

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)



研究組織

(平成16年3月31日現在)

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

中央事務局

郡山達男 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 講師
山下拓史 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 助手
野村栄一 広島大学医学部・歯学部附属病院救急部 助手
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

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

研究協力者

寺山靖夫 岩手医科大学医学部神経内科学 教授
米澤久司 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学 助手
中村智実 東京女子医科大学神経内科 助手
横田千晶 国立循環器病センター研究所脳血管障害研究室 室員
山本晴子 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長
北園孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 講師
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

中央 IRB 担当委員

木平健治 広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 教授
三宅勝志 広島大学医学部・歯学部附属病院 臨床試験支援室長

プロトコル委員

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
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
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研究所脳血管障害研究室 室員
内山真一郎 東京女子医科大学神経内科 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

独立データモニタリング委員

委員長 山口武典 国立循環器病センター 名誉総長
副委員長 福内靖男 足利赤十字病院 院長
委員 松澤佑次 住友病院 院長
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 成富博章 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長
委員 小田英世 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 主任研究員

イベント評価委員

委員長 内山真一郎 東京女子医科大学神経内科 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 永田 泉 長崎大学医学部脳神経外科 教授
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部附属病院神経内科 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 奥田 聡 国立名古屋病院第二神経内科 医長

統計解析責任者

折笠秀樹 富山医科薬科大学統計情報科学 教授

倫理監査責任者

甲斐克則 広島大学法学部公法講座 教授

データセンター

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部

J-STARS データセンター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

E-mail jstars@tri-kobe.org FAX 078-303-9117 TEL 078-303-9114

推進委員

委員長

篠原幸人 東海大学医学部附属病院神経内科 教授

北海道・東北地区

小川 彰 岩手医科大学医学部脳神経外科学 教授

中川原譲二 医療法人医仁会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脳卒中診療部 神経内科科長

関東・甲信越地区

内山真一郎 東京女子医科大学神経内科 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

山本紘子 藤田保健衛生大学神経内科 教授

栗山 勝 福井大学医学部第二内科 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 島根大学医学部神経・血液・膠原病内科 教授

島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長（故人、～平成16年3月）

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 診療部長

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 熊本市立熊本市民病院神経内科 部長

臨床試験システム委員

小林祥泰 島根大学医学部神経・血液・膠原病内科 教授

高次脳機能検査標準化担当委員

森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学 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 島根大学医学部神経・血液・膠原病内科 教授
委員 峰松一夫 国立循環器病センター脳血管部門 部長
委員 棚橋紀夫 慶應義塾大学医学部附属病院神経内科 講師
委員 井林雪郎 九州大学大院医学研究院病態機能内科学 助教授
委員 入江克実 国立嬉野病院脳血管内科 医長
委員 野村栄一 広島大学医学部・歯学部附属病院救急部 助手

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 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 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 香川大学医学部衛生・公衆衛生学 助教授

研究組織の役割

主任研究者

主任研究者は、臨床試験の運営と結果に責任を持ち、臨床試験を円滑に推進するために以下の業務を行う。

- 臨床試験を実施するために各種の委員会の設置と運営
- 研究協力施設の選定
- 試験実施計画書等各種書類、資料の作成及び改訂に関する決定
- 試験実施計画書の内容の細目について多施設間で一貫性を維持するための調整
- 試験中に生じた試験実施計画書の解釈上の疑義の調整
- 本研究全体に関する重要な情報（安全性及び有効性）の入手及び各種委員会への報告
- 集積されたデータの確認
- 定期的な会議の開催（キックオフ会議、運営会議等）
- 試験の継続または中止、終了の最終決定と試験終了の周知
- 緊急時の対応
- 臨床試験の総括

平成15年度は、症例登録開始にむけてプロトコルを再検討し、最終的に、国際的にも通用する試験プロトコルを完成させた。それに基づき、目標症例数3000例の登録を達成するために、全国の脳卒中診療の中核施設約160施設に本試験への参加を要請し、現在110施設より参加の応諾を得た。その結果、平成16年3月1日より症例登録を開始した。

中央事務局

中央事務局は、研究の趣意や進捗状況に関する広報活動および本研究全体の調整的役割を担い、研究の事務的処理を行う。主任研究者および研究協力者らの要請に基づき、以下の業務を行う。

- 試験実施計画書、同意説明文書、その他資料、マニュアル等の作成と各施設への配布
- 試験の進捗状況の広報
- 各委員会、会議の管理・運営（開催日程の調整、準備、資料作成）
- 研究参加施設、J-STARS データセンターとの間の情報交換、調整
- 各研究参加施設における研究実施・推進の支援や助言
- メーリングリストの管理・運営
- ホームページの管理・運営
- 補助金および助成金の経理事務

プロトコル委員

プロトコル委員は、本研究のプロトコル案、説明同意文書案等を策定し、バイアスの検証等を定期的に行い、プロトコルの不備や変更・改訂の必要性を検討する。試験実施計画書や説明同意文書等に変更や改訂の必要性が生じた場合は、迅速な改訂を行い、中央事務局の協力のもと、各参加協力施設に周知する。

平成 15 年度は、症例登録開始にむけて、試験デザインの最終決定および修正を行った。また、既に報告されている知見を整理し、現時点で最も適切と考えられるプロトコルに仕上げた。

独立データモニタリング委員

独立データモニタリング委員は、第三者的立場から、プロトコルの科学的・倫理的妥当性について検討すると同時に、最終的な解析に必要な情報の整合性を評価し各施設の登録症例取り扱いを決定する。さらに、試験が適切に実施されているかどうかをモニタリングし、定期的評価を行い、必要な改善策等を主任研究者に勧告すると共に試験の継続、変更及び中止又は中断を提言する。中間評価によって安全性・有効性の観点から試験の継続が倫理的に問題であると判断された場合には、試験の中止・勧告またはプロトコルの改訂を主任研究者に勧告する。

イベント評価委員

盲検化されたデータをもとにイベントの評価を行い、各施設でイベントが発生した場合、その施設への対応を的確に行う。必要な場合には、安全性に関してプロトコルの改訂、試験の継続・中止・中断を提言するとともに、他の参加施設への周知を行う。

統計解析責任者

統計解析責任者は、生物統計学の専門家として、本試験の統計解析に責任を持ち、プロトコルの統計学的評価に関する助言や、解析手法や症例の取り扱いに関して、データセンターにおける統計解析の指導を行う。

平成 15 年度は、過去の様々な大規模臨床研究の成績を参考として、J-STARS 本試験およびサブスタディの目標症例登録数を再検討し、最終決定した。

倫理監査責任者

倫理監査責任者は、本臨床試験の倫理的側面に責任を持つ。試験プロトコルの策定および同意文書の作成にあたって専門的立場から倫理的側面において助言・指導を行う。症例登録開始後、定期的に参加協力施設の状況把握を行うことによりプロトコルの遵守、参加患者様への倫理的配慮の実態を把握する。重要なプロトコル違反や倫理的問題等が明らかになった施設に対しては迅速な対応を行い、場合によっては研究施設からの除外を勧告する。

データセンター

データセンターは、各参加協力施設における倫理申請承認後の施設登録および Web サイトのユーザー登録のシステムを整備し、主任研究者の指示の下、試験の進捗管理、症例の登録・割付業務、症例報告データの収集・管理、症例登録・報告に関わる問い合わせへの対応、Web サイトのセキュリティ管理、データベース固定および中間解析、最終解析の役割を担う。

平成 15 年度は、各施設から入力された患者情報や検査データ等の個人情報漏洩防止に十分配慮するため、各参加協力施設の担当医師のユーザー登録に対して個人専用 ID とパスワードを発行し、患者のプライバシー保護の為のセキュリティ体制を整えた Web 入力システムを完成するとともに、症例登録業務を開始した。

地区推進委員

地区推進委員は、全国を 6 ブロックに分けて設置された地区推進委員会において、各地区における J-STARS 参加協力施設の中心となって症例登録状況の把握、症例登録の促進と症例追跡の推進活動を行い、J-STARS の目標症例数の達成を支援する。中央事務局の支援のもと、各地区内において、定期的に担当医師および臨床試験コーディネーター（CRC）、その他各地区における関連病院の医療従事者らを招集して地区推進会議を開催し、参加協力施設に積極的な研究参加と症例登録を呼びかける。同時に各施設での進捗状況を把握し、問題点の解決に努める。また、脳血管障害患者やその家族の方々を集めて市民公開講座などを開催し、市民への脳血管疾患や高脂血症に関する情報提供や J-STARS への積極的な参加、本研究の意義等について周知する。

平成 15 年度は、地区推進活動の一環として、広島大学で第一回市民公開講座を開催し、脳血管疾患に関する知識や予防法について講演をするとともに、J-STARS 試験についての情報提供も行った。参加者の年齢や性別、参加理由等と J-STARS への興味関心の有無や今後希望するテーマ等もアンケート調査し、その結果をまとめた。市民公開講座の内容やアンケートの結果等の情報は、今後の市民公開講座開催や研究推進活動に活用する予定である。

臨床試験システム委員

臨床試験システム委員は、スタチン大規模臨床試験実行システムの構築を目的として、リアルタイムに登録情報が管理でき、参加施設に臨床試験の意義を認識させ、継続意欲を持たせることを目標に、独自のサーバーを設置してデータベース機能を持たせた Web サイト上に症例登録・報告のためのホームページの作成を立案した。この Web 症例登録・報告システムの機能としては以下の内容を検討し、データセンター開設を支援した。

- 1) 参加施設における症例登録および追跡調査入力省力化、参加施設での登録データの随時確認可能なデータベースシステム
- 2) 初期登録の適否判断、メールでの連絡や催促を行う自動化システム
- 3) 登録状況一覧システム（登録施設でも自分の登録した症例はすべて確認可。ネット上では施設名や ID を暗号化）
- 4) 登録状況周知システム（ホームページに自動集計し掲載およびメール配信）
- 5) 質問・意見・トラブル等双方向連絡システム、事務局情報掲示板
- 6) 追跡状況、エンドポイント到達例情報把握システム
- 7) 登録内容を印刷する機能
- 8) 登録後、確認ボタンのみでデータ固定し、改ざんを防止するシステム。その後間違いに気づいた場合の誤入力訂正システム（書き換え記録保存）
- 9) パスワード、通信の暗号化を含めたセキュリティの確保
- 10) 上記のメンテナンス体制の確保

高次脳機能検査標準化担当委員

本臨床試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に痴呆の抑制効果があるか否かを判定するために、本試験の被験者の高次脳機能検査を定期的実施する。高次脳機能検査標準化担当委員は、その判定に適切な高次脳機能検査とその手技を検討する。

平成 15 年度は、本研究の特徴や施行上の制約をふまえた上で、痴呆の臨床診断基準として DSM-III-R（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R）を、痴呆の重症度分類として CDR（Clinical Dementia Rating）を、認知機能スケールとして Mini-Mental State Examination（MMSE）を実施することに決定した。

脂質検査標準化担当委員

脂質検査標準化担当委員は、本臨床研究において重要測定項目である脂質(T-Chol、HDL-C、LDL-C)検査値の正確性と再現性の確保のために、参加協力施設における脂質検査の標準化の必要性を周知し、その実施を推進する役割を担う。

平成15年度は、国際脂質標準化プログラムを適用して総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロールの測定精度の標準化を開始した。標準化実施のために、国際脂質標準化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、国際的に通じるレベルでの脂質検査の標準化を担当し、脂質解析の支援を行うことに決定した。測定に関しては、全国の参加施設の脂質の測定状況を把握した結果、標準化を実施した外部検査機関にて一括測定することに決定した。

中央 IRB 担当委員

中央 IRB 担当委員は、共同研究者および主任研究者らの要請に基づき、倫理審査機構が設置されていない施設での試験実施を審議するため、その審議を広島大学病院受託臨床研究審査委員会(広島大学病院 IRB)に依頼する中央臨床試験審査委員会(中央 IRB)システムを構築し、関連書類の管理、中央 IRB 審議手続き、中央 IRB 申請施設との連絡業務の役割を担う。

平成15年度は、中央 IRB システムの整備、各書式作成、事前調査において自施設に倫理委員会が設置されていなかった11施設からの倫理審査の受託手続き、申請書類の作成支援を行い、中央 IRB 審議の準備を行った。

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)



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

2002年10月12日	初版作成
2003年02月04日	一部改訂
2003年04月23日	一部改訂
2003年06月11日	一部改訂
2003年08月11日	一部改訂
2003年11月12日	一部改訂
2003年12月23日	一部改訂

平成15年度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)
(H15—効果(生活)—020)

目 次

0.	シエーマ	27
1.	目 的	28
2.	背景と根拠	28
3.	試験薬剤	28
4.	適格規準	29
5.	本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準	30
6.	登録割付	33
7.	治療計画	33
8.	治療中止規準	34
9.	観察・測定項目	36
10.	研究カレンダー	38
11.	エンドポイントの定義	39
12.	統計学的評価	40
13.	研究期間	41
14.	症例登録	41
15.	症例報告	42
16.	被験者の安全を確保するための事項	43
17.	参考文献	45
18.	付随研究	46
19.	研究組織	46
20.	結果の発表と出版	49
21.	試験の終了	49
22.	プロトコルの承認	50
23.	プロトコルの変更	50

[付録]

重篤な有害事象に関する報告書

添付文書

患者さんへの説明文書・同意書・同意撤回書

症例登録と報告の書式（見本）

各種評価表〔NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、痴呆の診断規準（DSM-III-R）、臨床痴呆評価尺度（CDR）、MMSE〕

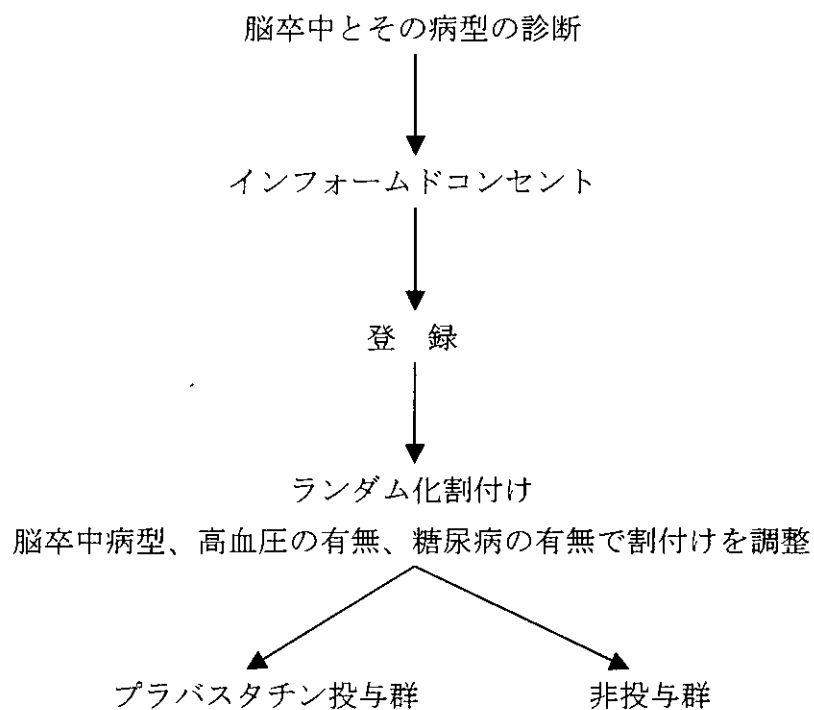
倫理委員会承認の報告書、新規ユーザー登録依頼書

0. シェーマ

目標症例数：3000 例

登録期間：2 年間

全症例を研究終了時または死亡まで追跡（平均追跡期間 5 年）



主要エンドポイント：脳卒中再発（TIA を含む）

副次エンドポイント：病型別脳卒中再発、心筋梗塞発症、全血管事故

脳卒中死、全血管死、全死亡、全入院、日常生活自立度

障害度、痴呆の有無と程度、認知機能低下度

1. 目的

虚血性脳卒中患者において 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の再発予防効果と安全性を評価し、脳卒中予防における同薬の意義を確立すること。

2. 背景と根拠

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一位でもある。欧米を中心とする多くの研究により、抗血小板薬や抗凝固薬、降圧薬が虚血性脳卒中の予防に一定の効果を有することが示された^{1,2}。しかしながら、その予防効果はとても満足のいくものではなく、新たな予防戦略の確立が望まれる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用³、抗炎症作用⁴、痴呆予防効果⁵を有することが報告されており、心血管疾患の予防におけるその潜在的有用性が注目されている。実際、過去の臨床試験では本薬が冠動脈疾患の予防に有用であることが示され、冠動脈疾患患者では脳卒中の相対危険度をも 20～30%低下させることが報告された⁶⁻¹¹。最近では、心血管危険因子を有する欧米人約 20,000 人を対象に、この種の薬剤が脳卒中発症の相対危険度を 27%減少させることが報告されている¹²。ただし、既に脳卒中を発症した患者における同薬の再発予防効果は明らかでなく、冠動脈疾患や脳卒中の発症率、生活習慣が異なる日本人に欧米人のデータがあてはまるか否かは不明である。また、これまでの研究では発症した脳卒中病型も明らかにされていない。

これらの背景をふまえ、我々は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中再発予防における有効性と安全性を検証するためのランダム化比較試験を企画した。

3. 試験薬剤（添付文書参照）

プラバスタチン

a. 概要

プラバスタチンはコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質である HMG-CoA と類似構造を有するため、HMG-CoA に対する作用は拮抗的である。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。水に溶解やすく、無水酢酸またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。

b. 副作用

総症例 11,224 例中 329 例 (2.93%) に副作用が認められ、その主なものは発疹、下痢、胃不快感等であった。横紋筋融解症、肝障害、黄疸、血小板減少、ミオパシー、末梢神経障害、過敏症を含む重大な副作用の報告がまれにあるが、頻度は不明である。なお、欧米における臨床試験では、本薬による横紋筋融解症の発現は 9895 例中 0 例であった。

c. 薬理

添付文書に記載

4. 適格規準

4-1 選択規準

- 1) 心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中と診断され、同意日に発症後 1 ヶ月以上 3 年以内であること
- 2) 同意日に年齢が 45 歳以上 80 歳以下であること
- 3) 高脂血症と診断されていること
- 4) 同意日前 30 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服薬していないこと
- 5) 同意日前 30 日以内に血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下であること
- 6) 外来通院が可能と判断されること
- 7) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られていること

4-2 除外規準

- 1) 特殊な原因による脳梗塞患者 (5-6 a.参照)
- 2) 冠動脈疾患を有し、かつ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が必要と考えられる患者
- 3) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患 (脳出血、クモ膜下出血、活

- 動性消化性潰瘍など)を合併している患者
- 4) 血小板減少症を有する患者 (同意日前3ヶ月以内に血小板数 ≤ 10 万/mm³)
 - 5) 肝機能障害患者(同意日前3ヶ月以内にAST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上)
 - 6) 腎機能障害を合併している患者 (同意日前3ヶ月以内に血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/dl)
 - 7) 試験期間内に手術予定がある患者
 - 8) 治療を要する悪性腫瘍を有する患者
 - 9) 他の臨床試験に参加している患者
 - 10) 担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる患者

5. 本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準

TOAST 分類¹³の規準に則って脳卒中病型を診断し (表1参照)、診断名には NINDS 分類¹⁴の病型を用いる。

5-1 アテローム血栓性脳梗塞

主幹脳動脈やその皮質枝における動脈硬化性狭窄(>50%)や閉塞が原因で発症する脳梗塞。臨床症状には皮質障害 (失語、無視、運動機能制限など)、或いは、脳幹や小脳の機能障害が含まれる。MRI/CT 上、大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に1.5cmを超える梗塞巣があり、かつ、超音波や血管撮影で50%を超える狭窄が頭蓋内外の動脈にあることが必要である。同時に、心塞栓源の存在は否定されていなくてはならない。従って、超音波や血管撮影の所見が正常ないし軽微な場合には本病型を診断してはならない。間欠性跛行や当該血管領域における一過性脳虚血発作 (TIA) (5-7参照)の既往、頸動脈雑音、橈骨動脈の拍動消失は本病型の診断を支持する。

5-2 心原性脳塞栓症

心腔内に生じた塞栓が原因と考えられる脳梗塞。本病型の診断に際しては、必ず1つ以上の心塞栓源が同定されていなくてはならない。心塞栓源には、左房内血栓、持続性/突発性心房粗細動、陳旧性心筋梗塞、人工弁、静脈系塞栓源を有する心腔内右左シャントなどが含まれる (表2参照)。臨床症状やMRI/CT所見はアテローム血栓性脳梗塞に類似するが、頸動脈や主幹脳動脈に血栓や塞栓の原因となり得る病変があってはならない。心塞栓源を有し、他に脳梗塞の

原因が認められない患者も本病型に含める。複数の血管領域にわたる TIA や脳卒中、ないし、全身塞栓症の既往は本病型の診断を支持する。

5-3 ラクナ梗塞

古典的なラクナ症候群（pure motor, pure sensory, sensorimotor, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand）を呈する脳梗塞で、皮質症状を呈してはならない。MRI/CT は正常、または、症状と合致する 1.5cm 未満の病変が脳幹部や大脳皮質下に存在することが条件である。ただし、心塞栓源や同側の頭蓋外動脈に 50%を超える狭窄があってはならない。糖尿病や高血圧の既往は本病型の診断を支持する。

5-4 脳出血

頭部 MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に血腫やその癒痕を有し、その病変分布が患者の神経症状と合致することをもって診断する。ただし、塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞は本病型に含めない。

5-5 クモ膜下出血

突発する頭痛によって発症し、頭部 MRI/CT にてクモ膜下腔に血腫を認めることによって診断する。

5-6 その他の原因または分類不能の脳卒中

a. 特殊な原因による脳梗塞

椎骨動脈解離、線維筋性異形成、モヤモヤ病といった比較的まれな原因による脳梗塞、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞など

b. 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、十分な検索がされたにも関わらず原因が不明の脳梗塞、十分な検索がされていない脳梗塞

c. 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血

5-7 一過性脳虚血発作 (TIA)

脳血管の障害に起因すると考えられる局所神経症状が突発し、それが 24 時間以内に消失するもの。臨床症状に基づいて（表 3 参照）、内頸動脈系 TIA または椎骨動脈系 TIA に分類する。ただし、MRI/CT 上の責任病巣の有無は問わない。また、表 4 に記した症状のみをもって TIA と診断してはならない。

表 1. TOAST 分類に準拠した各脳卒中病型の特徴

	AI	CE	LI	OT
臨床症状				
大脳皮質や小脳の機能障害	+	+	-	+/-
ラクナ症候群	-	-	+	+/-
MRI/CT 画像所見				
大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下の梗塞 > 1.5cm	+	+	-	+/-
大脳皮質下、脳幹の梗塞 < 1.5cm	-	-	+/-	+/-
その他の検査				
主幹脳動脈*狭窄(>50%)、または閉塞	+	-	-	-
心塞栓源	-	+	-	-
その他の検査異常	-	-	-	+

AI:アテローム血栓性脳梗塞、CE:心原性脳塞栓症、LI:ラクナ梗塞、OT:その他の脳梗塞

*主幹脳動脈：内頸動脈または椎骨脳底動脈、前中後大脳動脈主幹部(A1, M1, P1)

表 2. TOAST 分類で示された心塞栓源

高危険度	機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動 (lone Af 以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞 (4 週以内)、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎
中危険度	僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性血栓性心内膜炎、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞 (4 週以上 6 ヶ月以内)

表 3. TIA の分類 (NINDS 分類)

内頸動脈系	<ol style="list-style-type: none"> 1. 運動障害 (一側上下肢と顔面の一方または両者の脱力、麻痺、巧緻運動障害、構音障害) 2. 両眼視力が正常例での一眼の全部または部分的視力消失 (一過性黒内障) 3. 一側視野の欠損 (同名半盲) 4. 感覚障害 (一側上肢、下肢、顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ) 5. 失語 (言語障害)
椎骨動脈系	<ol style="list-style-type: none"> 1. 四肢、顔面の様々な組み合わせの運動障害 (脱力、麻痺、巧緻運動障害) 2. 一側または両側性の感覚障害 (感覚脱失、感覚鈍麻、しびれ) 3. 一側または両側視野の欠損 4. 失調、回転性めまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害のいずれか 2 つ以上の組み合わせ

表 4. TIA に特徴的でない、または、TIA とは考えにくい症状

TIA に特徴的でない症状	
・ 椎骨脳底動脈系の症状を伴わない意識障害	・ 強直性間代性痙攣
・ 身体の各所に遷延性にマーチする症状	・ 閃輝性暗点
TIA とは考えにくい症状	
・ 感覚障害のマーチ	・ 回転性めまいのみ
・ 浮動性めまいのみ	・ 嚥下障害のみ
・ 構音障害のみ	・ 複視のみ
・ 尿便失禁	・ 意識レベルの変化を伴う視力障害
・ 片頭痛に伴う局所神経症状	・ 錯乱のみ
・ 健忘のみ	・ 脱力発作のみ

6. 登録割付

Web 経由で患者を登録し、プラバスタチン投与群または非投与群のいずれかに患者を割付ける (1:1)。ただし、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、糖尿病の有無で層別し、施設内でもバランスを調整する。

本割付では、高血圧を治療の有無に関わらず、過去 2 回 (登録前 3 ヶ月以内) のいずれの診察時にも収縮期血圧 150mmHg または拡張期血圧 90mmHg 以上と定義する。糖尿病については、過去 3 ヶ月以内の空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ または随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、75gOGTT で 2 時間後の血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、血糖降下薬投与中、過去に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすものと定義する。

7. 治療計画

7-1 被験薬投与方法

プラバスタチン投与群では同薬 10mg/日を 1 日 1 回、連日経口投与する。ただし、登録割付け後 1 ヶ月以内に投与を開始し、研究終了または死亡時まで投与を継続する。