

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

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

平成16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17(2005)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 HMGC <sub>o</sub> A 阻害剤の予防効果に関する研究 | 1 |
| 松本昌泰  |   |

### (資料)

#### 総括研究報告書資料

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 全体会議式次第               | 19 |
| 全体会議議事録               | 21 |
| 追跡調査の重要性              | 36 |
| NIHSS 評価解説用紙          | 38 |
| 問診票                   | 40 |
| 重篤な有害事象報告について         | 45 |
| 感謝状                   | 48 |
| 市民公開講座ポスター            | 49 |
| ホームページ                | 51 |
| ニュースレター               | 52 |
| 独立データモニタリング委員会標準業務手順書 | 56 |
| 中央 IRB に関して           | 63 |

|      |    |
|------|----|
| 研究組織 | 67 |
|------|----|

|         |    |
|---------|----|
| 研究組織の役割 | 71 |
|---------|----|

#### 研究協力施設一覧

|                  |    |
|------------------|----|
| J-STARS          | 75 |
| 高感度 CRP 検査サブスタディ | 80 |
| 頸動脈エコー検査サブスタディ   | 84 |
| J-STARS-L        | 87 |

## J-STARS 資料

|  |     |
|--|-----|
| 「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<br>予防効果に関する研究」 |     |
| 試験実施計画書（付録含む）                                    | 89  |
| 同意説明文書   | 137 |
| 3 試験同時同意型同意説明文書                                  | 145 |

## Web 症例登録・報告システム資料

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 症例登録・追跡報告用入力画面  | 153 |
| Web システム操作マニュアル | 169 |

## 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<br>及ぼす効果に関する研究」 |     |
| 試験実施計画書  | 181 |
| 同意説明文書   | 193 |

## 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<br>厚へ及ぼす効果に関する研究」 |     |
| 試験実施計画書   | 201 |
| 同意説明文書  | 215 |
| 頸部血管超音波検査認定書  | 222 |

## 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<br>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<br>使用の有無等の関係（J-STARS-L）についての調査」 |     |
| 試験実施計画書   | 223 |
| 同意説明文書  | 231 |
| 予備調査データベース Ver.2.0  | 233 |

|  |     |
|--|-----|
| Ⅱ－１．分担研究報告   |     |
| 〈研究報告書〉  |     |
| ソフトウェアを用いた内中膜複合体厚測定に関する研究……………                                     | 241 |
| 峰松一夫 他   |     |
| 〈分担研究報告書〉  |     |
| 無症候性脳梗塞と炎症機転の関連……………   | 244 |
| 北川一夫 他   |     |
| Ⅱ－２．研究報告書  |     |
| 〈研究報告書〉  |     |
| J-STARS 試験の統計学的考察と本試験の意義について……………                                  | 247 |
| 折笠秀樹   |     |
| 〈研究報告書〉  |     |
| 脂質検査の標準化（3年間の総括）……………  | 254 |
| 中村雅一   |     |
| 〈研究報告書〉  |     |
| 高感度 CRP 検査の標準化（3年間の総括）……………  | 261 |
| 中村雅一   |     |
| 〈研究報告書〉  |     |
| 虚血性脳卒中後の心血管イベントの発症と高脂血症の関係に関する多施設<br>共同調査（J-STARS-L）—第1回追跡調査—…………… | 267 |
| 野村栄一 他   |     |
| Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表……………  | 281 |

# 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の

HMGC<sub>o</sub>A 阻害剤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

## 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

本研究は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳卒中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）による脳卒中再発予防のエビデンス確立を目的とした多施設共同臨床試験（Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS）である。目標症例数は3000例で、適格症例をプラバスタチン投与群またはスタチン非投与群の2群に割付、平均5年間の追跡調査により両群間における脳卒中再発率や、認知症の有無、認知機能障害および日常生活機能障害の程度等について比較検討する。さらに、スタチンの抗炎症効果と頸動脈硬化進展抑制効果とを検討する目的で、J-STARS に付随した高感度CRP検査サブスタディと頸動脈エコー検査サブスタディを実施する。前年度までに、横断的予備調査研究（J-STARS-C）として、脳卒中データバンクに登録された虚血性脳卒中患者1487例の臨床的特徴について解析し、その結果を参考にJ-STARS プロトコルを完成させた。また、国際標準レベルの研究組織の編成、研究協力施設の選定、データセンターの開設およびWeb登録・報告システムの構築などの試験実施体制の整備を完了し、平成16年3月より症例登録を開始した。本年度は、倫理委員会の承認申請の支援とJ-STARSの症例登録と追跡調査の推進を主目的とした活動を展開した。その結果、平成16年3月までに、研究協力施設131施設のなかで倫理委員会の承認施設数は101施設で、264症例の症例登録を完了し、追跡調査により確実に症例データを集積中である。また、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予備調査研究（J-STARS-L）は平成15年9月から症例登録を開始し、平成17年1月までに目標症例登録数600例のうち412例の登録を完了した。平成16年10月には第1回追跡調査により集積した372症例の中間解析の結果より、スタチンが脳卒中再発予防に有用であることを示唆する結果が得られ、来年度予定しているJ-STARS-Lの最終解析とともにJ-STARS研究でその結果が検証されることが期待される。

今後も引き続き科学性と倫理性を確保しながらJ-STARS臨床試験を実施し、スタチンによる脳卒中再発予防のエビデンス確立を目指す。本研究の目的が達成されれば、寝たきりや認知症を含む要介護の原因疾患の第一位である脳血管疾患の予後を改善する効果的な医療技術が確立されることとなり、わが国の国民福祉の向上のみならず、医療費の軽減にもつながることが期待される。

## 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 | 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 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

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、寝たきりや認知症を含む要介護者の原因疾患の第一位でもある。

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(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、認知症予防効果などの多面的効果(pleiotropic effect)の可能性と、冠動脈疾患予防への有用性が報告されているが、脳卒中の既往のある患者での脳卒中の再発抑制効果は明らかとなっていない。

本研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS)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)の脳卒中再発防止、認知症発症予防、日常生活能力障害の進行予防や、動脈硬化の進展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

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無作為化非盲検比較試験である。対象症例は、①発症後1ヵ月以上3年以内に心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中の既往があり、②年齢が45歳以上80歳以下で、③高脂血症と診断され、④血清コレステロール値180-240mg/dlの患者である。目標症例数は3000例で、適格症例をプラバスタチン投与群1500例またはスタチン非投与群1500例の2群に割付し、登録割付後平均5年間の追跡調査を実施し、主要エンドポイントの脳卒中再発、副次エンドポイントの再発脳卒中の病型分類、心筋梗塞、全血管事故、認知症の有無、認知機能障害および日常生活機能障害の程度などについて比較検討する。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より編成し、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等を独立して設け、症例登録の促進と広報の目的で全国を6ブロックに分けた各地区の代表からなる臨床試験推進委員会を設置した。症例登録を行う研究協力施設は、全国の脳卒中診療の中核施設に参加を要請した。

J-STARS は平成 14 年度から企画され、まず予備調査研究 J-STARS-C により、J-STARS が対象とするような虚血性脳卒中の既往を有する日本人の臨床的特徴（年齢分布、高脂血症合併の有無（図 1）、高脂血症の治療内容など）について調査し J-STARS のプロトコルを決定した。

平成 15 年度より予備調査研究 J-STARS-L として、虚血性脳卒中発症時の総コレステロールの値、既にスタチンが投与されている患者の割合、その後の治療に介入しない状態での脳卒中をはじめとする心血管イベントの発症率（図 2）およびその種類等の情報を得るために多施設共同の前向きな症例登録による追跡調査を開始した。J-STARS においてはプロトコル及び症例報告書式を完成させ、平成 16 年 3 月より Web 症例登録・追跡報告システムの運用を開始し、倫理委員会の承認を得た施設より順次症例登録が開始された。

本年度は、地区推進会議や全体会議を開催し、研究協力施設における J-STARS の症例登録を促進するとともに、検査実施の支援資材を作成し、追跡調査の重要性を周知するなど、

登録症例の確実な追跡調査の実施を支援した。平成 16 年 3 月までに研究協力施設 131 施設中倫理委員会の承認を得た 101 施設にて順次症例登録を実施している。また、予備調査研究 J-STARS-L の第 1 回追跡調査の中間解析を実施した。（図 3）

#### 〔倫理面への配慮〕

本研究は、「臨床試験に関する倫理指針」に基づいて実施し、各研究協力施設内の倫理委員会においてプロトコルおよび同意説明文書に関して承認を得たのちに症例登録を開始している。被験者に対しては、スタチンにより期待される効果および副作用のリスク、起こりうる危険性には十分に注意を払い適切に対処することを説明し、その内容が理解された上で文書による同意を得ており、倫理面に問題はないと考える。なお、データセンターへのインターネットを介したデータ集積において被験者の情報を施設外に提供する際は、被験者個人を特定する情報は一切公表しないなどの配慮を行う。

また、研究組織内に独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会を設置し、毎年定期的に試験の安全性、有効性およびイベント評価について各委員会が独立した立場で評価し、試験継続の可否およびそれに伴うプロトコルの変更について主任研究者へ提言する。

## 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-SATRS Cross sectional study, 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 Longitudinal study, 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 では既に、平成 14 年までに脳卒中データバンクに登録された初発の脳梗塞患者のうち虚血性脳卒中患者 1487 例を抽出して、J-STARS に登録が予想される高脂血症を伴った虚血性脳卒中患者の臨床的特徴を明らかにし、J-STARS プロトコルの選択規準策定の参考資料とした。

平成 16 年度は、得られた解析結果を国際学会 (第 11 回アジアオセアニア神経学会) で発表し、欧文雑誌に論文投稿を行った。

#### 2) 縦断的研究 (J-STARS-L)

J-STARS-L は、虚血性脳血管障害後の総コレステロールの値とその後の治療に介入しない状態での脳卒中をはじめとする心血管イベントの発症率および

その種類、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、前向き症例登録による追跡調査を行う観察研究である。平成 15 年 9 月 1 日から平成 17 年 8 月 31 日まで約 2 年間の症例登録期間を設け、平成 16 年 10 月と平成 17 年 10 月の 2 回、登録患者の追跡期間中の心血管イベントの発生および死亡の有無を、面接、手紙、電話により追跡調査する。平成 17 年 1 月 31 日までに目標症例登録数 600 例のうち 412 例の登録を完了している。

平成 16 年 10 月に実施した第 1 回追跡調査により集積した 372 症例のうち、データ不備症例と心原性脳塞栓症症例を除いた 263 例について、その臨床背景やプライマリーエンドポイントである心血管イベントの発生等について高脂血症の有無別に検討した。

その結果、臨床背景は高脂血症あり群で、有意に登録時の総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールが高値で、高血圧、糖尿病を有する割合も高かった。心血管イベントに関しては、263 例中 13 例で心血管イベントが発生し、そのうち 12 例が虚血性脳血管障害であった。高脂血症の有無により比較したところ、高脂血症なし群に比べあり群で有意に心血管イベントの発生率が高かった。また、イベントを脳卒中に絞っても高脂血症ありの群で有意に脳卒中の発症率が有意に高かった。

さらに、J-STARS の対象である心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中で血清コ

レステロールが 180-240mg/dl の患者群を J-STARS-L の登録症例より抽出し、臨床背景、心血管イベントの発生頻度について検討した結果、血清コレステロールの平均値は 208.9mg/dl であり、スタチンを既に投与されていた症例は 13.6%であったが、この群における第1回追跡調査時の脳卒中発症率は 6.7%であった。このことより、スタチン未投与で J-STARS の対象となりうる患者が多く存在し、また脳卒中再発率も本臨床試験の目標症例数の設定で推定した 5%にほぼ匹敵し、決して低くないことが示された。

以上より、高脂血症を有する虚血性脳血管障害患者にスタチンを投与することにより脳卒中再発予防効果が見込まれることが予想され、J-STARS 研究でその結果が示されることが期待される。

## 2. J-STARS 研究

### 1) 症例登録推進

平成 16 年度は、症例登録期間 1 年目であり、研究協力施設における倫理委員会承認、症例登録の推進を最大の課題として、地区推進会議や全体会議を開催し、研究協力者へ積極的な症例登録を要請した。また、個別に対応を希望した施設に対しては、中央事務局担当者が研究協力施設へ訪問し、各施設の状況に応じた支援も実施した。

その結果、地区推進会議・全体会議終了後の症例登録数はそれまで以上の伸びを示し平成 16 年度 3 月までに、倫理委員会の承認施設数は 101 施設（研究協力施設 131 施設のなかの

77%）で、264 症例の症例登録を完了し、追跡調査を実施中である。（図 4）

### ① 地区推進会議

本研究では、全国を 6 ブロックに分けて地区別に臨床試験推進委員を設置している。本年度は、各地区の推進委員の協力のもと全国 7 カ所（6 ブロック）にて症例登録推進を目的とした地区推進会議を開催しプロトコル解説、症例登録手順や Web 症例登録・報告システム操作方法の説明を行った。地区推進会議には研究協力施設 122 施設（地区推進会議開催当時）中 89 施設、222 名の研究協力医師や CRC が参加した（表 1）。

### ② 全体会議

平成 16 年 1 月には、平成 16 年度全体会議（班会議）を開催し、改めて症例登録手順や、研究実施上の注意事項等の周知を行うとともに、症例登録への協力を要請した。全体会議では、各施設における現状報告等の意見交換を行うことで研究協力者の意識が高まり、会議終了後の症例登録数は、それ以前に比べ 2 倍以上のペースで増加した（図 5）。

### 2) 追跡調査推進

臨床試験を実施するにあたり、確実な追跡調査を実施し正確なデータを集積することは非常に重要なことであり、そうして得られたデータを解析することにより、有効性と安全性について有意義な検討をすべきで

ある。

本研究は医師主導の臨床試験であり企業主導の治験と比して各施設内の臨床試験コーディネーター (Clinical Research Coordinator, CRC) の協力を得られる施設は少ないため、担当医師が確実に追跡調査を実施できるよう支援するために下記のようなシステムを整備した。

#### ① 追跡調査時期通知メール

担当医師が被験者の追跡スケジュールを把握し確実に追跡調査を実施できるように、データセンターにおいて、症例登録された日から起算した追跡調査予定日の 1 ヶ月前に各担当医師に、被験者の追跡調査予定日と追跡時期を連絡するメールを自動配信するシステムを整備した。

この結果、本研究のように追跡調査期間が5年間の長期にわたり、かつ、追跡調査時期の間隔が長い臨床試験の場合も、担当医師からの追跡報告漏れを防ぐことができると同時に適切な時期に追跡調査を実施することができ、今後も確実な追跡データの集積を期待できる。

#### ② 施設内モニタリング

本研究では、各施設から報告された臨床データの品質管理として、担当医師が Web システムに追跡報告内容を入力した後の施設内モニタリングの実施をプロトコルで規定している。施設内モニタリングとは、

各施設内の担当医師とは別の医師が内容確認医師として第三者の立場から報告内容とカルテの内容を照合し、追跡報告の内容が正しいければ内容確認医師が所定の様式に署名してデータセンター宛に FAX するという作業である。

医師主導の臨床試験である本研究においては、資金面やシステム面からモニターによるモニタリングの実施は困難なため、上記のような方法により、データの品質管理を確実に実施することが可能となっている。

#### ③ 追跡調査の重要性

本研究のプロトコルにおいては、『イベント (脳卒中再発、各脳卒中病型の発症、心筋梗塞、全血管事故、脳卒中死、全血管死、全死亡、全入院) についてはランダム割付けされた全症例 (intention-to-treat 集団, ITT 集団) を主たる解析集団とし、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。』と規定している。

ITT 解析とは、治療に用いる治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図に基づくことにより最もよく評価できることを主張する原則のことで、ランダム化が行われた全症例 (最大の解析対象集団) から得られる試験治療の効果の推定値は、後の日常診療での効果を反映する可能性がより高いといっている。

従って、統計解析責任者の折笠研究協力者の協力のもと、本研究においてもランダム化が行われた全症例（最大の解析対象集団）を完全に追跡し、主要な解析に含めることと、全症例をプロトコルに規定されたとおり、平均5年間継続して追跡調査・報告を実施することの重要性を研究協力者に周知した。

このことにより、本研究より得られた結果が日常診療での効果を反映する可能性がより高く、将来脳卒中再発予防の新しい治療法として実施されることが期待される。

### 3) 臨床試験実施支援資材

本研究の研究協力施設の多くは各地区の基幹病院であり、研究協力者の多くから、多忙を極める外来診療中に本研究の実施の時間を十分に確保することが出来ない現状があることから、本研究の実施が遅れているとの意見を多く受けた。

そこで、各研究協力施設における本研究の実施支援として、各医師の症例登録・追跡を実施しやすい環境づくりと追跡データの確実な集積のため下記のような資料を作成し、支援を実施した。

#### ① 高次脳機能検査解説用紙、問診票

本研究の副次エンドポイントでは、スタチンの認知症発症予防、日常生活機能障害の進行予防に対する効果を検証するが、これらの評価には医師の主観的判断と、被験者や

その家族からの詳細な問診が必要とされる。

そこで、森研究協力者の協力のもと、施設間の評価差異をなくし評価標準化を目的とした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）評価解説用紙と、認知症評価検査である臨床認知症評価尺度（Clinical dementia Rating, CDR）と日常生活自立度評価検査である Barthel Index の実施簡易化のための問診票を作成した。

#### ② 重篤な有害事象発生時の対応マニュアル

本研究は、医薬品使用を伴う臨床試験であるため、薬事法に準拠して「被験者の安全性を確保するための事項」とし、3日以内に主任研究者へ重篤な有害事象の発生の連絡と、15日以内に主任研究者と医療機関の長への「重篤な有害事象に関する報告書」の提出をプロトコルで義務づけている。

研究協力医師が重篤な有害事象の報告をスムーズに実施できるよう、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルを作成し周知を行った。その結果、平成17年3月までに発生した重篤な有害事象3件の報告を滞りなく受理しているが、特に本研究の継続が問題となるような事象は発生していない。

なお、平成17年1月時点の登録症例の追跡データより、独立データ

モニタリング委員会へ諮問した結果、安全性に問題はなく試験継続可能の提言を受けた。独立データモニタリング委員会の提言を受け、主任研究者は試験継続を決定し、引き続き重篤な有害事象の報告手法等を周知し安全性情報の収集に留意することとした。

### ③ 参加患者への感謝状

本研究の意義を理解し同意の上参加した患者には、本研究および今後の脳卒中診療に貢献して頂いた感謝の意を込めて、主任研究者より、感謝状を贈呈することとし、各施設の担当医師より、参加患者へ手渡すこととした。

### ④ 研究協力者への参加証の発行

わが国における臨床試験の問題点のひとつとして、臨床試験へ協力した医師に対するインセンティブの低さがあげられる。将来的には臨床試験への協力が、学会参加や学会発表等と同等のクレジットとなり、専門医の更新等や業績として有効に利用される可能性もあることから、本研究では実際に症例登録を行った研究協力医師のみならず、本研究の実施に一定期間以上関わった検査技師やCRCなどに対してもインセンティブを与えることを目的とし、参加証の贈呈を検討・準備している。

## 4) 脂質検査標準化の実施

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、脂質検査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おり、脂質検査値は米国疾病対策予防センター（CDC, Centers for Disease Control and Prevention）と日本を含めた8カ国の国際的なネットワーク（CRMLN, Cholesterol Reference Method

Laboratory Network）による国際的脂質標準化プロトコルにより標準化が実施されている。

本研究においても、測定結果の正確性と再現性を確保し、各施設における臨床試験の実施条件を統一するために、脂質検査の標準化を実施している。

昨年度までに実施したアンケートの結果、研究協力施設において取引の最も多かったSRL社において集中測定の実施を決定し、SRL社の標準化を完了し、プロトコル上SRL社への外注測定を可能にしている。本年度は、大阪府立健康科学センターの中村研究協力者の協力のもと、自施設で脂質検査を測定する2施設においてCDC/CRMLNによる国際標準化プログラムに従って標準化を実施した。SRL社での集中測定129施設と自施設での測定2施設の全研究協力施設131施設において標準化を完了している。

## 5) 広報活動

臨床試験の実施においては、研究の意義を理解して協力してくれる

被験者の存在がなくてはならない。昨今、新聞折込広告やインターネット上では、臨床試験の紹介および被験者募集がよく見受けられるようになってきている。本研究においても同様に、一般市民や医療関係者に本研究の意義を広報し、被験者を募集する目的で、ポスター・リーフレットの活用はもとより、市民公開講座の開催、ホームページの開設、News Letterを発行した。

#### ① 市民公開講座

脳卒中に関する知見を一般市民に広く浸透させ、脳卒中の再発予防の重要性について解説するとともに、本研究 (J-STARS) の意義の広報や被験者募集の案内の目的で、本年度は広島地区で脳卒中市民公開講座を2回開催した。

平成16年7月4日に開催した第1回脳卒中市民公開講座では、江草研究協力者が「コレステロールと動脈硬化」として高脂血症予防の重要性を、野村研究協力者が「脳梗塞にならないためにー治療と予防の最前線ー」として脳梗塞の最新治療、予防法について講演した。また、「動脈硬化を進めないための食事」として栄養士による食事指導の講演を行った。

平成16年12月12日に開催した第2回脳卒中市民公開講座では、野村研究協力者が「脳梗塞にならないために知っておきたい最新情報ー特に、高血圧、高脂血症、糖

尿病、不整脈との関係ー」として、脳梗塞とその危険因子となる生活習慣病などとの関連について講演した。また、「脳卒中対策：最近、運動してますか？」としてリハビリテーション専門医より、脳卒中の予防対策あるいは脳卒中発症後の日常生活自立の観点から運動療法の講演を行った。

各回の講演終了後には、J-STARSの紹介を行い、本研究への興味や参加希望などのアンケートを実施した。その結果、本研究へ関心を持つ患者が予想以上に多いことが判明し、市民公開講座終了後に数件の参加希望の問い合わせも受けた。今後も、本研究の広報および被験者募集の目的で、広島地区のみならず全国を6ブロックに分けた各地区においても地区推進委員の支援のもと、市民公開講座の開催を検討する。

#### ② ホームページ

本研究の研究目的・意義の広報、被験者募集、症例登録促進の目的で、大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Network, UMIN)のサーバーを利用したホームページを開設した (J-STARS ホームページ：<http://jstars.umin.ne.jp/>)。

ホームページは「一般の方」サイト、「医療関係者の方」サイト、及び「研究者ログイン」サイトの3部に分けて構成し、「一般の方」サイ

トでは、一般市民向けにわかりやすい言葉を用いて、本研究の紹介や被験者募集案内を、「医療関係者の方」サイトでは、本研究に関心を寄せる研究協力施設以外の医師や医療関係者を対象として、本研究のプロトコル概要や研究組織の紹介を掲載した。また、「研究者ログイン」サイトは、研究の知的財産保護を目的として UMIN ID とパスワードによるログイン設定とし、研究実施手順、注意事項の説明、症例登録進捗状況の報告の掲載を行い、プロトコルや研究実施支援資材等のダウンロードページも設けた。

### ③ J-STARS News Letter

研究進行上の連絡事項や研究者間の情報の共有化を図り、研究協力者の研究協力意識を高めることを目的として、紙面により本研究の関連情報を提供する J-STARS News Letter の刊行を開始した。

本研究の中心となる分担研究者や中央運営委員に執筆を依頼し、各研究者の臨床専門分野やエビデンス確立を目的とした臨床試験の観点から J-STARS に関連する様々な内容について掲載し、定期的に（年 4 回程度）発行する予定である。

### 6) 研究協力施設選定

J-STARS 研究は、昨年度までに 110 施設より研究協力の応諾を得て、倫理委員会の承認を受けた施設から順次、

症例登録を開始していた。平成 16 年度は、1 施設あたりの症例登録の負担軽減と、全体の症例登録のスピードアップを図ることを目的に、研究協力施設の追加募集を行い、本研究への参加を打診した 90 施設中、24 施設の参加応諾を得ることが出来た。

平成 16 年 3 月現在の研究協力施設数は、J-STARS 研究 131 施設、高感度 CRP 検査サブスタディ 80 施設、頸動脈エコー検査サブスタディ 62 施設、J-STARS-L 研究 32 施設である。

### 7) 研究実施体制の整備

#### ① データセンター運営

本研究の症例登録・割付、追跡報告は全てインターネットを介して実施する。昨年度までに、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、Web 症例登録・報告システムを完成させ、平成 16 年 3 月 1 日より Web 登録・報告システムの運用を開始した。

本年度は、Web 症例登録・報告システムを活用し、前述したように追跡調査時期通知メールの配信、施設内モニタリングの徹底、追跡報告が遅延した担当医師への注意喚起を徹底し、順調に症例データを集積している。

#### ② 独立データモニタリング委員会標準業務手順書

脳卒中や心血管系イベントを



エンドポイントとする長期臨床試験においては、独立データモニタリング委員会の設置が不可欠とされており、本研究では研究組織内に臨床家と生物統計家からなる独立データモニタリング委員会を設置している。

独立データモニタリング委員会では、第三者的立場からプロトコルの科学性・倫理的妥当性について検討し、研究進捗状況、安全性評価の観点からプロトコル改訂の必要性や研究継続可否について検討し、主任研究者へ提言する。平成 16 年度は、昨年度より症例登録を開始したことから独立データモニタリング委員会の審議項目や審議手順について定めた標準業務手順書を作成した。今後は標準業務手順書に従い、毎年定期的な安全性評価や中間解析を実施する。

### ③ 中央 IRB の活用

本研究実施は、「プロトコルは、各参加施設およ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」とプロトコルに定義している。昨年度までに、自施設内に倫理委員会が設置されていない研究協力施設の倫理審査を行うための制度として、広島大学病院受託臨床研究審査委員会（広島大学病院 IRB）にて他施設からの審議依頼を受託する中央 IRB 制度を構築した。

平成 16 年度は、研究協力施設の

うち自施設内に倫理委員会が設置されていない 10 施設の倫理審査を受託し、平成 16 年 5 月 10 日と平成 16 年 6 月 7 日に開催した広島大学病院 IRB で審議を行った。その結果、倫理委員会が設置されていない施設においても研究実施が承認され、症例登録を開始することが可能となった。

### 3. 高感度 CRP 検査サブスタディ

欧米で実施された臨床試験では、虚血性心疾患の再発予防に HMG-CoA 還元酵素阻害薬が役立つことが既に知られており、その機序については、本来の脂質低下作用に加え抗炎症作用が注目されている。また、高感度 CRP で測定される生体の低レベルの炎症反応は、他の危険因子とは独立して心筋梗塞や脳卒中といった心血管イベントの発症予測因子であることが報告されており、さらに、血清 CRP が認知症に及ぼす影響も示唆されている。

そこで、虚血性脳血管障害患者における高感度 CRP の濃度やそれに及ぼす HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響について明らかにするために J-STARS の付随研究として高感度 CRP 検査サブスタディを計画し、北川分担研究者を中心として高感度 CRP 検査サブスタディを進行中である。

J-STARS の 131 研究協力施設のなかで高感度 CRP 検査サブスタディの参加施設数は 80 施設であり、平成

17年3月までにこれらの施設のJ-STARSへの登録症例のうち97%の症例が高感度CRPサブスタディ参加に同意をしている。

中村研究協力者は、測定精度の管理と測定値の互換性を検討し、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、昨年度までに本研究班用の標準化プログラムを完成させた。昨年度までに実施したアンケートの結果、SRL社において集中測定の実施を決定し、本サブスタディ研究協力施設80施設のうち79施設の検体の測定を担当するSRL社の標準化を完了している。本年度は、自施設で高感度CRPを測定する1施設において本研究班用の標準化プログラムに従い標準化の実施を開始した。

#### 4. 頸動脈エコー検査サブスタディ

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、スタチンの頸動脈硬化の進展抑制に対する効果、IMTへ及ぼす効果を明らかにするために、J-STARSの付随研究として頸動脈エコー検査サブスタディを計画し、峰松・矢坂研究

協力者を中心として頸動脈エコー検査サブスタディを進行中である。

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、本サブスタディでは、研究協力施設を「7.5Hz以上の発信周波数を有する頸動脈エコー検査用の探触子」および(S-)VHSビデオ録画装置が取り付けられた超音波検査装置を有する施設」、検査担当者を「頸動脈エコー検査法に習熟し、年間50回以上同検査を行っている者」とし、昨年度までにアンケート調査を実施し施設選定を完了した。

本年度は、各施設において頸動脈エコー検査担当者が標準化した手順に従って実施した頸動脈エコーの測定の記録(ビデオテープに動画として記録)を、国立循環器病センター内のエコー研究事務局にて検討し、本研究に資する技量の有無について検査担当者の技能認定を実施した。その結果、研究協力施設62施設中59施設、計149名の検査担当者の技能認定を完了した。

J-STARSの131研究協力施設のなかで頸動脈エコー検査サブスタディの参加施設数は62施設であり、平成17年3月までにこれらの施設のJ-STARSの登録症例のうち87%の症例が頸動脈エコー検査サブスタディ参加に同意をしており、研究協力施設より今年度の測定分のビデオテープを回収し、エコー研究事務局において頸動脈硬化の評価のための計測を開始した。

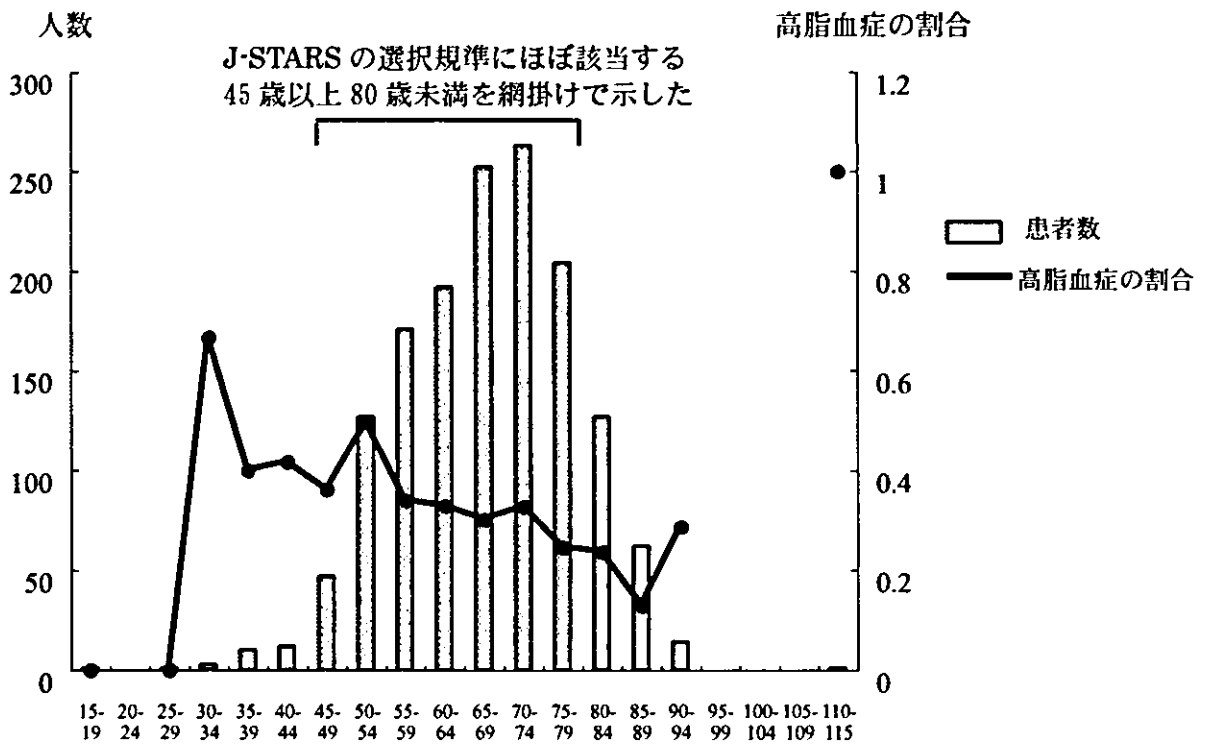
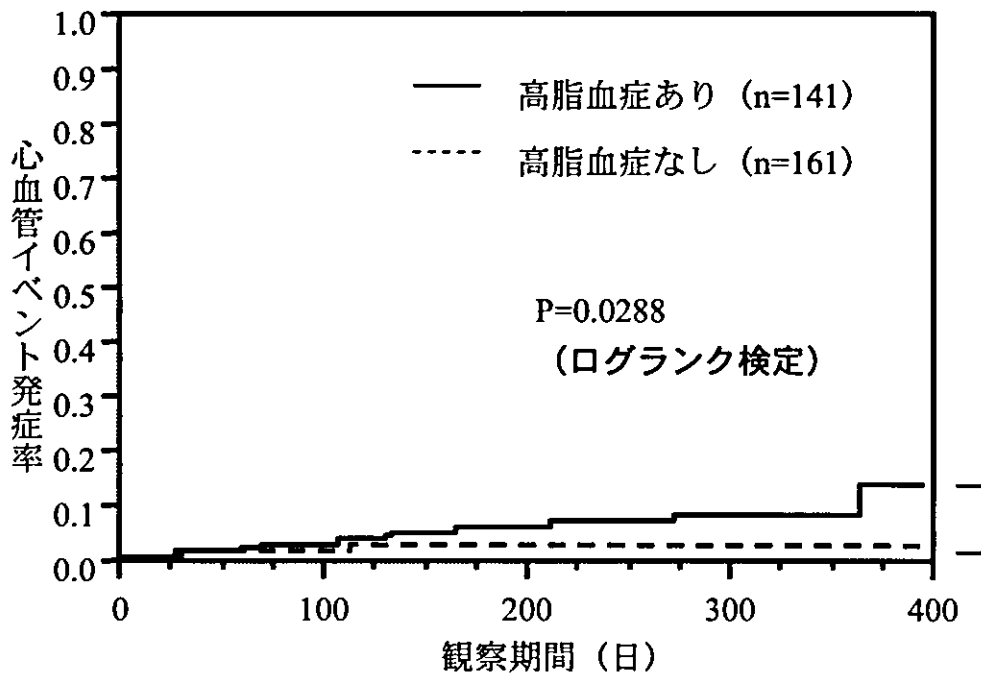


図 1.対象とした患者の年齢分布と高脂血症を有する割合



対象：虚血性脳卒中により脳卒中台帳に登録された患者

図 2.高脂血症の有無による心血管イベント発症率の比較

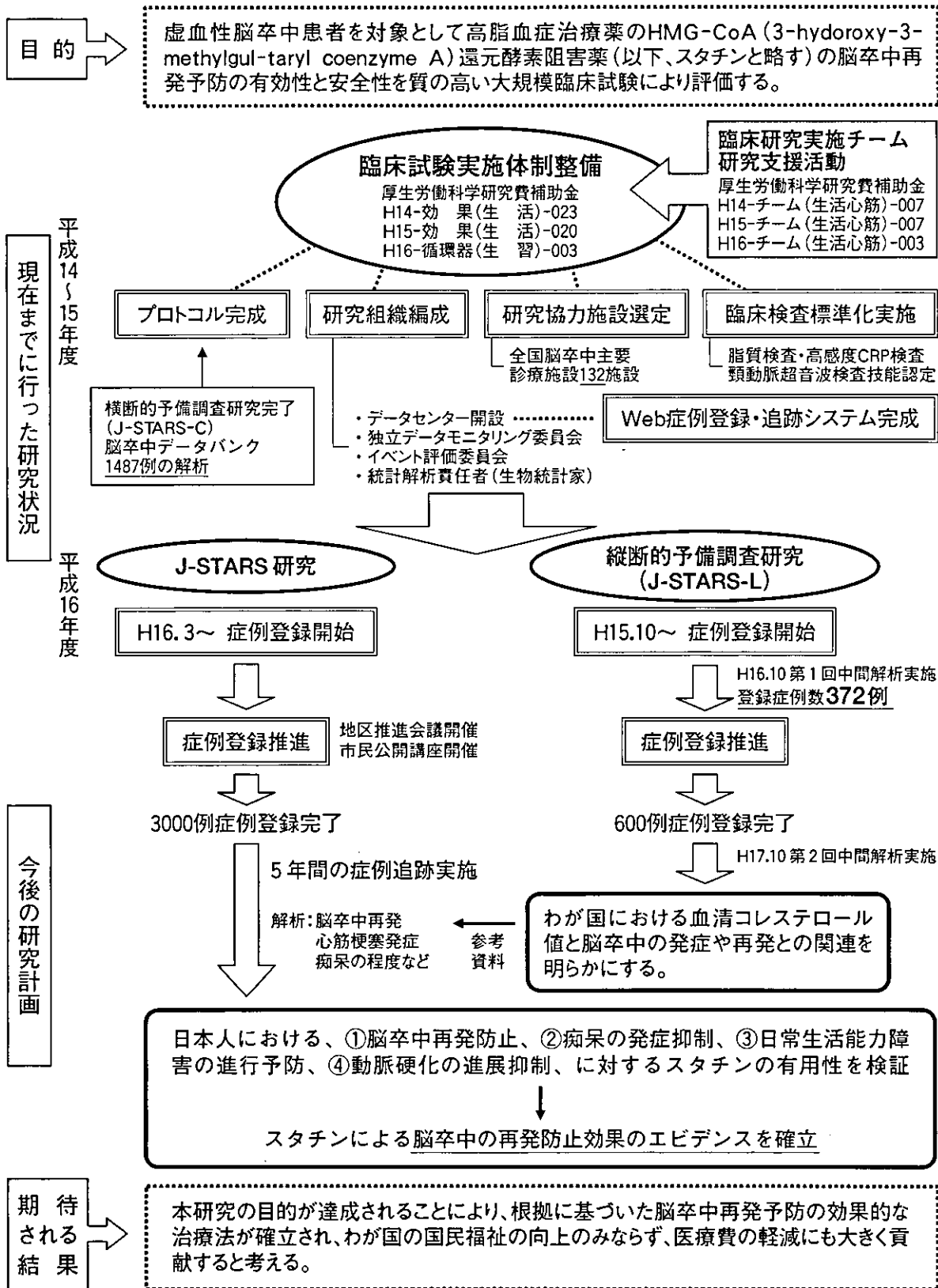


図3. 研究シエーマ