

10. 宮田茂樹：手術時における輸血管理. 第 54 回日本医学検査学会、京都、2005.
 11. 宮田茂樹、今中秀光：血栓塞栓症を引き起こす隠れた疾患群-ヘパリン起因性血小板減少症を中心に-第 14 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会、東京、2005.
 12. 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症は日本において本当に存在する？第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2005.
 13. 宮田茂樹：安全で適正な心臓血管外科周術期輸血管理についての検討、第 58 回日本胸部外科学会定期学術集会、岡山、2005.
 14. 宮田茂樹：血小板保存期間と血小板機能. 第 29 回日本血液事業学会. 仙台、2005.
 15. 宮田茂樹：緊急時対応を含んだ適正で安全な輸血療法を支援する輸血管理システムの運用. 第 33 回日本救急医学会総会、埼玉、2005.
 16. 宮田茂樹：Advanced Information Technology を用いた輸血管理システムは輸血過誤防止に対して本当に有効？第 12 回日本輸血学会秋季シンポジウム、埼玉、2005.
 17. 宮田茂樹：“使用指針”の限界－血液製剤ならびに血漿分画製剤－. 第 25 回日本臨床麻酔学会総会、大阪、2005.
 18. 今林徹、亀井政孝、康雅博、宮田茂樹、山本賢、河合健、佐野隆宏、小林順二郎、畔政和：心拍動下冠動脈バイパス術症例では術前貯血式自己血貯血は無輸血率に影響しない. 第 53 回日本輸血学会総会、東京、2005.
 19. 今林徹、亀井政孝、宮田茂樹、山本賢、河合健、佐野隆宏、八木原俊克、畔政和：ファロー四徴症修復術における人工心肺中最低ヘモグロビン値の術後 30 日間死亡率および合併症発症率に与える影響. 第 53 回日本輸血学会総会、東京、2005.
 20. 坂野史明、小亀浩市、奥田智彦、本田繁則、宮田茂樹、加藤恒、富山佳昭、宮田敏行：ADAMTS13 欠損マウスにおけるずり応力下壁血小板凝集の亢進 第 3 回血液血管オルビス、東京、2005.
 21. 坂野史明、小亀浩市、奥田智彦、本田繁則、宮田茂樹、加藤恒、富山佳昭、宮田敏行：ADAMTS13 欠損マウスにおける血流下血栓形成の亢進. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2005.
- 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

虚血性脳血管障害患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長
研究協力者 大坪 亮一 国立循環器病センター内科脳血管部門 医師

研究要旨

国立循環器病センター内科脳血管部門に平成 17 年の 1 年間に入院した虚血性脳血管障害患者 796 名を対象に、アスピリンレジスタンスの実態解明を目的とする ProGEAR 研究の登録基準のうち、主要と思われる以下の項目を満たす患者数を調べた。すなわち、1) 最終イベントから 2 年以内、2) 心房細動など塞栓源心疾患がなくワルファリンが投与されていない、3) 登録時年齢 20 歳以上、4) modified Rankin scale が 4 未満の計 4 項目である。登録基準を満たす患者は 324 名であった。当科での目標登録数は 200 であり、外来通院中の患者からも登録が見込まれるので、目標数達成は可能と考えられた。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群が、数%から 20%以上存在するとの報告がある。これをアスピリンレジスタンス (aspirin resistance) と呼ぶ。アスピリンレジスタンスの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義、ならびにその原因について、未だ明確にされていない。

本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する 2 次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後な

らびに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート研究を計画した。我々は、内科脳血管部門への入院患者のどれくらいが、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「症例の選択基準」および「症例の除外基準」に該当するかを検討した。

B. 研究方法

対象は、国立循環器病センター内科脳血管部門に、平成 17 年 1 月 1 日から平成 17 年 12 月 31 日までの 1 年間に入院した患者 1648 名である。

ProGEAR study の症例の選択基準を、下記に示す。

以下の基準の全てを満たす症例

- 1) 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用患者
☆服薬開始後 28 日以上
☆最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内
（可能な限り最終イベントから 6 ヶ月以内にエントリーする。）
☆他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。
- 2) 登録時年齢 20 歳以上
- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者
注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

以下の除外基準に 1 つでも該当する症例は除外とする

- 1) 悪性腫瘍のある患者、あるいはその疑いのある患者
- 2) 3 ヶ月以内の血小板数が 10 万/ μ l 以下もしくは 45 万/ μ l 以上の患者
- 3) 先天性出血性素因のある患者
- 4) 心房細動のある患者
- 5) 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
- 6) 登録 2 週間前から登録までにヘパリン（低分子ヘパリン）、ダナパロイド等の抗凝固薬の投与を受けた患者

- 7) Modified Rankin scale 4 以上（中等度から重度の障害：援助なしでは歩行できず、身の回りのこともできない）の患者

（倫理面での配慮） ProGEAR 研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会で審議され承認を受けた。ProGEAR 研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

平成 17 年の 1 年間に国立循環器病センター内科脳血管部門に入院した患者 1648 名のうち、虚血性脳血管障害のため入院したものは 796 名であった。このうち「選択基準」および「除外基準」の中から次の 4 項目、1) 最終イベントから 2 年以内、2) 心房細動など塞栓源心疾患がなく、ワルファリンが投与されていない、3) 登録時年齢 20 歳以上、4) modified Rankin scale (mRS) が 4 未満の患者を選択すると、324 名の患者が該当することが判明した。

この 324 名の患者背景因子は以下の通りである。すなわち、年齢は 65 ± 13 歳で、男性が 70% を占めていた。発症から入院までの日数は 0 日～676 日で、中央値は 2 日であった。診断は、一過性脳虚血発作が 15%、脳梗塞が 85% であった。退院時の mRS は中央値が 1 であった。

今後これらの患者に、同意説明を行い、書面による同意を得た上で ProGEAR study に登録を行う予定である。その上で、2 年間のイベント（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)を追跡するとともにアスピリン抵抗性のマーカーとして、凝集能検査、トロンボキサン、ずり応力の測定を行う予定である。

D. 考察

脳梗塞や心筋梗塞の2次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらずイベントを発症する場合が見られる。このようなアスピリンレジスタンスの実態を解明する目的で、多施設共同前向き研究であるProGEAR研究を開始した。

アスピリンの効果を明確にするため、他の抗血小板薬やワルファリンを服用していない患者だけを本研究の対象者とした。また、対象者は、最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内の患者とした。可能な限り最終イベントから6ヶ月以内に登録し、追跡期間中のイベントの有無を調べるものである。このように、本ProGEAR研究の症例選択基準はかなり厳密であるため、十分な登録数が見込まれるかどうかの懸念があった。そこで、国立循環器病センター内科脳血管部門の患者を対象に、「研究結果」の項に示した4項目を用いてスクリーニングを行った。その結果、虚血性脳血管障害患者324名が、基準に合致することが判明した。スクリーニングに用いた項目は、プロトコールで定める「選択基準」と「除外基準」の一部であるため、実際に登録できる患者数は、これより減ると予想される。しかし、4項目でのスクリーニングにより、300名を超える患者が選ばれ

たことは、対象となる患者が十分に存在することを示したといえよう。当科ではProGEAR研究の目標登録数を200としている。外来通院中の患者からもProGEAR研究の「登録基準」を満たすものの追加が見込まれるので、目標数を達成できると推測された。

E. 結論

国立循環器病センター内科脳血管部門に1年間に入院した患者を対象に、ProGEAR研究の選択基準のうちの4項目を用いてスクリーニングを行ったところ、324名の患者が基準に合致した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Yasaka M, Ikeno K, Otsubo R, Oe H, Nagano K, Minematsu K: Right to left shunt evaluated at the aortic arch by contrast-enhanced transesophageal echocardiography. *J Ultrasound Med* 24: 155-159, 2005
2. Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K: Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 44: 434-438, 2005

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

急性冠症候群患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究

分担研究者 北風 政史 国立循環器病センター心臓内科 部長
研究協力者 金 智隆 国立循環器病センター心臓内科 医師

研究要旨

国立循環器病センターで急性冠症候群を示す 350 名の患者から、ProGEAR 研究の登録基準として、1) 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用患者（服薬開始後 28 日以上）、2) 最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢 20 歳以上、でスクリーニングしたところ、11 名が登録対象者であった。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群が、数%から 20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する二次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後ならびに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同前向きコホート研究を計画した。私達は、「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」のプロトコルで定義した、「症例の選択基準」および「症例の除外基準」を満たす患者を検索し、どれくらいの患者数の同意が取得可能かを検討した。

B. 研究方法

対象者は、国立循環器病センターで急性冠症候群を示す 350 名の患者である。ProGEAR study の症例の選択基準は、以下の基準の全てを満たすものとする。

1) 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用患者

☆服薬開始後 28 日以上

☆最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内

（可能な限り最終イベントから 6

ヶ月以内にエントリーする。)

☆他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。

- 2) 登録時年齢 20 歳以上
- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者

注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準は、以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とする。

- 1) 悪性腫瘍のある患者、あるいはその疑いのある患者
- 2) 3 ヶ月以内の血小板数が 10 万/ μ l 以下もしくは 45 万/ μ l 以上の患者
- 3) 先天性出血性素因のある患者
- 4) 心房細動のある患者
- 5) 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
- 6) 登録 2 週間前から登録までにヘパリン (低分子ヘパリン)、ダナパロイド等の抗凝固薬の投与を受けた患者
- 7) Modified Rankin scale 4 以上 (中等度から重度の障害: 援助なしでは歩行できず、身の回りのこともできない) の患者

(倫理面での配慮) ProGEAR 研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会にて審議され承認を受けた。ProGEAR 研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

国立循環器病センターで急性冠症候群を示す 350 名の患者から、ProGEAR 研究の登録基準として、1) 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用患者 (服薬開始後 28 日以上)、2) 最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢 20 歳以上、でスクリーニングしたところ、11 名が登録対象者であった。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の 2 次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらず、イベントを発症する場合が見られる。このようなアスピリンレジスタンスの実態を解明する目的で、多施設共同前向き研究である ProGEAR 研究を開始した。

アスピリンの効果を明確にするため、他の抗血小板薬やワルファリンを服用していない患者だけを本研究の対象者とした。また、対象者は、最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内の患者とした。可能な限り最終イベントから 6 ヶ月以内に登録し、追跡期間中のイベントの有無を調べるものである。このように、本 ProGEAR 研究の症例選択基準はかなり厳密であるため、十分な登録数が見込まれるかどうかの懸念があった。そこで、国立循環器病センターの急性冠症候群患者、350 名を対象に、登録対象者をスクリーニングしたところ、11 名が登録対象者であった。当診療科で少なくとも 11 名の登録が可能と考えられ、ProGEAR 研究への登録が見込まれることが判明した。

E. 結論

国立循環器病センターの ProGEAR 研

究の登録対象者をスクリーニングした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

Laboratory aspirin resistance の定義に関する研究

分担研究者 長東 一行 国立循環器病センター脳血管内科 医長

研究要旨

Laboratory aspirin resistance の定義はまだ確定したものが無く、血小板凝集能、血中 Thromboxane B₂ (TXB₂)、尿中 Thromboxane 代謝産物など様々な検査がそれぞれの研究で独自に用いられている。今回 ProGEAR 研究のプロトコールの作成にあたり、臨床的アスピリン抵抗性の疑われた脳梗塞患者、健常者での血小板凝集能および健常者での血中 TXB₂、尿中 Thromboxane 代謝産物について検討した。その結果臨床的アスピリン抵抗性を示した脳梗塞患者ではコラーゲン凝集の平均が 54%で、アラキドン酸凝集で 20%以上の凝集を示した症例が 2 例存在した。一方健常者ではアスピリン内服後のアラキドン酸凝集は全例 10%以下に抑制され、コラーゲン凝集の平均値は 53%であった。また健常者の血中 TXB₂ 産制量、尿中 Thromboxane 代謝産物は、アスピリンの内服により確実に抑制された。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群が、数%から 20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する 2 次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジ

スタンスの発症頻度、予後ならびに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート研究を計画した。

今回は、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」のプロトコール作成にあたり、臨床的アスピリン抵抗性を示した脳梗塞患者および健常者において血小板凝集能を測定し、検査上のアスピリン抵抗性を定義する上で至適な凝集惹起物質の種類と濃度につ

いて検討した。また健常者でのアスピリン 100mg 内服前後での TXB2 産生量、尿中に排出される Thromboxane 代謝産物である尿中 11-dehydro thromboxane B2 濃度 (11DTXB2) を測定した。

B. 研究方法

対象者は、国立循環器病センターSCU に入院した脳梗塞症例で、アスピリン内服中にもかかわらず脳梗塞を発症した6例を臨床的アスピリン抵抗性患者として、血小板凝集能を計測した。また対照として健常者4名においてアスピリン 100mg 服用前後で血小板凝集能、TXB2 産生量、11DTXB2 濃度を計測した。血小板凝集能は凝集惹起物質としてアラキドン酸 (0.3, 0.5mg/ml) とコラーゲン (1.0, 2.0, 4.0ug/ml) を用いた。TXB2 産生量は 37 度 C で 1 時間 incubate した血清中の TXB2 濃度を測定し、尿中 11DTXB2 は尿中クレアチニン濃度で補正した。

C. 研究結果

表 1 に臨床的にアスピリン抵抗性が疑われた症例の血小板凝集能の結果を示す。症例 1 と 2 ではアスピリン内服中にも関わらず、アラキドン酸凝集で 20%以上の凝集が認められた。またコラーゲン凝集 (2.0um/ml) の平均は 53%であった。

表 2 に健常者でのアスピリン投与前後の血小板凝集能の結果を示す。アラキドン酸凝集はアスピリン内服後全例 6%以下に抑制され、コラーゲン凝集は 1.0ug/ml の濃度で平均 80.5%から 53.8%

と明らかな抑制が見られたが、4.0ug/ml の濃度ではあまり抑制効果が認められなかった。

表 3 に健常者のアスピリン投与前後の TXB2 産生量と尿中 11-DTxB2 濃度を示す。TXB2 産生量はアスピリン 100mg の内服で著明に抑制された。尿中 11DTXB2 は健常者 3 例中 1 例は生データのままでアスピリン服用前後の濃度に変化が認められなかったが、尿中クレアチニンで補正するとアスピリン後の濃度は低下した。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の 2 次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらず、イベントを発症する場合が見られる。このようなアスピリンレジスタンスの実態を解明する目的で、多施設共同前向き研究である ProGEAR 研究を開始した。

アスピリン抵抗性の定義はまだ確立したものがなく、プロトコール作成にあたって本研究での定義を規定する必要があった。従来の報告を調査したところ、血小板凝集能、血中 TXB2 産生量、尿中 TX 代謝産物で評価しているものが最も多かった。血小板凝集能は凝集惹起物質として ADP、コラーゲン、アラキドン酸が用いられている報告が多かったが、臨床的にアスピリンの効果をコラーゲン凝集で評価することが多いこと、アラキドン酸凝集はアスピリンの効果を最も直接的に評価できることから、この 2 者を凝集惹

起物質に選択した。アラキドン酸の濃度は0.3mg/mlと0.5mg/mlを試したところ、臨床的アスピリン抵抗性の疑われた症例6例中2例で両濃度とも20%以上の凝集が認められた。一方健常例では4例ともアスピリン投与後、両濃度ともに著明に抑制されたため、この濃度を採用することとした。またコラーゲン凝集では1.0, 2.0, 4.0ug/mlの3濃度を臨床的アスピリン抵抗性の疑われた症例と健常例で試みた。その結果、1.0ug/mlのコラーゲンをを用いた場合、健常者のアスピリンの影響が明らかとなった。

血中TXB2産生量と尿中11DTXB2濃度は健常者のアスピリン投与前後でのデータのみであるが、投与前の値はばらつくものの、アスピリン投与後の値は全例同程度にまで抑制された。

E. 結論

Laboratory aspirin resistance の定義を決めるため、preliminary に血小板凝集能、血中TXB2産生量、尿中11DTXB2の測定を行い、アスピリンの効果判定に適することを確認できたため、これらのマーカーを利用することに決定した。凝集惹起物質にはコラーゲン1.0, 4.0ug/mlとアラキドン酸0.3, 0.5mg/mlを用いることにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 24(4): 469-474. 2005.
2. Isa K, Yasaka M, Kimura K, Nagatsuka K, Minematsu K. Isa. Transoral carotid ultrasonography for evaluating internal carotid artery occlusion. *Intern Med.* 44(6): 567-571. 2005.
3. Saito K, Kimura K, Nagatsuka K, Nagano K, Minematsu K, Ueno S, Naritomi H. Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography. *Stroke.* 35(5): 1068-1072. 2004.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 アスピリン抵抗性の疑われた症例での血小板凝集能

	Col1.0 ug/ml	Col2.0 ug/ml	Col4.0 ug/ml	AA 0.3 mg/ml	AA 0.5 mg/ml
1		59	89	39	35
2		28	29	20	20
4		61		6	
3		67		6	
5		57		2	
6	37		67	4	4

表2 健常者でのアスピリン服用前後の血小板凝集能

	Collagen 1.0	Collagen 4.0	AA 0.3	AA 05	comments
1	75	79	78	81	before
	64	87	5	6	after
2	80	81	78	79	before
	68	81	2	2	after
3	83	83	77	76	before
	35	78	2	2	after
4	84	89	91	91	before
	48	78	2	2	after

表3 健常者でのアスピリン服用前後のTXB2産生能と尿中11DTXB2

	TXB2産生能 (ng/ml)	尿中11DTXB2 (pg/ml)	尿中11DTXB2 ng/(mmolCrea)	アスピリン内服
1	33000	1700	210.2	before
	200	780	61.2	after
2	100000	1900	108.1	before
	15000	1300	60.3	after
3	120000	590	63.8	before
	21000	590	39.2	after

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

急性心筋梗塞患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究

分担研究者 宮崎 俊一 国立循環器病センター心臓内科 医長
研究協力者 川村 淳 国立循環器病センター心臓内科 医員

研究要旨

国立循環器病センターCCUに平成16年1月5日から平成17年11月15日
日間までの期間（約22ヶ月間）に入院した急性心筋梗塞患者315名、およ
び不安定狭心症の患者355名を対象に、アスピリンレジスタンスの実態解
明を目的とするProGEAR研究の登録基準のうち、以下の3項目を満たす
患者数を調べた。スクリーニングに用いた基準は、1) 最終イベントから2
年以内、2) アスピリン投与をうけ他の抗血小板薬は投薬をうけていない、
3) 血小板数が10万-45万/ μ lの範囲、である。登録基準を満たす患者は、
それぞれ90名と106名であった。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群
が、数%から20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに
感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いと報告さ
れている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原
因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群
に対する2次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピ
リンレジスタンスの発症頻度、予後なら

びに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート
研究を計画した。我々は、**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」の「症例の選
択基準」および「症例の除外基準」のな
かの3項目に、CCUの患者がどれくら
い該当するかを検討した。

B. 研究方法

対象者は、国立循環器病センター
CCUに、平成16年1月5日から平成

17年11月15日までの期間に入院した急性心筋梗塞患者315名、および不安定狭心症の患者355名とした。ProGEAR studyの症例の選択基準は、下記に示す。

以下の基準の全てを満たす症例

1) 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用患者

☆服薬開始後28日以上

☆最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内

（可能な限り最終イベントから6ヶ月以内にエントリーする。）

☆他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。

2) 登録時年齢20歳以上

3) 患者自身により文書により同意を得られた患者

注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準は、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする

1) 悪性腫瘍のある患者、あるいはその疑いのある患者

2) 3ヶ月以内の血小板数が10万/ μ l以下もしくは45万/ μ l以上の患者

3) 先天性出血性素因のある患者

4) 心房細動のある患者

5) 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

6) 登録2週間前から登録までにヘパリン（低分子ヘパリン）、ダナパロイド等の抗凝固薬の投与を受けた患者

7) Modified Rankin scale 4以上（中等度から重度の障害：援助なしでは歩行できず、身の回りのこともできない）の患者

（倫理面での配慮） ProGEAR研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会で審議され承認を受けた。ProGEAR研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

平成16年1月5日から平成17年11月15日の間に国立循環器病センターCCUに入院した患者のうち、急性心筋梗塞の患者は315名であった。このうち「選択基準」および「除外基準」のなから次の3項目、1) 最終イベントから2年以内、2) 外来でアスピリン単独投与を受けている者、3) 末梢血液検査で血小板数が10万/ μ l以上、45万/ μ l以下である者、を選ぶと、90名の患者が該当することが判明した。

対象とする期間の不安定狭心症の患者数は355名であった。このうち、上記の3つの選択基準に合致する患者は、106名であった。今後これら患者に、同意説明を行い、同意を得た上でProGEAR studyに登録を行う予定である。その上で、2年間のイベント（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)を追跡するとともにアスピリン抵抗性のマーカーとして、凝集能検査、トロンボキサン、ずり応力の測定を行う予定である。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の2次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらず、イベントを発症する場合が見られる。このようなアスピリンレジスタンスの実態を解明する目的で、多施設共同前向き研究である ProGEAR 研究を開始した。

アスピリンの効果を明確にするため、他の抗血小板薬やワルファリンを服用していない患者だけを本研究の対象者とした。また、対象者は、最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内の患者とした。可能な限り最終イベントから6ヶ月以内に登録し、追跡期間中のイベントの有無を調べるものである。このように、本 ProGEAR 研究の症例選択基準はかなり厳密であるため、十分な登録数が見込まれるかどうかの懸念があった。そこで、国立循環器病センターCCUの患者を対象に、「研究結果」の項に示した3項目を用いてスクリーニングを行った。その結果、急性心筋梗塞患者で90名、不安定狭心症患者で106名が、基準に合致することが判明した。スクリーニングに用いた項目は、プロトコールで定める「選択基準」と「除

外基準」の一部であるため、実際に登録できる患者数は、これより減ると予想される。しかし、3項目でのスクリーニングにより、約200名の患者が選ばれたことは、対象となる患者が十分に存在することを示したといえよう。当センターでの ProGEAR 研究の目標登録数を350としている。国立循環器病センターCCUの年間患者数は500例であり、今後、ProGEAR 研究の「登録基準」を満たす患者の追加が見込まれるので、目標数を達成できると考えた。

E. 結論

国立循環器病センターCCUの約22ヶ月間の患者を対象に、ProGEAR 研究の選択基準のうちの3項目を用いてスクリーニングを行ったところ、196名の患者が基準に合致した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, Sasako Y, Nakatani T, Nonogi H, Miyazaki S: Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 26(20) 2185-2192. 2005.

2.学会発表

Kataoka Y, Yasuda S, Takeno M, Miyamoto S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S: An association between proteinuria and coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose tolerance. *J Am Coll Cardiol* 45:434A, 2005. (Abstract)

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

ProGEAR study 研究計画作成に関する研究

分担研究者 嘉田 晃子 国立循環器病センター研究所病因部臨床病理研究室

研究要旨

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を多施設共同研究として実施するために、統計の立場から計画時より研究に参画し、研究計画書を作成した。また、研究の質を確保するための実施体制の整備等を行った。

A. 研究目的

脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する2次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後ならびに遺伝子背景を明らかにするため、多施設共同プロスペクティブコホート研究の計画書を作成し、研究の質を確保するための実施体制の整備等を行う。

B. 研究方法

アスピリンレジスタンスに関する情報、文献等を調査、検討し、研究計画書を作成する。また、個人情報保護、遺伝子データの取り扱いに留意しながら、開発業務受託機関と協力し、品質管理を行うために必要な実施体制の整備を行う。

C. 研究結果

ProGEAR 研究を以下のように計画し

た。

対象：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20歳以上の者

研究デザイン：多施設共同前向きコホート研究

評価項目：1)主要評価項目；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、2)副次的評価項目；臨床的アスピリンレジスタンス、診断学的アスピリンレジスタンス（①血小板凝集計による診断、②COX1機能測定による診断、③ざり応力測定系による診断）、3)遺伝子解析項目；①受容体（GPIIb/IIIa, collagen receptor, thromboxane receptor など）、②酵素（COX-1, COX-2, thromboxane A2 synthase など）、③DNA マイクロアレイ

に含まれる全染色体領域における 50 万箇所程度の SNP

観察期間：2 年間

1)統計解析

①臨床的アスピリンレジスタンスに対して、診断学的アスピリンレジスタンスの 3 項目ならびに観察項目が危険因子となるかどうかの評価、②診断学的アスピリンレジスタンスの 3 項目それぞれに対する観察項目のリスク因子としての関与の検討、③臨床的アスピリンレジスタンスならびに診断学的アスピリンレジスタンスの 3 項目それぞれに対する候補遺伝子における SNP との相関の検討

2)研究実施期間と目標症例数

登録期間を 2005 年 11 月～2006 年 10 月、最終患者追跡完了を 2008 年 10 月とした。アスピリン服用時の 2 年間の follow up で全イベントの発症割合は 10%、アスピリンレジスタンス群は対象集団で 20% 存在、通常服用群に比べアスピリンレジスタンス群は、イベント発症割合が通常より 2 倍リスクが高い 20%であると仮定する。 α エラー (両側) を 5%、精度を 20%、予想される脱落の割合を 20%と仮定し、データの欠測を 10%程度考慮すると、988 名必要となることから、1 年間で 1000 例の登録を目標とした。

3)データマネジメント業務を株式会社日本アルトマークに委託した。登録およびデータ管理システムの構築を行い、運用を開始した。個人情報保護、匿名化、遺

伝子データの取扱い等について、中央事務局、株式会社日本アルトマーク、多施設間の調整を行った。

D. 考察

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を多施設共同研究として実施するために、研究計画書を作成し、研究の質を確保するための実施体制の整備等を行った。今後は、研究の進捗管理を十分に行い、効率よく質の確保をするため方策を検討しながら運用していく予定である。

E. 結論

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を多施設共同研究として実施するために、研究計画書を作成し、研究の質を確保するための実施体制の整備等を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 発表論文

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

分担研究者 内山 真一郎 東京女子医科大学神経内科
研究協力者 山崎 昌子 東京女子医科大学神経内科

研究要旨

2次予防としてアスピリン投与を受けている患者群におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、ならびに遺伝子背景を明らかにするため、多施設共同前向きコホート研究に参加した。共通プロトコールの作成に参画し、当施設の倫理審査委員会にて研究計画の審査を受けるとともに、これまで東京女子医科大学神経内科で行われた血小板凝集能検査の結果を用いてアスピリンレジスタンスについて検討した。

A. 研究目的

脳梗塞の再発予防には抗血小板薬が投与され、その第一選択はアスピリンであるが、アスピリンによる血管イベント低減効果は25%程度とその効果は限定的である。近年、このアスピリンの効果の限界が「アスピリンレジスタンス」として注目されている。アスピリンレジスタンスの定義は未だ定まっていないものの、一般的にはアスピリンによる血小板活性化の抑制がみられないため血管イベントが予防できない状態と考えられている。今年度は、血小板凝集能からアスピリンレジスタンスを定義し、その頻度およびアスピリン投与量や危険因子との比較を行うことにより、アスピリンレジスタンスへの寄与因子を検討

した。

B. 研究方法

対象は、東京女子医科大学神経内科で脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）と診断され、アスピリンを単独で投与され、比濁法による血小板凝集能検査を施行された857例である。アスピリンレジスタンスはアラキドン酸（AA）凝集により以下のように定義した。アスピリン内服にもかかわらず1mMのAAにより完全に凝集が惹起されるものをcomplete resistance、1mMのAAでは凝集がわずかに認められるものの1mM未満のAAでは凝集が惹起されないものをpartial resistanceと定義した。このアスピリンレジスタンスの頻度、アスピリ

ンの投与量や危険因子の数による比較、および ADP や血小板活性化因子 (PAF) 刺激による血小板凝集との比較を行った。

C. 研究結果

857 例中、AA 凝集の抑制が欠如している complete resistance は 35 例 (4.1%)、AA 凝集抑制が不十分な partial resistance は 75 例 (8.8%) であり、アスピリンレジスタンスは 13.1% の症例に認められた。

アスピリン投与量との比較では、80mg 以上のアスピリンを投与されている症例よりも 80mg 未満のアスピリンを投与されている症例において partial resistance が高率に認められた。

危険因子による検討では、高血圧・糖尿病・高脂血症の危険因子を 3 つとも合併している症例において、危険因子が 2 つ以下の症例よりも complete resistance が高率な傾向が認められた。

ADP および PAF 刺激による血小板凝集能との比較では、これらの血小板凝集能の亢進とアスピリンレジスタンスに有意な相関が認められた。

D. 考察

今年度の検討からは、アスピリンレジスタンスが 10% 程度存在する可能性が示唆された。アスピリンレジスタンスへの寄与因子としては、アスピリンの投与量不足、危険因子の重複、TXA₂ 以外の経路による血小板の活性化の可能性が示唆された。また、「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) の研究計画を東京女子医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会に申請しており、承認後にこの多施設共同前向きコホート研究に参加することにより、アスピリンの有効性を損なう恐れのあるアスピリンレジスタンスの遺伝子背景も含めた実態解明を目指していく。

E. 結論

東京女子医科大学神経内科においてアスピリンレジスタンスの頻度や寄与因子の検討を行い報告するとともに、アスピリンの有効性を損なう恐れのあるアスピリンレジスタンスの実態解明を目指した多施設共同前向きコホート研究に参加し、研究環境を整備した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, Kimura Y, Iwata M: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 21(suppl 1) 7-16. 2006.

2. Uchiyama S: Impact of metabolic syndrome as a risk factor for atherothrombotic stroke. *Int Med.* 44(10) 1021-1022. 2005.

3. Yamazaki M, Uchiyama S, Xiong Y, Nakano T, Nakamura T, Iwata M: Effect of remnant-like particle on shear-induced platelet activation and its inhibition by antiplatelet agents. *Thromb Res.* 115(3) 211-218. 2005.
4. Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, Miyazaki K, Tsutsumi Y, Yamazaki M, Iwata M: Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Cerebrovasc Dis.* 19(6) 384-390. 2005.
5. Suzuki M, Tsutsumi Y, Uchiyama S, Iwata M: Carotid ultrasonographic appearance of the rupture of an unstable atheromatous plaque in patients with acute ischemic stroke. *Int Med.* 44(12) 1320-1321. 2005.
6. Ito K, Watanabe H, Iwata M, Sasaki S, Uchiyama S: Model specification and testing of outcome indicators used for assessment of healthcare service for home-care neurology. *J Tokyo Women's Medical University.* 75(12) 489-504. 2005.

2. 学会発表

Uchiyama S, Yamazaki M, Iwata M: Prevalence of and factors for biological aspirin resistance in patients with suspected of Ischemic Stroke or TIA. XVIIIth World Congress of Neurology, Sydney, 2005

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし