

201021015B

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

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

齋藤 能彦 .....	1
-------------	---

### II. 分担研究報告

1. 上野 聡 .....	5
2. 吉川 公彦 .....	7
3. 伊藤 裕 .....	11
4. 杉山 正悟 .....	13
5. 森本 剛 .....	15
6. 今村 知明 .....	20
7. 山野 繁 .....	31
8. 堀井 学 .....	34

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	36
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	58
-----------------------	----

# 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 齋藤 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が参加した。本研究はランダム群とコホート群の二つアームよりなり、コホート群はランダム群のエビデンスを補完するためである。最終年度の1月でランダムアームではARB群199例、ACEI群196例であり、コホートアームでは531例が登録されエントリーが完成した。2年間のフォローが完了しているものは226例である。

## 《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NIH ClinicalTrials.gov.に登録した（NCT00126516）。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。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. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

別紙参照。

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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

## 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（総合）

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 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 (AT<sub>1</sub>)、type 2(AT<sub>2</sub>)の発現があることが確認されている。脳血管障害などで AT<sub>2</sub> 受容体の発現が増加することから AT<sub>2</sub> 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、AT<sub>1</sub> 受容体抑制に伴って相対的に AT<sub>2</sub> 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、当科としても興味を持って参加した。

#### B. 当科分担分登録症例についての報告

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。当科分担分として 29 例を登録、ARB 群と ACEI 群に割り付けられ、内服を開始、経過を追った。

現在ほぼ全例で 1 年後イベント調査票を提出し、2 年後イベント調査票も提出準備中であるが、確認した範囲内では 4-5 例の脱落症例をのぞいては全例経過を追っている。これら脱落症例は必ずしも何らかのイベントを生じての脱落ではなく、単に近医への転医等、物理的な原因によるものが多かった。神経内科と言う性格上、対象患者が高齢であり通院に介助や付添いを要する患者が多い事等の問題が影響したものと思われる。

イベント発生症例では、脳梗塞の再発により重篤な経過を取り他院に転医した 73 歳女性例があった。この患者は ACEI 症例で、糖尿病、小脳海綿状血管腫の合併症があり、左脳幹部アテローム血栓性脳梗塞の既往例であった。経過中血圧は 130/70 前後で安定しており、独歩にて通院されていたが、熱傷受傷後介助歩行となり、その後反対側の脳幹部梗塞を再発し当科に入院、四肢麻痺および仮性球麻痺を認め PEG 造設し療養型病院へ転医したという経過をとった。当症例以外では、目立ったイベントの発生もなく多くの症例で順調に経過を追えた印象があり、今後 2 年後のイベント報告を行い、集計を待ちたいと考えている。

認知機能に関しては、当科登録症例は全例について長谷川式簡易認知症スケール(HDS)、Mini-mental statement examination (MMSE)の施行を徹底した。ARB および ACEI の及ぼす影響について、多大な興味を持って、こちらについても集計結果を待望している。

### C. 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。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、66例の症例を登録することができた。また、登録症例のMRI 所見を担当し、第1回MRI 所見のスコア化を720例、第2回MRI 所見のスコア化を226例について実施した。

### 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、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

奈良県総合リハビリテーションセンターでの登録症例数は66例であった。MRIの所見の内訳は、症候性脳梗塞41例、無症候性脳梗塞または大脳白質病変25例であった。中央管理方式による群分けは、ACEI群34例、ARB群24例であった。

### 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、3 mm 以下の点状像、線状像とした。また、ラクナ梗塞の判定には、T1 強調像での低信号、T2 強調像での明瞭な高信号を示し、直径が 3mm 以上、不整形を示すものを基準とした。FLAIR を撮像した場合には FLAIR での等から高信号に加えて、中央部の低信号があることを基準とした。大脳白質病変は T1 強調像で等信号から灰白質と同程度の高信号、T2 強調像で淡い高信号で、FLAIR で明瞭な高信号を示す変化とした。大脳白質病変の分類には、現時点では最もポピュラーな白質病変の評価スケールである Fazekas 分類（表 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

現在まで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。第1回 MRI 所見のスコア化ができたのは 720 例、第2回 MRI 所見のスコア化ができたのは 226 例であった。

#### D. 考察

65 歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらず MRI を施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーした。奈良県総合リハビリテーションセンターでの登録数は 66 例であった。当初の目標である 100 例には及ばなかったものの、症候性脳梗塞例が 41 例と 62% を占めており、奈良県総合リハビリテーションセンターの特性を表しているものと考えられる。現在、15 例で第2回 MRI が終了しており、今後順次 2 回目の MRI を施行する。

MRI 所見は、第1回 MRI 所見のスコア化を 720 例に実施し、第2回 MRI 所見をスコア化し経年変化が観察できたのは 226 例であった。今後、残るエントリー症例の MRI 所見のスコア化を継続して行う。

本研究の進行中に、ACEI と ARB に関する介入試験をメタ解析した結果が報告され、

ARB 治療が ACEI 治療に比べて脳卒中発症を 8% 有意に低減させることが報告された (J Hypertens 2008;26:1282)。しかし、両群間の血圧値に差があり、クラス効果の差を明確に示したものではなかった。それだけにクラス効果の差を証明することを目的としている本研究の成果がいつそう期待される。

#### 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、66 例を登録した。他施設での MRI 所見のスコア化も順調に進んでおり、キーオープンが待たれる。

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。研究期間中に、まず本研究計画について倫理委員会の承認を得、次に頭MRIで規定された所見を認める患者のリクルートと参加同意を得、臨床試験参加の適格基準に該当することを確認した上で30例の参加登録を行った。研究計画に準じて外来の経過観察を安全に行うことに成功した。

### 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ACEIより優れていること実証する、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。

#### （倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学の倫理審査委員会による承認を受け、参加者全員から文書による同意書を得た。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

まず、慶應義塾大学の倫理審査委員会に本研究の研究計画を申請し、承認を得た。また、2回の班会議に出席することにより、試験計画の確認を行い、またデータ転送を行うシステムを確立した。初年度は当院の外来通院患者6例の登録に成功し、次年度以降のリクルートにより、合計で外来通院中患者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。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。全期間を通して、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。今後、登録 2 年後の頭 MRI の撮影を順次行い、登録時の頭 MRI と比較し、所見の変化の有無を検討していく予定である。

#### D. 考察

65 歳以上の高血圧症例で症候性脳梗塞の有無にかかわらず MRI を施行し、症候性脳梗塞、無症候性脳梗塞、大脳白質病変のいずれかを有する症例をエントリーし、ARB 群と ACEI 群にランダム化割り付け、安全に外来経過観察を行うことができた。ランダム化作業に関しては大きな問題を認めず、また重大な副作用を認めなかった。

#### E. 結論

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

#### F. 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本邦において創出するために、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多施設共同試験であり、症例登録を終了した。

### 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、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、本邦において、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、前向きに患者登録を行い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ことにより、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をめざす。

### 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対して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（PROBE）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MR I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PRGRESS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MR Iで再発や増悪を診断することを考え合わせると、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、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、当初750例を2年間経過観察することが必要であると想定していたが、本研究と同様のプロトコールで先行していた80例のMR I所見より375例を2年間フォローすることに下方修正された。

### （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た。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った。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

#### (倫理面への配慮つづき)

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

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)。

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

実地医家の先生方々から本研究に興味を示して頂いた。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。登録時のMRI画像取得は良好に行うことができた。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。現段階で熊本地区から登録した患者に脳血管障害の発生は認めていない。

#### 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、熊本県内実地臨床開業医の先生方々と協力した。このような臨床研究には診療科を越えた連携が必要である。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。実臨床診療における本研究の主旨を理解し興味を示してくださる先生は多かった。

#### 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ルを説明し実地臨床医師も参加した。登録期間を終了し現在、経過観察中である。

#### F. 研究発表 別紙参照。

#### G. 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 |



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 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、研究アシスタントを雇用了。研究アシスタントは、データセンターに常駐し、当研究のデータ管理、ならびにロジカルチェックやデータベース作成を担当すると共に、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を行った。分担研究者は、研究アシスタントが上記業務を遂行するために必要な、臨床研究の知識と技術のトレーニングを行った。更に、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、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、高齢高血圧患者のMR I 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ACE I 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。収集されたデータの管理及び処理が円滑にかつ科学的にすすむよう、当分担研究者は、データ管理及び統計解析業務を担当した。

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い、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センターに常駐し、データベースの管理、並びに、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りロジカルチェック、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

で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万全の対策を行  
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  
理する体制でデータ管理を行った。

#### C. 研究結果

初年度は、班会議が2回開催され、データセンタ  
ーの見地から、症例登録の手順詳細についての確  
認とデータフォーマットの最終確認を行い、円滑  
な研究の遂行を支援した。データ収集開始後は、  
十分にトレーニングされた研究アシスタントが、  
随時データベース管理を行い、現在、ロジカルチ  
ェックやデータクリーニングなどのデータ処理を  
行っている。

最終症例登録数の内訳は以下となった。

奈良医大第循環器内科	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

計926例の登録が行われた。

現在、データ処理が終了した185例の結果より、  
高齢高血圧患者のMRI画像では、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  
認められることが明らかになった。更に、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  
も明らかになった。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、研究期間を通じて、予

定通り順調に遂行された。本研究から、高齢高血  
圧患者では、その96%に白質病変、あるいは症  
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

当分担当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、研究期間を通じて、予定通りに順調に遂行  
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。

本研究を完遂することによって、65歳以上の高  
齢者高血圧患者の脳梗塞の発症、再発抑制におい  
てARBを使用した降圧療法とACEIを使用した降  
圧療法のどちらがより優れた効果を発揮する  
のか検証することができ、今後の脳血管疾患予防  
に多大な貢献をもたらすことができると考える。

#### F. 研究発表

別紙参照。

#### G. 知的財産の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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 <sup>2</sup> )	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)
<b><u>Medical condition</u></b>	
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)
<b><u>Laboratory data</u></b>	
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)
<b><u>Blood Pressure</u></b>	
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)
<b>MRI score</b>	
<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)

---