

「細動脈硬化の評価指標に関する後ろ向き研究」 研究計画書

1) 研究の目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究の目的は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血症例を対象に、頸動脈エコーのみで得られる指標（内中膜厚、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の pulsatility index）および脈波伝播速度を多施設で後ろ向きに集計し、各病型との関連性について解析し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することである。粥状硬化の指標としては、頸動脈の内中膜厚、プラークスコアがこれまでの研究でも頻繁に用いられている。細動脈硬化の指標としては、末梢血管抵抗を表す pulsatility index、脳血管反応性を選択した。さらに脈波伝播速度は大血管の硬さを表す指標であるが、ラクナ梗塞やアルブミン尿との関連があることから、脳や腎臓の細動脈効果を反映すると考えられている。

2) 研究責任者および研究組織

1) 研究責任者

長束一行（国立循環器病研究センター・脳神経内科部長）

2) 研究施設および代表者

国立循環器病研究センター脳神経内科（部長・長束一行）

東京女子医科大学神経内科（教授・内山真一郎）

広島大学神経内科（教授・松本昌泰）

東邦大学医学部医学部教育開発室（教授・藤代健太郎）

大阪大学神経内科（准教授・北川一夫）

獨協医科大学神経内科（講師・竹川英宏）

福井大学神経内科（助教・山村修）

大阪医療センター脳卒中内科（医長・多賀谷昌史）

3) 研究の対象および方法

1) 対象

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血の既往のある患者で、2008年6月から2010年5月までに頸動脈エコー検査を行った症例。

2) 方法

上記対象の診療録より、観察項目として年齢、性別、危険因子、血液検査（脂質、腎機能）、尿蛋白、内服薬、脳卒中病型分類、頭部 MRI、頭部 MRA 所見、脈波伝播速度についてデータ収集する。

統計解析に関しては、まず脳卒中病型を評価項目として、これらを粥状硬化の指標（頸動脈エコーでの IMT、プラークスコア）および細動脈硬化の指標（頸動脈血流波形の pulsatility index、脈波伝播速度）で区別可能かを判定する。

3) 研究デザイン

多施設共同後ろ向きコホート試験

4) データ集積

各施設で作製したデータを連結可能匿名化し、国立循環器病研究センター中央事務局で収集し解析を行う。データの保管は脳神経内科部長室内のパスワードで管理され移動不可能なコンピューターで管理され、データベースの操作も ID、パスワードで保護する。データの管理者は主任研究者の長束で、多施設からのデータの受け渡しは個人情報を消去したデータを CD に記録し、配送の確認が可能な郵送方法で行う。

5) 目標症例数

過去にこのように多角的な動脈硬化指標を同時に収集・解析した報告がないので具体的な設定根拠となるものはないが、各施設の検査実績についての調査から800例程度はデータ収集が可能と考えた。

6) 研究期間

2011年2月～2012年3月31日

7) 研究計画等の開示

国立循環器病研究センターのホームページに研究計画を開示する。

8) 予測される危険性

過去の診療録などからのデータ収集のみであるので、危険性はない。

9) 被験者の利益及び不利益

本研究により直ちに被験者が得られる利益、不利益はないが、将来この研究で個々の症例について至適な治療法が見つかる可能性がある。

10) 研究の公表

本研究は過去の診療記録から得た情報のみを解析するため患者からの同意は疫学研究に関する倫理指針より必要としないが、国立循環器病研究センターのホームページに情報公開文書を掲載して公表を行う。情報公開文書により情報提供を希望しない場合には、その患者の情報を破棄する。

11) 費用負担に関する事項

この研究に必要な費用は、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金「動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究」（主任研究者：長東一行）から支出される。

12) 知的所有権に関する事項

この研究の結果として特許権等が生じた場合、その権利は国、共同研究機関及び研究遂行者などに属し、協力患者には属さない。またその特許権等に関して生じうる経済的利益についても協力患者には権利はない。

13) 倫理的配慮

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行う。

調査結果は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。



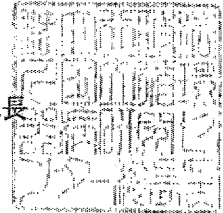
(様式6)

研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成23年1月14日

脳神経内科部長 長東 一行 殿

国立循環器病研究センター総長



貴殿から申請のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	M22-66
研究課題名	細動脈硬化の評価指標に関する後ろ向き研究
判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
条件・勧告 或いは理由	・研究計画等に問題はない。

「細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究」 研究計画書

1) 協力の任意性と撤回の自由

この調査は強制的なものではなく、したがってこの調査への参加を断っても患者への不利益が生じることはない。またいったんこの調査に参加したあと、途中でやめることも自由である。

2) 研究の目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究の目的は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血症例を対象に、頸動脈エコーのみで得られる指標（内中膜厚、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の pulsatility index）、脈波伝播速度、脳血管反応性を多施設で前向きに調査・集計し、各病型との関連性について解析し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することである。粥状硬化の指標としては、頸動脈の内中膜厚、プラークスコアがこれまでの研究でも頻繁に用いられている。細動脈硬化の指標としては、末梢血管抵抗を表す pulsatility index、脳血管反応性を選択した。さらに脈波伝播速度は大血管の硬さを表す指標であるが、ラクナ梗塞やアルブミン尿との関連があることから、脳や腎臓の細動脈効果を反映すると考えられている。また1年後に再検査が可能な症例は1年後に同様の項目について再検し、1年間の治療による影響や再現性を解析する。

3) 研究責任者および研究組織

1) 研究責任者

長束一行（国立循環器病研究センター・脳神経内科部長）

2) 研究施設および代表者

国立循環器病研究センター脳神経内科（部長・長束一行）

国立循環器病研究センター予防検診部（部長・宮本恵宏）

国立循環器病研究センター予防検診部（医長・小久保喜弘）

東京女子医科大学神経内科（教授・内山真一郎）

広島大学神経内科（教授・松本昌泰）

東邦大学医学部医学部教育開発室（教授・藤代健太郎）

大阪大学神経内科（准教授・北川一夫）

獨協医科大学神経内科（講師・竹川英宏）

福井大学神経内科（助教・山村修）

大阪医療センター脳卒中内科（医長・多賀谷昌史）

4) 研究の対象および方法

1) 対象

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、無症候性脳血管狭窄症のある患者（急性期・慢性期を問わない）で、2011年2月（倫理委員会承諾後）から2012年12月までに当研究の説明を行い同意の得られた症例（文書および口頭説明で同意書は不要であるが、診療録に記載する）。

2) 方法

上記対象の診療録より、観察項目として年齢、性別、危険因子、血液検査（脂質、腎機能）、尿蛋白、内服薬、脳卒中病型分類、頭部MRI、頭部MRA所見についてデータ収集する。また対象者は全例に頸動脈エコー検査、脈波伝播速度の計測を行い、側頭部より経頭蓋ドプラー検査で頭蓋内主要血管の血流波形が得られる症例では、血流波形の pulsatility index および、息こらえ法による脳血管反応性を計測する。これらの検査は脳血管障害の評価として日常診療で行われる検査項目であり、保険収載もされている。1年後の再評価が可能な症例は、1年後に同項目の検査を実施する。

1年後の再評価は入外を問わないが、観察項目が11ヶ月後から13ヶ月以内に施行される必要がある。

統計解析に関してはまず脳卒中病型を評価項目として、これらを粥状硬化の指標（頸動脈エコーでの IMT、プラークスコア）および細動脈硬化の指標（頸動脈血流波形の pulsatility index、経頭蓋ドプラー一方による頭蓋

内動脈の pulsatility index と脳血管反応性、脈波伝播速度)で区別可能かを判定する。1年後再評価が可能な症例では、急性期例では投薬内容による変化、特に細動脈硬化の指標が改善するかについて注目して解析を行い、慢性期の症例では再現性に注目して解析を行う。

3) 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究

5) データ集積

各施設で作製したデータを連結可能匿名化し、国立循環器病研究センター中央事務局で収集し解析を行う。データの保管は脳神経内科部長室内のパスワードで管理され移動不可能なコンピューターで管理され、データベースの操作も ID、パスワードで保護する。データの管理者は主任研究者の長束で、他施設からのデータの受け渡しは個人情報情報を消去したデータを CD に記録し、配送の確認が可能な郵送方法で行う。

また2002～2008年に頸動脈エコーおよび脈波伝播速度検査を実施した吹田研究登録者から、症例者数の2倍(約800例)を性、年齢などのマッチングによる無作為抽出を行いコントロール群とする。

6) 目標症例数

各施設の検査実績についての調査から 400 例程度はデータ収集が可能と考えた。

7) 研究期間

2011 年 2 月～2013 年 3 月

2011 年 12 月以降の登録症例は再検査を行わない。

8) 研究計画等の開示

研究対象者から要請があれば研究計画を開示する。

9) 予測される危険性

診察録からの情報と、経頭蓋ドプラー検査や脈波伝播速度は通常の臨床で行われる非侵襲的な検査であるので危険性はない。

10) 被験者の利益及び不利益

本研究により直ちに被験者が得られる利益、不利益はないが、将来この研究で個々の症例について至適な治療法が見つかる可能性がある。

11) 費用負担に関する事項

この研究に必要な費用は、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金「動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究」(主任研究者：長束一行)から支出される。

12) 知的所有権に関する事項

この研究の結果として特許権等が生じた場合、その権利は国、共同研究機関及び研究遂行者などに属し、協力患者には属さない。またその特許権等に関して生じうる経済的利益についても協力患者には権利はない。

13) 倫理的配慮

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行う。

調査結果は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。

「細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究」への参加についてのごお願い

1. 研究への協力の任意性と撤回の自由

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。参加したくない場合は、遠慮なくお断りください。また、研究に参加しなくても、今後のあなたの治療において不利益になるようなことはありません。また、一度同意した場合でも、途中でやめたい場合は、いつでも同意を取り消すことができ、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

2. 研究調査の目的及び内容

【目的】

脳卒中は多くの場合、動脈硬化が原因で発症しますが、動脈硬化にも種類があり太い血管が主に障害される粥状硬化と、細い血管が主に障害される細動脈硬化に分かれます。粥状硬化は太い血管ですので評価する方法がたくさんありますが、細動脈硬化は0.1-0.2mm程度の血管が対象ですので直接検査で見ることが困難で、まだ確立した評価法がありません。この研究では、粥状硬化と細動脈硬化を評価できる可能性のある検査を複数行い、両者を区別できるかどうかについて研究します。

【内容】

(1) 対象

登録期間中に脳卒中で入院された患者さんが対象です。過去の脳卒中や無症候の患者さんも含まれます。

(2) 調査方法

1) 初回検査

検査項目は通常脳卒中の診断のため行われている検査で、採血（一般、生化学）、尿検査、頭部MR検査、脈波伝播速度、頸動脈エコー検査、経頭蓋ドプラ検査です。全て一般的に動脈硬化の診断のために行われている検査で危険性はありません。経頭蓋ドプラ検査は頭の中の太い血管の血流速度を測る検査です。うまく取れない方もいますので、全員にさせていただくわけではありませんが、途中で出来るだけ長く（少なくとも20秒以上）息を止めていただく必要がありますので、ご協力宜しくお願いいたします。

2) 再検査

1年後再検査が可能な方は、同様の検査を外来か短期間の入院で行っていただき、1年間の変化をみます。

3) 研究責任者および研究組織

- ・研究責任者 長束一行(国立循環器病研究センター・脳神経内科部長)
- ・研究施設
 - 国立循環器病研究センター脳神経内科
 - 東京女子医科大学神経内科
 - 広島大学神経内科
 - 東邦大学医学部医学部教育開発室

大阪大学神経内科
獨協医科大学神経内科
福井大学神経内科
大阪医療センター脳卒中内科

登録期間は平成 23 年 2 月から平成 24 年 12 月までです。

3. 研究計画等の開示

あなたが希望される場合、この研究計画の内容を見ることができます。

4. 予想される危険性及びその対応

この研究では通常一般的に行われている侵襲のない検査を行うだけです。特に予想される危険性はありません。

5. 参加者にもたらされる利益及び不利益

調査に協力することにより起こりうる不利益は特に考えられません。

6. 個人情報の保護

この調査にご協力いただいた場合、疫学研究に関する倫理指針に基づきプライバシーは固く守ります。研究調査のデータ及び結果は、目的以外には使用することはありません。また調査結果を論文やその他の方法で公表する際、匿名性を厳守いたします。データの保管はデータ管理者のパスワードで管理され移動不可能なコンピューターで管理され、データベースの操作も ID、パスワードで保護いたします。他施設からのデータの受け渡しは個人情報を消去したデータを CD に記録し、配送の確認が可能な郵送方法で行います。

7. 研究調査結果の公表

調査結果は、学会発表や、雑誌などで公表されることがありますが、その際には匿名化により個人の特定はできなくなります。

8. 知的所有権に関すること

この調査の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利はありません。

9. 費用負担に関すること

この調査に参加することで、新たな費用負担は生じません。

10. 倫理的配慮

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会などで研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面から審議され承認されており、承認された研究計画書に従って行います。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

問い合わせ先：国立循環器病研究センター
吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012
脳神経内科部長 長束一行

「細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究」への参加に関する同意書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者) 所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私 () は、「細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究」(主任研究者 長東一行) に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 個人情報の保護
- ・ 研究成果の公表
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 費用負担に関すること

平成 年 月 日

研究参加者

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏 名 _____ (研究参加者との関係)

(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () - _____

<情報公開文書>

細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究

当院では厚生労働科学研究*として、脳卒中で入院された方の脳卒中の種類と動脈硬化との関連を調査する研究を行っています。2008年6月から2010年5月までに脳卒中で入院された患者様を対象に、年齢、性別、血液検査（脂質、腎機能）、危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症）、動脈硬化の検査（頸動脈エコー、脈波伝播速度）、頭部MR検査などの検査結果と脳卒中の種類との関係について調査しています。

この調査では、集計、解析の際に匿名化して情報を取り扱うこととし、患者様の個人情報と厳重に保護し、患者様に不利益が生じないように配慮しています。この調査によって得られた情報は、研究の目的以外には使用いたしません。また、原則的に診療録（カルテ）のみの調査であり、電話や手紙等で患者様に直接、病状を尋ねることはありません。

対象に該当する患者様で、この調査について疑問または情報提供拒否のご意見がございましたら、脳神経内科長東（内線2322）までお知らせください。ご連絡がない場合には、貴重なデータとして本研究に活用させていただきます。診療技術の向上のため、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

研究対象者

2008年6月1日から2010年5月31日の2年間に、脳卒中により入院された患者様

研究期間

2011年2月から2012年3月まで

国立循環器病研究センター 脳神経内科 長東一行

* 平成22年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究」

主任代表者：国立循環器病研究センター 脳神経内科 長東一行

事務局：国立循環器病研究センター 脳神経内科部長室

電話：06-6833-5012（内線 2322）



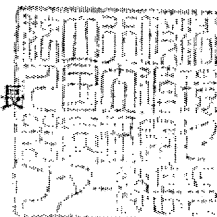
(様式6)

研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成23年1月14日

脳神経内科部長 長東 一行 殿

国立循環器病研究センター総長



貴殿から申請のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	M22-65
研究課題名	細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究
判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
条件・勧告 或いは理由	・研究計画等に問題はない。

研究成果英文一覽
(平成22年、23年分)

研究成果英文一覧（平成 22 年、23 年度分）

Yamasaki Y, Katakami N, Furukado S, Kitagawa K, Nagatsuka K, Kashiwagi A, Daida H, Kawamori R, Kaku K: Long-term effects of pioglitazone on carotid atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *J Atheroscler Thromb*, 17:1132-1140, 2010.

Nakamura T, Tsutsumi Y, Shimizu Y, Uchiyama S: Renin-angiotensin system blockade safely reduces blood pressure in patients with minor ischemic stroke during the acute phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.19:435-440, 2010.

Yano C, Iwata M, Uchiyama S: Risk factors for small cortical infarction on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 20:68-74, 2010.

Uchiyama S, Shibata Y, Hirabayashi T, Mihara B, Hamashige N, Kitagawa K, Goto S, Origasa H, Shimada K, Kobayashi H, Isozaki M, Ikeda Y; J-TRACE Investigators: Risk factor profiles of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation: a Japanese Multicenter Cooperative Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 19:190-197, 2010.

Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*. 41:1440-1444, 2010.

Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, Sugawara M, Goto Y, Yamada N, Gikawa S, Ando K, Ishizuka N, Yamazaki T, Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y: Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)-a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J*. 159:361-369.e4, 2010.

Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Goto S, Origasa H, Shimada K, Uchiyama S, Hirabayashi T, Koretsune Y, Ono S, Hasegawa T, Sasagawa Y, Kaneko Y, Ikeda Y; J-TRACE Investigators: Sex-related differences in the risk factor profile and medications of

patients with atrial fibrillation recruited in J-TRACE. *Circ J.* 74:650-654, 2010.

Sueda Y, Naka H, Ohtsuki T, Kono T, Aoki S, Ohshita T, Nomura E, Wakabayashi S, Kohriyama T, Matsumoto M: Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/lacunar infarction and previously detected microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31: 1498-1503, 2010.

Funaki T, Iihara K, Miyamoto S, Nagatsuka K, Hishikawa T, Ishibashi-Ueda H: Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2011;53:977-983.

Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, et al: The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:601-613.

Uchiyama S: Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. *Cardiovasc Ther* : 2011 ;29:e100-e111.

Ishihara A, Miyachi T, Nakamura T, Ohtsuki T, Kimura Y, Kihara K, Yamawaki T, Matsumoto M : Relationship between 3-O-methyldopa and the clinical effects of entacapone in advanced Parkinson ' s disease. *Hiroshima Univ Med* 60:57-62, 2011.

Aoki S, Ohtsuki T, Hosomi N, Sueda Y, Kono T, Yamawaki T, Matsumoto M : Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). *Hypertens Res* 34:617-622, 2011.

Okazaki S, Sakaguchi M, Hyun B, Nagano K, Tagaya M, Sakata Y, Sakaguchi T, Kitagawa K: Cerebral Microbleeds Predict Impending Intracranial Hemorrhage in Infective Endocarditis. *Cerebrovascular Diseases* 32:483-488, 2011.

Kokubo Y: Associations of impaired glucose metabolism and dyslipidemia with cardiovascular disease: What have we learned from Japanese cohort studies for individualized prevention and treatment? *EPMA Journal.* 2011;2:75-81.

Kokubo Y: Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:11-17.

Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S: Silent Cerebral Infarcts and Cerebral White Matter Lesions in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21: 310-317, 2012.

Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, Ishihara K, Nakamura T, Yamawaki T, Matsumoto M : Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. *Geriatr Gerontol Intin* 12: 468-474, 2012.

Nakamura T, Tsutsumi Y, Shimizu Y, Uchiyama S: Ulcerated carotid plaques with ultrasonofic echoucency Are Causatively Associated with Thromboembolic Cerebrovascular Events. *J Stroke Cerebrovasc* 22: 93-99, 2013.

Hoshino T, Mizuno S, Shimzu S, Uchiyama S: Clinical features and functional outcome of stroke after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc* 22: 260-266, 2013.

研究成果英文の刊行物・別刷り
(平成22年、23年分)

Original Article

Long-Term Effects of Pioglitazone on Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with Type 2 Diabetes without a Recent History of Macrovascular Morbidity

Yoshimitsu Yamasaki¹, Naoto Katakami¹, Shigetaka Furukado², Kazuo Kitagawa², Kazuyuki Nagatsuka³, Atsunori Kashiwagi⁴, Hiroyuki Daida⁵, Ryuzo Kawamori⁶, and Kohei Kaku⁷

¹Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

²Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

³Cerebrovascular Division, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

⁴Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

⁵Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁶Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁷Diabetes and Endocrine Division, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Aim: No previous studies have evaluated the long-term anti-atherosclerotic effects of pioglitazone in Asian patients with type 2 diabetes. Therefore, the present study investigated the protective effects of pioglitazone on the progression of carotid intima-media thickness (IMT), an established surrogate marker of cardiovascular events in Japanese type 2 diabetic patients without a recent history of cardiovascular morbidity.

Methods: This 2.5–4-year, randomized, open-label, blinded endpoint study was conducted in 6 centers across Japan. Patients received pioglitazone with or without other oral glucose-lowering drugs (excluding another thiazolidinedione) ($n=89$) or oral glucose-lowering drugs, excluding thiazolidinediones ($n=97$). Treatment was adjusted to achieve HbA_{1c} <6.5%. The primary endpoints of the study were the absolute changes from the baseline to final visit in max- and mean-IMT in the average of bilateral common carotid arteries.

Results: Pioglitazone induced carotid IMT regression compared to baseline measurements (from 1.060 ± 0.2368 to 0.992 ± 0.1921 mm; $p=0.0042$ in max-IMT and from 0.839 ± 0.1873 to 0.780 ± 0.1571 mm; $p=0.0019$ in mean-IMT). Although the between-group difference did not reach statistical significance, the regression of carotid IMT values was greater in the pioglitazone-treatment group than in the non-pioglitazone group, (max-IMT: -0.069 ± 0.2199 mm vs -0.031 ± 0.2327 mm, respectively; $p=NS$, mean-IMT: -0.058 ± 0.1718 mm vs -0.043 ± 0.1644 mm, respectively; $p=NS$).

Conclusions: Pioglitazone induced and maintained the long-term regression of carotid IMT in Japanese type 2 diabetic patients. This suggests that pioglitazone may inhibit the progression of atherosclerosis in this patient group. Further studies are required to verify these findings.

J Atheroscler Thromb, 2010; 17:1132-1140.

Key words; Type 2 diabetes mellitus, Pioglitazone, Carotid intima-media thickness

Introduction

Type 2 diabetes is associated with a markedly elevated risk of cardiovascular (CV) events, which results in significantly increased morbidity and mortality, and also leads to impaired quality of life^{1, 2}. Many studies have shown a direct link between HbA_{1c} levels and CV risk in type 2 diabetes, and management of glu-

Address for correspondence: Yoshimitsu Yamasaki, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan

E-mail: yamasaki@medone.med.osaka-u.ac.jp

Received: December 29, 2009

Accepted for publication: June 2, 2010

cose levels represents one of the principal treatment goals in these patients³; however, until recently, evidence of an effect on macrovascular outcomes has been limited, as have data on whether any particular therapy has advantages in this respect⁴⁻⁶.

Pioglitazone, a thiazolidinedione, is an oral anti-diabetic agent frequently used to treat type 2 diabetic patients. It acts by increasing insulin sensitivity, mediating favorable effects on blood glucose levels and lipid profile⁷. In addition to these metabolic actions, pioglitazone has beneficial effects on systemic inflammatory and coagulation markers, and endothelial cell function^{8, 9}. Thus, the overall pattern of changes induced by pioglitazone suggests a general improvement of various risk factors for atherosclerosis. Indeed, pioglitazone has been shown to reduce neointimal thickening after endothelial injury in animal models of atherosclerosis¹⁰. Results from recent randomized clinical trials found that pioglitazone might reduce atherosclerotic change in human arteries^{11, 12}. Furthermore, findings from the large PROactive trial and a meta-analysis of 19 smaller trials demonstrated that pioglitazone had a beneficial effect on ischemic CV events in patients with type 2 diabetes^{13, 14}.

However, there have been no studies evaluating the long-term anti-atherosclerotic effects of pioglitazone in Asian patients with type 2 diabetes; therefore, the present study assessed the protective effects of pioglitazone on the progression of carotid intima-media thickness (IMT), an established surrogate marker of CV events, in Japanese type 2 diabetic patients. The subjects were a subgroup from a clinical trial which evaluated the effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes treated for 2.5-4 years¹⁵. It was a randomized, controlled clinical study, and the control group consisted of patients treated with oral anti-diabetic therapy, which did not include a thiazolidinedione.

Research Design and Methods

Study Design and Participants

The PROBE (Pioglitazone anti-atherOsclerosis effect on prospective randomized open Blinded Endpoint) trial was a prospective, randomized, open-labeled, blinded endpoint, multicenter study designed to assess the glycemic effects of pioglitazone and their impact on CV outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes over a period of 2.5-4 years. The study ran from April 2002 to June 2006 and was performed at 20 centers in Japan (see Appendix 1). The carotid ultrasound substudy was part of the original PROBE clinical trial and was undertaken in six centers in

which ultrasonographic scans of the carotid artery could be completed (Appendix 1). All patients gave written informed consent and the study was performed in accordance with Good Clinical Practice and Good Postmarketing Surveillance Practice guidelines, and the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki.

Patients of either sex, aged 35-74 years, with type 2 diabetes ($HbA_{1c} \geq 6.5\%$) and at least 2 of the following risk factors were enrolled in the study: hypertension (either receiving antihypertensive therapy or newly diagnosed with systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg); dyslipidemia (receiving treatment or newly diagnosed with total cholesterol ≥ 240 mg/dL or LDL-cholesterol ≥ 160 mg/dL or HDL-cholesterol < 40 mg/dL); obesity (BMI ≥ 25 kg/m²); or smoking (≥ 1 cigarette per day). Exclusion criteria were: type 1 diabetes, heart failure, severe arrhythmias, significant renal/hepatic impairment, a BMI < 22 kg/m² with a fasting immunoreactive insulin (IRI) of < 5 μ U/mL. Patients with a recent history (within 6 months of randomization) of CV disorders (specifically, myocardial infarction, coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention) or stroke (with the exception of transient ischemic attacks), or who had been hospitalized for acute coronary syndrome within 3 months prior to randomization were also excluded.

Patients, all of whom received diet and exercise instruction, were randomized to either a pioglitazone or a non-pioglitazone (control) group. Randomization used a dynamic allocation method based on the presence/absence of a history of CV events, the number of risk factors present (2 or ≥ 3 , excluding diabetes), age (≤ 59 or ≥ 60 years), sex, and study center. Pioglitazone 15 to 30 mg was orally administered once daily before or after breakfast. The dosage could be titrated to a maximum of 45 mg/day. The recommended starting dose in women and the elderly was 15 mg. Study drug doses were titrated to reach and maintain target glycemic goals, defined as an HbA_{1c} level of $< 6.5\%$. In the control group, either the dosage of current therapy was increased, or a concomitant oral glucose-lowering drug (excluding a thiazolidinedione) was added, or an alternative treatment was administered. In the pioglitazone group, the preferred adjustment was to increase the dose of pioglitazone; however, addition of an alternative glucose-lowering agent (excluding another thiazolidinedione) was permitted. If insulin therapy became necessary, pioglitazone was discontinued; if insulin was later stopped, pioglitazone therapy could be resumed. Antihyperlipidemic, antihypertensive and antithrombotic drugs

were allowed during the study.

Measurement of IMT

Ultrasonographic scans of the carotid artery were performed by certified sonographers who were specifically trained to perform the carotid ultrasound substudy examination and who were blinded to treatment group allocation. Measurements were taken at baseline, and at 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, and 192 weeks (or at the time of early termination). Each participant was examined by the same sonographer with the same equipment (high resolution B-mode ultrasound scanners equipped with a 7.5-12 MHz linear transducers, where the detection limit was <0.1 mm) throughout the study. Scanning of the extracranial common carotid artery, the carotid bulb, and the internal carotid artery in the neck was performed bilaterally from three different longitudinal projections (i.e., anterior, lateral, and posterior) as well as the transverse projections and the site of the greatest thickness, including a plaque lesion, was sought along the arterial walls. All measurements were performed in the same artery region throughout the study and all scans were stored electronically.

The images were read by the IMT Evaluation Committee members, who were blinded to treatment allocation, in batch fashion and in random order. To avoid inter-reader variability, batches were read by two expert readers who were blinded according to visit and treatment group, using automated digital edge-detection software (Intimascope; MediaCross, Tokyo, Japan). The IMT was measured as the distance between 2 parallel echogenic lines corresponding to the blood-intima and media-adventitia interface on the posterior wall of the artery. Three determinations of IMT were conducted at the site of the thickest point, maximum IMT (max-IMT) and two adjacent points (located 1 cm upstream and 1 cm downstream from this site). These three determinations were averaged (mean-IMT). The greatest reading among the three max- or mean-IMTs from three selected angles was used as the representative value for each artery, and the average of the right and left values was used as the individual value.

Reproducibility analysis of 60 replicate measures at baseline resulted in absolute mean differences of 0.01 ± 0.03 and 0.01 ± 0.07 mm for max-IMT and mean-IMT, respectively. The intra-class correlations were 0.99 and 0.99 for max-IMT and mean-IMT, respectively.

The primary endpoints of the substudy were the absolute changes from the baseline to final visit in max- and mean-IMT in the average of bilateral com-

mon carotid arteries. Pre-specified subgroups for analysis included the presence/absence of a history of CV events, the number of risk factors present (2 or ≥ 3 , excluding diabetes), gender, age (≤ 59 ≥ 60 years), baseline IMT, presence/absence of hypertension, presence/absence of dyslipidemia, history of smoking, duration of diabetes, body mass index, and HbA1c values.

Laboratory Measurements

All patients underwent pre-treatment screening during a 4-week observation period. Throughout the study HbA1c, blood pressure (BP), and LDL-cholesterol were measured every 12 weeks. Assessments of fasting blood glucose (FBG), fasting IRI, proinsulin, total cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides were performed every 24 weeks. These measurements were performed by SRL Medisearch, Inc. (Tokyo, Japan). If treatment was discontinued early, all parameters were assessed at the time of discontinuation. HbA1c was measured with HPLC methodology according to Japanese Diabetes Society standards¹⁶.

Statistical Analysis

It has been reported that IMT was reduced by -0.084 ± 0.023 mm (mean \pm SEM) when pioglitazone was administered to patients with type 2 diabetes for 6 months, and increased by 0.022 ± 0.006 mm in a non-pioglitazone (control) group¹⁷. The upper confidence limit of changes in IMT in the pioglitazone-treated group was calculated to be -0.054 mm and the lower confidence limit of changes in IMT in the non-pioglitazone group was calculated to be 0.014 mm. Based on these findings, it was calculated that the inclusion of 106 patients or more in the two groups would be required to obtain a significant difference if it is assumed that the standard deviation common to both groups is 0.106 mm, and α -level and power are 5% and 90%, respectively.

Unless otherwise stated, analyses were based on intention-to-treat and last-observation-carried-forward principles. For the primary endpoints of the substudy, the absolute changes in max- and mean-IMT of the common carotid arteries during the follow-up period were analyzed. The absolute changes in IMTs in each treatment group were analyzed using paired *t*-tests and the difference between treatment groups was analyzed using unpaired *t*-tests. The generalized estimating equations (GEE) model was applied to model the treatment effect on the absolute changes in IMTs, adjusting for covariates, such as the presence/absence of a history of CV events, the number of risk factors present, gender, age, and baseline IMT. Differences in

Table 1. Baseline characteristics and concomitant medications of the 'full analysis set' population

Characteristic	Pioglitazone group (n=89)	Control group (n=97)	Homogeneity <i>p</i> -value
Sex (male/female) [%]	60.7/39.3	64.9/35.1	0.5466
Age (years)	56.7	57.2	0.7495
Duration of diabetes (<5/≥5 years) [%]	26.9/71.9	22.7/77.3	0.6134
Diabetic complications ^a (%)	98.9	100.0	0.2952
History of CV events ^b (%)	11.2	6.2	0.2198
History of smoking (%)	33.7	38.1	0.5290
Body weight (kg)	70.4	70.8	0.8522
BMI (kg/m ²)	26.91	27.19	0.5350
CIMT for Common Carotid Artery (Mean)	0.839	0.818	
CIMT for Common Carotid Artery (Max)	1.06	1.02	
BP (SBP/DBP; mmHg)	139.1/82.8	135.1/82.0	0.0990/0.6437
HbA _{1c} (%)	7.53	7.55	0.8839
Total cholesterol (mg/dL)	205.7	213.9	0.1338
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.7	130.7	0.1163
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.4	50.4	0.9857
Triglycerides (mg/dL)	159.3	174.6	0.5797
Fasting blood glucose (mg/dL)	157.9	168.3	0.0554
Fasting IRI (μU/mL)	11.098	11.778	0.5739
Proinsulin (pmol/L)	33.92	35.90	0.5534
Concomitant medications ^c			
Sulphonylureas (%)	73.0	75.3	0.7291
Biguanides (%)	42.7	63.9	0.0037
α-Glucosidase inhibitors (%)	57.3	64.9	0.2849
Rapid-acting insulin-secretagogue drugs (%)	5.6	13.4	0.0729
Statins (%)	41.6	30.9	0.1309
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (%)	15.7	11.3	0.3806
Angiotensin II antagonists (%)	33.7	36.1	0.7344
Calcium-channel blockers (%)	46.1	47.4	0.8532
Fibrates (%)	9.0	11.3	0.5968

Mean values are presented unless stated otherwise.

^aMost common: hypertension (74.7% of total population), diabetic microangiopathy (74.2%), hyperlipidemia (72.0%).

^bStroke (excluding TIA), angina pectoris, myocardial infarction and coronary intervention procedure.

^cTaken at least once during the study

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, IRI: immunoreactive insulin.

parameters at baseline between 2 treatment groups were compared by the unpaired *t* test, the χ^2 test or the Wilcoxon rank sum test. Other parameters were generally analyzed using summary statistics and two-sided confidence intervals. The level of significance was set at 5%.

Results

Baseline Characteristics and Concomitant Medication

A total of 589 qualifying patients were randomized to treatment in the original study, and the carotid

ultrasound substudy was performed in 186 patients (89 in the pioglitazone group and 97 in the control group) at six centers.

Demographic and baseline characteristics of the 'full analysis set' population are summarized in **Table 1**. The frequency of concomitant medication with biguanides was significantly ($p < 0.05$) greater in the control group than in the pioglitazone group. There were no significant differences between groups with respect to the other parameters. Twenty-nine patients, 15 in the pioglitazone group and 14 in the control group, dropped out.

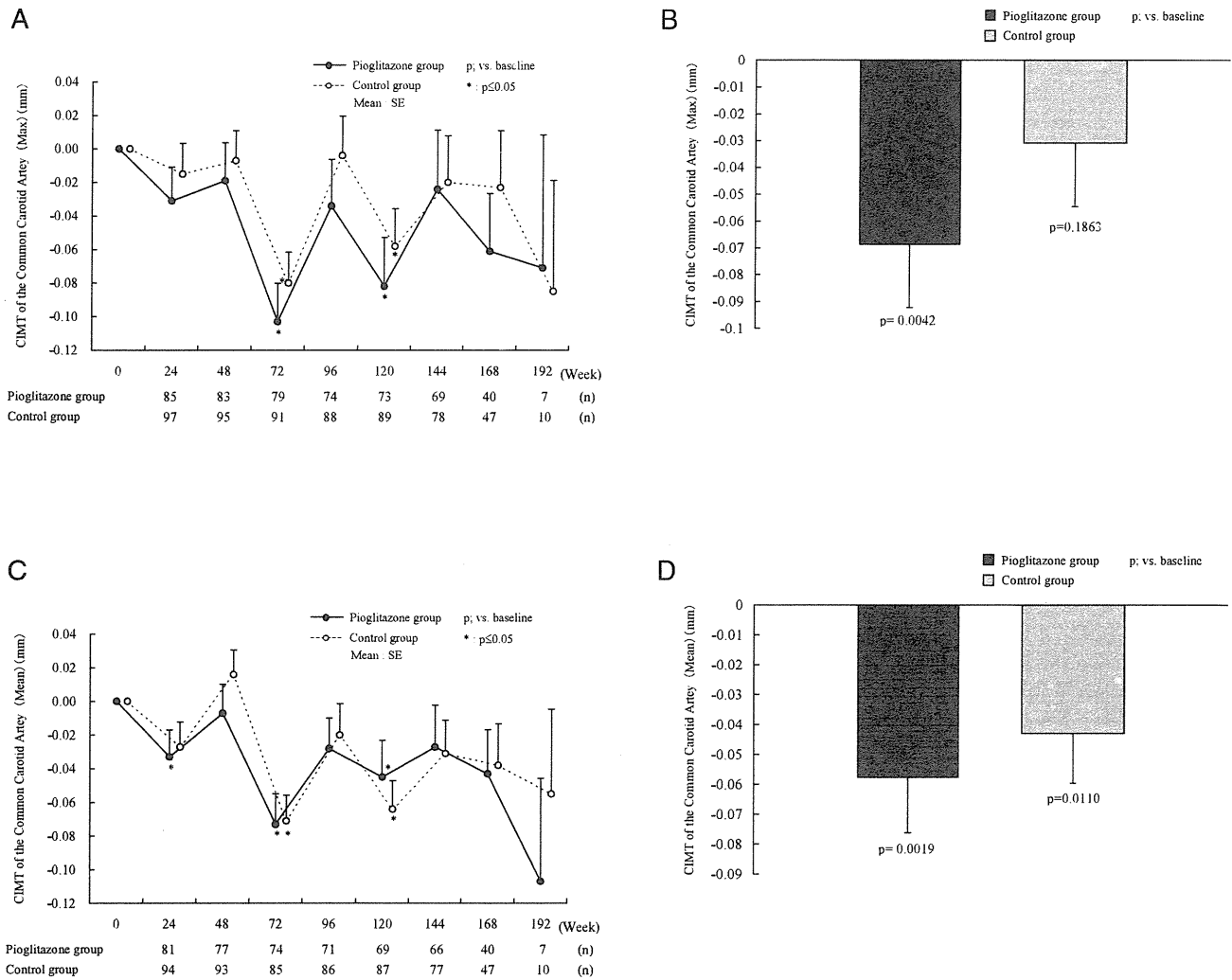


Fig. 1. Change From Baseline to Week 192 in Max and Mean carotid IMT of the Common Carotid Artery.

(A) Sequential change in Max-IMT of subjects with and without pioglitazone. Data are shown as the mean \pm SEM. * indicates significantly different from baseline. (B) Absolute change from baseline to final visit in Max-IMT in the average of bilateral common carotid arteries. During the treatment period, max-IMT significantly decreased in patients in the pioglitazone group ($p=0.0042$) but not in the control group (NS). The regression of max-IMT in the pioglitazone group was greater than in the non-pioglitazone group but the between-group difference did not reach statistical significance (NS). (C) Sequential change in Mean-IMT of subjects with and without pioglitazone. Data are shown as the mean \pm SEM. * indicates significantly different as compared to baseline. (D) Absolute change from baseline to final visit in Mean-IMT in the average of bilateral common carotid arteries. During the treatment period, mean-IMT significantly decreased in the pioglitazone group ($p=0.0019$) and the control group ($p=0.0110$). There were no significant differences in changes in mean-IMT between treatment groups (NS).

Effect of Pioglitazone on Carotid IMT

In patients in the pioglitazone group, both max- and mean-IMT were significantly improved during treatment compared with baseline measurements (from 1.060 ± 0.2368 to 0.992 ± 0.1921 mm; $p=0.0042$ in max-IMT and from 0.839 ± 0.1873 to 0.780 ± 0.1571 mm; $p=0.0019$ in mean-IMT). In patients in the non-pioglitazone group, however, there was no significant difference in max-IMT before and after the treat-

ment period (from 1.021 ± 0.2136 to 0.990 ± 0.2158 mm; $p=NS$), while mean-IMT was significantly improved during treatment compared with baseline (from 0.818 ± 0.1731 to 0.774 ± 0.1570 mm; $p=0.0110$).

The regression in max-IMT in the pioglitazone group was more than twice that achieved in the non-pioglitazone group, but the between-group difference did not reach statistical significance (-0.069 ± 0.2199