せて検討したい。

（倫理面への配慮）

hsCRP の標準化の実施に当たって、倫理面への問題はない。

## C. 研究結果

本班における hsCRP の標準化は準備段階にある。標準化成績はいまだ収集されていない。

## D. 考察

標準化とは、ある特定の項目、特にリスクファクターとして注目される重点項目について、標準を設定し、組織的に活動することを意味する。その手順としては、一般的に認証および確立された基準法あるいは比較対照法等の基準法に準ずる測定法を設定し、これを用いて標準物質の表示値が確定されることになる。脂質（コレステロール）の場合には、一次標準物質として NIST から SRM911b の如き高純度の標準物質が容易に入手可能であり、また、一次基準分析法としてガスクロマトグラフ/質量分析計や二次基準分析法としての Abell-Kendall 法がすでに確立しているだけに、CDC/CRMLN を中心とした標準化は世界的にシステム化され、実用化も成熟の段階にある。しかしながら、血漿蛋白個別成分の 1 つである CRP は抗原抗体反応を基本原理とした免疫学的測定法で分析されるために、使用される抗体の特性の違い、たとえば動物種の差異などや測定方式の相違などの要因により、基準法あるいは基準法に準ずる測定法を設定することがかなり難しいのが現状である。加えて、濁度を計測する Nephrometry を測定原理とするだけに、精度管理用の血清の準備に当たっては、血清中の脂質、特にトリグリセライド、VLDL、カイロミクロン等に由来する血清の混濁要因を除去する必要がある。そのためには特殊な脱脂処理剤の入手が必要となる。このような制限があることにより、研究班内部あるいは研究班間で標準化を図るためには、測定精度、特に精密度の把握と互換性の検討が限度となるであろう。変動要因を出来る限り

最小化するために、測定装置と測定試薬（校正用標準血清、品質管理血清）を統一化して、その後に品質管理血清を通じての精密度の把握と脱脂処理した hsCRP の 3 濃度血清の調整・配布ならびに国際標準品としての CRM470/RPPHS 入手を試み、施設間の互換性を年に 1～3 回程度の回数で実施することとした。

#### **E. 結論**

標準化のためのスキームとして、まず hsCRP の測定施設における品質管理血清の測定値の回収を図り、次いで施設間の互換性を検討するための配布血清を調整するための準備をほぼ完了した。次年度以降において、標準化を実施に移す。

#### **F. 文献**

1) Thomas AP, et al: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease, Application to Clinical and Public Health Practice, A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and

Prevention and the American Heart Association. Circulation 107: 499-511, 2003.

2) Roberts WL, et al: Evaluation of Nine Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. Part 2. Clinical Chemistry 47: 418-425, 2001.

#### **G. 健康危険情報**

なし

#### **H. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **I. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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

頸動脈超音波検査の評価と標準化に関する研究

分担研究者	峰松一夫	国立循環器病センター	内科脳血管部門部長
研究協力者	矢坂正弘	同	内科脳血管部門医長
同	長束一行	同	内科脳血管部門医長
同	万波俊文	同	集団検診部医師
同	大坪亮一	同	内科脳血管部門医師

研究要旨

頸部血管超音波検査による内中膜複合体の厚さ (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することを目的として本研究を行った。総頸動脈30本の静止画像をビデオテープに記録し、それをパーソナルコンピュータに取り込み、専用のソフトウェアを利用して総頸動脈遠位側のmaxIMTとmeanIMTの測定を2検者が2回ずつ行った。Intra-observer解析における2検者の相関係数はmaxIMTが0.97と0.94、meanIMTのそれは両者とも0.97であった。Inter-observer解析における2検者の相関係数はmaxIMTの1回目と2回目の測定時がそれぞれ0.879と0.884、meanIMTの1回目と2回目の測定時がそれぞれ0.91と0.93であった。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測定を行う前向き研究に有用と考えられた。

A. 研究目的

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<sup>1)</sup>。また、高コレステロール血症の治療によって、IMTが改善すると報告されて以来、頸部血管超音波検査によるIMT測定が注目されている<sup>2,3)</sup>。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、我々はIMT測定専用のソフトウェアを用いて、IMT測定の再現

性を検討した。

B. 研究方法

総頸動脈 30 本における総頸動脈長軸像を頸部血管エコーの B モードで描出し、その静止画を VHS ビデオテープ (640 × 480 走査線) に記録した。頸部血管超音波検査を精力的に行ってきた全国 10 施設で、そのビデオテープをもとに任意の方法で、maxIMT 測定を行い、総頸動脈 30 本それぞれの maxIMT の平均と標準誤差を算出した (循環器病研究委託費「12 公-1 動脈硬化性疾患の動向、スク

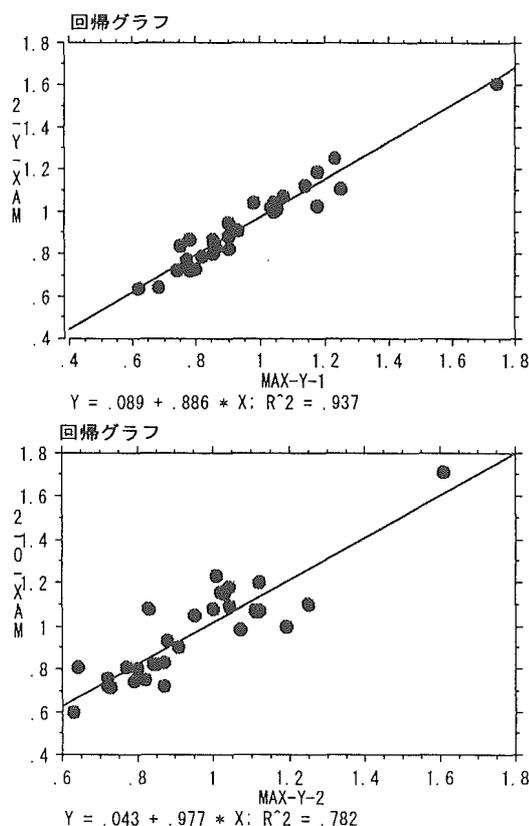
リーニング法及び危険因子との関連」に関する研究。主任研究者：橋本 喬)。同一のビデオテープからビデオボードを経由して静止画像をパーソナルコンピュータへ 640\*480 pixels で取り込んだ。キャリブレーションの結果、1 pixel が 0.1mm 相当であった。IMT 測定専用のソフトウェア (インティマスコープ、メディアクロス社、東京) を用いて、静止画像を取り込み、総頸動脈遠位側の IMT 測定を行った。ソフトウェアは輝度の変化と最小自乗法を利用して、内中膜複合体と血液および外膜との接合面に 2 本のラインを描くようにプログラムされている。接合面の判定不良部位はマニュアルで選択修正が可能である。連続 2cm における maxIMT と meanIMT が自動的に計測される。同方法を用いて 2 検者 (Y と O) が 2 度ずつ計測した。両検者の測定した maxIMT を 10 施設で測定された平均値と比較検討した。2 検者のデータを用いて、maxIMT と meanIMT 再現性を intra-observer と inter-observer で検討した。

### C. 研究結果

全国 10 施設で計測された総頸動脈 30 本の遠位側における maxIMT の平均値は 0.60~1.54mm であった。検者 Y と O による maxIMT の測定値は 30 血管すべてで mean±2SD 内であった。Mean±SD 以内の測定値は Y の 1 回目で 25 本 (83%)、Y の 2 回目で 26 本 (87%)、O の 1 回目で 24 本 (80%)、O の 2 回目で 25 本 (83%) であった。測定値を intraobserver で検討すると、maxIMT の Y と O における相関係数はそれぞれ 0.97 と 0.94 であった (図)。

MeanIMT の相関係数は両検者とも 0.97 と良好であった。両者の測定値を比較すると、maxIMT の 1 回目と 2 回目の測定における相関係数はそれぞれ 0.879 と

0.884 であった。MeanIMT の測定における相関係数は 1 回目が 0.91、2 回目が 0.93 であった (図)。



上図：intra-observer (Y) による maxIMT の比較。下図：inter-observer (2 回目) による maxIMT の比較。

### D. 考察

全国 10 施設で測定された maxIMT の平均値と SD が真の値に近いと仮定すれば、本ソフトウェアで測定された値は、2SD を超える値を示さず、多くが 1SD 以内の値を示したことから、信頼性が高いと考えられる。

再現性の検討においても intra-observer の検討で maxIMT も meanIMT も、ともに高い相関係数を示した。Inter-observer での相関係数は intra-observer のそれより低値であったが、1 回目より 2 回目の方が高い値を示したことから、ソフトウェアに習熟することによって再現性は高められると思われる。

これらの結果から、本ソフトウェアを用いて IMT 測定を行う場合は、できるだけ一つの施設にビデオテープなどの粗データを集積し、頸部血管超音波検査と本ソフトウェアの使用方法に習熟した担当者が解析することで、信頼性と再現性の高いデータの収集が可能と考えられた。

#### **E. 結論**

ソフトウェアを用いた IMT 測定は、信頼性や再現性が高く、前向き研究において利用すべきであると考えられた。

#### **F. 文献**

- 1) 山口武典, 他: Neurosonology 14: 87, 2001.
- 2) Bond MM, et al: Am J Med 101:627,

1996.

- 3) Sawayama Y, et al: J Am Coll Caridiol 39: 610, 2002.

#### **G. 健康危険情報**

なし

#### **H. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **I. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
1. 実用新案登録  
なし

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)  
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

—我が国における頸動脈硬化に関する大規模疫学調査—

研究協力者 万波 俊文 国立循環器病センター集団検診部医師

### 研究要旨

近年、我が国においては、食習慣の欧米化や自動車の普及等による運動不足などの影響で、肥満、高脂血症、糖尿病などの代謝異常が危険因子として台頭してきている。これらのことに加えて、急速な高齢者人口の増加の影響により、粥状動脈硬化性病変を伴った循環器病疾患が増加してくることが懸念されている。

一方、画像診断技術の進歩は著しく、高解像超音波装置の出現により、かなり初期の段階からの動脈硬化を、非侵襲的にかつ簡便に、非常に高い精度で定量的に評価できるようになってきた。特に頸動脈硬化病変に関しては、全身の動脈硬化を評価する上でも非常に優れた指標になりうる事が多くの研究により示されてきた。

そこで、我々も、平成 6 年より頸部超音波検査を検診に導入し、我が国の都市部一般住民における、頭蓋外頸動脈硬化病変の実態に関する調査を開始した。動脈硬化指標としては、総頸動脈の内・中膜複合体 (Intimal-Medial Thickness, IMT)、プラーク数、プラークスコア、狭窄率などである。

### A. 研究目的

近年の我が国において、生活様式の変化、つまり食生活の欧米化や自動車の普及に伴い、肥満、高脂血症、糖尿病などの代謝異常が重要な危険因子として台頭してきている。また、これらのことに急速な高齢者人口の増加ということが加わり、今後粥状動脈硬化性病変を伴った循環器病疾患が増加してくることが懸念される。そこで我々は、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、平成 6 年から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。

### B. 研究方法

対象は、吹田市の住民台帳を基に無作為に抽出した吹田市の一般住民である。これらの人を対象に、平成 6 年より頸部超音波検査も実施しており、現在までに延べ約 8,000 人に対して施行してきた。

検査方法として、我々は以下のような動脈硬化指標を用いて、動脈硬化病変を評価している。①bifurcation bulb 起始部より近位 10mm 地点の総頸動脈の near and far wall の mean IMT。②IMT が 1.10mm 以上ある地点をプラークとし、そのプラークの左右頸動脈における総数であるプラーク数 (Plaque Number: PN)。③左右頸動脈の各プラークの最大壁厚の総和であるプラークスコア (Plaque Score: PS)。④短軸像で半周以上に IMT $\geq$ 1.10mm の肥厚を認めた場合を Stenosis ありとし、血管断面積に対するその占有面積 (%Stenosis)。また、この検査を検診に導入する前に、上記の動脈硬化指標の再現性を評価し、高い再現性を確認している。

### C. 研究結果

主な研究結果として、これらの頸動脈硬化指標と年齢をはじめ血圧・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はないことを認めた。更に、高血圧・高脂血症・喫煙などの危険因子の集積の増加に伴い、頸動脈硬化が加速度的に進むことを認め、これらの危険因子の内 1 つだけ集積している場合には、ない場合に較べて IMT の肥厚が 3~4 年、2 つ集積している場合には 7~8 年、3 つとも集積していれば 17~20 年も進んでいることを認めた。

### D. 考察

頸部超音波検査は、非侵襲的かつ簡便にでき、更に高い精度で直接動脈硬化病変を描出できるという検査の性質から、臨床検査としてだけではなく、大規模な疫学研究にも非常に適した検査であると

いえる。ただし、疫学調査に用いる場合には、かならず再現性、標準化を確認してから進めていくことが肝要である。

また、我々の研究から、頸動脈硬化病変が必ずしも欧米だけに多いものではないことが確認でき、頸動脈硬化病変が様々な循環器病危険因子と強い関連があることも確認できたことにより、今後の我が国における循環器病疾患の予防戦略を構築していく上で、この検査の重要性が増してくると考えられる。

### E. 結論

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が、我が国においても少なくはないことが示唆され、今後も注意深くその傾向をモニターしていく必要がある。

主要冠危険因子 (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 の人には積極的に介入をしていく必要があると考える。

### F. 文献

- 1) Pignoli P, et al: Intimal plus medial thickness of arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399-1401, 1986.
- 2) O'Leary DH, et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 340: 14-22, 1999.

### G. 健康危険情報

なし

### H. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Mannami T, et al: Prevalence of

asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: The Suita Study. Stroke 28: 518-525, 1997.

- 2) Mannami T, et al: Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: The Suita Study. Arch Intern Med 160: 2297-2303, 2000.
2. 学会発表

- 1) 万波俊文：日本の都市部一般住民を対象とした頸動脈硬化病変に関する疫学的研究 - 吹田研究 - . 日本疫学会総会. 東京. 2001.
- 2) 万波俊文：大規模疫学調査から見たわが国都市部一般住民における頸動脈硬化所見の現状 - 吹田研究 - . 日本脳ドッグ学会総会. 岩手. 2002.

#### I. 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