

## 分担研究報告書

### 臨床医の降圧治療薬剤選択の傾向に関する分析調査

研究分担者 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（R A A）系阻害薬であるA R BとA C E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。昨年度は、実際に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、内科系の医師にアンケート調査を行い集計を行った。本年度は、引き続き臨床医の薬剤選択が、想定される患者の状態によってどのように変化するかを詳細に分析し、その傾向を、経験年数および勤務先、専門性の観点から評価した。

降圧目標は、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。特に、本研究が対象とする脳卒中に関係が大きい循環器および神経内科を専門とする医師は全員が 140 未満を選択しており、より厳格な降圧を目指していることが分かる。その一方、脳梗塞合併例を想定した場合に第一選択薬として、循環器および神経内科を専門とする医師がA R Bを選択する割合は他の医師に比べて有意に低かった。この点から、専門性がより高いと考えられる医師がA R Bの脳保護作用に着目して処方しているわけではないということが示唆された。

よって、本研究班が目標としているA R B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エビデンスになるであろう。そのエビデンスが得られた際には、診療科や勤務医・開業医などの勤務形態に関係なく、しかも循環器内科・神経内科医等の専門性の高い診療科の医師に対しても広く伝える必要性があると考えられる。

#### ・ A. 目的

脳卒中の発症・再発予防には降圧療法が重要であり、なかでも、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（R A A）系阻害薬であるA R BとA C E I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A R Bの方がA C E I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現時点では不可能である。

我々は、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てきた。今回、勤務先、卒後年数および専門性によって、降圧療法に違いがあるか分析した。また、合併症として起こりうる脳血管障害に伴う低酸素下での細胞の変化を確認する基礎研究もあわせて行った。

- ・ B. 研究方法
- ・ B. 1. 臨床医を対象とした意識調査

昨年度、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、降圧療法に関する 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：81.6%、120 名 / 147 名）。なお、昨年実施したアンケートの質問項目を参考資料として最後に添付している。

本年度は、その結果を用いて次に示す卒後年数、大学病院勤務医、専門性の有無等でグループ分けを行い、それぞれの降圧療法における傾向を把握した。

- ・ B. 2. 調査対象

回答者を卒後経験年数（20 年未満 vs 以上）、勤務形態（病院勤務医 vs 開業医他、大学病院勤務 vs 他の医療機関勤務）、専門性（循環器あるいは神経内科医 vs それ以外）に分けると、表 1 から 4 のようであった。

卒後 20 年未満と以上が同数であった（表 1）。勤務形態は、病院勤務医が 64.2% を占め（表 2）、大学病院勤務は 26 名であり全体の 21.6% であった（表 3）。今回の調査は、脳血管障害を予防するための降圧療法にポイントを置いた調査であるため、専門性のあり・なしの区分を行った（専門性あり：循環器あるいは神経内科医、なし：その他）ところ、専門性ありは 15.0% であった（表 4）。

表 1. 卒後経験年数

20 年未満	20 年以上
60 名 (50.0%)	60 名 (50.0%)

表 2. 勤務形態

病院勤務医	開業医他
77 名 (64.2%)	43 名 (35.8%)

表 3. 勤務医中の大学病院勤務の割合

大学病院勤務	他の医療機関勤務
26 名 (21.6%)	51 名 (42.5%)

表 4. 専門性

循環器あるいは神経内科医	その他
18 名 (15.0%)	102 名 (85.0%)

- ・ B. 3. 統計分析

先に示した 2 群（卒後 20 年未満群 vs 以上群、大学病院勤務医 vs 他の医療機関群、循環器・神経内科医群 vs 他の医師群）でそれぞれ次に示す項目に差があるかを  $\chi^2$  乗を用いて検定した。P < 0.05 を有意とした。

#### 分析項目

1. 降圧療法で参考とする血圧
2. 降圧療法で目標とする血圧
3. 第一選択薬としての ARB 選択（合併症のない 65 歳未満に対して）
4. 第一選択薬としての ARB 選択（合併症のない 65 歳以上に対して）
5. 第一選択薬としての ARB 選択（65 歳以上の脳梗塞の初発予防に対して）
6. 第一選択薬としての ARB 選択（65 歳以上の脳梗塞の再発予防に対して）
7. 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）

- ・ B. 4. 基礎的研究

ARB あるいは ACE I の脳保護作用には差異があるとされている。昨年度、この差異を細胞レベルで比較する目的で、脳血管障害が起こった後に引き続いて起こ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

の差異を比較した。本年度は引き続き、低酸素のレベルを軽度から高度までの数段階で変化させ、それぞれの状態での反応を調べた。細胞の増殖や壊死、アポトーシスに関する評価を行った。

・ C. 結果

・ C. 1. 降圧療法に関する調査結果

C. 1. 1. 卒後年数別

【分析項目1】降圧薬を処方する際に参考にする血圧に関しては、家庭で測定した血圧を参考とするか診察時の血圧を参考とするかを、卒後20年未満・以上で比較したところ、有意な差はなかった(図1)。

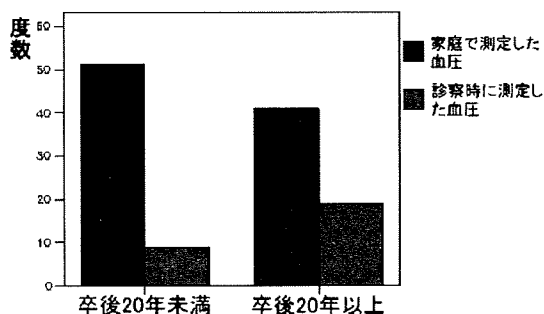


図1. 降圧療法で参考にする血圧

【分析項目2】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を130未満とするかは差が見られなかった(図2)。

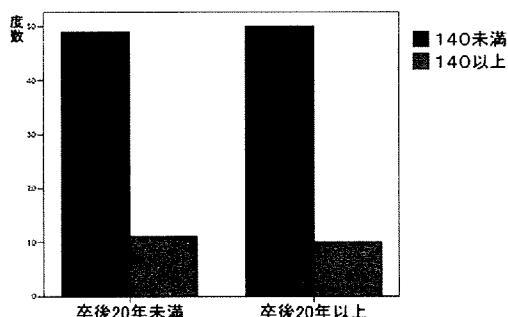


図2. 降圧療法で目標とする血圧

【分析項目3】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にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも卒後年数では差がなかった(図3)。

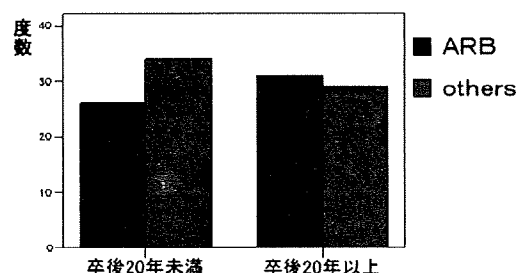


図3. 第一選択薬としてのARB選択(合併症のない65歳未満に対して)

【分析項目4】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にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも卒後年数では差がなかった(図4)。この傾向は、65歳未満の合併症のない患者に対するもの(図3)とほぼ同じであった。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、ARBを選択するかどうかに関して、年齢はあまり考慮されていないことが分かる。

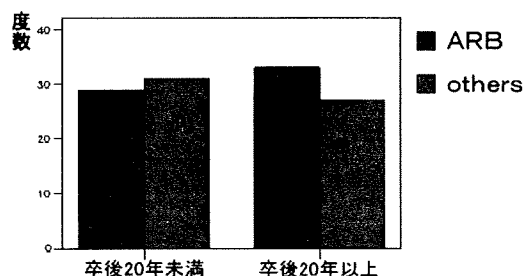


図4. 第一選択薬としてのARB選択(合併症のない65歳以上に対して)

【分析項目5】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にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選

択するかも卒後年数では差がなかった(図5)。ここでも、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といえる。

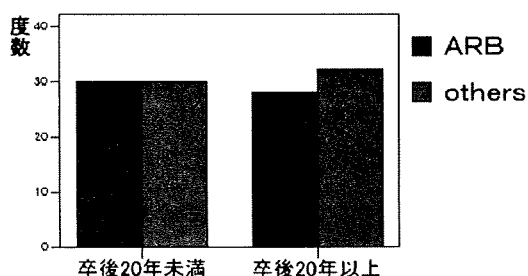


図5. 第一選択薬としてのARB選択 (65歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

【分析項目6】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して降圧薬を処方する際にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも卒後年数では差がなかった(図6)。

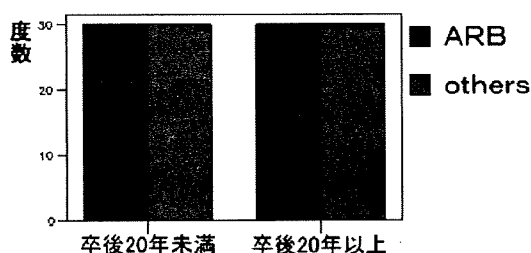


図6. 第一選択薬としてのARB選択 (65歳以上の脳梗塞の再発予防に対して)

【分析項目7】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、降圧薬を処方する際にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも卒後年数では差がなかつ

た(図7)。

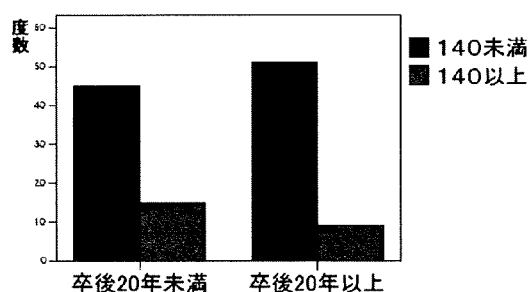


図7. 降圧療法における目標血圧 (収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害(慢性期)がある高血圧患者に対して)

### C. 1. 2. 勤務形態(勤務医 vs 開業医他)別

【分析項目1から7】勤務医と開業医等に区分して、分析を行ったところ、1から7の分析項目に勤務医と開業医の間での差は見られなかった。

### C. 1. 3. 勤務形態(大学病院勤務医 vs その他)別

【分析項目1】降圧薬を処方する際に参考にする血圧は、家庭で測定した血圧を参考とするか診察時の血圧を参考とするかを、大学病院勤務医とそれ以外で比較したところ、大学病院勤務医で家庭での血圧を参考にする医師が有意に少なかった(図8)。

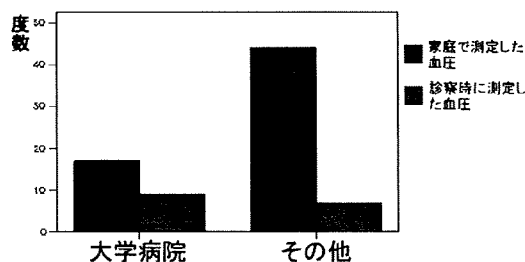


図8. 降圧療法で参考にする血圧(大学病院勤務医 vs その他)

【分析項目2】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を130未満とする

かは差が見られなかった (図 9)。

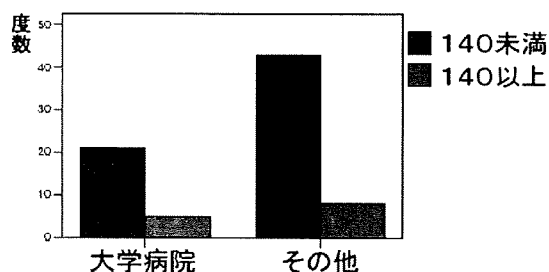


図 9. 降圧療法で目標とする血圧 (大学病院勤務医 vs その他)

【分析項目 3】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に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも差がなかった (図 10)。

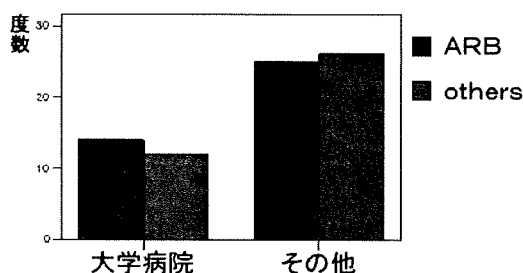


図 10. 第一選択薬としての ARB 選択 (合併症のない 65 歳未満に対して)

【分析項目 4】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に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも差がなかった (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 (図 10) とほぼ同じであった。このことから、大学病院勤務医も ARB を選択するかどうかに関して、年齢はあまり考慮していないことが分かる。

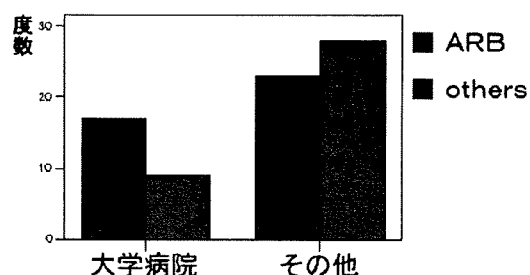


図 11. 第一選択薬としての ARB 選択 (合併症のない 65 歳以上に対して)

【分析項目 5】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に ARB を選択するかは、大学病院勤務医が他の医師に比べて有意に高かった (P=.038、図 12)。

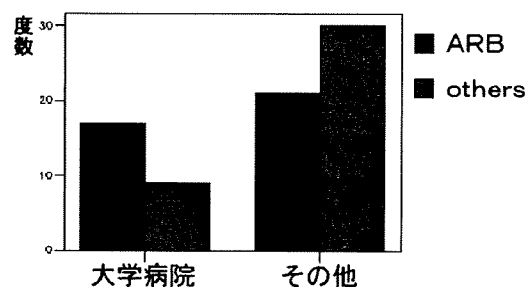


図 12. 第一選択薬としての ARB 選択 (65 歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

【分析項目 6】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して降圧薬を処方する際に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するかは差がなかった (図 13)。

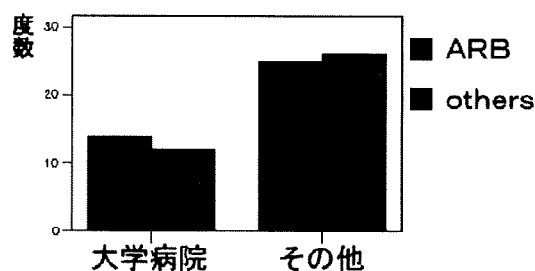


図 13. 第一選択薬としての ARB 選択 (65 歳以上の脳梗塞の再発予防に対して)

(65 歳以上の脳梗塞の再発予防に対して)

【分析項目 7】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、降圧薬を処方する際に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも差がなかった(図 14)。

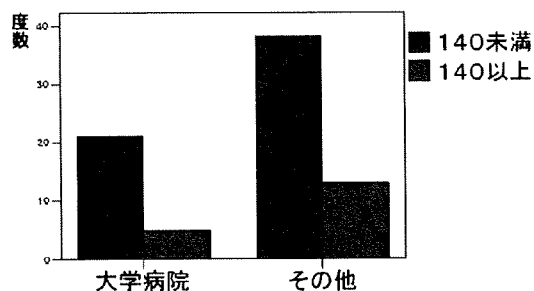


図 14. 降圧療法における目標血圧 (収縮期血圧 180mmHg で、脳血管障害(慢性期)がある高血圧患者に対して)

#### C. 1. 4. 専門性別 (循環器・神経内科医 vs その他)

【分析項目 1】降圧薬を処方する際に参考にする血圧は、家庭で測定した血圧を参考とするか診察時の血圧を参考とするかを、専門性による差はなかった(図 15)。

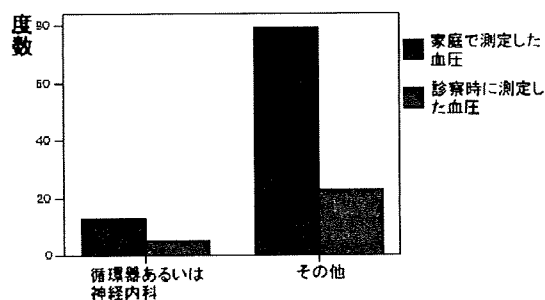


図 15. 降圧療法で参考にする血圧 (専門性別)

【分析項目 2】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を 130 未満とするかは、専門性が高い群 (循環器・神経

内科医) では全員が 140 未満を選択したのに対し、その他では 140 以上を選ぶ医師も存在した。有意な差が見られた (P=0.023、図 16)。

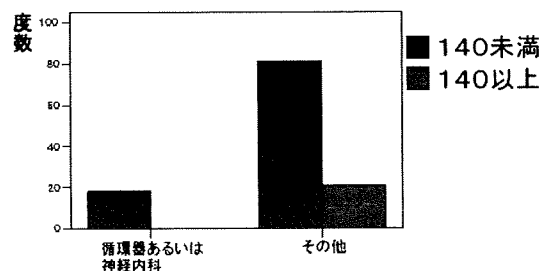


図 16. 降圧療法で目標とする血圧 (専門性別)

【分析項目 3】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に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するかは差がなかった(図 17)。

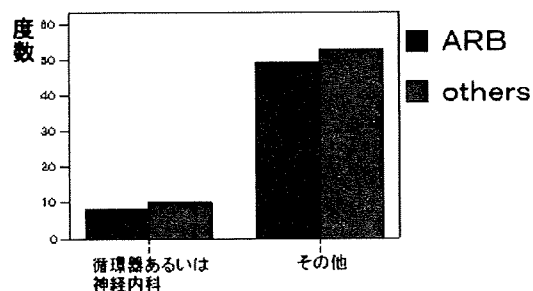


図 17. 第一選択薬としての ARB 選択 (合併症のない 65 歳未満に対して)

【分析項目 4】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に ARB を選択するかそれ以外の薬剤を選択するは、差がみられた (P=0.025、図 18)。専門性の高い医師が ARB 以外の薬剤を第一選択としていることが判明した。

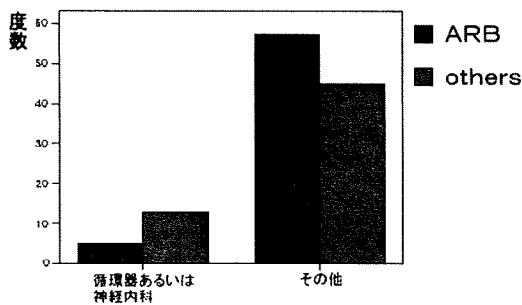


図 18. 第一選択薬としてのARB選択 (合併症のない65歳以上に対して)

【分析項目5】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にARBを選択するかは、有意な差があった ( $P=0.014$ , 図19)。専門性の高い医師がARB以外の薬剤を選択する傾向が高かった。

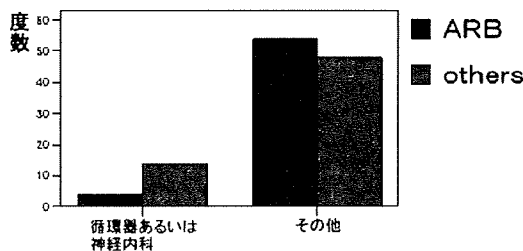


図 19. 第一選択薬としてのARB選択 (65歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

【分析項目6】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して降圧薬を処方する際にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかは差がなかった (図20)。

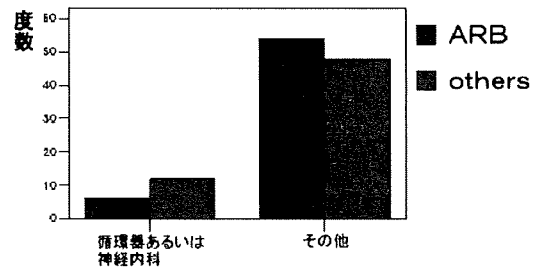


図 20. 第一選択薬としてのARB選択 (65歳以上の脳梗塞の再発予防に対して)

【分析項目7】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、降圧薬を処方する際にARBを選択するかそれ以外の薬剤を選択するかも差がなかった (図21)。

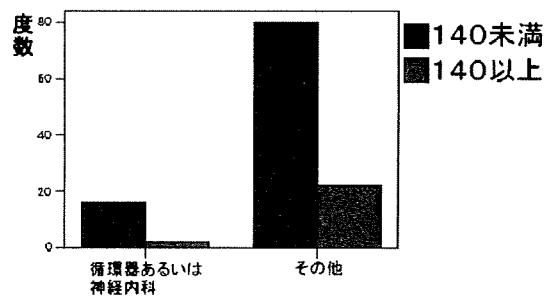


図 21. 降圧療法における目標血圧 (収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害(慢性期)がある高血圧患者に対して)

### C. 2. 基礎研究結果

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、3%酸素という低酸

素条件下でも細胞は増殖した。通常酸素濃度と3%酸素下の比較では、3%酸素下の方が細胞増殖は旺盛であった。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、臨床医の降圧治療における薬剤の使用や目標とする血压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集計結果を、医師の卒後経過年数、勤務形態（勤務医か否か、大学病院勤務か否か）および専門性でそれぞれの傾向に差があるか分析した。

その結果、卒後年数および勤務形態（勤務医か開業医か）による違いはほとんどないことが判明した。これは、医師が卒業後も常に新しい知識を取り入れる努力を行っており、開業医も病院勤務医と同じように新しい知識を取り入れているためと考えられる。

家庭で測定された血压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。しかし、大学病院勤務医では家庭で測定した血压を参考としている医師の割合が有意に少なかった。

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。特に、循環器および神経内科を専門とする医師は全員が140未満を選択しており、より厳格な降圧を目指していることが分かる。

脳梗塞合併例を想定した場合に第一選択薬として、循環器および神経内科を専門とする医師がARBを選択する割合は他の医師に比べて有意に低かった。この点から、専門性がより高いと考えられる医師がARBの脳保護作用

に着目して処方しているわけではないということが示唆される。

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エビデンスになるであろう。そのエビデンスが得られた際には、診療科や勤務医・開業医などの勤務形態に関係なく、しかも循環器内科・神経内科医等の専門性の高い診療科の医師に対しても広く伝える必要性があると考えられる。

#### ・ E. 結論

120名の医師に対して行った降圧療法に関する意識調査の結果を詳細に分析することで、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。意外にもARBを第一選択薬とする循環器および神経内科医が少ないことが分かった。

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した後、降圧療法にかかわるすべての医師にそのエビデンスを広める必要性が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。



(参考資料)

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  $\beta$  遮断薬
- ⑥  $\alpha$  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  $\beta$  遮断薬
- ⑥  $\alpha$  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  $\beta$  遮断薬
- ⑥  $\alpha$  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  $\beta$  遮断薬
- ⑥  $\alpha$  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

## 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 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MRI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（ACEI）と比べ、2年後の再MRI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。平成21年度は当センターにおいて32例の症例を登録することができた。昨年度と合わせて、当センターでの登録症例数は67例となった。

### 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を合併した高血圧症例を対象に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がまだ推定の域を出ていない。

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。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

### 1) 症例登録

本年度は、当センターでは32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11例であった。中央管理方式による群分けは、ACEI群23例、ARB群16例であった。昨年度と合わせると、登録症例数は67例（症候性脳梗塞42例、無症候性脳梗塞または大脳白質病変25例）、群分けはACEI群46例、ARB群28例となった。

本年度の症例中で、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、17例でMMSE試験を施行することができた。

### 2) MRI 所見のスコア化

昨年度の班会議で確認されたMRI所見の評価法（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）に則りMRI所見のスコア化を奈良医大放射線科と共同で行いつつある。本年度は主に奈良医大付属病院で登録された症例についてMRI所見のスコア化を実施した。

#### 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た。本年度は32例登録し、昨年度と合わせて67例が登録されている。症候性脳梗塞例が42例と63%を占めており、当センターの特性と思われる。当初の目標である100例の登録を目指して努力を続けたい。

#### 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、32例を新たに登録し、昨年度と合わせて67例となった。

#### 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

研究分担者 堀井 学 奈良県立医科大学 第1内科学教室 講師

#### 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 を実施し、症候性脳梗塞、ラクナ梗塞、および白質病変などの虚血性脳血管障害所見の診断が確定した 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) に比して、2 年後の MRI 所見増悪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断法で検討する試験である。本年度は分担研究者合わせて合計 843 例の症例を登録することができた。

#### A. 研究目的

健康日本 21 では、平均血圧 2 mmHg 低下で脳卒中死亡は約 1 万人の減少が、発症は 3500 人の減少が見込まれている。脳卒中の予防には降圧薬療法が最も重要であるが、なかでも RAA 系抑制薬は、降圧効果以外に脳保護効果が想定されている降圧薬である。脳卒中再発予防に対する ACEI の効果は、PROGRESS 試験 (Lancet 2001) で証明され、ARB では MOSES 試験 (Stroke 2005) でカルシウム拮抗薬に比して有意に抑制することが報告された。現在まで、脳血管障害を対象として ACEI と ARB の効果を直接比較した臨床試験はなく、科学的根拠に基づいて両者の臨床効果を比較できない。しかし、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)。また、脳血管の AT2 の発現は、胎生期のみならず成人期にも高発現している。これらの事実から、脳保護効果は ARB に優位性が認められる可能性が強い。

#### B. 研究方法

以上の観点から、本研究は、脳梗塞の発症・再発抑制に ARB の方が優れていることを証明するために、症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、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た症例に、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決定した症例 350 例を対象として、ARB 群または ACEI 群に中央管理方式で割り付け 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にした，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，ランダム化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開始した．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しており，ARB 群，ACEI 群各 325 例合わせて 650 例の登録を目標とする．

### C. 研究結果

本研究は，平成 20 年に奈良県立医科大学，熊本大学，慶應義塾大学および各大学の関連病院の臨床研究審査委員会の承認を得て，既に症例の組み入れを開始した．平成 21 年度は，本研究の 2 年目として症例の組み入れを継続した．ランダム群には平成 22 年 3 月末までに奈良県立医科大学およびその関連病院が 347 例，慶應義塾大学およびその関連病院で 31 例，熊本大学およびその関連病院で 6 例の症例が，計 384 例がエントリーされた．ランダム群を補強する目的で観察研究も開始し，奈良県立医科大学およびその関連病院が 449 例，熊本大学およびその関連病院が 10 例であり，総計 459 例のエントリーがなされた．ランダム群と観察研究合わせて 843 例が本研究に登録されている．

今回，登録されたランダム群 384 例および観察研究 459 例の患者背景について検討した．

#### (1) ACEI と ARB の群分け

表 1 に ACEI と ARB の割り付け状況について示した．ランダム化研究では，ACEI 群が 192 例で ARB 群も同数の 192 例であり，両群で 384 例であった．また，観察研究では，ACEI 群が 178 例で ARB 群が 281 例であり，両群で 459 例であった．

#### (2) 登録患者の背景

表 2 に登録患者の背景を示した．平成 22 年 3 月末までの登録時調査票を基に欠測値は除外して解析した．

ランダム化研究では，年齢は ACEI 群が平均（以下同）76.0 歳で ARB 群が 75.3 歳と両群間で有意差は認めなかった．男女比も両群ともに女性の割合が 57.3% と同等であった．登録時の血圧は，ACEI 群が 140.4 / 76.4 mmHg であり，ARB 群が 141.8 / 76.8 mmHg と両群間で有意差はなかった．

一方，観察研究では，年齢は ACEI 群が 73.4 歳で ARB 群が 73.3 歳と有意差は認めなかったが，両群ともにランダム化研究に比して若年であった．女性の割合は ACEI 群が 28.7% で ARB 群が 44.8% と ACEI 群で女性の割合が少なかった．また両群ともにランダム化研究に比して有意に女性の割合が少なかった．登録時の血圧は，ACEI 群が 134.2 / 75.0 mmHg であり，ARB 群が 134.9 / 73.9 mmHg と両群間で有意差はなかったが，収縮期圧は両群ともにランダム化研究に比して低値であった．



### (3) 登録患者のリスクファクターと既往症

ランダム化研究：年齢、性別および高血圧歴の年数には ACEI 群と ARB 群で差がなかった。また、脳動脈硬化に関連すると思われる各因子や合併疾患、すなわち肥満度、喫煙の有無、習慣的飲酒の有無、高血圧家族歴、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、尿蛋白、症候性脳梗塞既往、心筋梗塞既往、狭心症既往、心不全、末梢血管疾患、大血管疾患に関して、ACEI 群と ARB 群に有意な差はなかった。

観察研究：年齢は ACEI 群、ARB 群の両群間で差がなかったが、両群ともランダム化研究に対して有意に若年であった。性別は ARB 群で女性が多かった。高血圧歴の年数には ACEI 群と ARB 群で差がなかった。また、陳旧性心筋梗塞既往と心不全は ACEI 群が ARB 群に比して有意に多かったが、その他の因子については両群間に差はなかった。

## D. 考察

今回、平成 22 年 3 月末までに本試験にエントリーされた 843 例の登録時の患者背景につき解析した。ランダム化研究では年齢、性別、登録時血圧、リスクファクター、既往症などの各指標で ACEI 群と ARB 群で差は認めず、両群の臨床的背景は均質化されていると考えられる。一方、観察研究では、性別および肥満度は ACEI 群と ARB 群に差を認めたがそれ以外の指標に差はなかった。

観察研究ではランダム化研究と比較して、若年で女性が少なかった。また、登録時の血圧は有意に低値であった。これは観察研究ではすでに ACEI または ARB の投与により良好に血圧コントロールされている例が多くエントリーされているものと推察する。また、ACEI の登録例が ARB に比して少なかった。

本試験の目標症例数は、ランダム化研究が 350 例、観察研究が 650 例であり、ランダム化研究が目標を達成したが、ランダム化研究を補完する観察研究の登録が目標に達していない。今後目標症例数達成のため努力したい。

## E. 結論

平成 22 年 3 月までに本試験に登録された 843 例の臨床背景について解析した。ランダム化研究における ACEI 群と ARB 群の臨床背景の差は認めず、適切にランダム化されていると考えられた。

## 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

表. 患者背景

	Random study			Cohort		
	ACEI	ARB	P value	ACEI	ARB	p value
Age (y.o)	76.0±5.8	75.3±6.3	0.215	73.4±6.0*	73.3±5.7*	0.878
Female (%)	110 (57.3)	110 (57.3)	0.999	51 (28.7)*	126 (44.8)*	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	140.4±15.3	141.8±16.2	0.391	134.2±14.6*	134.9±13.9*	0.653
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4±10.4	76.8±10.3	0.730	75.0±9.0	74.2±9.0*	0.977
BMI	23.3±4.0	23.8±3.6	0.277	23.2±3.1	23.9±3.4	0.026
Duration of HTN (yrs)	11.0±10.5	11.0±9.9	0.963	13.5±11.2	13.4±11.0*	0.977
Family history of HTN (yes %)	45.6	46.1	0.999	58.6	63.1*	0.460
Smoking (yes %)	30.1	26.7	0.614	54.2	44.6	0.089
Alcohol (yes %)	17.2	27.6	0.061	23.0	20.3	0.613
Dyslipidemia (yes %)	51.8	57.6	0.381	46.0	46.9*	0.940
Diabetes (yes %)	25.5	27.9	0.188	31.5*	21.1	0.024
Hyperuricemia (yes %)	8.5	10.3	0.757	17.9*	18.7*	0.939
Urinary protein (yes %)	8.3	11.4	0.499	16.4	15.4	0.976
Prior symptomatic CI (yes %)	17.7	18.2	0.999	17.1	17.2	0.646
Prior angina pectoris (yes %)	10.8	13.8	0.534	25.5*	22.4	0.575
Prior myocardial infarction (yes %)	3.4	4.4	0.963	38.5*	22.8*	0.020
Heart failure (yes %)	4.1	4.4	0.999	18.6*	7.3	0.002
Peripheral artery disease (yes %)	2.7	3.5	0.967	4.3	4.3	0.999
Aortic disease (yes %)	2.2	1.4	0.980	4.5	6.6*	0.574

\*p<0.05 vs. Random, HTN; hypertension, CI; cerebral infarction

## 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
無し							