

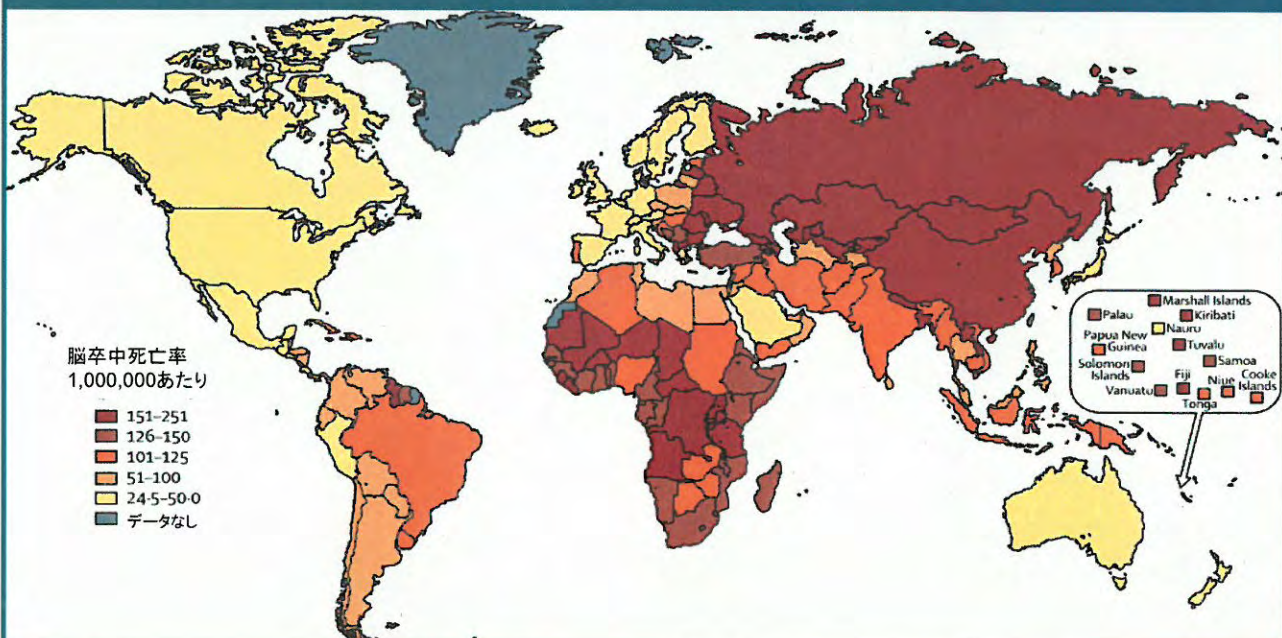
高脂血症治療薬「スタチン」が日本人の脳卒中再発を予防 -J-STARS研究結果報告-

広島大学病院脳神経内科 診療准教授 細見直永
先端医療振興財団臨床研究情報センター 副センター長 永井洋士
(主任研究者) 広島大学大学院脳神経内科学 教授 松本昌泰

1

脳卒中による死亡率(年齢・性別で調整)

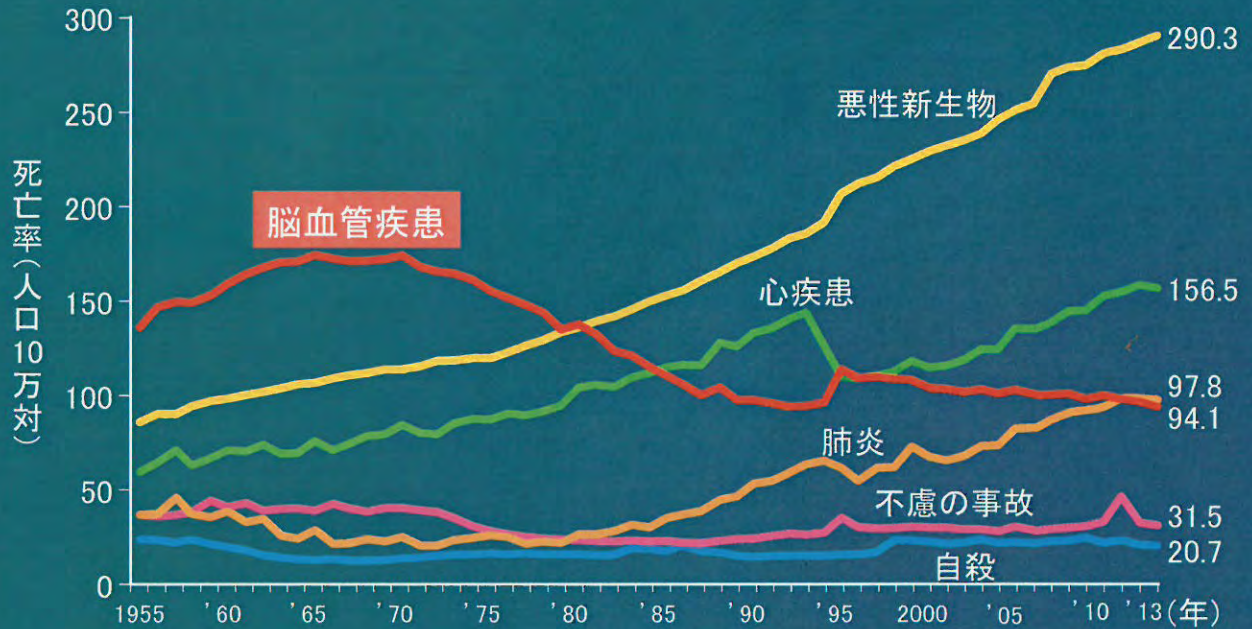
東ヨーロッパ、北アジア、中部アフリカ、南太平洋で脳卒中死亡率が最も高い



2

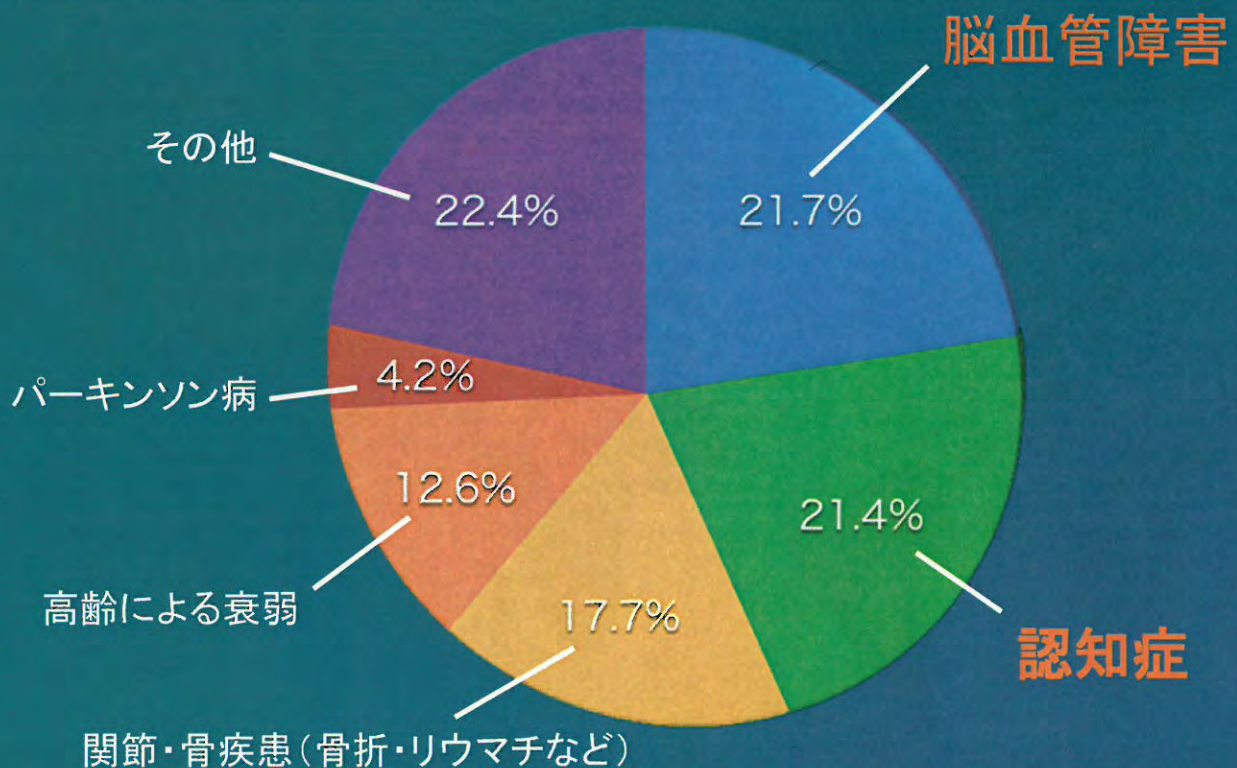
脳卒中は日本人の死因の上位を占めます

■ 主要疾患別死亡率の年次推移



厚生労働省: 平成25年(2013年)人口動態統計より作図

疾患別要介護の原因の割合



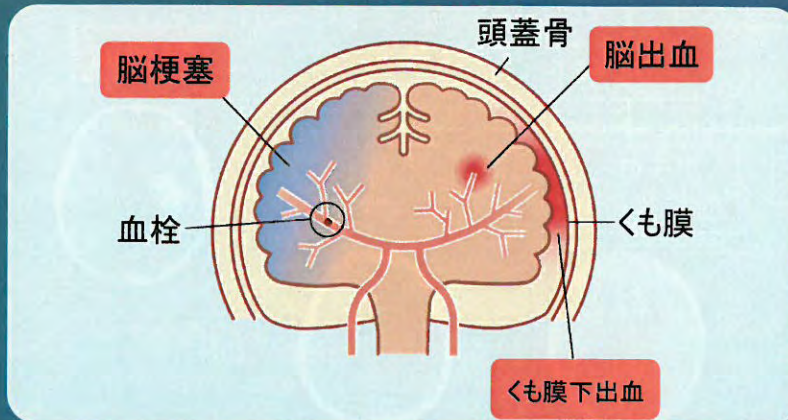
厚生労働省 平成25年 国民生活基礎調査の概況より

脳卒中は脳の血管に起こる病気です

脳卒中(脳血管障害)とは

脳の血管が急に破れたり, 詰まったりして脳の血液の循環に障害をきたし, 様々な症状を起こす病気

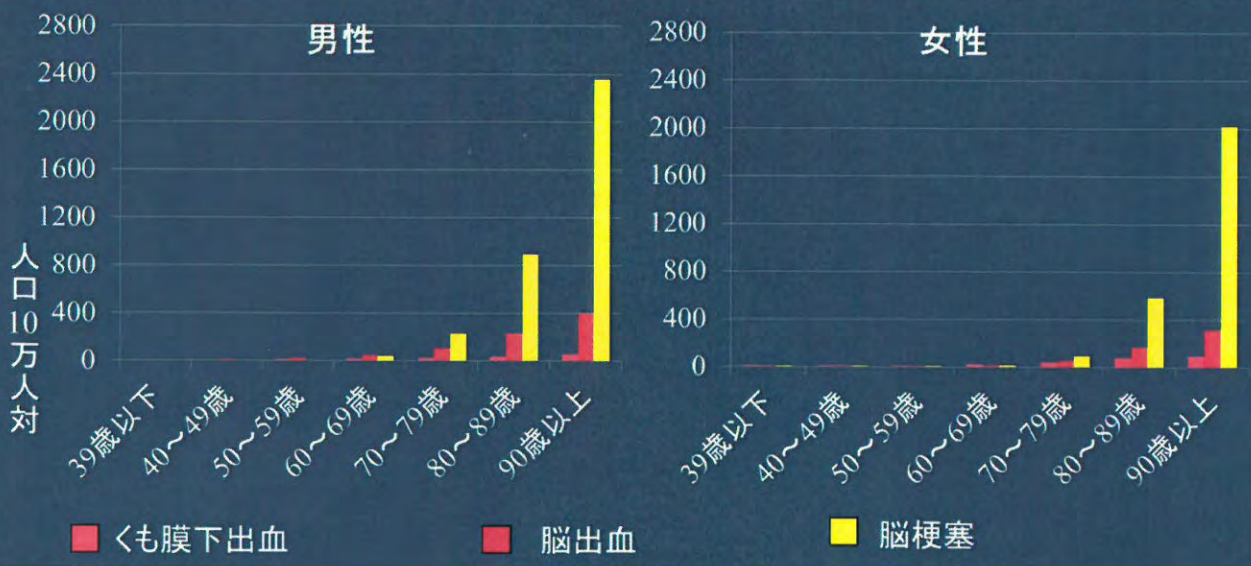
突然として中(あたる)
つい今まで元気だったのに...



5

監修: 中山博文 (日本脳卒中協会)

脳卒中の病型別年齢階級別発症率

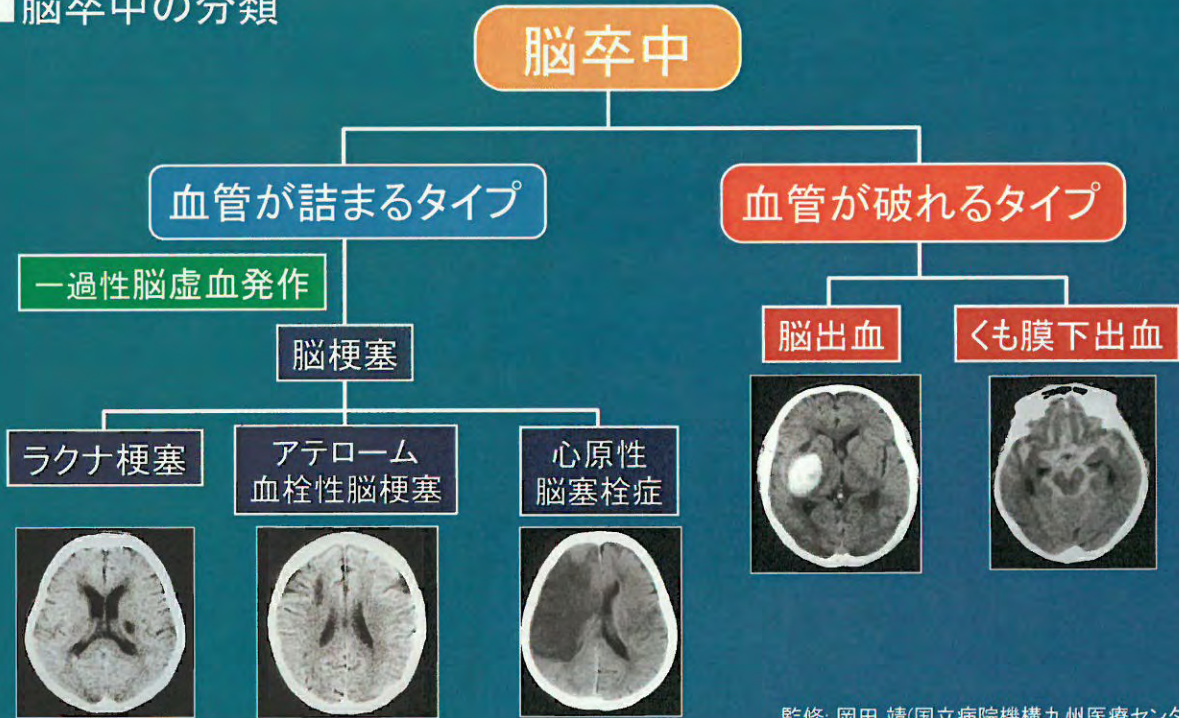


人口動態統計特殊報告(平成18年)

6

脳卒中には血管が詰まるタイプと破れるタイプがあります

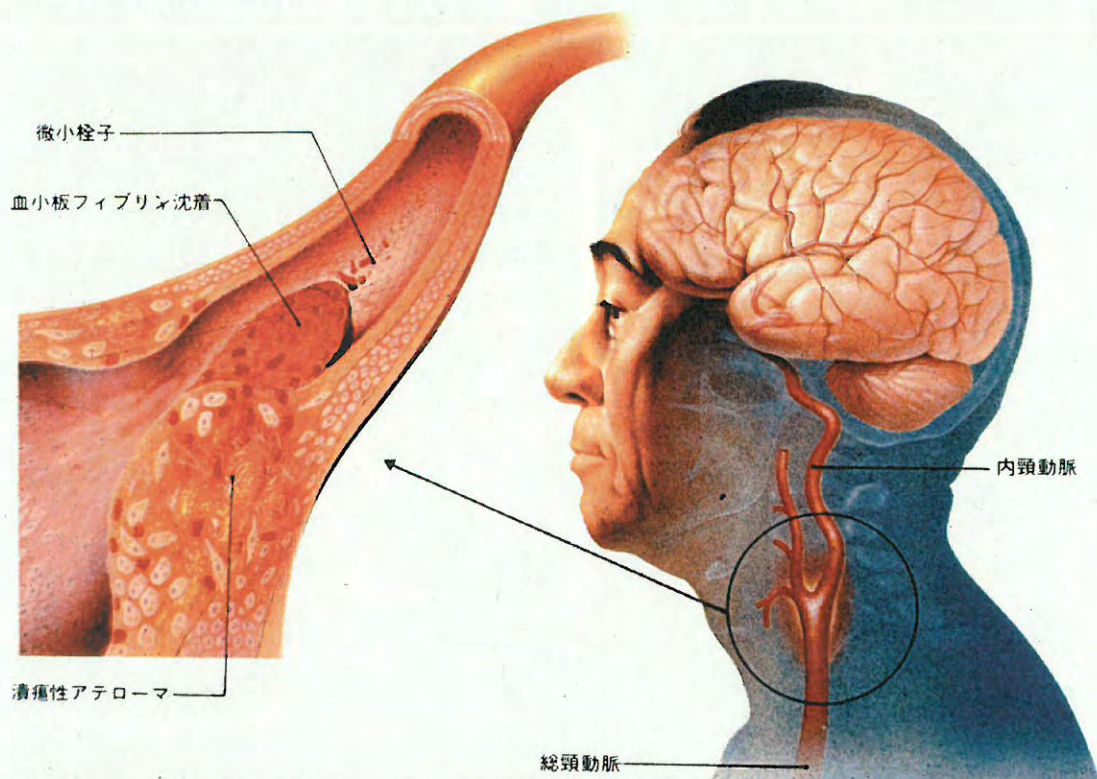
■脳卒中の分類



7

監修: 岡田 靖(国立病院機構九州医療センター)

潰瘍性アテロームによって発生した微小栓子が末梢の脳内血管へ流れていく。



8

一過性脳虚血発作(TIA)

脳卒中リスクがある人にあるとき突然、次の症状が起こり、数分から数時間で消えたら前兆かもしれません

- 片腕の力が「だらんと」ぬけた
- 顔がゆがんで、口元がしびれた
- 舌がもつれた、ろれつが回らなくなった
- 歩きづらく、片側に倒れそうになった
- 片方の目が「すーっと」見えなくなった

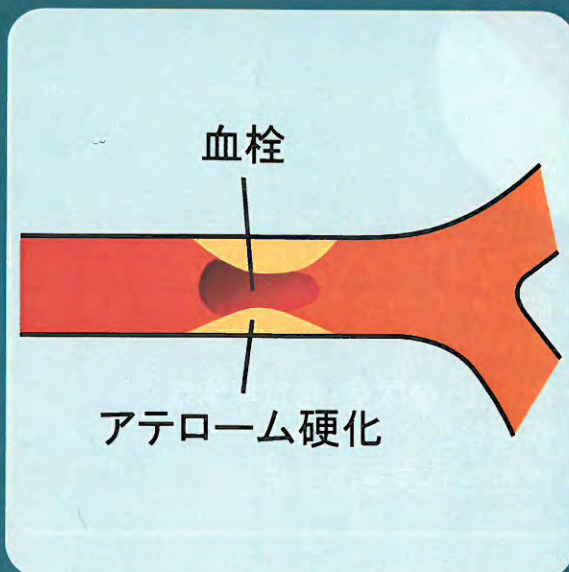


24時間以内に消失する、脳または網膜の虚血による一過性の局所神経症状

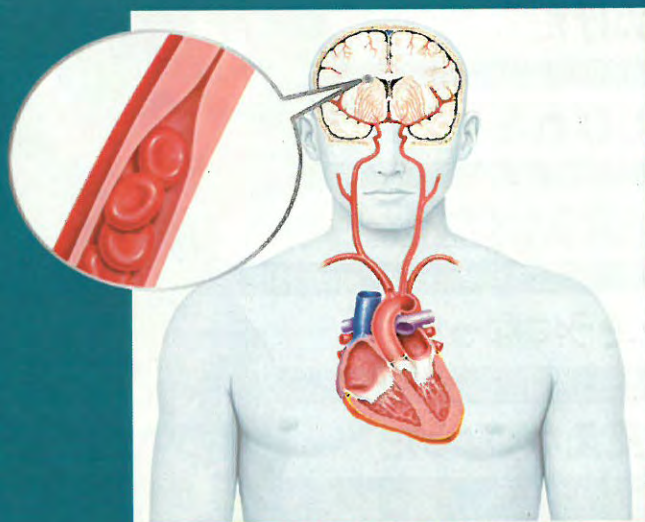
脳梗塞は脳の血管が動脈硬化で狭くなって起きます

ラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞

最大の要因は



ラクナ梗塞

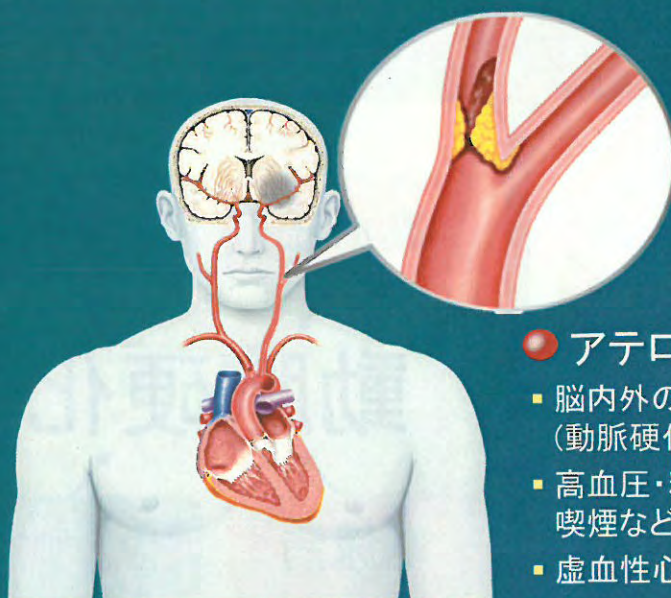


● ラクナ梗塞

- 脳内の細い動脈の閉塞
- 高血圧・糖尿病・喫煙など
- この動脈が破れると脳出血

監修：橋本洋一郎先生

アテローム血栓性脳梗塞



● アテローム血栓性脳梗塞

- 脳内外の大きな血管の閉塞
(動脈硬化)
- 高血圧・糖尿病・脂質異常症・
喫煙など
- 虚血性心疾患の合併

監修：橋本洋一郎先生

脳塞栓症は脳の外から流れてきた血栓が血管に詰まって起こります

心原性脳塞栓症

最大の要因は

心房細動

心筋症

不整脈など
心疾患

心臓弁膜症

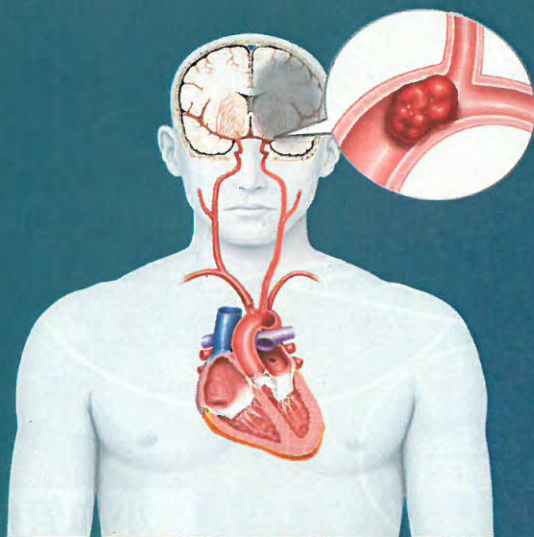
洞不全症候群



監修: 中山博文(日本脳卒中協会)

13

心原性脳塞栓症



● 心原性脳塞栓症

- 心臓病が原因
(心臓内でできた血栓)
- 心房細動・急性心筋梗塞・心臓弁膜症・心筋症など
- 脳梗塞の中では最も重症

監修: 橋本洋一郎先生

14

脳卒中の発症には、 様々な危険因子が関連しています

■ 脳卒中の原因

脳卒中によくない生活習慣

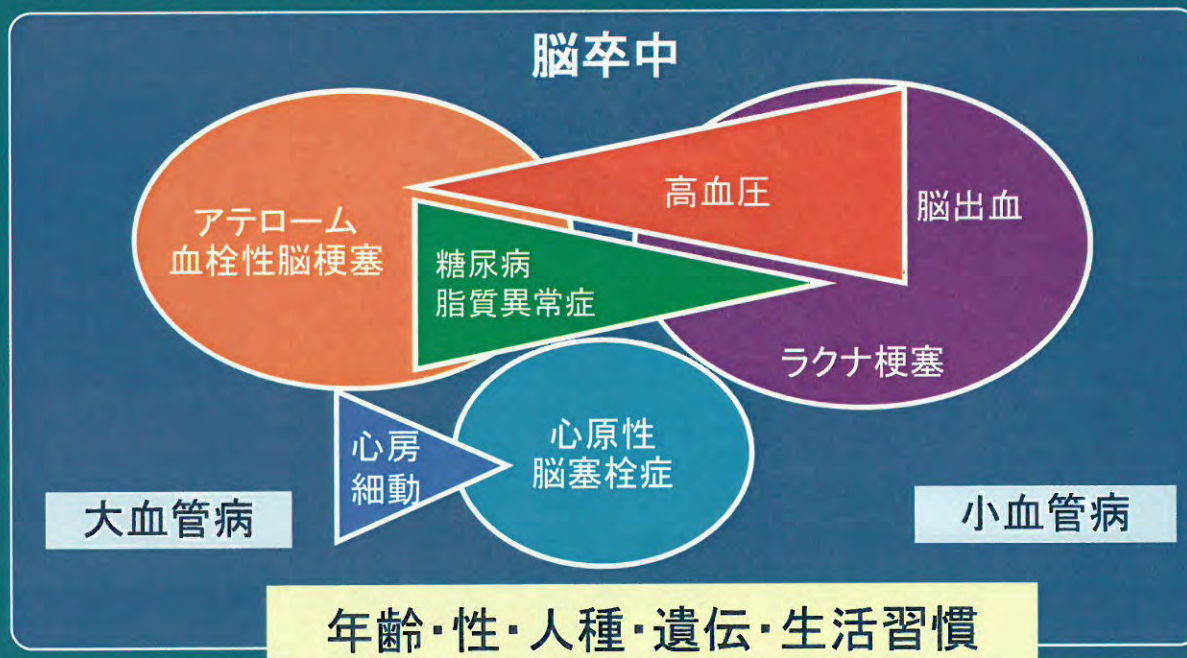


危険因子

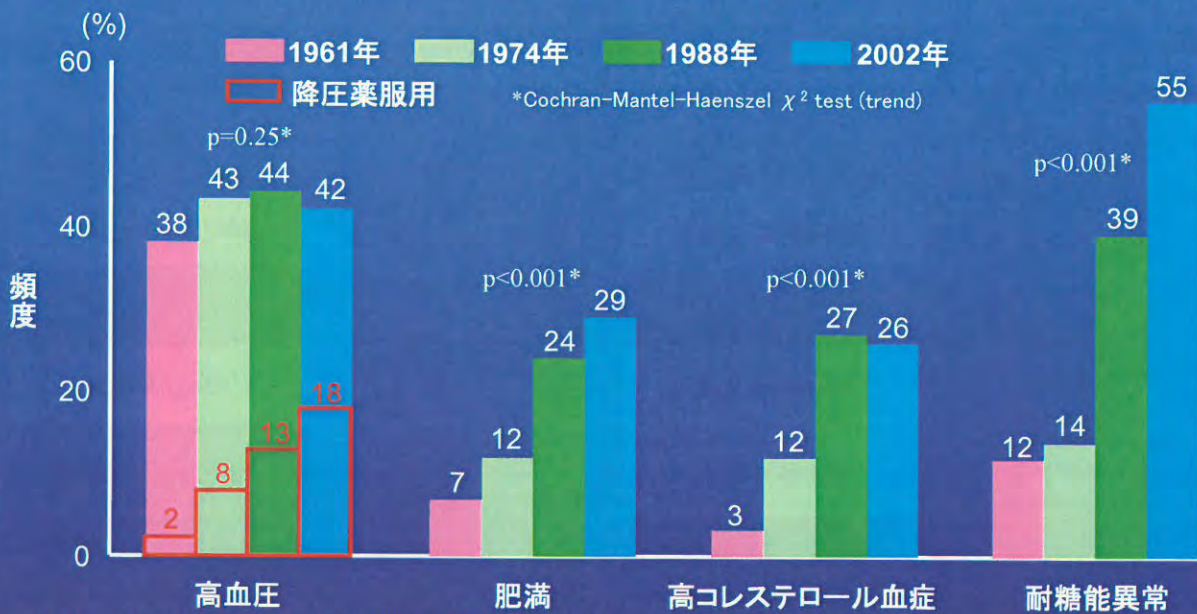


脳卒中の病型により、 影響する危険因子は異なります

■ 脳卒中病型別の頻度と危険因子



久山町研究における心血管病リスクファクターの時代的推移(男性)



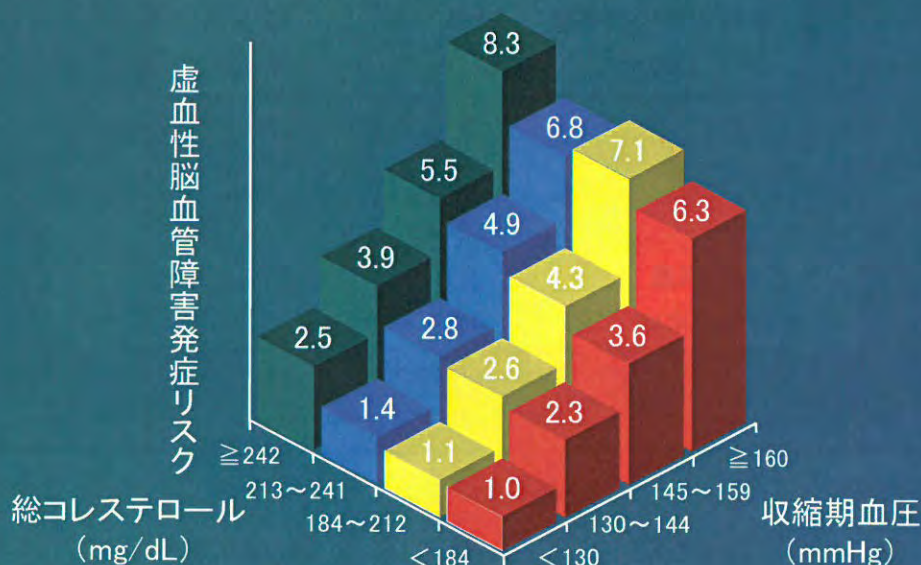
高血圧: 血圧 \geq 140/90mmHgまたは降圧薬服用、肥満: body mass index \geq 25.0kg/m²
 高コレステロール血症: 総コレステロール \geq 220mg/dLまたは高脂血症薬服用
 久山町4集団の断面調査、40歳以上、男性、年齢調整。

【対象・方法】福岡県久山町の40歳以上の住民を対象に、1961年から疫学調査を継続し、心血管病のリスクファクターの頻度を検討した。

Kubo M, et al. *Circulation* 2008;118:2672-2678
 Dept of Clin Neurosci & Therap, Hiroshima Univ Grad Sch of Biomed Sci

脂質異常症と高血圧が重なると、 脳梗塞の発症リスクは高くなります

■虚血性脳血管障害*の発症リスクに対するコレステロールと血圧の相加作用



*虚血性脳血管障害: 脳梗塞, 一過性脳虚血発作(TIA)

対象: 日本の11研究(24,901例)を含むアジアの29研究とオーストラリアとニュージーランドの7研究の共同コホート研究(380,216例)

方法: ベースライン時の総コレステロールと収縮期血圧と脳梗塞およびTIA発症との関連を検討。平均追跡期間は5.9年, 中央値で4年

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: *Circulation* 112: 3384, 2005より改変

脳卒中発症予防には、血圧、脂質、血糖値の厳格なコントロールが重要です

■ 高血圧／脂質異常症／糖尿病診断基準

● 高血圧(高血圧治療ガイドライン2014)

診察室血圧	140/90mmHg以上	家庭血圧	135/85mmHg以上
-------	--------------	------	--------------

● 脂質異常症(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版)

LDLコレステロール	140mg/dL以上	HDLコレステロール	40mg/dL未満
トリグリセライド (中性脂肪)	150mg/dL以上		

● 糖尿病(糖尿病治療ガイド2014-2015)

空腹時血糖値	126mg/dL以上	75g OGTT 2時間値	200mg/dL以上
随時血糖値	200mg/dL以上	HbA1c (NGSP)	6.5%以上

日本高血圧学会ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン2014. 21, 2014
 日本動脈硬化学会編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012. 33, 2012
 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド2014-2015. 20, 2014

欧米と本邦における糖尿病患者の心、脳イベント発症率の比較

ACCORD BP (1000 person-years)		
	厳格治療群	標準治療群
非致死性心筋梗塞	11.3	12.8
脳卒中	3.2	5.3

ACCORD Study Group. N Engl J Med 2010;362:1575-85

久山町研究 (1000 person-years)		
	男性	女性
冠動脈疾患	9.4	6.9
虚血性脳卒中	11.3	9.3

Doi Y et al: Stroke 2010; 41: 203-9

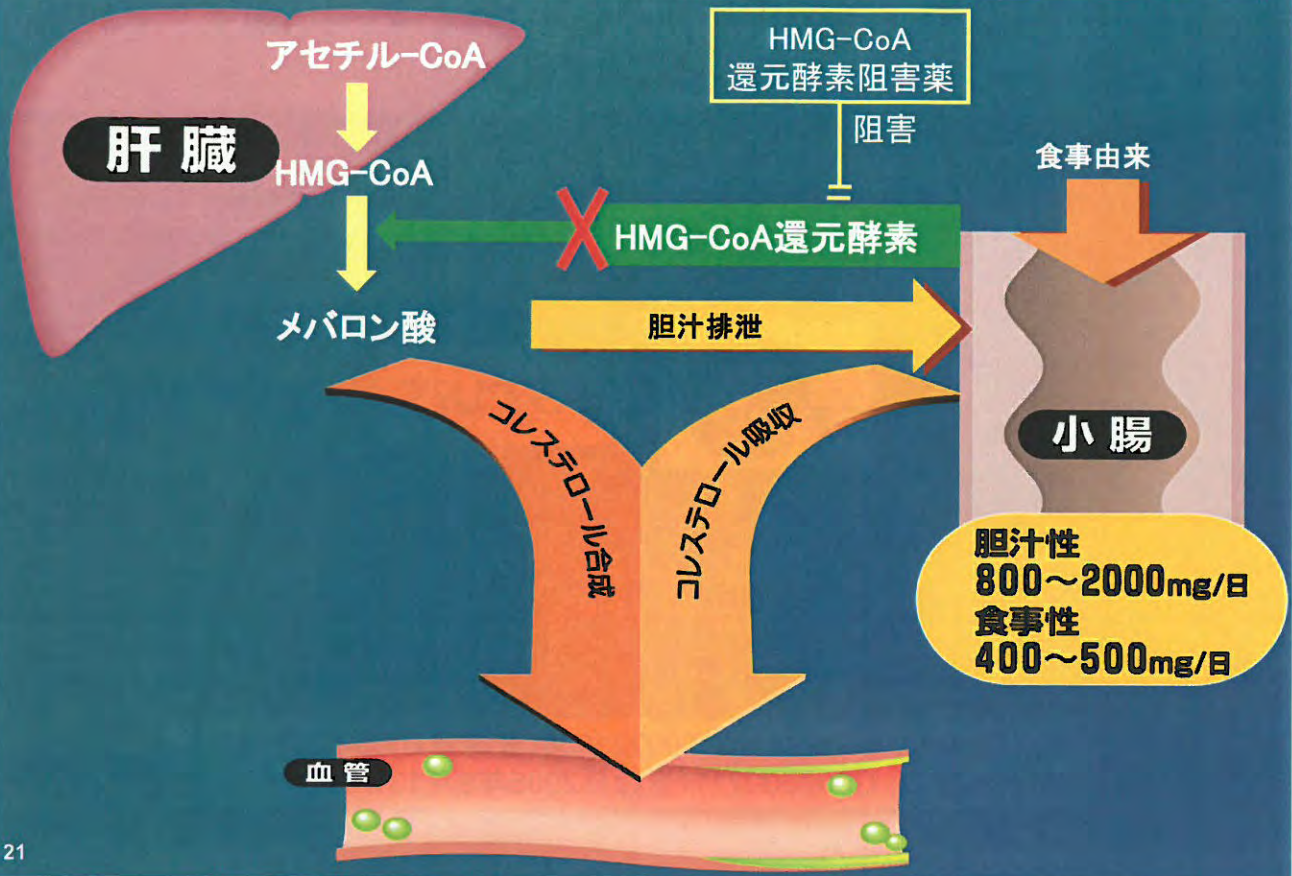
JDACS (1000 person-years)	
心筋梗塞	3.84
脳梗塞	6.29

Sone H et al: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3448-56

Suita study (1000 person-years)	
心筋梗塞	4.2
虚血性脳卒中	6.3

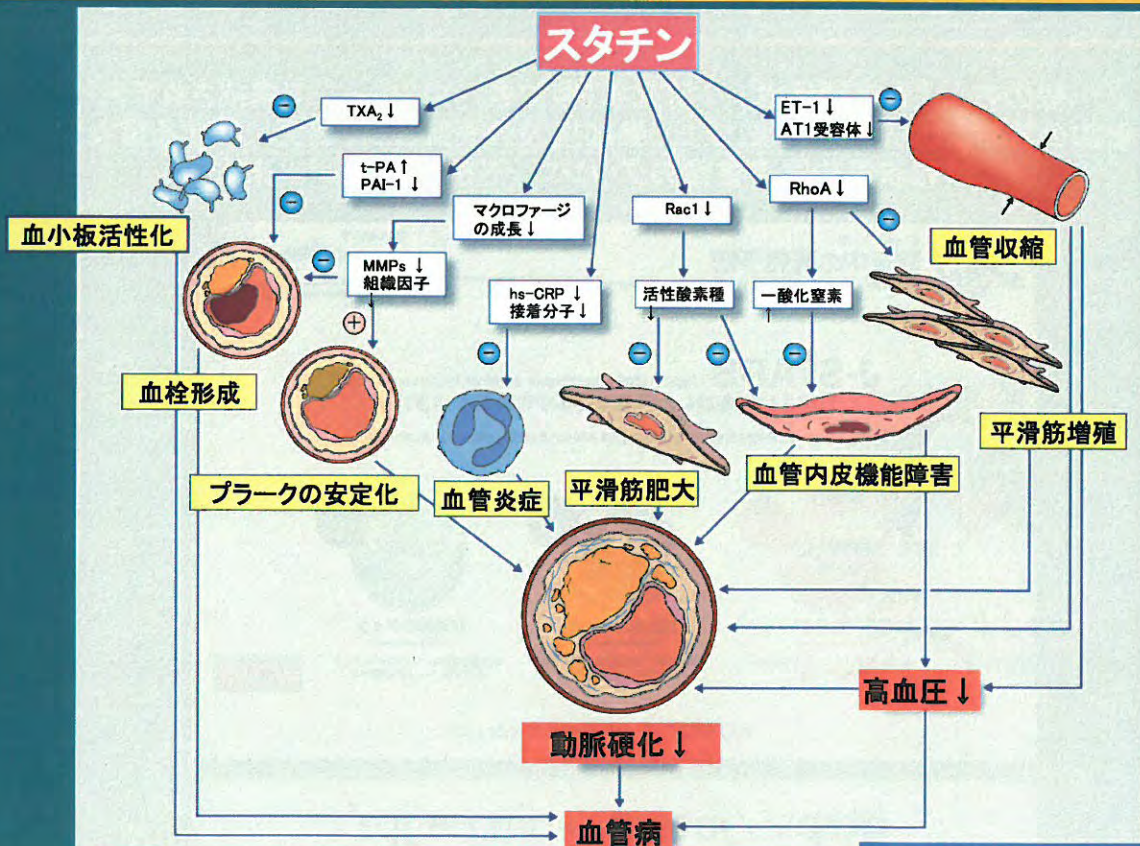
Watanabe M et al: Diabetes Res Clin Pract 2010; 88: e20-3

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン系薬剤)の作用機序



21

スタチンのコレステロール非依存性の多面的作用



22

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke J-STARS

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



「日本人の、日本人による、日本および世界中の人々のための
脳卒中再発予防をめざして・・・」

Trial Registry Number: NCT00221104 (登録日2005年9月13日)
UMIN試験ID: C000000211 (登録日2005年9月13日)

23

J-STARSホームページ

「一般の方」、「医療関係者」、「研究者(参加者)」の3ページで構成されており
参加公募および試験の広報、また、参加施設の医師らが、研究に関する様々な
情報収集や関連書類のダウンロードを行うことが出来る

<http://jstars.umin.ne.jp/>

24

J-STARSをモデルとした大規模臨床試験 実施基盤の構築に関する研究

広島大学

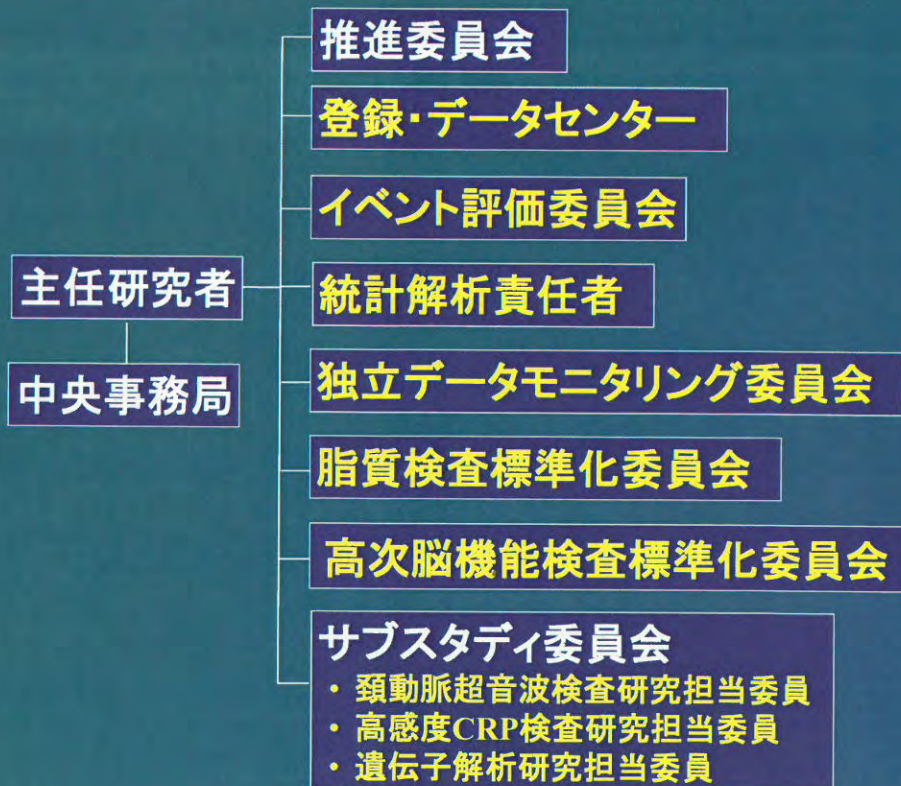
J-STARS／付随研究の実施
主任研究者
中央事務局

先端医療振興財団TRI

データマネジメント
EDCシステムの開発・運用
統計解析実務

➔ J-STARS/付随研究を計画的かつ円滑に実施することで、IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模ランダム化比較試験実施基盤を構築する。

J-STARS研究実施体制



(黄色字:研究推進側とは独立した品質管理体制)

EbioMedicine. 2015 in press. doi:10.1016/j.ebiom.2015.08.006

URL: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396415301006

The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study

Naohisa Hosomi, MD, PhD¹, Yoji Nagai, MD, PhD², Tatsuo Kohriyama, MD, PhD³, Toshiho Ohtsuki, MD, PhD⁴, Shiro Aoki, MD, PhD¹, Tomohisa Nezu, MD, PhD¹, Hirofumi Maruyama MD, PhD¹, Norio Sunami, MD, PhD⁵, Chiaki Yokota, MD, PhD⁶, Kazuo Kitagawa, MD, PhD⁷, Yasuo Terayama, MD, PhD⁸, Makoto Takagi, MD, PhD⁹, Setsuro Ibayashi, MD, PhD¹⁰, Masakazu Nakamura, MD, PhD⁶, Hideki Origasa, MD, PhD¹¹, Masanori Fukushima, MD, PhD², Etsuro Mori, MD, PhD¹², Kazuo Minematsu, MD, PhD⁶, Shinichiro Uchiyama, MD, PhD¹³, Yukito Shinohara, MD, PhD¹⁴, Takenori Yamaguchi, MD, PhD⁶, Masayasu Matsumoto, MD, PhD¹; for the J-STARS collaborators

- 1) Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan
- 2) Foundation for Biomedical Research and Innovation Translational Research Informatics Center, Kobe, Japan
- 3) Hiroshima City Rehabilitation Hospital, Hiroshima, Japan
- 4) Stroke Center, Kinki University, Osakasayama, Japan
- 5) Department of Neurological Surgery, Matsuyama Shimin Hospital, Matsuyama, Japan
- 6) National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
- 7) Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 8) Department of Neurology, Iwate Medical University, Morioka, Japan
- 9) Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan
- 10) Seiai Rehabilitation Hospital, Fukuoka, Japan
- 11) Division of Biostatistics and Clinical Epidemiology, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan
- 12) Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
- 13) Clinical Research Center, International University of Health and Welfare, Center for Brain and Cerebral Vessels, Sanno Hospital and Sanno Medical Center, Tokyo, Japan
- 14) Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Tachikawa Hospital, Tokyo, Japan

27



背景

スタチンの脳梗塞の一次予防効果は
すでに示されているが脳卒中再発における
二次予防効果は明らかにされていない

28

目的

虚血性脳卒中患者において
HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の
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

29

試験デザイン

【選択基準】

- ・虚血性脳卒中発症後1ヶ月～3年
- ・高脂血症と診断
- ・総コレステロール値
180～240mg/dl
- ・年齢45歳以上、80歳以下

【除外基準】

- ・心原性脳塞栓症

スタチン投与群
(プラバスタチン10mg/日)

スタチン非投与群
(コントロール群)

5-6年間追跡調査
(平均4.9年)

【試験デザイン】 PROBE法

(Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint)

【主要評価項目】 一過性脳虚血発作(TIA)を含む脳卒中再発

【副次評価項目】 病型別の脳卒中再発、全血管イベント、全死亡、全入院、日常生活障害度、認知機能障害度など

30

全国協力施設数・登録数

全国123施設
1,578症例



2002年9月	研究開始
2004年3月	症例登録開始
2009年2月	症例登録期間終了

1,578例(123施設)

2014年2月	追跡期間終了
---------	--------

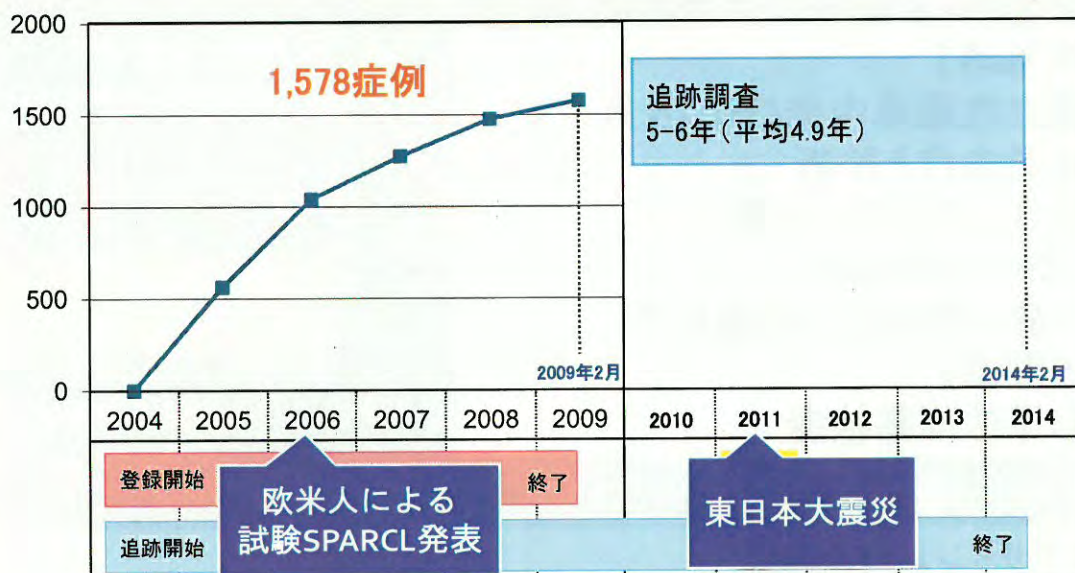
協力者: 625名
(医師: 541名、医師以外の協力者: 84名)

2014年2月	International Stroke Conference 2015にて発表
---------	--

2015年8月	EBioMedicineに採択
---------	-----------------

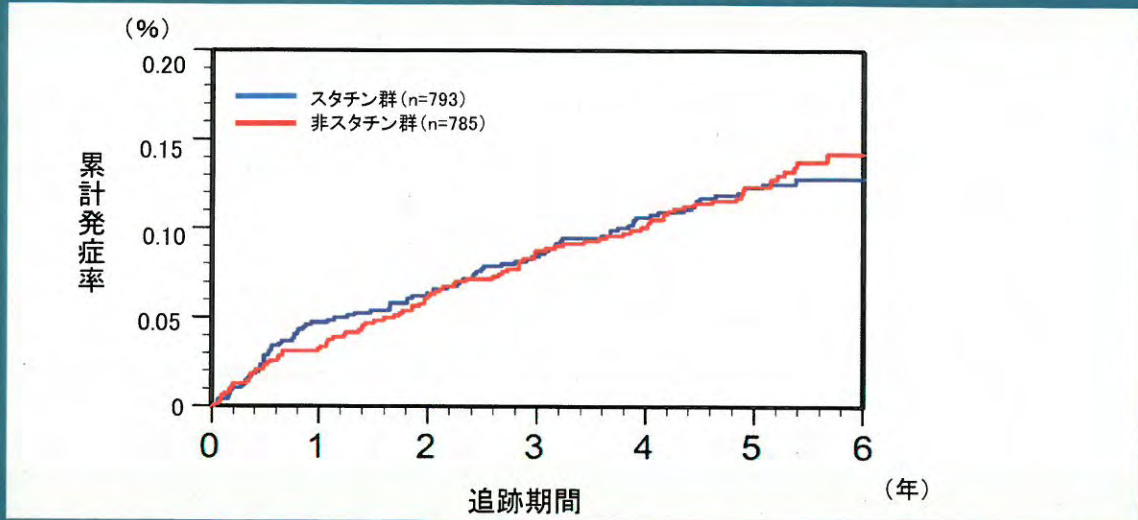
13年間という長期に亘り、
多くの方々にご協力頂きました

実施状況



- 登録期間: 2004年3月1日 - 2009年2月28日
 - 追跡期間: 2004年3月1日 - 2014年2月28日
- ※症例ごとに約5年間の追跡

一過性脳虚血発作を含む脳卒中の発症率



プラバスタチン群	793	724	687	642	596	528	44
コントロール群	785	739	683	633	601	534	68

● **スタチン群**: 2.56%/年

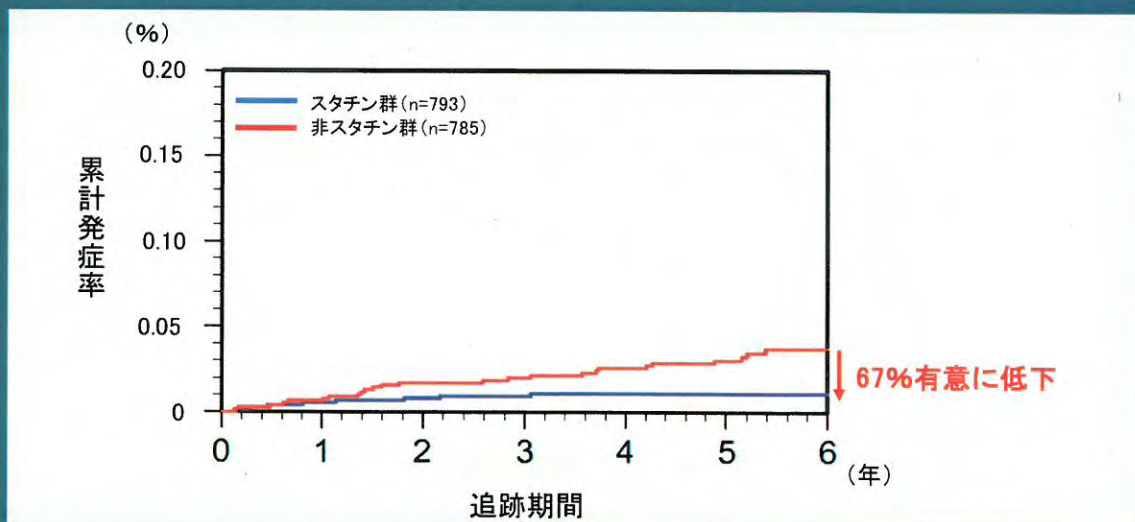
● **非スタチン群**: 2.65%/年

調整後ハザード比※(95%信頼区間): 0.97 (0.73~1.29)

※脳卒中病型、血圧、糖尿病の有無で調整 Cox比例ハザードモデル

33

アテローム血栓性脳梗塞の発症率



プラバスタチン群	793	755	725	689	651	584	47
コントロール群	785	759	716	679	649	589	72

● **スタチン群**: 0.21%/年

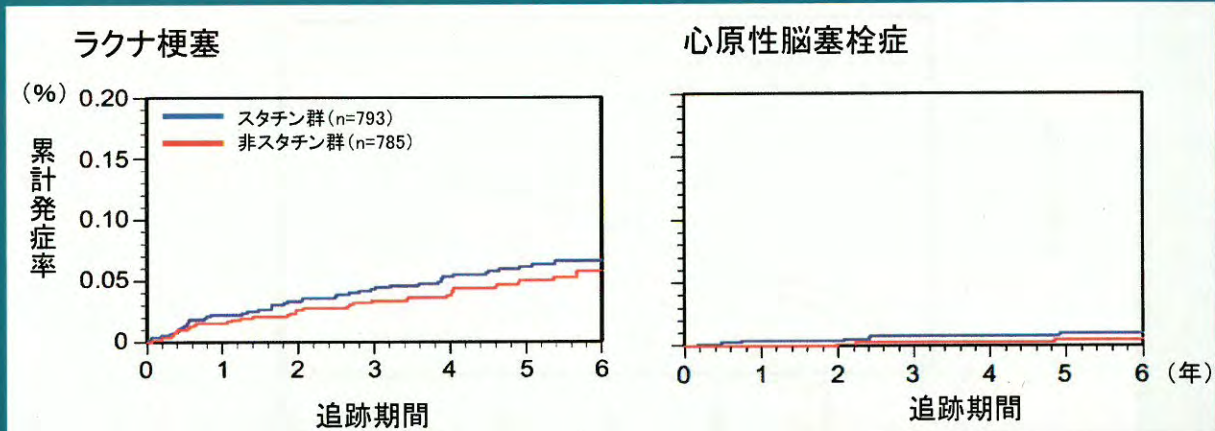
● **非スタチン群**: 0.65%/年

調整後ハザード比※(95%信頼区間): 0.33 (0.15~0.74)

※脳卒中病型、血圧、糖尿病の有無で調整 Cox比例ハザードモデル

34

ラクナ梗塞・心原性脳塞栓症の発症率



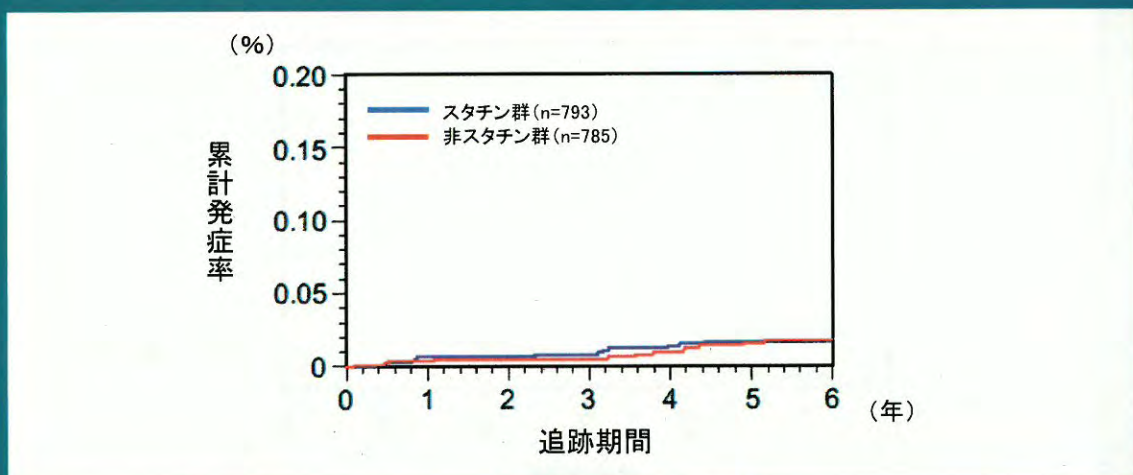
プラバスタチン群	793	741	707	666	625	556	47	793	756	728	693	656	588	47
コントロール群	785	749	705	666	635	568	70	785	761	724	687	659	597	72

●スタチン群:1.26%/年
 ●非スタチン群:1.01%/年
 調整後ハザード比※(95%信頼区間):1.25(0.81~1.92)

●スタチン群:0.18%/年
 ●非スタチン群:0.08%/年
 調整後ハザード比※(95%信頼区間):2.36(0.61~9.14)

※脳卒中病型、血圧、糖尿病の有無で調整 Cox比例ハザードモデル

頭蓋内出血の発症率



プラバスタチン群	793	755	728	693	654	586	48
コントロール群	785	758	722	686	657	592	71

●スタチン群:0.29%/年
 ●非スタチン群:0.31%/年
 調整後ハザード比※(95%信頼区間):1.00(0.45~2.22)
 ※脳卒中病型、血圧、糖尿病の有無で調整 Cox比例ハザードモデル

結論①

- ・本研究における脳卒中再発率は約2.6%/年と低値であった。
- ・心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中の日本人患者に、日本の通常用量のスタチンを投与することで、アテローム血栓性脳梗塞の発症を67%抑制できることが示唆された。

37

結論②

- ・本試験の虚血性脳卒中を有する脂質異常症患者へのスタチン投与では、頭蓋内出血は、増えていなかった。
- ・医師主導による多施設共同大規模臨床試験の実施体制を早期からの先駆的研究として確立できたことは、臨床試験のあり方に大きな意義をもたらした。

38