

- 2、藍真澄、田中 明、他：RLP からみた糖尿病患者におけるTG管理基準値の検討、第46回日本糖尿病学会年次学術集会、2003年5月22-24、富山
 - 3、石井秀人、田中 明、他：組み換えアネキシンⅡはKK-ay/Taマウスの腎症進展を抑制する、第46回日本糖尿病学会年次学術集会、2003年5月22-24、富山
 - 4、中山 徹、田中 明、他：糖尿病性腎症に対する低蛋白食メニューの簡易作成法- 蛋白やりくり表をつかって-、第46回日本糖尿病学会年次学術集会、2003年5月22-24、富山
 - 5、江田節子、田中 明、他：糖尿病の血糖コントロール状態と食事療法の実態との関連、第50回生活改善学会9月16-18日、倉敷
 - 6、田中 明：食後高脂血症を考えるーインスリン抵抗性が引き起こす脂質代謝異常ーランチョンセミナー、第35回日本動脈硬化学会、2003年9月27-28日、京都
 - 7、田中 明、他：食後高脂血症に及ぼす抗高脂血症薬の影響、第35回日本動脈硬化学会、2003年9月27-28日、京都
 - 8、藍真澄、田中 明、他：RLP からみたTG管理基準値の検討、第35回日本動脈硬化学会、2003年9月27-28日、京都
 - 9、Kawakami A, Nagai M, Tanaka A, et al. : Remnant lipoprotein-induced smooth muscle cell proliferation involves EGF receptor trans-activation. Sep.28-Oct2, 2003. XIII International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto Japan
 - 10、Ai M, Tanaka A, et al. : Relationship between hyperinsulinemia and particle size of remnant - like lipoprotein particles in patients with impaired glucose tolerance. Sep. 28 - Oct2, 2003. XIII International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto Japan
 - 11、Yui M, Tanaka A, et al. : Differentiation - dependent expression of apo B48 receptor on monocyte-macrophages. Sep. 28-Oct 2, 2003. XIII International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto Japan
- H. 知的財産権の出願・登録
- 1、特許取得
なし。
 - 2、実用新案登録
なし。
 - 3、その他
特記すべきことなし。

スタチンの高レムナントリポ蛋白血症に対する効果
—アポ E2/2 を病態基盤とする III 型高脂血症における検討—

分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 助教授
研究協力者 石神真人 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 医員
酒井尚彦 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 助手

研究要旨

【目的】スタチンの高レムナントリポ蛋白血症に対する効果を検討する。【方法】アポ E2/2 を病態基盤とする III 型高脂血症患者 4 例に対し、atorvastatin 20mg/day を 4 週間投与、4 週間休薬。投与前、4 週、8 週で空腹時採血。各種パラメーターを測定。アポ B-48 は我々の開発した ELISA 法による。【結果】Atorvastatin は 4 例全てにおいて脂質プロファイルを改善し、外因性および内因性レムナントを含むアポ B 含有リポ蛋白を有意に減少させた。スタチンが高レムナントリポ蛋白血症の有効な治療薬であることが示唆された。

A. 研究目的

レムナントリポ蛋白はカイロミクロン、VLDL の代謝過程で生じるリポ蛋白であり、その atherogenicity が問題となっている。近年、我が国における死亡原因の上位を動脈硬化性疾患が占め、その対策が長寿社会における最重要課題の一つである。従来、レムナントリポ蛋白を減少させる薬剤としてフィブレート系薬剤が用いられてきたが、近年、スタチンが有効である可能性も注目されてきている。

一方、apoE2/2 を病態基盤とする家族性 III 型高脂血症は、稀な疾患ではあるがレムナントリポ蛋白増加により動脈硬化性疾患を高頻度に合併し、その予防、治療には厳密な血清脂質のコントロールを必要とする。

今回、我々は atorvastatin の高レムナントリポ蛋白血症に対する有効性を家族性 III 型高脂血症患者において検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：インフォームドコンセントの得られた当科外来通院中のアポ E2/2 を病態基盤とした家族性 III 型高脂血症患者の男性 4 例（年齢 64±9 才）。

方法：4 週間の無投薬期間において atorvastatin 20mg/day を 4 週間投与、一旦中

止し、さらに 4 週間観察。投薬開始時、4 週後、8 週後に空腹時採血し血清脂質、RLP-C、RLP-TG、apoE、apoB-48、apoB-100 濃度を測定（apoB-48 測定は、我々の開発した ELISA 法を用いた。）、分析超遠心法、ディスク電気泳動法にてリポ蛋白分画の変化を検討した。

C. 研究結果

Atorvastatin は、apoE2/2 を基盤とする III 型高脂血症において

1. 強力な血清コレステロール（317→152mg/dl）、トリグリセライド（328→143mg/dl）低下作用を示した。（数値は 4 例の平均値）
2. RLP-C（56.5→15.3mg/dl）、RLP-TG（157.9→25.6mg/dl）、apoE（18.4→8.9mg/dl）、apoB-48（306→173A.U./ml）、apoB-100（60→29mg/dl）濃度を低下させ、外因性レムナントおよび内因性レムナントの両者を減少させた。
3. VLDL、IDL、LDL 分画のコレステロール、TG を低下させ、電気泳動上も VLDL、IDL、LDL 粒子を減少させた。
4. Atorvastatin の投与中止により各データは再上昇を示した。

D. 考察

以上より、atorvastatin は、LDL だけでなくレムナントリポ蛋白を含むアポ B 含有リポ蛋白全般を低下させることが明らかとなった。スタチンの作用として HepG2 細胞において microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の遺伝子発現抑制を伴うアポ B 分解の亢進により VLDL 分泌を低下させることが報告されている。小腸の細胞株を用いた実験の報告はないが、同様の機序でスタチンがカイロミクロン分泌も抑制することが推察される。従って、今回観察されたレムナントリポ蛋白低下作用はレムナントの前駆体である、カイロミクロン、VLDL 合成・分泌の抑制を介するものと考えられた。

E. 結論

Atorvastatin は、アポ E2/2 を病態基盤とした家族性 III 型高脂血症において、強力なレムナントリポ蛋白低下作用を示し、その機序としてレムナントリポ蛋白の前駆体である外因性カイロミクロン、内因性 VLDL、両者の合成・分泌の低下が示唆された。以上の成績から高レムナントリポ蛋白血症の治療薬としてスタチンも選択肢の一つとなり得ることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

Ishigami M, Yamashita S, Sakai N, Hirano K-i, Hiraoka H, Nakamura T, Matsuzawa Y.

Atorvastatin markedly improves type III hyperlipoproteinemia in association with reduction of both exogenous and endogenous apolipoprotein B-containing lipoproteins

Atherosclerosis 168(2): 359-366, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の
前向き追跡ランダム化比較試験

分担研究者 池脇克則 東京慈恵会医科大学循環器内科 講師

研究要旨

【目的】レムナントの冠動脈疾患危険因子としての意義を検討する。【方法】冠動脈疾患患者にプラバスタチンとベザフィブレートを投与し心血管イベントをエンドポイントとした前向きランダム化比較臨床試験によって効果を比較検討する。基礎検討事項として、高脂血症患者にプラバスタチンあるいはベザフィブレートを投与してリポ蛋白亜分画に及ぼす影響を核磁気共鳴法を用いて検討する。【結果】前向きランダム化比較臨床試験については患者を登録し追跡調査中である。核磁気共鳴法を使った研究では、プラバスタチンは LDL に対して強力な低下作用を認めた。一方、ベザフィブレートでは、VLDL、IDL、HDL 分画に対する改善効果が主体であった。これらの知見を前向きランダム化比較臨床試験において有効に活用することが望まれる。

A. 研究目的

レムナントリポ蛋白血中濃度の測定方法が開発されて以来、高レムナントリポ蛋白血症が虚血性心疾患の発症・病態に深く関わっていることが明らかにされつつあるが、今までの疫学的研究は小規模であり高レムナント血症の危険因子としての意義が確立されていない。高レムナント血症に対する代表的な脂質低下剤であるフィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン剤）を使って、心血管イベントをエンドポイントとした前向きランダム化比較臨床試験によって効果を比較検討する。さらに、両剤のリポ蛋白亜分画に及ぼす影響を核磁気共鳴法（NMR）を用いた検討を行う。

B. 研究方法

平成 15 年 4 月 1 から平成 16 年 3 月 31 日まで間、冠動脈造影上 75% 以上の器質的冠動脈狭窄が認められた患者あるいは冠動脈形成術後の患者で、年齢が 35-75 歳、総コレステロールが 180-260mg/dl、中性脂肪が 150-400mg/dl の患者を対象とする。患者の同意を取得後登録し、プラバスタチン（メバロチン 10mg/日）あるいはベザフィブレート（ベザトール、400mg/日）群に振り分ける。脂質低下剤を内服していた患者では、4 週間以上中止後に脂質を測定し登録する。治療目標は LDL-コレステロール 100mg/dl 未満をする。目標値に到達しない場合は、割り付けられた各薬剤を承認された最大使用量まで増量し、食事療法を徹底化させる。割付後 3 ヶ月間以上経過した時点で LDL-コレステロールの低下が不十

分であると主治医が判断した場合に、陰イオン交換樹脂剤を併用することができる。主要エンドポイントは、心臓死、非致死性心筋梗塞、突然死（心臓以外の明らかな原因が存在する場合は除く）である。二次エンドポイントは、全死亡、薬剤抵抗性不安定狭心症または心不全による入院、脳卒中である。

NMR 研究では、中性脂肪が 150mg/dl の高脂血症患者を対象とした。11 名にプラバスタチン 10mg/日、24 名にベザフィブレート 400mg/日を 4 週間投与し、投与前後でリポ蛋白亜分画濃度、LDL、HDL の粒子数と平均粒子径を NMR 法で計測する。また、酸化 LDL (MDA-LDL)、炎症のマーカー（高感度 CRP、インターロイキン 6、MCP-1）も併せて測定する。

C. 研究結果

前向きランダム化比較臨床試験については冠動脈血管造影検査で入院した患者を中心に登録し追跡中である。NMR 研究の結果であるが、血清脂質の変化は、プラバスタチン群で、LDL-C が 27%、RLP-C が 16%減少、ベザフィブレート群では中性脂肪が 59%、RLP-C が 64%減少した。NMR によるリポ蛋白亜分画濃度の検討では、プラバスタチン群で、large VLDL が 15%増加、intermediate VLDL は不変、small VLDL が 8%減少した。IDL（レムナント）は 3%減少、LDL3 分画では、large LDL、intermediate LDL、small LDL がそれぞれ 15%、24%、41%と有意に低下した。HDL3 分画では有意な変化は認めなかった。LDL 粒子数は 23%減少、LDL 平均粒子径は不変であった。MDA-LDL は 33%減少したが、その他の炎症マーカーには変化を認めな

かった。ベザフィブレート投与群では、large VLDL と intermediate VLDL はそれぞれ 81%、45%減少したのに対して small VLDL は 8%増加した。IDL は 46%減少、LDL3 分画では、large LDL と intermediate LDL がそれぞれ 91%、78%増加する一方、small LDL は 53%減少した。HDL3 分画では、large HDL は不変、intermediate HDL と small HDL がそれぞれ 70%、22%増加した。HDL の平均粒子径は 3%減少、HDL 粒子数は 29%増加した。

D. 考察

本年度は、前向きランダム化比較臨床試験の初年度であり報告する結果に乏しかった。しかしながら、核磁気共鳴法という新しい検査法を用いてプラバスタチンとベザフィブレートの脂質代謝に及ぼす影響を同時に検討した結果、両剤間で脂質代謝に対する効果が異なることが明らかとなった。具体的には、プラバスタチンは、LDL に対して強力な低下作用を発揮する一方、VLDL、レムナント、HDL に対する効果はほとんど認めなかった。興味あることに、NMR 法での IDL は不変であったのに対して RLP-C は中等度減少した点である。RLP-C は抗アポ蛋白 B と抗アポ蛋白 A-I 抗体に認識されないリポ蛋白であり、おそらく IDL 以外の分画の一部を測定しているものと考えられる。したがって、RLP-C の減少は IDL 以外のレムナント分画の減少を反映している可能性が示唆された。

一方、ベザフィブレートでは、VLDL、IDL、HDL 分画に対する作用が主体であった。中性脂肪に富むリポ蛋白分画では、中間型から大型の VLDL と IDL（レムナント）

に対する著明な脂質低下作用が認められた。LDLでは中間型から大型LDLが増加、小型LDLが減少した。したがって、LDL-C濃度は軽度増加したが粒子数は軽度減少した。HDLについては大型よりも小型から中間型HDLが増加した。したがって、11%のHDL-C増加は、比較的小型HDLの粒子数の29%の増加の結果であった。レムナントに関しては、RLP-Cの低下(64%)はIDLの低下(46%)よりも大きくVLDL分画のレムナントの低下を反映しているものと考えられる。

以上から、プラバスタチンとベザフィブレードのレムナント代謝に及ぼす影響は異なることが明らかになった。ただし、VLDL、LDL、HDLに対する両剤の効果にも差異が認められた。したがって、前向きランダム化比較臨床試験では、両剤間でのレムナント低下作用の差以外に、VLDL、LDL、HDLに対する効果の差が心血管イベントに影響してくることが予想される。かかる意味から、レムナント以外のリポ蛋白変動の背景を両剤間で軽減ないしは相殺する手立てを講ずる必要があると考えられる。

E. 結論

NMR法を使った本年の研究から、プラバスタチンとベザフィブレードのリポ蛋白代謝改善作用について詳細な知見が得られた。今後、この知見を生かして、レムナント改善効果によって心血管イベントを抑制されるかという前向きランダム化比較臨床試験の仮説の検証が実現されることが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikewaki K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S: Effect of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammation markers in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis (supplements)* 2003; 4:161.
2. Katsunori Ikewaki, Kenji Noma, Jun-ichiro Tohyama, Toshimi Kido, Seibu Mochizuki : Effects of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypertriglyceridemia - a nuclear magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology* (under revision)

2. 学会発表

1. 池脇克則、遠山潤一郎、貴堂としみ、望月正武：ベザフィブレードの高脂血症改善効果：核磁気共鳴(NMR)を使った解析。第35回日本動脈硬化学会。2003年9月27-28。京都
2. 池脇克則、遠山潤一郎、貴堂としみ、望月正武：高容量シンバスタチンの脂質改善効果の検討ープラバスタチンとの比較。第38回日本成人病学会。2004年1月10日。東京

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

急性期虚血性脳血管障害の臨床病型と予後についての検討

分担研究者 橋本洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科 部長
研究協力者 米原敏郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 医長
徳永 誠 国立熊本病院神経内科 医員
内野 誠 熊本大学大学院脳神経科学講座神経内科 教授

研究要旨

【目的】 熊本の3施設における急性期虚血性脳血管障害の臨床病型と予後について明らかにする。【方法】 発症7日以内に入院した急性期虚血性脳血管障害患者806例を対象として、前向きに登録し調査した。【結果】 臨床病型の頻度のラクナ25.0%、アテローム血栓性20.1%、心原塞栓性29.4%、一過性脳虚血発作12.2%、分類不能13.3%であり、心原塞栓性の頻度が高かった。退院時状況は、独歩48.5%、杖歩行8.6%、車椅子19.7%、寝たきり15.1%、死亡5.6%であった。【総括】 急性期病院において24時間態勢で脳梗塞急性期例を受け入れて積極的な治療を展開しても重度障害例などが多く存在する。またリハビリテーションを行っても1年後の転帰が全体としては上がっていない。脳梗塞発症におけるリスクファクターを解析し、発症予防に向けての方策を確立すべきであると考えられる。

A. 研究目的

高血圧の管理が十分なされるようになり高血圧性脳出血が減る一方、脳梗塞の発症は増加している。熊本の3施設における急性期虚血性脳血管障害の臨床病型と予後について検討し、今後の研究について述べる。

B. 研究方法

1999年5月から2000年4月までの期間に厚生省健康科学総合研究事業による脳梗塞急性期医療の実態に関する研究が行われ、156施設の発症後7日以内の虚血性脳血管障害16922例（平均年齢70.6歳、死亡率6.9%）が解析された。これに参加した熊本市立熊本市民病院と済生会熊本病院とともに、国立熊本病院を加えた3施設に発症7日以内に入院した急性期虚血性脳血管障害患者を対象として、前向きに登録し調査した。臨床病型は、臨床症候、頭部X線CT、MRI、神経超音波検査、心電図（12誘導、24時間）、心エコー（経胸壁、経食道）などによりNINDSの脳血管疾患の分類IIIに従い、ラクナ（LBI）、アテローム血栓性（ATBI）、心原塞栓性（CEBI）、一過性脳虚血発作（TIA）、その他および分類不能（CIU）

に分類した。重症度はNIHSSで評価した。在院日数は入院日と退院日から算出した。退院時状況は、歩行、杖歩行、車椅子、寝たきり、死亡に分類した。退院先は、自宅退院、転院、死亡、院内転科、その他に分類した。またmodified Rankin Scale（mRS）でも評価した。院内転科の場合、転科日までを入院日数とし、同日の状況で退院時状況を評価した。1年後の転帰は、アンケート用紙を郵送して調査した。

C. 研究結果

登録された患者総数は806例で平均年齢71.0±12.2歳、男性459例（69.0±11.7歳）、女性347例（73.8±12.2歳）であった。各施設の登録患者数は、熊本市民病院224例、済生会熊本病院508例、国立熊本病院74例であった。

臨床病型の頻度のLBI201例（25.0%）、ATBI162例（20.1%）、CEBI236例（29.4%）、TIA98例（12.2%）、CIU107例（13.3%）であり、CEBIの頻度が高かった。

入院時の重症度は、NIHSSの総合点で平均8.2±8.2、中央値5であった。入院時の重症度は軽症例（NIHSS score≤6）と考え

られる症例が 55.5%、重症例 (NIHSS \geq 15) が 20.4%であった。臨床病型毎の NIHSS 平均点は LBI 3.9 ± 3.5 、ATBI 7.9 ± 6.5 、CEBI 14.6 ± 8.9 、TIA 2.0 ± 3.4 、CIU 9.2 ± 8.7 であり、CEBI の重症度が高かった。

平均在院日数は 17.3 ± 17.4 日、中央値が 14 日であった。入院時の重症度別に在院日数を比較すると、NIHSS 6 以下の軽症例は多くが 14 日以内に退院していた。NIHSS 15 以上の重症例であっても在院日数が長くなる傾向はなかった。

退院時状況は、独歩 391 例 (48.5%)、杖歩行 69 例 (8.6%)、車椅子 159 例 (19.7%)、寝たきり 122 例 (15.1%)、死亡 45 例 (5.6%) であった。歩行可能例は独歩、杖歩行あわせて約 6 割であった。

急性期病院からの退院先は、他の病院 (主にリハビリ専門病院) への転院が 44.1%、自宅への退院が 42.7%、その他 (院内転科など) が 7.6%、死亡が 5.6%であった。退院先毎の在院日数は、自宅退院例 12.5 ± 20.7 日、リハ転院例 22.7 ± 14.5 日、死亡例 13.7 ± 15.8 日であった。入院から 7 日、14 日、21 日、28 日の時点で、自宅退院例はそれぞれ 23.1%、76.6%、95.0%、98.8%が、リハビリ転院例は 1.7%、27.6%、62.1%、79.3%が退院していた。

退院時の mRS は、平均 2.5 ± 2.0 、中央値 2、1 年後の mRS は平均 3.0 ± 2.2 、中央値 3 であった。自宅退院患者の退院時 mRS は平均 0.8、転院した患者の mRS は平均 3.7 であった。1 年後にはそれぞれ mRS は、平均 1.4、3.8 であった。

D, E. 考察および結論

熊本市内の 3 施設の急性病院において 24 時間態勢で脳梗塞急性期例を受け入れて積極的な治療を展開しても重度障害例などが多く存在する。またリハビリテーションを行っても 1 年後の転帰が全体としては上がっていない。今回、レムナントリポ蛋白が脳梗塞の危険因子になり得る可能性を考え、脳梗塞の臨床病型 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症) ごとに違いについて調べる。当院のみで現在 100 例以上の症例を登録しており、今後も症例登

録を続行し、脂質と脳梗塞の再発について臨床病型ごとに検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金 健康科学総合研究事業研究報告書, 2000

2) 蔵元聖子、平野照之、橋本洋一郎、米原敏郎、内野 誠: 地域完結型と病院完結型脳卒中診療態勢の比較. 脳卒中 25: 245-251, 2003

3) 平野照之、橋本洋一郎、米原敏郎、徳永誠、内野 誠

地域完結型脳卒中診療態勢 - 熊本市神経内科関連 3 施設の虚血性脳血管障害診療状況-. 脳卒中 24: 201-207, 2002

4) 橋本洋一郎、稲富雄一郎、平野照之、米原敏郎、内野 誠: 脳卒中クリティカルパスの現状. 脳卒中 24: 460-467, 2002

5) 橋本洋一郎、平野照之、米原敏郎、徳永誠、内野 誠: 脳卒中の診療体制 - 地域完結型-. 脳卒中 23: 364-369, 2001

6) Hashimoto Y, Terasaki T, Yonehara T, Tokunaga M, Hirano T, Uchino M: Critical pathway and hospital - hospital cooperation in acute stroke - reduction of the length of hospital stay-. Interventional Neuroradiology 6 (Suppl 1) 251-255, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

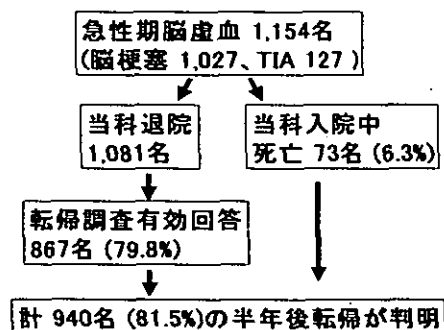
分担研究者 米原敏郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 医長
研究協力者 稲富雄一郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 医員
内野 誠 熊本大学大学院脳神経科学講座神経内科 教授

【目的】虚血性脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作）患者・家族の自己評価をもとにした転帰調査を行うこと。【方法】発症7日以内に入院となった虚血性脳血管障害1,154名を対象とし、回復期リハ算定期限である半年後の転帰を往復はがきを用いた患者アンケートにより調査し入院時状態と比較した。【結果】要介護が29%、死亡が12%であった。脳梗塞後にQOLが著明に低下し、そのために依然として社会的入院が多く、在宅支援強化策が必要と考えられた。【総括】脳梗塞は依然として死亡率が高く、急性期に救命できても高度の機能障害を残すことが示された。

脳梗塞急性期治療や慢性期管理の妥当性を検証するためには、信頼性の高い転帰調査が重要となる。往復はがきを用い、虚血性脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作）患者・家族の自己評価をもとにした転帰調査を行った。この結果について検討し、今後の研究について述べる。

2000年10月から2002年9月までの24ヵ月間に済生会熊本病院神経内科に入院した患者2,143名中、発症7日以内に入院となった虚血性脳血管障害1,154名を対象とした。方法は、回復期リハビリテーション病棟である半年後の転帰を、往復はがきを用いた患者アンケートにより調査し(図1)、入院時状態と比較した。

発症 7 日以内入院の急性期脳虚血患者 1, 154 名の内訳は脳梗塞 1, 027 名、TIA 127 名であった。このうち当科入院中に死亡した 73 名 (6. 3%) を除く 1, 081 名に転帰調査はがきを郵送した結果、867 名 (79. 8%) から有効回答が得られた。死亡例とあわせた計 940 名 (81. 5%) の半年後転帰が判明した (図 2)。



転帰調査アンケートは効果

[illegible]

半年後ADLの転帰は modified Rankin Scale 0 (症状なし) が25%、1 (障害なし) 23%、2 (自立) 11%、3 (軽介助) 8%、4 (半介助) 9%、5 (全介助) 12%、6 (死亡) 12%であった(図3)。これは発症急性期の当院入院時および入院10日目の神経症候の重症度と相関していた。記載された死亡日によって算出した累積死亡率は、14日後6.1%、1ヵ月後7.7%、3ヵ月後10.5%、6ヵ月後12.4%のように推移した(図4)。

半年後居住環境は、自宅 69%、施設 3%、病医院 16%、死亡 12%であり、帰宅困難例の 84%が病医院を利用していた（図 5）。

栄養面の転帰は、経口摂取 79%、経鼻胃管 4%、胃瘻 1%、経静脈栄養 4%、死亡 12%であった(図 6)。9%の経口摂取を未獲得例のうち、胃瘻造設は 9%、自宅復帰は 4%のみであった。

半年後ADL転帰 (modified Rankin Scale)

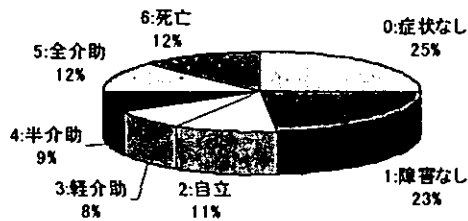


図 3

ハザード(死亡)曲線

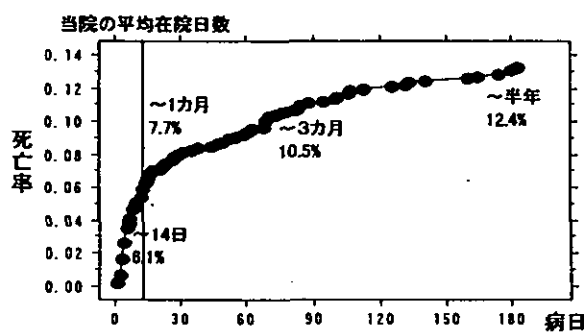


図 4

半年後転帰(居住面)

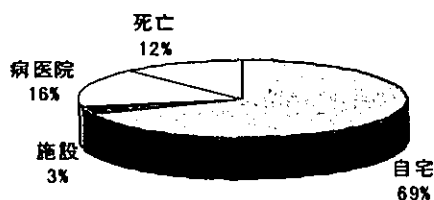


図 5

半年後転帰(栄養面)

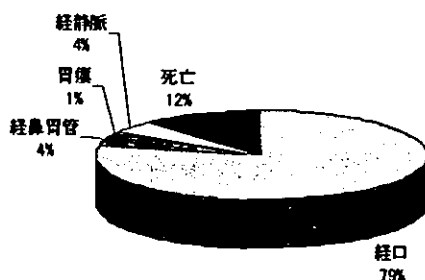


図 6

D. E. 考察と結論

今回の調査から浮かび上がったことは、①欧米と比しても互角以上の良好な ADL、経口摂取を獲得していた。②依然として社会的入院が多く、在宅支援強化策が必要と考えられた。③自宅退院の障壁として摂食障害が大きな問題として存在した。胃瘻普及を促進することが有効な対策のひとつとなる可能性がある。

質問事項を絞り込めば、往復葉書によるアンケート調査でも患者の転帰を把握することが可能であった。今回、レムナントリボ蛋白が脳梗塞の危険因子になり得る可能性を考え、脳梗塞の臨床病型(ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症)ごとに転帰に与える影響の違いについて調べる。現在行っている症例登録を続行し、脂質と脳梗塞の再発との関係についてさらに詳細な項目を用いた転帰調査法を用いて検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 1) 稲富雄一郎、米原敏郎、藤岡正導、内野誠：虚血性脳血管障害の半年後転帰。脳卒中。26:212, 2004
- 2) 蔵元聖子、平野照之、橋本洋一郎、米原敏郎、内野 誠：地域完結型と病院完結型脳卒中診療態勢の比較。脳卒中 25: 245-251, 2003
- 3) 中島誠、稲富雄一郎、米原敏郎、藤岡正導、内野誠：脳梗塞急性期の嚥下障害と入院時嚥下評価の意義。環境感染。18:1-5, 2003
- 4) 山田浩二、河波恭弘、稲富雄一郎、米原敏郎、藤岡正導：心内血栓が残存した急性期心原性脳塞栓症患者の早期離床。総合リハ。31:275-280, 2003
- 5) 徳永誠、稲富雄一郎、米原敏郎、橋本洋一郎、内野誠：急性期虚血性脳血管障害入院患者の身体合併症の頻度。国立熊本病院雑誌。3:19-22, 2003
- 6) 平野照之、橋本洋一郎、米原敏郎、徳永 誠、内野 誠：地域完結型脳卒中診療態勢 本洋一郎、稲富雄一郎、平野照之、米原敏郎、内野 誠：脳卒中クリティカルパスの現状。脳卒中 24: 460-467, 2002
- 7) 河島英夫、河波恭弘、米原敏郎：脳梗塞クリニカルパスにおける座位耐性訓練中の血圧低下が理学療法治療経過に及ぼす影響。日本クリニカルパス学会誌。4:11-17, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の
前向き追跡ランダム化比較試験におけるデータ管理

分担研究者 比江島欣慎 山梨大学総合分析実験センター 助教授

研究要旨 【目的】 大規模長期追跡臨床研究でのインターネットを利用したデータ収集における、安全かつ効率的な収集・管理・運営支援システムの確立とその運用方法の検討。【方法】 システム作成において、長期追跡データの入力に耐えうるユーザーインターフェースおよび運営支援プログラム開発の為に、システム利用者となる医師などから情報収集を行った。その結果に基づき、最適と思われる収集・管理運営支援システムを立案・開発した。試験運用にて問題点の洗い出し、本運用を行った。【結果】 質の高いデータ収集を可能にすると思われる、収集・管理・運営支援システムを構築した。

A. 研究目的

近年、Evidence Based Medicine (EBM) が医療分野で広く議論され、現場に浸透しつつある。あわせて、evidence の創造を担う臨床研究が注目され、Discover のような多くの患者を長期間追跡する臨床研究が行われるようになってきている。こうした大規模長期追跡臨床研究では、いかに効率よくデータを収集・管理し、データの品質を保証するかが重要となる。

Discover は長期追跡を伴う研究であり、データの欠測が起こりやすく、それによるデータの品質低下は研究結果に大きな影響を与える。併せて、データ収集効率化のためにインターネットを利用するため、データの収集・管理上、品質の維持だけではなく、収集されたデータの安全性の確保にも配慮する必要性が出てくる。そこで、本研究では Discover でのデータ収集・管理および研究運営支援において安全かつ効率的なシステムを確立し、その運用方法に関して検討を行った。

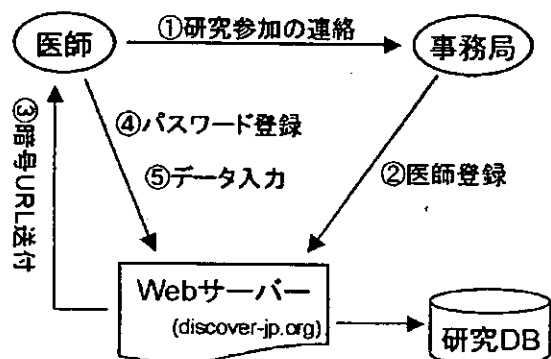
B. 研究方法

Discover では、研究に参加する医師によってインターネット経由でデータ入力が行われる。研究データが外部に漏洩したり、不正に改竄されたりすることを防ぐため、関係者との打ち合わせを行った。また、日常の診療業務に加えて、研究に関わるデータの収集およびその入力作業を行わなければならない医師にとって、システムのインターフェースは、作業の効率化だけでなく、誤入力の防止、欠測の防止などの点で重要視される。そこで、ユーザーとなる医師からのシステムに対する要望を調査するとともに、現在他の研究にて運用されているシステムに関して、特に、研究運営の支援プログラムについての調査を行った。その結果にこれまでのデータ管理経験を反映し、収集・管理・運営支援システムの立案・開発を関係者と協力して行った。併せて、収集後に行われる統計解析を念頭に置き、薬剤割付のランダム化のプロセスおよび生成されるデータベースの構造に関して検討を

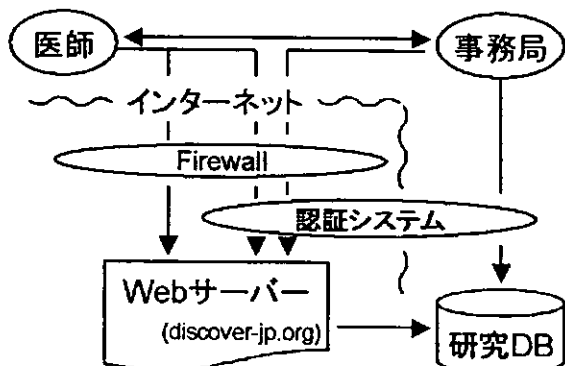
行い、その結果をシステムに反映させた。完成したシステムに関しては、試験運用にて医師にデモデータの入力を行ってもらい、問題点の抽出、インターフェースの改良等を行い、本運用に至った。

C. 研究結果

Discover において収集される各種データの安全性を確保するために、データ収集・



管理システムは下図に示す形態をとった。基本的に、研究データベースはインターネットの外側に配置し、インターネット上からのアクセスはWebサーバー以外にはできないようにした。また、Webサーバーのアクセスに関しても、ファイヤーウォールや認証システムを導入し、安全性の向上に努めた。認証システムの導入にあたっては、研究に参加する医師の登録から、患者データの登録に至るまでの作業を下図のように行うことで、円滑に行うことができる形態となった。



データ入力のインターフェースに関しては、次の点に注意を払った検討がなされ作成さ

れた (<http://www.discover-jp.org> 参照)。

1. なるべく少ない操作で一連の作業が完結すること。
2. 次に行わなければならない操作を分かりやすくすること。
3. データの進捗状況を明確に示すこと。

D. 考察

本研究において Discover におけるデータ収集・管理および研究運営を支援するシステムを作成したが、現在、本運用におけるシステム利用の多くは参加医師および被験者の登録が主で本格的な稼働にはまだ至っていない。今後の本格稼働において、本システムの運用等についての考察を行いたい。

E. 結論

本研究により、Discover において質の高いデータ収集を可能にすると思われる、データ収集・管理および研究運営を支援するシステムが作成された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

なし。

学会発表

1. 比江島欣慎, 寺田信幸: 質の高い臨床研究を行うための研究支援のあり方～臨床研究支援部門の設置と現状～, 「医学、看護学分野における統計解析」研究会, 2003, 11 月.
- H. 知的財産権お出願・登録

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の
前向き追跡ランダム化比較試験におけるデータ収集システム

分担研究者 寺田信幸 山梨大学総合分析実験センター 助教授

研究要旨 【目的】大規模長期追跡臨床研究に必要となる、安全かつ効率的なデータ収集・管理・運営支援システムをインターネット上に確立する。【方法】インターネットを利用し、安全にデータ収集可能なネットワーク環境の検討を行なった。システムを構築するに当たり、利用者となる医師などから長期追跡データの入力に耐えうるユーザーインターフェースおよび運営支援プログラム開発に必要な情報収集を行った。それらの情報を基に最適と思われる収集・管理運営支援システムを立案・開発した。試験運用にてセキュリティチェックおよびシステム上の問題点を洗い出し本運用を行った。【結果】インターネットを利用し、安全にかつ質の高いデータ収集を可能にすると思われる、データ収集・管理・運営支援システムを構築した。

A. 研究目的

近年、Evidence Based Medicine (EBM) が医療分野で広く議論され、現場に浸透しつつある。それにともなって、evidence の創造を担う臨床研究が注目され、多くの患者を長期間追跡する大規模長期追跡臨床研究が必要とされている。大規模長期追跡臨床研究においては、いかに効率よくデータを収集・管理し、データの品質を保証するかが重要ポイントとなる。

本試験は長期追跡を伴う研究であり、データの欠測が起こりやすく、それによるデータの品質低下は研究結果に大きな影響を与える。また、データを効率よく収集するためにはインターネットを活用する必要がある。データの収集・管理上、品質の維持だけではなく、収集されたデータの安全性の確保にも配慮する必要性が出てくる。そこで、本試験ではデータ収集・管理および研究運営支援においてインターネットを活用した安全かつ効率的なシス

テムを確立し、その運用方法に関して検討を行った。

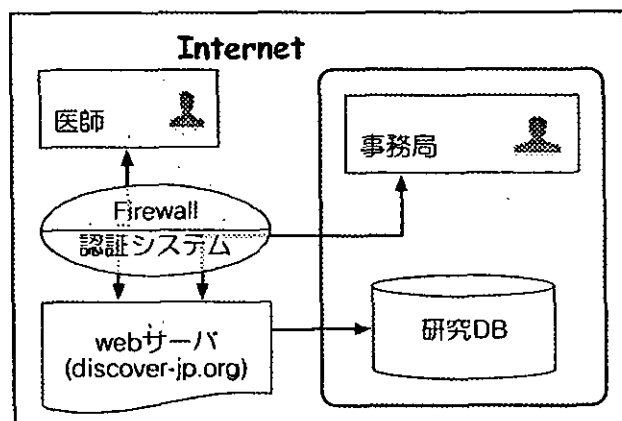
B. 研究方法

本試験では、研究に参加する医師によってインターネット経由でデータ入力が行われる。研究データが外部に漏洩したり、不正に改竄されたりすることを防ぐため、ネットワーク環境も含めシステムのセキュリティ確保に関する検討を行なった。また、日常の診療業務に加えて、研究に関わるデータの収集およびその入力作業を行わなければならない医師にとって、システムのインターフェースは、作業の効率化だけでなく、誤入力の防止、欠測の防止などの点で重要視される。そこで、ユーザーとなる医師からのシステムに対する要望をヒヤリングにより調査した。現在他の研究にて運用されているシステムに関しても、研究運営の支援プログラムを中心に調査を行った。それらの調査結果にこれまでのデータ管理経験を反映し、収集・管

理・運営支援システムの立案・開発を関係者と協力して行った。併せて、収集後に行われる統計解析を念頭に置き、薬剤割付のランダム化のプロセスおよび生成されるデータベースの構造に関して検討を行い、その結果をシステムに反映させた。完成したシステムに関しては、試験運用にて医師にデモデータの入力を行ってもらい、問題点の抽出、インターフェースの改良等を行い、セキュリティチェックを行なった上で本運用に至った。

C. 研究結果

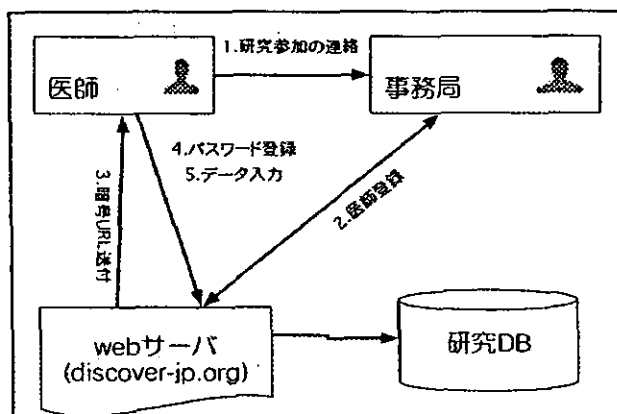
基本ソフト（OS）はLinuxとし、データベースソフトは、OracleDBを用いて構築した。全ての利用者は、コンピュータ等専門知識がなくても利用できるよう、Webブラウザを利用して全ての操作が行える様にした。また、利用者はユーザIDとパスワードにより認証を行うことにより、システムの利用が可能となり、ログイン時に利用者区分（システム管理者、事務局、担当医）が自動的に設定される。インターネット上での通信の安全性を確保するため、独自ドメイン（discover-jp.org）を取得した上で、ペリサインにより正規の認証を受け、通信はすべて暗号化（40bit～128bit対応）されるようSSL通信機能を実装した。



システム構成は上図に示す形態とし、試験データを蓄積するデータベースはインターネットから切り離れた別セグメントに配置し安全性を確保した。インターネット上からのアクセスはWebサーバーのみとし、データ入力完了時

にはデータベースシステムに引き渡され、Webサーバーにはデータは残さないことにした。したがって、登録担当医もデータ登録確定後はデータ参照、修正は行えない。また、Webサーバーのアクセスに関しても、ファイヤーウォールや認証システムを導入し、安全性の向上に努めた。認証システムの導入にあたっては、研究に参加する医師の登録から、患者データの登録に至るまでの作業を下図のように行うことで、円滑に行うことができる形態となった。

データ入力のインターフェースに関しては、
1. なるべく少ない操作で一連の作業が完結すること
2. 次に行わなければならない操作を分かりやすくすること
3. データの進捗状況を明確に示すことなどに注意を払った検討がなされ作成された。



（<http://www.discover-jp.org> 参照）。

D. 考察

本試験研究におけるデータ収集・管理および研究運営を支援するシステムを作成したが、現在、本運用におけるシステム利用の多くは参加医師および被験者の登録が主で本格的な稼働にはまだ至っていない。今後の本格稼働において、本システムの運用等についての考察を行いたい。

E. 結論

インターネットを利用し、安全にかつ質の高いデータ収集を可能にする、データ収集・管理・運営支援システムを構築した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

なし。

学会発表

1. 比江島欣慎、寺田信幸：質の高い臨床研究を行うための研究支援のあり方～臨床研究支援部門の設置と現状～、「医学、看護学分野における統計解析」研究会、2003、11月。

H. 知的財産権お出願・登録

1. 特許取得：なし。
2. 実用新案登録：なし。
3. その他：特記すべきことなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者 氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hironobu Fukushima et al.	Prognostic value of remnant-like lipoprotein particles levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus	Journal of the American College of Cardiology	in press	in press	2004
Osamu Honda, et al.	Echolucent Carotid Plaques Predict Presence of Complex Coronary Plaques and Future Coronary Events in Patients with Coronary Artery Disease	Journal of the American College of Cardiology	in press	in press	2004

20030172

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。