

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>	
SPVHCYRO = 0	83 (45)
SPVHCYRO = 1	92 (50)
SPVHCYRO = 2	10 (5)
SPVHCYRO = 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

分担研究報告書

降圧治療に関する循環器内科医、一般内科医の意識調査

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。しかし、実際の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は不明な点も多い。そこで我々は、内科系の医師にアンケートを行い 120 名から回答を得ることで、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、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調査を行った。また、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も併せて分析し、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。

本研究調査の結果、医師は降圧療法の際には、A R Bを第一選択薬として選ぶ傾向が強いことがわかった。次いで、C a拮抗薬を選ぶ傾向があり、実際の臨床の場では、これらの併用が行われていることが推察される。一方、A C E阻害薬を選択する医師の頻度は少なかった。しかし、これらの第一選択薬を選ぶ傾向は、対象となる患者の年齢や合併症の有無にかかわらず同じ傾向であった。また、薬剤選択の際に薬価を考慮する医師は約10%存在していた。これらのことから、高齢者の脳血管障害合併例を想定し降圧薬を選択する際に、A R Bの脳保護作用に着目して選択しているわけではないことを示す可能性が高い。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。

・ A. 目的

脳卒中の危険因子の一つは、高血圧であるため、脳卒中の発症・再発予防には降圧療法が重要である。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。

本研究では、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でアンケートを行い、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

臨床医が日常の診察の際に、どのように降圧療法を選択しているのかを知るため、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 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。有効回答率は、81.6%（120 名 / 147 名）であった。

・ B. 2. 調査期間

2009 年 2 月 2 日から 2 月 11 日にかけて、調査依頼の配信をインターネット上でを行い回答を得た。

アンケート質問項目に関しては、表 1 に示す。

・ B. 3. 調査対象

卒後 40 年未満で回答を得た 120 名の属性を以下に示す。

- ・ 回答者の卒後年数は、20 年から 25 年が最も多く、次いで 15 年から 20 年の医師からの回答が多かった。卒後 10 年から 25 年の者が大半を占めていた（(図 1)）。

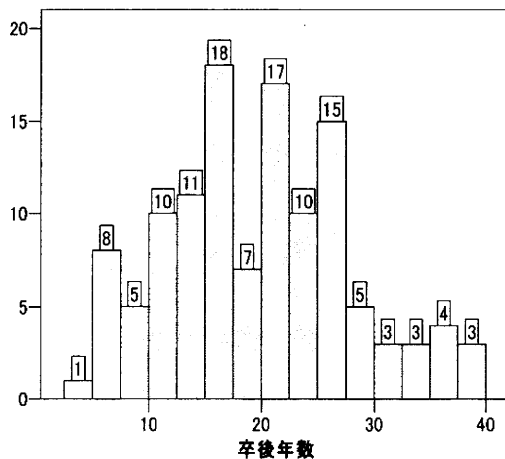


図 1. 回答者の卒後年数

- ・ 性別は、103 名（85.8%）が男性であり、女性は 17 名（14.2%）で

あった。

- ・ 勤務形態としては病院勤務医が 64.2%をしめ、開業医は 26.7%であった。
- ・ 勤務先としては、大学病院、国立・都道府県立病院または市町村立病院の順であり、それぞれ 33%、22%であった。これら以外の医療施設に勤務するものが、45%を占めていた。
- ・ 勤務先の病床数は、200 床未満、200-399 床、400-799 床、800 床以上の順であり、それぞれ 27、16、19、15 回答であった。
- ・ 専門とする診療科別では、62 名（51.7%）が一般内科系であり最多であった。ついで、消化器内科系（20 名、16.7%）、循環器内科系（13 名、10.8%）であり、神経内科系は、5 名（4.2%）であった（図 2）。

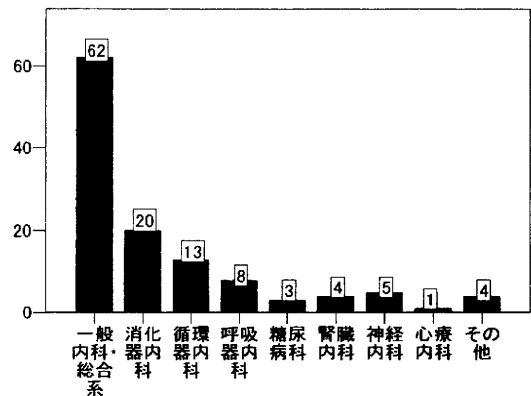


図 2. 専門診療科

- ・ 勤務先地域であるが、東京 23 区は 20 名（16.7%）であり、政令指定都市 25 名（20.8%）、中核都市 16 名（13.3%）であった。約半数の 59 名がその他の都市や、群・町村であった。このことから、都市部で勤務するものとそうでないものがほぼ半数ずつであったことが分かる。

さらに、次に示す 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 χ^2 乗を用いて検定した。P < 0.05 を有意とした。

・ 卒後経験年数

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

・ 勤務形態

病院勤務医	開業医他
77 名 (64.2%)	43 名 (35.8%)

・ 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
26 名 (21.6%)	51 名 (42.5%)

・ 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%)

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. 基礎的実験

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。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。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

- ・ 降圧薬を処方する際に参考にする血圧は、92 名 (76.7%) が家庭で測定した血圧を参考として、降圧薬を処方していた。28 名 (23.3%) は、診察時の血圧を参考にしてしていると回答した。
- ・ 合併症のない高血圧患者において、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、130 以上 140 未満が最多であり (71 名、59.2%)、ついで 120 以上 130 未満 (27 名、22.5%) であった。
- ・ 合併症のない 65 歳未満の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方する際の第一選択薬は、57 名 (47.5%) が ARB と回答した。続いて、Ca 拮抗薬 (42 名、35.0%)、ACE 阻害薬 (15 名、12.5%) の順であった。利尿薬や β 遮断薬を選んだ者はともに 3 名 (2.5%) と極わずかであった。
- ・ 合併症のない 65 歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方する際の第一選択薬は、62 名 (51.7%) が ARB と回答した。続いて、Ca 拮抗薬 (41 名、34.2%)、ACE 阻害薬 (13 名、10.8%) の順であった。利尿薬や β 遮断薬を選んだ者はともに 2 名 (1.7%) と極わずか

であった。この傾向は、65歳未満の合併症のない患者に対するものとほぼ同じであった。このことから、合併症のない本態性高血圧患者に対する降圧薬の選択に際しては、年齢はあまり考慮されていないことが分かる。

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

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

- ・ 脳梗塞の再梗塞を予防する必要がある65歳以上の高血圧患者に対する第一選択薬は、60名(50.0%)がARBと回答した。次いでCa拮抗薬(48名、40.0%)、ACE阻害薬(11名、9.2%)の順であった。β遮断薬を選んだ者は1名(0.8%)いたが、利尿薬や遮断薬を選ぶものはいなかった。

また、その理由に関しては、「合

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

- ・ 高齢者(65歳以上)の高血圧に対して、降圧薬による降圧療法は脳血管障害(脳梗塞、脳出血)の初発および再発の予防に効果があるかとの質問に対しては、117名(97.5%)が、「効果がある」と回答した。
- ・ また、脳血管障害合併(慢性期)高血圧における降圧療法は、脳血管障害の再発に対して予防効果があるかとの質問に対しても、118名(98.3%)が「効果がある」と回答した。このことから、降圧療法が脳血管障害に対して予防効果が大きいと広く認識されていることが判明した。
- ・ 収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害(急性期)がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、28名(23.3%)が「130以上140未満」と回答し最多であった。次いで、「140以上150未満」「150以上160未満」と回答したものがともに26名(21.7%)であった。「170以上180未満」を選ぶ者が13名(10.8%)、「180以上」を選ぶ者が9名(7.5%)存在し、急性期には必ずしも早急に血圧を下げないようにしている医師もいることが判明した。
- ・ 収縮期血圧180mmHgで、脳血管障害(急性期)がある高血圧患者に対して、降圧療法を行う際に目標とする収縮期血圧は、64名(53.3%)が

「130 以上 140 未満」と回答し最多であった。次いで、「120 以上 130 未満」と回答したものが 29 名 (24.2%)、「140 以上 150 未満」が 18 名 (15.0%) であった。「170 以上 180 未満」、「180 以上」を選ぶ者はともに 1 名 (0.8%) であった。急性期には必ずしも早急に血圧を下げないようにしていた医師も、慢性期には血圧をコントロールし 140 前後に維持することを目標としていることがわかる。

● 2 群間での分析

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。

【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。

【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。

【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。この傾向は、65 歳未満の合併症のない患者に対するものとはほぼ同じであった。このことから、合併症のない本態性高血圧患者に対する降圧薬の選択に際しては、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。

【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。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。

【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。

【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った。

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。

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。

【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。

【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。

【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。この傾向は、65歳未満の合併症のない患者に対するものと同様であった。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。

【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=0.038、図3)。

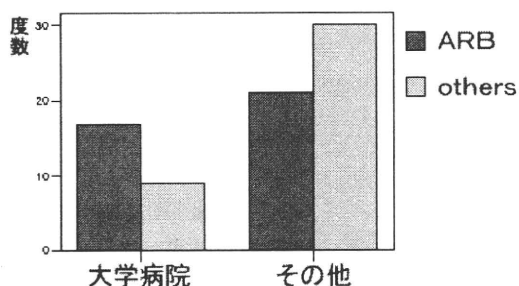


図3. 第一選択薬としてのARB選択 (65歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

【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。

【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。

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。

【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4)。

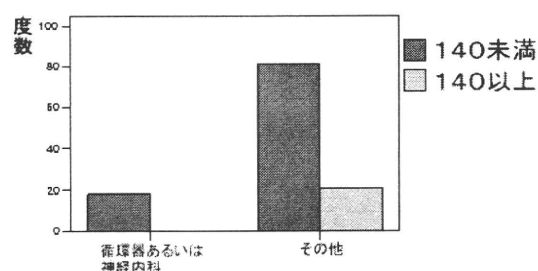


図4. 降圧療法で目標とする血圧(専門性別)

【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

【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5)。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。

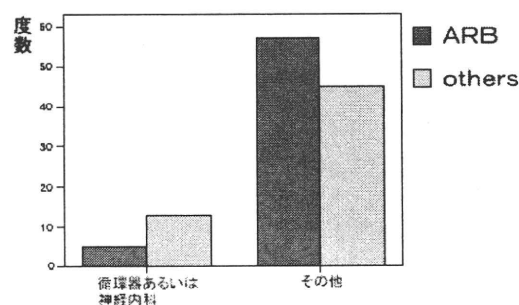


図5. 第一選択薬としてのARB選択

(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=.014、図6)。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。

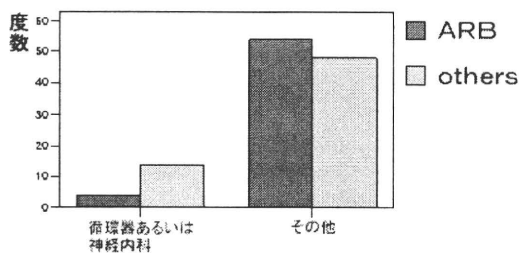


図6. 第一選択薬としてのARB選択(65歳以上の脳梗塞の初発予防に対して)

【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。

【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。

・ C. 2. 実験結果

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

培養したところ、低酸素下でも細胞は増殖した。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。

・ D. 考察

本研究では、臨床の現場で働く医師の降圧治療における薬剤の使用や目標とする血圧等に関する意識調査を行い、現在一般的に行われている降圧療法の実態を把握することを目的として120名の医師に調査を行った。

その結果、家庭で測定された血圧を参考にすることで、白衣高血圧に対しても留意した診察が大多数の医師によって行われていることが確認できた。しかし、大学病院勤務医では家庭で測定した血圧を参考としている医師の割合が有意に少なかった。

また、降圧目標も高血圧治療ガイドラインが推奨する140未満に多くの医師が従って行っている事が判明した。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。

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

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

合併症のない高齢者に対する第一選択薬の傾向と高齢者の脳梗塞の初

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

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。

医師の卒後経験年数、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結果では、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。

・ E. 結論

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

・ F. 学会発表

なし。

・ H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. 質問項目

【アンケート対象者自身について】

問 1. あなたは医師免許取得後何年
目ですか。

() 年目

問 2. あなたの性別をお聞かせ下
さい。(単一回答)

- ①男
- ②女

問 3. あなたの現在の業務の種別を
以下からひとつだけ選んでくださ
い。(単一回答)

- ①病院勤務医
- ②開業医
- ③その他 ()

問 4. (問 3 で①を選択した方
のみ) あなたが現在主に勤務する病
院の種別を以下からひとつだけ選
んでください。(単一回答)

- ①大学病院
- ②国立・都道府県立または市町村
立病院
- ③その他の病院

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

- ①200床未満
- ②200-399床
- ③400-799床
- ④800床以上

問 6. あなたの現在の主な診療科を
以下からひとつだけ選んでくださ
い。(単一回答)

- 1. 一般・総合系(一般内科、家
庭医療、総合診療、地域医療など)
- 2. 消化器内科
- 3. 循環器内科
- 4. 呼吸器内科
- 5. 内分泌内科

6. 代謝内科

7. 糖尿病科

8. 腎臓内科

9. 神経内科

10. 心療内科

11. その他 ()

問 7. あなたが現在主に勤務する医
療施設の地域を以下からひとつだ
け選んでください(単一回答)

- ①東京23区
- ②政令指定都市(札幌市, 仙台市,
さいたま市, 千葉市, 横浜市, 川
崎市, 新潟市, 静岡市, 浜松市,
名古屋市, 京都市, 大阪市, 堺市,
神戸市, 広島市, 北九州市, 福岡
市)
- ③中核都市(函館市, 旭川市, 青
森市, 盛岡市, 秋田市, 郡山市,
いわき市, 宇都宮市, 川越市, 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 1 0. 合併症のない 65 歳未満の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。ここでの合併症とは、脳血管障害・心血管障害・糖尿病・慢性腎疾患をさします。(単一回答)

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

問 1 1. 合併症のない 65 歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。ここでの合併症とは、脳血管障害・心血管障害・糖尿病・慢性腎疾患をさします。(単一回答)

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

問 1 2. 脳梗塞の初発を予防するために 65 歳以上の本態性高血圧患者に対して降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。(単一回答)

- ① ARB

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

問 1 3. 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 1 4. 脳梗塞の再梗塞を予防する必要のある 65 歳以上の高血圧患者に対して、降圧薬を処方するとしたら、あなたはどれを第一選択として選びますか。(単一回答)

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

問 1 5. 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 1 6. 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

総合分担研究報告書

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 エビデンスの創出に関する研究

分担研究者 山野 繁 奈良県総合リハビリテーションセンター 診療部長

研究要旨

本研究は、脳卒中発症・再発予防のためのより有効なエビデンスを創出するために、脳卒中を含む脳血管障害の診断が確定した高齢者高血圧症例（心房細動症例を除く）1000例を対象にMR I を実施し、アンジオテンシンII受容体ブロッカー（ARB）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（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。当センターにおいて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% (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。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

当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

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グ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。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。当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、当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

当施設では、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

MR I を用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な
降圧治療のエビデンスの創出に関する研究

研究分担者 堀井 学 講師 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926例の症例を登録し、エントリーを終了した。

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 22 年度は、本研究の3年目として症例の組み入れを継続し、ランダム化研究において目標症例数を達成したことから症例のエントリーを終了した。ランダム化研究には平成 23 年 1 月末までに奈良県立医科大学およびその関連病院が 352 例、慶應義塾大学およびその関連病院で 30 例、熊本大学およびその関連病院で 13 例の症例が、計 395 例がエントリーされた。ランダム化研究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 510 例、熊本大学およびその関連病院が 21 例であり、総計 531 例のエントリーがなされた。ランダム化研究と観察研究合わせて 926 例が本研究に登録され、症例の登録は平成 23 年 1 月末をもって終了した。今回、登録されたランダム化研究 395 例の患者背景について検討した。

(1) ACEI と ARB の群分け

ランダム化研究では、ACEI 群が 196 例で ARB 群が 199 例であり、両群で 395 例であった。また、観察研究では、ACEI 群が 186 例で ARB 群が 345 例であり、両群で 531 例であった。

(2) 登録患者の背景

表に登録患者の背景を示した。平成 23 年 3 月末までの登録時調査票を基に解析した。

ランダム化研究では、年齢は ACEI 群が平均（以下同）76.1 歳で ARB 群が 75.2 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 57.7%、57.8%と差がなかった。登録時の血圧は、ACEI 群が 140.4 / 76.2 mmHg であり、ARB 群が 142.0 / 77.1 mmHg と両群間で有意差はなく、脈拍数は ACEI 群が 73/分であり、ARB 群が 71/分であり両群間に差はなかった。

(3) 登録患者のリスクファクターと既往症

ランダム化研究での年齢、性別、登録時血圧、登録時脈拍数、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。一方、血液検査データでは、ヘモグロビン値、尿酸値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、血糖値、および血清クレアチニン値は、ACEI 群と ARB 群の両群間に差はなかった。

D. 考察

今回、ランダム化研究において目標症例数の 350 例を達成し、平成 23 年 1 月末で本研究のエントリーを終了した。本稿ではランダム化研究にエントリーされた 395 例の登録時の患者背景につき解析した。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。観察研究のエントリーも平成 23 年 1 月でランダム化研究と同時に終了し、ACEI 群 186 例、ARB 群 345 例のエントリーがあり、目標の 650 例には少し及ばなかったが 531 例の登録がなされた。ランダム化研究と観察研究を合わせて 926 例のエントリーがあった。

E. 結論

平成 23 年 1 月までに本試験に 926 例が登録され、ランダム化研究の 345 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. 健康危惧情報

特になし

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 |

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	
齋藤 能彦・堀井 学	<u>Saito Y.</u> , Kishimoto I, Nakao K.	Roles of Guanylyl Cyclase-A Signaling in Cardiovascular System.	Canadian J Physiology and Pharmacology.	in press		2011	
	Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sakuma M, <u>Saito Y.</u> for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators.	Differential Effect of Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Diabetic Management: A Subanalysis of the JPAD Trial.	Diabetes Care.	in press			2011
	Okayama S, Soeda T, Seno A, Watanabe M, Nakajima T, Uemura S, <u>Saito Y.</u>	Rare Concurrence of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy and Effusive Constrictive Pericarditis.	The Open Cardiovascular Medicine Journal.	in press			2011
	Okayama S, Seno A, Soeda T, Takami Y, <u>Horii M.</u> , Uemura S, <u>Saito Y.</u>	Myocardial hypoperfusion detected by cardiac computed tomography in an adult patient with heart failure after classic repair for corrected transposition of the great arteries.	Acta Cardiologica.	in press			2011
	Sakan H, Okayama S, Uemura S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, <u>Horii M.</u> , Fujimoto S, <u>Saito Y.</u>	Atrial right-to-left shunt without pulmonary hypertension in a patient with biventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by ventricular and atrial septal defects.	Internal Medicine.	in press			2011
	Okayama S, Somekawa S, Uemura S, Kubota Y, <u>Saito Y.</u>	Feasibility of evaluating epicardial fat using dual gradient-echo in-phase and opposed-phase magnetic resonance imaging.	Acta Radiologica.	in press			2011
	<u>Saito Y.</u> , Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y.	Low-dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Reduced Glomerular Filtration Rate: Subanalysis from the JPAD Trial.	Diabetes Care.	34	280-285		2011
	Li Y, <u>Saito Y.</u> , Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Horiuchi M, Murray M, Nakao K.	Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A.	Br J Pharmacol.	159	1133-42		2010
	Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, <u>Saito Y.</u> , Nakao K.	Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity.	Metabolism.	59	1241-51		2010
	Uesugi Y, Kawata H, Jo J, Saito Y, Tabata Y.	An ultrasound-responsive nano delivery system of tissue-type plasminogen activator for thrombolytic therapy.	J Control Release.	15	269-77		2010
	Uemura S, Onoue K, <u>Saito Y.</u>	Letter by Di Marco and Brand regarding article, "Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis"	Circulation.	122	e416		2010

齋藤能彦・堀井学	Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, <u>Saito Y.</u>	Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation.	Clin Nephrol.	74	384-8	2010
	<u>Saito Y.</u>	Still Searching for a New Therapeutic Strategy for Acute Myocardial Infarction.	Circ J.	25	2290-2	2010
	Soejima H, Morimoto T, <u>Saito Y.</u> Ogawa H.	Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD	Thromb Haemost.	104	1085-8	2010
	<u>Saito Y.</u>	Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use.	J Cardiol.	56	262-70	2010
	Soeda T, Okayama S, Seno A, Kawakami R, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, <u>Saito Y.</u>	Contrast-enhanced computed tomographic and echocardiographic detection of intra-aortic free floating thrombus causing acute myocardial infarction	J Cardiovasc Comput Tomogr.	25-Sep		2010
	Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, <u>Saito Y.</u> Okamoto N, Kurumatani N, Namba N, Kitaoka T, Ozono K, Sakai T, Hataya H, Ichikawa S, Imel EA, Econs MJ, Nabeshima Y.	Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects.	Biochem Biophys Res Commun.	30	513-8	2010
	Onoue K, Zaima N, Sugiura Y, Isojima T, Okayama S, <u>Hori M.</u> Akai Y, Uemura S, Takemura G, Sakuraba H, Sakaguchi Y, Setou M, <u>Saito Y.</u>	Imaging Mass Spectrometry to Accurately Diagnose Fabry's Disease.	Circ J.	24	221-3	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, Onoue K, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Fujimoto S, <u>Saito Y.</u>	Clinical significance of papillary muscle late enhancement detected via cardiac magnetic resonance imaging in patients with single old myocardial infarction.	Int J Cardiol.	7	73-9	2010
	Okayama S, Uemura S, Sugimoto H, Enomoto S, Onoue K, Omori S, Soeda T, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Kubota Y, <u>Saito Y.</u>	Dual Gradient-echo In-phase and Opposed-phase Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Lipomatous Metaplasia in Patients with Old Myocardial Infarction.	Magn Reson Med Sci.	9	85-9	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, Seno A, Onoue K, Ishigami K, <u>Hori M.</u> <u>Saito Y.</u>	Congenital isolated biventricular diverticula evaluated by cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging.	Heart Lung Circ.	19	630-2	2010
Okayama S, Fujimoto S, Tsutsumi T, Onoue K, <u>Hori M.</u> Uemura S, Sakaguchi Y, <u>Saito Y.</u>	A pediatric case of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction incidentally detected by electrocardiography.	Journal of Cardiology Cases.	in press		2010	
Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M, Asai O, Samejima K, Sakan H, Terada M, Hasegawa H, Nose M, <u>Saito Y.</u>	Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models.	Am J Physiol Renal Physiol.	299	F207-16	2010	

齋藤能彦・堀井学	Kubo A, Kim Y, H, Irion S, Kasuda S, Takeuchi M, Ohashi K, Iwano M, Dohi Y, Saito Y, Snodgrass R, Keller G.	The Homeobox Gene HEX Regulates Hepatocyte Differentiation from ES cell-Derived Endoderm.	Hepatology.	51	633-41	2010
	Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okamura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T.	A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia.	J Atheroscler Thromb.	26	131-40	2010
	Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y.	Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	J Cardiovasc Comput Tomogr.	4	62-5	2010
	Okayama S, Uemura S, Watanabe M, Morikawa Y, Onoue K, Soeda T, Iwama H, Somekawa S, Takeda Y, Uramoto H, Kobayashi Y, Saito Y.	Novel application of black-blood echo-planar imaging to the assessment of myocardial infarction.	Heart and Vessel.	25	104-12	2010
	Okayama S, Kawata H, Sung JH, Okada S, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Uemura S, Saito Y.	Dual-single photon emission computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate dissimilar features of apical hypertrophic cardiomyopathy.	Cardiol J.	17	306-11	2010
	Okayama S, Matsui M, Somekawa S, Iwano M, Saito Y.	Non-contrast MRI for the evaluation of hydronephrotic and dysfunctioning kidney secondary to testicular cancer.	Ren Fail.	31	153-158	2009
	Nakagawa H, Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Matsui K, Saito Y, Yasue H.	Coronary spasm preferentially occurs at branch points : An angiographic comparison with atherosclerotic plaque.	Circ Cardiovasc Intervent.	2	97-104	2009
	Takeda Y, Uemura S, Iwama H, Imagawa K, Nishida T, Onoue K, Takemoto Y, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Takaoka M, Kawata H, Kubo A, Horii M, Nakajima T, Saito Y.	Treatment with recombinant placental growth factor (PlGF) enhances both angiogenesis and arteriogenesis and improves survival after myocardial infarction.	Circ J.	73	1674-1682	2009
	Somekawa S, Imagawa K, Naya N, Takemoto Y, Onoue K, Okayama S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Uemura S, Mochizuki N, Saito Y.	Regulation of aldosterone and cortisol production by the transcriptional repressor neuron restrictive silencer factor.	Endocrinology.	50	3110-3117	2009
Takemoto Y, Kawata H, Soeda T, Imagawa K, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto M, Fujimura Y, Jo J, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y.	Human placental ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase gene transfer via gelatin-coated stents prevents in-stent thrombosis.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	29	857-862	2009	