

図4 中大脳動脈閉塞モデルにみられる虚血耐性現象 (A) と虚血重度別, 虚血耐性獲得下での DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現の検討 (B)

マウス中大脳動脈閉塞・再灌流モデルでは, 15分虚血が非致死的虚血負荷, 60分虚血が致死的虚血負荷であるが, 15分虚血負荷3日後に虚血に対する抵抗性を獲得し, 60分虚血を加えても大脳皮質の大部分は脳梗塞から免れる (A: (a) 偽手術-60分虚血, (b) 15分虚血-60分虚血). 非致死的虚血負荷, 致死的虚血負荷, 非致死的虚血負荷の後, 本来致死的な虚血負荷を加えた3条件での遺伝子発現プロファイルを検討した Stenzel-Poore らの成績を示す. 非致死的虚血負荷, 致死的虚血負荷を1回だけ加えた場合には, 発現亢進する遺伝子が多いのに対して, 非致死的虚血負荷の後致死的虚血負荷を加えた場合には, 発現が低下する遺伝子が大多数であり顕著な差がみられる. (Stenzel-Poore MP, et al. Lancet 2003; 362: 1028-37⁶⁾より)

血耐性現象の機序の解明には, 分子生物学的なアプローチが取られることとなり, 熱ショック蛋白, 神経栄養因子など多くの遺伝子発現が報告されている⁹⁾.

遺伝子発現は一般的には転写因子により制御を受けているが, 虚血により活性化される転写因子には hypoxia-inducible factor (HIF), nuclear factor- κ B (NF- κ B), heat shock factor (HSF), cyclic AMP responsive element binding protein (CREB) など各種のものが存在し, それぞれにより発現される遺伝子も図5に示すように多数存在する. このうち NF- κ B の活性化は, 炎症性サイトカイン遺伝子の発現など虚血病態増悪に作用すると考えられてきたが, 最近の培養神経細胞の実験系では, 耐性獲得に NF- κ B 活性化の関与を支持する結果が報告されている. HIF, HSF はエリスロポエチン, vascular endothelial growth factor (VEGF), 熱ショック蛋白の発現に必要な転写因子で, 虚血耐性への関与が示されてい

る¹⁰⁾. CREB については, 筆者らが脳虚血モデルおよび培養神経細胞のグルタミン酸刺激時の動態を検討してきたが, 代謝ストレスを受けた神経細胞で, 細胞の生存維持のために CREB を介した遺伝子発現が生ずることが確かめられ¹¹⁾, 他の研究者らにより脳虚血耐性モデルでの CREB 活性化の関与が相次いで報告されている¹²⁾. このように虚血侵襲後, 主として神経細胞で起こる遺伝子発現は, 一部炎症反応を惹起したりアポトーシスを誘導するものの, 概して細胞保護的に作用するものが多いと考えられ, 生体のストレスに対する反応としては理にかなっていると考えられる.

しかし最近 DNA チップを用いて脳虚血時の遺伝子発現の報告¹³⁾ が相次いでなされ, Stenzel-Poore らのグループから興味深い結果が報告された⁶⁾. 通常単回の虚血負荷では, それが耐性を誘導しようが, 神経細胞死を引き起こそうが, 発現が亢進する遺伝子の数が多いのに対して, 非致死

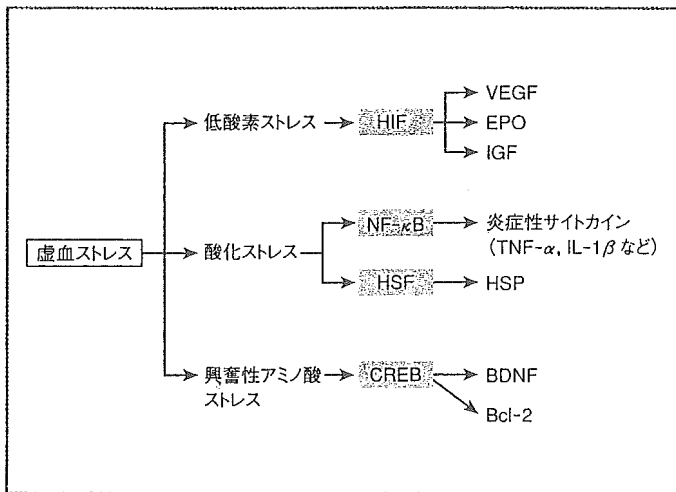


図5 虚血ストレスと遺伝子発現の関係

虚血ストレスを遺伝子発現の引き金と考えた場合、大きく低酸素ストレス、酸化ストレス、興奮性アミノ酸ストレスに大別されると考えられる。各ストレスに対して主として活性化される転写因子、その転写因子によって発現が亢進する遺伝子を矢印で示した。

HIF: hypoxia-inducible factor, NF- κ B: nuclear factor κ B, HSF: heat shock factor, CREB: cyclic AMP responsive element binding protein, VEGF: vascular endothelial growth factor, EPO: erythropoietin, IGF: insulin-like growth factor, TNF- α : tumor necrotizing factor α , IL-1 β : Interleukin 1 β , HSP: heat shock protein, BDNF: brain-derived neurotrophic factor

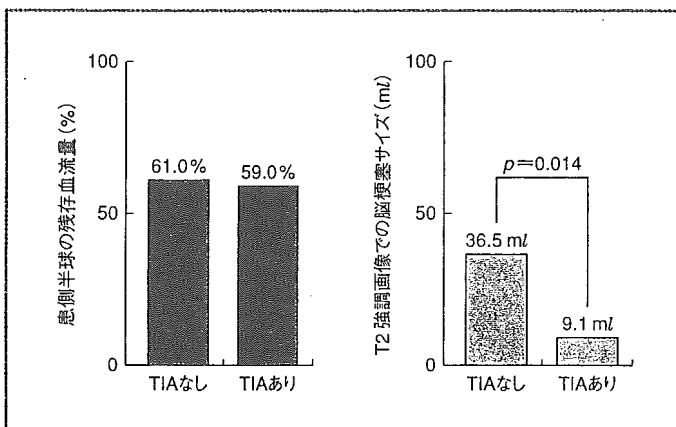


図6 一過性脳虚血発作(TIA)後にみられる虚血耐性現象(臨床例での検討)

ドイツの4か所の脳卒中センターで発症12時間以内にMRIを撮像しえた65例の虚血性脳卒中(ラクナ梗塞は除く)での、TIAを前駆した16例と前駆しない49例の間での、患側半球の残存血流量(対健側比)および3~7日後のT2強調画像での脳梗塞サイズを示す。発症12時間以内の残存血流量には差がないが、最終的な脳梗塞サイズはTIAを前駆した例のほうが有意に小さく、TIAにより内因的な脳保護機構が作動したと推察される。

(Wegener S, et al. Stroke 2004; 35: 616-21¹⁵⁾より)

的な虚血負荷が加わり耐性を獲得した条件で、本来致死的な虚血侵襲を受けた脳組織では、遺伝子発現が低下する遺伝子の数が非常に多いことが示された(図4)⁶⁾。そのなかにはイオンチャネル遺伝子、解糖系代謝酵素など組織代謝にかかわるものが多く含まれ、冬眠状態が極度の低灌流状態に耐えうることとあわせ考えると、興味深く今後の進展が期待される。

ヒト臨床例でみられる虚血耐性現象

虚血耐性現象が単に動物モデルにとどまらずヒトでもみられる現象であれば、その機序の解明はより臨床的に有益となるであろう。砂ネズミでの

虚血耐性の報告から9年を経て、はじめてヒト臨床例で虚血耐性の存在を示唆する報告がなされた¹⁴⁾。ヒトではあらかじめ一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)を伴った症例は、そうでない症例に比べ脳梗塞に罹患した後の機能予後がよいことが報告された。その後、ヒト臨床例での同様な報告が昨年まで相次いでなされ、最近ではMRIでの脳灌流画像と拡散強調画像を用いた検討で、TIAを伴った例は脳梗塞に際しての虚血重度は変わらないものの、病変サイズが小さく機能予後がよいこと(図6)¹⁵⁾、TIAを伴った例では、血液中TNF- α 濃度が高いことが機能予後良好と関連性があることが示された¹⁶⁾。TIAが前駆することによる脳保護効果は、脳梗塞

の病型別ではラクナ梗塞以外の病型にみられ、ラクナ梗塞では有意な効果がみられないことも報告されている¹⁷⁾。TIAは脳卒中の前ぶれ発作であり、この段階での積極的な脳卒中予防対策が講じられる必要があるが、脳組織もTIA発症後しばらくの間は細胞応答を示し、次なる虚血侵襲に備えているものと想定される。

このように虚血耐性現象は、動物実験モデルで得られた知見がヒト臨床例にも見出された一例であり、脳虚血の分子病態、脳虚血耐性の機序の解明を、基礎的なレベルだけでなく臨床的な観点からも進めることにより、新規な脳梗塞治療戦略に結びつくことが切望される。

■ 文献

- 1) 北川一夫, 堀 正二, 松本昌泰. 急性期脳血管障害治療の近未来的展望. 日本内科学会雑誌 2004 ; 93 : 99-105.
- 2) del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2003 ; 23 : 879-94.
- 3) Kitagawa K, Matsumoto M, Mabuchi T, et al. Deficiency of intercellular adhesion molecule 1 attenuates microcirculatory disturbance and infarct size in focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 1998 ; 18 : 1336-45.
- 4) 北川一夫. 虚血性神経細胞死のメカニズム. 脳と循環 2003 ; 8 : 111-7.
- 5) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. Brain Res 1990 ; 528 : 21-4.
- 6) Stenzel-Poore MP, Stevens SL, Xiong Z, et al. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia : Similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. Lancet 2003 ; 362 : 1028-37.
- 7) Kirino T. Ischemic tolerance. J Cereb Blood Flow Metab 2002 ; 24 : 212-23.
- 8) Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. Trends Neurosci 2003 ; 26 : 248-54.
- 9) Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Induction of the HSP110/105 family in the rat hippocampus in cerebral ischemia and ischemic tolerance. J Cereb Blood Flow Metab 2001 ; 21 : 811-9.
- 10) 北川一夫. 脳虚血の病態と遺伝子. 分子脳血管病 2004 ; 3 : 9-16.
- 11) Mabuchi T, Kitagawa K, Kuwabara K, et al. Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate *in vitro* and ischemia *in vivo*. J Neurosci 2001 ; 21 : 9204-13.
- 12) Hara T, Hamada J, Yano S, et al. CREB is required for acquisition of ischemic tolerance in gerbil hippocampal CA1 region. J Neurochem 2003 ; 86 : 805-14.
- 13) Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, et al. Genome-wide gene expression analysis for induced ischemic tolerance and delayed neuronal death following transient global ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 2004 ; 24 : 212-23.
- 14) Weih M, Kallenberg K, Bergk A, et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA. A role for ischemic tolerance in the brain ? Stroke 1999 ; 30 : 1851-4.
- 15) Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke : Preconditioning the human brain ? A multicenter magnetic resonance imaging study. Stroke 2004 ; 35 : 616-21.
- 16) Castillo J, Moro MA, Blanco M, et al. The release of tumor necrosis factor- α is associated with ischemic tolerance in human stroke. Ann Neurol 2003 ; 54 : 811-9.
- 17) Arboix A, Cabeza N, Garcia-Eroles L, et al. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2004 ; 18 : 304-11.

脂質代謝：HDL

北村 明彦 (大阪府立健康科学センター健康開発部長)

佐藤 眞一 (大阪府立健康科学センター)

中村 雅一 (大阪府立健康科学センター)

嶋本 喬 (大阪府立健康科学センター)

高比重リポ蛋白 (HDL) は、コレステロール逆転送系 (reverse cholesterol transport; RCT) の要に位置するリポ蛋白である。HDLコレステロールの血中濃度が低いほど粥状動脈硬化が進行し、虚血性心疾患や脳梗塞の発症リスクが高くなることは、これまでに多くの国内外の疫学研究において示されている^{1,2)}。HDLコレステロール値と虚血性心疾患発生との負の関連を示した大阪の勤務者の追跡研究成績³⁾では、低HDLコレステロ

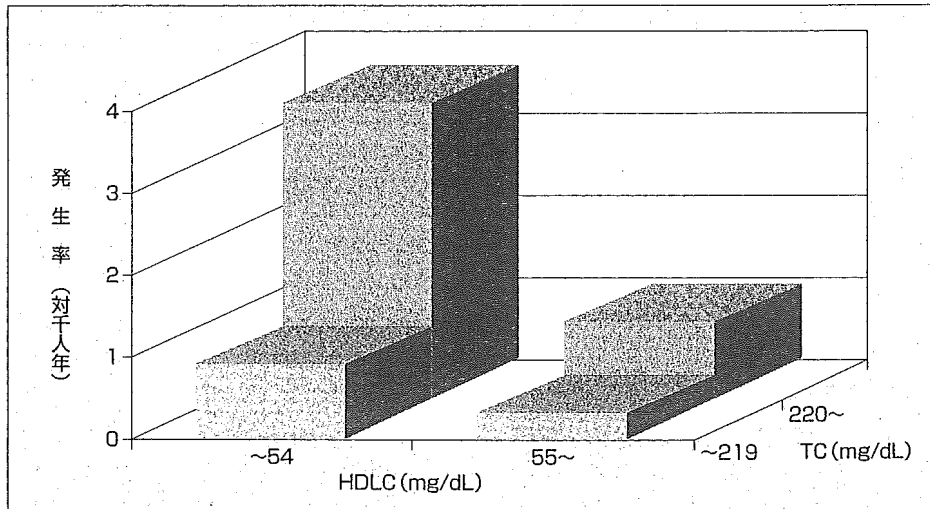
ール血症と虚血性心疾患の発生との関連の強さは、総コレステロール値の正常群、高値群ともに同程度に認められることが示唆された (図1)。また、われわれは、低HDLコレステロール血症は、メタボリックシンドロームのコンポーネントのなかでも、動脈硬化進展に最も強い関連をもつ要因であることを示唆する成績を得た (表1)。

こうしたエビデンスを受けて、HDLコレステロールは従来、予防医学の分野では“善玉コレステロ

ール”という呼称に表されるように、健康指標の一つとして扱われることが多く、HDLコレステロールを増加させるための、肥満解消、運動、禁煙などの生活改善の指標として用いられてきた。

また、臨床の分野における現状では、HDLコレステロール値はスタチン製剤などによるLDLコレステロールの低下療法に付随する管理目標の一つとしての位置付けである。すなわち、LDLコレステロールを低下させるけれども、HDL

図1 虚血性心疾患の年齢調整発生率 (男40~59歳 6,408人、7.7年間の追跡)



(文献3より改変引用)

コレステロールは低下させない、あるいは上昇させるといった薬剤を選択することが重要と考えられてきている。

しかしながら最近では、HDLコレステロールはLDLコレステロールとは独立したリスク指標であることが認識され、冠動脈疾患のさらなる減少に向けて、HDL自体を積極的に上昇させるという概念が出現してきた⁴⁾。RCTでのコレステロール逆転送の機序以外に、抗

酸化作用、抗炎症作用、血管壁へのmonocyteの遊走の抑制など、HDLはさまざまな抗動脈硬化作用を有することが明らかになりつつあるためである。

すなわち、LDLコレステロール低下療法の次に来る新しいアプローチとして、CETP (Cholesterol ester transfer protein) -inhibitorによるHDLコレステロール増加療法など、現在、いくつかの治験が実施されつつある^{5,6)}。さらには、最

新の治療として、HDLやapoA-Iのmutantやmimicsの静注療法の有効性が検討されてきた^{7,8)}。近い将来、これらの成績が集積され、HDLコレステロールの介入による冠動脈疾患発生の減少が確認されれば、HDLコレステロール値は現状のLDLコレステロールと同様、より直接的な治療指標となる可能性があると考えられる。

表1 総頸動脈IMT肥厚のリスクファクター(男、60~74歳)
—ロジスティックモデルによる多変量解析—

	OR	95%CI	p-value
年齢(+1歳)	1.1	1.0~1.1	<0.001
肥満(無:0, 有:1)	1.5	1.2~1.9	0.001
高血圧(無:0, 有:1)	1.4	1.1~1.9	0.01
高トリグリセライド血症(無:0, 有:1)	0.9	0.7~1.2	0.33
糖尿病(無:0, 有:1)	1.3	1.1~1.7	0.01
低HDLコレステロール血症(無:0, 有:1)	1.8	1.4~2.4	<0.001

注) 肥満: BMI \geq 25.0kg/m²

高血圧: SBP \geq 130mmHg and/or DBP \geq 85mmHg and/or 降圧剤服用

高トリグリセライド血症: TG \geq 150mg/dL

糖尿病: GL \geq 110mg/dL(空腹時) or GL \geq 140mg/dL(随時) and/or 治療中

低HDLコレステロール血症: HDLC <40mg/dL

文献

- 1) Sacks FM; for the expert group on HDL cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002; 90: 139-43.
- 2) Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 717-24.
- 3) Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-9.
- 4) Brousseau ME. Emerging therapies for increasing high density lipoprotein concentrations. *The Fats of Life* 2004; 18: 15-21.
- 5) Brousseau ME, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350: 1505-15.
- 6) Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. *Circulation* 2005; 111: 1847-54.
- 7) Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
- 8) Remaley AT. Acute intravenous HDL therapy: a new paradigm for the treatment of coronary artery disease? *The Fats of Life* 2004; 18: 20-4.

●統計ライブラリー

実践医学統計学

Using and Understanding Medical Statistics 3rd rev. ed.

D. E. Matthews
V. T. Farewell
[著].....

宮原 英夫
折笠 秀樹
[監訳].....

小田 英世
手良向 聡
森田 智視
[訳].....

朝倉書店

治療後の生存率

survival rate

すべての人が気にする「1年生存率」
「5年生存率の正しい意味」

胃がんで手術をしたけど、その後何年生まされるのだろうか。これは誰しも心配するところである。これに答えてくれるような治療成績が出てくるようになってきた。1年生存率とか5年生存率という言葉をよく聞くが、それはどのような計算をするのだろうか。ちなみに医学の業界用語では、1年生存率を「いっせいりつ」、5年生存率を「ごせいりつ」などと呼ぶことがおおい。

100人手術をして、そのうち1年以内に20人死亡したら、1年生存率は80%になることは常識的にわかるだろう。しかし、そう簡単でないことが多い。それはなぜだろうか。100人手術をするのだが、1年後に死亡しているのか生存しているのかが不明という症例が出てくる。その病院をすでに退院してしまつたと、その後来院することがなくなるとあるためである。このように、生死が不明になる症例のことを「打ち切りデータ」(censoring data)とよぶ。

それでは、100人手術して1年後に死亡していた人が20人、生存を確認できた症例が60人、残りの20人は生きていてるか死んでいるかが不明だとしよう。このとき、1年生存率はどのようにして求めればよいだろうか。最初は100人が20人死亡したのだから、やはり80%でよいのではないか。いや、不明症例が20例あるので、それは除いて80例中20例死亡だから、 $60 \div 80 = 75\%$ ではないか。どちらでも不十分であることはすぐわかる。すなわち、その中間が正しいに違いないのである。なぜなら、分母は80~100人の間ということは確かだからである。この場合、正しい1年生存率の求め方はどうすればよいか。そこで登場するのが、カプラン・マイヤー法(カプランとマイヤーという人が開発した)というものである。これは、死亡または消息不明が起きるたびに生存率を計算し、それを掛け合わせるという方法である。

大腸がん患者25人にγ-リーノレン酸で治療したときの生存時間データがある。このデータを少し改変して、次のように30人の生存時間データとした。

1+, 5+, 6, 6, 9+, 10, 10+, 12, 12, 12, 12, 12, 12, 13+, 15, 15, 15, 15, 15, 16+, 16+, 20, 20+, 24, 24+, 27+, 32, 34+, 36+ (月)

+記号のついている症例は、その時点で「打ち切り」になったことを示す。つまり、5+は5カ月までは生存確認されているが、それ以降はわからず、+が付いていないデータはその時点で死亡したことを意味する。

カプラン・マイヤー法で計算すると

表を用いてこの計算方法を紹介します。打ち切りが出るたびに生存数を減らす。死亡例が出るたびに生存率を計算し、その手前までの累積生存率と順次掛け合

わせる。1カ月で打ち切り例が1例あったので、生存数を1例減じて29例となる。5カ月でも1例減じて28例になる。6カ月目では死亡例が2例あった。現在の生存数は28例なので、生存率は、

$$26 \div 28 = 0.9286$$

となる。9カ月でも打ち切りなので生存

数だけ減じる。10カ月では死亡例2例な

ので、9~10カ月の間の生存率は、

$$23 \div 25 = 0.92$$

になる。10カ月時点での累積生存率は、

$$0.9286 \times .92 = 0.8543$$

となる。

このようにして得られた累積生存率をプロットしたのが図である。30例中17例死亡しているが、もし打ち切り例が1例もなければ常識的方法と一致する。すなわち、 $13 \div 30 = 0.4333$ でよいが、このように打ち切りがあるとカプラン・マイヤー法で計算した生存率はずっと低く0.2076となる。打ち切り例が大変多いことでもあるが、常識的方法で計算したものはかなりずれている。

メジアン生存時間

ところで、「手術をしてあと何年生きられるか」(余命)というときに参考にする指標がある。メジアン生存時間である。これは、カプラン・マイヤー法による生存率曲線において、図の縦軸の生存率50%に対応する生存時間のことである。この場合は15カ月であることがわかる。すなわち、半分の人は15カ月以内で死亡するが、残り半分は15カ月以上生き続ける。この中央値をふつう「余命」の指標として用いていることも知っておくとよいだろう。

[折笠秀樹]

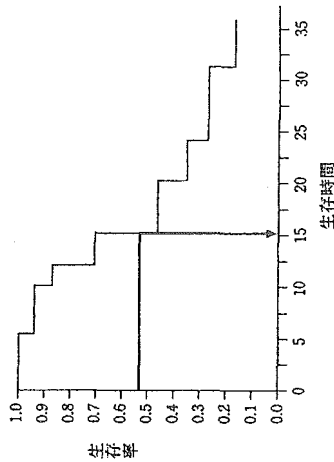


図 治療後の年数とともに低下する生存率

参考資料 ● T. D. V. Swinscow, M. T. Campbell 「はじめて学ぶ医業統計学」(折笠秀樹訳) 総合医学社, 2003年。

有効率 efficacy rate

判定不能のケースをどう扱うかで答が違ふ

ある治療法を1群の患者に適用して、その後の治療効果を見るような研究のことを「臨床試験」という。ここで、治療効果と簡単に言うが、一般によく使われるのが「有効率」という用語である。たとえば、100人の患者にその治療法を適用して、そのうち有効と判定された患者が50人だったとしよう。このとき、有効率は50%という言い方をする。統計学的に厳密に言うと、率(rate)というのは時間的要素を含んだ言葉である。たとえば、自動車を運転するときの时速という言葉をよく耳にするだろう。时速60キロとは、1時間に60km走るだけの速さのことである。これでスピード感がわかると思う。

したがって、これは率(rate)ではなく割合(proportion)というべきであらう。割合というのは、分子が分母の一部であるときに使う言葉である(⇒割合と率)。八頭身と言うが、これは身長8分の1が頭であり、頭でつかちではないスマート人にする。余談になるが、パレエのブリマになると十頭身を求められるそうである。上に示した場合も、有効であった50人は100人の一部分であるから、これは割合になる。

「有効率」ではなく「有効割合」と呼ぶほうが正しいが、医療の世界では慣習的には有効率と呼ぶほうが多い。また、英語でもefficacy rateと呼ぶように、割合でなく率という用語を使っているようである。

臨床試験で有効率を求めるには

どう呼ぶかよりは、むしろ計算の仕方が重要である。たとえば、ある治療法を適用したが途中で副作用が出てしまい、4週間投与のところが2週でやめざるえないケースが生じたとする。このような症例が多数出たときに、有効率はどのようにして算出すればよいただろうか。ここで、100例に治療法を適用し、そのうち4週を完了できた症例が92例であったとしよう。この完了例92人中、有効と判定された症例が50例、無効と判定された症例が42例だったとしよう。4週を完了できなかった8例は、「判定不能」ということになる。このとき、有効率はどのように算出するのが適当であらうか。

ある人は、何しろ最初は100例いたわけで、そのうち50例は有効であったので、 $50 \div 100 = 0.5(50\%)$ と算出すると言っだろう。ここでは判定不能例は無視されている。

ところが、ある人は、判定不能というのはどちらでもないので、それは分母から外すべきだと言い張るだろう。そこで、有効率は $50 \div 92 = 0.54(54\%)$ と主張する。このいずれが正しいだろうか。

4週を完了できなかった8例では有効性を見ることはできないと考えれば、後者のほうが正しいかもしれない。しかし、有効になるかどうかを考える前に、副作用で脱落するような症例はともとも無効と考えたほうが妥当だとすれば、前者のほうが正しいかもしれない。

このように判定不能が生じたときには有効率の計算が難しい。そこで、通常の臨床試験では解析に入る前に、分母に含めるか否かを判定するような症例判定委員会を行うのである。それでも、その採否いかに有効率が高くなったり低くなったりするので、下手をすればと忝意が入りがちである。そのような危惧があるので、現在では登録された症例はすべて解析対象にする、という基準を使うことが多い。このことをITT(Intention To Treat)基準と言っている。つまり、分母は100例とするのである。

それもよいいけど、それでは判定不能の8例は有効とするのか、それとも無効とするのか問題になる。この判定法にもいくつかルールがある。たとえば、前の時点で評価されたものを使うというルールがある。この場合でいうと、4週時点の評価がなくても2週時点の評価があれば、それを用いるのである。あるいは、途中で中止あるいは脱落というのであれば、悪いほう、つまり無効として評価するというルールもある。それでは、全く評価がなされていないけれどもどうするか。この場合でも無効とするのが一案であるが、それはひどすぎると言う人もいるだろう。そこで、あまりにも臨床試験になっていないか、1回も試験薬を飲まなかった症例は除外したほうがよいという方針も登場してきた。それが通常FAS(Full Analysis Set)と呼ばれる解析対象集団である。

完了例を分母にとってもよい

つけ加えておくと、PPS(Per Protocol Set)という解析対象集団がある。これは、プロトコル(計画書)どおりに実施された症例に限定して解析するというルールである。これを採用するならば、先ほどの例では分母を92例にして有効率を求めることになる。つまり、 $50 \div 92 = 0.54(54\%)$ の有効率となるわけである。

このPPSが科学的には最もよさそうに思えるのだが、臨床試験ではそれよりもITTが優位にある。その理由は何かだろうか。やや専門的になるが、臨床試験ではランダム割り付けられることが多い。ランダムに割り付けるということで、比較する群の背景は自然に似るようになるのである。それにもかかわらず、後で症例を除外すると背景に偏りが生じるようになる。これを防ぐためにITTを用いているのである。逆にいうと、ランダム割り付けを伴った臨床試験でITTとしていない研究は、注意して読む必要があると言えよう。 [新笠秀樹]

QOL

quality of life

あなたの「生活の質」を点数で測る方法

QOL(クオリティ・オブ・ライフ)というのは「生活の質」と訳されることが多いが、もう日本語として定着している。医療の評価指標のなかで、最近になって注目を集めはじめた指標の1つである。医療で最も重要と考えられてきたのは死亡であった。つまり、長生きさせてあげるといのが医療の目標であった。しかし、がんの末期患者のように苦しみがら長生きするよりは、命は多少短くなっても生きがいのある生活を送りたいと考えようになった。緩和医療などと呼ばれるのがそれである。そこで、現在の医療では延命効果もさることながら、QOLというものも大変重視するようになってきた。

QOLは生活の質と訳すことからわかるように、これは質を見ている指標である。質というものは元来数値に表せないものである。たとえば、総務の仕事をしている人を評価するのは難しいが、営業の仕事をしている人の評価は比較的やさしいかもしれない。それはなぜかというと、営業のほうは販売件数や契約件数で成績を数値化しやすいからである。仕事の本質まで評価するのはなかなか難しいものである。このQOLは質なので、そんなものの評価できるわけはないと考えられてきた。もちろん、QOL自体を高めるような医療を心がけることが大切なことは皆わかってきた。しかし、近年になって(多分1980年くらいからと思われる)このQOLを数値化しようという試みが始まった。「あなたQOLは80点です」というように点数で出てくるのである。それでは、このような生活の質の程度をどのようにして点数化しているのだろうか。

これに対する答えはアンケートである。疾患ごとに、症状や悩み事などについて質問を多数設けている。それに患者が答えることにより、点数が得られるのである。もちろん、それらの質問を作るときには妥当なものかどうか、注意して作成されている。それに比べて、点数化は単純であるものが大多数である。

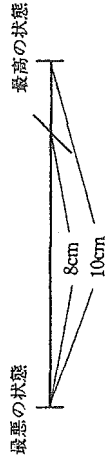
QOLを点数化するには

たとえば、QOLを測るための質問が10問あったとしよう(例として社会支援QOLの質問の一部を右頁に示した)。それぞれは5段階(よく当てはまる、少当てはまる、なんともいえない、あまり当てはまらない、全く当てはまらない)とす。回答枝に1~5点を付して、10問の点数を求め、「よく当てはまる」を5点、「全く当てはまらない」を1点としておこう。すぐわかるように、最高点は50点(すべて5点なので)、最低点は10点(すべて1点なので)ということになる。あなたの素点(40点だとすると、 $(40-10) \div (50-10) = 30 \div 40 = 0.75$ 、つまり75点というように計算される。この際、否定的質問の場合に

は逆のスコア(得点)を付けておくことが大切である。つまり、「よく当てはまる」を1点、「全く当てはまらない」を5点と変換してから足し合わせる。いずれにしても、このような多数個の妥当に選択された質問に答えることで、あなたのQOLが点数で知らされるのである。

このような方法以外にも、もっと単純な方法もある。図のように10cmの物差しを用意して、両端端に「最高の状態」と「最悪の状態」とラベルしておく。そして、その物差しにあなたの現在の状態をマークしてもらおうのである。この方法はVAS(Visual Analog Scale)と呼ばれている。斜線で書き入れたのがあなたの状態である。得点化は簡単であり、最悪の状態から斜線までの長さを計測するだけである。この場合8cmなので、80点と算出される。

VASによるQOL得点(スコア)



QOLの評価はこのように単純なものではあるが、これは「質」というだけあって、同じ人でも状況により変動しやすい。「女心と秋の空」と言われるのと同じである。そこで、同じ人では変動しないかどうか、日にちを変えて再現性を保たれているかなどを確認してから使うようにしている。さらに、明らかにQOLのよさそうな人と悪そうな人に何人が選び、このアンケートに答えてもらう。そこで、QOLのよさそうな人は悪そうな人よりも有意に点数がよいかなども確認するのが常識的になってきた。このことを感受性の確認という。ただし、そこまで性能を確認していないアンケートも多いので、使うときにはその点に留意しよう。

[折笠秀明]

人はだれでも周囲の人に、心の支えや手助けなどの「支援」を求めることがあります。以下のような「支援」をしてくれる人が必要になったとき、あなたはどれくらいそういう人がいますか。

支援	まったくいない		ほとんどいない		たまにはいる		たいていいる		いつもいる	
	1	2	1	2	3	4	3	4	4	5
一緒にいて良い時間をすごせる人	1	2	3	4	5					
必要ときに、本当に必要な助言をしてくれる人	1	2	3	4	5					
あなたが困っている問題をわかってくれる人	1	2	3	4	5					

メガトライアル mega-trial

より良い治療法というのは、基本的には臨床試験を行わずには生まれてこないといわれている。「臨床試験」とは、いうまでもなく、新規的な治療法を患者に適用して、その効果を検証するために実験的に行われる臨床研究の種類である。

標題の「トライアル」というのは、英語では裁判のことを指すこともあるし、予行演習などを指すこともあるが、医療の世界でトライアルというと、この臨床試験のことを指すことが多い。ついでのことになるが、臨床試験を専門にする統計家のことを、欧米ではClinical Trialist(臨床試験専門家)と呼ぶことがある。

「メガ」とは1000人

臨床試験であるトライアルの前に、「メガ」という言葉が付いている。メガというのは大きいという意味なので、大きな臨床試験のことである。すなわち、多数の患者を対象としたような臨床試験のことである。私のパソコンのメモリーは512MB(メガバイト)などと言う。そのときのメガとはキロの千倍という単位であった。これに準拠して、千例以上の患者を対象にしたときにメガトライアル(大規模臨床試験)とよぶのが通常のようである。

この「メガトライアル」が流行し始めたのは、米国のNIH(日本では厚生労働省に当たる)が生活習慣病に対して臨床試験を行うようになって1970年代からである。その前からがんの臨床試験はたくさんあった。ここではせいぜい数百例であり、その規模で有意な結果が十分出てきた。しかし、生活習慣病になると数百例では思うような結果が得られないことがわかった。それはなぜかというと、生活習慣病では死亡例ががん患者と違ってきわめて少ない。死亡例がきわめて少ないと、いうまでもなく研究の検出力(感度)が低くなる。やさしくいうと、いくら4000例(1群2000例ずつ)の比較試験を行っても死亡例が全体で4例しか起こらないとすると、4例が一方の群にすべて起こったとしても、統計学的には有意な差として検出できない。死亡例がもっと多く生じる土俵で勝負しないと結論が出ないのである。

それではどうしたらよいかと考えると、症例数を増やすしかない。4000例の代わりに4,000例を対象とすると、死亡例は全体として40例起こると予想される。こうなれば、40例すべてが一方の群に生じるようなことではなく、30例が一方の群に生じるくらいは偏り(もう一方は10例死亡)が生じたら、統計学的に有意な差が検出できる。このように、稀な事象を扱うような臨床試験を行うよ

うになると、問題に決着を付けるためには大規模臨床試験、すなわちメガトライアルをするしかない。

どうして多数例必要となるか、数値を用いて説明してみよう(表参照)。どちらも20%死亡減少効果があると仮定すると、通常では10%死亡例が起こるのが、相対的に20%減少させるということとは、その治療により8%にまで死亡例を減少させることになる。ほんとうに差があるとき、これが有意な結果として正しく検出できる可能性を80%とすると(これを「検出力」という)、1群3,213例必要と算出される。一方、通常では1%しか死亡例が起こらない状況を考えてみよう。そうすると、20%減少だから0.8%となる。ここで同様に検出力80%とすると、1群35,001例必要と算出される。このように、死亡率が10分の1の状況下では症例数が約10倍も必要になることがわかる。検出力が50%(つまりその通りになれば有意となる状況)としても、前者では1,574例、後者では17,131例と約10倍異なる。

表 背景の死亡率が異なれば必要症例数も異なる

通常での死亡率	その治療による死亡率	検出力	1群当たり必要症例数
10%	8%	80%	3,213
1%	0.8%	80%	35,001
10%	8%	50%	1,574
1%	0.8%	50%	17,131

救う人を1人増やすのに(NNT)

しかし、このメガトライアルの結果を解釈する段階では、ある程度の注意も必要である。症例数が多くなると、当然ながら統計学的には有意となりやすい。しかし、その結果の大きさに注意する必要がある。2,000例中死亡例が30例(つまり死亡率1.5%)の状況と、2,000例中死亡例が10例(死亡率が0.5%)という状況を対比する。後者のほうが前者よりも相対的に33%死亡率を減少するといえるが(0.5÷1.5=0.33から)。しかし、絶対差で見ると1%の死亡率を減少する結果(1.5-0.5から)にしかすぎない。すなわち、100人治療して、その中の1人を余計に救うという程度の治療効果である。この100人のことを臨床疫学ではNNT(Number Needed to Treat)と読んでいる。いうまでもなく、このNNTが小さい治療ほど効果的な治療法ということになる。このようにして、メガトライアルの結果は有意性という考え方(具体的にはP値)だけで判断するのではなく、治療効果をNNTなどで判断することが肝要なのである(⇒NNT指標)。逆に、副作用を回避する方の指標として、NNH(Number Needed to Harm)がある。こちらはNNHが小さいほど危険な治療を意味する。

[折笠秀樹]

1

脳卒中急性期患者データベースの
開発経緯と現状

厚生労働省厚生科学研究費補助金 (H11-健康-020)
脳卒中急性期患者データベース構築研究主任研究者
Japan Standard Stroke Registration Study (JSSRS) group
日本脳卒中協会脳卒中データバンク部門担当理事
島根大学医学部附属病院

小林祥泰

はじめに

わが国では EBM (evidence based medicine) の根拠となるエビデンスに乏しかったが、この 2~3 年でかなり大規模臨床研究の機運が高まってきた。2004 年までに主要疾患に対する各学会の治療ガイドラインが作成され、脳卒中治療ガイドラインも 2004 年に出版された。次々と新しいエビデンスが報告される循環器領域では、高血圧治療ガイドラインの改訂版がすでに発表された。当初は欧米の指標に経験的根拠による修正を加えた内容が多かったが、家庭血圧などに関する多くの日本のエビデンスが加わり、大幅な改定となっている。このように、ガイドラインは内容を検証し、必要に応じ 2~3 年ごとに改訂していく必要がある。

脳卒中領域でも EC-IC bypass (頭蓋内外血管吻合術) の有効性を評価する JET study が終了し、選択的血栓溶解療法の効果の評価する MELT study、脳梗塞の再発予防におけるスタチンの効果の評価する J-STARS、抗血栓薬と脳保護薬の併用効果をみる医師主導の臨床試験などが現在進行している。また、超急性期脳梗塞に対する rt-PA (遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター) 静注投与の臨床試験も終了し申請中である。このように前回『脳卒中データバンク』を出版したときに比べて日本のエビデンスも着実に増加している。しかし、最近、ドイツやカナダなどでは、rt-PA 治療の評価を主目的に脳卒中データバンクが国家的規模で作成されている。日本でも近いうちに認可される可能性があり、rt-PA のような強力な治療法の出現は日本独自で多くの症例を追跡し、長い目で評価していく必要がある。

そのためには、継続的に脳卒中急性期症例を蓄積し、治療効果を確認していく全国的なデータバンク構築、すなわちインフラ整備がまず必要である。JSSRS group では、日本人のための EBM を確立するためのインフラとして、国際標準指標を用いた全国レベルの脳卒中データバンク構築を目指して、日本脳

卒中協会の脳卒中データバンク部門として登録を継続している。本システムは、WEB システムでデータを登録する形式ではなく、急性期脳卒中を扱う全国の中核病院の臨床データベースとして継続的に機能するものであり、各施設における脳卒中診療の正確な把握、全国標準に沿った集計が容易となり、今後ますます必要となる医療情報開示、インフォームド Consent など不可欠な資料作成にも、大きな威力を発揮する可能性を秘めている。前回と一部重複するが、本データベースの開発コンセプトと開発経緯を解説する。

脳卒中データバンクのコンセプト

脳卒中データバンクのコンセプトは、以下のようにまとめることができる。

1. 診断基準統一 (NINDS III)
2. 重症度評価標準化 (JSS, NIHSS)
3. 予後評価の標準化 (modified Rankin Scale ; mRS)
4. 各病院のデータベースとして機能すること
5. 日本におけるデータ集計が可能であること
6. 諸外国や他施設との比較が可能となること
7. 研修医に標準的脳卒中診療内容を教育すること

中央集約方式の WEB 登録形式と違って、各病院独自の守秘性の高い脳卒中データベースとなることは、登録を継続するうえでの必要条件であると考えている。

Broderick は、脳卒中データベースがうまく運営される条件として、① 目標を明示、② 病院の仕事に入力可能、③ 発症率をみる疫学研究は不可、④ 単純である (複雑かつ学術研究目的は不可)、⑤ 急性期脳卒中のモニタリングを目的、⑥ すべての脳卒中を含めるべき、⑦ 全国レベルで登録するべき、ということ強調している。まさにそのとおりであるが、最も大事なのは入力する医師のモチベーションの維持である。これにはある程度、学会や行政の力が必要である。

脳卒中データバンクの構築経過

筆者ら¹⁾は1999年から脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study ; JSSRS) を開始した。筆者自身がファイルメーカー Pro で作成した叩き台を基に、当初18の脳卒中治療基幹施設で採用項目や仕様を検討した。1999年度に作成したパソコンによる全国標準脳卒中急性期患者データベースを、試行の結果を踏まえて大幅に見直し、ソフト会社 (サンフュージョンシステムズ: 渋谷幸弘代表) に委託して実用的な改訂版 (version 2.1) を作成した²⁾。

この改訂版を用いて、29施設で実際に多数の連続例を入力し集計することにより、入力上の問題点だけでなく解析上の問題点についても検討した。現場での入力可能な状態に維持するため、EBMに不可欠な調査項目に絞るとともに、研究目的の詳細な入力も可能な、必須項目とオプションの2本立て方式を採用した。急性期脳卒中診療に携わる多忙な医師が短時間に入力できるように、必須項目をまとめて記入するカルテ用入力シートを作成し、さらに退院要約や紹介状自動作成などの付加価値を多く組み込んだ。

この改訂版を用いて、急性期脳卒中患者連続例の入力を開始した。研究協力施設を合計29施設に増やした結果、2000年度中に合計2,863例が登録された。入力状況は最も重要な確定診断が94%、Stroke Scaleが81%、退院時mRSが88%と、比較的良好な状況で実用レベルと判断された。多数例におけるJSSとNIHSSの相関や相違点についての検討も行い、国際Stroke Scale Workshopで報告し高い評価を得た。また、前頭葉機能検査の標準化を目指して開発したWisconsin card sorting test (慶應-F-S-version: パソコン版) を作成した。

個人情報保護機能

多施設からのデータ登録を可能にするためには、個人情報が含まれないことが条件となる。そこで、医療倫理の専門家である京都大学名誉教授の星野一正先生に相談のうえ、個人情報保護のために、個人情報を自動的に完全消去したファイルを作成する提出用データ作成機能を新設した。この機能により、2001年5月29日付けで島根医科大学医の倫理委員会の承認も受けることができた。

2005年4月から施行された個人情報保護法においても、このシステムは本来病院単独のデータベースとして動くものであり、病院内のデータはパスワードによって保護されていれば院内の担当者しか見ることができないので問題はない。万が一、これが氏名などを入れたまま外部者の手にわたると個人情報保護法に抵触するが、それはカルテなどすべての医療情報と同様

である。脳卒中データバンク事務局では、提出用ファイル作成ソフトを使用しないで送付された一部のデータの場合でも、個人情報が含まれる場合は記録媒体からもただちに消去し、同一例が重複しないように全体ファイルに取り込んでいるので、事務局にあるデータはすべて個人情報を含まない連結不可能データとなっている。したがって脳卒中データバンクについては、個人情報保護法が施行された現在でも問題はないと思われる。

脳卒中重症度スケールと JSS-NIHSS combined scaleの作成

脳卒中重症度評価は、日本脳卒中学会で作成した世界ではじめての定量的脳卒中スケール (Japan Stroke Scale ; JSS) と、国際的に最もよく使用されているNIH Stroke Scale (NIHSS) を採用した。また、評価の手間を省くため、後で示すJSS-NIHSS combined scaleを独自に作成し、その入力画面を作成した。ベッドサイドで評価用紙に記入したものをコンピュータ上で入力すると、JSSとNIHSSに変換されて表示されるようにした。これにより、複雑なJSSの計算が瞬時に可能となった。また両者の食い違いも最小限に抑えられる。

2001年度までに集積した約8,000例のデータ解析では、必須項目としての脳卒中スケールの入力率は82%と、確定診断入力率97%に比して低かったが、スケール評価と入力の手間などの内容から考えると比較的良好の部類である。確かに大変ではあるが、重症度の評価のないデータは役に立たないことは、その施設における治療成績をまとめようとしてみればすぐにわかる。脳卒中データベースではスケールが命であると強調しているので、現在ではさらに入力率が向上していると思われる。脳卒中スケールも、内容的にはいつも診察しているものばかりなので、なれば5分で評価できる。いつもこれを使って評価していると臨床経過がよくわかるので、長々と所見を書くより有用である。

脳卒中診断分類、画像診断入力および予後評価

診断分類は国際的に最もよく使用され、かつ機序に基づいた診断であるNINDS-IIIを一部改訂して、アテローム血栓性梗塞を通常の梗塞と動脈-動脈塞栓に分けて用いている。MRIが普及していない国では分類不能が多くなる可能性はあるが、世界のMRI普及率を誇り、診断技術では世界トップレベルのわが国ではその心配はない。MRI上の病巣や血管病変入力のために、ビジュアル入力方式を採用した。基本情報、診断・病歴画面までは共通とし、画像診断と治療は脳梗塞と脳出血およびくも膜下出血画面に分かれて移動するように設定した。退院要約と紹介状の自動作成機能を追加した。

[1] データベース

1. 脳卒中急性期患者データベースの開発経緯と現状

以上の結果を踏まえて改良を行い、2001年に version 3.0 を完成し、北海道から沖縄まで 47 施設で連続症例の登録を開始した³⁾。また、画像診断の入力は膨大な項目数となるので、まず大まかな分類を選択入力し、ページを変えて MRI 画像所見や血管撮影所見が表示されたビジュアルな画面で部位をチェックすることで、詳細入力ができるようにしている。

予後は国際的に最もよく使用されている modified Rankin Scale (mRS) を用いているが、Glasgow Outcome Scale (GOS) や Barthel index も入力できるような長期予後追跡入力画面も作成してある。GOS は脳神経外科でよく用いられているが、正常とごく軽症の区別がない点が問題である。いずれのスケールも、内容を一覧できるページが設けてあるので、評価内容を確認するのも容易である。現在は mRS も発症前、来院時、退院時の 3 ポイント入力を可能とし、識別情報暗号化などに若干の修正を加えた version 3.5 を 2002 年から使用している。ファイルメーカー Pro のソフトがなくても、Windows, Macintosh のいずれでも動くランタイムソフトを作成しているため、動作環境に問題はない。

データ集積方法

本データベースは通常は各病院のデータベースとして機能し、1年に1度、患者個人情報を自動的に消去した電子データを事務局に送り集積する。2002年12月に、JSSRS のホームページ³⁾が完成したので、施設の ID とパスワードがあれば、このホームページを通じて、研究者は識別情報が自動的に暗号化されたデータを、インターネット経由で簡単に事務局に送ることができるようになった。いずれは、自動的に集計されたデータがある程度自動解析できるようなシステムにしたいと考えているが、入力ミスや個人が追加した病名などのデータチェックは、専門家でないといけないのが難点である。このホームページには、厚生科学研究事業費補助金で実施した脳卒中急性期患者データベース構築研究班の 2001 年度報告書も掲載されているので、参照していただきたい。また、Wisconsin card sorting test (慶應-F-S-version) も臨床研究目的であれば、このホームページ³⁾から無償でダウンロード可能である。

臨床試験における脳卒中データバンクの意義

米国の NINDS Stroke Data Bank の Sacco⁴⁾ は、脳卒中データバンクの利点として、① 介入試験と異なり、治療効果に対する答は出せないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する、② データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である、③ 臨床試験に必要なプロトコル

の項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ、という 3 点を強調している。

このほかに、オープン試験などの場合に、発症-来院時間や重症度を治療群と同一にして、通常療法の予後を評価して、historical control として比較の参考にすることも可能である。実際に、JSSRS group では発症 3 時間以内の中等症例について、倫理委員会の認可を得て、通常療法の 3 か月予後を追跡調査し報告した⁵⁾。このような重症度を揃えた予後調査はほとんどなく、貴重な対比データとして評価されている。

J-STARS 予備試験への応用

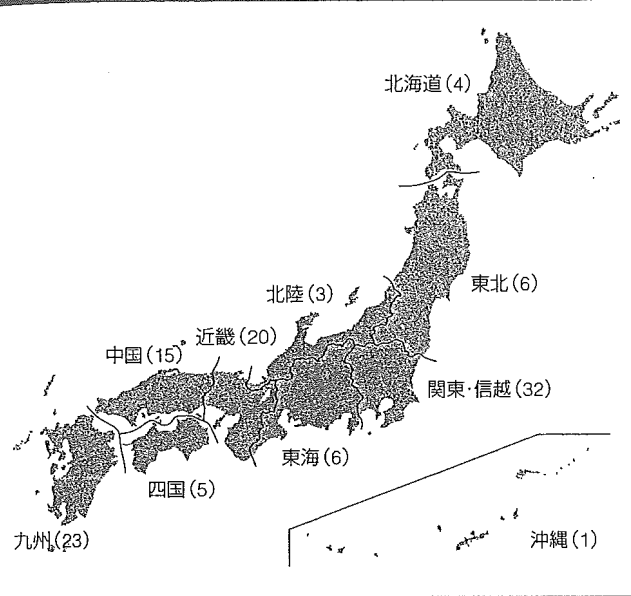
脳梗塞の再発予防に対するスタチンの効果を検証する日本ではじめての大規模臨床研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke ; J-STARS) が、松本昌泰主任研究者のもとでスタートしているが、その予備調査 (J-STARS-L) として、脳卒中データバンクシステムを利用した登録システムが作成され、データ解析も進みつつある。これは脳卒中データバンクに登録された脳梗塞のなかから、条件に合う例をデータベース上で選んで J-SATRS-L 登録システムとリンクさせ、1年以上の追跡調査を行うものである。すでに登録されているデータは、必要なものが J-STARS-L の調査ページに反映される。コレステロール値とか心血管事故の有無など、必要なものだけを入力すればよいので、入力の手間が大幅に節減される。

現在の登録状況および解析例数

今回は 2000 年から 2003 年度までの登録例のなかから、発症 7 日以内で診断名や予後など記載の完全なものを選択して、前回のちょうど 2 倍にあたる 16,280 例で解析を行った。ごく少数の 1999 年の試験入力例も含まれるが、実際の登録開始時期は 2000 年 1 月からとしている。2000 年度は 2,808 例、2001 年度は 4,457 例、2002 年度は 4,686 例、2003 年度は 4,329 例である。しかし、解析のテーマにより、発症-来院時間や重症度による絞り込みや、必要項目の入力数により対象数は異なっている。登録施設は 115 施設中約半数の 54 施設である。参加施設数からみると少ないようにみえるが、2005 年度は 2003 年度以降に参加した施設からの登録が増加しており、さらに増える見込みである。

しかし、図 1 の参加施設の全国分布図で示すように、東海地区の登録が少ないのが難点で、今後東海地区からの登録数を増加させる努力が必要である。北海道、東北地区は、施設数こそ少ないが、大規模脳卒中センターが参加しているので症例数はきわめて多く、LAN に組み込み病歴室で管理している中村記念病院などでは年間 1,000 例近い連続例登録がなされ

図1 2004年7月現在の施設総数115(2003年以降参加の56施設含む)



ベルも高い。

今後の改訂予定および電子カルテへの対応

マイナーチェンジとしては、発症日時と入院日時などが逆のため発症-来院時間がマイナスになる、あるいは退院日の誤入力で在院日数がマイナスになる単純な入力ミスをなくす入力チェックシステムを組み込み、分類にない用語の入力抑制や必須項目記入催促システムも組み込む予定である。集計で最も時間を要している重要項目の logical check システムも開発中である。

日本脳卒中協会がようやく2005年3月に社団法人化し、予算のめどもついたので、今後は電子カルテに対応するデータベースシステムの開発に取り組む予定である。電子カルテのなかにチェックリスト形式で必須項目を取り込み、それをまとめて書き出したものを自動的に脳卒中データベースに取り込む方式など、どの電子カルテにも応用可能なシステムを検討中である。さらに、ポケットに入る携帯端末(PDA)用のファイルメーカーソフトを用いて必須項目を入力でき、デスクトップのデータベースに簡単にデータを移行できる病棟医用システムも作成予定である。このようなシステムが完成すると、脳卒中データベースがより身近なものとなり普及していくと期待している。

- 文献
- 1) 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書. 2001.
 - 2) 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書. 2002.
 - 3) 脳卒中データバンク URL: <http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>.
 - 4) Sacco RL. Interactions between stroke data banks and clinical trials. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 275-82.
 - 5) 小林祥泰ほか. 超急性期入院虚血性脳血管障害の通常治療による3ヶ月目の転帰—脳卒中急性期患者データベースによる前向き検討—. *脳卒中* 2004; 26: 323-30.

2

脳卒中急性期患者データベースにおける
標準化項目

脳卒中急性期患者データベースで最も重要なのは診断、評価基準の国際的な標準化である。この標準化なくしては国内外の他施設や統計と比較ができない。標準化には最も普及している基準を用いるのが基本であるが、脳卒中スケール一つをとってみても目的別に世界中には相当な数があり、脳卒中病型分類も米国ではNINDS-Ⅲが標準であるが、ヨーロッパではTOAST分類が多いなど異なっているものがあり、なかなか容易ではない。データベース構築の第一歩はまずこれらの選定であった。

脳卒中病型分類

標準化が必須の項目はまず脳卒中病型分類で、これには画像診断レベルが高くないと診断が困難であるが発症機序まで考慮した分類である米国のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の特別委員会報告のなかの、脳血管障害の分類第3版(CVDⅢ)¹⁾を基本として用いた(表1)。

日本ではMRI拡散強調画像撮影がルーチン化され、頸部エコーや心エコー(経食道含む)も大半の施設で可能となっているので、さらに詳細な動脈-動脈塞栓も診断可能と考えて、アテローム血栓性梗塞のなかでアテローム血栓性塞栓として別に分類した。韓国をはじめアジア諸国とも診断基準を統一したかったが、韓国などでは評価しやすいTOAST分類を用いて評価している。TOAST分類では、主幹動脈狭窄が高度でないとlarge artery diseaseにならないので、分類不能がかなり多くなってしまふ欠点がある。

脳卒中スケール

次に重症度評価としての脳卒中スケールが必須であるので、脳卒中全般の重症度を評価するスケールのなかから、簡便で国際的に最もよく用いられているNIH Stroke Scale (NIHSS)^{2,3)}(表2)を採用し、同時に日本脳卒中学会で開発した世界初の重み付け評価であるJapan Stroke Scale (JSS)^{4,5)}を採用した(表3)。これらは同じ評価項目であっても結果が異なり、定性的評価と定量的評価の両面からみることができるとともに、多数例による解析で、JSSの臨床的有用性を評価するこ

とも目的の一つである。

意識障害のスケールはJapan Coma Scale (JCS) と Glasgow Coma Scale (GCS) がJSSのなかに含まれているが、GCSが必須である。この2つの脳卒中スケールの最大の相違点は、意識障害に対する評価である。JSSでは意識障害の重みが最悪の場合54.5%を占め、NIHSSの16.7%に比し3倍近くも大きい。一方、顔を含む片麻痺だけであると、最悪でもJSSではその重みは17%となり、NIHSSの26%に比し小さくなる。すなわち、心原性脳塞栓やアテローム血栓性梗塞、脳出血など中等症以上になりやすい病型では、JSSがより有用である可能性を示唆している。一方、ラクナ梗塞などではJSSの感度は低下する可能性がある。この点を考慮して、脳卒中学会ではラクナ梗塞などの運動機能障害評価に絞ったJSS-Mをすでに作成し発表しており、本データベースにもオプション項目として入っている。また、NIHSSも意識障害の際に評価が困難な運動失調などを除いた短縮版を発表したので、version 3.5では自動的にその結果も表示できるようなオプションページを作成追加した。

また、従来の試作されたデータベースでは、細かく神経所見を入れることが多かったが、これは治療ガイドラインの検証を主目的とする本データベースには不要であり、脳卒中スケールで代用することにした。治験のように目的がはっきりした場合以外は、細かい神経所見や血液検査などはいつの時点のものを入れるかが問題になり、また細かすぎて結局集計する際には役に立たず、無駄な労力となると同時に、データベースそのものが継続入力不能になることは筆者自身何度も経験してきた。

JSSとNIHSSの相関

前述したように、両者の大きな違いは定量的か定性的かであり、内容は類似していても各項目の重みは大きく異なる。そこで両者の相関をみたものが図1である。本来は定量的データと定性的データを、このような単回帰分析で検討するのは不適切であるが、わかりやすいので比較のために行ってみた。

図1のように両者は $r = 0.913$ ときわめて良好な相関を示すが、分布をみると、JSSに対してNIHSSが幅広く分布している

表1 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の脳血管障害の分類第3版の抜粋

脳血管障害の分類	脳梗塞の分類
1) 無症候性 asymptomatic 2) 限局性脳障害 focal brain dysfunction ① 一過性脳虚血発作 TIA ② 脳卒中 stroke a) 脳出血 brain hemorrhage b) くも膜下出血 subarachnoid hemorrhage (SAH) c) 動静脈奇形 (AVM) からの頭蓋内出血 d) 脳梗塞 brain infarction 3) 血管性痴呆 vascular dementia 4) 高血圧性脳症 hypertensive encephalopathy	1) 発症機序による分類 ① 血栓性 thrombotic ② 塞栓性 embolic ③ 血行力学性 hemodynamic 2) 臨床カテゴリー ① アテローム血栓性梗塞 atherothrombotic ② 心原性脳塞栓 cardioembolic ③ ラクナ梗塞 lacunar ④ その他 others

(National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke 1990 ; 21 : 637-76¹⁾より)

表2 NIH Stroke Scale (NIHSS) 評価表

1a) 意識水準 0. 完全覚醒 1. 簡単な刺激で覚醒 2. 繰り返し刺激、強い刺激で覚醒 3. 反射的肢位以外無反応	5) 上肢の運動 (*仰臥位のときは45度) 右 9: 切断, 関節癒合 0. 10秒間90度*に保持可能(動揺なし) 1. 90度*を保持できるが10秒以内に下垂 2. 90度*挙上または保持ができない 3. 重力に抗して動かない 4. 全く動きがみられない	7) 運動失調 9: 切断, 関節癒合 0. なし 1. 一肢にあり 2. 二肢にあり
1b) 意識障害一質問(現在の月名と年齢) 0. 両方正解 1. 片方正解 2. 両方不正解	左 9: 切断, 関節癒合 0. 10秒間90度*に保持可能(動揺なし) 1. 90度*を保持できるが10秒以内に下垂 2. 90度*挙上または保持ができない 3. 重力に抗して動かない 4. 全く動きがみられない	8) 感覚 0. 障害なし 1. 軽度~中等度障害 2. 重度~感覚脱失
1c) 意識障害一従命(開閉眼と離握手) 0. 両方可能 1. 片方可能 2. 両方不可能	6) 下肢の運動(仰臥位) 右 9: 切断, 関節癒合 0. 30度を5秒間保持可能(下垂なし) 1. 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 2. 重力に抗して動きがみられる 3. 重力に抗して動かない 4. 全く動きがみられない	9) 最良の言語 0. 正常 1. 軽度~中等度の失語 2. 高度の失語 3. 無言, 全失語
2) 最良の注視 0. 正常 1. 部分的注視麻痺 2. 完全注視麻痺	左 9: 切断, 関節癒合 0. 30度を5秒間保持可能(下垂なし) 1. 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 2. 重力に抗して動きがみられる 3. 重力に抗して動かない 4. 全く動きがみられない	10) 構音障害 9: 挿管または身体的障壁 0. 正常 1. 軽度~中等度 2. 高度
3) 視野 0. 異常なし 1. 部分的半盲 2. 完全半盲 3. 両側半盲		11) 消去/無視 0. なし 1. 軽度~中等度 2. 高度
4) 顔面麻痺 0. 正常 1. 軽度の麻痺 2. 部分的麻痺 3. 完全麻痺		総合点 = <input type="text"/> / 42

(Lyden P, et al. Stroke 1994 ; 25 : 2220-6²⁾の改訂版より)

【1】データベース

2. 脳卒中急性期患者データベースにおける標準化項目

ことがわかる。しかも、大きく3つの団塊に分かれている。これはJSSが意識障害に重きを置いているため、JCSの0~1桁、2桁、3桁の集団を表す結果となったものと推測される。この点は両者の使い分けに考慮する必要がある。臨床試験などでの組み入れ基準の重症度には、計算も簡単で神経症状全体の重症度を反映するNIHSSを用いたほうがよく、重症度が中等症以上の対象で重症度の変化をみるには、意識障害評価のウェイトの大きいJSSの感度がよい可能性が推測される。

予後の指標 (outcome scale)

予後の指標としては、細かい日常生活動作 (ADL) 評価ではなく、最も汎用されている非常に簡便な modified Rankin Scale (mRS)⁶⁾を採用した (表4)。脳神経外科では Glasgow

Outcome Scale (GOS)⁷⁾がよく用いられているが、これは軽度障害が mRS に比して大まかであり、脳卒中の予後を評価するには適切でないと判断した。

その他の評価

以上のほか、MRA上の脳血管狭窄・閉塞の判定基準や白質障害の評価基準なども比較的よく用いられているものを選び、すべて文献的根拠を示して採用した。くも膜下出血の重症度やCT分類などは、脳神経外科で国際的に用いられている Hunt & Kosnikの重症度 (1974年) や国際脳神経外科連合 (WFNS) の重症度 (1983年) などを用いた。いずれもよく使われており、甲乙つけがたいものは併記した。

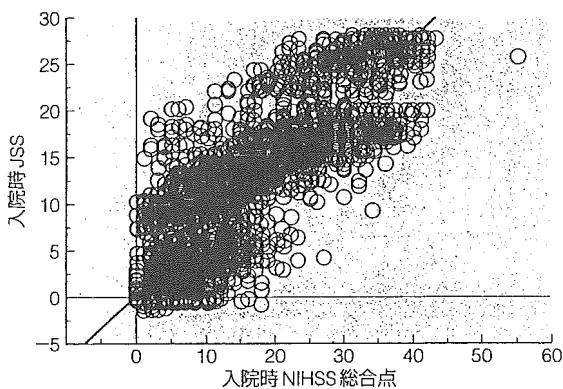
- 文献
- 1) National institute of neurological disorders and stroke Ad Hoc Committee. Classification of cerebrovascular disorders III. Stroke 1990 ; 21 : 637-76.
 - 2) Lyden P, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke 1994 ; 25 : 2220-6.
 - 3) NIHSS : <http://www.strokecenter.org/trials/scales/nihss.html>.
 - 4) 後藤文男 (Stroke Scale 委員会委員長). 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール (急性期) の発表に当たって. 脳卒中 1997 ; 19 : 1-5.
 - 5) Gotoh F, et al. Stroke scale committee of the Japan stroke society : Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale—Japan stroke scale—. Stroke 2001 ; 32 : 1800-7.
 - 6) Modified Rankin Scale : <http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>.
 - 7) Glasgow Outcome Scale : http://www.strokecenter.org/trials/scales/glasgow_outcome.html.

表3 Japan Stroke Scale (JSS)

<p>1) 意識</p> <p>a) Glasgow Coma Scale (GCS) A: 15 B: 14~7 C: 6~3 (必須)</p> <p>b) Japan Coma Scale (JCS) (I-0を9, III-300を0に置き換え) A: 9 B: 8~3 C: 2~0</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 7.74 B = 15.47 C = 23.21 </div>	<p>8) 足底反射</p> <p>A: 正常 B: いずれともいえない C: 病的反射 (Babinski or Chaddock) 陽性</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.08 B = 0.15 C = 0.23 </div>
<p>2) 言語</p> <p>1. 口頭命令で拳をつくらせる 2. 時計を見せて「時計」と言える 3. 「サクラ」を繰り返し言える 4. 住所、家族の名前が上手に言える A: すべて可 B: 3/4 or 2/4 C: 1/4 or 0/4 (none)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 1.47 B = 2.95 C = 4.42 </div>	<p>9) 感覚系</p> <p>A: 正常 B: 何らかの軽い感覚障害がある C: はっきりした感覚障害がある</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = -0.15 B = -0.29 C = -0.44 </div>
<p>3) 無視</p> <p>A: 線分二等分試験正常 B: 線分二等分試験で半側無視 C: 麻痺に気がつかない、あるいは一側の空間を無視した行動をする</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.42 B = 0.85 C = 1.27 </div>	<p>10) 運動系 (臥位で検査)</p> <p>①手</p> <p>1. 正常 2. 親指と小指で輪をつくる 3. そばに置いたコップがもてる 4. 指は動くが物をつかめない 5. 全く動かない A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.33 B = 0.66 C = 0.99 </div>
<p>4) 視野欠損または半盲</p> <p>A: 同名性の視野欠損または半盲なし B: 同名性の視野欠損または半盲あり</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.45 B = 0.91 </div>	<p>②腕</p> <p>1. 正常 2. 肘を伸ばしたまま腕を挙上できる 3. 肘を屈曲すれば挙上できる 4. 腕はある程度動くがもち上げられない 5. 全く動かない A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.66 B = 1.31 C = 1.97 </div>
<p>5) 眼球運動障害</p> <p>A: なし B: 側方視が自由にできない (不十分) C: 完全な共同偏視 or 正中固定</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.84 B = 1.68 C = 2.53 </div>	<p>③下肢</p> <p>1. 正常 2. 膝を伸ばしたまま下肢を挙上できる 3. 自力で膝立てが可能 4. 下肢は動くが膝立てはできない 5. 全く動かない A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 1.15 B = 2.31 C = 3.46 </div>
<p>6) 瞳孔異常</p> <p>A: なし B: 片側の瞳孔異常あり C: 両側の瞳孔異常あり</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 1.03 B = 2.06 C = 3.09 </div>	<p>合計点 = <input style="width: 50px;" type="text"/></p>	
<p>7) 顔面麻痺</p> <p>A: なし B: 片側の鼻唇溝が浅い C: 安静時に口角が下垂している</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> A = 0.31 B = 0.62 C = 0.93 </div>	<p>JSSスコア = 合計点 - 14.71 (constant) = <input style="width: 50px;" type="text"/></p>	

(後藤文男, 脳卒中 1997; 19: 1-5⁴) より)

図1 入院時 JSS と NIHSS の相関図



$Y = 0.195 + 0.689X; R^2 = 0.834$
 $r = 0.913, p < 0.0001$

表4 modified Rankin Scale (mRS)

- grade 0 全く症状がない
- grade 1 症状はあるが特に問題となる障害はない (通常の日常生活および活動は可能)
- grade 2 軽度の障害 (以前の活動は障害されているが、介助なしに自分のことができる)
- grade 3 中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが介助なしに歩行可能)
- grade 4 比較的高度の障害 (歩行や日常生活に介助が必要)
- grade 5 高度の障害 (ベッド上生活, 失禁, 常に看護や注意が必要)
- grade 6 死亡

(<http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>⁶⁾ より引用し翻訳)

3

脳卒中急性期患者データベース入力画面

実際の脳卒中急性期患者データベースの入力画面を紹介する。なお、この内容は脳卒中データバンクホームページでも見ることができる (URL: <http://cvddb.med.shimane-u.ac.jp/>)。

データベースはファイルメーカー Pro 5.0 で作成されており、Windows, Macintosh いずれでも作動する。ファイルメーカー Pro のソフトをもっていないでもランタイム版で作動する。ファイルメーカー最新バージョンの 7.0 でも、変換すれば問題なく作動することを確認している。詳細はホームページを参照していただきたい。



症例入力を選ぶと以下へ続く。

図2 基本情報画面

図2 患者基本情報画面

この画面は患者の基本情報を登録するための入力画面です。上部には「患者ID」の欄があり、「大枠は必須項目」という注釈があります。続いて「患者名」の欄があり、姓と名を別々に入力するようになっています。性別は「女」が選択されています。生年月日は「昭和17年3月12日」で、年齢は「62歳」が設定されています。退院年月日は「2004.07.24」で、退院時刻は「17:00」です。脳卒中発症日は「2004.07.24」で、発症時刻は「14:00」です。発症時間帯は「活動時」で、担当科は「脳神経外科」です。来院方法は「介助来院(自家用車等)」で、来院時刻は「3:00」です。紹介元は「診療所」です。画面下部には「入院日数: 120」が表示されており、「退院時入力」、「入力完了確認」、「承認検印検索」などのボタンがあります。

通常は氏名なども入っているが、提出時には「提出用ファイル作成」メニューの実行で、このようにすべての個人情報が自動的に削除される。生年月日も近々消去され、年齢だけが残るように変更予定。

図3 診断・病歴画面

図3 診断・病歴画面

この画面は診断と病歴を登録するための入力画面です。患者名「10-46-0603」と性別「男」、年齢「70」が表示されています。発症型は「急性発症」で、入院時血圧は「145/72 mmHg」です。主症状として「左片麻痺」、「構音障害」が登録されています。脳卒中既往歴は「1回」で、入院後進行の有無や入院後再発の有無も確認されています。加齢中家族歴は「脳卒中なし」です。既往歴・現病歴欄には「高血圧」、「糖尿病」、「高脂血症」、「高脂血症未治療」、「心血管疾患」、「腎疾患」などが登録されています。また、「H12:TIA」も登録されています。画面下部には「脳出血画像診断」、「脳梗塞画像診断」、「5A-4入力画面」、「退院時入力」などのボタンがあります。

発症型や既往歴、生活歴、基礎疾患、病歴などを入力する画面。ここまでは各病型共通で、この後の入力は脳卒中病型により画面下のボタンから選択し、該当する入力画面に飛び、診断の手引きに発症型の定義や branch atheromatous disease の扱い(アテローム血栓性梗塞に入れる)などを掲載している。ここで病歴を入れると退院要約や紹介状に反映される。

