

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

MRI を用いた脳卒中発症・再発予防のための
より有効な降圧治療のエビデンスの創出

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 能彦

平成 21 (2009) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

齋藤 能彦	1
-------------	---

II. 分担研究報告

1. 上野 聡	5
2. 吉川 公彦	7
3. 伊藤 裕	11
4. 杉山 正悟	13
5. 森本 剛	17
6. 今村 知明	19
7. 山野 繁	29
8. 堀井 学	33

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	43
-----------------------	----

MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

研究代表者 齋藤 能彦 奈良県立医科大学 第1内科学 教授

研究要旨

脳卒中発症・再発予防のための、より有効なエビデンスを創出するために、高齢者高血圧症例に（心房細動症例を除く）MR I を実施し、いわゆる脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した1000例を対象に、アンジオテンシンII受容体ブロッカー（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）と比べ、2年後再MR I 診断を含めた脳イベント発症抑制効果に優れていることを前向き無作為オープン結果遮蔽試験法で検討するものである。研究グループとして、奈良県立医科大学神経内科、放射線科学、健康政策医学に参加していただく他、熊本大学循環器内科、慶応義塾大学腎臓高血圧内科、奈良県総合リハビリテーションセンターにご参加いただき、各施設で当該研究を倫理委員会に申請承認が得られ、2回の班会議を経て、MR I 診断の統一を計り、実際に登録がスタートした。本年度は分担研究者合わせ合計277例の症例を登録することができた。

《分担研究者》

上野 聡

奈良県立医科大学 神経内科学 教授

吉川 公彦

奈良県立医科大学 放射線科学 教授

伊藤 裕 慶応義塾大学 内科学 教授

杉山 正悟

熊本大学大学院 循環器内科学 准教授

森本 剛

京都大学大学院医学教育センター 講師

今村知明

奈良県立医科大学 健康政策医学 教授

山野 繁

奈良県総合リハビリセンター 診療部長

堀井 学

奈良県立医科大学 第1内科学 助教

わが国では、脳卒中による死亡が総死亡の約15%を占めるとともに、脳卒中は寝たきりの最も大きな原因となっている。脳卒中発症進展には血圧が深く関与していることが明らかとなり、降圧療法の重要性が注目されている。

最近の大規模臨床試験の結果では、レニン・アンジオテンシン系（RAS）抑制薬である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）とアンジオテンシン受容体ブロッカー（ARB）が、脳卒中の発症を抑制することが明らかとなり、欧米の高血圧治療ガイドライン、わが国のJSH2009でも、脳卒中合併高血圧症例の治療にはRASブロッカーが積極的適応と推奨されている。しかし、これまで脳血管障害合併高血圧症例ACEIとARBの効果を直接比較した臨床試験はなく、この両者の有意性に関しては不

A. 研究目的

明である。

本研究ではMRIにて虚血性的変化あるいは脳梗塞が認められた高血圧症例を対象に、ARBとACEIのいずれが脳梗塞の発症、再発抑制効果が勝るかを検討するものである。

B. 研究方法

症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、65歳以上の高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で、脳血管障害を疑われる症例にMRIを実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例、1000例を対象に、中央管理方式でARB群とACEI群に割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MRIで診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントとして、クラス効果としてのARBの方がACEIより優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

必要症例数の計算は、過去の、①脳ドックの無症候性脳梗塞を2年間追跡した場合のMRI画像上での増悪率が8.8%（脳卒中2000;22,77）、症候性脳梗塞発症率が5.6%（Stroke1997;28:1932）であること、②脳梗塞の2次予防へのACEIの効果を調べたPROGRESS研究や、ARBとCCBの2次予防効果を調べたMOSES研究の結果から類推すると、1年間の再梗塞の発症率が欧米人で2-3%であること、③本研究が欧米人より2倍脳血管障害の発症頻度の高い邦人のみを対象にしていること、臨床症状より感度が高いことが想像されるMRI

で再発や増悪を診断することを考え合わせると、1年間での本研究でのイベント発症数は少なくとも10%以上であると思われる。従って、観察期間を2年としてトータルのイベント数150以上を確保するためには、750例を2年間経過観察することが必要である。また、動物実験等からARBの脳血管障害抑制効果がACEIより5%以上優性であると仮設すると、両側で有意水準を0.05、検出力を0.80、同数調査と指定するとARB群またはACEI群はそれぞれ300例が必要と概算された。脱落を20%と仮定し、安全率も加味しARB群500例、ACEI群500例を2年間フォローすることにした。

（倫理面への配慮）

本研究は奈良医大、熊本大学、慶応大学の臨床研究審査委員会による承認を受け、参加者全員から文書による同意書を得る。各病院の関連施設で倫理委員会もしくは臨床研究審査委員会を持たない施設については、それぞれの大学の臨床研究審査委員会に委託し審査を行う。疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）および臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）に厳正に則り施行する。

C. 研究結果

平成20年8月7日、新大阪ホテルラフォーレにて第一回の班会議を開催した。MRIの撮像、読影基準の確認し、脳ドックガイドライン2008に準じてMRI画像診断は5mm厚程度で撮像されたT1強調画像、T2強調画像を含む頭部水平断像で行

う事とした。FLAIR 画像も行う事を推奨した。撮像角度は OM 線、AC-PC 線、脳幹に垂直など、施設ごとに一定とする事とした。また、第二回班会議を平成20年10月17日にホテルパシフィックにて開催し、症例登録の進捗状況、生物統計の進め方に関して統一確認した。また、当該研究を米国 N I H Clinical Trials gov. に登録した (NCT00126516)。

症例登録を担当する施設にあっては、倫理委員会に提出し、各施設より承認され、実際に症例登録が開始された。初年度は、奈良医大第一内科 228 例、奈良医大神経内科 15 例、熊本大学循環器内科 1 例、慶応大学腎臓高血圧内科 6 例の計 277 例の登録をすることができた。内訳は ARB 群 138 例、ACEI 群 139 例であり、平均年齢全体で 73.8 ± 6.0 歳、ARB 群 72.8 ± 6.2 歳、ACEI 群 73.4 ± 5.8 歳、であった。血圧の平均値は全体で、 $136 \pm 13.9/75 \pm 8.6$ mmHg、ARB 群 $134 \pm 14.5/75 \pm 8.8$ mmHg、ACEI 群 $141 \pm 11.6/75 \pm 8.3$ mmHg であり、うまくランダム化できている。MRI の所見は、症候性脳梗塞 22 例、無症候性脳梗塞 115 例、大脳白質病変 140 例であった。

分担研究者の今村は、本研究遂行にあたり、40歳以下の実地医家120名を対象にアンケート調査を実施し、脳卒中合併高血圧症例の治療に関してARBを第一選択薬として使用している医師がACEI阻害薬

を第一選択薬に選んでる医師よりはるかに多いことを明らかにした。

D. 考察

65歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けした。現在、277例が登録されているが、比較的順調に登録作業が進んでいると考える。来年1年で目標の1000例に到達するよう努力をつづける。

E. 結論

65歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けし277例を登録した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

「MRI を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療の
エビデンスの創出に関する研究」経過報告

分担研究者 上野 聡 奈良県立医科大学 神経内科学教室 教授
降矢芳子 奈良県立医科大学 神経内科学教室 講師

わが国において、脳卒中死亡は死亡原因の上位を占め、またその後遺症により日常生活動作の制限が余儀なくされることから、医療費増大抑制や社会資源温存のためにも、脳卒中の発症～再発予防は重要な課題である。また、平成 17 年に発症から 3 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する tissue plasminogen activator (t-PA) 製剤アルテプラゼの使用が可能となり、その治療を担う立場としても、当科では脳卒中の発症および再発予防について強い関心を持っている。脳卒中発症・再発には血圧が深く関与しており、その予防には降圧療法が重要となる。最近の大規模臨床試験の結果から、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) が、脳卒中の発症を抑制することが明らかとなり、欧米の高血圧治療ガイドラインやわが国の JSH2009 でも、脳卒中合併高血圧症例の治療には RAS 抑制薬が積極的適応として推奨されるに至った。

また最近では脳において RAS が神経可塑性と関連し、RAS 抑制薬が記憶や認知機能に関与し、アルツハイマー病の病理や症状進展にも抑制効果があるという報告が多く散見されるようになった。RAS の認知機能への関与には脳血管性因子のみでなく、加齢性変化としてのアミロイド蛋白の生成にも関与するとの報告もある。しかし、脳梗

塞の発症・再発抑効果と同様に、これまで ACEI と ARB の認知機能に対する効果を直接比較した臨床試験はない。In vitro および in vivo の検討で、ACE 自身が β アミロイド蛋白の分解に関与すると言う報告もあることから、ACEI は同蛋白の蓄積を促進する可能性もあり、正常老化の予防という点からも、ARB の優位性が予測される。

このため、当科登録症例に際しては、Mini-mental state test(MMSE)および長谷川式簡易認知症スケール(HDS)を全例に施行するよう徹底している。症候性および MRI 上の無症候性のもも含め脳梗塞発症発症・再発への影響と共に、脳血管因子との関連をふくめた認知機能への影響について、結果が待たれる。

1) 現在までの登録状況

対象は症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、65 歳以上の高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で、脳血管障害を疑われる症例に MRI を実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例である。2009 年 3 月 20 日現在、当科分担分 100 例中 15 例が登録、ARB 群と ACEI 群に割り付けられ、内服を開始している。現在も登録作業は順調に継続されており、本年中には計 100 症例登録を目標とする。

2) 本年度業績

1. Asai H, Udaka F, Hirano M, Ueno S. Odor abnormalities caused by bilateral thalamic infarction. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 May;110(5):500-1.
2. Saito K, Hirano M, Kajitani M, Taoka T, Kichikawa K, Ueno S. Cerebral infarction associated with heparin-induced thrombocytopenia in a patient with encephalitis. *Intern Med.* 2009;48(1):71-4.
3. Saito K, Hirano M, Taoka T, Nakagawa H, Kitauchi T, Tanizawa E, Yoshida K, Sakurai Y, Tamura K, Nakase H, Yoshioka A, Sakaki T, Kichikawa K, Ueno S. Artery-to-Artery Embolism with a Mobile Mural Thrombus Due to Rotational Vertebral Artery Occlusion. *J Neuroimaging.* 2008 Epub Oct 21.

MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

分担研究者 吉川 公彦 奈良県立医科大学 放射線科学 教授

研究要旨

脳卒中発症・再発予防のための、より有効なエビデンスを創出するために、高齢者高血圧症例に（心房細動症例を除く）MR I を実施し、いわゆる脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した1000例を対象に、アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE I）と比べ、2年後再MR I 診断を含めた脳イベント発症抑制効果に優れていることを前向き無作為オープン結果遮蔽試験法で検討するものである。本年度は分担研究者合わせ合計277例の症例を登録することができた。

A. 研究目的

わが国では、脳卒中による死亡が総死亡の約15%を占めるとともに、脳卒中は寝たきりの最も大きな原因となっている。従って、脳卒中の発症、再発予防は重要な課題である。脳卒中発症進展には血圧が深く関与していることが明らかとなり、降圧療法の重要性が注目されている。

本研究ではMR I にて虚血性の変化あるいは脳梗塞が認められた高血圧症例を対象に、ARBとACE I のいずれが脳梗塞の発症、再発抑制効果が勝るかを検討するものである。本研究ではMRI による画像評価を行う点が特長の一つであり、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変の評価を行う。

B. 研究方法

症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、65歳以上の高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で、脳血管障害を疑われる症例

にMR I を実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例、1000例を対象に、中央管理方式でARB群とACE I 群に割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MR I で診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントとして、クラス効果としてのARBの方がACE I より優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

MRI による画像評価を客観的なものとするために、本研究ではMRI の撮像、および画像評価（症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変の診断）を、田岡が「無症候性脳梗塞、白質病変のMRI 診断の標準化小委員会」の委員をつとめる、「脳ドックのガイドライン検証・改訂委員会」による「脳ドックのガイドライン2008」に準じて以下の通りに行うこととした。

MR I 画像診断は5 mm 厚程度で撮像され

た T1 強調画像、T2 強調画像を含む頭部水平断像で行う事とした。FLAIR 画像も行う事を推奨した。撮像角度は OM 線、AC-PC 線、脳幹に垂直など、施設ごとに一定とする事とした。

画像評価は以下の様に行うこととした。まず、正常例の判定に関して、異常信号が「血管周囲腔の拡張」のみの場合には正常例と見なした。その「血管周囲腔の拡張」の判断の基準は、表 1 に示すように 3 mm 以下の点状像、線状像とした。また、ラクナ梗塞の判定には、T1 強調像での低信号、T2 強調像での明瞭な高信号を示し、直径

が 3mm 以上、不整形を示すものを基準とした。FLAIR を撮像した場合には FLAIR での等から高信号に加えて、中央部の低信号があることを基準とした。大脳白質病変は T1 強調像で等信号から灰白質と同程度の高信号、T2 強調像で淡い高信号で、FLAIR で明瞭な高信号を示す変化とした。大脳白質病変の分類には、現時点では最もポピュラーな白質病変の評価スケールである Fazekas 分類(表 2 に示す)に加えて、より微細な変化をとらえることのできる Scheltens Scale (表 3 に示す)を用いることとした。

表1:ラクナ梗塞、血管周囲腔、大脳白質病変の鑑別基準
(「脳ドックのガイドライン 2008」より。)

	ラクナ梗塞	血管周囲腔	大脳白質病変
T1WI	低信号	等～低信号	等～灰白質程度
T2WI	明瞭な高信号	明瞭な高信号	淡い高信号
PDWI	明瞭な高信号 (+中央部が低信号)	等～低信号	淡い高信号
FLAIR	等～高信号 (+中央部が低信号)	等～低信号	明瞭な高信号
大きさ	≥3mm	<3mm*	さまざま
形状	不整形	整形・白質では線状	さまざま
好発部位	基底核(上 2/3) 白質、視床、脳幹	基底核(下 1/3) 白質、島皮質下 海馬、中脳	大脳白質 橋底部

*基底核下 1/3 では 1cm を超えることがある。

表2: Fazekas 分類

(Fazekas F et al. Am J Roentgenol. 1987;149:351-6.)

側脳室周囲病変 (PVH)

グレード0 : Absence

グレードI : "cap" or pencil-thin lining

グレードII : Smooth "halo"

グレードIII : Irregular PVH extending into the deep white matter

深部皮質下白質病変 (DSWMH)

グレード0 : Absence

グレード1 : Punctate foci

グレード2 : Beginning confluence of foci

グレード3 : Large confluent areas

表3:Scheltens Scale

(Scheltens P et al. J Neurol Sci. 1993;114:7-12)

脳室周囲高信号 (Periventricular hyperintensities) (PVH score 0-6):

前頭葉の Cap 様の信号

後頭葉の Cap 様の信号

側脳室周囲の帯状の信号

について、

0点 : 存在しない

1点 : 5 mm 以下

2点 : 6 mm 以上 10 mm 以下

の基準で評価。

白質高信号 (White matter hyperintensities) (WMH score 0-24):

前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉

について

0点 : 異常なし

1点 : 径 3 mm: 5 個以下

2点 : 径 3 mm: 6 個以上

3点 : 径 4-10 mm: 5 個以下

4点 : 径 4-10 mm: 6 個以上

5点 : 径 11 mm: 1 個以上

6点 : 連続病変

の基準で評価

C. 研究結果

奈良医大では、本試験が採択される以前より、本研究の重要性を考え、奈良医大倫理委員会の承認を得て、すでに症例の登録を同様のプロトコールで開始していた。またこの研究グループの研究を米国NIH Clinical Trials gov.に登録した。

本年度は、本研究に参加していただく、奈良医大神経内科、熊本大学循環器内科、慶応大学腎臓高血圧内科にて、各施設の倫理委員会に本研究を申請し承認を得ることができた。また、2回の班会議を開催し、登録症例の確認、MRI所見の確認を行った。MRIの所見は、症候性脳梗塞22例、無症候性脳梗塞115例、大脳白質病変140例であった。

D. 考察

65歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、

ARB群とACEI群にランダム化割り付けした。現在、277例が登録されているが、比較的順調に登録作業が進んでいると考える。来年1年で目標の1000例に到達するよう努力をつづける。

E. 結論

65歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けし277例を登録した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

研究分担者 伊藤 裕 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授

研究要旨

慶應義塾大学病院外来を受診している高齢者高血圧症例にMR I を実施し、いわゆる脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した症例を対象に、アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー (ARB) がアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) と比べ、2年後再MR I 診断を含めた脳イベント発症抑制効果に優れていることを、分担研究者として前向き無作為オープン結果遮蔽試験法で検討するものである。本年度は倫理審査の承認を受けた上で研究体制を整備し、6例の症例を登録することができた。

A. 研究目的

最近の大規模臨床試験の結果では、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) が、脳卒中の発症を抑制することが明らかとなっている。

しかし、これまで脳血管障害合併高血圧症例ACEI とARB の効果を直接比較した臨床試験はなく、この両者の有意性に関しては不明である。実験的には、Ⅱ型アンジオテンシンⅡ受容体(AT2) 遺伝子欠損マウスに作成した脳梗塞サイズは野生型マウスより大きかったことから、AT2 の脳保護効果が証明されている (Circulation 2004) ことより、脳保護効果はARB に優位性が認められる可能性が高い。

以上の流れを踏まえて、MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究を、研究分担者として実施することを目的とした。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院外来に通院中の65歳以上の高齢者高血圧症例 (心房細動症例を除く) で、脳血管障害を疑われる症例にMR I を実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例を対象に、中央管理方式でARB群とACEI群に割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MR I で診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントとして、クラス効果としてのARBの方がACEIより優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学の倫理審査委員会による承認を受け、参加者全員から文書による同意書を得る。疫学研究に関する倫理指針 (平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号) および臨床研究に関する倫理指針 (平成16年厚生労働省告示第459号) に厳正に則り施行する。

C. 研究結果

本年度は、慶應義塾大学の倫理委員会に本研究を申請し承認を得ることができた。また、2回の班会議を開催し、登録症例の確認、MRI所見の確認を行った。

初年度は、2009年2月末の時点で外来通院中患者6例の登録をすることができた。内訳はARB群3例、ACEI群3例であり、平均年齢全体で 73.5 ± 2.8 歳、ARB群 76.0 ± 5.3 歳、ACEI群 71.0 ± 2.0 歳であった。血圧の平均値は全体で、 $139 \pm 3.4/70 \pm 2.9$ mmHg、ARB群 $141 \pm 5.8/70 \pm 5.8$ mmHg、ACEI群 $136 \pm 4.1/69 \pm 2.9$ mmHgであった。MRIの所見は、無症候性脳梗塞6例であった。

D. 考察

65歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変

のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けした。ランダム化作業に関しては大きな問題を認めなかった。

E. 結論

MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究を、研究分担者として実施することが出来た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

分担研究者 杉山 正悟 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学 准教授

研究要旨

脳卒中発症・再発予防のための、より有効なエビデンスを創出するために、高齢者高血圧症例に（心房細動症例を除く）MRIを実施し、いわゆる脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した1000例を対象に、アンジオテンシンII受容体ブロッカー（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）と比べ、2年後再MRI診断を含めた脳イベント発症抑制効果に優れていることを前向き無作為オープン結果遮蔽試験法で検討するものである。熊本大学附属病院では、分担研究施設として院内倫理委員会における審議の後に本研究計画における承認を得て1例の症例を登録することができた。また、熊本県内の開業医ネットワークと神経内科医師等に研究プロトコルを説明し多くの実地医師に参加して頂ける事となった。

A. 研究目的

わが国では、脳卒中による死亡が総死亡の約15%を占めるとともに、脳卒中は寝たきりの最も大きな原因となっている。従って、脳卒中の発症、再発予防は重要な課題である。脳卒中発症進展には血圧が深く関与していることが明らかとなり、降圧療法の重要性が注目されている。

最近の大規模臨床試験の結果では、レニン・アンジオテンシン系（RAS）抑制薬である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）とアンジオテンシン受容体ブロッカー（ARB）が、脳卒中の発症を抑制することが明らかとなり、欧米の高血圧治療ガイドライン、わが国のJSH2009でも、脳卒中合併高血圧症例の治療にはRASブロッカーが積極的適応と推奨されている。しかし、これまで脳血管障害合併高血圧症例ACEIとARBの効果を直接比較した臨床試験はなく、この両者の有意性に関しては不

明である。実験的には、2型アンジオテンシンII受容体（AT2）遺伝子欠損マウスに作成した脳梗塞サイズは野生型マウスより大きかったことから、AT2の脳保護効果が証明されている（Circulation 2004）ことより、脳保護効果はARBに優位性が認められる可能性が強い。

本研究ではMRIにて虚血性の変化あるいは脳梗塞が認められた高血圧症例を対象に、ARBとACEIのいずれが脳梗塞の発症、再発抑効果が勝るかを検討するものである。

B. 研究方法

症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、65歳以上の高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）で、脳血管障害を疑われる症例にMRIを実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が確定した症例、1000

例を対象に、中央管理方式でARB群とACEI群に割り付け2年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MRIで診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントとして、クラス効果としてのARBの方がACEIより優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

必要症例数の計算は、過去の、①脳ドックの無症候性脳梗塞を2年間追跡した場合のMRI画像上での増悪率が8.8%（脳卒中2000;22,77）、症候性脳梗塞発症率が5.6%（Stroke1997;28:1932）であること、②脳梗塞の2次予防へのACEIの効果を調べたPROGRESS研究や、ARBとCCBの2次予防効果を調べたMOSES研究の結果から類推すると、1年間の再梗塞の発症率が欧米人で2-3%であること、③本研究が欧米人より2倍脳血管障害の発症頻度の高い邦人のみを対象にしていること、臨床症状より感度が高いことが想像されるMRIで再発や増悪を診断することを考え合わせると、1年間での本研究でのイベント発症数は少なくとも10%以上であると思われる。従って、観察期間を2年としてトータルのイベント数150以上を確保するためには、750例を2年間経過観察することが必要である。また、動物実験等からARBの脳血管障害抑制効果がACEIより5%以上優性であると仮設すると、両側で有意水準を0.05、検出力を0.80、同数調査と指定するとARB群またはACEI群はそれぞれ300例が必要と概算された。脱落を20%と仮定し、安全率も加味しARB群500例、ACEI群500例を2年間フォローすることにした。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学の臨床研究・医療技術審査委員会による厳正な審査の結果、承認を受け参加者全員から文書による同意書を得る。各病院の関連施設で倫理委員会もしくは臨床研究審査委員会を持たない施設については、熊本大学の臨床研究審査委員会に委託し審査を行う。疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）および臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）に厳正に則り施行する。

C. 研究結果

熊本大学病院では、熊本大学循環器内科が中心となり、同院の倫理委員会（臨床研究・医療技術審査委員会）に本研究実施計画を申請しH20年10月1日に承認を得ることができた（先進第868号）。また、2回の班会議に出席し、登録症例の確認、MRI所見の確認を行った。

初年度は、熊本大学循環器内科1例の登録をすることができた。大学病院循環器内科のみでは患者登録の対象患者が少ないことから同院神経内科：平野照之先生に協力頂き症例登録可能性のある患者スクリーニング拡大を行った。

また、より広い患者エントリーを得るために熊本県内内科医師に向けて本研究プロトコル説明会を3回実施した。この説明会で実地医師から研究への強い関心と患者登録への協力を得ることが出来た。現在、実地臨床医との登録推進ネットワークを作成し情報交換を行い患者登録推進を行っている。

D. 考察

65 歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けした。現在、当施設での登録は1例であるが、今後更に患者スクリーニングを行い登録推進していく必要がある。大学病院循環器内科の入院患者は重症心不全や複合疾患合併患者が多く本研究のランダム割付に不適合な患者が多かった。当院神経内科医師と熊本県で実地臨床開業医の先生方と協力して研究が展開出来る体制が整ったことで、一般外来通院中の患者登録推進が図れると考える。来年1年で全体目標の1000例に到達するよう努力をつづける。

E. 結論

65 歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらずMRIを施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB群とACEI群にランダム化割り付けし1例を登録した。登録のシステムはスムーズであった。熊本県内の開業医ネットワークと神経内科医師等に研究プロトコルを説明し、多くの実地医師が本研究に参加して頂ける事となった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療の エビデンスの創出に関する研究

分担研究者 森本 剛 京都大学大学院医学研究科医学教育推進センター 講師

研究要旨

当分担研究者は本研究において、研究デザインの評価及びデータ管理、統計解析業務を担当する。これらの業務遂行のため、京都大学大学院医学研究科医学教育推進センター クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) 内にデータセンターを平成 20 年度に設置した。データセンターでは、当研究のデータ管理及びデータ処理が円滑にかつ適切にすすむよう、研究アシスタントを雇用し、必要な知識と技術のトレーニングを開始した。また、正確で効率の良いシステムを用いてデータセンターを運営できるよう、パーソナルコンピューターによるデータ管理システムの構築とデータフォーマットの詳細な検討を行うなど、システムの準備も進行中である。

A. 研究目的

本研究はMRIにて虚血性の変化あるいは脳梗塞が認められた65歳以上の高齢者本態性高血圧患者を対象に、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験を行い、ARBとACEIのどちらが脳梗塞の発症、再発抑制効果においてより有効であるかを検討する研究である。当分担研究者は本年度に設置したデータセンターでデータ管理及び統計解析業務を行う。

B. 研究方法

データセンター

初年度である平成 20 年度に京都大学大学院医学研究科医学教育推進センター クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) 内にデータセンターを設置した。データセンターでは、訓練された研究アシスタントが、データベースの管理を行う共に、収集されたデータのロジカルチェック、データ

クリーニングなどのデータ処理業務も行う。収集されたデータは、当分担研究者により患者背景についての詳細な記述統計及び、エンドポイントについての多変量解析を含む高度な統計技術を用いた統計解析が行われる予定である。

そのための準備として、本年度は研究アシスタントを雇用の上、臨床研究上必要な知識と技術のトレーニングを開始した。また、パーソナルコンピューターによるデータ管理システムの構築とデータフォーマットの詳細な検討を行った。

倫理面への配慮

データセンターは研究に参加した患者の個人情報を扱うため、個人情報の保護には十分な準備をしている。全ての個人情報を含む資料は外付けハードディスクで管理し、外付けハードディスクは常時鍵のかかるロッカーに保存し、管理者を定

めて管理する万全の体制を整えている。

C. 研究結果

本年度は班会議が2回開催され、データセンターの見地から、症例登録の手順詳細についての確認とデータフォーマットの最終確認を行った。研究アシスタントのトレーニングは順調に遂行された。初年度は、奈良医大第一内科 228 例、奈良医大神経内科 15 例、熊本大学循環器内科 1 例、慶応大学腎臓高血圧内科 6 例の計 277 例の登録をすることができた。

D. 考察

データセンターの運営は予定通り順調に遂行されている。

E. 結論

当分担研究者が本年度に担当した、MRI にて虚血性の変化あるいは脳梗塞が認められた 65 歳以上の高齢者本態性高血圧患者における多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験の、データセンター設置、データ管理のシステム確立、運営については、現在の所、順調に遂行されている。

本研究を完遂することによって、65 歳以

上の高齢者高血圧患者の脳梗塞の発症、再発抑制において ARB を使用した降圧療法と ACEI を使用した降圧療法のどちらがより優れた効果を発揮するのか検証することができ、今後の脳血管疾患予防に多大な貢献をもたらすことができると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

MRI を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

分担研究者 今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授
研究協力者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 講師

研究要旨

脳卒中の発症・再発予防には降圧療法が重要であり、レニン・アンジオテンシンアルドステロン（RAA）系阻害薬であるARBとACE阻害薬は、脳血管障害合併高血圧症に対して積極的に推奨されている。しかし、実際の臨床医がどのような降圧薬をどういう基準で選択しているかに関しては不明な点も多い。今回我々は、内科系の医師にアンケートを行い 120 名から回答を得ることで、降圧治療における薬剤の使用や目標とする血圧等に関する意識調査を行った。

今回のアンケートによる意識調査の結果、医師は降圧療法の際には、ARBを第一選択薬として選ぶ傾向が強いことがわかった。次いで、Ca拮抗薬を選ぶ傾向があり、実際の臨床の場では、これらの併用が行われていることが推察される。一方、ACE阻害薬を選択する医師の頻度は少なかった。しかし、これらの第一選択薬を選ぶ傾向は、対象となる患者の年齢や合併症の有無にかかわらず同じ傾向であった。また、薬剤選択の際に薬価を考慮する医師は約10%存在していた。これらのことから、高齢者の脳血管障害合併例を想定し降圧薬を選択する際に、ARBの脳保護作用に着目して選択しているわけではないことを示す可能性が高い。

現在の降圧薬選択の傾向は、脳保護作用の観点からは好ましいものであるが、しっかりとしたエビデンスに基づく選択であるとは限らないため、今後もこの傾向が続くとは限らないと考えられる。よって、本研究班が目的とする研究を精力的に進め、早急に臨床研究に基づいたARBの脳保護作用に関するエビデンスを明らかにし、現在の薬剤選択の傾向をしっかりと定着させることの重要性が高まったと考えられる。

A. 目的

高血圧が脳卒中の最も強力な危険因子であることから、脳卒中の発症・再発予防には降圧療法が重要である。なかでも、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系阻害薬であるARBとACEIは、脳血管障害合併高血圧症に対して積極的に推奨されている。薬理的差異や基礎実験の結果からはARBの方がACEIより脳保護効果に優れていることが推測されているが、直接比較した臨床研究結果はまだ明らかにされておらず、両者を科学的根拠に基づいて使

い分けることは不可能である。本研究班では、両者の相違を直接比較した臨床結果を得ることを目的としているが、今回我々はそれに先立ち、臨床の現場で働く卒後40年未満の医師の降圧治療における薬剤の使用や目標とする血圧等に関する意識調査を行い、現在一般的に行われている降圧療法の実態を把握することを目的としてwebでアンケートを行った。また、これら薬剤の脳保護効果の差異を確認する基礎実験もあわせて行った。

B. 研究方法

B. 1. 臨床医を対象とした意識調査

臨床医が日常の診察の際に、どのように降圧療法を選択しているのかを知るため、インターネット調査会社である PLAMED が保有する調査協力モニター（臨床で働く医師）147 名を対象に Web アンケートを実施し、卒後 40 年未満の医師 120 名から回答を得た。有効回答率は、81.6%（120 名 / 147 名）であった。

B. 2. 調査期間

2009 年 2 月 2 日から 2 月 11 日にかけて、調査依頼の配信をインターネット上でを行い回答を得た。

アンケート質問項目に関しては、表 1 に示す。

B. 3. 調査対象

卒後 40 年未満で回答を得た 120 名の属性を以下に示す。

- 回答者の卒後年数は、20 年から 25 年が最も多く、次いで 15 年から 20 年の医師からの回答が多かった。卒後 10 年から 25 年の者が大半を占めていた（図 1）。

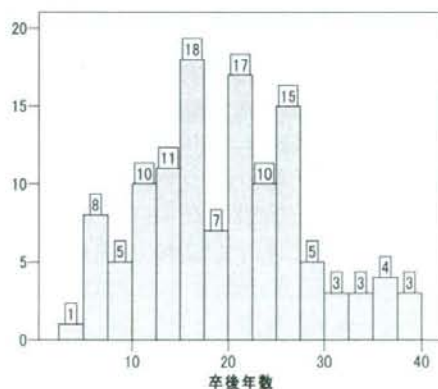


図 1. 回答者の卒後年数

- 性別を図 2 に示すが、103 名（85.8%）が男性であり、女性は

17 名（14.2%）であった。

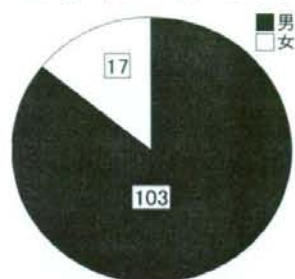


図 2. 回答者の男女比

- 勤務形態としては病院勤務医が 64.2% をしめ、開業医は 26.7% であった（図 3）。

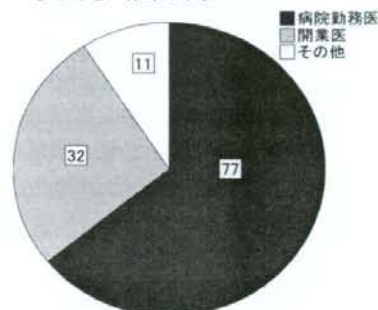


図 3. 業務の種類別

- 勤務先としては、大学病院、国立・都道府県立病院または市町村立病院の順であり、それぞれ 33%、22% であった。これら以外の医療施設に勤務するものが、45% を占めていた（図 4）。

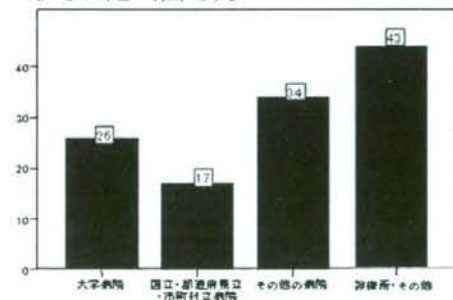


図 4. 勤務先