

4.3. 併用禁止薬剤

登録後に、割り付けられたアスピリン以外の抗血小板薬（例：チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール、トラピジル）、抗凝固薬（ワーファリン）の投与を原則として禁止する。

4.4. 症例登録・割付

患者が選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認し、文書による同意を取得する。その後、コールセンターに患者データを送付することにより症例を登録する。

症例登録完了後、コンピュータによりランダム化された割付がコールセンターから指示され、治療を開始する。

4.5. 観察

観察期間は最短4年（48カ月）、最長5年6カ月（66カ月：試験終了予定の2010年9月まで）とする。登録後1年に1回予後調査を行う。

調査項目	割付前 (登録時)	割付後（観察期間）			
		1年	2年	3年	4年または 終了・中止時
患者背景	◎				
割付・服薬状況		○	○	○	○
イベント		◎	◎	◎	◎
有害事象		◎	◎	◎	◎
危険因子の状況					
血压、血清脂質、血糖*	○	○	○	○	○
体重	◎	○	○	○	○
喫煙状況	◎	○	○	○	○

◎は必須、○は可能な限り記載

*：治療を行っている疾患に関する検査値は必須。その他は可能な限り記載

4.6 観察期間中の必須調査項目（イベント、有害事象）

- (1) 脳・心血管系要因による死亡
- (2) 脳・心血管系以外の要因による死亡
- (3) 非致死性脳血管障害（虚血性または出血性）
- (4) 非致死性心筋梗塞
- (5) 一過性脳虚血発作
- (6) 狭心症
- (7) 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患
- (8) 消化管出血、消化性潰瘍などの有害事象

イベントや有害事象等による治療中止後も、可能な限り予後調査を継続する。

5. 目標症例数
10,000 例 (アスピリン投与群、非投与群各 5,000 例)

6. 試験期間 (予定)
登録期間 : 2005 年 3 月 ~ 2006 年 9 月
観察期間 : 2005 年 3 月 ~ 2010 年 9 月

7. 試験総括医師
池田康夫
慶應義塾大学医学部内科学
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 (内線 62421) FAX: 03-3226-6623
E-mail : yikeda@sc.itc.keio.ac.jp

8. 試験に関する問合せ、施設登録、症例登録等の窓口
コールセンター
(財) 国際医学情報センター
〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館
TEL: 03-xxxx-xxxx FAX: 03-xxxx-xxxx

Web で直接症例登録、予後調査データの入力を行う場合の URL
http:

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

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象におけるアスピリンの
一次予防効果に関する研究

分担研究者 内山真一郎 東京女子医科大学脳神経センター神経内科教授

研究要旨

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究においてエンドポイントとしての脳血管障害のイベント判定マニュアルを作成した。虚血性および出血性脳血管障害は、局所神経症状が急性発症し、頭部のCTまたはMRIで責任病巣を認めることとした。局所神経症状については具体的な症状を選択項目として列挙した。頭部MRIについては脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、硬膜下血腫に分類し、前2者については部位と大きさの選択項目も示した。

1. 研究目的

複数の動脈硬化性疾患を有する対象に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究（JPPP）においてエンドポイントの一つである脳血管障害のイベント判定マニュアルを作成した。

2. 研究方法

研究協力者の大多数は一般内科医であり、専門医ではないと考えられることから、脳血管障害の診断根拠となる局所神経症状を選択項目として列挙し、該当項目をチェックする形式とした。頭部CT/MRIについては、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、硬膜下血腫の放射線学的診断基準を示して、満たしているかどうかの有無をチェックし、脳梗塞と脳出血については

部位と大きさを分類して選択項目とし、該当項目をチェックする形式とした。

3. 結果および考察

脳血管障害の診断根拠となる神経症状と画像所見を具体的な選択項目として列挙し、該当項目をチェックする形式とすることにより、研究協力者とイベント判定委員の両者が客観的に脳血管障害と判定した根拠を明らかにすることができ、エンドポイントである脳血管障害の正確なイベント調査が可能になると考えられる。

4. 結論

脳血管障害のイベント判定マニュアルを作成した。

研究タイトル名：冠動脈病変進行と赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性の関連

分担研究者名：島田和幸（自治医科大学循環器内科 教授）

協力者名：北條行弘（自治医科大学循環器内科 講師）、都留利恵（自治医科大学循環器内科 助手）、蒲幸（自治医科大学循環器内科 助手）

研究要旨：酸化ストレス・抗酸化酵素と冠動脈病変の進行の関連を明らかにする。

A. 研究目的

抗酸化酵素グルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) は冠動脈疾患患者の心血管イベントと関連し、赤血球 GPX 活性が低下すると心血管イベントが増加することが報告された。しかしながら GPX が具体的に何に影響し心血管イベントを増加させているかはいまだ明らかではない。今回我々は冠動脈病変の進展に注目し、赤血球 GPX 活性との関連を検討した。

B. 研究方法

2002年7月から2004年4月に冠動脈造影を行った患者を対象とし、過去にすでに冠動脈造影を行われている患者を抽出した。合計83名（男71名、女12名、年齢：33歳～84歳、平均 63.0 ± 10.2 歳）の患者が対象となった（平均観察期間 13.9 ± 1.2 ヶ月（3～44ヶ月）。冠動脈造影時に動脈血を採取し、赤血球 GPX 活性 (NADPH、酵素リサイクリング法)、グルタチオン酸化還元状態 (GSH/GSSG412 キット) および血清中過酸化脂質（八木法）を測定した。

（倫理面への配慮）対象全員から文書によりインフォームド・コンセントを得た。個人の疾病に関する情報は秘密厳守とした。

C. 研究結果

2回の冠動脈造影の間に新たな有意狭窄病変 (AHA 分類 75%以上) が出現した患者を進行群とし、それ以外の患者を非進行群とした。経皮的冠動脈形成術に関連した病変は対象から除外した。進行群25名、非進行群58名の間で年齢、性別、冠危険因子の合併頻度、罹患病変枝数、左室駆出率に差はみられなかった。血清中過酸化脂質濃度は2群間で有意差を認めなかった（非進行群 2.29 ± 0.07 、進行群 2.39 ± 0.12 , $p=0.45$ ）。赤血球 GPX 活性は進

行群で有意な低値を示した（非進行群 1.13 ± 0.03 、進行群 1.00 ± 0.04 , $p<0.05$ ）。さらに酸化ストレスと抗酸化酵素のバランスとして過酸化脂質/GPX 活性比を比較すると非進行群に比べ、進行群は有意に高値を示した（非進行群 2.11 ± 0.08 、進行群 2.50 ± 0.18 , $p<0.05$ ）。また、進行群において病変進行までの期間と過酸化脂質、赤血球 GPX 活性、過酸化脂質/赤血球 GPX 活性比との相関を検討した。病変進行までの期間と過酸化脂質/赤血球 GPX 活性比は有意な負の相関 ($r=-0.48$, $p<0.05$) を示し、酸化ストレス/抗酸化酵素活性比が高いほど早期に冠動脈有意狭窄が出現することが示唆された。

D. 考察

すでに冠動脈病変を有する患者において血清過酸化脂質は病変進行の指標とはならない。赤血球 GPX 活性は冠動脈病変進行群では低値を示し、従来の報告を指示する結果であった。さらに過酸化脂質/GPX 活性比は病変進行までの期間と有意な負の相関を示し、冠動脈病変進行を予想する臨床指標となり得ることが考えられた。

E. 結論

冠動脈病変を有する患者において赤血球 GPX 活性は病変進行と関連する。過酸化脂質/GPX 活性比はレドックスバランスを反映する指標と考えられ、病変進行を予想する因子として有用である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

学会発表：第69回日本循環器学会総会、横浜にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録：特に予定なし。

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

高脂血症

帝京大学医学部内科 教授 寺本民生

1990年代に冠イベントの発症がプラークの破綻に引き続いて起こる血栓形成で引き越されることが明らかにされた。最近、プラークの形成と共にプラークの破綻のメカニズムとその予防法が注目されている。その予防には、プラーク形成の危険因子の管理と共に、血栓予防のための方策も取られねばならない。高脂血症がプラーク形成の一つの危険因子であることは、多くの疫学的試験を中心に確認されてきた。そして、最近、盛んに発表されている大規模予防試験の結果は、高脂血症が虚血性心疾患(CHD)の危険因子であることを不動のものとした。さらに、これまでの多くのデータをまとめると、高脂血症治療の動脈硬化性疾患予防に対するインパクトはきわめて大きいことがわかる。それでも、高脂血症治療で予防できる割合は30~40%であり、多くの患者は高脂血症治療をうけてもイベントを発症しているのが現状である。更に繊細な治療の確立が望まれる。ここに血栓予防というストラテジーが存在する。

本研究では、危険因子の管理の上に血栓予防としてのアスピリンの効果を検証するものである。ここでは、臨床評価の一つとしての高脂血症の管理について、その診断基準、治療基準について決定根拠をまとめる。

高脂血症とはコレステロール(TC)が高いか中性脂肪(トリグリセリド、TG)が高い状態を指し、これまで発表

されてきたわが国のコホート研究であるNIPPON DATA80¹⁾やIsoら²⁾の報告でTCやTGと冠動脈疾患発症率が相関することが判明した。それらのデータをもとにわが国の動脈硬化性疾患診療ガイドライン³⁾が発表され、TC \geq 220mg/dl、TG \geq 150mg/dlを高脂血症の基準値としている。また、HDL-Cは冠動脈疾患発症率と負の相関することが判明しており、HDL-C $<$ 40mg/dlを基準値としている。さらに、最近、LDL-Cがより冠動脈疾患発症率との相関が強いことからLDL-C \geq 140mg/dlを基準値としている。

また、動脈硬化性疾患を予防するには、患者の危険因子の数に応じて治療目標値が異なるのであり、ガイドラインに従いLDL-C、TG、HDL-Cの目標値を設定した。

本研究の目的は、多危険因子状態におけるアスピリンの予防効果を見ようとするものである。その基盤として最近メタボリックシンドロームという病態が注目されている。本シンドロームの特徴は軽度な耐糖能異常、脂質異常、高血圧を伴うことである。耐糖能異常で高TG血症が認められるのはよく知られている。これは、インスリン抵抗性をベースにして、リポ蛋白質リパーゼ(LPL)の作用不足が考えられるとともに、肝臓への脂肪酸の過剰供給に基づくTGに富むVLDLの分泌によるものと考えられる。このようなTGに富むVLDLは分解過程で、small

dense LDL に変換することが知られている。Small dense LDL は周知のごとく、極めて強い動脈硬化惹起性リポ蛋白である。また、インスリン抵抗性を背景に、食後高脂血症が発症することも良く知られている。インスリン抵抗性により、LPL の合成抑制が起こるのも一因と考えられている。この食後高脂血症がゆえに、レムナントの蓄積が起こるものと推定される。

我々は、非糖尿病の冠動脈疾患患者の糖・脂質代謝について検討した⁴⁾。これらの患者において、耐糖能異常の頻度を見たところ 40%以上に認められた。また、LDL サイズを検討したところ、有意に小型化しており、このようなりポ蛋白異常が存在するものと考えられた。さらに我々は血清アポ B48 (カイロミクロンに特有なアポ蛋白) 濃度の測定法を開発し⁵⁾、これら患者の空腹時血清を用いて検討した。冠動脈疾患患者の中で、メタボリックシンドロームと思われる患者において、アポ B48 は有意に高いことが示された⁷⁾。このことは、メタボリックシンドロームでは、一日中濃度の差はあれ、レムナントにさらされているということの意味している。

このような病態を含めて、多危険因子病態におけるアスピリンの有効性を検討したい。

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

「複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象における
アスピリンの一次予防効果に関する研究：臨床評価（高血圧、内分泌）」
分担研究者 藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科教授
研究協力者 安東克之 東京大学保健センター 講師

研究要旨

血圧評価における家庭血圧の意義について文献的に検討し、問題点を明らかにした。患者のスキルの問題、測定回数や条件など未解決の点が多いことが示された。

A.研究目的

現在社会は動脈硬化性疾患の発症に関与する高血圧・糖尿病・高脂血症などの生活習慣病のリスクにあふれている。とくに動脈硬化性疾患危険因子を有する患者においては早期の対処が重要である。高血圧はその中でも重要な因子であるが、近年、外来時の血圧評価のみでは不十分である可能性がいわれている。24時間自由行動下血圧測定は夜間睡眠障害をきたすことがあり、着脱のために外来受診が必要であるなど煩雑である。これに対して、患者本人に血圧を測定させる家庭血圧測定は教育的効果もあり、測定が正確に行なえれば臓器障害との相関も外来血圧よりも明確であることが知られている。この意義について文献的に考察した。

B.研究方法

最近10年間の論文を検討し、日本高血圧学会や米国心臓協会（AHA）のガイドラインも参考にした。

（倫理面の配慮）

該当しない。

C.研究結果

血圧測定は種々の条件で左右されるので、アルコールやニコチンの摂取、

食事や運動後は避けるべきであると考えられた。測定は座位で上腕をテーブルの上に置くなどして心臓の高さに保って行なう。測定回数は日本高血圧学会のガイドライン（Hypertens Res 2003;26:771-82）では1回の測定値を用いているが、AHAのガイドラインでは3回連続した測定を進めており（Hypertension 2005;45:142-61）、こちらの方が初回測定時に高値を呈しやすいため高齢者では適当であるという。

D.考察

家庭血圧測定に関してはガイドラインの中でも一致しない点があり、今後の検討により明確にされるべきであると思われる。

E.結論

家庭血圧測定は有用であるが、測定条件や評価に関して一部コンセンサスを得ていない部分がある。

F.健康危険度情報

該当なし。

G.研究発表

該当なし。

H.知的財産権の出願・登録

該当なし。

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

臨床評価(代謝内分泌、糖尿病、高脂血症)

分担研究者 山田 信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

平成 14 年の実態調査（厚生労働省）で、糖尿病が強く疑われる人が 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると 1,620 万人にのぼると推定されており、合併症を有する患者数は甚大である。糖尿病の合併症は血管病変を基礎とするものが中心で、その病態には血栓症が密接に関与している。血管構成細胞の異常、血液成分の異常、および流体力学的異常がそのベースになっている。わが国の 2 型糖尿病患者コホート研究(JDCS)より、日本人 2 型糖尿病患者において虚血性心疾患や脳血管障害の増加が示されている。

A. 研究目的

2 型糖尿病の増加は疫病的な増加であるといわれている。特に、過食、高脂肪食、運動不足といった欧米型生活習慣がその増加に拍車をかけている。米国では急増する糖尿病に対して、その死因の 50-80%を占める最大の死因である心血管イベントを中心にすえた予防戦略が注目されている。すなわち心血管イベント抑制の EBM のはっきりした高脂血症、高血圧管理、抗血小板療法こそ優先すべきとする戦略である。我国においても 2 型糖尿病患者を対象にした前向き研究 JDCS（Japan diabetes complication study）において、糖尿病患者において虚血性心疾患が増加していることが示され、血糖管理に加えて、脂質代謝異常や高血圧の是正の重要性が明かとなっている。

日本の糖尿病患者数は先進諸国の中でも多く、平成 14 年度糖尿病実態調査では疑い例を含めると国民成人の 6.3 人に 1 人が糖尿病であ

ることが明らかにされている。このようなわが国の糖尿病患者急増の背景には、遺伝背景と共に戦後のライフスタイルの急激な欧米化が関与している。糖尿病患者急増に伴い糖尿病合併症も急増しており、特に動脈硬化合併症は国民の生命予後や生活の質を著しく障害し、大きな社会経済学的損失も生み出している。糖尿病に関するものを含めて、これまでの多くの大規模臨床研究は欧米で行われており、対象患者も白人を中心に行っていることが多い。このような欧米発の大規模臨床研究から得られたエビデンスを、日本人（アジア人）患者を対象にした日常診療に適用する場合には、日本人患者と欧米人患者との病態背景の相違を考慮に入れて行う必要がある。本研究は糖尿病を含めたハイリスク患者におけるアスピリンの一次予防効果を日本人において検証しようとするものである。本年は JDCS (Japan Diabetes Complication study) から得られた日本人 2 型糖尿病患者の動

脈硬化性疾患の現状を示し、複数危険因子の一つとして糖尿病を本研究の対象とする意義・妥当性を示したい。

B. 研究方法

JDCS 登録患者は、全国 59 ケ所の糖尿病専門施設外来に通院中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致する 45-70 歳の 2 型糖尿病患者で、開始時に HbA_{1c} 6.5% 以上であった 2200 名である。新たに発症または増悪してきた糖尿病合併症をとらえることを目的としているため、すでに進行した合併症を有していた方は対象から除外した。全登録患者の開始時平均年齢は 59 歳、平均糖尿病罹患年数は 11 年、平均 HbA_{1c} 値は約 7.7% であった。各患者の血糖、血清脂質、血圧などのコントロール状態、および細小血管（網膜症・腎症・神経障害）・動脈硬化合併症などが平成 8 年度から毎年調査されてきた。動脈硬化合併症の主要なエンドポイントは、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）または脳卒中（脳梗塞、脳出血）の発症である。

（倫理面の配慮）

本研究のプロトコールは、各施設の倫理委員会によって承認されており、本研究へ参加する患者には、本研究の目的や実施方法について説明がなされ、informed consent を取得している。現在まで 8 年間で倫理的問題を生じたことはない。

C&D. 研究結果と考察

JDCS は日本人の 2 型糖尿病の合併症の発症要因を明らかにする為に実施されている大規模前向き研究であり、現在約 2000 例（平均 59 才、平均罹病期間 11 年）が追跡調査されている。開始後 8 年の間で、175 人が大血管合併症を発症した。一方、単純性網膜症の発症が 342 例、腎症の発症が 102 例であることを考慮すると、動脈硬化性疾患は中年以後の糖尿病患者の生命予後を規定する重大な合併症であることが

明らかである。

千人年あたりの発症率を計算すると、虚血性心疾患 8.8/1000 人・年、脳血管障害 7.9/1000 人・年となった。約 10 年前に行われた久山町研究の 2 型糖尿病患者の大血管合併症発症率と比較すると、虚血性心疾患が明らかに増加している。本邦では従来から、冠動脈疾患より脳血管障害の発症が多いと言われていたが、少なくとも 2 型糖尿病患者では、冠動脈疾患と脳血管障害の発症頻度は冠動脈疾患優位になっており、認識を改めなければならない。英国の 2 型糖尿病患者を前向きに調査検討した United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) の結果と比較すると、脳血管障害の発症頻度は同等であったが、虚血性心疾患の頻度は 1/2 に迫っている。英国は先進国でも虚血性心疾患が多い国であることから、本結果は今後の予防に対して重大な警鐘を発している。

JDCS の大血管イベント発症患者と非発症患者を比較すると、HbA_{1c}、収縮期血圧、中性脂肪が有意な危険因子であった。虚血性心疾患では LDL コレステロールが最も強い危険因子であり、大血管合併症予防には、血糖コントロールと共に脂質や血圧のコントロールも重要であることが確認された。

E. 結論

JDCS 研究により、わが国の 2 型糖尿病は海外と同様に動脈硬化性疾患のハイリスク病態であることが示され、本研究においてアスピリン治療の対象として糖尿病患者を組み入れる妥当性が明らかとなった。Steno-2 study では、2 型糖尿病患者を対象に、複数危険因子に対する薬物療法、心血管疾患既往者に対するアスピリンの投与を行い、心血管疾患発症のリスクを半減させることが報告された。JDCS 研究の過程で明らかになったように日本人糖尿病患者と欧米人患者とでは、肥満度を始めとして多くの違いが存

在している。したがって、欧米人患者を対象にした大規模臨床研究のエビデンスが、そのまま日本の糖尿病対策・診療に適用できるかは明らかでなく、本研究を通じて糖尿病を始めとした日本人ハイリスク患者におけるアスピリンの有用性に関するエビデンスが生まれることが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Yamamoto T, Shimano H, Nakagawa Y, Ide T, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. SREBP-1 interacts with HNF-4alpha and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. *J Biol Chem*. 279:12027-35, 2004.
2. Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol*. 6:351-7, 2004.
3. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Tomita S, Sekiya M, Hasty A, Nakagawa Y, Sone H, Toyoshima H, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes*. 53:560-9, 2004.
4. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
5. Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004.
6. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004.
7. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in

U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med*. 117:711-2, 2004.

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当事項なし

EBM推進大規模臨床研究における個人認証および臨床情報解析システムの開発

分担研究者 山崎 力

東京大学大学院医学系研究科・クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 教授

研究要旨

EBMを推進する方法としてインターネットを活用した症例登録・割付を中心としたシステムが有用であるが、新薬開発のための治験に比べ大規模臨床試験においては制度的規制がなく、研究者の自主性に任されている。これらの状況を踏まえ、臨床データの完全性の観点から個人認証を利用したセキュリティーレベルを確保するシステムを検討した。また、収集した臨床データはデータベースに保存されるが、研究者にとって解析できるデータ形式でないため、研究者が容易に臨床データを利用および解析できるシステムを検討した。なお、新薬承認プロセスに関しては日米EU 3極の協調（ICH）による共通のガイドラインが策定され、米国ではFDA（Food and Drug Administration）が管理している連邦法規で「21CFR Part11」が制定されたことにより、大規模臨床試験においても情報セキュリティーを確保・維持するために、これらの基準を準用することを検討する必要がある。

A. 研究目的

EBM推進大規模臨床研究事業が計画・準備されている。これはインターネットを活用した質の高いEBMの推進を目的としたものであり、これまで以上に臨床データの完全性の観点から、個人認証を利用したセキュリティーレベルを確保するシステムを開発した。また、収集した臨床データ情報はデータベースに保存されるが、研究者にとって解析できるデータ形式でないため、研究者が容易に臨床データを利用および解析できる臨床情報解析システムを開発した。

B. 研究方法

情報セキュリティーを確保・維持する為に、ルール（セキュリティーポリシー）に基づいたアクセス権限の設定は、大規模臨床試験において不可欠である。

そこで、大規模臨床試験における個人認証においては現状の問題点を探り、また、認証ロジックと臨床データの質の向上には特に留意し、大規模臨床試験が円滑に遂行できるようにシステム構成と認証ロジックを検討し構築する。

臨床情報解析システムにおいては、研究者が容易に解析できるように臨床データを格納するデータ構造の再構築ならびに統計解析ソフトとのデータ交換を可能とするデータ形式を検討する。

C. 研究結果

大規模臨床試験における個人認証は、ユーザIDおよびパスワードによる「固定パスワード認証」が一般的であり、悪意を持った第三者が、盗んだユーザIDやパスワードを利用して大規模臨床試験に参加し

臨床データが改ざんされる危険性がある。さらに、大規模臨床試験毎にユーザIDおよびパスワードを配布していることから、参加医師のユーザID管理が煩雑になっているのが現状である。こうした背景から大規模臨床試験におけるアクセス権限をサイトのアクセスと大規模臨床試験のアクセスの2段階に分けて認証を行った。

2段階に分けて認証を行う場合、すべてをアプリケーション側で行うことはパフォーマンスの低下（アクセススピード、処理速度）を生じかねない。また認証においてはユーザー情報のセキュリティーを厳密に保つ必要がある。以上2つの観点から、認証ロジックを一元的に管理できる専用のハードウェア（認証サーバ）を導入した。認証処理をハードウェアに持たせることにより、処理の高速化とセキュリティーの向上が期待でき、ハードウェア上で厳密なセキュリティーポリシーを策定し、ひいてはウイルス対策、ネットワークの監視機能も網羅させることで、より質の高いセキュリティーを確保することが可能になった。また、今回導入したハードウェアの最大の特徴であるSSL-VPN（※1）という通信方式を導入することにより、認証者個人を特定した上で暗号化された通信の確保が可能になった。

次に、研究者が容易に臨床データを利用および解析できるように、臨床データの構造と統計解析ソフトと連携可能なデータ形式について調査を行った。まず、臨床データを正規化し、識別番号を設定することで臨床データの断片化を防ぎ、個々の臨床データと関連付けできるデータ構造とした。この構造により、臨床データの検索時のパフォーマンスは向上し、疾患別の集計や男女比などの簡易集計が容易に

表示可能となった。連携可能なデータ形式については、最も一般的であるCSV形式のデータを画面上からダウンロードするシステムを構築した。研究医師は、CSV形式のデータを統計解析ソフトに移行し、自由に解析可能となった。

※1 SSL-VPNとは

SSL-VPNとは、インターネットで広く使われている暗号化プロトコルである「SSL(※1)」を利用して、VPNを実現する技術である。既存の『IPSec VPN(=インターネットVPN)』と同様に、高いセキュリティレベルをエンドユーザに提供する技術であるが、『IPSec VPN』と違ってクライアント側にはVPN装置やIPSec用のクライアント・ソフトウェアが不要で、導入に当たって特別なリソースを必要とせず、インターネットに接続できる環境であれば容易にセキュアな環境を構築することができる。また、ユーザやグループ単位で個々のアプリケーションのアクセス権限も設定できる。

D. 考察

インターネットを活用した大規模臨床試験は有用であるが、オープンシステムであるためセキュリティに関しては十分配慮が必要である。しかしながら、従来の大規模臨床試験のセキュリティレベルは高いとは言えなかった。個人認証を2段階のプロセスで行うことにより、グループ別や機能別と言った細かなアクセス権限の設定が可能となり、セキュリティレベルは格段に向上した。さらに、臨床情報解析システムでは、インターネット上で臨床データが24時間ダウンロードが可能となった。しかし、現段階では21CRF PART11やICH-GCPに全て適合したシステムではないため、情報セキュリティを確保・維持するためにも、これらの基準を準用したシステム開発が今後の課題である。

E. 結論

個人認証におけるセキュリティを確保するために、サイトのアクセス権限を制御するSSL-VPN(認証サ

ーバ)の導入と大規模臨床試験毎のアクセス権限を制御する認証ロジックを作成した。その結果、グループ別や機能別といった細かなアクセス権限が可能となり、セキュリティレベルは格段に向上し、SSL-VPN(認証サーバ)を導入したことでログイン情報が一元管理され、システム管理者の作業面での負荷も軽減した。

臨床情報解析システムでは、インターネット上で臨床データが24時間ダウンロードが可能となり、統計解析ソフトへのデータ移行も可能となった。さらに今後は21CRF PART11やICH-GCPに適合したシステム開発だけでなく、情報セキュリティの問題としてインターネット上のホームページの改ざん、ハードウェア/ソフトウェアのトラブルや関係者による情報の漏洩などが存在しているため、大規模臨床試験が取り扱う情報資産は、機密性、完全性、可用性をバランス良く維持し改善するために、運営組織でISMS(情報セキュリティマネジメント)を構築し、外部から信頼を得られるセキュリティレベルを達成することが急務といえる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 特記すべきことなし

2. 実用新案登録 特記すべきことなし

3. その他 特記すべきことなし