

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 能彦
(奈良県立医科大学 第1内科学教室 教授)

平成23 (2011) 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	5
2. 吉川 公彦	6
3. 伊藤 裕	10
4. 杉山 正悟	12
5. 森本 剛	14
6. 山野 繁	20
7. 堀井 学	23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	37

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 斎藤 能彦 教授 奈良県立医科大学医学部内科学第一講座

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、奈良県立医科大学第1内科、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。昨年度にプロトコル検討委員会において前向き無作為試験（以下ランダム化研究）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化研究395例および観察研究531例が登録され、ランダム化研究の目標症例数を達成したため、平成23年1月末をもって症例のエントリーを終了した。

《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施行する。観察研究は薬剤の割付以外のプロトコ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化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、ランダム化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。ランダム化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N I H ClinicalTrials gov. に登録した（NCTO O126516）。

症例登録を担当する施設にあつては、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。

平成21年度および22年度は、プロトコ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）に基づき、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群あわせて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。

ランダム化研究および観察研究合わせて症例の登録を終了した平成23年1月末までに、奈良医大第一内科とその関連病院833例、奈良医大神経内科29例、熊本大学循環器内科34例、慶応大学腎臓高血圧内科30例の計926例の登録をすることができた。内訳はランダム化研究395例で観察研究は531例であった。ランダム化研究では、ARB群199例、ACEI群196例であり、平均年齢はARB群75.2±6.3歳、ACEI群76.1±5.9歳であり両群間に差はなかった。登録時の血圧は、ARB群142.0±16.2/77.1±10.1mmHg、ACEI群140.4±15.1/76.2±10.2mmHg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する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。平成23年1月末で926例が登録され、ランダム化研究において目標症例数が達成されたため症例のエントリーは終了とした。今後、2年後のMRI撮像とデータの解析が行われる予定である。

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926例を登録し、症例のエントリーを終了した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

別紙参照。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

表:ランダム化研究における患者背景

	ACEI (n=196)	ARB (n=199)	P value
Age (y.o)	76.1±5.9	75.2±6.3	0.181
Female (%)	113 (57.7)	115 (57.8)	0.978
Systolic blood pressure (mmHg)	140.4±15.1	142.0±16.2	0.305
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.2±10.2	77.1±10.1	0.390
Heart rate (bpm)	73±11	71±12	0.229
BMI	23.3±4.0	23.8±3.6	0.277
Duration of HTN (yrs)	10.5±10.0	10.2±9.1	0.827
Smoking (yes %)	57 (29.1)	49 (24.6)	0.541
Dyslipidemia (yes %)	38 (19.3)	51 (25.6)	0.145
Diabetes (yes %)	43 (21.9)	44 (22.1)	0.990
Hyperuricemia (yes %)	17 (8.7)	19 (9.5)	0.763
Urinary protein (yes %)	19 (9.7)	19 (9.5)	0.920
Prior symptomatic CI (yes %)	28 (14.2)	26 (13.1)	0.724
Prior angina pectoris (yes %)	21 (10.7)	26 (13.1)	0.471
Prior myocardial infarction (yes %)	8 (4.1)	10 (5.0)	0.653
Heart failure (yes %)	9 (4.6)	6 (3.0)	0.412
Peripheral artery disease (yes %)	6 (3.1)	7 (3.5)	0.799
Aortic disease (yes %)	3 (1.5)	3 (1.5)	0.985
Blood examination			
Hb (g/dl)	13.2±1.6	13.2±1.4	0.627
UA (g/dl)	5.5±2.0	5.5±2.0	0.791
Total cholesterol (mg/dl)	195±37	193±32	0.434
TG (mg/dl)	119±56	127±72	0.290
HDL cholesterol (mg/dl)	61±23	62±27	0.662
Blood sugar (mg/dl)	114±37	113±34	0.938
Creatinine (mg/dl)	0.79±0.24	0.78±0.23	0.601

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

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 B 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、MRI にて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 10 月に当科分担分の登録を終了、ARB 群と ACEI 群に割り付けられ、内服を開始しており、何例かの脱落症例はあるが、既に半数以上で 1 年後イベント調査票を提出している。

C. 本年度業績

別紙参照。

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 奈良県立医科大学 中央放射線部 吉川公彦・田岡俊昭

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（ACEI）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。平成22年度は、奈良県総合リハビリテーションセンターと共同して研究を行い、同施設における2年を経過した症例の2年後調査と、他施設を含めた症例のMRI 所見を担当した。

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、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、奈良県

総合リハビリテーション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) 症例登録と2年後調査

奈良県総合リハビリテーションセンターでは昨年度までに66例を登録することができた。本年度のこれらのうち、2年を経過した症例15例に対して2年後調査を行った。

2) MRI所見のスコア化

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に行うこととした。

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、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(表1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2に示す)を用いることとした。

表1 : 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2 : 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。

本年度は奈良医大付属病院で新規に登録された症例のスコア化、および2回目のMRI実施例についてMRI所見の経年変化を評価した。本年度にMRIの経年変化を評価し得た症例数は226例であった。

D. 考察

本研究の最終登録数は926例となった。本年度に第2回MRIを実施し、経年変化を観察し得た症例は226例であり、全体の約24%である。1回目のMRIを終了している症例は700例あり、このうち374例(53%)の経年変化を観察できれば当初の必須目標数である600例には十分達成可能と思われる。また、奈良県総合リハビリテーションセンターの登録症例に対しても2年を経過した症例の2年後調査を継続して行っていく。

E. 結論

本年度に第2回MRIを実施し、経年変化を観察し得た症例は226例であった。また、奈良県総合リハビリテーションセンターでの登録症例のうち本年度中に2年後調査が完了したのは15例であった。

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

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に沿って、これまでに登録・割り付けした患者の外来経過観察を行った。

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、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。

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AC

EI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た。また、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）に厳正に則り施行した。

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年末までに登録手続きが完了した30例の治療と経過観察を行った。登録症例数はARB群17例、ACEI群13例であり、登録時点での平均年齢全体で75.7±6.1歳、ARB群76.2±6.8歳、ACEI群75.1±5.1歳、であった。試験開始時の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。また、試験開始時の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。本年はこれらの症例を当院の外来で8~12週間間隔で経過観察し、採血・検尿を約6カ月間隔で行い、副作用等の有無を確認した。この1年間で、ARB群・ACEI群ともに重大な副作用等の出現はなかったが、ACEI群については咳嗽出現のため2例の脱落があった。また、通院

困難などの理由を含めて、ARB 群で合計 4 例の脱落、ACEI 群で合計 13 例の脱落を認めた。

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症例の追跡を行った。特に重大な副作用を認めず、安全に経過観察を行うことができた。

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. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

別添論文リスト参照

H. 知的財産権の出願・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 杉山 正悟 准教授 熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学

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MR I を実施し、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受容体ブロッカーがアンジオテンシン変換酵素阻害薬と比べ、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

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、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において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、再発抑効果において勝るかを検討する。

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、脳血管障害が疑われる症例に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。過去の種々のデータを勘案し、1年間での本研究対象患者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。必要症例数の計算は、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、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および臨床研究に関する倫理指針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承認を得た（先進第868号）。

多くの実地医家の先生方々から本研究に興

C. 研究結果つづき

味を示して頂いた。患者エントリー増加を目的として熊本県内内科医師に向けて本研究プロトコール説明会を実施した。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。小澤医院、武蔵丘病院、矢部広域病院などから患者登録を得ることが出来た。AECI 群に割り付けられた患者において咳が気になり内服が十分行えない患者がいた。

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。循環器疾患が存在すると既に RAS 抑制薬が投与されていることが多く、登録対象患者選択に苦勞した。当院神経内科医師と熊本県で実地臨床開業医の先生方々と協力して研究が展開出来る体制が整った。本研究の主旨を理解し興味を示して下さる先生が多かった。

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ールを説明し、実地医師が本研究に参加して頂いた。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

別紙参照。

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他 | 無し |

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
に関する研究

—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した。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た。データセンターでは、当研究のデータ管理に加え、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が常駐し、常時主任研究者や研究チームと連絡を取り合い、科学的かつ円滑な臨床研究が行われるよう支援した。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すると共に、最終年度である今年度は特に解析作業に従事した。現在、データチェックが完了している185例の解析では、65%に白質病変を認め、無症候性ならびに症候性病変も含め、何等かの異常所見を認めた割合は96%にも上るなど、臨床的に有用な疫学的知見を明らかにした。

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。当分担研究者は平成20年度に設置したデータセンターにおいて、データ管理業務及び統計解析業務を行った。

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。データセンターとして、質の高いデータベース管理ならびにデータ処理業務を円滑に行うために、当分担研究者は平成20年度より研究アシスタントを雇用し、臨床研究上必要な知識と技術のトレーニングを随時行った。これらの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と共に、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をデータセンターにて行った。さらに、安全性が高く、機能的なデータベース管理を

実現するために、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。

こういったシステムの下で、収集管理されたデータは、現在、研究アシスタントによるロジカルチェック、クリーニングが入念に行われている。今後、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ならびに、エンドポイントについての高度な統計技術を用いた統計解析が行われる。

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行った。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た。

C. 研究結果

本研究の症例数のコホート内訳を以下に示す。

奈良医大循環器内科	833例
奈良医大神経内科	29例
熊本大学循環器内科	34例
慶応大学腎臓高血圧内科	30例

最終登録数総計は926例となった。

データチェックが完了している185例の解析では高齢本態性高血圧患者を対象に、MRIを施行したところ、臨床症状を認めない患者でも、65%と高率に白質病変の存在が認められた。また、症候性、無症候性病変も含めると、96%もの患者に白質病変も含めた、なんらかの異常所見を認めることが明らかになった。一部データの結果として、対象者の背景ならびに臨床データを表1に示す。

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た。本研究から、高齢本態性高血圧患者では、その96%に白質病変ならびに症候性、無症候性病変などの異常所見を認めるという新しい疫学的知見が明らかとなった。現在当研究担当者は、エンドポイント解析も含め、更なる解析を進めている。

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、計画通りに順調に遂行された。解析については、順調にデータクリーニングが進んでおり、今後、介入群で分けたエンドポイント解析も含め、更に解析を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 患者背景

Patient characteristics & clinical data	Total No. (% , mean (SD), or median (25%-75%)) (N=185)
Age	70 (7)
Gender (Men)	84 (45)
Height (cm)	157 (9)
Body weight (Kg)	60 (11)
Body mass index (BMI, kg/m ²)	24.3 (3.7)
Abdominal circumference (cm)	88 (10)
Length of morbidity (Hypertension) (year)	10.0 (5.0 - 20.0)
Smoking (Past + Current)	56 (30)
Current smoking	21 (11)
Alcohol drinking	50 (27)
<u>Medical condition</u>	
Past stroke	14 (8)
Past myocardial infarction	3 (2)
Angina pectoris	16 (9)
Artery disease	1 (0.5)
Peripheral artery disease	1 (0.5)
Heart failure	8 (4)
Hyperlipidemia	101 (55)
Diabetes mellitus	38 (21)
Hyper urine acid	18 (10)
Urine protein	6 (3)
<u>Laboratory data</u>	
RBC (*10000/uL)	427 (45)
Hb (g/dL)	13.4 (1.6)
Ht (%)	40.4 (4.2)
UA (mg/dl)	5.2 (1.4)
Tchol. (mg/dl)	202 (30)
TG (mg/dl)	154 (89)
HDL (mg/dl)	55 (15)
LDL (mg/dl)	117 (25)
Cre (mg/dl)	0.8 (0.2)
<u>Blood Pressure</u>	
SBP (mmHg)	139 (17)
DBP (mmHg)	79 (10)
Pulse pressure (PP) (mmHg)	60 (13)
Central pulse pressure (mmHg)	64 (16)
Central venous SBP (mmHg)	143 (20)

Augmentation Index	84 (15)
Augmentation Index (HR75)	83 (13)
Heart rate (/min)	72 (11)
MRI score	
<u>DWMH, F-scale (0-3)*1.3</u>	
FDWMH = 0	14 (8)
FDWMH = 1	96 (52)
FDWMH = 2	60 (32)
FDWMH = 3	15 (8)
<u>PVH, F-scale (0-3)) *2.3.</u>	
FPVH = 0	83 (45)
FPVH = 1	86 (46)
FPVH = 2	15 (8)
FPVH = 3	1 (0.5)
<u>DWMH (Frontal), S-scale (0-6) *1.4</u>	
SDWMHFRO = 0	81 (44)
SDWMHFRO = 1	76 (41)
SDWMHFRO = 2	7 (4)
SDWMHFRO = 3	18 (10)
SDWMHFRO = 4	2 (1.1)
SDWMHFRO = 5	1 (0.5)
SDWMHFRO = 6	0 (0)
<u>DWMH (Parietal), S-scale (0-6) *1.4</u>	
SDWMHPAR = 0	21 (11)
SDWMHPAR = 1	64 (35)
SDWMHPAR = 2	27 (15)
SDWMHPAR = 3	31 (17)
SDWMHPAR = 4	21 (11)
SDWMHPAR = 5	8 (4)
SDWMHPAR = 6	13 (7)
<u>DWMH (Occipital), S-scale (0-6) *1.4</u>	
SDWMHOCP = 0	103 (56)
SDWMHOCP = 1	54 (29)
SDWMHOCP = 2	8 (4)
SDWMHOCP = 3	16 (9)
SDWMHOCP = 4	1 (0.5)

SDWMHOCP = 5	2 (1.1)
SDWMHOCP = 6	1 (0.5)
<u>DWMH (Temporal), S-scale (0-3) *1, 4</u>	
SDWMHTMP = 0	157 (85)
SDWMHTMP = 1	23 (12)
SDWMHTMP = 2	1 (0.5)
SDWMHTMP = 3	4 (2)
DWMH, S-scale 合計	4 (3)
<u>PVH (Frontal caps), S-scale (0-3) *2, 4</u>	
SPVHCFRO = 0	83 (45)
SPVHCFRO = 1	92 (50)
SPVHCFRO = 2	10 (5)
SPVHCFRO = 3	0 (0)
<u>PVH (Occipital caps), S-scale (0-2) *2, 4</u>	
SPVHOCP = 0	90 (49)
SPVHOCP = 1	67 (36)
SPVHOCP = 2	28 (15)
<u>PVH (Lateral bands), S-scale (0-2) *2, 4</u>	
SPVHVENT = 0	173 (94)
SPVHVENT = 1	10 (5)
SPVHVENT = 2	2 (1.1)
PVH S-scale 合計	1 (1)

* 1 . DWMH (deep white matter hyperintensity) : 深部白質病変

* 2 . PVH (periventricular hyperintensity) : 脳室周囲高信号域

* 3 . F-scale : evaluated by Fazekas' scoring method

* 4 . S-scale : evaluated by Schelten's scoring method