発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Ohashi S, Abe H, Takahashi T, Yamamoto Y, Takeuchi M, Arai H, Nagata K, Kita T, Okamoto H, Yamamoto H, Doi T	Advanced Glycation End Products Increase Collagen-specific Chaperone Protein in Mouse Diabetic Nephropathy.	J. Biol. Chem.	279(19)	19816-19823	2004	
Togi K, Kawamoto T, Yamauchi R, Yoshida Y, Kita T, and Tanaka M	Role of Hand1/eHAND in the Dorso-Ventral Patterning and Interventricular Septum Formation in the Embryonic Heart.	Mol. Cell. Biol.	24(11)	4627-4635	2004	
Kita T	Coronary heart disease risk in Japan - an East/West divide?	European Heart Journal Supplements	6	(Supplement A), A1-A4	2004	
Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Ishibashi S, Ohashi K, Shionoiri F, Gotoda T, Yamada N, and Kita T, on behalf of the Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan.	Mutations in Japanese Subjects with Primary Hyperlipidemia—Results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996—	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.	11(3)	131-145	2004	
Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, and Kita T, on behalf of the Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Japan in a Database from 1996-1998 by the Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.	11(3)	146-151	2004	
Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N,Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H,Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Kita T, on behalf of the Research Group on Serum Lipid Level Survey 2000 in Japan	Serum Lipid Survey and Its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.	12(2)	98-106	2004	
Fukumoto N, Shimaoka T, Fujimura H, Sakoda S, Tanaka M, Kita T, Yonehara Shin	Critical Roles of CXC Chemokine Ligand 16/Scavenger Receptor that Binds Phosphatidylserine and Oxidized Lipoprotein in the Pathogenesis of Both Acute and Adoptive Transfer Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.	J Immunol.	173	1620-7	2004	
Hayashida K, Kume N, Minami M, Inui-Hayashida A, Mukai E, Toyohara M, Kita T	Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands activate transcription of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 gene through GC box motif	BBRC.	323	1116-1123	2004	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T	Biochemical markers of myocyte injury in heart failure	Heart.	90(10)	1110-1113	2004	
Taniguchi R, Sato Y, Yamada T, Ooba M, Higuchi H, Matsumori A, Kimura T, Kita T	Combined Measurements of Cardiac Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure.	Circ J.	68(12)	1160-1164	2004	
Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and the J-LIT Study Group	Primary Cardiovascular Events and Serum Lipid Levels in Elderly Japanese with Hypercholesterolemia Undergoing 6-Year Simvastatin Treatment : A Subanalysis of the Japan Lipid Intervention Trial.	JAGS	52	1981-1987	2004	
Ohashi H, Takagi H, Koyama S, Oh H, Watanabe D, David A.Antonetti, Matsubara T, Nagai K, Arai H, Kita T, Honda Y	Alterations in expression of angiopoietins and the Tie-2 receptor in the retina of streptozotocin induced diabetic rats.	Molecular Vision.	10	608-617	2004	
Tanaka M, Namiki C, Dinh H,D,T, Yoshida H, Kawasaki K, Hashikawa K, Fukuyama H, Kita T	Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.	Journal of the Neurological Sciences,	225	135-141	2004	
Ehara N, Hasegawa K, Ono K, Kawamura T, Iwai-Kanai E, Morimoto T, Akao M, Adachi S, Kita T	Activators of PPAR γ antagonize protection of cardiac myocytes by endothelin-1.	BBRC.	321(2)	345-349	2004	
Mukai E, Kume N, Hayashida K, Mimami M,Yamada Y, Seino Y, Kita T	Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells	ATHEROSCLEROSIS	176	289-296	2004	
Ishine M, Wada T, Akamatsu K, Matheus R,C, Sakagami T, Kita T, Okumiya K, Matsubayashi K	No Positive Correlation between Anemia and Disability in older people in Japan.	J. Am. Geriatr. Soc,	53(4)	733-734	2005	
Wada T, Okumiya K,Suzuki K, Cruz M,R, Ishine M, Sakagami T, Kita T, Matsubayashi K	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: VI. Maubin in Myanmar	GGI.	5	276-285	2005	
Shirakawa R, Higashi T, Kondo H, Yoshioka A, Kita T, Horiuchi H	Purification and Functional Analysis of a Rab27 Effector Munc13-4 Using a Semiintact Platelet Dense-Granule Secretion Assay,	Methods in enzymology	403	778-788	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N,Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H,Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H,Egashira T, Hattori H,Shirahashi N, Kita T, on behalf of the Research group on Serum Lipid Level Survey 2000 in Japan	Polymorphisms in Four Genes Related to Triglyceride and HDL-cholesterol levels in the General Japanese Population in 2000	J.Am.Thrombosis.	12(5)	240-250	2005	
Morioka M, Tanaka M, Matsubayashi K, Kita T	Acceptance of memory impairment and satisfaction with life in patients with mild to moderate Alzheimer's disease,	GGI.	5	122-126	2005	
Wada T, Ishine M, Sakagami T, Kita T, Okumiya K, Mizuno K, Rambo A,T, Matsubayashi K	Depression, activities of daily living, and quality of life of community-dwelling elderly in three Asian countries: Indonesia, Vietnam, and Japan,	Archives of Gerontology and Geriatrics	41	271-280	2005	
Matsubayashi K, Ho HK, Okumiya K, Wada T, Ishine M, Wada C, Xin ZG, Kita T, KatoY, Nishihiro N, Hock LB	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: I Singapore	GGI.	5	99-106	2005	
Sakagami T, Okumiya T, Ishine M, Wada T, Kita T, Kawakita M, Fushida M, Kyu KS Sak PM, Yook CS, Jai-Kook C, Matsubayashi K	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: II Hongchon in Korea	GGI.	5	107-114	2005	
Ishine M, Wada T, Sakagami T, Dung PT, Vienh TD, Kawakita T, Fushida M, Okumiya K , Kita T, Matsubayashi K	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: III Phuto in Vietnam	GGI.	5	115-121	2005	
Okumiya K, Ishine M, Wada T, Cruz M, Cruz I, Ishine N, Sakagami T, Kita T, Kaneda E, Moji K, Pongvongsa T, Nakamura S, Akimichi T, Boupha B, Kawakita T, Fushida M, Matsubayashi K	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: IV Savannakhet in Laos	GGI.	5	159-167	2005	
Wada T, Wada C, Ishine M, Okumiya K, Kawakita T, Fushida M, Kita T, Mizuno K, Matsubayashi K	Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared With those in Japan: V west Java in Indonesia	GGI.	5	168-175	2005	
Uchiyama S	Impact of metabolic syndrome as a risk factor for atherothrombotic stroke	Internal Medicine	44(10)	1021-1022	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, Miyazaki K, Tsutsumi Y, Yamazaki M, Iwata M	Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies	Cerebrovascular Diseases	19	384-390	2005	
Suzuki M, Tsutsumi Y, Uchiyama S, Iwata M	Carotid ultrasonographic appearance of the rupture of an unstable atheromatous plaque in a patient with acute ischemic stroke	Internal Medicine	44(12)	1320-1321	2005	
Ito K, Watanabe H, Iwata M, Sasaki S, Uchiyama S	Model specification and testing of outcome indicators used for assessment of healthcare service for home-care neurology patients	J Tokyo Women's Medical University	75(12)	489-504	2005	
池田康夫、内山真一郎、折笠秀樹、後藤信哉、島田和幸	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)	日本血栓止血学会誌	16(6)	678-682	2005	
内山真一郎、赫 洋美、中村智実	脳卒中の発症予防 脳卒中治療ガイドライン(1)	東京女子医科大学雑誌	75(5)	96-103	2005	
内山真一郎	脳卒中は神経疾患か循環器疾患か -その位置づけ、重要性の現状と今後-	循環器科	57(4)	323-328	2005	
内山真一郎	新しい抗凝固薬:キシメラガトラン	総合臨床	54(8)	2267-2271	2005	
内山真一郎	トロンビン阻害薬キシメラガトランによる心房細動患者の血栓塞栓症予防	治療学	39(4)	420-422	2005	
内山真一郎	血栓溶解療法と抗血栓療法	Molecular Medicine	42 (臨時増刊号)	450-454	2005	
内山真一郎	シロスタゾールのエビデンス	Mebio	21 (別冊)	29-35	2005	
内山真一郎	プロスタグランジン関連薬剤による虚血性疾患の治療と問題点	血管医学	6(4)	399-406	2005	
内山真一郎	アテローム血栓症の抗血小板療法を評価する	Vascular Medicine	1(1)	53-62	2005	
内山真一郎	アスピリン	血栓と循環	13(3)	317-321	2005	
内山真一郎	抗血小板・抗凝固療法	Vascular Lab	2(2)	204-212	2005	
内山真一郎	PHS:Physicians' Health Study (Aspirin component) 臨床の立場から	動脈硬化予防	4(2)	66-69	2005	
宮崎一秀、内山真一郎	心原性脳塞栓に対する急性期内科的治療	救急医学	29(9)	1025-1028	2005	
赫 洋美、内山真一郎	抗血栓療法の継続のポイント	治療	87(1)	117-124	2005	
内山真一郎	脳卒中の一次予防	医学のあゆみ	212(6)	597-604	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
内山真一郎	血液凝固異常と脳卒中	脳と循環	10(1)	39-44	2005	
内山真一郎	抗血小板薬の選択	脳と循環	10(2)	137-143	2005	
中村智実, 内山真一郎	虚血とアデノシン-アデノシンの抗血小板作用	Mebio	21(別冊)	120-126	2005	
Abumiya T, Yokota C, Kuge Y, Minematsu K	Aggravation of hemorrhagic transformation by early intraarterial infusion of low-dose vascular endothelial growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats.	Brain Res	1049	95-103	2005	
Isa K, Yasaka M, Kimura K, Nagatsuka K, Minematsu K	Transoral carotid ultrasonography for evaluating internal carotid artery occlusion.	Inter Med	44(6)	567-571	2005	
Ogata J, Yonemura K, Kimura K, Yutani C, Minematsu K	Cerebral infarction associated with essential thrombocythemia: An autopsy case study.	Cerebrovasc Dis	19	201-205	2005	
Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K	Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography.	J Ultrasound Med	24	469-474	2005	
Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Naritomi H, Minematsu K	Diagnosis of middle cerebral artery occlusive lesions with contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography in acute stroke.	Neuroradiology	47	256-262	2005	
Shiraishi A, Hasegawa Y, Okada S, Kimura K, Sawada T, Mizusawa H, Minematsu K	Highly diffusion-sensitized tensor imaging of unilateral cerebral arterial occlusive disease.	AJNR Am J Neuroradiol	26	1498-1504	2005	
Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, Inoue T	Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage.	Neurology	65	1000-1004	2005	
Yakushiji Y, Yasaka M, Takada T, Minematsu K	Serial transoral carotid ultrasonographic findings in extracranial internal carotid artery dissection.	J Ultrasound Med	24	877-880	2005	
Yakushiji Y, Hasegawa Y, Fukuchi K, Nishigami K, Sasaki H, Ogino H, Ikeda Y, Minematsu K	Multiple acute ischemic brain lesions and increased fluorodeoxyglucose uptake in the ascending aorta.	Cerebrovasc Dis	20	480	2005	
Yakushiji Y, Terasaki Y, Otsubo R, Yasaka M, Oe H, Yamada N, Nishigami K, Naritomi H, Minematsu K	Brain embolism caused by a mobile aortic thrombus with iron deficiency anemia.	Cerebrovasc Dis	20	475-478	2005	
Minematsu K	EBM and current state in Japan of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke.	Inter Med	44(4)	369-371	2005	
Matsumoto S, Takada T, Kazui S, Arihiro S, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Minematsu K	3D Rotational angiographic demonstration of dissection of the anterior cerebral artery.	Cerebrovasc Dis	20	55-58	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Kuge Y, Katada Y, Shimonaka S, Temma T, Kimura Y, Kiyono Y, Yokota C, Minematsu K, Seki K, Tamaki N, Ohkura K, Saji H	Synthesis and evaluation of radioiodinated cyclooxygenase-2 inhibitors as potential SPECT tracers for cyclooxygenase-2 expression,	Nucl Med and Biology	in press 33	21-27	2006	
Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC)	A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke.	Cerebrovasc Dis	19	225-228	2005	
Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC)	Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76	679-683	2005	
Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC)	Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack.	Cerebrovasc Dis	19	171-178	2005	
Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K	Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale?	Intern Med	44(5)	434-438	2005	
Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K	Bilateral induction of the S-100A9 gene in response to spreading depression is modulated by the cyclooxygenase-2 activity.	J Neurol Sci	234	11-16	2005	
Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K	Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation.	Thromb Res	115	455-459	2005	
横田千晶	局所脳虚血におけるプロスタグランジンの役割：神経受容体機能・脳循環代謝との関連	心臓	37(12)	1060-1061	2005	
横田千晶、峰松一夫	血管病変からみた高トリグリセリド血症：脳血管病変	循環plus	6(2)	7-9	2005	
横田千晶、峰松一夫	内臓脂肪蓄積型肥満と脳卒中	総合臨牀	54(4)	1365-1371	2005	
川瀬佳代子、横田千晶	妊娠と脳卒中	性差と医療	2(12)	37-42	2005	
横田千晶、久下裕司、井上裕康	Spreading depressionによる両側性S100A9遺伝子発現は、cyclooxygenase-2活性に関連する	代謝異常治療研究基金研究業績集	32	23-28	2005	
Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M.	C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Stroke	37(1)	27-32	2006	
Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, Inoue T.	Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage.	Neurology	65(7)	1000-1004	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M.	Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76(3)	368-372	2005	
守屋里織、高木 誠	脳卒中慢性期の内科的治療の変貌	循環器科	57(4)	371-376	2005	
星野晴彦、高木 誠	Common risk factors—喫煙・アルコール・運動不足	Clinical Practice	24(5)	515-518	2005	
村井麻衣子、高木 誠	アテローム血栓性脳梗塞 up date	Vascular Lab	2(2)	29-36	2005	
高木 誠	椎骨脳底動脈解離	BRAIN MEDICAL	17(2)	153-158	2005	
荒川千晶、高木 誠	脳梗塞治療におけるt-PAの適応と効果について教えて下さい	血栓と循環	13(2)	243-245	2005	
星野晴彦、高木 誠	頭蓋内・頸部動脈解離の抗血栓療法について教えて下さい	血栓と循環	13(2)	279-281	2005	
高木 誠	めまいがする	診断と治療	93(8)	1218-1222	2005	
高木 誠	脳・心血管事故を防ぐために —トータル・リスク・マネジメントの重要性—	東京内科医会会誌	21(1)	18-21	2005	
高木 誠	日本人の体質を考慮した高血圧の治療戦略 —脳血管障害の一次予防, 二次予防と高血圧—	東京内科医会会誌	21(1)	35-39	2005	
高木 誠	動脈解離による脳卒中	Current Therapy	23(10)	993-997	2005	
守屋里織、高木 誠	抗血小板療法—ハイリスク患者—	Mebio	別冊	77-84	2005	
高木 誠	脳動脈解離	臨床神経学	45(11)	846-848	2005	
Yamagami H, Kitagawa K, Ohtsuki T, Matsumoto M, Hori M	Embolic cerebral infarction caused by intraluminal thrombus in the carotid siphon successfully treated with combination of anticoagulant and antiplatelet drugs: A case report.	Circ J,	69(9)	1147-1149	2005	
Kitagawa K, Yagita Y, Sasaki T, Sugiura S, Omura-Matsuoka E, Mabuchi T, Matsushita K, Hori M	Chronic mild reduction of cerebral perfusion pressure induces ischemic tolerance in focal cerebral ischemia.	Stroke,	36	2270-2274	2005	
Kitagawa K, Hori M, Matsumoto M	Future aspects og gene therapy in acute ischemic stroke.	Intern Med	44(4)	371-374	2005	
Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, Hori M	Association of serum interleukin-18 levels with carotid intima-media thickness.	Arterioscler Thromb Vasc Biol,	25	1458-1462	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Sakaguchi M, Kitagawa K, Oku N, Imaizumi M, Yamagami H, Ohstuki T, Matsushita K, Hougaku H, Matsumoto M, Hatazawa J, Hori M	Critical analysis of hemodynamic insufficiency by head-up-tilt in patients with carotid occlusive disease.	Circ J	69(8)	971-975	2005	
Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M	Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction.	Stroke	36	768-772	2005	
Sugiura S, Kitagawa K, Tanaka S, Todo K, Omura-Matsuoka E, Sasaki T, Mabuchi T, Matsushita K, Yagita Y, Hori M	Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats.	Stroke	36	859-864	2005	
Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H, Hori M	Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression.	Atherosclerosis	179	155-160	2005	
Utsugisawa K, Kizawa H, Nagane Y, Kondoh R, Iwa Y, Akutsu H, Tohgi H, Terayama Y	Biphasic effects of angiotensin II and receptor antagonism on aggregability and protein kinase C phosphorylation in human platelets	Thrombosis and Haemostasis	94(5)	1012-1018	2005	
Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y	Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease	Life Sciences	77(15)	1836-1843	2005	
Nagane Y, Utsugisawa K, Akutsu H, Sato Y, Terayama Y	Perivascular infiltrate of memory lymphocytes and mature dendritic cells in MG thymomas	Neurology	65(5)	770-772	2005	
寺山靖夫	ラクナ梗塞後の高用量アスピリン投与により脳出血が疑われた症例	治療学	40(3)	99-102	2006	
寺山靖夫	ブレインアタックの診断　重症度評価の重要性と問題点	Medicina	43(2)	238-241	2006	
寺山靖夫	ストレスと脳卒中発症・再発予防	成人病と生活習慣病	35(4)	460-463	2005	
寺山靖夫	脳血管障害発症の生気象学的解析	第27回東北脳血管障害懇話会学術集会記録集		1-5	2005	
中村雅一、佐藤眞一、嶋本喬	国民健康・栄養調査における血液精度管理のための経年的モニタリングシステムの構築	第64回日本公衆衛生学会総会抄録集	52(8)	415	2005	
中村雅一	HDL／LDL標準化の現状と課題	臨床化学	34 (Supp.2)	402	2005	
Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, Shigematsu H	Oral beraprost sodium as a prostaglandin I_2 analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: meta-analysis of two placebo-controlled randomized trials.	Japanese Journal of Pharmacoepidemiology	9(2)	45-51	2004	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, Matsuzaki M, Shirato K, Kuriyama T, Izumi T, Origasa H, van Giersvergen PLM, Dingemanse J, Tanaka S	Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension.	Circulation Journal	69	131-137	2005	
Shimizu M, Koizumi J, Miyamoto S, Origasa H, Mabuchi H, for the HOLICOS-PAT Study Group	Electrocardiographic events and cholesterol reduction with pravastatin in patients with hypercholesterolemia:The Hokuriku Lipid Coronary Heart Disease Study-Pravastatin Atherosclerosis Trial	Int J Cardiol	99	395-401	2005	
Koizumi J, Shimizu M, Miyamoto S, Takeda R, Ohka T, Kanaya H, Uno Y, Ueda k,Takegoshi T, Wakasugi T, Ohta M, Sumitani T, kametani T, Watanabe A, Fujita H, Hifumi S, Origasa H, Mabuchi H and Hokuriku Lipid CHD Study Group	Risk evaluation of coronary heart disease and cerebrovascular disease by the Japan Atherosclerosis Society Guidelines 2002 using the cohort of the Holicos-PAT study	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	12(1)	48-52	2005	
Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, Origasa H, Endo S	Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage	J Neurosurg	102	882-887	2005	
The J-DHF Program Committee(Origasa H to be charged for statistical analysis)	Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of β-blocker in diastolic heart failure: Japanese Diastolic Heart Failure Study(J-DHF)	J Cardiac Failure	11(7)	542-547	2005	
田崎美弥子、石井八重子、海老原良典、折笠秀樹、高山美智代、広瀬信義, 角間辰之、加藤芳朗、国吉緑、LeeJung Won、鈴木千智、長谷川恵美子、藤井美和、畑田けい子、松田正巳、WHOQOL-OLD調査票日本語版開発グループ	高齢者のQuality of Life(QOL)調査票開発プロジェクトにおける予備調査結果	老年精神医学雑誌	16(2)	221-227	2005	
折笠秀樹	臨床試験のための生物統計学	臨床薬理	36(3)	141-145	2005	
折笠秀樹	メタボリックシンドロームの介入試験	分子脳血管病	5(1)	55-60	2006	
Iizuka O, Hosokai Y, Mori E	Trigeminal neuralgia due to pontine infarction	Neurology	66	48	2006	
Tomita M, Schiszler I, Tomita Y, Tanahashi N, Takeda H, Osada T, Suzuki N	Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K+ induced cortical spreading depression in rats	J Cerebral Blood Flow Metab	25(6)	742-747	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Tanahashi N, Takeda H, Osada T, Ohki K, Unekawa M, Tomita M, Suzuki N	Intramicrovascular behavior of platelets in rat brain observed by high speed laser confocal fluorescent microscopy	Microcirculation annual	21	43-44	2005	
Hattori H, Ito D, Tanahashi N, Murata M, Saito I, Watanabe K, Suzuki N	T280M and V2491 polymorphisms of fractalkine receptor CX3CR1 and ischemic cerebrovascular disease.	Neurosci Lett	374(2)	132-135	2005	
棚橋 紀夫	Diagnosis procedure combinationの展開と脳卒中	神経治療学	22(5)	585-589	2005	
棚橋 紀夫	脳梗塞の治療ー急性期治療の進歩. 抗血栓療法	日本医師会雑誌	133(5)	631-636	2005	
棚橋 紀夫	心房細動の抗血栓療法の適応とエビデンス	治療学	39(4)	380-384	2005	
棚橋 紀夫	脳梗塞の発症メカニズム	カレントテラピー	23(10)	973-976	2005	
棚橋 紀夫	TIAおよび脳梗塞(ラクナ、アテローム血栓性)の急性期治療	救急医学	29(9)	1013-1018	2005	
棚橋 紀夫	脳血管障害と三叉神経・顔面神経	Clinical Neuroscience	23(9)	1017-1019	2005	
Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S	Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease	Neuropsychologia	43	967-975	2005	
Takahashi K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Yamamoto Y	Effects of Aging on Regional Cerebral Blood Flow Assessed by Using Technetium Tc 99m Hexamethylpropyleneamine Oxime Single-Photon Emission Tomography with 3D Stereotactic Surface Projection Analysis	Am J Neuroradiol	26	2005-2009	2005	
Nagai A, Mishima S, Ishida Y, Ishikura H, Harada T, Kobayashi S, Kim SU	Immortalized Human Microglial Cell Line: Phenotypic Expression	J Neurosci Res	81	342-348	2005	
小林祥泰	脳卒中標準データベースの有用性	脳神経外科ジャーナル	14(1)	3-9	2005	
Yamasaki Y, Katakami N, Hayaishi-Okano R, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Hatano M, Hori M	alpha-Glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima-media thickness	Diabetes Res Clin Pract	67(3)	204-210	2005	
Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N	Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study	Diabetes Care	28(6)	1463-1471	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y	Postprandial Hyperglycemia Is a Better Predictor of the Progression of Diabetic Retinopathy Than HbA1c in Japanese Type 2 Diabetic Patients	Diabetes Care	28(11)	2806-2807	2005	
Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y	Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients	Biochem Biophys Res Commun	336(1)	339-345	2005	
Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, Takano K, Nakatani Y, Hatazaki M, Tamatani T, Yamagata K, Miyagawa J, Kitao Y, Hori O, Yamasaki Y, Ogawa S	The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes	Diabetes	54(3)	657-663	2005	
Ohtoshi K, Kaneto H, Node K, Nakamura Y, Shiraiwa T, Matsuhisa M, Yamasaki Y	Association of soluble epoxide hydrolase gene polymorphism with insulin resistance in type 2 diabetic patients	Biochem Biophys Res Commun	331(1)	347-350	2005	
Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka T. A, Ozawa K, Ogawa S, Hori M, Yamasaki Y, Matsuhisa M	Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes	J Biol Chem	280(1)	847-851	2005	
Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y, Kosugi K, Waki H	Lipid-lowering with atorvastatin improves tissue characteristics of carotid plaque	Atherosclerosis	183(2)	369-371	2005	
Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka T. A, Sakamoto K, Nakatani Y, Ohtoshi K, Hayaishi-Okano R, Kosugi K, Hori M, Yamasaki Y	Decreased Endogenous Secretory Advanced Glycation End Product Receptor in Type 1 Diabetic Patients: Its possible association with diabetic vascular complications	Diabetes Care	28(11)	2716-2721	2005	
Kaneto H, Nakatani Y, Miyatsuka T, Matsuoka T. A, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y	PDX-1/VP16 fusion protein, together with NeuroD or Ngn3, markedly induces insulin gene transcription and ameliorates glucose tolerance	Diabetes	54(4)	1009-1022	2005	
Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuoka T. A, Matsuhisa M, Yamasaki Y	Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance	Int J Biochem Cell Biol	37(8)	1595-1608	2005	
Kaneto H, Matsuoka T. A, Nakatani Y, Miyatsuka T, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y	A crucial role of MafA as a novel therapeutic target for diabetes	J Biol Chem	280(15)	15047-15052	2005	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	論文頁	出版年	本誌頁
Kaneto H, Matsuoka T. A, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuhisa M, Yamasaki Y	Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes	J Mol Med	83(6)	429-439	2005	
Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka T. A, Kajimoto Y, Yamasaki Y	Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction	Am J Ther	12(6)	529-533	2005	
Hazama Y, Matsuhisa M, Ohtoshi K, Gorogawa S. I, Kato K, Kawamori D, Yoshiuchi K, Nakamura Y, Shiraiwa T, Kaneto H, Yamasaki Y, Hori M	Beneficial effects of nateglinide on insulin resistance in type 2 diabetes	Diabetes Res Clin Pract		in press	2005	
Hatazaki M, Matsuhisa M, Nakatani Y, Yoshiuchi K, Kuroda A, Hazama Y, Kaneto H, Yamasaki Y, Hori M	Hepatic insulin resistance induced by chronic hindlimb ischemia	Diabetes Res Clin Pract	69(3)	209-215	2005	
Gorogawa S, Kaneto H, Matsuhisa M, Ohtoshi K, Kawamori D, Hazama Y, Yoshiuchi K, Yamasaki Y	Possible novel index determined by the glucose clamp test for selection of a suitable therapy for each type 2 diabetic patient	Diabetes Res Clin Pract	69(1)	1-4	2005	
Nomura E, Matsumoto M	Cerebral infarction and patent foramen ovale (PFO) in the elderly: Is PFO the culprit or not?	Internal Medicine	44(5)	401-402	2005	
Nomura E, Naka H, Takahashi T, Kohriyama T, Matsumoto M	Good correlations between serum adiponectin levels and other hematological markers of cardiovascular disease's risks in patients with past history of stroke	J Neurol Sci	238 (suppl. 1)	S424-S425	2005	
Nomura E, Kohriyama T, Matsumoto M, Kobayashi S, and Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS)Group	Clinical Characteristics of First-Ever Atherothrombotic Infarction or Lacunar Infarction with Hyperlipidemia (J-STARS-C): An Analysis of Data from the Stroke Data Bank of Japan	Internal Medicine	44(12)	1252-1257	2005	
Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, Matsumoto M	Plasma total homocysteine levels are associated with advanced leukoaraiosis but not with asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MRI in patients with stroke	Eur J Neurol	13	261-265	2006	
野村栄一、郡山達男、松本昌泰	脳卒中の予防にスタチンは有効か 脳卒中治療のエビデンス	EBMジャーナル	6(5)	602-607	2005	
野村栄一	急性期脳梗塞病型診断のこつ ブレインアタックの診断	Medicina	43(2)	218-221	2006	

2005000541A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

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

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)

平成17年度　総括・分担研究報告書

2/5

書　籍

主任研究者　　松　本　昌　泰

（広島大学大学院脳神経内科学）

平成18（2006）年3月

Ⅲ．研究成果の刊行物・別刷

書　　　　籍

（平成17年度）

局所脳酸素消費量 regional cerebral metabolic rate of oxygen 〈$rCMRO_2$〉《局所脳酸素代謝率》 脳の局所における酸素消費量を表す．脳組織は好気性代謝によって活動のエネルギーを産生しているので酸素消費量は直接，神経細胞の活動の程度を表す．脳血管障害や，脳変性疾患である Alzheimer 病などでは，この値を測定することによって脳局所の障害の程度を客観的に把握することが可能で，この目的では局所脳血流量の測定よりも正確である．酸素-15標識ガスを用いる PET 検査法にて測定が可能で，基準値は脳組織100g 当り毎分約160μmol である[1262]．

局所脳酸素代謝率＝局所脳酸素消費量

局所脳代謝 regional cerebral metabolism 脳組織局所における代謝．脳の機能局在や病態と密接に関係する．動物実験ではオートラジオグラム法，臨床検査では PET などの核医学法や MR スペクトロスコピーにより，定量的あるいは半定量的画像化が可能である．ブドウ糖代謝，酸素代謝は脳の機能と生存を担う好気的エネルギー産生の基質であり，それらの供給源である局所脳血流とともに生理的・病態的に重要である．エネルギー代謝以外に，アミノ酸代謝，神経伝達物質代謝，核酸代謝，脂質代謝，水代謝などの物質代謝の分野も局所レベルで研究が進んでいる[1064]．

局所脳ブドウ糖代謝率 local cerebral metabolic rate for glucose 〈LCMRG〉《[regional] cerebral metabolic rate for glucose 〈[r]CMRglc〉，脳ブドウ糖消費量; cerebral metabolic rate of glucose 〈CMRglc〉》 脳の唯一のエネルギー基質であるブドウ糖の局所代謝率のことをいう．ブドウ糖は主にシナプスで消費されるため，この値は脳の神経細胞の活動の程度を直接反映する．このため，様々な脳神経疾患での脳神経細胞の障害の程度・範囲を評価することや，てんかん焦点の検索などのため測定されている．通常はフッ素-18標識フルオロデオキシグルコースを用いて PET 検査法により測定される．正常では脳組織100g 当り毎分約30μmol である[1262]．

脳室周囲白質軟化[症] periventricular leukomalacia 低出生体重児（未熟児）の痙直型脳性麻痺の原因の一つとして非常に重要な病態である．側脳室三角部から後角の上部および外側の大脳白質，深部動脈境界領域に軟化（壊死）巣が多発する．無症状のものから皮質脊髄路の障害，視覚障害，認知障害を呈するものまであり，重症例では四肢麻痺，てんかんなどを呈する．予防的には新生児期に低二酸化炭素血症，低血圧症をきたさないようコントロールすることが重要である[1262]．

3 脳卒中とスタチン療法
―CARE, J-STARS など―

はじめに

スタチンは，コレステロール合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)還元酵素を選択的に阻害することによりコレステロール合成を強力に抑制する薬剤である．高コレステロール血症はアテローム硬化の主要な危険因子であり，スタチンによるコレステロール低下療法が虚血性心疾患の発症および再発の抑制に有効であることが多くの大規模臨床試験により明らかにされている．本稿ではスタチンを用いた臨床試験によって得られた脳卒中の発症抑制に関する知見について概説するとともに，われわれが推進しているスタチンを用いた脳卒中の再発抑制を目的とした J-STARS(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)研究の概要とその意義について解説する．

1 スタチンによる脳卒中の発症抑制効果

脳卒中の臨床病型を虚血性と出血性とに分けて検討した疫学研究のメタ解析では，LDL コレステロール(LDL-C)の上昇により虚血性脳卒中は有意に増加し，一方，出血性脳卒中は有意に減少することが示されている[1]．しかし，日本人や東アジア人においては総コレステロール(TC)値と脳卒中の発症との間には有意の関連は示されていない[2]．また，日本人においては HDL コレステロール(HDL-C)の低値が脳梗塞の危険因子であることが示されている．

スタチンによる脳卒中の予防効果については，冠動脈疾患を有する患者において，冠動脈疾患の再発抑制のみでなく脳卒中の発症も有意に抑制(19～32 %)することが 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)[3]，CARE (Cholesterol and Recurrent Events)[4]，あるいは LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)[5]といった欧米の大規模臨床試験により明らかにされている(表 1)[6]．CARE 研究では，心筋梗塞の既往があり TC 値が 240 mg/dL 未満の患者に対してプラバスタチンを投与することにより，副次評価項目として検討した脳卒中の発症の相対リスクが 32 %と有意に低減($P=0.03$)することが示され[4]，標準的な TC 値を有する患者においてもスタチンを用いることにより脳卒中の発症が抑制されることが示されている．

スタチンを用いた介入試験のメタ解析の結果，スタチンの投与により脳卒中の発症は有意に減少し，その効果は LDL-C の低下と密接に関連していることが報告されている[6]．また，スタチンを用いて LDL-C を低下させると，血管疾患の既往を有する患者においては脳卒中発症を有意に低下させるが，血管疾患の既往を有さない患者に対しては脳卒中の発症を有意には低下させないという報告があり[1]，血管疾患の既往を有さない患者におけるスタチンの脳卒中の予防効果は確立していないと思われる(表 1)．なお，疫学研究の結果から，LDL-C を低下させると出血性脳卒中が増加することが懸念されるが，スタチンは出血性脳卒中を増加させずに，虚血性脳卒中を減少させ，安全に用いることができる[7]．

2 スタチンによる脳卒中の発症抑制機序

スタチンによる脳卒中の発症予防効果は，主に TC の低下を介してもたらされることが示されている．しかし，脂質低下療法の介入試験のメタ解析によると，非スタチン系

表1 スタチンによる脳卒中発症抑制効果を検討した主な臨床試験

臨床試験名	デザイン	エビデンスレベル	症例数	主な選択基準	使用したスタチン	対照薬	脳卒中に対する効果
脳卒中の有意な抑制効果が示された臨床試験							
4S[3]	RCT, blinded study	Level 1	4,444	虚血性心疾患 高コレステロール血症	シンバスタチン	プラセボ	脳卒中28%減少
CARE[4]	RCT, blinded study	Level 1	4,159	心筋梗塞の既往があり，総コレステロール値が240mg/dL未満	プラバスタチン	プラセボ	脳卒中32%減少
LIPID[5]	RCT, blinded study	Level 1	9,014	虚血性心疾患 高コレステロール血症	プラバスタチン	プラセボ	脳卒中19%減少 虚血性脳卒中23%減少
HPS	RCT, blinded study	Level 1	20,536	冠動脈疾患，冠動脈疾患以外の閉塞性動脈疾患，糖尿病，高血圧のうち少なくとも一つを有する	シンバスタチン	プラセボ	脳卒中25%減少 虚血性脳卒中30%減少
GREACE	RCT, open-label study	Level 1	1,600	冠動脈疾患	アトルバスタチン	従来治療群	脳卒中47%減少
MIRACL	RCT, blinded study	Level 1	3,086	不安定狭心症または非Q波心筋梗塞の発症1〜3日以内で，総コレステロール値270mg/dL以下	アトルバスタチン	プラセボ	脳卒中50%減少
ASCOT-LLA	RCT, blinded study	Level 1	10,305	高脂血症のない高血圧患者で，他に3つ以上の心血管危険因子を有する	アトルバスタチン	プラセボ	脳卒中27%減少
CARDS	RCT, blinded study	Level 1	2,838	2型糖尿病	アトルバスタチン	プラセボ	脳卒中48%減少
脳卒中の有意な抑制効果が示されなかった臨床試験							
WOSCOPS	RCT, blinded study	Level 1	6,595	高コレステロール血症	プラバスタチン	プラセボ	脳卒中11%減少(有意差なし)
PROSPER	RCT, blinded study	Level 1	5,804	70歳以上の心血管系疾患既往歴あるいは喫煙・高血圧・糖尿病などのハイリスク患者	プラバスタチン	プラセボ	脳卒中3%増加(有意差なし)
ALLHAT-LLT	RCT, open-label study	Level 1	10,355	高血圧と1つ以上の心血管危険因子を有し，LDLコレステロール120〜189mg/dLかつ中性脂肪350mg/dL未満	プラバスタチン	従来治療群	脳卒中9%減少(有意差なし)
国内の臨床試験							
KLIS	RCT, open-label study	Level 2	5,640	総コレステロール220mg/dL以上	プラバスタチン	従来治療群	脳梗塞22%減少(有意差なし)
PATE	RCT, open-label study	Level 1	665	総コレステロール220〜280mg/dL	プラバスタチン	(低用量vs常用量)	低用量に比べ，常用量で脳卒中の発生率が少ない(有意差なし)
MEGA	RCT, open-label study	Level 1	7,832	総コレステロール220〜270mg/dL	プラバスタチン＋食事療法併用群	食事療法群	脳卒中17%減少(有意差なし)
脳卒中の再発を主要評価項目として進行中の臨床試験							
SPARCL[10]	RCT, blinded study		4,732	脳卒中あるいはTIAの既往を有し，LDLコレステロール100〜190mg/dL	アトルバスタチン	プラセボ	
J-STARS[11]	RCT, open-label study		725*	心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中の既往を有し，高脂血症と診断され，総コレステロール180〜240mg/dL	プラバスタチン	従来治療群	

RCT：ランダム化比較試験，＊：2006年2月23日現在．

(文献6より引用，改変)

薬剤はTCを低下させても脳卒中の発症を有意には抑制しないことが示されている[8]．このことから，スタチンは，TCの低下作用のみでなく，スタチンの有する抗血栓作用，抗炎症作用，抗酸化作用，血管内皮保護作用あるいは神経保護作用といった多面的作用(pleiotropic effect)(図1)[9]により脳卒中の発症予防効果を発揮していると考えられている．しかし，脳血管疾患の既往のある患者において脳血管疾患の再発予防を主な目的としてスタチンの有効性を検

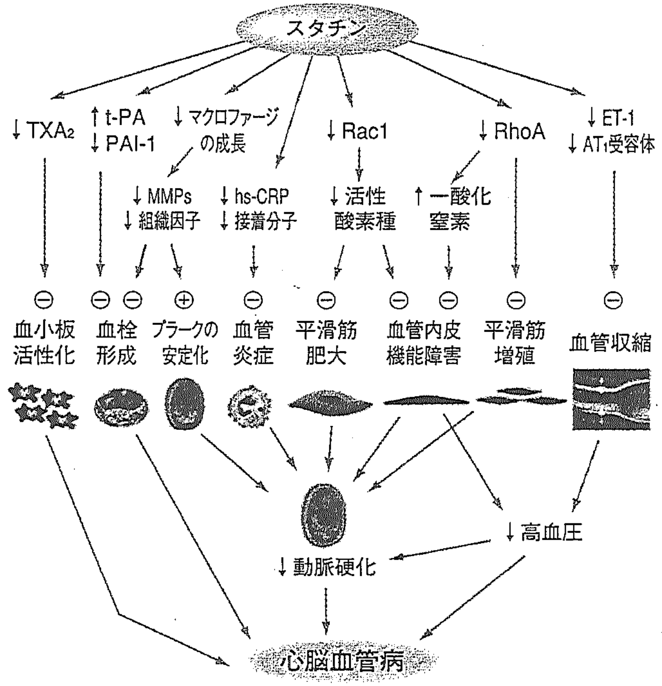

図1　**スタチンのコレステロール非依存性効果(多面的作用)**

TXA₂：トロンボキサン A₂, t-PA：組織プラスミノゲン・アクチベータ, PAI-1：プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1, MMPs：マトリックスメタロプロテアーゼ, hsCRP：高感度 CRP, ET-1：エンドセリン-1, AT₁受容体：アンジオテンシンIIタイプ1受容体

(文献9より引用, 改変)

証した大規模臨床試験の結果はいまだない．そこで，スタチンの脳卒中に対する再発予防効果を検証する目的で，欧米ではSPARCL(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)[10]が実施されており，われわれは「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke；J-STARS，主任研究者：松本昌泰)」[11]を推進中であり，

スタチンの脳卒中再発予防に対する有効性が検証されることが期待される．

3　J-STARS 研究の概要とその意義

これまでの欧米で行われた大規模臨床試験では，スタチンの投与量がわが国での通常の臨床用量より多く，冠動脈疾患や脳卒中の発症率や生活習慣が異なる日本人に欧米人のデータが当てはまるか否かは不明である．また，すでに脳卒中を発症した患者における脳卒中の再発予防効果は明らかでない．

そこで，日本人におけるエビデンスを確立する目的で，2002年から厚生労働省科学研究費の補助を受けて，J-STARS研究が研究者主導の臨床試験として実施されることとなった[11]．研究の概要は，対象症例は発症後1カ月以上3年以内の心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中の既往があり，年齢が45歳以上80歳以下で，TC値が180〜240 mg/dLの患者である(図2)[12]．目標症例数は3,000例で，適格症例をプラバスタチン投与群またはスタチン非投与群の2群にランダムに割り付けした後，平均5年間の追跡調査を実施する．主要評価項目は脳卒中の再発であるが，副

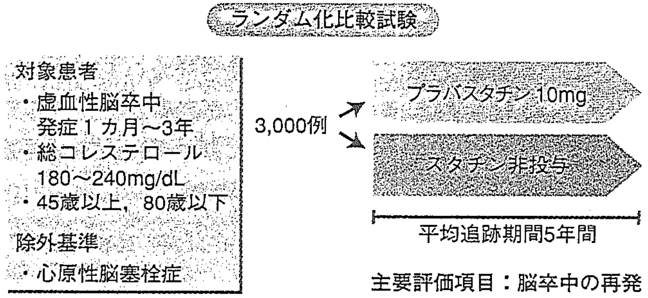

図2　**J-STARS の試験デザイン**

(文献12より引用)

次評価項目として脳卒中以外の血管イベントを評価するとともに，認知機能障害および日常生活機能障害に対する効果を評価することが特徴である．試験の概要と進捗状況はJ-STARS研究のホームページで公開されているので参照されたい(http://jstars.umin.ne.jp/)．また，J-STARSの進行と同時にスタチンの抗炎症効果と頸動脈硬化進展抑制効果についての検討を目的として高感度CRP検査および頸動脈エコー検査を付随研究として実施している．

質の高いエビデンスを確立するための国際標準レベルの臨床試験の実施体制が整備され，2004年3月から症例登録が開始された．2006年2月の時点において，全国の135研究協力施設の参加のもとに720例を超える症例登録を行い，順調に症例データの集積が行われている．このように高品質の大規模臨床試験の実施体制を構築することができ，順調に症例登録・追跡調査を実施できていることはきわめて意義が深いと考える．

おわりに

わが国においては，これまでに国際的に通用するレベルの臨床試験がほとんど実施されていない．J-STARSは，3,000例の症例登録を目標とし，わが国の研究者主導の臨床試験としては最大級のものであり，その完遂は今後のわが国の脳卒中診療医における世界への情報発信の礎を形成するものとして確信し，是非とも成功させたいと考えている[10]．J-STARSでスタチンの脳卒中再発予防に対する有効性が証明されることにより，根拠に基づいた脳卒中再発予防の効果的な治療法が確立されることが期待される．

謝辞

本稿で紹介した研究の一部は，厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)の支援を受けて行われた．

郡山達男／松本昌泰
(広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)

●References

1) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR : Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326 : 1423, 2003
2) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group : Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 352 : 1801-1807, 1998
3) Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K et al : Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study(4S). *Am J Cardiol* 81 : 333-335, 1998
4) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99 : 216-223, 1999
5) White HD, Simes RJ, Anderson NE et al : Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343 : 317-326, 2000
6) 野村栄一，郡山達男，松本昌泰：脳卒中の予防にスタチンは有効か．EBMジャーナル 6 : 602-606, 2005
7) Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P et al : Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35 : 2902-2909, 2004
8) Briel M, Studer M, Glass TR et al : Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 117 : 596-606, 2004
9) Liao JK : Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 96(5A) : 24F-33F, 2005
10) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS et al : Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels(SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 16 : 389-395, 2003
11) 松本昌泰：脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究．厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)平成14-16年度総合研究報告書，2005
12) 松本昌泰，野村栄一，郡山達男：スタチン療法の意義：J-STARSを中心に．脳卒中 26 : 651-655, 2004

9 虚血性脳血管障害の抗血栓療法

はじめに

脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので，抗血栓療法はこれらの虚血性脳血管障害(ICVD)の最も本質的な治療法であるといえる．広義の抗血栓療法には抗血小板療法，抗凝固療法，血栓溶解療法が含まれるが，ICVD の血栓溶解療法については別項で取り上げられているので，本稿では狭義の抗血栓療法である抗血小板療法と抗凝固療法について，それぞれの種類と作用機序を述べた後に，ガイドラインの推奨内容とその根拠となったエビデンスを概説したい．

A．抗血小板療法

1．抗血小板薬の種類と作用機序

図 6-15 に ICVD において臨床的に用いられている抗血小板薬の種類と作用機序をまとめた．

最も代表的な抗血小板薬として幅広く用いられているアスピリンは，活性化した血小板で発生したアラキドン酸(AA)カスケードのシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することによりトロンボキサン(TX)A_2の合成を阻害して TXA_2による血小板凝集を抑制する．これに対してオザグレルは AA カスケードのもっと下流の(TX)A_2合成酵素のみを選択的に阻害する薬剤である．

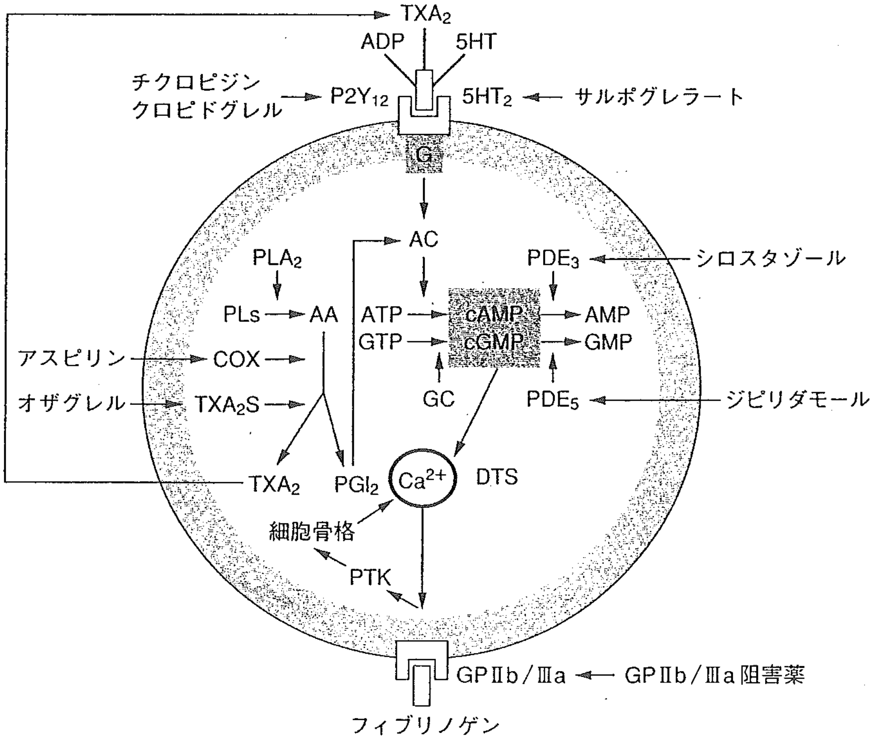

図 6-15　抗血小板薬の種類と作用機序

JCLS 498-12528