

200926037A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 能彦

平成22（2010）年4月

目 次

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

I. 総括研究報告	
斎藤 能彦	1
II. 分担研究報告	
1. 上野 聡	4
2. 吉川 公彦	5
3. 伊藤 裕	7
4. 杉山 正悟	9
5. 森本 剛	11
6. 今村 知明	19
7. 山野 繁	30
8. 堀井 学	33
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	38
IV. 研究成果の刊行物・別冊刷	45

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

研究代表者 斎藤 能彦 奈良県立医科大学 第1内科学教室 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、心房細動を除く高齢者高血圧症例に頭部 MRI 検査を実施し、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 受容体拮抗薬 (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。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、健康政策医学の各教室およびその関連病院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、MRI 診断の統一を計り、実際に登録がスタートした。本年度、プロトコル検討委員会において前向き無作為試験 (以下ランダム研究) と同時にランダム化以外のプロトコルを全く同じにする観察研究 (以下観察研究) の二本立てで実施することにプロトコルが変更された。本年度は、分担研究者分も合わせてランダム研究 384 例および観察研究 459 例が登録された。

《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

慶應義塾大学 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 講師

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。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、降圧療法が非常に重要であることが認識されている。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 II 拮抗薬 (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これらの 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。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、症候性脳梗塞既往例、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 1000 例を対象に、中央管理方式で ARB 群と ACEI 群に割り付けて 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。さらに、ランダム研究を補強する意味で、ARB と ACEI をすでに服用中の症例に薬剤を変更することなく登録する観察研究も同時に施行する。観察研究は薬剤の割付以外のプロトコールは無作為割付け研究と全く同様にする。

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。先行している 80 例の症例の MRI 所見よりイベント発生率（年間 15%）と脱落症例率（0%）で

あることが判明し、それらを基に再計算しランダム研究の必要症例数の見直しが行われ、ARB 群、ACEI 群それぞれ 175 例（合計 350 例）の登録に下方修正した。さらに、ランダム研究を補強する意味で、観察研究を ARB 群および ACEI 群合わせて 650 例を登録することとした。ランダム研究および観察研究の症例数を合わせて 1000 例を目標とした。

（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 年度は合計二回の班会議を開催した。第一回では MRI の撮像・読影基準の確認を、第二回では、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。当該研究を米国 NI H ClinicalTrials 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。

本年度は、プロトコール検討委員会が開催され、先行研究の MRI 所見の増悪率（一次エンドポイント達成予測）に基き、必要症例数の見直しが行われた。その結果、必要症例数は ARB 群および ACEI 群合わせて 350 例と訂正された。さらに、この 350 例の前向き研究のデータを補強する意味で ARB と ACEI を

無作為に割り付けない（担当医が自由に決める）観察研究（割り付け以外のプロトコールは同じ）を開始することとし、必要症例数は両群合わせて 650 例とした。

ランダム研究および観察研究合わせて今年度までに、奈良医大第一内科とその関連病院 665 例、奈良医大神経内科 29 例、熊本大学循環器内科 18 例、慶応大学腎臓高血圧内科 31 例の計 843 例の登録をすることができた。内訳はランダム研究 384 例で観察研究は 459 例であった。ランダム研究では、ARB 群 192 例、ACEI 群 192 例であり、平均年齢は ARB 群 75.3 ± 6.3 歳、ACEI 群 76.0 ± 5.8 歳であり両群間に差はなかった。登録時の血圧は、ARB 群 $141.8 \pm 16.2 / 76.8 \pm 10.3$ mmHg、ACEI 群 $140.4 \pm 15.3 / 76.4 \pm 10.4$ mmHg であり、両群間に差はなかった。その他の臨床背景においても両群間に差はなく、うまくランダム化できている。

分担研究者の今村は、本研究遂行にあたり、卒後 40 年以下の医師 147 名を対象にアンケート調査を実施した。経験年数、勤務形態（病院勤務医・開業医他）、大学病院勤務か否か、循環器内科・神経内科専門医か否かで、脳卒中合併高血圧症例の降圧治療に関しての薬物選択の実態を調査した。ARB を第一選択薬として使用している医師が ACE 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示したが、その選択には専門医と非専門医では傾向が異なる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、843 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。平成 22 年度前

半には目標の 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 843 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

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 分担研究報告書

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

分担研究者：上野 聡、降矢芳子（奈良県立医科大学 神経内科学教室）

A. 研究の目的

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ている。一方、中年期の高血圧が老年期の認知機能低下と関連し、高血圧治療が認知症発症を抑制するという疫学研究も報告されており、降圧療法は脳血管障害予防だけでなく、認知症予防の点からも近年注目を集めている。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β蛋白（Aβ）の生成にも関与するとの報告もあり、近年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。しかし、脳梗塞の発症・再発抑制効果と同様に、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。

心臓や血管等の臓器と同様に、脳においても拮抗的に働くAII受容体type 1（AT₁）、type 2（AT₂）の発現があることが確認されている。脳血管障害などでAT₂受容体の発現が増加することからAT₂受容体が臓器損傷の修復や再生に関与する可能性が示唆されているが、AT₁受容体抑制に伴って相対的にAT₂受容体を活性化させるARBは、両受容体のバランス是正という側面からも脳保護作用を有することが示唆されている。さらに、*in vivo*の検討で、Alzheimer病モデルマウスへのARB投与によりAβ沈着の抑制や認知機能の改善が認められたという報告もあり、認知機能障害を抑制する効果も期待されている。一方、ACEIに関しては、ACEI投与がアンジオテンシンIIを減少させシナプスからのアセチルコリン遊離抑制を阻害することにより認知機能を改善するという報告もあるが、神経毒性を持つ

Aβ42を神経保護に働くAβ40に変換する活性を持つACEを阻害することから、ACEIはむしろAβ42を蓄積させ、認知機能低下をきたす可能性があるという報告もある。これらの報告からは、ACEIとARBの認知機能に対する効果については、ARBが優位ではないかと予測されるが、この両者を直接比較する本研究の結果が待たれる。

このため、昨年度に引き続き、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、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多大な興味を持って本研究に参加している。

B. 登録状況および経過報告

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。2010年4月1日現在、当科分担分100例中29例が登録、ARB群とACEI群に割り付けられ、内服を開始しており、既に半数以上で1年後イベント調査票を提出している。現在も登録作業は計100症例登録を目標に順調に継続されている。

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 分担研究報告書

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

分担研究者：吉川公彦（放射線医学教室）

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。

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。

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

員をつとめた、「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を行うこととした。

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。

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3mm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分類に加えて、より微細な変化をとらえることのできるScheltens Scaleを用いることとした。

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。

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登録を継続している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者：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に準じた試験計画を実施し、30例の症例を登録することができた。

（1行あき）

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、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。

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。

（1行あき）

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。

（1行あき）

（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。

（1行あき）

C. 研究結果

本年度は、慶應義塾大学の倫理審査委員会に承認された計画に準じて研究を遂行した。2010年3月末の時点で外来通院中患者30例の登録をすることができた。内訳はARB群17例、ACEI群13例であり、平均年齢全体で75.7±6.1歳、ARB群76.2±6.8歳、ACEI群75.1±5.1歳であった。血圧の平均値は全体で、136.2±8.5/70.3±8.3 mmHg、ARB群134.9±7.8/69.5±8.5 mmHg、ACEI群137.8±9.3/71.4±8.1 mmHgであった。MR I の所見は、無症候性脳梗塞21例、白質病変9例であった。

（1行あき）

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MR I 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。

(1行あき)

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。

(1行あき)

F. 健康危険情報

特になし

(1行あき)

G. 研究発表

別添論文リスト参照

(1行あき)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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

—高齢者高血圧患者における ARB と ACEI の比較試験—

分担研究者：杉山 正悟（熊本大学大学院生命科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。

A. 研究目的

高齢化社会進捗と生活習の欧米化に伴い心血管疾患の予防と治療対策が求められている。特に脳卒中のわが国では、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高い。

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齢・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。併せて認知機能障害進行抑制における有効性も評価する。

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%（Stroke 1997;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。

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）。

熊本県内にて開業している内科医師に向けて本研究プロトコール説明会と勉強会を実施した。この説明会によって実地医師から本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。その結果、武蔵丘病院神経内科、小澤医院循環器内科医師から症例登録が行われた。現在、熊本大学病院を中心として熊本地区から19例の患者登録が行われている。熊本地区では自宅血圧を測定して頂き自宅血圧とMRIによる脳病変の変化を検討したいと考えている。登録患者における登録時データの確認を行った。

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た。現在、熊本地区からの登録は19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へ本研究の説明会を行ったところ非常に高い関心を示して頂いたが、実臨床での患者登録におけるランダム割付に抵抗が強いとの意見が多かった。全体目標の1000例に到達するよう努力をつづける必要がある。

E. 結論

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ールを説明し、多くの実地医師が非常に高い興味を示して頂き本研究の遂行意義を認めて頂いたが、実際に無作為割付けによ

る患者登録はあまり推進できなかった。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19例を登録した。現在、熊本大学附属病院を中心として関連施設病院で患者登録を推進中である。今後も積極的な患者スクリーニングと登録が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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
—独立データセンターと統計解析支援の有効性—

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）内に研究開始の平成 20 年度からデータセンターを設置している。データセンターでは、当研究のロジカルチェックやデータベース作成を担当する、訓練された研究アシスタント常駐し、常時主任研究者や研究チームと連絡を取り合っている。さらに、分担研究者は統計解析コンサルタントとして、主任研究者や研究チームに対して、疫学デザインや統計解析に関するコンサルティングを実施しており、科学的かつ円滑な臨床研究が実施できるように支援している。

今後、最終年度の解析作業に向けて、これらのリソースを最大限活用できるような体制を敷いている。

（1行あき）

A. 研究目的

本研究はMR I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。

（1行あき）

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、本年度も引き続き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。

（1行あき）

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。

（1行あき）

C. 研究結果

本年度までで、研究アシスタントのトレーニングは完了し、最終年度に向けての解析準備は整った。初年度から通

して、奈良医大第1内科関連 318例

奈良医大神経内科関連 29例

熊本大学関連 9例

慶應医科大学関連 30例

コホート群の内訳は

奈良医大第1内科関連 448例

熊本大学関連 10例、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。

群はARB、ACE-Iとも193例(386例)の登録があり、

コホート群も 458 例登

(1 行あき)

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。

(1 行あき)

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。

(1 行あき)

F. 健康危険情報

特になし

(1 行あき)

G. 研究発表

学術論文

- 1) Ozasa N, *Morimoto T, Furukawa Y, Hamazaki H, Kita T, Kimura T. Six-minute walk distance in Japanese healthy adults. *Gen Med* 2010 (in press).
- 2) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Namura M, Saku K, Haruta S, Muramatsu T, Nobuyoshi M, Kadota K, Fujita H, Tatami R, Shiode N, Nishikawa H, Shibata Y, Miyazaki S, Murata Y, Honda T, Kawasaki T, Doi O, Hiasa Y, Hayashi Y, Matsuzaki M, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Incidence and risk factors of late target-lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: Three-year follow-up of the j-Cypher registry). *Am J Cardiol* 2010 (in press).
- 3) Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Touma M, Tamura T, Haruna Y, Shizuta S, Doi T, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Chronic obstructive pulmonary disease-An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2010 (in press).
- 4) Nishiyama K, Shizuta S, Doi T, Morimoto T, Kimura T. Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors. *Int J Cardiol* 2010 (in press).
- 5) Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Mishima M, Kita T, Horiuchi H. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb* 2010 (in press).
- 6) Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, Shizuta S, Taniguchi R, Nakagawa Y, Hoshino K, Saito N, Doi T, Haruna Y, Ozasa N, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Effect of baseline glycemic level on long-term cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents. *Am J Cardiol* 2010;105:960-966.
- 7) Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, Morimoto T, Ando K, Soga Y, Yamaji K, Kondo K, Sakai K, Arita T, Goya M, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:180-188.
- 8) Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K; J-CTO Registry Investigators. In-hospital outcomes of contemporary

- percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: Insights from the J-CTO registry (Multicenter CTO registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:143-151.
- 9) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome: Serial intravascular ultrasound observations from the JAPAN-ACS trial. *Circ J* 2010 (in press).
- 10) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M. Reply: Noninferiority of pitavastatin in intravascular ultrasound findings. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:263.
- 11) 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* 2009;80:359-64.
- 12) Kimura T, Morimoto T, 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* 2009;119:987-95.
- 13) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302.
- 14) Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, Nozaki Y, Hiramatsu S, Miura A, Yokoi Y, Toyoshima S, Nakashima H, Haze K, Tanaka M, Take S, Saito S, Isshiki T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009;120:1866-74.
- 15) Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T. Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients. *Circ J* 2009;73:1518-22.
- 16) Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Haruna Y, Ozasa N, Saito N, Doi T, Hoshino K, Tamura T, Shizuta S, Abe M, Toma M, Morimoto T, 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* 2009;73:1459-65.
- 17) 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, Morimoto T, Kita T, Kimura T. Clopidogrel resistance in Japanese patients scheduled for percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2009;73:336-42.

学会発表

(国際)

- 1) Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S,

- Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Soejima H, Sugiyama S, Waki M, Kawano T, Saito Y. Epidemiology of hemorrhagic and gastrointestinal adverse effects of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in type 2 diabetic patients: Insights from JPAD trial. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
- 2) Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Soejima H, Sugiyama S, Waki M, Kawano T, Saito Y; Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) trial investigators. Either aspirin or statin use is beneficial for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: Insights from JPAD trial. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 3) Soejima H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Aspirin reduces the incidence of stroke events in poorly blood pressure controlled patients with type 2 diabetes. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 4) Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T, Yoshino H, Hiramatsu S, Kazatani Y, Yamashiro K, Okajima K, Kajiya T, Kobayashi Y, Fujii S, Mitsudo K, Inoue K, Ito H, Doi T, Morimoto T, Kimura T; the PREVENT-SCD investigators. Efficacy of combined use of T-wave alternans and late potentials in predicting lethal ventricular tachyarrhythmia among patients with left ventricular dysfunction: Insight from the PREVENT-SCD (Prospective Evaluation of Ventricular Tachyarrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in patients with left ventricular dysfunction) study. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 5) Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T, Yoshino H, Hiramatsu S, Kazatani Y, Yamashiro K, Okajima K, Kajiya T, Kobayashi Y, Kato T, Fujii S, Mitsudo K, Inoue K, Ito H, Haruna Y, Nishio Y, Ozasa N, Doi T, Nishiyama K, Morimoto T, Kimura T; the PREVENT-SCD investigators. Prognostic utility of T-wave alternans in a real world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD (Prospective Evaluation of Ventricular Tachyarrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in patients with left ventricular dysfunction) study. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 6) Nakagawa Y, Mitsudo K, Kimura T, Morimoto T, Muramatsu T, Shiode N, Kawai K, Yokoi Y, Isshiki T, Saku K, Doi O; j-Cypher Registry investigators. The incidence and predictors of late (beyond 1 year) target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: from three-year follow-up of the j-Cypher Registry. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 7) Kimura T, Mitsudo K, Morimoto T, Hiasa Y, Namura M, Nozaki Y, Saito S, Tatami R, Matsuzaki M, Honda T on behalf of the j-Cypher Registry investigators. Incidence and outcome of surgical procedures after sirolimus-eluting stent implantation. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.
 - 8) Miyauchi K, Daida H, Kimura T, Hiro T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M. Effect of statin on serum matrix metalloproteinase levels as a sign of plaque regression in patients with acute coronary syndrome: subanalysis of JAPAN ACS study. *American Heart Association Scientific Sessions 2009*, Orlando, USA. November 14-18, 2009.

- 9) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Hiro T, Miyauchi K, Ozaki Y, Yamagishi M, Yamaguchi T, Saito S, Kimura K, Daida H, Matsuzaki M; for the JAPAN-ACS Investigators. Influence of drug-eluting stent implantation with lipid lowering therapy to the plaque regression located apart from the stented segment: Sub-analysis of JAPAN-ACS trial. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- 10) Arai H, Kimura T, Morimoto T, Hiro T, Miyauchi K, Daida H, Nakagawa Y, Ozaki Y, Yamaguchi T, Saito S, Kimura K, Matsuzaki M; for the Japan-ACS investigators. Effect of early intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: rationale for lower cholesterol target in diabetic patients: subanalysis of JAPAN-ACS study. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- 11) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M. Diabetes mellitus is a pivotal determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound observations from the JAPAN-ACS trial. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- 12) Hibi K, Kimura T, Kimura K, Morimoto T, Miki I, Minematsu S, Hiro T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; for the JAPAN-ACS Investigators. Polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after statin therapy in patients with acute coronary syndrome. A JAPAN-ACS (Japanese Assessment of Pitavastatin and Atrovastatin in Acute Coronary Syndrome) substudy. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- 13) Kokubu N, Abe M, Otsuka Y, Kasahara Y, Kataoka, Y Nonogi H, Miyauchi K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Hiro T, Yamaguchi T, Saito S, Kimura K, Daida H, Matsuzaki M. Intravascular ultrasound analysis of coronary atheroma in patients with and without chronic kidney disease following statin therapy: Insights from JAPAN-ACS Study. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- 14) Nakao K, Abe M, Taniguchi T, Yamanaka F, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otuka Y, Morimoto T, Kimura T, Mitsudo K, Nonogi H. Association of target lesion revascularization with outcome in patients with sirolimus-eluting stent implantation: Insights from j-CYPHER registry. *The 58th Annual Scientific Session and i2 Summit of American College of Cardiology*, Orlando, USA. March 29-31, 2009
- (国内)
- 1) Soejima H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Sugiyama S, Kawano T, Jinnouchi H, Waki M, Saito Y, Ogawa H. Aspirin reduces the incidence of stroke events in poorly blood pressure controlled patients with type 2 diabetes. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 2) Funakoshi S, Ehara N, Kitai T, Kinoshita M, Kobori A, Kaji S, Yamamuro A, Tani T, Nasu M, Okade Y, Kita T, Furukawa Y, Morimoto T, Kimura T, Fukushima M. Clinical characteristics and outcomes of Japanese female patients undergoing coronary revascularization therapy. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都

- 3) Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Okada S, Uemura S, Nishiura K, Soejima H, Jinnouchi H, Waki M, Doi N. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus coexisting renal damage: Subanalysis from the JPAD trial. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 4) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Mitsudo K. Incidence and risk factors of late target-lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: Three-year follow-up of the j-Cypher registry. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 5) Tada T, Mitsudo K, Kimura T, Morimoto T. Three-year clinical outcomes with sirolimus-eluting stents for diabetic patients from j-Cypher registry. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 6) Abe M, Taniguchi R, Ehara N, Akao M, Furukawa Y, Morimoto T, Kita T, Kimura T. Impact of contrast-induced nephropathy in three different definitions on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: Insights from CREDO-Kyoto registry. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 7) Tamura T, Mitsudo K, Kimura T, Morimoto T, Kadota K. Three-year clinical outcomes after implantation of sirolimus-eluting stent with T-stenting technique in coronary bifurcation lesions from the j-Cypher registry. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 8) Yamane T, Abe M, Oe Y, Yamanaka F, Yagi N, Kataoka Y, Kasahara Y, Otsuka Y, Morimoto T, Mitsudo K, Kimura T, Nonogi H. Impact of body mass index on the outcome of patients treating with sirolimus eluting stents. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 9) Ehara N, Furukawa Y, Kinoshita M, Tani T, Yamamuro A, Kaji S, Kobori A, Kitai T, Morimoto T, Teramukai S, Fukushima M, Shizuta S, Kita T, Kimura T. Influence of preoperative diabetic treatment status on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing coronary revascularization. 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 10) Hou H, Mitsudo K, Morimoto T, Ozasa N, Tamura T, Shizuta S, Kimura T. Does oral beta-blocker therapy improve long-term clinical outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction after primary angioplasty? 第74回日本循環器学会総会. 2010年3月5-7日. 国立京都国際会館, 京都
- 11) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M. Diabetes mellitus is a pivotal determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome: A substudy of the JAPAN-ACS trial. 第41回日本動脈硬化学会学術集会. 2009年7月17-18日. 海峡メッセ下関, 下関
- 12) Suwa S, Miyauchi K, Daida H, Kimura T, Hiro T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M. Drug-eluting versus bare-metal stents in the treatment of patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of JAPAN-ACS Study. 第73回日本循環器学会総会. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 13) Miyauchi K, Daida H, Kimura T, Hiro T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M. Effect of statin on regression of coronary artery disease assessed by QCA in patients with ACS: Subanalysis of JAPAN-ACS Study. 第73回日本循環器学会総会. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 14) Andou J, Iwata H, Sawaki D, Takahashi M, Sahara M, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Nagai R,

- Nakagawa Y, Morimoto T, Hiro T, Miyauchi K, Ozaki Y, Yamagishi M, Kimura T, Daida H, Matsuzaki M. Impact of smoking and HDL-C on coronary plaque regression during statin therapy in acute coronary syndrome (ACS): Subanalysis of JAPAN-ACS. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 15) Ozasa N, Morimoto T, Furukawa Y, Shizuta S, Kita T, Kimura T. Survival after coronary artery bypass graft in patients with mitral regurgitation. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 16) Sera F, Nanto S, Uematsu M, Nagata S, Kimura T, Morimoto T, Hiro T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Ozaki Y, Yamagishi M, Daida H, Matsuzaki M. Localized effects of lipid-lowering therapy on the coronary artery plaques: Subanalysis of JAPAN-ACS Study. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 17) Taniguchi T, Abe M, Nakao K, Yamanaka F, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otsuka Y, Morimoto T, Nonogi H, Mitsudo K, Kimura T. Identification of clinical characteristics favorably treated with non-stent strategy for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from J-CYPHER Registry. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 18) Kokubu N, Abe M, Otsuka Y, Kasahara Y, Kataoka Y, Nonogi H, Miyauchi K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Hiro T, Daida H, Matsuzaki M. Intravascular ultrasound analysis of coronary atheroma in patients with and without chronic kidney disease following statin therapy from JAPAN-ACS Study. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 19) Taniguchi R, Furukawa Y, Sato Y, Miyamoto T, Takatsu Y, Fujiwara H, Morimoto T, Kita T, Kimura T. Narrow QRS duration predicts improvement of left ventricular systolic function by beta-blockers in chronic heart failure. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 20) Abe M, Taniguchi T, Yamanaka F, Nakao K, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Ohtsuka Y, Morimoto T, Mitsudo K, Kimura T, Nonogi H. Therapeutic strategy for post-sirolimus-eluting stent restenosis and risk factors for re-target lesion revascularization after re-sirolimus-eluting stent implantation: from j-CYPHER Registry. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 21) Furukawa Y, Morimoto T, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Prognosis of Japanese patients after coronary revascularization: Perspectives from CREDO-Kyoto Registry. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 22) Ehara N, Furukawa Y, Morimoto T, Shizuta S, Fukushima M, Kita T, Kimura T. Prevalence and significance of risk factors in Japanese patients undergoing coronary revascularization: from CREDO-Kyoto Registry. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 23) Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T, Yoshino H, Sato S, Hiramatsu S, Kazatani Y, Okajima K, Yamashiro K, Kajiya T, Kobayashi Y, Kato T, Fujii S, Mitsudo K, Inoue K, Ito H, Saeki A, Morimoto T, Kita T, Kimura T. Three-year outcome of the prospective evaluation of ventricular tachyarrhythmic events and sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction (PREVENT-SCD) Study. *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 24) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. The Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD). *第73回日本循環器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場, 大阪
- 25) Ohashi T, Shibata R, Ishii H, Ichimiya S,

Kanashiro M, Ozaki Y, Kimura T, Morimoto T,
Daida H, Murohara T, Matsuzaki M. Circulating
adiponectin levels and coronary plaques in
patients with acute coronary syndrome:
JAPAN-ACS Subgroup Analysis. *第73回日本循環
器学会総会*. 2009年3月20-22日. 大阪国際会議場,
大阪

(1行あき)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。