

E. 結論

重症末梢動脈閉塞症患者に対する自家骨髄細胞移植は虚血部の血流量を増加させ自覚症状を改善させた。また、同治療は安全であることも確認された。さらに、血管内皮機能を改善している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Higashi Y, Kimura M, Hara K, Goto C, Noma K, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Sueda T, Matsubara H, Murohara T, Yoshizumi M. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation*. 2004; 109: 1215-1218.

3. その他

我々は、これまで動脈硬化における血管内皮機能を検討してきた。今回の分担研究により日本人本態性高血圧患者における利尿薬の血管内皮機能への影響を検討している。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書
日本人における利尿降圧薬の安全性降圧効果医療経済学的評価に
関する前向き無作為化臨床試験

分担研究者 島袋充生 琉球大学医学部付属病院第二内科

A. 研究目的

降圧利尿薬による糖尿病発症の頻度とその要因を明らかにする。

研究方法：一次エンドポイントである糖尿病発症の診断を効率的におこなうために、経口血糖負荷試験における血糖・インスリンの変化とその変動因子を解析する。同時に二次エンドポイントとして、血管内皮機能、インシュリン感受性、脈波伝達速度を副次観察項目として測定し、糖尿病発症との関連を明らかにする。結果と考察：経口血糖負荷試験の結果から、空腹時血糖 (IFG: impaired fasting glucose) 110mg/dL未満を cutoff 値とすると、耐糖能障害の 43%が診断されない（偽陰性）。血管内皮機能、脈波伝達速度と経口血糖負荷試験による耐糖能障害の判定がよく相関した。

結論：空腹時血糖に加えて、可能な限り経口血糖負荷試験による耐糖能の判定が望ましい

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 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学客員教授
研究協力者 福田 敬 東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学客員助教授
研究協力者 新保 卓郎 京都大学大学院医学研究科・臨床疫学 助教授
研究協力者 五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学大学院生

研究要旨 高血圧治療における降圧利尿薬使用群と非使用群の長期ランダム化比較試験に関し、プロスペクティブに臨床試験に組込んで行う薬剤経済評価のプロトコール開発を行った。このプロトコール開発により、降圧利尿薬の有用性と問題点とを経済性の面から明らかにしていく研究方針の基本的道筋が得られた。

A. 研究目的

高血圧治療における降圧利尿薬使用群と非使用群の長期ランダム化比較試験の薬剤経済評価部分のプロトコールを開発する。

B. 研究方法

- (1) 全 7 人からなる運営委員会／プロトコール作成委員会の一員として、薬剤経済評価の基本的手法と、これに伴う臨床アウトカムデータとコストデータの収集方法を他の委員会メンバーに理解せしむ。
- (2) 本長期臨床試験のサブコミティーの 1 つとしての薬剤経済評価委員会を構成する。薬剤経済評価委員会はプロトコール作成委員会によって作成された全体プロトコールのうち、臨床経済評価に関わる部分を修正、確定し、また他の関連項目についてもコメントすることで、プロトコール全体の完成に資する。

(倫理面への配慮)

コストデータ収集においてレセプト情報へのアクセスが必要であり、プロトコール中にこれを記載した。この記載事項は各施設の倫理委員会や IRB で審議された上で、被験者からのインフォームドコンセントを受ける。

C. 研究結果

- (1) 津谷、福田、新保からなる薬剤経済評価委員会を構成し、会議と e-mail、電話などで討議を深めた。委員会内での討議に並行して、本長期臨床試験の principal investigator である琉球大学・植田真一郎と密接に連絡を取り、プロトコールを完成へと導いた。
- (2) 本薬剤経済評価は、臨床試験のプロトコール中に経済評価の手法を明記した上で、臨床データとコ

ストデータとを prospective かつパラレルに収集するスタイルをとることとした。

コスト集計、特に有害事象のコスト集計の正確度と精度を高めるために、primary endpoint の糖尿病発症や種々の secondary endpoint のコストを、実際のレセプトから集計することとした。

そのため被験者への説明文書中に「医療経済学評価のために匿名化されたレセプトが閲覧されること」との一文を挿入し、将来的な解析の際の個人情報保護を図った。

(3) レセプト情報を用いた正確度・精度の高いコスト情報収集のため、レセプト収集の手順書を開発した。

(4) 本長期臨床試験は primary endpoint として糖尿病の発症を採用しているが、優越性試験 (superiority trial) とするか同等性試験 (equivalence trial) として実施するかが大きな問題となった。最終的には当初の予定通り同等性試験として行われることとなり、例数設計も同等性試験を念頭に置いてなされた。臨床経済評価もこの流れにしたがい、降圧利尿薬使用群と降圧利尿薬非使用群とを比較する費用最小化分析 (cost minimization analysis: CMA) を行うこととした。立場は原則として社会の立場とする。費用は、薬物費用を主とし、医療にかかる直接費用を患者負担を含めて算出する。Primary endpoint、secondary endpoint として設定された、糖尿病やその他の有害事象に係る費用も含まれる。

(5) 理想的には QOL 評価を組み込んだ費用効用分析 (cost-utility analysis: CUA) を行うことが望ましいが、今回の試験では臨床現場における円滑な試験進行を図るため、QOL は一部 (勃起障害など) を除いて測定されない。そのため CUA は行わない

こととした。

D. 考察

薬剤経済評価でのコストデータ収集には、1) 解析に算入されるコストデータの同定、2) 単価 (unit price) の算定、3) 資源消費量の算定という3つのプロセスが必要になる。わが国の場合、薬剤費や種類の検査料の単価は診療報酬点数表から容易に得られる。しかし資源消費量の算定(すなわち、「ある薬剤を何錠使用したか」「特定の検査を何回行ったか」「通院回数は何回か」など)、特に有害事象の治療コストを算定する際には、実際の診療データへのアクセスが不可欠である。

しかし、本研究に登録された全ての患者のレセプトを入手することは困難であり、現実的でない。そこで、基本的に調査票に記載された情報を基にコストデータを算出することとした。一方、協力の得られる参加施設からはイベント発生の有無に関わらずレセプトのコピーを入手し、経済評価委員会にて診療モデルを作成し解析に用いる。そこで、各施設の倫理委員会と IRB においてレセプトの使用についての承認を得た上で、被験者からインフォームドコンセントを受けることとした。

また、今後の具体的コストデータ収集のための手順書を開発し、将来の無用な混乱を未然に回避して、研究をスムーズに行えるようにした。

E. 結論

降圧利尿薬の臨床試験に組み込まれた臨床経済評価プロトコルを開発した。

今後の実施が期待される。本年度の作業を通じて将来的に降圧利尿薬の有用性と問題点とを経済性の面から明らかにしていく研究方針の基本的道筋が得られた。

F. 健康危険情報

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

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性使用のための無作為化臨床試験

分担研究者 安成 憲一 大阪市立大学大学院循環器病態内科学講師

研究要旨：高血圧患者には酸化ストレスの増加が認められ、それをある種の降圧剤が修飾することが示唆された。

A. 研究目的

ヒト白血球の酸化ストレスを高血圧患者で測定し、種々の降圧剤がそれを変化させるかどうか検討する。

B. 研究方法

ヒト白血球を蛍光色素カルボキシ ジクロロフロレッセンジアセテイト
ビスアセトメチルエステルで構成し、産生された活性酸素をフローサイトメトリーを用いて検討する。

（倫理面への配慮）

すべての患者より文書による同意を取り、測定データの保全に注意する。

C. 研究結果

ヒト高血圧患者では白血球の酸化ストレスが正常血圧患者に比べて上昇しており、β遮断薬であるカルベジロールはこれらを減少させた。

D. 考察

白血球は酸化ストレスが上昇すると活性酸素を放出し内皮を傷害したり、あるいは内皮に培養して動脈硬化を促進し、心血管事故を引き起こすと考えられている。したがって、白血球の酸化ストレスは心血管事故の危険因子になりうる可能性がある。

E. 結論

ヒト高血圧患者では白血球酸化ストレスが正常血圧患者に比べて上昇していた。白血球酸化ストレスがヒト全身の酸化ストレスマーカーの1つとなり、心血管事故の予測因子となりうるかどうかさらに検討していきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙の通り

2. 学会発表

第39回高血圧自然発症ラット
(SHR) 学会総会 ミニレビュー
6月27-28日 東京
『高血圧と酸化ストレス』

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書
利尿薬使用に関する問題点抽出のための観察研究

分担研究者 瀧下 修一 琉球大学医学部循環系総合内科学教授

研究要旨：我が国の臨床医は降圧利尿薬を使用しないものが多い。そのため、今回の前向き研究の施行にどの程度の臨床医が参加してくれるか不明である。参加医師を増やすためには、利尿薬を使用するプロトコルを各々の医師がどのように考えているかを把握する必要がある。たとえば、利尿薬使用経験がないために消極的になるのか、副作用があると考え処方をする気がないのか、などの意識や行動に関する情報が必要である。また、円滑にプロトコルを試行してもらうためには、一般の開業医や病院勤務医と臨床試験実施者がネットワーク形成を行う必要がある。

A. 研究目的

我々は、上記の目的のために、沖縄県の開業医また病院勤務医に対して、利尿薬を使用する臨床研究プロトコルを呼びかけている。具体的には、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬服用中で血圧コントロール不良の外來高血圧患者に対して、降圧利尿薬の併用を行うプロトコルである（無作為割付ではない）。このプロトコルを通じて、調査を行うとともに、ネットワーク形成を行う。

B. 研究方法

調査項目は、1) 降圧、2) 糖代謝、脂質代謝、尿酸代謝への影響、3) 1-3年程度の短期予後。また、各医師にアンケートを行い、プロトコル参加前と参加後での利尿薬使用に対する印象の変化、利尿薬を使用するプロトコルに対する考えを調べる。

C. 研究結果

進行状況：現在、利尿薬併用例および非併用例を登録中である。

分担研究報告書
「臨床試験ネットワークの形成と CRC 教育」

分担研究者 浦江明憲 医療法人相生会理事長
研究協力者 諸藤厚子 医療法人相生会

研究要旨：純粋な医師主導型臨床試験を円滑に実施し、得られる結果の品質を保証することは現在の環境、設備、人的資源を考慮すると容易ではない。今回降圧利尿薬の臨床試験を実施するにあたり、当医療法人の開業医、民間病院を中心とした治験ネットワークの臨床試験ネットワークへの応用、また派遣する CRC の育成を試みた。

A. 研究目的

製薬企業が主導する開発を目的とした臨床治験と比較すると、純粋な医師主導型臨床試験は研究費が限られており、新 GCP のような基準がなく、CRC などの人的支援システム、データマネージメントシステムを基本的には欠いており、得られる結果の品質を保証することが容易ではない。

被験者の登録には地域の医療機関によるネットワーク構築が必須である。これは入院施設を持ち、エンドポイントとなる疾患に関する診療施設と専門医を有する病院を基幹施設とし、原則として病診連携が可能な診療所などから構成される。また入院を必要とするような心血管エンドポイント発生時にもネットワークの存在により十分な患者のケアを円滑に進めること、また経過を追うことが容易になる。

臨床試験の実施に際して問題になるのは多忙な診療とその合間をぬっての試験の説明、同意取得、調査票の記入等の両立である。これは試験の品質に関わることであるが医師主導型試験においては特に問題となる。一つの解決策として訓練された CRC をネットワーク内に持ち、適宜派遣することによりこれらの業務を補助することが提案される。治験の場合は SMO に依頼する事項であるが、限られた研究費でまかなわなければならない臨床試験では自前で CRC を育成していく必要がある。今回本試験を開始するにあたり、福岡を中心とした臨床試験ネットワークの構築および CRC 教育システムの構築を試みた。

B. 進捗状況

入院施設、専門医を有する基幹施設を含む医療

法人相生会の診療機関、また提携する SMO ノイエス株式会社と連携する医療機関を中心に本試験実施機関を募った。これらの医療機関は CRC 派遣が可能であり、これまでいくつかの臨床治験を実施している。実施可能機関に対して適宜プロトコルや患者登録の方法等を説明するキックオフミーティングを開催した。

CRC 教育のための臨床薬理、薬物治療全般にわたる講義、研修を現在おこなっている。CRC はその研修の一環として各地のキックオフミーティングにおいて施設への説明等を行っている。

C. 研究発表等現在のところなし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学教授

書籍

| 著者名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------|----------|----------------|---------|------|-----|------|---------|
| 植田真一郎 | 心・血管系作用薬 | 植松俊彦、野村隆英、石川直久 | シンプル薬理学 | 南江堂 | 東京 | 2004 | 131-143 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|--------------------------|----------|----------|------|
| Shinichiro UEDA, Atsushi WADA, AND Satoshi UMEMURA | Methodological Validity and Feasibility of the Nitricoxide Clamp Technique for Nitric Oxide Research in Human Resistant Vessels | Hypertens Res | 27 | In press | 2004 |
| Michio Shimabukuro, Namio Higa, Nobuyuki Takasu, Tatsuya Tagawa, Shinichiro Ueda. | A single dose of nateglinide improves postprandial endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. | Diabetic Med | In press | In press | 2004 |
| Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. | Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. | J Clin Endocrinol Metab. | 88 (7) | 3236-40 | 2003 |
| 植田真一郎 | 臨床試験プロトコル 対照薬・二次薬と試験成績の評価 | 臨床薬理 | 34 | 301-305 | 2003 |
| 植田真一郎 | わが国の高血圧介入試験の不足点と今後 | CURRENT THERAPY | 21 | 15-19 | 2003 |
| 植田真一郎 | ALLHAT研究の解釈 | 臨床薬理 | 34 | 79-85 | 2003 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表

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

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|---|------|---------|---------|
| Tomohiro KATSUYA, Kazuhiko ISHIKAWA, Ken SUGIMOTO, Hiromi RAKUGI, and Toshio OGIHARA | Salt Sensitivity of Japanese from the Viewpoint of Gene Polymorphism | Hypertens Res | 26 | 521-525 | 2003 |
| Tomohiro Katsuya, Ken sugimoto, Atsushi Hozawa, Tkayoshi Ohkubo, Koichi Yamamoto, Akiko Matsuo, Kazuhiko Ishikawa, Mitsunobu Matsubara, Hiromi Rakugi, Ichiro Tsuji, Yutaka Imai and Toshio Ogihara | Genetic risk factors for cerebral infarction using data from a large scale genetic epidemiological study: the Ohasama Study | Geriatrics and Gerontology International | 3 | 150-153 | 2003 |
| Noriyuki Ouchi, Mitsuru Ohishi, Shinji Kihara, Tohru Funahashi, Tadahi Nakamura, Hiroyuki Nagaretani, Masahiro Kumada, Koji Ohashi, Yoshihisa Okamoto, Hitoshi Nishizawa, Ken Kishida, Norikazu, Maeda, Azumi Nagasawa, Hideki Kobayashi, Hisatoyo Hiraoka, Norio Komai, Masaharu Kaibe, Hiromi Rakugi, Toshio Ogihara, Yuji Matsuzawa | Association of Hypoalbuminemia With Impaired Vasoreactivity | Hypertension | 2003 | 42 | 231-234 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者 島本和明 札幌医科大学内科学第二講座教授

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-----------|----|---------|------|
| 磯部健、斉藤重幸、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 | 日本老年医学会雑誌 | 40 | 610-614 | 2003 |

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表
 分担研究者 檜垣實男 愛媛大学医学部内科学第二講座教授

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------------------|----|-----------|------|
| Fukui T, Rahman M, Hayashi K, Takeda K, Higaki J, Sato T, Fukushima M, Sakamoto J, Morita S, Ogihara T, Fukiyama J, Fujishima M, Saruta T. | Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: Rationale, design, and methods. | Hypertension Research | 26 | 976-990 | 2003 |
| Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, Ogimoto A, Hara Y, Shigematsu Y, Higaki J. | Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor-alpha in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels. | American Journal of Cardiology | 91 | 1024-1027 | 2003 |
| Takiuchi S, Rakugi H, Fujii H, Kamide k, Horio T, Nakatani S, Kawano Y, Higaki J, Ogihara T. | Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow research in hypertensive patients with coronary artery disease. | Hypertension Research | 26 | 945-951 | 2003 |
| Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J. | Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. | Hypertension Research | 26 | 895-899 | 2003 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合事業）

研究成果の刊行に関する一覧表
 分担研究者 河野雄平 国立循環器病センター内科部長

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-----------------------------------|----|-----------|------|
| 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 | 105-108 | 2003 |
| 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 | 86-92 | 2003 |
| 河野 雄平 | 高血圧における使い方 | Medicina | 40 | 1354-1356 | 2003 |
| Satoko NAKAMURA, Yuhei KAWANO, TKSHI INENAGA, Hajime NAKAHAMA, Takedhi HORIO, Osamu SASAKI, Naoki OKUDA, and Shuichi TAKISHITA | Microalbuminuria and Cardiovascular Events in Elderly Hypertensive Patients without Previous Cardiovascular Complications | Hypertens Res | 26 | 603-608 | 2003 |
| Takeshi Horio, Junko Miyazato, Kei Kamide, Shin Takiuchi, and Yuhei Kawano | Influence of Low High-Density Lipoprotein Cholesterol on Left Ventricular Hypertrophy and Dastolic Function in Essential Hypertension | American Journal of Hypertensi on | 16 | 938-944 | 2003 |
| Yutaka IMAI, Kuniaki OTSLUKA, Yuhei KAWANO, Kazuyuki SHIMADA, Hiroshi HAYASHI, Osamu TOCHIKUBO, Masaaki MIYAKAWA, and Koshiro FUKIYAMA | Japanese Society of Hypertension (JSH) Guidelines for Self-Monitoring of Blood Pressure at Home | Hypertens Res | 26 | 771-782 | 26 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表
 分担研究者 松岡秀洋 久留米大学医学部第三内科講師

書籍

| 著者名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|----------|-----------------------------------|------------------|---------------------------------|------------|-----|------|---------|
| 松岡秀洋、今泉勉 | 血管内皮機能検査 | 山田信博、石橋俊、代田浩之 監修 | 高脂血症ナビゲーター | メディカルレビュー社 | 東京 | 2003 | 242-243 |
| 松岡秀洋 | 生理的血管傷害因子としての意義 | 西沢良記編集 | Arterial Stiffness の臨床-動脈硬化とPWV | メディカルレビュー社 | 大阪 | 2002 | 57-64 |
| 松岡秀洋 | 全身的血管傷害因子としてのPWV | 中澤三郎編集 | 消化器疾患と動脈硬化 | 杏林書院 | 東京 | 2002 | 29-36 |
| 松岡秀洋 | 血管内皮機能に基づくtailormade medicine の試み | 永井良三編集 | 循環器診療二頁の秘訣 | 金原出版 | 東京 | 2002 | 228-229 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------------------|-----|----------|------|
| Seiji Ueda, Seiya Kato, Hidehiro Matsuoka, Masumi Kimoto, Seiya Okuda, Minoru Morimatsu, Tsutomu Imaizumi. | Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase | <i>Circ Res</i> | 92 | 226- 233 | 2003 |
| Nobuya Haramaki, Hisao Ikeda, Ryo Sugano, Hirohiko Morita, Shinji Yokoyama, Seiji Kanaya, Yoshinori Takajo, Hiroyuki Eguchi, Yousuke Katsuda, Hidehiro Matsuoka. | Fluvastatin Inhibits Enhanced Platelet Aggregation in Patients with Hypercholesterolemia through Amelioration of Intraplatelet Redox Imbalance | <i>Circulation</i> | 108 | IV-160 | 2003 |
| Seiji Ueda, Hiroshi Miyazaki, Seiya Kato, Sho-ichi Yamagishi, Hidehiro Matsuoka, Ryo Shibata, Utako | Advanced Glycation End Products Impair Endothelial Function – Role of Asymmetric Dimethylarginine | <i>J Am Soc Nephrol</i> | 14 | 621A | 2003 |

| | | | | | |
|---|--|--|----------------|----------|------|
| Kaneyuki, Yosuke Inagaki, Kei Fukami, Kiyoshi Tamaki, Tsutomu Imaizumi, Seiya Okuda | | | | | |
| Hidehiro Matsuoka, Ryo Sugano, Hidekazu Umei, Eiko Murase, Tsutomu Imaizumi | Soluble fms-Like Tyrosine Kinase (sFlt-1) as a Key Mediator of Metabolic Syndrome | <i>Hypertension</i> | 42 | 423 | 2003 |
| Ryo Sugano, <u>Hidehiro Matsuoka</u> , Nobuya Haramaki, Eiko Murase, Hidekazu Umei, Hisao Ikeda, Tsutomu Imaizumi | Circulating Inflammatory Cells Directly Attack Human Endothelial Cells and Inhibit eNOS Phosphorylation: Results of Crossover Randomized Study | <i>Hypertension</i> | 42 | 455 | 2003 |
| 松岡秀洋 | 高感度 CRP を指標とした動 脈硬化性疾患の診断と治療 | <i>The Medical & Test Journal.</i> | 880 | 6 | 2004 |
| 松岡秀洋 | 臨床試験成績の外的妥当性： 民族差 | <i>臨床薬理</i> | 34 | 307-310 | 2003 |
| 松岡秀洋、今泉 勉 | 血管内皮機能と ADMA | <i>血圧</i> | 10 | 61-68 | 2003 |
| 松岡秀洋 | 薬剤からみた高血圧メガトラ イアルーカルシウム拮抗薬 | <i>Pharma Medica</i> | 22 | 19-24 | 2004 |
| 菅野 良、松岡秀洋、今 泉 勉 | Trial & Meta-analysis Opie LH らのメタアナリシス | <i>臨床高血圧</i> | 9 | 56-57 | 2003 |
| 松岡秀洋、今泉 勉 | 高血圧における EBM の新展 開—ALLHAT の教訓 | <i>Medicament News</i> | 2003 | No. 1757 | 3-5 |
| 菅野 良、松岡秀洋、今 泉 勉 | Trial & Meta-analysis ALLHAT-LLT | <i>臨床高血圧</i> | 9 | 422-423 | 2003 |
| 松岡秀洋、今泉 勉 | 白衣高血圧 | <i>日本臨床</i> | 62(su ppl3) | 423-430 | 2004 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合事業）

研究成果の刊行に関する一覧表

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

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--------------------------------|----|-----------|------|
| Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, Hara K, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M. | Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. | <i>J Am Coll Cardiol</i> | 42 | 256-263 | 2003 |
| Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, Chayama K, Ohama K. | A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. | <i>J Clin Endocr Metab</i> | 88 | 1303-1309 | 2003 |
| Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Kodama I, Tsuda M, Nagai N, Chayama K, Ohama K. | Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. | <i>Maturitas</i> | 44 | 307-315 | 2003 |
| Noma K, Higashi Y, Jitsuiki D, Hara K, Kimura M, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K. | Smoking activates Rho-kinase in smooth muscle cells of forearm vasculature in humans. | <i>Hypertension</i> | 41 | 1102-1105 | 2003 |
| Kimura M, Higashi Y, Hara K, Noma K, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K. | PDE5 inhibitor sildenafil citrate augments endothelium-dependent vasodilation in smokers. | <i>Hypertension</i> | 41 | 1106-1110 | 2003 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------|-----|-----------|------|
| Goto C, <u>Higashi Y</u> , Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. | The effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. | <i>Circulation</i> | 108 | 530-535 | 2003 |
| Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, Hirao H, <u>Higashi Y</u> , Yamagata T, Oshima T, Matsuura H, Chayama K. | Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. | <i>Clin Cardiol</i> | 26 | 377-383 | 2003 |
| Taguchi A, Suei Y, Sanada M, <u>Higashi Y</u> , Ohtsuka M, Nakamoto T, Tsuda M, Ohama K, Tanimoto K. | Detection of vascular disease risk in women by panoramic radiograph. | <i>J Dent Res</i> | 82 | 838-843 | 2003 |
| Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Nakagawa K, <u>Higashi Y</u> , Chayama K. | Leptin causes nitric-oxide independent coronary artery vasodilation in humans. | <i>Hypertens Res</i> | 26 | 147-152 | 2003 |
| Oshima T, Ono N, Ozono R, <u>Higashi Y</u> , Ishida M, Ishida T, Miho N, Nakashima H, Yano Y, Kambe M. | Effect of amlodipine and cilazapril treatment on platelet Ca ²⁺ handling in spontaneously hypertensive rats. | <i>Hypertens Res</i> | 26 | 901-906 | 2003 |
| <u>Higashi Y</u> . | Azelnidipine: a viewpoint by Yukihiro Higashi (guest commentaries). | <i>Drugs</i> | 63 | 2623-2624 | 2003 |
| Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Ueda K, <u>Higashi Y</u> , Sakai K, Miura F, Hirao H, Yamagata T, Yoshizumi M, Chayama K. | Response of the left anterior descending coronary artery to acetylcholine in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. | <i>Am J Cardiol</i> | 92 | 1394-1398 | 2003 |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------------|-----|-----------|------|
| Higashi Y, Yoshizumi M. | Method for assessing endothelial function in humans using a strain-gauge plethysmography: nitric oxide-dependent and -independent vasodilation (review). | <i>J Pharma Sci</i> | 93 | 399-404 | 2003 |
| Higashi Y, Kimura M, Hara K, Goto C, Noma K, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Sueda T, Matsubara H, Murohara T, Yoshizumi M. | Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. | Circulation | 109 | | 2004 |
| Higashi Y, Yoshizumi M. | Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients (review). | <i>Pharmacology and Therapeutics</i> | | In press | 2004 |
| 東幸仁 末田泰二郎 吉栖正生 | 高血圧における血管内皮機能と酸化ストレス (総説) | J Jpn Coll Angio | 43 | 27-51 | 2003 |
| 東幸仁 吉栖正生 | 糖尿病における高血圧発症とその原因: 血管内皮機能 | Nippon Rinsho | 61 | 1138-1144 | 2003 |
| 東幸仁 吉栖正生 | メタボリック症候群における酸化ストレスの役割と分子標的 | 分子心血管病 | 4 | 378-384 | 2003 |
| 東幸仁 吉栖正生 | Ca拮抗薬と血管機能. | CLINICAL CALCIUM | 13 | 945-949 | 2003 |
| 東幸仁 吉栖正生 | 抗酸化薬と高血圧. | 血圧 | 10 | 1022-1027 | 2003 |
| 東幸仁 吉栖正生 | 高血圧性臓器障害に関する基礎研究の進歩: 酸化ストレス・活性酸素 | Nippon Rinsho | 62 | 49-55 | 2004 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究成果の刊行に関する一覧表
 分担研究者 島袋充生 琉球大学医学部附属病院第二内科

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|--------------------------------|----------------|-----------------------------------|-------|-----|------|-----|
| 島袋充生 | 胸痛がないから帰宅させてもいい？ (無症候性心筋梗塞) | 河盛隆造 | シミュレーション内科学 糖尿病を探る | 金原出版 | 東京 | 2004 | 印刷中 |
| 島袋充生 | 膵β細胞の糖毒性と脂肪毒性 | 岡 芳知 | 糖尿病カレントライブラリーインスリン分泌 | 文光堂 | 東京 | 2004 | 印刷中 |
| 島袋充生 | 糖毒性・脂肪毒性と動脈硬化 | 門脇孝、下村伊一郎、小川佳宏 | 糖尿病・代謝症候群 state of arts 2004-2006 | 医師薬出版 | 東京 | 2004 | 印刷中 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------------------|----------|----------|------|
| Yoshinori Shimajiri, Michio Shimabukuro, Takeaki Tomoyose, Hiroyuki Yogi, Ichiro Komiya, Nobuyuki Takasu. | PAX4 mutation (R121W) as a prodiabetic variant in Okinawans, Japan. | Biochem Biophys Res Commun | 302 | 342-344 | 2003 |
| Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. | Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. | J Clin Endocrinol Metab. | 88 (7) | 3236-40 | 2003 |
| Michio Shimabukuro, Namio Higa, Nobuyuki Takasu, Tatsuya Tagawa, Shinichiro Ueda. | A single dose of nateglinide improves postprandial endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. | Diabetic Med | In press | In press | 2004 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|----------|----------|------|
| Michio Shimabukuro, Namio Higa, Tomohiro Asahi, Yoshito Oshiro, Nobuyuki Takasu. | Fluvastatin Improves Endothelial Dysfunction in Overweight Post-Menopausal Women through Small Dense LDL Reduction. | Metabolism | In press | In press | 2004 |
| 島袋充生 | 遊離脂肪酸の生理活性: 脂肪毒性の基礎と臨床 | Annual Review 内分泌・代謝 | | 24-30 | 2003 |
| 島袋充生 | 遊離脂肪酸 | Medical Science Digest | 30(2) | 44-46 | 2003 |
| 島袋充生 | 食後高血糖と内皮機能障害 | Mebio | Vol20別冊 | In press | 2003 |
| 島袋充生 | 糖尿病、高脂血症と動脈硬化 | カレントセラピー | 21(6) | In press | 2003 |
| 島袋充生 | メタボリックシンドロームの中での肥満の位置づけ | The Lipid | In press | In press | 2004 |

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合事業）

研究成果の刊行に関する一覧表
 分担研究者 安成憲一 大阪市立大学大学院循環器病態内科学講師

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-----------|---------|-----------|-------------------|-------|-----|------|-----|
| 安成憲一 他 | | | β遮断薬のすべて (第2版) | 先端医学社 | | 2004 | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|----------------------------------|---|------------------------|-----------|----------|------|
| Yasunari K et al. | Domamine as a novel anti-migration factor of vascular smooth muscle cells through D1A and D1B receptors. | J Cardiovasc Pharmacol | 41 | S33-S38 | 2003 |
| Yasunari K et al. | Converting enzyme inhibitor temocaprilat prevents high glucose-mediated suppression of human aorti endothelial cell proliferation. | J Cardiovasc Pharmacol | 42 | S55-S60 | 2003 |
| Maeda K, Yasunari K et al. | Activation of protein kinase C and NADPH oxidase of leukocytes in spontaneously hypertensive rats. | Hypertens Res | 26 | 999-1006 | 2003 |
| Yasunari K et al. | Carvedilol inhibits oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension | Am J Med | 116/7 | 460-465 | 2004 |
| Yasunari K et al. | Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy | J Am Coll Cardiol | | In Press | 2004 |
| 安成 憲一 他 | 医療・福祉現場での早期体験実習における医学部実習生の自己評価と看護師の評価 | 医学教育 | 35巻 2号 | 印刷中 | 2004 |