

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
HMG-CoA阻害剤の予防効果に関する研究

平成15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学 教授)

平成16(2004)年4月

目次

I. 総括研究報告

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 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…………… 15

研究組織の役割…………… 19

J-STARS 資料

「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」

試験実施計画書（付録含む）…………… 25

同意説明文書…………… 73

3 試験同時同意型同意説明文書…………… 81

研究協力施設一覧…………… 89

脂質の国際標準化へのご案内…………… 93

NIHSS の評価解説用紙…………… 95

市民公開講座ポスター…………… 97

高感度 CRP 検査サブスタディ資料

「高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の高感度 CRP 濃度へ及ぼす効果に関する研究」

試験実施計画書…………… 99

同意説明文書…………… 111

研究協力施設一覧…………… 119

高感度 CRP の互換性検討へのご案内…………… 123

松本班における高感度 CRP 値の互換性の検討について…………… 125

頸動脈エコー検査サブスタディ資料

「高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果に関する研究」

試験実施計画書…………… 131

同意説明文書…………… 145

研究協力施設一覧…………… 153

超音波検査技量認定（標準化）のご案内	155
記録時の注意時項	157
超音波検査技量認定証	158

Web 症例登録・報告システム資料

施設登録・症例登録の手順のご案内	159
症例登録・追跡報告のための Web 入力画面	163

予備調査研究資料

「虚血性脳血管障害と高脂血症の関係（J-STARS-C）および虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発症と高脂血症およびスタチン使用の有無などの関係（J-STARS-L）についての調査」	
試験実施計画書	183
同意説明文書	191
研究協力施設一覧	193
予備調査データベース Ver.2.0	195

中央臨床試験審査委員会（IRB）システム資料

中央 IRB に関して	211
臨床試験申請書	212
臨床試験審議依頼書	213

II. 分担研究報告

〈分担研究報告書〉

頸動脈硬化プラークの性状に及ぼす炎症機転の関与	215
北川一夫	

〈研究報告書〉

退院時転帰が良好であった高脂血症を伴うアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の臨床的特徴に関する検討（J-STARS-C）	217
野村栄一 他	

〈研究報告書〉

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---脂質検査の標準化	223
中村雅一	

〈研究報告書〉	
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---高感度 CRP 検査の標準化.....	229
中村雅一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	235
IV. 研究成果の刊行物・別刷	
書籍.....	265
雑誌.....	531

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
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)



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血管障害の既往のある被験者を対象として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）による脳卒中の再発防止、痴呆の発症予防、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評価するために多施設共同ランダム化大規模臨床試験「Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS」を実施する。本年度は、質の高いエビデンスを確立する目的で、プロトコルのさらに詳細な検討を行い、国際的に通用する試験プロトコルを完成させた。本研究では約 3000 例の目標症例数の登録のために、1 施設あたり約 30 例の症例登録が可能な全国の脳卒中診療の中核施設 110 施設より研究協力の応諾を得た。研究組織は、国際標準を踏まえた試験運営のために、データセンター、独立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けた。脂質検査・高感度 CRP 検査・頸動脈エコー検査などの各臨床検査については、国際標準レベルの質を確保する目的で各標準化プロトコルに従って標準化を実施した。データ入力の効率化と正確性の確保のためにインターネットを介した Web 症例登録・報告システムを構築し、倫理委員会の承認を受けた施設より順次症例登録を開始した。さらに、予備調査研究として J-STARS に症例登録が期待される患者群の臨床的特徴の解析を目的とした横断的研究（J-STARS-C）と、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調査し、J-STARS の解析の参考資料とすることを目的とした縦断的研究（J-STARS-L）を実施した。

このように平成 15 年度は、医学的有用性が高く科学的かつ独創的なプロトコルの確定、Web 症例登録・報告システムの完成、データセンターの運用開始、各臨床検査の標準化など臨床試験を実施するための準備を完了し、平成 16 年 3 月より症例登録を開始した。来年度は、完成したプロトコルを遵守した試験を遂行し、Web 症例登録・報告システムや、全国を 6 ブロックに分けた地区推進委員会を活用して、症例登録の促進と症例追跡の推進を図る予定である。

分担研究者

東儀英夫	岩手医科大学 名誉教授
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 副院長
北川一夫	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 講師

A. 研究目的

本研究「Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 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血管障害の既往のある被験者を対象とした多施設共同ランダム化大規模臨床試験を企画・実施し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の脳卒中の再発防止、痴呆の発症予防、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評価することを目的とする。

B. 研究方法

平成 15 年度は、研究協力施設約 120 施設、目標症例数 3000 例の多施設共同ランダム化比較試験を実施するためのプロトコルを確定することを目的とし、具体的な症例選択規準、症例登録とランダム化の方法、試験デザイン、評価項目についてさらに詳細な検討を行うとともに、生物統計専門家による科学的根拠に基づいた目標症例数の設定、統計解析手法の策定を行った。また、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、J-STARS データセンターを開設し、インターネットを活用した Web サイトで症例登録・報告を行なうシステムを構築した。さらに、付随研究として高感度 CRP 検査サブスタディと頸動脈エコー検査サブスタディの2つを企画し、スタチンが高感度 CRP レベルおよび総頸動脈内中膜複合体厚 (intima-media complex thickness, IMT) に及ぼす影響を評価するために、各プロトコルの策定および検査の標準化について検討した。さらに、脳卒中の再発と高脂血症の既往の有無あるいはスタチンの使用の有無等の関係を統計学的に検討することを目的とした縦断的な予備調査研究 (J-STARS-L) を開始した。平成 16 年 3 月には、症例登録推進を目的とした市民公開講座を広島大学病院にて開催し、今後全国各地で同様の市民公開講座を開催する予定である。

〔倫理面への配慮〕

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施する。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こととしており、本研究への参加を拒否した場合でも、決して被験者に不利益が生じないように十分に配慮する。研究協力施設においては、担当医師が同意説明文書を用いて、本研究の意義・目的・方法、期待される利益および起こりうる危険性、研究資料の入手・閲覧、プライバシーの保護などについて説明を行い、被験者がその内容を理解した上で同意を得る。また、同意後でも被験者の権利によりいつでも同意撤回できる旨を説明する。

本研究では、インターネットを介した Web サイトへの入力により症例報告を行うが、研究協力施設では、責任者以外は識別できないように、被験者氏名はイニシャルに変換し、カルテ番号に代わる番号として被験者識別番号を付し、また、データセンターでは、登録施設と被験者識別番号より登録番号を付し、データ管理を行うなど、個人情報保護のために最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. 予備調査研究

野村、小林研究協力者は、予備調査研究として J-STARS に症例登録が期待される患者群の臨床的特徴の検討を目的とした横断的研究(J-STARS-C)と、J-STARS の解析の参考資料を得ることを目的として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調査する縦断的研

究(J-STARS-L)を企画・実施した。なお、本予備調査研究は、日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門の協力を得て実施した。

1) 横断的研究(J-STARS-C)

J-STARS-C は、脳卒中データバンクに 2002 年までに登録された初発の脳梗塞の症例のうち、J-STARS に登録可能と予想される症例として、米国国立神経疾患・脳卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)分類でアテローム血栓性脳梗塞もしくはラクナ梗塞と診断され、退院時の日常生活動作(Activity of Daily Living, ADL)が modified Rankin Scale(mRS)で 0-3 であった 1487 例を抽出し、それらを高脂血症の有無により 2 群に分類して、高脂血症を伴う群について年齢分布、治療の有無等を詳しく検討するとともに、両群の年齢、性別、他の生活習慣病、虚血性心疾患の既往の割合、アテローム血栓性脳梗塞の占める割合等について比較検討した。2 群間の比較は Mann-Whitney の U 検定および χ^2 二乗独立性の検定により解析した。その結果、全症例の年齢分布は 45-59 歳が 23%、60-80 歳が 63%と、45 歳以上 60 歳未満の比較的若年者にも 23%と多くの症例がみられた。さらに年齢別の高脂血症の合併頻度を検討したところ、比較的若年者のほうが高脂血症の合併頻度が高いことが明らかになった。また、高脂血症を伴う群は伴わない群に比べ、脳梗塞の発症年齢(65.3 歳 vs.68.4 歳)が低く、高血圧(70.9% vs.61.0%)あるいは糖尿病

(42.2%vs.25.7%)の合併率が高く、虚血性心疾患の既往約10%、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の比率は約4:6であった。これらの解析結果をもとにJ-STARSの症例選択基準を再検討し、確定した。このように横断的研究の結果はJ-STARSの症例選択基準の確定に大きく貢献した。

2) 縦断的研究 (J-STARS-L)

J-STARS-Lは、虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発症、特に脳卒中の再発と高脂血症の既往の有無あるいはスタチンの使用の有無等の関係を統計学的に検討することを目的として、前向きの症例登録による追跡調査を行う観察研究である。J-STARSは、スタチン非投与群の脳卒中発症率を5%と仮定して必要症例数を3000例と算出しているが、J-STARS-Lの登録症例の中からJ-STARSの症例選択基準に合致するものを抽出し、プラバスタチン投与群およびスタチン非投与群の年間脳卒中再発率などの情報を得ることができるため、成果が期待されている。本年度は、脳卒中データバンクとリンクしたオプション項目を記入するための症例登録・追跡用ソフトを作成し、J-STARS-L参加34施設に配布した。目標症例数600例、症例登録・追跡期間は2年間で、特定の施設へのバイアス(偏り)が生じないようにするために1施設の登録目標数は約30例とし、平成15年9月1日から症例登録を開始した。本年度は、第1回報告(平成15年11月)、第2回報告

(平成16年1月31日)の計2回、各施設における症例登録状況を電子メールもしくはFAXにて調査した結果、平成16年1月31日現在で290例の登録を完了し、症例登録数の総数では目標症例登録数の約半数を達成した。調査した症例登録状況は、一覧表およびグラフ化して各施設にEメールで公開し、特に登録数の少ない施設の参加意識を高めた。平成16年10月には第1回追跡調査(中間報告)を予定しているため、本年度同様、定期的(3ヶ月毎)に症例登録状況を把握し、引き続き症例登録の促進を図る。また、登録症例に関する個人情報の漏洩防止を厳格に遵守しながら、各施設の登録状況を中央事務局の管理者が随時確認することが出来るよう、現在各施設に配布している症例登録・追跡用ソフトを更新する予定である。

2. プロトコル再検討・確定

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血管障害の既往のある患者を対象として、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の脳卒中の再発防止、痴呆の発症予防、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評価するために多施設共同ランダム化比較試験を企画した。本年度は、運営委員会(3回)とプロトコル会議(4回)でプロトコルのさらに詳細な検討を重ね、全体会議、キックオフ会議で各施設からの意見を取り入れ、プロトコル委員(峰松・内山・

井林分担研究者・福島・折笠・永井研究協力者ら)により以下の1~4についてプロトコルの改訂を行った。その結果、対象症例は発症後1ヶ月以上3年以内に心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中既往があり、年齢が45歳以上80歳以下の高脂血症と診断され、血清コレステロールは180mg/dl以上240mg/dl以下の患者とし、プラバスタチン投与群1500例、スタチン非投与群1500例の2群において、平均追跡期間5年間にわたり、脳卒中再発率、痴呆発症率、頸動脈病変の進行度、副作用発現率等につき比較検討することを確定した。

1) 試験デザインの再検討

本研究は PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint : 前向き、無作為、オープン、エンドポイントブラインド) デザインによる多施設共同比較試験であり、目標症例数は3000例、症例登録期間2年間、症例追跡期間4年間(平均追跡期間5年間)と設定した。Web経由で被験者を登録し、脳卒中病型(アテローム血栓性脳梗塞 vs. それ以外)、高血圧の有無、糖尿病の有無により層別して、プラバスタチン投与群1500例:スタチン非投与群1500例(1:1)に割り付ける。当初のプロトコル原案では、水溶性スタチンのプラバスタチンと脂溶性スタチンのアトルバスタチンおよびプラセボを使用する3群間比較試験を検討していた。しかし、わが国においては医師主導の臨床試験に対する補償

制度がないなど医師主導の臨床試験においてプラセボを用いる環境が整っていないことなどの理由により、本研究は被験薬としてプラバスタチン単剤を用いてスタチン投与群と非投与群の2群間比較非盲検試験を実施することに決定した。このように本研究は、医師主導の承認申請を目的としない臨床試験としてスタチンの脳卒中の再発予防効果のエビデンスを確立する目的で実施する。

2) 症例選択規準の再検討

J-STARS-C の研究成果を参考資料とし、J-STARS の症例選択規準を変更・決定した。選択規準の主な変更点は以下のとおりである

① 脳卒中の病型分類

本研究では、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脳卒中の病型分類に、TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke) 分類を採用することを決定している。TOAST 分類は、本邦において最も広く認識されている NINDS の脳血管疾患分類第 III 版 (NINDS-III) に比べて、病因別に全ての脳梗塞が論理的に分類されており、本研究のような学術研究には最も合理的であり、正確な客観的評価が期待できる。ただし、TOAST 分類の大血管アテローム血栓症、心原性脳塞栓症、小血管閉塞症の三大病型の名称は一般的ではないため、本研究では NINDS-III の臨床カテゴリーによる脳梗塞の分類の名称を採用し、アテロー

ム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞を用いることとした。

J-STARS-C の解析の結果、アテローム血栓性脳梗塞 673 例で病巣側の頭蓋外主要血管が 50%以上狭窄あるいは閉塞しているのは 122 例 (18.1%)、頭蓋内主要血管については 222 例 (33.0%) であったため、50%以上の狭窄・閉塞がない 48.9%の症例は、TOAST 分類ではアテローム血栓性脳梗塞と診断されないことが明らかとなった。また、ラクナ梗塞 814 例のうち病巣側の頭蓋外主要血管が 50%以上狭窄あるいは閉塞している症例は 23 例 (2.8%)、頭蓋内主要血管については 41 例 (5.0%) であったため、これらの症例は TOAST 分類ではラクナ梗塞と診断されないことが明らかとなった。これらの結果から、NINDS の診断規準で J-STARS に登録可能と考えられるアテローム血栓性脳梗塞あるいはラクナ梗塞と診断された症例の中の多くの症例が、TOAST 分類を用いると、「原因が特定できない脳梗塞 (2 つ以上の機序によって説明され得る脳梗塞)」すなわち「分類不能」に分類され、アテローム血栓性脳梗塞で 50%、ラクナ梗塞で 8%弱が選択規準に抵触することが予想された。そこで、スタチンの効果が見込める症例を出来る限り多く組み入れるために、本年度、症例選択規準を「脳卒中発症後 1 ヶ月以上 3 年以内のアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞」から「発症後 1 ヶ月以上 3 年以内の心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中」と変更した。な

お、エンドポイントの評価も TOAST 分類で行うため、スタチンがどのような脳卒中病型に対して有効であるかを明らかにすることが出来ると考える。

② 年齢

当初の選択規準では 60 歳未満の症例では、脂質代謝と関連しないその他の原因の脳梗塞が多く含まれている可能性があると考えられたため、「年齢が 60 歳以上 80 歳以下」としていた。ところが、J-STARS に登録が見込める症例の年齢分布に関して、J-STARS-C をもとに検討したところ、45 歳未満は 2%、45-59 歳が 23%、60-80 歳が 63%、81 歳以上が 12%と予測された。また、アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の患者においては、若年ほど高脂血症の合併率が高く、45-59 歳にスタチンの効果が期待できる症例が多く見込めることが明らかとなった。そこで、上記のような TOAST 分類で症例選択を行う限り、脂質代謝と関連しない脳梗塞は除外されると考えられることから、より多くの症例を J-STARS に組み入れるために選択基準を「年齢が 45 歳以上 80 歳以下」と変更した。

③ 高脂血症の症例選択規準

北分担研究者は、脳およびその他の血管障害による死亡率と血中脂質レベルとの関係に着目し、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において、治療中の血中総コレステロール値により

層別化した解析を行った結果、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、重篤な脳血管障害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。本研究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スタチンのコレステロール降下作用による脳血管障害の予防効果は少ないと予想され、本研究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。

これらの結果を参考にして、J-STARS 症例選択基準では「高脂血症と診断されていること」、「血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下」とし、プラバスタチンの保険適応である高脂血症と診断されている患者のなかで、高脂血症治療薬の投与の有無にかかわらず、コレステロール値が 180mg/dl～240mg/dl の患者を対象とすることとした。

3) エンドポイントの再策定

① 一過性脳虚血発作（TIA）の診断規 準

主要エンドポイントを「脳卒中再発（TIA を含む）」と設定し、診断が煩雑・

不正確となる可能性が高い一過性脳虚血発作(TIA)について詳細に診断規準を定めた。現在までのところ、国際的に普及している TIA の定義は NINDS 分類により定められたものであることより、NINDS 分類に準じて臨床症状に重点をおいた診断規準とした。すなわち、TIA の典型的症状として内頸動脈系及び椎骨動脈系の症状を挙げるとともに、TIA に特徴的でないおよび TIA とは考えられない症状を詳細に記載した。

② 高次脳機能評価法

森研究協力者は、昨年度に引き続き、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)による痴呆の抑制効果の有無を評価するための高次脳機能検査の手法を検討した。本研究の目的は脳血管障害の再発に対するスタチンの予防効果を検証することであり、スタチンの痴呆の抑制効果については、特異的なアルツハイマー病の病理過程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副次的なものなのかを明らかにする必要がある。そのためには、痴呆が、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生じたのか、それともそのような事象がなく生じたのかを便宜上分類するのが現実的と考えられる。また、脳血管障害の二次予防を評価するという目的から、痴呆の臨床診断基準、重症度分類、認知機能スケールのうちから各一つずつを副次的検討項目として選択するのが合理的であると考え。血管障害を有する患者に生じた痴呆

の場合、アルツハイマー病と血管性痴呆の鑑別が困難なため、脳血管性痴呆とアルツハイマー病の病型分類が比較的明確に区別された DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) の診断基準よりも、痴呆の診断基準である DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R) の方が適していると判断し、DSM-III-R の採用を決定した。痴呆の重症度分類としては臨床痴呆評価尺度 (Clinical Dementia Rating, CDR) を採用した。CDR 得点は一定の規則に従って算出されるためデータセンターの協力の下、Web 症例報告時にインターネット上で総合得点が自動的に計算できるよう検討し、実用化した⁽¹⁾。認知機能スケールとしては Mini-Mental State Examination (MMSE) を採用した。また、脳卒中重症度の判定には米国国立衛生研究所脳卒中重症度スケール (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) を使用することとし、各施設における評価作業の支援を目的として評価項目解説用紙を作成した^{(2),(3),(4)}。この解説用紙を参考にすることで、担当医師は本来の NIHSS の評価方法を再認識することができ、正確な評価および評価の標準化が可能であると考えられる。

4) 脂質検査の標準化

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、リスクファクターで

ある脂質、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されている。そこで、本研究において重要測定項目である脂質、特に総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールについては、その正確性と再現性の確保のために、米国厚生省疾病管理・予防センター 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に基づき、世界に通用するレベルで標準化を実施することとした。本年度、中村研究協力者は、研究協力施設 110 施設のうち 107 施設が外部委託を行う SRL 社 (八王子第 2 ラボラトリー) の日立 7170 による脂質の測定を標準化するとともに、自施設において脂質の測定を行う 3 施設のうち 1 施設に対する標準化を完了した。また、標準化方法などに関する各施設からの質問に対して Q&A を配布することにより共通認識をはかり、標準化に対する意識レベルを高めた。

3. Web 症例登録・報告システムおよびデータセンターの構築

本研究において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。福島・永井研究協力者は、先端医療振興財団臨床研究情報センター内に J-STARS データセンターを開設し、症

例報告を行なうための症例報告書 (CRF) の書式を作成し、Web 症例登録・報告システムを完成させた。WebCRF は担当医師がインターネットを介して直接 Web サイト上にデータを入力することにより、必要なデータのみを簡潔かつ迅速に得ることが出来る利点がある。また、データの質と信頼性を確保するために、データセンターにおいては値 (範囲) チェック、論理チェックのプログラムにより入力されたデータをチェックし、各施設においては担当医師と異なる他の医師が、カルテと WebCRF に入力したデータとの照合を行なうシステムを確立した。WebCRF は臨床試験の迅速化のために有効な技術であるため、今回のような大規模臨床試験を実施するために Web 症例登録・報告システムを構築した意義は非常に大きいと思われる。

4. 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、編成した。国際標準を踏まえた組織編成とし、臨床試験の品質を管理するために、データセンター、独立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けた。当初から、生物統計専門家が加わり、科学的根拠に基づいた目標症例数の設定や統計解析手法の策定を行った。また、全国を6ブロックに分けて地区推進委員会を設置し、地区

毎にその地区に属する研究協力施設の責任者と実務担当者を招集して、症例登録の促進と症例追跡の推進について検討するために推進会議を開催する。加えて、各地区推進委員会が中心となり、地域住民に対する脳卒中および高脂血症に関する知識の普及と本研究の被験者募集、被験者の研究参加の継続を支援する目的で市民公開講座を開催する。

5. 研究協力施設の選定

本研究では症例登録数約 3000 例を目標とし、1 施設あたり約 30 例の症例登録が可能な施設 120 施設程度を必要とする。そのために、全国の脳卒中診療の中核施設約 160 施設に本研究への参加を要請し、現在 110 施設より参加の応諾を得ており、倫理委員会の承認を得られた施設から順次、研究を開始した。

6. 高感度 CRP 検査サブスタディ

1) プロトコルの完成

本研究の使用薬剤であるスタチンは脂質低下作用以外に抗炎症作用を介して動脈硬化進展抑制効果を有することが報告されている。炎症マーカーである高感度 CRP は心血管疾患発症の独立した予測因子であることから、J-STARS のサブスタディ (付随研究) として虚血性脳卒中患者における高感度 CRP 測定を行い、高感度 CRP レベルの推移、スタチンの高感度 CRP に及ぼす影響を検討する。北川分担研究者は本年度、頸動脈超音波検査で観

察されるアテローム硬化性プラークの超音波輝度と高感度 CRP、インターロイキン-6 (IL-6) などの血液中炎症マーカー濃度との相関性を検討し、炎症マーカー濃度測定の有用性を明らかにした。さらに、本サブスタディのエンドポイント、統計解析手法についても検討しプロトコルの原案を作成した。折笠研究協力者は他のスタチンの大規模臨床研究の実績を参考として症例数設定を見直し、目標症例数を 1200 例と設定した。高感度 CRP 測定時期は、J-STARS 臨床検査時期とあわせて、登録時、研究開始 2 ヶ月後、6 ヶ月後、2 年後、および研究終了時とする。このように、プロトコルが完成し、高感度 CRP 検査の標準化を開始した。

2) 高感度 CRP 検査の標準化

心血管イベントの予知因子としての高感度 CRP の測定には再現性の高い高感度測定法が必須であるが、世界的にみても確立された高感度 CRP の標準化プログラムは存在しない。中村研究協力者は本年度、測定精度の管理と測定値の互換性の検討を目的とし、大阪府立健康科学センターの精度管理プログラムに従って、本研究班用の標準化プロトコルを完成させた。高感度 CRP 測定値の施設間誤差をなくすため、測定には Dade Behring 社製の Immunonephometry 法を用いることとし、研究協力施設 79 施設のうち 77 施設の検体分析を担当する SRL 社の標準化を実施した。来年度は引き続き、

自施設で検体分析を担当する 2 施設の標準化を行う予定である。

7. 頸動脈エコー検査サブスタディ

1) プロトコルの完成

頸動脈硬化は虚血性脳卒中の危険因子であり、総頸動脈内中膜複合体厚 (intima-media complex thickness, IMT) が動脈硬化の指標となることや、心血管事故の危険性を反映することが報告されている。一方、スタチンの投与による LDL コレステロール値の低減が、IMT の退縮と関連したという欧米からの報告が散見されるが、本邦からの報告は限られている。そこで、本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エコー検査で評価することを企画した。2002 年に発表された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に基づいて本研究における評価項目を決定し、評価方法の標準化を検討した。矢坂研究協力者は、本年度、頸動脈超音波検査の技能評価のための認定作業について具体的に策定するなど、プロトコルの再検討を行い、完成させた。また、折笠分担研究者は、他のスタチンの大規模臨床研究の実績を参考として症例数設計の見直しを図り、目標症例数を 800 例と設定した。研究協力施設は 65 施設となった。頸動脈エコー測定時期は、J-STARS 臨床検査時期とあわせて、登録時、以降 1 年毎、および研究終了時とする。測定項目は max IMT と mean IMT とし、測定方法はビデオテープに各々の動画を記録し、エコー研究事務局で自動

計測ソフトウェアを用いて測定する。
2) 頸動脈エコー検査の標準化と技量認定

IMT は非常に薄い構造物であるため、超音波検査に習熟した検査担当者が測定し、測定の再現性を高める必要がある。そこで本年度、各施設における頸動脈エコーの測定状況の把握を行い、プロトコルの条件をみたす超音波検査装置と検査担当者を有する 65 施設の頸動脈エコーの検査担当者の技量の認定を開始した。各施設において検査担当者が標準化された手順に従って頸動脈エコーの測定を行い、それをビデオテープに動画として記録し、国立循環器病センター内のエコー研究事務局にて測定内容について検討し、本研究に資する技量の有無について認定を行う。本サブスタディは、エコー研究事務局より認定を受けた担当者が検査を実施することを必須としているため、再現性が高く、質の高い結果が得られることが期待される。

8. 倫理委員会と中央臨床試験審査委員会 (IRB) 制度構築

本研究においては、「プロトコルは、各参加施設及びデータセンターの倫理委員会、またはそれに準ずる組織の審査を受け、承認された後に実施する」と定義しており、各協力施設において倫理審査の承認を受けることが必須となっている。中央事務局は、各施設の倫理審査委員会設置状況をアンケート調査により把握した。その結

果、自施設にて倫理審査委員会の設置されているのは 99 施設であり、それらの施設で倫理審査を実施するため、倫理審査申請書記載例やプロトコル改訂対比表などの資料を作成、配布した。

また、木平、三宅研究協力者は、自施設に倫理審査委員会が設置されていない 11 施設に対しては、広島大学医学部・歯学部附属病院受託臨床研究審査委員会 (広島大学病院 IRB) にて審査することとし、広島大学病院臨床試験部と協力して他施設からの申請に対応する中央 IRB システムを構築した。本研究の中央 IRB においては、主任研究者からの臨床試験申請と他施設の施設代表ならびに本研究の施設責任者の連名の審議依頼をもって審議を行うこととし、そのための手順と書式を整え、中央 IRB に審議依頼を行う施設からの申請を受託した。

なお、広島大学病院 IRB は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice, GCP) に準拠した審査組織であり、本研究を審査し得るに十分な審査委員より構成される。本年度、中央 IRB 制度を整備したことにより、来年度は、新たに参加応諾した倫理委員会が設置されていない施設に対しても迅速に倫理審査の手続きを促すことが出来ると考えられ、その意義は大きいと思われる。

9. 市民公開講座の開催

本研究においては、全国を 6 ブロックに分けて地区推進委員会を設置し、

地区毎に症例登録と被験者の研究参加継続の支援を目的として市民公開講座を開催することを予定している。そこで、平成16年3月27日に、広島大学大学院脳神経内科学の主催で、市民公開講座を開催し、「ここまで進んだ脳卒中の治療と予防-脳卒中を知って防ぐために-」と題して、本研究の主任研究者である松本昌泰（広島大学大学院脳神経内科学 教授）をはじめ、同じく本研究中央事務局の郡山達男（広島大学大学院脳神経内科学 講師）が講演を行った。講演のなかで、本研究の意義や被験者募集の紹介を行うとともに、脳卒中の再発予防の重要性について解説した。今後の市民公開講座の参考とする目的で、今回の105名の参加者に、広報活動方法、年齢層、疾患・興味のあるテーマ、本研究に対する関心、意見・要望を調査する目的でアンケートを実施したところ、63名より回答を得た。そのうち、本研究に興味を持った参加者は39名であり、背景として家族・知人あるいは自分自身が脳疾患を患った人が特に多かった。また、今後講演を希望するテーマとして、痴呆症に対する予防、老人病全般、心臓病・脳疾患等が挙げられた。今回の市民講座の開催とアンケートの実施は、今後、本研究の被験者募集、被験者への参考情報の提供および健康維持を目的とした公開講座を行っていく上で非常に有用であり、参考になると考える。

D. 考察

スタチンは、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用、抗炎症作用、痴呆予防効果を有することが報告されており、これまでのスタチンに関する大規模臨床試験では、冠動脈疾患患者においては脳卒中の相対危険度を20～30%低下させることが報告されている。しかし、脳卒中の既往のある患者での脳卒中の再発抑制効果は不明であり、これまでの臨床試験では発症した脳卒中病型も明らかとなっておらず、また日本人と欧米人では冠動脈疾患や脳卒中の発症率ならびに生活習慣が異なっているため、海外のデータはそのまま日本人にあてはまらない可能性がある。

これらの背景より、本研究によりスタチンの脳卒中再発予防効果に関するエビデンスを確立すること、さらにそのエビデンスは国際的に通用する質の高いものであることが期待されている。

本年度、本研究における症例選択基準、エンドポイント等を再検討し、国際的標準レベルのプロトコルを完成させるとともに、Web症例登録・報告システムを構築し、研究実施体制の整備に重点を置いたことは、本研究を本格的に開始する上で大変重要であると考えられる。平成16年3月には、データセンター開設とともに症例登録を開始しているが、インターネットを利用したWeb症例報告は臨床試験の迅速化とデータ入力 of 正確性の確保のために非常に重要な技術であり、本シ

システムの構築は、大規模臨床試験の実施において大変意義深く、来年度さらに症例登録が本格化した際にも、スムーズな登録・報告を行うことが可能であると考えられる。さらに、臨床検査項目のうち、脂質検査と高感度 CRP 検査の標準化を計画し、実施したことは、今後のわが国の臨床試験において臨床検査の標準化の重要性と必要性の認識を向上させる一役を担ったと考える。また、J-STARS に先立ち開始した予備調査研究 (J-STARS-L) の症例登録は極めて順調に進行しており、来年度も本年度と同様に定期的 (3 ヶ月毎) に各施設の症例登録状況を調査し、登録数の伸び悩む施設に対しては積極的に登録を促す予定である。J-STARS-L の登録症例の中で、J-STARS の症例登録基準に合致するものを抽出し、J-STARS の試験実施と平行してスタチン非投与あるいは投与群の年間脳卒中再発率などの情報を得ることで、脳卒中の発症とスタチン服用との関係を明らかに出来ると期待される。

このように、本年度行った研究実施体制の整備は、わが国の先駆的研究として今後の医師主導の大規模臨床試験の推進に大きく寄与できると考える。また、急速な高齢化が進行しているわが国において、脳卒中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の原因疾患の第 1 位でもあるため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が、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動作障

害の進行の予防や、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は、わが国の国民福祉の向上のみならず、医療費の軽減にも大きく貢献すると考える。

E. 結論

平成 15 年度は、プロトコルの更なる検討を行い、最終的に欧米の質の高い大規模臨床試験に匹敵するレベルのプロトコルを確定した。さらに、新たな Web 症例登録・報告システムを構築し、脂質検査・高感度 CRP 検査・頸動脈エコーなどの各種臨床検査の標準化を実施するなど国際的に通用する臨床試験を実施するための準備が完了し、平成 16 年 3 月より症例登録を開始した。来年度は、確実な症例登録を行い、目標症例数を達成するとともに、本研究に対する被験者の参加意識を高め、参加を継続できる安全性を確保し、症例登録の促進と症例追跡の維持を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR); Current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-2414
2. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al.: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *NINDS TPA*

Stroke Study Group. Stroke 1994; 25:
2220-2226

3. 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳
卒中治療ガイドライン2004
4. 森悦朗：NIHSS 評価ガイドライン

H. 研究発表

分担研究報告書ならびに研究成果
に関する一覧表を参照

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
3. その他
なし