

脳卒中の発症と高脂血症の関係についての調査のお願い

脳卒中は日本人の死因の第3位であり、介護を要する疾患では第1位となっております。脳卒中の中でも脳梗塞が最も多く、これからの高齢社会においてますますその数が増加することが予想されています。脳梗塞は一度発症すると何らかの後遺症を残すことが多く、予防が最も大切です。また、一度発症すると再発する確率も高いため、再発予防も大変重要です。予防については、脳梗塞の一部では血をさらさらにする薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の効果があることが分かっていますが、最近、コレステロールを下げる薬にも予防効果があることが発表されました。しかし、コレステロールを下げたから効いたのかこの薬に別の作用があるためなのか分かっていません。日本には今まで、多くの患者様のデータを集めて解析し、どの薬が有効であるかを科学的に検討してゆくシステムが殆どありませんでした。そこで1999年から、脳卒中に関するデータを全国の病院から集めて解析していこうという試みが始まりました（脳卒中データバンク）。もちろん患者様個人が特定されるような情報は消してから集めるようになっており、プライバシーは完全に守られています。既に8000例の症例が集まり、その成果は本（脳卒中データバンク、編者小林祥泰、中山書店）やホームページ（<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>）で公開されています。

今回私たちは、動脈硬化を進行させる高脂血症（コレステロール等が高い状態）が脳卒中にも関係しているかどうかを調査することに致しました。具体的には、脳梗塞等を発症された患者様のコレステロールや中性脂肪等を検査させていただいたり、あるいは既に高脂血症の治療をされている場合はそのお薬などを問い合わせさせていただきます。さらにその後、脳卒中や心臓病などの状況についてお変わり無いかどうか、外来時に、あるいは電話やお手紙等で質問させていただきます（2004年10月、2005年10月を予定）。全国的にこれらの情報を日本脳卒中協会の脳卒中データバンクを通じて収集し、解析を行う予定です。もちろんプライバシーに関する情報は病院の外には一切出ませんし、治療に関してなんら不利益はありません。この調査により得られた情報が、本人様はもとよりご家族を含む皆様の脳卒中予防のために役立つ可能性が大いにあります。是非ともご協力よろしくお願ひ申し上げます。

「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：広島大学大学院脳神経内科教授 松本昌泰）研究班

脳卒中の発症と高脂血症の関係についての調査の同意書

担当医 _____ 殿

私は、別紙の記載事項について十分な説明を受け、理解しましたので、この調査研究に協力することに同意します。

説明日：平成 年 月 日

氏名（本人）

氏名（家族）

（ただし本人が不可能なときのみ）

説明者署名 _____

J-STAMP Statin Trial System

Graphic
Compress










追跡調査DB v2.0

制作

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究
厚生労働科学研究費補助金事業

主任研究者 広島大学大学院脳神経内科学教授 松本昌泰
子備調査責任者 鳥根大学医学部神経・血液・膠原病内科 小林祥泰

Programed by Sunfusion Systems

	初期設定
	患者基本情報入力
	既往歴入力
	血液検査入力
	頸動脈エコー検査入力
	追跡調査入力
	追跡データ未入力症例
	脳卒中データ取り込み
	オプションメニュー
	QUIT



ご使用の脳卒中入院台帳のバージョンが8.0以下の方は、必ず3.5にしてください。
Ver.3.5は脳卒中データベースのホームページより、ダウンロードできます。

URL: <http://cvddb.med.shimane-u.ac.jp/>

(※重要) 脳卒中入院台帳 Ver.3.5のサブバージョン「ユーザーからの旧データ取り込み機能」は、Ver.3.0以降のファイルが対応となっております。
それ以外(Ver.2.9以下)の方は、ファイルメーカーのレコード取り込み機能より、照合名簿にしてVer.3.0に取込んでください。

脳卒中入院台帳のデータ利用について

■J-START予備調査DBでは、データ登録を簡易化するため、脳卒中入院台帳のデータを利用することができます。
データ取り込み又は、ロックアップするためのリンクの設定を行ってください。

■データ利用の方法は以下の通りです。

1. データ取り込み 脳卒中入院台帳のデータをまとめて取り込みます。
2. ロックアップ リンク設定を行うことで、共通項目をロックアップします。
 - ・患者IDを入力することで、脳卒中入院台帳の患者名等の基本情報を自動入力します。
 - ・患者IDと脳卒中発症日を入力することで、その他の共通項目を自動入力します。

リンクについて

脳卒中入院台帳の使用環境により、リンクに限り一部制約があります。
左のボタンより、ご確認ください。

ロックアップ設定 データ取り込み

ロックアップのご確認及び設定を行います。

J-STARS 予備調査DB

島根医科大学第三内科

新規 検索 一覧 削除

患者一覧

患者氏名	性別	年齢	脳卒中病型分類
厚生太郎	男	70	アテローム血栓性梗塞
厚生絹子	女	62	<心臓下出血
厚生次郎	男	67	脳出血(高血圧性)
厚生太郎	男	0	脳虚状進行性
厚生次郎	男	0	突発完成
		0	突発完成
		0	脳虚状進行性
		0	脳虚状進行性
		0	突発完成
		0	突発完成
		0	突発完成

患者基本情報

更新

メニュー 1 基本情報 2 既往歴 3 血液検査 4 エコー検査 5 追加調査

患者名 は脳卒中台帳より取込

患者ID (名)

患者名 (名姓) 性別:

イニシャル (名姓) [自動入力/変更可能]

生年月日 歳 [自動入力]

(西暦1999.12.25等)

(和暦S11.12.25等) (明治M.大正T.昭和S.平成H)

連絡先 患者名: 電話番号:

来院年月日 (西暦1999.12.25等)

(院内死因は発症日を入力)

脳卒中発症日

退院時情報

脳卒中病型分類

退院年月日 退院時血圧 / mmHg

退院時Rank in

痴呆の有無

患者名 ID: 0000001 性別 年齢 歳

最新情報 既往歴 血液検査 ECG検査 脳波検査 脳神経検査

脳卒中既往歴 は脳卒中台帳より取込 は必須項目

脳卒中種類

脳卒中家族歴

飲酒歴 喫煙歴

身長 cm 体重 kg BMI [自動入力]

高脂血症既往

薬剤ありの場合 → 薬剤種類

スチロイドの場合 → 薬剤名 投与量 mg/日

備考

抗血小板・抗凝固療法

心房細動 心血管疾患

高血圧

糖尿病

手術有無

J-STARS 予備調査DB

島根医科大学第三内科

新規 検索 一覧 印刷

患者一覧

患者氏名	性別	年齢	脳卒中発症分類
厚生太郎	男	70	アテローム血栓性脳卒中
小野生裕子	女	62	心臓下出血
小野生次郎	男	67	脳出血(高血圧性)
小野生太郎		0	脳虚状進行性
小野生太郎		0	実発完結
		0	実発完結
		0	脳虚状進行性
		0	脳虚状進行性
		0	実発完結
		0	実発完結
		0	実発完結

J-STARS 予備調査DB

島根医科大学第三内科

新規 検索 一覧 削除

患者一覧

患者氏名	性別	年齢	臨床中疾患分類
厚生太郎	男	70	アテローム血栓性疾患
J厚生精子	女	62	くも膜下出血
J厚生次郎	男	67	脳出血(高血圧性)
J厚生光郎	男	0	脳梗状進行性
厚生次郎	男	0	突発死
		0	突発死
		0	脳梗状進行性
		0	脳梗状進行性
		0	突発死
		0	突発死
		0	突発死

血液検査

患者名 ID: 0000001 とうせい たろう 男 70 歳

1 基本情報 2 既往歴 3 血液検査 4 エコー検査 5 入院時調査

【入院時】 ※原則として、医師の検定を入力するか、または検査の結果は必須項目
入院中が検査入力

検査項目	検査値	検査年月日
総コレステロール	mg/dl	
中性脂肪	mg/dl	
HDLコレステロール	mg/dl	
空腹時血糖	mg/dl	
HbA1c	%	

その他異常があれば、記入してください。

【結果調査】

ここから入力 ↓

検査項目	検査値	検査年月日
総コレステロール	mg/dl	
1.	mg/dl	
2.	mg/dl	
3.	mg/dl	
HDLコレステロール	mg/dl	
1.	mg/dl	
2.	mg/dl	
3.	mg/dl	

■中性脂肪

検査値	検査年月日
1. mg/dl	
2. mg/dl	
3. mg/dl	

■空腹時血糖

検査値	検査年月日
1. mg/dl	
2. mg/dl	
3. mg/dl	

※検査年月日は、総コレステロールの検査年月日
と同一日付の検査結果を入力する。
検査日が違えば、両方入力してください。

■HbA1c

1. %	
2. %	
3. %	

J-STARS 予備調査DB

島根医科大学第三内科

新規
検索
一覧
削除

患者一覧
患者一覧

患者氏名	性別	年齢	既往症/状態
厚生太郎	男	70	アテローム血栓性疾患
厚生精子	女	62	くも膜下出血
厚生次郎	男	67	脳出血(高血圧性)
厚生太郎		0	陥没状進行性
厚生太郎		0	突発完成
		0	突発完成
		0	陥没状進行性
		0	陥没状進行性
		0	突発完成
		0	突発完成
		0	突発完成

頸動脈エコー検査

ID: 0000001 とうせい たろう 男 70 歳

基本情報
既往歴
血液検査
エコー検査
医師調査

【入力特】

※左右の総頸動脈遠位側のmaxIMT(測定された総頸動脈遠位側でブラックを含む一番厚い部位)を小数点以下一桁まで入力 (例) 2.1mm

検査年月日:

総頸動脈遠位側maxIMT	左: mm	右: mm
頸部内頸動脈狭窄・閉塞		

※有意な狭窄(60%以上)があれば、そのエコー上の狭窄率、あるいは完全閉塞の有無を入力

狭窄率	左: %	右: %

【医師調査】

検査年月日	総頸動脈遠位側maxIMT	頸部内頸動脈狭窄/閉塞	狭窄率
1.	左: mm		左: %
	右: mm		右: %
2.	左: mm		左: %
	右: mm		右: %
3.	左: mm		左: %
	右: mm		右: %

J-STARS 予備調査DB

鳥根医科大学第三内科

新規 検索 一覧 印刷

患者一覧

患者氏名	性別	年齢	臨床経過
厚生太郎	男	70	アテローム血栓性疾患
厚生祥子	女	62	〈心臓下出血
厚生次郎	男	67	脳出血(高血圧性)
厚生太郎	0	0	脳梗状進行性
厚生次郎	0	0	突発完成
	0	0	突発完成
	0	0	脳梗状進行性
	0	0	脳梗状進行性
	0	0	突発完成
	0	0	突発完成
	0	0	突発完成

自験調査(回答) 同意取得日 2004.31 調査日 2004.10.1

患者名 ID: 0000001 とうせい たろう 男 70 歳

1 基本情報 2 既往歴 3 血液検査 4 エコー検査 5 心臓病調査

同意取得日から調査日までの日数 214 1回目 2回目 3回目 4回目

血管事象の有無 ●なし ●あり あり → 脳血管障害 ラクナ様塞
→ 心血管障害

今回発症日 脳卒中発症日からの日数 0 [自動入力]

口死亡 死因 入院日からの日数 0 [自動入力]

血圧 / mmHG HDSR / MMSE

痴呆発症の有無 ●なし ●あり あり → タイプ

備考

抗血小板薬使用の有無 服薬期間 ヶ月間

→ 薬剤名

抗凝薬使用の有無 服薬期間 ヶ月間

→ 薬剤名

高脂血症治療薬使用の有無 服薬期間 ヶ月間

→ 薬剤名 → 投与量 mc/B
mc/B
mc/B

降圧薬使用の有無 服薬期間 ヶ月間 薬剤種類

→ 薬剤名 服薬期間 ヶ月間 投与量 mc/B
mc/B
mc/B
mc/B

糖尿病治療の有無

脳卒中入院台帳データの取り込み

1. 取り込みたい脳卒中台帳データを抽出します。
2. 【脳卒中入院台帳取込】ボタンをクリックし、ご使用の脳卒中入院台帳を選択します。
3. 表示順から“照合名順”を選択し、【取り込み】ボタンをクリックします。

脳卒中入院台帳取込

※間違っで取り込んだ場合、取り込み直後に、レコードメニューの“対象レコード削除...”にてデータを削除し、再度取り込みを行ってください。

 初期設定画面へ戻る

 メインメニュー

Ⅱ-1. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者	峰松一夫	国立循環器病センター	内科脳血管部門部長
研究協力者	矢坂正弘	国立循環器病センター	内科脳血管部門医長
研究協力者	大坪亮一	国立循環器病センター	内科脳血管部門医師
研究協力者	長束一行	国立循環器病センター	内科脳血管部門医長
研究協力者	万波俊文	香川大学医学部衛生・公衆衛生学	助教授

研究要旨

専用のソフトウェアを用いた総頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) 測定における2検者間の再現性に及ぼす「球部移行部同定の合意」の意義について検討した。総頸動脈30本の静止画像をビデオテープに記録し、それをパーソナルコンピュータに取り込み、専用のソフトウェアを利用して総頸動脈遠位側の maxIMT と meanIMT を、2検者で球部移行部を一緒に同定する作業の前後に測定した。Inter-observer 解析におけるに2検者の相関係数は球部移行部同定前後で maxIMT が 0.88 から 0.95 へ、meanIMT が 0.91 から 0.93 へ改善した。専用のソフトウェアを利用した総頸動脈遠位側の IMT 測定で高い再現性を確保するためには球部移行部の正確な同定が必須と考えられた。

A. 研究目的

総頸動脈内中膜複合体厚 (intima-media thickness, IMT) は動脈硬化の各危険因子と関連することや、高コレステロール治療の効果判定の指標となりうることから、頸部血管超音波検査によって多くの施設で測定されている (1-3)。正常IMTは薄く1.0mmを越えないため、その測定に際しては再現性を高める工夫が必要である。その一つの方法として専用のソフトウェアを用いたIMT計測に我々は注目してきた。今回、2検者で総頸動脈の球部移行部の同定を一緒に行う前後でIMTを測定し、総頸動脈遠位側IMT計測における球部移行部同定の重要性を検討した。

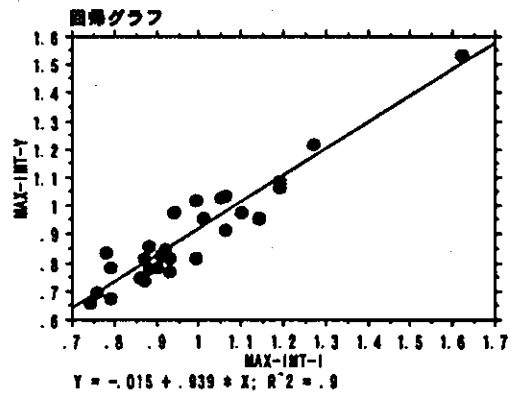
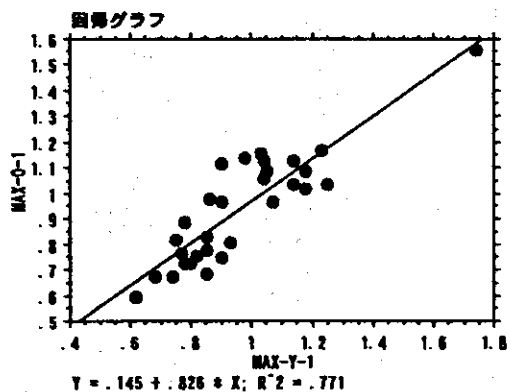
B. 研究方法

総頸動脈30本における総頸動脈長軸像を頸部血管エコーのBモードで描出し、その静止画をVHSビデオテープ (640×480走査線) に記録した。頸部血管超音波検査を精力的に行ってきた全国10施設で、そのビデオテープをもとに任意の方法で、maxIMT測定を行い、総頸動脈30本それぞれの maxIMT の平均と標準誤差を算出した (循環器病研究委託費「12公-1 動脈硬化性疾患の動向、スクリーニング法及び危険因子との関連」に関する研究、主任研究者：橋本 喬)。同一の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で取り込んだ。キャリブレーションの結果、1 pixelが

0.1mm相当であった。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、静止画像を取り込み、総頸動脈遠位側のIMT測定を行った。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ている。接合面の判定不良部位はマニュアルで選択修正が可能である。連続2cmにおけるmaxIMTとmeanIMTが自動的に計測される。同方法を用いて、2検者が総頸動脈の球部移行部の同定を一緒に行う前後でmaxIMTとmeanIMTを測定し、2検者間の再現性を球部移行部同定の前後で比較検討した。球部移行部は外膜の変曲点、もしくは変曲点がない場合は対側の変曲点からの垂線との交点とした。

C. 研究結果

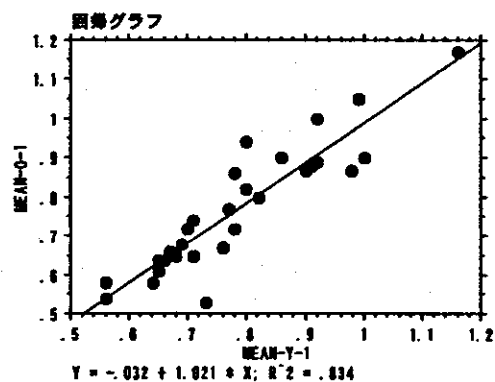
全国10施設で計測された総頸動脈30本の遠位側におけるmaxIMTの平均値は0.60~1.54mmであった。Inter-observer解析における2検者の相関係数は球部移行部同定前後でmaxIMTは0.88から0.95へ改善した（下図、上は前、下は後）。

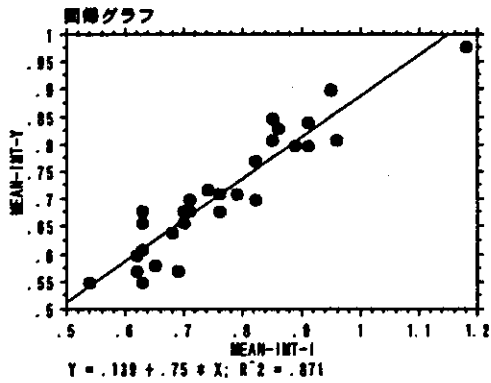


MeanIMTは0.91から0.93へ改善した（下図、上は前、下は後）。

D. 考察

本研究の結果は、専用のソフトウェアを用いて総頸動脈遠位側IMT測定を行う場合に、球部移行部の同定方法が2検者間で同一であることが非常に重要であることを意味している。これは特にmaxIMTに大きく影響する。したがって、IMT測定の研究を始める前に、変曲点には内膜の変曲点でなく外膜のそれを用いることや変曲点のない場合は対側の変曲点よりの垂線との交点を球部移行部とするなどの定義付け（早期動脈硬化研究会 <http://www.imt-ca.com/>）が重要と考えられる。





E. 結論

専用のソフトウェアを利用した総頸動脈遠位側の IMT 測定で高い再現性を確保するためには球部移行部の正確な同定が必須と考えられた。

F. 文献

1) 山口武典, 他: Neurosonology 14:87, 2001

2) Bond MM, et al: Am J Med 101:627, 1996

3) Sawayama Y, et al: J Am Coll Caridiol 39:610,2002

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

矢坂正弘、他: ソフトウェアを用いた IMT 測定の再現性に関する研究。第 23 回日本脳神経超音波学会。久留米、2004 年 6 月

I. 知的財産権の出願・登録

なし

無症候性脳梗塞と炎症機転の関連

分担研究者 北川一夫 大阪大学大学院病態情報内科学 講師
研究協力者 星 拓 大阪大学大学院病態情報内科学

A. 研究目的

脳卒中や痴呆の発症のリスク^{1,2}であると考えられている無症候性脳梗塞は、高齢者の頭部MRIでしばしば認められ、さらに無症候性脳梗塞は動脈硬化性心血管疾患の危険因子と関連していることも分かっている。また以前の報告から、無症候性脳梗塞の病変のほとんどは穿通枝・皮質枝の細小動脈の閉塞すなわちsmall vessel disease(SVD)が原因であると報告されている。近年、動脈硬化の病態に炎症機序の関与が提唱されて以来、各種血清炎症マーカーと動脈硬化性心血管疾患及びその危険因子との関連が明らかとなってきている。しかし、無症候性脳梗塞の主要な原因であるSVDに炎症機転が関与しているか否かを調べた研究は殆どみられない。本研究の目的は、無症候性脳梗塞と血清炎症マーカーとの間に関連がみられるかどうかを明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は当科通院患者のうち頭部MRIを施行し、症候性の脳血管障害の既往のない236名のうち虚血性心疾患の既往(24名)、末梢血管疾患(7名)及び急性感染症(4名)・膠原病(5名)・悪性腫瘍(2名)などの既知の炎症性疾患を有する者を除外した194名(平均年齢67.3±7.5歳)。無症候性脳梗塞は、径3mm以上のT2強調

画像で辺縁明瞭な高信号を呈し、T1強調画像で低信号、さらにFluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR)画像で周囲高信号、内部低信号の病変と定義した。無症候性脳梗塞の有無と血清高感度CRP、IL-6濃度の各炎症マーカー濃度との関係を検討した。

C. 研究結果

無症候性脳梗塞は、194名中の21%(40名)に計72病変が認められた。その内、92%は皮質下の白質或いは大脳基底核に認められ、病変の大きさも全例15mm以下であり、97%は10mm未満であった。無症候性脳梗塞を有する群と有さない群の比較では、無症候性脳梗塞を有する群で高感度CRP、IL-6濃度が有意に高値を示し、年齢、高血圧症の既往の割合、収縮期血圧、body mass indexも有意に高かった。さらに、高感度CRP、IL-6濃度が1標準偏差増加する毎の無症候性脳梗塞を有するオッズ比は、それぞれ1.85(95%CI, 1.29-2.63)、2.00(95%CI, 1.39-2.88)であり、年齢、性別、既知の心血管疾患の危険因子、さらにHMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤などの抗炎症作用を有すると考えられている薬剤の服用状況や頸動脈の平均の内中膜肥厚で補正を行ってもこの有意な関連は保たれていた。

D. 考察

今回の研究において高感度 CRP, IL-6 の各炎症マーカーは、従来から報告されている危険因子とは独立して無症候性脳梗塞への関連性が示された。脳の SVD を有する患者において、動脈硬化の初期段階の変化である血管内皮の活性化や内皮機能障害を示す血清マーカーの高値を示した研究^{3,4}や、血管性痴呆患者の剖検脳において脳の細動脈の血管壁に泡沫化したマクローージの浸潤を観察した報告⁵などがあり、脳の SVD と炎症機序の関連を示唆する所見が得られている。これらの結果は今回の我々の研究結果を支持するものであると考えられる。

E. 結論

今回の研究より高感度 CRP, IL-6 は既知の心血管疾患危険因子とは独立して無症候性脳梗塞と関連する事が示された。脳の SVD に炎症機序が重要な役割を果たしている可能性が示唆される⁶。

F. 参考文献

1. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The rotterdam scan study. *Stroke*. 2003;34:1126-1129
2. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-1222
3. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Muhlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30:1647-1650
4. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, Brown MM, Thomas DJ, Markus HS. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126:424-432
5. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:931-945
6. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations between serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels and silent brain infarction. *Stroke*, in press, 2005

Ⅱ-2. 研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業)
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

研究協力者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学医学部 教授

1. はじめに

statin の主として抗炎症作用に基づく、脳卒中の再発予防効果を検証するための臨床試験が、平成 14 年度より厚生労働科学研究費の下に計画されてきた。当初は statin として水溶性と脂溶性の 2 種類を設け、さらに placebo 比較をするという計画であった。しかし、主としてファンドの問題から計画が二転三転した。現在のプロトコルがほぼ確定したのは平成 15 年後半ではないかと思う。対象は同様であるが、比較アームは pravastatin 群と非投与群のランダム割付となった。従って、非盲検試験である。プライマリーエンドポイントは脳卒中の再発(TIA を含む)である。本試験は J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) という名称で呼ばれるが、この計画の最初から参画した統計専門家として、この試験の統計学的考察についてまず述べ、その後で本試験の国際的意義について現時点でのデータを引用しながら述べる。

2. 本試験の計画時の統計学的考察

2.1 計画全般

本試験の目的は、抗炎症作用を持つ statin (具体的には、水溶性の pravastatin) により脳梗塞の再発を抑制するかどうか、statin 未使用群を対照に検討することである。さらに、サブスタディとして 2 つ設けられた。1 つは、高感度 CRP を用いた抗炎症作用の検討であり、もう 1 つは頸動脈エコーを用いた血管肥厚への影響に関する検討である。

対象は心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中と診断され、発症後 1 ヶ月以上 3 年以内であること、年齢が 45 歳以上 80 歳以下であること、血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下である患者とした。血清コレステロール値ではあまり高めを設定しなかったのは、statin 非投与群に当たった際の診療上の問題を考慮してである。また、発症後の期間が短いと再発が起きやすいため発症後半年あたりで切ることも考えたが、より一般化した集団で症例数も集まりやすいという観点から 3 年以内へ広げた。

割付方法としては、pravastatin 投与群または非投与群のいずれかに、1 : 1 でランダムに患者を割付けることとした。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こととした。バランス調整の詳細は統計専門家の私、データセンター、独立データモニタリング委員のみに限定させた。層化因子の設定では、過去の脳卒中の予後因子に対するリスク程度を参考にした。placebo 群ではなく非投与群とした理由は、主として placebo 作成の費用増大と市販後での placebo 使用への医療側の抵抗があった。このような試験は PROBE 試験と呼ばれ、エンドポイントの評価は盲検で行うことで多少の担保は確保できるものの、デザインの上では placebo 比較試験に劣ることは否めない。J-STARS のような非盲検(オープンラベル)試験には、それゆえに群間でさまざまな違いが生じてくる可能性が大きい。従って、内部妥当性 (internal validity) に関して欠点を有するといわれる¹⁾。一方、非盲検試験の利点としては、ひとつは現場に受け入れやすいことがある。そのほかに、一般化可能性を高める、つまり外部妥当性 (external validity) を上げるとされる¹⁾。それゆえに、症例数が集めやすいため検出力も上がるといわれている¹⁾。

主要エンドポイントは脳卒中の再発 (明らかな TIA を含む) であり、副次エンドポイントには心筋梗塞、全血管事故、総死亡、日常生活自立度・障害度・認知機能などを設けた。TIA を含めると判定が曖昧になりがちのため削除も考えたが、本試験の検出力との兼ね合いもあり含めることにした。その代わりに、エンドポイント判定委員会により盲検下で正しく判定するような計画にした。

2.2 症例数設計

症例数の設定においては、本試験のターゲットとなる集団における脳卒中 (TIA 含む) 再発率を年率で 5%²⁾、pravastatin によるその再発抑制効果を相対値で 25%と予想した。さらに、登録期間 2 年、平均追跡期間を 5 年として、検出力 90%で両側 5%の有意差を見込むには合計 1,290 例必要と算出された (nQuery Advisor version 4.0 を使用)。生存曲線としては指数分布を仮定した。プロトコル逸脱(attrition)は 14%程度あると想定し、1 群 1,500 例、合計 3,000 例 (プラバスタチン投与群 1500 例 : 非投与群 1500 例) が必要と算出した。プロトコル逸脱には次のものを想定した。途中脱落、pravastatin 群での投与中止あるいは非投与群での pravastatin 投与開始などである。

高感度 CRP のサブスタディの症例数としては、全体で 1,200 例と設計した。PRINCE 研究³⁾ から statin 群での 2 ヶ月間の CRP 濃度の低下を 0.04mg/dL と期待し、測定値の SD を 0.2mg/dL と想定すると、検出力 89%で 1 群 510 例必要となる。最終での CRP 測定の欠損が 15%あると仮定して、1 群 600 例と算出された。

血管肥厚のサブスタディについては、全体で 800 例と設計した。CAIUS 研究⁴⁾、LIPID 研究⁵⁾のデータから、3~5 年間の statin 使用に伴い IMT が 0.013~0.014mm

減少し、非 statin 群では 0.031~0.048mm 増加すると予想された。これらの情報から、2 群間の IMT の差を 0.04mm、IMT 測定の SD を 0.17mm と想定すると 1 群 336 例（検出力 86%）となるが、最終での IMT 測定の欠損が 15%考慮し、1 群 400 例と算出された。

2.3 統計解析

ランダムに割り付けられた全症例（intention-to-treat 集団）を主たる解析対象集団と定義した。イベントについては、Kaplan-Meier 法を用いて累積イベント発生率を推定する。また、累積イベント発生率曲線の差については、層別ロジック検定を用いて検討する。その際、割付け時に用いた層化要因（脳卒中 subtype, 高血圧, 糖尿病）を用いる。相対危険率（ハザード比）と 95%信頼区間の推定には Cox 比例ハザードモデルを用いる。その際、割付け時の層化要因で調整したモデルを採用する。また、リスク低下率は $(1 - \text{ハザード比}) \times 100\%$ として推定する。なお、2 回以上イベントが発生した場合には、person-year 法を用いて incidence rate ratio と 95%信頼区間を推定する。途中中止及び重篤な有害事象に関する発現率の比較には、 χ^2 検定を用いる。日常生活自立度を見る mRS、障害度を見る BI、認知機能を見る MMSE に関しては、その中央値の群間差を Wilcoxon rank-sum test で検定する。痴呆については、登録時に痴呆と診断されなかった患者を対象としてその発生率の群間比較を行う。サブグループ解析については、脳卒中 subtype、高血圧の有無、糖尿病の有無、抗血小板薬使用の有無を考えている。

中間における効果と安全性については、試験開始後毎年開かれる独立データモニタリング委員会で検討する。本委員会は山口武典先生をはじめとする 6 名で構成され、統計担当として小田英世先生にも加わってもらった。本委員会では毎回、試験の継続の妥当性について検討し、その結果を主任研究者へ伝えることとしている。また、必要に応じてプロトコル変更を指示する。なお、最終登録日から約 1 年後（40%の情報集積時）、約 3 年後（80%の情報集積時）の 2 回中間解析を実施する計画である。その際の有意水準については、いわゆる Peto-Haybittle の 3SD 法を用いることにしている。

データセンターは、先端医療振興財団・臨床研究情報センター・臨床試験運営部内に設置された。登録割付はウェブシステムにより 24 時間受付を実施している。進捗管理も自動的に行えるようなシステムを開発し、運用している。平成 16 年 3 月より登録が開始し、約 1 年経過したところである。また、割付システムの開発は EPS 株式会社に委託して行われた。図 1 に示したように、平成 17 年 2 月現在で 200 例余の登録が進行している。