

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する
大規模臨床研究の情報管理に関する研究
分担研究者 友池仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨

多施設共同研究において無作為介入試験を実施する場合、症例登録の推進とともに登録された症例についての調査票の回収や追跡が適切になされることが重要となる。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研究（HOSP 研究）において、登録症例についてのモニタリングを行った。登録症例数はまだ十分でなく、年度の前半は少なかったが、後半に増加した。観察期の調査票は、ほぼ全例について得られた。また、3年前に開始された HOSP パイロット研究においては、脱落率は 20%以内であり、追跡時の調査票は高率に回収されていた。

A. 研究目的

多施設共同研究において無作為介入試験を実施する場合、症例登録の推進とともに登録された症例についての調査票の回収や追跡などの管理が適切になされることが重要となる。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研究（HOSP 研究）に関し、モニタリング委員として症例登録や調査票の提出、追跡調査の状況について検討することを目的とした。

B. 研究方法

HOSP 研究（Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study）は、高血圧患者を対象とする無作為の多施設オープン臨床試験である。本研究は、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ものである。2003 年度より 60 施設が参加して症例登録が開始された。症例登録および調査票の送付は、各施設と国立循環器病センター内の HOSP 研究事務局との間で、インターネットあるいは FAX を用いて行われた。

また、本研究のパイロット研究は、2000 年度より 10 施設が参加し、約 170 例が登録されて継続中である。パイロット研究の追跡期間は、少なくとも 1 年、できれば 5 年とされた。

C. 研究結果

HOSP 研究には約 300 例の症例が登録された。本年度の症例登録は、年度前半には少なく、後半に増加した。登録症例の観察期の調査票は、ほぼ全例について得られた。また、数名が早期に脱落した。また、HOSP パイロット研究においては、登録症例の約 90%について、1 年後の調査票が得られた。2 年以上継続されている症例は、約 80%であった。中止の主な理由は、転居や転医、心血管イベント、他の合併症であった。

D. 考察

大規模臨床試験の実施においては、研究組織を確立して症例登録を推進するとともに、登録された症例についての調査票の回収や追跡などの管理が適切になされることが重要となる。また、それらの情報管理を客観的に評価することも必要であろう。HOSP 研究においては、モニタリング委員会が設けられ、進行

別紙4

状況の定期的な評価がなされている。今回の検討では、HOSP 研究への登録症例数は目標に及ばないが、年度の後半には増加した。各参加施設における実施体制が遅れたためであろうと考えられる。登録された症例に関しては、調査票の提出は適切になされていた。また、HOSP パイロット研究においては、調査票は高率に回収されており、さらに長期の追跡が可能と考えられる。

E. 結論

HOSP 研究において、登録症例についてのモニタリングを行った。症例登録はまだ十分ではないが、後半になり増加した。観察期調査票は、ほぼ全例について得られた。また、HOSP パイロット研究においては、追跡時の調査票は高率に回収されていた。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyashi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H: Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 67: 1029-1035, 2003.

2) Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y: An acyl-CoA synthase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors. *Hypertension* 41: 1041-1046, 2003.

3) Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Ogata J, Tomoike H, Ogihara T: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis

depending on smoking status in a Japanese general population. *Stroke* 34: 1628-1633, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特に無し
2. 実用新案登録 特に無し
3. その他 特に無し

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究）

分担研究報告書

「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研究(H14-効果(生活)-021)」
分担研究者： 佐瀬 一洋 （国立循環器病センター 専門外来部第七循環器科医長）

「ゲノム時代の臨床試験と医師主導型の治験」

-薬事法改正と臨床研究の倫理指針-

【研究要旨】 高血圧、糖尿病、気管支喘息などの Common Disease や、いわゆる生活習慣病と呼ばれる遺伝と環境の複雑な相互作用による多因子疾患については、ヒトゲノムの解読による予防・診断・治療のパラダイム・シフトが期待されている。遺伝子型の同定（genotyping, haplotyping）に対応する正確な診断(phenotyping)が重要であり、トランスレーショナル・リサーチの最終段階である臨床研究の重要性がますます高まっている。わが国における臨床研究の実施環境は、平成 15 年度の改正薬事法施行および臨床研究指針告示で大きく変化しつつある。オーダーメイド医療実現への期待と、保険加入・結婚・就職など倫理面の不安のなかで、被験者保護を充実し、スピード・質・コストを改善するため、簡素で標準的な臨床研究支援体制を創る必要がある。

【A. 研究目的】

循環器領域における生活習慣病に対する質の高い大規模臨床試験実施体制を確立する。

【B. 研究方法】

高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究の支援システムを作成する。具体的には、橋渡し研究のスピード、質、コストおよび被験者保護の改善を目標に、臨床研究の計画・実施・評価の各段階について生物統計家やデータマネージャー等の人材を育成し支援体制を構築するための必要要件を検討する。

【C. 研究結果】

ヒトゲノムの約三十億対の DNA には約 35,000 の遺伝子がコードされているが、約 20,000 種類の薬剤は約 500 の分子を標的としているに過ぎない。ゲノム時代を迎え、画期的新薬の開発やテーラーメイド医療の実現に向けた研究開発が始まった。

高齢化社会を迎えた我が国では、第 2 期科学技術基本計画の重点・戦略分野のひとつにライフサイエンス分野を挙げ、再生医学、細胞・遺伝子治療、ナノテクノロジー・先進医工学機器等に大きな期待を寄せているが、トランスレーショナル・リサーチの最終段階である臨床試験研究で世界に遅れをとっており、社会全体のボトル・ネックとなりかねない。

平成 14 年 7 月 25 日に改正薬事法が成立した。今回の改正では「治験型臨床研究」制度の導入が特徴のひとつとされ、従来薬事法上の治験と

それ以外に二分されてきたものにくわえ、いわゆる「医師主導型の治験」として、治験届提出と GCP 適用を条件に未承認薬剤・機械器具の提供や治験期間中の保険適用に道が開かれた。

医師主導型治験に対応した改正 GCP では、企業主導型治験と同水準で「自ら治験を実施するもの」（医師・医療機関）が従来の「治験依頼者」と同等の責務を負う。従って、品質管理・品質保証（モニタリング・監査）、副作用被害補償、治験実施計画書作成、治験薬概要書作成、重篤な有害事象報告、治験薬提供・管理、治験データの所有権及び譲渡等の諸問題について、新たに多くの責務を負うこととなる。

平成 15 年 7 月には、ヘルシンキ宣言に沿った「臨床研究の倫理指針」が厚生労働大臣より告示された。国際的には、被験者保護の流れが強まり、米国では OHRP(Office for Human Research Protection) もとで臨床研究指針（45CFR46”Common Rules”）の整備が進んだ。厚生科学審議会科学技術部会では、ヒトを対象とした臨床研究全般を対象とした指針を作成するに当たって臨床研究の指針に関する専門委員会を設置し、(1)被験者の人権擁護、(2)被験者への説明と同意、(3)医師の責任、研究協力者の業務の明確化、(4)倫理審査委員会の機能について検討した。

治験の国際化と空洞化の議論の中で、治験依頼者が実施国／医療機関を選択する場合、質・スピード・コストの改善が焦点とされてきた。更に、実施医療機関としては被験者保護の充実が急務であり、臨床研究支援体制の必要性は益々高まっている。

新 GCP 施行後の治験推進策は、医療機関における試験実施段階、すなわち、SMO (Site Management Organization) 的機能に重点が置かれてきた。具体的には、治験事務局・治験審査委員会事務局の諸規程・手順書整備や記録保存、治験責任医師業務の責務であるインフォームド・コンセント、プロトコル遵守、症例報告書作成等に対する治験コーディネーター (CRC) による補助等が充実してきた。

今後、試験の計画段階や解析段階、すなわち、ARO (Academic Research Organization) 的機能に焦点を当てた臨床研究支援体制整備が必要である。具体的には、医師・生物統計家、データマネージャー、リサーチ・ナース、臨床薬理専門家、生命倫理専門家、規制担当、法律顧問を含め、主要学会とも連携しつつ質の高い臨床試験をデザイン・管理できる臨床研究センターを育成しなければならない。

厚生労働省は、治験に関連する環境を整備するため、厚生労働科学研究費補助金による「治験推進研究事業」を平成 15 年度から開始した。初年度は、海外で承認されているが国内では適応外使用されており医師主導型の治験が実施可能である品目が対象です。日本医師会は、これを受けて治験促進センター (<http://www.jmacct.med.or.jp/>) を開設、治験ネットワーク参加施設を公募して循環器、がん、小児の 3 領域の疾患別ネットワークを構成するとともに、学会からの推薦を受けて候補薬を決定した。今後、プロトコル作成、治験薬概要書の作成、治験相談、施設選定、治験薬管理、モニタリング・監査、補償・賠償等の検討が必要となる。

【D. 考察】

改正薬事法の施行と臨床研究指針の告示を契機に、被験者保護に配慮しつつ質の高い臨床試験を計画・実施できる臨床研究チームの育成が進むことが期待されている。新 GCP で育成された人材を活用し、簡素で標準的なシステムを作ること、治験の活性化・空洞化防止策にもつながると思われる。社会に対する説明責任を果たしつつ産学官が連携することが重要である。将来的には、医師主導型治験に限ることなく、数千例規模の国際多施設共同試験を実施し、国際学会の Late-Breaking-Trials セッションにわが国の

臨床研究家が多数参加できることを期待したい。

【E. 結論】

ゲノム時代を迎え、循環器領域における生活習慣病に対する質の高い大規模臨床試験実施体制の確立が重要である。

高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究の支援システムの作成を通じ、スピード、質、コストおよび被験者保護の改善の重要性が再認識された。

今後改正薬事法に対応した医師主導型治験の実施等を通じ、臨床研究倫理指針にも対応した簡素で標準的な手順書の作成と、臨床研究開発支援体制を充実することが必要である。

【F. 健康危険情報】

特記事項なし

【G. 研究発表】

【論文】

- 1) 佐瀬一洋 Common Disease の遺伝子診断. JIM.14; 118-123: 2004
- 2) 佐瀬一洋 医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制. 月刊薬事. 46; 877-887: 2004.
- 3) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. Circulation. 108; IV-1035: 2003.
- 4) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency - Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact. Telemedicine Journal and e-Health. 9; s-63: 2003.
- 5) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network Computer-Assisted Transfusion Management System for Accurate Blood Component-Recipient Identification at the Bedside. Transfusion. (in press)
- 6) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏、汎用院外 12 誘導心電図伝送システムの試作 - モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性 - 日救急医学会誌 14;548:2003.
- 7) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏、北村惣一郎、モバイルテレメディシンと循環器救急医療。 - 北摂ハートアンドブレインウオッチ構想の実現に向けて - 循環器病研究の進歩 14;67-75, 2003.
- 8) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント. Jpn J Clin Pharmacol Ther 34; 533S-534S: 2003.
- 9) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針. 臨床医薬 19;1054-1065:2003.
- 10) 佐瀬一洋 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. Cancer Frontier. 5;126-130:2003.
- 11) 佐瀬一洋 医師主導の治験及び臨床試験. Pharm Stage 3;42-51:2003.

【教科書】

- 1) 佐瀬一洋、中野泰子. 医療機器・体外診断薬. 臨床試験の進め方、大橋靖雄、荒川義弘 編集、南江堂. (in press)
- 2) Kempner KM, Govern FS, Martino RL. (佐瀬一洋、中川晋一訳) 遠隔医療. in Principles and Practice of Clinical Research. Gallin JI Ed. Academic Press. 丸善、東京. (2004)
【学会・シンポジウム】
- 1) Kazuhiro Sase. Research Infrastructure in Japan. Fireside Seminar on Global Regulatory Harmonization and Medical Devices Clinical Trials: Impact to Cardiology in Japan and Worldwide. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 2) Otsuka Y, Kawamura A, Yasuda S, Morii I, Sase K, Miyazaki S. Identical Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 3) Kasahara Y, Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Prehospital Triage and Dispatch 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 4) Kazuhiro Sase. Central IRB and IRB Systems. -How to Protect Human Research Subject as an Investigator -DIA (Drug Information Association) 4th Annual Workshop in Japan for Progress in Clinical Trials. February 13, 2004. (Tokyo, Japan)
- 5) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. American Heart Association Resuscitation Science Symposium. November 8, 2003. (Orlando, FL)
- 6) Sase K. Clinical Assessment of QT Prolongation. -From Bedside to Bench, Bench to Bedside- KITASATO-Harvard Symposium on Advanced Global Drug Development Techniques. October 28, 2003. (Tokyo, Japan).
- 7) Sase K. Investigator-initiated Clinical Trials in Cardiovascular Disease - From Bridging Trials to International Multicenter Strategies - The 6th International Symposium on Clinical Trials Satellite Symposium 2: Investigator Initiated Clinical Trials September 13, 2003 (Tokyo, Japan)
- 8) Sase K, Kakuchi H, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. -Improve Clinical Outcome by Streamlining Facility Dispatch and/or Pre-hospital Care- Symposium on Wireless Transmission of Medical Images Center for Collaborative Research, University of Tokyo. July 31, 2003. (Tokyo, Japan)
- 9) Sase K. Institutional Review Board. -Systems Approach to Protect Human Research Subjects- Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials. May 30, 2003. (Tokyo, Japan)
- 10) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency - Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact- American Telemedicine Association, Annual Meeting. April 29, 2003. (Orlando, FL)
- 11) 佐瀬一洋、角地祐幸、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急医療とモバイルテレメディシン -適切な搬送と病院前救護- 「医療画像無線伝送」特別研究会シンポジウム 東京大学国際・産学共同研究センターRC46 平成 15 年 11 月 27 日. (東京)
- 12) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏. 汎用院外 12 誘導心電図伝送システムの試作 モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性 第 31 回日本救急医学会、平成 15 年 11 月 19 日 (東京)
- 13) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール. -モバイルテレメディシンによる積極的支援システム-. 第 31 回日本救急医学会、平成 15 年 11 月 19 日 (東京)
- 14) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏. MFER と標準インターネットブラウザによる心電図伝送. 第 20 回日本心電学会、平成 15 年 9 月 8 日 (東京)
- 15) 老田 章、坂東 興、上田裕一、村岡 勲、木ノ下智康、森田茂樹、金谷朗子、末安正典、大北 裕、大石美恵、藤岡梨絵、奥村勝彦、高田充隆、柴川雅彦、佐瀬一洋 薬事法改正・臨床研究指針策定と医師主導型の治験・臨床研究 -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会. 平成 15 年 9 月 27 日. (神戸)
- 16) 坂東 興、嘉田晃子、塚原由賀里、橋本 晶、平瀬佳苗、西 千晶、越智浩子、宮田 茂樹、長束一行、佐瀬一洋. 医師主導型臨床試験における中央事務局の役割と薬剤管理 -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会. 平成 15 年 9 月 27 日. (神戸)
- 17) 藤岡梨恵、大石美恵、西庄京子、柴田敏之、大北裕、横野浩一、奥村勝彦、佐瀬一洋、坂東興. 神戸大学病院治験管理センターにおける医師主導型臨床研究への取り組み -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第 13 回日本医療薬学会年会. 平成 15 年 9 月 27 日. (神戸)
- 18) 角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急におけるモバイルテレメディシン-心電図 伝送における標準規格の有用性について- 第 7 回遠隔医療研究会. 平成 15 年 7 月 23 日. (旭川)
- 19) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏. 循環器救急医療の搬送とモバイルテレメディシンシステム. 第 7 回遠隔医療研究会. 平成 15 年 7 月 23 日. (旭川).
- 20) 中野敦、角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、野々木宏. 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール体制の確立とモバイルテレメディシン. 第 7 回遠隔医療研究会. 平成 15 年 7 月 23 日. (旭川)
【教育講演】
- 1) 神谷晃、佐瀬一洋. パネルディスカッション. インフォームドコンセントと同意取得、有害事象への対応と補償・賠償. 平成 15 年度第三回「新 GCP のもとの治験推進研修会」. 厚生労働省、医療研修推進財団. 平成 16 年 3 月 26 日 (大阪)
- 2) 佐瀬一洋. 生活習慣病とポストゲノムの臨床研究. 徳島県医師会認定「日本医師会生涯教育講座」大島病院開設 93 周年記念学術講演会特別講演. 平成 16 年 1 月 31 日 (徳島)
- 3) 佐瀬一洋. 長く生きたい、良く生きたい-医者と研究- 厚生労働科学研究 研究成果等普及啓発事業. 長寿科学振興財団共催. 平成 16 年 3 月 6 日. (大阪)
- 4) 佐瀬一洋. 医師主導の治験・研究者主導型臨床試験

- とCRC. 第8回CRC実務者講習(先端医療振興財団).
平成15年12月13日(神戸)
- 5) 佐瀬一洋. 医療機器の治験. 平成15年度CRC養成研修(財団法人日本薬剤師研修センター). 平成15年9月10日.(東京)
 - 6) 佐瀬一洋. 治験の今後とCRCへの期待-医師の立場から-. 平成15年度薬剤師治験コーディネーター養成研修会.(社団法人日本病院薬剤師会) 平成15年8月26日.(東京)
 - 7) 佐瀬一洋. 臨床試験のあり方. 平成15年度治験研修会(厚生労働省健康局国立病院部). 平成15年7月2日.(東京)
 - 8) 佐瀬一洋. 治験責任医師の要件と責務. 新GCPのもとでの治験推進研修会. 平成15年6月21日.(金沢)
 - 9) 佐瀬一洋、佐藤俊哉. 臨床研究と生物統計家. 日本外科学会臨床研究セミナー. 平成15年6月6日.(札幌)
 - 10) 佐瀬一洋. 臨床研究指針・改正薬事法と研究支援体制. 関信地区治験推進連絡会. 平成15年4月11日.(東京)
 - 11) 佐瀬一洋. 改正薬事法と医師主導の治験・臨床試験. 新GCPのもとでの治験推進研修会. 平成15年2月14日.(大阪)

【H. 知的財産権の出願・登録状況】(予定を含む) 特許取得・実用新案登録 なし

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研究

（H14—効果（生活）—8）

分担研究者 万波俊文 香川大学医学部 衛生・公衆衛生学 助教授

研究要旨

本研究の preliminary study 的な意味合いのある、Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) study の解析結果を検討した。この HOSP study の内容は、家庭収縮期血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験で、目標降圧レベルとして2つの血圧値(140mmHg 以下群と 130mmHg 以下群。)を、第一選択薬としては2種類の降圧薬(カルシウム拮抗薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬。)を設定し、目標血圧値の達成度や臓器障害、心血管事故などについて検討することを目的としたものであった。

A. 研究目的

本研究を開始する前段階として、Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) study を立ち上げた。つまり HOSP study も、家庭収縮期血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験で、目標降圧レベルとして2つの血圧値を、第一選択薬としては2種類の降圧薬を設定し、目標血圧値の達成度や臓器障害、心血管事故などについて検討することを目的としたものであった。そこで今回は、本研究の preliminary study 的な意味合いのある、HOSP study の解析結果を検討することを目的とする。

B. 研究方法

研究デザインは Randomized、prospective、open、blinded、endpoint (PROBE)である。対象は 40 歳以上 80 歳未満の高血圧患者で、無投薬時の外来および朝の家庭収縮期血圧が 140mmHg 以上 200mmHg 未満の者である。原則として 4 週間の未治療期の後、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行う。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧 140mmHg 以下、2. 同 130mmHg 以下である。A. アムロジピン(Am)2.5mg→5mg、1×朝、B. ロサルタン(Los)25mg→50mg、1×朝とし、はじめの 3 ヶ月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A 群は Ang 拮抗薬および ACE 阻害薬以外、B 群は Ca 拮抗薬以外の降圧薬を追加する。共通の評価項目は、家庭血圧、外来血圧、心電図、検尿、血液生化学、副作用、使用薬剤、心血管事故、死亡などである。目標症例数は 300 例で、Follow-up 期間としては 5 年間、ということであった。

今回の、主な解析としては、HOSP study の観察期と 1 年後のデータを比較検討することである。

C. 研究結果

167 例が登録され、6 ヶ月後の成績は 136 例、1 年後は 101 例について得られた。登録者は、男性 82 例、女性 85 例で平均年齢は 62.9 歳であった。観察期の平均外来血圧は、目標 140mmHg 以下の群で外来 163/96mmHg、家庭血圧は朝 154/92、夜 151/88mmHg、目標 130mmHg

以下の群では各々159/96、152/94、149/90mmHgであった。1年後の平均血圧値は、140mmHg以下の群で外来 139/83、家庭朝 132/81、家庭夜 125/79mmHg、130mmHg以下の群では各々133/80、128/81、123/76mmHgとなった。1年後の達成度は、Am140群 92%、Los140群 87%、Am130群 63%、Los130群 65%であった。一方併用率は、Am140群 56%、Los140群 65%、Am130群 63%、Los130群 77%であった。また1年後の主な副作用としては、140mmHg群においてめまいが12.5%認められた。

D. 考察

本研究の preliminary study である HOSP study により、目標達成率や併用率、主な副作用についての貴重なデータを得ることができ、本研究を進めていく上において、今回のこの解析結果を役立てていく必要があると考える。

E. 結論

朝の家庭血圧を 130mmHg 以下にコントロールすることは容易ではないが、1年後の目標達成率はアムロジピン(Am130群)で63%、ロサルタン(Los130群)で65%と共に高かった。一方 140mmHg 以下の群でも、それぞれ Am140群で92%、Los140群87%と非常に高い達成率であった。降圧の効果としては、アムロジピンとロサルタンであまり差が認められなかったが、降圧薬の併用率は後者の方が高かった。副作用としては、アンジオテンシン受容体拮抗薬のめまい、カルシウム拮抗薬の頭痛・疲労感以外にあまり目立ったものはなかった。

F. 健康危険度情報

特になし

G. 研究発表（→主任研究者報告書参照）

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

Ca 拮抗薬の種類による腎保護作用の差異に関する研究

分担研究者 小嶋俊一 国立東静岡病院副院長

研究要旨：動物実験によると、N型 Ca channel や T型 Ca channel 阻害作用を有する Ca 拮抗薬には糸球体輸出細動脈の拡張作用があるとの報告が見られる。本研究では、尿蛋白陽性の高血圧患者を対象にした場合、amlodipine は他の Ca 拮抗薬に比較し蛋白尿抑制効果が少ない可能性が示された。amlodipine は Ca 拮抗薬の代表と考えられているが、その腎作用は Ca 拮抗薬の種類によって異なる可能性がある。

A. 研究目的

レニン・アンジオテンシン(RA)系の阻害薬と Ca 拮抗薬の大規模臨床比較試験結果より、Ca 拮抗薬の腎保護作用は RA 系の阻害薬より小さいと考えられている。これらの臨床比較試験では Ca 拮抗薬として amlodipine が選択される場合が多い。

本研究では、Ca 拮抗薬を amlodipine と amlodipine 以外の Ca 拮抗薬の 2 群に分け、amlodipine の長期腎作用が他の Ca 拮抗薬と異なるか否か検討する。

B. 研究方法

登録時尿蛋白陽性で、3年以上経過を見た Ca 拮抗薬服用中の外来高血圧患者 35 例（男 15 例、女 20 例、年齢 61 ± 11 才）を amlodipine 群（A 群）と他の Ca 拮抗薬群（B 群）の 2 群に分け、retrospective に 3 年間に亘る血圧、尿蛋白、尿中アルブミン濃度(Ualb)、血清クレアチニン(Cr)濃度、BUN の経過を比較した。尿蛋白量や尿中アルブミン濃度は尿中 CrIg 当量で算出した。

(倫理面への配慮)

retrospective なデータの収集には個人情報の保護について配慮した。

C. 研究結果

患者背景は A 群 13 例（平均年齢 61 ± 3 、男女比 5 : 8）、B 群 22 例（平均年齢 61 ± 2 、男女比 10 : 12）と両群間に差を認めなかった。B 群における Ca 拮抗薬の内訳は cilnidipine 12 例、efonidipine 4 例、

manidipine 3 例、その他 3 例であった。糖尿病合併例は A 群 9 例、B 群 11 例、RA 系阻害薬併用例は A 群 11 例、B 群 15 例、平均血圧は A 群 99.5 ± 1.7 mmHg、B 群 97.6 ± 2.1 と両群の登録時データに差を認めなかった。血清 Cr、BUN は B 群で高値傾向を示したが、両群間に差を認めなかった。尿蛋白量は A 群 0.85 ± 0.36 g/gCr、B 群 0.81 ± 0.17 と両群に差を認めなかった。

A 群の血圧は登録時 140 ± 4 (mean \pm SE)/ 79 ± 2 mmHg、1 年後 $136 \pm 4/75 \pm 3$ 、2 年後 $135 \pm 4/78 \pm 2$ 、3 年後 $144 \pm 6/77 \pm 4$ に対し、B 群では登録時 $134 \pm 4/80 \pm 2$ 、1 年後 $135 \pm 4/79 \pm 2$ 、2 年後 $134 \pm 3/79 \pm 2$ 、3 年後 $136 \pm 3/77 \pm 2$ と A 群で 3 年後に高い傾向を示したが、両群に有意差は認めなかった。血清 Cr は A 群では登録時 0.86 ± 0.09 、3 年後 0.91 ± 0.09 に対し、B 群では各々 1.31 ± 0.2 、 1.48 ± 0.25 と B 群で血清 Cr の上昇が大きい傾向にあったが、有意ではなかった。BUN は A 群では各々 15.8 ± 1.5 、 16.2 ± 1.1 、B 群では各々 20.9 ± 2 、 23.6 ± 2.7 であり、血清 Cr と同様の変化を示した。尿蛋白は A 群では 0.85 ± 0.36 g/gCr から 1 年後 1.00 ± 0.27 、2 年後 1.04 ± 0.28 、3 年後 1.30 ± 0.44 と次第に増加したのに対し、B 群では各々 0.81 ± 0.17 、 0.71 ± 0.19 、 0.86 ± 0.28 、 0.72 ± 0.16 と有意の変化を示さなかった。尿中 Alb 排泄量についても同様の傾向を示し、A 群では各々 568 ± 273 mg/gCr、 720 ± 227 、 802 ± 281 、 1022 ± 380 に対し、B 群では登録時 441 ± 106 、3 年後 524 ± 173 となった。尿蛋白量の増加を目的変数、平均血圧変

化率、Ca拮抗薬の種類、RA系阻害薬の有無、糖尿病の有無を独立変数として、ステップワイズ重回帰分析を行った結果、尿蛋白量の増加率と有意の相関を示したのは、Ca拮抗薬の種類のみであった。

D. 考察

レニン・アンジオテンシン系阻害薬に比較し、Ca拮抗薬の腎保護作用は小さいとされる。一方、動物実験ではCa拮抗薬の腎血行動態への影響はCa拮抗薬の種類により異なるとの結果が得られ、これにはT型Ca channelやN型Ca channelの阻害による輸出動脈拡張効果が考えられている。これまでの腎保護効果を見た多くの試験はCa拮抗薬としてamlodipineを用いている。今回、尿蛋白陽性の高血圧患者を対象にした場合、amlodipineは他のCa拮抗薬に比較し蛋白尿抑制効果が小さい可能性が示された。しかし、今回の成績はretrospectiveな検討により得られたものであり、脱落例を検討に加えていない点でも問題がある。更に多くの症例についてのprospectiveな検討が必要である。

E. 結論

動物実験によると、N型Ca channelやT型Ca channel阻害作用を有するCa拮抗薬には糸球体輸出細動脈の拡張作用があるとの報告が見られる。尿蛋白陽性の高血圧患者を対象にした場合、amlodipineは他のCa拮抗薬に比較し蛋白尿抑制効果が少ない可能性が示された。amlodipineはCa拮抗薬の代表と考えられているが、その腎作用はCa拮抗薬の種類によって異なる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shunichi Kojima, Mikio Shida, Hiroyuki Yokoyama. Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2003; 7: 431-434.

2) Shunichi Kojima

Guest Editorial "Apheresis and Cardiovascular Diseases" Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2003; 7: 377.

3) 鈴木寿英、上松瀬勝男、佐藤祐一、吉澤亜人、谷 樹昌、久代登志男、池田博典、高橋元一郎、小嶋俊一：LDL アフェレシスにより間歇性跛行が著明に改善した両下肢閉塞性動脈硬化症の1例、脈管学 2003; 43: 643-648.

4) 横山広行、時田祐吉、山科郁子、田邊 潤、小川晃生、高山秀男、上村竜太、小嶋俊一、黒田重臣：循環器救急輪番制における急性心筋梗塞患者の病院収容時間に関する検討。医療 2003; 57: 242-246.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

高血圧症患者における末梢血 Monocyte chemotactic protein-1 濃度の臨床的意義について
分担研究者 恵谷秀紀 国立病院大阪医療センター 診療部長

研究要旨

我々は、血圧管理中の高血圧症患者において、高感度CRP (hs-CRP) 血中濃度が、高血圧症などの既知の動脈硬化危険因子から独立して経年的頸動脈硬化進展速度と有意な関連を認めることを報告してきた。今回、CRPによってその発現が誘導され動脈硬化進展に重要な役割を果たす Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) について、その末梢血中濃度を測定し臨床的意義について検討した。MCP-1 血中濃度は、経年的進展速度とは関連を認めなかったが、hs-CRP 濃度および観察開始時 (血中濃度測定時) の頸動脈硬化動脈硬化重症度と関連を認めた。末梢血 MCP-1 濃度が動脈硬化の病態を反映していることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、動脈硬化進展の病態に炎症反応が関与することが明らかになっており、昨年、我々は、既に血圧管理を行なっている高血圧症患者において、経年的頸動脈硬化進展速度を予測する上で外来血圧に加えて hs-CRP 濃度を測定する有用性を報告した。全体研究課題では家庭血圧の重要性を検討しているが、hs-CRP 濃度が家庭血圧を反映している可能性も考えられ興味深い。今回、そのCRPによってその発現が誘導され、動脈硬化進展に重要な役割を果たす cytokine の一つである MCP-1 の末梢血中濃度を測定しその意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、高血圧症 (外来血圧 140/90mmHg 以上あるいは 1 日降圧薬服用) を既に管理中の 40 歳以上の外来患者 124 例である。外来血圧・hs-CRP 濃度を測定、また、全身の動脈硬化の指標として頸部超音波検査により頸動脈硬化重症度を評価し、最低 2 年以上経過後その進展について評価している。重症度は、頸動脈の内中膜複合体 1.1mm 以上をプラークと定義し、両側頸動脈各プラークの厚みの総和である plaque score (PS) を指標とした。経年的進展速度は $\Delta PS/\text{年}$ (観察終了時 PS - 観察開始時 PS) / 経過年数により評価した。観察開始時 PS > 10 の頸動脈硬化進行例は対象から除外した。今回、観察開始時に保存していた血清にて ELISA 法 (R&D Systems) を用いて MCP-1 血中濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

非侵襲的検査による観察的研究であり危険を伴うことはないが、患者の理解を十分得るために、口頭および文書により説明を行い文書による承諾を得ている。

C. 研究結果

観察開始時、平均年齢 62 ± 9 (平均 ± SD) 歳、男性 64 例 (51%) であった。高コレステロール血症 47 例 (38%)、スタチン服用例 25 例 (20%)、糖尿病 21 例 (17%)、喫煙 14 例 (11%) の合併を認め、対象患者全体で血糖 105 ± 29mg/dl、T-CHO 204.5 ± 32.9mg/dl、Cigarette pack-years 9.7 ± 21.4 に管理されていた。降圧薬服用患者は 103 例 (82%)、その中でアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) 服用 67 例 (53%)、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬服用 0 例であり、血圧 140 ± 16/83 ± 11 mmHg に管理されていた。MCP-1 血中濃度 250 ± 97 ng/dl、hs-CRP 濃度 0.14 ± 0.07mg/dl、PS 2.7 ± 2.6 であった。平均 36 ± 10 ヶ月後に再度頸動脈超音波検査を行った。

た。MCP-1 血中濃度は、対数変換 (log) した log hs-CRP 濃度 ($r=0.351$, $P<0.001$, Pearson)、観察開始時 PS ($r=0.174$, $P<0.05$, Spearman) と関連を認めた。しかし、 $\Delta PS/\text{年}$ ($r=-0.137$, n. s., Pearson) とは関連を認めなかった。PS と MCP-1 血中濃度の関係を多変量解析により上記危険因子、降圧薬・スタチン服用の有無、心血管疾患既往歴の有無で補正しても、年齢 ($\beta=0.24$, $P<0.01$)、高コレステロール血症 ($\beta=0.22$, $P<0.05$) に次いで、MCP-1 血中濃度 ($\beta=0.17$, $P<0.05$) は PS と有意な関連を保持した。

D. 考察

昨年度の研究では、hs-CRP 濃度が、外来血圧前から独立して高血圧症患者のその後の経年的動脈硬化進展を予測することを示した。高血圧による動脈硬化進展を予測する上で、hs-CRP 濃度は外来血圧変動誤差、家庭血圧などの要因を一部反映し、外来血圧測定のみでは不十分な点を補足している可能性を考えた。今回、測定した MCP-1 濃度は、hs-CRP 濃度、観察開始時頸動脈硬化重症度とは有意な関連を認めたが、その後の動脈硬化進展速度とは関連を認めなかった。CRP よりも動脈硬化進展との関連が弱い理由は、動脈硬化への関与の仕方や各蛋白の安定性の差等が考えられる。

E. 結論

MCP-1 濃度は、観察開始時の頸動脈硬化動脈硬化重症度、hs-CRP 濃度と関連を認めた。高血圧症患者において、末梢血中の MCP-1 濃度は動脈硬化の病態を反映している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Relationship Between C-reactive Protein and Progression of Early Carotid Atherosclerosis in Hypertensive Subjects. Stroke in press

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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研究
分担研究者 齋藤 大治 国立岩国病院長

研究要旨

未治療本態性高血圧患者 32 例に対し、Ca 拮抗薬、アンギオテンシン受容体遮断薬またはアンギオテンシン変換酵素阻害薬を投与しながら、家庭血圧を測定した。1 年後の心電図での左室肥大の程度（SV1+RV5）、左室拡張能の変化と血圧の関係を検討した。家庭血圧は両者の変化と相関を示したが、診察室血圧は相関しなかった。この効果は使用薬剤の種類では差が見られなかった。以上より、降圧薬の種類にかかわらず、十分な降圧により心電図上でも左室肥大は退縮し、左室拡張能が改善することが示された。

A. 研究目的

高血圧を降圧治療することにより、左室肥大が退縮することが報告されているが、それに伴う左室拡張能の改善が得られるか否か、またこれらの効果が薬剤間で差があるかどうかについては報告が少ない。本研究では高血圧患者を Ca 拮抗薬、ARB、ACE-I で治療することにより、左室肥大の程度や左心機能の改善が得られるか否か、またこれらの薬剤間で左室に対する効果に差があるかどうかを明らかにし、大規模研究実施のための Pilot study とすることを目的とした。

B. 研究方法

国立岩国病院または岩国地区の医師会員の診療所を受診した本態性高血圧患者のうち、informed consent が得られた患者 32 例（男：女=15:17、平均年齢 65±11 歳）を対象とした。研究センター（国立岩国病院）に登録した後、家庭血圧を測定しながら長時間作用型 Ca 拮抗薬（Ca 群）、ARB、または ACE-I（ARB/ACE-I 群）のいずれかを投与し、血圧、脈拍、心電図、心エコー図等について約 1 年間追跡調査をした。

C. 研究成果

治療前の血圧は家庭血圧 160±12/84±8mmHg、診察室血圧 165±11/90±9mmHg と、収縮期、拡張期ともに家庭血圧が低かった。降圧治療により家庭血圧、診察室血圧ともに収縮期、拡張期のいずれも有意に低下した。これに伴い、心電図上の QRS voltage (SV1 + RV5) は有意に減少し（-0.7mm, p=0.02）し、心エコー図から得られた mitral deceleration time (DT) も有意に短縮（-24ms, p=0.03）したが、左室駆出率 (LVEF) には変化が見られなかった。SV1+RV5 の減少と血圧変化の関係では、家庭血圧に有意な相関（r=0.39, p=0.02）が見られたが、診察室血圧との間には一定の関係が認められなかった。DT と降圧度との関係についても診察室血圧では一定の相関を認めなかったのに対し、家庭血圧では正相関を示す傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。（r=0.21, p=0.15）薬剤別には Ca 群と ARB/ACE-I 群の間には、降圧度、SV1+RV5 および DT の変化に差が認められなかった。

D. 考案

家庭血圧では SV1+RV5 の変化と降圧程度との間に正相関が見られたのに対し、診察室血圧には有意な相関が認められなかった。このことは家庭血圧の重要性を示すものである。診察室血圧には白衣高血圧など、一過性の要因が含まれているため、心臓血管系に与える影響を評価する場合には注意を要すると考えられる。また Ca 拮抗薬と ARB、あるいは ACE-I のような RA 系の抑制薬とでは、治療前の心機能に異常がなければ、左室収縮能、拡張能に与える影響は差がなく、左室機能の改善は主として降圧効果に依存していると考えられた。

E. 結論

本態性高血圧患者では Ca 拮抗薬、ARB あるいは ACE-I などの薬剤の種類に関係なく、十分な降圧を行うことにより左室肥大、左室拡張能は改善する可能性が示唆された。大規模な研究により高血圧の至適治療に関する検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Risk factors indicating recurrent myocardial infarction after recovery from acute myocardial infarction. Circulation Journal 2002;66:877-880.

2) Factors predicting compensatory vascular remodeling of the carotid artery affected by atherosclerosis. Heart 2002;87:136-136.

2. 学会発表

Improvement of left ventricular hypertrophy and diastolic function by the treatment in patients with hypertension.

第 67 回日本循環器学会総会、2003 年 3 月、福岡

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究）
分担研究報告書

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研究

分担研究者 上野 道雄 国立病院九州医療センター内科医長

研究要旨：高血圧患者で見られる早朝の血圧上昇には、降圧薬の薬物動態に起因する例があることが示され、薬物動態に留意した降圧薬や投与法の選択を行うことが重要であると思われた。

A. 研究目的

最近、早朝高血圧が臓器障害や心血管病の発症、さらには予後に関係することが明らかにされてきている。さらに、診察室では良好な血圧を呈しても家庭での血圧が高値を示す、いわゆる逆白衣現象（仮面高血圧）の存在も知られるようになり、家庭血圧を指標とした高血圧診療の意義が強調されている。

わが国で最も使用されている降圧薬であるCa拮抗薬の一部には1日1回投与では効果の持続が不十分な場合があり、早朝血圧上昇の一因となっている可能性がある。そこで、本研究ではCa拮抗薬投与中の高血圧患者の家庭血圧を測定し、血中濃度半減期の異なる薬剤について、早朝血圧に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1999年3月から2002年3月までの間に当院に通院した高血圧患者1689名のうち、家庭血圧を2ヶ月以上測定し、早朝血圧を確認しえた本態性高血圧患者84例を対象とした。対象を長時間CCB群（アムロジピン1日1回投与またはニルバジピン1日2回投与）、短時間CCB群（その他のCCBを1日1回投与）、非薬剤群（生活習慣の修正のみ）に分け、起床時（起床・排尿後、服薬前）、昼間（10時～16時）、就寝前（21時～24時）に家庭血圧の測定を行った。短時間CCB群の22例については、薬剤をニルバジピン1日2回投与に変更し、変更前後の家庭血圧を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、当施設の倫理委員会に申請し、承認を得た。

C. 研究結果

1) 早朝の血圧上昇度を起床時と昼間との差で比較すると短時間CCB群では、収縮期 12.7 ± 10.5 /拡張期 7.9 ± 6.5 mmHgであり、長時間CCB群（ $7.9 \pm 11.6/4.6 \pm 5.9$ mmHg）、対照群（ $2.4 \pm 6.0/2.8 \pm 2.7$ mmHg）に比し、有意に大であった。同様に起床時と就寝前との血圧差も短時間CCB群で有意に大であった。

2) 短時間CCB群において薬剤をニルバジピン1日2回投与に変更したところ、昼間、就寝前の血圧値は変化しなかったが、起床時血圧は、 $148.9/92.2$ mmHgから $143.7/89.3$ mmHgへと有意に低下した。

D. 考察および結論

早朝の血圧上昇の一部は降圧薬の薬物動態に起因することが明らかとなった。降圧薬を選択する際には、たとえ1日1回投与の薬剤でも十分な持続が得られない可能性を念頭に置き、家庭血圧による朝の血圧を評価することが重要と考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 論文発表

尾中宇蘭、上野道雄ほか：

早朝高血圧と降圧療法 Ther Res 24: 1857-1866, 2003.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
日本高血圧学会: 今井潤, 終山幸志 郎, 大塚邦明, 河 野雄平, 島田和 幸, 朽久保修,			家庭血圧測定条件 設定の指針	ライフサイエンス出版	東京	2003	
河野雄平	血圧モニタリングによ る高血圧治療と腎機能 に関する研究		平成14年 度厚生 労働省循環器病研 究委託費による研 究報告集	国立循環器病センター	吹田	2003	374

研究成果の刊行に関する
一覧表レイアウト

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
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
河野雄平	早期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
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
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
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
Nakahama H, Fukuchi K, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Takiuchi S, Kamide K, Horio T, Kawano Y	Efficacy of screening for primary aldosteronism by adrenocortical scintigraphy without discontinuing antihypertensive medication	American Journal of Hypertension	16	725-728	2003
Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano	Influence of low high-density cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension	American Journal of Hypertension	16	938-944	2003
Ogata C, Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y	Association between left ventricular diastolic dysfunction and renal hemodynamic change in patients	Hypertension Research	26	971-978	2003
Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H	Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists	Circ.J	67(12)	1029-1035	2003
Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y	An acyl-CoA synthetase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors	Hypertension	41(5)	1041-1046	2003
Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Ogata J, Tomoike H, Ogiwara T	Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population	Stroke	34(7)	1628-1633	2003
佐瀬一洋	医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制	月刊薬事	46	877-887	2003
佐瀬一洋	薬事法改正と臨床研究の指針	臨床医薬	19	1054-1065	2003

研究成果の刊行に関する
一覧表レイアウト

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
佐瀬一洋	医師主導の治験及び臨床試験	Pharm Stage	3	42-51	2003
齋藤 誠, 河合 実, 小林 優子, 安部晴彦, 是恒之宏 , 恵谷秀紀, 北村義雄	正常腎機能患者におけるアンギオテン シンⅡ受容体拮抗薬の血清尿酸値への 影響	臨床薬理	34	37-42	2003
Kojima S, Shida M, Yokoyama H	Changes in C-reactive protein plasmalevels during low-density lipoprotein apheresis	Theraeutic Apheresis and Dialysis	7(4)	431-434	2003
横山広行, 時田裕吉, 山科 郁子, 田邊潤, 小川晃生, 高山秀男, 上村竜太, 小嶋 俊一, 黒田重臣	循環器救命番制における急性心筋梗塞 患者の病院収容時間に関する検討	医療	57 (4)	242-246	2003
Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, Ogihara T, Iwai N	Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese.	Hypertens Res.	26	131-134	2003
Ono K, Mannami T, Iwai N	Association of a promoter variant of the haeme oxygenase-1 gene with hypertension in women.	J Hypertension.	21	1497-1503	2003
Okamoto A, Sakata T, Baba S, Mannami T, Katayama Y, Matuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T	Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: the Suita Study.	J Thromb Haemost	1(11)	2397-2403	2003
白木照夫, 藤田拓, 斎藤 俊介, 秋田光洋, 園山隆 之, 喜多雅英, 小林 誠, 梶山晃雄, 高村俊 行, 斎藤大治	山口県東部における急性心筋梗塞の臨 床像の推移	医療	57 (10)	600-605	2003
白木照夫, 秋田光洋, 園 山隆之, 喜多雅英, 室山 良介, 尾上 豪, 水野 修, 高村俊行, 岡 岳 文, 梶山晃雄, 斎藤大治	心臓カテーテル後に発症したコレステ ロール塞栓症の3例	医療	57 (3)	207-213	2003
尾中宇蘭, 上野道雄, 梶 岡智子, 後藤健一, 江藤 仁香, 富永光裕, 土橋卓 也, 藤井弘二	早期高血圧と降圧療法	Therapeutic Research	24(9)	1857-1866	2003

20030471

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。