

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 国立病院機構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臨床試験研究分野 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  
目黒謙一 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 助手

#### 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

#### 頸動脈超音波検査標準化担当委員

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

## 14. 結果の発表と出版

本研究の結果は、研究参加施設の共同発表とし、英語論文として報告する。著者は症例登録のあった施設の研究者の連名とし、主任研究者とプロトコル委員が協議して決定する。なお、correspondence は主任研究者とする。

## 15. 研究の終了

目標症例数が確保され、最終投与症例の終了時検査が行われた日をもって研究終了とする。

## 16. プロトコルの承認

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。

## 17. プロトコルの変更

研究開始後にプロトコルの変更が必要になった場合、その旨を J-STARS 中央事務局より連絡する。変更後のプロトコルを検討後、変更が重大な場合には各施設の倫理委員会またはそれに準ずる組織の承認を得た後、登録を再開する。

## 付録1. 参加施設と検査担当者の選定

J-STARS 参加施設のうち、7.5MHz 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及び (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を参加施設とする。

検査担当者は、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する。検査担当者は実際の検査結果を記録した (S-) VHS ビデオテープをエコー研究事務局へ送付し、エコー研究事務局から本研究に資する技量を有しているとの認定を受けなければならない。その際、(S-) VHS ビデオテープに記録すべき内容は、両側の総頸動脈短軸像の近位側から遠位側へのスキャン、総頸動脈と椎骨動脈長軸像の描出である。その検査画像を動画とし (S-) VHS ビデオテープに記録し、エコー研究事務局へ送付する。エコー研究事務局で各画像断面の描出と画質が適切であることを確認して、検査担当者を認定する。(椎骨動脈長軸像は本研究項目と関連しないが、頸部部血管超音波検査に習熟しないと椎骨動脈長軸像を容易に描出できないので、椎骨動脈長軸像の描出を頸部部血管超音波検査の習熟度の判定要因に含める。)

## 付録2. 頸動脈エコー検査画像の解析

(S-) VHS 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 の解像度で取り込む。この場合、1 pixel が 0.1mm 相当となる。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、静止画像をソフトウェアに取り込み、総頸動脈の分岐部から中枢側へ連続 2cm における遠位側の IMT 測定を行う。本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、0.01mm までの距離を推定することが可能である。総頸動脈遠位側連続 2cm における maxIMT と meanIMT を自動的に計測する。また、プラーク部位でも同様の方法でプラークの厚みを測定する。

臨床研究の説明をうけられる  
患者さまへ

「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」

医療機関名： \_\_\_\_\_

## 目次

|     |                             |     |
|-----|-----------------------------|-----|
| 1.  | この研究は何のために行われるのでしょうか？       | 217 |
| 2.  | この研究はどのように行われるのでしょうか？       | 217 |
| 3.  | 何人の患者さんが参加されるのでしょうか？        | 217 |
| 4.  | この研究の期間はどのくらいですか？           | 217 |
| 5.  | この研究に参加することでどのような危険がありますか？  | 217 |
| 6.  | この研究に参加することでどのような恩恵がありますか？  | 217 |
| 7.  | プライバシーは守られますか？              | 217 |
| 8.  | この研究に参加する義務はありますか？          | 218 |
| 9.  | 費用はどうなりますか？                 | 218 |
| 10. | 詳しい研究内容を知ることはできますか？         | 218 |
| 11. | この研究の資金源は何ですか？              | 218 |
| 12. | この研究で特許等が生み出されることはありますか？    | 218 |
| 13. | 質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればいいですか？ | 218 |

同意書（患者さま用）

同意書（担当医用）

同意撤回書

### 1. この研究は何のために行われるのでしょうか？

脳卒中の再発予防におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の有効性と安全性を検証するための多施設共同研究（Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS）が行われることが決まっており、その付随研究としてこの研究を行います。この研究の目的は、高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の服用によって動脈硬化の進展や退縮に差異があるか否かを、定期的な頸動脈超音波検査によって明らかにすることです。

### 2. この研究はどのように行われるのでしょうか？

この研究は、J-STARSに参加していただいた患者さんのうち、同意の得られた方を対象にして行われます。この研究へ参加いただく場合、J-STARSへの登録時、および以後1年ごとに4～6回頸動脈超音波検査を受けていただき、頸動脈における動脈硬化の程度を調べさせていただきます。検査の頻度や回数はスタチンを飲む方も飲まない方も同じです。

### 3. 何人の患者さんが参加されるのでしょうか？

J-STARSには約3000人、この付随研究にはそのうち約800人の患者さんが参加する予定です。

### 4. この研究の期間はどのくらいですか？

J-STARSの研究計画に沿って5年間または研究終了日（2010年2月28日）までこの付随研究が行われます。

### 5. この研究に参加することでどのような危険がありますか？

この研究はJ-STARSの付随研究であり、研究へ参加することによるJ-STARS治療内容の変更はありません。また、頸動脈超音波検査は非侵襲的であり、検査自体の危険性もありません。従って、本研究に伴う危険性はありません。

### 6. この研究に参加することでどのような恩恵がありますか？

この研究に参加することがあなたにとって直接の恩恵があるとは言えませんが、動脈硬化の程度をあなた自身にお知らせすることができます。また、私たちは研究期間中、この研究や他の研究を通して得られたあなたの健康に関する新たな情報を提供します。私たちはこの研究から得られる知見により、将来の脳卒中の患者さんにとって恩恵がもたらされることを期待しています。

### 7. プライバシーは守られますか？

この研究に関する情報はカルテに記録され、頸動脈超音波検査のデータは国立循環器病センターに送られます。循環器病センターに送られたデータは専用のコンピュータで解析され、その後、J-STARSのデータと併せて臨床研究情報センターで統計学的な評価がなされます。また、あなたであることを特定できないようにした上で、研究成果を学会や医学雑誌などに報告する場合があります。しかし、いずれの場合にもあなたのプライバシーは厳重に保護され、個人的な情報が外部に漏れる心配はありません。

## 8. この研究に参加する義務はありますか？

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由です。本研究へ参加しない場合でも何ら不利益を受けることはなく、今後の治療に影響を与えることもありません。また、この研究への参加に同意された場合でも、いつでもこれを取り消すことができ、その後の治療に差し支えることもありません。しかし、もしあなたが研究の途中でやめることを決めた場合には、あなたの担当医にお話するようにして下さい。

## 9. 費用はどうなりますか？

この研究の頸動脈超音波検査は保険診療の一環として行われるものであり、通常どおりの健康保険のご負担となります。

## 10. 詳しい研究内容を知ることはできますか？

ご希望があれば、他の患者さんのプライバシーやこの研究の独創性に支障がない範囲で研究の実施計画書などをお見せします。

## 11. この研究の資金源は何ですか？

この研究は厚生労働省の助成金で行われ、一部に先端医療振興財団の支援を受けて行われます。研究の結果に関わらず、それが厚生労働省や先端医療振興財団に何ら利益や損害を与えることはありません。

## 12. この研究で特許等が生み出されることはありますか？

この研究は薬剤の適応拡大を目的とするものではなく、従って、研究成果によって特許等が生み出されることはありません。

## 13. 質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればよいですか？

この研究についてお聞きになりたいことや、説明を受けたいことがある場合は、遠慮なく下記の担当医または研究の中央事務局までご連絡下さい。

病院名 : \_\_\_\_\_

診療科 : \_\_\_\_\_

担当医 : \_\_\_\_\_

電話番号 : \_\_\_\_\_

中央事務局：広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 郡山達男

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

## 同意書（患者さま用）

病院 病院長殿

---

私は、「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」において、下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、この研究に参加することに同意します。

### 記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

---

氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生



## 同意書（担当医用）

病院 病院長殿

私は、「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」において、下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、この研究に参加することに同意します。

### 記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生

## 同意撤回書

\_\_\_\_\_  
病院 病院長殿

私は、「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」へ参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

\_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生



## 頸部血管超音波検査 認定書

病院  
殿

---

上記の者は、頸部血管超音波検査を適切に施行する優れた技術を有しており、「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, J-STARS(主任研究者 広島大学 松本昌泰 教授)」の付随研究である「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」における総頸動脈内中膜複合体厚測定を担当するにふさわしい検査者である事を認定する。

認定者番号 第 \*\*\* 号

平成 \* 年 \* 月 \* 日

「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」  
事務局 峰松一夫  
国立循環器病センター  
内科脳血管部門

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)



予備調査研究資料

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  
(H16-循環器 (生習) -003)

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等の関係  
(J-STARS-L) についての調査

—プロトコール—

研究の背景および目的

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 (J-STARS; Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) の実施が決定されている。しかし、現時点において、虚血性脳血管障害発症時の総コレステロールの値やスタチンの使用の頻度、その後の再発と高脂血症の関係等については情報が少なく不明な点も多い。そこで今回、横断的研究として、虚血性脳血管障害と高脂血症の関係について既に日本脳卒中協会の脳卒中データバンクに登録されたデータを使って検討し、J-STARS の症例選択基準作成の参考とすることとした (J-STARS-C)。さらに縦断的研究として前向き症例登録による追跡調査を行い、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とした (J-STARS-L)。

## **J-STARS-C (cross sectional study)**

### **1. 調査のデザイン**

日本脳卒中協会の脳卒中データバンクに既に登録されたデータにより解析する横断的研究

### **2. 方法・評価**

JSSRS group（脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究班）が作成した脳卒中データバンクに既に登録されているデータ（1999-2002年）を用いて脳卒中と高脂血症の既往，治療の有無等の関係について検討する．さらに，J-STARS の症例選択基準の参考とするため，比較的予後が良好であった初発のアテローム血栓性梗塞およびラクナ梗塞の年代分布，年代別の高脂血症の合併率等について検討する．

### **3. 倫理的配慮**

本調査は日本脳卒中協会の脳卒中データバンクに既に登録されたデータを活用して行う．このシステムでは，患者データはコンピューターに入力するが，データの提出時は個人情報自動的に消去したファイルを作成する提出用データ作成機能が整備されている．また，このコンピューターソフトにより個人情報を消去した患者データを収集し解析するシステムは，島根医科大学の医の倫理委員会により承認され，厚生科学研究費補助金による研究が行われた（脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究，主任研究者 小林祥泰）．本調査は J-STARS と JSSRS group の協同で行われるが，データは JSSRS group に参加している者により解析されるので，個人情報等が新たに漏洩するおそれはない．

## J-STARS-L (longitudinal study)

### 1. 研究責任者および研究組織

J-STARS の研究責任者は広島大学大学院脳神経内科教授松本昌泰である。この J-STARS に予備調査委員会を設置し、本研究を計画、実施する。

#### 委員長

島根大学医学部神経・血液・膠原病内科教授 小林祥泰  
(島根医科大学第3内科教授)

#### 委員

国立循環器病センター脳血管内科部長 峰松一夫  
慶応大学医学部神経内科講師 棚橋紀夫  
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授 井林雪郎  
国立嬉野病院神経内科医長 入江克実  
(国立療養所福岡東病院脳血管内科医長)  
広島大学病院救急部助手 野村栄一  
(あかね会土谷総合病院神経内科医長)

注：括弧内の所属および職名は委員会を組織した時点のもの

### 2. 調査のデザイン

前向きな症例登録により追跡調査を行う縦断的研究

### 3. 方法

日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門と協力し、脳卒中データバンクのデータベースソフトにオプションの入力項目を設定する。登録症例はデータベースソフトの必須項目の入力に加え、オプション項目の入力を行う(記入用ソフト J-STARS Statin Trial System を作成)。選択基準に従って前向きに症例を登録した後、定められた時期に2回の追跡調査を行い、その結果を入力する。

第1回追跡調査（中間報告） 2004年10月1日

第2回追跡調査（最終報告） 2005年10月1日

なお、第1回追跡調査の結果は記入用ソフトの1回目、第2回追跡調査は2回目に記入する。（記入用ソフトの3回目、4回目欄は予備用）

#### 4. 目標症例数

600例（各施設20-50症例の登録を目標とする）

#### 5. J-STARS-Lへの症例登録期間

2003年9月1日より2005年の8月31日までの2年間

#### 6. 参加施設

日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門の参加施設あるいは参加予定施設から募集する。

#### 7. 対象

##### 選択基準

下記の1)を満たすものを原則とするが、2)を満たすものも登録可とする。

1) J-STARS-Lへの症例登録期間中（2003年9月1日より2005年の8月31日までの2年間）に脳卒中データバンクに新規に登録する予定の虚血性脳血管障害例のうち

- a) 脳卒中データバンクへの登録時（入院時）に脂質に関する血液検査（総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール）が施行可能である。
- b) 脳卒中の既往がある場合はその病型を明らかにできる。
- c) 高脂血症がある場合はその治療内容を明らかにできる。
- d) 登録時の身長、体重を明らかにできる。
- e) 脳卒中データバンクへの登録時からJ-STARS-L参加までに新たな非致死性血管事象が発生していない。



の項目を全て満たすもの。

2) 2003年9月1日より前に既に脳卒中データバンクに登録されている虚血性脳血管障害例のうち

- a) 脳卒中データバンクへの登録時（入院時）に脂質に関する血液検査（総コレステロール，中性脂肪，HDLコレステロール）が施行されていてその結果を入力できる。
- b) 脳卒中の既往がある場合はその病型を明らかにできる。
- c) 高脂血症がある場合はその治療内容を明らかにできる。
- d) 登録時の身長，体重を明らかにできる。
- e) 脳卒中データバンクへの登録時から J-STARS-L 参加までに新たな非致死性血管事象が発生してない。

の項目を全て満たすもの。

#### 除外基準

患者本人あるいは家族からの文書による同意（別紙）が困難な例

#### 8. 評価（プライマリーエンドポイント）

脳卒中台帳登録以降の新たな致死性および非致死性血管事象の発生の有無

なおここでいう血管事象とは，脳卒中，狭心症，急性心筋梗塞症，大動脈瘤，閉塞性動脈硬化症とする。また，脳梗塞再発例には臨床病型分類（NINDS 分類）を行う。死亡例に対しては，死因を明らかにする。

#### 9. 調査・観察および検査のスケジュール

1) 脳卒中データバンクの必須項目の記入および J-STARS-L 専用のオプション項目の入力（記入用ソフト J-STARS Statin Trial System を使用）を行う。

2) 2 度の予後調査日に新たな致死性および非致死性血管事象の発生の有無を記入用ソフトに入力する。調査方法は，面接，電話，手紙のいずれの方法でもよいこととする。また，定期的に外来等で追跡

している場合、血管事象の発生した日をもって調査を中止してよい。定期的には追跡しておらず、予後調査日の調査においてに複数回の血管事象が発生していることが判明した場合はその初回の事象について記入する。1 回目の予後調査日（2004 年 10 月 1 日）に血管事象の発生が確認された場合もその時点で調査を終了してよい。すなわち、1 回目の追跡調査欄に新たな血管事象ありと記入した例については 2 回目の欄は記入しなくてよい。また、多施設共同ランダム化試験である J-STARS に参加が決定した症例はその時点で追跡を終了し日付と結果を入力する。すなわち、2004 年 10 月 1 日までに参加が決定した症例は記入ソフトの 1 回目の欄にランダム化試験への参加が決定した日付を入力し、結果を入力する。2004 年の 10 月 1 日以降 2005 年 10 月 1 日までに参加が決定した症例は記入ソフトの 2 回目の欄にランダム化試験への参加が決定した日付を入力し、結果を入力する。

3) 予備調査日を経過する毎に各施設で個人情報 を消去した記入用ソフトを J-STARS 事務局に送付していただく。(送付方法については後日決定する)

注：2003 年 9 月現在提出用ソフトを作成中。

## 10. 解析

追跡調査により致死性および非致死性血管事象の発生、特に脳卒中の再発と脳卒中データベース登録時の総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールの値、高脂血症の既往の有無、追跡期間中のスタチン使用の有無の関係等について検討する。

目的変数を血管事象の発生、脳卒中の再発あるいは脳梗塞の再発として多変量 logistic 解析を行う。

高脂血症の有無で 2 群に分類し、血管事象の発生率、脳卒中の再発率あるいは脳梗塞の再発率を比較する。

高脂血症群で観察期間中のスタチンの使用の有無により 2 群に分類し、血管事象の発生率、脳卒中の再発率あるいは脳梗塞の再発率を比較する。

登録された全症例による解析を行うとともに、選択基準 1)を満たす症例のみによる解析も別に行う予定とする。

## 11. 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について

(1)本調査における症例登録は日本脳卒中協会の脳卒中データバンクのシステムを活用して行う。このシステムでは、患者データはコンピューターに入力するが、データの提出時は個人情報自動的に消去したファイルを作成する提出用データ作成機能が整備されている。また、このコンピューターソフトにより個人情報を消去した患者データを収集し解析するシステムは、島根医科大学の医の倫理委員会により承認され、厚生科学研究費補助金による研究が行われた（脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究，主任研究者 小林祥泰）。本調査においても、患者データは提出用ソフトにより個人情報を消去し、島根医科大学のサーバに集める予定であり、個人情報は保護される。

(2)本調査は、前向き登録による追跡調査であり、治療・検査に関する介入は全くない。従って、個人情報の漏洩以外に患者が不利益を被る可能性はほとんどないと考えられる。調査の同意については、目的を文書により十分に説明し、2度の追跡調査を面談、電話、手紙等により行うことを承諾して頂いた後、同意書に署名して頂く。同意は患者の自由意志に基づき、同意後もいつでも撤回できるものとする。

(3)前述の如く、個人情報の漏洩以外に患者が不利益を被る可能性はほとんどないと考えられる。個人情報の保護についてのシステムは十分確立されているが、参加施設にはその遵守を要請する。

(4)本調査は追跡調査であり、被験者が直接的に利益を受けることはあまりないが、調査に参加することにより脳卒中の再発予防に対する意識が高まる効果は期待できるかもしれない。また、現在いくつかの大規模臨床試験により虚血性心疾患を有する患者においてはスタチンにより脳卒中が予防されることが明らかにされているが、脳卒中の二次予防に対するスタチンの有効性は十分に検証されていな

い。本調査および多施設共同ランダム化試験を行うことによりこれを明らかに出来れば医学上の貢献は大きいものと考えられる。

本研究は、広島大学の倫理委員会により 2003 年 8 月 26 日承認された。

#### 12. 問題発生時の対応

何らかの問題発生した際には、研究対象者の人権とプライバシーの保護を最優先にして、適切に対応する。

#### 13. 研究協力費

症例登録に対し、症例数に応じて研究協力費（あるいは研究に関する消耗品）を支給する予定とする。

#### 14. 記入用ソフトの入手方法

記入用ソフトの J-STARS Statin Trial System は研究開始前に郵送にて各施設に配布するがインターネットによりダウンロードすることも可能とする。

ダウンロード用サイト

<http://www.sunfusion.net/jstars>

#### 15. 知的所有権に関する事項

本試験から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示に関する権利は研究参加者およびその所属施設に属する。