

非薬物治療の適応

AED(自動体外式除細動器)とACLS (advanced cardiovascular life support)

角地 祐幸・栗田 隆志

心室細動・無脈性心室頻拍では早期除細動が必須である。
AEDは機械が不整脈を自動解析することで、誰でも簡単に操作ができるように開発された除細動器である。
AEDは循環のサインのない心室細動・無脈性心室頻拍の脳蘇生を実現するにはきわめて重要な装置で誰もが使用できる体制が必要である。
AED使用の際の特殊な状況に対応する知識が必要である。

自動体外式除細動器(automated external defibrillator : AED)

心室細動(ventricular fibrillation : VF)や心室頻拍(ventricular tachycardia : VT)では心室から血液を駆出できず、循環不全により死に至る。特に脳は虚血に最も弱く、VFでは除細動が1分遅れるごとに社会復帰率が7~10%低下するとされ¹⁾、早期に除細動を行い心拍再開をさせることが必要である。一刻も早く除細動を行うためには救助者が不整脈を診断し、除細動器を安全に使用する必要があるが、院外では救急車の到着を待たなくてはならない。これを解決するために一般市民が現場で除細動を行うことを考慮してAEDが開発された。

AEDは小型軽量(約2kg)で、電源を入れると使用法が音声や文字で示される。不整脈は内蔵されたコンピュータで診断され、除細動の適応があればAEDが自動的に充電を開始する。充電完了後救助者に除細動を促す。このように、不整脈の診断を機械に任せることでVF/VTに対する院外治療が可能となった。実際、米国では空港などの公共施設や航空機内にAEDが配備され、救命率の向上が報告されている²⁾。一方、VT/VF以外の心停止、例えば脈なし電気活動(pulseless electrical activity)や心静止では除細動の適応が

ないため充電もされず、心肺蘇生(cardiopulmonary resuscitation : CPR)の継続が指示される。

救急心臓血管治療 (emergency cardiovascular care : ECC) におけるAEDの役割

ECCとは、心血管疾患、脳血管疾患などの非外傷性救急疾患の緊急治療を指し、一次救命処置(basic life support : BLS)と二次救命処置(advanced cardiovascular life support : ACLS)が含まれる。BLSは速やかに状態を認識して通報し、適切なCPRを開始し、AEDなどにより除細動を行うことであり、ACLSは呼吸の補助器具の使用、静脈路の確保、薬剤投与や蘇生後などの高度な治療を指す。

心停止の傷病者が脳蘇生を実現され、社会復帰するためには、BLSからACLSにつながる一連の処置、いわゆる救命の鎖(chain of survival)が速やかに行われる必要がある。したがって、AEDはACLSをより効果的に行う重要なステップである。したがって非医療従事者を含め、誰もがAEDの取り扱いを熟知し、使用できる必要がある。

かくち ひろゆき, くりた たかし : 国立循環器病センター心臓内科 ☎ 565-0873 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

院内における AED 使用の実際

1. 意識の確認から心臓マッサージまで

傷病者を発見したときは、周囲の安全確認と手袋などで感染防御を行い、まず意識を確認する。意識がない傷病者が成人(8歳以上)の場合は、通報を優先し、蘇生チームと AED もしくはモニター付き除細動器を要請する。8歳未満の小児においても通報を行うが、もし救助者が一人で周囲に誰もいない場合には、まず1分間の CPR を優先する。

次に呼吸を確認し、呼吸がないか不十分な呼吸(あえぎ呼吸など)であれば気道を確保し、ゆっくりと胸郭が挙上するまで2回の人工呼吸を行う。人工呼吸はポケットマスクやバグバルブマスクなどを使用することが望ましい。

続いて循環のサインの確認を行う。人工呼吸に反応して十分な呼吸があるか、咳嗽があるか、体動があるかに加え、医療従事者はさらに脈拍を確認し、いずれの兆候もない場合には循環のサインがないと判断し心臓マッサージを開始する。脈拍のチェックは大腿動脈か頸動脈などの太い動脈が望ましい。乳児は60回/分以下の徐脈でも心臓マッサージの適応となるが頸動脈を見つけにくいことや気道を閉塞する可能性から頸動脈ではなく上腕動脈が望ましい。心臓マッサージは1分間に100回のスピードで、心臓マッサージと人工呼吸の比率は15:2で行う。最初の循環の再評価は4サイクル後に行い、その後は数分おきに確認する。もし口対口呼吸を行いたくない、または行えない場合は、胸骨圧迫心臓マッサージのみでもかまわない。

2. AED の使い方

AED は循環のサインがない傷病者にのみ使用する。初めに電源を入れるといずれの AED も音声ガイドが流れるので、その音声指示に従う。まずパッドを袋から取り出し、AED やパッドに記載されている右鎖骨の下と乳頭の左側で左中腋窩線上に貼り付ける。AED とパッドを接続し、解析中のアーチファクトを避けるために、傷病者か

ら離れる。機種によっては自動的に解析が始まるものもあるが、「解析ボタン」を押すことが必要な機種もある。不整脈の解析は10秒前後で終了し、除細動の適応があれば、音声や文字により救助者に伝えられ自動的に充電が開始される。放電を行うときは、必ず誰も傷病者に触れていないことを確認し、放電ボタンを押す。放電終了後も傷病者に触れずに、再度解析を行う。その後適応があれば3回まで連続して解析と除細動を行う。連続した3回の除細動が行われるか除細動の適応がなくなれば、AED から循環のサインの確認が要求される。

1) 循環のサインが回復したとき

循環のサインが回復すれば、呼吸を確認する。もし呼吸がなければ10~12回/分の速度で人工呼吸を行う。傷病者の呼吸が十分に意識がなければ、側臥位とする。いずれの場合も AED ははがさずに電源をつけたまま他の救助者を待つ。VF/VT が再発したときは、再び AED を使用する。

2) 循環のサインがないとき

AED を使用しても循環のサインがなければ、AED を装着したまますぐに CPR を開始する。多くの AED は1分間ごとに再評価を促す。除細動の適応の指示が流れば、速やかに除細動を行う。

3. AED 使用の特殊な状況

1) 傷病者が8歳以下のとき

小児では突然の心停止は呼吸停止が原因であることが多いことから、8歳未満の小児で循環のサインがない場合は、AED の使用よりも1分間の CPR が優先される。しかし、明らかに心臓病である場合(先天性心疾患や QT 延長症候群など)は成人と同様に AED の使用が優先される。なお、1歳以下の乳児に対する AED の有効性については十分なエビデンスがないために推奨も否定もされていない。

AED の診断精度は小児でも成人と同様とされている。しかし成人用パッドでは出力が成人と同じとなるため、理想的には出力を減弱できる小型の小児用パッドの使用が望ましい³⁾(なお、本邦

では2004年末の段階で小児用パッドは認可されていない)。

2) 傷病者が水に浸かっているとき

水は抵抗が少ないため電流が心臓の外側を迂回し、効果が減弱する可能性がある。傷病者が水中にいる場合は水中から引き上げ、胸壁を乾いたタオルで拭き取り、電極を装着する。雪の上や水たまりの上では胸部が乾いていれば通常通り使用してよい。

3) 傷病者が貼付薬を使用しているとき

AEDの電極はニトログリセリン経皮吸収薬などの貼付薬の上に貼ると電流が流れるのを阻害するため、貼付薬をはがして皮膚を拭いて電極を装着する。

4) 傷病者が植え込み型除細動器(ICD)またはペースメーカを装着しているとき

ペースメーカやICD本体の上に電極を装着すると、これらの装置への悪影響に加え装置により電流が減弱する可能性があるため、パッドを辺縁から2cmほど離して装着する。

ICDが治療を行っていることは、傷病者の筋肉が収縮していることで確認できる。この場合はICDによる除細動の治療を優先し、30~60秒待ってからAEDを使用する。もし心停止でないときやICDで除細動ができないときは大きなドーナツ型磁石をICDの上に乗せることでICDの機能を停止することができる。

5) 胸毛が多いとき

胸毛が濃いときはパッドが胸壁と密着せず「電極やパッドをチェックしてください」とメッセージが流れる。このときには、まずパッドを強く胸

壁に押しつけ、これで解決しなければパッドを勢いよくはがして胸毛が抜けた上に新しいパッドを装着してみる。これでもうまくいかないときはパッドをはがし、胸毛を剃ったうえで新しいパッドを装着する。このためAEDのなかには予備のパッドとカミソリなどを入れておくことが望ましい。

おわりに 突然の心肺停止において、院内、院外を問わず救急システムが整備されつつあるが、緊急対応チームが除細動器を持って到着し、除細動を行うまでの時間は思ったより長い。したがって、院外だけでなく院内でも早期除細動が実現できるようにAEDを適切に設置することが理想である。現在、本邦においても関係各機関においてAEDの使用を含めた心肺蘇生講習の準備が進んでいる。突然の心停止を経験した傷病者のなかから一人でも多くの社会復帰を実現するためには医療従事者のみならず、多くの一般の方にもこれらの講習を進めていくことが必要である。

文献

- 1) Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 102(Suppl): I1-384, 2000
- 2) Caffrey SL, et al: Public use of automated external defibrillators. N Engl J Med 347: 1242-1247, 2002
- 3) Samson RA, et al: Use of automated external defibrillators for children: an update: an advisory statement from the pediatric advanced life support task force, International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 107: 3250-3255, 2003

テーブルトーク

医療統計学者

佐藤 俊哉さん(47)

地球を征服してパンパン税金を集めるぞ。ついでに、人類の健康管理に欠かせない「医療統計学」を教えて。

昨年末に出した『宇宙怪人しまりす 医療統計学を学ぶ』(岩波科学ライブラリー)は、こんな野望を胸に大いに現れた「しまりす」に、晩酌好きな「先生」がデータの解釈に多い勘違いを教える形をとった。取っつきにくい統計学の手引きに、ちゃっかり者の「しまりす」を起用したのは、長年の仕事仲間で



京都市左京区で

もある妻の恵子さんの発案だ。都道府県別の死亡率が地方で高いのは、医療環境が未整備だからだと考えがち。でも

医療統計の素養があれば、老年人口の割合と突き合わせる

専門外の人にもわかるように

ことで、地方は高齢化が進んでいて死亡率が高いのだとわかる。「医師や看護師の日常もデータ解釈の積み重ね。統計学の舞台は品質管理など工業分野が中心だったが、医療分野にこそ必要なんです」実験室で出たどんな立派な結果も、実用化するには人で有効性と安全性の検証をしなければならぬ。こうした調査では、少ないデータから多くの情報を引き出せる周到な計画が重要で、そこにも医療統計学の知識が欠かせない。「米国では医療統計の専門家が計画から加わっていない臨床試験は認められません」日本は幸か不幸か、人口や死亡などの統計が整っていた。研究用の保健統計を新たに取る必要がなく、医療統計の重みはなかなか理解されなかった。一方で、聞き慣れない理工系の用語に阻まれて統計学を敬遠する医療関係者は多い。だから、教授を務める京都大学では「専門外の人にもわかる医療統計学」を心がけている。(織井優佳)

トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての 共通倫理審査指針

東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター

名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター

京都大学医学部附属病院 探索医療センター

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター

九州大学病院先端医工学診療部・臨床研究センター

(財)先端医療振興財団 先端医療センター・臨床研究情報センター

2004年1月26日初版作成

2004年2月25日一部改訂

2004年3月8日一部改訂

2003年8月1日第2回TR懇話会合意に基づく

目 次

1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識	489
2. TR研究者の行動規範（研究倫理）	489
3. TR倫理審査の水準確保の努力	490
4. 倫理審査の標準業務手順	490
4-1 倫理審査委員会	490
4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件	491
4-3 倫理審査手順	493
4-4 監査	495
5. 本ガイドラインの発効	495
6. 本ガイドラインの改訂	495

1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識

臨床研究（臨床試験を含む）を正当とするに足る必要な非臨床研究を終了し、その結果から人に適用する妥当性が倫理的かつ科学的視点から公式に認められたときに人を対象として行われる小分子化合物、高分子化合物、遺伝子、細胞、組織などを用いた臨床研究を、特にトランスレーショナルリサーチ（TR）と定義する。

この定義は、動物実験の結果を人に外挿することが困難な場合に特に重要視される。下表に示されるように、従来の治験や通常の医師主導臨床試験とは明確に区別されなくてはならない。このようなTRの定義が新たに必要となった背景には、先端生命科学技術が結果として‘いのち’や‘こころ’を操作することがありうるようになったこと、ヒトゲノムの解析が進み医薬品候補が急速に増えつつあること、企業による開発競争が激しく研究倫理を無視した研究が一人歩きすることを回避しなくてはならないことなどがある。したがって、TRを行おうとする者には厳しい研究倫理が要求される。

2. TR研究者の行動規範（研究倫理）

このように、TRの位置づけと理念から容易に

理解されるように、I / II a相臨床研究の範疇に入るTRは、通常の治験におけるI / II a相以上に被験者に一定以上のリスクはあってもベネフィットをもたらすものではないとの認識に立たねばならない。つまり、臨床研究においては診療と研究に重なる部分が一般に存在するわけであるが、TRではとくに両者が乖離する傾向があると言える。したがって、TR研究者には、通常の治験と同様に、試験薬／試験製品概要書、厳格なプロトコル（臨床研究実施計画書）、被験者への説明・同意文書の作成とともに、周到な安全対策、リスクマネジメント、リスクが被験者に及んだ場合の補償の徹底が要求されるべきである。また、プロトコルに沿った研究遂行にあたっての説明責任のみならず、プロトコルに沿った研究で得られた結果に対する責任が社会から厳しく求められる。

先端生命科学技術応用の最初の担い手であるべきTR研究者はこの社会の要請に応え信頼感を獲得すべく、研究における行動規範を策定する必要がある。その行動規範は、以下のように3つの立場における視点から定められるものとする。

- (1) ‘いのち’ と ‘こころ’ に直接介入しうる立場として、
 - ・被験者の尊重：基本的倫理原則（人格の尊重、善行、正義）の遵守、インフォームド・コンセントはもとより、被験者の

	T R	医師主導臨床試験	治 験
目 的	新しい医療技術の効率的な開発	標準治療法の革新・改善	新医療技術の申請、承認取得
被験者数	少 数	少数～多数	少数～多数
主導者	研究者および医師	医 師	企業および医師
研究資金の出所	国、企業、ベンチャーキャピタル、研究者	企業、国、研究者	企 業
含まれる臨床試験フェーズ	I / II a, II a	I ~ III	I ~ III
試験薬／試験製品の供給元	研究者、企業、国	企 業	企 業

十分な納得の下、予見可能な有害事象に対する危険回避措置の徹底と健康被害が起きた場合の補償

- ・俯瞰的かつ長期的視点の堅持：未来世代への影響の回避

(2) フロントランナーの立場として

- ・知的所有権の不可侵
- ・透明性の維持：社会不安と研究者不信感の回避
- ・‘負の効果’発現の予防

(3) 社会（あるいは国）から委託された立場として

- ・個人的欲望の可及的抑制
- ・研究の効率的な完遂：頭脳結集と共同作業
- ・新知見の共有と‘正の効果’の社会還元

3. TR 倫理審査の水準確保の努力

上記第1章および第2章より、TRの実施にあたっては、国が定める諸規則、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守することが条件である。また、今後の努力目標として可能な限り「GCP（医薬品の臨床試験実施基準）」に準じるよう体制を整備していくべきである。むしろ、その要求水準を満たすだけでなく、より安全性が高く品質の高い研究を周到に計画し、実行するようインフラストラクチャーを整備せねばならない。そのようなインフラストラクチャー、研究の仕組みは、わが国ではまだ整備過程にあるが、一つ一つ経験を重ねて厳格に批判し、精度を高めていくことが重要である。TRは医師主導の早期臨床研究であり、前述の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われることになるが、当規則の精神を生かして実効あるものとすべく、ここに以下のTR倫理審査の標準業務手順を定めるものである。

各文書（試験薬／試験製品概要書，プロトコル，

被験者への説明・同意文書，有害事象への対応マニュアル，監査および監査報告書）の作成・改訂に関する標準業務手順書については、各施設で臨床研究の品質を保証し、被験者の安全性を確保できるよう最も合理的かつ現実的なものを定めるべきである。

4. 倫理審査の標準業務手順

臨床研究の実行にあたっては安全性と品質の確保のため、倫理審査委員会による審査は決定的なステップである。トランスレーショナルリサーチとして位置づけられる早期臨床研究はその目的と内容によって様々なデザインが考えられ、特に定型があるわけではないが、臨床研究である以上、倫理審査に当たっては、所定の条件を満たすべきである。ともすると研究促進の立場から安全性の確保や、一定の結論を得るために必須の条件にかかわる事柄の議論をあいまいにするようなことは断じてあってはならない。本項では、トランスレーショナルリサーチとしての臨床研究の審査を行う倫理審査委員会のあり方とその審査すべき書類の概要ならびに審査に伴う業務手順を示すものである。

4-1 倫理審査委員会

- ・厚生労働省通知によるガイドライン、特に「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した組織でなければならない。
- ・少なくとも数名は生物生命科学および科学・技術がバックグラウンドである自然科学者、一名は自然科学外に関心のある者、一名は生命倫理に学識のある社会学者または法学者、いま一名は当該倫理審査委員会の設置される施設外の者でなければならない。
- ・会議はすべて公開とし、社会への正確な情報提供に努力すること。

4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件

倫理委員会で審査されるべき書類として以下の4点が提出されなければならない。

①試験薬／試験製品概要書

計画されている臨床研究で被験者に投与される試験薬または試験製品（注：臨床効果を評価するために人に適用される全ての物を指す。すなわち、遺伝子、細胞、組織、臓器、自家骨髄細胞、培養細胞、培養液、臓器保存液などが含まれる）の品質を保証し、その安全性と期待される臨床効果の根拠となる非臨床研究の結果および先行臨床研究成績を含んだ概要である。実際のデータも資料として添付するものであり、特に新規の試験薬または試験製品においては、必須とする。

必要項目

- 1) 要約
- 2) 序文
- 3) 物理的・化学的および薬剤学的性質ならびに製剤組成（注：細胞治療などの場合は、細胞、組織などの採取、分離、保存液、培地、培養液、添加物、保存方法およびそれらの品質、ならびに投与方法）
- 4) 薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝
- 5) 非臨床研究成績
- 6) 先行臨床研究成績
- 7) データの要約および試験責任医師に対するガイダンス
- 8) 文献

②プロトコル（臨床研究実施計画書）

プロトコルのない臨床研究はありえな

い。主任研究者および医師を含む研究協力者は臨床研究の実施に先立って周到に準備し、綿密な計画を練り上げて、詳細なプロトコルとして記述しなければならない。通常プロトコルは、主任研究者、副主任研究者、関連領域の専門家、生物統計家、研究看護師、研究薬剤師のチームにより極めて綿密に検討され、周到に研究組織を作って何回も改訂して初めて完成するものである。

必要項目

表紙：研究題目、主任研究者、副主任研究者、版、作成年月日、支援組織

- 1) シェーマ（試験の概要を簡潔に表す図）
- 2) 目的
- 3) 背景と根拠
- 4) 試験薬／試験製品情報
- 5) 診断基準および病期・病型分類
- 6) 適格規準—選択規準・除外規準
- 7) 登録・割付
- 8) 治療計画と用量・スケジュール変更規準
- 9) 有害事象の報告・評価
- 10) 観察・検査・報告項目とスケジュール（研究カレンダー）
- 11) 目標症例数と試験期間
- 12) エンドポイントの定義と評価方法
- 13) 統計学的考察
- 14) 症例報告書の記入と提出
- 15) 倫理的事項
- 16) 試験の費用負担
- 17) プロトコルの承認
- 18) プロトコルの変更
- 19) 試験の中止と終了
- 20) 研究組織
- 21) 研究結果の発表
- 22) 文献
- 23) 付録

③被験者への説明・同意文書

被験者への説明・同意文書は独立した小冊子にして作成する。プロトコルに基づいて平易に分かりやすく研究内容、リスク／ベネフィットなどが他の選択肢との公平な比較の中で納得できるように、しかも正確に記述されなければならない。被験者による内容の理解が確認できるようにQ&Aスタイルが望ましい。被験者本人の自署、および説明者、説明同席者（証人）各自署を含む同意書を添付する。

説明上必要な具体的項目

- 1) 研究を伴うこと
- 2) 研究の目的
- 3) 研究の方法
- 4) 被験者の研究への参加予定期間
- 5) 研究に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便(注:利益が予想されれば利益の内容も記載するが、強調すべきではない)
- 7) 患者を被験者にする場合には、該当患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性(注:利益が予想されれば利益の内容も記載するが、強調すべきではない)
- 8) 研究に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- 9) 研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者またはその代諾者は、被験者の研究への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治療に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと

- 10) 研究への参加の継続について被験者またはその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者またはその代諾者に伝えられること
- 11) 研究への参加を中止させる場合の条件または理由
- 12) モニター、監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること、また、同意文書に被験者またはその代諾者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること
- 13) 研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師、試験分担医師またはプロジェクトリーダー等の氏名、職名および連絡先
- 17) 被験者が研究および被験者の権利に関してさらに情報がほしい場合または研究に関連する健康被害が生じた場合に紹介すべきまたは連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- 20) 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 21) 説明文書作成日、版

④重篤な有害事象発生時の対応マニュアル

予測される有害事象はその予測頻度順

に、適切な検出方法、予防方法、対処方法とともにプロトコル中に記述され、研究実施中には適正に評価されなければならない。特に以下に定める「重篤な有害事象」は、試験薬または試験製品等との因果関係を問わず所定の対応と報告（主任研究者、医療機関の長および倫理審査委員会への報告は必須）がなされねばならない。

有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要になるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1)～5) に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

倫理審査にあたっては、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルが用意されており、かつプロトコルに責任体制とその業務手順が明記されていなければならない。また、重篤な有害事象などの安全性データを主任研究者および試験責任医師から独立して評価する独立データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）を研究ごとに設置することは必須である。

4-3 倫理審査手順

4-3-1 書類と必要項目の確認

上記書類のそれぞれの項目について適切な記述のあることを確認する。

4-3-2 試験薬／試験製品概要書の系統的審査

非臨床における安全性評価の主な目的

は、1) 人に適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること、2) 毒性の標的となるおそれのある臓器を特定し、毒性の程度およびその毒性が可逆的なものであるかの検討を行うこと、3) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すことである。

特に、試験薬あるいは試験製品を初めて人に投与する際には、これらの評価を行える根拠が概要書に漏れなく記載されていることを確認する必要がある。また、すでに臨床研究が実施されている場合は、先行臨床研究はもちろんのこと実施中の研究情報、臨床研究でなくても人に適用された例（症例）が一例でもある場合はその内容を含めて全ての情報が概要書に記載されていることを確認すべきである。

〈チェック項目〉

- ・試験薬または試験製品の品質は保証されているかどうか？
- ・GMP準拠かどうか？
もしそうでないなら、正当な理由があり、かつ、臨床研究を行うにあたって臨床医が安全と判断できるような品質、量を保証するに足る資料が添付されているかどうか？
- ・効果・安全性の根拠は当該試験薬または試験製品をヒトに適用するに十分かどうか？

4-3-3 プロトコルの系統的審査

プロトコルの倫理審査は、臨床研究開始の必要条件として系統的に特に以下に示す事項について注意深く審査される。思いつきや場当たり的な一貫性のない審査は危険である。倫理審査はドキュメンテーションのプロセスであることから、議論内容は文書化かつ公開される。臨床研究開始後の十分条件となるプロトコルの遵守、正確な

データ収集，データマネジメント，解析などは研究の品質管理上の問題であり，それらの業務手順は本ガイドラインとは別に定めなければならない。

〈チェック項目〉

①全般的ポイント

- ・難治性疾患に対する最終的選択肢として妥当かどうか？医療の一形態として認められるかどうか？
- ・確実に試験薬または試験製品の安全性と臨床効果について一定のデータが得られるような研究デザインかどうか？
- ・再現性・客観性・普遍性が保証される方法で臨床研究が行われるかどうか？また，科学的に妥当か？
- ・社会的に受け入れられるかどうか？
- ・被験者の同意を適正かつ公正に得て，安全が確保される組織・体制下で実施されるかどうか？

②個別ポイント

- ・臨床上重要な目的・仮説を検証する明確な目的が示されているかどうか？
- ・根拠・仮説の妥当性の論証は十分か？また，治療の一つの選択肢たりうることの根拠が納得できるかどうか？
- ・明確なエンドポイントが設定されているか？
また，それらは妥当性，信頼性，客観性があるかどうか？
- ・適格規準は明確に定義されているかどうか？選択規準において，診断基準は根拠づけられているかどうか？
また，その妥当性が実証されているかどうか？
- ・適切な除外規準が設けられているかどうか？
- ・適切な毒性評価方法，例えばNCI-CTCなどが採用され，系統的に事項特

異的チェックリストなど用いるように規定されているかどうか？

- ・効果判定方法は妥当性，信頼性，客観性が実証されているかどうか？
- ・治療計画は規格化されているか？
- ・予測可能な有害事象とその回避，対応策について組織・体制含めて詳細に指示記述されているかどうか？
- ・予測可能なあらゆる可能性に対処できるようにリスクマネジメントできる体制となっているかどうか？
- ・仮説を検証できるように適切なサンプルサイズ，対照など設けるデザインがなされているかどうか？
- ・統計解析の専門家が研究組織に参加しているかどうか？
統計解析の専門家が研究計画の段階から参加していない臨床研究は認められない。
- ・安全性の確保のために万全の組織・体制ができているかどうか？
- ・予測される毒性の検出方法は記述されているか？
- ・妥当な研究中止規準が適切に組み立てられているか？
その客観的な決定のしくみ，例えば独立データモニタリング委員会，安全性評価委員会がもうけられているかどうか？
それがスムーズに機能するようにマニュアルが別にあるかどうか？
- ・中間解析，評価方法が統計学的に適切に記述されているかどうか？
中間解析または中間評価の項が記述されていない臨床研究は認められない。

4-3-4 被験者への説明・同意文書の系統的審査
提案される臨床研究の倫理審査において，本文書の審査は重大である。4.2の③における全項目1)～21)および署名欄につ

いて順に、適切に分かりやすく記述されているか討議する。ポイントは、倫理審査委員自身が当該研究に被験者として参加するという前提で文書を注意深く読み委員全体で議論することである。

〈チェック項目〉

- ・プロトコル記述を正確に反映しているか？
- ・誤解（例：過度の期待）を生じるような表現や誘導的表現はないか？
- ・情報の開示に不十分な点あるいは分かりにくい点はないか？

4-4-4 重篤な有害事象発生時の対応マニュアルの系統的審査

人への介入を伴う臨床研究では、有害事象の発生に迅速に対処できるような組織・体制を前もって準備して、スタンバイ状態にしていけない限り非倫理的であり、実行に移してはならない。

〈チェック項目〉

- ・介入を伴うあらゆるステップで有害事象の発生を予測しているか？
- また、その事象に迅速に対処できるようにプロトコルに記述されているか？
- ・提出された有害事象発生時のマニュアルでスムーズに対処できるか？
- ・有害事象発生を想定して、当該臨床研究に責任ある者すべてが何をどのようにしなければならぬかすぐ分かるか？

4-4 監査

当該臨床研究が適正に実施されていること、また実施されたことを保証するために、定期的または非定期的な、研究の実施に関わっていない倫理審査委員会または委託機関による臨床研

究実施施設への監査を実施しなければならない。

5. 本ガイドラインの発効

本ガイドラインは2003年8月1日、京都大学において開催された第2回トランスレーショナルリサーチ懇話会における合意に基づいて作成されたものであり（報告書は京都大学医学部附属病院探索医療センターのホームページで公開：<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~trc/index.htm>）、トランスレーショナルリサーチを行う6施設（東京大学医科学研究所附属病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院、財団法人先端医療振興財団先端医療センター・臨床研究情報センター）において2004年4月1日より施行される。

6. 本ガイドラインの改訂

本ガイドラインは3章に記するように、より高い安全性とより確かな品質を達成するように各施設の経験と整備状況、国の法律、規制等ならびに国際的な合意形成に応じて改訂されるものとする。

以上

作成責任者一覧

浅野茂隆、岩本愛吉、田原秀晃（東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター）

大島伸一、吉田純、直江知樹（名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター）

金倉譲、澤芳樹（大阪大学医学部附属病院 未来医療センター）

橋爪誠、中西洋一（九州大学病院先端医工学診療部・臨床研究センター）

村上雅義、永井洋士、小田英世（財団法人先端医療振興財団先端医療センター・臨床研究情報センター）

田中紘一、福島雅典、清水章、横出正之、手良向聡（京都大学医学部附属病院 探索医療センター）

Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression

Kimito Kondo^{a,c}, Kazuo Kitagawa^{a,*}, Yoji Nagai^a, Hiroshi Yamagami^a,
Hiroyuki Hashimoto^b, Hidetaka Hougaku^a, Masatsugu Hori^a

^a Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine (A8),
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 5650871, Japan

^b Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

^c Department of Cerebrovascular Medicine, Osaka Neurological Institute, Toyonaka, Japan

Received 3 June 2004; received in revised form 10 September 2004; accepted 27 September 2004
Available online 14 November 2004

Abstract

Our previous study demonstrated that plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a marker of carotid atherosclerosis activity. In this study, we investigated whether plasma levels of soluble cell adhesion molecules have potential value to predict atherosclerosis progression. The study included 192 outpatients 40–82 years of age who were treated for traditional risk factor for cardiovascular disease. Patients underwent repeated ultrasonographic evaluation for 53 ± 11 months. Severity of atherosclerosis was evaluated by the maximal intimal-medial thickness (max-IMT), plaque number (PN) and plaque score (PS, the sum of all plaque thicknesses). Blood samples were collected for measurement of hs-CRP, soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and sP-selectin at the time of baseline examination. The development of atherosclerosis was estimated by the formula: $\Delta\text{value}/\text{year} = (\text{last value} - \text{baseline value})/\text{number of follow-up years}$. Multivariate linear regression analysis revealed that sICAM-1 was associated with $\Delta\text{IMT}/\text{year}$ and $\Delta\text{PS}/\text{year}$, which was not the case for sP-selectin. sICAM-1 was closely associated with $\Delta\text{IMT}/\text{year}$ especially in patients with apparent atheromatous plaque. Our results suggested that levels of sICAM-1 might have predictive value of progression of carotid atherosclerosis independently of traditional risk factors and hs-CRP.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Intercellular adhesion molecule-1; C-reactive protein; Carotid atherosclerosis; P-selectin; Doppler ultrasound; Intimal-medial thickness; Plaque score

1. Introduction

Substantial advances in basic science have proven the fundamental role of inflammation and the underlying cellular and molecular mechanisms that contribute to atherogenesis [1]. In particular, the idea that atherosclerosis is a disorder characterized by low-grade vascular inflammation has received considerable attention. As a marker of such inflammation, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) has been a predictor of future cardiovascular events in several cohort studies

[2]. Also, we have shown that the level of hs-CRP is predictive of carotid atherosclerosis progression, supporting the value of hs-CRP measurement in patients with cardiovascular risk factors [3]. Although hs-CRP is believed to be a general marker of inflammation, specific factors can contribute to the development of atherosclerosis. One of such factors is cell adhesion molecules [4]. Indeed, P-selectin is an adhesion receptor that mediates the initial rolling [5], where intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) plays a critical role in the monocyte adherence to endothelial cells [6,7]. In line with such findings, deficiency of P-selectin or ICAM-1 is protective against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [8,9]. Given that serum levels of soluble ICAM-1

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6879 3634; fax: +81 6 6878 6574.

E-mail address: kitagawa@medone.med.osaka-u.ac.jp (K. Kitagawa).

(sICAM-1) and soluble P-selectin (sP-selectin) move in parallel with their membrane level, sICAM-1 [10–12], and/or sP-selectin levels [13,14], in addition to hs-CRP levels [15,16], could be predictive of atherosclerotic diseases.

The development of B-mode ultrasound technique allows a noninvasive observation of atherosclerosis in vivo [17,18]. Although there are several cross-sectional studies relating sICAM-1 and sP-selectin levels to carotid atherosclerosis [19–23], longitudinal studies are limited. In the present longitudinal study, we investigated whether measurements of sICAM-1 and sP-selectin have potential value to predict atherosclerosis progression.

2. Methods

2.1. Patients

The subjects for this longitudinal study were enrolled from 216 patients of the Department of Internal Medicine and Therapeutics at Osaka University Hospital who had undergone carotid ultrasound examination between September 1996 and March 1998 because of the presence of risk factors for cardiovascular disease (CVD). The patients gave written informed consent to provide blood samples and undergo follow-up examinations for at least 3 years to evaluate the development of carotid atherosclerosis. The protocols were approved by the Osaka University Review Board. Patients were excluded from the study if they had experienced a clinical CVD event in the previous year or if another disease that could elevate the hs-CRP, sICAM-1 and sP-selectin concentration were present, i.e. malignancy, collagen disease, chronic renal failure, infection or hepatic disease. In the follow-up period, 8 patients suffered a new CVD event, and experienced no follow-up carotid survey. Another 6 patients suffered from malignant diseases, and 10 patients were lost to follow-up. A total of 24 patients experienced no follow-up carotid survey and were removed from the analyses. No patients were receiving antioxidant vitamin supplements, estrogen therapy, or steroid therapy.

2.2. Evaluation of carotid atherosclerosis

To evaluate the progression of carotid atherosclerosis, high-resolution B-mode ultrasonography with the use of 7.5 MHz duplex-type probe (EUB-525; Hitachi, Inc.) was performed repeatedly over a period of at least 3 years. Baseline and follow-up ultrasound images were recorded on Super VHS videotape, and the progression of atherosclerosis was evaluated, with clinical records blinded. We have measured the maximal intima-media thickness (max-IMT), plaque score (PS) and plaque number (PN), as indices of carotid atherosclerosis. All ultrasound images were obtained with the patient in supine position with the neck mildly extended and rotated to the contralateral side, and the measurement of IMT and PS was performed on the frozen frame, perpendicular to

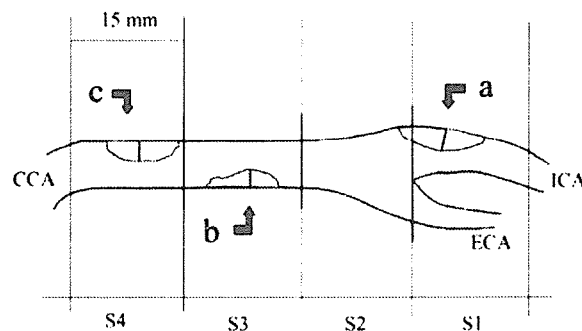


Fig. 1. Diagrams of carotid bifurcation and plaque score measurement obtained from B-mode ultrasonography. Plaque score was calculated by summing all plaque thickness in millimetres in each segment on both sides ($a + b + c +$ contralateral plaques). Carotid artery was divided into four parts of 15 mm in length each from the flow divider (S1 to S4). CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; ECA, external carotid artery.

the vascular walls by scanning bilateral common and internal carotid arteries at the time of examination. IMT was measured as the greatest IMT in any parts of the far walls in carotid arteries including atheromatous plaques in both sides, and the unilateral max-IMT value, which was higher than the other side, was defined as max-IMT. PS and PN were calculated in accordance with our previous studies [3,18,21]. Based on our previous study, the upper limit of normal for IMT is 1.0 mm, and the lesions with a focal IMT ≥ 1.1 mm were defined as atheromatous plaque. PS was calculated by summing all plaque thickness measurements in the both carotid arteries (Fig. 1). The progression of carotid atherosclerosis was estimated by the following formula for each parameter: $\Delta \text{value/year} = (\text{last value} - \text{baseline value}) / \text{number of follow-up years}$. When interobserver reproducibility was assessed for 20 patients, the interrater correlations of max-IMT, PS and PN were 0.90, 0.81 and 1.00, respectively. Early and mild stage of carotid atherosclerosis was defined as $PS < 5$ based on our grading system (moderate: $10 > PS \geq 5$; severe: $PS \geq 10$, respectively).

2.3. Measurement of circulating inflammatory markers

Blood samples were provided at the time of baseline carotid ultrasound examination and collected in tubes containing citric acid and EDTA, and were stored at -80°C after centrifugation. The stored serum samples were assayed for sICAM-1, whereas the stored plasma samples were assayed for hs-CRP and sP-selectin. Commercially available monoclonal antibody-based ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.) were used for the determination of sICAM-1 and sP-selectin levels. Levels of hs-CRP were measured by an automatic immunonephelometer with a sensitivity of 0.02 mg/dl (Behring NA latex CRP; Behring Institute). Measurements were made in pairs of samples from 20 patients about 1 year apart.

2.4. Definition of traditional risk factors for CVD

Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or the current use of antihypertensive medications. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol concentration ≥ 5.7 mmol/l, or the current use of cholesterol-lowering agents. Diabetes mellitus was defined as a glycosylated hemoglobin A1c concentration $>5.8\%$ or the current use of oral hypoglycemic agents. Cigarette pack-years were asked for each patient, to evaluate the cumulative exposure. Patients were categorized as having CVD if they had a prior history of ischemic heart disease, cerebrovascular disease, aortic aneurysm, or peripheral vascular disease.

2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS/Windows System, version 9.0J (SPSS Japan Inc.). Because distribution of hs-CRP levels was left-skewed, a natural log transformation was performed to achieve normality, which was used for subsequent analyses. In accordance with other studies [3,15,16], hs-CRP concentrations below the detection level were assigned a log-transformed value of -4.605 (hs-CRP value of 0.01 mg/dl). Relationships between inflammatory markers (hs-CRP, sICAM-1, sP-selectin) and carotid parameters (max-IMT, PS, PN) were examined by Pearson correlation analysis. Also, Mann–Whitney *U*-test was used to evaluate the difference between parameters by the presence or absence of traditional risk factors and statin use. Multiple linear regression analyses were used to assess the contributions of inflammatory markers to Δ IMT/year, Δ PS/year or Δ PN/year. Probability values were two-tailed and were considered significant when <0.05 . For ease of interpretation, sICAM-1 concentrations were grouped in tertiles, and the differences in values were examined by one-way ANOVA followed by multiple comparisons test with Bonferroni's correction.

3. Results

Baseline characteristics of the study sample are shown in Table 1. Although prevalence of cardiovascular risk factors was generally high, they were relatively well controlled. The follow-up period was 53 ± 11 months, and 30% of our study patients had a CVD history. Levels of inflammatory markers had no significant difference between patients with and without a CVD history (sICAM-1: 208.4 versus 199.0 ng/ml; sP-selectin: 38.2 versus 38.3 ng/ml; hs-CRP: 0.113 versus 0.136 mg/dl, respectively; P =all n.s.). Among 20 patients who provided paired blood samples, the within-person correlation coefficients for s-ICAM-1, sP-selectin and hs-CRP were 0.858, 0.790 and 0.662, respectively. Baseline IMT and PS were not correlated with any inflammatory markers except that baseline PS was weakly correlated with sICAM-

Table 1
Baseline characteristics

<i>N</i>	192
Age (years)	63.0 \pm 8.6
Men (%)	51
Body mass index	23.3 \pm 2.7
Hypertension/medical treatment (%)	73/62
Systolic/diastolic blood pressure (mmHg)	136 \pm 18/81 \pm 11
Hypercholesterolemia/medical treatment (%)	47/28
Total/HDL cholesterol (mmol/l)	5.37 \pm 0.83/1.43 \pm 0.42
Diabetes mellitus/medical treatment (%)	16/6
Fasting blood glucose (mmol/l)	5.82 \pm 1.52
Hemoglobin A1c (%)	5.3 \pm 0.8
Current smoking (%)	17
Brinkmann index	241.6 \pm 467.3
History of CVD (%)	30
sICAM-1 (ng/ml)	202 \pm 77
sP-selectin (ng/ml)	38 \pm 22
hs-CRP (mg/dl, median)	0.13(0.07)
Max. IMT (mm)	1.74 \pm 0.96
Plaque score (PS)	4.24 \pm 4.86
Plaque number (PN)	2.40 \pm 2.54
Follow-up period (months)	52.7 \pm 11.2

Values are mean \pm S.D. unless otherwise specified.

1 (Table 2). By contrast, both Δ IMT/year and Δ PS/year were significantly associated with sICAM-1 ($r=0.299$ and 0.250 , respectively), which was not the case for sP-selectin (Table 2). hs-CRP level was significantly associated only with Δ PS/year.

To further examine the associations between carotid atherosclerotic activity and serum inflammatory markers, multiple regression analyses were performed (Table 3). When controlling for age, sex, traditional risk factors and hs-CRP, sICAM-1 had significant associations with Δ IMT/year and Δ PS/year. Association of hs-CRP and Δ PS/year remained significant when controlling for age and sex (model 1), but such an association was of borderline significance when controlling for traditional risk factors (model 2). The associations between Δ IMT/year and sICAM-1 remained significant when noncurrent smokers ($n=159$, $\beta=0.271$, $P=0.001$), patients without statin medication ($n=138$, $\beta=0.353$, $P<0.001$) or patients without CVD history ($n=134$, $\beta=0.321$, $P=0.001$) were analyzed separately on the basis of multivariate regression. For ease of interpretation, Δ IMT/year and Δ PS/year are shown in Fig. 2 in relation to sICAM-1 concentration tertiles. Both Δ IMT/year and Δ PS/year values in the highest tertile were significantly higher than values in the lowest tertile.

Because the development of new carotid plaques and progression of atheromatous plaques can show different patterns of associations with sICAM-1 and hs-CRP levels, we subsequently examined the associations in terms of plaque generation and progression. In 131 patients with early carotid atherosclerosis as defined by a PS <5.0 , Δ PN/year was analyzed to assess the development of new carotid plaques. Significant correlation was found between hs-CRP and Δ PN/year on the basis of simple regression, whereas sICAM-1 had no correlation with Δ PN/year (Table 4). On the other

Table 2

Associations of cardiovascular risk factors with baseline IMT, baseline PS, Δ IMT/year and Δ PS/year

	Baseline IMT	Baseline PS	Δ IMT/year	Δ PS/year
sICAM-1	0.088	0.146*	0.299**	0.250**
sP-selectin	0.090	0.140	0.085	0.113
hs-CRP	0.075	0.061	0.101	0.176*
Age	0.246**	0.352**	-0.087	0.055
Men/women	1.92 \pm 1.15/1.57 \pm 0.69*	5.01 \pm 5.39/3.45 \pm 4.12*	0.073 \pm 0.196/0.044 \pm 0.140	0.594 \pm 0.892/0.375 \pm 0.771
Hypertension, yes/no	1.79 \pm 0.90/1.62 \pm 1.12	4.65 \pm 5.11/3.13 \pm 3.93*	0.049 \pm 0.149/0.083 \pm 0.219	0.524 \pm 0.862/0.381 \pm 0.774
Hypercholesterolemia, yes/no	1.83 \pm 1.04/1.67 \pm 0.97	4.41 \pm 4.59/3.89 \pm 4.92	0.047 \pm 0.160/0.065 \pm 0.193	0.510 \pm 0.882/0.413 \pm 0.803
Diabetes mellitus, yes/no	2.03 \pm 0.94/1.69 \pm 1.01	4.41 \pm 4.59/3.89 \pm 4.92	0.078 \pm 0.185/0.053 \pm 0.177	0.510 \pm 0.882/0.413 \pm 0.803
Current smoking, yes/no	2.06 \pm 1.43/1.69 \pm 0.90*	5.80 \pm 6.33/3.83 \pm 4.38*	0.116 \pm 0.237/0.046 \pm 0.164*	0.834 \pm 1.130/0.389 \pm 0.760*
History of CVD, yes/no	1.95 \pm 1.17/1.67 \pm 0.93	4.92 \pm 4.82/3.83 \pm 4.73	0.072 \pm 0.218/0.050 \pm 0.161	0.503 \pm 0.885/0.441 \pm 0.824

Values represent correlation coefficients or mean \pm S.D.* $P < 0.05$.** $P < 0.01$.

Table 3

Associations of Δ IMT/year and Δ PS/year with inflammatory markers and cardiovascular risk factors

	Simple regression		Model 1		Model 2		Model 3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
Δ IMT/year								
sICAM-1	0.299	<0.001	0.301	<0.001	0.273	<0.001	0.265	0.001
hs-CRP	0.101	0.161	0.095	0.197	0.085	0.247	0.041	0.570
Δ PS/year								
sICAM-1	0.250	<0.001	0.230	0.002	0.198	0.010	0.178	0.022
hs-CRP	0.176	0.015	0.154	0.035	0.139	0.056	0.110	0.133

Model 1, age and sex are additionally controlled for; model 2, traditional cardiovascular risk factors are additionally controlled for; model 3, sICAM-1 and hs-CRP are additionally controlled for.

hand, Δ IMT/year was analyzed to assess the plaque progression in 105 patients with apparent atheromatous plaque as defined by a max-IMT ≥ 1.5 . sICAM-1 had a significant correlation with Δ IMT/year both in simple regression ($r = 0.379$, $P < 0.001$) and multivariate regression ($\beta = 0.355$, $P < 0.001$), whereas its correlation with hs-CRP was not significant (Table 4).

4. Discussion

In the present study, we have demonstrated that sICAM-1 level is associated with the progression of carotid atherosclerosis as assessed by Δ IMT/year and Δ PS/year, whereas such association was not found for sP-selectin. Although both sICAM-1 and sP-selectin have been suggested to be a

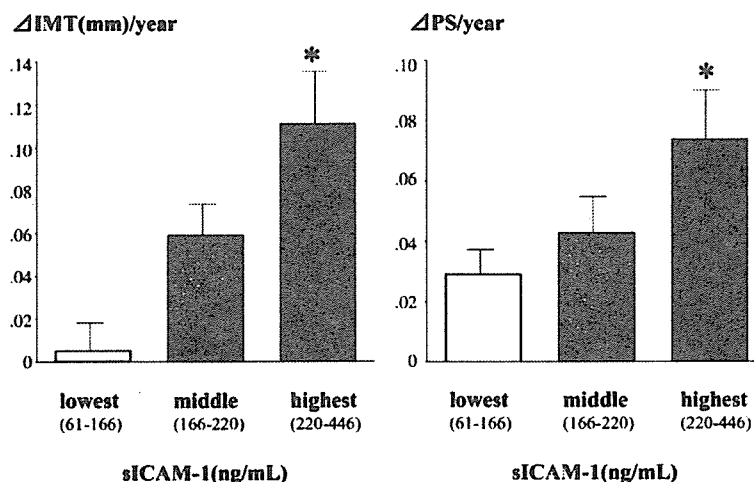


Fig. 2. Annual increase rate of carotid atherosclerosis according to tertiles of sICAM-1 levels. Bars represent means, and error bars represent S.E.M. Δ IMT/year and Δ PS/year in the highest tertile of sICAM-1 level were significantly higher than those in the lowest tertile (* $P < 0.05$).

Table 4
Associations between sICAM-1/hs-CRP Concentration and parameters associated with carotid atherosclerosis

	Simple regression		Multivariate regression	
	<i>r</i>	<i>P</i>	β	<i>P</i>
Δ PN/year per subgroup early carotid atherosclerosis (PS < 5), <i>n</i> = 131				
sICAM-1	0.107	0.222	0.010	0.911
hs-CRP	0.180	0.039	0.145	0.099
Δ IMT/year per subgroup apparent atheromatous plaque (IMT \geq 1.5), <i>n</i> = 105				
sICAM-1	0.379	<0.001	0.355	<0.001
hs-CRP	0.159	0.105	0.180	0.085

Age, sex and traditional cardiovascular risk factors are controlled for multivariate regression model.

predictive marker for future cardiovascular events [10–14], it remains unclear whether the level of sICAM-1 or sP-selectin directly reflects the cell surface level of these molecules as a parameter of endothelial activation. In fact, little information is available regarding what regulates the production and catabolism of such molecules in vivo. However, increased endothelial ICAM-1 expression is reported in symptomatic carotid occlusion patients [24]. Also, we have suggested that the levels of sICAM-1 increased over time in parallel with the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, supporting the potential utility of sICAM-1 as an indicator of atherosclerosis progression [9]. Even when sICAM-1 level was not necessarily associated with endothelial ICAM-1 expression in patients who underwent carotid endarterectomy [25], endothelial ICAM-1 is shed into the plasma by proteolytic cleavage, making it likely that sICAM-1 levels reflect its membrane levels. Taken together, the association between sICAM-1 and Δ IMT/year or Δ PS/year as found in this study could be interpreted as an epiphenomenon occurring on the activated wall cell surface. By contrast, sP-selectin is derived from both platelet and endothelial cells. Because recent basic and clinical studies have shown the crucial role of platelet P-selectin, not sP-selectin, in atherosclerotic lesion development [26], the association of platelet P-selectin level with atherosclerosis progression needs to be clarified in future.

In the present study, we have demonstrated that sICAM-1 was associated with carotid atherosclerotic activity independently of traditional risk factors and hs-CRP. Although both sICAM-1 and hs-CRP correlated with atherosclerosis progression, their contribution may differ in the stages of atherosclerosis. As shown in our previous study [3], hs-CRP was associated with appearance of new carotid plaque in patients with early carotid atherosclerosis. However, it was not the case with sICAM-1 level. In contrast, sICAM-1 level correlated with progression of apparent atheromatous plaque, which was not the case with hs-CRP. Although hs-CRP is a useful marker for CVD events [2], it remains to be determined whether hs-CRP is the most reliable marker for low-grade inflammation involved in atherogenesis. Our results suggest each marker may have a respective significance and combined measurements of hs-CRP and sICAM-1 may have a potential utility to evaluate the activity of atherosclerosis progression. Among several cell adhesion molecules, we measured only

sICAM-1 and sP-selectin, but other cell adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and E-selectin can also serve as markers for atherosclerosis. However, their implication for atherosclerosis and CVD events is controversial [10,20,27,28]. Also, factors that may influence the level of sICAM-1 may need to be considered when we interpret the association between sICAM-1 level and the progression of carotid atherosclerosis. For example, smoking can increase the level of sICAM-1 [29]. Additionally, medication usage could influence the level of sICAM-1. For instance, it has been demonstrated that statin therapy reduces the level of hs-CRP in a lipid-independent manner [30]. In the present study, the associations between sICAM-1 level and Δ IMT/year remained significant when subgroup analyses were performed for nonsmokers or for patients without statin usage, supporting the putative role of cell adhesion molecules in the evolution of atherosclerosis.

In conclusion, we have shown the association between sICAM-1 levels and the progression of carotid atherosclerosis independently of traditional risk factors and hs-CRP. Measurement of sICAM-1 may be of aid when predicting carotid atherosclerotic activity particularly in patients with apparent atheromatous plaque.

References

- [1] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
- [2] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003;107:499–511.
- [3] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:63–7.
- [4] Frenette PS, Wagner DD. Molecular medicine: adhesion molecules. *N Engl J Med* 1996;334:1526–9.
- [5] Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7450–4.
- [6] Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788–91.
- [7] Adams DH, Shaw S. Leucocyte–endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994;343:831–6.
- [8] Collins RG, Velji R, Guevara NV, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)-1 deficiency substantially

- protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:189–94.
- [9] Kitagawa K, Matsumoto M, Sasaki T, et al. Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knock out mice. *Atherosclerosis* 2002;160:305–10.
- [10] Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219–25.
- [11] Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88–92.
- [12] Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971–6.
- [13] Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, et al. Association between P-selectin gene polymorphisms and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1668–73.
- [14] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491–5.
- [15] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
- [16] Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort study. *Circulation* 1999;99:237–42.
- [17] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
- [18] Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567–72.
- [19] Rohde LE, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1765–70.
- [20] van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:838–42.
- [21] Hashimoto H, Kitagawa K, Kuwabara K, et al. Circulating adhesion molecules are correlated with ultrasonic assessment of carotid plaques. *Clin Sci* 2003;104:521–7.
- [22] Bongard V, Elias A, Bal dit Sollier C, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with carotid and femoral atherosclerosis but not with intima-media thickness in a population-based sample. *Atherosclerosis* 2002;164:297–304.
- [23] Hulthe J, Wikstrand J, Mattsson-Hulten L, Fagerberg B. Circulating ICAM-1 (intercellular cell-adhesion molecule 1) is associated with early stages of atherosclerosis development and with inflammatory cytokines in healthy 58-year-old men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci* 2002;103:123–9.
- [24] DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998;29:1405–10.
- [25] Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003;60:1890–9.
- [26] Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, et al. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans. *Circulation* 2003;108:524–9.
- [27] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336–42.
- [28] Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505–12.
- [29] Scott DA, Stapleton JA, Wilson RF, et al. Dramatic decline in circulating intercellular adhesion molecule-1 concentration on quitting tobacco smoking. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:255–8.
- [30] Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.

Local Delivery of Argatroban for the Prevention of Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty

— A Prospective Randomized Pilot Study —

Tomonori Itoh, MD; Hiroshi Nonogi, MD; Shunichi Miyazaki, MD;
Akira Itoh, MD; Satoshi Daikoku, MD; Isao Morii, MD; Yoichi Goto, MD
for the 3D-CAT investigators

Background Effective pharmacological prevention of restenosis using the systemic administration of various drugs that were effective for the prevention of restenosis in experimental studies has not been reported. The purpose of this study was to evaluate whether the local delivery of a potent thrombin inhibitor, argatroban, using a local drug delivery device would prevent restenosis after plain old balloon angioplasty (POBA).

Methods and Results Seventy patients with chronic coronary artery disease requiring POBA were randomly assigned to wither the control group (n=35) or the argatroban group (n=35). In the argatroban group, argatroban was administered intravenously for 30 min before the POBA and intracoronarily into the dilated site using a Dispatch™ catheter immediately after the POBA, followed by a postoperative intravenous infusion for 4 h. The angiographical lesion restenosis and clinical restenosis rates at follow-up were significantly lower in the argatroban group (27% and 14%) than in the control group (56% and 37%; p=0.02 and p=0.03, respectively). There was no major complication during the procedure.

Conclusion The local delivery of argatroban is safe and effective in preventing restenosis after balloon angioplasty. (Circ J 2004; 68: 615–622)

Key Words: Coronary angioplasty; Direct thrombin inhibitor; Local drug delivery; Restenosis

The clinical efficacy of coronary balloon angioplasty (plain old balloon angioplasty: POBA) is limited by restenosis, which occurs in 30–50% of cases despite a successful procedure.^{1–4} However, in previous clinical trials^{5–9} there has not been effective pharmacological prevention of restenosis using the systemic administration of various drugs that were found to be effective for the prevention of restenosis in experimental studies. One of the major factors in the failure of restenosis prevention in these clinical trials could be that the systemic administration of drugs resulted in a concentration at the site of a balloon injury that was too low. Accordingly, it has been anticipated that the local delivery of a drug at a high concentration may reduce the restenosis rate after POBA. However, the pharmacological prevention of restenosis using a local drug delivery system has not yet been tested in clinical trials except for one small-scale trial.¹⁰

It was recently reported that the messenger RNA (mRNA) of a thrombin receptor is expressed in medial smooth muscle cells in the very early phase after a balloon catheter injury (within 6 h).^{11,12} Moreover, pre-treatment with hirudin (a direct thrombin inhibitor) was found to

reduce vascular lesion development after balloon injury in experimental studies.^{13,14} Thus, it is thought that restenosis may be prevented or minimized by the local administration of a direct thrombin inhibitor. Argatroban is a direct thrombin inhibitor that has a more potent inhibitory effect on fibrin- or clot-incorporated thrombin than other thrombin inhibitors such as heparin and hirudin.^{15,16} Tomaru et al reported that the local delivery of argatroban using a double-balloon catheter reduced intimal thickening after balloon injury in an experimental study.¹⁷ Accordingly, we conducted a prospective, randomized, controlled clinical trial to assess the effect of the local delivery of argatroban as a direct thrombin inhibitor using a Dispatch™ catheter system¹⁸ (SIMED Life Systems, Inc, Maple Grove, MN, USA) in the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods

Study Protocol

Between March 1995 and May 1997, 70 patients who required coronary revascularization were registered in the present trial (Drug Delivery Device in Coronary Balloon Angioplasty Trial: 3D-CAT) at the National Cardiovascular Center. The 3D-CAT is a randomized controlled pilot trial for prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty conducted at a single center. The inclusion criterion was that the patient was scheduled for elective POBA with a balloon size equal to or larger than 2.75 mm. All of the patients had ischemic chest pain or evidence of ischemia diagnosed by a thallium-201 or treadmill exercise test. The patients were randomly assigned to 2 groups

(Received December 17, 2003; revised manuscript received April 15, 2004; accepted April 20, 2004)

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

Presented at the 70th American Heart Association Scientific Sessions, November 13, 1997; Orlando, Florida, USA.

Mailing address: Hiroshi Nonogi, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: hnonogi@hsp.ncvc.go.jp