

様式 B-3b
患者登録センター → 担当医師

*****病院 *****科
** ** 先生
FAX: **-**-****

200*年**月**日
京都大学大学院医学研究科臨床疫学
クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU)
FAX : 075-751-4250

登録不可連絡票

日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の
安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験

200*年**月**日付で登録の依頼がありました症例は下記に示した理由により、試験参加に不適格であることが確認され、登録できませんでした。不適格理由をご確認いただき、同意をいただいた患者さんに対し、本試験にご参加いただけないことを説明して下さい。

なお、下記の内容をご確認いただいた結果、すでに登録した内容に誤りがあり、再登録が可能であると判断された場合には、再登録の手続きを行ってください。

受付番号 : R*-***
カルテ番号 : *****
患者イニシャル : **
性別 : *
生年月日 : ** **年**月**日

不適格理由	
*****	*****
*****	*****
*****	*****

様式 B-4

患者登録センター → 担当医師 → 患者登録センター

*****病院 *****科

** ** 先生

FAX: **-**-****-****

割付済症例に関する問い合わせ確認票

日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の
安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験

京都大学大学院医学研究科臨床疫学 クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU)
FAX : 075-751-4250 24 時間受け付け
お問い合わせ TEL : 075-751-4247 月～金曜日 9:30～16:30 (但し、祝祭日、12/29～1/4 除く)

****年**月**日付で登録の依頼がありました症例について、登録番号：*-*-*、割付群：***群として割付を行いました。割付調整因子以外の記載に関して不明な点がございましたのでお問合わせいたします。

以下に回答を記載の上、患者登録センター宛に FAX にて送信下さい。

注：症例登録票を修正して再送信する場合でも、本確認票は必ず記載の上、症例登録票とともに送信下さい。

患者イニシャル：**	受信日：200*年**月**日
カルテ番号：*****	受付番号：R*-***
性別：*	登録番号：*-*-***
生年月日：* **年**月**日	割付群：*****群

No.	項目	確認内容	回答/修正事項

症例登録票を修正して添付

回答記載日： 200 年 月 日

(署名または記名・捺印)

担当医師： _____ 印

患者登録センター記入欄

受付日：200 年 月 日 40 処理担当者： _____ 印

CRF.2

試験開始報告書

登録番号

記載日 20__年__月__日 担当医師名

施設名・診療科名 ·

カルテ番号 患者イニシャル (姓) (名)

割付治療 降圧利尿薬使用群 降圧利尿薬非使用群

治療開始日 20__年__月__日

【開始プロトコール治療の内容(降圧薬)】

薬剤名	1日総投与量	使用開始時期
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方
<input type="text"/>	<input type="text"/> mg	<input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方

【その他の使用薬剤】

なし あり (降圧薬以外で使用している薬剤があれば選択してください)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 高脂血症治療薬 (HMG-CoA還元酵素阻害薬) | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> 高脂血症治療薬 (HMG-CoA還元酵素阻害薬以外) | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> 高尿酸血症治療薬 | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> 抗血小板薬(アスピリン) | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> 抗血小板薬(アスピリン以外) | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> 抗凝固薬 | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |
| <input type="checkbox"/> カリウム製剤 | <input type="checkbox"/> 登録前より使用 <input type="checkbox"/> 新規処方 |

降圧利尿薬臨床試験第1回 独立データモニタリング委員会 議事録

ver.1.0 2004.1.29

日時： 2004年1月28日(水) 17:00~18:00
 場所： 大阪府豊中市新千里東町1-5-3
 千里朝日阪急ビル 14階 第6号室
 出席者： 終山 幸志郎(委員長) 日本海員掖済会門司病院 院長
 佐瀬 一洋(委員) 国立循環器病センター
 東 純一(委員) 大阪大学 臨床薬効解析学
 藤田 恭富(委員) 藤田恭富法律事務所 弁護士
 森本 剛 試験統計家
 京都大学 臨床疫学 試験統計家
 石崎 智子 研究計画書、調査票作成協力者
 シミック株式会社 CDM 事業部 DM・IT 部
 中松 真紀子 書記、降圧利尿薬臨床試験 大阪事務局
 植田 真一郎 研究代表者、琉球大学大学院医学研究科 薬物作用制御学
 欠席者： 佐藤 俊哉(委員)

敬称略、順不同

議事内容：

はじめに研究代表者より、経緯の説明、概要、目的、研究組織、進捗状況、研究費について説明があった。

1. 終山委員長のもと、研究計画が科学的、倫理的に妥当であるかどうかを以下の点について、討議した。

- ・本試験の目的について (同等性について)
- ・一次エンドポイントとしての糖尿病の発生の妥当性
- ・低容量降圧利尿薬を使用することの妥当性
- ・プロトコール治療に関する妥当性
- ・目標血圧値(140/90未満)の妥当性
- ・糖尿病の診断基準の妥当性
- ・除外基準のうち悪性腫瘍に関する項目の妥当性
- ・利尿薬群に割り付けられた患者さんの副作用に対する治療を行わざるをえないことに関して、医師患者関係悪化への懸念。
- ・勃起障害をエンドポイントに用いることの是非。
- ・遺伝子小委員会のあり方について(p42 15.9)

結論として1)この試験の目的が降圧利尿薬を使用する降圧治療と使用しない降圧療法的一次エンドポイント(糖尿病の新規発生)における同等性の検証にあることを明確にし、2)勃起障害は評価を厳格におこなうことが科学的、倫理的にも困難でありをエンドポイントから除外3)サブスタディとしての遺伝子解析に関して現在の進捗状況および、今後研究計画書、解析計画書、三省倫理指針にのった遺伝子解析に関する同意説明文書を作成し、審査をうけることを研究計画書に明記すること、以上の3点を条件に本研究計画、同意文書、調査票は科学的、倫理的に妥当であるとして承認された。

2. 独立データモニタリング委員会手順書(案)が承認された。

第2回 降圧利尿薬臨床試験「運営委員会」 議事録

ver.2.0 2004.2.31

日時： 2004年1月31日（金）10:00～11:00
 場所： 東京都品川区西五反田2-8-1 五反田ファーストビル
 シミック株式会社セミナールーム 地下1階
 出席者： 猿田 享男（委員） 慶応大学 教授
 河野 雄平（委員） 国立循環器病センター 部長
 瀧下 修一（委員） 琉球大学 教授
 島本 和明（委員） 札幌医科大学 教授
 植田 真一郎（委員） 琉球大学 教授
 福田 敬 東京大学 助教授
 五十嵐 中 東京大学 大学院生
 石崎 智子 シミック（株）CDM 事業部 研究計画書、調査票作成協力者
 中松 真紀子 書記 降圧利尿薬試験 大阪事務局
 欠席者 津谷 喜一郎（委員） 東京大学 医薬経済学 客員教授
 欠席者 福井 次矢（委員） 京都大学 臨床疫学 教授

敬称略、順不同

1. 報告事項

1) 研究の進捗状況

京大登録センターの件、独立モニタリング委員会開催等が植田より報告された。

2) 経済小委員会からの報告、説明 薬剤経済学的評価（研究計画書 P.33）の概略に関して東京大学 福田より説明があった。

2. 討議事項（研究計画書 VER 2.0 2003 1226 に基づいて行われた）

1) 独立モニタリング委員会からの勧告について

①本試験の目的は降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法の、糖尿病発生を主要評価項目（一次エンドポイント）とした同等性を検証する試験であることがあらためて確認された。このことに基づいてあらためて算出された必要症例数が討議の後承認されたが、20%の脱落を考慮にいれて、目標登録症例1群 1100例→1200例に変更した。

② 勃起障害の厳密な評価は困難であり、独立モニタリング委員会の勧告を受け入れて削除することに決定した。

③ 遺伝子小委員会のサブスタディの明確化を記載することが確認された。

（研究計画書、解析計画書、同意書を作成し、モニタリングの審査をうける旨を明記）

2) 高尿酸血症の取り扱いについて

除外基準に痛風のみならず 8 mg/dl 以上の高尿酸血症を入れることが提案され承認された。

3) 登録時の低カリウム血症について

登録時 3.5 mmol/L の低カリウム血症を除外基準とすることが提案され承認された。

4) 治療抵抗性の低カリウム血症について

試験終了間際の低カリウム血症に関しては、十分な治療を行う時間がなく、イベントとすることがどうか判断が難しいのではとの意見が出された。この件に関してはイベント評価委員会の判断にゆだね、問い合わせなどを積極的にこなっていくこととした。

5) 症例登録票【1】の匿名性について

症例登録表へのイニシャル、カルテ番号（識別番号）、生年月日の記載は匿名性を損ない、場合によっては倫理委員会を通過しない可能性があるとの意見がだされたが、現段階でそこまでの要求される施設は少なく、登録した症例の管理が困難になることが予想されるため生年月日のみをも削除することにした。

3. 今後の予定について

2)1)~5)の点を改訂し、委員に承認された時点で研究の開始をアナウンスすることが了承された。次回の運営委員会は本年の高血圧学会時に行うことが了承された。本研究に関して次回の高血圧学会で何らかの形で発表させていただき、また FJSH に関する件も会員に周知させ研究参加施設を増やすこと、本研究のプロトコルペーパーを書くこと、などが提案、了承された。

分担研究報告書

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

分担研究者 楽木宏実 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座助教授

研究要旨：高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用を検討する臨床試験の一環として、食塩感受性高血圧に関する研究を実施した。本研究では、食塩感受性に関係の深い遺伝子について遺伝子解析を行い特徴的な体質を検討した。その結果、日本人には代表的な4つの高血圧感受性遺伝子の食塩感受性リスクアリル頻度が高いこと、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体の遺伝子多型が日本人若年女性の高血圧と関連することを認めた。これらの結果は、我が国ではより厳格な減塩指導と降圧利尿薬を適正に使用することが有用であることを示す。本成果は今後の降圧治療の指針に貴重な知見を与えると考えられる。

A. 研究目的

高血圧は、高齢者の著しいQOL低下に深く関係する脳卒中や心筋梗塞の危険因子として最も重要な因子のひとつである。高血圧治療がこれらの循環器疾患発症予防のために有用であることは多くの臨床試験成績が示す。最近の米国やWHO/国際高血圧学会の高血圧治療ガイドラインでは、高血圧治療薬として降圧利尿薬が予後改善成績をもち安価であることから推奨されているが、副作用や最終的な経済効果については議論がある。本研究では降圧利尿薬の効果が高いと予測される食塩感受性高血圧に関係する遺伝子の解析を通じて、降圧利尿薬の適正使用への遺伝子多型解析の活用法を検討した。

B. 研究方法

遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。日本人における遺伝子多型頻度の検討には食塩疾患感受性遺伝子として、アンジオテンシノーゲン遺伝子の *T+31C* 多型 (*AGT/T+31C*)、 α アデュシン遺伝子の *Gly460Trp* 多型 (*ADD/Gly460Trp*)、アルドステロン合成酵素遺伝子の C-344T 多型 (*CYP11B2/C-344T*)、G 蛋白 β 3 サブユニット遺伝子の *C825T* 多型 (*GNB3/C825T*) の4つを検討した。サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (TSC) の *Arg904Gln* 多型 (*TSC/Arg904Gln*) については高血圧との関連解析を行った (高血圧患者群 386 人、正常血圧群 371 人)。遺伝子型は、TaqMan PCR 法を用いて決定し、統計学的解析には JMP4.0 (SAS Inc.) を用いた。

(倫理面への配慮) 3省庁合同のヒトゲノム解析

倫理指針に基づき研究計画を大阪大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した。

C. 研究結果

欧米で最もよく検討されている4つの高血圧感受性遺伝子の日本人集団における頻度は、*AGT/T235* アリルが 81% (白人では 45%)、*ADD/Trp460* アリルが 57% (白人では 15%)、*CYP11B2/T344* アリルが 69% (白人では 50%)、*GNB3/T825* アリルが 52% (白人では 25%) と全て有意に ($p < 0.01$) に高値であった。*TSC/Gln904* アリル保有者の高血圧についてのオッズ比は 1.8 であった ($P < 0.04$)。特に女性の 50 歳以下での高血圧発症に対するオッズ比は 3.3 (CI: 1.4-8.0, $P < 0.01$) であった。

D. 考察

AGT/T+31C は *AGT/M235T* と完全連鎖不平衡にあり、*C+31* アリル保有は食塩感受性を高めると考えられている。*ADD/Trp460* が食塩感受性と関連の深い低レニン性高血圧と相関を示したこと、G 蛋白 β 3 サブユニットが Na-H ATPase と関連することとも考え合わせると、日本人においてこれら食塩感受性アリルが高頻度であることは、我が国の高血圧対策に減塩が有効であるとともに降圧利尿薬の有用性が示唆される。*TSC/Gln904* と高血圧との関連については、サイアザイド系利尿薬の効果と相関の有無が今後の課題であるが、降圧利尿薬の有用性の高い群を診断できる可能性がある。

E. 結論

遺伝子解析により、日本人においては降圧利尿薬の有用性が高く、投薬前に特に有用性の高い群を識別できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Katsuya T, *et al. Hypertens Res* 26: 521, 2003.
- (2) Katsuya T, *et al. Geriat Gerontol Int* 3: 150, 2003.
- (3) Ouchi N, *et al. Hypertension* 42: 231, 2003.

2. 学会発表

- (1) Matsuo A. *et al.*, *Circulation* 108 : IV370, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

分担研究報告書
老年者男性における高血圧と耐糖能異常の動脈硬化への影響

分担研究者 島本和明 札幌医科大学内科学第二講座教授

研究要旨：高血圧、糖尿病は動脈硬化の危険因子であり、その合併は動脈硬化進展や動脈硬化性疾患発症に相乗的に作用する。本研究では老年者における高血圧と糖尿病の合併と Pulse wave velocity（以下 PWV と略す）で評価した動脈硬化の関連を検討した。住民検診受診者で 60 歳以上の男性 186 名（平均年齢 68.8±5.8 歳）を対象に PWV、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、body mass index（BMI）、空腹時血糖（FBS）、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、HDL コレステロール（HDL）を測定した。空腹時血糖値により、正常（NGT）群（FBS<110mg/dl）、IFG（IFG）群（110≤FBS<126）、糖尿病群（DM）群（FBS≥126 または糖尿病治療者）の三群に分け、収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上または降圧薬服用者を高血圧（HT）群、それ以外を正常血圧（NT）群に分類した。PWV は SBP、FBS と有意な正相関を示した（それぞれ $r=0.499$ 、 $r=0.300$ ）。耐糖能群別に高血圧が PWV に与える影響を検討すると、それぞれ HT 群は NT 群に比べ有意に高値を示した（いずれも $p<0.01$ ）。また HT 群では血糖高値群で PWV の上昇を認め、DM 群は NGT 群に比較して有意に（ $p=0.002$ ）PWV は高値であった。PWV を目的変数として重回帰分析を行うと SBP、FBS が有意な説明変数として採択された。老年者でも高血圧に耐糖能障害が合併する場合には、耐糖能障害が軽度であっても動脈硬化疾患発症を予防するためにより厳重な管理が必要であると考えられる

A. 研究目的

高血圧、耐糖能障害は動脈硬化進展及び動脈硬化性疾患発症の重要な危険因子として知られており、これらの合併例ではそれぞれが軽症であっても動脈硬化進展には促進的に働くと考えられる。また、脈波が動脈管を伝播する速度は Pulse wave velocity（PWV）として測定され、従来より動脈伸展性もしくは stiffness を評価する方法として認知され、動脈硬化進展の非侵襲的な評価方法として報告されている。最近 PWV の簡便な測定法として ABI-form（BP-203RPE；日本コーリン社）が用いられ急速に普及、汎用されるようになった。我々はすでに男性一般住民において、PWV の耐糖能障害における動脈硬化進展の指標としての有用性について検討し、耐糖能障害の進行につれ PWV は有意に高値となり、境界型よりすでに動脈硬化が進行する可能性を示唆した。今回は動脈硬化がすでに進行していると考えられる老年者一般住民において ABI-form による PWV 測定を行い、耐糖能障害、高血圧と PWV の関連から老年者における耐糖能異常と高血圧の合併と動脈硬化の進展を検討した。

B. 研究方法

対象は北海道端野・壮瞥町住民検診受信者 1479 名より無作為に抽出した 60 歳以上の男性 186 名（平均年齢 68.8±5.8 歳）である。検診は午前 6 時から午前 8 時の間に行い、被検者は朝食前の空腹下で身長、体重を測定の後血圧を測定し、朝食前空腹時に採血を行った。測定項目は収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、body mass index（BMI）、空腹時血糖（FBS）、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、HDL コレステロール（HDL）、および PWV である。PWV は ABI-form を使用し上腕動脈一足首動脈間の PWV（brachial-ankle PWV、baPWV）を計測、左右の平均値を採用した。なお、一般に ABI 0.9 以下が下肢閉塞性動脈硬化症の陽性所見とされるため、今回の検討では ABI 0.9 以下の対象を除外した。

対象は空腹時血糖から、正常（NGT）群（FBS<110mg/dl）、IFG（IFG）群（110≤FBS<126）、糖尿病（DM）群（FBS≥126 または糖尿病治療者）の 3 群に分け耐糖能を分類した。また血圧分類は、収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上あるいは降圧薬服用者を高血圧

(HT) 群、それ以外を正常血圧 (NT) 群とした。更に対象を耐糖能、血圧分類の組み合わせにより NGT・NT 群、NGT・HT 群、IFG・NT 群、IFG・HT 群、DM・NT 群、DM・HT 群の 6 群に分け、各測定項目を比較検討した。

統計解析は Windows 日本語版 SPSS (ver.10.0) を用い、数値は平均値±標準偏差で示した。2 群間の差の検討は unpaired t-test を用い、3 群以上の差の検討は Bonferroni 法を用いて多重比較を行った。また baPWV を目的変数として重回帰分析を行った。いずれも $p < 0.05$ をもって有意水準とした。

(倫理面への配慮)

解析は老健法に基づいて行っている住民検診から得たデータであり、baPWV 検査に際しては、事前に書面で連絡を行い、検査当日にインフォームドコンセントを得た後に施行した。

C. 研究結果

NGT・NT 群、NGT・HT 群、IFG・NT 群、IFG・HT 群、DM・NT 群、DM・HT 群はそれぞれ 78 人 (68.7±5.9 歳)、65 人 (69.3±5.8 歳)、8 人 (67.0±5.2 歳)、13 人 (67.1±4.6 歳)、15 人 (68.5±5.1 歳)、7 人 (72.7±8.0 歳) であり、これら 6 群において年齢、BMI、TC、TG、HDL のそれぞれには有意な差異を認めなかった。また SBP に関してはそれぞれ NT 群、HT 群間に有意差を認め ($p < 0.05$)、FBS についても同様に NGT 群、IFG 群、DM 群間に有意差を認めた。DBP に関しては NGT・HT 群と IFG・NT 群間、IFG・NT 群と IFG・HT 群間、IFG・NT 群と DM・HT 群間以外は NT 群と HT 群間において有意差を認めた ($p < 0.05$)。また高血圧症において降圧薬服用者の割合は NGT・HT が 53.8%、IFG・HT が 61.5%、DM・HT が 57.1%と服用頻度に差異を認めなかった。baPWV は SBP、FBS とそれぞれ相関係数 $r=0.499$ ($p < 0.001$)、 $r=0.300$ ($p < 0.001$) と有意な正の相関を認め、高血圧、糖尿病治療者を除外した検討においても同様に正の相関を認めた。また baPWV と BMI、TC の相関係数はそれぞれ $r=0.088$ ($p=0.234$)、 $r=0.056$ ($p=0.446$) であった。各群における baPWV を比較すると NGT・NT 群：1515±231cm/sec、NGT・HT 群：1687±237cm/sec、IFG・NT 群：1465±154cm/sec、IFG・HT 群：1834±294cm/sec、DM・NT 群：1660±253cm/sec、DM・HT 群：2053±350cm/sec と NGT、IFG、DM の各群にて耐糖能障害の有無にかかわらず NT 群に比較して HT 群では baPWV は有意に高値であった。さらに HT 群では血糖高値群で baPWV の上昇を認め、NGT 群に比較して

DM 群では有意に ($p=0.002$) 高値であった。

baPWV を目的変数とした重回帰分析では年齢、血圧値、血糖値が有意な説明変数として採択され、血圧値、血糖値は独立して baPWV 上昇に関与していることが考えられる。また、脈圧も PWV と正の相関を示し、重回帰分析にても有意な説明変数のひとつとなった。

D. 考察

PWV は非観血的な動脈硬化進展の指標として古くから知られている。従来の測定法である頸動脈-大腿動脈間の PWV (carotid-femoral PWV ; 以下 cfPWV と略す) とは異なる新しい方法として ABI-form が開発されているが、cfPWV と baPWV では有意な正相関を認めることが報告され、baPWV は cfPWV 同様に動脈硬化の臨床指標として利用可能であると考えられる。

cfPWV の上昇とともに CT での大動脈の石灰化や頸動脈エコーによる内膜肥厚の程度が増大することや、高血圧患者や糖尿病患者において有意に cfPWV が高いことも報告され、1999 年 Blacher らはアテローム性動脈硬化の有無と cfPWV を比較しアテローム性動脈硬化を有する群で cfPWV の上昇を認めただけでなく、アテローム性動脈硬化を有しない群においても cfPWV が高いほど心血管系の危険度が増加することを示している。

我々はすでに男性一般住民を対象にした baPWV と耐糖能障害に関する検討より baPWV の動脈硬化進展の指標としての有用性と、糖尿病ではなく境界型の時点で baPWV が上昇することを明らかにし、血圧値と血糖値は量依存的に動脈硬化を進行させる可能性があることを報告している。

本検討では老年者一般住民を対象に SBP、DBP、BMI、FBS、TC、TG、HDL、baPWV を計測した。本対象では BMI、TC、TG、HDL は最近の相当年齢の日本人に平均的な値を示しており、これらの値は各群間で差異を認めなかった。このため他の危険因子の影響を除外して血圧値、血糖値と baPWV との関係を直接に評価できるものと考えられる。また今回の解析対象の老年者は狭心症、心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の既往を持つものは含まれておらず、比較的健康的の対象であると考えられる。

今回の老年者一般住民を対象とした検討では、これまで報告されているように、中・壮年者と同様に老年者集団においても血圧値、血糖値と baPWV の間には正の相関を認めた。また、正常血圧例では血糖各群間で PWV に差違を認めなかった。我々は、中・壮年者にて男性一般住民を対象

にした同様の検討で、NGT に比較して IFG です
すでに baPWV 値が上昇することを報告している。
中・壮年者と老年者の相違の原因については今後
の検討を行わなければならないが、老年者では耐
糖能障害と高血圧の合併による関与がより強く動
脈硬化進展を促すことが示唆される。また高齢に
至るまで正常血圧であることが、高血糖の動脈硬
化進展作用を減弱させている可能性がある。

NT 群と HT 群との比較では耐糖能障害の有無
にかかわらず baPWV は有意に上昇しており、さ
らに HT 群では血糖値が上昇するに従い baPWV
の上昇を認め、IFG の段階ですでに baPWV は高
値傾向となり NGT 群に比較して DM 群で baPWV
は有意に高値となった。以上のことより高血圧に
おいては IFG の段階でも baPWV の上昇を認めて
おり、逆に IFG では高血圧の合併により動脈硬化
がより強く進展することが示唆された。また
baPWV を目的変数とした重回帰分析では年齢、収
縮期血圧値、血糖値が有意な説明変数として採択
され、血圧値、血糖値は独立して baPWV 上昇に
関与していることが考えられる。以上のことより、
老年者の動脈硬化の予防にも IFG の段階から血圧、
血糖の十分なコントロールが必要であると考
えられる。

PWV は加齢により増加することが知られてお
り、これは老化による動脈硬化への進展を反映す
るものと考えられる。一方で risk factor の有無に
よる動脈硬化進展の程度の差異を検出することは
これまで困難であり、老年者の追跡研究で PWV
の変化を end point に risk factor と動脈硬化の進
展を検討した報告は極めて少なかった。最近、
cfPWV を測定し老年者の動脈硬化と risk factor の
関係について 4 年間の追跡調査をした Mackey ら
の報告がある。この報告では 70~96 歳の男女 356
名の動脈硬化度を cfPWV により評価し、動脈硬化
度は収縮期血圧、年齢、空腹時と食後 2 時間血糖
値、食後 2 時間インスリン値、中性脂肪、腹囲、
心拍数などと正相関することを示した。年齢、血
圧値を補正しても男性では心拍数と、女性では心
拍数、腹囲等と有意な正相関が残り、老年者の動
脈硬化度は数年前の危険因子、特に心拍数やイン
スリン抵抗性と関連していることを示している。
今回の我々の検討は PWV と現在の risk factor を
評価した断面成績であるが、血糖値の上昇と
baPWV が相関することから、インスリン抵抗性と
baPWV の関連が想定され、Mackey らの報告と一
致する成績であると考えられる。

E. 結論

老年者において、高血圧と耐糖能障害が合併す
る場合には、耐糖能障害が軽度であっても baPWV
は大となることから、動脈硬化疾患発症を予防す
るためには両者のより厳密な管理が必要であると
考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

磯部 健、齋藤重幸、高木 覚、大西浩文、大
畑純一、竹内 宏、藤原 禎、赤坂 憲、島本
和明. 老年者男性における高血圧と耐糖能異常
の動脈硬化への影響 PWV を用いた検討—端
野・壮瞥町研究— 日老医誌 2003, 40: 610
—614

分担研究報告書
高血圧外来での臨床試験実施および地域ネットワークの設立

分担研究者 檜垣実男 愛媛大学医学部内科学第二講座教授

研究要旨：愛媛大学医学部腎・高血圧内科および第二内科関連施設において高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用をめざした臨床試験の体制構築を行った。また高齢高血圧患者の臓器合併症の評価に用いる各種検査法について臨床評価を行い、その有用性を明らかにした。

A. 研究目的

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用の為の無作為化臨床試験の実施と地域ネットワークの設立、および臨床試験のサブスタディーとして利用可能な各種、高血圧合併臓器傷害マーカーの検討を行う。

B. 研究方法

愛媛大学第二内科関連医療機関 19 施設に受診中の循環器病患者で臨床試験に関するインフォームドコンセントを得た高齢本態性高血圧症（500 例）を対象に、降圧利尿薬の予後、治療効果、薬剤の有害事象との関連に対する介入試験を行う。また臓器障害の重傷度と予後の判定に有用な新規試験法を開発するため、腎機能障害のマーカーとしての血漿シスタチン C 濃度、心不全の予後判定に有用と考えられる血漿メタロプロテアーゼ活性、さらには新規に開発した超音波造影法による心筋血液量などの有用性を検討する。

C. 研究結果

我々が共同研究として遂行している全国多施設臨床試験 CASE-J を参考に、愛媛県下の多施設において研究ネットワークの立ち上げを進めた。

一方、我々は高齢者高血圧における各種臓器合併症の重傷度診断に有用と思われる各種検査について臨床評価を行った。血漿シスタチン C は内因性システインプロテアーゼインヒビターの一つで、全身の有核細胞で合成されている。シスタチン C は糸球体を自由に通過することから糸球体濾過率の指標に用いられうる可能性がある。そこで各種病態における血漿シスタチン C 濃度を測定したところ、本血中濃度が早期からの腎障害の指標として有用であることが明らかになった。さらに心臓の臓器重傷度の指標として血中メタロプロテアーゼ活性も測定した。血中メタロプロテアーゼは心血管系のリ

モデリングにも深く関わっているが、β遮断薬のカルベジロールによる治療で血中濃度の低下が起こることが明らかになった。さらに心機能の予後については、超音波造影法による評価で心筋血液量の少ない拡張型心筋症患者では将来の心機能悪化が見られることも明らかになった。

D. 考察

高齢者においては副作用の頻度が高いにも関わらず、コミュニケーション能力の低下などによってこれが見過ごされることも多く、臨床試験においても丁寧で詳細な診察が必要である。さらに有用な臨床検査法の利用は高齢者の医療の質を向上させるものと期待されている。我々は臨床試験の体制構築に限らず、高齢患者の臓器合併症の評価に有用な検査法の開発・応用も試みているが、今回、臨床評価した血漿シスタチン C 濃度、血中メタロプロテアーゼ濃度、そして超音波造影による心筋血液量評価法はいずれも有用な検査法であることが証明され、今回の臨床試験においても導入による成果が期待されている。

E. 結論

高齢者高血圧患者における降圧利尿薬の適正使用に関する臨床試験実施の体制の構築を行った。また臨床試験に参加するボランティアの高血圧性臓器合併症を評価するシステムも整備された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sanae Watanabe, Takafumi Okura, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Kunio Hiwada, Jitsuo Higaki. Serum Cystatin C Level is a Maker of End-Organ Damage in Patients with Essential Hypertension. Hypertension Research 26: 895-900, 2003.

- (2) Shin Takiuchi, Hiromi Rakugi, Hideki Fujii, Kei Kamide Takeshi Horio, Satoshi Nakatani, Yuhei Kawano, Jitsuo Higaki, Toshio Ogihara. Carotid Intima-Media Thickness Is Correlated with Impairment of Coronary Flow Reserve in Hypertensive Patients without Coronary Artery Disease. *Hypertension Research* 26: 945-951, 2003.
- (3) Tsuguya Fukui, Mahbubur Rahman, Koichi Hayashi, Kazuo Takeda, Jitsuo Higaki, Tosiya Sato, Masanori Fukushima, Junichi Sakamoto, Satoshi Morita, Toshio Ogihara, Koshiro Fukiyama, Masatoshi Fujishima, Takao Saruta. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) Trial of Cardiovascular Events in High-Risk Hypertensive Patients: Rationale, Design, and Methods. *Hypertension Research* 26: 979-990, 2003.
- (4) Tomoaki Ohtsuka, Mareomi Hamada, Hideyuki Saeki, Akiyoshi Ogimoto, Yuji Hara, Yuji Shigematsu, Jitsuo Higaki. Serum Levels of Matrix Metalloproteinases and Tumor Necrosis Factor- α in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Effect of Carvedilol on these Levels. *American Journal of Cardiology* 91: 1024-1027, 2003.
- (5) Kazunori Irifune, Akihito Yokoyama, Nobuoki Kohno, Kimiko Sakai, Kunio Hiwada. T-Helper 1 Cells Induce Alveolitis but Do Not Lead to Pulmonary Fibrosis in Mice. *The European Respiratory Journal* 21: 11-18, 2003.
- (2) 檜垣實男. 循環器薬の標的分子とクリニカルファーマコジェネティクス. 千里ライフサイエンスセミナー「ファーマコジェノミクスと臨床的エビデンス」(2003年2月27日: 大阪)
- (3) 大蔵隆文、檜垣實男. 高血圧性臓器障害の臨床的評価. 第51回日本心臓病学会シンポジウム(2003年9月10日: 東京)
- (4) Akiyoshi Ogimoto, Mareomi Hamada, Yuji Shigematsu, Yuji Hara, Tomoaki Ohtsuka, Tsuyoshi Matsunaka, Jun Suzuki, Katsuji Inoue, Norikatsu Morioka, Kiyotaka Ohshima, Akira Kurata, Tetsuro Miki, Jitsuo Higaki. Relation Between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. 第67回日本循環器学会総会(2003年3月28-30: 福岡) [*Jpn Circ J* 67(suppl.1): 227, 2003]
- (4) 三好賢一、福岡富和、渡邊早苗、大蔵隆文、檜垣實男. メサンギウム細胞増殖における転写因子 C/EBP β の役割. 第10回日本遺伝子診療学会大会(2003年7月24-25日: 大阪)
- (5) 景山 茂、檜垣實男(シンポジウム座長). 研究者主導の臨床研究実施上の問題点—介入試験と観察研究—. 第24回日本臨床薬理学会年会(2003年12月11-12日: 横浜).

2. 学会発表

- (1) Akiyoshi Ogimoto, Mareomi Hamada, Jun Nakura*, Yuji Shigematsu, Yuji Hara, Tomoaki Ohtsuka, Jun Suzuki, Tsuyoshi Matsunaka, Tetsuro Miki, Jitsuo Higaki. Relation between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session, March 30-April 2, 2003, Chicago, Illinois, USA. [*Journal of American College of Cardiology* 41(suppleA): 146A, 2003]

分担研究報告書
降圧利尿薬の合理的使用のための長期ランダム化比較試験における
薬剤経済評価のプロトコル開発に関する研究

分担研究者 福井次矢 京都大学大学院医学研究科臨床疫学 教授
研究協力者 森本 剛 京都大学大学院医学研究科臨床疫学 博士課程

研究要旨：本年度、当分担研究者らは、本研究の患者登録センターを京都大学大学院医学研究科臨床疫学内に設置し、患者登録用データベースフォーマット及び登録マニュアルを作成した。また同時に、登録・集計業務を行う専任クリニカルリサーチコーディネーター（CRC）を配置の上訓練し、患者登録の準備を整えた。また、本研究にかかるサンプルサイズの計算を行い、利尿薬使用群、非使用群それぞれ 1200 例ずつ採用する必要があることが明らかになった。

A. 研究目的

本研究は糖尿病を合併していない日本人の本態性高血圧患者において、ランダム化比較対照試験を行い、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法で新たな糖尿病の発生が同等であるとの仮説を検証する試験である。当分担研究者らは本年度、患者登録センターを設置し、必要な同等性を勘案したサンプルサイズの計算を行った。

B. 研究方法

患者登録センター

患者登録センターに必要な場所、専用電話回線、専用ファクシミリ回線、机、コンピュータなどの備品を設置した。その後、患者登録センターに常駐する専任クリニカルリサーチコーディネーター（CRC）を採用し、登録業務のトレーニングを行った。

患者登録センターの設置後、株式会社シミックアカデミックデータセンターと共同で患者登録に必要なデータベースフォーマットや患者登録フォーム、登録センター手順書を作成し、患者登録センターのコンピュータシステムにデータベースフォーマットを導入した。その後、患者登録センターでデータベースフォーマットを用いた患者登録の模擬訓練を繰り返し、登録における問題点を抽出し、研究事務局（琉球大学）、株式会社シミックアカデミックデータセンターと共同で解決し、本登録の準備を整えた。

サンプルサイズの計算とプロトコル作成

当分担研究者らはプロトコル作成委員会と協力し、プロトコルの作成に加わった。また、本研究が糖尿病の発生が同等であるという同等性の検証

が主眼であることを勘案したうえで、サンプルサイズの計算を行った。¹⁾

(倫理面への配慮)

患者登録センターは研究に参加した患者の個人情報扱うため、個人情報の保護には万全を期す予定である。患者登録フォームを含めすべての個人情報を含む資料は鍵のかかるロッカーに保存し、管理者を定めた。患者登録用データベースフォーマットは一般のネットワークから分離し、患者登録作業時間以外はシャットダウンの上、パスワードで管理する体制とした。

C. 研究結果

サンプルサイズの計算は以下のようになった。

本研究では比較的デザインの類似している研究結果を参考に、糖尿病の発症率を降圧利尿薬使用群において 4 年間で 7%、降圧利尿薬非使用群において 4 年間で 4%と見積った。両治療群間の糖尿病発症率の差が 4 年間で 3%以内（平均 5.5%）であれば、同等であると考え、両側 $\alpha=5\%$ 、 $\beta=10\%$ 、 $\Delta=3\%$ として計算した。

利尿薬使用群のハザード率を λ_i 、利尿薬非使用群のハザード率 λ_c とする。また、利尿薬使用群のファンクションを ϕ_i 、利尿薬非使用群のファンクションを ϕ_c とするとサンプルサイズ N は以下の式より計算される。¹⁾

$$2N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [\phi(\lambda_i) + \phi(\lambda_c)]}{(\lambda_i - \lambda_c)^2}$$

$$\lambda_i = 0.018$$

$$\lambda_c = 0.01$$

本研究の観察期間 $T = 5$ 年間であるから

$$\phi(\lambda_i) = \lambda_i^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_i \times T)\} = 3.7644$$

$\times 10^{-3}$
 $\phi(\lambda_c) = \lambda_c^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_c \times T)\} = 2.0504$
 $\times 10^{-3}$
両側 $\alpha = 5\%$ より $Z_\alpha = 1.96$
検出力 $(1 - \beta) = 90\%$ より $Z_\beta = 1.282$

1群のサンプルサイズ N は
 $N = \{ (1.96 + 1.282)^2 \} \times \{ 2.0504 \times 10^{-3} + 3.7644 \times 10^{-3} \} / (0.018 - 0.01)^2 = 955$

20%の脱落を考慮して simple inflation method を適用すると1群で1194例が必要になる。

以上の結果を踏まえ、各群1200例、合計2400例の対象患者を登録することを目標とした。

D. 考察

平成16年2月の時点で、患者登録に必要な準備はほぼ完了した。今後は、患者登録センターとしてデータの管理に万全を尽くす予定である。

E. 結論

当分担研究者が本年度担当した、糖尿病を合併していない日本人の本態性高血圧患者におけるランダム化比較対照試験の患者登録センターの設置、サンプルサイズの計算及びプロトコルの作成は終了した。

本研究を完遂することによって、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法で新たな糖尿病の発症が同等であるかどうか検証することができ、より安全かつ安価な高血圧治療に結びつくものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials, Controlled Clin Trials 2:93-113,1981

分担研究報告書
高血圧の至適治療に関する臨床研究

分担研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科部長

研究要旨：わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的として、降圧薬の無作為割り付けによる複数の高血圧の臨床研究を施行あるいは計画した。本年度の研究成果として、①日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験に運営委員として参加し、研究計画が当施設の倫理委員会に承認された。②家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験（HOSP研究）を、全国規模で開始した。また、HOSPパイロット研究を継続し、中間解析を行った。そのサブスタディでは、厳格な降圧が緩和な降圧より臓器保護効果に優れることが示唆された。③降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究（GEANE研究）を計画し、当施設の倫理委員会の承認を得た。これらの臨床試験により、高血圧治療における降圧薬の差や、家庭血圧の降圧目標、遺伝子解析による至適降圧薬の選択、などについての新知見が期待される。

A. 研究目的

本研究は、高血圧治療の無作為臨床試験を行い、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とする。

本研究は、①日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験、②家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験、③降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究、といった特色の異なる3つの臨床試験を施行し、高血圧の至適治療を探るものである。本研究により、わが国における標準的降圧療法的确立についての重要な資料が得られることが期待される。

B. 研究方法

- 1) 日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験

本態性高血圧患者を対象とし、降圧利尿薬使用群と非使用群に割り付け、140/90 mmHg未満を目標血圧として治療し、5年間追跡する。目標症例数は、全体で1,800例、当施設では30例とする。

- 2) 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験（HOSP研究）

本研究は、高血圧患者を対象として、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬

（Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬）と、2段階の降圧レベル（厳格あるいは緩和なコントロール）による降圧治療の効果を検討する無作為介入試験である。目標症例数は2,000例（当施設では50例）で、追跡は5年間を予定している。また、本研究のパイロット研究は、約170例を対象として平成12年より開始されている。本年度は、これを継続するとともに中間解析を行った。

- 3) 降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究（GEANE研究）

本態性高血圧患者を対象として、遺伝子解析を行い、また利尿薬、Ca拮抗薬、AII拮抗薬といった3種の降圧薬を無作為交叉法により投与し、降圧効果や副作用を検討するものである。目標症例数は全体で200例、当施設では30例である。

（倫理面への配慮）

本研究は、各施設の倫理委員会の承認下で、インフォームド・コンセントを得た上で実施され、個人情報情報は守秘される。用いる薬剤は既に広く用いられており、すべての症例は降圧薬治療を受けることから、倫理的問題は小さいと考えられる。本研究の施行に関しては、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) 日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験

分担研究者（運営委員）として参加し、研究計画を確立した。また、研究計画を当施設の倫理委員会に申請し承認が得られ、症例登録を開始した。

- 2) 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床試験（HOSP研究）

主任研究者として研究を総括した。全国の国立病院、国立療養所を主とする 60 施設の参加を得て、これまでに合わせて約 300 例の症例が登録された。

パイロット研究の中間解析では、各群とも目標血圧を達成できていた。当施設におけるサブスタディでは、腎障害の指標である尿アルブミン排泄量は、厳格な降圧群では減少し、緩和な降圧群では不変であった。

- 3) 降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究（GEANE研究）

主任研究者として研究を総括し、研究計画、研究組織を確立した。また、研究計画を当施設の倫理委員会に申請し、承認が得られた。

D. 考察

高血圧は種々の循環器病の重要な危険因子であるが、高血圧に関連した循環器病の実態は日本と欧米では異なっている。高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられたが、十分な成績は得られていない。これらの背景より、わが国においても大規模臨床試験による標準的降圧療法のガイドラインの資料となる成績が強く求められる。適切な降圧レベルと降圧薬の決定は、医療経済上からも重要な問題と考えられる。

降圧利尿薬の臨床試験は、高血圧患者における利尿薬の安全性や降圧効果、費用効果に関する重要な知見をもたらすと考えられる。

HOSP 研究からは、高血圧治療における家庭血圧の意義や、至適血圧値、および Ca 拮抗薬と A II 拮抗薬の臨床的有用性が明らかになることが期待される。パイロット研究の中間解析では、厳格な降圧が臓器保護効果に優れることが示唆された。

また GEANE 研究は、遺伝子解析により各個人に適する降圧薬が選択できるようになる可能性を示すことになるであろう。

本研究の結果は、個々の高血圧患者へのよりよい治療への指針の資料となるとともに、国民や社会全体における循環器疾患の予防に貢献し得ると

考えられる。

E. 結論

わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的として、降圧薬の無作為割り付けによる複数の高血圧の臨床研究を施行あるいは計画した。これらの臨床試験により、高血圧治療における降圧薬の差や、家庭血圧の降圧目標、遺伝子解析による至適降圧薬の選択、などについての新知見が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河野雄平：早朝高血圧の臨床的意義とその具体的治療法. 今月の治療 11: 453-456, 2003.
- 2) 又吉哲太郎, 河野雄平：降圧療法における日本人のエビデンス. 医薬ジャーナル 39: 2278-2284, 2003.
- 3) 河野雄平：カルシウム拮抗薬：高血圧における使い方. Medicina 40: 1354-1356, 2003.
- 4) Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, Okuda N, Takishita S: Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. Hypertension Research 26: 603-608, 2003.
- 5) Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y: Influence of low high-density cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. American Journal of Hypertension 16: 938-944, 2003.
- 6) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K, Japanese Society of Hypertension: Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self Measurement of Blood Pressure at Home. Hypertension Research 26: 771-782, 2003.

2. 学会発表

- 1) 河野雄平, 他：家庭血圧に基づいた高血圧治療の腎保護効果：HOSP substudy. 第 100 回日本内科学会総会, 福岡, 2003.
- 2) 河野雄平：高血圧の個別管理と集団管理. 第 38 回日本循環器管理協議会・日本循環器予防

学会 (シンポジウム), 和歌山, 2003.

- 3) 河野雄平, 他: 高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 (第2 JATE 研究). 第26回日本高血圧学会総会 (プレナリーセッション), 宮崎, 2003.
- 4) Kawano Y, et al: Susceptible single nucleotide polymorphisms to renal damage in patients with essential hypertension. 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sao Paulo, Brazil, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

分担研究報告書
高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

分担研究者 松岡秀洋 久留米大学医学部第三内科講師

血管傷害因子としてのPWV

A. 研究目的

近年多くのコホート研究により、加齢や慢性高血圧に伴う脈圧の増大が、年齢や血圧値とは独立して心血管病発症と密接に関係することが明らかとなりつつある。脈圧上昇は、大血管弾性低下に由来する収縮期圧緩衝作用が减弱し、大動脈脈派速度(pulse wave velocity; PWV)と末梢抵抗血管床からの反射波が亢進した結果生じる。この現象は、拡張期における冠灌流圧低下と同時に、収縮期の左室圧負荷と全身の動脈に血行力学的傷害(mechanical stressの亢進)をもたらす。脈圧増大に由来するmechanical stress亢進がin vitroにおいて内皮由来弛緩因子を低下させ、アクチンフィラメントを介してRho及びMAP kinase系を活性化し血管傷害をもたらす機序が明らかとなりつつあるが、これを後述の疫学的エビデンスにリンクさせるためには、ヒトin vivoにおける病態生理的検討が不可欠である。血管内皮は、NOなどの血管作動物質を放出することによる血管トーンの調節と共に、血管透過性制御や抗炎症作用を介した血管保護作用を有する。大動脈血管弾性低下は、冠灌流圧の減少をもたらすと同時に、脈圧の増大を通じてmechanical stressを亢進させるため、それ自身で血管傷害因子となりうることを示唆されている。内皮細胞は最も直接に物理的傷害を受け易いことから、我々は「大動脈血管弾性低下は内皮傷害をもたらすことにより動脈硬化を促進させる」との仮説を立て、これを検証するために以下の検討を行った。

B. 研究方法

明らかな心血管病を有しない一般健常集団において、古典的冠危険因子、炎症マーカーとして高感度CRP(hsCRP)、炎症による血管傷害機序として注目されている酸化ストレスの指標として8-OHdG、内皮機能の指標として反応性充血時の上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)、血管透過性の指標として尿中微量アルブミン排泄率(UAE)、動脈硬化病変の指標として高解像度超音波診断装置により計測した総頸動脈内膜中膜厚(IMT)及びプラークスコアを評価した。

(倫理面への配慮：インフォームドコンセントを得た上で、データを暗号化し厳重に機密管理を行った)

C. 研究結果

単回帰分析の結果、PWVは年齢、平均血圧、負荷時血糖反応、及び冠危険因子数と相関し、同時にhsCRPや8-OHdGと有意な正相関を示した。更に、PWVはFMDやUAEと関連しIMTやプラークスコアと明らかに相関した。多変量解析に於いて、PWVは年齢・血圧と同様にIMT、プラークスコア及びUAEの各々に於いて独立した規定因子であった。

D. 考察

大動脈血管弾性低下が動脈硬化発症の各々のプロセスと深く関わっており、従来のパラダイムである[危険因子→内皮機能異常→無症候性動脈硬化→心血管病発症]の過程における重要な修飾因子となるという極めてユニークなコンセプトが提示された。今後、PWVを動脈硬化のsurrogateとしてモニターするのみならず、これに積極的に介入することによる心血管病予防戦略が期待される。今回の降圧利尿薬による臨床試験においてもPWVを評価することで、個々の患者における折々のリスクアセスメントを行い真の意味でのテーラーメイド医療の実現を目指したい。

E. 結論

大動脈血管弾性低下は、炎症・酸化ストレスを介した血管内皮障害を通じて、細動脈の血管透過性調節破綻と導管血管の内膜中膜肥厚とプラーク形成に深く関わるという可能性が示唆された。

F. 研究発表

Hidehiro Matsuoka, Ryo Sugano, Eiko Murase, Tsutomu Imaizumi: Increased Aortic Stiffness Exacerbates in Systemic Vascular Injuries. The 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 23-27, 2002, Prague, Czech Republic)

分担研究報告書
重症末梢動脈閉塞症患者に対する自家骨髄細胞移植の有用性：
新生血管での血管内皮機能評価に関する研究

分担研究者 東 幸仁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科助手

研究要旨：21世紀には移植再生医療は遺伝子治療を含め難治性疾患の最終治療として確実に臨床応用される。特に心血管領域では血管内皮増殖因子(VEGF)による血管新生遺伝子治療は米国にて閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患患者さんへの第二相臨床試験がすでに実施された。VEGF投与による血管新生も内皮前駆細胞の骨髄よりの動員・集積が基本であり、骨髄細胞移植は血管新生治療の本質を構築する。この移植は自己細胞を用い、遺伝子治療で予期される染色体レベルでの影響は完全に回避される。関西医科大学・久留米大学医学部・自治医科大学等でも、末梢血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）において患者腸骨より500～1000mLの骨髄液採取を行い、比重遠心分離法にて骨髄細胞を分離・濃縮後に骨髄単核球細胞移植を行う血管新生治療が実施されている。骨髄細胞移植後に有意な側副血行路の形成や下肢血流量が増加することは確認されているが、新生血管自体の機能（血管内皮機能）評価は行われていない。閉塞性動脈硬化症の患者では血管内皮機能が障害されていることが報告されている。血管内皮機能障害は動脈硬化の維持・進展に重要な働きをしている可能性が指摘されており、かかる障害を改善することはさらなる動脈硬化進展を抑制し、虚血肢の予後を改善することが期待される。本研究において、閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病に対する自家骨髄細胞移植の有効性、安全性さらに新生血管での血管内皮機能の評価を行った。

A. 研究目的

動脈硬化における血管内皮機能障害が明らかにされ、その病因的意義や臓器障害との関連が注目されている。我々は様々なインターベンションにより血管内皮機能を改善する可能性を報告してきた。今回、骨髄細胞移植が重症末梢動脈閉塞症患者の血管内皮機能に与える影響について検討した。

B. 研究方法

重症末梢動脈閉塞症患者8例（閉塞性動脈硬化4例、ビュルガー病4例）で、いずれもFontaine分類III度以上で安静時痛または虚血性潰瘍・壊死を有しており、血行再建術の適応が無く、将来切断が予想される患者を対象とした。全身麻酔下にて患者腸骨より500～700mLの骨髄液採取を行い、比重遠心分離法にて骨髄単核球細胞を分離・濃縮し（ 10^9 個）、 10^7 個/0.5mL/1カ所の細胞数にて26G針を用いて虚血下肢骨格筋に40カ所筋肉内注射を行った。自家骨髄細胞移植前後における下肢血流量(LBF)のアセチルコリン(ACh)とソデイウムニトロプルシッド(SNP)に対する反応を評価した。LBFはストレーンゲージ式プレシスモグラフで測定した。

C. 研究結果

自家骨髄細胞移植により ankle-brachial pressure index は 0.33 ± 0.21 から 0.39 ± 0.17 ($P=0.06$) に、経皮的組織酸素分圧は 28.4 ± 11.5 から 36.6 ± 5.2 mm Hg ($P=0.03$) に、pain-free walking time は 0.8 ± 0.6 から 2.9 ± 2.2 分 ($P=0.02$) に、basal LBF は 1.7 ± 1.2 から 2.4 ± 1.4 mL/min/100mL tissue ($P=0.04$) に改善し、angiographic score は 1.4 ± 1.1 ($P=0.03$) 増加した。自家骨髄細胞移植後、AChに対するLBFの反応性 (basal LBFからの変化率) は有意に増加した ($25 \pm 8\%$ vs. $57 \pm 21\%$, $P=0.012$)。SNPに対するLBFの反応性は治療前後で同等であった ($74 \pm 18\%$ vs. $80 \pm 23\%$, $P=0.67$)。

D. 考察

血管内皮機能障害は動脈硬化の維持・進展に重要な働きをしている可能性が指摘されており、かかる障害を改善することはさらなる動脈硬化進展を抑制し、虚血肢の予後を改善することが期待される。