

の標準化プログラムとして Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-Revised-(October, 2004)(6)を、HDL コレステロールの標準化プログラムとして HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers (November, 2002)(7)を、LDL コレステロールの標準化プログラムとして LDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers (May, 2004)(8)を開発し、現在稼動中である。これらのプログラムを運用できるのは、CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network) に登録されて、認証資格を有する世界 8 カ国から成る計 10 施設 (2006 年 01 月現在) の脂質基準分析室に限定される。

試薬メーカー (本班では、SRL) を対象とした総コレステロールの標準化プログラムでは、SRL で規定濃度 (120~180 mg/dL 及び 261~400 mg/dL の濃度域で総検体数のそれぞれ 20%、181~220 mg/dL 及び 221~260 mg/dL の濃度域で総検体数のそれぞれ 30%を占めるように配分) を持つ最低 40 検体以上の新鮮ヒト血清を準備し、この血清を SRL では 1 検体につき 2 重測定を約 1 ヶ月間で 20 回測定、また、基準分析室 (大阪府立健康科学センター) では Abell-Kendall 法で二重測定をして目標値を確定し、SRL の測定値と基準分析室の目標値の両者を比較検定ソフトに入力・解析する。その後、解析結果を CDC に送付し、CDC と大阪府立健康科学センターの両者による合議を通じて SRL の認証の合否が判定される。一方、臨床検査室 (本班では、愛知県と福岡県の 2 施設) を対象とした総コレステロールの標準化プログラムでは、

臨床検査室で規定濃度を持つ 6 濃度 (100~200 mg/dL の濃度域で 2 濃度、200~240 mg/dL の濃度域で 2 濃度、240 mg/dL 以上の濃度域で 2 濃度の計 6 濃度) の新鮮ヒト血清を準備し、この血清を臨床検査室では 1 濃度につき 2 重測定を日常分析法で 3 日間測定、また、基準分析室では総コレステロールの基準分析法である Abell-Kendall 法により単一測定をして目標値を確定し、臨床検査室の測定値と基準分析室の目標値の両者を比較検定ソフトに入力して解析する。その後、解析結果を CDC に送付し、CDC と大阪府立健康科学センターの両者による合議により、臨床検査室の認証の可否が決定される。

HDL コレステロールの標準化プログラムでは、SRL で規定濃度 (20~29 mg/dL、30~39 mg/dL、40~49 mg/dL、50~59 mg/dL 及び 60~69 mg/dL の濃度域でそれぞれ最低 5 検体が含まれるように配分) を持つ最低 40 検体以上の新鮮ヒト血清を準備し、この血清を SRL では 1 検体につき 2 重測定を約 1 ヶ月間で 5 回に分けて測定、また、基準分析室では比較対照法 (Designated Comparison Method) で二重測定をして目標値を設定し、SRL の測定値と基準分析室の目標値の両者を比較検定ソフトに入力・解析する。その後、解析結果を CDC に送付し、CDC と大阪府立健康科学センターの両者による合議により、SRL の HDL コレステロールの認証の合否が判定される。臨床検査室に対する HDL コレステロールの標準化については、後に述べる。

LDL コレステロールの標準化プログラムでは、SRL で規定濃度 (100 mg/dL 以下

及び 161~400 mg/dL の濃度域で総検体数のそれぞれ 20%、100~130 mg/dL 及び 131~160 mg/dL の濃度域で総検体数のそれぞれ 30%を占めるように配分) を持つ最低 40 検体以上の新鮮ヒト血清を準備し、この血清を SRL では 1 検体につき 2 重測定を約 1 ヶ月間で 5 回測定、また、基準分析室では LDL コレステロールの基準分析法である Beta-Quantification (BQ) 法で二重測定をして目標値を設定し、SRL の測定値と基準分析室の目標値の両者を比較検定ソフトに入力・解析する。その後、解析結果を CDC に送付し、CDC と大阪府立健康科学センターの両者による合議により、SRL の LDL コレステロールの認証の合否が判定される。臨床検査室に対する LDL コレステロールの標準化については、後に述べる。

世界的に認容されている脂質の判定基準は、米国の NCEP (National Cholesterol Education Program) に準拠する。それによれば、臨床検査室と試薬メーカー (SRL) 共に、総コレステロールの正確度は目標値の ± 3 % 以内、精密度は変動係数で 3 % 以下、HDL コレステロールの正確度は目標値の ± 5 % 以内、精密度は変動係数で 4 % 以下、LDL コレステロールの正確度は目標値の ± 4 % 以内、精密度は変動係数で 4 % 以下を示すことが求められる。以上の判定基準を満たしたとき、CDC は精度保証の証として認証書を交付する。認証書の有効期限は、臨床検査室の総コレステロールが 6 ヶ月間、試薬メーカーは 3 項目ともに 2 年間である。

CRMLN には、臨床検査室を対象とした HDL コレステロールと LDL コレステロールの標準化プログラムは存在しない。これ

ら 2 項目については、各基準分析室の自主的な運用に付託されている。この信託を受けて、大阪府立健康科学センターは独自に臨床検査室向けの HDL コレステロールの標準化プロトコルとして HDL-Cholesterol Evaluation Protocol for Clinical Laboratories (October, 2001) を、また、LDL コレステロールの標準化プロトコルとして LDL-Cholesterol Certification Protocol for Clinical Laboratories (October, 2001) を開発した。HDL コレステロールでは、規定濃度を持つ 6 濃度 (39 mg/dL 以下の濃度域で 2 濃度、40~59 mg/dL の濃度域で 2 濃度、60~75 mg/dL 以上の濃度域で 2 濃度の計 6 濃度) の新鮮ヒト血清を、臨床検査室では日常分析法で 1 回に各濃度につき 4 重測定をし、また、基準分析室では CRMLN の比較対照法により目標値が確定され、比較検定ソフトに入力・解析されて測定精度が判定され、その結果により認証の合否が判断される。次に、LDL コレステロールでは、規定濃度を持つ 6 濃度 (119 mg/dL 以下の濃度域で 2 濃度、120~139 mg/dL の濃度域で 2 濃度、140 mg/dL 以上の濃度域で 2 濃度の計 6 濃度) の新鮮ヒト血清を、臨床検査室では日常分析法で 1 回に各濃度につき 4 重測定をし、また、基準分析室では CRMLN の基準分析法である BQ 法により目標値が確定され、比較検定ソフトに入力・解析されて測定精度が判定され、その結果として認証の合否が判定される。判定基準が満たされた場合、大阪府立健康科学センターから認証書が発行される。

本班において脂質標準化の対象となる 135 施設のうち、133 施設の検体は臨床検

査センターの一つである SRL（東京都八王子市、免疫化学部 生化学課 第2ラボラトリー）に委託分析を、愛知県と福岡県の2施設が自らの施設で検体分析をすることとされた。そこで、SRLについては、総コレステロール、HDL コレステロール、及び、LDL コレステロール共に、試薬メーカー用の標準化プロトコルに従うことを求め、SRL以外の2施設については臨床検査室用の標準化プロトコルで標準化することを求めた。

文献5から文献8までの4本の標準化プログラムは、CDCのWeb Site (<http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>)で閲覧できる。

（倫理面への配慮）

脂質の標準化の実施に当たって、倫理面への問題は無い。

C. 研究結果

【SRLの標準化成績】

SRLに対する総コレステロールの標準化は、文献6の Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-Revised (October, 2004)を使用した。SRLにおける総コレステロールの測定条件は、分析装置が日立7170型自動分析機器、試薬が和光純薬のL-Type Wako CHO・H(試薬1のLot No.=AH489、試薬2のLot No.=AG848)、キャリブレーターがデンカ生研のLiquid Abnormal Plus（表示値=245 mg/dL、Lot No.=VAB01301）であり、標準化検体の測定期間は2004年02月26日から2004年03月25日までの1ヶ月間（1回目の測定日

=2004年02月26日、2回目の測定日=2004年03月04日、3回目の測定日=2004年03月11日、4回目の測定日=2004年03月18日、5回目の測定日=2004年03月25日）を要した。その結果、総コレステロールの正確度はCDCの目標値に対する%バイアスで-0.1%、精密度は変動係数（Among-run CV）で0.6%を示し、その結果総合誤差は1.4%と計算される。これらの測定精度は、CDCの判定基準を十分に満たす。この成績により、CDCは2004年03月26日から2006年03月26日までの2年間を有効とする認証書を発行した。SRLに対する総コレステロールの認証は2006年03月26日で切れるので、それに継続する2回目の認証試験が2006年03月7日から開始される計画である。

SRLにおけるHDLコレステロールの測定条件は、分析装置が日立7170型自動分析機器、試薬が第一化学薬品のCholestest N HDL（試薬1のLot No.=117REA、試薬2のLot No.=114RDA）、キャリブレーターが第一化学薬品のCholestest N Calibrator（表示値=57 mg/dL、Lot No.=118RGA）であった。標準化検体の測定期間は、2003年11月05日から2003年12月18日までの約1ヶ月半（1回目の測定日=2003年11月05日、2回目の測定日=2003年11月13日、3回目の測定日=2003年11月20日、4回目の測定日=2003年12月04日、5回目の測定日=2003年12月18日）であった。その結果、HDLコレステロールの正確度はCDCの目標値に対する%バイアスで+1.0%、精密度は変動係数（Among-run CV）で1.7%を示し、総合誤差は4.4%と判明した。これらの測定精度は、CDCの判定基準

を十分に満たす。この成績により、CDCは2003年11月05日から2005年11月05日までの2年間有効の認証書を発行した。

その後、SRLは2回目のHDL-Cの認証試験を受験し、以下の成績を収めた。SRLにおけるHDLコレステロールの測定条件は、分析装置が日立7170型自動分析機器、試薬が第一化学薬品のCholestest N HDL (試薬1のLot No.=127RAC、試薬2のLot No.=125RBC)、キャリブレーターが第一化学薬品のCholestest N Calibrator (表示値=55 mg/dL、Lot No.=128RLB)であった。標準化検体の測定期間は、2005年10月05日から2005年11月01日までの約1ヶ月間(1回目の測定日=2005年10月05日、2回目の測定日=2005年10月12日、3回目の測定日=2005年10月19日、4回目の測定日=2005年10月26日、5回目の測定日=2005年11月01日)であった。その結果、HDLコレステロールの正確度はCDCの目標値に対する%バイアスで+1.2%、精密度は変動係数(Among-run CV)で1.1%を示し、総合誤差は3.4%と判明した。これらの測定精度は、CDCの判定基準を十分に満たす。この成績により、CDCは2005年11月09日から2007年11月09日までの2年間有効の認証書を発行した。

SRLにおけるLDLコレステロールの測定条件は、分析装置が日立7170型自動分析機器、試薬が第一化学薬品のCholestest LDL (試薬1のLot No.=116REA、試薬2のLot No.=124RIA)、キャリブレーターが第一化学薬品のCholestest N Calibrator (表示値=106 mg/dL、Lot No.=120RKA)であった。標準化期間は2004年04月14日から2004年05月19日までの約1ヶ月(1回

目の測定日=2004年04月14日、2回目の測定日=2004年04月21日、3回目の測定日=2004年04月28日、4回目の測定日=2004年05月12日、5回目の測定日=2004年05月19日)であった。その結果、LDLコレステロールの正確度はCDCの目標値に対する%バイアスで-0.7%、精密度は変動係数(Among-run CV)で0.7%を示し、総合誤差は2.1%と判明した。これらの測定精度は、CDCの判定基準を十分に満たす。この成績により、CDCは2004年05月21日から2006年05月21日までの2年間有効の認証書を発行した。

【SRL以外の臨床検査室の標準化成績】

自らの施設の検査室で検体分析をしたのは、愛知県と福岡県の2施設であった。愛知県の施設の標準化成績の経過を見ると、総コレステロールの正確度が1回目-0.8% (有効期間：2004.02.25~2004.08.25)、2回目-0.2% (有効期間：2005.05.18~2005.11.18)、3回目-1.0% (有効期間：2006.02.03~2006.08.03)を示し、一方、精密度は1回目0.6% (有効期間：2004.02.25~2004.08.25)、2回目0.8% (有効期間：2005.05.18~2005.11.18)、3回目0.8% (有効期間：2006.02.03~2006.08.03)であった。HDLコレステロールでは正確度が1回目+0.1% (有効期間：2004.03.11~2005.03.11)、2回目1.7% (有効期間：2005.06.24~2006.06.24)を示し、一方、精密度が1回目0.8% (有効期間：2004.03.11~2005.03.11)、2回目0.4% (有効期間：2005.06.24~2006.06.24)であった。LDLコレステロールでは正確度が1回目-2.6% (有効期間：2004.03.12~2005.03.12)、2回目-1.2%

(有効期間：2005.06.28～2006.06.28)を示し、一方、精密度は1回目0.4% (有効期間：2004.03.12～2005.03.12)、2回目0.5% (有効期間：2005.06.28～2006.06.28)であった。

次に、福岡県の施設の標準化成績を見ると、総コレステロールの正確度が1回目-0.4% (有効期間：2004.04.19～2004.10.19)、2回目-0.4% (有効期間：2005.03.03～2005.09.03)を示し、一方、精密度は1回目0.6% (有効期間：2004.04.19～2004.10.19)、2回目0.7% (有効期間：2005.03.03～2005.09.03)を示した。3回目の総コレステロールの認証試験は、現在、実施中である。HDLコレステロールでは正確度が-2.2% (有効期間：2005.03.24～2006.03.24)、精密度は0.4% (有効期間：2005.03.24～2006.03.24)を示した。LDLコレステロールでは正確度が2.8% (有効期間：2005.04.30～2006.04.30)、精密度は0.5% (有効期間：2005.04.30～2006.04.30)を示した。

SRLと2施設の臨床検査室をあわせた計3施設共に、同一の判定基準を満たす限りにおいて相互に矛盾は認められず、測定値の経年的な互換性も担保される成績が得られた。

D. 考察

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、リスクファクターとされる脂質、特に総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロールなど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している。事実、公表される最近の論文

は、例外なくCDCの標準化を受けた事実が明らかにされている。その際に適用される基準が、WHOを背景としてCDC及びCRMLNが主宰する脂質標準化プログラムであり、これが世界標準とみなされる。CDCの判定基準を満たした測定結果は、正確度と精密度が数値で直接明らかにされることにより、複数の施設間、あるいは、研究成績間で相互比較性があると理解されている(1,2)。

大阪府立健康科学センターは、1992年07月以来今日まで国際脂質標準化のネットワークであるCRMLNの正式メンバーであり、2ヶ月に1回の割合でCDCが実施する認証資格試験に合格することによって、2006年02月現在、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、及び、トリグリセライドに対する認証資格を保有し、世界中の試薬メーカーや臨床検査室の標準化を実施する資格を有する。このような認証資格を背景に、本研究班の検体分析の98%を担当するSRLと残りの2%の検体分析を担当する2臨床検査室を対象に標準化を実施したところ、CDCの判定基準を満たす良好な精度を確認することが出来た(3,4)。SRLと2施設の臨床検査室に対する総コレステロールの認証(標準化)の事実は、CDCのWeb SiteのInformation for Physicians and the PublicのReport欄のList of International Clinical Laboratories Certified for Total Cholesterolで確認できる。

以上のことから、本研究班における脂質の測定値の正確度と精密度は、共に国際水準での判定基準を満たし、経年的な互換性も確認されたことを証明した。このことは、

多施設の分析室を対象に国際基準の下で第3者による標準化が実行され、且つ、判定基準が満たされれば、複数の施設で収集された成績を解析する際の支障にはならないことを示唆する点で意義がある。

E. 結論

CDC/CRMLN に由来する脂質標準化プロトコルに基づいて、国際的な比較に耐えられる水準での標準化をSRLと2施設の臨床検査室を対象に実施し、いずれも標準化が順調に進展していることを示した。

F. 文献

- 1) Nakamura M, Sato S and Shimamoto T. Improvement in Japanese Clinical Laboratory Measurements of Total Cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. J of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol.10, No. 3, 145-153, 2003.
- 2) Nakamura M, Sato S and Shimamoto T. Current Status of CDC Lipid Standardization and International Needs for Standardization in Epidemiological Studies and Clinical Trials in Japan. J of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol.11, No.1, 35-37, 2004.
- 3) 中村雅一、特集 脂質測定値の標準化と精度維持、薬の知識。ライフサイエンス出版、Vol. 55, No.8, 2004.
- 4) Nakamura M, Kayamori Y, Sato S and Shimamoto T. Lipids Standardization Results of Japanese Manufacturers by US Cholesterol Reference Method Laboratory Network Certification Protocols and the Reagents Specificity and Performance.

Focus on Cholesterol Research, NOVA Science Publishers, Inc. In press, 2005.

- 5) Certification Protocol for Clinical Laboratories (May, 2004)
- 6) Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-Revised- (October, 2004)
- 7) HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers (November, 2002)
- 8) LDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers (May, 2004)

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北村明彦, 佐藤眞一, 中村雅一, 嶋本喬. 脂質代謝: HDL, 動脈硬化, 2005, Vol.4, No.2, メジカルビュー社.

2. 学会発表

- 1) 中村雅一、佐藤眞一、嶋本喬. 国民健康・栄養調査における血液精度管理のための経年的モニタリングシステムの構築. 第64回日本公衆衛生学会総会抄録集、2005, Vol.52, No.8, 415.
- 2) 中村雅一. HDL/LDL 標準化の現状と課題. 臨床化学, 2005, Vol.34, Supp.2, 402.

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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-高感度 CRP 測定値の互換性と経年変化-

研究協力者 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

研究要旨

CRP は、急性炎症時のモニタリング以外に、動脈硬化症などの慢性炎症時のマーカーとしても測定対象とされる。最近の研究結果によれば、CRP の高値傾向は脳血管疾患等の新しい独立した危険因子としての意義があると報告されている。この意味において、本研究における高感度 CRP 値を標準化することは研究成績を解析する上で重要な意味を持つ。

本研究班では、81 の医療施設が高感度 CRP 値を研究班に報告する。CRP の予知因子としての測定には、特に低濃度域を高い再現性で測定できる高感度測定法が求められる。高感度 CRP の基準分析法が確立されていない現状からみれば、CDC/CRMLN による脂質標準化のようにトレーサビリティの確立した本格的な標準化は期待し難い面も残る。このような制約を前提として、本班の 81 施設を対象とした精密度の把握と測定値の互換性の検討を課題とする長期標準化計画をデザインし、実施に移した。ここでは、高感度 CRP の測定を受託した SRL と 1 臨床検査室の成績をまとめた。

A. 研究目的

血液化学測定的面から本班の研究に協力する 81 の医療施設を対象に、高感度 CRP の再現性と互換性に関する外部精度管理プログラムを構築し、高感度 CRP 値を標準化することによって、本班で収集された研究成績を解析する際の基礎的データを得ることを目的とする。

B. 研究方法

CRP の測定は、血清中の蛋白質が測定の対象である。中でも、高感度 CRP は、CRP の濃度で 100~200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 付近の低濃度域を高精度で測定することを目標としなければならない。加えて、高感度 CRP の測定系では、基準分析法も、一次標準物質(Primary Standard)も未だ確立していない。このような理由から、トレーサビリティの確立し

た高感度 CRP の世界的な標準化プログラムは存在しない。高感度 CRP においては、脂質の標準化に見られるようなトレーサビリティの確立された形での標準化は期待し難く、研究班内部もしくは複数の国内の研究班間を対象とした外部精度管理に留まらざるを得ない。そこで、高感度 CRP の測定をする他の研究班（都島班：循環器疾患の予防に向けての炎症反応指標の応用、住民および患者集団の炎症指標と動脈硬化に関する研究、及び、万波班：小児生活習慣病、特に小児肥満と小児動脈硬化病変との関連に関する研究）と共同して、3 研究班に共通した再現性と互換性に焦点を置いたプログラムを組み立てることとした。

【外部精度管理プログラムのデザイン】

高感度 CRP の外部精度管理プログラム

は、2003年1月に Dade Behring 社から提案された「BN システムによる hsCRP 標準化測定法の提案」をベースに、これに一部修正を加えて新たに考案した。本プログラムは、外部精度管理と内部精度管理に関する統計学的背景として、分析施設の変動係数(CV)を2%と仮定し、Statistical Power を80%、両側有意水準を0.05として測定精度を検出することを目標に設計された。長期間の測定値の観察を目的とした高感度 CRP 用の外部精度管理プログラムが、これまでにわが国で実施されたことはない。

【外部精度管理の参加施設】

本班において高感度 CRP の成績を提供する81施設の中、80施設は臨床検査センターの一つである SRL(東京都八王子市、免疫化学部 生化学課)に委託分析を、福岡県の1施設が自施設で測定することとなった。SRL は外部精度管理プログラムに2003年と2005年の2回にわたって参加した。この2回共に、検体番号は別番号にして同一の血清が配布された。また、自施設で測定をする1施設については、測定の準備体制の遅れから2005年に参加した。SRL と自施設測定の1施設の測定時期には2年間の間隔が空いているが、 -70°C で保冷された血清中の CRP には長期安定性が認められているので、SRL への2回と自施設で測定する1施設共に、同じ精度管理検体が配布された。

【外部精度管理血清と内部精度管理血清の測定方法】

外部精度管理：大阪府立健康科学センターで脱脂処理（脱脂処理剤は、Dade

Behring 社からの提供による）された外部精度管理血清は、1測定日当り検体1から検体5までの5濃度の血清（血清量は、1バイアルにつき1 mL）を1組として、5日間（計25本）、各濃度について日常検体と同時にアトランダムに4重測定することとした。外部精度管理血清の貯蔵は、 -70°C 以下とした。

内部精度管理：外部精度管理血清が測定された5日間を含めて、最近20日間の各施設における内部精度管理血清の測定日当り1個の測定値($n=1$)の報告を求めた。内部精度管理血清の選定は、施設の任意によるものとした。内部精度管理血清の測定方式は、脂質標準化プログラムで採用されている方式を踏襲した。

【測定精度の判定基準】

正確度：外部精度管理血清の正確度と精密度を評価するための指標として、世界的に認められた判定基準は存在しない。高感度 CRP では絶対基準法あるいは標準測定法は存在しないので、ゴールドスタンダードまたは一次標準物質を基準とみなし、個々の測定値を対象に Outlier 処理をして、その後に得られた平均値から目標値を設定することとした。この場合の目標値は、外部精度管理への参加施設(本班と都島班の分析施設)の成績を基に数値処理された合意値である。本班及び都島班に共通する正確度の判定基準は、数値処理された目標値の $\pm 10\%$ 以内を許容すると規定した。それによれば、検体1の目標値は53.0 g/dLでその10%許容範囲は47.7 g/dL~58.3 g/dL、検体2の目標値は98.4 g/dLでその10%許容範囲は88.5 g/dL~108.2 g/dL、検体3

の目標値は 274.2 g/dL でその 10%許容範囲は 246.8 g/dL～301.7 g/dL、検体 4 の目標値は 302.1 g/dL でその 10%許容範囲は 271.9 g/dL～332.3 g/dL、検体 5 の目標値は 419.9 g/dL でその 10%許容範囲は 377.9 g/dL～461.9 g/dL と計算された。

精密度 : AHA/CDC Scientific Statement(Circulation,2003;107:499-511)によれば、高感度 CRP の精密度 (Interassay precision) は変動係数 (CV) で <10% が目標とされる (濃度範囲 : 30 - 1000 g/dL)。国際的な比較可能性の観点から、本班及び都島班、万波班においてもこれを準用することとした。

(倫理面への配慮)
hsCRP の標準化の実施に当たって、倫理面への問題は無い。

C. 研究結果

本報告書では、SRL を対象として 2003 年と 2005 年の 2 回にわたって実施した精度管理成績を中心に記述した。自施設で測定する福岡県の 1 施設については、現在、分析装置の点検中である。

【SRL の測定条件】

SRL における高感度 CRP の測定条件は、1 回目の 2003 年には、測定機器がベーリングネフェロメーター II 型自動分析装置、測定試薬が N-ラテックス CRP II (Lot No.=167538A)、校正用血清が N CRP Standard(human)(Lot No.=191941(1630 g/dL))、内部精度管理血清では自家調整コントロール血清(Lot No.=033211)が使用された。2 回目の 2005 年では、測定機器はベー

リングネフェロメーター II 型自動分析装置、測定試薬が N-ラテックス CRP II (Lot No.=167557A)、校正用血清が N CRP Standard(human)(Lot No.=191948(1680 g/dL))、内部精度管理血清が L コンセーラ (Lot No.=012502, 075502 の 2 濃度) が使用された。

【SRL の正確度と精密度について】

正確度 : 1 回目(2003 年)の SRL の測定精度は、検体 1 の平均値が 51.6 g/dL(n=20, CV=0.81%)、検体 2 の平均値が 97.2 g/dL(n=20, CV=1.32%)、検体 3 の平均値が 263.3 g/dL(n=20, CV=0.99%)、検体 4 の平均値が 286.2 g/dL(n=20, CV=1.44%)、及び、検体 5 の平均値は 385.2 g/dL(n=20, CV=1.03%)であった。合意された目標値と比較した場合、1 回目の SRL における 5 濃度の血清の平均値は平均 -4.3% と低値を示すが、前述した目標値 ±10% の許容範囲に収まった。2 回目(2005 年)の SRL の測定精度は、検体 1 の平均値が 51.8 g/dL(n=20, CV=1.67%)、検体 2 の平均値が 96.0 g/dL(n=20, CV=1.33%)、検体 3 の平均値が 261.2 g/dL(n=20, CV=1.35%)、検体 4 の平均値が 288.3 g/dL(n=20, CV=1.44%)、及び、検体 5 の平均値は 398.9 g/dL(n=20, CV=3.60%)であった。目標値と比較した場合、2 回目においても SRL における 5 濃度の血清の平均値は平均 -3.8% と 1 回目と同じく低値を示すものの、前述した目標値 ±10% の許容範囲に収まった。このことから、1 回目の標準化と 2 回目の標準化の間には 2 年間の間隔があったが、CRP 値は良好な再現性を示すことが示唆された。

精密度 : 1 回目(2003 年)の外部精度管理

における SRL の平均変動係数は 1.12%、また 1 種類の内部精度管理血清による変動係数は 0.81%であった。一方、2 回目(2005 年)の外部精度管理における SRL の平均変動係数は 1.88%、また内部精度管理血清による 2 種類の管理血清による平均変動係数はそれぞれ 3.54%と 3.88%、平均では 3.71%を示した。2 回目の内部精度管理血清の CV が 1 回目よりも高い値を示しているが、許容範囲内にある。以上の結果から、2 回目(2005 年)の外部精度管理と内部精度管理共に、変動係数は AHA/CDC の規定による判定基準を十分に満たした。

【福岡県の 1 臨床検査室の正確度と精密度について】

福岡県の 1 臨床検査室に SRL と同じ検体を提供したが、現在も測定が完了していない。標準化を進展させるように、督促中である。

D. 考察

抗原抗体反応を利用した免疫化学的測定法において、その測定値に影響を与える因子として、1)標準物質の値付けおよびマトリックスの違い、2)試薬として使用される抗体の違い(モノクロナール抗体/ポリクロナール抗体、免疫動物、免疫源)、3)測定原理(SRID 法、ネフェロメトリー法、比濁法)の違い、4)測定機種(測定条件)の違いが挙げられる。市場で使用されている測定系はそれらが複雑に組み合わせられており、そのすべてを標準化し統一することは極めて難しい。このために、共通の標準物質を導入して、出来る範囲内で標準化する方法を取らざるを得ない。これが血漿蛋白測定の標準化の基本的な考え方である。見方を変えれ

ば、標準物質を統一しただけでは施設間差は解消されず、抗体、測定原理、測定機種(測定条件)などに起因する測定値の乖離が厳然と存在することは避けられない。このことは、脂質標準化プログラムと高感度 CRP の互換性を比較すれば、より明確になる(下表)。

表 脂質標準化プログラムと高感度 CRP の互換性プログラムとの比較

比較項目	脂質標準化プログラム	高感度 CRP の互換性プログラム
基準分析法(目標値)	あり(正確さの基準値)	なし(参加者の合意値)
標準物質	あり	なし(精製蛋白、CRM470)
標準化プログラム	あり	なし
試料	新鮮血清	脱脂血清
解析ソフト	あり	なし
判定基準	あり	なし

蛋白測定の標準物質のゴールドスタンダードは精製蛋白である。多くの場合、精製蛋白の準備は技術的に容易であるが、ゴールドスタンダードから一次標準物質、さらには二次標準物質への表示値の伝達、さらには血清中の成分の測定に至るまでのトレーサビリティにおいて絶対基準法あるいは標準測定法は存在しない。このような理由から、ゴールドスタンダードまたは一次標準物質を標準にして、基本性能が充足され、信頼性の高い測定システムを使用して複数の施設で測定し、その平均値を目標値とする方法が取られている。この場合の目

標値は、合意値である。以上のことから、高感度 CRP においては、脂質検査のような標準化ではなく、参加施設間の互換性の検討に留まらざるを得ない。高感度 CRP における表示値の移行・伝達経路を以下に示した。

《高感度 CRP における表示値の移行・伝達経路》

ゴールドスタンダード→一次標準品 (WHO, CDC) →二次標準品 (血漿蛋白国際標準品 CRM470, 0.0392 g/L, IFCC 製造) →マザーキャリブレーター (企業) →キャリブレーター→血清

トレーサビリティの確立した脂質標準化の場合、判定基準、特に正確度を満足できないケースでは、修復の方法として基準分析法が支援に乗り出すのが一般的である。しかしながら、高感度 CRP では基準分析法が存在せず、合理的な支援方法がないことから、各施設の平均値が目標値の±15%以上乖離した場合の修復操作として、血漿蛋白国際標準品(CRM470)の提供を始めとして、Dade Behring 社による機器、試薬、測定条件、試料、操作法、メンテナンスなどを受けることが出来るように配慮した(1)。しかし、結果的に本班においては修復する必要は認められなかった。

本班に先行して実施した都島班における9施設の集計結果を基に、外部精度管理に使用した検体の目標値と許容範囲を、【測定精度の判定基準】に示した。都島班において施設別に許容範囲に入るケースを判別したところ、全ての参加施設の平均値は、目標値±7%の範囲に収まることが明らかとなった。このことから、平均値の許容範囲を目標値の±10%に設定することに一つの

根拠が与えられたと考えられる。SRLの正確度については、1回目(2003年)と2回目(2005年)共に、目標値よりもやや低めの傾向を示したが、いずれも目標値の±10%以内は十分に達成されたと言える(2)。

一方、精密度については、変動係数で10%以下とされている国際基準を準用したが、SRLの精密度は1回目(2003年)と2回目(2005年)ともにこれを満たした。心血管系疾患のInflammatory markerとして測定の対象とされる項目には、E-selectin等のSoluble adhesion molecules、Cytokines、Fibrinogen、SAA、WBC countなどが上げられる。米国の規定によれば、Interassay precision、即ち、精密度はそれぞれSoluble adhesion moleculesがCV<15%、CytokinesがCV<15%、FibrinogenがCV<8%、SAAがCV<9%、WBC countがCV<3%とされている。この規定から見れば、高感度CRPの精密度が10%以下とされるのは、合理的であろう。しかしながら、現実の分析の場では、それよりもはるかに小さな精密度で測定されていることから、高感度CRP値の長期の再現性を考察する上で有利に働くものと思われる。

E. 結論

本研究班の外部精度管理では、分析施設の持つ精密度を変動係数で約2%と仮定してスタートした。外部委託施設としてのSRLにおける正確度も精密度も、当初の予測よりも良好な結果が得られた。その理由の一つとして、SRLの内部精度管理体制が確立されて着実に機能していることに加えて、測定値の直接的な変動要因としての使用機器・試薬・校正用標準血清がDade Behring

社に統一されていたことが、寄与したものと推測される。脂質の標準化とは異なり、絶対基準分析法も標準分析法も確立していない血漿蛋白の標準化では、測定システムの1社統一方式はより望ましい方式であると考えられる。残る課題としては、高感度CRP値の何年にも及ぶ施設内と施設間の再現性を継続的に確認する必要性が認められた。

F. 文献

- 1) Thomas AP, et al.: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease, Application to Clinical and Public Health Practice, A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association, Circulation 107:499-511, 2003.
- 2) Roberts WL, et al.: Evaluation of Nine Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. Part 2. Clinical Chemistry 47:418-425, 2001.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito, M Tsushima, S Sato, M Nakamura, Y Kokubo, T Mannami, H Adachi, M Konishi, K Okada, H Iso, K Kario, F Ohsumi and Y Momiyama. A Low Level of C-reactive Protein in Japanese Adults and Its Associations with Coronary Risk Factors: Japan NCVV-collaborated Inflammation Cohort (JNIC) Study. 投稿中

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

脳卒中大規模臨床試験(J-STARS) をモデルとした電子的臨床データ 収集基盤の構築

先端医療振興財団 臨床研究情報センター
永井洋士 松山琴音 高原志津子

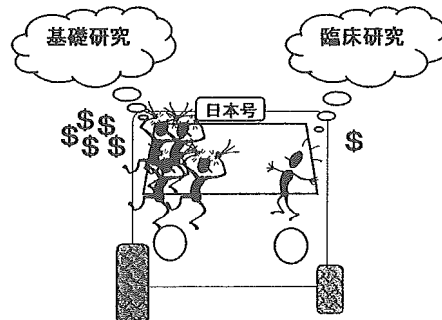
広島大学大学院 脳神経内科
橋田寿美 郡山達男 松本昌泰



2006年3月19日 第31回日本脳卒中学会シンポジウム3にて発表

1

日本の医学研究の現状



2

背景

- わが国でこれまで行われた臨床研究の質は概して低く、医療を革新するエビデンスの発信は皆無に近い。
- 高品質な大規模臨床研究の運営には莫大なコストと労力がかかっている。

3

目的

脳卒中2次予防に関する大規模臨床試験(J-STARS)をモデルとして、電子的データ収集(EDC)の仕組みを構築し、効率的かつ高品質なランダム化比較試験の基盤を構築する。

4

方法

- モデルとする臨床試験について、インターネットを介する症例登録・追跡システム、症例報告書(CRF)予告・督促メール配信システムなどを開発する。
- これらのシステムの実効性を、実際の運用を通じて評価する。
- 大量に収集されるデータについて効率的なデータマネジメント体制を整備する。

5

J-STARS

対象：虚血性脳卒中患者

主要EP：脳卒中再発

デザイン：多施設共同ランダム化比較試験

目標：3,000例、登録：3年、追跡：平均5.5年

総データ数：約150万、総CRF数：1.8万+ α

(登録40項目、ベースライン60項目、追跡400項目、CRF6分冊)

⇒目で見ても妥当性を判断し、問い合わせを行うには
気が遠くなる

⇒GCP法令下に行うと、数百億円以上かかる

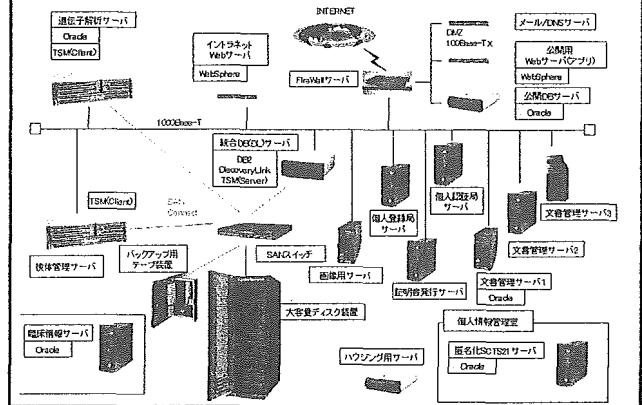
TRI 大規模臨床試験推進システム

- ◆ Web症例登録・追跡システム
- ◆ CRF予告・督促メール配信システム
- ◆ データ問合せメール配信システム(開発中)
- ◆ 重篤な有害事象(SAE)報告システム
- ◆ 研究進捗モニタリングシステム(開発中)

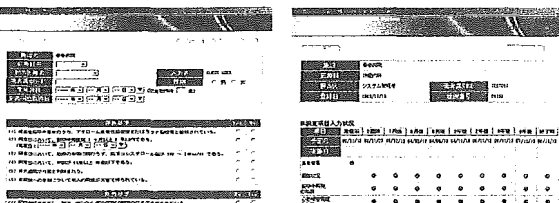
その他の研究推進システム

- TR進捗管理・推進システム
- プロトコル開発支援システム
- データマネジメントシステム
- 検体管理システム

TRI 情報システム構成サーバー



Web症例登録・追跡システム

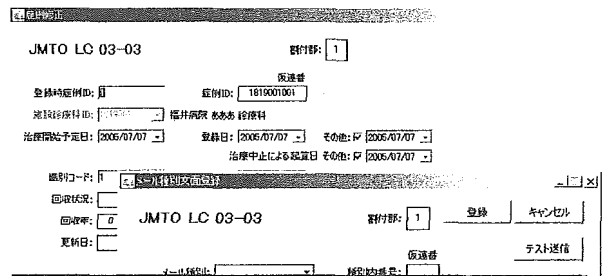


症例の適格性判定とランダム割付を瞬時にを行い、自動的論理チェックの上、警告メッセージを表示するシステム

- ⇒ 被験者登録の迅速化 (適格性判定・割付作業の大幅な効率化)
- ⇒ 不適切データの発生防止
- ⇒ 判読不能文字の一掃

不適切データの発生割合は低頻度であり(適格性判定:0%、ベースライン:2-5%)、多くはシステムの警告を無視した強制入力であった

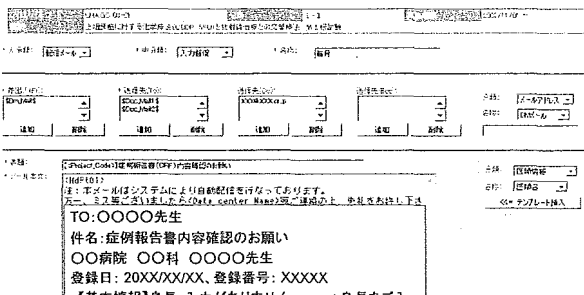
CRF予告・督促メール配信システム



CRF(症例報告書)の提出時期を予告し、提出期限を過ぎたCRFの督促を行うメール配信システム

- ⇒ 医師によるCRF提出忘れの防止
- ⇒ CRF提出タイミングの最適化
- ⇒ CRF督促作業の大幅な効率化

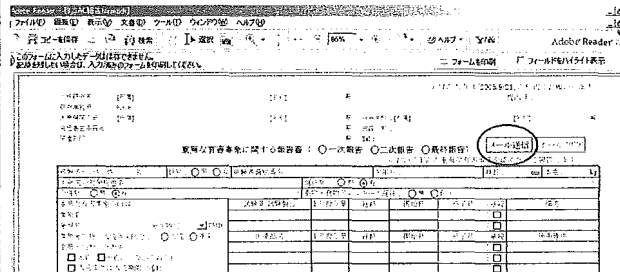
データ問合せメール配信システム



不適切データをデータベースから半自動的に抽出し、警告メッセージとともに問い合わせメールを送信するシステム

- ⇒ データ品質の向上
- ⇒ 問い合わせ作業の大幅な効率化

SAE報告システム



PDFへの書き込みを可能とし、書式内のボタンをクリックすることで、複数の部署に同時にSAE報告ができるシステム

- ⇒ SAE報告にかかる医師の手間の低減
- ⇒ 判読不能文字の一掃
- ⇒ エクセル形式で一括抽出することで集計作業の大幅な効率化

研究進捗モニタリングシステム

施設: [01:広島大学大学院医学系研究科]

表示件数: 10

症例一覧

登録番号	調査票担当医	CRF	Echo	登録前認許交換有無	症例カテゴリ	CRF入力状況									
						登	2M	3M	1Y	2Y	3Y	4Y	5Y	終	
10101	喜地 隆史	1	1	○	腫瘍	●	●	●	●						
10102		1	1	○	腫瘍	●	●	●	●						
10103		1	1	○	腫瘍	●	●	●	●						
10104		1	1	○	腫瘍	●	●	●	○						

大量のCRFのステータスを一元的に管理し、臨床試験全体の進捗を監視するシステム

- ⇒ CRF管理作業の大幅な合理化
- ⇒ 臨床試験データ固定作業の効率化

効率的なデータ管理体制の構築

1. 効果判定に必要な項目(エンドポイント等)と品質管理上の項目(一般検査等)を区分けする。
2. 効果判定に必要な項目について、論理チェックプログラムを開発する。
3. DB内に蓄積したデータについて、3~4ヶ月ごとに論理チェックを行い、bad dataを抽出する。
4. 抽出されたbad dataの問い合わせを半自動的にを行い、順次データを固定する。

14

バランスが重要

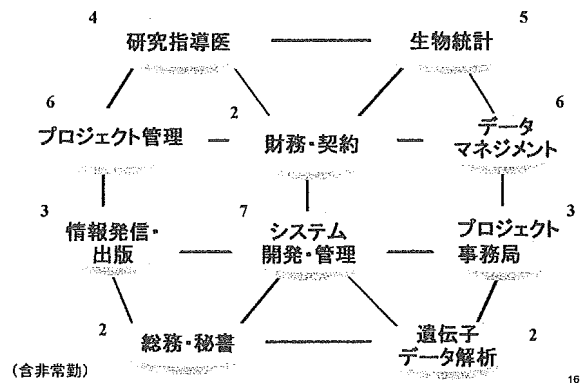
データのクオリティ	<ul style="list-style-type: none"> 効果判定データ vs. 品質管理データ SDV+監査 vs. セントラルモニタリング vs. 担当医任せ PCPシートの回収 vs. 服薬手帳 vs. 問診 全ての監査証跡 vs. 一部の監査証跡 vs. 担当医任せ
診断のクオリティ	<ul style="list-style-type: none"> 全例レビュー vs. ランダム抽出レビュー vs. 担当医任せ 診断根拠の収集 vs. 診断規準の明確化 vs. 担当医任せ
治療のクオリティ	<ul style="list-style-type: none"> 厳格な治療手順 vs. 実態優先 vs. 担当医任せ
セキュリティ (EDCの場合)	<ul style="list-style-type: none"> 電子証明書 vs. ID/PWワード SSL認証 vs. 非暗号化通信 オラクル/SQL vs. 汎用ソフト
運営コスト	<ul style="list-style-type: none"> 外部委託 vs. 自己努力
個人情報保護	<ul style="list-style-type: none"> 匿名性 vs. 識別性



臨床的洞察と医療実態の理解が不可欠

15

TRI 研究事業実施体制



(含非常勤)

16

TRIで管理・推進中の臨床研究

2006.3

Phase I	1
Phase I - II	7
Phase II	19
Phase III	12
Outcomes	11
Genetic/Biomarker	6
Diagnostic	2
Total	58

(文科省がんTR事業を除く)

17

結論

- J-STARSをモデルとして、EDCを利用した効率的かつ高品質なランダム化比較試験(e-トライアル)の実施基盤が整備されつつある。
- この基盤はわが国全体の臨床研究の水準向上に寄与し、確固たる臨床的エビデンスの創生を加速化する可能性がある。

18

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

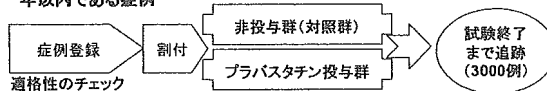
医師主導臨床試験「J-STARS」におけるWeb症例登録・追跡システム

財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター1)
 広島大学大学院 脳神経内科学2)
 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部3)
 イーピーエス株式会社 臨床情報処理部門4)
 ○松山 琴音1)、永井 洋士1)、山本 景一1)、
 高橋 繁利1)、原田 智佳子1)、手良向 聡1、3)、
 橋田 寿美2)、児玉 仁美2)、野村 栄一2)、
 中村 克人4)、郡山 達男2)、松本 昌泰2)、福島 雅典1、3)

第25回医療情報学会

目的、J-STARSの概要

- 目的:
多施設臨床試験である「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(J-STARS)」において、効率的に質の高い臨床情報を収集することを目的とした症例登録・追跡システムを構築する
- J-STARS(平成17年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業))
 - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の脳卒中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を目的としたランダム化比較臨床試験
 - 対象: 心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中と診断され、発症後1ヶ月以上3年以内である症例



第25回医療情報学会

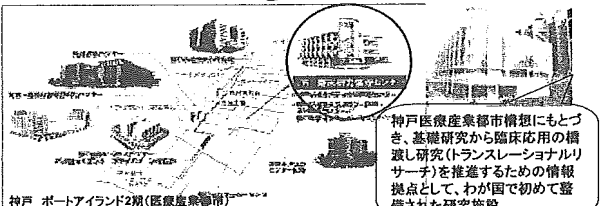
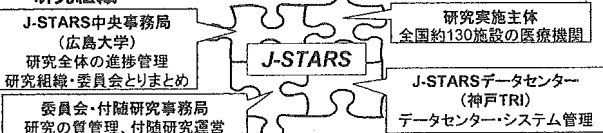
脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究

2



研究組織

● 研究組織



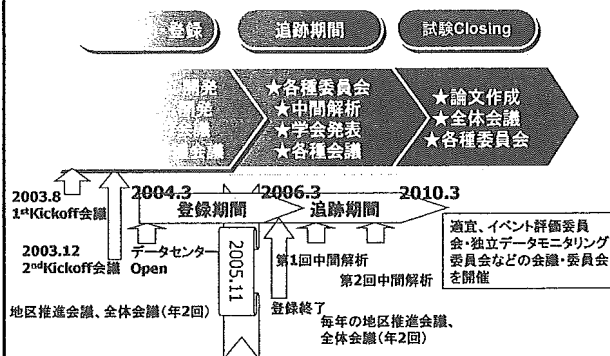
第25回医療情報学会

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

3



研究スケジュール



第25回医療情報学会

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

4



特徴

- J-STARSデータ入力管理システム
 - Webによる症例登録・割付・追跡データ入力システム
 - 入力データの整合性を判別する論理式を組み込み⇒不整合データの発生が最小化
 - データ入力は、SSL接続により暗号化
- 個人情報の保護について
 - 実施医療施設からのデータ入力は、SSL接続
 - 被験者のプライバシー保護のため、施設でのみ連結可能な番号である被験者識別番号で匿名化

J-STARSデータ入力システム構成図

第25回医療情報学会

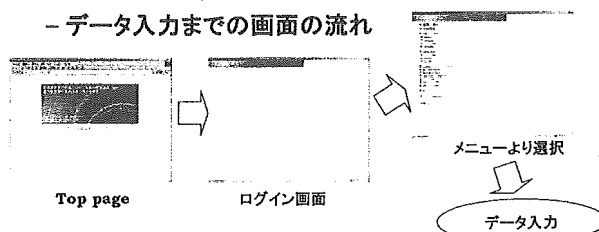
脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究

5



J-STARSデータ入力システム-1-

- Web症例登録・追跡データ入力システム
 - 実施医療機関での倫理審査委員会承認後、施設・ユーザー登録(1ユーザー毎)を済ます
 - データ入力までの画面の流れ



第25回医療情報学会

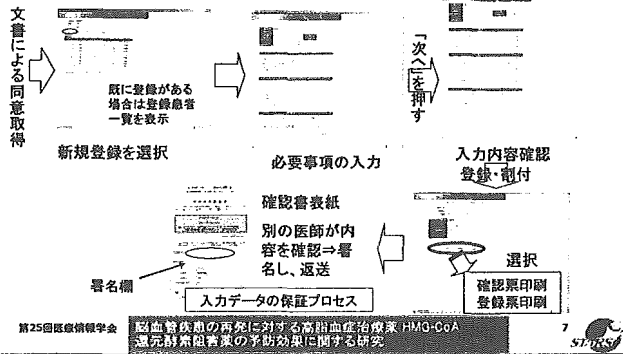
脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究

6



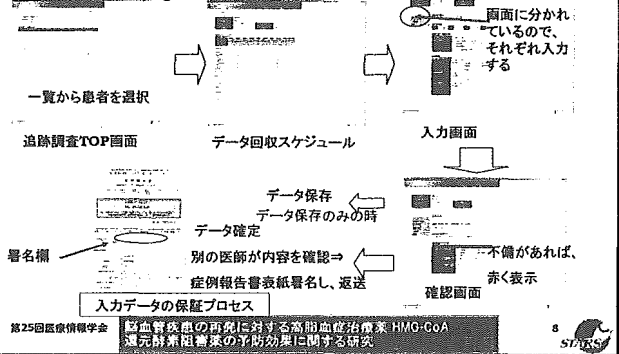
J-STARSデータ入力システム-2-

登録:「登録・割付」を選択



J-STARSデータ入力システム-3-

追跡調査票の入力



結語

- J-STARSデータ入力システム:薬剤のランダム割付を瞬時に可能とするWeb登録・追跡システムを開発した
 - データ入力からデータ管理まで全てのプロセスを電子的に行うことにより、スピードは向上し、コストは減少した
 - 入力時論理チェックおよび入力データの保証プロセスを導入することにより、入力ミス等の防止が可能となった

本システムを利用することによって症例登録と追跡データ入力は大幅に省力化され、臨床データを高品質かつ効率的に収集し管理する基盤が整備された

お問い合わせ先
臨床研究情報センター内 J-STARSデータセンター
JSTARS@tri.kobe.org
TEL:078-303-9114 FAX:078-303-9117

虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発症と
高脂血症の関係に関する多施設共同調査
(J-STARS-L)

J-STARS 予備調査委員会

研究協力者	野村栄一	広島大学病院脳神経内科	助手
研究協力者	小林祥泰	島根大学医学部附属病院	病院長
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	棚橋紀夫	埼玉医科大学神経内科	教授
分担研究者	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
研究協力者	入江克実	国立病院機構嬉野医療センター神経内科	医長

J-STARS-L investigators

研究要旨

背景および目的

脳卒中の再発に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の効果を検証するために J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が行われている。J-STARS を開始するにあたって、虚血性脳血管障害の既往を有する日本人の脂質代謝を中心とした臨床的特徴および心血管イベントの再発率等を知る必要が生じた。そこで、虚血性脳血管障害発症時の総コレステロールの値、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、さらにそれらと高脂血症の有無による比較等について検討する目的で、多施設共同の前向き調査である J-STARS-L (J-STARS-Longitudinal study) が行われた。

対象および方法

日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門に参加している 19 施設から登録され、観察開始日、年齢、性別、body mass index (BMI)、血中総コレステロール値、既往の脳血管障害の臨床病型、高脂血症、高血圧および糖尿病の既往が全て入力された 452 例を対象とした。これらについて、その臨床背景や心血管イベントの発症等について高脂血症の有無別に検討した。さらに高脂血症を有する群について観察期間中のスタチンの使用の有無と心血管イベント発症の関係についても検討した。

結果

452 例中、追跡不能となった 3 例、心血管イベント以外の原因で死亡した 7 例を除く 442 例を解析の対象とした（平均年齢 68.1 ± 10.3 歳、男性 285 例、女性 157 例）。平均観察期間は 478.1 日であった。観察期間中に、41 件の心血管イベントが生じ、そのうち 40 件（97.6%）が脳血管障害であった。高脂血症を有する群は有しない群に比べ、年齢 ($p=0.0104$) が有意に低く、BMI ($p=0.0001$)、総コレステロール値 ($p<0.0001$)、高血圧を有する割合 ($p=0.0025$) が有意に高かった。また、高脂血症を有する群は、有しない群に比べ観察期間中の心血管イベントの発症が有意に多かった ($p=0.0146$)。さらに、年齢、性別、前回のイベントから観察開始までの期間、高血圧、糖尿病の既往を調整しても高脂血症を有する群は有しない群に比べ心血管イベントを発症するリスクが 1.47 倍高かった (Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.0173$)。また、高脂血症を有する群で観察期間中のスタチンの投与の有無について記載のある 131 例では、スタチン投与群で、非投与群に比べ有意に心血管イベントの発症が少なかった ($p=0.028$)。

結論

虚血性脳血管障害発症後に生じる次の心血管イベントの大半は脳血管障害であり、高脂血症はその危険因子である可能性が示された。また、高脂血症がある群でスタチンを投与することは、虚血性脳血管障害発症後に生じる脳卒中を中心とする次の心血管イベントを抑制する可能性が示された。

研究の背景および目的

高脂血症が脳卒中の危険因子であるか否かについては、現在でも議論のあるところであるが¹⁻³⁾、虚血性脳卒中については、いくつかのメタアナリシスにより危険因子である可能性が示されている^{4,5)}。また、高脂血症の治療薬であるスタチンを高脂血症、冠動脈疾患、あるいはその他の動脈硬化の危険因子を有する患者に投与すると、脳卒中の発症が有意に減少することが、数多くの臨床試験とそのメタアナリシスによって明らかにされている⁶⁾。ただし、これらの臨床試験の対象になった患者の大部分は脳卒中の既往を有さないため、スタチンの予防効果で証明されているのは今のところ脳卒中の一次予防についてのみである。

高脂血症が虚血性脳卒中の再発の危険因子であるか否かは、さらにはっきりしない。同様にスタチンが虚血性脳卒中の二次予防に有用であるかについても今のところほとんど検討がなされていない。最近行われた HPS (Heart Protection Study) のサブ解析においては、脳卒中の既往がある例においてスタチンの脳卒中再発予防効果は有意ではなかったと報告されている⁷⁾。

このような中、欧米においては atorvastatin の脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 研究が開始され、その結果がどうなるのか注目されている⁸⁾。ただし、欧米と日本では、脳卒中の臨床病型、スタチンの使用量などが異なるため、日本人を対象とした臨床試験が行われることが望ましいのはいままでもない。

以上のような事実を背景に、2002 年度から J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が厚生労働科学研究費補助金により計画され、2004 年 3 月より実際に症例登録が開始された。そこでまず J-STARS のプロトコルを作成するにあたり、J-STARS が対象とするような、脳梗塞の既往を有する日本人の臨床的特徴を知る必要が生じた。特に、①患者の年齢分布、高脂血症を中心とした生活習慣病の合併率、高脂血症の治療の内容、虚血性心疾患の既往の割合、②虚血性脳血管障害発症時の総コレステロールの値、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、さらにそれらと高脂血症の有無による比較等の情報が得られれば有用と考えた。①に関しては J-STARS-C 研究として結果を既に報告した⁹⁾。今回我々は、②について主に明らかにするため、J-STARS-L (J-STARS-Longitudinal study) と名付けた多施設共同の前向きな症例登録による追跡調査を行った。