

- 勤務先の病床数は、200床未満、200-399床、400-799床、800床以上の順であり、それぞれ27、16、19、15回答であった(図5)。

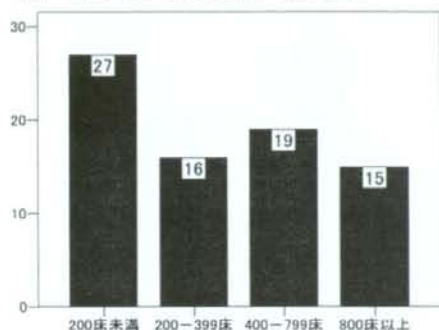


図5. 勤務先病床数

- 専門とする診療科別では、62名(51.7%)が一般内科系であり最多であった。ついで、消化器内科系(20名、16.7%)、循環器内科系(13名、10.8%)であり、神経内科系は、5名(4.2%)であった(図6)。

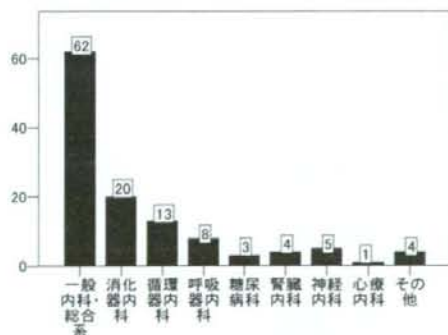


図6. 専門診療科

- 勤務先地域であるが、東京23区は20名(16.7%)であり、政令指定都市25名(20.8%)、中核都市16名(13.3%)であった。約半数の59名がその他の都市や、群・町村であった。このことから、都市部

で勤務するものとそうでないものがほぼ半数ずつであったことが分かる(図7)。

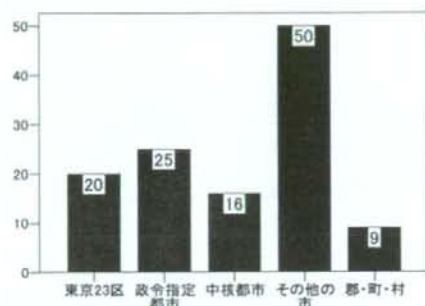


図7. 勤務先地域

B. 4. 基礎的実験

ARBあるいはACEIの脳保護作用には差異があるとされている。本研究でこの差異を細胞レベルで比較する目的で、動物実験もあわせて行うこととした。本実験では、脳血管障害が起こった後に引き続いて発声する低酸素状態において、両薬剤の細胞レベルでの保護作用の差異を比較することを目的とした。

ARBあるいはACEIの投与を行ったラットから細胞を採取し、低酸素培養器で細胞培養を行い、細胞の壊死やアポトーシスに関する評価を行い、薬剤投与の違いによる差異を評価する。各薬剤投与群間で、低酸素状態に対する耐性が変化している可能性がある。

本年度は、上記実験のための細胞培養方法の確立と低酸素下での安定した細胞培養の方法の確立を目的とした予備実験を行った。通常の細胞培養では酸素濃度は20%に設定されるが、低酸素状態とするために、これを10%、5%および3%に設定して、細胞培養を行った。培養細胞が生存できるかどうかを確認するため、細胞増殖に関する評価を予備実験として行った。来年度は、ウェスタンブロットを行い、ア

ポトシスに関連する蛋白である Bax や Bcl2 の評価を行う。

C. 結果

C. 1. 降圧療法に関する調査結果

降圧薬を処方する際に参考にする血圧は、92名(76.7%)が家庭で測定した血圧を参考として、降圧薬を処方していた。28名(23.3%)は、診察時の血圧を参考にしてしていると回答した(図8)。

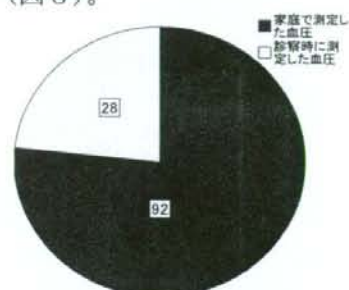


図8. 参考にする血圧

合併症のない高血圧患者において、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、130以上140未満が最多であり(71名, 59.2%)、ついで120以上130未満(27名, 22.5%)であった(図9)。

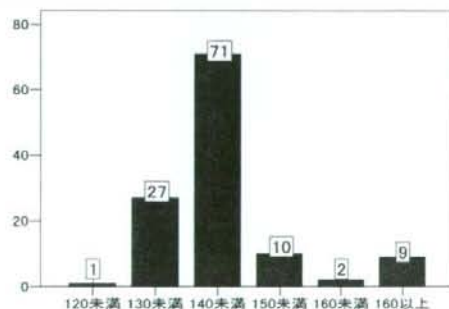


図9. 目標血圧

合併症のない65歳未満の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方する際の第一選択薬は、57名(47.5%)が

ARBと回答した。続いて、Ca拮抗薬(42名, 35.0%)、ACE阻害薬(15名, 12.5%)の順であった。利尿薬やβ遮断薬を選んだ者はともに3名(2.5%)と極わずかであった(図10)。

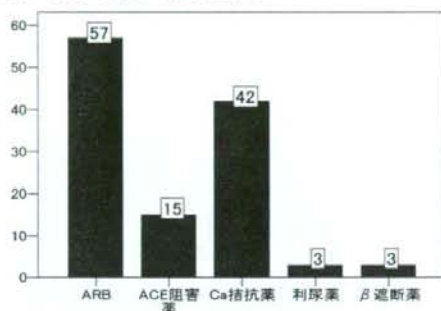


図10. 第一選択薬(合併症のない65歳未満に対して)

合併症のない65歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方する際の第一選択薬は、62名(51.7%)がARBと回答した。続いて、Ca拮抗薬(41名, 34.2%)、ACE阻害薬(13名, 10.8%)の順であった。利尿薬やβ遮断薬を選んだ者はともに2名(1.7%)と極わずかであった(図11)。この傾向は、65歳未満の合併症のない患者に対するものとはほぼ同じであった。このことから、合併症のない本態性高血圧患者に対する降圧薬の選択に際しては、年齢はあまり考慮されていないことが分かる。

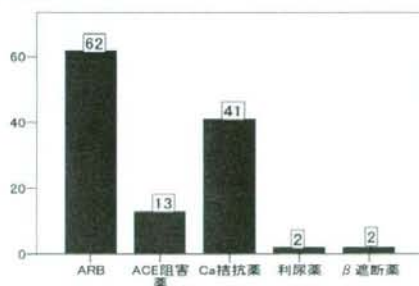


図11. 第一選択薬(合併症のない65歳以上に対して)

脳梗塞の初発を予防するために 65 歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方する際の第一選択薬は、58 名 (48.3%) が ARB と回答し、次いで Ca 拮抗薬 (49 名、40.8%)、ACE 阻害薬 (11 名、9.2%) の順であった。利尿薬や β 遮断薬を選んだ者はともに 1 名 (0.8%) と極わずかであった (図 12)。こちらにおいても、第一選択薬とする薬剤の傾向は、前述の 2 つの質問に対するものと大きな差はないものであった。つまり、年齢や合併症などの違いはあまり第一選択薬を選ぶ際に考慮されていない可能性が示唆されている。

この薬剤選択の際に、選ぶ理由として回答されたもの (複数回答) は、60 名 (50.0%) が「合併症を考慮」をあげ、61 名 (50.8%) の「降圧効果」を並んで重要な選択理由となっていた。「使い慣れた薬だから」と回答した者は 30 名 (25.0%) であり、「薬価」を選んだものは 14 名 (11.7%) であった。「降圧薬の副作用を考慮して」: 12 名 (10.0%)、「その他」: 10 名 (8.3%) であった。

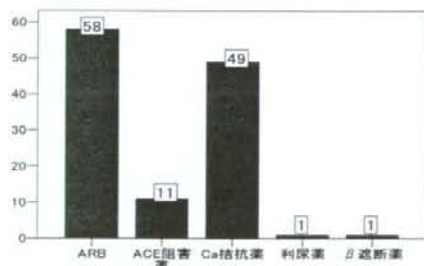


図 12. 第一選択薬 (65 歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

脳梗塞の再梗塞を予防する必要がある 65 歳以上の高血圧患者に対する第一選択薬は、60 名 (50.0%) が ARB と回答した。次いで Ca 拮抗薬 (48 名、40.0%)、ACE 阻害薬 (11 名、9.2%)

の順であった。 β 遮断薬を選んだ者は 1 名 (0.8%) いたが、利尿薬や遮断薬を選ぶものはいなかった (図 13)。

また、その理由に関しては、「合併症を考慮」が 67 名 (55.8%) であり、「降圧効果」を選んだ 60 名 (50.0%) とともに高率であった。28 名 (23.3%) は「使い慣れた薬だから」をあげ、「薬価」を 14 名 (11.7%) が選んでいた。「降圧薬の副作用を考慮して」は 12 名 (10.0%)、「その他」9 名 (7.5%) であった。10%以上の回答者が、薬価も考慮した薬剤選択を行っていることがわかった。

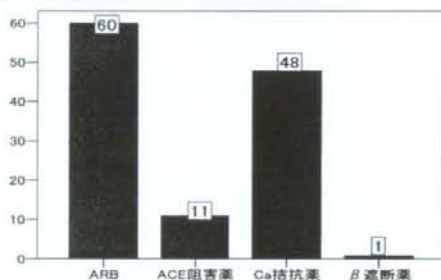


図 13. 第一選択薬 (65 歳以上の脳梗塞の再発予防に対して)

高齢者 (65 歳以上) の高血圧に対して、降圧薬による降圧療法は脳血管障害 (脳梗塞、脳出血) の初発および再発の予防に効果があるかとの質問に対しては、117 名 (97.5%) が、「効果がある」と回答した (図 14)。

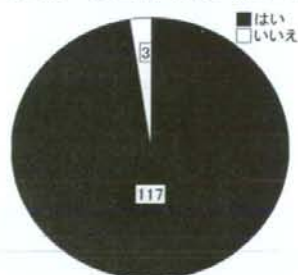


図 14. 高齢者の降圧療法は脳血管障害の初発および再発の予防に効果があるか

また、脳血管障害合併（慢性期）高血圧における降圧療法は、脳血管障害の再発に対して予防効果があるかとの質問に対しても、118名（98.3%）が「効果がある」と回答した。このことから、降圧療法が脳血管障害に対して予防効果が大きいと広く認識されていることが判明した（図15）。

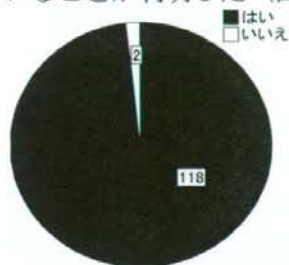


図15. 脳血管障害合併（慢性期）高血圧における降圧療法は脳血管障害の再発に対して予防効果があるか

収縮期血圧 180mmHg で、脳血管障害（急性期）がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、28名（23.3%）が「130以上 140未満」と回答し最多であった。次いで、「140以上 150未満」「150以上 160未満」と回答したものがともに26名（21.7%）であった。「170以上 180未満」を選ぶ者が13名（10.8%）、「180以上」を選ぶ者が9名（7.5%）存在し、急性期には必ずしも早急に血圧を下げないようにしている医師もいることが判明した（図16）。

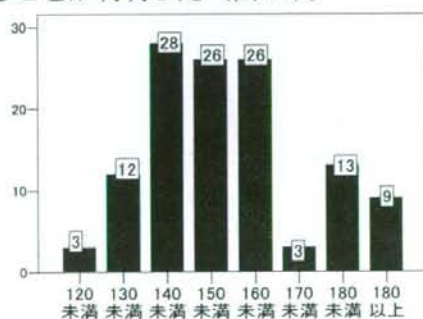


図16. 降圧療法における目標血圧（収縮期血圧 180mmHg で、脳血管障害（急

性期）がある高血圧患者に対して）

収縮期血圧 180mmHg で、脳血管障害（急性期）がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、64名（53.3%）が「130以上 140未満」と回答し最多であった。次いで、「120以上 130未満」と回答したものが29名（24.2%）、「140以上 150未満」が18名（15.0%）であった。「170以上 180未満」、「180以上」を選ぶ者はともに1名（0.8%）であった。急性期には必ずしも早急に血圧を下げないようにしていた医師も、慢性期には血圧をコントロールし140前後に維持することを目標としていることがわかる（図17）。

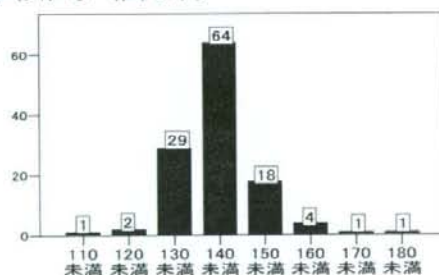


図17. 降圧療法における目標血圧（収縮期血圧 180mmHg で、脳血管障害（慢性期）がある高血圧患者に対して）

C. 2. 実験結果

低酸素下での安定した細胞培養方法の確立を目的とした実験は、ラットの骨髄細胞を用いて行った。骨髄細胞には未分化間葉系幹細胞が含まれており、これは培養条件により神経や血管にも分化するとされている。採取した骨髄細胞に含まれる未分化間葉系幹細胞は、15%牛胎児血清を含む細胞培養液で培養することができた。これをトリプシン処理して細胞を回収し、新たな培養皿に播種し低酸素培養器（10%、5%および3%酸素）で2次

培養したところ、低酸素下でも細胞は増殖した。来年度に向けた細胞培養方法の確立がなされたと考えられる。

D. 考察

本研究では、臨床の現場で働く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120名の医師に対して調査を行った。

その結果、家庭で測定された血圧を参考にすることで、白衣高血圧に対しても留意した診察が大多数の医師によって行われていることが確認できた。また、降圧目標も高血圧治療ガイドラインが推奨する140未満に多くの医師が従って行っている事が判明した。

降圧療法の際の第一選択薬に関しても、年齢や合併症の有無にかかわらず、ガイドラインが推奨するARBかCa拮抗薬が選択されていたが、その一方、ACE阻害薬を選ぶ医師は少なかった。これは、ACE阻害薬の副作用を考慮した医師が多かったためではないかと推測される。

脳梗塞合併例を想定した場合の第一選択薬の傾向も同じく、ARBかCa拮抗薬が選択されていた。これも、その使用しやすさによるものであると考えられるが、想定する合併症の有無にかかわらず、30数%の医師はCa拮抗薬を第一選択として選んでいることが判明した。

合併症のない高齢者に対する第一選択薬の傾向と高齢者の脳梗塞の初発・再発予防に対する第一選択薬の傾向はほぼ同じものであったことから、実際の臨床の場で高齢者に降圧療法を行う際には、脳梗塞など合併症までは考慮されていない、あるいはARBの脳保護作用に関して広く認識されて

いない可能性があると考えられる。

結果的には、本研究班が目指す脳保護作用に優れたARBを、約半数の医師たちは臨床の場で好んで使っているわけであるが、これらは、しっかりとエビデンスに基づく選択であるとは限らないことが今回の調査から浮かび上がった。また、薬剤選択の際に、約10%の医師が薬価も考えて選択している実態が明らかとなった。

よって、本研究班が目標としているARBの脳保護作用の優位性が臨床研究結果として証明されれば、現在半数近くの医師が選択している第一選択薬の傾向を大きく変更させることになるであろう。今回の調査結果から、本研究班が目指している研究結果が、今後の臨床の場における降圧薬選択に非常に大きな影響を及ぼす可能性が高いことが判明した。

E. 結論

120名の医師に対して、降圧療法に関する意識調査を行うことで、現在臨床の場で行われている降圧療法の実態が明らかとなった。

今回の意識調査から、本研究班の目的とする研究を精力的に進め、早急に臨床研究に基づくエビデンスを明らかにすることの重要性が高まったと考えられる。本研究班が目標としているものは、現在臨床の場で、医師たちが現在もっている感性にしっかりとエビデンスを与え、エビデンスに基づく医療を推進する役目を担うものであることが判明した。

F. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1. 質問項目

【アンケート対象者自身について】

問1. あなたは医師免許取得後何年
目ですか。
()年目

問2. あなたの性別をお聞かせ下
さい。(単一回答)
①男
②女

問3. あなたの現在の業務の種別を
以下からひとつだけ選んでくだ
さい。(単一回答)
①病院勤務医
②開業医
③その他()

問4. (問3で①を選択した方
のみ)あなたが現在主に勤務する病
院の種別を以下からひとつだけ選
んでください。(単一回答)
①大学病院
②国立・都道府県立または市町村
立病院
③その他の病院

問5. (問3で①を選択した方
のみ)あなたが現在主に勤務する病
院の病床数を以下からひとつだけ
選んでください(単一回答)
①200床未満
②200-399床
③400-799床
④800床以上

問6. あなたの現在の主な診療科を
以下からひとつだけ選んでくだ
さい。(単一回答)
1. 一般・総合系(一般内科、家
庭医療、総合診療、地域医療など)
2. 消化器内科
3. 循環器内科
4. 呼吸器内科
5. 内分泌内科
6. 代謝内科
7. 糖尿病科

8. 腎臓内科
9. 神経内科
10. 心療内科
11. その他()

問7. あなたが現在主に勤務する医
療施設の地域を以下からひとつだ
け選んでください(単一回答)
①東京23区
②政令指定都市(札幌市、仙台市、
さいたま市、千葉市、横浜市、川
崎市、新潟市、静岡市、浜松市、
名古屋市、京都市、大阪市、堺市、
神戸市、広島市、北九州市、福岡
市)
③中核都市(函館市、旭川市、青
森市、盛岡市、秋田市、郡山市、
いわき市、宇都宮市、川崎市、船
橋市、柏市、横須賀市、相模原市、
富山市、金沢市、長野市、岐阜市、
豊橋市、豊田市、岡崎市、高槻市、
東大阪市、姫路市、西宮市、奈良
市、和歌山市、岡山市、倉敷市、
福山市、下関市、高松市、松山市、
高知市、久留米市、長崎市、熊本
市、大分市、宮崎市、鹿児島市)
④その他の市
⑤郡・町・村

【降圧療法に関して】

降圧療法に関する以下の質問に関し
て、あなたのご意見に最も近い選択肢
をひとつだけ選んでください。

問8. あなたが降圧薬を処方する際
に参考にする血圧はどれですか。
(単一回答)
①家庭で測定した血圧
②診察時に測定した血圧

問9. 合併症のない高血圧患者にお
いて、降圧療法を行う際に目標と
する収縮期血圧(mmHg)はどれで
すか。ここでの合併症とは、脳血管
障害・心血管障害・糖尿病・慢性

腎疾患をさします。(単一回答)

- ① 120 未満
- ② 130 未満
- ③ 140 未満
- ④ 150 未満
- ⑤ 160 未満
- ⑥ 160 以上

問10. 合併症のない65歳未満の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。ここでの合併症とは、脳血管障害・心血管障害・糖尿病・慢性腎疾患をさします。(単一回答)

- ① ARB
- ② ACE 阻害薬
- ③ Ca 拮抗薬
- ④ 利尿薬
- ⑤ β 遮断薬
- ⑥ α 遮断薬

問11. 合併症のない65歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。ここでの合併症とは、脳血管障害・心血管障害・糖尿病・慢性腎疾患をさします。(単一回答)

- ① ARB
- ② ACE 阻害薬
- ③ Ca 拮抗薬
- ④ 利尿薬
- ⑤ β 遮断薬
- ⑥ α 遮断薬

問12. 脳梗塞の初発を予防するために65歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。(単一回答)

- ① ARB
- ② ACE 阻害薬
- ③ Ca 拮抗薬

- ④ 利尿薬
- ⑤ β 遮断薬
- ⑥ α 遮断薬

問13. 問12で薬剤を選択した理由は何ですか(複数回答)

- ① 降圧効果
- ② 合併症を考慮
- ③ 薬価
- ④ 使い慣れた薬だから
- ⑤ 降圧薬の副作用を考慮して
- ⑥ その他

問14. 脳梗塞の再梗塞を予防する必要のある65歳以上の高血圧患者に対して、降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。(単一回答)

- ① ARB
- ② ACE 阻害薬
- ③ Ca 拮抗薬
- ④ 利尿薬
- ⑤ β 遮断薬
- ⑥ α 遮断薬

問15. 問14で薬剤を選択した理由は何ですか(複数回答)

- ① 降圧効果
- ② 合併症を考慮
- ③ 薬価
- ④ 使い慣れた薬だから
- ⑤ 降圧薬の副作用を考慮して
- ⑥ その他

問16. 高齢者(65歳以上)の高血圧に対して、降圧薬による降圧療法は脳血管障害(脳梗塞、脳出血)の初発および再発の予防に効果があると思いますか。(単一回答)

- ① はい
- ② いいえ

問17. 脳血管障害合併（慢性期）高血圧における降圧療法は、脳血管障害の再発に対して予防効果があると思いますか。（単一回答）

- ① はい
- ② いいえ

問18. 収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害（急性期）がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際にあなたが目標とする収縮期血圧（mmHg）はどれですか。（単一回答）

- ① 110 未満
- ② 120 未満
- ③ 130 未満
- ④ 140 未満
- ⑤ 150 未満
- ⑥ 160 未満
- ⑦ 170 未満
- ⑧ 180 未満
- ⑨ 180 以上

問19. 収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害（慢性期）がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際にあなたが目標とする収縮期血圧（mmHg）はどれですか。（単一回答）

- ① 110 未満
- ② 120 未満
- ③ 130 未満
- ④ 140 未満
- ⑤ 150 未満
- ⑥ 160 未満
- ⑦ 170 未満
- ⑧ 180 未満
- ⑨ 180 以上

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 山野 繁 奈良県総合リハビリテーションセンター 診療部長

研究要旨

本研究は、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、脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）1000例を対象にMR I を実施し、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年後の再MR I 診断を含めた脳血管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。本年度は当センターにおいて35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。

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（ACE I）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の効果と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高い。

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。

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定すると、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。なお、当センターでの目標症例数は、100例である。

（倫理面への配慮）

本研究は、奈良県総合リハビリテーショ

ンセンターの「医の倫理委員会」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、奈良県総合リハビリテーションセンターの「医の倫理委員会」に本研究を申請し、承認を得ることができた。また、2回の班会議に参加し、登録症例の確認、MRI撮影法、MRI所見の確認を行った。無症候性脳梗塞の診断は日本脳ドック学会のガイドラインに従うこと、MRIの経年変化はFazekasらの方法とScheltenらの方法を併用して判定することとなった。

初年度は、当センターでは35例を登録することができた。MRIの所見の内訳は、症候性脳梗塞21例、無症候性脳梗塞または大脳白質病変14例であった。中央管理方式による群分けは、ACEI群23例、ARB群12例であった。

この症例の中で、可能な症例にMMSEを行い、痴呆の進展に及ぼすARBとACEIの効果を検討する予定としているが、34例でMMSE試験を施行することができた。

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た。現在、35例が登録されているが、目標症例

数 100 例に対して比較的順調に登録作業が進んでいると考える。来年度で目標の 100 例以上に到達するよう努力をつづける。また、当センターの特性から、症候性脳梗塞例の登録に力を注ぎたい。

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、35 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 堀井 学 奈良県立医科大学 第1内科学教室 助教

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。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。

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โดยตรง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高い。

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。

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定すると、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

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。

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±13.9/75±8.6mmHg、ARB群134±14.5/75±8.8mmHg、ACEI群141±11.6/75±8.3mmHg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。

この症例の中で、可能な症例にMMSE を行い、痴呆の進展に及ぼすARBとACEI の効果を検討する予定としているが、合計 172 名でMMSE試験を施行することができた。

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

研究成果の刊行に関する一覧表

1) 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 |
|----------|--------------------------|---------|---------------------|-------------------|----------|-----|------|-----|
| 吉川 公彦 | 田岡俊昭 | 変性疾患 | 高橋昭喜 | 脳MRI2 | 秀潤社 | 東京 | 2008 | |
| | 佐々木真理、 日向野修一、 田岡俊昭 | 頭部MRI検査 | 脳ドックのガイドライン検証・改訂委員会 | 「脳ドックのガイドライン2008」 | 日本脳ドック学会 | 東京 | 2008 | |

2) 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 |
|------|---|--|--------------------------|---------|-----------|------|
| | Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, <u>Saito Y.</u> | Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. | J Am Coll Cardiol | 51(18) | 1742-1748 | 2008 |
| | Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, <u>Saito Y.</u> | Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. | JAMA | 300(18) | 2134-2141 | 2008 |
| | Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, <u>Saito Y.</u> , Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, Matsubara H. | Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. | Am Heart J. | 156 | 1010-1018 | 2008 |
| | Horii M, Uemura S, Uemura M, Matsumoto M, Ishizashi H, Imagawa K, Iwama H, Takeda Y, Kawata H, Nakajima T, Fujimura Y, <u>Saito Y.</u> | Acute Myocardial Infarction as a Systemic Prothrombotic Condition Evidenced by Increased von Willebrand Factor Protein Over ADAMTS13 Activity in Coronary and Systemic Circulation. | Heart and Vessel | 23(5) | 301-307 | 2008 |
| 斎藤能彦 | Harada K, Akai Y, Yamaguchi Y, Kimura K, Nishitani Y, Nakatani K, Iwano M, <u>Saito Y.</u> | Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy. | Nephrol Dial Transplant. | 23(10) | 3152-3159 | 2008 |
| | Harada K, Akai Y, Koyama S, Ikenaka Y, <u>Saito Y.</u> | A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis. | Clin Rheumatol. | 27(8) | 1063-1066 | 2008 |
| | Kasuda S, Kubo A, Sakurai Y, Irion S, Ohashi K, Tatsumi K, Nakajima Y, <u>Saito Y.</u> , Hakake K, Pipe SW, Shima M, Yoshioka A. | Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A. | J Thromb Haemost. | 6(8) | 1352-1359 | 2008 |
| | Okayama S, Uemura S, Nishida T, Morikawa Y, Onoue K, Takemoto Y, Soeda T, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Horii M, Kawata H, Takaoka M, Nakajima T, <u>Saito Y.</u> | Progression of non-culprit coronary artery atherosclerosis after acute myocardial infarction in comparison with stable angina pectoris. | J Atheroscler Thromb. | 15(5) | 228-34 | 2008 |

| | | | | | | |
|------|--|--|----------------------------|--------|-----------|------|
| | Okayama S, Hirai T, Yamashita N, Somekawa S, Iwano M, Uemura S, Kanauchi M, <u>Saito Y</u> . | Contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for evaluation of renal microcirculation. | J. Med Ultrasonics | 35 | 183-189 | 2008 |
| | Okayama S, Uemura S, Kawata H, Horii M, <u>Saito Y</u> . | Continuing improvement of cardiac sympathetic activity on 123I-MIBG scintigraphy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation. | J Nucl Cardiol. | 15(5) | e31-4 | 2008 |
| | Q Zhang, <u>Saito Y</u> , Naya N, Imagawa K, Somekawa S, Kawata H, Takeda Y, Uemura S, Kishimoto I, Nakao K. | The Specific Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone Attenuates Left Ventricular Remodeling in Mice Lacking the Gene Encoding Guanylyl Cyclase-A. | Hypertens Res. | 31(6) | 1251-1256 | 2008 |
| 上野聡 | Asai H, Udaka F, Hirano M, <u>Ueno S</u> . | Odor abnormalities caused by bilateral thalamic infarction. | Clin Neurol Neurosurg. | 110(5) | 500-501 | 2008 |
| | Saito K, Hirano M, Kajitani M, Taoka T, Kichikawa K, <u>Ueno S</u> . | Cerebral infarction associated with heparin-induced thrombocytopenia in a patient with encephalitis. | Intern Med. | 48(1) | 71-74 | 2008 |
| | 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, <u>Ueno S</u> . | Artery-to-Artery Embolism with a Mobile Mural Thrombus Due to Rotational Vertebral Artery Occlusion. | J Neuroimaging. | Epub | | 2008 |
| 吉川公彦 | Sasaki M, Hirai T, Taoka T, Higano S, Wakabayashi C, Matsusue E, Ida M. | Discriminating between silent cerebral infarction and deep white matter hyperintensity using combinations of three types of magnetic resonance images: a multicenter observer performance study. | Neuroradiology. | 50 | 753-758 | 2008 |
| | Takayama K, Nakagawa H, Iwasaki S, Taoka T, Myouchin K, Wada T, Sakamoto M, Fukusumi A, Kurokawa S, Kichikawa K. | Multiple cerebral aneurysms associated with Takayasu arteritis successfully treated with coil embolization. | Radiat Med | 26 | 33-38 | 2008 |
| | Ishiguro, <u>Itoh</u> et al. | Differential effects of transient treatment of spontaneously hypertensive rats with various antihypertensive agents on the subsequent development of diabetic nephropathy. | Nephron | 109 | 20-28 | 2008 |
| | Satofuka, <u>Itoh</u> et al. | Pathologic roles of prorenin and (pro)renin receptor in the eye. | Frontiers in Bioscience | 13 | 3884-3895 | 2008 |
| | Hasegawa, <u>Itoh</u> et al. | Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. | Biochem Biophys Res Commun | 372 | 51-56 | 2008 |
| | Oyamada, <u>Itoh</u> et al. | The role of mineralocorticoid receptor expression in brain remodeling after cerebral ischemia. | Endocrinology | 149 | 3764-3777 | 2008 |
| | Saisho, <u>Itoh</u> et al. | Effects of DHMEQ, a novel nuclear factor-kappaB inhibitor, on beta cell dysfunction in INS-1 cells. | Endocr J | 55 | 433-438 | 2008 |
| | Saisho, <u>Itoh</u> et al. | Combination of C-reactive protein and high molecular weight (HMW)-adiponectin reflects further metabolic abnormalities compared with each of them alone in Japanese type 2 diabetic subjects. | Endocr J | 55 | 331-338 | 2008 |
| | Ichihara, <u>Itoh</u> et al. | Involvement of (pro)renin receptor in the glomerular filtration barrier. | J Mol Med | 86 | 629-635 | 2008 |
| | Mitsuhashi, <u>Itoh</u> et al. | cGMP rescues mitochondrial dysfunction induced by glucose and insulin in myocytes. | Biochem Biophys Res Commun | 367 | 840-845 | 2008 |
| | Nakatani, <u>Itoh</u> et al. | Significance of leptin and high-molecular weight adiponectin in the general population of Japanese male adolescents. | Metabolism | 57 | 157-162 | 2008 |

| | | | | | |
|---|---|-------------------------|------------|------------|------|
| Park, Itoh et al. | Therapeutic potential of atrial natriuretic peptide administration on peripheral arterial diseases. | Endocrinology | 149 | 483-491 | 2008 |
| Morizane, Itoh et al. | A case of atypical POEMS syndrome without polyneuropathy. | Eur J Haematol | 80 | 452-455 | 2008 |
| Kawai, Itoh et al. | Effects of pretreatment with low-dose metformin on metabolic parameters and weight gain by pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes. | Intern Med | 47 | 1181-1188 | 2008 |
| Oshima, Itoh et al. | Monosynaptic excitatory connection from the rostral ventrolateral medulla to sympathetic preganglionic neurons revealed by simultaneous recordings. | Hypertens Res | 31 | 1445-1454 | 2008 |
| Oyama, Itoh et al. | Transplantation of vascular cells derived from human embryonic stem cells contributes to vascular regeneration after stroke in mice. | J Transl Med | 6 | 54 | 2008 |
| Takimoto, Itoh et al. | Candesartan and insulin reduce renal sympathetic nerve activity in hypertensive type 1 diabetic rats. | Hypertens Res | 31 | 1941-1951 | 2008 |
| Sasamura, Itoh et al. | The short treatment with the angiotensin receptor blocker candesartan surveyed by telemedicine (STAR CAST) study: rationale and study design. | Hypertens Res | 31 | 1843-1849 | 2008 |
| Sone, Itoh et al. | Close examination of steroidogenesis disorders in a DOC- and progesterone-producing adrenocortical carcinoma. | Endocrine | 35 | 25-33 | 2008 |
| Komiya, Itoh et al. | Effects of 12-month valsartan therapy on glycation and oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects with hypertension. | Int Heart J | 49 | 681-689 | 2008 |
| Ichihara, Itoh et al. | Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. | Am J Kid Dis | 52 | 947-955 | 2008 |
| Ichihara, Itoh et al. | Activated prorenin as a therapeutic target for diabetic nephropathy. | Diabetes Res Clin Pract | 82 | S63-66 | 2008 |
| Sakoda, Itoh et al. | (Pro)renin receptor-mediated activation of mitogen-activated protein kinases in human vascular smooth muscle cells. | Hypertens Res | 30 | 1139-1146 | 2008 |
| Satofuka, Itoh et al. | (Pro)renin receptor promotes choroidal neovascularization by activating its signal transduction and tissue renin-angiotensin system. | Am J Pathol | 173 | 1911-1918 | 2008 |
| Tada, Itoh et al. | Eradication of Helicobacter pylori may trigger onset of type 1 diabetes: a case report. | Ann N Y Acad Sci | 1150 | 208-209 | 2008 |
| Iwase, Itoh et al. | FOXP3/Scurfin gene polymorphism is associated with adult onset type 1 diabetes in Japanese, especially in women and slowly progressive-type patients. | Autoimmunity | 42 | 159-167 | 2009 |
| Mitsuishi, Itoh et al. | Angiotensin II Reduces Mitochondrial Content in Skeletal Muscle and Affects Glycemic Control. | Diabetes | 58 | 710-717 | 2009 |
| Iigaya, Itoh et al. | Relation of blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 to hyperactivity of rostral ventrolateral medulla. | Hypertension | 53 | 42-28 | 2009 |
| Ishiguro, Itoh et al. | Pulse treatment with high-dose angiotensin blocker reverses renal arteriolar hypertrophy and regresses hypertension. | Hypertension | 53 | 83-89 | 2009 |
| Ichihara, Itoh et al. | Drug Discovery for Overcoming Chronic Kidney Disease (CKD)-New Therapy for CKD by a (Pro)Renin-Receptor-Blocking Decoy Peptide. | J Pharmacol Sci | 109 | 20-23 | 2009 |
| Hamasu S, Morimoto T, Kuramoto N, Horiguchi M, Iwami T, Nishiyama C, Takada K, Kubota Y, Seki S, Maeda Y, Sakai Y, Hiraide A. | Effects of BLS training on factors associated with attitude toward CPR in college students. | Resuscitation | (in press) | (in press) | 2009 |

| | | | | | | |
|-------------|---|--|---------------|------------|------------|------|
| 森 本 剛 | Kimura T, <u>Morimoto I</u> , Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. | Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. | Circulation | (in press) | (in press) | 2009 |
| | Nishiyama K, Shizuta S, Doi T, <u>Morimoto T</u> , Kimura T. | Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors. | Int J Cardiol | (in press) | (in press) | 2009 |
| | Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Haruna Y, Ozasa N, Saito N, Doi T, Hoshino K, Tamura T, Shizuta S, Abe M, Toma M, <u>Morimoto I</u> , Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto Investigators. | Coronary risk factor profile and prognostic factors for young Japanese patients undergoing coronary revascularization. | Circ J | (in press) | (in press) | 2009 |
| | Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, Tazaki J, Nishi E, Kawato M, Ikeda T, Yamamoto H, Akao M, Furukawa Y, Shizuta S, Toma M, Tamura T, Saito N, Doi T, Ozasa N, Jinnai T, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Nishimoto N, Ouchi C, <u>Morimoto T</u> , Kita T, Kimura T. | Clopidogrel resistance in Japanese patients scheduled for percutaneous coronary intervention. | Circ J | 73 | 336-342 | 2009 |
| | Ogawa H, Nakayama M, <u>Morimoto T</u> , Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. | Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. | JAMA | 300 | 2134-2141 | 2008 |
| | Kuramoto N, <u>Morimoto I</u> , Kubota Y, Maeda Y, Seki S, Takada K, Hiraide A. | Public perception of and willingness to perform bystander CPR in Japan. | Resuscitation | 79 | 475-481 | 2008 |

| | | | | | |
|---|--|---------------|-----|-----------|------|
| Kimura T, <u>Morimoto</u> I, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T. | Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. | Circulation | 118 | S199-209 | 2008 |
| Ozasa N, <u>Morimoto</u> I, Furukawa Y, Shizuta S, Nishiyama K, Kita T, Kimura T. | Effects of ICD implantation on quality-adjusted life years in patients with congestive heart failure. | Int J Cardiol | 123 | 213-216 | 2008 |
| Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, Ozasa N, Haruna Y, Saito N, Doi T, Hoshino K, Shizuta S, <u>Morimoto</u> T, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto Investigators. | Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease. | Circ J | 72 | 1937-1945 | 2008 |
| Yamamoto H, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shirakawa R, Higashi T, Kawato M, Ikeda T, Tabuchi A, <u>Morimoto</u> T, Kita T, Horiuchi H. | Evaluation of the antiplatelet effects of cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, by VASP phosphorylation and platelet aggregation. | Circ J | 72 | 1844-1851 | 2008 |
| Ozasa N, Furukawa Y, <u>Morimoto</u> T, Tadamura E, Kita T, Kimura T. | Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes. | Hypertens Res | 31 | 425-432 | 2008 |
| Tabuchi A, Taniguchi R, Takahashi K, Kondo H, Kawato M, <u>Morimoto</u> T, Kimura T, Kita T, Horiuchi H. | Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method. | Circ J | 72 | 420-426 | 2008 |