

J-STARS News Letter No. 7

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

TOPICS

- ▶ 研究者執筆
- ▶ 研究進捗状況
- ▶ 特集
● スタチンと多角管理
- ▶ お知らせ
- ▶ 研究成果

本邦のスタチンを用いた臨床試験

京都大学大学院医学研究科 副学長・理事 **北 徹**

本邦でのスタチンを用いた臨床試験は5つの代表的な試験があります。KLIS, PATE study, MEGA study, J-LIT, JELISであります。海外で非スタチン剤を用いてLDL-Cを下げることにより、冠動脈イベントが減らせることが明らかにされ始めた矢先に、作用機序の明確なスタチンが発売され、これを用いて、海外でのデータが冠動脈イベントの頻度の少ない日本人に当てはまるであろうかというのがそもそもの出発点でありました。KLISでは、対象は、男性で、1次エンドポイントに欧米では、心臓死と非致死的心筋梗塞がスタンダードなのに、日本では症例数が足りないのでPTCA, CABGと突然死を追加しています。2次エンドポイントに欧米では入れられていなかった脳梗塞を入れたのが特徴です。結局観察研究となりましたが、冠動脈イベントと脳梗塞の抑制両方足した拡大評価項目で有意差が出ました。それぞれは、有意差が出ませんでした。欧米の結果と方向的には一致する結果でした。欧米と比較してスタチン（プラバスタチン）が3～4分の1分量で、LDL-Cを下げることにより、冠動脈イベント14%減少（有意差無し）と脳梗塞の予防（22%減少：有意差無し）が可能であることが示唆されました。どちらかという冠動脈イベントよりも脳梗塞に効果があるという結果でした。



PATE studyは、対象が高齢者であり男女比1：4で、1次エンドポイントは心筋梗塞、確実な狭心症、ASO、脳梗塞で2次エンドポイントは心筋梗塞、狭心症、総死亡としています。プラバスタチンのコントロール治療群（5mg）に比して通常投与群（9.5mg）では、前者がLDL-C20%低下に対して、26～7%との低下で、リスク減少がコントロール群に比して有意差があったという成果でした。高齢者も若年者同等のLDL-Cの低下が証明されました。症例数が少なく、心筋梗塞と脳梗塞についてのそれぞれに対する効果の比較はできていません。

MEGA Study冠動脈疾患の既往のない高コレステロール患者の男女に対して、食事療法群と食事療法にスタチン（プラバスタチン、平均8.6mg）を加えた群に無作為に割り付けし、検討の結果冠動脈疾患の発生が33%減少したという結果で、冠動脈疾患の減少は有意で、脳卒中の発生の減少（17%）を認めたが、有意ではありませんでした。1次評価項目は、冠動脈疾患（致死性及び非致死性心筋梗塞、狭心症、血行再建術、突然死、心臓死）と定めています。

その他、紙面の関係で詳細は省略しますが、スタチン（シンバスタチン）を用いたJ-LIT、スタチン（プラバスタチン、シンバスタチン）を用い、それにEPAを加えた、JELISなどがあります。

研究進捗状況

2006年7月31日現在

目標症例数30症例達成施設

【施設名】	【症例登録数】
横山病院 (中国・四国)	59症例
松山市民病院 (中国・四国)	45症例
京都第二赤十字病院 (近畿)	32症例
国立循環器病センター (近畿)	31症例
ピハラー花の里病院 (中国・四国)	31症例
聖マリアンナ医科大学 (関東・甲信越)	30症例
中国労災病院 (中国・四国)	30症例

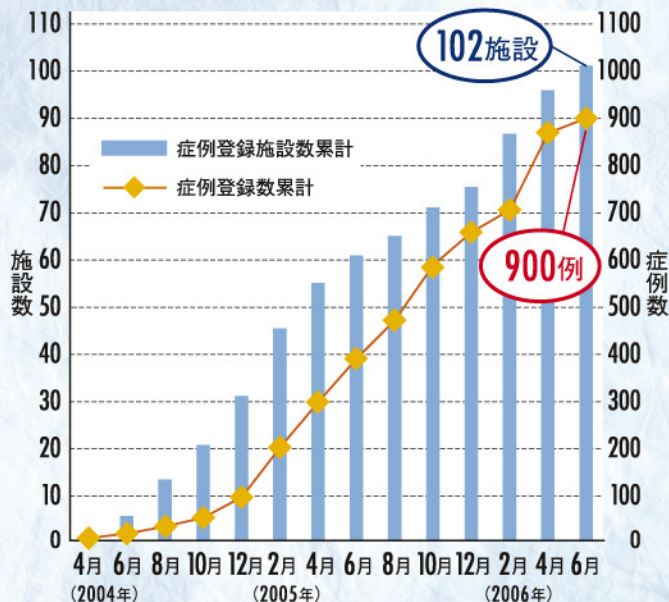
J-STARS症例登録上位施設

【施設名】	【症例登録数】
1 岡山旭東病院 (中国・四国)	29症例
2 東広島医療センター (中国・四国)	24症例
3 おさか脳神経外科病院 (中国・四国)	23症例
音羽病院 (近畿)	23症例
旭川リハビリテーション病院 (北海道・東北)	21症例
4 大阪大学大学院医学系研究科 (近畿)	21症例
太田記念病院 (中国・四国)	21症例

新たに1施設がJ-STARS参加となりました

産業医科大学 (福岡)

症例登録数の推移



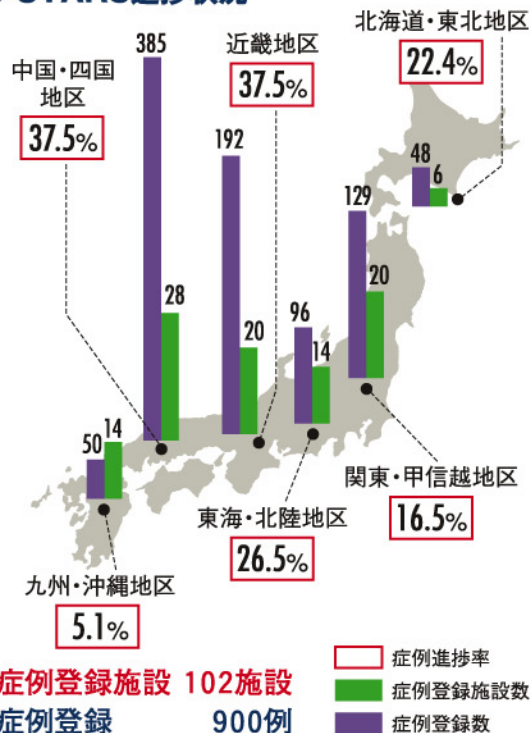
研究協力施設数

120施設

頸動脈エコー認定者数

206名

J-STARS進捗状況



J-STARSと標準化

大阪府立健康科学センター
脂質基準分析室 室長 中村 雅一

J-STARSが国際的な評価を受けるためには、脂質の標準化では大規模疫学研究 (LRC、MRFIT等) や臨床試験 (CARE、WOSCOPS等) が受けたのと同じレベルのCDCの標準化プログラムで認証されるかどうか、また、高感度CRPの標準化では血漿蛋白国際標準品 (CRM 470) によるトレーサビリティが取れるかどうかということを実証することが求められます。



脂質ではJ-STARSの118施設が、高感度CRPでは73施設がSRLに血液検査を委託しています。SRLに対する脂質の正確度では、総コレステロールで目標値の-0.1%、HDLコレステロールで+1.2%、LDLコレステロールで-0.7%を示し、国際判定基準 (NCEP) を満たします。高感度CRPの正確度では目標値の-3.2%、精密度は1.3%を示し、国際評価基準 (AHA/CDC) を満たします。以上から、J-STARSに参加する98.6%の医療施設が、脂質・高感度CRP共に、正確性の高い測定値を受けている現状にあります。

標準化は研究の舞台裏の装置とも言えるものです。研究終了まで標準化が継続されることを期待しております。

特集

スタチンと多角管理

熊本市立熊本市市民病院 神経内科 部長 橋本 洋一郎



先日、国会で医療制度改革法案が可決された。かなり厳しい内容で急性期病院の在院日数短縮、療養病床の23万床削減などが盛り込まれている。一方、生活習慣病の予防を徹底することも示され、「1に運動、2に食事、しっかり禁煙、最後にくすり」という標語がつけられている。本年5月にわが国でも脳梗塞に使える抗血小板薬であるクロピドグレルが発売された。現場の選択肢が1つ増えたことは大変嬉しいことであるが、抗血小板薬は出血リスクを伴う。出血リスクを高めず、脳・心血管イベントの発症リスクをさらに低下させる方法として危険因子の多角管理が挙げられる。

多角管理とは高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙、多量飲酒などの多岐にわたる危険因子を包括的に管理することで、相加、相乗的発症抑制を目指す戦略である。2003年にWaldらは、4種の危険因子(LDL-C、血圧、血清ホモシステイン、血小板機能)をそれぞれスタチン、降圧薬、葉酸、抗血小板薬で管理することにより、脳・心血管イベントを80%以上抑制しようとのシミュレーション結果を発表した(Wald NJ, Law MR: BMJ 326:1419-1424, 2003)。スタチンも脳卒中の予防薬として期待されているが、今まで二次予防のデータがなかった。このほど第15回欧州脳卒中会議で、脳卒中患者を対象にしたStroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level (SPARCL) 試験においてアトルバスタチン80mg/日の投与によりプラセボ群に比し脳卒中発症が抑制されることが発表された。事後分析では頻度は少ないもののアトルバスタチン群で出血合併症が多かったという。

J-STARSは、通常用量のプラバスタチンを用いた多施設共同研究である。J-STARS参加施設には24時間365日脳卒中を受け入れている救急病院も多く含まれており、平成18年度は人手不足のピークの年になっていると思われる。診療に追われ、研修医の教育も行わねばならず消耗状態であるが、多角管理の1つの選択肢としてのエビデンスを出せるように頑張ってください。

▶ 中止報告書

【中止報告書の作成・回収・保管】

同意撤回書の書式は、参加前に患者様にお渡しした同意書の最後のページに記載されています。(複写式)

また、説明同意文書を紛失・破棄している場合には、同意撤回書のみ、複写式のものを用意してあります。

基本的に事務局では、同意撤回書の記載・保管は義務付けておりませんが、各施設の方法に従ってください。

【中止報告書の作成・提出】

書式は症例登録画面からダウンロードできます。必ず記載して、**データセンター宛**に送付して下さい。

【WebCRF入力】

各追跡時期のページに中止や同意撤回に関する入力箇所があります。そちらに**【入力】**して下さい。

同意撤回をされる際には、今一度理由をご確認頂き、追跡調査の継続が可能であれば中止報告書は提出せず、可能な範囲で検査実施し、もしくはイベントの有無等を確認して下さい。不本意な中止例を未然に防ぐようご協力をお願い致します。

お知らせ

●外部CRCの派遣を実施しています。

さらなる症例登録に向けて、以下の内容でCRCの派遣を実施しています。

【対象】…… J-STARS参加施設（希望に応じます）

【内容】…… スクリーニング、インフォームドコンセント補助、登録・追跡報告のWeb入力、被験者のスケジュール管理、有害事象報告等事務作業

※本件に関するお問い合わせは、J-STARS 中央事務局までご連絡をお願い致します。

●頸動脈エコー検査の所見を録画したビデオを回収しております。

検査所見のビデオに関しまして従来は年度末の回収としておりますが、送付しているビデオが一杯になっている場合は、録画したビデオをエコー事務局へ返送して下さい（郵送又は宅急便）。回収後、エコー事務局より新規のビデオテープを送付させていただきます。

※頸動脈エコー検査サブスタディ参加施設のみ対象

研究成果

●J-STARS推進会議を開催しました。

平成18年3月19日/ 神奈川（バンフィコ横浜会議センター）

【対象】…… 地区推進委員

【出席者】… 38名



症例登録期間終了まであと211日です。[平成18年7月31日現在]

1例でも多くの症例登録をして頂けますよう宜しくお願い致します。

▶ インフォームドコンセント

【インフォームドコンセント時の注意点】

本臨床試験は全て患者様の保険診療によるご負担となります。従って、

Q 投与群になった方が、医療費が高つくのではないかと

というご指摘がございますが、登録前のインフォームドコンセントの際には、

A 「逆に、この研究にご参加頂くことで、新たな経済的負担や高額な検査費用が発生することはなく、これらの検査はもし研究にご参加頂かなかった場合でも、脳卒中の再発予防の治療のためには必要な検査である。」

ことを説明しています。投与群の投薬については、今まで飲んでいなかった薬を飲むのだから、

Q 負担すべきお薬代以上に負担が増えるのではないかと

と思われてしまいがちですが、

A 「あくまでも今回の研究は、スタチンの意義を確立する非常に意義の高い研究であり、その成功のために可能であれば協力をお願いしたい。」と説明し、同意していただける方にご参加いただきたいと思っております。

発行：J-STARS中央事務局

「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」

主任研究者：松本昌泰（広島大学大学院脳神経内科学 教授）

中央事務局：郡山達男（広島大学大学院脳神経内科学 助教授）

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490

E-mail:jstars-office@umin.ac.jp