

Q16・「薬剤リスト」「イベント質問表」「アンケート」は、回収するのか？

A: 「薬剤リスト」「イベント質問表」「アンケート」は、回収いたしません
が、試験終了まで、各施設で保管してください。

Q17・「登録票」「薬剤リスト」「イベント質問表」「アンケート」「健常者における血小板凝集能測定結果記入表」にある、「施設使用欄」には、なにを記入するのか？

A: 匿名化のため、各施設で管理しやすくするために設けました。
各施設のご都合で、管理しやすいようにご記入頂き、ご使用ください。

Q18・登録時の「施設管理番号」とは、どういうものか？

A: 「施設管理番号」とは、各施設にしかわからない番号です。
「施設管理番号」は、登録時に各施設で何らかの番号を割り付けて頂きますが、
イニシャル・生年月日など、個人が簡単に特定できる番号は
使用しないで下さい。

各施設で管理しやすくするために「施設使用欄」を設けました。
登録後、プリントアウトした際、各施設のご都合で、管理しやすいようにご記入頂き、
ご使用ください。

**Q19・症例報告書については、「1ヵ月後」「6ヵ月後」「1年後」「1年6ヵ月後」「2年後」で
なにかアナウンスがかかるのか？**

A: アナウンスはかかりませんので、各施設にて管理をお願い致します。
ただし、6ヶ月をすぎても症例報告書のご提出がない場合は、
問い合わせをさせて頂くことがございます。

Q20・ カルテ・検査結果・症例報告書の原本の保管は？

A: 研究期間中は、各施設で保管して下さい。

Q21・ 症例報告書や承諾書、イベント質問表、薬剤リストなど、ProGEAR Study 関係の書類が不足している場合はどこにどう請求すればよいのか？

また、ほかにも何か不明な点があれば、その問い合わせはどこにすればよいのか？

A: ProGEAR Study 中央事務局まで、電話・FAX にてご連絡ください。

ProGEAR study 中央事務局

(会計について) 鄭 (会計以外について) 中井

電話(06)6833-5012(ext. 2512) ・ FAX(06)6835-1176

「The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)
アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究」のための
「血小板機能検査（血小板凝集能）の健常者における基準範囲設定」
の説明文書

【研究への協力の任意性】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。

【研究目的及び内容】

研究目的：

ProGEAR研究はアスピリンというお薬の効きにくさと遺伝子の関係を調べることで、より有効な治療ができるようにしようとするものです。アスピリンは血栓を押さえる働きをするので、毎日服用していると、脳梗塞や心筋梗塞などが起こりにくくなります。しかし、少ないですが、アスピリンを服用するにもかかわらず、脳梗塞や心筋梗塞を起こす方もいます。そこで、このProGEAR研究では、血小板の機能やそれに関わる遺伝子を調べ、どうしてアスピリンを服用しているにもかかわらず、脳梗塞などを起こしてしまうのかを調べます。この研究における血小板機能検査は大変重要な検討項目で、とりわけ血小板凝集能の健常者における基準範囲を設定する必要があります。この基準範囲設定に20名の参加をお願いしています。

研究方法：

血液を通常の方法で11.0ml採血します。その血液を使って血小板の固まりやすさを調べます。

【予測される危険性及びその対応】

採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。

【個人情報の保護】

この研究で利用される情報は年齢、性別、血小板凝集能測定結果です。個人情報のすべては、行政機関個人情報保護法に基づき、適正に管理されます。

【測定終了後の試料の取扱いについて】

あなたの血液はこの研究にのみ使わせて頂き、測定終了後の試料は廃棄します。

【費用負担に関すること】

この検査に必要な費用は、厚生労働省の科学研究費から支出されます。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行いません。

平成 年 月 日 (説明者) 所 属 _____
氏 名 _____
(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立循環器病センター
吹田市藤白台5-7-1 TEL(06)6833-5012

アンケート

施設使用欄： _____

年齢： _____

性別： 男性 女性

下記の項目を読んで、はい、いいえ、のいずれかにチェックを入れて下さい。

- 1 今までに、糖尿病と言われたことがありますか？ いいえ はい
- 2 今までに、高血圧症と言われたことがありますか？ いいえ はい
- 3 今までに、高脂血症と言われたことがありますか？ いいえ はい
- 4 現在、喫煙をしておられますか？
(禁煙中の方は「いいえ」にチェックしてください。) いいえ はい
- 5 2週間前から今日まで、血小板機能に影響を与える薬（アスピリンを含んだもの、NSAIDs）を服薬しておられますか？ いいえ はい

「The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)
アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究」のための
「血小板機能検査（血小板凝集能）の健常者における基準範囲設定」
への協力に関する同意書

国立循環器病センター 研究所長 殿

私は、当該研究の目的、内容、個人情報保護等について、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、「The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study) アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究」(主任研究者 宮田敏行) のための「血小板機能検査（血小板凝集能）の健常者における基準範囲設定」に関して、その目的、内容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。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
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 個人情報の保護
- ・ 測定終了後の試料の取扱いについて
- ・ 費用負担に関すること

平成 年 月 日

氏 名 _____

(署名)

住 所 _____

電話番号 () _____

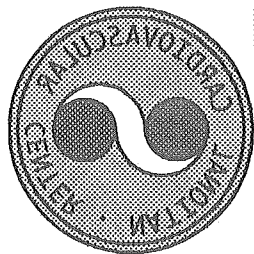
「健常者における血小板凝集能測定結果」記入表

測定機器会社名: _____

施設名: _____

測定機器名: _____

施設 使用 欄	No.	年齢 (才)	性別 (○で囲 む)	測定日	測定結果				
					末梢血中 血小板数 (万/ μ L)	AA 0.3mg/mL (%)	AA 0.5mg/mL (%)	Col 1 μ g/mL (%)	Col 4 μ g/mL (%)
	1		男・女	200 年 月 日					
	2		男・女						
	3		男・女						
	4		男・女						
	5		男・女						
	6		男・女						
	7		男・女						
	8		男・女						
	9		男・女						
	10		男・女						
	11		男・女						
	12		男・女						
	13		男・女						
	14		男・女						
	15		男・女						
	16		男・女						
	17		男・女						
	18		男・女						
	19		男・女						
	20		男・女						
基準範囲					～	～	～	～	～



血小板凝集能検査 の基準範囲精査のため ボランティアを 募集

ProGEAR study

(The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance)

アスピリンの服用にもかかわらず脳梗塞や心筋梗塞などの発症が起こる事があり、これを「アスピリンレジスタンス」と呼びます。国立循環器病センターでは、この度「アスピリンレジスタンス」の臨床研究を始めました。

この研究に先立ち、健常者の血小板凝集能の基準範囲を設定する必要があります。このため、20名のボランティアの参加をお願いしています。

研究の主旨にご賛同くださり、ご協力をしてくださる方は、下記までご連絡をお待ち申し上げます。

なお、本研究は、国立循環器病センター倫理審査委員会で承認されています(承認番号:M17-33、承認日:平成17年10月27日)。

ボランティアの連絡先：内線2589 中井 もしくは 三好
研究代表者 研究所 病因部 宮田敏行(内線2512)

厚生労働科学研究費補助金

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・
遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

分担研究報告書
アスピリンレジスタンスに関する問題点の検討

主任研究者 宮田 敏行 国立循環器病センター研究所 部長

研究要旨

動脈閉塞性の虚血性イベントの再発防止としてアスピリンが広く用いられる。アスピリンレジスタンスを示す患者はイベント再発のリスクが高いという報告に基づいて、最近、「アスピリンレジスタンス」という概念が提唱されている。しかし、その実態、検査法、リスク評価は明らかではない。そこで、これらの未解決な問題点に答えるため、多施設共同前向きコホート研究である「アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究、ProGEAR 研究」を立ち上げた。ここでは、本研究のプロトコールが、どのようなアスピリンレジスタンスの不明確な点に対し、どのように解決するかを報告する。本プロトコールは倫理委員会で承認され、患者登録が順調に開始された。

A. 研究目的

アスピリンレジスタンスは、診断学的レジスタンスと臨床学的レジスタンスで定義される。診断学的アスピリンレジスタンスは、血小板トロンボキサン A2 産生阻害の障害、もしくは血小板トロンボキサン産生に依存する血小板凝集の障害として観察される。一方、臨床学的アスピリンレジスタンスは、動脈閉塞性の虚血イベントの発症と定義される。最近、心血管疾患の2次予防としてアスピリンを服薬する患者で、アスピリンレジスタンスを示す患者は心血管疾患のイベントのリスクが高い、と報告された。しかし、これらの患者のアスピリンレジスタンスを調べる標準化された方法は、現時点では存在しない。アスピリンレジ

スタンスの有無やその強さを正しく求めることを可能とする検査法は、大きな期待を持って待たれている。

アスピリンレジスタンスの原因として、アスピリンの不適切な量、薬物の相互作用、COX1 やトロンボキサンの生合成にかかわる遺伝子の多型、血小板以外で産生されるトロンボキサン生合成の増加、血小板ターンオーバーの上昇、が考えられる。これらの患者情報を正確に収集する大規模前向き研究の遂行が、アスピリンレジスタンスの実態解明（即ち、アスピリンレジスタンスの定義）に必要であり、こういった研究から、有効で、信頼性があり、特異性をもち、簡便・安価で、標準化されたアスピリンレジスタンスの評価法が産み出され、アスピリン

レジスタンスによる心血管系疾患のイベントのリスクが確立するものと考えられる。

ここでは、厚生労働科学研究費の支援を受けて開始した「アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究；The study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)」の多施設前向きコホート研究のプロトコールの作成において、本研究が解決しなければいけない課題に対して、どのようにそれらをプロトコールに取り入れ、本研究によりどのような形で、それらの課題に答えられるかを報告する。

B. 研究方法

アスピリンレジスタンスに関する臨床研究の発表論文、および外部委員3名で構成する「臨床評価委員会」とこの分野のエキスパートの助言から、アスピリンレジスタンスの原因として、次の事象が考えられた。

1. アスピリンの生体有用性の低下
2. アスピリンのCOX-1への結合の変化
3. 別経路によるトロンボキサンの産生
4. 別経路による血小板の活性化
5. 血小板ターンオーバーの上昇
6. 遺伝子多型

これらの想定される原因に対して、答えが得られる研究のプロトコールの作成を目差した。

C. 研究結果

研究プロトコールは、アスピリンレジスタンスの原因と考えられる諸点をどのように取り入れたかを記す。

1. アスピリン生体有用性の低下

これまでのアスピリンレジスタンスに関する臨床研究は、服薬遵守 (compliance) 情報を収集できていなかった。したがって、服薬遵守がどの程度アスピリンレジスタンスにかかわっているのかについて明らかではなかった。心血管疾患をもつ患者の40%が、アスピリンを正しく服薬していない、との論文もある。アスピリンを服薬しないことは、アスピリンの効果が見られないことにつながるため、アスピリンの服薬を客観的に評価すべきだと考えた。そこで、研究プロトコールでは、患者の2年間の追跡期間中に、1度血中のサリチル酸を測定し、アスピリンの服薬を確認することとした。サリチル酸はアスピリンの代謝産物であり、抗血小板凝集作用は持たない。

アスピリンの服薬量に関して、文献的には30mg/日より少ない低用量アスピリンで、血小板のCOX-1活性を抑制すると述べられている。また、75 - 1,300mgのアスピリンの有用性に差が見られないとの報告がある。より多量のアスピリンを服用すると、胃腸障害や出血のリスクが上がると言われる。しかしこれらの結果の正確さは未だ確認されていないので、本研究プロトコールでは、登録後はアスピリンの投与量を変更しないこ

ととした。

アスピリンは、胃腸の粘膜を通過して吸収される。粘膜には多量にエステラーゼが存在し、この作用によりアスピリンは不活性型のサリチル酸へと変換される。アスピリンに併用してプロトンポンプ阻害薬を服薬すると、胃の酸性が抑制され、粘膜のエステラーゼ活性が上昇し、アスピリンが不活性型に変換されやすくなり、活性型の腸での吸収が低下する。このメカニズムは未だ議論があるが、本研究プロトコールでは、プロトンポンプ阻害薬を併用しているかどうかを、追跡期間中6ヶ月毎に記録することとした。

2. アスピリンの COX-1 への結合の変化

イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、アスピリンの COX-1 基質結合部位への接近を妨害し、アスピリンの抗血小板作用が減弱するといわれる。本研究プロトコールでは、NSAIDs の併用の有無を記録することとした。

3. 別経路によるトロンボキサンの産生

アスピリンにより血小板の COX-1 を阻害し血小板トロンボキサン産生を抑制しても、別経路、即ち、COX-2 によりトロンボキサンが産生される可能性がある。COX-2 は、単球やマクロファージ、血管内皮細胞に刺激に依存して誘導される。COX-2 はアスピリンで阻害されない。尿中には、トロンボキサン A2 の代

謝産物である 11-デヒドロトロンボキサン B2 が存在する。尿中の本物質量は、COX-1 と COX-2 の両酵素の作用を反映していると考えられる。HOPE 研究のサブ研究として、75-325mg/日のアスピリンを服薬した976人の高リスク患者を対象に、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量が測定された。その結果、4.5 年間のフォローアップで、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量の4分位最下群の患者に比べ、最高位群の患者は重篤な血管イベント (脳梗塞、心筋梗塞、心血管病による死亡) のオッズ比が 1.8 であると報告された (2002 年)。私達の研究プロトコールでは、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量を測定することとした。また、血小板凝集を起こさせた後の血清を用いて、トロンボキサン B2 量を測定することとし、合わせて別経路によるトロンボキサン産生を評価することとした。

4. 別経路による血小板の活性化

血小板には、コラーゲン、ADP、エピネフリン、トロンビンといったアゴニストに対する特異的受容体が存在する。アスピリンは、これらの受容体を通した血小板の活性化を阻害しない。別経路による血小板の活性化を評価するため、本研究プロトコールは、コラーゲンによる血小板凝集能を測定することとした。この時、同時にアラキドン酸による血小板凝集能も測定し、アスピリンの効果を評価することとした。

5. 血小板ターンオーバーの上昇

骨髄は、冠動脈バイパス手術のようなストレスに応答し、血小板産生能を増加させる。こういった状況では、24時間毎のアスピリンの服用では、アスピリン（半減期は20分）に暴露されない新生血小板が血中に流入し、この血小板がトロンボキサンを産生すると考えられる。これは手術後に一時的に見られるものと考えられる。本研究プロトコールでは、血小板のターンオーバーが上昇する時期を除くため、「登録2週間前から登録までに手術やカテーテルインターベンションなどの処置を受けた患者」を症例の除外基準とした。

6. 遺伝子多型

COX-1、COX-2、トロンボキサン A2 合成酵素、他のアラキドン酸代謝酵素の遺伝子多型、血小板 GPIIb/IIIa 受容体、Ib/V/IX 受容体、IIb/IIIa 受容体、コラーゲン受容体、フォンビルブランド因子受容体、の遺伝子多型がアスピリンレジスタンスに関連するかもしれない。XIII 因子活性化の低用量アスピリンによる違いを示す XIII 因子 Val34Leu 多型は日本人には見られないので、本研究の対象としない。本研究では、これらの遺伝子多型をタイピングし、アスピリンレジスタンスの遺伝的背景に検討を加えることとした。

D. 考察

心血管疾患の2次予防としてアスピリンを服用する患者に対して、アスピリンレジスタンスを示す患者はイベント再

発リスクが高いとの報告以降、アスピリンレジスタンスが臨床上大きくクローズアップされてきた。欧米では BBC ニュース (2002 年) やニューヨークタイムズ紙 (2004 年) にも取り上げられ社会的にも注目されている。このような注目度にもかかわらず、アスピリンレジスタンスの定義に関して諸家の一致したものはなく、信頼できる測定法や心血管系疾患のイベントのリスクの確立が待たれている。医学雑誌に、アスピリンレジスタンスのいくつかの総説が発表され、現時点でのアスピリンレジスタンスの有用性と限界が述べられている。このような背景のもとに私達は、「アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究、ProGEAR 研究」を開始した。研究の初年度にあたる本年度は、研究プロトコールの作成および本プロトコールの各施設での倫理委員会での承認を行った。国立循環器病センターでは、患者登録を開始し、順調に患者登録が進み、目標数を十分にクリアできる見通しである。

私達の研究プロトコールは、本稿で述べたように、これまでアスピリンレジスタンスで指摘されている未解決の諸問題に適切に対応し、研究終了時にそれらに答えることができるものである。私達は本プロトコールに基づいて本研究を米国の [clinical trials. gov](http://clinicaltrials.gov) へ臨床試験事前登録を行った。また、日本循環器病学会へ大規模臨床試験として申請を行い、後援の承認をいただいた。

E. 結論

アスピリンレジスタンスの定義、検査法、リスク評価に繋がる「アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究、ProGEAR 研究」のプロトコールを完成した。本プロトコールは、これまで未解決であったアスピリンレジスタンスの諸問題に適切に対応しており、本研究終了時には、これらに回答を与えるものである。倫理委員会での承認も終了し、患者登録が順調に開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

宮田茂樹、長束一行、嘉田晃子、宮田敏行. アスピリン抵抗性とそのメカニズム. 治療学. 40(3), 58-62. 2006.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・
遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

分担研究報告書

アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究 The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)

分担研究者 宮田茂樹 国立循環器病センター輸血管理室 医長

研究要旨

アスピリンに対してもワルファリンの PT-INR に相当するようなパラメーターを明らかにし、患者個人に適した量ならびに抗血小板薬の投与を行うことで、さらに抗血小板治療効果が増加する可能性を検討する試みがなされつつある。その中で生まれてきた疾患概念が“アスピリンレジスタンス”である。本邦におけるアスピリン抵抗性に関する実態を明確にするために、多施設共同前向きコホート研究“アスピリン抵抗性の実態ならびにその遺伝子背景に関する研究”（The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)）を開始するにあたり、そのプロトコールの作成、研究組織の構築を行った。国内外の現状や報告を十分検証し、その上で、実施可能性を考慮しつつ、必要症例数等について、生物統計家を交え、2回の班会議を通じて十分議論し、14回の改定を加えて、プロトコールの作成、研究組織の構築を行った。国立循環器病センターの倫理委員会の承認を受け、米国 clinicaltrials.gov へ臨床試験登録を行った。現在、参加各施設で順次、倫理委員会の承認を受けつつある。さらに、日本循環器病学会の学術委員会および理事会から、大規模臨床試験としてすでに承認され、現在、患者登録が順調に開始されている。

A. 研究背景

アスピリンの二次予防に対する有効性については、ほぼ確立されたといっても過言ではない。血栓塞栓症のハイリスクを持つ患者（脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往を持つ患者、心筋梗塞患者、その既往を持つ患者など）をランダムに割付けた試験のメタ解析において、アスピ

リン投与群（29,652名）では、追跡2年間でのイベント（心筋梗塞、脳梗塞、致死血管障害）の発生割合は12.9%であり、コントロール群（29,743名）では16.0%であったと報告されている。したがって、これら患者群に対する二次予防として、アスピリンは23%のオッズ減少、19%の相対リスク減少、3.1%の絶対リスク減少

が認められることとなる。

しかしながら、これらの事実を裏返しに見てみると、アスピリンは、血栓塞栓症のハイリスク患者でのイベント再発を5分の4以上(81%)おさえることができない。また、血栓塞栓症のハイリスク患者の8人に1人(12.9%)は、2年間にアスピリンを飲んでいるにも関わらずイベントを発症したこととなる。このような事実関係から、“なぜ、アスピリンでイベントの再発を防ぐことができない患者群が存在するのか”と疑問を持つことから始まり、アスピリンの抗血小板効果には個人差が認められるとの報告をもとに、アスピリン抵抗性(Aspirin resistance)という疾患概念が生まれてきた。

今回我々は、本邦におけるアスピリン抵抗性の実態を明確にするために、多施設共同前向きコホート研究“アスピリン抵抗性の実態ならびにその遺伝子背景に関する研究”(The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study))を開始するにあたり、そのプロトコルの作成、研究組織の構築を行った。

B. 研究方法

研究プロトコルは、外部委員3名で構成する「臨床評価委員会」、国立循環器病センター臨床研究センターの協力、生物統計家の参画により、現時点でのアスピリンレジスタンスに関する国内外の現状や報告を十分検討し、その上で、実施可能性を考慮しつつ、必要症例数な

どについて、生物統計家を交えて、プロトコル案を作成した。加えて、参加各施設の研究者が参加した2回の班会議を通じて十分議論し、14回の改定を加えてプロトコルを完成させた。国立循環器病センターをはじめ、参加各施設における倫理委員会で、計画の妥当性、倫理的配慮等について審議された。また、米国 clinicaltrials.gov への臨床試験事前登録ならびに日本循環器病学会への大規模臨床試験としての承認申請を行った。

C. 研究結果

プロトコルを以下のように完成した。

対象患者は、脳梗塞(心原性脳塞栓症をのぞく)/TIA および急性冠症候群の二次予防としてアスピリンの投与を受けている長期服薬患者で、服薬開始後28日以上で、最終イベント後28日以上、最終イベントから2年以内の患者で、他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない登録時年齢20歳以上の患者とした。また、患者自身により文書による同意を得られた患者を対象とした。2005年11月に患者登録を開始し、一年間の登録期間、登録後2年間の観察期間とした。

主要評価項目を、脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓塞栓症の発症、心血管疾患による死亡の複合エンドポイントとした。副次的評価項目を、① Clinical aspirin resistance (臨床的アスピリンレジスタンス) : アスピリンを服用しているにも関わらず、フォローアップ2年間の間に主

要評価項目に達した患者 ②Failure of aspirin to inhibit platelet function detected by agregometry (血小板凝集計による診断) : アラキドン酸惹起凝集検査で、“in house”で健常者を 20 名程度測定し、その平均の 20%以上凝集を認めた患者、コラーゲン惹起凝集検査で、“in house”で健常者を 20 名程度測定し、その平均の 50%以上凝集を認めた患者 ③Failure of aspirin to inhibit platelet function by measuring COX1 (COX1 機能測定による診断) : 血清中トロンボキサン B₂ もしくは尿中 11-ヒドロキシトロンボキサン B₂ について、測定した患者の上位 20% に該当する患者 ④Failure of aspirin to inhibit shear-induced platelet thrombus formation (ずり応力下血小板血栓形成能測定系による診断) : 国立循環器病センターのみの評価項目として、ずり応力下血小板血栓形成能で7分後に形成される血小板血栓の高さが 15 μ m 以上の患者 (peel off 現象がほとんど認められない患者) と設定した。

観察項目として患者背景(年齢、性別、身長、体重、body mass index, 腹囲、基礎疾患、合併症など)、アスピリンの種類、服薬量、服薬期間、compliance、併用薬、主要イベントや大出血の発生、血小板機能検査ならびに COX1 機能測定、遺伝子解析として血小板受容体 (GPIIb/IIIa, collagen receptor, thromboxane receptor など)、アスピリン関連酵素 (COX-1, COX-2, thromboxane A2 synthase) の検討を行う事とした。

同意取得後、一ヶ月後、六ヶ月後に採

血を行うと共に、2年間のフォローアップを行うこととした。また、この間、血小板機能測定結果等をもとにした、投与量の調節など、抗血小板療法に関する介入は行わないこととした。

患者登録には web 登録を用いることとし、その登録システムの構築を行った。また、血小板凝集能の各施設でのばらつきを最小限にするための検討を行い、その標準化と共に、採血、検査手順を作成し、参加各施設に配布した。血清中トロンボキサン B₂ もしくは尿中 11-ヒドロキシトロンボキサン B₂、さらに compliance を見るための血中サリチル酸濃度の測定、さらには遺伝子検査のための採血の手順、検体のハンドリングについての調整を行った。加えて症例報告書を作成し、参加各施設に配布した。

結果に対する統計解析について、主要評価項目の解析として、Clinical aspirin resistance (臨床的アスピリンレジスタンス: 上記①) に対して、Laboratory evidence of aspirin resistance (診断学的アスピリンレジスタンス: 上記②、③、④) の3項目ならびに各観察項目が、危険因子となるかどうかを検討することとした。また、その場合のリスク比を検討することとした。副次的評価項目の解析として、Laboratory evidence of aspirin resistance (診断学的アスピリンレジスタンス: 上記②、③、④) の3項目それぞれに対する各観察項目のリスク因子としての関与、Clinical aspirin resistance (臨床的アスピリンレジスタンス: 上記①) ならびに Laboratory evidence of aspirin resistance

(診断学的アスピリンレジスタンス：上記②、③、④)の3項目それぞれに対する各候補遺伝子における SNP との相関を検討することとした。

全症例登録終了後に中間解析を実施し、Laboratory evidence of aspirin resistance

(診断学的アスピリンレジスタンス：上記②、③、④)の3項目の発生頻度ならびにそれに関与する因子について解析を行うこととした。

サンプルサイズ的设计は、国内外の文献ならびに現状を十分検索、検討し、生物統計家を交えて、アスピリンレジスタンスの存在を明確にすること、それに対するリスク因子を検討するために必要症例数を割り出し、1,000 症例の登録という目標を設定した。

このプロトコールは、国立循環器病センターで倫理委員会の承認を受け、米国 clinicaltrials.gov への臨床試験事前登録を行った。現在、参加各施設で順次、倫理委員会の承認を受けつつある。さらに、日本循環器病学会の学術委員会および理事会から、大規模臨床試験として承認された。現在、患者登録を順調に開始している。

D. 考察

急性冠症候群や脳梗塞等の再発予防としてアスピリンの投与が行われるが、アスピリンは体重や患者の状態に関わらず一定量で治療が行われることが多い。一方、抗凝固薬であるワルファリンは、その効果を患者個々において PT-INR を測定することで判定し、投与

量を調節して用いられる。そこで、アスピリンに対してもワルファリンの PT-INR に相当するようなパラメーターを明らかにし、患者個人に適した量ならびに抗血小板薬の投与を行うことで、さらに抗血小板治療効果が増加する可能性を検討する試みがなされつつある。その中で生まれてきた疾患概念が“アスピリンレジスタンス”である。

アスピリンレジスタンスの問題が解決されれば、抗血小板療法に関するこれまでの常識を覆すことになること、また、それにより、さらに患者予後が改善する可能性があることより、世界的にも抗血小板療法に関するホットなトピックスの一つとなっている。実際、米国 clinicaltrials.gov の臨床試験登録を見ると、現在、同様のテーマの研究が世界中から本研究も含め7本、ほぼ同時期に clinicaltrials.gov に登録されており、平成17年11月に行った我々の登録は2番目となる。したがって、世界においても、このテーマの研究が今まさに開始されようとしており、各患者に適した抗血小板療法の選択(テーラーメイド医療)につながる重要な研究となる可能性がある。

脳梗塞の年間発症数(推定)約15万人、心筋梗塞の年間発症数(推定)約15万人を考慮し、かなり少なく見積もって上記の1割の患者が抗血小板薬を服薬すると仮定しても、毎年約3万人が新たに抗血小板薬を服薬する事となる。アスピリンと比較したチクロピジン、クロピドグレルの心血管イベントのオッズ減少

はメタ解析にて、約 10%から 12%と報告されており、これを根拠に、チクロピジン、クロピドグレルの優位性を考え、チクロピジンが処方されている。2006 年 5 月から、クロピドグレルの発売が本邦でも開始されることとなると聞き及んでいる。チクロピジンで懸念されている副作用の軽減が期待され、上記患者群のかなりの割合にクロピドグレルが投与される可能性が高いと思われる。アスピリンの薬価は、6.4 円/1 錠(日)であり、安価な薬剤である。一方、チクロピジンの薬価は 75.9 円/1 錠 (1 日 2 錠とすると 151.8 円/日)である (クロピドグレルの薬価は、チクロピジンと同等もしくはそれ以上と予想される)。3 万人がアスピリンを服薬すると仮定すると約 7,000 万円、一方チクロピジン (クロピドグレル) では、約 16 億 6200 万円と、年間で医療費に 16 億円程度の差がでることとなる。アスピリンレジスタンスの問題が解決されれば、アスピリンが有効な患者を確実に選択できることとなり、その結果、メタ解析にて示されたアスピリンと比較したチクロピジン、クロピドグレルの心血管イベントの優位性がかなり小さくなる可能性がある。したがって、薬価の非常に安いアスピリンをもっと有効かつ安全に使う事が可能となり、医療費削減にもつながる可能性のある研究であると考えられる。

E. 結論

本邦におけるアスピリン抵抗性に関する実態を明確にするために、多施設共

同前向きコホート研究“アスピリン抵抗性の実態ならびにその遺伝子背景に関する研究”(The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study))を開始するにあたり、国内外の現状や報告を十分検索、検討し、その上で、実施可能性を考慮しつつ、必要症例数などについて、生物統計家を交えて、プロトコル案を作成した。加えて、参加各施設の研究者が参加した 2 回の班会議を通じて十分議論し、14 回の改定を加えてプロトコルを完成させた。さらに研究組織を構築した。国立循環器病センターで倫理委員会の承認を受け、米国 clinicaltrials.gov の臨床試験登録を行った。現在、参加各施設で順次、倫理委員会の承認を受けつつある。さらに、日本循環器病学会の学術委員会および理事会から、大規模臨床試験としてすでに承認され、現在、患者登録が順調に行われている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. in press.

2. Shiraga H., Miyata S., Kato H., Kashiwagi H., Honda S., Kurata Y., Tomiyama Y., Kanakura Y. Impaired platelet function in a patient with P2Y₁₂ deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2315-2323.
 3. Kato H., Kashiwagi H., Shiraga M., Tadokoro S., Kamae T., Ujiie H., Honda S., Miyata S., Ijiri Y., Yamamoto J., Maeda N., Funahashi T., Kurata Y., Shimomura I., Tomiyama Y., Kanakura Y. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 224-230.
 4. 宮田茂樹、長束一行、嘉田晃子、宮田敏行. アスピリン抵抗性とそのメカニズム. *治療学*. 2006; 40(3): 58-62.
 5. 市川眞紀子、大上将之、岡本章、森下秀樹、湊谷謙司、荻野均、宮田茂樹、今中秀光. 腹部大動脈瘤術後にヘパリン起因性血小板減少症を合併し、アルガトロバン投与量の調節に難渋した 1 症例. *麻酔* 2006; 55: 188-192.
 6. 宮田茂樹、今中秀光：ヘパリン起因性血小板減少症. 図説 血栓・止血・血管学 一瀬白帝 編 中外医学社 2005; 255-263.
 7. 宮田茂樹、山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts ver. 3 坂田洋一、小澤敬也 編 医歯薬出版株式会社 2005; 778-781.
 8. 宮田茂樹：心臓外科における輸血. 外科. 2005; 67: 313-318.
 9. 宮田茂樹：自己血輸血と血液準備. 新 心臓血管外科管理ハンドブック 国立循環器病センター心臓血管外科部門編 南江堂 2005; 5-8.
 10. 宮田茂樹、亀井政孝：術後出血と管理 輸血. 新心臓血管外科管理ハンドブック 国立循環器病センター心臓血管外科部門編 南江堂 2005; 81-83
 11. 宮田茂樹：凝固管理. 新心臓血管外科管理ハンドブック 国立循環器病センター心臓血管外科部門編 南江堂 2005; 113-117.
 12. 宮田茂樹：抗血小板療法中の患者の緊急手術に対する止血対策はどのようにしたらよいでしょうか. *血栓と循環*. 2005; 13: 321-324.
 13. 山本晴子、宮田茂樹：アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する治療. *薬局*. 2005; 56: 2585-2592.
2. 学会発表

1. Miyata S., Kamei M. The prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in cardiovascular patients in Japan. The Japanese and Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis Joint Symposium. Fukuoka, Japan. 2005.
2. Miyata S., Kamei M. Developing and implementing local guidelines for appropriate and safe clinical blood transfusion (based on actual experiences). WHO Workshop on Appropriate and Safe Clinical Blood Transfusion. Macao, China, 2005.
3. Miyata S., Kamei M. Effective interventions in changing the prescribing habit of blood transfusion (based on local experiences). WHO Workshop on Appropriate and Safe Clinical Blood Transfusion. Macao, China, 2005.
4. Miyata S. Improving safety of bedside transfusion practice-Network computer-assisted transfusion management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside-. Workshop on Appropriate and Safe Clinical Blood Transfusion. Macao, China, 2005.
5. Miyata S., Okazaki H., Juji T. Developing haemovigilance programme: experiences in Japan-Especially for Transfusion-related Acute Lung Injury-. Workshop on Appropriate and Safe Clinical Blood Transfusion. Macao, China, 2005.
6. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S., Kato H, Tomiyama Y, Miyata T. Generation and Characterization of ADAMTS13-Deficient Mice. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXth Congress, Sydney, Australia, 2005.
7. Kato H., Kashiwagi H., Shiraga M., Tadokoro S, Kamae T., Ujiie H., Honda S., Miyata S., Yamamoto J., Kurata Y, Funahashi T., Shimomura I., Tomiyama Y., Kanakura Y. Enhanced platelet aggregation and thrombogenic tendency in adiponectin-deficient mice. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXth Congress, Sydney, Australia, 2005.
8. 宮田茂樹、今中秀光：ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia : HIT)－血栓塞栓症を引き起こす隠れた疾患として－第32回日本集中治療医学会学術集会、東京、2005
9. 宮田茂樹、亀井政孝：心臓血管外科手術における自己血輸血の適応とその評価。第18回自己血輸血学会学術総会、久留米、2005.