臨床試験への参加要請

脳血管疾患・心疾患に伴う血管イベント発症に関する 全国実態調査 (J-TRACE)

池田 康夫^{*1}, 内山真一郎^{*2}, 折笠 秀樹^{*3}, 後藤 信哉^{*4},
島田 和幸^{*5}, and the J-TRACE Investors

心筋梗塞, 脳卒中などの動脈血栓性疾患を臓器にかかわらず病態からアテローム血栓症 (atherothrombosis) として包括的に理解しようとの方向性がある。高齢化とともに有病率が増加する心房細動に合併する心原性血栓塞栓症も含めれば, これらの血栓性疾患こそが現代人の保健, 医療上の最大の脅威である。本邦における血栓性疾患の発症動態を示す基本的なデータベースの作成を目的に, 心筋梗塞, 脳梗塞, および心房細動にともなう血栓塞栓症に関する全国実態調査研究 (Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events; 以下 J-TRACE) を計画した。全国を 10 地区に分割し, 脳領域および心臓領域の専門医に各地域の参加医師の選定を依頼した。心筋梗塞, 脳梗塞症例, および心房細動症例を登録対象とした。心血管疾患発症リスクの高い入院症例は除外する。登録後最低 2 年の観察期間内の心筋梗塞, 脳梗塞の発症を調査する。登録目標症例数を 15,000 例とした。登録に当たって患者背景, 登録イベント・発症時期, 既往歴, 危険因子, 合併症および使用薬剤を調査する。血栓性イベントの発症のみを追跡することにより脱落を最小限とする。本調査は, 全てセキュリティを配慮したインターネットシステムにより行う。登録期間は 2006 年 6 月末とし, 追跡期間は 2008 年 6 月末を予定している。

Key words: myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, arterial thrombosis, atherothrombosis

はじめに

心筋梗塞, 脳梗塞に代表される動脈系の血栓性疾患の有病率が世界規模で増加している (WHO World Health Report, 2002)。これらの動脈系の血栓性疾患を, 症候を呈する臓器にかかわらず発症メカニズムの観点から atherothrombosis として統一的に理解しようとの方向性がある¹⁾²⁾。本邦でも, 心疾患, 脳血管疾患は, 昭和 30 年以來, 悪性腫瘍に次ぐ主要な死亡原因である。

2004 年の人口動態統計によると, 人口 10 万人あたりの死亡率は, 心疾患が 116.8, 脳血管疾患が 105.5 で, 全死亡者の 3 人に 1 人が心疾患または脳血管疾患のいずれかで死亡することを示している。両者を合わせれば, 日本人の死因第 1 位とされる悪性新生物の死亡率 (人口 10 万人あたり 235.2) にほぼ匹敵する。急速な高齢化が進行するわが国では, 血栓性疾患の重要性は増えることはあっても減ることは期待できない。

^{*1} 慶応義塾大学・医学部 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]
Keio Univ. School of Medicine

^{*2} 東京女子医科大学 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]
Tokyo Women's Medical Univ. School of Medicine

^{*3} 富山医科薬科大学 [〒930-0149 富山市杉谷 2630]
Toyama Medical and Pharmaceutical Univ.

^{*4} 東海大学・医学部 (東海大学医学部内科学系内 J-TRACE 運営事務局) [〒259-1123 伊勢原市下糟屋 143]
Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-93-6679 e-mail: shinichi@is.icc.u-tokai.ac.jp
Tokai Univ. School of Medicine,

^{*5} 自治医科大学 [〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1]
Jichi Medical School

研究期間および調査方法

図1 調査期間

急増する血栓性疾患に対する適切な対策を確立するためには、本邦における血栓性疾患の正確な発症動態調査が必須である。一方、本邦では、久山町研究に代表される地域のコホートをを用いた心筋梗塞や脳卒中の発症動態調査は行われているものの、全国規模での調査研究が極めて少ないとの欠点があった。海外ではMONICA プロジェクト³⁾⁴⁾、GRACE⁵⁾、ENACT⁶⁾など広い地域を対象とした疾患登録研究が広く行われている。本邦で開始されたJSSRS⁷⁾やJCAD⁸⁾などの研究に相応する血栓症の調査研究が必須である。

従来、心筋梗塞、脳卒中はそれぞれ循環器科、神経内科、脳神経外科など別々の専門医によって治療されてきた。いずれの疾患も動脈系の血栓性疾患であるとの共通点を有することより、心筋梗塞を発症することは脳梗塞の、脳梗塞を発症することは心筋梗塞の発症リスクに直結すると想定される。しかし、これらの疾患に対す

る横断的研究は極めて少ない。また、これらの疾患と心房細動の関係も部分的にしか検討されていない。そこで、日本人を対象とした血栓性疾患の発症動態調査を目的とした前向き調査研究 Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE) を計画した。本研究により現在の医療実態に基づいた血栓症の発症動態を全国規模で明らかにすることを目的としている。本研究により、本邦における抗血栓薬の薬物介入試験の計画、診療ガイドラインの作成に役立つ基礎データの構築が期待できる。

方 法

対象患者 本調査研究では、共通した病態としての動脈系血栓性疾患の発症動態調査との観点から、心筋梗塞、脳卒中の症例を対象とした。これらの疾患の発症リスクと直結する病態とし

J-TRACE研究会・研究実施委員会

研究代表	池田康夫
研究調整委員	●心疾患 島田和幸
	●脳血管疾患 内山真一郎
	●解析担当 折笠秀樹
	事務局担当 後藤信哉
研究実施責任者	●心疾患 21名
	●脳血管疾患 18名
共同参加施設数	●心疾患施設 198施設
(7/8現在)	●脳血管施設数 171施設
参加施設総数	411施設

図2 J-TRACE 研究会・研究実施委員会

た心房細動も登録対象とした。多くの症例を登録して基礎的データベースを構築するとの観点から20歳以上、90歳未満の症例を登録対象とした。発症リスクの均一な対象を選択するため、急性期にて入院加療中の患者は登録対象から除外した。

調査期間 症例の登録期間は、2005年1月1日より2006年6月30日までの1年半とした。フォローアップは、症例の登録後、イベント発症時または、年に1回実施し、2008年6月30日まで行う予定である(図1)。

調査項目 患者登録時に基本情報として患者背景、登録される疾病の種類、診断方法、過去の既往歴、危険因子および合併症、治療薬剤を調査する。また、フォローアップ調査では、イベント発症の有無、死亡等について、調査する。

登録方法：

統計解析 統計解析は、症例登録期間の終了した時点で、患者背景について、全集団および

イベント別の部分集団で要約統計量を算出する。フォローアップ調査終了後には、イベント発症率と死亡率を算出し、リスクファクターや治療薬剤とイベントの関係について解析を行う。さらに、今回の調査の特性を生かし地域格差やクロスオーバーのイベント(心筋梗塞→脳梗塞など)についても検討する。なお、多変量解析の手法としてはPoisson回帰を使用する予定である。

目標登録数 心筋梗塞、脳卒中、心房細動、計15,000例の予定である。各疾患にて罹患率が違うことから疾患ごとの症例数は定めないものとした。

インフォームドコンセント 登録にあたって、本研究に参加する医師は、本調査の主旨、目的等について担当する患者本人に説明し、文書にて調査参加への同意を得る。

倫理委員会 本調査研究は、平成17年4月より施行される疫学倫理指針に準拠して計画さ

れている。なお、研究を実施するにあたって、研究参加医師は、各医療機関の倫理委員会より承認を得る。倫理委員会が設置されていない施設については、中央倫理委員会により審査を行う。

研究組織 全国を8地域(北海道, 東北, 関東/甲信越, 東海, 北陸, 関西, 中国/四国, 九州沖縄)に分け, 心疾患20名, 脳血管疾患17名の専門医(図2)に研究実施責任者として参加を依頼し, 各地域での共同研究施設の選定や円滑な研究実施への協力を要請した。また, 研究全体を調整・運営していくために, 4名の研究調整委員(図2)を置いた。

登録方法/データ収集システム 患者登録は2005年1月1日より2006年6月30日までの一定期間内にて各施設で連続的に登録する。患者の登録やフォローアップで得られた情報は, 全てインターネット上の本研究調査ホームページ(<http://www.j-trace.com>)にて入力を行う。そのため, 研究に参加する医師は, あらかじめ研究運営事務局より研究参加者IDコードとパスワードを取得し, ホームページへアクセスする。

おわりに

巷間, Evidence-Based Medicine (EBM) の重要性が強調される。しかし, 残念ながら, 日本人における疾病の発症動態, 日本人における各種薬剤の有効性と安全性を科学的に検証したデータは極めて少ない。日本人と欧米人の相違が少ない疾病領域では, 欧米人を対象とした臨床試験の結果に基づいた日本人の治療方針決定も正当化されよう。しかし, 血栓症のように, 欧米人と日本人の発症動態, 薬効が異なるとされる分野では日本人固有の臨床データに基づかないEBMは意味がない。また, 発症動態が分からない現状では, 血栓薬の発症予防を目的とした抗血栓薬を用いた薬物介入試験のデザインも不可能である。われわれは, 現在の医療の状況下における日本人の血栓症の発症動態調査を目

的に本研究を計画した。心筋梗塞, 脳卒中を対象としてその再発率を明らかにするとともに, 心筋梗塞における脳卒中の発症率, 脳卒中における心筋梗塞の発症率調査も同時に行う。さらに, これらの疾患のリスク因子とされる心房細動の意義も明らかにする予定である。

フォローアップを伴う研究は, 介入研究, 観察研究を問わず, 患者の追跡を行うという点で多大な労力を伴う。現在の医療環境下では, 患者が転院することによって, 半年, 1年後の転帰が不明となる場合が多く, その結果フォローアップ率が低下する。本研究では脱落を防ぐため可能な限り簡便な登録システムを作成した。また, 従来の, 心臓, 脳, など臓器別の専門家集団に対して, 血栓症という視点で共同で考える場を提供する意義も大きいと考える。さらに, 地域をベースとした研究モデルを作成したため, 地域ごとの副次研究も実施可能である。本稿を読んで, 本研究に興味を持つ方がいらしたら是非事務局にご連絡を頂きたい。

文 献

- 1) Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 8 : 1227-34, 2002.
- 2) 後藤信哉. 循環器領域における抗血栓療法の展望. —Atherothrombosisの予防, 治療における抗血小板薬の役割を中心に—. *日本血栓止血学会雑誌* 15 : 510-516, 2004.
- 3) Truelsen T, Mahonen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke* 34 : 1346-1352, 2003.
- 4) Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355 : 688-700, 2000.
- 5) Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 141 : 190-199, 2001.
- 6) Fox KA, Cockcroft DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment. Eur Heart J* 21 : 1440-1449, 2000.
- 7) 小林祥泰. Japanese Standard Stroke Registry Study (JSSRS) —虚血性脳血管障害を中心に—. *血栓止血誌* 15 : 185-191, 2004.
- 8) Hayashi D, Yamazaki T. Design and rationale of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study: a large-scale, multicentered prospective cohort study. *Jpn Heart J* 45 : 895-911, 2004.

Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE)

Yasuo IKEDA^{*1}, Shinichiro UCHIYAMA^{*2}, Hideki ORIGASA^{*2},
Shinya GOTO^{*4}, Kazuyuki SHIMADA^{*5} and J-TRACE investors

Key words: myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, arterial thrombosis, atherothrombosis

Arterial thrombotic diseases including myocardial infarction and stroke is the leading cause of death in the world. In the industrialized countries such as Japan, the increase incidence of atrial fibrillation also contribute to the increased risk of thrombotic disease especially in the elderly. We are attempting to generate basic database of the thrombotic disease in the Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE). In this study, we are planning to include 15,000 at risk patients from January, 2005 to June, 2006. Those registered patients were observed for at least 2 years. The following information will be recorded at time of registration; Patient background, events and date of the onset, past medical history, risk factors/concurrent conditions, and the use of drugs at time of registration. Only the onset of vascular events will be recorded during the follow-up period to simplify the study,